

表 2. 治験推進研究事業

治験薬	対象疾患名	年度月														
		15	16		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
メシル酸イマチニブ	再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫														↑	↑
クエン酸フェンタニル	新生児及び小児の全身麻酔の補助															
アルガトロバン	ヘパリン起因性血小板減少症															
フェノバルビタールナトリウム	新生児けいれん															
塩酸イリノテカン	難治性小児悪性固形腫瘍															
タクロリムス水和物	多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎															
塩酸ベプリジル	持続性心房細動															
酢酸リュープロレリン	球脊髄性筋萎縮症															
テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	食道癌															
L-アルギニン	MELAS (脳卒中様症状を主体とするミトコンドリア病の病型)															
沈降不活化インフルエンザワクチン	新型インフルエンザ (H5N1 型)															
メシル酸イマチニブ・ヒドロキシカルバミド	成人膠芽腫															

治験の計画に関する研究 (治験実施計画の作成)  
 治験の調整・管理に関する研究 (治験実施段階の多施設間の調整)

対面助言   
  治験届   
  終了届

出典：日本医師会治験促進センターホームページ

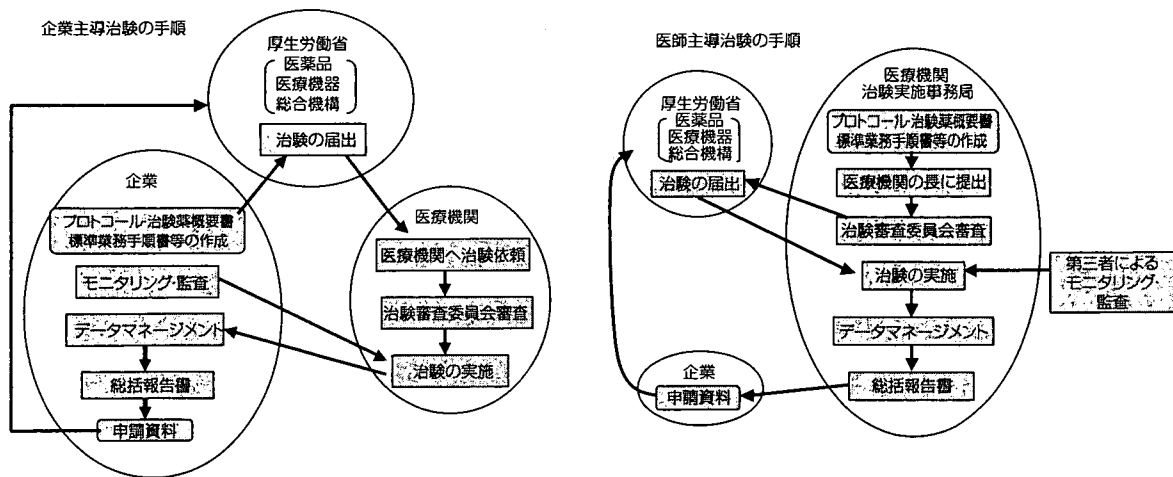
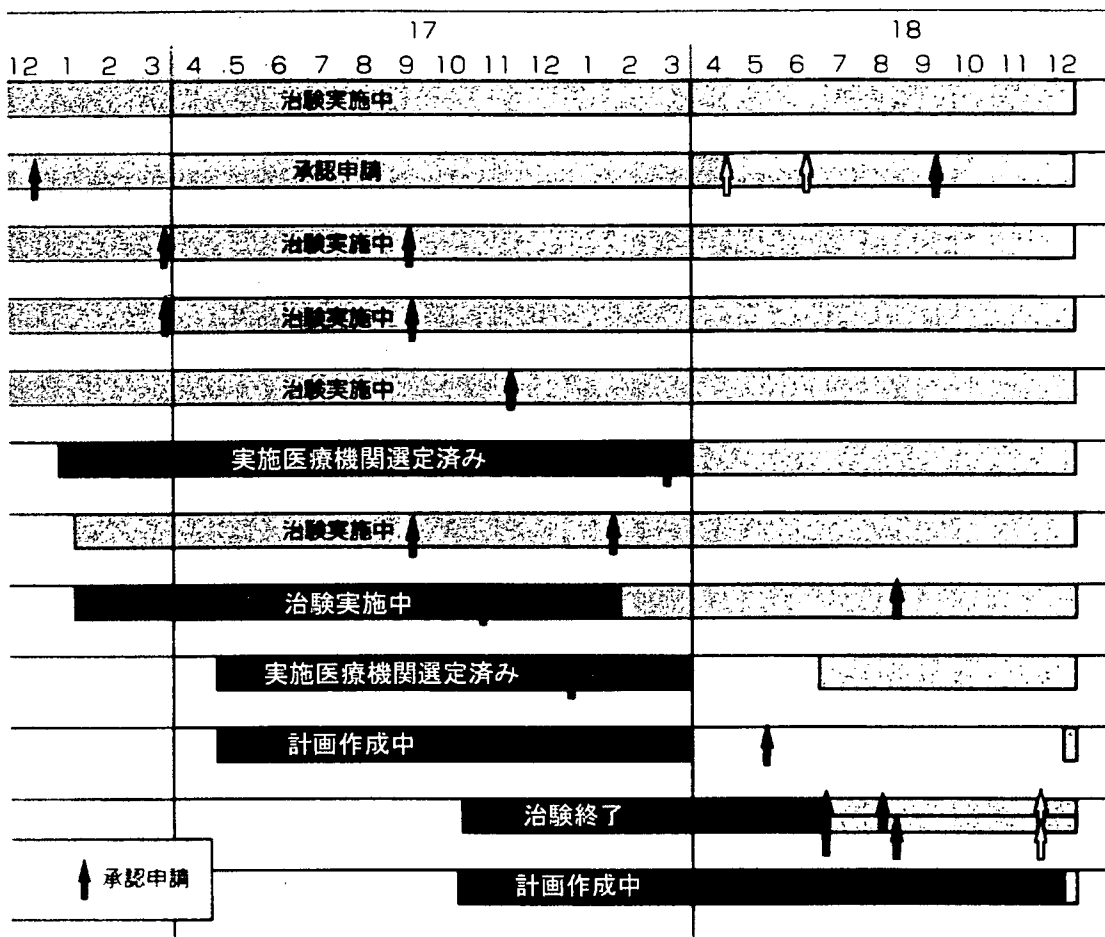


図 1. 企業主導治験の手順, 医師主導治験の手順

での医師主導治験進捗状況



2006年12月26日現在

表 3. 補償と賠償の違い

	補 償	賠 償
解釈	適法行為を前提とする責任	違法行為を前提とする責任
事例	・ 治験薬の副作用等による健康被害	・ 治験実施計画の重大な違反 ・ 診断や処置のミス ・ 治験薬の欠陥などによる健康被害
内容	社会的救済 (医療費、医療手当、補償金)	・ 治療費・逸失利益・葬祭料 ・ 慰謝料

## おわりに

平成 15 年より実施可能となった医師主導治験によって、企業が経済的理由などから開発に逡巡していた適応外使用の臨床評価や新しい治療薬の開発が始まり、既に承認申請されているものもある(表 2)。多くは厚生労働科学研究費補助金などに依存しているが、難病で苦しむ患者を助けたいという医師の熱い思いを治療法に繋

げる道筋はすでにできあがった。企業治験に比べて大変な面はあるが、多くの医師が医師主導治験に参加しわが国の臨床開発力が向上することを祈念している。

## 参考文献

- 1) 臨床試験の ABC, 日本医師会雑誌臨時増刊号 生涯教育シリーズ 71. 高久史磨監修, 岩砂和雄, 他編. 2006.
- 2) 日本医師会治験促進センターホームページ. <http://www.jmacct.med.or.jp/index.html>

連載

臨床研究のあたらしい潮流—わが国発の臨床研究推進に向けて

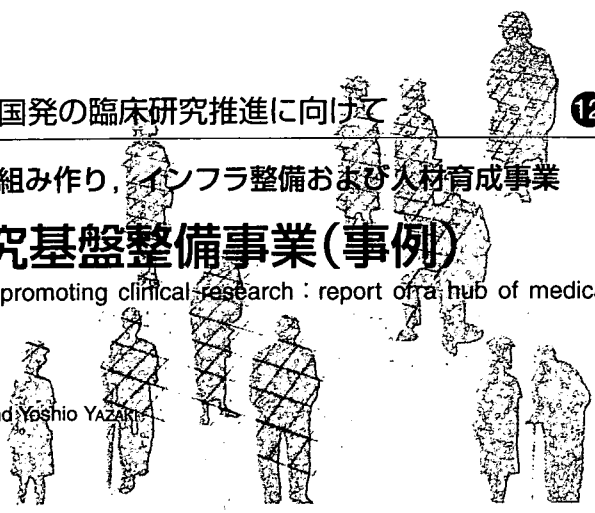
12

●臨床研究推進のための公的研究枠組み作り，インフラ整備および人材育成事業

厚生労働省の臨床研究基盤整備事業(事例)

The MHLW's project to build a basis for promoting clinical research : report on a hub of medical centers

伊藤澄信 矢崎義雄 Suminobu Iro and Yoshio YAZAKI  
 国立病院機構本部



◎本臨床研究基盤整備事業ではデータマネジメントセンターおよび臨床研究支援・教育センターを立ち上げ、国立病院機構独自の EBM 推進のための大規模臨床研究を支援しながら、自らプロトコル作成のできる臨床研究者の養成と EBM 推進のための大規模臨床研究のデータマネジメントができる人材ならびに WEB ベースの症例登録システムの開発をめざしている。

Keywords

臨床研究基盤，国立病院機構，拠点病院，人材育成，データマネジメント

国立病院機構は平成 16 年(2004)度から独立行政法人となった。独立行政法人国立病院機構法の第 13 条は業務内容として、①医療、②医療に関する調査および研究、③医療に関する技術者の研修と規定している。国立病院機構は業務として臨床研究を行う医療機関群であり、8 つの臨床研究センター、49 の臨床研究部ならびに 53 の院内標榜臨床研究部をもつ 146 の病院グループである。

国立病院機構は、ナショナルセンターや臨床研究センターを中心とする政策医療分野のネットワーク研究に加えて政策医療共同研究、多施設共

同研究を実施している。これらの研究を推進するために基礎経費として 6 億 2 千万円の研究助成金(国立病院機構の収益から支出)、23 億 6 千万円の人件費・医療機器整備費、15 億 7 千万円の運営費交付金(研究費)が投入されている。

国の時代に行われた臨床研究は主として運営費交付金で行われてきたが、事務局は研究費の交付事務作業に終始しており、研究計画書作成、臨床研究デザイン、統計処理などに対するアドバイスや症例報告書作成、データマネジメントなどの業務支援が行われてきたとはいいがたい。図 1 に示

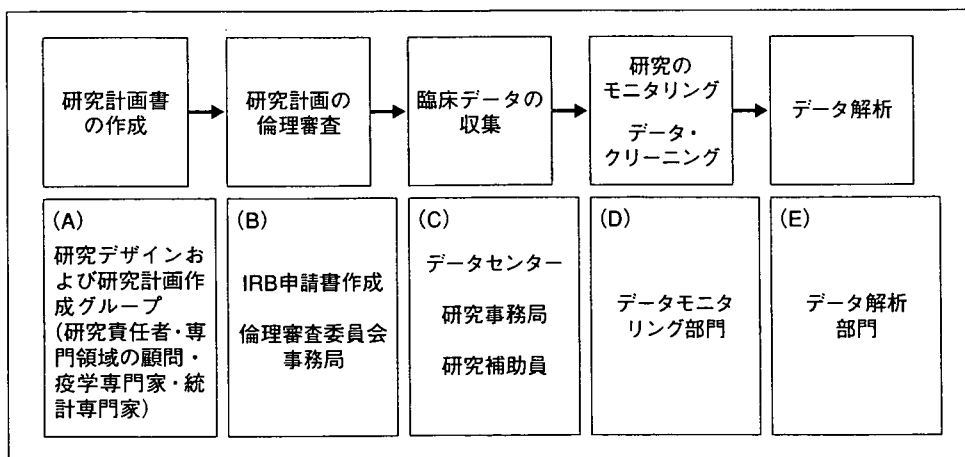


図 1 臨床研究の手順と必要な組織

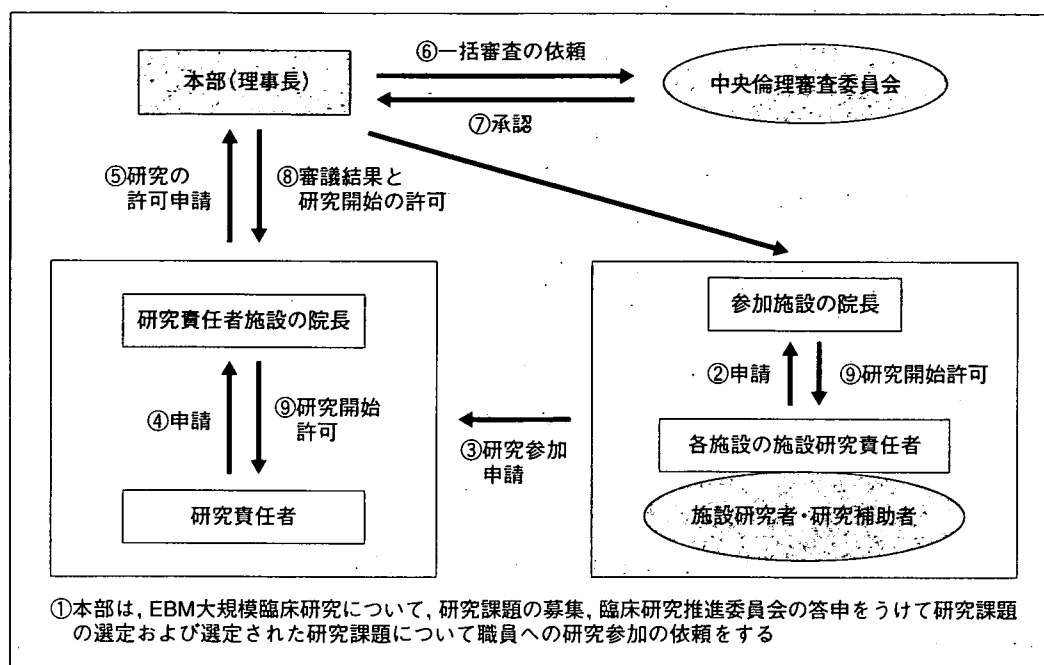


図 2 EBM推進のための大規模臨床研究開始までの進め方

表 1 国立病院機構で行っている EBM 推進のための大規模臨床研究

	研究課題名	主任研究者	登録数
平成16年(2004)度	人工栄養(中心静脈栄養あるいは経管栄養)を行う際の医療行為の安全性、患者予後に関する観察研究<JAPOAN 研究>	東京医療センター 尾藤誠司	548 例
	わが国の高血圧症における原発性アルドステロン症の実態調査研究<PHAS-J 研究>	京都医療センター 成瀬光栄	1,289 例
	抗凝固薬の安全な使用法及びその標準化に関する研究(心房細動による心原性脳塞栓一次予防)<J-NHOAF 研究>	大阪医療センター 是恒之宏	1,581 例
	急性心筋梗塞全国共同悉皆調査による臨床評価指標とその評価<STAMINHO 研究>	大阪医療センター 楠岡英雄	2,239 例
	消化器外科手術の施設間技術評価法の確立<E-PASS 研究>	熊本医療センター 芳賀克夫	3,578 例
平成17年(2005)度	慢性呼吸器疾患における機械的人工呼吸療法の適用基準、安全性、患者予後、QOL、医療経済効果に関する観察研究<JNEPPV 研究>	近畿中央胸部疾患センター 井上義一	13 例
	“EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン”の妥当性に関する臨床的検討<EGGU 研究>	呉医療センター 谷山清己	244 例
	ステロイド療法の安全性の確立に関する研究<J-NHOSAC 研究>	長崎医療センター 右田清志	53 例
	急性腸間膜虚血症の疫学調査<ERAMI-J 研究>	熊本医療センター 芳賀克夫	0 例

登録数は平成 18 年(2006)11 月現在。平成 17 年(2005)度研究は平成 18 年(2006)8 月からデータ収集開始。

すように臨床研究を円滑に行うためには生物統計学的に検討され、文献的にも考察された研究計画書を作成し、症例報告書、同意説明文書を整備し、

倫理審査委員会の審査を受けたいうで臨床データの収集を行う必要がある。これらの業務を行うためには方法論のトレーニングも必要であるし、研

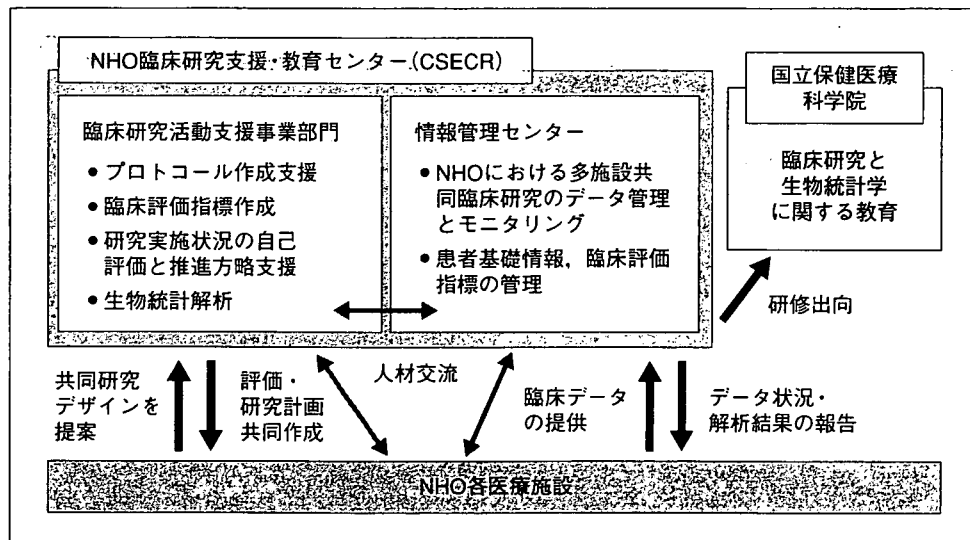


図 3 国立病院機構における臨床研究基盤整備

研究者自身ですべてを行うことは困難である。研究業務をサポートし、得られたデータのクリーニングなどの整理を行う業務を行う人材が必要である。

**EBM推進臨床研究を素材とした研究  
プロトコルブラッシュアップ研修**

平成 16 年(2004)度に独立行政法人化した際、国立病院機構病院のリソースを総動員し、わが国発の臨床研究成績をつくるために機構本部研究課を事務局とする国立病院機構独自の EBM 推進のための大規模臨床研究(以下、EBM 推進臨床研究と略す)を開始した。さらに、治験を含めた臨床研究の実施を円滑にするために治験コーディネーターの増員・研修を行い、現在は 57 施設に 143 名の常勤治験コーディネーター(薬剤師・看護師)を配置した。治験コーディネーターは治験だけでなく臨床研究の推進も行っている。EBM 推進臨床研究は平成 16 年(2004)度の開始時から機構本部でテーマを募集し、臨床研究推進委員会(外部委員会)の課題選定後、臨床研究支援センター(Japan Clinical Research Assist Center : JCRAC)の支援を得て進めてきた。図 2 のように国立病院機構の中央 IRB で研究プロトコルの一括審議をすることにより機構病院全体で臨床研究を行うシステム

を構築した。表 1 に示すとおり EBM 推進臨床研究は平成 16 年(2004)度 5 課題、平成 17 年(2005)度 4 課題が臨床データの収集を行っており、平成 18 年(2006)11 月現在 9,545 例の臨床データの登録を得ている。JCRAC の支援により Electric Data Capture(EDC)を利用した臨床研究を実施しているが、国立病院機構として独り立ちした臨床研究ができていないわけではない。

本臨床研究基盤整備事業は図 3 に示すように EBM 推進研究を素材とし、臨床研究プロトコルを作成し、オペレーションできる臨床研究専修医ならびにデータクリーニングができるデータマネージャーを養成することからスタートしている。専修医が育ち、国立病院機構のもつ多施設共同研究やさらに臨床評価指標を用いたアウトカム研究の質向上をはかることを目的としている(図 4)。平成 18 年(2006)度の EBM 推進研究は多くの機構病院の研究者に研究プロトコル作成経験を積んでもらうことを目的として 11 課題を一次選定した。本臨床研究基盤整備事業で育成している臨床研究専修医は一次選定された課題のプロトコルを提案者とともにブラッシュアップし、自らが研究テーマをもちプロトコル作成ができるように指導する。詳細なプロトコルならびに同意説明文書や症例報告書が作成された段階で、臨床研究

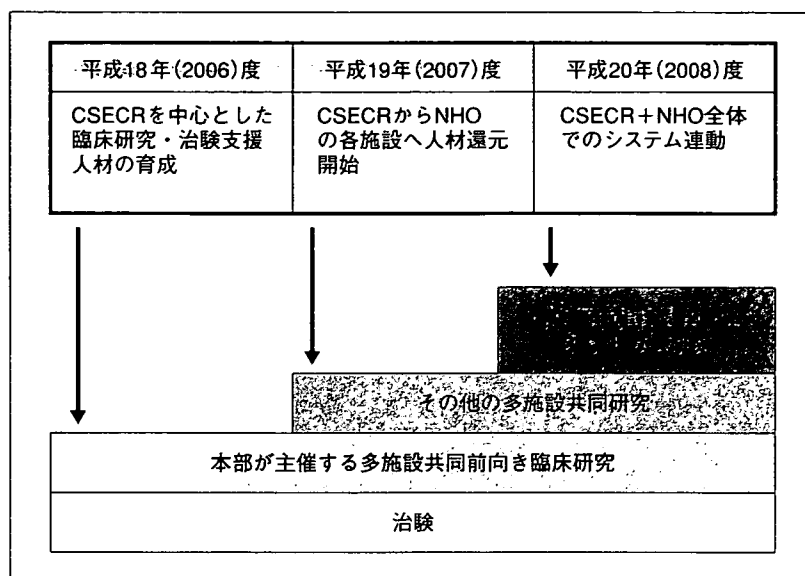


図 4 基盤整備事業における3年間の計画

表 2 臨床研究のデザインと進め方に関する研修会

小グループによるディスカッション、ワークショップ形式を基本とし、  
 ステップ1：日常の患者ケアにおける疑問をリサーチ・クエスチョンにする  
 ステップ2：臨床研究の概念モデルと研究仮説を設定する  
 ステップ3：臨床研究のデザインを決定する  
 ステップ4：取得すべきデータを決定する  
 ステップ5：研究計画書を書く  
 (2日間)

推進委員会によって数課題に絞り込んだ後、平成19年(2007)度からデータ収集を行う予定としている。なお、生物統計については国立保健医療科学院の丹後俊郎部長にお願いして指導いただくことになっている。

### 医師主導治験によるデータマネジメント研修と機構職員を対象とした研究会

データマネージャーとして看護職4名を採用し、研修を開始した。平成18年(2006)7月より国立病院機構グループと愛知・三重グループで医師主導型治験として新型インフルエンザワクチン治験を実施しており、データマネジメント業務を行っている日本医師会治験促進センターに委託して on the job training としてデータマネジメント研修を行っている。治験はもっともクオリティコント

ロールされた臨床試験である。日本医師会治験促進センターでは、ワクチン治験実施のために製薬企業のモニター・データマネージャー経験者を雇用しており、質の高い研修が行われている。また、国立病院機構本部で某製薬企業のモニターを客員研究員として指導を委嘱するとともに共同研究を行っている。治験のクオリティは現在の臨床研究にとってはオーバークオリティかとも思われるが、質の高い臨床研究をめざしていきたい。将来は電子化による query 業務も実施していきたい。

機構本部における臨床研究専修医ならびにデータマネージャーの養成に加えて、臨床研究の方法を広く伝えるために平成18年(2006)度から国立病院機構病院職員に対して表2のプログラムで2日間にわたる臨床研究デザインのための講習会を3回実施することになった。1回は医師、2回

臨床研究のあたらしい潮流—わが国発の臨床研究推進に向けて

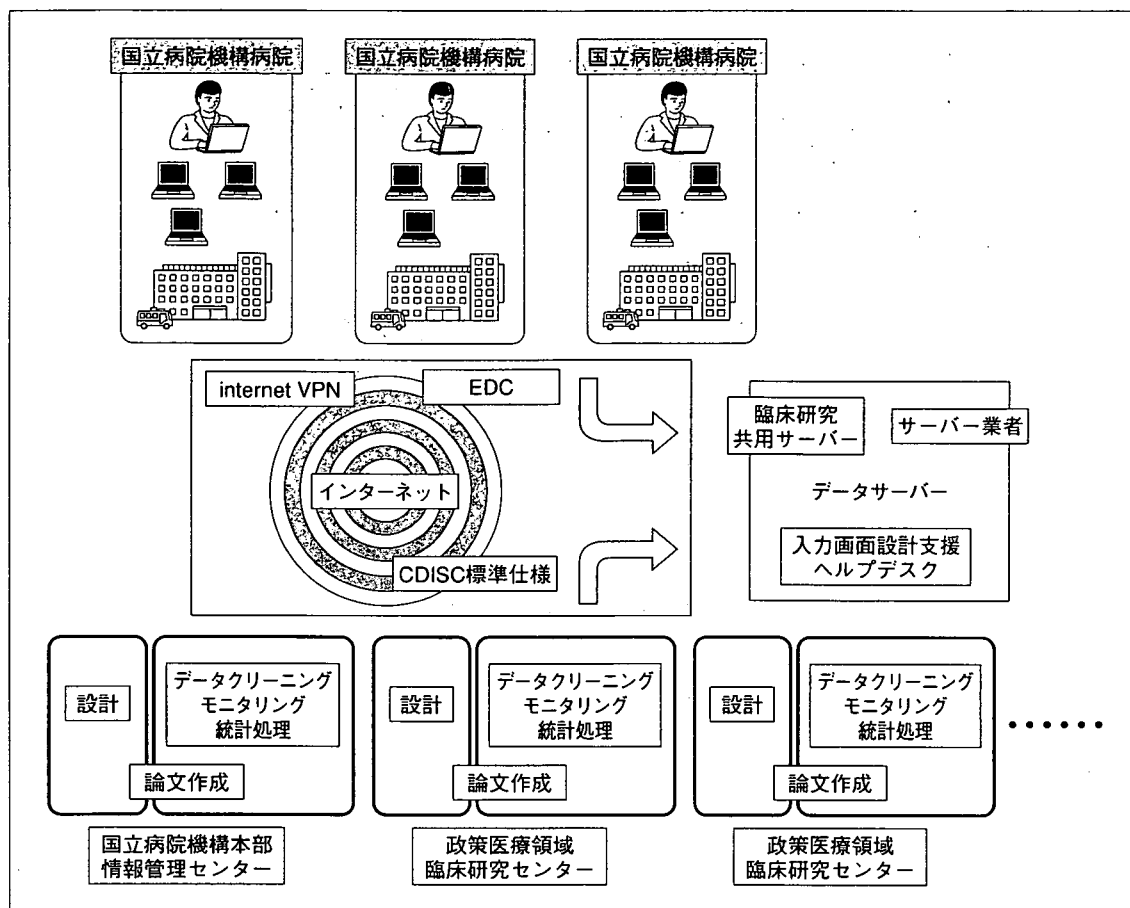


図 5 国立病院機構臨床研究EDCシステム案

はコメディカルを対象としており、参加予定者は医師 24 名、看護師などコメディカル 48 名が予定されている。

国立病院機構は 146 の病院が全国にあるため EDC でデータ収集できることが望まれる。また、

同じ EDC システムを利用して他の政策医療分野のネットワーク研究ができることが効率的である。そのモデルとなる EDC システムを汎用データベースシステムを用いて策定することをめざしている(図 5)。

\* \* \*



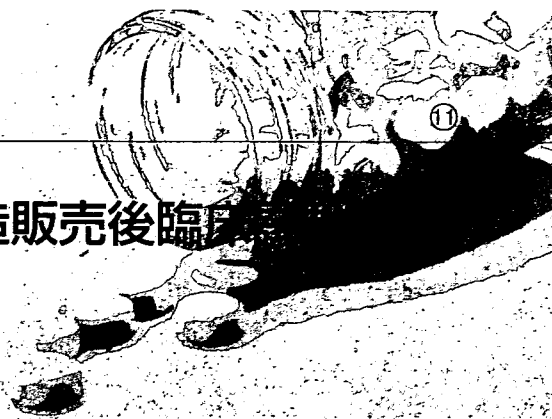
連載 ファーマコビジランスをもっと身近に

## ファーマコビジランスと製造販売後臨床

Pharmacovigilance and post-marketing clinical trials

伊藤 澄信 Suminobu Ito

国立病院機構本部医療部研究課



◎医薬品の安全性情報は市販後に収集されることが多いが、副作用報告に代表される安全性情報の質は高くない。情報の質はエビデンスレベルに基づいて判断される。フォローアップ率の高いコホート研究を行えば質の高い安全性情報を得られるし、GCP に準拠した製造販売後臨床試験では詳細な有害事象の捕捉が可能となる。治験、製造販売後臨床試験、製造販売後調査、医師主導臨床試験における適応法規・指針、同意の様式、エビデンスレベル、検査範囲などには差異がある。コホート内症例対照研究などによる麦角系 D2 受容体刺激薬による心臓弁膜症や、ゲフィチニブによる急性肺障害・間質性肺炎のリスクなどが検出されるようになった。副作用情報の質の向上が期待される。

### Keywords

医薬品安全性情報、製造販売後臨床試験、エビデンスレベル、コホート内症例対照研究、麦角系D2受容体刺激薬、ゲフィチニブ

医薬品は有効性と安全性のバランスによって成り立っている。有効性は承認前に行われる治験で確認されているが、安全性の評価は少数例で行われた治験では困難である。以前は市販後調査として 3,000 例の症例ファイルが提出されていたが、0.1%の副作用(1,000 人に 1 人の副作用)を 95%の確率で検出するためには 3,000 例の調査が必要だからである。

医薬品安全性監視の方法は ICH の E2E に基づく通知<sup>1)</sup>の別添(表 1)に記載されているが、製造販売後臨床試験は主に標的臨床研究に該当する。

### エビデンスの強さと安全性情報

現在、科学的根拠に基づく診療が推奨されており、診療の勧告の強さはエビデンスの強さに基づいている。エビデンスの強さの基準は Center for Evidence Based Medicine のエビデンスレベル(表 2)が一般的に用いられる。有害事象報告をまとめたケースシリーズなどはエビデンスレベル 4 とされている。メタ分析やランダム化比較試験のレベルが 1 であり、専門家の意見がレベル 5 であるか

表 1 安全性監視の方法

- |                                     |
|-------------------------------------|
| 1. 受動的サーベイランス                       |
| 自発報告                                |
| 症例集積検討                              |
| 2. 自発報告の強化                          |
| 市販直後調査                              |
| 3. 積極的サーベイランス                       |
| 拠点医療機関                              |
| 薬剤イベントモニタリング(drug event monitoring) |
| 登録制度                                |
| 4. 比較観察研究                           |
| 横断研究                                |
| 症例対照研究(case-control study)          |
| コホート研究(cohort study)                |
| 5. 標的臨床研究                           |
| 6. 記述的研究                            |
| 疾病の自然史                              |
| 医薬品使用実態研究                           |

ら、副作用報告のエビデンスレベルは残念ながら低い。80%以上のフォローアップがされているコホート研究のレベルが 2、ケースコントロール研究のレベルが 3 であるから、安全性情報について質の高い研究を行うことは容易ではない。もちろん、プラセボ対照の治験で差がみられるほど頻度が高い有害事象があったとしたらエビデンスレベ

表 2 治療/予防, 病因/害研究のエビデンスレベル

レベル	エビデンスの種類
1a	均質な* <sup>1</sup> ランダム化比較試験の系統的レビュー(メタ分析)
1b	個々のランダム化比較試験(信頼区間の狭いもの* <sup>2</sup> )
1c	すべてか無か(all or none)* <sup>3</sup>
2a	均質な* <sup>1</sup> コホート試験の系統的レビュー
2b	個々のコホート試験(質の低いランダム化比較試験: 例 80%以下の症例しかフォローできていないなど, を含む)
2c	アウトカム研究, エコロジー研究
3a	均質な* <sup>1</sup> ケースコントロール試験の系統的レビュー
3b	個々のケースコントロール試験
4	ケースシリーズ(および質の低いコホート試験, ケースコントロール試験)
5	明確な徹底的吟味のない専門家の意見, 生物学的研究結果, 最初の観察

\*<sup>1</sup>: 均質な(with homogeneity): 系統的レビューの対象となった個々の研究結果が同様, あるいは同程度の結果を報告しているもの。

\*<sup>2</sup>: 信頼区間(confidence interval)が狭い: 対象症例が多い試験を意味する。

\*<sup>3</sup>: すべてか無か(all or none): ある治療を行う以前はすべての患者が死亡していたが, その治療の導入により患者が死ななくなった場合, または治療導入前には死ぬ患者もいたが, 治療導入によりひとりも死ななくなった場合。

詳細は文献<sup>2)</sup>あるいは <http://www.cebm.net/>を参照。治療等以外にも予後, 診断, 経済的評価の分類表がある。

ルは高いが, 対照薬と統計学的に差がでるような副作用をもつ薬は抗悪性腫瘍薬などでないかぎりマーケットが容認しない。安全性情報で高いエビデンスレベルの研究をめざすならフォローアップ率の高いコホート研究, すなわち, ある薬剤を投与された群を長期間観察し, その有害事象の発現率をみる臨床研究をすることになる。

### 治験, 製造販売後臨床試験・調査および医師主導臨床試験の違い

治験, 製造販売後臨床試験, 製造販売後特定使用成績調査, 医師主導臨床試験などの適応法規などの差異を表 3 に示す。薬事法など既存の法律で規定されている臨床試験・調査は対象外であるが, 厚生労働科研究費補助金による臨床研究などは 2007 年夏に改定された疫学研究に関する倫理指針<sup>3)</sup>や, 今後改定が予定されている臨床研究の倫理指針を遵守する必要がある。しかし, これらの倫理指針でも投薬を伴う観察研究の倫理審査・インフォームド・コンセントの必要度については曖昧な点がある。前向き研究でも, ある薬剤の投与さ

れている患者のデータを長期にフォローしたものは観察研究で, 2 種類の薬剤のいずれか(あるいは薬物治療を行う群と経過観察を行う群)に割り付けて治療成果をみるものは介入研究とされている。既存資料等以外の情報にかかわる資料を用いる観察研究の場合, かならずしも倫理審査委員会で審議を受ける必要もないし, 研究対象者からインフォームド・コンセントを得ることも要しない(ただし, 研究者等は当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開し, および研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるようにしなければならない)。後ろ向き研究にみえても, カルテ番号の末尾が奇数に人に A, 偶数の人に B という薬剤で治療開始していれば, 1 年後にデータをまとめたら既存資料による後ろ向き観察研究であってもランダム化比較試験と同じことができちゃう。もちろん, 意図してこのような研究を行えば非倫理的である。

市販後調査は, 有害事象が発現した症例を多く記載する人がいるかもしれないし, 製薬企業の担当者に気兼ねして薬が有効だった症例だけを記載する人もいるかもしれない。選択バイアスを取り

表 3 治験、製造販売後臨床試験、製造販売後調査、医師主導臨床試験の違い

	治験	製造販売後臨床試験	製造販売後特定使用成績調査	製造販売後調査	医師主導臨床試験
介入・観察研究の別	介入研究	介入研究	観察研究	観察研究	介入研究
準拠法令・指針	GCP	○	○		
	GPSP			○	○
	臨床研究の倫理指針				○
対象疾患の適応症と用量	範囲外	範囲内	範囲内	範囲内	一般的には範囲内
検査	保険診療などの制限なし	保険診療などの制限なし	通常診療内	通常診療内	一般に通常診療内
患者同意	文書同意	文書同意	同意必須でない	同意必須でない	文書同意
対象	適格基準除外基準あり	適格基準除外基準あり	高齢者、小児、妊産婦、腎機能障害あるいは肝機能障害を有する者、長期使用者など	当該医薬品などを使用する者すべて	適格基準除外基準あり
研究の時間軸	前向き	前向き	前向き・後ろ向き	一般に後ろ向き、前向きもあり	前向き
エビデンスレベル	RCT：レベル 1b, オープン試験：レベル 4	RCT：レベル 1b, コホート：レベル 2b, オープン試験：レベル 4	ケースシリーズ：レベル 4(投与前登録の場合(コホート)：レベル 2b)	ケースシリーズ：レベル 4(全数調査あるいは投与前登録の場合(コホート)：レベル 2b)	RCT：レベル 1b, オープン試験：レベル 4

除くことはできないので、有害事象の頻度を推定することは困難である。オーファンドラックや症例数の少ない治験で承認された薬、安全性に懸念がある薬では全数調査が義務づけられることがあり、投与前に登録され、追跡がきちんとされていれば有害事象の頻度が正確にとらえられる(コホート集団による前向き研究)。もちろん、製造販売後臨床試験のように GCP が適応されて投与前の被験者の正確な状態は捕捉されないかもしれないし、軽微な有害事象(たとえば咽頭炎や頭痛など)については捕捉されないかもしれない。しかし、肝機能障害や重篤な有害事象を補足することは可能であろう。Parkinson 病に使われていた麦角系 D2 受容体刺激薬であるベルゴリド(ペルマックス®)が、2007 年 3 月にアメリカで自主的に販売中止となった<sup>4)</sup>(わが国では添付文書の改定で販売継続中)。イギリス一般診療研究データベースを用いたコホート内症例対照研究や、ドパミン受容体

作動薬の投与を受けている患者と受けていない対照者を対象とした心エコー検査による症例対照研究によって、ペルゴリドとカベルゴリンの心臓弁膜症を引き起こす危険が明らかになってきた。麦角製剤はセロトニン受容体(5-HT<sub>2B</sub>)刺激作用によって胸膜・心膜・後腹膜に線維化反応を引き起こす可能性は指摘されていたが、こうした臨床研究結果を踏まえ、医薬品使用に米医薬品食品局(FDA)の指導により自主的に販売中止となったことは、疫学調査もエビデンスとして有効であることを示している。

### 製造販売後臨床試験による安全性情報の検討

製造販売後臨床試験は“治験あるいは使用成績調査の成績に関する検討を行った結果、得られた推定等を検証し、又は診療においては得られない品質、有効性及び安全性に関する情報を収集する

ため、当該医薬品について法第 14 条又は法 19 条の 2 の承認に係わる用法、用量、効能および効果に従い行う試験”をいう。一般に臨床研究は観察研究と介入研究に分けられる。医薬品・医療機器の承認事項の範囲内で割付、ランダム化などを行わないものは観察研究(非介入研究)として取り扱うとの考え方もあるが、一般に製造販売後臨床試験は介入研究に分類される。

平成 17 年 4 月より医薬品の製造販売後の調査および試験の実施の基準(GPSP 省令)の施行により、製造販売後臨床試験の実実施計画書の作成や監査などは GCP による規制の下で行われている。最近、もっとも大規模に行われた製造販売後臨床試験のひとつに、間質性肺炎(interstitial lung disease:ILD)で有名になったゲフィチニブ(イレッサ®)による ILD の頻度を確認する目的で行われた“非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ”がある<sup>5)</sup>。1 レジメン以上の化学療法歴があり、ゲフィチニブあるいは化学療法が予定される非小細胞肺癌患者 4,473 件を対象とした大規模なコホートであった。コホート内のケースコントロール研究というすこし変わったデザインであるが、急性肺障害が 122 件発症した。化学療法に比べてゲフィチニブによる急性肺障害の発症のリスクは 3.23 倍(95%信頼区間は 1.94-5.40)でゲフィチニブ投与例の粗 ILD 発症率は 3.98% (59/1,482 例)、化学療法では 2.09% (35/1,677 例)であるという結果がでており、ゲフィチニブのリスクが明瞭になっている。

また、探索的に SNPs による解析も行われている。

製造販売後臨床試験のエビデンスレベルは、1b の症例数の多いランダム化比較試験から 2b のコホート試験、あるいは 4 のケースシリーズ研究に相当するものまでさまざまである。最近の投与前に登録する全数調査が義務付けられている製造販売後調査と比較すると、被験者あるいは調査対象者の同意・文書説明の有無と治験審査委員会における審議の有無に違いがあるが、製造販売後調査と比べてエビデンスレベルに大きな差はない。一般に製造販売後臨床試験は有効性の再確認のためのプラセボ対照試験や薬物動態をみる試験などが多く、安全性を主目的に行われることは多くない。しかし、一般に製造販売後臨床試験は GCP に準拠しており、モニタリングなども行われるために、収集されたデータの質が高く信頼性が確保されている。それが軽度の有害事象(たとえば、上気道炎など)を補足しにくい製造販売後調査と違う点である。

#### 文献/URL

- 1) 医薬品安全性監視の計画について。薬食審査発第 0916001 号, 薬食発第 0916001 号, 平成 17 年 9 月 16 日。
- 2) 福井次矢・他(編): 診療ガイドライン作成の手引き。医学書院, 2007。
- 3) 疫学研究のための倫理指針。文部科学省, 厚生労働省, 平成 19 年 8 月 16 日全部改正。http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/
- 4) FDA Announces Voluntary Withdrawal of Pergolide Products. http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01596.html
- 5) イレッサ®の国内第Ⅲ相比較試験の結果について。http://www.astrazeneca.co.jp/activity/other/detail/07\_02\_27.html

\* \* \*

知っておきたい新しい医療・医学概論

## 内科学分野における臨床研究の進め方

尾藤 誠司

---

日本内科学会雑誌 第96巻 第2号別刷

2007年2月10日

## 内科学分野における臨床研究の進め方

尾藤 誠司

〔日内会誌 96：381～384, 2007〕

### わが国の内科診療における臨床研究の必要性

わが国の医学研究において、基礎研究に比較し臨床研究の活動性が弱いといわれて久しい。ただ、ここ数年は、明らかにわが国においても臨床研究を推進するための動きが、政策的にも、現場での草の根的にも起きつつあるようだ。各種の学会は、特定の疾患に関するガイドライン作成にあたり、臨床研究によって得られたエビデンスを基に推奨ステートメントを発信するようになった。また、EBMの隆盛によって、若い医師が、臨床研究論文を日常的に、しかも好学のためというよりは、実際に患者への最善ケアを行う上での「道具」として読むようになってきたことも、臨床研究に対する理解を急速に推し進めた一因となっていると考えられる。一方で、わが国における臨床研究のニーズの高まりに比較し、実際のわが国における臨床研究事業の活動性は、がんや循環器など一部の疾患分野を除いては未だ十分なものであるとは言えない。特に、内科学分野においては、国内ガイドラインが急速に整備されるなか、国内における良質な臨床エビデンスの欠如が明らかとなり、高いレベルでの臨床根拠を提示できる臨床研究が切望されている。

わが国の臨床研究を行う上で解決されなければならない問題は、大きく分けて2点と考えられる。一つは、ラボラトリではなく臨床現場で研究活動を行う医師が、臨床研究を行う上での計画を立案し、実行するにあたっての技術と手順について習得するチャンスがないため、念入りにデザインされた自主研究が生まれにくいことであり、もう一つは、研究を実際に進める上での基盤整備が、現状のわが国においてはまだまだ脆弱なことにある。本稿では、その点を踏まえ、臨床医が臨床研究を行う場合に必要な進め方について簡単に解説する。

### 臨床研究における研究デザインの重要性

わが国の臨床研究において、最も改善されるべき重要な点は、計画された臨床研究が、臨床疫学的方法論に基づいた明確な研究デザインとしての構造を持っているかどうか、ということである。臨床研究計画が持つ一定の構造のことを「臨床研究デザイン」と呼び、このデザインの種類をもって、いわゆるエビデンスのレベルが決定されるわけであるが、最近までの医師が行う自主研究においては、この臨床研究デザインを明確に意識して研究計画が作成されていないことがしばしばあった。特に、わが国でしばしば発表される、同一疾患をもつ症例の集積を基にした研究結果では、比較対照群を持たないことが多く、非常に多くの労力と歴史を刻んだ結果であったとしても、エビデンスレベルと

びとう せいじ：国立病院機構本部医療部研究課臨床研究推進室長

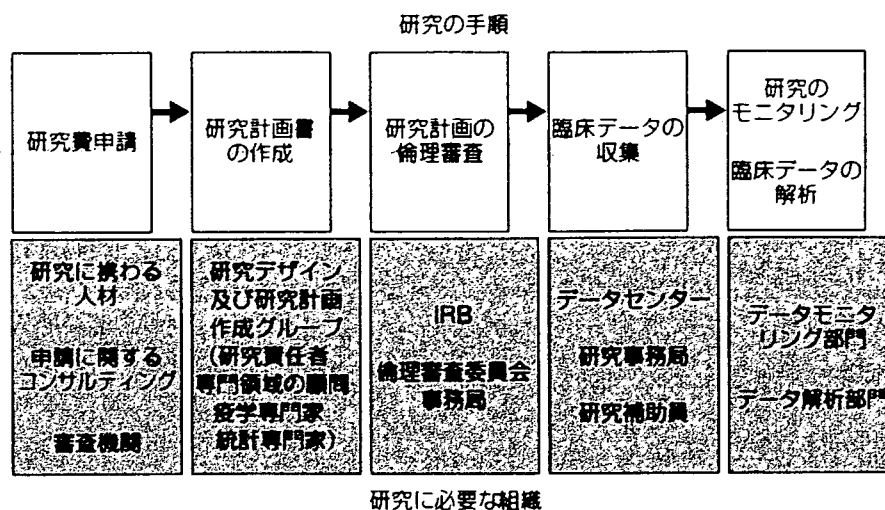


図. 臨床研究の手順と必要な組織

しては「ケース・シリーズ」という、比較的低いところに位置付けられてしまう。また、臨床上の観察によって得られたデータを用いる臨床研究の場合、しばしば、明確な研究計画を立てないまま、網羅的に患者データを収集することから始めてしまう場合が見受けられるが、この方法では、临床上本当に知りたい患者群を対象としているのか、本当に知りたい健康上のアウトカムはどのようなものなのかということについて検討がなされないまま臨床データの収集が行われるため、多くの場合本当に明らかにしたい仮説を検証できない。臨床研究が、質の高い科学的な根拠を生み出すことが出来るかどうかの大半は、研究デザインをしっかりと組み立てた上、綿密な研究計画を作成する段階にかかっている。

### 臨床研究に必要な手順と基盤

臨床研究は、発見の作業ではなく検証の作業である。そのため、一人の天才によるひらめきよりは、地道な手続きの積み重ねこそがよい結果を生む。しばしば多施設が共同で行い、多くの患者データを集積することで結果を出すのが臨床研究である。

質の高い臨床研究を進めるためには、しっかりと手順を踏むことと、その手順を確実に実行できるような基盤となる組織が必要となる。その手順と、必要となる組織についてまとめたものを図に示した。研究費を取得した後、研究実行のための詳細な研究計画書を作成することから臨床研究は始まるが、前述の通り、適切な研究デザインをもった研究計画書を作成するにはかなりの時間と労力を有する。また、臨床疫学の専門家や統計学の専門家などのコンサルティングを受ける必要があるが、最近までは、臨床医とそれら専門家とを連絡する手段がなかったため、臨床医が自己流で研究デザインを考えざるを得ない状況であった。最近では、わが国にも公衆衛生大学院がようやく出来つつあり、大学であれば、公衆衛生学や社会健康医学、疫学などの教室で、臨床研究デザインに関する技術的援助を行うことが可能な人材も増えつつある。研究計画書作成にあたっては、論文化も見据えた上、コアとなる研究グループを組織し、役割分担を決めておく必要があるため、主任研究者の強いリーダーシップも必要となる。

研究計画書が確定したら、次の段階は、倫理審査委員会への申請である。研究事業を行うものが、施設内で健全に臨床研究を行うことを守

るためにも、倫理審査委員会における研究事業の審査および承認という手続きは重要である。しかしながら、現状においては、病院において倫理審査委員会の活動が十分でない場合が少なくなく、この段階で臨床研究事業が滞ることがしばしば起こる。特に、多施設共同研究においては、分担施設での研究者のモチベーションや、施設の倫理審査委員会の活動状況などの原因により、研究計画書の確定からすべての分担施設において審査承認が得られるまでに半年以上かかってしまうことも少なくない。わが国の臨床研究の推進のためには、早急に解決されなければならない問題点のひとつである。

実際に研究事業が開始され、臨床における患者データの収集作業が始まる上において、事業を進める上で重要なリソースがいくつかある。実際に行われる施設においては、忙しい臨床業務の中で、医師が臨床研究事業のために割くことが出来る労力と時間は限られている。健全に臨床研究事業を遂行するためには、院内での患者スクリーニング、患者への説明と同意文書取得に至る手続き、診療録等からの臨床データの入力、データの匿名化作業など、事業を進める上で必然的に発生する作業を補助するスタッフが現実的には必要となる。企業主導によって行われる薬剤試験においては、それらの作業をしっかりサポートするCRCが存在するが、医師主導の臨床研究においては、まだまだ人的なサポートが不十分であるため、現状ではこれら手続きのほとんどを、医師が自ら行っている。昨今、医師の過重労働が社会的な問題となっている状況において、このことは、臨床研究推進に立ちあがる最も厳しい問題であろう。

実際にデータが各施設で収集された後、そのデータを集約管理し、データの妥当性をチェックする組織が必要となる。この組織は通常データ・センターと呼ばれる。また、研究計画の中で、患者に特定の介入を行う介入研究においては、通常介入内容が患者に有害な影響を与えて

いないかどうかをチェックする機関が必要となる。さらに、研究の進捗を管理する上で、逸脱のあるデータがないかどうかや、患者に対して見過ごせない有害な問題が起こっていないかを監視するモニタリングの組織が必要となることもある。

## 臨床研究と倫理的配慮について

最後に、臨床研究を行う上で避けては通れない、倫理的な側面に関する配慮に関しての記述をしたい。臨床試験のような実験的要素が強い臨床研究はもとより、患者の過去の診療録をもとにデータを収集するようなタイプの研究においても、行われようとしている臨床研究が倫理的に妥当であるかについての検討が行われる必要がある。臨床研究は、医療の発展のためには極めて重要なものである一方、目の前の患者ケアにおいては直接患者に対して利益を与えるものではない。その中で、医師側の視点で特段問題ないと感じられるような行為が、患者にとってつらい、もしくは、不快な経験となることは常にありうることである。従って、原則的には、内科領域において臨床研究を行うことを計画した場合には、研究のデザインにかかわらず倫理審査委員会の審議を受けることが手続き上望ましい。

臨床研究を行う研究者が勘案しないといけない倫理的事項の第一は、計画された臨床研究によって、患者が健康上の不利益を受けることがないことである。例えば、ある治療がもたらす有害作用が福利を上回る可能性があるような臨床研究や、研究計画上治療を受けない群が、明らかに健康上の損失を受けるような場合、その研究は倫理的に許容されない。第二に、臨床研究は常に患者など人のデータを収集することでその事業が成立するものであり、個人のデータを研究目的に利用されることについて、患者が拒否できる権利を守る必要がある。そのため、



研究の実効性や研究の科学性担保も勘案した上、可能な限り臨床研究事業に対する患者本人の同意を得ることが望まれる。第三に、臨床研究で利用される個人情報、最大限の配慮を持って管理・保護されているかについて検討される必要がある。なお、平成17年4月より個人情報保護法が施行されたことを受け、各種指針にも改変がみられているが、個人情報の利用目的が明確である臨床研究においては、当該法律施行の前後で特段大きな変化が起きるものではない。もともと、患者の個人情報の管理は施設内で厳重になされるべきであり、利用目的以外にその情報というものは利用されるものではない。当該法律は、臨床研究を阻害するものではなく、もともと行われるべき倫理審査委員会への申請及び承認の手続きや、データ管理の徹底などを、むしろ後押しするものであろう。

#### おわりに

基礎研究が中心であったわが国の医学研究において、臨床上の疑問に直接答える結果を出すことができる本格的な臨床研究はまだ黎明期にあると言える。研究者の育成や、事業運営にかかる基盤の不十分さなど、現状においては厳しい問題が山積みではあるが、それでも臨床研究を活性化させることは、わが国の医療の質を高める上で必須かつ急務の事項である。患者-医療者関係の変化や研修必修化など、医療を取り巻く環境の急激な変化の中で、臨床の現場から医療に直接携わる医師が、患者の立場に立った科学的根拠を発信し続けることができるような環境づくりを是非すすめていきたい。

200715012A (別冊)

厚生労働科学研究費補助金  
臨床研究基盤整備推進研究事業

国立病院機構における臨床研究データ管理システムの  
構築を中心とした基盤整備に関する研究

別 冊

平成19年度 EBM推進研究候補課題研究計画書

平成20(2008)年3月

# 目 次

別冊資料：

臨床研究支援・教育センターの設立・運営開始と、国立病院機構で行なう  
多施設大規模臨床研究の支援実績について

## 平成19年度EBM推進研究候補課題研究計画書

1. 「心房細動」による心原性脳塞栓予防における抗血栓療法  
ー標準的医療の確立に向けてー ----- 1  
大阪医療センター 是恒 之宏
2. 既治療進行非小細胞肺癌におけるプラチナ製剤再投与の意義を検証する  
多施設共同ランダム化第Ⅲ相試験 ----- 73  
九州がんセンター 一瀬 幸人
3. 人工関節置換術後の静脈血栓塞栓症の実態と予防に関する臨床研究 -----153  
長崎医療センター 本川 哲
4. 無症候性微小脳出血microbleedsに関する大規模前向き調査  
ー発生率や発生因子の把握および症候性脳卒中に対するリスク評価ー -----197  
熊本医療センター 大塚 忠弘
5. 深部静脈血栓症および肺塞栓症に対する悉皆研究 -----223  
熊本医療センター 藤本 和輝

1. 「心房細動」による心原性脳塞栓予防における抗血栓療法  
—標準的医療の確立に向けて—

大阪医療センター 是恒 之宏