

表3 日米における血糖・血圧・脂質のコントロール比較

	NHANES III (1988~1994)	NHANES (1999~2000)	JDDM
A _{1c} が<7%に 到達した患者	44%	37%	50%
血圧が<130/80mmHgに 到達した患者	29%	36%	57%
コレステロールが ≤200mg/dLに達した患者	34%	48%	53%
A _{1c} <7%, BP<130/80, Chol.<200mg/dLを 全て満足した患者	5%	7%	13%

(文献3, 4を改変引用)

圧, コレステロールなどを含む成績では米国の結果よりも優れているが, 学会の目標レベルまではまだ程遠い現実がある⁴⁾。2004年から厚生労働省と日本糖尿病学会の間で種々検討され, 糖尿病対策には医師会との協力で糖尿病対策推進会議を設立し, 糖尿病患者の80%を治療しているかかりつけ医が中心となって, 図2のような対策に取り組むことになった。すなわち, 1) かかりつけ医機能の充実と病院と診療所の連携の推進, 2) 受診勧奨と事後指導の充実, 3) 糖尿病治療成績の向上が掲げられ現在各都道府県で取り組まれている。またアウトカム指標を目的とした実効性のある研究組織を立ち上げ, 糖尿病対策の基礎となるデータを供給する研究を立ち上げるようになった。すなわち1) 糖尿病患者の一次予防, 2) 受診中断抑制, 3) 大血管合併症抑制に対する戦略研究の必要性も論じられ, 実現した。

J - DOIT2 とは

糖尿病の半数の患者は治療中断をし, 実際糖尿病治療を受けずにいる。さらに, 治療を受けていても, 血糖コントロールなど治療が十分に

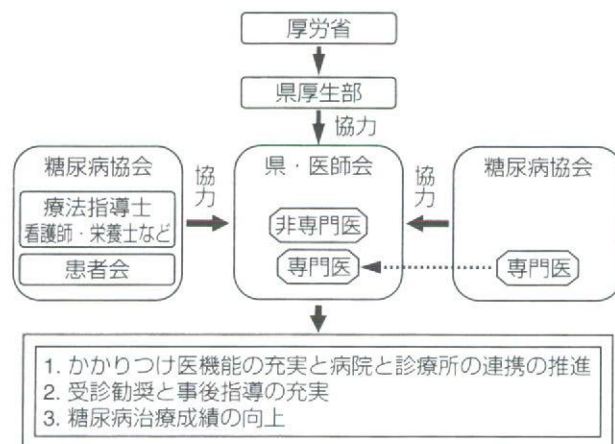


図2 地域における糖尿病対策, 各都道府県での糖尿病対策推進会議

なく合併症が発症してしまう。このような現実を改善するためには, 治療の継続の重要性や生活習慣の改善などの患者指導の充実や糖尿病治療ガイドラインに則った適切な治療が必要である。このような目的のため厚生労働省戦略研究「2型糖尿病患者の治療中断率改善のための介入試験」(DOIT2)が始められた。この研究では, かかりつけ医を対象とし, アウトカム(達成指標)として受診中断率の低下, 糖尿病診療目標の実施率・達成率, HbA_{1c}や血圧・脂質などの患者アウトカムを中心とし, これらの達成, すなわち介入による改善がみられるのか, あるいは

どのような医療システム、患者へのアプローチが受診中断率などを抑制できるのかを明らかにすることを目標とする。実際、最近の受診中断のかかりつけ医での報告では、25%程度であり、その理由としては仕事が多忙で診療所に行く時間がないなどの理由が多く^{5,6)} 中年男性を中心としたこのような問題に対しどのように対処するか、大きな問題である。

この研究は人口 20 万人以上の地区での医師会単位で、糖尿病専門医や眼科医とかかりつけ医の連携が確立していること、またかかりつけ医は 20 名以上の 2 型糖尿病患者を登録できることが必要で、およそ 30 名のかかりつけ医による介入試験であり、また医師会内での糖尿病専門医や眼科専門医との地域連携などが機能していることも条件となり、医師会でのまとまりと研究に対する意欲が重要な鍵となる。去年 9 月から研究の実効性やサンプルサイズの妥当性の検証のためパイロット研究の患者登録が始められ、図 3 に示すように、2 地区医師会が診療支援群、他の 2 地区医師会が通常診療群であり、すでに患者登録が 9 月 1 日から始まっている。公募したところ、9 地区の医師会が手をあげ、その中から 4 地区の医師会が選ばれ、診療支援群の医師会として、東京都の足立区医師会と千葉

県君津・木更津医師会、通常診療（非介入）群として大阪府の和泉市医師会と富山県の礪波・南礪・射水医師会にて現在研究を行っている。診療支援としての介入としては、1) 万歩計、体組成計を貸与し、介入・非介入群とも、web にて成績を 2 週間ごとに伝える。2) オペレーターが医師（かかりつけ医）の指示のもと、主として電話により、食事・運動などの指導を行い、患者の行動変容を促し、生活習慣の改善をもたらす。また、受診日のリマインドを行い、受診を促進し、中断を抑制する。3) 診療支援群ではカウンセラーによる指導の結果や、種々のかかりつけ医の診療行為の目標の達成度がかかりつけ医にフィードバックし、診療の質の向上に貢献する（図 4）。

パイロット研究では、診療達成目標は 13 項目設定し、その中には、「年に 1 回眼科に紹介受診すべきである」「糖尿病罹病歴 5 年以上で顕性蛋白尿が無い場合尿中微量アルブミンの測定を半年に 1 回行うべきである」などがある。このように診療目標の達成度のデータのフィードバックすることにより、診療行為の向上と合併症の発症抑制が期待できる。この診療達成項目に関しては、本試験ではさらに種々の現在までの研究報告の EBM に基づいた項目につき、

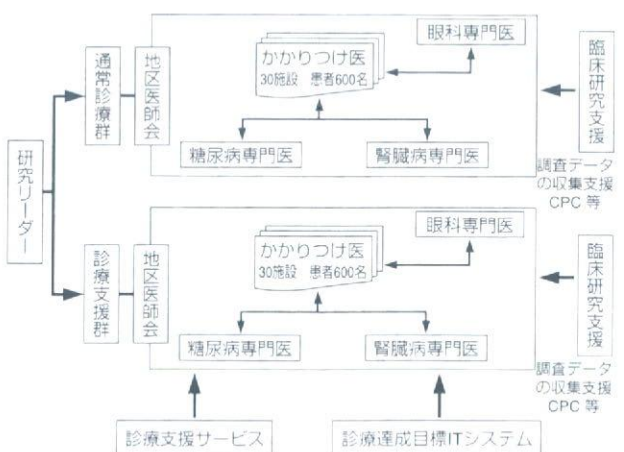


図 3 DOIT2 の研究組織の概要

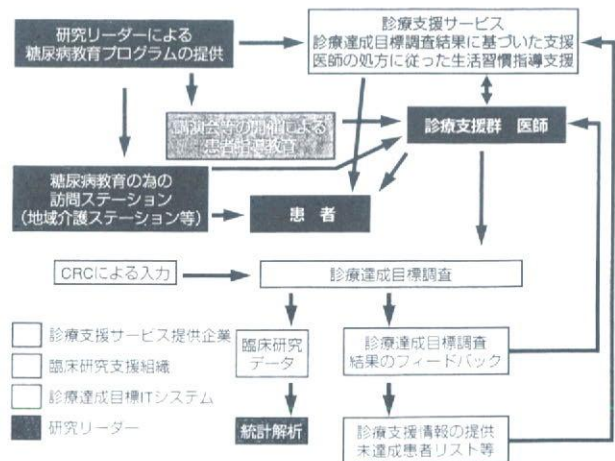


図 4 DOIT2 の診療支援群の診療支援サ臨床研究支援組織

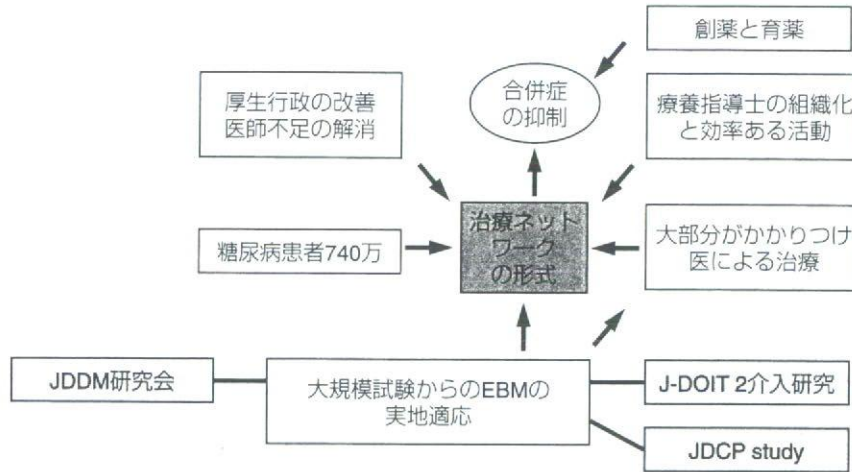


図5 日本における糖尿病治療の現状と対策

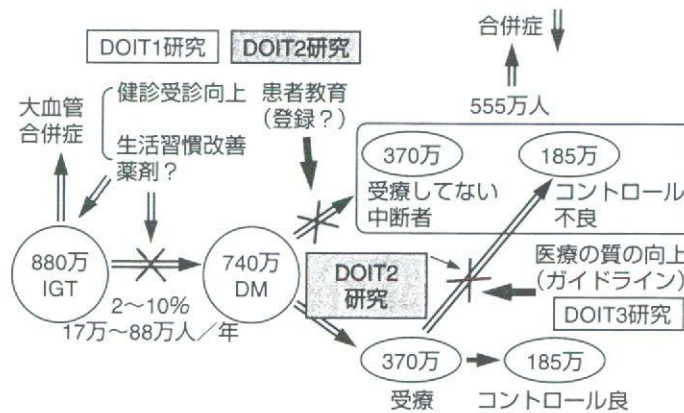


図6 糖尿病発症から合併症進展に対する対策と戦略研究 (DOIT) の標的部位

かかりつけ医が糖尿病診療上最低必要な診療行為を糖尿病診療のエキスパートによる委員会決定されコンセンサスとして使用されることになっている。

J-DOIT2 から期待できる効果としては、1) 受療中断抑制や良好な血糖コントロールに導く患者行動変容をもたらす患者教育のあり方への根拠を提示し、それに基づく対策がとれる。2) 地域における専門医との連携のあり方と研究後の連携の継続が期待できる。3) かかりつけ医の研究を通じての、医療の質の向上と、合併症の抑制が期待できる。4) 地域挙げての糖尿病に対する啓発運動とムードの高揚が期待できる。などがあげられる。さらには地域でのネットワーク形成は、療養指導士の組織化や有効利用やかかり

つけ医の医療の質の向上により、地域の患者の受診中断率の抑制や合併症の抑制を招き、地域医療の向上に貢献するものと考えられる (図5)。

一方、これまでの研究から、かかりつけ医になるべく負担をかけないように、実務の簡素化が必要であり、また現在の外来患者の平均年齢が JDDM 研究会の場合 64 歳程度でありまた今回のパイロット研究の現場のかかりつけ医の意見などから、登録する患者の年齢を 20 ~ 65 歳の上限を 65 歳から 70 歳に上げる必要があるのかなど検討することが必要となった。

患者の行動変容を来たすような働きかけはこれまでの「健康日本 21」の成績からも簡単に解決できるもので無く、受診中断抑制の働きかけの方策を含めこの研究の結果は重要であり、ま

た興味のあるところである。図 6 に DOIT2 研究のターゲットとなるところが、中断抑制と診療目標の達成にあり、これらの改善から合併症発症が抑制されることが期待される。この研究は 1 年のパイロット研究の種々の解析の後、研究内容など必要があれば修正し、さらに 30 地区の医師会による本研究をその後に行うことになっている。

文献

1. 厚生労働省，糖尿病実態調査報告平成 9 年度調査。
2. 厚生労働省，糖尿病実態調査報告平成 14 年度調査。
3. Kobayashi M, Yamazaki K, Hirao K, et al; Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group: The status of diabetes control and antidiabetic drug therapy in Japan—a cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM 1). *Diabetes Res Clin Prac* 73;198-204, 2006.
4. Saydah SH et al: Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 291;335-342, 2004.
5. 中石滋雄，他：糖尿病治療中断者の実態調査。ブラクテイス 24；162-166，2007。
6. 川井紘一：糖尿病治療を中断させない工夫①。ブラクテイス 24；185-189，2007。

糖尿病予防のための戦略研究

J-DOIT3

22

門脇 孝¹, 植木浩二郎¹, 野田光彦²

1. 東京大学医学系研究科 糖尿病・代謝内科

2. 国立国際医療センター 内分泌代謝科・臨床検査部

はじめに

2型糖尿病患者数が増加の一途をたどるわが国では、国を挙げた糖尿病の予防・治療への取り組みが行なわれようとしている。

その一翼を担うのが、平成17年度よりスタートした戦略的な大規模臨床試験「Japan Diabetes Outcome Intervention Trial (J-DOIT)」^{1,2)}である。本研究は糖尿病治療の課題を検討するための3つの研究(J-DOIT1, J-DOIT2, J-DOIT3)からなるが、本稿では筆者が研究リーダーを務めるJ-DOIT3³⁾を中心に解説する。

わが国の糖尿病治療の実態とJ-DOITの実施(図1)

平成14年度の厚生労働省の実態調査によると、わが国の糖尿病患者数は740万人、予備群は880万人で、この50年で31.5倍に増加している。糖尿病腎症による透析導入は毎年14,000件を超えている。さらに、糖尿病患者1,000人・年当たりの心血管イベント(脳卒中・虚血性心疾患)数は16.7と欧米並みとなっている。このように、糖尿病とその合併症をめぐる事態はますます深刻化している。

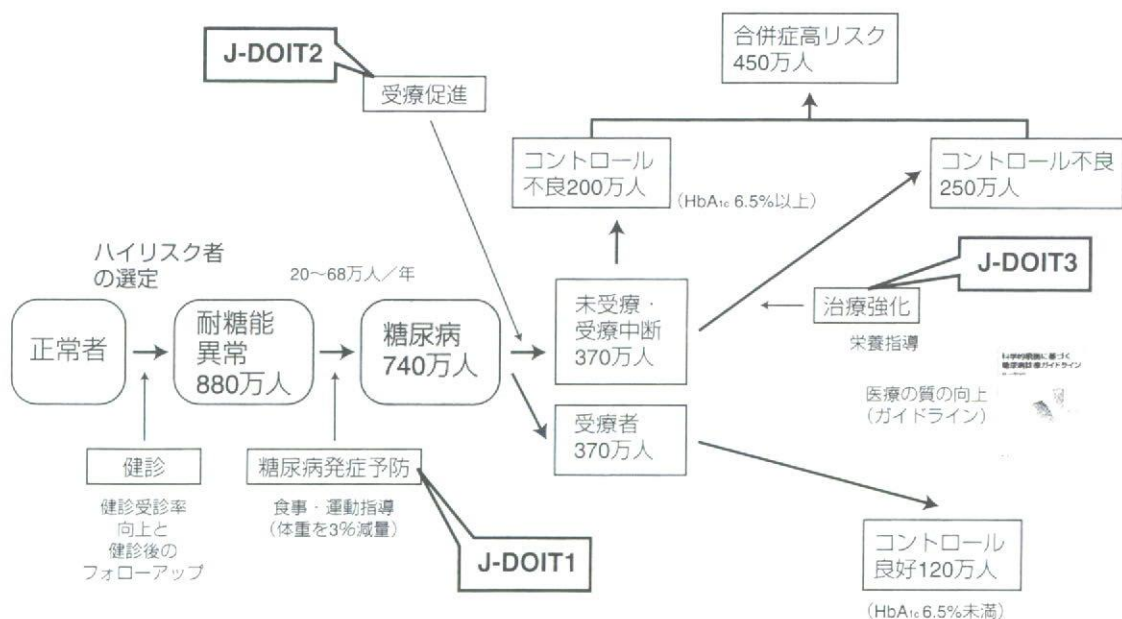


図1 わが国における糖尿病の動態と糖尿病戦略研究 J-DOIT の位置づけ

(J-DOIT:Japan Diabetes Outcome Intervention Trial)

受診状況も決して芳しいとはいえない。糖尿病患者の半数以上が未受診あるいは治療を中断してしまうとされ、また受療者でも 2/3 以上が、日本糖尿病学会の定めた HbA_{1c} の基準 (6.5% 未満) を達成できていない、との報告もある。

糖尿病における一次予防、合併症の抑制については大規模臨床研究の結果に基づいた一定のエビデンスがあるが、これらの大部分は欧米発のエビデンスであり、わが国発のエビデンスはきわめて乏しい。

J-DOIT の実施は、糖尿病患者数の増加と治療の不徹底の現状及び対策のうえでのエビデンス不足といった状況をふまえて、糖尿病予防・治療の両面で新たなエビデンスを構築しようとするものである。

糖尿病治療のポイントをおさえた目標の設定

J-DOIT は、3 つの戦略研究で構成される (表 1)。第 1 に予備群から糖尿病への移行を抑制し、糖尿病発症率を 50% 抑制すること (J-DOIT1)、第 2 に糖尿病の治療中断率を 50% 減らすこと (J-DOIT2)、第 3 に治療目標を確実に

表 1 わが国から発信されるエビデンスを目指す糖尿病研究

J-DOIT (平成 17 年度～ 21 年度、40 億円以上の研究費を投入)

J-DOIT1 国立京都医療センター 葛谷英嗣
アウトカム：2 型糖尿病の発症を 50% 抑制する介入方法の研究

J-DOIT2 富山大学第一内科 小林 正
アウトカム：2 型糖尿病患者の治療中断率を 50% 改善する介入方法の研究

J-DOIT3 東京大学糖尿病・代謝内科 門脇 孝
アウトカム：2 型糖尿病の血管合併症を 30% 改善する介入方法の研究

達成し、糖尿病合併症の発症を 30% 抑制すること (J-DOIT3) である。

筆者がリーダーを務める J-DOIT3 では、上述の戦略目標を基盤に、診療実態に即したプロトコルとした (表 2)。対象は、HbA_{1c} 6.5% 以上であって、高血圧、脂質代謝異常のうちの少なくとも一つを合併する 40～69 歳の 2 型糖尿病患者で、これは日常診療における糖尿病合併症、特に心血管イベントのハイリスク群に該当する。一次エンドポイントは死亡、心筋梗塞、脳卒中とし、二次エンドポイントは糖尿病腎症、大血管合併症 [冠動脈バイパス術 (CABG)・経皮的冠動脈再建術 (PCI)・下肢切断]、糖尿病網膜症とした。

大規模臨床試験では通常、介入の対象とする心血管イベントの危険因子を一つに絞ることが多いが、実際の糖尿病治療では複数の危険因子をコントロールすることから、本研究では、血糖値、血圧、脂質の主要 3 項目に介入することとした。このように 3 項目に介入した糖尿病研究は、今のところ 2003 年に発表された Steno-2 study⁹⁾ 以外にはない。

従来治療群の治療目標は、日本糖尿病学会の診療ガイドラインに沿ったものとした。強化療法群は、過去の国内外のエビデンスを参考に、より積極的な生活習慣への介入とより厳格な危険因子コントロールの到達目標を定めた。

強化療法群の治療目標を達成するための薬剤選択

治療目標を確実に達成するためには、薬物療法が不可欠である。そのため、薬剤の選択にあたっては一次エンドポイントである死亡、心筋梗塞、脳卒中について明確なエビデンスが出ていることを条件とした (図 2、図 3)。

血糖値コントロール HbA_{1c} 5.8% 未満と高い目標を目指し、2005 年秋に発表された PROactive

表 2 厚生労働科学研究費補助金 戦略研究「糖尿病予防のための戦略研究」J-DOIT3

対 象	高血圧または脂質代謝異常のある2型糖尿病（45～69歳） HbA _{1c} ≥ 6.5% （n=3,000 初発予防70%，再発予防30%）	
1次エンドポイント	死亡，心筋梗塞または脳卒中（3年で30%の減少が目標）	
2次エンドポイント	腎症の発症・増悪，CABG，PCIまたは下肢切断，網膜症の発症・増悪	
試験実施期間	登録期間1年，追跡期間は登録終了後3年	
治療目標	強化療法群（n=1,500）	従来治療群（n=1,500）
血糖	HbA _{1c} < 5.8% （TZD誘導体ベース）	HbA _{1c} < 6.5%
血圧	< 120/75mmHg （ARB/ACEIベース）	< 130/80mmHg
脂質	LDL-C < 80mg/dL （*LDL-C < 70mg/dL）*CHDの既往 （ストロングスタチンベース）	LDL-C < 120mg/dL （*LDL-C < 100mg/dL） *CHDの既往

Clinicaltrials.gov Identifier : NCT00300976

（PROspective pioglitAzon Clinical Trial In macro Vascular Events）study^{9）} で使われた pioglitazone [チアゾリジン誘導体（TZD）] をベースとする。最近わが国の2型糖尿病では，心血管イベント発症のおもな危険要因が，肥満・内臓脂肪蓄積を原因とするインスリン抵抗性およびアディポネクチンの低下であることから，チアゾリジン誘導体の使用が望ましい。それをふまえ，BMI 25 以上はチアゾリジン誘導体（ビグアナイド薬），BMI 22～25 はチアゾリジン誘導体（ビグアナイド薬），ナテグリニドやSU薬などのインスリン分泌薬も可，BMI 22 未満はインスリン分泌薬あるいはチアゾリジン誘導体（ビグアナイド薬）と，肥満度に応じて投与薬剤を区分した。さらに，目標達成までの期間を設け，期限までにクリアできなかった場合には，ステップ2：経口血糖降下薬併用，ステップ3：インスリン併用と，治療方法を強化することとした（図2）。

血圧コントロールは，3～6カ月で目標値120/75mmHgを目指し，ステップ1ではアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB），あるいは

アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）を最大量まで使用する。これは，ARBあるいはACEIの臓器保護効果を狙ったものである。また，ARBあるいはACEIには糖尿病患者におけるインスリン抵抗性改善効果が期待されることも含めて，選択された。

糖尿病患者で高血圧を合併（図3）した場合には，1剤だけでは120/75mmHgを達成できないことが多い。そこで，ステップ2では長時間作用型Ca拮抗薬を併用することとし，さらに，ステップ3でその他の降圧薬を併用することとした。

脂質コントロールではLDL-コレステロール80mg/dL未満を中心的な目標に，ステップ1でストロングスタチン（アトルバスタチン，ピタバスタチンあるいはロスバスタチン）の常用量を，ステップ2で最大量を投与するプロトコールとした。さらにステップ3では陰イオン交換樹脂を追加する。わが国ではすでにプラバスタチンによる比較的軽度のコレステロール低下により，心血管イベントを抑制するというエビデンス^{10）}

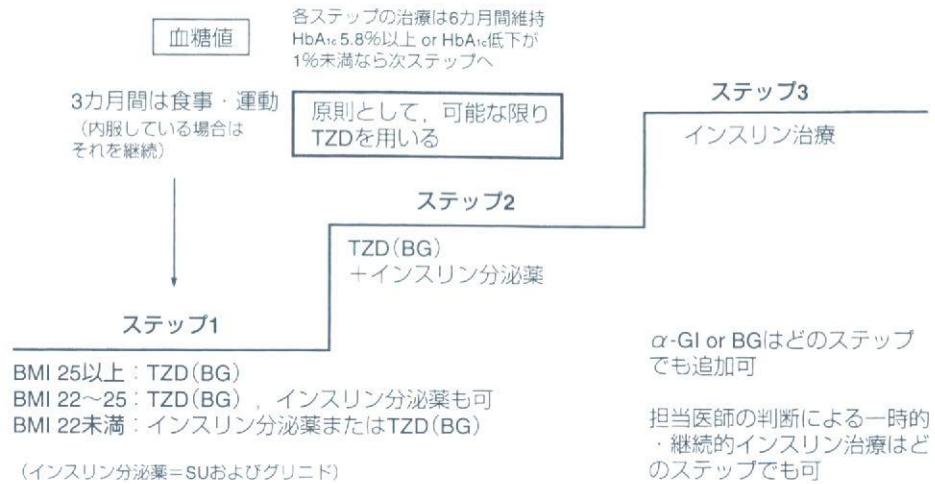


図2 J-DOIT3における強化療法群の治療概要－血糖値

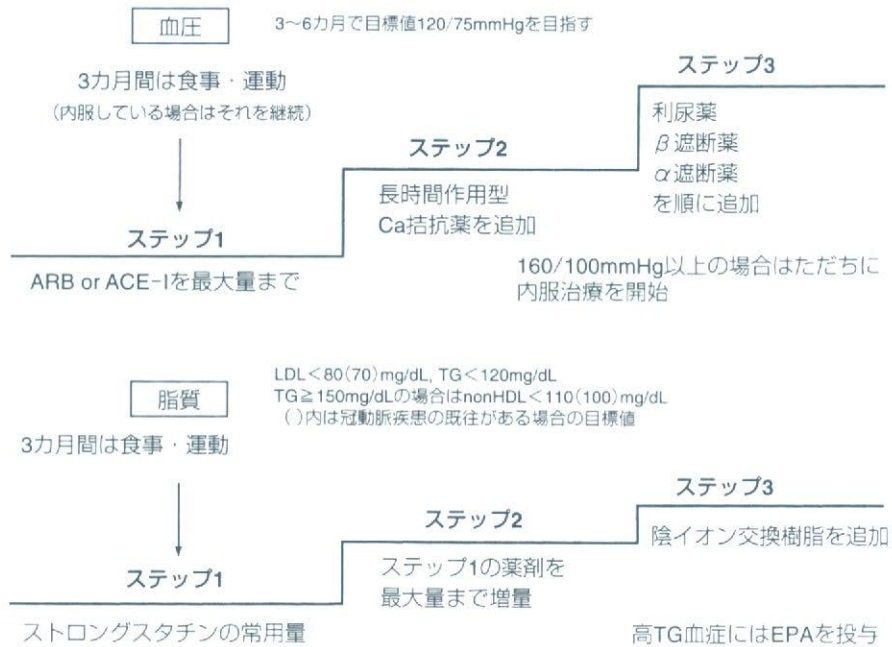


図3 強化療法群の治療概要－血圧、脂質

が得られているが、CARDS (collaborative atorvastatin diabetes Study)⁷⁾ など欧米のエビデンスによれば、コレステロール (LDL-C) をさらに低下させると、心血管イベントはさらに抑制されるという成績が出されており、本研究では強力なコレステロール低下療法を行なう (図3)。また、高TG血症には最近わが国の大規模臨床研究でエビデンスの得られているEPAを投与する⁸⁾。

生活習慣への介入を いかに成功させるか

糖尿病治療の基本は生活習慣の改善、すなわち食事療法と運動療法である。本研究でも生活習慣への介入を重視し、自己管理を促す手段として、患者全員に運動の強度や頻度、時間などの身体活動量を測定する加速度計と自動血圧計を貸与することとした (図4、表3)。

強化療法群には、日本の食事記録や身体活動

記録に基づくオーダーメイドの生活習慣介入が行なわれる。さらに、強化療法群には血糖自己測定器も貸与して、日々の血糖検査結果のフィードバックを図った(表3)。生活習慣指導に際しては、専用のコアカリキュラムを用意した(図5)。専属のクリニカル・リサーチ・コーディネーター(CRC)が、仔細かつ具体的な指導を行うことで、さらなる啓発を促したいと考えている。

日本の大規模臨床試験システムの構築に向けて

J-DOIT3は、これからの糖尿病治療のあるべき形を探る研究である。生活習慣、血糖値、血圧、脂質の改善に向け、従来の治療でよいのか、より厳しい目標を設定し、エビデンスを有する薬剤で治療を行うべきかを図る本研究の結果は、日常診療においても合併症の予防に有用な治療指針となるであろう。Steno-2 studyは、全症例数が160という比較的小規模の研究であり、内容から見ても強化療法群でも平均でHbA_{1c} 7.9%

不十分なものであった(表3)。J-DOIT3が目指すエビデンスは国際的にも得られていない画期的なものである。

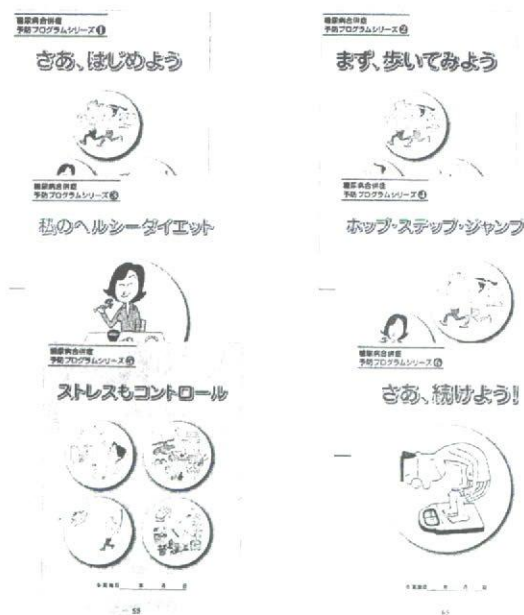
わが国には、こうした大規模かつクオリティーの高い臨床研究の成功例が極めて少ない。J-DOIT3の実施に際しては、現在まで全国より85施設が参加し、症例登録が進行中である(図6, 図7)。糖尿病治療・予防の進歩に大きく寄与

表3 強化療法群の治療概要—自己管理

1. マニュアルに基づいた強力な栄養指導
—食事摂取記録
2. マニュアルに基づいた強力な運動療法指導
—身体活動記録
(加速度計によるエネルギー消費・歩数の記録)
3. 全治療期間における血糖自己測定の実施と治療へのフィードバック
4. 全治療期間における家庭血圧測定と治療へのフィードバック
5. 禁煙プログラムに基づいた強力な禁煙指導



図4 J-DOIT3のポスター



1. さあ、はじめよう
2. まず、歩いてみよう
3. 私のヘルシーダイエット
4. ホップ・ステップ・ジャンプ
5. ストレスもコントロール
6. さあ、続けよう!

図5 J-DOIT3のコアカリキュラム

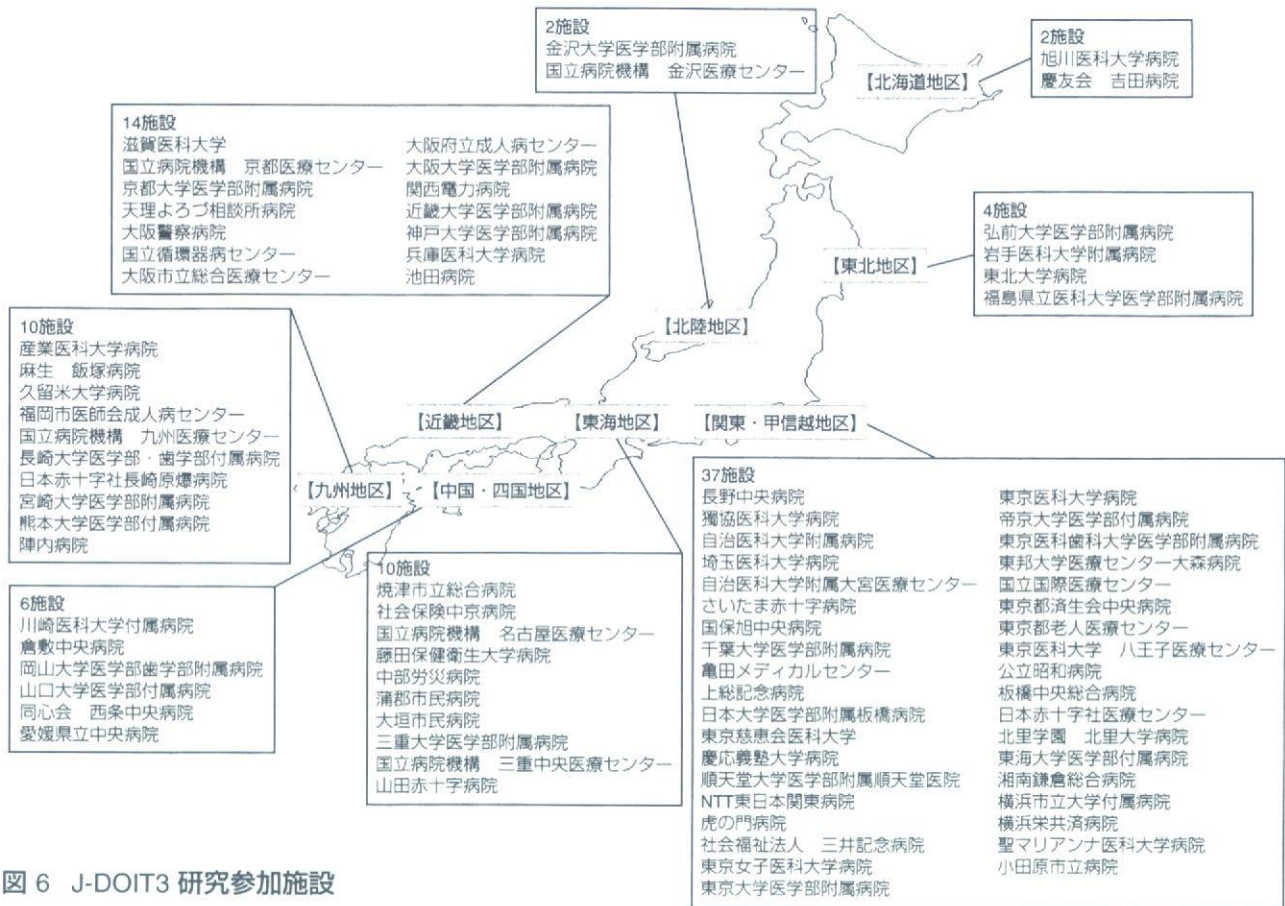


図 6 J-DOIT3 研究参加施設



図 7 J-DOIT3 登録症例数の推移

58 施設：本登録 771 例（4月5日現在）

しうることはいうまでもないが、同時に、本研究がわが国の大規模臨床試験のモデルケースになり、臨床試験の基盤整備や人材養成が大きく進むことを期待したい（表 4）。

文献

1. 財団法人 国際協力医学研究振興財団 (JF-PIMRC)
<http://www.pimrc.or.jp/>
2. Yazaki Y, Kadowaki T: Combating diabetes and obesity in Japan. Nature Medicine 12;73-74, 2006.

表 4 DOIT-3 の意義

1. 大血管症抑制に向けた糖尿病治療の最も重要なエビデンスを得る研究
2. 国内外の糖尿病治療のガイドライン確立に直結する研究
3. 生活習慣改善・自己管理支援の新しい試みとエビデンスを蓄積する研究
4. 研究者の新しい臨床研究実施体制の構築と人材養成につながる研究
5. 医療者・患者が一体となって成功させる社会に支持される研究

3. J-DOIT3

<http://www.jdoit3.jp/>

4. Gaede P et al: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 3;348-393, 2003.
5. Dormandy JA et al; PROactive investigators:

- Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366;1279-1289, 2005.
6. Nakamura H et al: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 368;1155-63, 2006.
 7. Colhoun HM et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364;685-96, 2004,
 8. Yokoyama M et al: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 369;1090-1098, 2007.

Main Theme

特集

糖尿病予防のための戦略研究 (J-DOIT) とは何か



野田光彦 Noda, Mitsuhiko

国立国際医療センター 内分泌代謝科 臨床検査部長

現在の厚生労働行政において糖尿病が有する意義は、本特集の冒頭において厚生労働省生活習慣病対策室の石井安彦先生が述べられているとおり、非常に重要である。その糖尿病をターゲットに「戦略研究」が行われているわけであるが、そもそも「戦略研究」とは、わが国にいわゆるコントラクト型の臨床研究を導入することを目的として平成17年度から開始された、厚生労働科学研究費補助金による公的研究の総称である。

そしてその嚆矢として始まったのが、本特集で紹介する「糖尿病予防のための戦略研究」と「うつ」に関する戦略研究であった。厚生労働科学研究であるとはいえコントラクト研究であることから、その仕組みは通常の厚生労働科学研究とはかなり異なっている。このあたりの詳細については研究実施主体の立場から記された泉 和生先生の項を参照されたいが、その特色の要諦は、研究課題と研究方法の概要とが、「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班（班長 黒川 清、いわゆる黒川班）によって事前に定められている点にある。

一昨年（平成17年）の8月に国立国際医療センターに赴任していた筆者は、昨年（平成18年）の5月から、国際協力医学研究振興財団の、糖尿病予防のための戦略研究 プロジェクト推進部 部長という役職を、無報酬兼業として図らずも拝命することとなり、中年期の一時期を本研究を取り巻く渦中に置くこととなった。なお「糖尿病予防のための戦略研究」とはあらかじめあてがわれたタイトルではあるが、この“予防”という表現の下に、一次、二次、三次予防の内容が含まれていることを付言する。

「糖尿病予防のための戦略研究」について当推進部が最初に行わなければならなかったことの一部に、黒川班によるプロトコルの骨組みを実施可能なものにしていくという作業が存在したが、一部の課題ではこれに相当の時日を要した。戦略研究のその後の状況を顧みても、黒川班によって feasibility のある適切な課題がつねに提起されているとは必ずしも言い難い点をあえて提起したい。米国のシステムを日本に直輸入しても必ずしもうまくいかないことは、臨床研修、臨床研究、医療システムのどの分野においても生じうることであり、今後はわが国の状況に応じた独自の仕組みを構築し、またオピニオンリーダーの人選を行っていくことが最重要であると考えます。

「戦略研究」では、臨床研究の将来を見据えた基盤整備、研究における透明性・公益性の確保といった点も主眼とされるが、これらについては石塚直樹先生の項に述べられているので参照されたい。また本特集では、各課題において実際に研究の実務を担当しておられる研究者に執筆をお願いしており、その後の進捗も含め“糖尿病予防のための戦略研究の真実”が盛られている。

Main Theme

特集：糖尿病予防のための戦略研究（J-DOIT）とは何か

戦略研究とは何か —臨床研究のあるべき姿とは—

石塚直樹 Ishizuka, Naoki
国立国際医療センター研究所

1. 既存の臨床研究の枠組みと施策
2. 治験におけるスポンサーに相当する財団の役割
3. 関連する倫理指針
4. 倫理規範に基づく具体的な方法と内容
5. 組織と求められるインフラ

はじめに

糖尿病予防のための戦略研究が平成17年度から開始されてから、戦略的アウトカム研究策定に関する研究班が示した、

- ・研究を遂行するための体制の整備と準備
 - ・倫理審査に備えたプロトコル案の最終確定
- を筆者は実施団体である国際協力医学研究振興財団の分担研究者として、財団推進部と研究リーダーとともにやってきた。同時期に始まった自殺対策のための戦略研究にも統計家として参加している。

また、筆者は国立がんセンターが中心となった日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）で運営委員会、プロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会の委員として研究者主導の臨床試験に関与している。戦略研究とJCOGの一番の違いは、前者が具体的な試験を行うことを目的に設立された組織である一方で、後者は標準治療の開発を目的として継続的に繰り返し試験を行う恒常的な組織である点である。

そこで、本稿では糖尿病、自殺関連戦略研究に

かかわった経験から、戦略研究の遂行を通じて筆者が考える研究者主導の臨床研究のあるべき姿を論じたい。ただし、ここに記す内容は引用を明示しないかぎりあくまで筆者の私見であり、内容によっては事実として客観的に示すことができないものも含む。また、考えるべき観点や議論のポイントはいくつかあるため、ブレインストーミング的であり単に実施上の問題を提示しているに過ぎないかもしれない。賢明な読者により今後解決されることを期待したい。

1. 既存の臨床研究の枠組みと施策

戦略研究は厚生労働科学研究費補助金の枠組みで実施することが求められている。研究の現場は、その枠組みで動いており、臨床研究の推進する施策とも整合性が求められる。そこで、まず、平成14年度まで遡り、臨床研究を推進するうえで問題と認識されてきた事項と、それに組み込まれている内容を整理する。

Main Theme

特集：糖尿病予防のための戦略研究（J-DOIT）とは何か

1) BT 戦略会議

平成14年度から官邸主導でバイオテクノロジー戦略会議が開催され、バイオテクノロジー戦略大綱が平成14年12月6日に示された。大綱は、

- ・研究開発の圧倒的充実
- ・産業化プロセスの抜本的強化
- ・国民理解の徹底的浸透

の3つの戦略からなり、さらに50の行動指針、88の基本行動計画、200の詳細行動計画からなる。このうち、戦略研究と特に関連するのが1番目と2番目の戦略である。

戦略大綱では臨床試験という言葉は用いられず、「治験」が使われている。しかし、この治験という言葉は、単純に医薬品の承認申請のために必要な臨床試験と解釈するのは適当ではない。それは議事録からも明らかである。さらにはバイオテクノロジー戦略大綱詳細行動計画への各省の取り組みの資料における厚生労働省のスライドでは「厚生労働科学研究の多くはライフサイエンス分野。基本計画の理念や重点化の考え方を踏まえつつ科学研究を推進し、BT戦略大綱の行動計画を着実に実施」とある。また、文部科学省と厚生労働省（担当は研究開発振興課）が詳細行動計画として策定した「全国治験活性化3カ年計画」では、「治験を推進するためには、臨床研究全体を推進する必要がある」と述べている。その後の「治験活性化5カ年計画（案）」でも雇用を問題とし、引き続き「治験を推進するためには、臨床研究全体を推進する必要がある」の観点から、治験であればGood Clinical Practice (GCP) の議論に限定されるはずであるが、臨床研究に関する倫理指針の改訂まで模索している。

2) 総合科学技術会議

BT戦略会議と同様に「BT研究開発の推進（平成14年12月25日）」では、臨床研究の推進が目次から登場し、「研究の支援や研究基盤の維持・管理を行う専門的知識を有する人材が不可欠で、適切な処遇等により、その確保を図ることが課題で

ある」という表現まで出ている。さらに「諮問第5号（平成17年12月27日）」では、治験薬の臨床研究環境、研究支援者などの雇用環境を問題として捉え、解決するために関係省庁や審議会と連携して取り組み、実施状況をフォローアップするとある。そして、「分野別推進戦略（平成18年3月28日）」では、「臨床研究支援人材の確保（雇用）」という言葉まで登場する。

時機的にも、臨床研究の推進が議論されて実現できる環境整備が動いている最中に戦略研究は開始されたことが理解できよう。

2. 治験におけるスポンサーに相当する財団の役割

糖尿病予防のための戦略研究では、国際協力医学研究振興財団が治験におけるスポンサーに相当する役割を担っている。しかし、BT戦略大綱で言及している、

研究課題管理者（プログラムオフィサー；PO）：競争的研究資金制度の個々のプログラムや研究分野での課題の選定、評価、フォローアップなどの実務を行う研究経歴のある責任者

ファンディングエージェンシー（FA）：研究費の配分機関のことで、本大綱においては、競争的研究資金の配分機関のうち、省庁そのものではなく、特に省庁が所管する特殊法人、独立行政法人などである配分機関を指すものとして用いている

プログラムディレクター（PD）：競争的研究資金制度とその運用について統括する研究経歴のある高い地位の責任者

と、戦略研究の実態は大きく異なる。実際には無給の併任人事、流動研究員に研究費を付加した給与で雇用したメンバーで推進部を運営しており、上記のPO、PDではない。さらに財団はFAではなく、本省にもBT戦略大綱で定義したようなPO、PDが不在である。このようななかで、財団は戦略的アウトカム研究策定に関する研究班が示した研究を遂行するための体制の整備と準備を行った。特に課題3を意識して関連する倫理指針と

表 GCP と臨床研究に関する対照表

	GCP	臨床研究に関する倫理指針
プロトコール	<p>(治験実施計画書)</p> <p>第七条 治験の依頼をしようとする者は、次に掲げる事項を記載した治験実施計画書を作成しなければならない。</p>	<p>第2 研究者等の責務等</p> <p>1. 研究者等の責務等</p> <p>(6) 研究責任者は、臨床研究計画において、臨床研究の実実施計画および作業内容を明示しなければならない。</p>
モニタリング	<p>(モニタリングの実施)</p> <p>第二十一条 治験依頼者は、モニタリングに関する手順書を作成し、当該手順書に従ってモニタリングを実施しなければならない。</p> <p>2 前項の規定によりモニタリングを実施する場合には、実施医療機関を訪問して行わなければならない。ただし、他の方法により十分にモニタリングを実施することができる場合には、この限りではない。</p>	<p>第2 研究者等の責務等</p> <p>1. 研究者等の責務等</p> <p>(10) 研究責任者は、臨床研究機関の長に対し、重篤な有害事象その他の臨床研究の適正性および信頼性を確保するための調査に必要な情報を報告しなければならない。</p>
研究リーダー	<p>(多施設共同治験)</p> <p>第十八条 治験依頼者は、一の治験実施計画書に基づき複数の実施医療機関に対して治験の依頼をした場合には、当該実施医療機関における当該治験実施計画書の解釈その他の治験の細目について調整する業務を医師若しくは歯科医師（以下「治験調整医師」という。）又は複数の医師若しくは歯科医師で構成される委員会（以下「治験調整委員会」という。）に委嘱することができる。</p> <p>2 前項の規定により治験調整医師又は治験調整委員会に委嘱する場合には、その業務の範囲、手順その他必要な事項を記載した文書を作成しなければならない。</p>	<p>該当する記述なし</p>
施設責任医師	<p>第六条 治験の依頼をしようとする者は、第三十五条に掲げる要件を満たしている実施医療機関および第四十二条に掲げる要件を満たしている治験責任医師を選定しなければならない。</p>	<p>3. 用語の定義</p> <p>(5) 研究責任者</p> <p>個々の臨床研究機関において、臨床研究を実施するとともに、その臨床研究に係る業務を統括する者をいう。</p>

その解釈、研究支援体制について説明し、あるべき姿を論じる。

3. 関連する倫理指針

戦略研究は、臨床研究に関する倫理指針に従うことが事前に財団に示されたプロトコール（案）で求められていた。しかし、指針にはスポンサーや研究リーダーに相当する研究者の役割が規定されていない。したがって、厚生労働省が財団に示

した実施要綱に示されている各種委員会の設置と研究支援組織の選定以外について、多施設共同研究における研究リーダー、財団、研究支援組織の役割について倫理規範で規定することから始める必要があった。

臨床研究に関して最も歴史があり、基本的な原則を示しているのが「ヘルシンキ宣言」である。その第13項には以下の記述がある。

すべてヒトを対象とする実験手続の計画及び

Main Theme

特集：糖尿病予防のための戦略研究（J-DOIT）とは何か

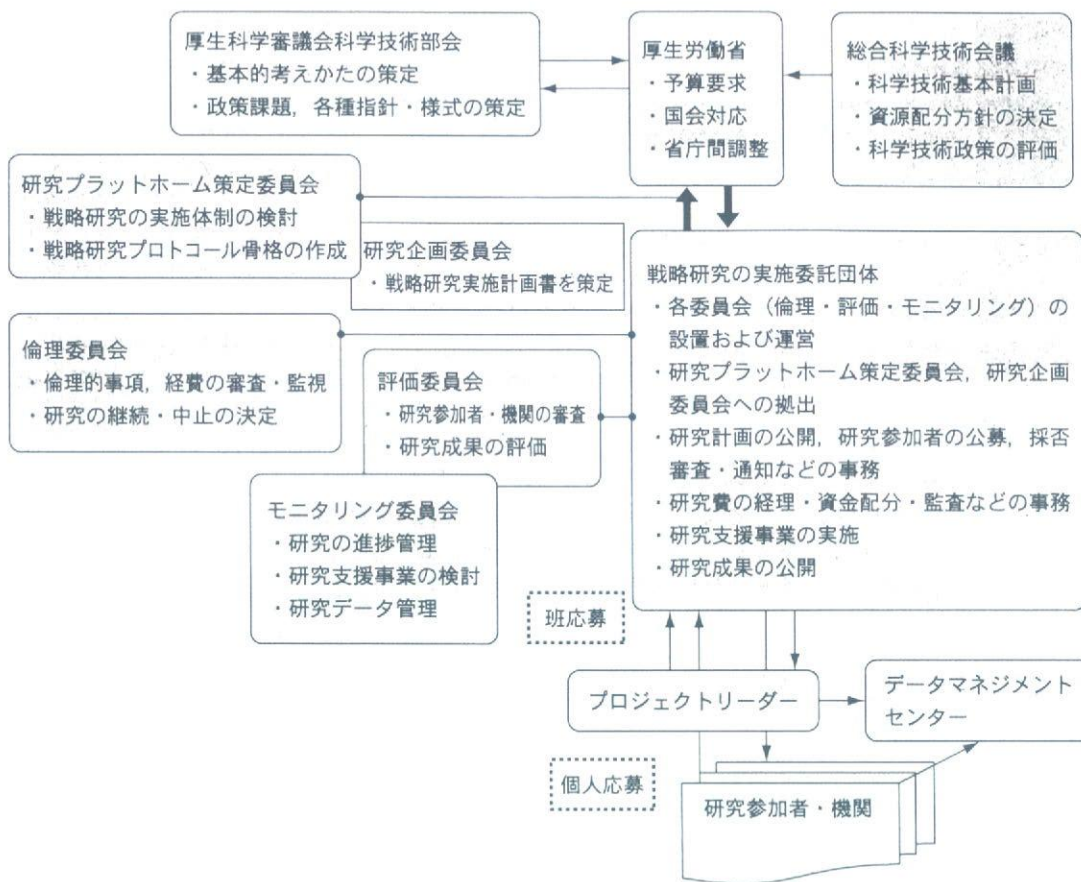


図1 戦略研究の体制（厚生科学審議会科学技術部会の資料から）

作業内容は、実験計画書の中に明示されていなければならない。この計画書は、考察、論評、助言及び適切な場合には承認を得るために、特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサー及びそれ以外の不適当な影響を及ぼすすべてのものから独立していることを要する。この独立した委員会は、研究が行われる国の法律及び規制に適合していなければならない。委員会は進行中の実験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニターのための情報、特にすべての重篤な有害事象について情報を報告する義務がある。

研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する報奨についても、審査のために委員会に報告しなければならない。

すなわち、臨床試験を実施する場合にはプロトコルどおりに、また安全に実施されているのかを把握している義務がある。この点で、プロトコル、モニタリング、研究関連組織について、治験における「GCP：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」と「臨床研究に関する倫理指針」で具体的な方法に大きな違いがある。そもそも「臨床研究に関する倫理指針」にはスポンサーが利益

相反についてしか該当する記述がない。したがって、臨床研究の実施におけるスポンサーの役割はなく、また、共同研究の場合も他施設の研究責任者と重篤な有害事象の情報を共有するなど、研究リーダーの役割について記述はない(表)。

戦略研究における治療法を比較する臨床試験では、「臨床研究に関する倫理指針」に準拠することが戦略的アウトカム研究策定に関する研究班が作成した実施計画書(案)の規定にある。しかし、同班が示した戦略研究の枠組み(図1)では全体の研究組織のなかで各種の委員会やモニターが図示されており、治験の進めかたを意識していることをうかがわせている。それでも、監査になると「研究費」が対象であり、品質保証を意図したものではなく前述のような違いがある「GCP」、「臨床研究に関する倫理指針」のいずれに重点を置いているのか、また治験との違いは明瞭ではない。

研究リーダーは「臨床研究に関する倫理指針」では該当する記述がないが、

- ・倫理委員会に提出する前に戦略的アウトカム研究策定に関する研究班にプロトコル最終ドラフトを説明していること、
- ・「GCP」における治験調整医師というより、財団から研究費が支給されていること

から、「臨床研究に関する倫理指針」における研究責任者の役割を、さらに施設全体を統括する立場と考える。それでも、「臨床研究に関する倫理指針」にない事項をそのまま「GCP」に求めることも無理がある。その結果、スポンサーである財団と、研究主体である研究リーダーのそれぞれの役割に関する認識の違いになり、現場は混乱している。また、参加施設により「GCP」に準拠することを求める施設もあり混乱に拍車をかけている。

ところで、戦略研究の成果は政策として反映されるべきもので、戦略研究で示された課題として実施された臨床試験の信頼性は通常の治験と何ら変わるものはない。そのため、基本方針は「臨床研究の倫理指針」は最低限であるものの、「GCP」ライクな基準を設けて準拠することが適当と考える。この「GCPライク」がGCPとどの点で異なる

のか、さらに解決すべき課題を示すことで、今後の戦略研究における倫理規範につながるであろう。

4. 倫理規範に基づく具体的な方法と内容

1) 施設と財団の契約

「臨床研究に関する倫理指針」は共同研究に関する記述はあるものの、多施設共同研究を実施することを前提に、各施設と研究リーダーの役割やスポンサーである財団の役割についての記述がない。この点はGCPに従うべきであるが、厚生労働科学研究費補助金は個人に支払われるもので施設に支払われるものではない。そのため財団と各施設が契約を結び、費用を支払うことができない。したがって、GCPと同様な契約ができない。

従来は、各施設の参加医師に研究費として一定の金額を振り込み、その用途が施設の治験管理室のCRCの活動に用いられるのか？は施設側の裁量に委ねられていた。しかし、各施設の治験管理室のCRCは収益性の高い治験を優先するのは当然であり、研究費が十分ないと研究者主導臨床試験を実施することで施設の治験管理室の収益を悪化させることを強いることになる。したがって、各施設の参加医師の責任の範囲を大きく離れており、治験管理室のCRCの関与を求めるのであれば施設長を窓口とし、施設と覚書を交わすほうが責任関係を明確にすることが可能になる。

さらに、試験に参加する施設内では、担当医だけが臨床試験にかかわるすべての業務を行うことに無理があり、それを強いれば質の低下は避けられない。特に複数の診療科のスタッフがかかわることが想定されるので、治験管理室のCRCの関与がない場合でも施設(施設長)と覚書を交わすことが適当と考える。その覚書の内容は、GCPを参考にする。GCPでは第13条に以下の規定がある。

（治験の契約）

第十三条 治験の依頼をしようとする者及び実施医療機関（前条の規定により業務の一部を委託する場合にあつては、治験の依頼をしようとする者、受託者及び実施医療機関）は、次に掲げる事項について記載した文書により治験の契約を締結しなければならない。

- 一 契約を締結した年月日
- 二 治験の依頼をしようとする者の氏名及び住所
- 三 前条の規定により業務の一部を委託する場合にあつては、受託者の氏名、住所及び当該委託した業務の範囲
- 四 実施医療機関の名称及び所在地
- 五 契約担当者の氏名及び職名
- 六 治験責任医師等の氏名及び職名
- 七 治験の期間
- 八 目標とする被験者数
- 九 治験薬の管理に関する事項
- 十 記録（データを含む）の保存に関する事項
- 十一 この省令の規定により治験依頼者及び実施医療機関に従事する者が行う通知に関する事項
- 十二 被験者の秘密の保全に関する事項
- 十三 治験の費用に関する事項
- 十四 実施医療機関が治験実施計画書を遵守して治験を行う旨
- 十五 実施医療機関が治験依頼者の求めに応じて第四十一条第二項各号に掲げる記録（文書を含む）を閲覧に供する旨
- 十六 実施医療機関がこの省令、治験実施計画書または当該契約に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合（第四十六条に規定する場合を除く）には、治験依頼者が治験の契約を解除できる旨
- 十七 被験者の健康被害の補償に関する事項
- 十八 その他治験が適正かつ円滑に行われ

ることを確保するために必要な事項

このうち、覚書には三、五、九、十一、十三を含めず、治験を臨床試験と書き換えたものとする。さらにセントラルCRCの受け入れの有無、研究費をどのように支払うのかを明示する必要がある。

2) モニタリング

試験の質を決定するのは科学的なプロトコールに従って治療が行われ、検査・診断が行われ、重要な症状が見逃されずにデータセンターに報告されることと考える。その質を確保するためにも試験の実施状況を把握することは重要であり、問題があればただちに解決し再発防止の手だてが必要である。実施状況の把握には情報を求める（受取る）側と情報を出す側の体制が必要である。前者は財団と研究リーダーがその立場であり、後者は各施設である。

糖尿病戦略研究では財団が研究支援組織（法人）を募集し、その法人がデータセンターを組織し、セントラル・モニタリングの役割を担う。すなわち、各施設からデータセンターに報告された内容に基づいてプロトコールからの逸脱や有害事象の発生頻度をモニターする。必要に応じて各施設に問い合わせる。また、財団は安全性評価委員会を組織し、研究リーダーを経由し重篤な有害事象の発生状況をモニターし、しかるべき対応を行う。「臨床研究に関する倫理指針」には、これら財団と研究リーダーの役割に関する記述はなく、むしろ「GCP」に準拠している。

糖尿病戦略研究では財団が参加施設を募集し、糖尿病の患者数と施設責任医師を基に選考した。前項の施設との契約にかかわる治験管理室のCRCの関与の有無は情報としてあったものの、セントラルCRCの受け入れの可否は確認されずに参加施設は決定した。これに対して「GCP」では施設の選定の要件として以下を規定している。

（実施医療機関の要件）

第三十五条 実施医療機関は、次に掲げる要

件を満たしていなければならない。

- 一 十分な臨床観察および試験検査を行う設備および人員を有していること。
- 二 緊急時に被験者に対して必要な措置を講ずることができること。
- 三 治験審査委員会が設置されていること(第二十七条ただし書の場合を除く)。
- 四 治験責任医師など、薬剤師、看護婦その他治験を適正かつ円滑に行うために必要な職員が十分に確保されていること。

患者数を正確に把握していることは第一項の人員を有していることと読み替えたとしても第四項は不十分であったかもしれない。

試験の質に関して、参加施設は重要なファクターであり、GCPの第35条第4項が示すように担当医師だけで臨床試験にかかわる業務を行うことは困難であり、特に戦略研究では治験に比べても1施設当たりの登録患者数が多いため、とても担当医師だけではすべての施設で同様な質を保つことは困難である。治験では患者のスクリーニングから施設の治験管理室に所属するCRCの関与があり、試験の質を確保する一定の役割がある。しかし、前項に述べたように治験管理室のCRCが戦略研究の臨床試験に関与するか否かは施設の判断であり、治験管理室のCRCの関与がない場合にはそれに代替する方法が必要である。

理想的には施設が研究実施を行うことを覚書で認めているのであるから、そのために必要な体制を用意する責任が施設にはあり、その体制がなければ施設の倫理委員会は臨床試験を認めるべきではない。しかし、その体制を用意するために財団が援助することには矛盾はなく、治験管理室にかかわらずCRCを施設が雇用することが考えられる。この財団、施設、SMOの三者間の契約(覚書)は治験でも行われている。それでも、ひとつの試験にフルタイムのCRCを1人常駐させることは効率的とはいえない。実際に糖尿病戦略研究では複数の施設が数人のCRCを共有し、各施設を巡回するセントラルCRCを研究支援組織が手配し

た。さらに、施設側に常駐すべくパートタイムの施設研究助手を配置した。

最大の問題がモニタリングの方法である。モニタリングは前述のセントラル・モニタリングと、「GCP」が言及している施設をモニターが訪問するオンサイト・モニタリングがある。「GCP」ではオンサイトが必須ではない例外を示しており、原資料の確認は100%必須ではない。このモニターは各施設を訪問するが、セントラルCRCとは役割が異なる。セントラルCRCは、データセンターや研究事務局といったセントラルからの問い合わせに施設に代わって応える立場であり、セントラルから施設の状況を確認する立場ではない。モニターが施設の状況を確認する立場である。

そこで、現実的なモニタリングの方法はセントラル・モニタリングに加えて、一部についてモニターがサンプリングによる調査を行い、セントラル・モニタリングが十分に機能していることを確認するというものである。これは医師主導治験でも実施される方法であり、モニターは財団がすでに雇用している流動研究員を含む職員をあてる。月1回のペースで各施設を訪問すれば、年間12施設。これを3人3年で行えば延べ108施設を訪問することになり、全施設を訪問することが可能である。研究途中で「GCP」の第22条の規定と同様に実施医療機関における試験が「臨床研究に関する倫理指針」またはプロトコールに従って行われていないことを確認した場合には、その旨をただちに当該実施医療機関の治験責任医師に告げ、財団に報告することとする。

ただし、問題は2つある。ひとつは監査との区別である。前述のように戦略的アウトカム研究策定に関する研究班では「GCP」で定めたような監査は求めている。また、そのための研究期間、予算措置も講じられていない。しかし、たとえば、中間解析前にイベントに関して原資料の確認がされていればモニタリングに相当するであろう。しかし、中間解析後になれば監査の色合いが濃くなってしまふ。2つ目は受け入れ規準である。サンプリングの結果からあまりに原資料との不整合が多

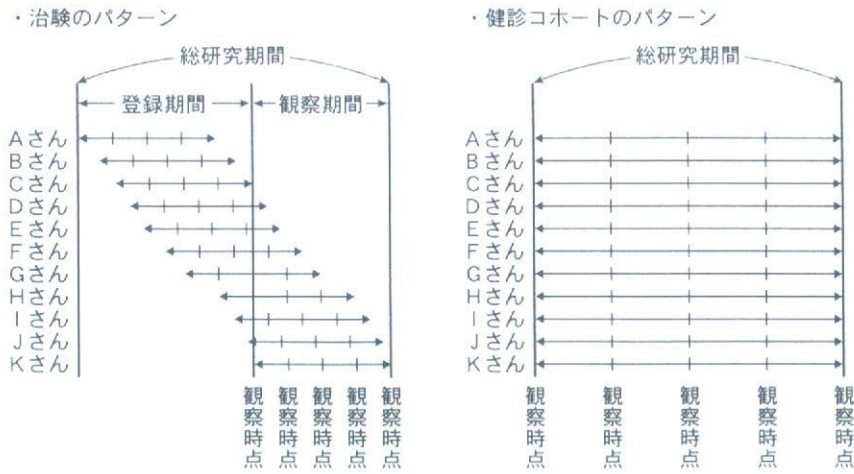


図2 データの集積パターン

いことが判明した場合にどのような対応を取るか事前に決める必要があるかもしれない。

3) 個人情報の取り扱い

戦略研究では1施設当たりの登録患者数が多いという特徴がある。そのために危惧されることとして、登録時の二重登録、イベントの一斉調査における患者の取り違いが挙げられる。それを防ぐ方法として、データセンターに被験者の登録時に当該被験者の個人情報が医療機関から知らされる。しかし、登録後のデータセンターから各医療機関への照会には、登録時に発行する登録番号、カルテ番号を使用し、第三者が通信内容を傍受した場合でも直接被験者を識別できないように配慮する。

カルテ番号を用いる以上、個人情報漏洩の危険は常に存在する。しかし、カルテ番号を用いないと、被験者の同定が参加施設側の個人情報管理に依存することになる。追跡期間が長期に渡り、転院または転居が生ずる可能性のある戦略研究では、医療機関の個人情報管理のみに頼ると被験者の同定が不可能となる危険性がある。追跡不能になる被験者数が増えれば試験結果の信頼性が損なわれ、結果的に政策に反映することが困難になる。

以上から、戦略研究では個人を特定できる情報を財団（データセンター）が扱うこととする。ただし、すべての研究者は個人情報の取り扱いに配慮するとともに、被験者にも個人情報の取り扱いの範囲と内容を事前に説明することを必須とした。

さらに、研究結果を政策に反映するという目的で実施する戦略研究では、いっそう信頼性を高めるため被験者が転院した場合には、転院した医療機関に財団（データセンター）が連絡し、被験者本人から再度同意を得たうえで診療情報を集めることとする。財団（データセンター）が連絡不能な場合は、研究リーダーの指定した者が住民基本台帳をもとに所在地での生死を確認する。さらに保健所における死亡子票へのアクセスが可能な場合には、その時点で死亡理由の確認は可能となる。これらを事前に同意説明の内容に加えた。また、以上の内容の試験を実施することが認められない（カルテ番号を用いる以外に科学性を担保可能な方法を施設が有する場合を除く）場合には、参加施設から外れるものとした。