

参考書



今から……というあなた！
是非一緒に研究ませんか

yutaka@ncnp.go.jp

御岳山山頂

Korean College of Neuropsychopharmacology

2008. 03. 27-28

Past and Future Clinical Trials of Psychiatry in Japan

National Center of Neurology and Psychiatry, Japan
Division of Clinical Research, Director
Izuru Miyoshi, M.D., Ph.D

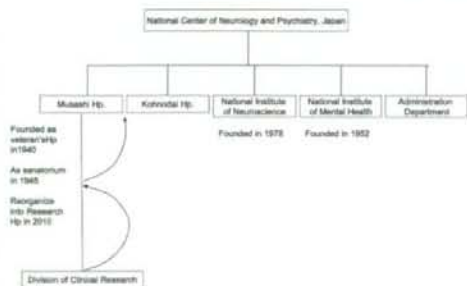
Past and Future Clinical Trials of Psychiatry in Japan

- Our center
- Current situation in Japan
- How to improve the situation in Japan
- Future plans

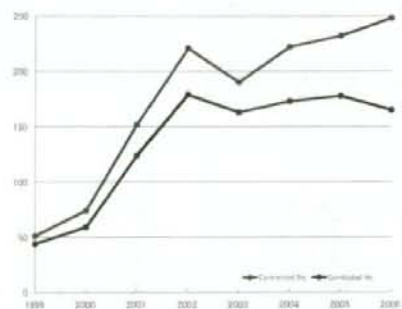
Past and Future Clinical Trials of Psychiatry in Japan

- Our center
- Current situation in Japan
- How to improve the situation in Japan
- Future plans

NCNP



No. of Clinical Trials for NDA at NCNP (Psychiatry and Neurology)



Past and Future Clinical Trials of Psychiatry in Japan

- Our center
- Current situation in Japan
- How to improve the situation in Japan
- Future plans

Japan is at the bottom for accessibility to NCE

Country	GDP (\$/B)	No. of NCE	A delay from first launching (Month)
USA	30,968	75	6.2
Germany	29,750	66	6.6
UK	22,373	66	7.2
France	24,227	45	14.9
Australia	22,649	43	14.1
-	-	-	-
Mexico	4,271	42	14.9
South Africa	3,661	36	14.4
Canada	5,148	31	21.4
Poland	3,721	31	20.5
Portugal	10,658	26	22.1
Japan	34,206	11	23.2

Source: PML Health Econ, 14, 2004.02, 2005

Clinical research in Japan lags internationally

Number of articles from various countries published in high-impact factor journals (2000-6)

Basic research (4 Journals*)



Clinical research (3 journals**)



* Cell, Nature Medicine, Nature Immunology, Nature Genetics
 ** BMJ, Lancet, JGIM
 Source: Office of Pharmaceutical Industry Research (Naupho) No.21/100330

I am so depressed !!!



Past and Future Clinical Trials of Psychiatry in Japan

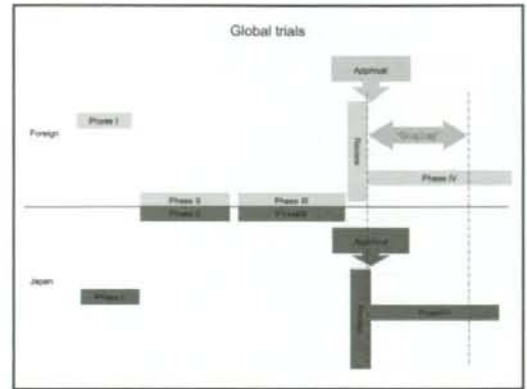
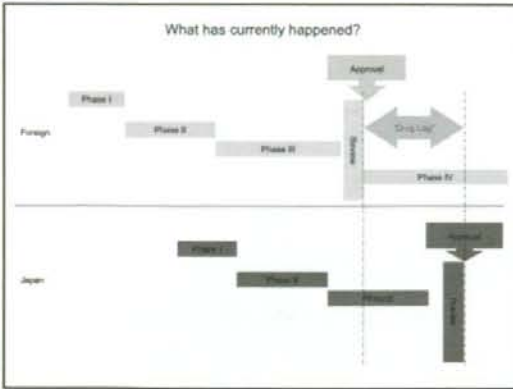
- Our center
- Current situation in Japan
- How to improve the situation in Japan
- Future plans

Japanese government is planning to enhance Japan's clinical research ability

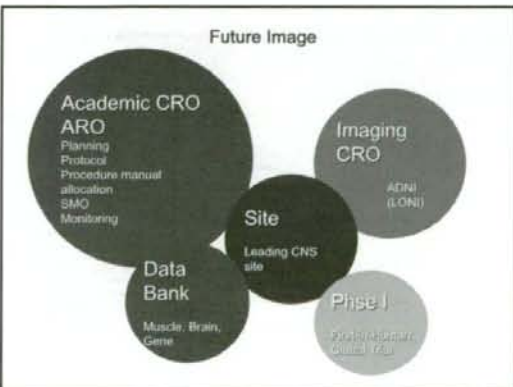
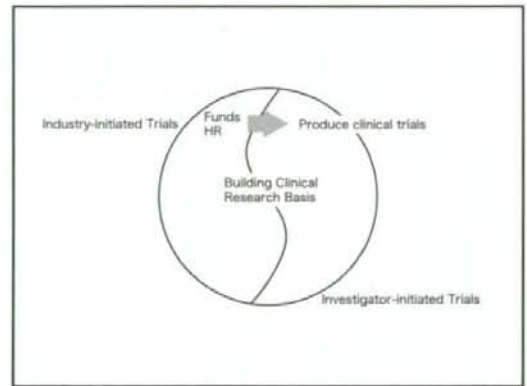
Special Report

- The government plan has 7 major priorities in its 5-year plan
 - Focus research grant on priority area
 - Support funding of healthcare startups
 - Improve infrastructure for clinical research and trials
 - Enhance international collaboration, especially with other Asian countries
 - Expedite review process for drug/device applications
 - Revise innovations in national healthcare system payment
 - Set up dialogue sessions between government and private sectors

www.nippon.com Vol.308 April 21, 2007



- ### Past and Future Clinical Trials of Psychiatry in Japan
- Our center
 - Current situation in Japan
 - How to improve the situation in Japan
 - **Future plans**



- ### Future plans
- Understanding our differences and similarities.
 - An Asian clinical trial project (Physician-initiated)
 - Exchange program

Information

- NCNP Homepage
- http://www.ncnp.go.jp/index_e.html
- PMDA Homepage
- <http://www.pmda.go.jp/english/index.html>
- E-mail
- miyoshi-zuru@ncnp.go.jp

厚生労働科学研究費補助金(臨床研究基盤整備推進研究)

精神・神経分野における臨床研究の推進を目指した基盤整備に関する研究

主任研究者 三好出
国立精神・神経センター病院治験管理室長

研究方法

- 臨床研究支援センター(トランスレーショナル・メディカルセンター)の構築
- 人材育成
- 医療情報管理解析体制の整備
- 臨床研究コーディネート体制の整備
- 臨床研究の実践

研究方法

- 臨床研究支援センター(トランスレーショナル・メディカルセンター)の構築
- 人材育成
- 医療情報管理解析体制の整備
- 臨床研究コーディネート体制の整備
- 臨床研究の実践

米国では、国が資金を提供し、臨床研究の専門家を保有する臨床研究専門センターを各施設に設置してきた

GCRC (General Clinical Research Center) 概要	GCRCの研究者への提供価値
<ul style="list-style-type: none"> 1960年以降、NIHの補助金によって主要施設に設置 臨床研究専用施設 <ul style="list-style-type: none"> 臨床研究の患者の優先的診察(外来)および入院 小規模な病床数(10~20床) 臨床研究に特化した専門スタッフの配置 基本検査機能の一括配置によるコストの削減 	<ul style="list-style-type: none"> 無料もしくは安価な施設使用料 専門スタッフによるサポート <p>研究者</p> <ul style="list-style-type: none"> 経験者は多く、研究設備も充実。臨床研究を優先できるのは大きな利点 <p>研究者</p> <ul style="list-style-type: none"> 自分専用のインフラを持たないでGCRCに自分のスタッフを連れてきて研究ができるのは助かる
 <ul style="list-style-type: none"> 研究被験者専用のリラクゼーションルーム 専門の看護師やCIC、ソーシャルワーカーによる被験者対応 	<p>研究者</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床稼働率の維持 各疾患領域の異なる専門性確保 <p>GCRC運営者</p> <ul style="list-style-type: none"> 病床に空きがある時には、一般病棟から被験者でなく一般患者を受け入れることで稼働率を上げている

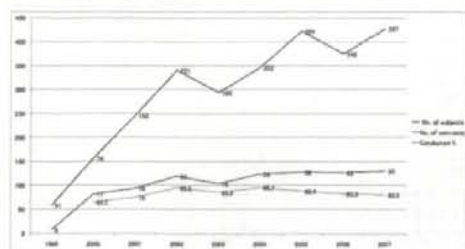
CTSA Clinical and Translational Science Awards は、NIHによる臨床研究支援基盤に対する補助金制度として、主に小規模研究の支援に貢献

CTSAの概要	CTSAの研究者への提供価値		
<ul style="list-style-type: none"> 2006年に主要研究機関における臨床研究支援施設設置のためのNIH補助金制度として発足 支給対象研究機関は2012年に60施設、年間500億円の支給を目標 2006-07年にそれぞれ12施設、合計24施設が国に参加 補助金の対象となる支援内容は施設によって様々で、定型もしくは成功モデルは確立していない 	<ul style="list-style-type: none"> 主に小規模研究における研究者へのタイムリーな専門分野の支援提供 <p>研究者</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究者が必要な時に必要な支援を引けることができるインフラは研究の向上のために重要。CTSAが果たした時代には、研究者が自力で様々な専門職など各分野の専門家をさがす必要があった 		
<p>CTSAの対象となる臨床研究支援内容の例</p> <table border="1"> <tr> <td> Johns Hopkins <ul style="list-style-type: none"> 研究実施支援 補助金申請書類作成 プロトコル作成支援 IR設計・管理 研究実施用資格 論文の作成支援 患者アドボカシー 研究ネットワーク構築 次世代主任研究者育成 </td> <td> Columbia <ul style="list-style-type: none"> 臨床研究PhDコース設立 奨学金の増設 ユニークな研究への補助金付与 GCRCの拡充 </td> </tr> </table> <p>補助金の対象となる支援内容は施設によって異なる</p>	Johns Hopkins <ul style="list-style-type: none"> 研究実施支援 補助金申請書類作成 プロトコル作成支援 IR設計・管理 研究実施用資格 論文の作成支援 患者アドボカシー 研究ネットワーク構築 次世代主任研究者育成 	Columbia <ul style="list-style-type: none"> 臨床研究PhDコース設立 奨学金の増設 ユニークな研究への補助金付与 GCRCの拡充 	<p>CTSAの課題</p> <ul style="list-style-type: none"> 予算配分・支援内容のベストプラクティスの確立 支援対象の拡大(小規模研究以外の研究者の利用促進)
Johns Hopkins <ul style="list-style-type: none"> 研究実施支援 補助金申請書類作成 プロトコル作成支援 IR設計・管理 研究実施用資格 論文の作成支援 患者アドボカシー 研究ネットワーク構築 次世代主任研究者育成 	Columbia <ul style="list-style-type: none"> 臨床研究PhDコース設立 奨学金の増設 ユニークな研究への補助金付与 GCRCの拡充 		

Clinical research infrastructure at the University of Minnesota



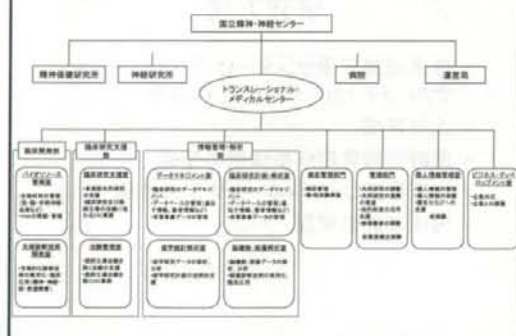
No. of Clinical Trials for NDA at NCNP (Psychiatry and Neurology)



治験管理室

治験管理室長 (医師)	1
治験管理室長補佐 (医師)	1
リサーチフェロー (医師)	2
アドバイザー (元待田製薬)	1
生物統計家	1
CRC (看護師)	7
CRC (薬剤師)	3
CRC (検査技師)	4
CRC (心理士)	1
リサーチナース	1
事務局	5
遺伝カウンセラー	1
計	28

国立精神・神経センター トランスレーショナル・メディカルセンター 組織図



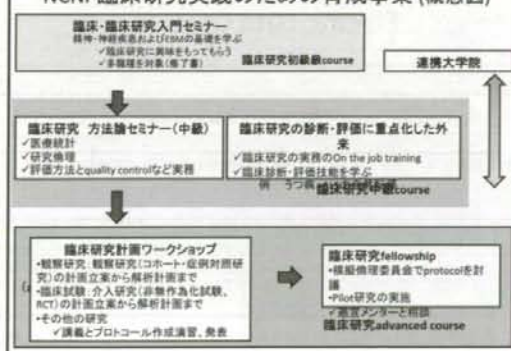
研究方法

- 臨床研究支援センター(トランスレーショナル・メディカルセンター)の構築
- 人材育成
- 医療情報管理解析体制の整備
- 臨床研究コーディネート体制の整備
- 臨床研究の実践

NCNP臨床研究step-up path

- 臨床研究初級course (質の高い医療者・研究従事者の育成)**
NCNPに従事している臨床および研究の初心者を対象(全職種)に、精神・神経疾患および最近の研究動向の理解、研究倫理やエビデンスに基づく医療(EBM)の理解をはかることを目的としたセミナーを実施します
- 臨床研究中級course (臨床研究者の基礎力養成)**
初級コース修了者を対象に、精神・神経疾患を対象とする臨床研究方法論、研究倫理、臨床研究業務の理解および診断・評価技能の修得をはかることを目的としたプログラムを実施します
- 臨床研究advanced course (独立した臨床研究者育成)**
中級コース修了者を対象に、精神・神経疾患を対象とする臨床研究プロトコル立案から実施を目指した独立した臨床研究者養成プログラムを実施します

NCNP臨床研究実践のための育成事業 (概念図)



臨床研究入門セミナー

各回は2部構成

	内容	1部 40min	2部 40min
演習	1 精神疾患基礎-1 統合失調症	臨床概論	研究概論/topics
演習	2 精神疾患基礎-2 気分障害	臨床概論	研究概論/topics
演習	3 精神疾患基礎-3 不安障害など	臨床概論	研究概論/topics
演習	4 神経疾患基礎-1 stroke, 認知症など	臨床概論	研究概論/topics
演習	5 神経疾患基礎-2 神経変性疾患	臨床概論	研究概論/topics
演習	6 神経疾患基礎-3 筋疾患, てんかん	臨床概論	研究概論/topics
演習	7 神経疾患基礎-4 発達など	臨床概論	研究概論/topics
演習	8 研究倫理-1	概論	topics/演習/Q&A
演習	9 研究倫理-2	概論	topics/演習/Q&A
演習	10 EBM・臨床研究基礎-1 歴史と意義	概論	topics/演習/Q&A
演習	11 EBM・臨床研究基礎-2 臨床疑問	概論	topics/演習/Q&A
演習	12 EBM・臨床研究基礎-3 デザイン・臨床疫学	概論	topics/演習/Q&A
	13 総括・修了式		

臨床研究中級コースプログラム

臨床研究コアセミナー	コア数
研究倫理各論(倫理委員会含む)	2
医療統計総論	1
文献検索方法	1
臨床疫学 デザインと文献の読み方(診断、治療、予後・原因、メタ解析)	4
評価方法(信頼性と妥当性の向上)	1
研究チームの運営	1
研究関連法規と特許	1
研究計画書の書き方	1
発表の仕方	1

Research 2日間 Training
(前編/後編を要約)
臨床診断・評価技能を学ぶ
例:
精神科
SCIDによる構造化診断面接
HAMOによる症状評価

臨床研究アドバンスコース

臨床研究計画(コアセッション)の進捗

研究プロトコルワークショップ
観察研究

研究プロトコルワークショップ
介入研究

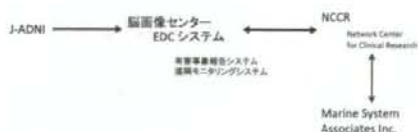


Research Project
[clinical research fellow]
(病棟業務はこの期間は免除)
研究プロトコル作成(演習)
模擬倫理委員会審査
メンターによる研究指導

研究方法

- 臨床研究支援センター(トランスレーショナル・メディカルセンター)の構築
- 人材育成
- 医療情報管理解析体制の整備
- 臨床研究コーディネート体制の整備
- 臨床研究の実践

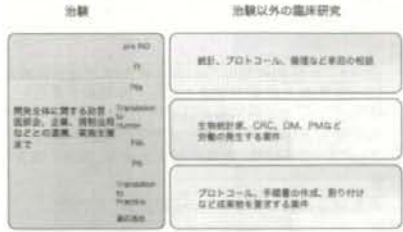
Electric Data Capture



研究方法

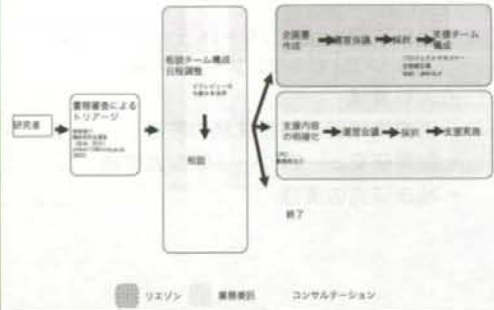
- 臨床研究支援センター(トランスレーショナル・メディカルセンター)の構築
- 人材育成
- 医療情報管理解析体制の整備
- 臨床研究コーディネート体制の整備
- 臨床研究の実践

支援の分類



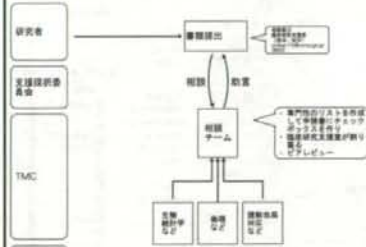
リセゾン 業務委託 コンサルテーション

支援実施までの流れ

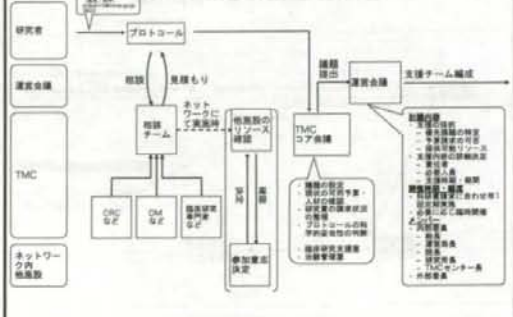


リセゾン 業務委託 コンサルテーション

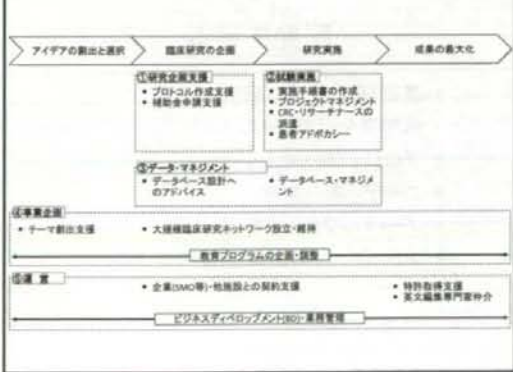
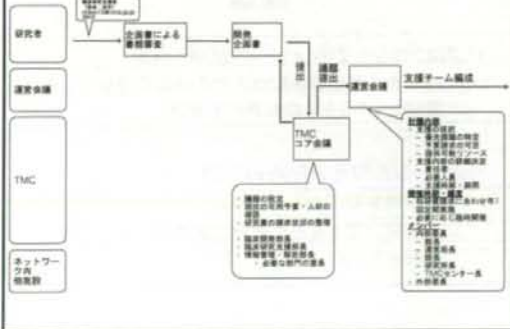
コンサルテーションにおける支援までの流れ



業務委託における支援までの流れ



リセゾンにおける支援までの流れ



研究方法

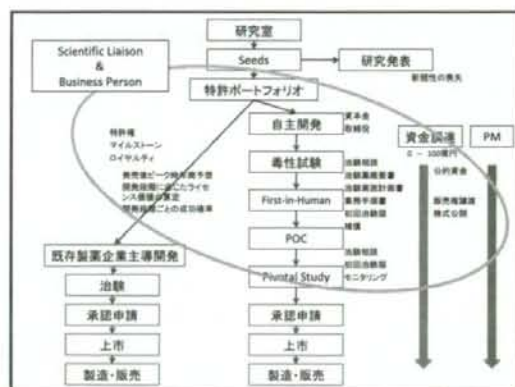
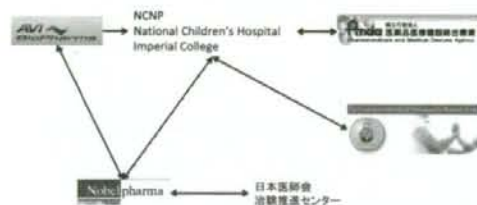
- 臨床研究支援センター(トランスレーショナル・メディカルセンター)の構築
- 人材育成
- 医療情報管理解析体制の整備
- 臨床研究コーディネート体制の整備
- 臨床研究の実践

臨床研究推進ネットワークCRIP'Nの概要

Clinical Research Initiative in Psychiatry and Neurology CRIP'N

- 目的
 - 精神科・神経内科領域の医師主導の多施設大規模な観察研究や介入研究の実施およびその継続を念頭とした研究ネットワーク構築および研究者間の交流の活性化
 - 共用研究支援組織(ハード・ソフト)の研究
 - ネットワークを利用した共同研究を企画、立案、実施
- 対象
 - 患者対象研究に携わっている研究者・大学院生
- 開催
 - 偶数月の第2金曜日東京駅周辺(丸の内)
 - また、日本精神神経学会総会期間に連絡会を行う

DMD Exon Skipping



開発チーム

- 基礎研究者及び研究チーム
- 病院スタッフチーム
- プロジェクト・マネジャー
- コーディネーター
- ノーベルファーマ担当
- アドバイザー(製薬企業出身者)

課題

- プロジェクトマネジャーの確保・育成
 - 修士から博士号を持つ人材を研究支援を中心に活動してもらった際の処遇の困難さ
- スタッフを抱えるための財源
 - 支援対象研究からの支払い
 - 治験研究費も含めた柔軟で透明性の高い運用
 - 会計士などの活用

わが国における今後の臨床研究の課題

三好 出*

抄録：現在、わが国では精神科領域における多くの臨床研究が行われ、その成果が発表されている。また、精神科領域は世界的に患者数が多いなど公衆衛生的観点からも重要な領域と認識され、影響力の強い医学総合誌にも盛んに取り上げられる。しかし、そのようなトップジャーナルに掲載される日本発の精神科領域における臨床論文数は、基礎研究におけるそれと比較すると少ない。最近われわれが米国のいくつかの施設で臨床研究実施体制を調査した結果から、科学的妥当性の高さ、十分な規模を確保した臨床研究が日本で少ない原因の一つは、研究者を支える臨床研究基盤が欠けていることであると考えた。すなわち、生物統計家、データマネジャー、臨床研究コーディネーター、プロジェクトマネジャー、事務局部門などから構成される支援組織が存在しないことである。このような認識から精神・神経センター治験管理室をもとに臨床研究支援組織を編成し始めている。

臨床精神薬理 11: 1303-1310, 2008

Key words: clinical research, clinical trial, Japan, infrastructure, human resource

I. わが国における現状の課題

現在、日本においても観察研究、介入研究など多くの研究がヒトに対して実施され、学会発表や論文として発表されている。しかし、それにもかかわらず基礎研究と比較して日本の治験を含む臨床研究の成果が充分でなく、その基盤の整備や集中投資が必要であることが治験活性化5カ年計画¹⁾などで指摘されている。

発表されている論文の掲載雑誌の分布を検討してみるとその問題の一端を理解できる。

高鳥¹⁰⁾によると、2005年のインパクトファクター上位を占める20誌から、基礎医学研究4誌

(Cell, Nature Medicine, Nature Immunology, Nature Genetics), 臨床医学研究3誌 (New England Journal of Medicine, Lancet, Journal of American Medical Association) について2000年から2005年においてわが国と米国、イギリス、ドイツ、フランス、カナダ、スイス、オーストラリア計8カ国から発表された論文数の比較を行った結果、基礎医学研究誌については米国、イギリス、ドイツに続いて、日本は4番目の論文数となっている。一方、臨床医学研究誌については米国、イギリスが他国を引き離して多いが、日本は8カ国の中最下位であり、世界的にみても比較的レベルの高い基礎医学研究に比べ、臨床医学研究は立ち後れている状況が続いていると報告されている。

ところが、AIM (Abridged Index Medicus) リスト主要臨床医学研究誌116誌における2000～2005年の発表論文数の各国シェアをみると、米国47.6%、イギリス8.2%に続いて、日本は4.8%と第3位のシェアを占めている。インパクトファク

Problems of Japanese clinical research.

国立精神神経センター 治験管理室

〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1]

Izuru Miyoshi: Clinical Trial Division, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan. 4-1-1, Ogawahigashi-cho, Kodaira, Tokyo, 187-8551, Japan.

ターが14以下の雑誌では、日本は米国、イギリスに及ばないにしても、その他の国とは同程度以上の論文を投稿している。一方でインパクトファクターが14以上の学術誌では、日本発が極めて少なく、存在感が薄い。また、日本はインパクトファクター10以上の論文が約3割のシェアにとどまっているのに対して、米国、イギリス、ドイツでは約5割がそれに当たる。このように、日本発の臨床医学論文数は決して少なくはないが、インパクトファクターの高い論文については欧米主要国に比べてまだまだ見劣りしているといえる。日本のシェアが低いのは、総合医学、内科医学、公衆衛生学、栄養学、精神医学、小児医学等であるが、精神医学はWHO（世界保健機関）のThe Global Burden of Diseaseの調査でThe leading causes of disability, world, 1990においてうつ病、統合失調症など上位10傑のうち半数を占めていた¹¹⁾ことなどから世界的にも注目度が高く、前述したようなトップジャーナルには毎週のように精神医学関連の研究が掲載されている。

II. ドラッグ・ラグ

日本の臨床研究（ヒトを対象とする研究）は省令GCP（Good Clinical Practice）の下で薬事法上の承認を目指す企業主導治験・医師主導治験と、臨床研究に関する倫理指針をはじめとするいくつかの指針¹²⁾のもとに実施される研究者主導の臨床研究に分けられる。

かねてから指摘されることだが、現在の日本、特に精神科領域においてはドラッグ・ラグの問題が大きな問題として存在する。

2006年の6月14日の読売新聞夕刊では世界売り上げ100位以内の医薬品のうち、日本では3割が未承認であることが報道され、その中で、「臨床試験や承認審査の体制が整っていないことなどが要因とみられる」と解説された。

世界初上市から各国での上市までの平均日数は、米国505日、イギリス512日、ドイツ620日、フランス915日、日本1,417日となっている¹³⁾。

こういった状況の中でも精神科領域において象徴的なのがclozapineといえるだろう。Clozapine

は顆粒球減少、心筋症など致命的な副作用を抱えるにもかかわらず、各国で検査結果の報告がなければ処方できない“*No Blood, No Drug*”の方針のもとclozapine登録システムを稼働させることで安全性を確保しながら治療抵抗性の統合失調薬治療薬として利用されている。このclozapineに関しては、つい最近でも高用量olanzapineとの比較¹⁴⁾など活発に臨床研究が行われている。しかし、現在の日本においては実施中の治験以外では処方することができず、前述のような新しい治療を開発するためにclozapineと他の薬剤との比較試験や付加療法などの臨床試験を行って新しい治療法を世に問うこともできない。このような状況が長期間にわたって続いてきたことも、新しい治療を開発するという意欲を臨床医から奪ってきた側面があることを否定できないのではないだろうか。

III. 国際共同臨床試験

最近では、国際共同治験の実施数が増加しており、2006年の時点で、losartan potassiumが症例数約1,500のRENAAL study¹⁵⁾と称された国際共同治験によって2型糖尿病による腎症に対して、tolterodinetartrateが韓国との国際共同治験によって過活動性膀胱に対して承認されている。臨床試験は、IT技術の向上に伴ってEDC（Electric Data Capture）など地理的な広がりを克服する手段が発達し、ICH（医薬品規制調和会議 International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; <http://www.nih.gov/dig/ich/ichindex.html>）による共通の枠組みの存在も相まって、国際的な共同作業実施のハードルが下がっている。

しかし、既に海外で発売されている薬物の臨床試験では、発売済みの国との国際共同治験は困難であるし、実施するとしても発売済みの国と未発売の国とでは組み入れバイアスが生じ、同列に論じることが困難になる。

その一方で、特に大規模な臨床試験において実施経費の高い先進各国から実施経費の低い国への

被験者組み込み数のシフトが起こっている。欧米においては西欧諸国から東欧諸国へ、アジアにおいては中国、インドへ大規模臨床試験における被験者登録数が移っている。これは、必ずしも各国規制当局に対する承認申請を伴う臨床試験（治験）に限ったものではない。

治験以外の臨床研究においても、上述各国では先進諸国と比較して被験者組み入れコストが低いことに変わりなく、しかも、少数病院が集中的に質の高い医療・研究を提供している。従って、各国の医療状況や、食生活、文化などが示したい目的に大きな影響を及ぼすことのない場合は、被験者組み込み数のシフトは臨床研究の実施可能性を上げる有効な方法と考えることができる。

IV. Practice-Based Research

従来のRCT (Randomized Controlled Trials) では、治療の有効性を検出するために選択基準・除外基準などが現実の臨床場面と乖離した厳しい規定が多く、内的妥当性（試験結果そのものの科学性）は高いものの実際の臨床場面で十分に適用できないという問題が指摘されていた。

こういった問題に対する解決方法の一つが最近話題に上る、CATIE, STAR-D, STEP-BD など、米国における Practice-Based Research¹²⁾である。これらの臨床試験では組み入れ基準・除外基準が従来のRCTと比較して現実の臨床現場に近いものに設定されており、外的妥当性（行われた臨床試験を実際の臨床現場に適用できるかどうか）を従来よりも高いものにしていく。しかし、このような研究は、各国の医療情勢からも影響を大きく受けるために医療状況、文化、規制などが近い地域内で実施する必要がある。このため、多くの場合は上記の臨床試験は米国内で実施されている。

従って、医療制度、食生活などの文化、などに影響されることの少ない臨床研究においては国際共同臨床研究が有効であり、より臨床現場に即した問題に焦点を置いた臨床研究では同一地域内（日本においては日本国内）で実施することが必要になる。

もちろん、一定の知見を米国の Practice-Based

Research から取り入れることは可能であるが、それでさえも、たとえば、STAR-D であれば、米国での標準薬の citalopram が日本では処方できず、世界的には治療抵抗性うつ病に使用される傾向のある venlafaxine など他の薬剤も処方できないため、参考のできる部分が少ない。

国際共同治験が可能になったことで、楽観的な見方をすると比較的市場規模の大きい日本では世界と同時に薬剤開発が実施されるようになり、ドラッグ・ラグの問題は徐々に解消されるようになると思われる。しかし、既に製薬企業が日本においては開発を中止してしまったいくつかの重要な薬剤は課題として残される。臨床現場で強く必要とされているものに関しては、医師主導治験をはじめとする方法を使って現状を変えていく必要が生じてくる可能性が高いと考えている。

わが国における前述のような現状は、特に治験においては、徐々に変わりつつあると感じている。2007年3月にとりまとめられた「新たな治験活性化5カ年計画」¹³⁾は The Lancet でも Special Report で “Japan unveils 5-year plan to boost clinical research”¹⁴⁾ として大きく紹介された。この計画は、日本語では「治験」活性化と謳ってあるものの、臨床研究の振興も並列して強調しており、むしろ The Lancet で紹介されたように “Boost Clinical Research” にふさわしい内容である。治験が十分に進まない背景には臨床研究全体の教育・振興が不十分であるという問題がある。いたずらに治験のみの振興を考えるよりも、治験を含めた臨床研究全体に関わる研究者、インフラを整備することが重要である。

V. 米国の現状

最近（2008年3月）、われわれは米国4施設を訪問し、多くの臨床研究者、臨床研究支援組織の方にインタビューをしたので、その一部を報告し、今後の日本の臨床研究が進む方向を検討したい。

訪問したのは、精神科研究者として、NIMH (National Institute of Mental Health: Intramural)

の Donald Rosenstein, M. D., Carlos Zarate, M. D., Jose Antonio Apud, M. D., Ph. D., Marlyland Pao, M. D., ジョーンズ・ホプキンス大学の Akira Sawa, M. D., コロンビア大学の J. John Mann, M. D., Michael F. Grunebaum, M. D., MGH (Massachusetts General Hospital) の Maurizio Fava, M. D., David C. Henderson, M. D., 神経内科研究者として, Johns Hopkins Hospital の Paul S. Lietman, M. D., Ph. D., John W. McDonald, M. D., Ph. D., Justin McArthur, M. D., M. P. H., 放射線科研究者として, Johns Hopkins Hospital の Dean F. Wong, M. D., Ph. D., 研究支援組織の現状を聞くために, NIMH (Extramural) の Richard Nakamura, Ph. D., Philip Wang, M. D., Dr. P. H., Benedetto Vi-tiello, M. D., Jena Baum, Adam Heier, Farris Tuma, Sc. D, MHS, Johns Hopkins (CTSA) の Daniel Ford, M. D., M. P. H., Johns Hopkins (JHMI) の Mohan Chellappa, M. D., Sanford Wu, M. B. A., コロンビア大学 GCRC の Janelle R., M. D., David A. Dierkens, M. P. H., Henry N. Ginsberg Kahn, M. D. であり, 約25名の研究者および, 研究支援者にインタビューを行った。

1. GCRC (General Clinical Research Center)

米国では, 国が資金を提供し, 臨床研究の専門家を保有する臨床研究専門センター General Clinical Research Center (GCRC) を各施設に設置してきた。1960年以降, NIH (National Institutes of Health) の補助金によって主要78施設に設置されてきたが, その特徴としては, 研究被験者専用のリラクゼーションルームなどを含めた臨床研究専用施設, 臨床研究の患者の優先的診察(外来) および入院, 小規模な病床数 (10~20床), 看護師・CRC (Clinical Research Coordinator)・ソーシャルワーカー・事務職員といった臨床研究に特化した専門スタッフの配置などが挙げられる⁴⁾。これら GCRC から研究者へのサービスは無料もしくは安価な施設使用料で提供される。研究者にとっては, 自分専用のインフラを持たなくても設備・支援スタッフの充実した GCRC で研究を行うことができるため, 非常に研究者に重

宝されている。

2. NIMH (National Institute of Mental Health)

NIMH の資金配分は, Intramural と Extramural に分けられる。Intramural においては20床程度の小規模な病棟に対して豊富な人員を配置し, 保険を適用しない臨床研究のためだけに入院している患者を対象に研究を行っていた。米国では精神科においても入院期間が非常に短いことは周知の事実だが, NIMH の Intramural で運営されている病棟では平均入院日数が3ヵ月程度と非常に長くなっている。入院する被験者は全米から広告を打って集められ, 時間を充分に取って手厚い対応が無料で行われるために応募が多いということであった。

また, Extramural においては, STAR-D といった大規模研究の企画立案に臨床家, 統計家など様々な職種が NIMH 内部からも直接関わっていた。彼らの資格は多岐にわたるが多くが博士号を持ち, 施設の選定・適切性の判断に関わっていた。特筆すべきは, 試験が終了した際にも各実施施設のコーディネーターなど試験実施ネットワークを維持するために資金の提供など直接的な支援を行って次の臨床試験に備えていたことである。

3. CTSA Clinical and Translational Science Award

CTSA は, 2006年に主要研究機関における臨床研究支援組織設置のための NIH 補助金制度として発足した。その支給対象研究機関は2012年に60施設, 年間500億円の支給を目標と設定され, 2006~2007年にそれぞれ12施設, 合計24施設が現在参加している。補助金の対象となる支援内容は施設によって様々で, 成功モデルは確立していないのが現状であるが, 今回視察およびインタビューを行ったうちで, CTSA による支援を受けていたのは, ジョーンズ・ホプキンス大学, コロンビア大学であった。ジョーンズ・ホプキンス大学では, プロジェクトマネージャー, CRC, などの研究実施支援, 補助金申請書類作成などの事務支援機能, 統計家などと時間を予約をした上で実施されるプロトコル作成支援, 統計家, プログラマー, デー

タマネジャーなどによるデータベース設計・管理、小規模ではあるが設備の整った研究実施用棟、論文の作成支援（米国では大量の論文を書く研究者は編集者を雇用して論文の作成支援を受けることが珍しくないとのこと）、研究被験者に対して窓口を一元化して行われる患者アドボカシー、研究ネットワーク構築、次世代主任研究者育成などが行われ、コロンビア大学では、臨床研究 PhD コースの設立、奨学金の増設、ユニークな研究への補助金付与、GCRC の拡充が行われていた。コロンビア大学におけるこの取り組みの責任者からの発言は印象的であった。すなわち、「米国においても臨床研究はこの15年で研究費のパブルを経て急速に整えられてきた。重要なのは臨床研究者の時間を守ってやることだ。病院勤務の実務に上乘せする形での研究は実施不可能だ。基礎研究で今までやってきたのと同じように、たとえば臨床3割、研究7割というように時間を確保し、給与も病院から3割、研究費から7割といった具合にするべきだ」というものであった。また、スーパーマン役として有名で、落馬によって四肢マヒを患った俳優クリストファー・リーブの主治医として有名な John W. McDonald (Kennedy Krieger Institute) は、Johns Hopkins Hospital に6ヵ月程度という短期間に基礎研究の研究室、それに隣接する臨床研究ユニットなどを立ち上げたが、「研究者が必要な時に必要な支援を受けることができるインフラは研究の向上のために重要であり、CTSA がなかった時代には、研究者が自力で統計専門家など各分野の専門家を探す必要があって大変だった」との見解を持っていた。しかし、CTSA には課題もある。それは、予算配分・支援内容のベストプラクティスが確立されているわけではなく現在各施設で試行錯誤されていること、支援対象の拡大（小規模研究以外の研究者）も必要なことである²⁾。これらの課題の解決は今後の日本にも適用できる可能性が高く、その動向を注視していく必要があると考えている。

VI. 臨床研究を支える仕組み

上記のような米国主要研究施設の訪問を通じて、臨床研究を支える仕組みとしての4つの成功要因があると考えた。

それらは、「国による臨床研究インフラ整備支援」「研究ネットワークの構築・維持」「事業開発の観点からの支援」「研究者の育成とインセンティブ」の4つである。

「国による臨床研究インフラ整備支援」とは、研究費が潤沢でない小規模研究への共通インフラの提供を主な目的に、NIH が研究機関・大学に対して CTSA や GCRC の設立・維持に補助金を提供していることであり、2006年の CTSA 補助金制度開始以降、24の研究機関が導入しているが、そのインフラ・支援内容は各施設の状況に合わせて多様であった。

「研究ネットワークの構築・維持」とは、多施設による大規模な研究を継続的に進めるよう、研究ネットワークの構築・維持に必要なリソースが十分に確保されていること、主席研究者 (PI) はネットワーク維持のために専門サポートスタッフ (看護師・CRC など) を雇用し、NIMH はその主要ネットワークの維持に補助金を支出していたことであった。

「事業開発の観点からの支援」とは、国内外施設とのネットワーク構築、共同研究、インフラ・ノウハウの共有、資金調達、広報活動などにおいて、医師ではなく MBA (経営学修士) 保持者などビジネス経験者による事業開発支援が臨床研究の成功に寄与していることであった。日本において特に欠けているのがこの視点である。最近の大規模研究には MBA の肩書きを持つ研究者が参画している場合もある。今回の米国訪問において、日本では資格を持たない事務員と研究者自身が研究費の管理をしていることが信じられない様子で、会計士、MBA といったその分野に詳しい人を雇用して運用しないと危険であると説諭されてしまう始末であった。実際、日本で実施中の大規模試験の実施に関わる研究者の負担は非常に大きなものである。大規模臨床試験では、施設などと

の契約、保障関連、会計、プロジェクトマネジメント、データベースの構築運用、監査、膨大な事務作業の発生など、従来の医師、研究者にはなじみの少ない仕事が発生する。これらを今後は専門家に任せていく体制が必要であり、そうしないと、過重な負荷の生じた研究者がバーンアウトしてしまうことが危惧される。

「研究者の育成とインセンティブ」とは、各施設において、若手研究者に研究補助金から、給与を供給することで研究時間を確保すること、臨床研究博士コースを設立し、奨学金も付与するといったことが米国で実践されていた。また、主任クラスの研究者については、研究者間の厳しい業績・研究費獲得競争が存在し、新しい研究結果を生んでいく原動力になっていた。

Ⅶ. アジアにおける臨床研究

アジアの現状についてもふれておきたい。

アジアでの臨床研究の質の向上に向けた、国、施設レベルにおける取り組みの例として、以下のようなものがある。韓国では、国主導で12施設に、臨床研究を行う RCTC (Regional Clinical Trial Center) を設立し、臨床研究に関わる人材育成と技術開発を行っている (Ko-NECT; Korea National Enterprise for Clinical Trials)。シンガポールでは世界各国から製薬企業、大学、研究所を誘致し、産学官連携を図り、基礎からの橋渡し研究を中心に臨床研究を支援するバイオポリス構想がある。

韓国における臨床研究振興策は、臨床試験の振興と地域医療のバランスの良い発展を目指すこと、臨床試験と中長期的な国としての競争力強化と医薬ビジネスの促進を目指すこと、研究のインフラ、対象、方法を共有することで相乗効果を演出することを目的に実施されている。2004年に中長期的視野で、国レベルでの臨床研究の競争力を上げるための RCTC の設立を開始し、2007年に Ko-NECT を設立した。国家事業として臨床試験事業の効率的・統一的な運用を行うこととし、RCTC に対して向こう5年間に年額10億ウォンを投入している。2008年には、既存の9つの RCTC

に加え、Ko-NECT を通じて3カ所が新たに RCTC として設立され、2009年には、15カ所の RCTC 設立予定である。韓国では、これらの中央化された臨床試験施設である RCTC がうまく機能して治験など臨床研究が進んでいっているようである。

そのうちのひとつである Yonsei 大学における臨床研究支援機能は、ヒト研究における人権と安全性を保護すること、科学性を保ち、治療へと必ず結びつけること、最適な研究環境を提供することでトップリサーチセンターの地位を確立すること、国の規制と国際的ガイドラインが世界標準であることを順守すること、人類の健康と福祉を改善するために必要なことを実施することをビジョンとして掲げている。そのビジョンのもとで、韓国健康福祉省により設立された、53床の研究用病床を含む、韓国内最大の臨床研究用入院施設を持つ、地域臨床研究センター RCTC において、臨床研究のプロセスの効率化を最大にするための研究支援設備を保持し、臨床薬理士、生物統計家といった臨床研究のデザイン、研究結果分析の専門家を擁して、臨床試験に関連した専門家に対する定期的な教育を提供している。

シンガポールのバイオポリス構想は、バイオ医学産業を構築する視点で構想され、公的機関および民間からの研究者たちが同じ場所を共用する目的で2000年に設立、建設費用は5億シンガポールドルである。施設は7棟からなり面積は18万5,000平米、短期的には2,000人の科学者達の居住スペースを確保し、将来的には民間研究・開発機関を含め4,000人の受け入れを予定している。これはバイオテクノロジー、製薬、医療機器、医療サービス、バイオ情報学の5つのサブクラスターから成り、世界各国の企業・研究所を誘致し、ノバルティス社やグラクソ・スミスクライン社の研究所、ジョンズ・ホプキンス・メディシン、早稲田・オリンパスバイオサイエンス研究所等、新しい医療技術の開発を目指して、基礎からの橋渡し研究を中心に支援している。

その一部である Johns Hopkins Singapore (JHS) は、Johns Hopkins のアジアでの拠点として1998年設立され、研究、教育、患者に対する医療の3

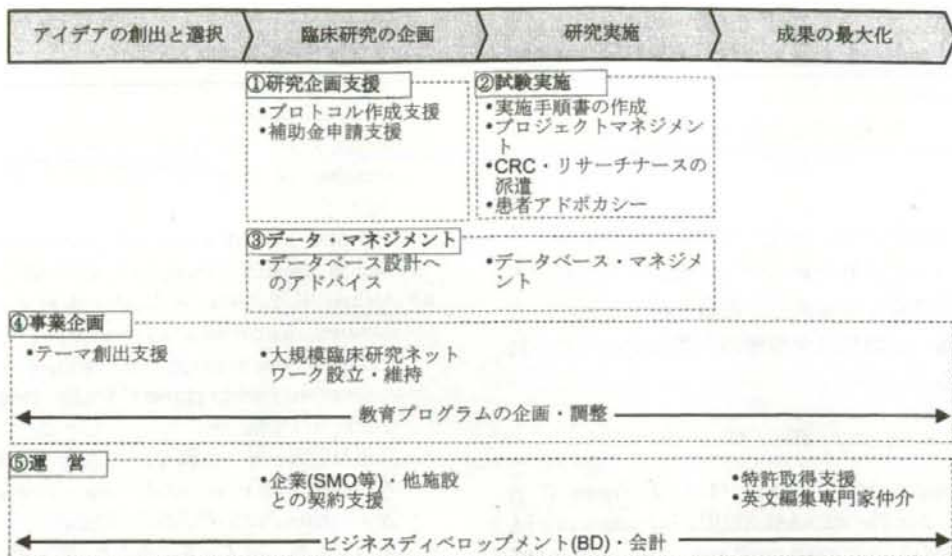


図1 臨床研究支援のために提供すべき機能

つをミッションとする基礎 (basic translational) ・臨床研究を融合させた施設を目標としている。最善を尽くし、最高の結果を求めるプロフェッショナルリズム、個人個人の尊厳と価値の多様性の尊重、高い倫理規範に基づく誠実さ、チームワークを基盤とした飽くなき質への追求を目指す専心、患者・職員の期待をも上回る成果を残す質の優越性を中心的価値として挙げている。The Johns Hopkins Singapore International Medical Centre (IMC) はJHSの1部門であり、患者に対する医療と臨床研究を行い(現在20の臨床研究が進行中)、IMCはHopkinsクオリティのOncologyサービスを国内あるいは海外の患者に対してプライベート診療サービスとして提供、National University of SingaporeやNational University Hospitalといった学術施設の研究者と連携し、最新の治療・技術を提供している。

Ⅷ. 国立精神・神経センター (NCNP) の取り組み

国立精神・神経センター治験管理室は、治験実施支援ではこれまでも高い実績を残してきた。前述のような検討からもわかるように臨床研究を推

進して行くには、医療に携わる人材に対する臨床研究教育に加えて、図1のようにテーマの創出・臨床研究の実施・研究実施・成果の最大化を成し遂げる多様な人材を抱えたインフラを作っていくことが必要である。

しかし、そこで必要とされる人材や財務は実現するのに非常にハードルの高いものである。臨床研究と一口にいても、基礎研究から初めての人体への投与から、地域コホートまで支援する対象も幅広く、支援内容もテーマの創出支援(ブレインストーミングの機会を設けることや、様々な情報交換の機会を設定することなど)から、契約支援や特許取得支援まで広がっている。

そこで、われわれは「臨床研究支援を通じて、精神神経領域におけるNCNPの臨床研究の成果の最大化、さらには、日本の医療水準の向上とそれに向けた人材育成に貢献すること」をビジョンとして、2007年度から治験に加えてそれ以外の臨床研究も推進していくインフラを創出するために必要な組織を設計してきた。

繰り返しになるが、わが国における臨床研究の課題は、臨床研究教育と共に、生物統計学・データベースマネジメントなどに関する相談窓口、CRCからMBAにわたる多様な人材、多岐にわ

たる問題が生じる臨床研究におけるプロジェクトマネジメント、特許取得支援や編集作業支援などの成果の最大化までのインフラが不足していることである。臨床研究を振興するためには、このような教育・インフラ機能を持つ組織を設立して研究者を支援していくことが必須であり、NCNPでは、治験管理室に機能を付け加えていく形でそのインフラを作り始めている。既にいくつかの大規模臨床研究にも参画し、経験を積むと同時に人材を確保し、臨床研究振興の一助となるべく活動している。

文 献

- 1) Brenner, M. B., Cooper, M. E., de Zeeuw, D. et al.; For The RENAAL STUDY Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 345: 861-869, 2001.
- 2) CTSA ホームページ http://www.ncrr.nih.gov/clinical_research_resources/clinical_and_translational_science_awards/
- 3) 福原浩行: 新薬へのアクセスにみる日本の課題—各国間における上市までのタイムラグ。政策研ニュース, No. 18: 1-4, 2005.
- 4) GCRC ホームページ <http://www.gcrconline.org/>
- 5) 厚生労働省: 医学研究に関する指針一覧. <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>
- 6) Mann, J. J.: The medical management of depression. *N. Engl. J. Med.*, 353: 1819-1834, 2005.
- 7) McCurry, J.: Japan unveils 5-year plan to boost clinical research. *Lancet*, 369: 1333-1336, 2007.
- 8) Meltzer, H. Y., Bobo, W. V., Roy, A. et al.: A randomized, double-blind comparison of clozapine and high-dose olanzapine in treatment-resistant patients with schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 69(2): 274-285, 2008.
- 9) 文部科学省・厚生労働省: 新たな治験活性化5カ年計画. 平成19年3月30日. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0330-5.html>
- 10) 高鳥登志郎: 論文発表にみるわが国の臨床医学研究の現状. 政策研ニュース No.21: 13-17, 2006.
- 11) The Global Burden of Disease, 3. Disability: The Invisible Burden. http://www.hsph.harvard.edu/organizations/bdu/GBDseries_files/gbdsun3.pdf
- 12) Westfall, J. M., Mold, J., Fagnan, L.: Practice-based research "Blue Highways" on the NIH roadmap. *JAMA*, 297: 403-406, 2007.

臨床試験結果の選択的報告は弊害をもたらす

抗うつ薬の臨床試験の選択的出版と見かけ上の有効性に与えるその影響

Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy

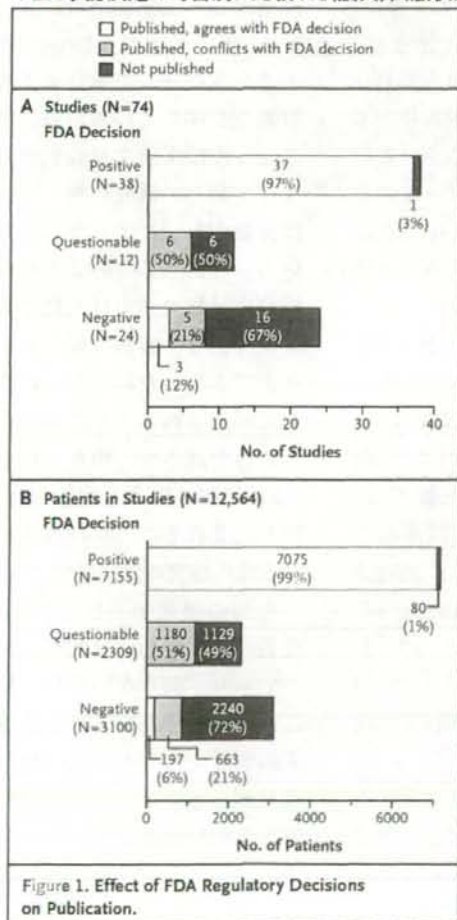
■背景 エビデンスに基づく医療は、エビデンスの根拠が完全でバイアスがない場合に限り有用である。臨床試験、およびそれらの試験内の転帰の出版を選択的に行うことで、薬物の有効性に対する非現実的評価を導き、見かけ上のリスク便益比が変化する可能性がある。

■方法 患者12,564例を対象とした、12種類の抗うつ薬の試験に対する米食品医薬品局(FDA)のレビューを入手した。対応する論文を同定するため、系統的な文献調査を実施した。論文として報告された試験について、出版された転帰とFDAの転帰を比較した。また、出版された論文による効果の大きさと、FDAのデータ全体による効果の大きさについても比較した。

■結果 FDAに登録された試験74件中、31%(被験者数3,449例)は出版されていない。出版されたかどうか、また出版された場合その方法は、試験の転帰と関連していた。FDAにより結果が陽性であるとみなされた計37件の試験は出版されていたが、1件は出版されていない。FDAによって陰性あるいは疑問のある結果であるとみなされた試験は、3件を除き、出版されていない(22件)か、われわれの見解では陽性の転帰を伝えるような形で出版されていた(11件)。出版された文献に基づく、実施された試験の94%が陽性であるとみられた。これに対して、FDAの分析で陽性であることが示されたのは51%であった。FDAと学術誌のデータセットについて個別にメタ解析を行ったところ、効果の大きさの増加は、個々の薬剤では11~69%の範囲であり、全体では32%であった。

■結論 認められたバイアスが、著者やスポンサーが原稿を投稿しなかったことによるのか、学術誌の編集者および査読者が出版しないと判断したことによるのか、あるいはその双方によるのかは断定できない。臨床試験結果の選択的報告は、研究者、試験参加者、医療専門家、および患者にとって有害な結果をもたらす可能性がある。

図 FDA承認決定の可否別に比較した(論文)出版状況



©2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Translated with permission.

解説

的確な臨床的判断のための公正な情報を

三好 出 国立精神・神経センター治験管理室室長

抗うつ薬によるうつ病治療は、これまでにいくつかの段階を経て変化してきた。1950年代後半にイミプラミンの抗うつ効果が見いだされ、これら三環系抗うつ薬を中心としたうつ病の薬物治療が本格的に始まった。87年にはSSRI(選択的セロトニン再取り込み阻害薬)のフルオキセチン(商品名プロザック)が米国で承認され、これ以降、三環系抗うつ薬の抗コリン作用など副作用が少ないSSRIによる抗うつ薬治療が外来で広く行われるようになった。さらに90年代以降になると、認知行動療法の治療効果が確認され、近年では大規模臨床研究によって三環系抗うつ薬・SSRI・認知療法や他の付加療法の外来治療での適用方法が再構成されつつある。本論文の調査対象は、フルオキセチンが承認された1987～2004年の時期であり、SSRIを中心とする新世代抗うつ薬についての調査と考えてよいだろう。

さて、フルオキセチン発売以降、SSRIを中心とした抗うつ薬の臨床試験はしばしば議論的になってきた。抗うつ薬の治療効果を評価した無作為化プラセボ対照試験(RCT)のうち、有効性が半分強の試験でしか証明されないことは、米国や日本の規

制当局には周知の事実であった。実際、前述のフルオキセチンが米国で承認されるまでに14件の無作為化プラセボ対照試験が実施されたが、プラセボに勝る有効性を示したのは5件のみである。それにもかかわらず、これらの抗うつ薬は特に米国を中心に“ブロックバスター”医薬品として膨大な量が処方されてきた。

薬剤をはじめとした治療は、常にリスク・ベネフィットのバランスを考慮する必要があり、本論文の著者らが危惧しているのはこのリスク・ベネフィットのバランスを公表バイアス(publication bias)が崩してしまうことである。

よく言われることであるが、EBM(Evidence-Based Medicine)は「もっとも優れた研究結果(Best research evidence)」および「医療者の専門家としての技能(Clinical expertise)」、そして「患者の価値観・環境(Patient's unique values and circumstances)」の統合からなされる。このうち「もっとも優れた研究結果」は、強いエビデンスを提供するRCTの結果に大きく左右される。

承認審査に用いられる検証的RCTは、抗うつ薬に関して言えば数百例規模で行われるが、本論文でも指摘されているように、

試験の目的を達しなかったネガティブな試験結果は試験方法に問題があった場合など論文として報告されない場合が多い。しかし、承認審査に用いられない研究でも同様の傾向がある。現在では日本では独立行政法人医薬品医療機器総合機構がホームページ(http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/shinyaku_index.html)で、米国でもDrug@FDAのホームページで承認審査関連資料を公開しているため、近年始まった臨床研究登録制度と相まって新しい研究結果については評価が行いやすくなってきている。しかし、このような大規模臨床試験の結果は人類全体の財産であり、容易に繰り返すことができないため、共有財産として利用されるべきである。そういった試みが、現在、新たな「臨床研究に関する倫理指針」に盛り込まれることが検討されている臨床研究の登録制度である。今回の研究が示した結果は、公表バイアスの典型例を示すものであり、偏らない情報を得ることは困難であるが、的確な臨床的判断を行うためには公正な情報が必須であることを明確に示したものである。