

の新規発症は、ARBであるカンデサルタンを投与した方がCa拮抗薬のアムロジピンを投与するよりも36%抑制されることがCASE-J試験で明らかにされており、ARBのインスリン抵抗性改善作用に期待を寄せている。

糖尿病患者で高血圧を合併(図2)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、ロシバスタチン)の常用量を、ステップ2で最大量を投与するプロトコルとした。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<sup>6)</sup>が得られているが、CARDS(Collaborative atorvastatin diabetes Study)<sup>7)</sup>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う(図2)。

### 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。

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われる。さらに、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2)。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。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-DOIT 3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、従来の治療で良いのか、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

表2. 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

で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、内容からみても強化療法群でも平均でHbA1c 7.9%と不十分なものであった(表3)。J-DOIT 3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の高

い臨床研究の成功例が極めて少ない。J-DOIT 3の実施に際しては、現在まで全国より85施設が参加し、現時点で650症例以上の登録が進行中である。糖尿病治療・予防の進歩に大きく寄与す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3. Steno-2とJ-DOIT 3

	Steno-2 (NEJM 2003)	J-DOIT 3
対 象	微量アルブミン尿を伴う 2型糖尿病 (40~65歳) HbA1c = 8.4~8.8% 強化療法群: 従来療法群 = 80 : 80	高血圧または脂質代謝異常のある 2型糖尿病 (45~69歳) HbA1c ≥ 6.5% 強化療法群: 従来療法群 = 1,500 : 1,500 (一次予防70%, 二次予防30%)
血糖コントロール	登録時 終了時 強化療法群: 8.4 → 7.9% 従来療法群: 8.8 → 9.0%	強化療法群: < 5.8% (チアソリジン系薬剤ベース) 従来療法群: < 6.5%
血圧コントロール	強化療法群: 146/85 → 132/73mmHg 従来療法群: 149/86 → 146/78mmHg	強化療法群: < 120/75mmHg (ARB/ACE-Iベース) 従来療法群: < 130/80mmHg
脂質コントロール	LDL-C 登録時 終了時 強化療法群: 129 → 82mg/dL 従来療法群: 133 → 120mg/dL	LDL-C ≥ 120 → 強化療法群: < 80mg/dL (ストロングスタチンベース) 従来療法群: < 120mg/dL
心血管イベントの減少	心血管イベント53%減少 (7.8年)	目標: 死亡, 心筋梗塞または脳卒中の30%の減少 (3年)

- 文献
- 1) <http://www.pimrc.or.jp/>
  - 2) Yazaki Y, Kadowaki T. : Nature Medicine 2006 ; 12 : 73 - 74.
  - 3) <http://www.jdoit3.jp/>
  - 4) Gaede P, et al. : N Engl J Med 2003 ; 3 : 348 - 393.
  - 5) Dormandy JA, et al. : Lancet 2005 ; 366 (9493) : 1279 - 1289.
  - 6) Nakamura H, et al. : Lancet 2006 ; 368 (9542) : 1155 - 1163.
  - 7) Colhoun HM, et al. : Lancet 2004 ; 364 (9435) : 685 - 696.

## J-DOIT3

—大血管合併症抑制のための大規模臨床試験

J-DOIT3



岡崎由希子(写真) 植木浩二郎

Yukiko OKAZAKI and Kohjiro Ueki

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科

◎J-DOIT3 は厚生労働省による“糖尿病予防のための戦略研究”のひとつで、2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験であり、2型糖尿病で高血圧または脂質代謝異常のある患者3,000人を、血糖、血圧、脂質に対する従来の治療方法(従来治療)を受ける群と、目標をより厳しく設定した強力な治療方法(強化療法)を受ける群に割り付け、心筋梗塞、脳卒中などの大血管合併症の発症を、約4年間で30%抑制しようという試みである。世界的にみても細小血管症の抑制に成功した臨床試験はあるが、大血管症を抑制する有効な治療法はいまだに確立されていない。したがって、J-DOIT3の結果により、はじめてのエビデンスに基づいた大血管合併症抑制法を、日本から世界に向けて発信できることが期待される。



2型糖尿病、大血管合併症、強化療法、従来治療、生活習慣指導、薬物療法

わが国は男女ともに世界の最長寿国(WHO: 2006年版“世界保健報告”)となったが、反面、これまでどの国も経験したことがないスピードで超高齢化社会を迎えようとしている。このため、厚生労働省は“健康フロンティア戦略”を策定して、2005~2014年までの10年間で“明るく活力ある社会”と“健康寿命”の延長をめざして、糖尿病を含む8疾病の予防・改善を目的とする大規模臨床研究を実施することとなった。そのなかの一つが、糖尿病予防のための戦略研究J-DOIT(Japan Diabetes Outcome Intervention Trial)である。J-DOITは、“2型糖尿病発症予防のための介入試験: J-DOIT1”、“かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関するパイロット研究: J-DOIT2”、および“2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験: J-DOIT3”の3つの研究からなっている(図1)<sup>1)</sup>。著者らは本研究をNIH(National Institutes of Health)に登録する際、研究内容に即して、Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment study for 3 major risk factors of cardiovascular diseases(J-DOIT3)と再命名し

た。

本稿ではJ-DOIT3の目的や特徴について概説する。

### ● 糖尿病血管合併症の抑制

よく知られているように糖尿病の血管合併症には、網膜症や腎症に代表される細小血管合併症と、心筋梗塞や脳卒中を引き起こす大血管合併症がある。UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)をはじめとするこれまでの大規模臨床試験の結果から、血糖値を改善することによって細小血管合併症が有意に抑制されることが証明されてきた<sup>2,3)</sup>。実際、日本糖尿病学会では、血糖コントロール、ヘモグロビンA<sub>1c</sub>(HbA<sub>1c</sub>)を基準として、優、良、可(不十分、不良)、不可に分けているが(糖尿病治療ガイド2006-2007)、これはおもに、良以上の良好なコントロールであれば細小血管合併症が起こりにくいと期待されるという、これまでの臨床試験の結果に基づいている<sup>4)</sup>。しかし、大血管合併症に関しては、UKPDSやその他の試験でも、血糖値の改善が心筋梗塞や脳卒中などの抑制

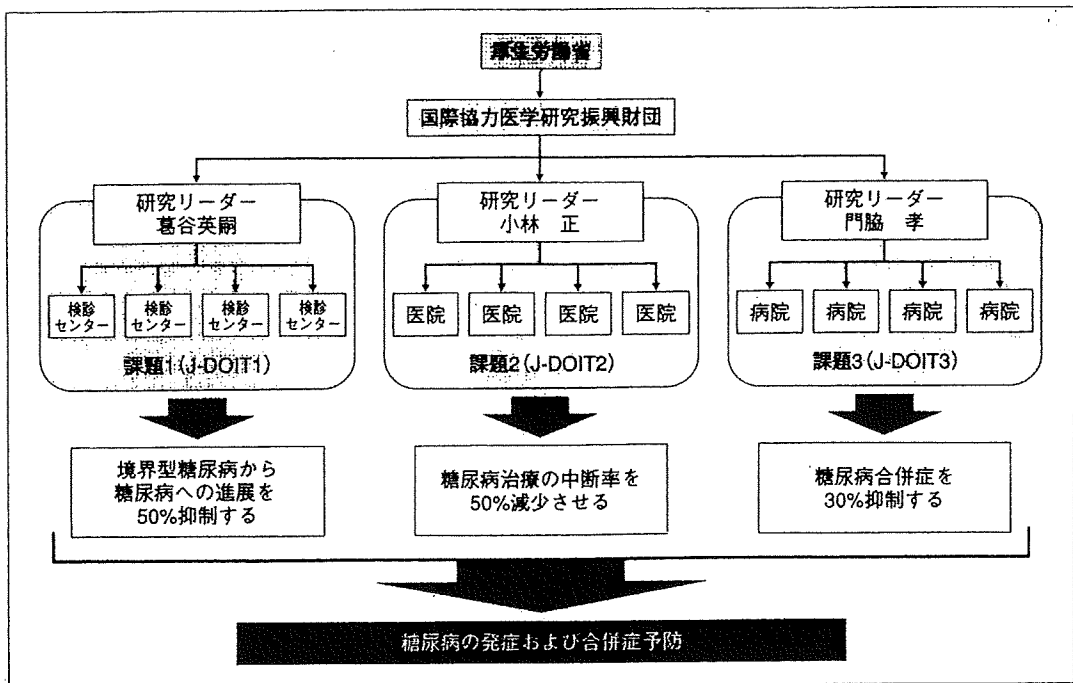


図 1 糖尿病予防のための戦略研究(文献<sup>1)</sup>より改変)

につながっていないのが実情であった<sup>3)</sup>。一方で、血圧や脂質の改善は、心血管イベントを有効に抑制することが報告されていた。血糖値の改善が大血管合併症の抑制につながらないことに関しては、①血糖値の改善が十分でない、②血糖値を下げるだけでは不十分であり、治療の内容に依存する、③治療の時期に依存する、などの可能性が考えられていた。ところが2005年、チアゾリジン誘導体(TZD)ピオグリタゾンを用いた大血管症発症予防研究 PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events)<sup>5)</sup>の結果が発表され、ピオグリタゾン投与群とプラセボ投与群を比較した結果、総死亡・心筋梗塞・脳卒中のハードエンドポイントが、ピオグリタゾンによって有意に改善されていることが報告された。この研究がすでに一度大血管合併症を発症している症例を対象にしていることを考え合わせると、すくなくとも治療法によっては、糖尿病やその合併症が相当進行した状態でも大血管合併症を抑制できることが示唆された。

それでは血糖値のコントロール目標はどのあたりにおけばよいのであろうか。PROactiveでは介入群の平均 HbA<sub>1c</sub>は6.9%であったが、実際に一次

予防も含めて、この程度のコントロールで十分かどうかは疑問が残る。イギリスの Norfolk 地区の住民 10,000 人以上を対象とした観察研究である EPIC-Norfolk study<sup>6)</sup>では、HbA<sub>1c</sub><5.0%の住民の心筋梗塞や総死亡の危険度を1とすると、男性では日本糖尿病学会の基準で優である5.8%付近ではすでに相対危険度は1.5倍程度に上昇しており、良である6.5%付近では3倍も高くなることが示された(表1)。また、わが国でも最近、河盛らは平均の HbA<sub>1c</sub>が6.0%であった患者を追跡し、2年後に HbA<sub>1c</sub>がわずかに悪化して6.28%なった群と、改善して HbA<sub>1c</sub>が5.67%になった群を比較すると、他のパラメータや治療法には違いがないのに、内膜中膜複合体肥厚度(intima-media thickness: IMT)は、血糖悪化群では0.036 mm/yrで肥厚が進行したのに対して、血糖改善群では0.035 mm/yrで逆に減少していたことを報告している<sup>7)</sup>。IMTが心血管病変のサロゲートマーカーであることを考えると、わが国においても大血管合併症の抑制のためにはより厳格な血糖コントロールが必要であり、かつ有効なことが示唆される。

一方で、前述のように血圧に関しては、UKPDS<sup>8)</sup>においても収縮期血圧 120 mmHg 未満にコント

表 1 HbA<sub>1c</sub>と心血管障害のリスク

		HbA <sub>1c</sub>	<5.0%	5.0~5.4%	5.5~5.9%	6.0~6.4%	6.5~6.9%	≥7.0%
男性	心血管障害		1	1.23	1.56	1.79	3.03	5.01
	総死亡		1	1.25	1.57	1.80	3.49	3.38
女性	心血管障害		1	0.89	0.98	1.63	2.37	7.96
	総死亡		1	1.02	1.28	1.61	1.70	6.91

年齢補正した相対危険度。

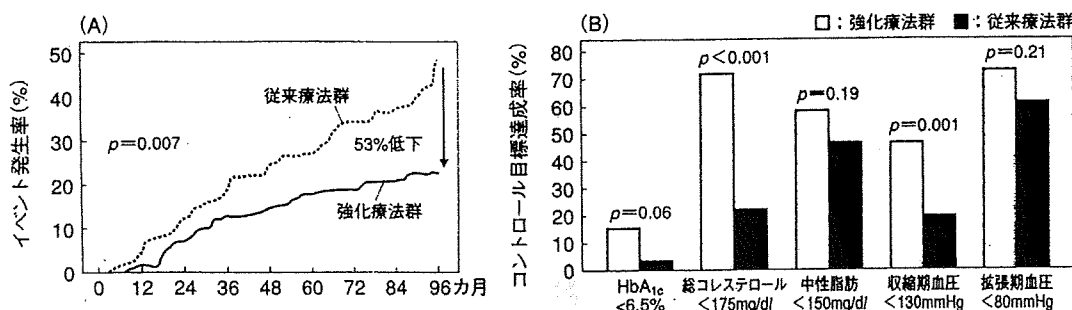


図 2 2型糖尿病患者における複数危険因子介入試験 (Steno-2 study)

A : イベント発生率, エンドポイント: 心血管死, 非致死的心筋梗塞, 冠動脈バイパス手術, 経皮的冠動脈治療, 非致死性の脳卒中, 四肢切断, 閉塞性末梢動脈硬化症手術。  
B : 各危険因子のコントロール目標達成度。

ロールした群では, すべての血管合併症および心血管イベントが減少することが示されている。また, LDL-コレステロール(LDL-C)値が心血管病変の危険因子であることは確立しているが, 近年の大規模臨床研究により, LDL-C 値に関してはこれまで考えられていた 100 mg/dl よりもさらに低下させたほうが心血管病変の十分な抑制効果が期待できることがわかってきた。実際, 2 型糖尿病患者を対象にした CARDS (Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study)<sup>9)</sup>では, アトルバスタチン投与により LDL-C 値を 80 mg/dl 程度に低下させると, 現在の基準では比較的良好と考えられている 120 mg/dl 程度のコントロール群に比べて, 約 4 年間で 37%の心血管イベントの抑制が認められている。

上記のように, 大血管合併症を抑制するためには, 血糖, 血圧, 脂質のすべてを良好なコントロールに保つ必要があると考えられた。このような糖尿病大血管合併症抑制のための多因子介入試験としては, 世界的にみても Steno-2 study 以外にはない。Steno-2 study<sup>10)</sup>では被験者を強化療法群と従来療法群に分け, 強化療法群では生活習慣介入

と薬物療法により血糖(目標値: HbA<sub>1c</sub><6.5%), 血圧(目標値: 130/80 mmHg), 脂質(目標値: 総コレステロール<170 mg/dl)をコントロールすることによって, 2 型糖尿病の血管合併症を抑制することをめざした。血圧や脂質に関しては 70%前後の達成率であったが, 血糖値に関してはわずかに 15%が目標を達成したにすぎなかった。それにもかかわらず, 約 8 年間で心血管イベントの発生が 53%抑制された(図 2)。この結果は糖尿病の大血管合併症の予防に血圧・脂質のコントロールが重要であることを示しているが, はたして血糖値の改善が大血管症の抑制に寄与するものなのかどうかについては不明確な結果に終わった。また, この試験は従来療法, 強化療法それぞれ 80 人ずつの小規模な試験であり, 大規模臨床試験による検討が望まれていた。

### J-DOIT3における治療の指標と方法

上記のような観点から, 血糖, 血圧, 脂質に統合的に介入して大血管合併症の発症に対する効果を検討する大規模臨床試験の重要性が認識され, J-DOIT3 が立案された。J-DOIT3 は, 前記のよう

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 <sub>1c</sub> ≥ 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 <sub>1c</sub> < 5.8% (TZD 誘導体ベース)	HbA <sub>1c</sub> < 6.5%
血圧	< 120/75 mmHg (ARB/ACEI ベース)	< 130/80 mmHg
脂質	LDL-C < 80 mg/dl (LDL-C < 70 mg/dl)* (ストロングスタチンベース)	LDL-C < 120 mg/dl (LDL-C < 100 mg/dl)*

\*: CHD の既往. (Clinicaltrials. gov Identifier : NCT00300976)

にあらかじめ目標やプロトコルの概略が決まっているアウトカムスタディである。このため、厚生労働科学特別研究(戦略的アウトカム研究策定に関する研究:黒川 清班長)によって、2005~2010 年度までの研究として立案された。実際には研究リーダーの公募などの遅れもあり、その後研究リーダーを中心としたプロトコルの改訂を経て、2006 年度より実質的なスタートを切っている。

1 年間の症例登録期間とその後 3 年間の観察期間が設定されているが、JDCS (Japan Diabetes Complications Study) や東大病院その他のデータベース解析による日本人 2 型糖尿病の大血管イベント発生率より、この間に 30%の合併症抑制を達成するために、従来治療群 1,500 人、強化療法群 1,500 人(ただし、両群には約 3 割の大血管合併症既往者を含む)をリクルートすることとした。選択基準として、2 型糖尿病(HbA<sub>1c</sub> ≥ 7.0% : 治療内容の基準は表 2 を参照)に加えて、高血圧(降圧薬服用なしの場合、収縮期血圧 ≥ 140 mmHg または拡張期血圧 ≥ 90 mmHg)または脂質代謝異常(LDL-C ≥ 120 mg/dl, またはトリグリセリド(TG) ≥ 150 mg/dl, または HDL-C < 40 mg/dl)のいずれか、または双方をもっている患者を対象としている。従来治療群の各パラメータの目標値は、当然のことながら日本糖尿病学会が定めている従来の目標値とした(表 2)。一方、強化療法群では上記のような先行

する研究の成果を踏まえて、血糖(HbA<sub>1c</sub> < 5.8%), 血圧(< 120/75 mmHg), 脂質(LDL-C < 80 mg/dl, TG < 120 mg/dl)などの目標値を設定した。

また、これらの目標を達成するため、生活習慣への介入と、血糖、血圧、脂質に対する薬物療法を段階的に行うこととした。生活習慣の介入は Steno-2 でも行われていたが、最終的に体重などに差がなく、エンドポイントの差に寄与したとはいいがたかった。J-DOIT3 では、強化療法群における目標体重、摂取カロリー、塩分摂取量、運動量などを細かく設定しており、この達成を援助するため、自動血圧計、加速度計、血糖自己測定機器・消耗品(強化療法群のみ)を貸与・給付している。また、DPP(diabetes prevention program)にて使用された生活習慣改善のためのカリキュラムを参考に、J-DOIT3 独自のプログラムを作成し、生活習慣の改善のバックアップをすることにも重点をおいている。生活習慣を改善しても各目標値に達しない場合には、段階的に薬物療法を強化していく。血糖値に関しては、ステップ 1 では BMI (body mass index)に応じてインスリン抵抗性が主体と考えられる場合にはおもに TZD を、インスリン分泌低下が疑われる場合にはインスリン分泌促進薬を投与し、目標に達しない場合にはステップ 2 として TZD とインスリン分泌促進薬を併用する。それでも目標に達しない場合には、ステップ 3 としてインスリン療法を開始する。血圧に関して

は、ステップ1としてアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)あるいはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬を最大用量まで投与し、ステップ2として長時間作用型Ca拮抗薬(CCB)の併用を開始し、ステップ3としてその他の降圧薬を加えて目標値をめざす。脂質に関しては、ステップ1としてストロングスタチンの常用量を投与し、ステップ2として最大用量まで増量する。それでも目標に達しなければ、ステップ3として陰イオン交換樹脂を投与する。また、TGが目標値に達しない場合には、イコサペント酸エチル(EPA)を投与する。

なおJ-DOIT3では、上記のような厳しい治療が患者のQOLに与える影響や、QOLと合併症の発症・進展との関連を調査することで、患者にとって真によい治療方法を探っていく予定である。

## おわりに

J-DOIT3は、上記のようなプロトコルで症例の登録が順調に進行している。今後さらに速やかな目標登録症例数の達成をはかりたいと考えている。研究の概要は本研究のウェブページ(<http://www.jdoit3.jp/>)にも掲載されており、参照されたい。研究参加の患者および研究参加施設スタッフ一同の協力のもと、4年後にはわが国発の合併症予防のエビデンスを世界に向けて発信できることを願っている。

## 文献

- 1) Yazaki, Y. and Kadowaki, T.: Combating diabetes and obesity in Japan. *Nat Med.*, 12 : 73-74, 2006.
- 2) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). *Lancet*, 352 : 854-865, 1998.
- 3) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes(UKPDS 33). *Lancet*, 352 : 837-853, 1998.
- 4) Ohkubo, Y. et al. : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 28 : 103-117, 1995.
- 5) Dormandy, J. A. et al. : 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) Khaw, K. T. et al. : Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults : the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann. Intern. Med.*, 141 : 413-420, 2004.
- 7) Kawasumi, M. et al. : Strict glycemic control ameliorates the increase of carotid IMT in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.*, 53 : 45-50, 2006.
- 8) Adler, A. I. et al. : Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36) : prospective observational study. *Br. Med. J.*, 321 : 412-419, 2000.
- 9) Colhoun, H. M. 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 : 685-696, 2004.
- 10) Gaede, P. et al. : Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 348 : 383-393, 2003.

\* \* \*

# 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ている。

「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、ブレー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等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	(治験実施計画書) 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。	第2 研究者等の責務等 1. 研究者等の責務等 (6) 研究責任者は、臨床研究計画において、臨床研究の実施計画および作業内容を明示しなければならない。
モニタリング	(モニタリングの実施) 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。 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。	第2 研究者等の責務等 1. 研究者等の責務等 (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。
研究リーダー	(多施設共同治験) 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。 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。	該当する記述なし
施設責任医師	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。	3. 用語の定義 (5) 研究責任者 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。

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

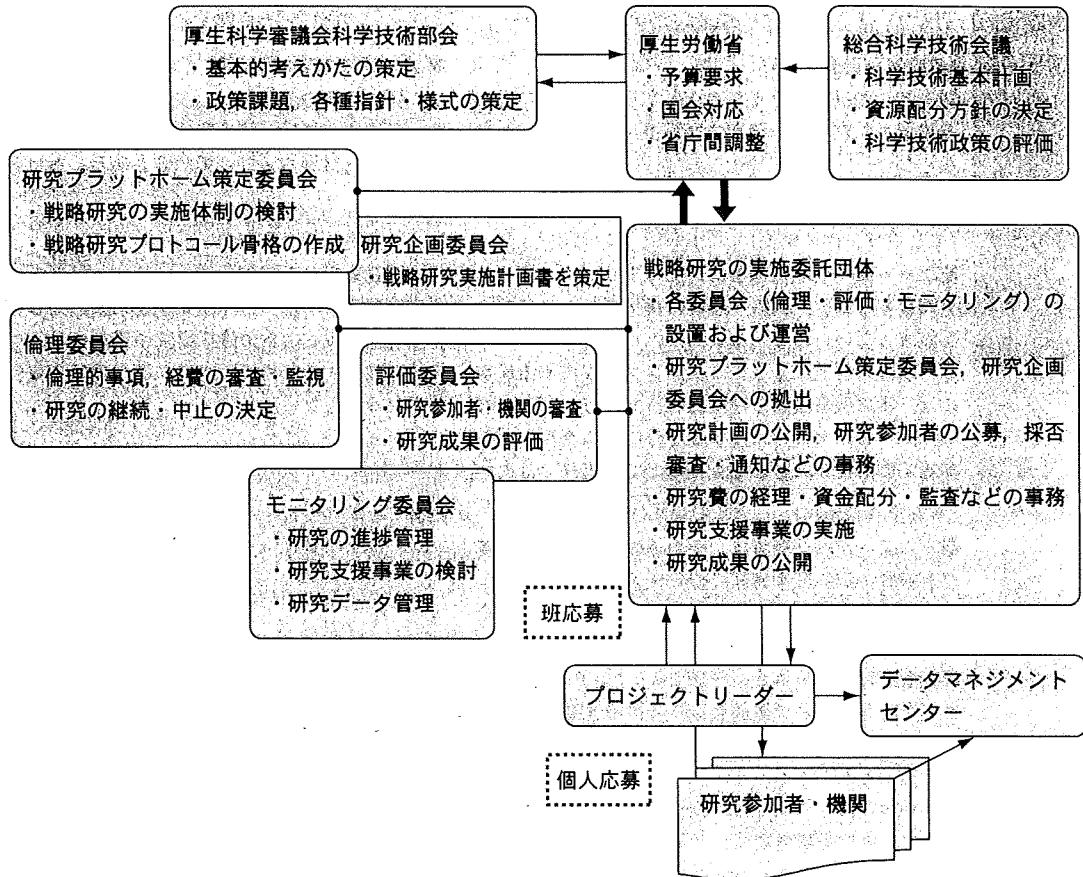


図1 戦略研究の体制（厚生科学審議会科学技術部会の資料から）

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、その使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っては、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っては、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

# Main Theme

特集：糖尿病予防のための戦略研究（J-DOIT）とは何か

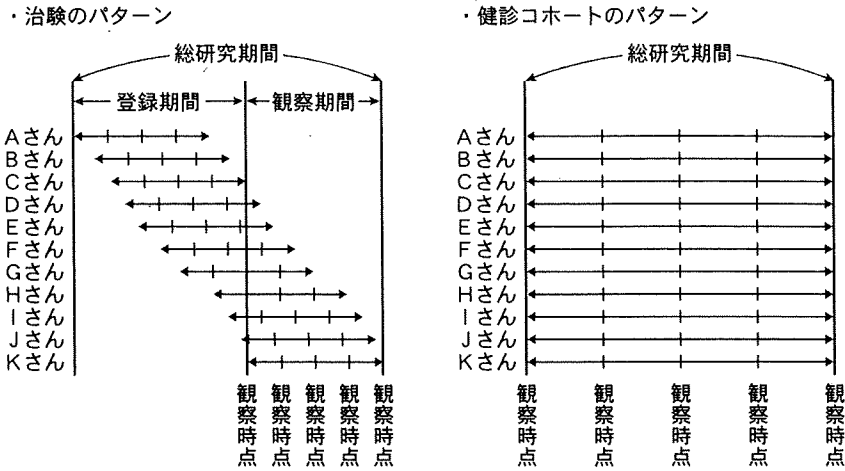


図2 データの集積パターン

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。



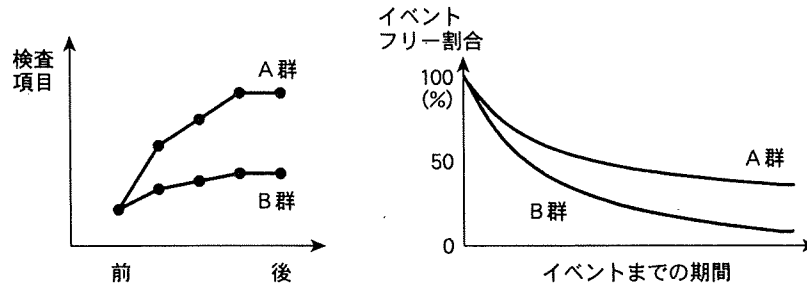


図3 示したい結果のスタイル

## 5. 組織と求められるインフラ

### 1) 委員会組織

戦略研究の大枠が示された時点で、安全性の検討や、中間解析結果の審査を担当するデータ・セーフティ・モニタリング・ボード (DSMB) の規定がなく、財団に示された実施要綱でも倫理委員会との区別が明らかではなかった。倫理委員会は試験の開始前に、試験の科学性、倫理性について審査をする立場にあるが、DSMBは研究には参加しないものの研究者に代わって同じ目線で、中間解析結果から研究の継続、中止の勧告をするもので大規模臨床試験では必須である。しかし、図1のモニタリング委員会の役割は大きく異なり、ICH-E9にあるモニタリングのうちひとつの意味だけを取り上げたものであった。ところで、倫理委員会とDSMBの委員を兼ねることも可能であるが、DSMBに安全性評価、プロトコルどおりに進捗していることをモニタリングする役割を求めると、委員の負担が過度になる可能性がある。そこで、個別の事象の安全性評価、進捗管理をDSMBとは別の委員会組織とし、委員の負担を軽くした。

### 2) 生物統計家の関与

筆者は生物統計を専門にしている。その筆者にとって、戦略研究のプロトコル(案)は驚きで

あった。データ集積のパターンが、治験や健診データのパターン(図2)と混同され、必要サンプルサイズも誤った方法で計算されていた。大規模臨床試験はコンセプトの段階から臨床試験に通じた生物統計家、すなわち試験統計家が関与すべきである。生物統計家は疫学者ではない。どのような形でアウトプットを示すかを考え(図3)、さらにデータの集積パターンから中間解析を必要とするため、実際に解析する担当者も含めて、生物統計家のさらなる関与が必須である。研究リーダーは試験途中に研究デザインを含むプロトコル改訂について相談できる統計家が必要である。

### 3) Contract Research Organization (CRO)

エンドポイントとしてイベントを追跡する治験はがんでは典型である(図4)。しかし、日本では承認に必要とされてこなかった経緯から臨床試験として一般的ではないため、エンドポイントとしてイベントを追跡する臨床試験について製薬企業も研究運営のノウハウがない。先のさらに収益率が高い治験を収入源とするCROも同様に十分なスキルがない。また、治験ではすべての検査をスポンサーが費用負担しており、必要な検査結果はすべて調査票に書き込める。しかし、研究者主導臨床試験でイベントを追いかける場合に、プロトコルで規定した検査時期にイベントはおきるとは限らず、従来のスポンサーが検査などすべて費用負担をし、そのデータを集めることが前提である治験に慣れたSMOのCRCや、施設のCRCで

## Main Theme

特集：糖尿病予防のための戦略研究（J-DOIT）とは何か

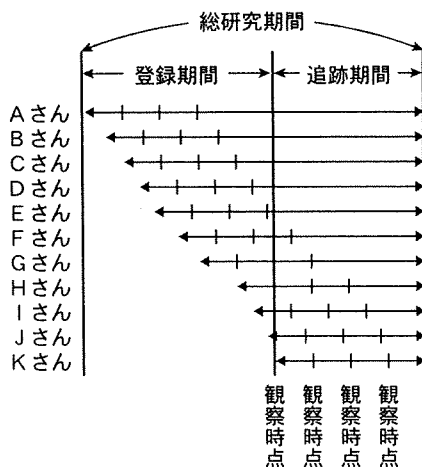


図4 戦略研究：アウトカムがイベントの場合のデータの集積パターン

はただちに十分な対応ができない。そのため、CRO、SMO、施設のCRCがすべて不慣れなまま研究が始まってしまった。

### おわりに

政策に反映させるエビデンスを創出する戦略研究は、治験と同様に信頼性が求められる。科学的なプロトコルでもでたらめに実施され、データが集められた結果を政策に反映させるわけにはいかない。しかし、残念ながら、多くの臨床家は治験でモニタリングされる立場にあるがその方法を知らない。そのため、戦略研究ではモニターの要件から策定し、教育しなければならない。さらに研究支援にかかわる体制は単にCRC、モニター、データセンターとプラットフォームを描くだけではなく、それぞれのスキル、人、雇用まで含めて準備する時間が必要である。その研究実施体制ができていないあいだに研究はスタートできない。また、監査が実施要綱になく、信頼性の保証に問題がある。医師主導治験と同様な問題がある。特にBT戦略会議を受けて文科省、厚労省が養成したCRCを活用する仕組みが求められる。これは施設側にも問題がある。治験管理室のCRCから

研究者主導臨床試験への支援が受けられないことがほとんどである。曲がりなりにも育成した人材がいるのであるから、それを極端にはOJTとしてでも活用する仕組みが公的な臨床研究では必要ではないか？ それをSMOとするか、施設雇用とするのか？ など、BT戦略会議や総合科学技術会議の答申とかかわりなく戦略研究で大規模臨床研究を実施するのは虚しい感じさえする。

### 文献

- 1) 第23回厚生科学審議会科学技術部会（平成17年3月18日）【配布資料】資料4  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/s0318-8h.html>
- 2) 糖尿病予防のための戦略研究：財団法人国際協力医学研究振興財団ホームページ  
<http://www.pimrc.or.jp/diabetes/index.html>
- 3) 自殺対策のための戦略研究：財団法人精神・神経科学振興財団ホームページ  
<http://www.jfnm.or.jp/itaku/J-MISP/index.html>
- 4) JCOG、日本臨床腫瘍研究グループホームページ  
<http://www.jcog.jp/index.htm>
- 5) 世界医師会（日本医師会訳）ヘルシンキ宣言  
[http://www.med.or.jp/wma/helsinki02\\_j.html](http://www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html)
- 6) 厚生労働省：臨床研究に関する倫理指針。平成15年7月30日医政発第0730009号および平成16年12月28日医政発第128001号。
- 7) 厚生省：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP）。厚生省令第二十八号，平成9年3月27日。
- 8) 厚生省：臨床試験のための統計的原則。医薬審第1047号（平成10年11月30日）。
- 9) 「全国治験活性化3カ年計画（平成15年4月30日）」  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/06/dl/s0629-9g.pdf>
- 10) 「治験活性化5カ年計画(案)」に係る意見募集について  
<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLAS-SNAME=Pcm1010&BID=495060158&OBJCD=100495&GROUP=>
- 11) 総合科学技術会議「BT研究開発の推進について（平成14年12月25日）」  
[http://www8.cao.go.jp/cstp/output/iken021225\\_5.pdf](http://www8.cao.go.jp/cstp/output/iken021225_5.pdf)
- 12) 総合科学技術会議「諮問第5号『科学技術に関する基本政策について』に対する答申（平成17年12月27日）」  
<http://www8.cao.go.jp/cstp/output/toushin5.pdf>
- 13) 総合科学技術会議「分野別推進戦略I ライフサイエンス分野（平成18年3月28日）」  
<http://www8.cao.go.jp/cstp/kihon3/bunyabetu2.pdf>

# Main Theme

特集：糖尿病予防のための戦略研究（J-DOIT）とは何か

## 糖尿病予防のための戦略研究 —研究実施主体としての立場から—



泉 和生 Izumi, Kazuo

財団法人国際協力医学研究振興財団 糖尿病予防のための戦略研究プロジェクト推進部

1. 戦略研究とは
2. 糖尿病予防のための戦略研究
3. 糖尿病予防のための戦略研究の実施体制

### はじめに

「戦略研究」は、政策的に優先順位の高い慢性疾患・健康障害に関連して、国民の健康を守る政策上のエビデンスを生み出すため、新しいタイプの厚生労働科学研究として創設された大型の臨床介入研究である。政策的に重要な研究課題について、研究の成果目標および研究方法の骨子を事前に定め、確実に成果目標を得るために大型の資金配分と長期の研究期間が与えられている。

「糖尿病予防のための戦略研究（J-DOIT）」は、戦略研究の初年度である平成17年度に開始する研究課題に選定された。2型糖尿病の発症の予防、受診中断率の減少、合併症進展の抑制という3つの研究課題が設定されており、全国への均霑化をふまえた介入方法の効果を検証するため、平成21年度までの5年間にわたって実施される予定である。

戦略研究はこれまでにないタイプの研究で、わが国における臨床研究のありかたを見据えた先駆的な試みであり、従来の厚生労働科学研究とは異なる体制で実施されている。本稿では、現在研究

が進行中である糖尿病予防のための戦略研究の概要とその実施体制について概説する。

### 1. 戦略研究とは

主として欧米を中心に実施されてきた大規模臨床研究によって、経験的に妥当と考えられてきた治療法や、生理学的メカニズムから効果が推測される治療法の臨床的有効性が覆される事例が少なからず報告されてきた。これを受け、科学的根拠に基づいた医療（EBM）の必要性が叫ばれるようになってすでに久しいが、わが国では良質な臨床研究が十分に行われず、日本人についてのエビデンスが見当たらない疾患領域も広い。

このような状況のなかで、わが国を支える国民の健康維持・増進に役立つ日本発のエビデンスを生み出すための厚生労働科学研究のありかたが「今後の中長期的な厚生労働科学研究の在り方に関する専門委員会」で検討され<sup>1)</sup>、従来の厚生労働科学研究とは一線を画する戦略研究の創設が提言された。これは、研究の目的や研究計画の骨子を

表1 戦略研究の特徴

(出典：第23回厚生科学審議会科学技術部会資料より)

	戦略研究	一般公募課題
研究課題	具体的に設定	研究者に一任
成果指標と見込まれる改善度	事前に設定	研究者に一任
研究計画の骨子	事前に設定	研究者に一任
事前評価の視点	実現可能性についての「絶対評価」	申請課題のなかでの「相対評価」
報告と評価	年次報告・評価に加えモニタリング委員会設置	年次報告・評価
応募者	団体へ委託	個人・団体
研究期間	5年	3年
金額	大型（数億円）	平均約2,300万円
課題数	数課題	約1,400課題
性格	競争的研究資金	競争的研究資金

あらかじめ策定・提示したうえで研究者を公募する、米国 National Institute of Health (NIH) のコントラクト型研究をモデルとしている。そして、戦略研究の遂行に必要な運営体制や研究インフラのありかたについて、平成16年度「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班によって検討がなされ<sup>2)</sup>、平成17年度より戦略研究がスタートすることとなった。

戦略研究の主な特徴を表1に示す。戦略研究の標的は、国民の健康の維持・増進を図るうえで、政策的に優先順位の高い慢性疾患・健康障害である。そして、その予防法・治療法・診療の質の改善方法などを検証し、政策の策定に有用なエビデンスを生み出すことを目的とする。従来の厚生労働科学研究では、研究の成果（アウトカム）や研究計画を研究者に一任してきたが、戦略研究では研究計画の骨子と介入効果の成果目標をあらかじめ設定し、これを達成することを研究者に求めている。また、成果目標を確実に達成するため、従来よりも大型の研究資金と長期の研究期間が与えられる。そのほか、若手研究者の育成や研究インフラの整備を行うことも要請されている。なお、政策に有用なエビデンスの提供を目的としているため、戦略研究で効果を検証する介入方法は、全国での均霑化が可能であることが求められている。

戦略研究は、平成17年度に糖尿病予防のための戦略研究と自殺対策のための戦略研究という2つの研究課題で開始された。毎年2課題程度の研究が予定されており、平成18年度は、がん対策のための戦略研究とエイズ予防のための戦略研究がスタートし、平成19年度は、腎臓病と感覚器の2課題が予定されている。

## 2. 糖尿病予防のための戦略研究

平成14年の国民栄養調査に際して行った糖尿病実態調査によると、20歳以上の国民のうち、「糖尿病が強く疑われる人（ $HbA_{1c} \geq 6.1\%$ ）」と「糖尿病の可能性が否定できない未治療の人（ $5.6\% \leq HbA_{1c} < 6.0\%$ ）」はそれぞれ約740万人、約880万人と推計され、両者を合わせると実に1,620万人に達した。平成9年度の糖尿病実態調査ではこの人数は1,370万人であったことから、5年間で250万人も増加したことになる。また、糖尿病は心血管疾患のリスクを高め、神経障害、網膜症、腎症、足病変などの合併症を併発し、患者の生活の質（QOL）ならびに社会経済的活力と社会保障資源に及ぼす影響は大きい。

このように、糖尿病は患者の絶対数が多いうえに現在も増加傾向にあり、患者個人のみならず社