

臨床研究と利益相反

- ▶ ヘルシンキ宣言(第13項)
 - ▶ 研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こりうる利害の衝突および被験者に対する報復についても、審査のために倫理審査委員会に報告しなければならない。
- ▶ 臨床研究に関する倫理指針(第2-2-(1)-細則ト、第4-細則ヲ)
 - ▶ 臨床研究計画書と説明同意文書における開示事項:
 - ▶ 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- ▶ 学術雑誌、学会の規定
 - ▶ 論文投稿時、学会発表時の開示義務
- ▶ 所属組織の規定

利益相反マネージメント

- ▶ 利益相反は(程度の差こそあれ)必ず存在する
- ▶ 利益相反の存在自体が「悪」なのではない
- ▶ 研究の倫理性にどのような影響があるかが問題!
 - ▶ 科学性 (例: プロトコル作成、データ管理・解析、成果発表への関与)
 - ▶ 被験者保護 (例: 有害事象の取扱い、試験中断・中止の判断への関与)
- ▶ 中立的な第三者がマネージする仕組みが重要
 - ▶ 臨床研究では倫理審査委員会
 - 倫理性への影響の確認
 - 被験者候補(不利益を被る可能性のある立場)へ開示すべき情報の判断
 - 説明同意文書の記載内容
- ▶ 一貫した方針、統一された基準による取り扱いが必要
 - ▶ 学校法人慶應義塾「慶應義塾利益相反マネージメントポリシー」
 - ▶ <http://www.oraa.keio.ac.jp/pdf/riekisouhanporishi.pdf>
 - ▶ 医学部倫理委員会「倫理審査申請に際しての利益相反状況申告書」
 - ▶ http://wwws1.adst.keio.ac.jp/bumon_h/shomu/nin/riekisouhan-check-2007_03.do
 - ▶ Uniform Format for Disclosure of Competing Interests in ICMJE Journals
 - ▶ <http://www.icmje.org/format.pdf>

内容

- ▶ はじめに
 - ▶ 医療と臨床研究の違い
 - ▶ 臨床研究における倫理の重要性
 - ▶ 「倫理的」であるための必要条件
- ▶ 臨床研究の倫理に関わる国内外の法規・規範・指針
 - ▶ 全体像
 - ▶ 「臨床研究に関する倫理指針」について
- ▶ 臨床研究と利益相反
- ▶ ケーススタディ

事例1:

自施設(所属診療科)の患者100名について、カルテの診療情報を収集し、治療法の選択と予後に関する調査を行って、学会で発表したい。

【Q】

- ▶ 従うべき倫理指針等は?
- ▶ 倫理審査を受ける必要性は?
- ▶ インフォームド・コンセントの必要性は?
- ▶ その他に必要なことは?

事例1:過去の診療記録の利用

- ▶ 従うべき指針等は?
 - ▶ 「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」
 - 診療目的ではない → 「指針」第1-3(1) ③にいう「観察研究」に該当
 - ※ 学外の第三者への成果公表(学会、論文など)を目的とする場合は、基本的に「研究」
- ▶ 倫理審査を受ける必要性?
 - ▶ ある(研究であるため)
 - ▶ 研究計画書(倫理審査申請書)を提出し、判断を受けることが必要
 - ▶ 原則として、委員長が指名する委員による迅速審査【指針:第3-(9)】
 - <細則> ③ 被験者に対して最小限の危険を超える危険を含まない臨床研究計画の審査
 - ▶ 本審査免除の可能性もある【指針:第2-3(4)】
②(倫理審査委員会のあらかじめ指を定める者が、研究者等が所属する医療機関内の医薬品の診療情報を、①を用いて、専ら統計、歴史的統計処理等を行う研究であり、倫理審査委員会への付属を必要としない」と判断した場合)
- ▶ インフォームド・コンセント(IC)の必要性は?
 - ▶ IC取得は必須でない。【指針:第4-1(2)②イ】
 - 本研究は「観察研究」で、①と②を用いて、既存データ(カルテ情報)を用いるのみ
- ▶ その他に必要なことは?
 - ▶ 研究実施に関する(対象者への)情報公開が必要【指針:第4-1(2)細則①~⑤】
 - 外来通院者 → 免診時に情報提供書を送るなど
 - 非通院者 → 病院・診療科ウェブサイトなどの情報公開など

事例2:

糖尿病の外来診療を担当している自分の患者20名より、研究目的で末梢静脈血5mlの提供を受け、これを分析する観察研究を実施したい。

【Q】

- ▶ インフォームド・コンセントはどのようにすればよいか?

事例2: 研究目的の試料採取とインフォームド・コンセント

- ▶ インフォームド・コンセントはどのようにすればよいのか？
 - 試料の種類・採取法により異なる
- ▶ 「人体から採取された試料等を用いる場合」の規定【指針：第4-1(2)②ア】
 - ▶ どのような検体を採取するかにより異なる
 - (1) 「侵襲性を有する」手技により採取される試料
 - ▶ 血液、髄液、尿水、胸水、組織など
 - 「文書により説明、文書により同意」が必要
(説明文書・同意書による通常のインフォームド・コンセント)
 - (2) 「侵襲性を有さない」手技により採取される試料
 - ▶ 尿、唾液、汗、爪、毛髪の一部など
 - 「説明内容と被験者から受けた同意に関する記録作成」でよい
(説明内容と同意事項のカルテ記載など、重畳化されたインフォームド・コンセントで可)
- ▶ 通常診療の一部として試料採取を行なう場合、判断の基準は追加的な侵襲の有無となる
 - ▶ 例1) 通常診療で末梢静脈血(10 ml)を採取、研究目的で別の穿刺部位から5 mlを追加採取。
 - ▶ 例2) 通常診療で末梢静脈血(10 ml)を採取、研究目的で同時に5 mlを追加採取。

事例3:

過去に実施した臨床研究で得た被験者のサンプルやデータを用い、新たな研究を行ないたい。

【Q】

- ▶ どのような規定に従う必要があるか？
- ▶ 具体的に何を必要とする必要があるか？

事例3: 「既存試料」(研究)の利用-1

- ▶ どのような規定に従う必要があるか？

【指針：第5-1(2)】

- ▶ 研究者等は、研究開始前に人体から採取された試料等を利用する場合には、研究開始時までに被験者等から試料等の利用に係る同意を受け、及び当該同意に関する記録を作成することを原則とする。
- ▶ ただし、当該同意を受けることができない場合には、次のいずれかに該当することについて、倫理審査委員会の承認を得て、組織の代表者等の許可を受けたときに限り、当該試料等を利用することができる。
 - ① 当該試料等が匿名化(連続不可能匿名化又は連結不可能匿名化であって対応表を有していない場合をいう。)されていること。
 - ② 当該試料等が①に該当しない場合において、試料等の提供時に当該臨床研究における利用が明示されていない研究についての同意のみが与えられている場合は、次に掲げる要件を満たしていること。
 - ア 当該臨床研究の実施について試料等の利用目的を含む情報を公開していること。
 - イ その同意が当該臨床研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められること。

事例3: 「既存試料」(研究)の利用-2

- ▶ 具体的にどのようにすればよいのか？

▶ (対象者への)情報公開

- ▶ 内容
 - 研究の概要【指針：第4-1(2)細則①～⑤】
 - 試料等の利用目的
- ▶ 方法
 - 外来通院者： 受診時に情報提供書を渡すなど
 - 非通院者： 病院・診療科webサイトなどでの情報公開など
- ▶ 倫理審査の申請
 - ▶ 過去の研究での同意内容が、今回の研究目的と相当の関連性があると合理的に認められることの説明
 - 研究自体の関連性
 - 同意の詳細(同意書)

事例4:

これまでに診療を通じて採取された患者検体(自施設のみ)の残余分を用いて、観察研究を行いたい

【Q】

- ▶ どのような規定に従う必要があるか？
- ▶ 具体的にどのようにすればよいのか？

事例4: 「既存試料」(診療)を用いる場合-1

- ▶ どのような規定に従う必要があるか？

【指針：第5-1(2)】

- ▶ 研究者等は、研究開始前に人体から採取された試料等を利用する場合には、研究開始時までに被験者等から試料等の利用に係る同意を受け、及び当該同意に関する記録を作成することを原則とする。
- ▶ ただし、当該同意を受けることができない場合には、次のいずれかに該当することについて、倫理審査委員会の承認を得て、組織の代表者等の許可を受けたときに限り、当該試料等を利用することができる。
 - ① 当該試料等が匿名化(連続不可能匿名化又は連結不可能匿名化であって対応表を有していない場合をいう。)されていること。
 - ② 当該試料等が①に該当しない場合において、試料等の提供時に当該臨床研究における利用が明示されていない研究についての同意のみが与えられている場合は、次に掲げる要件を満たしていること。
 - ア 当該臨床研究の実施について試料等の利用目的を含む情報を公開していること。
 - イ その同意が当該臨床研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められること。
 - ③ 当該試料等が①及び②に該当しない場合において、次に掲げる要件を満たしていること。
 - ア 当該臨床研究の実施について試料等の利用目的を含む情報を公開していること。
 - イ 被験者となる者が被験者となることを拒否できるようにすること。
 - ウ 公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって、被験者の同意を得ることが困難であること。

事例4:「既存試料」(診療)を用いる場合-2

- ▶ 具体的にどのようにすればよいのか？
 - ▶ (対象者への)情報公開
 - ▶ 研究内容【指針:第4-1(2)細則①～⑤】、試料等の利用目的
 - 外来通院者: 受診時に情報提供書を渡すなど
 - 非通院者: 病院・診療科webサイトなどでの情報公開など
 - ▶ 対象者が研究協力(検体の提供)を拒否できる手段の確保
 - ▶ 問い合わせ窓口(電話、FAX、E-mailなど)の設置
 - ▶ 倫理審査の申請
 - ▶ 公衆衛生の向上のために特に必要であることの説明、承認
 - 研究の医学的意義
 - 社会的意義
 - ▶ 被験者の同意を得ることが困難であることの説明、承認
 - もはや通院していない(物理的に難しい)
 - きわめて多数である(実務的に難しい)
 - ▶ その他
 - ▶ 試料の匿名化(連結可能、連結不可能)

事例5:

多施設共同の観察研究へ参加するため、自施設の既存試料(病理組織)を他の施設(中央病理診断施設)へ送る必要がある。

【Q】

- ▶ どのような規定に従う必要があるか？
- ▶ 具体的にどのようにすればよいのか？

事例5: 試料等の施設間の授受-1

- ▶ どのような規定に従う必要があるか？
- ▶ 提供する場合【指針:第5-2(2)】

- ▶ 既存試料等の提供を行う際は、所属機関外の者に臨床研究に用いるための試料等を提供する場合には、試料等提供時点で被験者等から試料等の提供及び当該臨床研究における利用に係る同意を受け、並びに当該同意に関する記録を作成することを原則とする。
- ▶ ただし、当該同意を受けることができない場合には、次のいずれかに該当するときに限り、試料等を所属機関外の者に提供することができる。
 - ① 当該試料等が匿名化(連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって対応表を提供しない場合をいう。)されていること。
 - ただし、当該試料等の全部又は一部が人体から採取された試料等である場合には、所属する組織の代表者等に対し、その旨を報告しなければならぬ。
 - ② 当該試料等が①に該当しない場合において、次に掲げる要件を満たしていることについて倫理審査委員会の承認を得て、所属する組織の代表者等の許可を得ていること。
 - ア 当該臨床研究の実施及び試料等の提供について以下の情報をあらかじめ被験者等に通知し、又は公開していること。
 - ・所属機関外の者への提供を利用目的としていること
 - ・所属機関外の者に提供される個人情報項目
 - ・所属機関外の者への提供の手段又は方法
 - ・被験者等の求めに応じて当該被験者が識別される個人情報の臨床研究機関外の者への提供を停止すること
 - イ 被験者となる者が被験者となることを拒否できるようにすること。
 - ③ 社会的に重要性の高い臨床研究に用いるために人の健康に関わる情報が提供される場合において、当該臨床研究の方法及び内容、当該情報の内容その他の理由により①及び②が満たされることができない場合には、必要な範囲で他の適切な措置を講じたことについて、倫理審査委員会の承認を得て、所属する組織の代表者等の許可を受けていること。

事例5: 試料等の施設間の授受-2

- ▶ 具体的にどのようにすればよいのか？
- ▶ 提供する場合【指針:第5-2(2)】

- ▶ 提供前に同意取得および記録
 - ▶ 他施設へ提供すること
 - ▶ 当該研究で利用すること
 - ▶ 匿名化のいずれかに該当すること
- ① 試料等が匿名化されている
 - 連結不可能匿名化
 - 連結可能匿名化だが対応表(連絡表)を提供しない
 - ※ただし人体から採取された試料等は、所属する組織の代表者等に対し、その旨を報告する必要がある。
- ② 当該試料等が以下を満たしていることについて、倫理審査委員会の承認および所属する組織の代表者等の許可
- ア 以下の情報をあらかじめ被験者等に通知し、又は公開
 - ・利用目的が所属機関外の者への提供であること
 - ・提供する個人情報項目
 - ・提供の手段、方法
 - ・求めがあれば個人情報提供を停止すること
 - イ 被験者となることを拒否できる手段の確保
- ③ 何らかの理由で、人の健康に関わる情報の提供が上記①及び②の方法によることができないうとき
- ▶ 以下について、倫理審査委員会の承認および所属する組織の代表者等の許可
 - 社会的に重要性の高い臨床研究であること
 - 必要な範囲で他の適切な措置を講じたこと

事例5: 試料等の施設間の授受(参考)

他施設より受領する場合【指針:第5-2(1)】

- ▶ 研究責任者は、所属機関外の者から既存試料等の提供を受けて研究を実施しようとするときは、提供を受ける試料等の内容及び提供を受ける必要性を臨床研究計画書に記載して倫理審査委員会の承認を得て、組織の代表者等の許可を受けなければならない。
- ▶ 審査の際のポイント: 受領する「試料等」の素性
 - サンプルか、データか
 - 提供元の倫理承認状況
 - 採取された際のインフォームド・コンセント(説明文書・同意書の内容)
 - 匿名化の状態(連結可能、連結不可能)

事例6:

不整脈の患者を対象に、日常診療でよく使用される保険適応のある抗不整脈薬2種類について、その効果を無作為割り付けにより比較検討したい。

▶ 検討課題:

- ▶ 「臨床研究指針」での本研究の位置づけは？
- ▶ 倫理審査は必要か？
- ▶ インフォームド・コンセントの取得方法は？
- ▶ その他に必要な措置は？

事例6の検討:

- ▶ 「臨床研究指針」での本研究の位置づけ？
- ▶ 研究類型①「介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの」に相当
- ▶ 倫理審査は必要か？
- ▶ 通常の審査が必要
- ▶ インフォームド・コンセントの取得方法？
- ▶ 文書による説明と文書による同意取得が必要
- ▶ 「指針」第4.1(2)①「介入を伴う研究の場合」の規定：
「研究者等は、被験者が(1)の規定(説明項目)により文書により説明した内容を理解していることを確認した上で、自由意思によるインフォームド・コンセントを文書で受けなければならない。」
- ▶ その他に必要な措置？
- ▶ 「保険その他の必要な措置」の確保と、その内容のプロトコル明記
- ▶ 介入試験の臨床試験登録

事例検討のまとめ

- ▶ 「指針」が適用されない研究
- 連結不可能匿名化された診療情報のみを用いる観察研究
- ▶ 必ずしも「倫理審査の申請不要」を意味しないことに注意
- ▶ 適用されない研究であることの確認、利益相反、科学的妥当性
- ▶ 「ヘルシンキ宣言」の遵守
- ▶ インフォームド・コンセントが必須でない研究
- ヒト由来検体(血液、尿など)を用いない、観察研究
(被験者への研究実施に関する情報公開は必須)
- ▶ 臨床試験登録が必須な研究
- 臨床試験(介入を伴う臨床研究)
- ▶ 試験開始前の登録なしでは論文投稿ができない

慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター
臨床研究講習会

臨床研究における運営の実際

平成22年6月19日
慶應義塾大学医学部
クリニカルリサーチセンター
客員准教授 山本 雄士

Copyright © Yui Yamamoto All rights reserved.

今日のキーメッセージ

- 臨床研究・治験は、医療に貢献する「一手段」
- 多職種をある目的のために管理・運営するためのスキルセットが「マネジメント&リーダーシップ」
- リーダーシップの本質は、「決定、周知、実施」

Copyright © Yui Yamamoto All rights reserved.

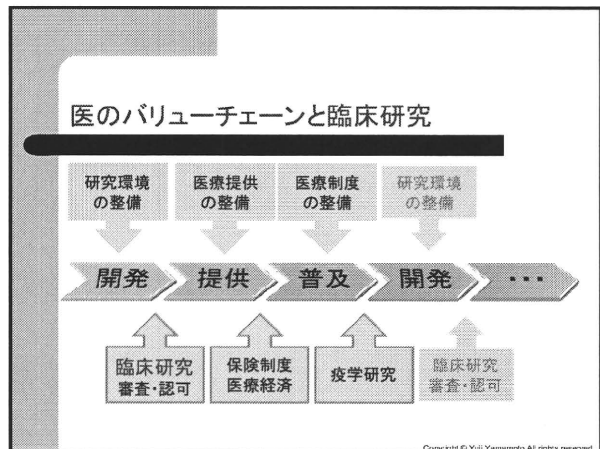
医療従事者としての本音は、

最高の医療サービスを提供したい

本来の業務を優先・専念したい
実績を正当に評価されたい
地位や身分も適正に保証されたい

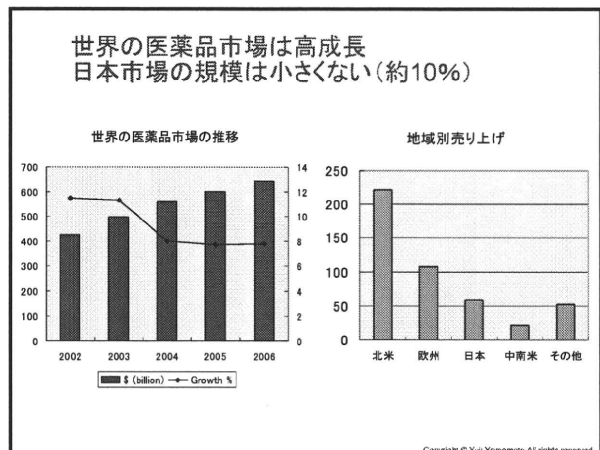
何よりも目の前の患者さんにコミットしたい

Copyright © Yui Yamamoto All rights reserved.

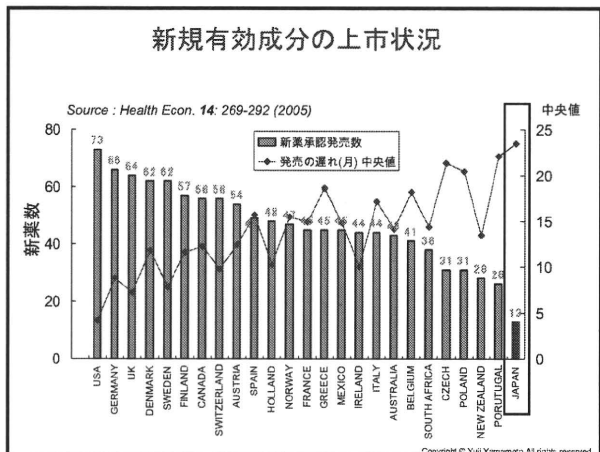


日本の臨床研究・治験の現状

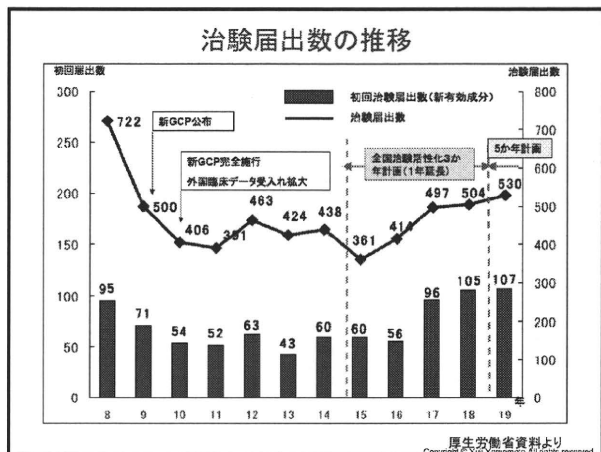
Copyright © Yui Yamamoto All rights reserved.



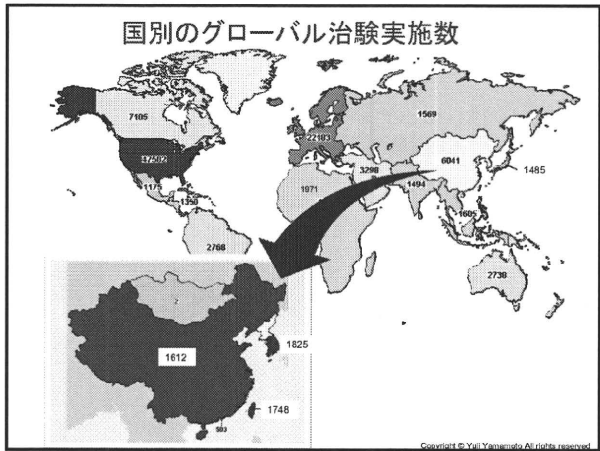
新規有効成分の上市状況



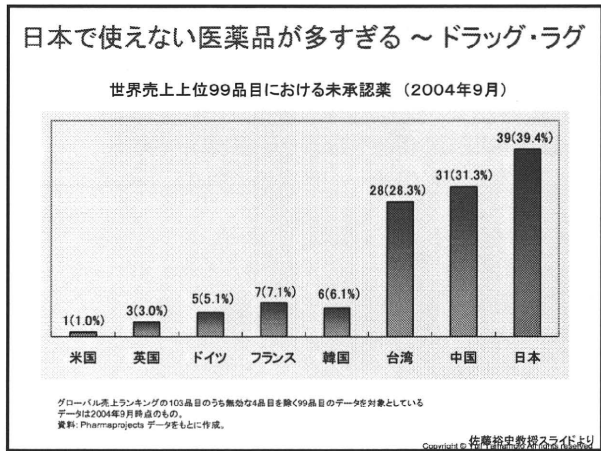
治験届出数の推移



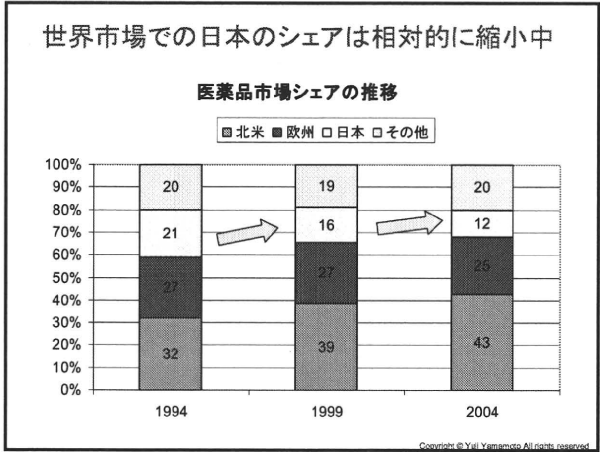
国別のグローバル治験実施数



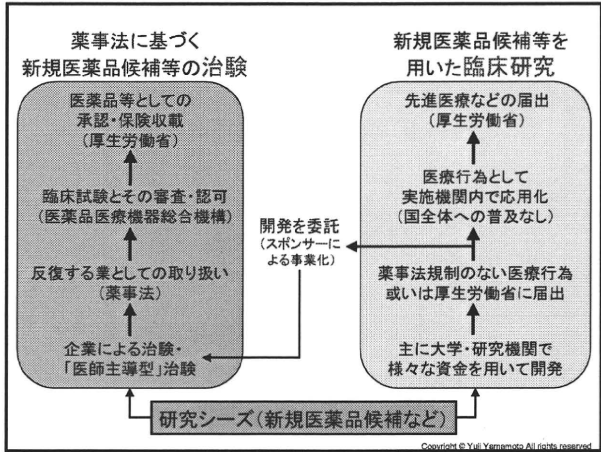
日本で使えない医薬品が多すぎる ~ ドラッグ・ラグ



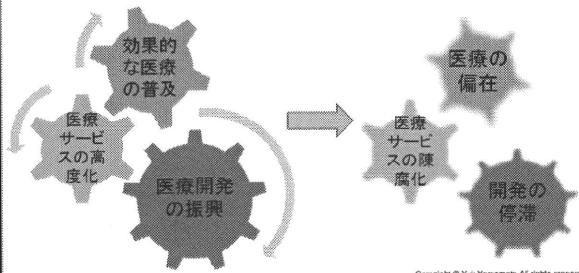
世界市場での日本のシェアは相対的に縮小中



薬事法に基づく新規医薬品候補等の治験



開発の停滞で医療が行き詰っている



臨床研究・治験における医療従事者の役割

マネジメント&リーダーシップ

医師が臨床研究・治験で関わりうる職種

実施側

- 研究責任者
- 担当医・分担医師
- 看護師
- CRC
- 薬剤師
- 被験者

管理側

- データマネージャ
- システム管理者
- 統計家
- 倫理委員会・監査委員会

支援側

- プロジェクトマネージャ
- 場合によって製薬企業、医療機器メーカーのスタッフ
- メディカルライターなど

CRC (clinical research coordinator)

- 医学的判断・医学的処置を伴わない調整業務の専任者
- 被験者への説明(医師の説明を補足)と同意取得の補助
→ 同意取得は医師の責務
- 治験における検査項目の確認とスケジュール管理
- 被験者毎のスケジュール管理
- 薬剤部、検査部、医師など治験(臨床試験)に携わる院内の調整
- 症例報告書(Case Report Form: CRF)の記載
- モニタリング・監査への対応

医師が臨床研究・治験で担う主な役割(≒責任)

- | | |
|--|---------|
| <ul style="list-style-type: none"> ● 研究の発案、計画 ● Research questionの吟味 ● 試験design, 症例数設定, 解析計画 | } 方針の決定 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 同意説明文書の準備 ● 倫理委員会申請, 修正 | } 方針の周知 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 患者の選定, 説明, 同意取得, 組入れ ● 全体の進捗管理, 計画の軌道修正 ● 組入れ中止(終了), 解析 ● 結果の公表 | } 方針の実施 |

臨床研究・治験に関わる職種の共通の悩み

- とにかく、慣れていない人が少ない
- 業務の意義が臨床に比べて見えにくい
- 意思決定経路、組織体がよくわからない



ないない尽くしのなかでの多忙な業務に、現場の士気は下がる一方

臨床研究・治験の実施には医療の提供とまったく異なるスキル・役割が要求される

臨床研究・治験は・・・

- プロジェクト自体の期限や目的が明確
- 関わる職種や人数が多種多様(なことが多い)
- 結果よりも実施手法への責任が大きい
- 責任者、実施者に対する評価の指標が明確
- 本来の臨床業務とはまるで異なる作業(が多い)

特に治験は、

医師が明確な契約に基づいて現場監督を行なう

つまり、臨床研究・治験は

リーダーであり、マネージャーであることが要求される高度な業務

しかし、

リーダーにならなくてはいけない割りに、リーダーたる訓練の機会がない。。。

マネージャーとしての仕事もしかり。。。

マネジメントとリーダーシップの概論

経営(マネジメント)学は方法論の集積である

組織が持続的に活動し続けるための方法論

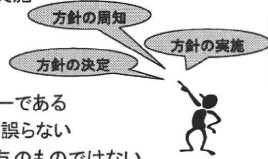
- 経営学と経済学は全く異なる
 - 経営学は個々の組織への視点
 - リーダーシップなどのスキルの育成
- 経営学の目的は金儲けにあるのではない
 - 問題解決のための手法
 - 目標達成のための手段

マネジメントの本質は「持続」

- ビジネスモデルの本質
「価値の創造と提供で対価を得ること」
- 経営の本質は
「ビジネスモデルを
持続的に運営すること」

リーダーシップの本質

- 本来の役割・責務は
 - 目標・方針の決定、周知、実施
- リーダーシップとは
 - リーダー ≠ マネージャー
 - 従う人がいれば、皆リーダーである
 - リーダーは目的と手段を見誤らない
 - 育成するものであって、所与のものではない
 - 一番声が大きい人がリーダーではない
 - リーダー = 組織の長とは(幸か不幸か)限らない



リーダーシップ論の一例

組織・集団の課題達成能力 ↑	Pm型 仕事はできるが、人望に乏しい	PM型 仕事はできるし、人望も厚い
	pm型 仕事はできない、人望は乏しい	pM型 人望はあるが、実績に乏しい
	組織・集団の維持能力 →	

三隅二不二による

マネージャー — 抱きがちな幻想と現実

ありがちな幻想

- 権威
- 肩書き・地位
- 統制
- 一対一の関係
- 円滑な運営

これが現実

- 相互依存
- 身分に依らない
- 動機づけ
- 全体の調和
- 改善への改革

Linda A. Hillによる

Project managementの考え方

- 多数の部門、専門家が協業する場合には、「全体のとりまとめ・調整」の専任者が必要
- 関係者と各々の価値観、果たすべき役割、共通のゴールを「リーダー・マネージャー」が良くわかっていないとまらない
 - 見慣れたメンバーで「全く新しいことをやる」という理解が必要
- 多くは次の二点に尽きる
 - Timeline/進捗管理
 - 組織の管理



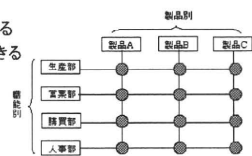
Timelineの概念と管理

- 「いつまでに、誰が何をやるか」を事前に明瞭に定義し共有する
 - 定期的にtimelineを見直し、業務の進捗を把握する
 - Timelineを「描く」ことで
 - やるべきことが明瞭に意識される
 - どの時点で何が大変になるかが把握できる
 - 律速段階が浮き彫りになる
 - 人手をかけるべき作業、時点が明瞭になる
 - 無駄、重複、時間の浪費、空転を予防できる
- 根拠のない楽観(がんばればよい)や悲観(どうせ無理)を訂正できる

佐藤裕史教授スライドより

組織構築の例: Matrix型

- 複数の目標を同時に実現するための組織形態
- 職能別と製品別の2つの指揮命令システムが存在
- 長所
 - 複数の目的を達成するのに適する
 - 状況変化に迅速・柔軟に対応できる
 - 成員の多様性が得られる
- 短所
 - 命令システムが複雑
 - 勢力争いが生じやすい
 - 製品間での優秀な社員の奪い合いの問題



佐藤裕史教授スライドより

実務上の注意点

- 月並みだが、人間力(コミュニケーション力)の高さがモノをいうことは否めない
 - 他職種への理解、契約という新たな人間関係
 - チームの士気を上げる人柄
- 当然、論理的思考力、科学的知識は要求される
 - 臨床研究・治験の妥当性、意義の理解、周知
- 一方で職業柄ありがちな思考回路からの脱皮も必要
 - 知らないと言えないばかりか、逆ギレする
 - やらされている、という勘違い
 - 自分のやり方への陶醉と標準化への嫌悪感

Copyright © Yui Yamamoto All rights reserved.

臨床研究の、その先にあるもの

最後に。。。。

Copyright © Yui Yamamoto All rights reserved.

何のためにどう生きるか＝キャリア

- 自分の「V-KSA」を考える
 - Vision
 - Knowledge
 - Skill
 - Attitude

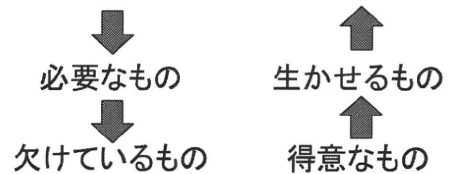


- その中から優先順位を決める (キャリア戦略をたてる)

Copyright © Yui Yamamoto All rights reserved.

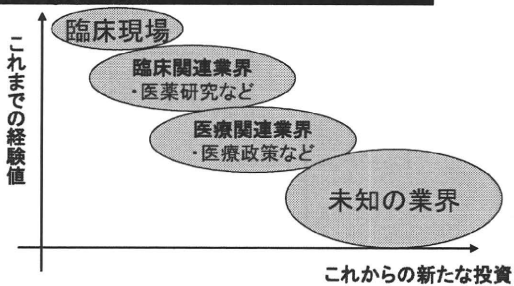
キャリア設計＝
自分が最も輝く道を歩むこと

あなたが本当にやりたいこと



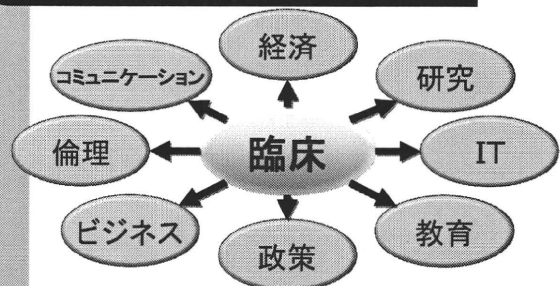
Copyright © Yui Yamamoto All rights reserved.

「自分に何ができるか」も重要な問い



Copyright © Yui Yamamoto All rights reserved.

臨床を取り巻く要素は無数
＝ 自分の活かし方も無数



Copyright © Yui Yamamoto All rights reserved.

LECTURE

Clinical Research in Japan: Past, Present and Future

Yuji Sato and Keisuke Koyama

*Centre for Clinical Research, School of Medicine, Keio University
Tokyo, Japan*

(Received for publication on September 4, 2009)

(Revised for publication on November 26, 2009)

(Accepted for publication on March 18, 2010)

The volume of clinical research carried out in Japan is relatively small by global standards, especially when compared with the country's contributions to basic research. Although the academic quality of the clinical research done here is generally high, its relative paucity has had a number of alarming consequences, e.g., delays in the approval of important new drugs and medical devices caused by difficulties in clinical trials, leading to the limited availability of novel treatments for Japanese patients. This article aims to present an overview of current clinical research activities in Japan and to summarise the historical, socio-cultural and regulatory issues underlying the current situation. Suggestions are made as to how the present problems might be resolved and how a brighter future for clinical research might be achieved. (Keio J Med 59 (3) : 104–109, September 2010)

Keywords: clinical research, drug lag, clinical trials, research infrastructure

Introduction

General longevity, comprehensive health insurance coverage and the wide availability of cutting-edge medical equipment, all achieved under tightly controlled healthcare budgets, point to the conclusion that Japan is home to a high level of cost-effective medical science and practice. However, there is a significant disparity between the basic sciences and clinical sciences when it comes to Japanese medical research output as measured by the number of articles published in leading peer-reviewed international journals.¹ This disparity between basic and clinical research reflects the widespread difficulty in Japan of conducting the large-scale clinical trials that form the subject matter of the majority of original articles published in first-class clinical journals. This article attempts first to summarise the present status of clinical research in Japan, second to address the multifaceted issues associated with the country's "clinical research lag", and third to present several paths forward and suggestions for improvement.

Japanese Clinical Research: The Present Situation

Rahman and Fukui¹ have examined via MEDLINE different countries' shares of basic and clinical research articles published between 1991 and 2000 in 13 leading journals, 6 of them basic science journals (*Cell, Nature, Nature Genetics, Nature Medicine, Neuron* and *Science*), and 7 clinical medicine journals (*The American Journal of Medicine, Annals of Internal Medicine, Archives of Internal Medicine, BMJ, The Journal of the American Medical Association, The Lancet* and *The New England Journal of Medicine*). Their results are shown in **Table 1**.

In terms of the share of published articles, Japan ranked 4th in basic science and 14th in clinical research. These results substantiate our contention that there is a significant lag in clinical research as compared with basic research in Japan, although the limited number of scientific journals researched in the study means that some caution is necessary in interpreting the results.

To further examine Japanese research output in relation to the relative productivity of individual research institutions, we carried out a literature search of PubMed. Modern clinical research, in particular that based on

Table 1 Shares of the 20 top-ranking countries for articles in basic and clinical medicine (from “A decline in the U.S. share of research articles”, Rahman M, Fukui T: 2002; N Eng J Med; 347: 1211)

Shares (%) of the 20 Top-Ranking Countries for Basic Science Articles	
Country	1991-2000 (N=23,168)
United States	66.4
United Kingdom	8.4
Germany	4.8
Japan	3.3
France	3.1
Canada	2.7
Switzerland	1.9
Netherlands	1.1
Australia	0.9
Sweden	0.8
Italy	0.8
Israel	0.8
Austria	0.4
Belgium	0.4
Spain	0.3
Finland	0.3
Denmark	0.2
China	0.1
Norway	0.1
New Zealand	0.1

Shares (%) of the 20 Top-Ranking Countries for Clinical Articles	
Country	1991-2000 (N=26,945)
United States	53.7
United Kingdom	18.3
Canada	2.8
Netherlands	1.6
France	1.4
Italy	1.2
Australia	1.1
Germany	0.9
Israel	0.8
Switzerland	0.8
Denmark	0.7
Sweden	0.7
Finland	0.6
Japan	0.6
Spain	0.5
New Zealand	0.5
Ireland	0.4
Belgium	0.3
Norway	0.3
South Africa	0.3

multicentred clinical trials, invariably involves a large number of investigational sites, so we used the affiliation of the first author of each article as the index research organisation representing the publication. **Figure 1** shows the 20 most productive research organisations according to the number of articles (in both basic and clinical medicine) published in English by their researchers and cited in PubMed between 1998 and 2007.

Amongst the top 20 institutions listed, Kyoto University, Tokyo University, Osaka University and Keio University ranked as the 7th, 8th, 9th and 13th most productive, respectively. However, when only the articles published in the 4 leading clinical journals (*The New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *The Journal of the American Medical Association* and *BMJ*) are counted, the productivity of these 4 universities drops significantly, as shown in **Figure 2**, whilst the top 5 institutions worldwide (Harvard, Johns Hopkins, Yale, Imperial College London and Stanford) far outrank the others. Notably, Keio University ranks 23rd in clinical research activities in this list (and therefore is not listed in **Figure 2**), and is superseded by other Asian universities.

These analyses suggest first that Japanese medical re-

searchers tend to gravitate towards basic research, and second that only a relatively small percentage of articles by Japanese researchers are published in the four leading clinical journals, which tend to favour articles describing large-scale prospective trials. In other words, there are two sorts of “lag” present in Japanese medical research: first, the lag between basic and clinical research, and second, the lag between articles based on case reports/case series and those based on large-scale trials (the former constitute most of the Japanese clinical articles published in the leading international journals).

Factors Related to the Present “Clinical Research Lag” in Japan

Historical background

In order to import Western science and technology rapidly, it was customary in 19th century Japan to identify the leading Western country in each target specialty as the main source of knowledge. In many branches of the natural sciences, German-speaking countries were designated as the national role models, as exemplified by the

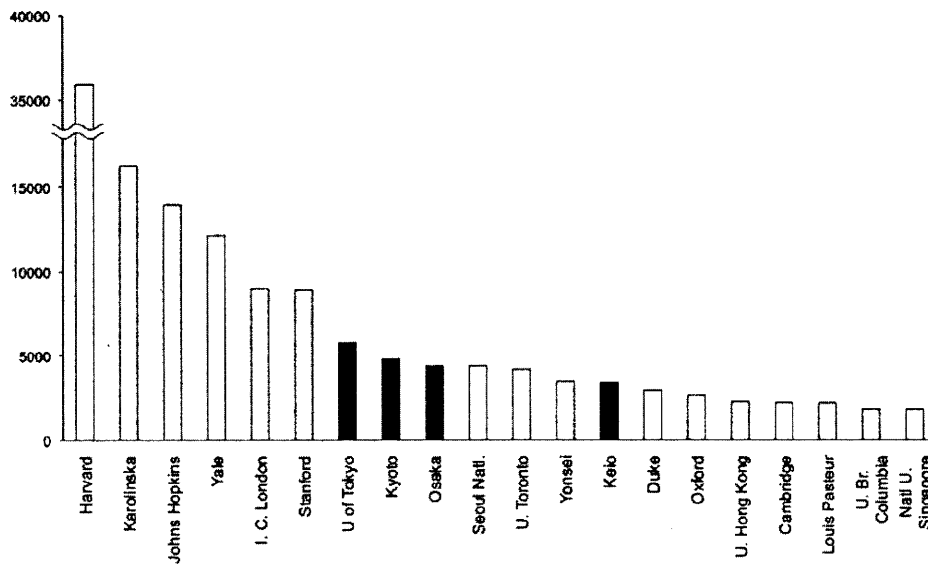


Fig. 1 Number of articles (registered in PubMed, 1998-2007) in both basic and clinical research by the most productive 20 institutions.

appointment of two German physicians as the *de facto* founding professors of internal medicine and surgery at the Western-style medical schools in Japan. This may have helped foster in Japanese medical schools an intellectual milieu where German-style rigorous and systematic basic research was more valued than clinical research. However, von Bältz, one of the aforementioned German physicians, records his observation² that Japanese medical students had a propensity to focus more on basic research activities than clinical training, since the former, they believed, would be more advantageous to their career than the latter. It may be reasonable, then, to state that the current Japanese academic orientation towards basic research is a legacy of the intellectual fervour of past generations of Japanese doctors to pursue quick, tangible achievements in their laboratories. One cannot help but be reminded of the resemblance between this 19th-century Japanese phenomenon and the publisher-or-perish *Zeitgeist* that would overwhelm academia globally one century later.

The Second World War and its accompanying socio-economic upheavals shifted the hub of science from Western Europe to the United States. Accordingly, Japan switched its primary source of medical knowledge from Germany to the US. However, the basic academic structure in Japan, e.g. the medical education system, underwent few changes. Therefore, at a time when investments to enable large-scale clinical research were being made in the US and elsewhere, no equivalent initiatives were given the priority they deserved in Japan.

The notion of the clinical trial as a valid and reliable method of confirming the effectiveness of novel treatments came into being in the UK in 1948.³ The first

equivalent randomized controlled trial (RCT) in Japan was carried out in 1957. Sunahara argued that the results of these early Japanese RCTs received little international attention, because they involved a number of drugs not approved or used outside Japan.⁴ This tendency for Japanese clinical research to be underrepresented overseas, rightly or wrongly, can still be seen today.⁵ This may not be because Japanese trials are undervalued elsewhere, but simply because the procedures surrounding the development, evaluation and approval of drugs have differed from those in the rest of the world for such a long time.

In addition to the longstanding Japanese academic predilection for basic research, some industry-sponsored clinical trials of novel drugs have not necessarily met global standards, giving Japanese physicians the impression that clinical research is somewhat less scientifically sound and valuable than basic research. Protectionist governmental policies favouring pharmaceuticals of Japanese origin, along with archaic business practices,⁶ may also have helped hold Japanese researchers back from catching up with the flourishing clinical research outside the country.

The advent of ICH-GCP (The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Good Clinical Practice) in Japan in 1997 occasioned belated awareness that Japanese clinical research lags behind in terms of output, quality and infrastructure.

Today, the development of innovative treatments by way of global trials is an efficient way both to minimize the burden of development and to enable quicker regulatory approval of, and therefore access to, novel treat-

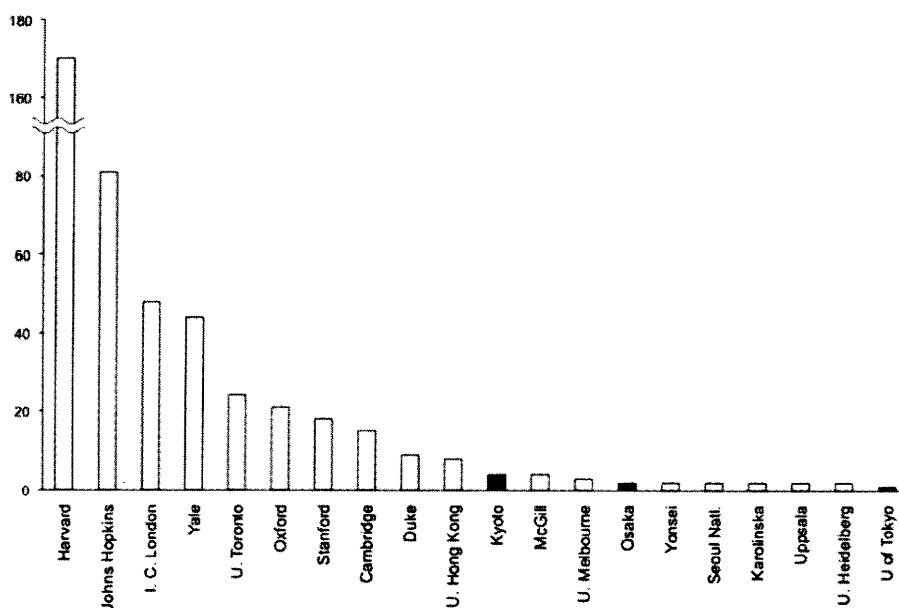


Fig. 2 Number of articles featuring human clinical studies appearing in the four leading clinical journals (N Eng J Med, Lancet, JAMA and BMJ) in the period 1998-2007 by the most productive 20 institutions.

ments. However, the globalization of clinical trials can pose problems⁷ despite some countervailing proposals.⁸ Although concerted efforts are required in Japan to improve the infrastructure for clinical research, these efforts must be buttressed by high ethical and scientific standards. It is, after all, only natural that the interests of investigators in furthering their careers and the interests of sponsors in seeing trials completed quickly may conflict with ethical considerations and the proper protection of the trial subjects.

Infrastructure for clinical research: hitherto underestimated aspects

It is an outdated stereotype to picture a researcher in basic science as a solitary figure working alone in his laboratory, since in reality almost no basic research is feasible without collaboration amongst many scientists with different subspecialties. Likewise, it is equally wrong to believe that clinical research, in particular long-term, multi-centred clinical trials, can be conducted by a handful of clinicians. As the recently coined term “clinical trialist” (according to the Oxford English Dictionary,⁹ its first usage as “One who takes part in clinical tests or trials of new drugs” is attributed to a 1997 article in *The Lancet*¹⁰) implies, current standards require diverse expertise that can only be provided by a myriad of experts from different specialties. These experts usually include investigators well versed in the disease or therapeutic area in question, research nurses or clinical research coordinators proficient in the operational aspects

of trials and related regulations, administrators to deal with the research contracts and financial aspects, biostatisticians and data managers. The availability of these professionals at investigational sites constitutes an important part of the operational infrastructure essential to the smooth, efficient and accurate conduct of clinical trials. This infrastructure is regrettably not in place in Japan, first because the teaching hospitals are generally understaffed, underfinanced and preoccupied with routine health care provision, and second because the aforementioned basic research orientation in Japan means that little attention has been paid to the operational aspects of research. This unfavourable situation has now been recognised, and a number of initiatives for improvement are under way, a prime example being the Ministry of Health, Labour and Welfare’s 5-year plan to boost clinical trials.

However, several years before these initiatives were put in place in Japan, the Republic of Korea had already started investing huge amounts of money and energy in establishing clinical research centres, an initiative next to which Japan’s efforts pale by comparison.¹¹ The last several years have seen a dramatic increase in the number of multinational clinical trials carried out in Korea: 148 in 2007, as compared with the 32 conducted in Japan in the same year.

In Japan, against this unfavourable background, various contract research organisations (CROs) have been established in the private sector to assume supplementary roles in research operations. In response to ever-increasing developmental costs and demands to conduct

studies efficiently,¹¹ the pharmaceutical industry has been outsourcing more developmental functions, e.g. field monitoring and data management, to these CROs.¹² It might seem sensible for academic institutions also to outsource such functions to CROs if all the required functions cannot be set up in-house. However, severely capped healthcare and academic budgets could not possibly cover the costs of outsourcing of this type at the moment, since the pricing structures for these CROs are targeted at industry, making them far beyond the range acceptable to academia.

One critical factor that makes clinical research infrastructure difficult to set up is, as mentioned earlier, the general shortage of medical staff in Japanese academia. According to the OECD's health data 2009,¹³ Japan ranks 27th in the number of practicing physicians per 1000 population. Poor differentiation between primary, secondary and tertiary/specialist medical care in Japan has resulted in an atrocious workload for physicians, thereby further restricting their capacity as investigators. The poorly differentiated patient populations at major teaching hospitals can also restrict these institutions' ability to function as effective investigational sites, as they have to accept patients outside the therapeutic areas they specialise in. This negatively affects the number of patients that can be enrolled per site, adding to the already limited enrolment efficiency in Japan.

Last but not least, a fundamental problem affecting clinical research is funding. With the ever-increasing scientific complexity and regulatory requirements associated with clinical research, costs have been rising steadily. One driving factor behind the USA's outstanding clinical research has been the enormous financial support provided largely by the federal government and industry. But this support is now dwindling, which is causing apprehension about the future of academic research in the USA.¹⁴ The problem is all the more serious in Japan, where research funding has always been notoriously paltry.

Socio-cultural factors hindering global trials in Japan

Several socio-cultural factors have served to hinder the creation of an environment in Japan conducive to the conduct of clinical research meeting global standards.

First, protectionist policies applied to the pharmaceutical industry have until recently demanded almost all the required clinical, and even non-clinical, data pertaining to drug approval applications to be of Japanese origin, thereby rendering multinational trials difficult for Japan to participate in. Alleged ethnic differences between the "homogeneous" Japanese population and other ethnic groups, including the Chinese and Koreans, are still often emphasised, even at a time when the concept of ethnicity itself has met trenchant criticism for its politically inflammatory nature¹⁵ as well as for its scientifically un-

tenable premises. This excessive sense of Japanese uniqueness in various areas – pharmacokinetic, socio-cultural, ethnographic, etc. – has almost certainly delayed Japanese participation in global trials.

Second, many Japanese patients seem to be unaware that by taking part in clinical trials they not only make an important contribution to the advancement of medicine but also gain the opportunity to benefit personally from novel treatment. Rather, they are likely to see a request to participate in a trial as coercion into being part of a hazardous experiment. Such negative and ill-informed images probably reflect both insufficient medical literacy and a lack of any sense of altruistic moral civil duty on the part of many Japanese patients.

Future Prospects

Most of the problems discussed above are interwoven with the historical, socio-cultural and regulatory complexities of the country, and are thus not likely to be quickly resolved by implementing a new remedial policy or two.

Nevertheless, improvement of the research infrastructure is a *sine qua non* for the production of clinical research of a high standard, which is in turn essential if the often outstanding basic and clinical innovations produced in Japan are to be recognised and accepted globally, and if novel therapeutic agents are to be quickly approved for use. Furthermore, since emerging Asian countries often have research infrastructures conducive to multinational trials, industry may have even less incentive to sponsor trials in Japan; hence the fear that clinical research in Japan is being "hollowed out". It is extremely important that these problems be tackled urgently and that the existing gaps and lags be filled.

Five practical measures to deal with these issues are suggested:

- 1) Establishing a proper clinical research infrastructure
- 2) Providing investigators with higher education in clinical research methodologies
- 3) Securing sufficient time for investigators to take part in research activities as well as carrying out their clinical duties
- 4) Improving patients' awareness and understanding of clinical trials to boost their willingness to participate
- 5) Ensuring transparent and equal collaboration between academia, industry and regulatory agencies

It is to be hoped that these measures will be implemented over the next several years so that the clinical research lag can be rectified. However, given the plethora of far graver issues that the beleaguered Japanese health care system faces, one can only wonder how greater investment in clinical research can be funded.

Conclusion

RCTs are touted as one of the best weapons in the clinical research armamentaria, but they have a number of flaws and limitations.¹⁶ At the very least, RCT results need to be juxtaposed with, and preferably counterbalanced by, those obtained through other forms of research to produce generally acceptable evidence upon which a sound clinical judgment can be made. It is regrettable that RCTs are not infrequently overvalued, regardless of their range of applicability, a situation that has perhaps been brought about by the belated awareness amongst Japanese physicians of RCTs as providers of highly ranked evidence. As a consequence, qualitative, case-based clinical studies have attracted less attention than they deserve. As Rawlins¹⁵ points out, experimentation, observation and mathematics all have crucial roles to play in obtaining clinical evidence. Interventional quantitative research, as epitomised by RCTs, represents only two of these elements, i.e., experimentation and extensively applied biostatistics. Frontline clinical research seems no longer to rely solely on RCTs but attempts to find ways of combining all three elements to obtain a higher level of evidence. If Japan's "clinical research lag" is to be overcome, mastery of RCTs must be accompanied by a widened perspective that encompasses evolving research methodologies. Whether this can be achieved will depend heavily on whether local issues such as the shortage of medical manpower, differentiation between specialist and primary care, healthcare budget restrictions and domestic regulatory complexities are resolved in due time.

References

1. Rahman M, Fukui T: A Decline in the U.S. Share of Research Articles. 2002; *N Eng J Med*; **347**: 1211.
2. von Bältz E: *Das Leben eines deutschen Arztes im erwachsenden Japan, 1931* (Japanese translation, Tokyo, Iwanami, 1979).
3. Pocock SJ: *Clinical trials: A practical approach*. Chichester: John Wiley, 1984.
4. Sunahara S: *Logics and ethics of clinical research*. Tokyo, Tokyo University Press, 1974 (in Japanese).
5. Fukushima M: The overdose of drugs in Japan. *Nature* 1989; **342**: 850–851.
6. Colby MA, Birt MP: *Negotiating the Gray Maze – The Business of Medicine in Japan*. Connecticut, Floating World, 1998.
7. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, Schulman KA: Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research. *N Eng J Med* 2009; **360**: 816–823.
8. Rozovsky FA, Adams RK: International Research. In: Rozovsky FA, Adams RK: *Clinical Trials and Human Research: A Practical Guide to Regulatory Compliance*. San Francisco: Jossey Bass, 2003; 535–541.
9. Oxford English Dictionary, 2nd ed. (online), Oxford, Oxford University Press 2009 <http://dictionary.oed.com/> (accessed on 17th August 2009).
10. Anonymous: Drug Trials: Allowing for cost. *Lancet* 1977; **310**: 595.
11. Takahashi K: Drug Development in Japan – Opportunities and Challenges in Drug Development. *Int J Pharm Med* 2007; **21**: 331–338.
12. Sato Y: Why Japan lags in global clinical studies. *BioSpectrum* 2008; September issue: 49–50.
13. Organisation for Economic Co-operation and Development: *OECD Health Data 2009*. www.oecd.org/health/healthdata (accessed on 17th August 2009).
14. Campbell EG: The Future of Research Funding in Academic Medicine. *N Eng J Med* 2009; **360**: 1482–83.
15. Oguma E: *The Myth of the Homogeneous Nation*. Tokyo, Shin-yo-sha, 1995 (in Japanese).
16. Rawlins M: De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Lancet* 2008; **372**: 2152–2161.



大学内臨床研究支援組織による 24時間被験者適格性判定 —国際共同治験における経験より—



○神山 圭介* 丸山 達也* 大山 佳な* 友次 直輝* 佐藤 裕史*
*慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター(慶應CCR)

はじめに

- 慶應義塾大学医学部は2006年、国際水準の治験・臨床研究の拠点形成を目指して「クリニカルリサーチセンター(The Center for Clinical Research, CCR)」を設立。以来、アカデミアにおける臨床研究支援組織(Academic research organization, ARO)として、その機能拡充を図ってきた。
- 慶應CCRは活動の一環として2007年、急性期疾患治療薬のGlobal国際共同治験の実施支援を目的として、被験者の適格性を24時間体制で判定する「臨床コーディネーティングセンター(CCC)」を部内に設置、運営にあたっている。
- 今般、当該試験の症例登録が終了したことを機に、米国・欧州CCCとの比較、また国内外の症例登録状況に関する比較検討を行った。

<慶應CCR webサイト> www.ccr.med.keio.ac.jp

方法

対象試験

- 国際共同治験(実施地域:世界全域)
 - 実施施設:約350施設(国内:約50施設)
 - 登録症例数:約2000例(国内:100+例)
- 急性期疾患
- 下記の理由から、施設での被験者適格性判断にCCCの支援が不可欠と考えられた。
 - 適格基準が複雑かつ厳密
 - 急性期が対象で、疾患の病態変化が急速
 - 迅速な症例登録が必要
 - 適格性確認から試験薬投与まで12時間以内

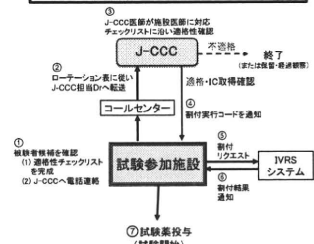
被験者適格性判断センター (Clinical coordinating center, CCC)

- 米国、欧州、日本の3極に設置
 - 米国CCC:北米、中南米担当
 - 欧州CCC:欧州および他の諸地域担当
 - 日本CCC:国内担当
- 判断基準の統一
 - 定期的にテレカンファレンス実施(月2回)
 - 相互交流(担当医師の研修など)
 - 被験者適格性判断データベースの共有
- CCC担当医師のトレーニング
 - 統一教材による事前教育(ケーススタディ)
 - 月次のDr'sミーティング開催

国内向けセンター (J-CCC)

- 2007年8月、慶應CCR内に設置
- 体制
 - 所属医師7名(内科系)、事務局3名
 - 適格性判断は24時間受付、年中無休(3交代制)
 - 外部コールセンターの活用
- 適格性確認の方法
 - 施設医師にJ-CCC医師が電話で対応
 - 判断実施前のコンサルテーションを含む
 - 適格性チェックリストの活用

適格性判断の 実施ワークフロー

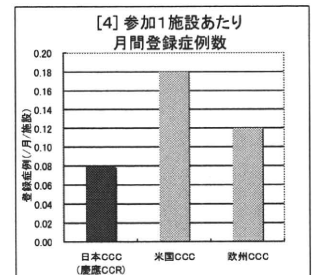
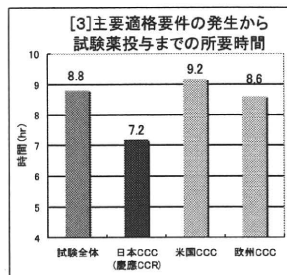
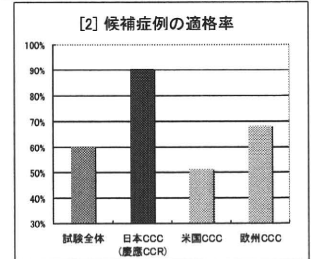
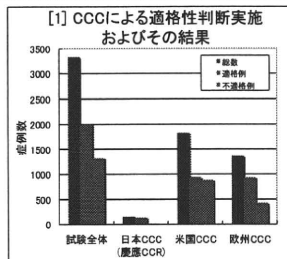


結果

- 慶應CCRの運営する日本CCCは、約3年間の症例登録期間に約150件の適格性判断依頼を受け、全例に規定時間内で対応した。(表、および図1)
 - ◆ うち約90%が適格例であり、これは米国CCC(約50%)および欧州CCC(約70%)における適格率を大きく上回った。(図2)
- 日本での登録症例は、被験者適格性確認から試験薬投与まで、より短時間のうちに完了する傾向が認められた。(図3)
- 日本の試験参加施設における1施設・月あたりの症例登録数(平均値)は、米国CCC担当施設と比較して約1/2であったが、欧州CCC担当施設に対しては約2/3の水準を達成した。(図4)
- 症例登録された被験者のプロフィールは、登録された日米欧3種のCCCによらず、相互に高い類似性を示した。
 - ◆ 比較項目: 全身状態スコア、評価病変存在率、臓器機能障害度、その他

	試験全体	日本CCC (慶應CCR)	米国CCC	欧州CCC
参加施設数	350	50	130	170
試験実施期間(年)		3	4	4
被験者適格性判断実施施設数(例)	3500	150	1800	1400
症例登録数(例)	2000	100+	900+	900+
適格率(%)	60	90	50	70
施設側対応者		ほぼ全て 医師	主に CRC	主に CRC
症例登録効率(例/月/施設)		0.08	0.18	0.12
中央スクリーニングの精度		+++	+	++

<数値は概数>



考察と展望

- 国際共同治験では、データの均質性確保のため臨床検査の中央化がしばしば実施されているが、複雑な病態を有する患者を対象として、詳細な適格基準を遵守しつつ、多施設で一貫した適格性判断を迅速かつ確実に行うには、CCCのような中央判定機関の設置・運営が有効と考えられる。
- 国内症例は、海外症例と比較して、適格基準をより意識した候補患者選択が既に施設において行われており、日本の治験実施施設の正確なプロトコルの理解と遵守を裏付けていた。
- 登録症例の絶対数や組み入れ効率は欧米に及ばない反面、日本における組み入れ症例の高い適格性と迅速な試験薬投与の完了は、日本の臨床試験データの高品質性の一端を示すものと考えられる。
- 慶應CCRは今後AROとして、今回のような症例組み入れの中央統括・評価業務を担う機能を、ますます負託される傾向に向かうものと予測される。
 - ◆ 今回の国際共同治験で確立したCCC機能を利用し、同様の疾患領域でほぼ同様の被験者適格性判断業務を、外資系製薬企業より受託。(現在実施中)
 - ◆ 全く異なる疾患領域において、米国のAROを通じてCCC業務の委託を受け、開始準備中。

