

3.2 実施

(1) 臨床研究の登録

① データベースへの本登録手続き

研究責任者は未承認医療機器を用いた臨床研究を実施する場合、介入又は侵襲の有無に関わらず、あらかじめ、臨床研究の計画内容が公開される以下のいずれかのデータベースに臨床研究計画の内容を登録することが望ましい^(脚注 9)。なお、侵襲性を有する介入研究は登録する必要がある。

- ・大学病院医療情報ネットワーク(UMIN) <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>
- ・財団法人日本医薬情報センター http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp
- ・社団法人日本医師会治験促進センター <https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmactr/>

なお、個人情報、知的財産等の保護の観点から公表することに支障がある場合は、倫理審査委員会の承認と臨床研究機関の長^(脚注 10)の許可を得て、臨床研究の情報の一部を非公開にすることができる。

(脚注 9)「未承認医療機器提供に関する Q&A(H23 薬食監麻発 0331 第 7 号)」の間 9 に、「(侵襲性を有する臨床研究)以外についても、未承認医療機器の提供等の透明性を確保するために、データベースに登録し、学術論文等により研究実績を公表することが望ましい。」と記載されている。

(脚注 10) 臨床研究機関の長の役割は、「倫理指針」(本書付録(1)の①)の「3 臨床研究機関の長の責務等」の項を参照のこと。

(2) 臨床研究機器の管理

① 受領・回収・廃棄

研究責任者は、下記の点に留意して臨床研究機器を管理しなければならない。

- 1) 臨床研究機器の数量は、臨床研究の実施目的、目標症例数などに照らして妥当なものであること。
- 2) 未承認の臨床研究機器の使用は当該臨床研究に限定することを明示すること。当該医療機器は、通常使用する医療機器と区別して管理し、診療等への流用を防止すること。
- 3) 消耗品等の使用個数を管理すること。
- 4) 反復使用が可能な医療機器に当たっては、研究終了後に、提供者との取決めに従って返却又は廃棄すること。

② 臨床研究機器提供者の役割

臨床研究機器の提供者は、「未承認医療機器提供に関する通知(H22 薬食発 0331 第7号)」及び「未承認医療機器提供に関するQ&A(H23 薬食監麻発 0331 第7号)」に示された下記の事項に留意すること。

- 1) 社内で未承認医療機器提供に関わる倫理面、安全面、及び品質面等を適切な方法で確認すること^(脚注 11)。
- 2) 当該臨床研究機器の提供及び返却の記録を適切に保管・管理すること。
- 3) 臨床研究を実施する医療機関に対し、遵守すべき事項に則して臨床研究が行われるように適切に情報提供等を行うこと。
- 4) 提供先の医療機関において、本考え方への遵守状況に問題等がある場合には、提供の停止、回収等の適切な対応を速やかに取ること。

(脚注 11)「未承認医療機器提供に関するQ&A(H23 薬食監麻発 0331 第7号)」の問2に、「企業等側の倫理審査委員会において、提供する未承認医療機器の安全面、品質面等とともに、当該研究の倫理面、安全面等を十分に確認すること。なお、企業内に倫理審査委員会がない場合等については、開発・営業部門から独立した品質管理部門や監査部門等において、これらの確認を行うことでも差し支えない。」と記載されている。

③ 品質の確保

研究責任者は、臨床研究機器に関する説明書に記載された「保守、点検の方法、及び医療機器の性能、機能等の変更防止方法」、及び臨床研究機器提供者と取決めた「医療機器提供・メンテナンス契約」等に従い、臨床研究機器提供者の協力のもと、臨床研究に使用する未承認医療機器の品質管理を行う。

保守、点検の方法、時期等で不明な点は、臨床研究機器提供者に照会すること。

(3) 被験者の保護

① 個人情報管理

研究者等は、当該研究に関する個人情報の管理を行うこと。所属研究機関に個人情報保護に関する規定がある場合は、それに従うこと。

② インフォームド・コンセント

研究者等は、被験者(必要な場合は代諾者)に対して、説明文書等を用いて当該臨床研究に関して十分に説明を行う。その際、被験者は、医療に関する専門知識や薬事法等の法規制に関する専門知識を有していないこと、被験者自身の疾病について不安を感じていることなどを考慮して、被験者に心理的負担をかけることなく、丁寧かつ平易な説明を心がけること。また、被験者(必要な場合は代諾者)が説明内容を理解し納得したことを確認した後、同意文書に被験者(必要な場合は代諾者)の署名等を受けること。

③ 補償

医療機器を用いた予防、診断又は治療法に関する介入を伴う研究の場合、研究責任者は、当該臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険等の必要な措置を臨床研究実施計画書、及び説明文書に記載する必要がある。補償の内容については、被験者への同意説明の際に十分説明し、同意を得ること。

(4) 臨床研究の実施

① データの記録・保管

研究責任者は、臨床研究実施計画書に従って、当該臨床研究に関するデータを適切に管理する必要がある。また、研究責任者は、臨床研究機器の提供者にデータを開示する際、インフォームド・コンセントで被験者から同意を受けた開示範囲や、提供者との取決め(連結可能なデータは提供しないなど)等を遵守すること。

② 有害事象の記録・報告

臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発生を知ったときは、被験者の安全を先ず確

保する必要がある。その上で、直ちにその旨を臨床研究機関の長に報告すること。

研究責任者は、倫理審査委員会等に報告し、その意見を聞き、当該臨床研究機関内における必要な措置を講じること。

研究責任者は、当該臨床研究を共同して行っている場合には、当該有害事象及び不具合等について、共同臨床研究機関及び臨床研究機器提供者への周知等を行うこと。

③ 継続審査(年1回)

研究責任者は、毎年1回、臨床研究の進捗状況及び重篤な不具合等の発生状況を臨床研究機関の長に報告すること。また臨床研究を終了したときは、臨床研究機関の長にその旨及び結果の概要を文書により報告すること。

④ 試料の管理

保存する試料がある場合、研究責任者は臨床研究実施計画書に記載された手順等に従って管理すること。試料等の保存については、被験者等との同意事項を遵守し、試料等を廃棄する際には、必ず匿名化しなければならない。

⑤ 臨床研究の変更

研究責任者は、臨床研究実施計画書を変更する場合、必要に応じて倫理審査委員会に変更の申請を行い、承認を得ること。施設に臨床研究実施計画の変更に関する規定がある場合、申請手順、申請書の様式等はそれに従うこと。また、変更内容を臨床研究機器提供者に通知することが望ましい。

なお、臨床研究機器の改良等に伴い臨床研究実施計画書を変更する場合も同様の手続きを講じること。

3.3 中断・中止・終了

(1) 臨床研究の中断・中止・終了

研究責任者は、実施している臨床研究が以下に該当する場合には、実施している臨床研究を中断、中止、又は終了すること。

中断:有害事象等により臨床研究で期待される利益よりも起こりえる危険が高い可能性が示された場合(有害事象等が発生し、再開又は中止の判断を待っている状態)

中止:有害事象等により臨床研究で期待される利益よりも起こりえる危険が高いと判断された場合
又は、予定症例数前に十分な臨床研究の成果が得られた場合
又は、臨床研究で期待される利益が得られないことが明らかとなった場合

終了:計画に基づき臨床研究を実施し、予定症例数に達して期待される利益が得られた場合

なお、「未承認医療機器提供に関する通知(H22 薬食発 0331 第7号)」の遵守状況に問題等ある場合には、臨床研究機器提供者から機器の回収が求められる。

(2) 臨床研究の中断・中止の場合の連携

研究責任者は、他の機関と共同実施している臨床研究が、中断又は中止となった場合には、速やかに共同臨床研究機関にそのことを連絡し、連携をとること。

共同臨床研究機関より臨床研究の中断又は中止の連絡を受けた場合、研究責任者は臨床研究の中断又は中止を速やかに判断すること。

(3) 臨床研究の中断・中止・終了の手続き

① 倫理審査委員会への報告

研究責任者は、臨床研究を中止又は終了した場合、倫理審査委員会へその旨を報告すること。また、結果の概要を文書で報告すること。また、研究責任者は、臨床研究を中断し、再開するにあたっては、倫理審査委員会に報告し、了解を得たのちに臨床研究を再開することが望ましい。

倫理審査委員会は、中止又は終了の報告を受けた場合、当該臨床研究が適正・適切かつ信頼性を確保して実施されたか、審査を行う。

② 被験者への対応

研究責任者は、研究終了後、被験者が最善の予防、診断、治療が受けることができるよう努めること。

③ 試料、記録の保管、管理

研究者等は、臨床研究によって得られた試料等を、個人情報情報の漏洩、混交、盗難、紛失等が生じないよう適切に管理すること。

研究者等は、臨床研究によって得られた試料等を、廃棄する場合には匿名化を実施すること。

臨床研究計画書に保存期間を定めてなく引き続き保存する必要がある場合、研究責任者は臨床研究機関の長に、ア. 試料等の名称、イ. 試料等の保管場所、ウ. 試料等の管理責任者、エ. 被験者等から得た同意の内容について報告すること。

研究者等は、人体から採取された試料等を利用する場合、被験者の同意をとり、記録を作成すること。試料等が匿名化され、倫理審査委員会の了承を得られている場合には、臨床研究終了後において試料等を利用して分析することができる。

④ 臨床研究機器の取扱い

研究者等は、当該臨床研究に使用した未承認の臨床研究機器が反復継続して使用可能な場合、廃棄等の手続きを行うこと。

⑤ 臨床研究機器提供者への報告

研究責任者は、当該臨床研究が中断・中止・終了した場合、臨床研究機器提供者にその旨連絡することが望ましい。

(4) 研究報告

① 研究報告書

研究責任者は、研究の中止、終了後、以下の内容を盛り込んだ研究報告書を作成すること。

- ・研究計画から逸脱、実施状況、重篤な有害事象、安全性情報等

② 臨床研究機器を提供した企業への報告

臨床研究機器を提供した企業がある場合、研究責任者は当該医療機器の提供に関する契約に基づき、臨床研究終了の結果、及び当該医療機器の取扱いを臨床研究機器提供者に報告すること。

③ 研究結果の公表

研究責任者は、臨床研究の結果を、必要に応じて学会発表等で公開することに努めるものとする。公開時期、内容等に関する取り扱いについては臨床研究機器提供者と協議の上、契約書等で規定すること。

4. おわりに

医療機器の臨床研究は、関連法令及び指針による規制に則って実施する必要があり、倫理審査委員会への提出書類の作成、臨床研究機器提供企業との契約締結などの多くの手続きが必要となる。本手引きは、こうした実務上の手続きの効率化を目指したものである。

医療機器は多種多様な形態で存在し、使用目的や被験者に対する侵襲の度合いなどで、臨床研究を実施する上での留意点も大きく異なる。本手引きは、一般性をもたせるために特定の医療機器を想定したものではない。特有の取扱いが必要な能動型植え込み機器などへの適用は今後の検討課題となる。

現在、臨床研究に関連する検討が産学官で進められており、法令や指針の運用等が今後変更される可能性も想定されている。主なものとして、新成長戦略(平成22年6月18日閣議決定)の工程表に示された「医療機器の開発・製造に係る法的論点の整理と解決」の進展や、日本医療機器産業連合会が提案している「企業要請による臨床研究を可能にするルールの明確化」(平成22年11月30日 第1回医療イノベーション会議資料)の検討などが挙げられる。今後、こうした検討課題や臨床研究を取り巻く環境の変化に適応するように、改訂版を発行していく予定である。

本手引きが、未承認医療機器の臨床研究を実施するための“道案内”となり、本邦における未承認医療機器の臨床研究活性化の一助となれば幸甚である。また、本手引きをご活用いただく研究者各位からの忌憚ないご意見を頂くことを编者一同強く願うものである。

第4期 METIS 戦略会議「未承認医療機器による臨床研究」委員名簿

(2011年9月現在、敬称略)

主査	川上 浩司	京都大学大学院 医学研究科 薬剤疫学分野 教授
副主査	中里 適	オリンパス(株) 医療品質保証部 部長
学側委員	北川 雄光	慶應義塾大学大学院 医学研究科 外科系専攻外科学 教授
	清水 公治	京都大学大学院 医学研究科 特任教授
	田上 和夫	上野外科胃腸科病院 院長 九州大学病院 先端医工学診療部 特任准教授
	戸高 浩司	福岡山王病院 循環器内科部長 国際医療福祉大学 教授
	松田 公志	関西医科大学 泌尿器科学 教授
	山本 晴子	独立行政法人国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター 先進医療・治験推進部長
産側委員	新井 茂鉄	(株)メディコン 業界担当部長
	大庭 和夫	フクダ電子(株) 品質保証本部 安全管理室 室長
	上崎 勇一	(株)カネカ 医療器事業部 薬事・品証担当
	伴 隆一	(株)島津製作所 医用機器事業部 事業企画部 担当部長
	丸岡 英二	日本光電工業(株) 品質管理統括部 薬事管理部 部長
	渡辺 一博	オリンパス(株) 医療安全管理部 課長
オブザーバー		厚生労働省 医政局医療機器政策室 医薬食品局医療機器審査管理室 経済産業省 商務情報政策局 医療・福祉機器産業室 国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

フォーラム

臨床試験・治験被験者募集に関する多施設調査

角 栄里子*¹ 村 山 敏 典*¹ 石 塚 良 子*² 北 風 政 史*³
 山 本 晴 子*³ 中 川 雅 生*⁴ 川 島 弓 枝*⁴ 東 海 秀 吉*⁵
 松 野 桂 子*⁵ 横 出 正 之*¹

1. はじめに

臨床試験・治験を実施するうえで、被験者を試験期間内に登録することは重要なことである。しかしながら、実際には、しばしば被験者の登録に困難をきたすことがあり、被験者が不足した場合には試験結果の信頼性が損なわれたり、被験者の確保のため試験期間が延長される場合には試験の結果を診療に活かせる時期が遅れることになる。Campbellらは122の臨床試験のうち、目標症例数を達成できたものは31%にとどまり、45.1%の試験では実際に登録された被験者数が目標症例数の80%に満たなかったと報告している¹⁾。

海外では被験者募集をより効率的に行う方法が模索され、どの方法が最も費用対効果が高いかについて詳細に検討されている^{2,3)}。ダイレクトメールの配布やマスメディア（テレビやラジオでの治験の広告）は効果的で、最も汎用されている方法である。

本邦における治験の被験者募集においては、製薬企業では新聞や折り込みチラシを利用することが多い⁴⁾。治験中核病院や拠点医療機関においては、被験者や一般患者に対して、治験への参加を促すために、「被験者募集中の治験情報の提供」「治験に関するパンフレット配布」「医療関係者が治験に関する一般的な相談に応じる」などの対応を行っている^{5,6)}。このような取り組みにもかかわらず、本邦の2007年度終了の医薬品治験における実施率では、80%に満たない医療機関が全体の60%以上を占め、実施率の中央値は72.8%であったと報告されている⁶⁾。また、京都大学医学部附属病院における2007年度終了の医薬品・医療機器治験の実施率は63.3%、2008年度では79.1%であった⁷⁾。

被験者の募集においては、被験者となりうる集団を

どのように選び出すか、またその集団に対してどのような方法で募集を行うか、を工夫する必要がある。被験者となりうる集団を正確に把握することは現実的には困難であるので、被験者が高率で見込まれる集団を対象疾患ごとに想定し、募集を行うことが効率的である。また、利用できる設備、経費、スタッフは限られているので、実施できる範囲内で最良と考えられる方法を選択することになる。そこで、被験者募集の方法は、疾患あるいは医療施設ごとに適当な方法を模索する必要があると考えた。本研究では、医療施設で実施されている被験者募集の方法を収集し、疾患あるいは医療施設ごとにどのような方法が適当であることを検討することを目的としている。

2. 調査方法

多施設共同による記述疫学研究である。共同研究施設の選定に当たっては、相互交流がある3つの近隣の臨床試験実施施設に対して、メールにより協力依頼を行い、了解を得たうえで情報収集を行った。

2009年11月に筆頭著者は共著者の各施設〔国立循環器病センター病院臨床研究センター（現：国立循環器病研究センター臨床研究部）、滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター、大阪市立大学医学部附属病院医薬品・食品効能評価センター〕を訪問し、被験者募集のためのインフラストラクチャ（被験者募集の広告手段や臨床試験にかかわる病院情報システムなど）を見学した。また、共著者からこれまで当該施設で実施した、被験者募集のより積極的な方法についてあらかじめ用意した質問用紙に基づき聞き取り調査を行った。質問内容は被験者募集で利用している手段（ポスターの掲示・マスメディアの利用・宣伝などについ

Key words : subject recruitment, multi-institutional descriptive study

*¹ 京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部 *² 京都大学医学部附属病院薬剤部治験薬管理室 *³ 国立循環器病研究センター臨床研究部 *⁴ 滋賀医科大学医学部附属病院治験管理センター *⁵ 大阪市立大学医学部附属病院医薬品・食品効能評価センター

別刷請求先：角栄里子 京都大学医学部附属病院探索医療センター探索医療臨床部 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
 （投稿受付2010年7月5日、第2稿受付2010年9月22日、掲載決定2010年10月23日）

Table 1 被験者募集の方法

4つの臨床試験実施施設で聞き取り・実地調査を行い、調査で得た被験者募集の方法と適当であると考えられる対象疾患・医療施設を、被験者数の増加あるいは登録を促進する手段に分けた。

被験者募集の方法	適当と考えられる対象疾患や医療施設
1. 被験者数の増加	
1-1. 自施設内での増加	
・電子カルテ、オーダーシステムなどから網羅的に被験者を探す	電子カルテやオーダーシステム、およびそれを閲覧または検索するシステムが導入されている医療施設
・分担医師、担当診療科の追加	対象疾患を診療している医師や診療科が多岐にわたる場合
・広告方法の工夫（美しいポスターやパンフレットの作成、視聴覚資料の利用）	対象疾患が不眠やうつなど、被験者の症状から診断できる疾患
・スタッフ用のわかりやすいマニュアルの用意	治験や臨床試験の専門のスタッフ（CRC など）が不足している医療施設
・“ボランティアの会”の設立・運営	健康な人を対象とする場合、また、会を設立・運営できる医療施設であることが必要
・1人のCRCが特定の疾患領域を専門的に担当する	対象疾患が慢性疾患の場合
1-2. 他の医療機関からの被験者の募集	
・同門会、学会、関連病院を通じた協力要請	他の医療機関との連携が活発な医療施設
・ネットワークの設立	他の医療機関との連携が活発な医療施設
1-3. 一般から被験者を募集	
・ウェブページの利用	対象疾患が難治性疾患で、患者自身（または家族）が積極的に治験参加を希望する場合
・患者会や学園祭などでの講演	対象疾患が若年者に多い疾患（学園祭での講演）
2. 被験者の登録促進	
2-1. 開始前から被験者候補の患者を把握しておく	対象疾患が慢性、難治性で希少な疾患
2-2. 外来受診を待たずに試験の説明を行う	
・コールセンター、対応窓口の設置	対象疾患が不眠やうつなど、被験者の症状が主たる選択基準となる疾患
・説明会の実施	対象疾患における外来受診間隔が長い場合

て実施の有無)、今まででとくに有効であった被験者募集方法、被験者のスクリーニングの方法、ネットワークやボランティアの会を運営している施設に対してはその詳細についてなどを含んだものとした。調査で得た被験者募集の方法と適当であると考えられる対象疾患・医療施設を、被験者数の増加あるいは登録を促進する手段に分けて記載し、海外での先行研究と比較した。また、各施設での被験者募集の具体的な例について筆頭著者と各施設の共著者が記載した。

3. 結果

1) 被験者募集の方法 (Table 1)

被験者募集の方法と適当であると考えられる対象疾患・医療施設を、被験者数の不足に対する手段と登録の遅れに対する手段に分けて記載したものを Table 1

に示した。

2) 被験者募集方法の比較 (Table 2)

本研究で収集した被験者募集の方法を海外での先行研究と比較したものを Table 2 に示した。

3) 被験者募集の具体的な手順 (Table 3)

各施設で実施した被験者募集の具体的な例を Table 3 に示した。

4. 考察

本研究では臨床試験実施施設の訪問・聞き取り調査にて得られた被験者募集に関する方法を収集し解析を試みた。

被験者が不足した場合にはまず自施設内で被験者を探し出すことを考えるべきである。CRC (Clinical Research Coordinator) が特定の疾患領域を専門的に担

Table 2 被験者募集方法の比較

本研究で得た被験者募集の方法を海外での先行研究と比較し、方法ごとに記載した。

本研究での結果	海外での先行研究
他の医療機関からの被験者の募集	
自施設以外の病院の医師に対し、被験者候補の患者を紹介してもらうよう依頼	自施設以外の病院の医師は試験の説明を行うのではなく、試験の紹介の手紙を対象者に出したり、対象者のリストを作成する ^{8,9)} 。
被験者募集の広告	
美しいポスターやパンフレットの作成、視聴覚資料を院内に設置	ダイレクトメールの配布やマスメディア（テレビやラジオでの治療の広告）の利用 ^{2,3)}
電子カルテの利用	
電子カルテ、オーダーシステムなどから網羅的に被験者を探す	条件に合致する患者の電子カルテを開いた際に、臨床試験の被験者候補であることを知らせるポップアップ画面が表示される ¹⁰⁾ 。

Table 3 被験者募集の具体的な例

共同研究施設において今まででとくに有効であった被験者募集方法について聞き取り調査を行い、その結果を医療機関・対象疾患・方法・倫理的配慮・結果について記載した。京都大学医学部附属病院における方法は、これまでに筆頭著者の所属する探索医療センターで実施した方法を記載した。

医療機関	国立循環器病センター（現：国立循環器病研究センター） 循環器関連の難病の診療を専門的に行っている。
対象疾患	慢性の難病指定疾患
方法	担当医師が被験者候補の患者 60 名程度に試験に関する説明会の案内を送付し、患者に対する集団説明会を実施（注）。
倫理的配慮	施設の倫理委員会に答申し、承認されたうえで、治験依頼者が用意したスライドを用いて説明を行った。
結果	患者十数名およびその家族が実際に説明会に訪れた。
医療機関	滋賀医科大学医学部附属病院 各診療科の待合にプラズマディスプレイを設置し、院内の各種案内や情報を放映している。
対象疾患	治験依頼者より要望があった場合
方法	プラズマディスプレイを利用して治療の広告を放映し、受診中の患者は診療の待ち時間等に鑑賞できる。作成、運用については、治験依頼者・病院の広報担当部門と相談し、実施している。
倫理的配慮	商品名・治療薬の名称を明らかにせず、患者を誘導するような内容にならないよう考慮して作成された映像が治験依頼者から提供され、治験審査委員会で募集広告として承認されている。
結果	プラズマディスプレイを見て治療を知り、問い合わせに至るケースがある。
医療機関	大阪市立大学医学部附属病院
対象疾患	ボランティアの会員（健康なおよび患者）
方法	ボランティアの会を運営し、医薬品や食品の機能性に関する、一般市民を対象とした講演会の案内や疾患についての情報、臨床試験についての情報を事務局から会員に対してメールマガジン等により配信・送付している。
倫理的配慮	会則に同意して申し込んだ、医薬品や食品などの試験にご協力いただける人を対象としている。
結果	現在会員は 1,900 人に達しており、ここから医薬品、医療機器ならびに機能性食品の臨床試験の被験者を募集し、効果的に収集した。
医療機関	京都大学医学部附属病院 医師主導治験を実施している。
対象疾患	他に有効な治療法がない重篤な疾患
方法	被験者募集の広告を探索医療センターのホームページに掲載した。
倫理的配慮	広告は「治験に係わる被験者募集のための情報提供要領」（日本製薬工業協会）に則り、センターで作成したものを、治験審査委員会の許可を得て掲載した。
結果	疾患を持つ患者のご家族が治療法を求めて情報を検索した際に、治験の広告を探し当て、センターに連絡、受診中の病院の医師とも連絡を取りながら試験に適格かどうかを確かめ、試験に組み入れることができた。

（注）国立循環器病センターでは集団説明会を実施したが、これは対象疾患の患者間での情報交換が活発で治験への関心も高く、一部の患者だけに対して治療の案内を行いにくいこと、および被験者候補の患者の外來受診間隔に対して治験の募集期間が短く、外來受診時に患者に説明する方法では、すべての被験者候補の患者に公平に治療の案内を行うことができなかったという理由からである。

当するというのは、とくに慢性疾患を対象とする場合、被験者候補の患者の状態を把握し患者との信頼関係を築くうえで手助けとなり、被験者登録に促進的に働くと考えられる。

自施設内で被験者が不足する場合には、他の医療機関あるいは一般の人々から被験者を募集しなければならない。他の医療機関から被験者候補を紹介していただくという方法は、実際には、自施設以外の病院の医師が、被験者候補の患者に対して外来受診などの限られた時間内で試験のことを説明し、自施設に紹介することは困難であることが多い。また、紹介されたものの選択基準に合致しない場合や試験終了後に紹介元の医療機関への通院をためらうなど、対応に苦慮する場合があります。紹介元の医療機関と事前に対応を協議する必要がある。ForsterらはGeneral Practitioner（一般医または家庭医）から対象者に試験の紹介の手紙を出した、またはGeneral Practitionerが研究者に対象者の名前と住所を渡し、研究者が紹介の手紙を出した、と報告している⁸⁾。DyasらもGeneral Practitionerを通じて被験者を募集する際には、外来受診時に試験の説明を行う方法では成功しないとして、General Practitionerの代理でリストに基づいて手紙を出す方法を報告している⁹⁾。海外で実施されている、ダイレクトメールの配布や電子カルテを応用した方法¹⁰⁾も、今回の研究では認められなかったが、今後本邦においても実施される可能性がある。

被験者の登録を速めるには試験開始までに要する日程を短縮するとともに、試験責任医師・分担医師が試験の契約時に試験内容を理解し、臨床の場で対象となりうる候補者を把握し、試験開始後速やかに登録ができるよう配慮する必要がある。また、多忙な外来診療の場で試験の説明を行うことが困難な場合は、次の外来受診を待たずに説明会を実施する、対応窓口を設置するなどの対策が必要である。

今回紹介した方法は、試験を実施する医療機関側が主体となっていく方法であるという点で、被験者を速やかに登録したい医療機関にとって有用であると考えられる。新たな治験活性化5カ年計画の中間見直しに関する検討会においても、症例集積性が必ずしも高くないことによる治験の効率化への障壁、医療機関が増えることによるコスト増への影響が懸念されている。症例集積性が低い背景は本邦の医療システムの影響が大きく、国民皆保険制度のもと、患者はどの医療機関でも受診できるフリーアクセス制であり、特定の病院に被験者候補の患者が集積しにくい可能性があ

る。しかし、治験管理センター等の臨床試験への積極的な取り組みにより、被験者の臨床試験への意識や理解度が変化し、試験への参加の見込みが変化する可能性があると考えられる。

本研究では積極的な被験者募集の方法を収集したが、その方法が実際に効率的であったかどうかについての検証は行っていない。Campbellらはどのような因子、たとえば臨床試験部門からの支援の有無や十分な資金などの因子が目標症例数の達成につながるのかについて検討し、因果関係を見いだすのは困難であるとしている。その原因として目標症例数がもともと限られた情報に基づいて定義されており、この達成を唯一の指標とすることは不十分であること、また、因子として取り上げられていない要素、たとえば研究者の特質がより重要である可能性があることなどをあげている¹¹⁾。むしろ、効率的であった方法を選択することよりも、それぞれの試験の対象疾患や医療機関の状況に応じて取捨選択し、いくつかの方法を組み合わせることで実施することが現実的であると考えられる。

また、被験者の登録が遅れているかどうかを早期に把握し、新たな被験者募集の手段を講じるためには、試験の進捗管理が重要である。Rubinらは被験者登録を支援する委員会を構成し、毎月、被験者の登録状況の報告を受け、3カ月に1度は被験者募集に関する戦略を協議し、登録が遅れている医療機関の手助けを行った¹¹⁾。とくに治験においては、被験者募集の方法の変更は治験審査委員会の意見を聴き倫理審査にはかかったうえで実施することになるため、早めに対策をとる必要がある。

謝辞

本研究は「橋渡し研究支援推進プログラム」および厚生労働省「臨床研究基盤整備推進研究事業」の助成を受けて行った。

文 献

- 1) Campbell MK, Snowdon C, Francis D, Elbourne D, McDonald AM, Knight R, et al. Recruitment to randomised trials: strategies for trial enrollment and participation study. The STEPS study. *Health Technol Assess*. 2007; 11(48): iii, ix-105.
- 2) Rodrigo S, Sinclair M, Cunliffe D, Leder K. Effectiveness and cost of recruitment strategies for a community-based randomised controlled trial among rainwater drinkers. *BMC Med Res Methodol*. 2009; 9: 51.
- 3) Raynor HA, Osterholt KM, Hart CN, Jelalian E, Vivier P, Wing RR. Evaluation of active and passive recruitment methods used in randomized controlled trials targeting pediatric obesity. *Int J Pediatr Obes*. 2009; 4(4): 224-32.

- 4) 相澤篤, 柳田真悟, 加藤志歩奈, 横井利明, 大脇達也, 尾北香織
ほか. 治験推進を目的とした情報提供の現状と今後について—
治験依頼者, 一般市民の立場からのアンケート調査より—. *臨床
医薬*. 2004; 20(10): 1025-43.
- 5) 治験中核病院・拠点医療機関等ベースライン調査結果報告 (Ver.
2) [http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/03a.
pdf]
- 6) 治験中核病院・拠点医療機関等治験・臨床研究基盤整備状況調査
結果報告 (平成 19 年度) [http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/
06/dl/s0630-21g.pdf]
- 7) 京都大学医学部附属病院アニュアルレポート 2008 [http://www.
kuhp.kyoto-u.ac.jp/~annual/H20/bu/chiken.pdf]
- 8) Forster SE, Jones L, Saxton JM, Flower DJ, Foulds G, Powers HJ,
et al. Recruiting older people to a randomised controlled dietary
intervention trial-how hard can it be? *BMC Med Res Methodol*.
2010; 10: 17.
- 9) Dyas JV, Apekey T, Tilling M, Siriwardena AN. Strategies for
improving patient recruitment to focus groups in primary care :
a case study reflective paper using an analytical framework.
BMC Med Res Methodol. 2009; 9: 65.
- 10) Embi PJ, Jain A, Clark J, Bizjack S, Hornung R, Harris CM. Effect
of a clinical trial alert system on physician participation in trial
recruitment. *Arch Intern Med*. 2005; 165(19): 2272-7.
- 11) Rubin RR, Fujimoto WY, Marrero DG, Brenneman T, Charleston
JB, Edelstein SL, et al. The Diabetes Prevention Program :
recruitment methods and results. *Control Clin Trials*. 2002; 23
(2): 157-71.

FORUM

A Multi-institutional Descriptive Study on the Methods of Subject Recruitment for Clinical Trials

Eriko SUMI^{*1}, Toshinori MURAYAMA^{*1}, Ryoko ISHIZUKA^{*2}, Masafumi KITAKAZE^{*3},
Haruko YAMAMOTO^{*3}, Masao NAKAGAWA^{*4}, Yumie KAWASHIMA^{*4}, Hidekichi TOKAI^{*5},
Keiko MATSUNO^{*5} and Masayuki YOKODE^{*1}

^{*1} Department of Clinical Innovative Medicine, Translational Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine
54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

^{*2} Clinical Trial Management Center, Department of Pharmacy, Kyoto University Hospital

^{*3} Department of Clinical Research, National Cerebral and Cardiovascular Center

^{*4} Clinical Trial Center, Shiga University of Medical Science Hospital

^{*5} Center for Drug & Food Clinical Evaluation, Osaka City University Hospital

Objectives : In this study, we surveyed the methods of subject recruitment used in medical institutions and investigated the appropriate methods for each type of clinical study or medical institution.

Methods : We conducted a questionnaire survey regarding the methods of subject recruitment used in four medical institutions (Department of Clinical Research, National Cerebral and Cardiovascular Center : Clinical Trial Center, Shiga University of Medical Science Hospital : Center for Drug & Food Clinical Evaluation, Osaka City University Hospital : Translational Research Center, Kyoto University Hospital) in November 2009. We listed the methods of subject recruitment indicated in the responses and determined the suitability for specific target diseases or medical institutions based on the possibility of increasing the number of subjects or promoting registration of subjects.

Results : Different methods aiming at facilitating recruitment were used depending on the target disease and the situation of the medical facility. These methods include advertising within the institution using audiovisual materials, putting information of the study on a web page, forming a volunteer group, and explaining the clinical study separately from outpatient consultation.

Conclusion : It is necessary to select and combine methods of subject recruitment depending on target disease and situation of the medical facility.

Key words : subject recruitment, multi-institutional descriptive study

提 案

神経疾患における公的研究費による大規模多施設共同試験実施システム構築の必要性：米国の cooperative group の仕組みより

山本 晴子^{1)*} 峰松 一夫²⁾

要旨：臨床研究の中でも、規模の大きな多施設共同臨床試験を効率よく実施するためには、十分な人材と資金をふくむ支援組織基盤の整備が必須である。現在、日本国内では支援体制の不備のために、多施設共同臨床試験の実施が困難な状況にある。一方、米国は1980年代より臨床試験実施のための基盤整備に公的資金を投入し続けており、世界的なモデルともいえる組織作りをおこなってきた。そのひとつが cooperative group の仕組みで、臨床現場からのアイデアをうまく取り込んで臨床試験を計画し、信頼性の高い試験を効率よく実施することができる。日本でも同様のグループはあるものの、一部の疾患領域にかぎられているため、普及の努力が必要と思われる。

(臨床神経 2011;51:612-616)

Key words：臨床研究, 多施設共同試験, データマネジメント

1. はじめに

大規模多施設共同試験による新規治療法の開拓は、現在の医療を進歩させる大きな武器である。とくに、臨床現場で実感されている問題点を明らかにするためには、臨床医自らがアイデアを提案し、研究計画の作成や研究実施に関与し、その結果を公表するという一連の行為をおこなう必要がある。民間企業の協力をえた臨床試験は、比較的臨床医の負担が少なく済むため、歓迎されがちだが、反面、企業の意向がみえ隠れし、たとえ関係者の善意と科学的興味によっておこなわれたとしても、結果的に当該企業に利益を誘導するだけで終わることも少なくない。民間企業の経済力は医療を進歩させる大きな推進力ではあるが、それだけに依存しては、進歩の方向性がバランスを失いかねない。医療全体の健全な進歩のためには、公的資金による大規模臨床試験の実施は重要な意味をもつ。

しかし、我が国では、伝統的な基礎研究重視の影響からか、ライフサイエンスの振興が叫ばれる現在においてもなお、臨床研究に関する教育、人材、資材、資金のすべてが不足している。多くの臨床医にとって、大規模多施設共同試験の実施は、たとえ公的資金がえられたとしても、効果的な方法もわからず、どこに人材や資材があるのかもわからないといった状況であろう。厚生労働省は、治験と自主臨床研究の振興のために平成19年3月に「治験活性化5カ年計画」を策定し、全国10

カ所の中核病院と30カ所（平成23年度より20カ所に削減）の拠点医療機関を選定した¹⁾。これら40施設（平成23年度より30施設）と、文部科学省が策定した「橋渡し研究支援推進プログラム」²⁾で選定された7拠点（9施設）が、臨床研究やトランスレーショナル研究を円滑かつ効果的に実施するための支援基盤整備をおこなっているところである。しかし、これらの施設も人材育成や資材整備などを独自でおこなわざるをえず、実際にはうまく整備が進まない施設も多いと聞く。また計画終了後の組織の継続については運営経費もふくめて当該施設に一任されているため、今後長期的に維持できるかどうか不透明な状況が続いている。

大規模臨床試験の実施体制については、世界でも米国が抜きん出ている。米国国立保健研究所（NIH）が莫大な予算を様々な疾患領域の臨床研究に配分しているが、ただ研究者に配分するだけでなく、早くも1980年代から臨床研究の実施基盤たる人材育成や施設整備に注目し、膨大な資金と労力をつぎ込んできた。ライフサイエンスにおける米国の圧倒的地位は、単に世界中のエリートを集めたからだけではなく、長年にわたる支援基盤整備の地道な努力に負うところも大きいといえよう。日本における臨床研究の実施体制は、米国から20年以上遅れた状態に在るわけで、この遅れは簡単に取りもどせるものではない。しかし、逆にいえば、先頭に立つものの知恵を借用、いや活用することはできる。

筆者は、サウスカロライナ医科大学生物統計学講座の Yuko Y. Palesch 教授を介して、米国における急性期神経疾患

*Corresponding author: 国立循環器病研究センター研究開発基盤センター先進医療・治験推進部〔〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1〕

¹⁾国立循環器病研究センター研究開発基盤センター先進医療・治験推進部

²⁾国立循環器病研究センター病院

(受付日：2011年4月7日)

Table 1 NETT Network のハブ施設 (文献5より改変).

· Emory University
· Henry Ford Hospital
· Medical College of Wisconsin
· New York Presbyterian Hospital
· Oregon Health and Science University
· Stanford University Medical Center
· Temple University
· University of Arizona
· University of California, San Francisco
· University of Cincinnati
· University of Kentucky
· University of Maryland
· University of Minnesota
· University of Pennsylvania
· University of Texas Medical School at Houston
· Virginia Commonwealth University
· Wayne State University

の大規模臨床試験を計画実施する研究グループのを知り、また Palesch 教授の主宰するデータセンターを訪問調査する機会をえた。そこから NIH からの公的研究費だけで維持されているアカデミックな研究グループで、急性期神経疾患領域における複数の臨床試験を効果的、効率的に実施する数々の仕組みの一端を知ることができた。今回、この仕組みを国内で紹介することで、我が国の神経内科領域における臨床研究実施体制の今後のあり方を考えるひとつのヒントになるのではないかと考えた。

2. 米国の cooperative group とは

あらかじめ複数の施設がグループを組み、そのグループの中で多施設共同臨床試験を実施する cooperative group は、がん領域を中心に発達した仕組みである。たとえば、米国最大の cooperative group である SWOG (Southeast Oncology Group) は日本の cooperative group の草分けの JCOG のお手本となった歴史あるグループである³⁾。また、婦人科がんに特化したグループである GOG (Gynecologic Oncology Group) は、米国生まれであるが、今では日本や韓国といったアジアの施設も参加する世界最大規模の国際的研究組織に成長している⁴⁾。Cooperative group の特徴は、臨床試験毎に参加施設を募るのではなく、あらかじめある疾患領域の専門性が高い複数の医療機関が参加し、さらに運営委員会やプロトコル審査委員会など各種組織を整備して、グループ内で臨床試験のアイデアを募り、研究実施計画を作成するところから自律的におこなうところである。臨床試験の準備から実施にかけての人材育成や組織作りをグループ内でおこない維持するため、グループを形成するまでは大変だが、いったん形成してしまえば当該疾患領域の臨床試験をより効率的に実施できる。また、グループ内に生物統計家が主宰するデータセンターが整備され、計画・準備段階から生物統計家やデータマネー

ジャーが関与するため、データの正確性、信頼性の高い研究が実施できる。また、疾患特異性を考慮した試験計画の立案も可能となる。これらの米国発の cooperative group のほとんどは、NIH 傘下の国立がん研究所 (National Cancer Institute ; NCI) からの公的研究費を主要な資金源として活動している。NCI は単に研究実施資金を提供するだけではなく、cooperative group の構成にデータセンターなどの支援組織や独立データ安全性モニタリング委員会など、臨床試験の品質(データの正確性、信頼性など)の向上と被験者保護の仕掛けを組み込み、多施設共同試験の実施モデルを形成してきたといえよう。

3. 急性期神経疾患の大規模臨床試験グループ : NETT Network

米国においても、がん以外の領域では cooperative group の活躍はあまり聞かれなかったが、最近、同じく NIH 傘下の国立神経疾患脳卒中研究所 (National Institute of Neurological Diseases and Stroke : NINDS) がスポンサーとなって、急性期神経疾患の臨床試験をおこなう Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Network という cooperative group が活動している⁵⁾。主任研究者はミシガン大学救急医療科の Bill Barsan, 分担研究者として、同じミシガン大学やカリフォルニア大学サンフランシスコ校、シンシナティ大学の研究者が参加しているが、これらの施設をふくめた全米17施設が地域のハブ施設として登録され (Table 1), それぞれのハブ施設がさらに周辺の地域病院 (スポーク) を数施設抱えるという、ハブアンドスポーク型と呼ばれるネットワークを形成している。また、ネットワーク内に臨床コーディネーティングセンター (clinical coordinating center ; CCC) と統計データマネジメントセンター (statistical & data management center ; SDMC) の2つのセンターがネットワークを支える支援基盤として機能している。NETT Network の組織図を Fig. 1 に示す。また、NETT Network が実施している臨床試験 (2011年2月現在) を Table 2 に示すが、急性期脳血管障害や頭部外傷など、従来から臨床試験の実施が困難な疾患を対象としていることが伺える。

4. Cooperative group を支える組織体制と資金

4.1. 臨床コーディネーティングセンター (clinical coordinating center ; CCC)

Fig. 1 の組織図の中で、CCC と SDMC は日本の研究者にはあまりなじみがないと思われる。NETT Network のホームページ⁶⁾では、CCC の役割について次のように記載している。

- ・参加施設及びその施設のスタッフの募集と維持
- ・研究者、研究コーディネーターやその他のスタッフの教育と訓練
- ・臨床研究プロセスの質の向上
- ・重要な治療上の疑問を解決し NETT Network の能力を

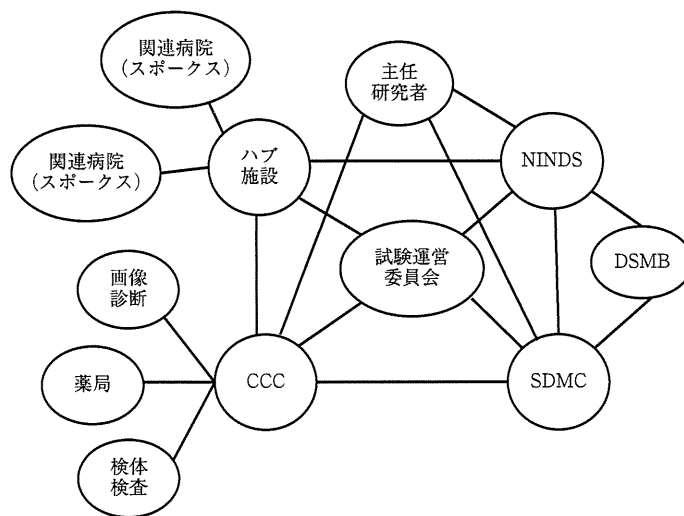


Fig. 1 NETT Network の組織図 (文献5より改変).

CCC : クリニカルコーディネーティングセンター

DSMB : 独立データ安全性モニタリング委員会

NINDS : 国立神経疾患脳卒中研究所

SDMC : 統計データマネジメントセンター

Table 2 NETT Network が実施中の臨床試験の例

RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial)	
✓	痙攣重積状態の患者への抗痙攣剤の病院到着前投与におけるミダゾラム (筋肉内投与) のロラゼパム (静脈内投与) に対する非劣等性試験
✓	実薬対照二重盲検ランダム化比較試験
✓	予定症例数 800 例 (2011 年 1 月被験者登録完了)
ProTECT (Progesterone for Traumatic Brain Injury : Experimental Clinical Treatment)	
✓	中等度から重度の頭部外傷患者への受傷 4 時間以内のプロゲステロン静脈内投与開始および 96 時間投与の予後改善効果の検討
✓	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験
✓	予定症例数 1,140 例 (2011 年 7 月現在被験者登録期間中)
POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke)	
✓	低用量アスピリン服用中の TIA または軽症脳梗塞患者における発症 12 時間以内のクロピドグレル 75mg/日の虚血性血管イベント低減効果の検討
✓	プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験
✓	予定症例数 4,150 例 (2011 年 7 月現在被験者登録期間中)

示す第 III 相臨床試験 (注 : 検証的試験と同義) の準備と実行

具体的には, 参加施設候補の施設要件の確認 (施設の倫理審査委員会が米国保健省被験者保護局に登録されているか, 研究者は臨床研究の実施経験が豊富か, 各試験で規定されている治療や検査が実施可能ななど), 各施設の予定登録被験者数の確認, 各施設の研究責任医師の履歴書収集, 必要書類の NINDS への提出, さらに具体的な研究実施手順の確認と施設スタッフの教育, 試験薬の配布方法の決定と施設での試験薬の保管方法の確認や教育, 研究費の管理と経理など, 臨床試験の準備から実施における実務全般を担当する. 研究開始前のキックオフミーティングなど各種会合の開催準備や運営なども CCC が担当する. 研究実施中には, 各施設での被験者登録状況を把握し, 進まない施設についてその原因の検索と解決に向けた取り組みなどもおこなう. 実際には 1 名から 2 名の

プロジェクトマネージャーが, これらの実務をこなしているようである. 要約すると, CCC は臨床試験の準備から実施について, 主任研究者の補佐役であり, 主任研究者と参加施設のつなぎ役であると同時に, 研究の実務的主体である.

4-2. 統計データマネジメントセンター (statistical & data management center ; SDMC)

CCC が参加施設に関する様々な作業をおこなうのに対し, SDMC はデータに関するあらゆる作業をおこなう. SDMC は, その名前通り生物統計家とデータマネージャーが働く部門である. 計画立案の段階で生物統計家が参加するのはもちろんだが, 研究計画が作成されれば, 計画で決められたデータをもれなく正確に収集するための症例報告書を作成し, 症例報告書と合致した構造のデータベースを設計しなければならない. ほとんどの大規模多施設共同試験ではインターネット

上で症例報告書を入力する電子的症例報告書 (electric case report form : eCRF) が使用されるが, NETT Network の SDMC であるサウスカロライナ医科大学生物統計学講座データセンターの Data Coordinating Unit (DCU) では, 4 名のプログラマーが独自の臨床試験データシステムを構築しており, そのなかで eCRF や自動割付プログラムなどを提供している。さらに, eCRF の記載マニュアルを作成し, 参加施設で eCRF を入力するスタッフに入力方法を教育する。研究が開始されてからは, eCRF のデータのチェックをおこない, データに関する疑義の問い合わせや修正依頼, データ収集に関する施設からの問い合わせへの対応など, データの正確性と信頼性の向上に関する様々な活動(データマネジメント)をおこなう。研究終了後は, すべてのデータに関する疑義照会と修正(データクリーニングといわれる)を終了したのち, データを固定し, 統計解析のためのデータセットを出力する。研究計画段階から終了にいたる全経過においてこのようなデータマネジメント活動をおこなうことは, 日本では治験に特有と思われがちだが, 世界的には, 治験であってもなくても臨床試験ではおこなわれるのが当然である。

4.3. 研究資金について

NETT Network は NINDS の研究費によって運営されている。NINDS は cooperative group に対して U01 というカテゴリーの研究費を提供している。U01 では, CCC と SDMC の両方を主任研究者 (primary investigator : PI) として, 個別に研究費を提供する。R01 というカテゴリーの研究費も臨床試験に使われるが, CCC のみが PI となり, SDMC は CCC からデータマネジメントを委託される形になるため, 単施設試験や小規模の多施設共同試験で利用されることが多いようである。研究費は概ね 5 年単位で提供され, cooperative group 内の運営委員会がグループ内で実施する研究計画を決定する。また, 各試験に参加する施設は, R01 カテゴリーの研究費を NINDS から受け取って研究実施費用にあてる。Pal-esch 教授によれば, NETT Network の SDMC として NINDS から直接研究費として年間約 30 万ドルが提供され, さらに間接経費として直接研究費の 47.5% をサウスカロライナ医科大学が NINDS から受け取っているとのことであった。サウスカロライナ医科大学の DCU は, NETT Network だけでなく, 他のいくつかの大規模臨床試験の SDMC としても活動している。DCU には, 生物統計家 5 名, データマネージャー 5 名, プログラマー 4 名, プロジェクトマネージャー 2 名の合計 16 名で構成されている (2010 年 10 月訪問当時)。このうちいわゆる大学の常勤職員は 2 名のみで, 他の 14 名は日本というところの非常勤職員であり, 彼らの人件費や DCU の運営経費はすべて NINDS からの研究費でまかなわれている。Pal-esch 教授によれば, サウスカロライナ医科大学の DCU のように公的研究費で運営されるデータセンターは, 全米に 8 か所あるとのことであった。循環器系の臨床研究で名高いデューク大学のデータセンターは, 企業とも提携して企業主体の臨床試験も多く実施しているが, 彼女によれば, アカデミックなデータセンターとしては, デューク大学はむしろ特

殊な例であるようである。NETT Network の臨床試験でも, 企業に試験薬を提供してもらうなどの協力関係はもつものの, 研究の運営に企業の意向が入れないというところで一線を画しているようであった。また, cooperative group の CCC と SDMC がことなる大学に設置されている理由については, NINDS の意向であり, PI とデータセンターを分離することでデータの信頼性を保つ意味が大きいとのことであった。

5. おわりに

新しい医療技術が生まれてから臨床現場で一般に使用されるようになるまでには, 長い年月と様々な人の努力と貢献が必要である。このプロセスの前半部分は基礎研究が担っているが, 中盤を過ぎてゴールにいたるためには臨床研究をおこなわなければならない。医療技術の最終提供者は通常民間企業であるため, 開発には営利性評価が常につきまとう。とくに昨今は臨床研究の実施にかかる経費が膨大であるため, 市場性の低い医療技術の開発が進みにくいという問題がある。また, 臨床研究の実施主体である医師・医療機関は, 医療技術の開発者で同時に提供者でもある民間企業に対して潜在的に利益相反の関係である。このことは, お互いの役割から考えて当然でもあるが, 新規医療技術の開発段階において, 時として問題となる。

市場性の高い技術はほうっておいても民間の資金が流入し, 様々な研究者が先を争って開発を進めるが, 難病や稀少疾患, 救急医療分野は, 華やかな開発の狭間に取り残されがちである。これらの領域では従来から治療手段が少ないため, 新規治療の必要性はむしろ高い。こういった医療技術開発にかかわる事情を考えると, 公的研究費による臨床研究は重要な意味合いを有する。民間の活力を阻害するのではなく, 民間任せでは開発が進まない分野に対して, 公的機関が重点的に後押しすることが必要である。米国は 20 年以上前からこのような臨床研究の特性を認識し, 様々な推進方法を編み出し, 体制を整備し, さらに医学の進歩に合わせて改良してきた。その結果, 民間資本を活用した世界規模の多施設共同臨床試験を実施する一方で, cooperative group の枠組みを始めた公的資金主体の臨床研究を進めている。現在, 医薬品をはじめとした様々な新規医療技術がアメリカにおいて発展し, 製品化されるのは, これまでの歴史を考えれば当然の結果であるといえよう。本稿で紹介した NETT Network が実施中の臨床試験は, 痙攣重積, 頭部外傷, 脳卒中急性期など, いずれも民間企業による実施が困難で, 営利性に乏しい分野でもあるため, 米国でも臨床開発が困難な領域であろう。むしろ, 医療現場の状況を熟知している医療の専門家がチームを組んで, 良質で実施可能な研究計画を立てて自律的におこなう方が実際的なのではないかと。しかし, 臨床研究を実施するためには医療の専門家だけではできず, 統計家, データマネージャー, CRC など臨床研究の専門家と支援チームが必要である。医学専門家のチームと臨床研究専門家のチームとをうまくマッチングし, 双方に研究費を充てるというやり方は, 実際的かつ効率的

である。さらに、NIHは cooperative group の活動状況をつぶさに評価し、うまく機能しているという条件の下ではあるが、グループを長期にわたって維持しているようである。実際、先に紹介した SWOG は 40 年以上にわたって活動を続けている³⁾。神経内科領域は、難病、希少疾病、救急対応の必要な疾患など、治療の選択肢が非常にかぎられた疾病を多く抱えていることから、民間資金に頼らず医療者が自力で医療技術を開発する方策を持つことは重要である。国内の神経内科領域に cooperative group の仕組みを取り入れるための重要なポイントとしては、1) 良質で実行可能性の高い研究計画の作成、2) アカデミックデータセンターの確保と育成、3) 研究資金の確保の 3 点を挙げたい。一部の研究者の興味ではなく、関係者以外の専門家がみても意義深く、肯定的であれ否定的であれ、研究結果が現状の医療に一定のインパクトを与えるような研究をおこなうことがもっとも重要である。また、実施可能性が高く完遂できる計画でなければならない。そのためには、たとえば、神経学会内に、医学専門家、生物統計家、臨床研究の専門家などから構成される研究計画審査委員会を（必要であれば専門領域毎に）設置することが考えられる。審査においては、単に計画の良否を決めるだけでなく、計画をより精緻化したり、実行性を高めるためのアドバイスをおこなうことも重要であろう。アカデミックデータセンターは、平成 19 年度から厚生労働省が文部科学省と協力して実施してきた「治験活性化 5 年計画」の中で、いくつかの主要大学や研究機関などに設置されてきているため、それらを活用していくことが考

えられる。さらに、研究資金の確保については、審査委員会が採択された研究計画の主任研究者と関連学会が協力して、競争的資金を獲得していく必要があるが、cooperative group の活動が軌道に乗れば行政に対して継続性のある公的研究費の枠組みを提案していくことも視野に入れるべきであろう。最後に、cooperative group の活動が当初は限定された参加者により小さく始まったとしても、排他的な活動にならないよう十分な注意が必要である。多くの研究者、医療者に大きく開かれた公的な性格の活動に育てていくことが重要であろう。

本研究は、第 18 回ファイザーヘルスリサーチ振興財団助成金により実施された。

文 献

- 1) 厚生労働省「治験」ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/index.html>
- 2) 文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム <http://www.tr.mext.go.jp/>
- 3) 福田治彦, 新美三由紀, 石塚直樹, 訳. 米国 SWOG に学ぶがん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協調をめざして. 東京: 医学書院, 2004.
- 4) Gynecologic Oncology Group. <http://www.gog.org/index.html>
- 5) Neurological Emergencies Treatment Trials. <http://www.nett.umich.edu/nett/welcome>

Abstract

A system to enforce multicenter clinical trials with public funds: Introduction of a neurological cooperative group in the United States

Haruko Yamamoto, M.D.¹⁾ and Kazuo Minematsu, M.D.²⁾

¹⁾Department of Advanced Medical Technology Development, Research and Development Initiative Center,
National Cerebral and Cardiovascular Center

²⁾National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital

Success of a multicenter clinical trial relies on the good and stable support system including a number of experienced people and sufficient funds. In Japan, lack of the experienced and well-funded support system makes conducting of the multicenter clinical trials very difficult. In the US, substantial amount of governmental funds have been injected to develop the clinical trial infrastructure. The cooperative group system is a model of the US governmental-funded clinical trial support system, in which the researchers can plan and conduct the clinical trials effectively and reliably, cooperating with other clinical research professionals including biostatisticians. Although there are some active oncology cooperative groups in Japan, this system remains unfamiliar to the researchers in neurology. It should be more noticed and utilized widely.

(Clin Neurol 2011;51:612-616)

Key words: Clinical research, Multicenter trial, Data management

2. 日本の医薬品規制制度

現行薬事法は昭和36年に施行され、その後、幾度となく改正されてきた。平成9年には日米欧医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH) で作成された Good Clinical Practice (ICH-GCP) が厚生省令として施行され、また、国立医薬品食品衛生研究所内に医薬品医療機器審査センターが設置され、薬学研究者に加えて臨床医や生物統計家を含む審査チームによる内部審査が開始された。平成14年には、これまで認められていなかった医師自らが治験を実施する、いわゆる「医師主導治験」が薬事法で認められるようになった。さらに平成16年には独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が設立され、医薬品医療機器審査センターはPMDA内の一部署となり、審査官の数を年々増加させ、審査体制を充実してきている。但し、欧米諸外国の規制当局に比べて審査人員数はまだ大きく見劣りしている (表1)。

前述のICHでは、医薬品規制関連の各種ガイドラインの合意を行っており、非臨床における品質や安全性に関しては40種以上のガイドラインが合意され、非臨床試験に関しては世界のどの地域においてもほぼ信頼性が保証され、国際的に受け入れられる環境となっている。また、外国で実施された臨床試験のデータの受け入れについては平成10年にICHガイドラインが発出され、その後2004年、2006年にそれぞれQ&Aが出されるなど、承認申請に必要な臨床データに海外の臨床試験結果を利用することも可能となっている。このように、少なくとも規制関連の一般的制度としては、グローバル時代への対応整備は進んできているといえよう。

では、なぜ日本におけるドラッグ・ラグは解消

する方向になかなか進まない (ように見える) のか。2006年に厚生労働省医薬食品局で開催された「有効で安全な医薬品を迅速に提供するための検討会」の報告書では、(1) 医薬品ごとに最適な治験・承認審査を実施するための方策、(2) 医薬品の適正使用等について、(3) 国の承認を経ない未承認薬の使用について、と3つの領域に関して提言している³⁾。この中で、未承認薬の使用については、コンパッションエート・ユース制度に関して言及されているが、これについては後で詳しく触れることとする。

3. ドラッグ・ラグへの種々の対策

1) 二課長通知「公知の事実」と医師主導治験

前項に述べたような法制度や行政システムの改正・改編は長期的には有効であろうが、短期的な効果を出すのは難しい。厚生労働省はこれまでに短期的に有効な方策もいくつか行っている。まず、1999年に「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」⁴⁾、いわゆる二課長通知が発布された。この通知によってこれまでのエビデンスの集積である「公知の事実」があるとみなされ、新たな治験の実施なしに承認された医薬品のひとつが、これまで脳梗塞や心筋梗塞の再発予防に「適応外」使用されていた低用量アスピリンである。また、2004年に出された通知「抗がん剤併用療法等により適応外使用される医薬品の取り扱いについて」⁵⁾に基づき、国内で適応外使用されていた10数種類の抗がん剤が承認された。また前述した「医師主導治験」制度の導入により、平成15年度から種々の医薬品を用いた医師主導治験が実施されてきた。その大多数は厚生労働科学研究事業として、日本医師会治験促進センターの支援のもとに実施されているが、H22年5月までに開始された医師主導治験は、医薬品16成分、医療機器2種類で、このうち医薬品5成

表1 Number of Reviewers for Evaluation of New Drugs: International Comparison in 2006

	Japan	USA	United Kingdom	France	Germany	Sweden
No. of Reviewers	197	2200	693	900	1100	400