

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<sup>1)</sup>。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作成、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カ年計画」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、審査委員会で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, 新美三山紀, 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/net/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.<sup>1</sup> and Kazuo Minematsu, M.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Advanced Medical Technology Development, Research and Development Initiative Center, National Cerebral and Cardiovascular Center

<sup>2</sup> 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.

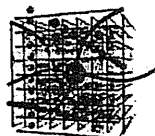
(Clin Neurol 2011;51:612-616)

**Key words:** Clinical research, Multicenter trial, Data management

## 脳血管障害治療薬開発の動向

Haruko Yamamoto © 山本晴子

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



### Summary

脳卒中は、患者数で国内第5位、要介護者に占める割合は国内第1位と、日本の国民病であり、その医療費および介護費用に占める割合は巨大である。抗血栓薬および血栓溶解薬において、20世紀には欧米とのドラッグラグがみられたが、21世紀に入りほぼ解消した。2010年に米国で承認された新規抗凝固薬は、国際共同第Ⅲ相試験に日本が参加したこともあり、わずか半年の差で国内でも承認された。一方、抗血栓薬、抗凝固薬などの国内承認には、血栓塞栓イベントの抑制効果と出血イベントの発生頻度の両方を日本人のデータとして示さなければならないことも明確化された。さらに、昨今の医療機器の進歩により脳梗塞の治療は今後大きく変貌する可能性がある。

### Key words

- 脳梗塞
- 再灌流療法
- 抗凝固薬
- 医療機器
- 抗血栓薬

### はじめに

脳卒中は、平成20年(2008年)厚生労働省患者調査によれば<sup>1)</sup>、患者数は約130万人で国内第5位である。同調査では、第1位は高血圧(約800万人)、第2位が歯科疾患(約600万人)、第3位が糖尿病(約240万人)、第4位が悪性新生物(約150万人)であるが、高血圧と糖尿病は脳卒中の危険因子であるため、これらの患者は脳卒中の「準備状態」にあるといってもよいだろう。また、平成19年(2007年)国民生活基礎調査の概要によれば<sup>2)</sup>、要介護者全国320万人のなかで、脳卒中患者は第1位で27%を占めている。第2位の認知症(18%)も脳卒中の結果として起こることが多いことを考えれば、要介護の原因の4割程度を脳卒中とその結果としての認知症が占めているといえるかもしれない。このように、脳卒中は日本の国民病といっても過言ではなく、間違いなく医療費および介護費用に占める割合は巨大である。しかし、このように医療だけでなく社会的、経済的に国民全体に大きな影響を及ぼす疾患でありながら、つい10数年ほど前まで脳卒中に対する治療法の進歩は遅々としたものであった。

表1 脳血管障害の分類と治療法(主として内科的治療)

		治療法		
		超急性期 (発症3~8時間まで)	急性期~慢性期	再発予防
脳梗塞	心原性脳塞栓症	・t-PA 静脈内投与による 血栓溶解療法(発症3時間まで) ・機械的血栓除去(発症8時間まで)	・抗凝固療法(静注・経口) ・危険因子および 原疾患の治療 ・リハビリテーション	・経口抗凝固薬 ・危険因子および 原疾患の治療
	アテローム血栓性		・抗血栓療法(静注・経口) ・危険因子および 原疾患の治療 ・リハビリテーション	・経口抗血栓薬 ・危険因子および 原疾患の治療
	ラクナ梗塞	・t-PA 静脈内投与による 血栓溶解療法(発症3時間まで)	・危険因子および 原疾患の治療 ・リハビリテーション	・危険因子および 原疾患の治療
	その他 (動脈解離, 奇異 性脳塞栓症など)	(上記治療を病因に応じて適用)	(上記治療を病因に応じて 適用)	(上記治療を病因に応じ て適用)
一過性 脳虚血発作		・抗凝固療法(静注・経口) ・抗血栓療法(静注・経口) ・危険因子および原疾患の治療	・経口抗凝固薬 ・経口抗血栓薬 ・危険因子および 原疾患の治療	
頭蓋内出血*	高血圧性脳出血	・降圧療法 ・脳浮腫の軽減 ・外科的治療(必要に応じて)	・降圧療法 ・危険因子の治療 ・リハビリテーション	・降圧療法 ・危険因子の治療

\*クモ膜下出血, 硬膜下出血など, 外科的治療がほぼ必須である疾患は省略した。

表2 おもな抗凝固薬および抗血栓薬(経口薬のみ)

※1: 脳血管障害に関する効能効果の承認時期  
 ※2: 正確には, 米国食品医薬品局(FDA)が一過性脳虚血発作および脳梗塞の予防をアスピリンの効能効果として「提案」した。その後, FDAは1998年にこれらの効能効果をfinal ruleとして正式に決定した。  
 ※3: 米国では「間欠性跛行」の効能効果で承認されている。

名称	国内承認時期 <sup>※1</sup>	米国承認時期	
抗凝固薬	ワルファリン	1967年	1950年代前半
	ダビガトラン	2011年3月	2010年10月
抗血栓薬	アスピリン	2000年8月	1988年11月 <sup>※2</sup>
	シロスタゾール	2003年4月	承認なし <sup>※3</sup>
	クロピドグレル	2006年1月	1997年11月
(参考) 脳梗塞超急性期の 血栓溶解薬	アルテプラゼ	2005年10月	1996年6月

### 脳血管障害の分類と治療法

表1に脳血管障害の分類とおもな治療法を示す。脳梗塞の急性期~慢性期(再発予防目的)のおもな治療薬は抗凝固薬または抗血栓薬である。発症数時間以内の超急性期においては, 閉塞血管を再開通させるため, 組織プラスミノゲン活性化因子(tissue plasmino-

gen activator; t-PA)による血栓溶解療法や, 最近では血栓除去のための医療機器を用いた血管内治療も行われる。国内で使用されるおもな抗凝固薬および抗血栓薬とその承認時期を表2に示すが, 国内承認のみのシロスタゾールと, 国際共同第Ⅲ相試験に日本も参加したダビガトランを除けば, 米国での承認時期と国内承認時期に10年前後の開きがあることがわかる。

超急性期から慢性期まで、さまざまな治療薬がある脳梗塞とは異なり、脳出血に特有の治療薬は国内外ともに存在しない。数年前に遺伝子組み換え第Ⅶ因子の脳出血超急性期における有効性が話題となったが、残念ながら国際共同大規模臨床試験において否定的な結果となり<sup>3)</sup>、開発が中止された。脳出血の治療薬の開発がすまない理由としては、脳出血の患者が国内で脳卒中全体の20%前後、欧米では10%と少ないこと、長期予後が発症直後の脳組織の障害に強く規定され、その後の内科的治療介入による予後回復の余地が少なく、治療効果を示しにくいことなどがあげられるだろう。

### 脳血管障害治療薬：近年の進歩

脳梗塞発症3時間以内にt-PAを静脈内投与する血栓溶解療法の有効性を示すプラセボ対照二重盲検比較試験が、米国の国立神経疾患・脳卒中研究所(national institute of neurological disorders and stroke: NINDS)の助成を受けて米国で実施され、1995年に結果が発表された<sup>4)</sup>。この結果は世界中の注目をさらし、アルテプラゼは翌1996年に米国食品医薬品局(food and drug administration: FDA)で承認され、さらにEU各国やカナダなど世界各国で、NINDS試験の結果のみをもって次々と承認された。しかし、国内では、欧米諸国の動きとは対照的に、国内治験(約100例の無対照試験)の実施ののち、2005年によりやく承認を取得した。

そのあと、欧州を中心とした大規模臨床試験において、アルテプラゼの発症4.5時間後までの投与が有益であるという結果が2008年に発表され<sup>5)</sup>、欧米ではすでに4.5時間まで投与時間が拡大している。国内でも、投与時間の4.5時間までの延長については、関連学会の要望により「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(第7回、2011年4月18日開催)で検討され、医療上の必要性が高いことが確認されたところである<sup>6)</sup>。

抗凝固薬では、1940年代に開発されたワルファリ

ンが唯一の経口薬として心原性脳塞栓症の再発予防に使用されてきたが、2011年3月にダビガトランという直接型トロンビン阻害薬の経口薬が承認され、抗凝固療法薬の薬剤として使用できるようになった。第2、第3のトロンビン阻害薬や直接型Xa阻害薬も開発途上にあり、近い将来臨床現場に登場してくると思われる。また、抗血栓薬では、国際共同第Ⅲ相臨床試験(clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events: CAPRIE)試験<sup>7)</sup>でアスピリンに対する優越性を示したクロピドグレルが世界の医薬品売り上げトップ2の座を堅持していたが、2009年にプラスグレルが心血管イベント再発予防を効能効果として、EUおよび米国で承認された。今後は脳血管障害の効能効果が追加され、国内でも承認取得することが予想される。

### 脳血管障害治療薬：開発における問題点

先にも述べたが、クロピドグレルやアルテプラゼといった世界で頻用されている脳血管障害治療薬の国内承認が10年近く遅れた理由はどこにあるのだろうか。

医薬品医療機器審査機構のウェブサイトには新薬承認の際の審査報告書が公開されており、どのような治験が実施され、どのように審査されて承認されたかを知ることができる。クロピドグレルの初回承認時の審査報告書<sup>8)</sup>および国際共同第Ⅲ相臨床試験に日本も参加して、最近承認されたダビガトランの審査報告書<sup>9)</sup>、日本人が参加した脳血管障害関連の治験に関して表3および表4にまとめた。クロピドグレルは、世界的にはCAPRIE試験において19,000名あまりが組み入れられた無作為化二重盲検並行群間比較試験においてアスピリン(325 mg/日)にくらべた有効性が示されたが、国内で26週間投与および52週間投与の2つの第Ⅲ相試験を実施し、合わせて約2,000名の日本人被験者を組み入れたことがわかる。ダビガトランのほうは、世界的な同時開発であったためか、日本人被験

表3 クロピドグレルについて日本人に実施されたおもな治験

		被験者	日本人 被験者数	おもな 評価項目	備考
第I相試験 および薬物動態試験	単回投与試験	健常成人	40名	安全性, 薬物動態	400mgまで
	単回投与試験	健常成人	6名	食事の 影響など	
	反復投与試験	健常成人	48名	安全性, 薬物動態	75mgまで
	反復投与試験	健常成人	10名	食事の 影響など	
	反復投与試験	健常成人	8名	忍容性など	1日100mgを 5日間反復投与
	同等性試験A	健常成人	32名	25mg錠と 75mg錠の 同等性	
	同等性試験B	健常成人	のべ52名	75mg錠の 異なる製剤 間の同等性	
	臨床薬理試験B (無作為化二重 盲検試験)	脳梗塞 患者	124名	血小板凝集 能など	
第III相試験	第III相試験A (無作為化二重 盲検試験)	脳梗塞 患者	711名	有害事象 (チクロピジ ンとの比較)	26週間投与
	第III相試験B (無作為化二重 盲検試験)	脳梗塞 患者	1,155名	有害事象 (チクロピジ ンとの比較)	52週間投与 有効性について は非劣性を検討

(文献8より引用)

表4 ダビガトランについて日本人に実施されたおもな治験

		被験者	日本人 被験者数	おもな 評価項目	備考
第I相試験 および薬物動態試験	単回投与試験	健常成人	20名	安全性, 薬物動態	全体は40名
	単回および 反復投与試験	健常成人	21名	安全性, 薬物動態	全体は42名
	反復投与試験	健常成人	24名	安全性, 薬物動態	全体は48名
第II相試験	国内第II相試験 (無作為化非盲検試験)	非弁膜性 心房細動患者	166名	血栓塞栓イベント, 出血イベントなど	12週間投与
第III相試験	第III相国際共同試験 (無作為化非盲検試験)	脳梗塞患者	326名	血栓塞栓イベント, 出血イベントなど	全体は18,113名 約1年間投与

(文献9より引用)

者の組み入れ数はクロビドグレルにくらべて一桁少なくなっている。

クロビドグレルとダビガトランの治験実施状況において注目すべきは、評価項目が血栓塞栓イベントや出血イベントといったハードエンドポイントである点である。抗血栓薬にしても抗凝固薬にしても、その有効性は最終的には血栓塞栓抑制効果と出血のリスクとの比較衡量で決定されている。たとえば抗血栓薬のアスピリンの脳梗塞や冠血管疾患の再発予防(=二次予防)における有効性は皆が認めるところであるが、一般的な一次予防効果については、血栓塞栓の発症リスクの低い対象群では出血のリスクが有効性を凌駕することがあり、治療による利益を享受できる対象群を特定するのが困難なことから、一般には認められていない。とくに脳血管障害患者では、出血イベントとして頭蓋内出血や梗塞内出血をきたした場合に、生命予後および機能予後に重大な影響を及ぼすため、血栓塞栓イベントと出血イベントの発生頻度を実際に比較しなければ、治療薬の真の有効性を示すことができない。国内で実施された大規模観察研究では<sup>10)</sup>、抗血栓薬を1剤服用している患者群、2剤服用している患者群、ワルファリンを服用している患者群、ワルファリンと抗血栓薬を服用している患者群における頭蓋内出血を含む大出血イベントの年間発生頻度は、それぞれ1.21%、2.00%、2.06%、3.56%であった。一方、これらの患者群における血管イベントの年間発生頻度は、それぞれ3.02%、4.59%、2.78%、4.25%であった。つまり、治療薬によって血管イベントが抑制された状態では、血管イベントと大出血イベントの発生頻度は大きくかわらなかつた。また、観察期間中に発生した生命にかかわる出血イベント57件中、頭蓋内出血は31件(54%)であり、このうち10件は脳血管障害の既往のない患者に起こっていた。

さらにわが国における、そしておそらくは東アジア全般における問題点は、欧米人にくらべて頭蓋内出血の頻度が高い(と思われる)ことにある。急性期脳血管障害治療施設において、脳血管障害全体に占める脳出

血の割合は、欧米で約1割、日本では2~3割といわれている。ただし、この種のデータは国ごとの救急搬送体制や医療制度、保険制度、さらに頭部CTなど画像診断の施行率などによって大きくバイアスがかかるため注意が必要である。とはいえ、臨床経験から実感としてそのような印象をもつ医師は多い。実際、アルテプラゼの国内承認用量(0.6 mg/kg)は米国承認用量(0.9 mg/kg)の3分の2であるが、国内治験は無対照オープン試験であったものの、NINDS研究と有効性および出血イベントの発生率は大きくかわらず<sup>11)</sup>、さらに製造販売後調査結果も米国および欧州の調査結果と遜色がなかつた<sup>12)</sup>。最近では、アジアのほかの国からも日本の承認用量での有効性が報告されている<sup>13)</sup>。一方で、クロビドグレルは欧米と同じ用量で承認された。さらに、同一の国際共同第Ⅲ相試験ではほぼ世界同時承認となったダビガトランも、承認用量は国内外とも大筋で同じである。ダビガトランは、実は110 mg群の扱いや腎障害患者への投与量など承認内容を詳細に比較すると、日本、米国、カナダなど各国で違いがみられている。同じ申請データから異なった承認用量が出たことについては、各国の規制当局が重視した点やポリシーの違いなどが透けてみえ、なかなか興味深いところではあるが、本稿の本題から外れるため、これ以上の説明は省く。

以上をまとめると、抗血栓薬、抗凝固薬の臨床開発では、血管イベントの発生率は5%以下と小さいにもかかわらず、血管イベントと出血イベントの発生率を示さなければならず、これらのイベントを適切に反映する代替エンドポイントもない。また、国内外における用量差がみられる薬剤とみられない薬剤があるが、これについても予測が困難であるため、海外データを使用する場合でも、薬理動態試験の結果でブリッジングをするといった戦略がとれず、ある程度のハードエンドポイントを国内治験で示さざるを得ない。このような制約のために、一部の治療薬で国内外のドラッグラグが拡大したのではないと思われる。

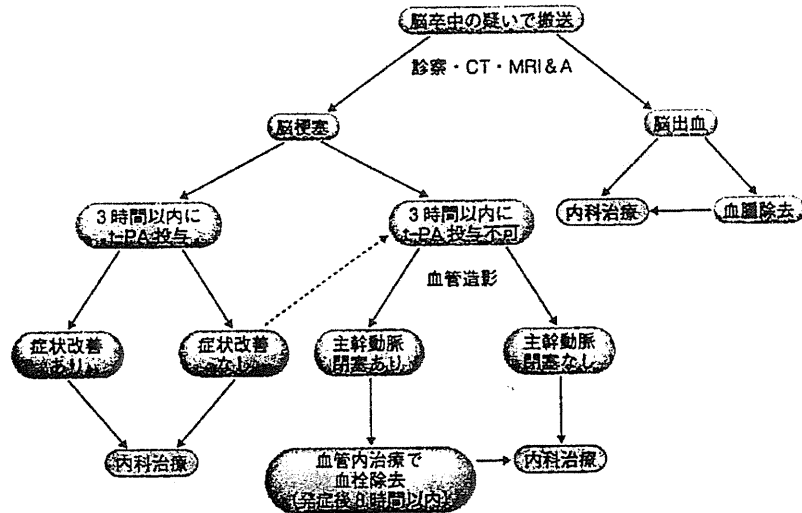


図1 超急性期脳梗塞の治療の流れ

## 医療機器の台頭

今世紀に入って、脳梗塞の治療は大きくかわろうとしている。20世紀末に発症3時間後までの血栓溶解療法の有効性が確立されたが、同じ頃に、おもに脳外科手術の補助治療として血管内治療が行われるようになってきた。ところが、治療用医療機器の開発が急速にすすみ始めると、血管内治療の経験と技術の蓄積、さらに血管内治療を志向する臨床医の増加の速度も飛躍的に高まることとなり、脳梗塞超急性期の閉塞血管を再開通させるための手技としても用いられるようになってきた。国内において日本脳神経血管内治療学会による専門医指導医制度がまさに2000年に始まったのは象徴的といえよう。当初は、t-PA投与禁忌例に対して行われる代替治療の意味合いが強かったが、閉塞血管の早期再開通と長期予後の改善との関連性が明らかになるにつれ、t-PA投与後一定時間が経過しても再開通のみられない患者における追加的治療として実施されるようになった。2004年にMerciリトリーパーシステム(以下Merci)、2008年にはPenumbraシステム(以下Penumbra)という血栓除去カテーテル

システムが米国で承認され、これらの機器を用いた血行再建治療はさらに広まった。MerciとPenumbraは国内でも2010年と2011年にそれぞれ承認され、使用されている。さらに、欧州では2009年ころからステント形状を有する新たな血栓回収カテーテルシステムが使用され、MerciやPenumbraとくらべてさらに高い再開通率を示すようになってきている。

Merciの承認後、国内でも、超急性期の脳梗塞患者に対してt-PAを投与しつつ、血管造影の準備を始めるという施設が増えてきている。国内の超急性期脳梗塞の治療の流れを図1にまとめた。これをみれば、超急性期脳梗塞の治療パラダイムが、これまでのような「内科治療か外科治療か」というような二者択一から、「内科治療と血管内治療のどちらも行うハイブリッド治療」へとシフトしている現状がおわかりいただけると思う。この状況は、医療機器の進歩に伴い、今後ますます顕著になっていくと思われる。

## 脳血管障害治療薬開発の方向性

先にも述べたが、今、脳卒中治療は激動の時代に

入っている。前世紀末の血栓溶解療法の確立と今世紀初頭の血栓回収機器の開発が虚血性脳卒中の治療の常識を根本からかえようとしている。現在のところは、まだ血管内治療による閉塞血管再開通は薬物的血栓溶解療法の補助的治療に位置づけられているが、今後の医療機器の進歩によっては逆転する可能性が十分ある。われわれは、すでに急性冠動脈症候群という「前例」を目撃している。アルテプラゼはかつて急性心筋梗塞の治療薬として承認されたが、現在ではその目的で使われることはほとんどなく、全国の循環器内科医があたり前のようにカテーテルとステントを用いた再灌流療法を行っている。脳血管および脳神経組織が心臓とくらべて非常に繊細であるため、今までこのような種「荒っぽい」治療は普及しなかったが、昨今の医療機器の進歩がそれを可能にしつつある。医療機器開発のスピードが減速しなければ、数年後には「急性脳動脈症候群」に対するカテーテルによる「再灌流療法」があたり前になり、t-PAがあまり用いられなくなる可能性すらある。これから脳血管障害治療薬を開発する、あるいは現在開発中の場合は、現在の治療の常識が数年後には非常識になる可能性があることを頭に入れておく必要があるだろう。

もうひとつ、脳血管障害治療薬の開発をすすめるうえで、血栓塞栓イベントと出血イベントのサロゲートマーカーがないことは大きな問題である。良質なマーカーが発見または開発されれば、治療薬の開発は飛躍的にすすむのではないと思われる。筆者個人としては、治療薬を1つ開発するよりもサロゲートマーカーを開発するほうが、脳血管障害の治療全体に及ぼす影響は大きいと思うので、ぜひやる気のある研究者が手掛けられることを心から願いたい。

脳血管障害治療薬は、これまでにあげた抗血栓薬、抗凝固薬、血栓溶解薬のほかに、脳保護薬といった領域もあるが、現状では国際的に承認された薬剤が存在しないため、本稿では述べなかった。また、脳出血の治療薬は現状では世界中に存在しない。これらの領域は、患者数の多い脳血管障害において“unmet

needs”として取り残されていることも、最後に指摘しておきたい。

◎References

- 1) 厚生労働省 平成 20 年(2008)患者調査の概況 : <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/08/index.html>
- 2) 厚生労働省 平成 19 年国民生活基礎調査の概要 : <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/20-19-1.html>
- 3) Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al : Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 358 : 2127-2137, 2008
- 4) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke : The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 333 : 1581-1587, 1995
- 5) Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al : Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 359 : 1317-1329, 2008
- 6) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議速記録(第 7 回, 2011 年 4 月 18 日開催) : <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001etoh.html>
- 7) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 348 : 1329-1339, 1996
- 8) 審査報告書 プラビックス錠 25 mg, 同 75 mg (平成 17 年 11 月 15 日付) : [http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200600005/40001400\\_21800AMY10004\\_A100\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200600005/40001400_21800AMY10004_A100_1.pdf)
- 9) 審査報告書 プラザキサカプセル 75 mg, 同 110 mg (平成 22 年 11 月 16 日) : [http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100019/530353000\\_22300AMX0043300\\_0\\_A100\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201100019/530353000_22300AMX0043300_0_A100_1.pdf)
- 10) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al : Dual anti-thrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease : a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 39 : 1740-1745, 2008
- 11) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al : Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset : Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 37 : 1810-1815, 2006
- 12) Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al : Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase





for acute ischemic stroke in routine clinical practice : the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* 41 : 1984-1989, 2010  
13) Nguyen TH, Truong AL, Ngo MB, et al : Patients

with thrombolysed stroke in Vietnam have an excellent outcome : results from the Vietnam Thrombolysis Registry. *Eur J Neurol* 17 : 1188-1192, 2010

# 治験の活性化を目指して



Haruko Yamamoto

山本 晴子

## 国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部 部長

大阪大学医学部卒業。国立循環器病センター脳血管内科でレジデント生活を送った後、スイス・ローザンヌ大学病院神経内科留学。帰国後、国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターにて新薬審査業務に従事、平成15年1月より国立循環器病センター脳血管内科に戻り、2010年10月より現職。

## はじめに

日本は、世界でも有数の画期的新薬「創出」国である。最も有名なのは、抗コレステロール阻害薬であるスタチンの一種、プラバスタチンであろう。当時の三共の研究者が研究を始めたのが1971年というから、実に33年前である。残念ながら「世界初のスタチン製剤」の発売はメルクに先を越されたが、長期服用でも副作用が少ないスタチンとして、全世界で発売された。後発薬となった今も愛用する臨床医家は多いのではないだろうか。世界の売上高上位100位までの製品を起源国籍別に調査した結果では、日本発の製品数は13あり、これはアメリカの39、イギリスの14に次いで第3位であった（2004年時点）<sup>1)</sup>。

世界的に通用する新薬の開発能力（化合物の生成から製品化まで）を有する国は、実は非常に限られていて、そのほとんどはアメリカと欧州の西側の国である。アジアでは現在のところ日本だけであろう。韓国や中国、インドは、テレビなどの電化製品や自動車を作る製造力を有してはいるが、まだ医薬品を独自に開発するには至っていない。しかし、テレビ、パソコン、自動車の現状をみれば、これらの国が医薬品開発に成功するのも時間の問

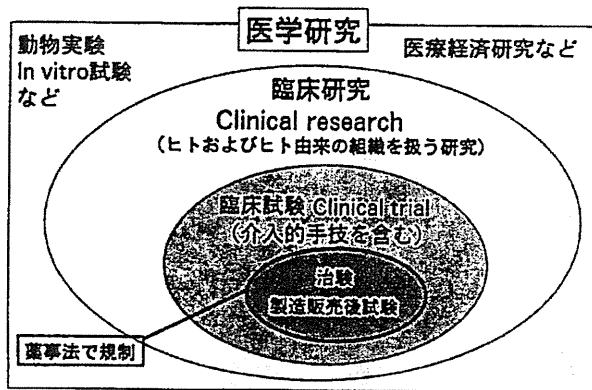
題であろう。なぜ、かつての新薬創出大国日本が凋落の一途をたどり（現在たどりつつあることに間違いはない）、これらの新興国の台頭におびえる状況になったのか。理由は複雑だが、端的に言えば、経済のグローバル化の結果であろう。グローバル化の中で、日本が「治験や臨床研究が苦手」という事実が国内外に明らかになったのは間違いのない。

なお、次項で述べるように、「臨床研究」は一般的に医学研究の中で人または人由来の組織または情報を用いる研究を指し、登録研究、観察研究、治療介入を行う研究など全てを包含する。一方、「臨床試験」は臨床研究のうち治療介入を行う研究のみを指す。一方、「治験」は医薬品または医療機器の薬事承認を申請するためのデータ収集を目的として実施される臨床試験のことなので、「臨床研究」であり「臨床試験」でもあるが、本稿では便宜上、「臨床研究」および「臨床試験」には治験を含めない。また、治験以外の治療介入試験を指す場合にのみ「臨床試験」という用語をあてることとするので、ご留意願いたい。

## 治験と臨床研究をめぐる動向

### 1) 我が国における治験と臨床研究の「周辺事情」

臨床研究、特に治療的介入を行う臨床試験の中で、医薬品・医療機器の承認申請のための資料作成を目的とした試験のみに「治験」と区別した用語を用いるのは、日米欧のいわゆる「三極」の中では日本だけである（図1）。



意外に知られていないが、「治験」は法律用語である。薬事法第2条第7項に「この法律で『治験』とは、第14条第3項（同条第7項、第19条の2第4項及び第23条において準用する場合を含む。）の規定により提出すべき資料のうち臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施をいう。」と規定されている。また、日米欧三極の中で、平成14年の薬事法改正がおこなわれるまでは、日本のみにおいて、医薬品・医療機器の承認申請のための資料作成を目的とした試験を医師が自ら実施することが法律上許されていなかった。

そのためか、日本の医師にとって、治験は製薬会社に頼まれて行うものであり、その科学的な価値をあまり認識することなく、また方法論にも興味を示さずに過ごしてきたように思われる。医学教育においても、医薬品や医療機器を含む医療技術が基礎開発から臨床開発に至る道筋や方法論、研究倫理、生物統計学といった、臨床研究に必須の知識を教えるカリキュラムは皆無であった。薬剤師、看護師、臨床検査技師などの医師以外の医療職の教育においても同様の状況がみられている。このような、医療界全体の臨床研究に対する知識の欠落が、20世紀後半に始まった世界的な医療技術開発競争の中で、我が国が世界から置き去りにされた大きな原因の一つであろう。

## 2) 企業治験の質の向上

日本の医療界における歴史的事情のためか、我が国では薬事法の規制下にある企業治験だけが先んじてグローバル化の波を受けてきた。平成9年に「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年度厚生省令第28号）が出され、臨床試験を実施するための実施基準であるGood Clinical Practices (GCP) が欧米とほぼ共通の内容となり、治験にのみ法令として適用されることとなった。同じ年に国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（平成16年に独立行政法人医薬品医療機器総合機構に統合）が設置され、臨床医および生物統計家を含む審査チームで新薬の審査を行う米国FDAスタイルでの審査が開始された。また、GCPに即して各医療機関内に治験審査委員会が設置され、Clinical Research Coordinator (CRC:当初「治験コーディネーター」と訳されたが、「新たな治験活性化5カ年計画」において、本来の意味である「臨床研究コーディネーター」の訳が推奨されている)の養成が開始されるなど、形式的には欧米の臨床研究の実施体制をほぼ取り入れた。

このような種々の改革によって、我が国の企業治験の品質は徐々に向上し、現在では世界的にみても質的には高いレベルと言っても過言ではない。実際、日本での治験は高コスト体質で患者の組み入れにも時間はかかるが、データの品質は非常によいというのは、世界的な評価として定まってきた。ちなみに、ここでいう「データの品質」とは、治験の実実施計画からの逸脱が少ない、有害事象報告の漏れが少ない、症例報告書上のデータと診療録など「原資料」との整合性が非常によい、といったことを指す。

## 3) 臨床研究の停滞

企業治験の質の向上や方法論の浸透は、残念ながら企業治験及びその周辺分野に限られていた。GCP等実務レベルの知識も、治験の計画作成や審査に関わる機会を得た医師やCRCに広がるに留まり、医療界一般に浸透することはなかった。さらに、我が国に生物統計家があまりにも稀少であること、臨床研究実施のためのインフラ整備が

まったくないこと、公的研究費も臨床研究の実施には不向きな構造であること、臨床研究を実施しても学術的評価が得られにくく、特に大学等研究機関におけるキャリアアップにつながらないことなどがブレーキとなって、臨床研究を実施しようとする医師のやる気をそいできた面も否めないだろう。

一方、米国は1980年代から医師を臨床研究に誘導するためのインセンティブ創出のために、米国保健研究所 (NIH) が多額の研究費を投じ、政策的にも臨床研究実施のための様々なインフラ整備や制度改革を行ってきた。21世紀に入り、その差は医学関係者のみならず、経済界や政界にも歴然と理解されるレベルに達している。

そのため、平成14年には内閣府に総合科学技術会議重点分野推進戦略専門調査会BT(バイオテクノロジーの略) 研究開発プロジェクトチームが設置され、中間まとめ(案)<sup>2)</sup>を作成し、BT研究開発の推進が国家的に重要であること、臨床研究の推進の重要性などを指摘している。また、同じ総合科学技術会議の平成18年の「分野別推進戦略」の意見具申では臨床研究推進のための体制整備が挙げられた<sup>3)</sup>。その後も、総合科学技術会議のライフサイエンスプロジェクトチーム内において、臨床研究の総合的推進に向けた検討が現在に至るまで行われている<sup>4)</sup>。

しかし、こうした行政等における動きに対する医学界全体の反応はやや鈍かったのではないかと思われる。文部科学省の「医学教育の改善・充実に関する調査研究協力者会議」が平成19年3月に出した最終報告では、臨床研究の推進のための医学部の体制整備や臨床研究に関する学部教育の重要性等にまで言及している<sup>5)</sup>。これらの指摘や提案を踏まえて、今後学部教育レベルから体制や教育内容の見直しが行われることを切に期待するが、現状では教育者として活動できるほどの知識を有する人材は限られているため、全面的に実行に移すには依然として困難が予想される。しかし、我が国における臨床研究全体のレベルの底上げは、科学としてのライフサイエンスのレベル向上と欧米並みの成果の創出に不可欠であることは、

これら数々の行政文書で指摘され、確認されている。

## 治験活性化に向けた政策の実施

画期的新薬の開発を促進し、患者に対し迅速に新薬を提供していくために、厚生労働省は、文部科学省とともに、平成15年4月に「全国治験活性化3カ年計画」を策定した。その結果、CRCの養成確保(平成18年度までに全国で約5000名がCRC養成研修を修了)、国立高度専門医療センター・国立病院・療養所へのCRC定員配置、日本医師会治験促進センターの設置、医師主導治験の厚生労働科学研究補助金による実施など、主として治験の実施体制は一定の改善をみたと評価されている。

しかし、国際的なレベルからみると、治験のコストとスピードにおいてはまだまだ評価は低く、国際共同治験を含む国内での治験実施数は横ばいまたは減少傾向が依然として続いていた。一方で、近年、韓国、中国などのアジア諸国においては、国家レベルで治験実施拠点を整備し、国際共同治験の実施課題数を飛躍的に増加させており、製薬企業がグローバル化する中で、日本に対する評価はアジアの中でも確実に低下していた。

このような状況にあって、厚生労働省は平成19年度より「新たな治験活性化5カ年計画」<sup>6)</sup>を開始した。当該計画では、治験・臨床研究の活性化について「体制整備」「人材育成と確保」「普及・啓発と参加の促進」「企業負担の軽減」「その他」の5つを柱とした、数値目標を含めたアクションプランを定められ、前回の「3カ年計画」とは異なり、自主臨床研究の推進についても明記された。

筆者の所属する国立循環器病研究センターは、当該計画における「治験中核病院」10施設中の一つに選定され、治験・臨床研究の計画・実施における拠点形成を目指して整備を行ってきた。当該計画は平成23年度をもって終了予定であるが、治験中核病院10施設および拠点医療機関20施設(当初30施設が選定されたが、計画実施中に20施設に減)の整備状況によって当該計画の成否が判定されることになろう。

## 治験・臨床研究活性化の障壁

### 1) 新規医療技術開発に関する一般的な理解不足

日本の治験は海外治験に比べて被験者の組み入れスピードが遅いとよくいわれる。この原因を日本の国民皆保険制度に求める向きがよくみられる。実際、医療保険制度が未整備な発展途上国では、治験やその他の臨床試験が事実上低所得層への医療サービス給付の一形態となっている場合もある。しかし、イギリスやフランス、北欧など、歴史的に医療保険制度の整備が進んだ国々でも治験は精力的に実施されている。また、米国で治験に参加するのは低所得層や無保険者だけではない。患者自身がネットなどで治験を積極的に探し出して参加を希望する場合すらみられるし、インターネット上で自分が参加できそうな治験を探すことのできる、いわばマッチングサイトとでもいう場も整備が進んでいる。こういった国民一般の治験や臨床試験に対する態度が欧米諸国と日本で異なる（ように思われる）のはなぜか。

そもそも、日本では新しい医療技術が実験的に評価の定まらない状況からどのようにして評価され、製品化され、通常の医療技術として医療現場に届くのか、その筋道が一般市民に知られなさすぎるのではないか。最近でこそ、医薬品等の審査機関である医薬品医療機器総合機構がニュースで取り上げられたり、治験の話が新聞記事になったりすることがあるが、少し前まで、こういった「地味」な話がマスコミで取り上げられ解説されることはほとんどなかった。その一方で、ラットのアルツハイマー病が治ったのだ、脱毛マウスに毛が生えたのだと、いかにも目新しそうな動物実験のニュースばかりが取り上げられる。一般市民は、昨日マウスに使われた薬が明日には人間で使えるようになると感じている人もいよう。

このような傾向は残念ながら医療者にもみられる。高名な医師が「海外で使える薬がどうしてすぐに日本で使えないのか」と公然と発言することがあるが、自国内に確立した薬事法制度を有する先進諸国で、他国が承認した医薬品を無条件で承認するような国は存在しないということをご存じ

ないからこそ言えることであろう。日本国内の全ての医療職が、日本の薬事法制度と新規医療技術開発に関する基礎的な知識を持っていれば、一般市民の理解もはるかに進むのかもしれない。

実際、欧米ではマスコミに頻繁に臨床研究に関するニュースが流れる。ずいぶん前の話だが、米国出張中にホテルで一般紙（Washington PostとかNew York Timesといったもの）を開いたところ、第1面にNew England Journal of Medicineの論文の記事が掲載されていてびっくりしたことがある。内容は、前立腺ガンに対する治療の比較試験結果で、手術と放射線治療のどちらがよいかというものだった。内容も非常に正確で、試験結果による各治療法のメリットとデメリットがきちんと記載されていた。担当記者が自分で論文を読んで内容を理解して書いたことが伝わってきたし、読者に一方的な判断を押しつけるような記事でもなかった。また、新規医薬品の治験結果等は、製薬会社の株価に大きく影響する事柄のためか、一般紙の経済面に記載されることが多いようである。この場合も、治験結果に加えて規制当局の意見、今後の予測などが正確かつ客観的に記載される。このようなニュースに日常的に接していれば、新規医療技術開発がどのように行われているのか、一般市民も理解しやすいだろうと思わせる内容であった。

### 2) 臨床研究関連人材の不足と医療者の多忙さ

平成15年から開始された「全国治験活性化3カ年計画」では、国内に初めてCRCという職種が紹介され、育成活動が始まった。さらに平成19年度から開始の「新たな治験活性化5カ年計画」では、CRCの実働数確保に加えて、臨床研究に精通した医師、生物統計家、データマネージャーの養成の必要性、倫理審査委員会（GCPでは治験審査委員会（IRB）と標記されている）委員の教育、治験・臨床研究の知識を有する事務職員の必要性等が記載された。ここにきてようやく治験・臨床研究に必要な人材が認識されたといえよう。

実は、これら臨床研究関連人材養成の必要性は、2002年から内閣府の各種報告書で指摘されてきて

いる。表1に内閣府作成の報告書における臨床研究関連人材に関する記載の抜粋と、2010年に作成された「新たな治験活性化5カ年計画中間検討委員会」の報告書における記載を並べてみた。ざっと見て頂ければわかるように、2002年から2010年まで人材に関する記載はほとんど変わっていない。つまり、この2010年までの8年間に状況は変わらずこれらの人材育成は進まなかったということである。そして、「新たな治験活性化5カ年計画」が終わろうとしている今、これらの人材が育成されてきたという実感は、残念ながらまだあまり湧いてこない。

また、日本の医療現場の根本的な問題として、医療者の多忙さがある。治験を行うからといって通常診療業務量が減るわけではないし、CRC支援を行っても、治験による業務量の増加はある程度避けられない。このため治験に対して消極的になる医師も多い。また、看護師や検査技師、放射線技師などコメディカルにとっては、単純に業務量が増えるばかりで治験に参加するインセンティブをほとんど感じられないことが多い。この点については現場での解決には限界があり、日本全国での治験活性化を本気で考えるのであれば、治験や臨床試験の実施に対する保険点数上の優遇等を含む抜本的措置が必要ではないかと思われる。

表1 臨床研究関連人材の必要性に関する各種報告書内の記載

2002年 BT戦略大綱(内閣府・BT戦略会議)
「大学等の臨床研究センターの整備や、クリニカルリサーチコーディネータ、臨床薬理学や生物統計学の専門家等の人材育成など臨床研究を実施する体制の整備が課題である」
2006年 科学技術振興制度改革(内閣府・総合科学技術会議)
「研究を推進する生物統計家、疫学者、治験コーディネーター、データ管理者…の人手が不足しており…」、「臨床研究を担う人材の育成と適正な配置の確保は急務である」
2009年 健康研究推進戦略(内閣府・健康研究推進会議)
「橋渡し研究・臨床研究を進めるに際しては、医学の知識のみならず、生物統計学や社会学、倫理学等の様々な領域の知見を備えた人材の確保・育成が必要」
2010年 新たな治験活性化5カ年計画(厚生労働省)
「5カ年計画に示されているとおり臨床研究コーディネータのみならず生物統計家、データマネージャー、医事・薬事に精通した人材の必要が高まっている」、「特に科学的評価に耐えうる臨床研究の推進のためには、研究の計画時点からの生物統計家の関与が重要であり、人員のさらなる増加が望まれるが、絶対数が少ない実感がある」

### 3) 臨床研究と医療保険制度の「仲の悪さ」

「保険医療機関および保険医療費担当規則(昭和32年4月30日厚生省令第15号、最終改正平成22年3月5日厚生労働省令第25号)」には、「特殊療法の禁止」として第18条に「保険医は、特殊な療法又は新しい療法等については、厚生労働大臣の定めるもののほか行つてはならない。」と規定している。このため、原則として未承認医薬品および医療機器を保険診療の元で使用することは禁じられ、治験は「保険外併用療養費」として例外的に認められていることになっている。この規則が、治験以外の臨床試験の実施を非常に困難なものにしてきた。

この状況の打開策として、厚生労働省は従来の高度先進医療制度を平成21年度より先進医療と高度医療に分割し、未承認の医薬品および医療機器を臨床試験として使用し、薬事法による申請等に繋がる科学的評価が可能なデータ収集を迅速化する目的で実施する目的で高度医療評価制度を創設した。この制度により、未承認の医薬品、医療機器を用いた臨床試験を治験以外で実施する道が開けた。しかし、治験に準じた高いレベルの臨床試験計画や実施体制が求められること、臨床医にとっては煩雑といえる申請手続きが必要であること、申請から承認が得られるまでに数ヶ月を有す

ることなどから、現実には臨床研究支援体制がある程度充実した施設でなければ難しい。また、再生医療など、従来の医薬品あるいは医療機器と異なる画期的医療技術についてはこの制度内におさまりきらない。

日本では、医薬品・医療機器開発の道筋は治験だけとされているが、欧米ではその前段階としての臨床試験も広く行われており、イギリスのような国民皆保険制度の国でも、保険診療下で治験以外の臨床試験を行うことを制度的に認めている。実際、治験だけを活性化することは困難で、土壌となるべき臨床研究の底上げと質の向上をはかる必要

がある。そのためには、現在のように治験や高度医療だけを「例外的」に保険診療と併用を許すのではなく、ある一定の基準を満たす臨床試験であれば保険診療下で実施できるよう門戸を広げた上で、薬事法上の承認申請に必要な臨床試験データの収集についてはさらに緻密な試験計画を要求する、というような体制が必要になるのではないだろうか。

## 今後の方向性

これまでに述べたように、治験の活性化についての論点は、医療現場だけでなく、日本の医療保険制度のあり方や、人材育成につながる教育制度にまで広がるし、そこまで考えていかなければ真の活性化は得られないだろう。これは特別なことではなく、世界の中での日本の立ち位置を戦略的に考え、グローバル化に対応できる人材を育成し、今まで「内向き」でやってきた国内産業をどのように国際化していくか、グローバル化の波に立ち向かう日本の産業はどれも同じような状況に立たされている。医療も産業のひとつである上はその状況を逃れられるわけではない。むしろ、同じような状況下で問題点を明確化し改善して対応している他の産業から学ぶことも多いのではないだろうか。

また、これまであまり明確に語られることはな

かったが、一定レベルの医療技術力の国内確保は国民の安全保障の一環でもある。新型インフルエンザワクチンの騒ぎを考えればわかっていただけと思うが、医療技術開発を全て他国に任せちゃうのは、国民の健康を他国に握られることに等しく、21世紀においては食料自給と並ぶ重要性がある。逆に言えば、確固たる医療技術開発力を有することは国際的影響力を増すことにもつながるだろう。また、高品質な医療技術は日本の「資源」として世界中に輸出することで、国際的競争力を高めることができる。今こそ日本の医薬品・医療機器の開発力を最大限に伸ばす方向を皆が考え、それを実際の行動に移すべき時である。

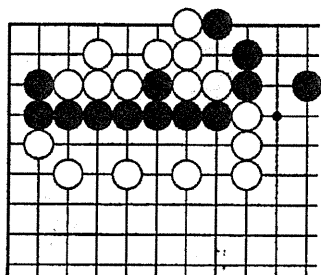
### 参考文献

- 1) <http://www.jpma.or.jp/event/campaign/campaign2006/cont05.html>
- 2) <http://www8.cao.go.jp/cstp/project/bt/haihu03/shiryu2.pdf>
- 3) <http://www8.cao.go.jp/cstp/kihon3/bunyabetu2.pdf>
- 4) <http://www8.cao.go.jp/cstp/project/bunyabetu2006/life/9kai/siryu4-1.pdf>
- 5) [http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/chousa/koutou/029/toushin/07041100.pdf](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/koutou/029/toushin/07041100.pdf)
- 6) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0330-5.html>

## 詰 碁 問 題 詰 将 棋

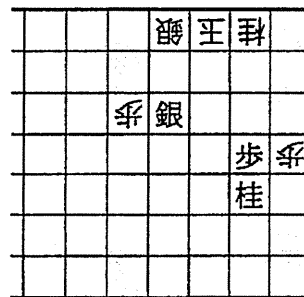
出題 九段 本田邦久

黒先  
初手の好手で粘りあり。



出題 九段 有吉道夫

ヒント 三手目がポイント。



持ち駒  
角  
金

(解答は18ページ)

KNOW-how

# How to 業務(事例)発表：

## 身近なテーマを 素敵な発表にするコツ

静岡県立大学薬学部 医薬品情報解析学分野 山田 浩

国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部 山本 晴子

### 1 はじめに

CRCの皆さんにとって、学会での発表を上手に行えるようになることは一つの専門性の証しとなり、スキルアップにつながる大変、魅力的なことです。昨年、本誌20号（2010年10月号）では「How to 研究発表：身近なテーマを素敵な発表にするコツ」を取り上げました<sup>1)</sup>。今回はそれに引き続き、業務（事例）発表に焦点を当て、CRCにとって1ランク上のスマートな学会発表を目指す勘どころを分かりやすく解説していきます。

業務（事例）発表は、まさにCRCの皆さんが日常仕事をしている中に、発表のテーマが隠れています。テーマを見つけたら、今度はそれを学術的な「発表」という形に仕上げていくこととなります。このとき、いくつかのコツを知っているかないかで、良い発表とそうでない発表（あるいは、発表になっていない発表……）に大きく分かれてしまいます。どうせ発表するのなら、聞く人を納得させる良い発表にしたいもので

す。また、医療現場で見聞きすることの中には、外部に漏らしてはいけないことが多く含まれています。良い発表にまとめるコツと、言うてはいけないことを言うてしまわないようにするマナーを知って、素敵な発表ができるようになりませんか？

### 2 業務(事例)発表： 学術的な研究発表としての位置づけ

まずは、業務(事例)発表を学術的な発表、つまり研究発表としての位置づけで考えてみましょう(図1)。研究は大きく、「記述的な研究」と「分析的な研究」に分かれます。記述的な研究は、(硬い言葉で言いますと)調査で得られたデータから、要因や事象などの頻度や

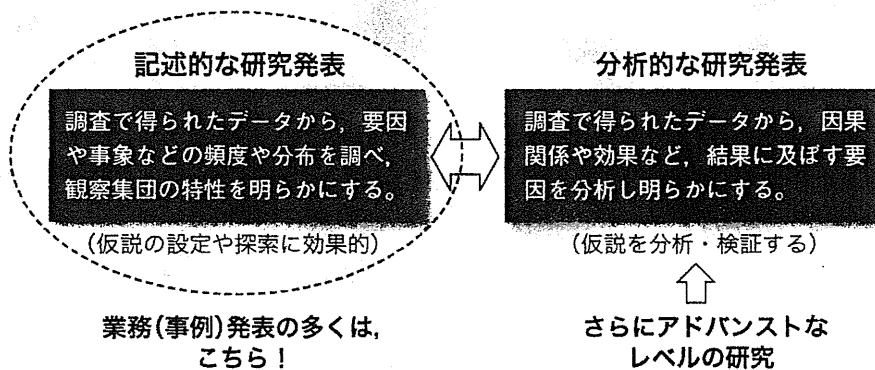


図1. 研究発表の位置づけ：記述的な研究と分析的な研究の違い



分布を調べ、観察集団の特性を明らかにするために行われます。一方、分析的な研究は、調査で得られたデータから、因果関係や効果など、結果に及ぼす要因を分析し明らかにするために行われます。業務（事例）発表の多くは記述的な研究の範疇に入り、仮説の設定や探索に効果的な研究となります。一方、分析的な研究は記述的な研究を基にして行われ、仮説を分析・検証する研究ですので、アドバンスなレベルといえます。

### 3 業務(事例)発表のテーマはどのようにして見つけるか？

記述的な研究、分析的な研究のいずれにしても、研究発表は筋道を立てて“科学的”に意見を述べるのが基本です。“科学的”というのはどういうことかと言うと、問題意識を持って、いままでにないオリジナルな（新規性のある、独自性のある）ものを求めることです。それでは業務（事例）発表において、オリジナルなテーマは、どのようにして見つけたら良いのでしょうか？ このように書くと難しそうですが、実は、そうではありません。一見何でもない日常業務の中に、発表のテーマは隠れているのです。

日頃の業務（事例）の中でオリジナルなテーマを見つけたるキーワードは、“啓発的なもの”あるいは“教育的なもの”があるかどうかを考えることです。具体的には、

- ・多くの人が経験していない業務（事例）
- ・工夫をした結果、うまくいった業務（事例）
- ・いろいろと苦慮したが、うまくいかなかった業務（事例）

などは、“啓発的”あるいは“教育的”な要素を持っていますので、研究テーマとなります。上記の中で、「いろいろと苦慮したが、うまくいかなかった業務（事例）」は、失敗例だから発表に値しないと思いがちですが、決してそうではありません。他の人が同じような経験を繰り返さないためにも、反面教師的な啓発の意味で、発表する価値があるのです。そのような観点でCRCとしての日常業務を振り返ってみると、

- ・治験・臨床試験の管理（マネジメント）
- ・体制整備や業務の構築
- ・創薬育薬医療スタッフや学生の教育

といった、日常業務のさまざまところに発表のテーマが隠れていることが見えてくると思います。何度も強調しますが、まずは業務の中で、問題意識を持ってテーマを探してみましょう。

さて、研究テーマがオリジナルであるかどうかは、同じ研究が行われていないことが前提となりますので、すでに報告されている先行研究を調べることが必要です。そのためには、学会や研究会に参加して、関連領域の発表を見聞きしたり、文献検索（医学中央雑誌など）を行って、先行研究がないかどうかを当たってみましょう。先行研究は、他の人が行っている場合もあれば、自分の所属部署で過去に行った場合など、いろいろあります。このようにして調べ、似たような先行研究があったとして、それが「どこか自分の行っていることと違う！」「何か抜けているところがある！」と気づけば、そこから研究テーマが見つかります。

### 4 研究発表の流れ

ここで、研究発表の概括的な流れを示します（図2）。まず研究テーマを探し、テーマを見つけます。次に評価項目を決め、調査します。その後、調査データを吟味し、“これは学会で発表できそうだ”となれ

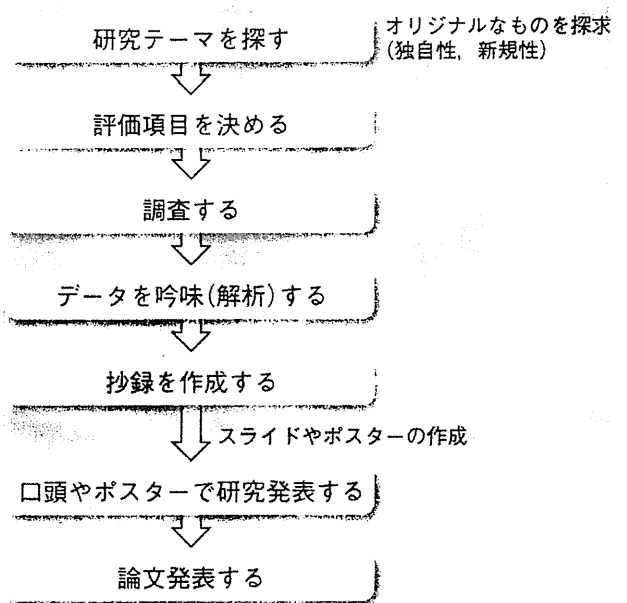


図2. 研究発表の流れ

ば、発表の概略を決め、抄録の作成に取りかかります。その後、スライドやポスターを作成し、学会発表します。ここで発表が行われ、まずは一段落、「お疲れさまでした」となりますが、実はさらに最終ゴールとして論文を世に送り出す作業が残っています。学会発表で抄録が出るだけでは、まだ、その内容が信頼に足りるとは、世の中でなかなか認めてもらえません。査読者による批判（ピアレビューと言います）を受け、批判に耐えた形で科学的な雑誌（学会誌など）に掲載されると、初めて信頼できる内容と評価されるのです。ですので、アドバンスなCRCを目指す方は、発表した内容を論文にまとめ、学会誌などへの掲載に挑戦されると良いでしょう。

### ⑤ 良い抄録を書くために： 基本的なこと(表1)

抄録は、科学的な文書です。科学的な文書は、「筋道を立てて論理的に、かつ具体的、客観的に記載する」必要があります。論理の飛躍のある文章や、曖昧な表現、具体性のない、あるいは主観的な書き方は、科学的な文書としてふさわしくありません。論理の飛躍は、抄録を読み返してみても記載内容が“本当にそうなのか？”と疑わしい場合に、それと気づくことが多い

です。また、書いた本人が気づかなくても、共同研究者や、研究に携わっていない第三者が読むと、記載の不自然さに気づくことも多いです。

最近の抄録は“構造化抄録 (structured abstract)”といって、【目的】【方法】【結果】【考察(結論)】に分けて記載されることが多くなっています。その場合は、【目的】【方法】【結果】【考察(結論)】が一貫性を持って書かれているかについて、常に気を配る必要があります。また抄録は、学会ごとに決められたフォーマットで書かれますので、その規定に従わなければなりません。特に、文字数、特殊文字の使用、共同発表者数などの制限は、作成規定をよく確認する必要があります。また、誤字・脱字がないか、主語と述語がばらばらになっていないか（つまり日本語になっているかどうか）も注意して確認しなくてはなりません。これらは国語力の弱さを露呈し、読む人（抄録を判定する人など）に不快感さえ与えかねませんので、入念に、共同発表者全員でチェックしましょう。要は、何度も見直すクセをつけること、日頃から文章を書くことに慣れておくことが重要です。

抄録の作成では科学性だけでなく、倫理的な配慮も大切です。ヒトを対象とした研究は「臨床研究に関する倫理指針」などの指針に基づいているかを確認します。倫理審査委員会の承認が必要かどうかも重要です。研究対象者への十分なインフォームドコンセントや安全性確保の必要性について、吟味しておきます。個人情報保護の観点からは、抄録の記載内容から研究対象者が特定できないように十分に配慮する必要があります。ここで注意しなければならないのは、被験者だけでなく、知的財産の所有権を有する治験依頼者ほか関係団体への配慮も必要となることです。開発中の治験薬に関する情報が抄録に含まれる場合には、事前に治験依頼者の許可が必要です。また、抄録に含まれるデータが元に存在する研究のサブ

表1. 良い抄録の書き方：基本的な留意点

- ・ 論理的、具体的、かつ客観的に記載する。
  - 論理の飛躍のある文章や、曖昧表現は「×」
  - 第三者に読んでもらうと、記載の不自然さに気づくことが多い。
- ・ 構造化抄録では、【目的】【方法】【結果】【考察(結論)】が一貫性を持って書かれているかに気を配る。
- ・ 文字数、特殊文字の使用、共同発表者数などの制限に注意。
- ・ 誤字・脱字、主語と述語がばらばらでないか、共同発表者全員でチェック。
- ・ ヒトを対象とした研究では、各倫理指針に基づいているか？
  - 「臨床研究に関する倫理指針」など
- ・ 倫理審査委員会の承認が必要かどうか？
  - 研究対象者へのインフォームドコンセントや安全性確保など
- ・ 抄録の記載内容から研究対象者が特定できないように十分に配慮されているか？
  - 被験者だけでなく、知的財産の所有権を有する治験依頼者ほか関係団体への配慮も重要！
- ・ データの2次利用の場合には、元のデータ帰属者に発表の了解を事前に得る。
- ・ 結果として施設の実施体制の不備が絡んでくる場合には、抄録中の言葉の表現に慎重に！

解析のような“データの2次利用”の場合には、元のデータ帰属者に発表の了解を事前に得なければなりません。さらに、結果として施設の実施体制の不備が絡んでくる場合には、抄録中の言葉の表現に慎重になる必要があります。

## ⑥ 良い抄録を書くために： 構造化抄録に沿って(表2)

それでは、ここで構造化抄録のスタイルに沿って、良い抄録を各ポイントで見えていきましょう。

### ①タイトル

タイトルは抄録の内容をズバリ表現し、一目見て、発表がどのような内容かイメージできるのが良いです。広すぎず、狭すぎず、内容を適切に表現します。

悪い例：

「〇〇病院における治験に関する検討」

(これでは、どのような研究なのか、サッパリ分かりませんね)

良い例：

「〇〇病院における国際共同治験の受託状況とCRCの支援内容に関する後向き調査」

(これでしたら、具体性があり、どのような研究内容かが想像できます)

### ②共同発表者の選び方

共同発表者は、発表する研究内容に、直接的に関わった人を記載します。研究に関係ない人をむやみに加え、共同発表者を増やすことは、好ましくありません。所属についても同様に、主要な所属のみとします。なお最近では、共同発表者数の制限がある学会が増えています。

### ③目的

目的では、業務(事例)を発表するに至った背景と、今回の発表のオリジナルとなる部分を示します。すなわち、いままでに、どこまで分かっているか、何が分かっているのか？ 今回、発表したいと思った動機(啓発的なもの、教育的なもの)は何なのか？ といったことを簡潔に記載します。

表2. 良い構造化抄録の書き方

①タイトル	抄録の内容をズバリ表現！ 一目見て、発表がどのような内容かイメージできるのが良い —広すぎず、狭すぎず内容を適切に表現する—
②共同発表者	発表する研究内容に、直接的に関わった人を選択。
③目的	・研究の背景と、今回の研究のオリジナリティを示す。 いままでに、どこまで分かっているか、何が分かっているのか？ 発表したいと思った動機(啓発的なもの、教育的なもの)は？
④方法	・業務の内容や事例の紹介、評価項目、評価・解析方法などを具体的に示す。 ・倫理委員会の審査が必要な研究であれば、その承認を受けた旨を記載する。(各倫理指針を遵守)
⑤結果	・業務(事例)の経緯を記載する。 ・方法で述べた評価項目について、具体的な数値や変化の有無を記載する。
⑥考察	・得られた結果の解釈を、客観的に述べる。(結果から離れた推論は「×」) ・目的との関連、いままでの研究と異なった知見が得られたか、が特に重要。
⑦結論	・研究のポイントとなる事柄について、端的にまとめる。

### ④方法

方法では、業務の内容や事例の紹介、評価項目、評価・解析方法などを具体的に示します。ここでは、他の人が方法を読み、同じ業務を追試できるよう、より具体的に、明瞭に、基本的な情報を記載します。すなわち、以下の5W1Hを、抄録全体のバランスを考えながら盛り込みます。

- ・ Who (誰が：たとえば、研究の実施者が)
- ・ Whom (誰に：たとえば、対象者に)
- ・ What (何を：たとえば、アンケート調査を)
- ・ When (いつ：たとえば、20XX年X月からX月まで)
- ・ Where (どこで：たとえば、〇〇病院で)
- ・ How (どのような手段で：たとえば、郵送により) 行うのか？

さらに方法では、倫理委員会の審査が必要であれば、その承認を受けた旨を記載します。なお、方法の段階では、結果は書きません。

### ⑤結果

結果では、業務(事例)の経緯を記載します。方法で述べた評価項目について、具体的な数値や変化の有無を記載します。業務(事例)で数値や変化の有無として示されるのは、主として頻度や分布であり、パーセントや平均値(±標準偏差)、中央値(最小-最大)といった基本統計のレベルです。複雑な検定はまず必要としないので、統計アレルギーの方も心配なく良いです。また、業務(事例)の内容によっては、変化の有無を全く数値で示せない場合もあり得ますが、そのときは変化があったという事実を示していただくことで良いです。

なお、結果は考察ではありませんので、推論や結論は書きません。また、方法で示した対象と結果で示したデータの整合性にも、十分に注意しましょう。

悪い例：

「300人にアンケート調査を行い、90人から回答を得た(回収率90%)」  
(単純な計算間違いをしています！)

良い例：

「300人にアンケート調査を行い、90人から回答を得た(回収率30%)」  
(うっかり間違いに気をつけましょう。共同研究者の確認も大切です！)

### ⑥考察

考察では、結果を踏まえて考えたことを、客観的に述べていきます。目的との関連、いままでの報告と異なった知見が得られたかが特に重要です。先に述べました「いろいろと苦慮したが、うまくいかなかった業務(事例)」のように、結果が、たとえ予想と異なりうまくいかなかったとしても、失敗ではありません。その場合は、問題点や今後の課題を述べるのが重要なことです。結果で述べていない事実を新たに加えて推論する、あるいは個人的な意見を根拠もなく述べたり、一般論をやたらに強調するのは好ましくありません。

学会発表は、出張報告や体験談、実習レポートなどの発表とは一線を画するものと考えたほうが良いです。したがって、「思い」や「感じた」という主観的な表現は避けるべきです。繰り返しになりますが、学会発表における考察では、個人的な感想や意見を述べるのは好ましくありません。あくまでも、筋道を立てた考え方を伝えてほしいものなのです。

悪い例：

「……と感じた」「……と思った」  
(個人的な感想は好ましくありません)

良い例：

「……と考えられた」「……の可能性がある」

### ⑦結論

結論では、業務(事例)のポイントとなる事柄について、端的にまとめます。結論を見ただけで、発表者の発表の意図が明確となっているのが良いです。

## 業務(事例)発表の事例提示

さあ、ここまでのところで、素敵な業務(事例)発表とはどのようなものか、また抄録作成の勘どころが見えてきたのではないのでしょうか。最後に、架空の抄録を提示しますので、どこか改善すべき点はないか、一緒に考えてみましょう(図3)。(なお、この事例は、本誌20号の事例の再掲です<sup>1)</sup>)。

この業務発表は、入院患者を対象とした治験における逸脱発生を、病棟看護師への働きかけで低減させようと試みたものです。

まず目的では、「いままでに分かっていること」「今回の研究のオリジナルな部分」を、抄録内容から推し量ってみましょう。

「いままでに分かっていること」：

- ・病棟看護師の治験に対する理解は、外来看護師よりも低い。
- ・入院患者を対象とする治験での逸脱は、外来の場合よりも多い。

「いままでに分かっていないこと」：

- ・病棟看護師の治験への理解を深めると、逸脱の発生が低減されるかどうか。