

[Brief Report]

日本の大学病院における 研究者主導臨床試験支援のアンケート調査

Questionnaire Survey on Investigator-Initiated Clinical Trial Support in Medical School-Affiliated Hospitals in Japan



後藤 昌也 有賀 淳

はじめに

日本では、「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」¹⁾を施行し、国際競争力強化の基礎となる医薬品・医療機器の治験・臨床研究実施体制を確保し、日本発のイノベーションの創出を目指している。ほかにもさまざまな取り組みがあり、日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出するための橋渡し研究支援拠点²⁾が2007年、また、早期・探索的臨床試験拠点³⁾が2011年に選定されている。さらに、2007年および2011年には、治験拠点医療機関⁴⁾といった臨床研究や治験の拠点が設けられた。2012年には、国際水準の質の高い臨床研究や難病などの医師主導治験の推進、および日本発の革新的な医薬品・医療機器を創出するために、臨床研究中核病院や日本主導型グローバル臨床研究拠点⁵⁾が選定されている。また、臨床研究基盤整備推進研究事業として、治験中核病院⁶⁾が設置されている。このように臨床研究を推進する数多くの政策が行われている。

臨床研究は大きく分けて、製造販売承認を目的とする治験と、非営利に医師などの研究者が主導する研究者主導臨床試験に分かれる。われわれは、研究者主導臨床試験に着目した。研究者主導臨床試験は、根拠に基づく医療としての標準的な治療の確立

に役立ち、医薬品の適正使用に向けた診療ガイドラインの策定に貢献してきた⁷⁾。しかし、研究者主導試験は、治験に比べて資金や人材に制限があり、教育⁸⁾や支援^{9,10)}が必要とされている。

そのため、大学ごと、および施設ごとの臨床研究サポートセンターの設立が日本の臨床研究を推進する課題である¹¹⁾と言われている。また、医療施設・機関等の長は、研究者主導臨床試験の支援を行い、かつその管理を強化させる必要があるとされている⁷⁾。一方で、支援が増加することにより、臨床研究数が減少することや、臨床研究サポートの人材の雇用によるコストの増大が懸念されている^{12,13)}。このように、研究者主導臨床試験をどのように支援していくかは、重要な課題のひとつであるといえる。現在の支援としては、臨床研究中核病院で、プロトコルの作成や生物統計学の処理に関する支援が報告されている¹⁴⁾。しかし、現在、治験中核病院・拠点医療機関に限定した限られた項目の調査¹⁵⁾や、ほかには小規模な報告^{16,17)}や議論¹⁸⁾があるに過ぎず、実際にどの程度支援が施行されているかは不明であり、支援状況の網羅的な調査が必要である。

プロトコルは、臨床試験のあらゆる段階の実施を規定する文書であり、その臨床試験における重要な役割は数多くの論文^{19,20)}で述べられている。また、

臨床試験には方法論で改善できる点が多く^{21,22)}、臨床試験におけるバイアスの多くが、プロトコルを事前に統計家などと相談していれば避けられた可能性が過去に報告されている²³⁾。日本でも、東京大学医学部附属病院におけるプロトコルの調査²⁴⁾から、統計家の支援が必要であることが示唆されている。その必要性は統計家からも指摘されている²⁵⁾。また、実際のプロトコル作成支援にかかる人的負担は、会議で1時間程度と予想され、ほとんどすべての試験に介入可能な支援である。今回、このように重要とされる研究者主導臨床試験支援のなかでも、改善が見込めるプロトコル作成支援のアンケート調査を行った。

対象と方法

1 語句の定義

本研究で使用する用語は、「EU 臨床試験指令²⁶⁾」および厚生労働省による「臨床研究に関する倫理指針²⁷⁾」と「薬事法²⁸⁾」に基づいて、以下のように定義した。

・**臨床試験**： 人における臨床的または薬理学的効果を発見または開発する調査であり、医薬品などの安全性および有効性に関して、副作用や効果、および動態の理解などを目的として実施される介入研究。

・**治 験**： 製造販売承認申請に必要な臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする臨床試験。

・**プロトコル**： 臨床試験の背景、目的、デザイン、方法、統計学的手法、倫理的事項および研究組織などが記載されている文書。

2 調査対象組織

医学部をもつ日本の80大学^{29,30)}の、大学病院に付属する臨床試験の支援組織の関係者を対象とした。厚生労働省の定める拠点には大学病院が多く^{2~6)}、その他の施設は規模も多様であり把握が難しいことから、調査の対象から除外した。

支援組織を以下のように同定した。1人の研究者が、“臨床研究支援”および“各大学名”の検索キーワードを使用し、2014年8~9月にGoogle検索を

行った。対象が複数ある場合には、設立が最も古い支援組織を対象とした。上記の検索で適当な組織がない場合、“治験”と“各大学名”をキーワードとして再検索した。同定された組織に、郵送にてアンケート調査用紙を送付した。

3 調査方法

本研究の著者2名で合議のうえ、複数回答形式のアンケートを作成し、2014年8~12月に調査対象組織に送付した。送付後1か月以上返信がない場合、再送付した。アンケートの未記載欄は、記載なしと判定した。複数回答者がいて回答間で記載が矛盾した場合には、より支援をしていると考えられる回答を優先した。調査項目は、倫理審査委員会前後の支援（書類チェック、電話、メール、面談、フォーマット提供および講習会）、全例支援（定義：80%以上の試験で支援をしている）の有無、適宜支援の有無、面談数、面談支援者の人数と職種、面談時間、面談数、およびSPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) 2013³¹⁾の使用の有無である。分類として、厚生労働省の認定機関^{2~6)}を臨床研究拠点と定義し、その他の大学は非拠点とした。なお、臨床研究拠点は重複して認定を受けているケースがある。

結 果

1 調査対象の基本データ

80の対象支援組織中、65大学（回収率81%）から回答を得た（表1）。各臨床研究拠点別項目での回答率は75%を超えた。

2 プロトコル作成支援内容

倫理審査委員会での審査前に施行しているプロトコル作成支援（全例と適宜を含む）は、書類チェック、電話、メール、面談、フォーマット提供および講習会の順に多かった。面談を全例に施行している支援組織は少なく、全例、適宜を含め面談を行っている大学は65大学中42大学（65%）であった。面談を行っていない23大学のうち17大学で、電話、メール、書類チェックのいずれかのプロトコル作成支援を行っていた。一方、何も施行していない大学

表 1 臨床研究拠点別回答数 (*重複除く)

	対象 大学数	回答数	回答率 (%)
臨床研究拠点*	34	28	82
橋渡し研究支援拠点	9	9	100
早期・探索的臨床試験拠点	3	3	100
臨床研究中核病院	8	7	88
グローバル臨床研究拠点	1	0	0
治験中核病院	4	3	75
治験拠点医療機関	22	18	82
非拠点	46	37	80
総計*	80	65	81

は3大学あり、そのすべてが非拠点であった(図1)。面談支援の有無と、臨床研究拠点・非拠点の関連性を調べたところ、面談支援(全例と適宜両方を含む)のある大学の割合は、臨床研究拠点で81%、非拠点で54%であった。 χ^2 検定の結果、 $\chi^2=4.76$, $P=0.029$ ($P<0.05$)と有意な差を認めた。

3 プロトコル作成支援者

プロトコル作成支援者の職種としては、専任のスタッフ、教員、CRC および医師が多く、統計家がそれに次いだ(図2)。統計家の支援の有無と臨床研究拠点・非拠点の関連性をみると、統計家からの支援(全例と適宜両方を含む)のある大学の割合は、臨床研究拠点で62%および非拠点で14%であり、 χ^2 検定の結果、 $\chi^2=15.4$ ($P<0.001$)と有意な差を認めた。プロトコル作成者の面談参加人数が平均3人以上の大学は7大学あり、そのすべてが臨床研究拠点であった。面談参加人数平均値を、a人以上b人未満の回答の場合、aとbの平均値として求め(たとえば1人以上2人未満である場合の平均値は1.5人)、臨床研究拠点と非拠点とで比較したところ、前者の平均値は2.7人、後者の平均値は1.9人であり、等分散を仮定してt検定を行ったところ、 $t=3.27$, $P=0.002$ ($P<0.05$)と有意な差を認めた。

4 SPIRIT2013の使用頻度

SPIRIT 使用は、常には1大学、ときどきは3大学と、使用していると答えた大学は計4大学(7%)であった。

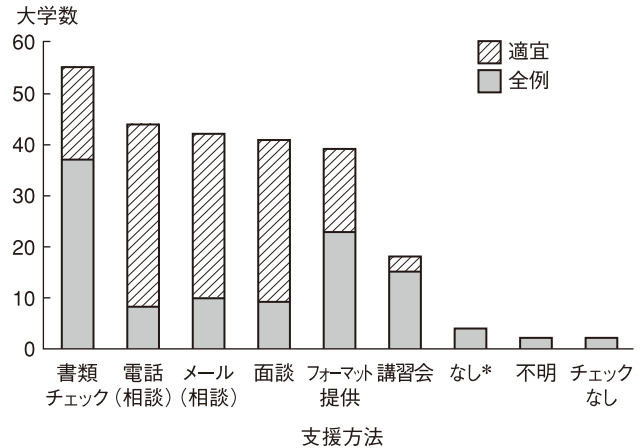


図 1 倫理審査委員会での審査前に施行しているプロトコル作成支援 (複数回答可)

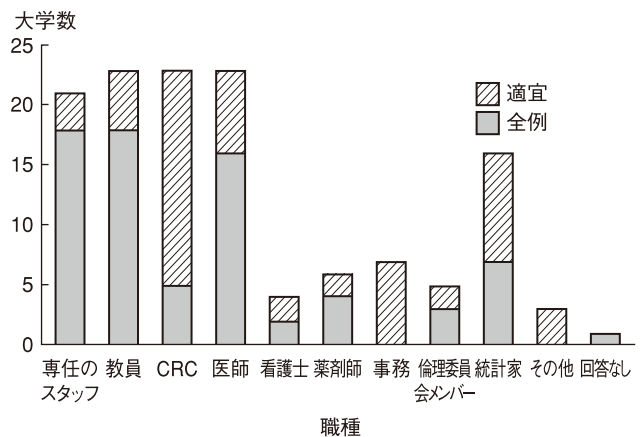


図 2 プロトコル作成支援者の職種 (複数回答可)

考 察

1 調査対象の基本データ

本調査の回収率は81%であり、表1のように、該当大学は1大学のみをグローバル臨床研究拠点を除き、各臨床研究拠点別項目での回答率は75%を超え、十分な回答が集まったといえる。

2 プロトコル作成支援内容

審査前にプロトコル作成支援をしていない大学が3大学あり、それらのすべてが非拠点であったことから、非拠点大学における研究者主導臨床試験には支援が届いていない可能性が示唆される。面談を全例(80%以上)に施行している大学は9大学と少なかった。一方、23大学では面談支援がなかったが、

面談がない大学でも、書類チェック、電話およびメールなど、ほかの方法で代替していることがわかった。面談支援なしでどの程度プロトコルの質が保たれるかといった研究は過去になく、今後の調査が望まれる。面談支援の有無と臨床研究拠点・非拠点との関係を見ると、臨床研究拠点のほうが面談支援を行っていることが示され、臨床研究拠点と非拠点との支援の差が示唆されたといえる。

3 プロトコル作成支援者

プロトコル作成支援者の職種は、専任のスタッフ、教員、CRC、医師が多く、統計家がそれに次いでいた(図2)。各大学によって支援者の職種にばらつきがあり、統計家の参加はいまだ38%程度と少ないことがわかる。臨床研究拠点である21大学に限定すると、13大学(62%)において統計家が非拠点に比べて有意に参加している。この結果は、治験中核病院・拠点の53医療機関中37機関(70%)が統計家を雇用しているとする¹⁵⁾過去の結果と大きく矛盾しない。統計解析について相談することはプロトコル作成の際に重要であり²³⁾、作成支援者に統計家が含まれるかどうかで、支援に大きな違いが出ることが考えられる。しかし、日本では、生物統計家の数が少なく、また生物統計家の必要性を感じながらも、採用枠がないため採用できない施設が多いことなどから、医療機関に勤務する生物統計家が少ない³²⁾と言われている。統計家ではないが臨床研究を主に担当する医師をどのような場合に雇用したいかを調べた過去の調査では、病院の原資での雇用を示唆した病院(大学と国立の病院群)は7.7%と少ない³³⁾ことが言われている。このように、統計家などの支援者は必要だが増やすことは容易ではない。そこで、統計家のいる臨床研究拠点が他の医療機関へのサポートをすることが、解決策のひとつではないかと考えられた。たとえば、複数大学で共同して臨床試験の改善をめざす大学病院臨床試験アライアンス^{34,35)}の例がある。また、55治験中核病院・拠点医療機関のうち26組織が、他の臨床研究機関に対するプロトコル立案などの指導を行った経験がある¹⁵⁾と報告され、施設外からのコンサルテーションへの対応を検討している病院もある³⁶⁾とされる。そのほかにも、独立した機関が他施設の支援を行っている

例³⁷⁾もある。このように、他施設への支援は可能である。海外では多施設での倫理審査委員会の共同システムの成功例もみられ³⁸⁾、同様の共同システム化がプロトコル作成支援でも可能ではないだろうか。しかしながら、支援組織にインセンティブがない³⁹⁾ことが問題のひとつであると考えられるため、さらなる議論や体制作りが必要であろう。

プロトコル作成支援者の数と、臨床研究拠点・非拠点との関係を見ると、臨床研究拠点のほうのプロトコル作成支援者の人数が多いことが示唆された。雇用数が、5年で倍以上に増えている臨床研究拠点の施設群¹⁵⁾もあり、臨床研究拠点のほうが非拠点よりも資金が豊富であり、人的資源が増えていると示唆された。

4 SPIRIT2013の使用頻度

対象の7%しかSPIRIT2013を使用しておらず、その普及度の低さが示された。過去のCONSORT声明においても、1996年の初版から2009年に至って日本の普及は遅れていたことが示されている⁴⁰⁾。今後、普及のための方策が必要である。

5 限界

本研究にはいくつかの限界がある。第1にアンケートの使用による精度の問題である。回答様式が選択式であり、回答が制限され実情を正確に反映しきれていない可能性がある。

第2に、対象を大学に限っており、すべての日本の臨床試験支援を対象としているわけではない。大学以外では一般病院、小規模クリニック、学会、NPOおよび民間会社などが想定される。しかし、現在200床以上の病院だけでも2654施設⁴¹⁾が存在し、すべて対象とすることは困難である。UMIN (University Hospital Medical Information Network: 大学病院医療情報ネットワーク)⁴²⁾といった臨床試験登録システムの公開情報から、対象を絞り込むことも方法のひとつとして今後検討される。

第3に、倫理審査委員会、研究チーム、資金提供者、スポンサーおよび規制当局の貢献は重要であるが、本研究においては考慮されていない。特に倫理審査委員会は、プロトコルを必ず審査し、要件をチェックする機関⁴³⁾であり、その実態の把握は今後

の課題である。また、研究チームも重要であり、プロトコル作成を円滑にするシステム作り^{44,45)}も課題とされているが、今回は対象としなかった。

結 論

プロトコル作成支援をしていない大学があるなど、大学間の差が大きかった。臨床研究拠点のほうで面談支援をしている施設が多く、支援者数も多く、また、その支援者のなかに統計家が多いなど、支援体制は整っている傾向にあった。支援の少ない大学でどのように支援を増やすかは、今後の課題である。臨床研究拠点が率先して近隣の機関を支援するなどの体制づくりが求められる。

【資金源の公開および利益相反】

東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻研究費を用いた。本研究における利益相反は存在しない。

【謝 辞】

助言をいただきました東京女子医科大学・早稲田大学共同大学院共同先端生命医科学専攻の先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) 厚生労働省: 臨床研究・治験活性化5か年計画2012
http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chicken/dl/120403_3.pdf (2015年12月3日アクセス)。
- 2) 厚生労働省: 橋渡し研究支援拠点
<http://www.tr.mext.go.jp/outline.html> (2015年12月3日アクセス)
- 3) 厚生労働省: 早期・探索的臨床試験拠点の選定結果
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000001jym4.html> (2015年12月3日アクセス)
- 4) 厚生労働省: 医療法に基づく臨床研究中核病院の承認要件に関する検討会
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-isei.html?tid=214826> (2015年12月3日アクセス)
- 5) 厚生労働省: 治験ホームページ
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chicken/> (2015年12月3日アクセス)
- 6) 厚生労働省: 治験中核病院・拠点医療機関一覧
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chicken/08.html> (2015年12月3日アクセス)
- 7) 日本学術会議科学健全性の向上に関する検討委員会臨

床試験制度検討分科会: 我が国の研究者主導臨床試験に係る問題点と今後の対応策

<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-22-tl40327.pdf#search=%E7%A0%94%E7%A9%B6%E8%80%85%E4%B8%BB%E5%B0%8E%E8%87%A8%E5%BA%8A%E8%A9%A6%E9%A8%93> (2015年12月3日アクセス)

- 8) 針谷正祥. 医師主導臨床研究を成功させるために. アレルギー 2011; 60.11: 1527-31.
- 9) Berro M, Burnett BK, Fromell GJ, et al. Support for investigator-initiated clinical research involving investigational drugs or devices: the Clinical and Translational Science Award experience. Academic medicine: journal of the Association of American Medical Colleges 2011; 86 (2): 217-23.
- 10) 福井次矢. わが国の臨床研究の現状と課題. 学術の動向 2006; 11 (8): 12-7.
- 11) 山田信博. 日本の臨床研究推進に関する調査研究.
https://tsukuba.repo.nii.ac.jp/?action=pages_view_main&active_action=repository_view_main_item_detail&item_id=18856&item_no=1&page_id=13&block_id=83 (2015年12月3日アクセス)
- 12) McMahon AD, Conway DI, MacDonald TM, et al. The unintended consequences of clinical trials regulations. PLoS Med 2009; 6.11: e1000131.
- 13) 大津 敦. 厚生労働省: 臨床研究に係る制度の在り方に関する検討会
<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000049222.pdf> (2015年12月3日アクセス)
- 14) 鶴嶋英夫, 本間真人, 土岐浩介ほか. 臨床研究の進め方. 医学物理 2012; 32 (4): 209-12.
- 15) 厚生労働省: 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
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002k26f-att/2r9852000002k542.pdf> (2015年12月3日アクセス)
- 16) 荒川義弘. Recent Progress and Challenges in Investigator-driven Clinical Development of Novel Drugs and Medical Devices at The University of Tokyo Hospital. Yakugaku Zasshi 2012; 133 (2): 201-8.
- 17) 二神幸次郎, 定金典明, 西原茂樹ほか. 岡山大学病院における自主臨床研究の現状と薬剤師の関与. 医療薬学 2002; 28: 630-6.
- 18) 藤井比佐子. 大阪市立大学医学部附属病院の拠点医療機関としての取り組み
<http://www.jmacct.med.or.jp/about/h23/files/act20120317-tokyo1.pdf> (2015年12月3日アクセス)
- 19) Rennie D. Trial registration: a great idea switches from ignored to irresistible. JAMA 2004; 292: 1359-62.
- 20) Summerskill W, Collingridge D, Frankish H. Protocols, probity, and publication. Lancet 2009; 373 (9668): 992.

- 21) Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009; 374 (9683): 86-9.
- 22) Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *Lancet* 2014; 383 (9912): 166-75.
- 23) Yordanov Y, Dechartres A, Porcher R, et al. Avoidable waste of research related to inadequate methods in clinical trials. *BMJ* 2015; 350: h809.
- 24) 後藤昌也, 荒川義弘, 上田哲也ほか. 東京大学医学部附属病院における研究者主導臨床試験プロトコルの質評価. *薬理と治療* 2014; 42 (suppl 2): s135-47.
- 25) 松山 裕. 臨床研究における生物統計学の役割. *日本耳鼻咽喉科学會報* 2010; 113 (1): 1-8.
- 26) Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *Official Journal* 2001; L 121 (May 1): 42-4.
- 27) 厚生労働省: 臨床研究に関する倫理指針平成 26 年 12 月 22 日全部改正
http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1443_01.pdf (2015 年 5 月 2 日アクセス)
- 28) 厚生労働省: 薬事法 (昭和三十五年八月十日法律第百四十五号)「第十四条第三項」
- 29) 文部科学省: 国公立短期大学
http://www.mext.go.jp/b_menu/link/daigaku.htm (2015 年 12 月 3 日アクセス)
- 30) 日本私立医科大学協会: 会員名簿及び賛助会員名簿.
<http://www.idaikyo.or.jp/top.html> (2015 年 12 月 3 日アクセス)
- 31) Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013; 158 (3): 200-7.
- 32) 文部科学省, 厚生労働省: 新たな治験活性化 5 カ年計画
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0330-5a.pdf> (2015 年 3 月 5 日アクセス)
- 33) 横山葉子, 三品浩基, 松村理司ほか. 臨床研究および臨床研究者養成のための教育への病院上層部の関心: 病院特性による比較. *医学教育* 2009; 40 (5): 333-40.
- 34) 松本和彦, 荒川義弘, 小池竜司ほか. 大学病院間の共同 IRB 等の体制. *臨床薬理* 2013; 44 (3): 207-15.
- 35) 柴田 力, 富田 誠, 佐藤喬俊. 大学病院臨床試験アライアンス (UHCT Alliance) の治験への取組みについて (Session 6B (ソフトウェア・展示紹介)). *日本計算機統計学会シンポジウム論文集* 2012; 26: 107-8.
- 36) 中林哲夫. 国立精神・神経センターにおける「新たな治験活性化 5 カ年計画」の進捗状況の報告.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002325h-att/2r985200000232b7.pdf> (2015 年 12 月 3 日アクセス)
- 37) 神戸臨床研究情報センター.
<http://www.tri-kobe.org/support/application.html> (2015 年 12 月 3 日アクセス)
- 38) Tully J, Ninis N, Booy R, et al. The new system of review by multicentre research ethics committees: prospective study. *BMJ* 2000; 320 (7243): 1179-82.
- 39) Murillo H, Reece EA, Snyderman R, et al. Meeting the challenges facing clinical research: solutions proposed by leaders of medical specialty and clinical research societies. *Acad Med* 2006; 81 (2): 107-12.
- 40) 津谷喜一郎, 元雄良治, 中山健夫. CONSORT 2010 声明ランダム化並行群間比較試験報告のための最新版ガイドライン参考資料 6. *薬理と治療* 2010; 38: 939-49.
- 41) 厚生労働省: 第 3 回病床機能情報の報告・提供の具体的なあり方に関する検討会. 資料 5.
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002rad0-att/2r9852000002skuh.pdf> (2015 年 12 月 3 日アクセス)
- 42) UMIN: 臨床試験登録システム
<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm> (2015 年 12 月 3 日アクセス)
- 43) Savulescu JI, Chalmers I, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? some suggestions for improving performance and accountability. *BMJ* 1996; 313 (7069): 1390.
- 44) Gennari JH, Weng C, Benedetti J, McDonald DW. Asynchronous communication among clinical researchers: A study for systems design. *Int J Med Inform* 2005; 74 (10): 797-807.
- 45) Weng C, McDonald DW, Sparks D, et al. Participatory design of a collaborative clinical trial protocol writing system. *Int J Med Inform* 2007; 76: S245-51.