

特集：臨床研究実施の現状と課題

第1部 医師主導臨床試験の推進：各大学の臨床試験支援体制

大学における臨床研究支援組織について ——Academic Research Organization (ARO) の概念

慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター
佐藤 裕史

はじめに

日本の医学研究では、歴史的、社会的諸事情から基礎研究が重視される傾向があり、臨床研究は質、量とも見劣りがちであった¹⁾。他方、臨床医学における仮説は、種々の欠点を含むとはいえ無作為化対照試験 (randomised controlled trial : RCT) をもって検証することが求められ²⁾、RCT の複雑化、大規模化、国際化、高額化が進み、多施設共同試験の運営、データ管理、生物統計など、従来十分顧慮されなかった、専門的な研究者支援機能も求められるに至った。

新 GCP 施行以降、治験管理体制が各医療機関であわだしく整えられてきた。重要な新薬の導入に対する産学ならびに国民からの要求のもとで、治験体制の遅れがドラッグラグの一因とされたためであり、厚生労働省治験活性化計画など多方面の努力がなされてきた。他方、新規医薬品・医療機器の承認に直結しない臨床研究は、日本では薬事法とは別枠で施行され、十分な指導・援助を欠く状況が続いていた。しかし、商業化に直結しなくとも解決を迫られる臨床的な課題は山積しており、産業界の出資しえない——いわゆる市場の失敗 (market failure) 下にある——課題を検討する責は、臨床医が自ら研究者として担うほかはない。治験を超えて、広く臨床研究実施基盤の整備が問われるようになったゆえんである。

日本における治験の困難さには医療体制の問題も関与しており、強い推進意図をもってしても解決に

難渋し、しばしばアジア他国の後塵を拝している。いわんや広義の臨床研究の実施ではいっそう日本の困難さは大きい。治験が本来臨床試験の一型にすぎないことを考えれば、広義の臨床研究の遂行という裾野の充実なしに、治験だけが国際水準に伍するよう狙うのは本末転倒ともいえよう。こうした点から、臨床研究一般に対する支援機能の確保は、先進的な診療・研究を標榜する医療機関に不可避である。ちなみに、大学における臨床研究支援組織は、近年米国を中心に academic research organisation (ARO) と総称されることが多い。

慶應義塾大学医学部では、治験中核病院に任ぜられたのを機にクリニカルリサーチセンターを設立し (2006 年)、臨床研究支援機能の確立に腐心してきた。その経験をもとに、これまでに明らかになった留意点、課題などを報告する。

1 臨床研究に求められる支援機能の諸相

国際水準の ARO に求められる機能を列記すれば、およそ以下のようなものである。

- ・臨床研究方法論に通暁し、臨床経験の豊富な専門医
- ・臨床研究コーディネーター/研究看護師
- ・データマネージャー
- ・プロジェクトマネージャー
- ・生物統計家
- ・薬事・規制要件の専門家

- ・ 経理・事務の専任者
- ・ 臨床研究の規制・倫理的判断に通じた審査組織
- ・ 財政基盤
- ・ 商務・契約の専任者

以上の機能のいずれも日本の多くの大学では数年前まではなはだ不十分で、各研究者が個別に対応していたが、この数年で、厚生労働省の臨床研究実施基盤整備事業などの施策のもと、全国的にこれらの機能の整備が急ぎ進められてきた。われわれも韓国延世大学 Clinical Research Center, 米国 Minnesota 大学 Academic Health Center, Massachusetts General Hospital Clinical Trial Network Institute など海外の先進的 ARO と連携し、運営の実際、人材の確保と育成、経済基盤などについて教えを乞うてきたが、これら機関によれば、こうした機能はここ 10 年間で整備にこぎつけたものであり、全機能を各 ARO があまねく完備する必要は必ずしもない由であった。ARO のなかには、Harvard 大学医学部本体に属する Harvard Clinical Research Institute のように実質的に contract research organization (CRO) としての業務を担える規模のものもあれば、特定治療領域の専門性を活用して、試験立案・遂行における医学的判断の提供に特化するものもある。前者はむしろ少なく、後者が既存の CRO と提携して大規模臨床試験の運営を担う場合が多いようにみえる。

もとより CRO がさまざまな専門領域で医学的専門性を常時確保することは困難であり、ARO が数か国の多施設であまねく時宜を得たモニタリングを行うことも無理である。したがって、臨床研究の支援機能のうち、どの部分を学内で（自前で）準備し、どの部分を学外〔他の ARO や CRO, site management organization (SMO)〕との協力で調達するかを、試験や領域ごとに柔軟に検討するのが現実的であろう。無論ここには、ARO では多数の試験を同時に十分支援するだけの人員確保が難しいという事情もあずかっている。

すでにわれわれも、企業主導の国際共同治験 2 本で、日本の参加施設数十か所からの組入れ症例の最終的医学判断を委託され、判断基準を欧米の ARO とすり合わせて、日米欧で評価者間の一致度を最大化する試みを終えた。これは対象が急性疾患であったため、基本的に 24 時間 365 日にわたり参加施設

の医師からの判断依頼を当方の担当医が受け、中央判定と組入れ許可を行うものであった。この業務の成功を経て、異なる領域でも応需中の同様の業務があるが、そこでは主観的評価項目を扱うためにいっそう評価者間の信頼性の確保が枢要で、日米欧の中央評価の高い均質性が求められている。こうした業務は ARO 機能のきわめて適切な発揮であり、産学の連携の好機でもある。

2 支援機能整備に当たっての諸課題

1) 人材の確保と交流

従来学内に十分存在しなかった職能を導入するには、学外の経験者を招聘し、これを核として次代を担う人材を育成せねばならない。しかし、研究支援に関連する分野では、日本における PhD 水準の人材輩出がきわめて限られている現状、雇用条件、常勤枠の新設や中長期的雇用継続の困難、既存の位階との整合性などの問題があり、経験者の招聘・維持、人材育成、雇用枠増設は容易でない。大学発の臨床研究には、治験では扱いにくい領域や手法、新機軸に係る先進的なものもあるので、学内ならではの臨床研究に携わった人材が産学を往還し活躍する意義は大きいはずである。しかし、こうした産学間の人材交流は、工学系などと比較した場合、医薬分野では立ち遅れがはなはだしい。医薬産業が規制産業である旨を理由とする向きもあるが、欧米はもとより韓国、シンガポールでは臨床研究・臨床開発における産学連携ははるかに円滑で活発にみえる。日本の医薬業界に特異的な阻害要因は急ぎ改善を要するだろう。

2) 財政基盤

広義の臨床研究は利潤に直結せず、公的・私的研究費で賄われるものが多い。したがって、研究支援も、これらの研究費ないし間接経費の適切な分配を通じて、その財政基盤を確保する必要がある。しかし、公的研究費の使用上の諸制約、私的研究費の分配に際しての多部門間の調整、企業からの委託研究費取得に際する医薬品製造販売業公正競争規約の旧弊で誤った解釈や利益相反管理への抵抗など、実務上の困難が山積し、透明性と持続性のある財政基盤の確保は困難を極める。産学の連携のはらむ難問は決して日本に限るものではない³⁾が、ここでも日本

独自の医薬業界の特異性の壁を多々痛感し、長嘆息する。

3) 学内外諸部門との連携

先進的臨床試験は複雑化・巨大化し、一施設内でも多数の診療部門が関与して調整に難渋することが少なくない。国内多施設間の調整、多国間の専門家の見解の調整に加えて、複数の ARO, CRO や製薬企業の本社・支社, SMO, 中央測定業者など、一試験に関与する団体・企業数は増加の一途である。関係者の間で時宜を得た共通理解を得ることは難しく、単一情報の共有や些細な誤解の訂正に数週間を費やすことも稀でない。意思決定の過程も煩雑で時間を要し、他方責任回避の傾向は強まる一方である。電話会議や電子メールはあまり頼りにならず、かえって問題を増悪させる。安易な解法はないが、腹藏なくフットワーク良く連携できる数名のキーパーソンが確保できるかどうか、大規模臨床試験の運営の成否を決するようである。会議体の新設や標準業務手順書の作成は、担当者間の協調の代替には決してなりえない。再三言及している日本の医薬業界の旧弊は、ここにいう連携とは水と油である。産官学の有志が私心なく公平な連携を模索しつつある昨今、一部に遷延する旧態依然の意識はかえって目立ちつつある。

おわりに：今後に向けて

日本の臨床研究をめぐる課題は、産官学の年余の特徴や医療体制と複雑に絡むうえ、臨床研究のありかた自体が想像を超える速さで刻々変化しつつある。かつて成功し範とされてきたビジネスモデルや研究開発の手法も現実から乖離し次々に陳腐化するから、皆が暗中模索である。しかし、ブリッジング試験を喧伝していた数年前には到底想像しえなかった勢いで国際共同臨床試験が成功裡に進んでいるのを見ると、実感に乏しいにせよ、事態は少しずつ前進しているようである。

複雑で大規模な臨床研究は、原子力研究がそうであるごとく、大多数の研究機関が等しく主導・参加できる態のものではない。こうした研究を運営し、多施設に対し支援機能を提供できる人的、財務的規模を有する施設を一定数確保し、その機能の共有によって首尾良く研究に参加できる施設を整えるのが現実的に思われる。限定された専門医療機関に患者が集約的に受診するような専門分化した医療供給体制とは異なり、患者が広範に分散する日本では、一施設あたりの症例集積性には原理的限界があつて、欧米に比し多数の施設を用いざるをえない。したがって、支援組織・参加施設間で、必要に応じてどのようにも臨機応変に連携しまた離散して、円滑な研究の進行を図るべきである。

臓器移植などの特殊治療に対応できる医療機関はさすがに日本でも限られているように、習熟する疾患領域や研究手法によって臨床研究機関の分化分業を進めるのが全体に適う。臨床研究者を術者とするなら、研究支援者は麻酔科医に相当するといえよう。麻酔科内にもさまざまな専門分野が存し、互いに他を補いつつ円滑な周術期管理に寄与している。同様に、総花的投資で機能が薄まり拡散しないように、ARO 間の連携・分担・交流が望ましいが、ここでも、慣例や陋習を墨守し変化を厭う宿痼をどう扱うかが鍵となるだろう。

文 献

- 1) Sato Y, Kouyama K. Clinical research in Japan : past, present and future. *Keio J Med* 2010 ; 59 (3) : 104-9.
- 2) Rawlins M. De testimonio : on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Lancet* 2008 ; 372 : 2152-61.
- 3) Bok D. Universities in the Marketplace—The Commercialization of Higher Education. Princeton University Press, 2003.