



## 臨床研究の振興と実施体制に関する日米比較研究

国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部 部長


山本 晴子

### スライド-1

第18回ヘルスリサーチフォーラム 2011/11/5


## 臨床研究の振興と実施体制 に関する日米比較研究

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  
山本 晴子



### スライド-2

## 目的・方法



- 背景
  - 医学研究の中で国際共同臨床試験の重要性は研究者に広く認知されているが、実際には治験のみが活発で、自主臨床研究の実施は稀、海外研究者と共同で臨床試験を実施する場合、研究者は非常に困難を感じている。
- 目的
  - 米国側研究者が計画中の臨床試験を題材として、日米とも公的研究費を利用した臨床試験を共同で計画、実施する際の障害は何か、特に制度面での問題を主として検討し、改善案を提言する

#### 【スライド -1】

この研究に助成金をいただき、有り難うございました。今日はその成果を発表させていただきます。

#### 【スライド -2】

私は臨床研究・臨床試験の支援をしているという立場にあります。国際共同臨床試験がなかなか実際には進まず、治験だけが非常に活発に行われている状況で、自主臨床研究はなかなか難しいという背景があります。今回たまたま米国側の臨床試験を実施している研究者たちから打診があったこともあり、それを利用して、日米とも公的研究費を利用した臨床試験を共同で計画、実施する際の障害は何になるのかということと、改善案を考えていくことをさせていただきました。


#### 【スライド -3】

研究方法としては2つあります。

1つは、米国側の研究者が既に実施していた臨床試験の計画に、日本

### スライド-3

## 研究方法



1. 米国側共同研究者が実施中の臨床試験計画に日本の施設が参加する際に発生する「障害」を検討し、日米共同ワークショップの中で、各国の臨床研究者及び行政担当者との問題の解決方法を検討した
2. 米国側共同研究者の主宰するデータセンターを訪問して、実施体制や予算状況を調査し、多施設共同臨床試験の実施体制の構築について日米で比較検討した

が途中から参加できるかどうかということについて、日米の共同ワークショップで、具体的に日米の臨床試験の研究者、それから行政担当者も一緒に入って、解決方法を検討しました。

もう1つは、米国側の研究者の主宰する臨床試験のデータセンターを別途訪問して、実施体制や予算状況等を調べてまいりました。

【スライド-4】

これが合同ワークショップの方で、ちょっと小さくて申し訳ありません。具体的には、1つは実施中の臨床試験、もう1つは今から実施する、計画中の臨床試験の2課題につきまして、日米それぞれの研究者が全部で3日間費やして、色々このようなディスカッションをしてみたということです。

スライド-4

1. 日米合同ワークショップ 

Workshop to Explore US-Japan Collaboration in an Acute Stroke Clinical Trial

Agenda

Day 1 - Monday, June 28, 2010

8:00 am - 9:00 am	Continental Breakfast	
9:00 am - 9:20 am	Welcome and Introduction	Yuko Palesch, Haruko Yamamoto
9:20 am - 10:50 am	Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: Epidemiology and Current Standard of Care:	
	In US	Joseph Broderick
	In Japan	Kazuo Minematsu
	Discussion	
10:50 am - 11:00 am	Break	
11:00 am - 12:30 pm	Intra-arterial Device Experiences	
	In US	Raul Nogueira
	In Japan	Nobuyuki Sakai
	Discussion	
12:45 pm - 2:00 pm	Working Lunch	
2:00 pm - 3:30 pm	Overview of Clinical Trials of Acute Ischemic Stroke	
	In Japan	Etsuro Mori

【スライド-5, 6】

これが参加者の集合写真です。脳卒中の臨床試験でしたので、NIHの中のNINDSというInstitutesが助成を行っており、そちらのDeputy Directorもこのワークショップに参加されました。他にFDAからも参加がありましたし、日本側からも、実はPMDAと厚労省の研究開発振興課の方にも参加をしていただきました。

スライド-5



【スライド-7】

これはその時に検討したプロトコルです。内容は詳しく説明している時間がないので、簡単に言いますと、超急性期の脳卒中・脳梗塞で、日本でも3時間以内のtPA投与というのが認められているのですが、今はさらにtPAを投与したあとに血管内治療で血栓を除去する医療機器もあります。tPAを打つだけではなくて、

スライド-6



さらに溶け切れなかった血栓も除去した方が良いかどうかという、そういう複合治療の試験です。実際、米国で既に4年位前からやっているのですが、非常に患者の入りが悪いということで、助成金を延長するタイミングで日本の参加を呼びかけてきたというのが、最初のきっかけでした。

スライドが最初のオリジナルのプロトコルなのですが、問題として、tPAの投与量が日本と米国で違うということがあって、オリジナルのプロトコルには日本は参加できないという状況がありました。

【スライド-8】

最初は難しいと思っていたのですが、先ほどのプロトコルはランダム化して2つのアームにするのですが、それをもう1つ増やして3つのアームにすることで日本も参加できるのではないか。つまり一種のローカルプロトコルを付け加えてはどうかということが、このワークショップの中で議論の末、一応決定をしました。これを米国側が持ち帰って、主に統計担当が更に可能かどうかを検討するというところまで、ワークショップの中では進みました。

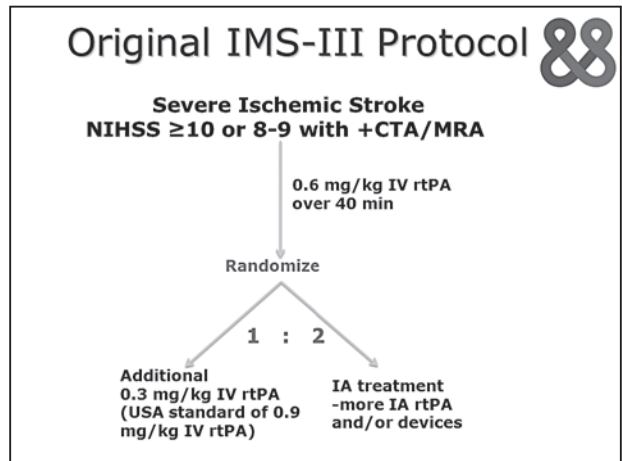
ただし残念ながら、tPAの投与時間が現在米国でも3時間から4.5時間に延びてしまいましたので、おそらくそれもあって、その検討は今のところ米国側が預かっている状態になっており、実際にはこのプロトコルで参加するまでには至りませんでした。

【スライド-9】

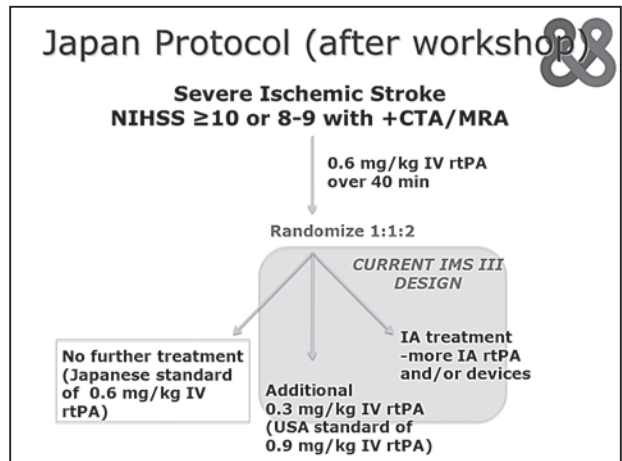
その次に、米国側のデータセンターを主宰している研究者が参加している cooperative group というのがあります。歴史的には、ガンの研究で日本でも JCOG という cooperative group がありますが、米国でもガンの研究から始まったやり方です。

グループの中に運営委員会、事務局、統計センター等の組織を最初に有しておいて、その中で複数の研究を走らせるというようになっています。NIHの傘下の Institutes が助成

スライド-7



スライド-8



して組織している場合も多いです。ここでは NINDS の場合は 2 つのグループを助成中と書いてありますが、実はこのフォーラムの直前の 10 月の末にこの cooperative group の別のセンターにお邪魔して分かったことですが、この助成金とはまた別の研究費で NINDS では更にまだあと 2 つか 3 つ、全部で 4 つか 5 つの cooperative group (全て疾患領域別です) を助成しているということが分かりました。

【スライド -10】

これは一般的な NIH モデルです。具体的には PI (主任研究者) の下にいる臨床コーディネーターセンター (CCC) というところと、統計データマネジメントセンター (SDMC) というのを別々に助成するというのが肝だと思われます。こういう組織体を作って、この中で複数のプロトコルを走らせるという考え方です。

【スライド -11】

先ほどのデータセンターの方ですが、SDMC を担当しているサウスカロライナ医科大学にお邪魔して、そちらの状況を見てきました。

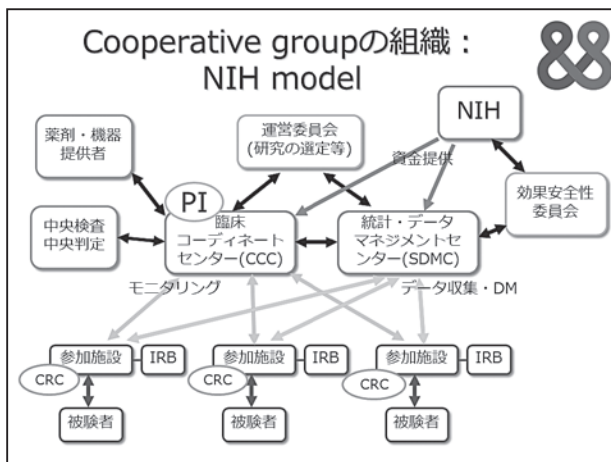
データセンターは統計疫学教室の中にありまして、統計疫学教室は生物統計家が 20 名、疫学研究者が 10 名という所帯になっています。かなり田舎の方なのですが、立派な教室をもっておられて、この中がほしい 5 つのユニットに分かれています。それぞれに統計家、疫学研究者もいらっしゃるのですが、この中の特に Data Coordinating Unit がその公的研究費で運営されている組織です。それが cooperative group のデータセンターを担っています。

スライド-9

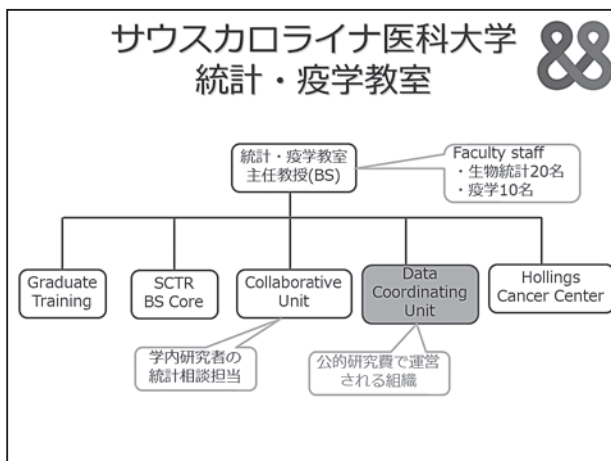
### 2. Cooperative Groupの仕組み

- 特定の医学領域の多施設共同臨床試験を行うグループ
- 歴史的にはガン研究から始まった
  - SWOG / ECOG / EORTIC / JCOG etc...
- グループ内に運営委員会、運営事務局、統計センター等の組織を有する
- NIH傘下のInstitutesが助成して組織している場合もある
  - NINDSの場合、NETT-NetworkとNET-PDの2グループを助成中

スライド-10



スライド-11

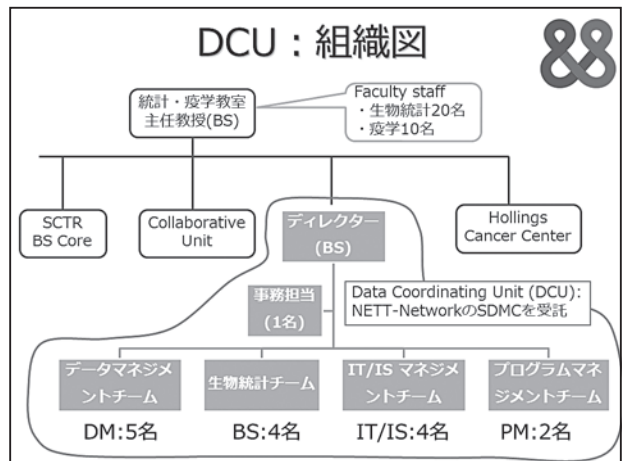




【スライド -12】

その中はどうなっているかと言いますと、生物統計家の主任教授の下にデータセンターのディレクターが1人いて、その下にデータマネジメントチーム、生物統計チーム、ITチーム、プログラムマネジメントチームという4つのチームがあります。一番下にBSと書いてあるのが生物統計家、DMがデータマネージャー、IT/ISというのはITの専門家です。PMというのはプロジェクト・マネージャーです。このBSの生物統計家とITのチームのチーフの1人以外は全てパートタイムという形で、研究費で雇われています。ここの運営は100% NINDSからの公的研究費で賄われているという話でした。それでこれだけの所帯を持っているということです。

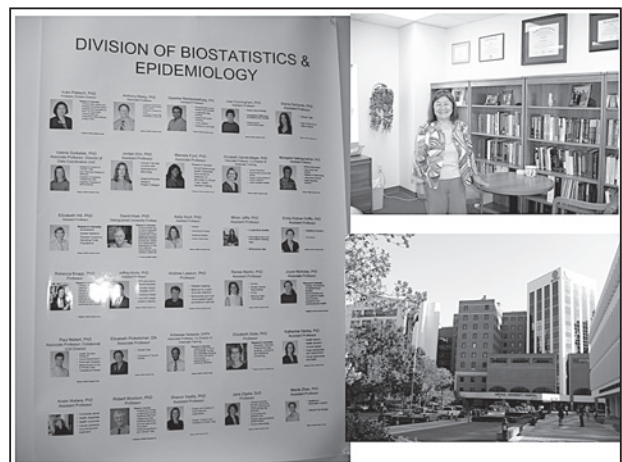
スライド-12



【スライド -13】

写真の左側がメンバー表で、右上にいらっしゃるのが主任教授の Yuko Palesch 先生です。

スライド-13



【スライド -14】

NINDS の助成の仕組みですが、いくつかの種類の研究費があります。R01 というのはもうちょっと小規模の臨床研究につけるものですが、U01 という方で NINDS がコーディネートセンターと統計センター（それぞれは臨床研究のインフラを支える構造のセンターです）を助成して、さらに試験に参加する各医療機関に、別途小規模な研究を行うための助成をつけ、それで全体を支えているということでした。

5年毎に見直しをかけています。2005～2006年くらいから始まったようですが、今もずっと継続されています。

コーディネートセンターと統計センターの別々の部署において、別々

スライド-14

### NINDSの助成の仕組み

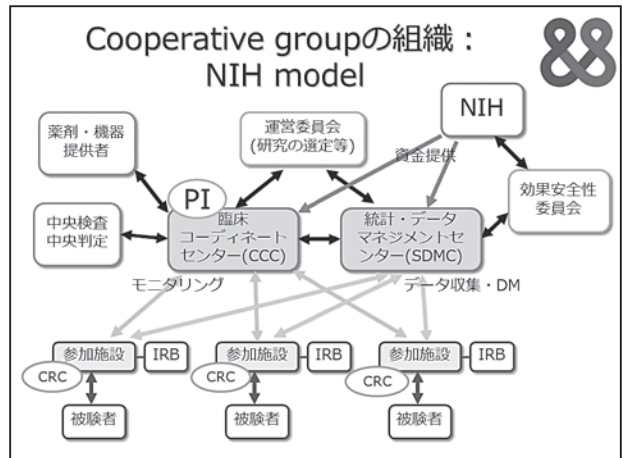
- R01 : NINDSが臨床試験のPIにのみ助成. PIが統計センターとsubcontractを行う
- U01 : NINDSがcooperative groupのコーディネートセンターと統計センターにそれぞれ助成. 試験参加する各医療機関には別途R01を助成.
- サウスカロライナ医科大学の場合、1プロジェクトあたり年間約30万ドル(direct cost)を受けてDCUを運営(ほぼ100%NINDS助成). 5年毎に見直すが見直しは可能
- 研究全体を進捗管理するコーディネートセンターとデータモニタリングする統計センターを別々におくことで、試験の信頼性も保持される

に研究費を配ることで、ある意味データのモニタリングをさせることによって、研究全体の品質の保持、信頼性の確保もされているということでした。

【スライド -15】

簡単に図示しますと、先ほど示した臨床コーディネーターと統計・データマネジメントセンターの両方に NIH と書いていますが、実際には NINDS が研究費を配っておりまして、その下の参加施設にもそれぞれ NIH からお金が下りているという形になっていたということです。

スライド-15



【スライド -16】

結論です。

多施設共同臨床試験を行う場合の組織体制として、疾患領域に特化した cooperative group はかなり有用であろうと思われます。

臨床試験の中で、このように事務局、統計センター、参加施設に別々に助成を行うことで、全体を公的研究費で効果的に運営することが可能と思われる。

それから、国際共同臨床試験については、やはり実施計画のところでは、既に参加する各国の事情が反映されなくてはうまくいきませんので、始まる前から…できたら事前から、研究者同士の十分な議論をした上で、各国で可能な臨床研究計画を立てることが重要なのではないかと考えました。

今回の成果は「臨床神経」誌に発表させていただきました。

スライド-16

### 結論

- 多施設共同臨床試験を行う場合の組織体制として、疾患領域に特化した cooperative group は有用
- 臨床試験の中央事務局、統計センター、参加施設に別々に助成を行うことで、cooperative group を公的助成で効果的に運営可能
- 国際共同臨床試験を実施する際、実施計画に参加各国の事情を反映するためには、研究者同士の十分な議論が必要

※今回の研究成果：  
 山本晴子、峰松一夫：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、臨床神経 2011;51:612-616.

---

## 質疑応答

**小堀：** 結論のところを拝見すると、日本でこういうシステムにするには超えるべきハードルがたくさんあるように思われますが、最大のものは何ですか。

**山本：** 実際には、平成19年度から「治験活性化5カ年計画」という計画の下で、中核病院・拠点病院という施設のインフラ整備のための研究費が出されていて、ある程度日本でもこういうインフラのための補助金が出始めているのです。ただ、その出し方が、こういう cooperative group を作るための、例えばデータ・センターに特化したという形ではなくて、治験と臨床研究それぞれがまんべんなく行われるようにという、ちょっと目的が曖昧な形で出されています。

実は今年度で「治験活性化5カ年計画」は終わりますから、もう少しスキームを明確にして、今の補助金と同じくらいの額を出し、疾患の特異的なグループを作っていくということを、厚労省がもっと積極的に動く必要があると思います。研究費としてはもう既に基礎はあると思いますので、出来ないことはないだろうと思います。それからデータ・センターも、先ほどの京大もそうですし、いくつかの大学やわれわれのような高度専門医療センターでも整備しておりますので、受け皿となる所も徐々には出来上がってきています。ですから、概念と明確なポリシーが必要だと思います。

**会場：** ご発表の内容はよくわかるのですが、ただ、アメリカと日本の一番大きな違いは、いわゆる IRB に対して、アメリカではちゃんと法律の基礎があるのに、日本には全くないことです。CRC ということも書いてありますが、日本にそれを導入すると研究推進に走ってしまいかねないのではないのでしょうか。患者・被験者を守るシステムが疎かにならないかということをしごく危惧します。私の大学でも、生物統計の必要性とか研究推進ということがこのごろ盛んに言われて、倫理という方向があまり顧みられない傾向があるので、お話を聞いていて、その点を危惧しました。

**山本：** アメリカの場合は、この前行ったコーディネートセンターではヒューマン・サブジェクト・プロテクション・マネジャーというのもいまして、そのコーディネートセンターの中で被験者の保護もするという形になっていました。そういうのを日本でも取り入れていくのが良いと思います。むしろ医者だけではなくて、コメディカル、あるいは支援をする研究者以外の方が就いていくのが、被験者の保護には有効だと思います。