

| | |
|------------------|--------|
| 第 85 回 科学技術部会 | 参考資料 5 |
| 平成 26 年 7 月 18 日 | |

戦略研究ガイドブック

戦略研究ガイドブック

— 厚生労働科学研究としての戦略研究の仕組みと10年の歩み —

平成26年3月

厚生労働科学研究における
戦略研究の課題抽出と評価に関する研究班

初版序

「戦略研究」は、行政のニーズにより計画され、その成果が「国民の健康に関する課題や国民生活の安心・安全に関する課題」の解決に活用されることを前提として実施される研究である。研究の成果は、できるだけ速やかに診療ガイドラインなどに反映され、実際の診療に広く生かされることが期待されている。

平成17年度より開始されたこの「戦略研究」は、将来の厚生科学研究のあり方を見据えた先駆的な、わが国初の試みである。したがって、多くの研究者にとって馴染みの無いものである。

そこで本研究班では、「戦略研究」に取り組む人へのガイドブックとして活用されることを第1の目的として、本書「戦略研究ガイドブック」を発行することとした。本年度は、「糖尿病予防のための戦略研究」の初年度の進捗状況をヒアリングした結果をもとに本書を作成した。したがって、特に「戦略研究」の初年度に参考となる事項を中心に記載している。

本研究班は、「戦略研究」のもうひとつの目的を「わが国から優れた臨床研究を世界に発信できる研究者を育成すること」においている。そこで、本書の第2の目的を、臨床研究（臨床試験、アウトカム研究、診療の質研究などをさす）を指向する研究者が「戦略研究」の枠外で行われる研究を計画立案・実行する際にも有用な方法論を示すこととした。

「戦略研究」に限定せず、多くの研究者が高い質の臨床研究を計画立案・実行する際に参考にしていただきたいと思う。

大型の研究費という国の貴重な資源を活用した「戦略研究」から得られるデータは国民の貴重な財産である。そして、「戦略研究」を実現するためには、研究者によって計画される質の高い臨床研究の蓄積が必要である。以上のような目的に本書が役立ち、1つでも多くの国民の財産が生み出され、その健康の維持・増進に貢献することを、研究班員一同と共に期待する。

平成18年3月31日

戦略的アウトカム研究策定に関する研究班
主任研究者 黒川 清

改訂版序

厚生労働科学研究の新たなカテゴリーとして「戦略研究」が創設されてから10年を迎える。この間、生活習慣病としての糖尿病対策・うつ病と自殺対策・がんの緩和ケア・新たな乳癌検診の提案・子供の難聴対策など、多くの研究課題に取り組みながら、行政当局にとって政策立案・事業化などに有用な成果が得られつつある。

この「戦略研究」の10年の歩みは、試行錯誤の連続だったと言えよう。「戦略研究」が進むにつれて、多彩な参加者と臨床研究の必要を認識している人たちの不断の努力によって、厚生行政にも、医師会・学会はじめ各種の医療関連の方たちの間にも、その認識が広まって来た。そして、このような臨床研究を認識し、その意義を見出し、新しい分野を開拓し参加する医師、医療人も育ってきている。戦略研究の1つの大きな成果といえる。

一方、ビッグデータを背景とする観察研究の重要性が注目されるなど、時代は変化しつつある。当初、戦略研究は「ランダム化比較試験」を理想としていたが、最近では、国の施策に役立つ質の高い観察研究も含む様になってきた。

戦略的アウトカム研究策定に関する研究班では、「戦略研究」に取り組む人のガイドブックとして活用されることを目的として、平成18年に「戦略研究ガイドブック」を発行した。そして今回、改訂版を発行することになった。ここでは、今までの多くの研究から得られた成果とフィードバックを踏まえ、「戦略研究」の立案・実施の参考となる事項を中心に記載している。さらに、敢えてICHのガイドラインに立ち戻り、人を対象とした臨床研究を実施する上で忘れてはならない哲学にも配慮したつもりである。

平成26年3月31日

厚生労働科学研究における戦略研究の課題抽出と評価に関する研究班
主任研究者 黒川 清

目 次

| | | |
|-----------|--------------------------------------|-----------|
| 1章 | 厚生労働科学研究における戦略研究 | 6 |
| 1. | 厚生労働科学研究で求められるアウトカム | 6 |
| 2. | 戦略研究創設の背景 | 6 |
| 3. | 戦略研究の特徴 | 7 |
| | A) 厚生労働科学研究の類型 | |
| | B) 戦略研究とは | |
| | C) 戦略研究の課題に求められる基本要件 | |
| | D) 課題設定から実施に至る流れ | |
| | E) 戦略研究で求められる研究組織 | |
| | F) 戦略研究を実施する際の注意点 | |
| | G) 戦略研究 10年の歩み～研究の概要と成果～ | |
| 2章 | 戦略研究の組織と運営の実際 | 43 |
| 1. | 戦略研究で求められる研究組織の全体像 | 43 |
| 2. | 研究実施団体 | 43 |
| | A) 研究を統括する推進室の役割 | |
| | B) 適切な委員会組織の設置 | |
| | C) 関係規則の整備 | |
| 3. | 研究支援組織 | 47 |
| | A) 研究支援組織の業務 | |
| | B) データマネジメントセンターの重要性 | |
| | C) 戦略研究における CRC 業務 | |
| | D) 研究モニタリングと外部評価 | |
| | E) 研究支援組織の将来像 | |
| 4. | 研究者の役割と機能 | 58 |
| | A) 研究リーダーの役割 | |
| | B) 研究班員の役割 | |
| 3章 | 質の高い臨床研究のモデルケースとしての戦略研究とその将来像 | 60 |
| 1. | 臨床研究に携わる人材の育成 | 60 |
| 2. | 臨床研究に求められる説明責任 | 61 |
| 3. | 質の高い臨床研究のモデルケースとしての戦略研究 | 63 |

コラム 「戦略研究の経験者からのメッセージ」

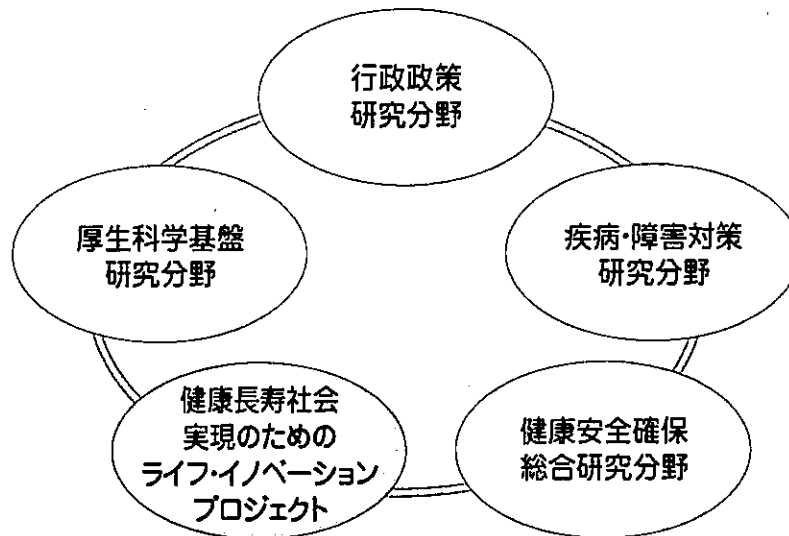
| | |
|--|----|
| ① 臨床研究の質の高さ ～観察研究における研究の質とは～ | 12 |
| ② 戦略研究における研究者と厚生労働省の関係 ～その成り立ちから理解する～ | 16 |
| ③ 生物統計家が参画する必要性 | 20 |
| ④ 大規模臨床研究の遂行に必要な委員会とは | 45 |
| ⑤ 多施設共同研究における IRB の設置 | 46 |
| ⑥ データセンターに求められる役割 | 49 |
| ⑦ 臨床研究におけるモニタリングと監査 | 51 |
| ⑧ 私にとっての戦略研究 ～若手研究者の感想 (その 1) ～ | 52 |
| ⑨ 私にとっての戦略研究 ～若手研究者の感想 (その 2) ～ | 52 |
| ⑩ 多施設共同臨床研究に参画する経験 | 60 |
| ⑪ 臨床研究に求められる GCP の理念 ～GCP にどこまで近づけるか?～ | 62 |

1章 厚生労働科学研究における戦略研究

1. 厚生労働科学研究で求められるアウトカム

1つ1つの研究には研究内容としての個性があると同時に、研究費の出資母体に関連した目的や特徴を有している。厚生労働科学研究は、国民の保健医療・福祉・生活衛生・労働安全衛生等の課題を解決する「目的志向型の研究課題設定」を特徴とするものであり、施策立案に直結する水準まで、十分に科学的エビデンスが蓄積されていることが求められる。即ち、動物実験による仮説検証や限られた人間集団を対象とした遺伝子検査等を主たる内容としている研究は、厚生労働科学研究にはなじまない。

一般公募型の厚生労働科学研究は、行政政策研究、厚生科学基盤研究、疾病・障害対策研究、健康安全確保総合研究及び健康長寿社会実現のためのライフ・イノベーションプロジェクトの5分野で構成されている。



<図1> 厚生労働科学研究が取り扱う主要5分野

これらの研究では、医療現場の意思決定を支えるエビデンスを生み出すことを目的とした、質の高い臨床研究が重視される共通性を有する。例えば、実際の診療現場 (real world) で提供される検査法や治療法などの「医療サービス」のばらつき (practice variation) などの記述、およびそのばらつきが患者アウトカムとどのような関連性を有し、どのように影響を与えているかを分析する研究のように、「研究成果が、診療上の意思決定をより良く行うためのエビデンス (科学的根拠) として、診療現場に還元される」ことを重視する。さらに、評価指標の選択に際しては、発症率・重症化率・死亡率などの伝統的なアウトカム指標とともに、QOLや患者満足度など患者の視点に立脚したアウトカム指標や、入院・病欠・医療資源使用などの社会的な視野でのアウトカム指標、さらには費用対効果分析などの経済評価を取り入れること、などが特徴となっている。

2. 戦略研究創設の背景

欧米では、根拠に基づく医療 (Evidence Based Medicine, EBM) を実践するために、それまで慣例として行われてきた診療内容 (検査法、治療法など) の有効性を検証する臨床

研究が積極的に行われてきた。その中で、生理学的メカニズムや表層的な現象から類推されてきた臨床判断が覆される事例が多々発生し、1980年代半ばから実際の診療現場（real world）から得られるエビデンス（effectiveness）こそが重要であるとの認識が広まった。臨床研究の分野では、国にとって解決すべき優先順位の高い標的疾患を対象としたアウトカム研究に対して多額の公的研究資金が投入され、また、米国 National Institute of Health（NIH）は、コントラクト型研究と呼ばれる研究を創設し、研究の目的や計画の骨子をあらかじめ策定・提示した上で研究者を公募する形式の競争的研究助成を行ってきた。その結果得られたエビデンスは、診療現場における医師の行動や意思決定にインパクトを与え、診療ガイドラインの作成と普及につながるなど、その研究成果は医療政策にも大きな影響を与えている。戦略研究が創設された背景には、このような研究者のマインドセットの変化がある。

戦略研究が創設されたもう一つの背景には、科学技術の急激な進歩への対応、疾病構造の変化への対応、そして国民の健康に関する意識の変革への対応を下支えするエビデンス創出の期待が、厚生労働科学研究に向けられた事情がある。第2期科学技術基本計画（平成13年3月閣議決定）に基づき、「これまでの研究開発投資による成果を、さらに国民にとって身近に活用できる臨床・実用技術として還元することを目指す研究開発への効率的な投資の促進が必要」とされ、厚生労働科学研究費補助金は、この原則によって成果を評価されることになった。評価の結果、効率的な投資の価値が無いと判断された場合には、厚生労働科学研究費補助金事業への予算は削減される。

これらの背景のもと、厚生労働省では平成16年に「今後の中長期的な厚生労働科学研究の在り方に関する専門委員会」を組織し、新たな研究の枠組みを検討した。同委員会では、政策目的・研究の枠組み・研究実施体制等の観点から厚生労働科学研究のあり方を整理し、厚生労働科学研究の新たな枠組みのひとつとして、欧米で行われてきた大規模臨床研究をモデルとする「戦略研究」の創設が提言された。その遂行を可能にする為に必要な運営体制や研究インフラのありかたについて、同年「戦略的アウトカム研究策定に関する研究班」により検討された。ここにおける検討内容が、厚生科学審議会科学技術部会による承認の後、平成17年度より開始された「糖尿病予防のための戦略研究」および「自殺関連うつ対策戦略研究」の実施に際する規範となっている。厚生労働科学研究における戦略研究は、わが国初の国家が主導する大規模な臨床研究プロジェクトとして今日に至っている。

3. 戦略研究の特徴

A) 厚生労働科学研究の類型

厚生労働科学研究では、前節で示した分野による分類のほか、課題設定から公募、実施に至るプロセスの違いによる類型分類も理解する必要がある。この類型は時代により姿かたちを変えてきた。類型分類に「戦略」という言葉が登場したのは、平成16年の「今後の中長期的な厚生労働科学研究の在り方に関する専門委員会」資料が最初である。当時、表1に示す類型分類が専門委員会資料として提示されたが、その基本的考え方は現在の厚生労働科学研究の類型分類にほぼ踏襲されている。

ここで示された「戦略型」の特徴と「プロジェクト型」の特徴を併せ持つ枠組みが、現在の戦略研究である。一般公募型の厚生労働科学研究の特徴は広く知られているが、以下に、厚生労働科学研究における戦略研究と一般公募型の厚生労働科学研究の特徴を対比したので参照されたい（表2）。

＜表1＞ 厚生労働科学研究の類型分類案
 (「今後の中長期的な厚生労働科学研究の在り方に関する専門委員会」資料)

| | |
|---------|---|
| 一般公募型 | <ul style="list-style-type: none"> ◆ 従前の一般公募による競争的枠組み ◆ 原則として研究期間は3年 |
| 指定型 | <ul style="list-style-type: none"> ◆ 政策的必要性が高いものの競争的枠組みが馴染まない課題を対象 |
| 戦略型 | <ul style="list-style-type: none"> ◆ 分野横断的な重要課題, 長期継続的研究課題, 研究基盤が弱く成果が見えない課題を対象 ◆ 重点的・効率的な対応を行うことにより研究を推進 ◆ 5年間程度の大規模研究を企画・実施 ◆ 戦略的な資金配分を行い, 確実な課題解決を誘導 |
| プロジェクト型 | <ul style="list-style-type: none"> ◆ 公募した課題の研究計画を仮採択し, その後, 研究者との対話を重ねつつ1年間かけて詳細な研究計画を審査・改善し, 最終的な研究計画に対する評価結果に基づき, 研究の本格実施を決定する枠組み ◆ 評価結果に応じて, 本研究の中止も含めた事業規模を決定 |
| 若手育成型 | <ul style="list-style-type: none"> ◆ 将来の厚生労働科学研究を担う研究者の育成を推進 ◆ 応募資格に制限 |

＜表2＞ 一般公募型厚生労働科学研究と対比した戦略研究の特徴
 (出典：第23回(平成17年3月18日)厚生科学審議会科学技術部会資料より)

| | 戦略研究 | 一般公募課題 |
|------------------|-----------------------|-----------------|
| 研究課題 | 具体的に設定 | 研究者に一任 |
| アウトカム指標と見込まれる改善度 | 事前に設定 | 研究者に一任 |
| 研究計画の骨子 | 事前に設定 | 研究者に一任 |
| 事前評価の視点 | 実現可能性を含めた「絶対評価」 | 申請課題の中での「相対評価」 |
| 報告と評価 | 年次報告・評価に加え指摘に対する修正を要す | 年次報告・評価 |
| 応募者 | 団体へ委託 | 個人・団体 |
| 研究期間 | 3～5年 | 1～3年程度 |
| 金額 | 大型(数千万～数億円) | 平均2,000～3,000万円 |
| 課題数 | 年間1～2課題 | 約1,000～1,500課題 |
| 性格 | 競争的研究資金 | 競争的研究資金 |

B) 戦略研究とは

「戦略研究」とは、わが国を支える多くの国民の健康を維持・増進させるために、優先順位の高い慢性疾患・健康障害を標的として、その予防・治療介入および診療の質改善介入など、国民の健康を守る政策に関連するエビデンスを生み出すために実施される大型の臨床研究であり、厚生労働科学研究の1類型にあたる。

創設当初は、研究デザインとして介入研究を原則とするものであったが、その後、質の高い観察研究から行政課題を解決し得るエビデンスが多数創出されるに至り、現在では質の高い観察研究も取扱う研究デザインに含む。

また、従来の公的な研究費には想定されていなかった、研究実施にかかるインフラ整備や研究者の育成も、期待される重要な成果の1つであることも特徴に挙げられる。

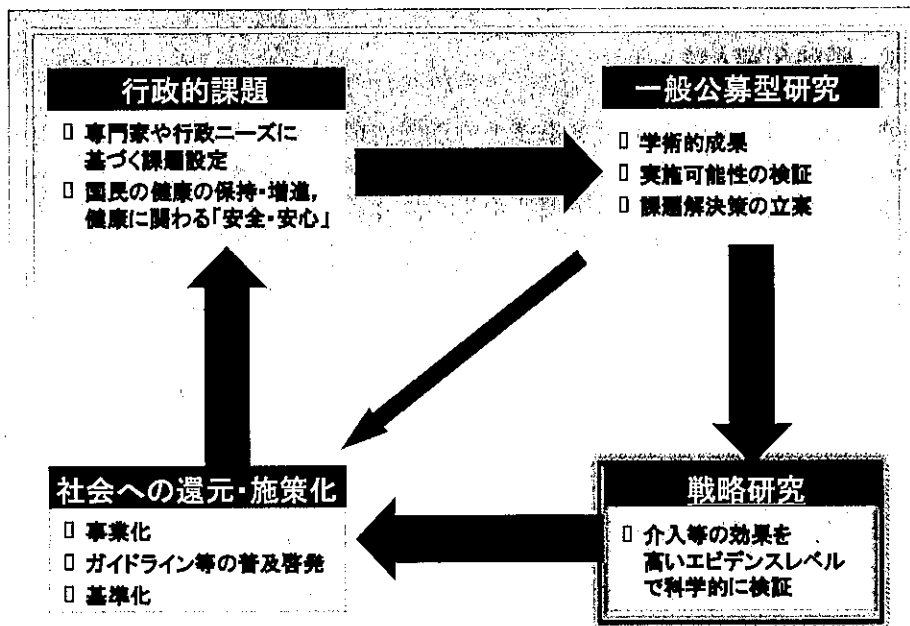
C) 戦略研究の課題に求められる基本要件

「戦略研究」では、「厚生労働省が、あらかじめ国民のニーズにもとづいて策定された行政の方針に従って具体的な政策目標を定めた上で、見込まれる成果目標と研究計画の骨子を定める」という点で、成果目標と研究計画をすべて研究者に一任してきたこれまでの厚生労働科学研究の一般公募型研究あるいは指定型研究とは一線を画すものである。従来の類型とは別に新たな枠組みを設定した背景には、一般公募型研究から創出されるエビデンスと社会への還元・施策化の間に見られるギャップを埋めるに足る、高いエビデンスレベルを有した研究成果が求められてきたことがある（図2）。

従って、戦略研究で取り扱う課題には次に示す基本要件が求められる。即ち、人間あるいは人間集団を対象とする臨床研究であって、

1. 掲げた政策目標を達成するために、科学的な仮説を構築できるだけの基礎的・臨床的研究知見の集積が既に一定水準まで至っている。
2. 評価対象となる医療サービスに関する研究が、施策として国民に広く普及させることが可能な段階に到達している。
3. 患者・国民・社会レベルで意味のあるアウトカムが設定できる、またこれを測定する信頼性・妥当性の検証された指標がある。

また、「戦略研究」の成果目標および研究計画の骨子は、その研究成果を「施策」として全国に均てん化できることを前提にして作成されなければならない。具体的には、効果的な健康施策の事業化や正しい診療ガイドラインの普及啓発、適切な診療基準等の設定等に直結することが期待されている。従って、動物・細胞・遺伝子を対象とする様な実験室型のいわゆる wet laboratory research は「戦略研究」になじまない。



<図2> エビデンスと社会への還元・施策化を繋ぐ「戦略研究」

戦略研究のテーマ選択の基準は、以下の5つの軸としてまとめることができる。

1. **頻度とトレンドの軸：frequency and trend**

国家レベルのアウトカム研究では、国民の多くが悩み苦しんでいる問題を対象とした研究であることが重要な基準となる。すなわち頻度の軸が重要となる。この頻度の軸でみると、「健康日本21」において疾病等の減少に向けて上げられている、がん、心臓病、脳卒中、糖尿病合併症、自殺、歯の喪失などに関する課題が、現在のわが国での優先順位の高位にランクされる研究課題ということになる。また、頻度が高いだけでなく、その発生が増加し続けているような健康問題はさらに重要性が高い。これまでの多くの班研究が対象としてきた「まれで原因不明、難治性の疾患」や「遺伝性疾患等の希少な疾患」に関する研究課題は「戦略研究」にはなじまない。

2. **緊急性の軸：urgency and unmet needs**

診断・治療の均てん化や医療の質の早急かつ大幅な改善が求められる問題を対象とした研究であることは重要な基準となる。例えば、わが国の特定の疾患の診断や治療において、欧米に比較しばらつきが大きく、質もおしなべて低い場合、このような疾患あるいは健康問題は重要性が高い。

3. **アウトカムの軸：impact and burden on population and society**

患者や国民のアウトカムに大きなインパクト・影響を与える特定の疾患や健康問題を対象とした研究であることは重要な基準となる。例えば、うつや花粉症、腰痛などは形として見えにくい健康障害であるが、患者・国民の日常生活機能（健康関連 QOL など）、生産性、介護負担などに与えるインパクトの大きさは甚大である。

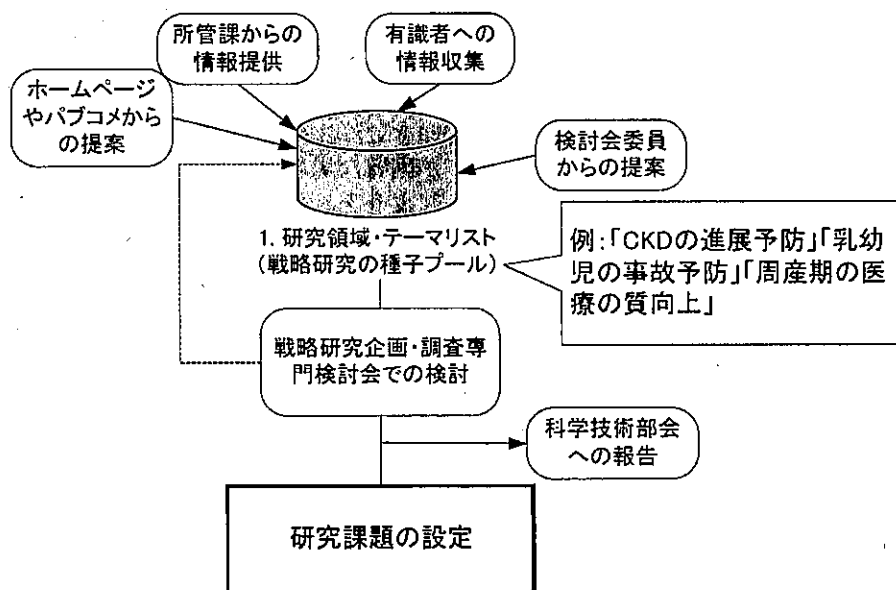
4. 改善可能性の軸：modifiability

1.から3.で延べた頻度、緊急性、インパクトの軸においていくらそれが甚大なものであったとしても、アウトカムや診療の質を「変えられる」・「改善できる」疾患、健康問題なのかという軸が重要である。さらに改善できる余地が大きければ大きいほど優先順位は高い。すなわち、診断や治療の均てん化などにより患者・国民のアウトカム改善できる余地、しかも大幅な余地、等十分にある健康問題は、優先順位が高い。この改善可能性の軸あるいはアウトカムの軸で見ると、国民の生活を脅かす危険性が高く、予防・拡大防止が可能な感染症である「エイズ」のような研究課題は、優先順位の高位にランクされることになる。

5. 実施可能性の軸：feasibility

現実的な診断方法や治療法が得られている、政策として普及することが可能、倫理的に許容される、など実施可能性の高い問題を対象とした研究であることは重要な基準となる。実施可能性がないものでは絵に描いた餅に終わってしまい、「戦略研究」にはなじまない。

これら諸要件を全て満たす課題の中で優先順位が高いと判断されるものから順次、戦略研究の課題として候補にリストアップされる。その後、有識者への情報収集、関係する部局（所管課）からの情報提供、ホームページやパブリックコメントを通じた提案、厚生労働省厚生科学課長の諮問機関である戦略研究企画・調査専門検討会からの提案等を踏まえて慎重に検討が加えられる。その後同検討会および厚生科学審議会科学技術部会における審議を経て、次期研究課題として設定される（図3）。



<図3> 「戦略研究」の課題選定の流れ



戦略研究の経験者からのメッセージ ① 「臨床研究の質の高さ ～観察研究における研究の質とは～」

戦略研究は政策に反映できるエビデンスという視点から、検証的でありかつ研究結果に高い信頼性が求められる。ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）のガイドライン E9：臨床試験のための統計的原則では検証的試験を下記枠内のように示している。

2.1.2 検証的試験

検証的試験とは、事前に定められた仮説を評価するための、適切に計画・実施された比較試験である。一般に、検証的試験は有効性又は安全性の確固たる証拠を提示するために必要である。検証的試験では、関心のある重要な仮説は試験の主要な目的から直接導かれ、常に事前に設定され、試験完了後に検証される。検証的試験では、関心のある試験治療に由来する効果の大きさを十分な精度で推定すること、及びそれらの効果を臨床的な意義と関連付けることも同様に重要である。

治験は介入研究の典型であり、予防や長期の有効性の評価が定まっていない新規の治療法あるいは方針の評価には検証的試験（介入研究）が必須である。

新しい医療技術の評価は毒性試験を含む基礎研究から臨床研究まで幅広い段階で行われ、医薬品や医療機器は治験を経て一般に使用可能になる。治験後の臨床研究を ICH-E8：臨床試験の一般指針では治療的使用と呼んでいる。ここでは、治験では得られていなかった有効性および安全性の情報を収集することが目的となる。そのため、有効性であれば、J-DOIT3 のように代替エンドポイントではなく、より真のエンドポイントに近いものを取り上げた介入研究により治療法の評価がされる。一方で、安全性のデータの収集のみを目的とするのであれば観察研究による治療法の評価が一般的である。

しかしながら、治験や介入研究で用いられた治療や対象となった集団と、実地に用いられる治療や集団に乖離が大きければ、新たに実地の有効性の評価が必要になってしまう。治験では年齢や合併症、あるいは併用薬など限られた集団の結果からの治療法の評価結果であり、広く使えるエビデンスとは言い難いという主張である。そこで、新たな前向き研究を行うのだが、十分な規模の試験の実施が困難な場合にいくつかの試験を統合したメタアナリシスを用いることでこの問題を解決しようとしたり、介入によらず実地の治療成績から有効性を評価したりしようとする試みもある。ただし、これらは前述の「効果の大きさを十分な精度で推定すること」を保証しておらず、検証的とは言い難い。あくまで探索的な研究でしかない。

最近では大規模データ、いわゆるビッグデータを用い、さらに傾向スコア（Propensity Score）による解析による観察研究でこのような問題を解決できると考える研究者もいる。実際に介入が困難な状況では観察研究によるエビデンスに頼るしかない状況はある。そのため、このような研究に対する期待は特に大きい。しかしながら、傾向スコアを用いた薬剤と癌の関連を調べた観察研究でも、サンプルサイズが大きいにも関わらずそのリスク比の信頼区間は十分に精度が高いと思える狭さではない。そこで、介入研究に代わるエビデンスとして観察研究に求めたい質についていくつか記したい。

まず、観察研究で最も重要な交絡因子について、正確なデータ収集と研究デザインならびに解析方法への考慮が十分にされていることが求められる。例えば、一般家庭での死亡するリスクと病院で死亡するリスクを比べれば、病院で死亡するリスクのほうが高いのは明らかである。これは健常者が一般家庭に多く、病院には少ない。逆に何らかの疾患を持つ患者が一般家庭より病院に多いということが罹患の有無が結果に影響しているため、単純に病院に行ったら死ぬから病院に行かないというのは漫才ではあったような気もするが、臨床研究では有り得ない。そのため、この交絡因子の調整が出来ていないとランダム化比較試験を補完するエビデンスとは言えない。また、前述のように結論が得られるだけ

の十分な検出力のあるサンプルサイズであることが重要である。実施可能性のみを根拠にしているものは、その時点で戦略研究に求めるだけの質の高い観察研究とは言えない。

その他にも治療法とエンドポイントについてデータが収集されていることが質に影響する。なぜなら、評価のバイアスに繋がるからである。例えば、コンプライアンスに関連して介入研究でも同様な問題が生じる。この場合、コンプライアンス 100%は有り得なくてもコンプライアンスが測定され、望ましくは解析方法として考慮されることが重要である。有効性の評価ではコンプライアンスそのものが主たる関心事になることがあるが、安全性の検討ではコンプライアンスが加味されない治療法の評価は過小評価になってしまう。次いで、介入研究ではプロトコルで診断や検査のスケジュールがすべての被験者で決められているが、病院内にあるデータだけに基づいた観察研究ではデータが不足するかもしれない。例えば、脳卒中や心筋梗塞などのイベントは一般に院外で起きて、病院に搬送されて治療が行われる。この搬送された病院が、研究を実施しようとしていた病院と異なるのであればイベントの発現率は過小評価になってしまう。また、不来院によりデータが無いことは、有効性と安全性の過大評価あるいは過小評価のどちらにも成り得る。追跡率が高い研究ほど結果の信頼性が高いことは言うまでもない。実際に追跡の確実性において、わが国で有名なコホート研究はどちらかというと都会より地方、さらに高齢者、そのため女性を被験者とするが多かった。そのことで研究結果が適用したい集団と異なる可能性があることに注意したい。

また、有害事象の発見は検査を実施するほど増える。診療情報だけではどのような理由で検査をしたのか？あるいはしなかったのか？という医師の思考プロセスまで記録されていないため、担当医あるいは施設によって有害事象の頻度が異なることが有り得る。悉皆性が高く、可能な限り、網羅的に追跡あるいは調べられている調査項目を用いた観察研究の質が高いと言えるのは容易に理解できよう。

以上、質に関するいくつかのポイントは介入研究にも共通するが、観察研究のほうが質の担保が容易ではなく困難になるかもしれないことに注意して頂きたい。

D) 課題設定から実施に至る流れ

「戦略研究」は、厚生労働省が企画立案し、研究実施団体に厚生労働科学研究費補助金を交付することにより実施する研究である。厚生労働省は、厚生労働省厚生科学課長の諮問機関である「戦略研究企画・調査専門検討会」に戦略研究の企画立案を委託し、厚生科学審議会科学技術部会（以下、部会と呼ぶ）にその実施を諮る。部会の承認を得た研究実施団体は、戦略研究の研究計画骨子を公開し、実際に研究する者（戦略研究では研究リーダーと称する）を公募する。

前項で示した流れ（図3）で設定された課題は、戦略研究として取り組む分野とおおまかな構想であり、リサーチクエスチョンとして精緻に検討される前段階のものである。

具体的な研究目標や研究計画の立案は、厚生労働省（厚生科学課および所管課）と戦略研究企画・調査専門検討会の協働作業により概ね数カ月をかけて遂行される。設定される課題により、上記の2者に加えて、研究実施計画書の作成を目的とした研究者を公募し、採択された研究者を含む3者の協働作業として概ね1年間をかけて、精緻化された研究実施計画書を準備する場合もある。この場合は、高い実施可能性が期待される研究実施計画書および実際の研究遂行に必要な付随資料（各種手順書、研究の実施可能性を担保する研究フィールドの詳細な情報等）が成果物として求められる（図4）。

**「戦略研究に向けた研究実施計画書作成に関する研究」
で必要とされる成果物**

「戦略研究に向けた研究実施計画書作成に関する研究」では、当該戦略研究の実行可能性を高めるために、以下の成果物の提出を求める。

1. 研究実施計画書(フル・プロトコール)
: 介入プログラム及び介入手順書を含む
2. 症例報告書(案)
3. 同意説明書(案)および同意書(案)
4. 研究実施体制(案)
5. その他研究の実施に必要な書類
6. 以上に基づく詳細な研究予算(案)

<図4> 「戦略研究に向けた研究実施計画書作成に関する研究」
で必要とされる成果物一覧

また、この研究実施計画書作成に関与した研究者が、必ずしもその後3~5年継続される研究の研究者と同一とは限らないことも、戦略研究の特徴の1つである。戦略研究で期待される研究は、わが国全体の健康施策立案に繋がるのが期待される水準のものであるが故に、時に“オールジャパン”の体制で組織されることが求められる。多くの研究者が均質に研究を遂行できるよう、分かり易くかつ標準化された研究実施計画書と手順書が不可欠である理由はここにある。作成における具体的な留意点を図5に示す。

図6には一般的な戦略研究において課題設定から実施に至る「戦略研究」の流れ(タイムライン)を示している。

研究実施計画書作成に関する留意点

研究実施計画書(フル・プロトコール)は、以下の3点が担保される内容であることが求められる。

1. 当該研究領域に精通した研究者以外に、**生物統計・臨床疫学の専門家が参画する研究体制を確保。**
2. **「戦略研究企画・調査専門検討会」の委員及び厚生科学課所管課の指導・助言のもとに推進。**
3. **限られた大学の研究者だけでなく、「All Japan」の体制を基本とする。**

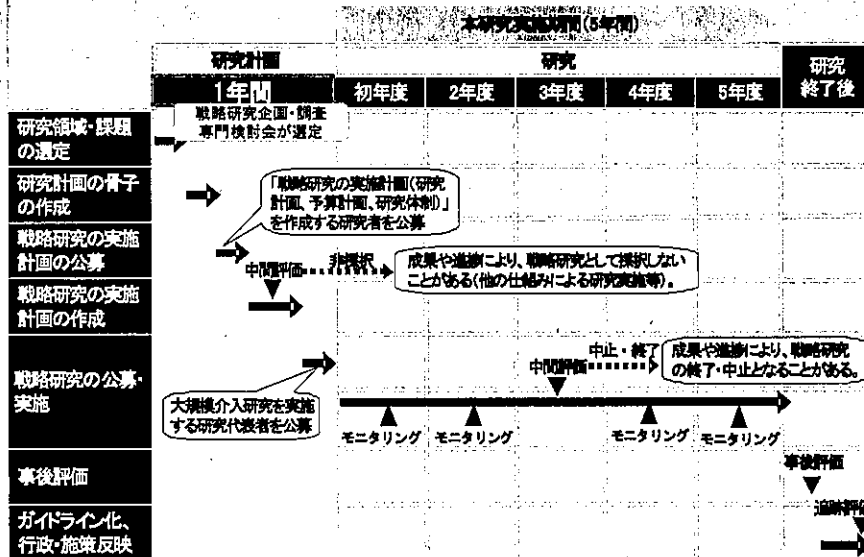
- 「戦略研究企画・調査専門検討会」の委員
- 厚生科学課
- 所管課



- 採択された研究者
- 当該研究領域研究者
- 生物統計・臨床疫学の専門家
(“All Japan”の体制を指す)

<図5> 戦略研究における研究実施計画書作成に関する留意点

「戦略研究」のタイムライン



<図6> 課題設定から実施に至る「戦略研究」の流れ。(タイムライン)

研究リーダーに応募した者は、厚生労働省に置かれる第三者機関（厚生労働省が設置する研究リーダー選考分科会）で評価・選定される。研究リーダーは、主な研究班員および研究実施団体を含めた組織体として評価・選定される。ここでは、研究の実現可能性の高さに重点が置かれている。従って、目的とする研究を遂行できる研究組織や研究ネットワークを事前に構築していること、類似研究実施の経験・ノウハウを蓄積している等についても細かく確認される。

巨額な研究費の投資に見合う成果を創出できるよう、研究が開始された後もその進捗状況について第三者によるモニタリングが必要とされる。研究者と独立した立場で、厚生労働省厚生科学課長の諮問機関である戦略研究・企画調査専門検討会によるモニタリングを受け、同検討会から受けた指摘は改善に努める責務を負う。さらに、研究の遂行に重大な支障を認める場合には、厚生科学審議会科学技術部会による審議を踏まえて3～5年間を待たずに途中で中止となることもある。



戦略研究の経験者からのメッセージ ② 「戦略研究における研究者と厚生労働省の関係 ～その成り立ちから理解する～」

「戦略研究」は、「厚生労働省が、その時々々に早急に解決すべき政策課題の解決のための大型臨床研究の計画を策定、これを実施する研究者を公募して実行させる。」という形でスタートした。したがって、本来、厚生労働省は「研究を計画し、資金を提供して実施させる企画段階のスポンサー」であり、研究者は「その研究が掲げる仮説の有効性を科学的に評価する」という役割を持つ。いわば、薬剤等の「治験」に似た構図の中で実施される研究である。その後の研究の各フェーズにおいても、厚生労働省と研究者の間にある以上の役割は変わらない。戦略研究に参加する研究者は、まず、「戦略研究」のこの特徴を理解する必要がある。

現在の「戦略研究」は、厚生労働省が、解決すべき政策課題の中から、優先順位の高い研究課題を選定し、研究計画の概要（骨子）を策定する所からスタートする、という形式を採用している。この一連の作業は、厚生科学課長の諮問機関である「戦略研究企画検討会」（以下、企画検討会）において約一年間をかけて行われる。そして、その結果は厚生科学審議会の科学技術部会に諮られ、承認を得た研究が次年度（2年目）に進むことになる。すなわち、厚生労働省の責任において研究計画の骨子が策定される。

2年目には、研究の実実施計画を策定する研究者を公募することからスタートする。ここで選定された研究者に期待される役割は、科学技術部会で承認された研究計画の骨子をもとに、その翌年から当該研究の実施を可能にする研究計画の詳細を策定する事である。したがって、研究計画の骨子を変更する場合には、当然、厚生労働省の了解が求められる。

当初、「戦略研究」ではこの2年目までの準備作業が完了した後に、研究を実施する研究者が公募された。そして、「この研究計画の策定までの準備作業に深く従事した研究者は、本研究には参加しないこと」とされた。これは、検証すべき仮説の評価に当たって、より客観的に検証すべきとされたためである。いわば、薬剤等の治験において、その計画を立てた製薬会社が、科学性、透明性、倫理性に留意して、その薬剤の効果を客観的に評価しようとする事に類似するものであった。その後も、「研究計画の骨子の策定に当たった企画検討会のメンバーは、2年目以降の件研究計画の策定および実施する研究者の公募には参加しないこと」とされているのは、上記の様な理由である。

3年目から戦略研究が開始された後も、様々な理由で研究計画の変更が行われる場合がある。この場合も、研究計画の骨子の変更を伴う可能性が無いが常に配慮することが必要となる。その可能性がある場合には、研究計画の骨子を定めた厚生科学課に対して、所管課を通じて確認することが求められている。

E) 戦略研究で求められる研究組織

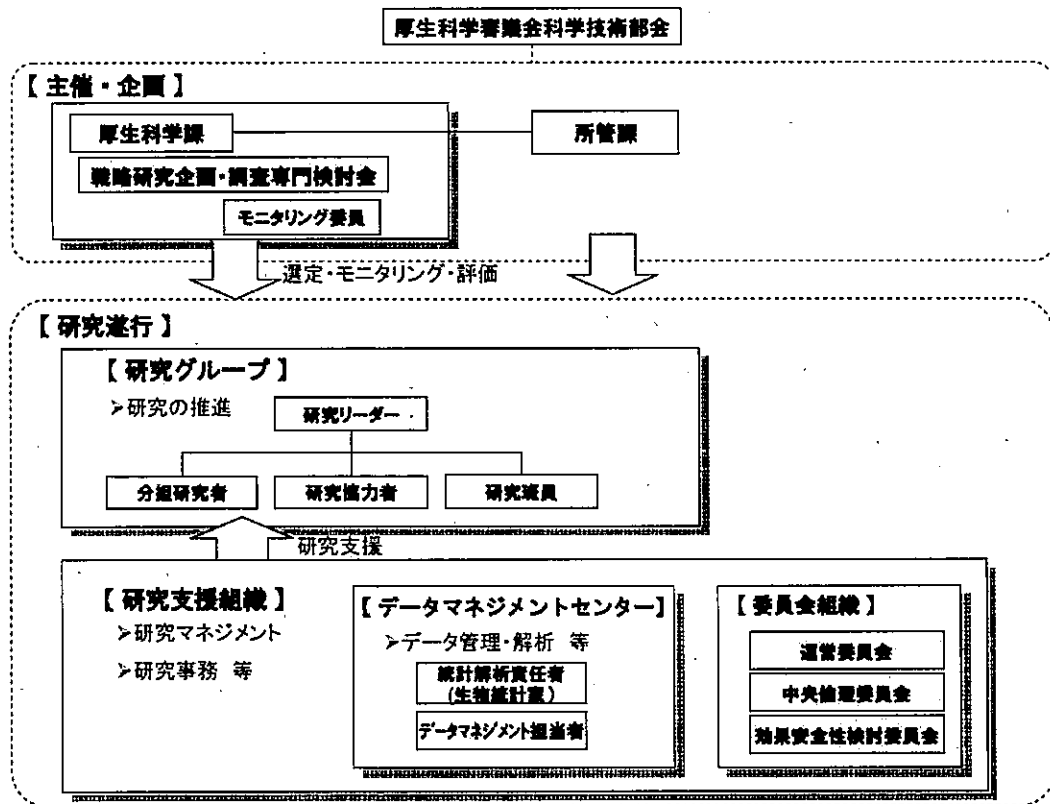
戦略研究で求められる研究の水準・精度を踏まえて、研究組織の標準的な構成は図7に示すものとなる。

研究自体は、研究を推進する「研究グループ」と研究マネジメントを行う「研究支援組織」によって進められる。研究支援組織の主な構成部門としては、データの管理や解析を行う「データマネジメントセンター」、外部有識者からなる「委員会組織」等がある。研究リーダー（研究代表者）は、これらの組織の構築と維持に責任を負う。そのために、研究リーダー自らが、分担研究者、研究協力者、研究班員等に研究の目指す内容、研究遂行のために予想される費用などについて分かりやすく指導することが求められる。

戦略研究の選定・モニタリング・評価は、厚生労働省大臣官房厚生科学課・所管課（研究課題により担当課は異なる）と、厚生科学課長の諮問機関である戦略研究企画・調査専門検討会によって行われる。戦略研究企画・調査専門検討会は、臨床疫学、医療統計家などの臨床研究に関する専門家等を含む外部有識者によって構成される。

戦略研究の特徴の項で示した要件を満たすために、主催・企画者の厚生労働省厚生科学課・同省所管課・戦略研究企画・調査専門検討会と、研究遂行者の研究グループ・研究支援組織の両者が、研究遂行の全期間を通じて、密接な連携を図ることが求められる。

戦略研究の組織と運営についての実際については次章を参照されたい。

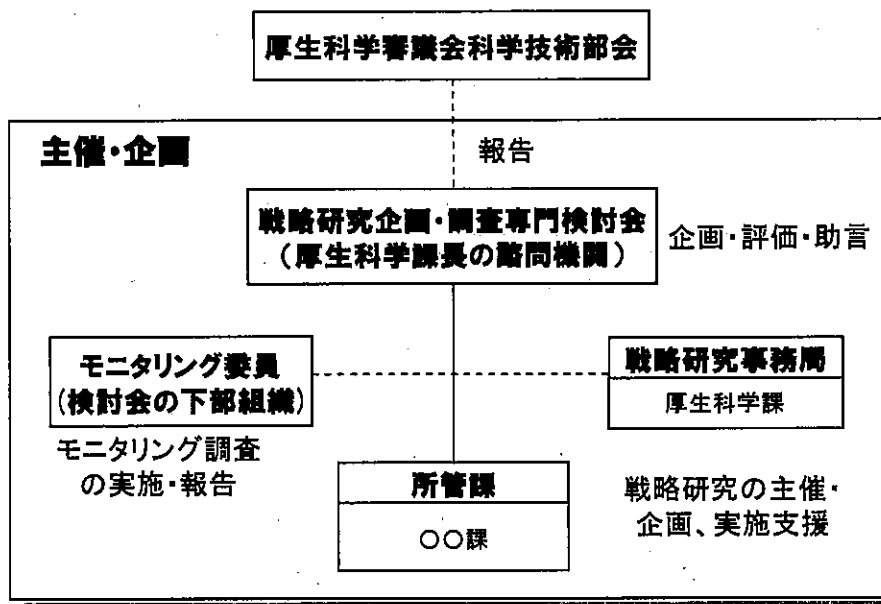


<図7> 「戦略研究」を支える組織の全体像

これら様々なプレーヤーについては、「戦略研究を主催・企画・支援・評価する側」と「戦略研究を実施する側」に分けると理解しやすい。

戦略研究の主催・企画・支援・評価にかかわる主な組織は次の通りである。それぞれの関係を図8に示す。

- **厚生科学審議会科学技術部会**
 疾病の予防及び治療に関する研究その他所掌事務に関する科学技術に関する重要事項を調査審議するために設置された審議会の下部組織であり、戦略研究における重要な決定事項等は、当部会にて報告、公表される。
- **大臣官房厚生科学課**
 疾病の予防及び治療に関する研究その他厚生労働省の所掌事務に関する科学技術に関する事務の総括をする組織であり、所管課と連携して厚生労働科学研究における戦略研究の主催・企画等を行う。
- **所管課**
 厚生科学課と連携して厚生労働科学研究における戦略研究の企画等を行う。戦略研究の研究課題により担当課は異なる。
- **戦略研究企画・調査専門検討会**
 厚生科学課長の諮問機関であり、戦略研究の企画および評価を統括し、厚生科学課に助言・提言等を行う。
- **モニタリング委員会**
 戦略研究企画・調査専門検討会に付属して設置される委員会組織であり、研究課題のモニタリング調査の実施と戦略研究企画・調査専門検討会への報告を行う。



<図 8> 「戦略研究」を主催・企画・支援・評価する主な組織

戦略研究の実施にかかわる主な組織は以下の通りである。

- **研究グループ**
 研究グループは研究代表者である研究リーダーが統括し、分担研究者、研究協力者、研究班員によって構成される。戦略研究においては、研究リーダー自らが、分担研究者、研究協力者、研究班員等に研究の目指す内容、研究遂行のために予想される費用などについて分かりやすく指導することが求められる。

研究リーダーは、研究実施計画書に沿った研究の実施だけでなく、研究支援組織および研究班員の選定、研究グループの構築、報告書・論文の作成まで、多くの役割が期待される。その業務は膨大であるため、種々の問題を限られた時間で解決しながらそれらの業務を遂行する能力とともに、十分な時間を有することが必須である。また、これらの業務を着実にを行う研究体制を組織できなければ戦略研究を進めることは困難である。個人の能力と時間、さらには補佐する人材を有することも、研究リーダーに求められる条件である。

■ 研究支援組織

研究支援組織は戦略研究を遂行する上で必要な支援機能を備える。研究リーダーはこれらの組織の支援を受けながら研究を進める。研究課題により適切なスタイルに多少の違いが見られるが、主に「戦略研究プロジェクト推進室」と「データセンター」の2つに大別できる。それぞれに求められる機能と役割は表3の通りである。

<表3> 研究支援組織に必要となる機能

| <組織> | <必要な機能> | <主な役割> |
|---------------|-----------|--|
| 戦略研究プロジェクト推進室 | 総務関連（渉外） | 外部機関等との連絡・交渉対応等 |
| | 総務関連（人事） | 職員や流動研究員の採用・研修等 |
| | 総務関連（経理） | 戦略研究の経理処理等 |
| | 研究マネジメント | 研究計画補助、研究の進捗管理、研究遂行の支援（メディカルライティング、患者ICの実施、外部CRCの管理等）等 |
| | その他研究事務 | 個別研究課題に係る各種調整、委員会運営等 |
| データセンター | 統計解析 | 戦略研究の企画や実施に係る統計的側面での支援等 |
| | データマネジメント | 戦略研究期間中のデータ管理、戦略研究終了後のデータ保管・管理等 |

さらに、戦略研究では以下の委員会の設置・運営が求められる。

■ 運営委員会

- 研究実施体制の整備等、戦略研究の業務全般について審議する。
- 各委員会における審査・評価結果は、運営委員会に報告される。
- 対象となる被験者の参加基準への適合性の確認、対象者の適切な割付、有害事象の報告、プロトコルからの逸脱に関する報告等が適切に行われ、研究が安全かつ適切に実施されていることを定期的に審査する。
- データの入力等研究結果の受領、確認及び登録等の研究の進捗状況を定期的に審査する。
- 実施された研究について、年度毎に研究成果及び翌年度の研究の進め方について検討を行う。

■ 中央倫理委員会

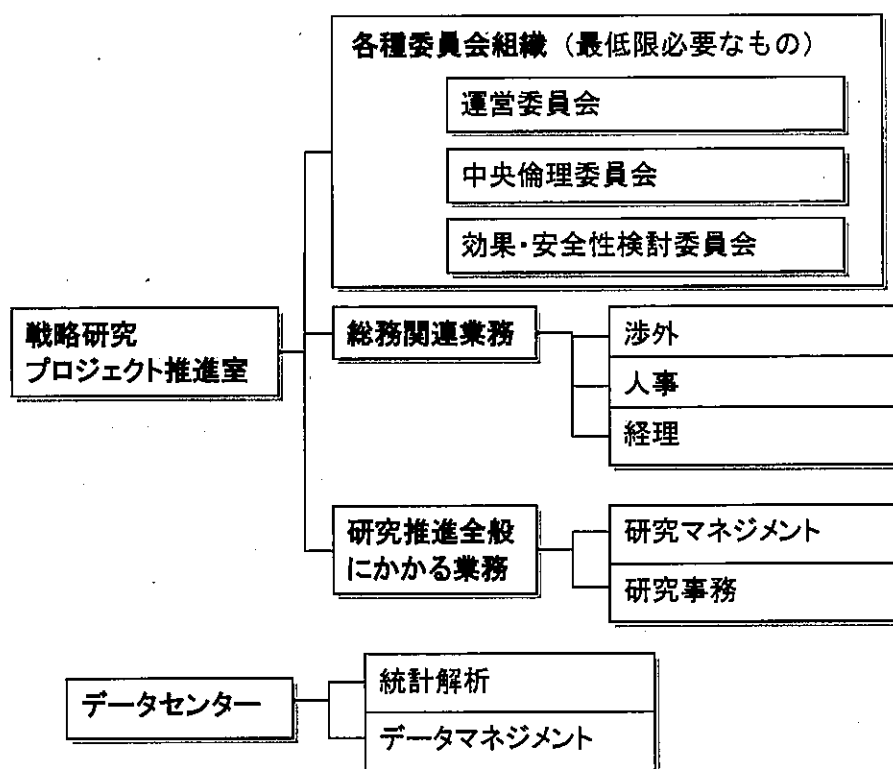
- 研究実施団体の長の諮問機関として設置され、研究計画書の科学性および倫理性を審査し、研究計画書の妥当性を審査し、当該研究の継続の承認、または変更・中止の勧告を行う。

- 研究課題で集積されたデータの二次利用に関する倫理審査を行い、その審査結果をデータが採取された実施機関に設置された倫理委員会に提供する等、集積された研究データの管理に関する倫理審査を行う。

■ 効果・安全性検討委員会

- 実施された研究について、効果の検討を行う。
- 研究実施団体の要請により、研究実施期間中に生じた有害事象に関して、研究との因果関係の有無を審査する。
- 別途研究効果に関する評価委員会が設置される場合には、本委員会は安全性検討のみを責務とする。

これら研究支援組織の全体像は図9のようにまとめることができる。



<図9> 「戦略研究」における研究支援組織の全体像の例

戦略研究の経験者からのメッセージ ③
「生物統計家が参画する必要性」

糖尿病戦略研究では濃淡はあるものの実に多くの生物統計家が関わった。その内訳は、試験統計家あるいは統計解析担当を指導する統計家が3課題にそれぞれ1名ずつ。推進室に1名。さらに中央倫理委員会に1名、試験評価委員会、進捗管理委員会に2名ずつ。また、中間解析を担当する独立統計家1名が必要であった。さらに、戦略研究を評価する立場の委員1名まで含めれば11名になる。いずれも日本で最も多くの生物統計家が会員と

なっている計量生物学会の会員であり、現在の会長、前会長、元会長も含む。また9名が現時点で大学の教授である。

ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）の E6: Guideline for Good Clinical Practice では、第 5 章の Sponsor の記述で生物統計家について言及している。

5.4 Trial Design

5.4.1 The sponsor should utilize qualified individuals (e.g. biostatisticians, clinical pharmacologists, and physicians) as appropriate, throughout all stages of the trial process, from designing the protocol and CRFs and planning the analyses to analyzing and preparing interim and final clinical trial reports.

この GCP は、ICH の背景として医薬品の臨床試験の実施に関する基準と訳され、また Sponsor は治験依頼者、Trial を治験と訳することが多い。しかし、原文は医薬品に限定しておらず、単に臨床試験であることに注意して欲しい。また、Sponsor は臨床試験登録システムである UMIN-CTR にも説明があるように、試験の計画、解析と結果公表、研究費調達を含めた実施のための運営管理に対して責任を持つ組織であり、研究費提供の概念とは別であることが明記されている。

戦略研究においては、企画段階の Sponsor は厚生労働省であり、厚生労働科学研究費の一形態として実施されている。従って、研究遂行の様々な段階で厚生労働省との密接な情報共有を図り、厚生労働省からの評価を受けることが求められている。一方で、ICH の示す概念に照らすと、参画する研究者 1 人ひとりにとっての Sponsor は試験実施計画書の作成や実施のための運営管理などを中心的に行っている研究実施団体となる。この点は、研究者の視点からは混乱されやすい。あくまでも戦略研究は研究実施団体や研究リーダーの完全な自由裁量で遂行されるものではなく、適宜実施の適切性に関する評価を受け、評価内容により実施方法の見直しや研究の中断もあり得る特徴を有している。

日本では、治験に GCP（厳密には省令 GCP であり、ICH-GCP と微妙に違う点がある）、それ以外の臨床研究について臨床研究に関する倫理指針に準拠するダブルスタンダードが存在する。しかし、アメリカでは研究者主導臨床試験でも GCP 準拠であり、EU も EU Clinical Trial directive により GCP 準拠が求められており、臨床研究の品質保証という観点からも日本がガラパゴス化していると言えよう。世界標準では臨床試験に治験と治験以外に区別はなく、ICH-GCP にあるように単に Clinical Trial についての規範が記されていると理解して頂きたい。

さて、生物統計家はどのような専門家であるか？ 大学医学部あるいは医療機関でしばしば混同されてきたが、疫学あるいは臨床疫学の専門家とは違う点を強調しておきたい。疫学あるいは臨床疫学の専門家も統計用語を使うし、統計解析ソフトを使いこなせる人も多いように思う。しかし、生物統計家は生物統計の学者・研究者である必要はなく、少なくとも大学院修士レベルの生物統計学の教育を受け、さらに複数の臨床試験の実施に関わったことがある生物統計の専門家が qualified と見なされている。その点で、当初の戦略研究のプロトコールには生物統計の視点から愕然とすることが多々あった。ランダム化、サンプルサイズの計算、主要な解析方法においておよそ欧米の一流医学雑誌に掲載されると思えないレベルであった。むしろ、その内容は治療法や検査観察以外について、観察研究デザインにおけるコホート研究の記述になっていた。それは当初の戦略研究の策定に疫学や臨床疫学の専門家が関わっていたことが影響しており、生物統計家の関与が皆無であったためにそのような記述がされていたと推察する。端的に言えば、生物統計家は研究者の持つ仮説に答えるためにどのようにデータを集め、どのように解析をするべきかについてサポートする専門家である。一方で、疫学者は自らの研究テーマを持ち、日本では多くが観察研究により自身が持つフィールドのデータから複数の関心事について同時にいくつもの研究結果を導こうとする研究者である。そのため、政策に反映するためのエビデンスを創出する検証型の戦略研究に疫学者のアプローチは馴染まず、結果としてプロトコールを書き直すことから始めなければならなかった。

ICH-GCP は 1996 年（平成 8 年）に公表されており、治験を離れても小泉政権時の 2002 年（平成 14 年）に示されたバイオテクノロジー（BT）戦略大綱でも、BT を支える人材

供給の抜本的充実として、厚生労働省が生物統計の専門家を養成することが示されていた。それでも、戦略研究の多くの関係者でも生物統計家に関する認識について温度差があったことは紛れもない事実であり、基礎研究を専門とする運営委員からは、「ここまで細かく記載されているプロトコールがあるなら、取り敢えず動かしてみても途中で修正すれば良いのではないか？」と実際に言われたことが忘れられない。このような温度差がコントラクト型を目指したにも関わらず研究運営に大きく影響したことは否めず、実際に研究が完遂しなかった課題において生物統計家の関与が無かったと聞いている。

こうした貴重な経験と反省を踏まえて、現在の戦略研究では、企画段階から研究の実施、事後評価の全ての段階において生物統計家が参画している。

F) 戦略研究を実施する際の注意点

以上の通り、戦略研究は対象とする課題と研究組織の両面において、従来の臨床研究とは一線を画するものである。これらを整理すると、以下のようにまとめられる。

【研究課題】

- 人間あるいは人間集団を対象とする臨床研究であること（特定の薬剤や医療機器の評価を目的とした臨床試験、および遺伝子に着目した臨床研究は対象外とする）。
- 掲げた政策目標を達成するために、科学的な仮説を構築できるだけの基礎的・臨床的研究知見の集積があること。
- 先行研究に基づいて、科学的な仮説が構築されていること。
- 評価対象となる保健・医療・介護・福祉サービス（例：診断・治療など）に関する研究が、実際に政策として国民にひろく普及させることが可能な段階に到達していること。
- 患者・国民・社会レベルで意味のあるアウトカムが設定できること、また、これを測定する信頼性・妥当性が検証された指標があること。
- 多施設や複数の地域で実施する大規模研究であること。

【研究体制】

- 同一の研究リーダーが5年間、研究体制を維持し、円滑に遂行できること。
- 研究計画策定段階から臨床疫学、医療統計家などの臨床研究に関する専門家が参画していること。

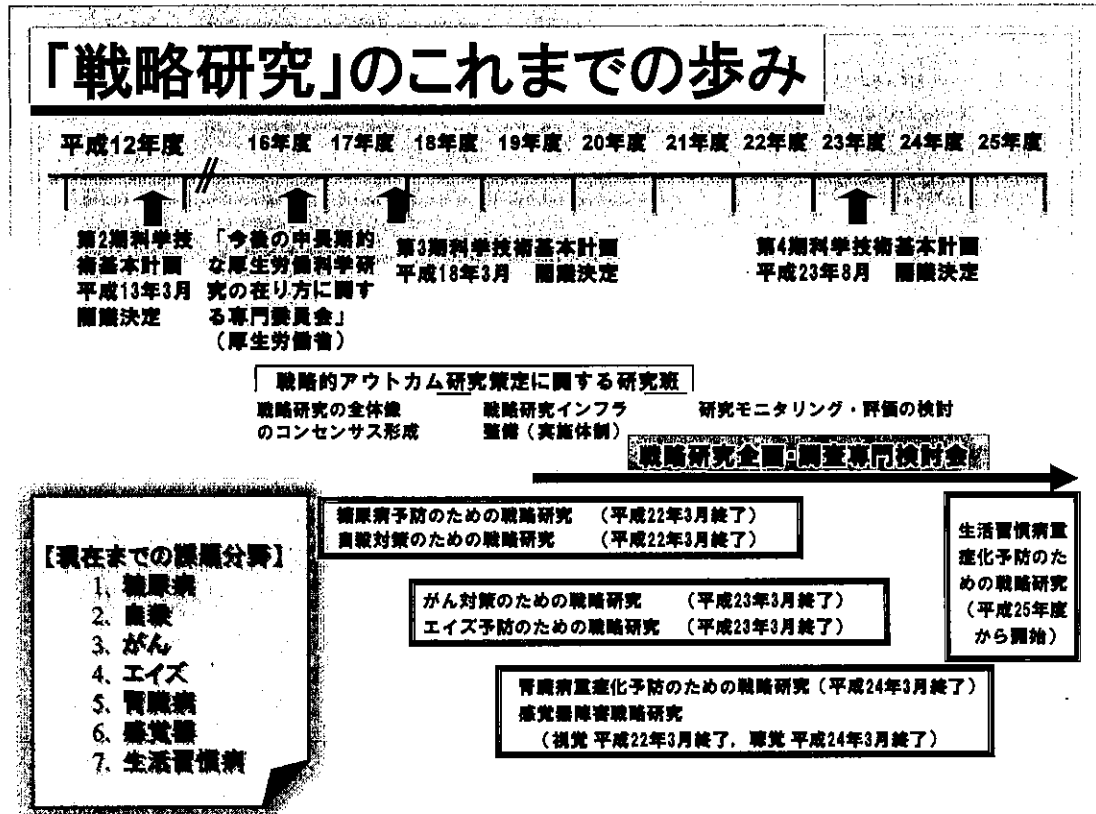
研究の課題設定の観点で特に注意する点は、所定の期間の研究遂行を通じて得られた知見がわが国の健康施策立案に直結することを十分に理解することにある。例えば、介入研究であればその介入行為（医療上の指導や治療）が国内の通常診療や一般的な保健指導の現場で実践できるものでなくてはならない。

研究の実施体制の観点で特に注意する点は、わが国の健康施策立案に直結するような高いエビデンスレベルの結果を創出できる大規模研究を実際に遂行できる組織力が求められることを理解することにある。従って、ヒトを対象とした大規模研究に関する一定の経験を有する研究者が研究を主導する必要がある。

巨額な研究費の投資に見合う成果を創出できるよう、研究が開始された後もその進捗状況について第三者によるモニタリングが実施され、研究の遂行に重大な支障を認める場合には、厚生科学審議会科学技術部会による審議を踏まえて3～5年間を待たずに途中で中止となることもある。

G) 戦略研究 10年の歩み ～研究の概要と成果～

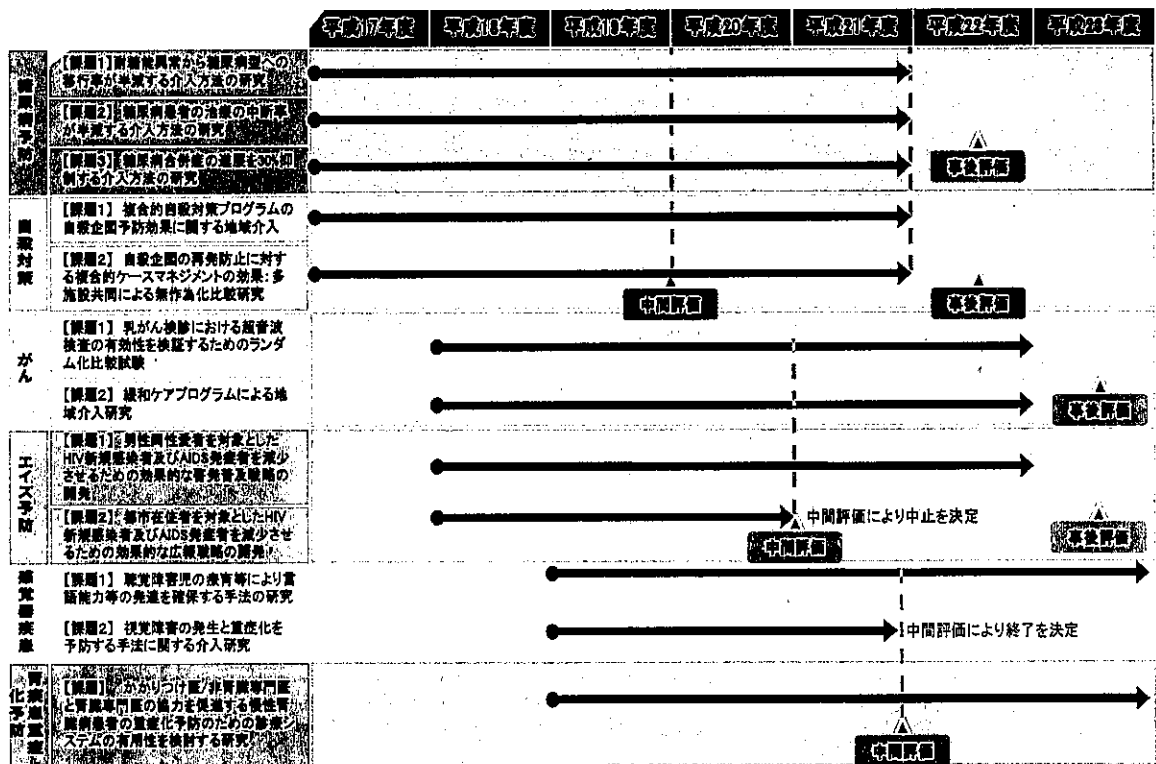
戦略研究は、平成 17 年度より開始され、これまでに 7 領域 13 課題の研究が遂行されている (図 10)。



<図 10> 「戦略研究」のこれまでの歩み

既に終了した 6 領域 12 課題について、その概要を次頁以降に総括する。尚、それぞれの背景と経緯は研究企画時点における科学的視点をそのまま記述し、研究リーダーは研究遂行当時の所属を記載している。

2 課題については、中間評価結果を踏まえて 3 年目に終了となっている。10 課題については、当初計画の 5 年の研究遂行を経て、現在事後評価もしくは追跡評価の対象となっている (図 11)。



<図 11> 研究終了に至った6領域12課題の一覧

糖尿病予防のための戦略研究

背景と経緯

平成14年の国民健康・栄養調査によると、わが国の糖尿病またはその可能性がある人口は急速に増加して1,620万人に達した。（さらに、平成19年の調査では2,210万人まで増加している。）糖尿病はその合併症を合わせると国民医療費の大きな部分を占める疾患であり、糖尿病対策に直結するエビデンスを創出することの政策上の優先度は高い。本研究では、3つの大規模研究によって、総合的な糖尿病対策の方法を検証する。

「糖尿病予防のための戦略研究」の研究目的・概要

| 研究課題 | 2型糖尿病発症予防のための介入試験 (J-DOIT1) | かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関する研究 (J-DOIT2) | 2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入研究 (J-DOIT3) |
|--------|---|--|--|
| 研究目的 | 糖尿病のハイリスク者を対象に「糖尿病予防支援」を実施し、糖尿病の発症率を低下させる効果を検証する。 | 2型糖尿病患者とそのかかりつけ医に対する診療支援介入を実施し、受診中断率、「糖尿病達成目標」の達成率、糖尿病患者のアウトカムの改善効果を検証する。 ※パイロット研究によりサンプルサイズの決定および実施可能性を検討した上で大規模研究を実施する。 | 2型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験によって、生活習慣の改善を中心として血糖、血圧、脂質を厳格にコントロールする治療方法が従来の治療方法よりも糖尿病に伴う血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証する。 |
| 政策目標 | 糖尿病ハイリスク者から糖尿病への移行率を半減 | 糖尿病患者の治療中断率を半減 | 糖尿病合併症の進展を30%抑制 |
| 研究リーダー | 葛谷英嗣 (国立病院機構 京都医療センター 名誉院長) | 小林 正 (当初～H21.9.30) 富山大学大学院 特別研究教授 野田 光彦 (H21.10.1～22.3.31) (独立行政法人 国立国際医療研究センター 部長) | 門脇 孝 (東京大学大学院 医学系研究科糖尿病代謝内科 教授) |
| 研究実施団体 | 財団法人 国際協力医学研究振興財団 | | |

2 型糖尿病発症予防のための介入試験(J-DOIT1)

研究目的

糖尿病のハイリスク者を対象に「糖尿病予防支援」を実施し、糖尿病の発症率を低下させる効果を検証する。

研究デザイン

健診実施団体を必要に応じて分割してクラスターを構成し、クラスター単位で「支援群」と「自立群」をランダムに割付ける。介入に当たっては、健診結果や、食事と運動に関するアンケート結果に基づいて、運動習慣、体重管理、食事、飲酒についての到達目標を設定し、両群の被験者に提示。

支援群にのみ、到達目標を達成するための具体的な行動目標を設定するなど、目標を達成するための支援を、主として電話等を用いた非対面方式にて実施。

| | |
|--------|---|
| 調査対象 | 空腹時血糖値が 100mg/dl 以上 126 mg/dl 未満で、20～65 歳の男女 |
| 主要評価項目 | 予防支援実施後 3 年間の累積糖尿病発症率 |
| 副次評価項目 | 体重、BMI、血糖、HbA1c、血圧、脂質、メタボリックシンドローム有所見率、健康行動の変化、虚血性心疾患の発症、脳卒中の発症 |
| 研究実施期間 | 介入期間 1 年、追跡期間 3 年 |

スケジュール

| | 平成 17年度 | 平成 18年度 | 平成 19年度 | 平成 20年度 | 平成 21年度 | 平成 22年度 | 平成 23年度 | 平成 24年度 |
|---------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| J-DOIT1 | プロモーション | 募集期間 | 介入期間 | 追跡期間 | | | | |

主な成果

主として職域を対象として、糖尿病ハイリスク者における両群（対象、介入）全体での糖尿病発症率データが得られた。今後の糖尿病発症予防に関する事業や研究において、重要な基礎データとなる。また、1000 人規模での電話による療養指導を実施し、指導前後での体重・歩数のデータを取得した。電話指導が体重・歩数に与える効果の基礎データが得られた。

科学的観点からも行政的観点からも非対面式介入の有効性を検証する意義は大きく、研究組織構築段階からの多くの困難を乗り越え、実施に至った評価すべきクラスターランダム化比較試験である。大規模介入研究遂行のノウハウ、現実的な問題点、実践から得られた教訓等を明確にし、他領域の戦略研究を支援する形でフィードバックされている。

かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関する研究 (J-DOIT2)

研究目的

2型糖尿病患者とそのかかりつけ医に対する診療支援介入を実施し、受診中断率、「糖尿病達成目標」の達成率、糖尿病患者のアウトカムの改善効果を検証する。

研究デザイン

【パイロット研究】

4地区を対象にパイロット研究を実施。パイロット研究では、地区医師会ごとに、非対面型患者指導およびITを活用した診療支援を行う群と通常診療を行う群に割り付けを行い、大規模研究の実施可能性を検討。

【大規模研究】

15医師会、かかりつけ医300人、かかりつけ医に通院する2型糖尿病患者3,750人を目標とし、各医師会を2つのクラスターに分割し、医師会を層として診療支援群と通常診療群にランダム割付を行うクラスターランダム化の研究デザインとした。介入は、被験者に対する受診勧奨と療養指導、かかりつけ医に対する診療達成目標遵守割合のフィードバックデータ提供の3種を実施。

| | |
|--------|---|
| 調査対象 | 40～64歳の2型糖尿病患者で、15医師会計3,750人を目標 |
| 主要評価項目 | 受診中断率の改善率 |
| 副次評価項目 | 診療達成目標遵守割合、及び患者中間アウトカム（随時血糖値、HbA1c値、脂質（TC、HDL-C、LDL-C）、血圧、体重、BMI） |
| 研究実施期間 | 登録期間 3ヶ月、追跡期間 登録期間終了後1年 |

スケジュール

| | 平成 17年度 | 平成 18年度 | 平成 19年度 | 平成 20年度 | 平成 21年度 | 平成 22年度 | 平成 23年度 | 平成 24年度 |
|---------|----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------|------------|------------|
| J-DOIT2 | パイロット フェーズ1 開始 | 登録 介入・追跡 期間 | 登録 介入・追跡 期間 | 登録 介入・追跡 期間 | 登録 介入・追跡 期間 | | | |

主な成果

本研究は、パイロット研究の段階において、受診中断率、「糖尿病診療達成目標」の実施率及び被験者の行動変容ステージに改善を認めている。また、介入対象として40歳代を境に効果に大きな違いが存在することが明らかになっている。本研究課題の政策的なインパクトの高さは、戦略研究に相応しい。

2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入研究(J-DOIT3)

研究目的

2型糖尿病患者を対象としたランダム化比較試験によって、生活習慣の改善を中心として血糖、血圧、脂質を厳格にコントロールする治療方法が従来の治療方法よりも糖尿病に伴う血管合併症の発症・進展予防に優れることを検証する。

研究デザイン

45歳以上70歳未満で、高血圧または脂質異常症の少なくとも一方を有する2型糖尿病患者を対象とし、強化療法群、従来治療群の2群に割付け、ランダム化並行群間比較試験を実施する。両群とも、生活習慣（減量、食事、運動、禁煙）、血糖、血圧、脂質について、コントロールの目標を設定し、介入する。強化療法群への生活習慣介入は、目標体重、摂取カロリーと脂肪の割合、コレステロールと塩分の摂取量、運動量などを細かく設定した。また、生活習慣の改善を補助するため、血圧計、加速度計、血糖自己測定機器の無償貸与を行う。

| | |
|--------|---|
| 調査対象 | 45歳以上70歳未満で、高血圧または脂質代謝異常の少なくとも一方を有する、HbA1c (JDS値、以下同様) が6.5%以上の2型糖尿病患者 |
| 主要評価項目 | 心筋梗塞、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳卒中、頸動脈内膜剥離術、経皮的脳血管形成術、頸動脈ステント留置術、死亡のいずれかの発生 |
| 副次評価項目 | 1.心筋梗塞、脳卒中、死亡のいずれかの発生 2.腎症の発症または増悪 3.下肢血管イベント(下肢切断、下肢血行再建術)の発生 4.網膜症の発症または増悪 |
| 研究実施期間 | 登録期間は2.75年、追跡期間は登録終了後4年 |

スケジュール

| | 平成 17年度 | 平成 18年度 | 平成 19年度 | 平成 20年度 | 平成 21年度 | 平成 22年度 | 平成 23年度 | 平成 24年度 |
|---------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| J-DOIT3 | プロトコル決定 | 登録期間 | 登録期間 | 登録期間 | 登録期間 | | | |

主な成果

本研究のこれまでの実施状況から、「強化療法群の目標が到達可能と考えられること」、「強化療法群の介入が、安全に実施可能であること」の二点が明らかになった。

特に、海外の類似の研究に比較して、重症低血糖の頻度を極めて低く抑制して介入できることを示したことは重要な点である。

科学的観点からも行政的観点からも至適血糖管理レベルを検証する意義は大きい。また、同時期に海外で実施された ACCORD、ADVANCE、VADT 等の大規模臨床試験との比較に耐えうる質の高い我が国独自のエビデンスが創出されつつあることも評価に値する。

自殺対策のための戦略研究

背景と経緯

わが国の自殺死亡率は世界的に見ても高頻度であり。年間自殺者数は3万人を超える。全国各地の先駆的な取組の経験を踏まえ、大規模共同研究により効果的な介入方法に関するエビデンスを構築し、今後の自殺予防対策に役立てる。

「自殺対策のための戦略研究」の研究目的・概要

| | | |
|--------|--|---|
| 研究課題 | 複合的自殺対策プログラムの自殺企図予防効果に関する地域介入研究 (NOCOMIT-J) | 自殺企図の再発防止に対する複合的ケース・マネジメントの効果：多施設共同による無作為化比較研究 (ACTION-J) |
| 研究目的 | 自殺死亡率が長年にわたって高率な地域において、1次から3次までのさまざまな自殺予防対策を組み合わせた新しい複合的自殺予防対策プログラムを介入地区で実施し、通常の自殺予防対策を行う対照地区と比較して、自殺企図（自殺死亡及び自殺未遂）の発生に効果があるかどうかを検証する。 | 救急施設に搬送された自殺未遂者に対するケース・マネジメント（心理教育や受療支援、背景にある問題解決のための社会資源利用支援など）の自殺企図再発防止効果を検証する。 |
| 政策目標 | 地域における自殺率の減少 | 自殺未遂者の自殺企図再発率の30%減少 |
| 研究リーダー | 大野 裕 (慶應義塾大学 保健管理センター 教授) | 平安 良雄 (横浜市立大学医学部精神医学教室 教授) |
| 研究実施団体 | 財団法人 精神神経科学振興財団 | |

複合的自殺対策プログラムの自殺企図予防効果に関する地域介入研究(NOCOMIT-J)

研究目的

自殺死亡率が長年にわたって高率な地域において、1次から3次までのさまざまな自殺予防対策を組み合わせた新しい複合的自殺予防対策プログラムを介入地区で実施し、通常の自殺予防対策を行う対照地区と比較して、自殺企図（自殺死亡及び自殺未遂）の発生に効果があるかどうかを検証する。

研究デザイン

【地域】

複合介入グループ、大都市対策グループより構成される研究参加地域を設定する。各地域において、試験開始以前の自殺企図（自殺死亡及び自殺未遂）発生率が同等な地区を介入地区群と対照地区群とに割付ける。

【介入方法】

介入地区においては、試験介入として、研究班が計画した自殺対策プログラムの実現を各地域の保健事業者に依頼する。各地域の保健事業者は研究班介入プログラム委員会が計画した介入プログラム手順書に基づき、保健事業として自殺対策プログラムを実施する。対照地区においては、通常の自殺予防対策や今後一般的に行われる自殺予防対策を通常介入とする。

| | |
|--------|--|
| 調査対象 | 参加地域 1) 複合介入グループ：青森地域、秋田地域、岩手地域、南九州地域 2) 大都市対策グループ：仙台地域、千葉地域、北九州地域 調査対象者は参加地域の介入地区及び対照地区を住所地とする日本人及び外国人 |
| 主要評価項目 | 自殺死亡者及び自損行為（重症ないし中等症）による救急搬送者の頻度 |
| 副次評価項目 | ・自殺死亡の発生頻度 ・自損行為（重症～中等症）による救急搬送者の発生頻度 |
| 研究実施期間 | 介入期間：3年6ヶ月、追跡期間：3年6ヶ月 |

スケジュール

| | 平成 17年度 | 平成 18年度 | 平成 19年度 | 平成 20年度 | 平成 21年度 | 平成 22年度 | 平成 23年度 | 平成 24年度 |
|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| NOCOMIT-J | ラビトコ | 介入 | 介入 | 介入 | 介入 | | | |

主な成果

わが国の自殺対策に関して、効果的な地域介入方法を検討するための資料は不足しており、本研究において地域保健事業の効果を科学的手法を用いて検証した意義は大きい。本研究をとおして、自殺対策に関して大規模な研究の基盤整備がなされたことから、今後、さらに地域保健事業等に関する研究が実施されることが期待される。本研究では自殺対策における地域介入の大規模研究として、介入地域において人口100万人規模の地域ネットワークの構築を行い、地域介入データの蓄積を行ったことは高く評価される。また、地域介入プログラムの詳細を公表し、その成果の普及・啓発を行っており、地域保健への貢献も大きい。

自殺企図の再発防止に対する複合的ケース・マネジメントの効果：多施設共同による無作為化比較研究（ACTION-J）

研究目的

救急施設に搬送された自殺未遂者に対するケース・マネジメント（心理教育や受療支援、背景にある問題解決のための社会資源利用支援など）の自殺企図再発防止効果を検証する。

研究デザイン

救急部と精神科が連携している全国の医療機関に救急搬送され、入院となった自殺未遂者を登録し、介入群と対照群の2群にランダムに割り付ける。介入の終了後、主たる評価項目として、自殺企図（自殺死亡及び自殺未遂）の再発発生率を Kaplan-Meier の生存曲線分析により比較する。

| | | |
|--------|---|--|
| 調査対象 | 救急部と精神科が連携している全国の医療機関に救急搬送され、入院となった自殺未遂者のうち、以下の選択基準・除外基準に照らして登録した者 | |
| | ○選択基準 1) 20歳以上 2) DSM-IVのI軸に該当する精神科疾患を有する者 3) 2回以上の判定により自殺の意志が確認された者 4) 本研究の内容を理解し、同意取得が可能なる者 5) 入院中に、登録実施に必要な面接・心理教育を受けることができる者 6) 評価面接、ケース・マネジメントのための定期的な来院が可能で、実施施設から定期的に連絡を取ることができる者 | ○除外基準 1) 主要精神科診断が、DSM-IVのI軸診断に該当しない者 |
| 主要評価項目 | 自殺企図（自殺死亡及び自殺未遂）の再発発生率 | |
| 副次評価項目 | ・全死因死亡率 ・繰り返しの含む自殺企図再発回数と発生率 ・自傷行為の回数 ・相談者・相談機関の種類、数 ・受療状況（通院・入院） ・身体機能 ・ベック絶望感尺度 ・健康 QOL 尺度（SF-36） | |
| 研究実施期間 | 登録期間：3年6ヶ月、介入・追跡期間：1年6ヶ月～5年 | |

スケジュール

| | 平成17年度 | 平成18年度 | 平成19年度 | 平成20年度 | 平成21年度 | 平成22年度 | 平成23年度 | 平成24年度 |
|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| ACTION-J | プロトコル集 | ← | 登録期間 | ← | 介入時間 | ← | ← | ← |
| | | | | | | | 集行 | |

主な成果

本研究により、ケース・マネジメント介入の再企図予防効果は、性別・世代によって異なることが明らかになった。また、研究参加施設に蓄積されたノウハウの検討により、ケース・マネジメントを実施するための導入条件や実施上の課題等の分析が可能となり、今後、自殺防止対策を検討する上での重要な資料となり得た。さらに本研究を通して、救急診療科及び精神科の連携のもとに、自殺対策の臨床研究に対するネットワーク化、人材養成がなされ、救急医療施設における自殺関連の大規模なデータが得られたことの意義は大きい。

がん対策のための戦略研究

背景と経緯

乳がん死亡は欧米では既に減少しているにもかかわらず、わが国では増加の一途をたどっており、効果的な乳がん対策の確立が求められる。また、わが国では在宅緩和ケアは十分に普及しておらず、がん患者の生活の質向上を目指す支援方法を開発して、その効果を検証することが求められている。そこで、「がん対策のための戦略研究」において、研究課題のアウトカムと研究計画の概要を策定し、平成18年度から5年間の予定で実施した。

「がん対策のための戦略研究」の研究目的・概要

| | | |
|--------|--|---|
| 研究課題 | 乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験 (J-START) | 緩和ケアプログラムによる地域介入研究 (OPTIM) |
| 研究目的 | 超音波による乳がん検診の標準化を図った上で、40～49歳女性を対象としてマンモグラフィ検査に超音波検査を併用する検診と超音波検査を併用しない検診を実施して、2群間において、乳がん検診の精度と有効性を比較する。 | 地域単位の緩和ケアプログラムの整備により、地域のがん患者の緩和ケア利用数、死亡場所、患者・家族のQuality of Life (QOL) がどのように変化するのかについて評価することを目的とする。 |
| 政策目標 | 乳がん死亡率の減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・患者・遺族による苦痛緩和の質評価 ・緩和ケア利用数の増加 ・患者が希望する療養場所で死亡するがん患者数の増加 |
| 研究リーダー | 大内 憲明 (国立大学法人東北大学大学院医学系研究科腫瘍外科学分野 教授) | 江口 研二 (帝京大学医学部内科学講座 教授) |
| 研究実施団体 | 財団法人 日本対がん協会 | |

乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験(J-START)

研究目的

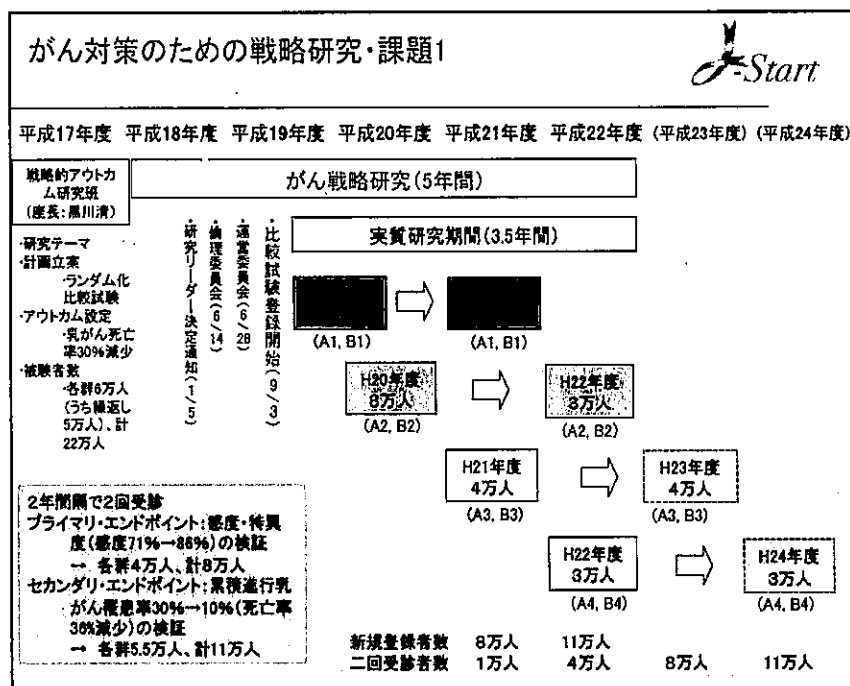
超音波による乳がん検診の標準化を図った上で、40～49歳女性を対象としてマンモグラフィ検査に超音波検査を併用する検診と超音波検査を併用しない検診を実施して、2群間において、乳がん検診の精度と有効性を比較する。

研究デザイン

40～49歳女性を対象とする乳がん検診に際して、マンモグラフィ検査に超音波検査を併用する群（介入群）と併用しない群（非介入群）を設定する。比較に際しては、個別ランダム化比較の他、研究参加団体を単位としたクラスターランダム化比較、非ランダム化比較試験を併用する。プライマリ・エンドポイントは、感度・特異度及び発見率。セカンダリ・エンドポイントは、追跡期間中の累積進行乳がん罹患率である。目標受診者数は、各群6万人、両群で12万人とする。

| | |
|--------|-------------------|
| 調査対象 | 40～49歳女性 |
| 主要評価項目 | 感度・特異度・発見率 |
| 副次評価項目 | 追跡期間中の累積進行乳がん罹患率 |
| 研究実施期間 | 登録期間2.5年、追跡期間4.5年 |

スケジュール



主な成果

登録開始が遅れ、研究評価時期が平成26年度以降に遅延となっている。

10万人規模の個別ランダム化比較を主体とした研究であり、乳がん予防の施策に大きく寄与すると考えられる。

緩和ケアプログラムによる地域介入研究(OPTIM)

研究目的

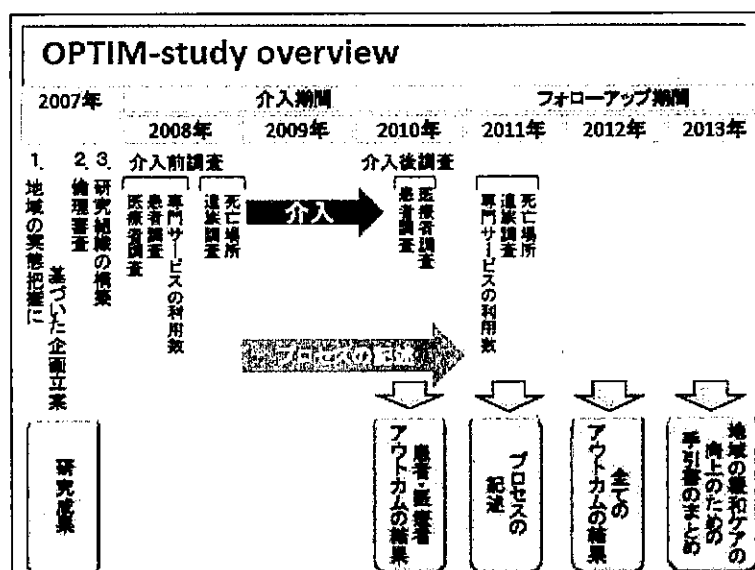
地域単位の緩和ケアプログラムの整備により、地域のがん患者の緩和ケア利用数、死亡場所、患者・家族の Quality of Life (QOL) がどのように変化するかについて評価することを目的とする。

研究デザイン

研究参加地域に、複合緩和ケアプログラムによる介入を実施し、介入前後で評価項目を測定する前後比較研究である。また参考対照として、介入を実施しない地域を設定する。介入プログラムは研究組織内のプログラム策定グループにより、先行研究、緩和ケアの現状分析、介入地域のニーズ調査等を踏まえ策定され、指名された地域介入実施者により実施される。主要評価項目は、患者による苦痛緩和の質評価、遺族による苦痛緩和の質評価、年間がん死亡者数で補正した専門緩和ケアサービスの利用数、死亡場所である。

| | |
|--------|--|
| 調査対象 | 介入地域に住民票を有する不特定のがん患者、家族、地域住民、介入地域の機関に属する医療・福祉従事者 |
| 主要評価項目 | 患者による苦痛緩和の質評価、遺族による苦痛緩和の質評価、専門緩和ケアサービスの利用数、死亡場所 |
| 副次評価項目 | 地域医療者の緩和ケアに関する困惑度・態度・知識、地域の緩和ケアの質指標 |
| 研究実施期間 | 介入前調査6ヶ月、介入期間3年、介入後調査2年 |

スケジュール



主な成果

登録開始が遅れ、研究評価時期が平成26年度以降に遅延となっている。

本研究の緩和ケアプログラムは、4つの地域特性に応じて実施されており、多くの地域の参考になり得ると考える。本研究で、緩和ケアプログラムの有効性が明らかになれば、地域における緩和ケア提供システムの確立、緩和ケアの均てん化に貢献するものと期待される。

エイズ予防のための戦略研究

背景と経緯

わが国における HIV 感染者・AIDS 患者は、1996 年以降持続的に増加し、2005 年 4 月の累積報告数は 1 万人を超えた。AIDS 患者の増加は、先進国で例外的であり、このことは HIV 検査が適切に普及していないことを示唆している。そこで、「エイズ予防のための戦略研究」において、研究課題のアウトカムと HIV 検査の促進に役立つ啓発普及戦略・広報戦略を計画立案し、平成 18 年度から 5 年間の予定で計画された。

「エイズ予防のための戦略研究」の研究目的・概要

| | | |
|--------|--|--|
| 研究課題 | 男性同性愛者(MSM)を対象とした HIV 新規感染者及び AIDS 発症者を減少させるための効果的な啓発普及戦略の開発 | 都市在住者を対象とした HIV 新規感染者及び AIDS 発症者を減少させるための効果的な広報戦略の開発 |
| 研究目的 | 男性同性愛者 (MSM) を対象とした HIV 検査受検及び受療行動促進のための啓発プログラム及び検査・相談体制の整備による HIV 検査件数増加・AIDS 発症数減少への効果を検証する。 | AIDS 発症者の多くが居住する都市の在住者を対象に集中的・多面的な広報戦略を開発することにより、HIV 抗体検査受検行動の促進と AIDS 発症率の低下に資する。 |
| 政策目標 | HIV 抗体検査受検者数を 2 倍に増加させ、AIDS 発症者数を 25%減少 | HIV 抗体検査受検者を 2 倍に増加させ、AIDS 発症者数を 25%減少 |
| 研究リーダー | 市川 誠一 (名古屋市立大学看護学部 教授) | 木原 正博 (京都大学大学院医学研究科 教授) |
| 研究実施団体 | 財団法人 エイズ予防財団 | |

男性同性愛者(MSM)を対象とした HIV 新規感染者及び AIDS 発症者を減少させるための効果的な啓発普及戦略の開発

研究目的

男性同性愛者 (MSM) を対象とした HIV 検査受検及び受療行動促進のための啓発プログラム及び検査・相談体制の整備による HIV 検査件数増加・AIDS 発症数減少への効果を検証する。

研究デザイン

男性同性愛者 (MSM) を対象とした HIV 検査受検及び受療行動促進のための啓発プログラム及び検査・相談体制の整備による HIV 検査件数増加・AIDS 発症数減少への効果を検証する。

| | |
|--------|---|
| 調査対象 | 首都圏（東京都、神奈川県、埼玉県、千葉県）、阪神圏（大阪府、兵庫県、京都府、奈良県）に在住する男性同性愛者 |
| 主要評価項目 | (1) 定点保健所および公的 HIV 抗体検査機関、定点 STD クリニック、定点医療機関で行われた男性同性愛者の HIV 抗体検査件数 (2) 男性同性愛者における HIV 診断時の AIDS 発症者数 |
| 副次評価項目 | (1) 男性同性愛者受検者のうち本研究で開発・普及した啓発・広報戦略に曝露された割合 (2) 男性同性愛者集団における HIV 抗体検査の生涯受検率と過去 1 年間の受検率 (3) 検査機関で陽性が判明した感染者への結果通知割合、医療機関受診割合 |
| 研究実施期間 | 研究期間 平成 18 年 11 月～平成 23 年 3 月 試験期間 平成 19 年 9 月～平成 22 年 12 月 |

主な成果

研究リーダーらには予防活動についての経験の蓄積があり、NGOなどを介した啓発プログラムの実施はほぼ計画通りに進捗が見られる点は評価に値する。しかしながら、受け皿となる保健所や医療機関における検査・相談体制の準備不足が研究の進捗遅延に繋がった。また、研究参加施設として公募の形態がとられていなかったこと、研究開始後も参加施設が増えて研究前後の比較に問題が生じる可能性があったこと、参加形態が必ずしも明確でないため協力体制が必ずしも十分でなかったこと等が問題点として指摘された。

都市在住者を対象とした HIV 新規感染者及び AIDS 発症者を減少させるための効果的な 広報戦略の開発

研究目的

AIDS 発症者の多くが居住する都市の在住者を対象に集中的・多面的な広報戦略を開発することにより、HIV 抗体検査受検行動の促進と AIDS 発症率の低下に資する。

研究デザイン

AIDS 発症者の多くが居住する都市の在住者を対象に集中的・多面的な広報戦略を開発することにより、HIV 抗体検査受検行動の促進と AIDS 発症率の低下に資する。

| | |
|--------|--|
| 調査対象 | 都市 在住一般市民 |
| 主要評価項目 | 介入地域及び比較地域における HIV 抗体検査件数及び AIDS 患者数 |
| 副次評価項目 | (1) 介入地域及び比較地域における性行動 (2) 保健所等における毎月の STD 検査件数 (3) 協力 STD 医療機関における毎月の STD 受診者数 (4) 介入地域及び比較地域における厚生労働省感染症発生動向調査による STD の月別定点報告数 |
| 研究実施期間 | 研究期間 2 年 3 ヶ月 |

主な成果

研究組織内部での十分な意思疎通を図ることに難渋した。さらに、当初の研究対象区域である首都圏ではなく、関西でフィージビリティ研究が実施されたが、首都圏での本研究に必要な検査体制などの確立が困難であることや、首都圏での研究に必要な予算が予想を上回ることが判明したため、当初の実施計画の履行が不可能となった。このような理由から、研究リーダーからも研究の中止の申し入れがなされた。

仮説の科学的妥当性の水準に照らして、より高いエビデンスレベルを求める仮説検証型の「研究」として取り組むか、それとも既に仮説検証が済まされた「事業」として取り組むかの峻別がなされる。当該研究領域における大規模臨床研究の経験が殆どなかったわが国において、本研究ではその区別があいまいになった部分が否めない。本研究の遂行で得られた経験は貴重である。

感覚器疾患戦略研究

背景と経緯

障害者自立支援法に基づく中途失明者等への社会参加の促進は喫緊の課題であると同時に高齢化に伴い感覚器障害が増加しており、適切な介入により障害者の増加を抑制し、QOLの向上を目指すことは極めて重要である。そこで、「感覚器疾患戦略研究」において、研究課題のアウトカムと研究計画の概要を策定し、平成19年度から5年間の予定で研究を実施している。

「感覚器疾患戦略研究」の研究目的・概要

| | | |
|--------|---|---|
| 研究課題 | 聴覚障害児の療育等により言語能力等の発達を確保する手法の研究 | 視覚障害の発生と重症化を予防する手法に関する研究 |
| 研究目的 | 聴覚障害児の日本語言語発達に影響を与える因子を明らかにし、発達を保障する手法を確立する。難聴の早期発見や、児の持つ認知的な偏り（発達障害等）が与える影響について、国際的なレベルのエビデンスを確立し、聴覚障害児に対しより良好な言語発達をもたらす方策の普及を目指す。 | 大規模な一般住民健診に基づく前向きコホート研究を行うことによってわが国の視覚障害および失明の主原因となっている加齢黄斑変性症、糖尿病網膜症、緑内障、網膜血管閉塞症などの眼科疾患の発症にかかわる危険因子、防御因子を包括的な健診成績の中より明らかにするとともに、疾患と環境要因との関係を系統的に解析し、種々のリスクに応じて改善を促すための基本原理を見いだし、より効果的・定量的な予防法を構築し、視覚障害の予防に結びつけることを目的とする。 |
| 政策目標 | 聴覚障害児の言語能力等の向上 | 視覚障害の発生と重症化の減少 |
| 研究リーダー | 福島 邦博 (岡山大学大学院耳鼻咽喉・頭頸部外科講師) | 石橋 達朗 (九州大学大学院医学研究院 眼科学分野教授) |
| 研究実施団体 | 財団法人 テクノエイド協会 | |

聴覚障害児の療育等により言語能力等の発達を確保する手法の研究

研究目的

聴覚障害児の日本語言語発達に影響を与える因子を明らかにし、発達を保障する手法を確立する。難聴の早期発見や、児の持つ認知的な偏り（発達障害等）が与える影響について、国際的なレベルのエビデンスを確立し、聴覚障害児に対しより良好な言語発達をもたらす方策の普及を目指す。

研究デザイン

症例対照研究において、新生児聴覚スクリーニング実施による難聴早期発見の日本語言語発達への寄与について検証し、発達障害を合併する聴覚障害児の出現頻度を観察する。これらの検討を通して言語発達に関わる因子を探索的に明らかにし、介入研究の設計に反映させる。

介入研究により、難聴に合併する日本語言語発達の遅れについて、個人の認知障害などの特性に配慮した訓練介入を実施することの有効性を明らかにする。その後、言語発達評価法の確立として、(1) 語用・談話機能評価法、(2) 日本語文法習得力検査法、(3) 学習言語評価法、について、それぞれ検査手法の確立と標準化を実施する。

| | |
|--------|--|
| 調査対象 | 聴覚障害児 |
| 主要評価項目 | 受容語彙 (PVT-R) 表出語彙 (WFT) および受容・表出構文能力 (STA) の標準得点の平均値 |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none">■ 語彙の理解力■ 語彙の産生力■ 統語の理解力■ 語用的能力■ 主観的変化 |
| 研究実施期間 | 症例対照研究期間 平成 20 年～21 年 介入研究期間 平成 21 年～23 年 |

主な成果

登録開始が遅れ、研究評価時期が平成 26 年度以降に遅延となっている。

当初の計画遅延に対しては、研究実施体制に臨床疫学の専門家を配置して体制を強化した上で、現実的な介入研究計画（介入方法やサンプルサイズの見直し、介入プログラム手順書等の整備）の検討が行われたことや、介入妥当性を検証するためのプレ介入研究が追加されたことにより、戦略研究の期間内で実現可能な研究内容とスケジュールに改善された。

視覚障害の発生と重症化を予防する手法に関する研究

研究目的

大規模な一般住民健診に基づく前向きコホート研究を行うことによってわが国の視覚障害および失明の主原因となっている加齢黄斑変性症、糖尿病網膜症、緑内障、網膜血管閉塞症などの眼科疾患の発症にかかわる危険因子、防御因子を包括的な健診成績の中より明らかにするとともに、疾患と環境要因との関係を系統的に解析し、種々のリスクに応じて改善を促すための基本原理を見だし、より効果的・定量的な予防法を構築し、視覚障害の予防に結びつけることを目的とする。

研究デザイン

地域住民を対象として、眼科的情報・眼科以外の医学情報・受診状況と治療内容・生活状況と生活習慣などを集積して、それらが眼疾患の発生と重症化に及ぼす影響を解明し、それらを予防するうえで有効と思われる介入方法を検討する。そのため、すでに過去に眼科的状況について調査した地域において実施する。

続いて眼科的状況（視力・視野・眼圧・眼底所見など）の重症化予防を主要評価項目として介入研究を行う。その際は、眼科以外の医学的状態（血圧など）や生活習慣（禁煙など）に対する介入、眼科治療コンプライアンスの改善、かかりつけ医との連携強化といったことを主な介入手段とする。

| | |
|--------|--|
| 調査対象 | 視覚障害患者 |
| 主要評価項目 | 視力障害をきたす主な眼科疾患（糖尿病網膜症、加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症、動脈硬化性網膜症、黄斑上膜、近視など）の有病率、種々の全身疾患や生活習慣（高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満、栄養、運動、飲酒、喫煙などの生活習慣、環境要因）との関連およびその危険因子、防御因子。 |
| 副次評価項目 | ・眼科疾患有病率の時代的変遷 ・医療機関受療率の時代的変遷 ・視覚障害と身体活動、QOLの時代的変遷 |
| 研究実施期間 | 【観察研究】平成19年～平成21年 【コホート内症例対照研究】平成21年～平成23年 |

主な成果

久山町における観察研究の結果、加齢黄斑変性症の発症には喫煙が大きく関わっており、喫煙による人口寄与危険度は67%にもおよぶことが明らかとなった。また、自然経過による片眼から両眼への発症率は2年間で20%と推定され、禁煙による発症予防効果および進行予防効果が示唆される結果が得られた。

一方で、中間評価の時点で介入研究に関する十分な研究計画や見通しを得ることができなかつたため、戦略研究としての取り組みは中止と評価された。戦略研究が目指す研究の規模と水準を担保できる研究体制の構築の重要性が再認識された。

腎疾患重症化予防のための戦略研究

背景と経緯

末期腎不全に対し血液透析療法を導入される患者は年間3万人を超え、増加傾向を維持している。血液透析にかかる医療費は国民医療費の5%と大きな比率を占めており、血液透析の新規導入患者を減少させる取組が必要である。そこで、「腎疾患重症化予防のための戦略研究」において、研究課題のアウトカムと研究計画の概要を策定し、平成19年度から5年間の予定で実施している。

「腎疾患重症化予防のための戦略研究」の研究目的・概要

| | |
|--------|--|
| 研究課題 | かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する慢性腎臓病患者の重症化予防のための診療システムの有用性を検討する研究(FROM-J) |
| 研究目的 | 地域における慢性腎臓病（CKD）の啓発活動や、かかりつけ医における腎機能検査、尿蛋白検査の再評価により、CKD患者の診断・受療の向上を目指す。その上で、かかりつけ医に通院するCKD患者へ受診促進支援、栄養指導、生活習慣改善指導の介入を行うことで、新規透析導入患者の減少につながる医療施策を見出すことを目的とする。 |
| 政策目標 | 5年後の透析導入患者を予測される導入患者数から15%減少させる。 |
| 研究リーダー | 山縣 邦弘 (筑波大学大学院人間総合科学研究科腎臓病態医学 教授) |
| 研究実施団体 | 筑波大学 |

かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の協力を促進する 慢性腎臓病患者の重症化予防のための 診療システムの有用性を検討する研究(FROM-J)

研究目的

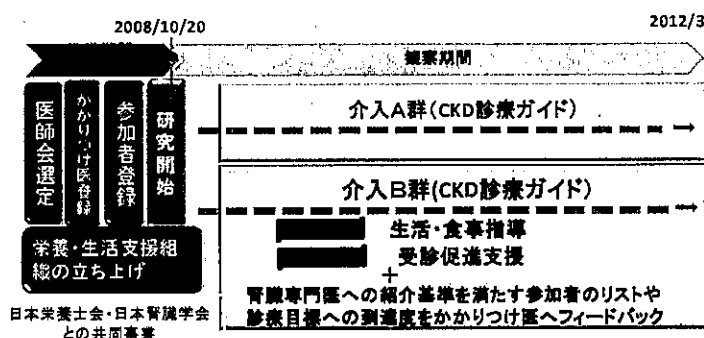
地域における慢性腎臓病（CKD）の啓発活動や、かかりつけ医における腎機能検査、尿蛋白検査の再評価により、CKD患者の診断・受療の向上を目指す。その上で、かかりつけ医に通院するCKD患者へ受診促進支援、栄養指導、生活習慣改善指導の介入を行うことで、新規透析導入患者の減少につながる医療施策を見出すことを目的とする。

研究デザイン

かかりつけ医あるいは非腎臓専門医に通院中の40歳以上75歳未満のCKD患者を対象として、各地区ブロックでランダムに介入A群と介入B群に割り付ける。介入A群にはCKD診療ガイドに従った診療を継続、介入B群にはCKD診療ガイドに従った診療を継続した上で、受診促進支援、栄養療法指導、生活指導の介入を行う。介入A群と介入B群を比較し、かかりつけ医におけるCKD患者の受診継続率、かかりつけ医と腎臓専門医の連携達成率、CKDステージ進行率について介入による効果の差を検証する。

| | |
|--------|---|
| 調査対象 | かかりつけ医あるいは非腎臓専門医に通院中の40歳以上75歳未満のCKD患者 |
| 主要評価項目 | 受診継続率、かかりつけ医/非腎臓専門医と腎臓専門医の連携達成率、CKDのステージ進行率 |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> ・CKD診療目標の実施率 ・血清クレアチニン値の2倍化到達数、eGFR50%低下到達数 ・血圧の管理目標達成率 ・新規透析導入患者数の年次推移 ・尿蛋白50%減少達成率 ・心血管系イベントの発生率 |
| 研究実施期間 | 【準備期間・登録期間】平成19年～平成20年 【介入期間】平成20年～平成23年 |

スケジュール



主な成果

登録開始が遅れ、研究評価時期が平成26年度以降に遅延となっている。15の幹事施設、49の医師会（全国の医師会の7%に相当）、361名の管理栄養士が本研究に参加することで、大型臨床研究への理解促進、ノウハウの蓄積による臨床研究の発展、研究者の育成が期待される。

2章 戦略研究の組織と運営の実際

1. 戦略研究で求められる研究組織の全体像

「糖尿病予防の戦略研究」が企画された当時は、わが国における大規模臨床研究の経験・ノウハウが蓄積されておらず、第1章で示した枠組みよりも複雑な姿からスタートした。その後の経験を踏まえて、戦略研究の成功において特に重要度の高い組織が何であるのかが明らかになった。

適切な研究組織は、研究の課題により異なるものの、質の高い介入研究を遂行する上で、研究の主催・企画サイドと研究の実施サイドの間でコンセンサスの形成が見られている。それが、図7に示す「『戦略研究』を支える組織の全体像」である。研究遂行にかかる組織の中では「戦略研究プロジェクト推進室」（以下、推進室）が極めて重要な役割を果たし、推進室を早い段階で充実させることが研究成否のカギとなる。

2. 研究実施団体

A) 研究を統括する推進室の役割

戦略研究の公募に際しては、完成された研究実施計画書が示され、その遂行者が研究グループとして選考される。選考された研究グループにおいて推進室を構成する研究者は、研究実施計画書に記載された通りに研究を遂行すべく、研究支援体制を整備し、運営委員会、中央倫理委員会、効果・安全性検討委員会等の開催と事務局業務、厚生労働省所管課との調整、実際の研究実施を想定した予算案の立案等を行う。

推進室には、研究事業企画調整を担う研究者（Program Director）を置き、これを室長とする。複数の研究課題を併行して遂行する場合には、室長の下に研究課題ごとに1名以上の研究事業推進を担う研究者（Program Officer）を置く。

各課題担当のProgram Officerは、研究実施計画書の改定作業、中央倫理委員会等の委員会への申請作業、研究リーダーの予算申請・執行、各種研究実施支援組織との折衝等に際して、研究リーダーと推進室との連絡およびこれに関する研究リーダーへの支援業務を担当する。Program Officerの職務は、戦略研究の目的の一つである若手研究者の育成のための on the job training の場でもある。

推進室には、倫理委員会の事務局担当者、生物統計・医療疫学・臨床研究に関する専門家等さまざまな分野の専門家が必要である。さらに、適正な人数の事務担当者を配置する必要がある。

B) 適切な委員会組織の設置

研究実施団体は、戦略研究に係る以下の委員会に関する規程の作成及び設置・運営を行う。①～③の委員会は特に重要であり、大半の大規模臨床研究の遂行に際して必須となる。

①運営委員会：

運営委員会は、研究実施体制の整備等、戦略研究の業務全般について審議する。各委員会における審査・評価結果は、運営委員会に報告される。

②中央倫理委員会：

中央倫理委員会は、研究実施団体の長の諮問機関として設置され、研究計画書の科学性および倫理性を審査し、当該研究の継続の承認、または変更・中止の勧告を行う。

また、研究課題で集積されたデータの二次利用に関する倫理審査を行い、その審査結果をデータが採取された実施機関に設置された倫理委員会に提供する等、集積された研究データの管理に関する倫理審査を行う。審査内容は、研究リーダー及び研究班員が所属する各研究実施機関（以下、「実施機関」という。）に設置された倫理委員会に提供される。また、効果・安全性審査委員会、進捗管理委員会、実施機関に設置された倫理委員会等から報告された倫理・安全性に関する情報及びそれに基づき変更された研究計画書の妥当性についても審査を行う。なお、実施機関に倫理委員会が無い場合は、実施機関の長の要請に基づき、中央倫理委員会が実施機関の研究参加基準への適合性を審査し、参加申請のあった機関の長に対し審査結果を通知しなければならない。

③効果・安全性検討委員会：

効果・安全性検討委員会は、研究実施団体の要請により、実施された研究についての効果の検討や研究実施期間中に生じた有害事象に関する研究との因果関係の有無を審査する。別途効果判定にかかる委員会を設置する場合には、安全性検討のみを責務とし、同一のミッションを異なる委員会に委ねてはならない。

④進捗管理委員会：

進捗管理委員会は、対象となる被験者の参加基準への適合性の確認、対象者の適切な割付、有害事象の報告、プロトコルからの逸脱に関する報告等が適切に行われ、研究が安全かつ適切に実施されていることを定期的に審査する。また、データの入力等研究結果の受領、確認及び登録等の研究の進捗状況を定期的に審査する。

⑤研究評価委員会：

研究評価委員会は、実施された研究について、年度毎に研究成果及び翌年度への研究継続の可否等の評価を行う。

各委員会の委員は、当該研究分野の専門家（学術委員）、当該研究分野の専門家以外の有識者及び厚生労働省関係部局に所属する行政官（行政委員）から構成される。運営委員会は、学術委員、行政委員、主任研究者の指名する委員から構成される。運営委員会以外の委員は、当該研究分野の専門家、当該研究分野の専門家以外の有識者から構成される。運営委員会、中央倫理委員会、効果・安全性検討委員会の委員は、当該研究に応募すること（研究班員として応募することを含む）はできない。運営委員会は必要な委員会を設置することができる。研究班員および研究実施支援組織の選考に当たっては、運営小委員会を課題毎に設置し、あらかじめ規則を定めた上でその評価を行わせる。運営小委員会は運営委員を委員長とし、委員には研究リーダーを含む。実効性のある評価を行うため、研究班員への応募者を含む当該研究分野の専門家を委員とするが、委員は利害関係のある者あるいは研究実施支援組織の評価には加わらないこととし、評価の公正性と透明性を確保することが求められる。



戦略研究の経験者からのメッセージ ④ 「大規模臨床研究の遂行に必要な委員会とは」

<糖尿病予防のための戦略研究における事例>

「糖尿病予防のための戦略研究」の開始に際しては、「戦略研究実施要項」が厚生労働省によって定められ、研究のために設置する次の5つの委員会が指定されていた(①運営委員会、②中央倫理委員会、③評価委員会、④進捗管理委員会、⑤効果・安全性検討委員会)。ここでは詳細な説明は省略するが、各委員会の役割はその名称から通常想定される役割が、同要綱において規定されていた。

同要綱の趣旨を踏まえて委員会規程を整備し、実際にこれらの委員会を設置して運営を開始してみると、評価委員会と効果安全性検討委員会の役割がまず問題となった。糖尿病予防のための戦略研究では、パイロット研究を合わせると4つの大規模研究が実施されたが、いずれもPROBE試験の形式をとっており、研究終了前に群を明らかにしたデータを見ることができるのは評価委員会だけで、それも、事前に設定した中間解析の結果について評価する場合に限られていた(ただし、不測の事態に際して研究の継続可否の判断が迫られた場合に群をオープンにした結果で検討することも後に追加された)。すなわち、効果安全性検討委員会は、設置当初は介入の「効果」と「安全性」を検討する委員会であったが、実際には「効果」を検討できず、名称から「効果」を削除して「安全性評価委員会」等とすべきであった。さらに、「安全性」の評価においては群を明らかにした死亡症例の発生状況の評価も重要であるが、糖尿病予防のための戦略研究の1つ、J-DOIT3では、主要評価項目である複合エンドポイントに総死亡を含めていた。そのため、「安全性」の評価において重要な死亡症例の発生状況の評価を、当該委員会で行うべきではないという判断に至った。以上の問題は、評価委員会と効果安全性検討委員会を別個に設置したこと起因するものであった。

また、研究後期においては、進捗管理、安全性評価、(必要な場合には)中間解析の結果評価、定期的倫理審査が委員会の主たる役割となるが、これらは個別の委員会で行われるため、運営委員会は他の委員会の審議結果の報告を受けるだけの形となった。研究全体についての統括を行う第三者で構成された運営委員会は重要な組織であるが、上記の役割のいずれか、例えば、進捗管理の役割を担って頂き、委員会の数を節約してもよかったと思われる。

なお、委員会の委員は、戦略研究推進室に所属する各分野(糖尿病診療、臨床研究又は生物統計)を専門とする研究者が直接に知る人物か、臨床研究に関連する委員会の経験を有して既に委員として定評のある人物を中心に選定を行った。糖尿病予防のための戦略研究の委員会委員は、非常によい委員構成であったと考えている。

<提言・解決策>

一般に、委員会の設置に際しては、まず、委員会の数は重要なポイントとなる。委員会は、原則的には第三者の専門家や有識者がメンバーになるため、その設置や運営に当たっては十分な配慮が必要となり、研究事務局側には少なくないエフォートが要求される。したがって、どのような委員会が研究に必要であるか、また、役割分担は合理的であるかを事前に十分検討し、不要な委員会や十分に機能しない委員会を設置しないことが重要である。研究の規模にもよるが、「戦略研究実施要綱」に記載されていた委員会のうち、①と④をまとめて全体のとりまとめと進捗管理を担当する運営委員会、③と⑤の委員会をまとめて効果と安全性の評価を行う効果安全性評価委員会、そして②の倫理委員会という3委員会構成にすることは1つの方法であろう。倫理委員会以外の①、③、④、⑤をまとめて1つの委員会としてもよいだろうし、研究者の所属施設からの協力が得られるならば、研究用の倫理委員会は設置せずに施設の倫理委員会に審査を依頼してもよいだろう。なお、中間解析のように、研究の途中で群を明らかにしたデータを検討する委員会は、そのような検討をクローズドセッションで行うことに注意する必要がある。クローズドセッション

には研究グループのメンバーが参加できないことは当然であるが、推進室のスタッフのうち、研究グループとの議論等を通じて研究計画に影響を与える者、すなわち、推進室の中心的なメンバーも参加できないので、委員会事務局業務に支障を来さないように体制を整えておく必要がある。

委員会の委員の選定についても十分な検討が必要である。関連分野の専門家や有識者に委員就任を依頼することは原則であるが、専門分野で大きな実績を挙げていても、また、世間的に有識者とされていても、委員としての適格性を有することは別の事象である。専門的な知識や広範な見識以前に、論理的な議論ができること、議論を取りまとめてベターな結論に到達しようという姿勢を有することは最低限必要なことであるが、これらは、直接その人を知る人からの情報を頼りにするしかないであろう。最も重要なのは委員長の人選であるが、これは同様の委員会において、可能であれば委員長か副委員長を務めていて、既に定評のある人から選定することが勧められる。



戦略研究の経験者からのメッセージ ⑤ 「多施設共同研究における IRB の設置」

<糖尿病戦略研究における事例>

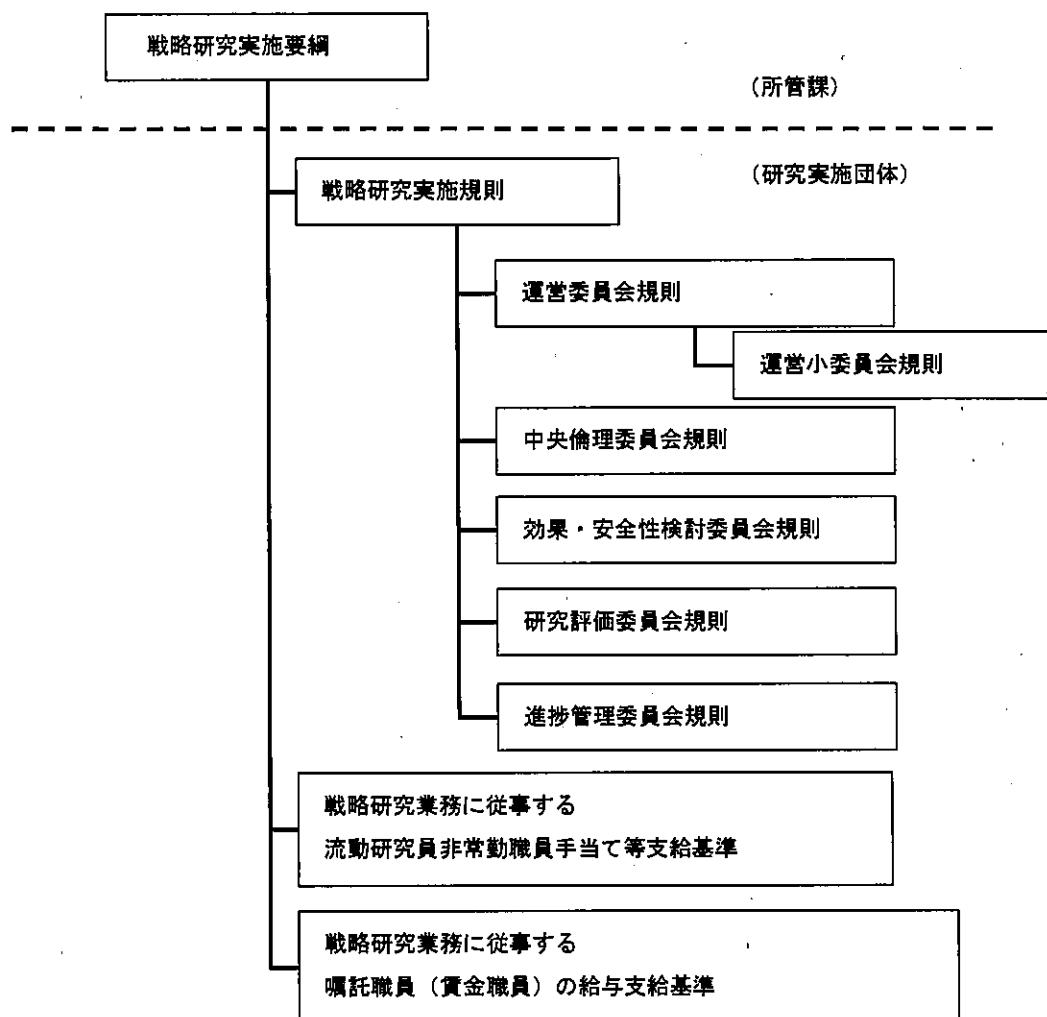
多施設共同研究の倫理審査では、研究の倫理性、科学的合理性のみならず、個々の研究機関などでの実施体制が評価されなければならない。糖尿病戦略研究 J-DOIT2 では地区医師会所属のかかりつけ医が研究に参加するため、かかりつけ医の適性が審査される必要があったが、中央倫理委員会において、100人以上のかかりつけ医の審査を個別に実施することは困難であった。このため、適性を評価するための判断基準に関して予め委員会で承認を得、これに適合するかかりつけ医を事務局で確認した。

<提言・解決策>

中央倫理委員会の活用は、倫理審査の効率化のために重要である。戦略研究で設置される倫理委員会はこのような中央倫理委員会のモデルとなり得るものであり、多様な研究機関からの審査依頼に対応できる手順の整備が求められる。2014年3月現在見直し中の新しい倫理指針では、中央倫理委員会の設置も視野にいれて検討されている。その中でも、研究の実施体制について十分配慮するよう求められる。

C) 関係規則の整備

研究実施団体は、運営委員会をはじめとする各種委員会と戦略研究プロジェクト推進室を置いてその事業を実施するにあたり、厚生労働省の示す「戦略研究実施要綱」に従って、少なくとも以下の図に示すような規則を定めなければならない。また、推進室の業務は戦略研究実施規則で規定される。



<図 12> 研究実施団体が整備すべき規則の一例

※ 糖尿病予防のための戦略研究では、研究遂行途中で「効果・安全性検討委員会」を「安全性評価委員会」に、また「研究評価委員会」は「試験評価委員会」に改名・改組されている。前者の改組理由は、効果を評価する委員会が別途設置されていたことによる。

3. 研究支援組織

A) 研究支援組織の業務

研究支援組織に求められる業務は、個々の医療機関内で行われる臨床研究と異なり、通常の医療機関に見られる既存の組織と独立して、新たに研究支援の体制を整備することが必要となる。研究実施団体は、研究支援組織と契約し、その費用を負担する。研究支援組織に委託する一般的な業務内容の例を以下に示す。

- 症例報告書の作成
- 業務手順書の作成
- データ収集システム構築
- データマネジメントセンターの運営

- 研究会の開催
- イベント判定委員会の資料作成
- Local 倫理委員会対応
- モニター業務
- CRC 教育および派遣業務
- 統計処理データベースの作成 等

これらの業務は一括して委託することを原則とする。その理由は、各業務間の連絡に齟齬を来さないためである。特に、これらの中で大きな比重を占める CRC 業務（データ入力側）とデータマネジメントセンター業務（データ入力システム作成および処理側）に関しては、データ入力側とデータ入力システム作成および処理側を一体化することにより、効率を上げ、同時に両者の間に発生するトラブルを回避することが重要である。業務を複数の業者が受託することは否定しないが（Joint Venture 式）、複数業者に委託した場合には、代表する業者がそれら業者間の調整に責任を負うことが肝要である。なお、委託先には、研究支援組織に対して、全体の運営 およびそれぞれの業務に関する標準業務手順書を提出することを課し、その業務内容を確認することを忘れてはならない。

B) データマネジメントセンターの重要性

研究班員が行う研究データの入力を Web から行う場合、データマネジメントセンターは調査票（CRF）の作成から関与する必要がある。データマネジメントセンターは、入力されたデータをデータマネージャーが確認し、研究データを集積する。特に、コンピューターで定型的なエラーチェックが困難な文字情報等に関しては、データマネージャーがその内容に直接目を通すことで確認せねばならない。

また、データマネジメントセンターでは、モニターから送られるモニタリングデータおよび効果安全性委員会で審議される有害事象データをもとにモニタリングレポートを作成し、そのデータを進捗管理委員会および研究リーダーに提出すると同時に、それらのデータも蓄積する。進捗管理委員会および研究リーダーは、モニタリングレポートをもとに、必要に応じて参加研究班員への勧告やプロトコルの改定を行う。また、進捗管理委員会はデータマネジメントセンターの運営に問題がある場合には、データマネジメントセンターと協議もしくは同センターへ指導し、運営委員会に報告する。中間解析を行う研究では、データマネジメントセンターが中間解析を行うためのデータを準備し、研究実施団体の指名する独立統計家に提供する。独立統計家は、このデータをもとに中間解析を行い、その結果を、第三者統計家を含む試験評価委員会に提出し、同委員会では研究の継続に関する審議を行う。

集積されたデータは、クリーンアップされたロックされた後、統計解析データベースが作成される。これまでの過程で集積されたデータのうち、研究者の主観に基づくデータ（画像データ等を含む）に関してはイベント評価委員会においてイベントの確認を行う必要がある。作成された統計解析データベースは、研究グループ統計家に送られ統計解析が実施される。

推進室は、このようなデータマネジメントセンターの業務について、あらかじめ標準業務手順書を作成させ、見積りとの整合性をとると共に、適切に実施されることを確認し、併せて全体を監督する必要がある。また研究リーダーは、研究班員から提出される有害事象に関する情報を研究実施団体に提出する。研究実施団体は推進室に命じて、必要に応じてそれぞれの委員会を開催する。

ロックされたデータが保存・公開され、必要なデータは研究者の求めに応じて提供されることが、将来的に求められる姿である。その際には、今後の議論と法整備を経て以下の点を解決する必要がある。

① 国民の財産である研究データの保存・公開・提供に関する諸般の管理を行う第三者機関を設置することができるか？厚生労働省がこうした整備を主導し、データ管理のプラットフォーム組織を統括するような対応は可能であるか？

② さまざまな戦略研究のデータが共通のフォーマットで蓄積・公開されることはデータの利活用の観点で重要な対応であるが、どのようにして共通のフォーマットを作成すべきか？

③ データの公開・提供に当たっては、医療機関・個人情報に連結不可能な形式で公開する必要がある。戦略研究に相当する大規模臨床研究のデータの公開・提供・2次利用等に関わる倫理問題について、倫理的な問題をどう解決できるか？



戦略研究の経験者からのメッセージ ⑥ 「データセンターに求められる役割」

日本でがん臨床試験を除いて恒常的な研究グループならびにデータセンターはこれまで無かった。治験を扱うCROは存在したが、必ずしも治験と同じ労力が求められるものでもない。しかしながら、データの品質保証や信頼性という観点からも研究者やスポンサーと中立的なデータセンターの役割は大きい。

そもそも臨床研究の経験がない、あるいは治験に参加した施設で治験分担医師としての経験程度では施設以外でどのような組織がどのように動いているのか判らない。また、論文には独立データモニタリング委員会など組織名が記されることもあるが、データセンターやデータマネージャーなどは謝辞に出てくることはあるかもしれないが、具体的な業務の内容まで推察することは不可能である。

戦略研究で企業あるいはNPOを研究支援組織として選択する際には、実際に何をしてくれるか？が重要となる。これはアウトソーシングの一般論でもあるが、自ら何をすれば良いのか知っている場合には、それを代行してくれる業者が実際に期待通りのことを実施しているのか確認することは困難ではない。特に標準作業手順書(Standard Operating Procedure: SOP)があれば、個別に残された書類から実施状況が確認できる。一方で、自らは何をすれば良いのか？知らないまま業務依頼をした場合には、実質的にコントロールが不能になる恐れがある。

当然ながら、金額も大きな問題である。それでは、「研究支援」というだけの名目の見積りに数千万円の差がある場合に、一概に最安値の研究支援施設を選ぶことが最善の結果を保証してくれるであろうか？“安かろう悪かろう”では困るし、施設との契約も含めて、各施設でのすべての原資料閲覧まで含めたGCP完全準拠の治験なみの設定では高価になり過ぎる。データマネジメントの本質を捉えたデータセンターなら治験に比べれば費用は安くなるはずである。したがって、研究者サイドが研究支援業務の内容に通じていればいるほど研究支援組織の評価は確実になる。例えば、最近のインターネットを通じたデータ収集は、主に画面を通じてデータセンターとやり取りをする。そのため、綺麗な画面を提示されるとデータセンターの能力が優れているような印象を持ってしまったりもできない。しかし、画面の設計よりデータベースの設計や、さらにデータのチェックが重要なのは言うまでもない。さらに、適切なタイミングで検査や入力をリマインドする仕組みがあればプロトコルへの準拠度が増す。また、データセンターは途中の経過として解析結果を研究者に示すことはタブーとなることがある一方で、進捗状況、プロトコルの遵守状況など当初の予定との乖離がないかの確認などの業務をタイムリーに実施する。大規模臨床試験ほど大量のデータを定期的に扱うため効率も求められよう。そのような業務の

理解するためにも医療機関から美的に見えることより、戦略研究でどのような業務を行うのか？についてどのような SOP を用意するのかを提示させたほうが、研究者や実施団体と研究支援施設との3者間で共通の理解のベースができて望ましい。具体的な手順の妥当性まで議論できなくても、どのようなサービスを提供してくれるのか？は理解できよう。

C) 戦略研究における CRC 業務

多施設が参加する大規模臨床研究では、臨床研究コーディネーター（CRC ; Clinical Research Coordinator）が重要な役割を担うことは従来から指摘されてきた。「戦略研究」においても、CRC の体制を整備することは研究の成否を左右する大きな課題となる。そこで「戦略研究」として多施設共同大規模臨床研究を実施する場合の現実的な CRC 配置についての1例を概説する。

研究支援組織に属する Central CRC として、経験豊富な CRC3 名～5 名を流動研究員等の立場で雇用する。また、研究班員はそれぞれの所属する医療機関で看護師資格・薬剤師資格等を持つ者を Local CRC として研究費（賃金）で雇用する。この場合の Local CRC については CRC の経験は特に求める必要は無い。Local CRC は、Central CRC の指導のもとで、症例のスクリーニングや登録、データ入力等の CRC 業務を遂行する。Central CRC は、複数の医療機関を巡回しながら、Local CRC の業務を確認し、問題の解決を支援する。同時に、Central CRC は、各研究班員の研究実施進捗状況およびプロトコルの遵守状況を確認し、データマネジメントセンターに報告する。研究実施団体は、研究実施支援組織に対しこれら CRC 業務の標準業務手順書の作成を求め、その業務内容を確認する。さらに研究リーダーおよび研究班員から、Central CRC の業務状況を聴取し、これを監督する。

戦略研究における研究モニタリングには、①研究グループ（研究遂行者）内で実施される、現場の研究遂行の妥当性・適格性を評価するための研究モニタリングと、②戦略研究企画・調査専門検討会（主催・企画者）が実施する、戦略研究に求められる要件の遵守確認と研究遂行支援のための研究モニタリングがある。この両者が目指す目的とプロセスには多くの重複が見られるが、前者が内部評価的要素を持ち、後者が外部評価的要素を持つものとして区別される。

内部評価としての前者のモニタリングでは、主にプロトコルの遵守度、および有害事象の有無をモニタリングする必要がある、これは進捗管理と共に科学性と倫理性の確保に繋がる重要なプロセスである。Central CRC の業務等もモニタリングの対象となり、推進室や研究事務局のスタッフがモニタリングを実施する。

しばしば課題となるのは、CRC の人材養成・確保 と CRC の経費の問題である。

①CRC の人材養成・確保について：

CRC の人材確保 理想的には、CRC は研究を行う医療機関に所属することが望ましい。しかしながら、現在のところ治験以外の臨床研究に従事する CRC を持つ医療機関は極めて稀である。つまり、CRC の業務に精通する人材も殆どないものと考えられる。独立して CRC 業務を実施できるまでには少なくとも1～2年の教育研修期間を要する。従って、研究実施団体がこのような人材を確保し、各研究に従事させることも検討されるべきであるが、現在の状況では人材の確保が困難である。

このような状況の中で研究を成功させるための現実的な解決策は、治験の経験が豊富な SMO（Site Management Organization）に所属する治験 CRC を Central CRC として雇用し、臨床研究の経験のない Local CRC を教育・支援させる方法が挙げられる。

② CRC の経費について：

もう1つの大きな課題として、その経費の問題がある。SMO の活用では治験を支援するために雇用した CRC を業務に当たらせることになるため、治験と同程度の高

額の経費が発生する。一方、研究費には限りがあるため、臨床研究を実施する多くの場合はCRC経費を切り詰めることになりがちである。その結果、CRCはSMOの他の治験業務の合間に、臨床研究の支援をすることとなり、十分な成果が挙げられないこともあり得る。実際に、CRC経費を切り詰めた結果、中止に追い込まれた研究も存在する。従って、Central CRCとしては、たとえ少人数であっても研究期間の間当該研究に専従するCRCを十分な費用を支払って雇用すべきである。



戦略研究の経験者からのメッセージ ⑦ 「臨床研究におけるモニタリングと監査」

研究の信頼性確保のためには、研究が実施計画書や各種規制に従って遂行される必要があり、モニタリングや監査はこの点を確認するために実施されるものである。ICH-GCPにおけるモニタリングの定義を確認しておきたい。

ICH-GCP での定義

モニタリング Monitoring

治験の進行状況を調査し、治験が治験実施計画書、標準業務手順書（SOP）、GCP及び適用される規制要件に従って実施、記録及び報告されていることを保証する行為。

監査 Audit

評価の対象となった治験に係わる業務の実施、データの記録、解析、その正確な報告が、治験実施計画書、治験依頼者の標準業務手順書、GCP及び適用される規制要件に従って行われたか否かを確定するため治験に係わる業務及び文書を体系的かつ独立に検証すること。

モニタリングは品質管理、監査は品質保証とされることもある。監査はモニタリングとは独立に実施され、モニタリングも監査の対象となる。

データの正確性の確認のためには原資料との照合（Source Data (and/or Document) Verification: SDV）が必要となるためモニタリングは施設を訪問して行う（オンサイトモニタリング）のが原則であるが、例外的な状況では施設を訪問しないで実施するセントラルモニタリングも認められている。

臨床研究においてはモニタリングや監査についての規則はない。そのため「糖尿病予防のための戦略研究」においては、当初はセントラルモニタリングのみで、それもデータマネジメントの範囲内でSDVは実施しない予定であった。しかし糖尿病予防のための戦略研究では、その課題3でデータの改竄・捏造が疑われる事例が発生したため、課題3では施設を訪問しての実地調査を実施することとなった。当初準備していなかったにもかかわらず急遽実施することとなったため、治験におけるモニタリングや監査とは大きく様相が異なった。当初は施設を訪問してのモニタリングや監査を実施する予定ではなかったため費用の準備がなかった。従って、推進部や研究事務局にはモニタリングや監査の経験のあるものがいなかったにもかかわらず、外部の機関に委託することはできなかった。また、施設間の相互訪問による調査も検討したが、そのための人員を出すことについて各施設からの協力が得られず（経験を積むためにも調査にあたる人はある程度継続的に本業務に携わる必要があり、そのために余計に敬遠されたとも考えられる）、実現できなかった。このため、一部の調査に参加施設の若手医師が参加した例はあったものの、基本的には財団推進部が各施設を訪問して調査するという形式になった。しかし財団の研究者として若手医師がいたため若手研究者の参加は得られた。

治験でのモニタリングや監査の経験者がいなかったことや、若手研究者の教育ということも考慮して、実際の調査は違反やミスが発見よりは各施設での研究の実施状況を実地に見るということに重点をおいて実施した。具体的には、研究実施の適切性については、最新の研究計画書に従って実施されているか、各書類特に倫理委員会の承認記録や同意書が適切に保存されているか、等について確認した。またデータの信頼性については、各施設の被験者から数名を事前を選び、登録の適格性、重篤な有害事象、エンドポイント、について原資料と照合して確認した。また各施設での研究の実施状況を実地に見る、という観点から施設の担当者との情報交換の時間を設けるように配慮した。

実際にやってみた感想であるが、事前に訪問しての調査を計画していなかったことや施設によっては被験者から改めて原資料閲覧の許可を得てもらう必要があったにもかかわらず、協力的な施設が大半であった。また各施設での実施状況を実地に見たり、施設の声を直接聞いたりしたことはそれなりに有意義であった。

現状では臨床研究のゴールは論文化であると考えられるが、その際に研究実施の適切さやデータの信頼性などについてはほぼ不問である。また実施の方法による部分もあるが、モニタリングや監査に要する費用は決して少なくなく、特に規制もない現状では臨床研究においてモニタリングや監査を実施することはまれであろう。

モニタリングや監査は、研究の信頼性確保にとって重要であることはいままでもない。特に戦略研究のような政策に反映させることを目的とした研究ではその信頼性は大きな問題となろう。戦略研究においては、その性格からしても依頼者に相当するのは厚生労働省（国）と考えられる。治験におけるモニタリングや監査が依頼者の責務であることやその費用が少なくないことを考え合わせると、モニタリングや監査を研究者に任せるのではなく厚生労働省（国）が実施する体制を作ることも選択肢の1つとして考えるべきであろう。



戦略研究の経験者からのメッセージ ⑧

「私にとっての戦略研究」～若手研究者の感想(その1)～

<推進室の業務を経験して>

参加施設と密なコミュニケーションを取ることは有意義だったと感じます。施設によって体制がまちまちで、熱心な施設もあれば、いい加減な施設もあること、大学には気がつかないような問題が生じていることがあるといった点を実感できたのは良かったと思います。

臨床試験の現場を肌で感じられることは、実現可能性などを考える上でも参考になりました。



戦略研究の経験者からのメッセージ ⑨

「私にとっての戦略研究」～若手研究者の感想(その2)～

2012年4月より糖尿病予防の戦略研究における推進室の流動研究員として、試験実施施設に赴き、監査に同席させていただいた。

J-DOIT3 といえば、日本で行われている糖尿病の多施設臨床試験としてはまれにみる規模の大きさで、医師7年目の若手医師の自分が、「監査する側」に回っていいようなものとは思えず、最初はついていくばかりだったことを覚えている。しかし、毎回丁寧に監査の際に見るべきポイントや特に外せない点などを教えていただいたことで、少しずつコツをつかんでいったように思う。

勉強は教えてもらう時よりも教える側に回った時に理解が深まるというが、監査もそれと同じだと感じた。臨床研究を行うにあたり、第3者からデータの捏造などの疑いを受けないために、何を保管しておくこと、どのように整理しておくことが重要か。自分が調査する方に回ると、それが手に取るようになる。

信頼性の高い施設は、同意書などの保管がとても丁寧だ。必要な情報が順番にきれいにファイリングされ、日付やサインにも抜けが少ない。保存義務のない古いレントゲンや心電図であっても、イベントに関わる時期のデータなど、後から再確認が必要になる可能性のあるものはきちんと保管されている。簡単に言えば、信頼性の低い施設はその逆である。

また、データ管理の精度を高めるためには、責任医師の意識だけではなく、施設助手やCRCの存在が極めて重要であることが分かった。長期にわたり試験に関わっているCRCのいる施設と、CRCが頻繁に入れ替わっている施設ではデータ管理に明らかな差があり、長期にわたって同一人物に試験を担ってもらうことが、このような多施設臨床試験の実施に当たっては極めて重要であることを認識した。

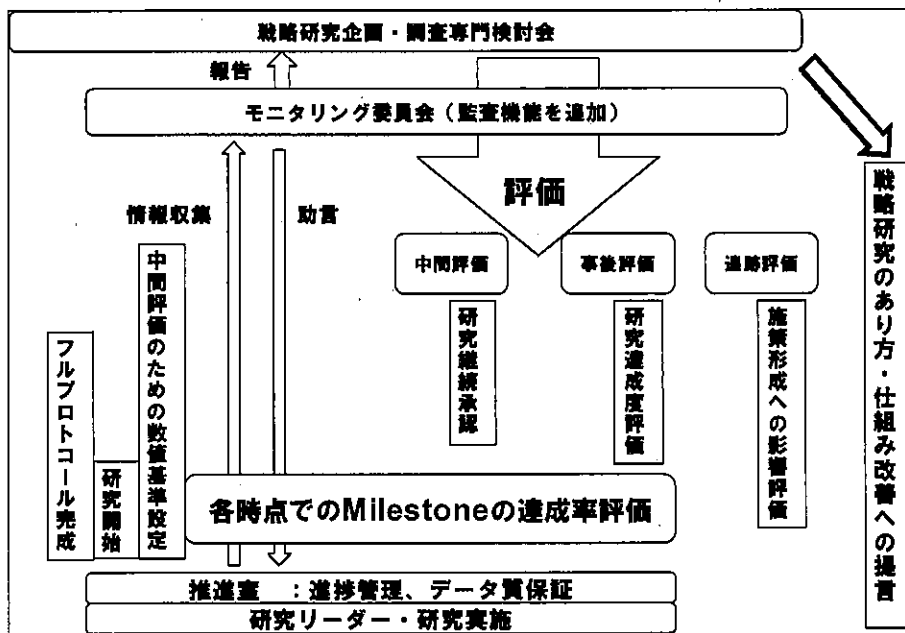
現在、J-DOIT3試験における監査はほぼ終了しており、私は別途大学院のテーマとして、数十例の無作為臨床試験に携わっているが、その際にデータ管理をするにあたって、今回の監査の経験が非常に役に立ち、また当院のCRC教育にも役立っている。

D) 研究モニタリングと外部評価

前項において、内部評価的要素を持つモニタリングと外部評価的要素を持つモニタリングについてコメントしたが、ここでは、後者の戦略研究企画・調査専門検討会（主催・企画者）が実施する研究モニタリングについて解説する（図13）。戦略研究は、主催・企画者である厚生労働省および戦略研究企画・調査専門検討会と研究者の協働作業で遂行される特徴を有しているが、戦略研究企画・調査専門検討会による研究モニタリングが、この協働を担保し確実なものにしている。

① モニタリングの目的と方法

- モニタリングを実施する主な目的は「プロジェクトの問題点共有と改善策の検討」「プロジェクトの質保証と評価のための情報収集」である。
- 戦略研究企画・調査専門検討会の中にモニタリング委員会を設置し、モニタリング調査員と事務局が中心となりモニタリングの会議を開催する。
- モニタリングの評価は戦略研究企画・調査専門検討会で実施する。研究計画に対する進捗状況や前年度のモニタリングにおける指摘事項を踏まえた対応状況、その他の進捗に関する情報を踏まえて、評価を行う。
- 戦略研究では、各研究課題に対して毎年「モニタリング」を実施する。
- また節目に当たる研究3年度、研究5年度にそれぞれ「中間評価」、「事後評価」を実施する。さらに、研究終了後に「追跡評価」を実施する。
- 評価については、戦略研究企画・調査専門検討会が厚生科学課長に報告し、評価結果は厚生科学審議会科学技術部会に報告される。



<図 13> 戦略研究における外部評価の仕組み

② モニタリングの流れ

モニタリングでの指摘事項は、戦略研究企画・調査専門検討会から厚生科学課長に意見書として提出され、その内容は、厚生科学課から所管課を通じて研究代表者（研究リーダー）に伝達される。研究代表者（研究リーダー）は、研究グループにおいて検討のうえ指摘事項を改善し、改善した結果を戦略研究企画・調査専門検討会に報告しなければならない（図 14）。

③ モニタリングにおける確認・評価事項

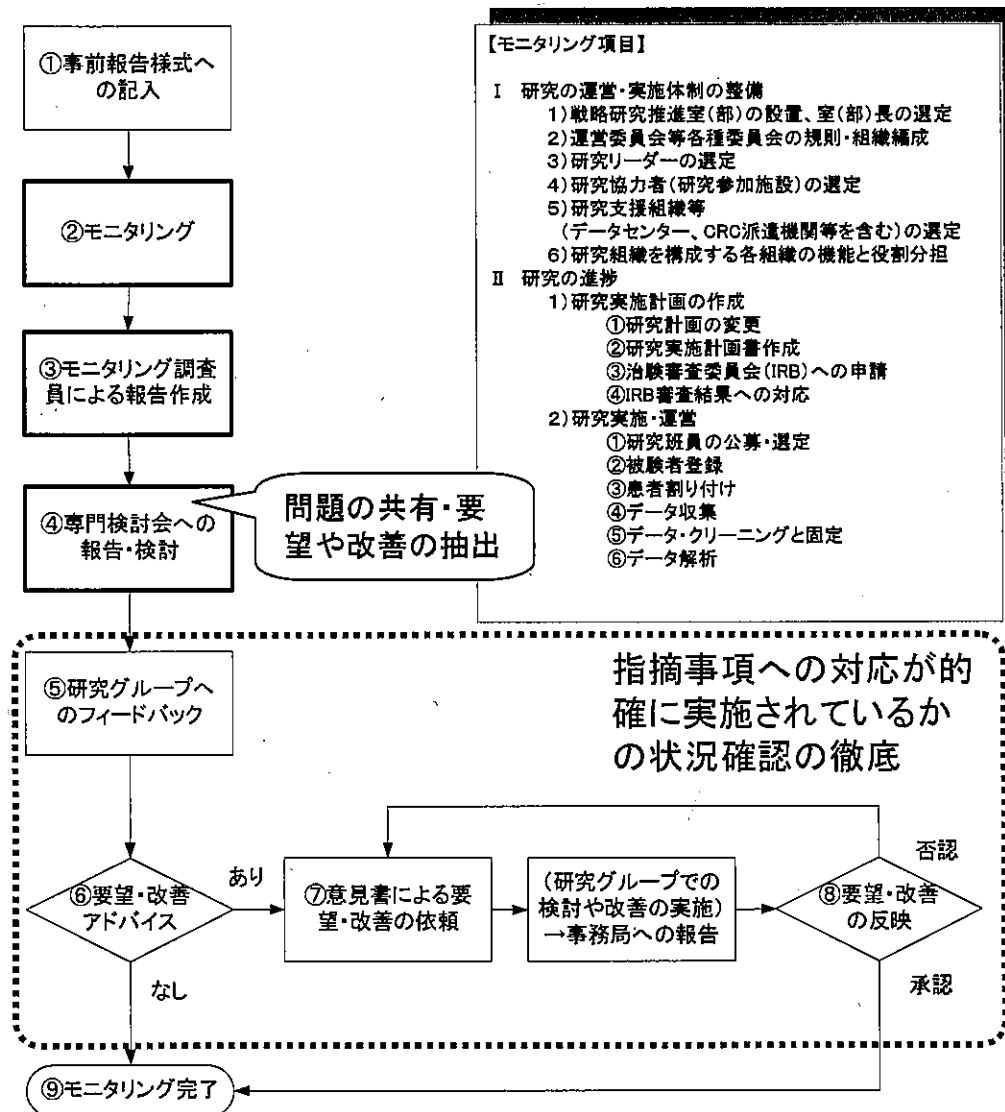
モニタリングでは以下のような観点で聞き取りを実施し、要点を取りまとめる。

- 研究開始段階（初年度～2年度の課題）
 1. 計画面：研究計画の変更の有無・必要性、倫理審査委員会での審査状況など
 2. 体制面：研究班員、研究協力者（研究参加施設）の公募・選定の状況、研究体制構築における問題点等
 3. 費用面：今後の予算計画の見通しの妥当性等
- 研究遂行段階（3年度以降）

当該年度の計画と実績の確認
（研究面、運営面、体制面、成果発表等）
- 研究終了段階（最終年度）

研究終了後の研究結果の取扱方針等

戦略研究の在り方に関する意見、要望（研究面、運営面、体制面、費用面、所管課との関係）も聞き取り、戦略研究の仕組みやあり方の参考とする。



<図 14> 戦略研究企画・調査専門検討会によるモニタリングの流れ

④ 通常のモニタリングと中間評価・事後評価・追跡評価の区別

戦略研究企画・調査専門検討会によるモニタリングと同検討会による中間評価・事後評価・追跡評価は、実施者が同一であるがそれぞれ異なる目的を持つものである。

通常のモニタリングでは、研究遂行の進展と質の向上に資するために、研究遂行におけるあらゆる障害についてモニタリングの場で情報共有することが求められる。中間評価・事後評価・追跡評価は、その後の研究遂行が適切であるかについての判断材料として活用される。中間評価・事後評価・追跡評価のインタビューの際には、事前にその旨が研究グループに対して明確に伝えられる。また、通常のモニタリングにおいて共有されている問題点は、その問題点が具体的にどう改善されているかに重点を置いて評価されるため、通常のモニタリングにおける情報共有が評価の低下に繋がることはない。一方で、通常モニタリングにおいて報告されていない重要な問題点が、中間評価等の際に明らかになった場合には、その後の研究

継続の可否を審議する理由となり得る。

中間評価・事後評価・追跡評価それぞれの目的と評価の主たる観点は以下の通りである。

1) 中間評価

- 中間評価は戦略研究を開始してから3年度に、戦略研究企画・調査専門検討会が各研究グループに対して行うものであり、その評価結果は科学技術部会に報告される。
- 評価指標として「A：十分な研究成果が期待でき、優先的に取り組む必要がある。」「B：一定の研究成果が期待でき、継続して取り組む必要がある。」「C：今後の見通しに問題があり、中止を含めた研究計画の見直しが必要である。」の3段階がある。評価がCの場合には研究が終了または中止となることがある。
- 中間評価では、以下の観点で評価を実施する。
 - ① 研究の進捗状況・達成度
 - 当初の計画どおり研究が進行しているか。
 - ② 研究計画の妥当性
 - 計画の進捗状況等から判断して、研究計画は妥当か。
 - 今後計画を進めていく上での問題はないか。問題がある場合、どのように対応すべきか。
 - ③ 研究継続能力
 - 研究実施体制、研究者の能力、施設の整備等から、研究を継続することが可能と判断できるか。
 - 研究実施団体、研究リーダー、研究支援組織等の構成及び研究実施体制に変更が必要な場合は、どのように変更すべきか。
 - ④ 研究目的の実現可能性
 - ⑤ 研究期間の妥当性
 - ⑥ 研究経費の妥当性
 - ⑦ 厚生労働行政への期待される貢献
 - ⑧ 今後の大型臨床研究全般への期待される貢献

2) 事後評価

- 事後評価は戦略研究が終了した翌年度に、戦略研究企画・調査専門検討会が各研究グループに対して行うものであり、その評価結果は科学技術部会に報告される。
- 事後評価では、以下の観点で評価を実施する。
 - ① 研究の達成状況・成果
 - ② 研究成果の意義
 - ③ 研究成果の発展性
 - ④ 研究内容の効率性

3) 追跡評価

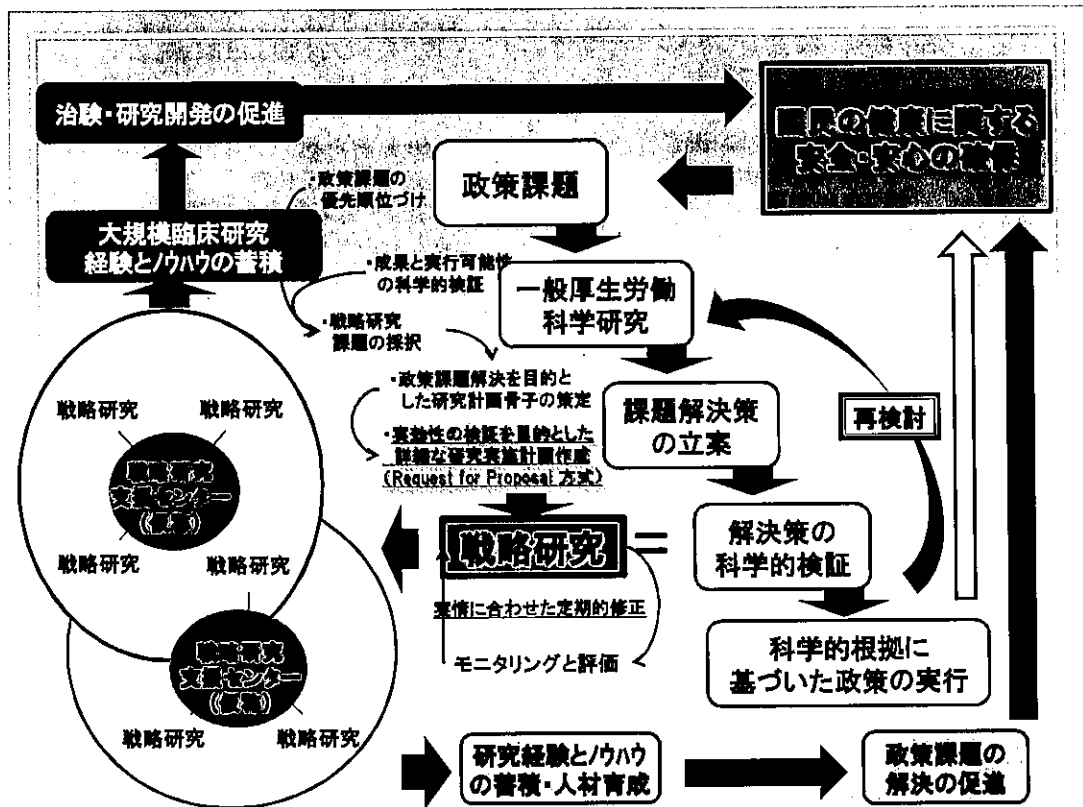
- 戦略研究における追跡評価は、5年間の戦略研究の成果とその波及効果等を把握するために実施する。
- 追跡評価では、厚生労働科学研究における追跡評価の位置づけを踏まえ、①当該研究の効果・波及効果、②社会への説明、③政策・施策形成への活用の3つの視点での情報収集・整理を行い評価する。

E) 研究支援組織の将来像

研究課題や規模等により求められる研究支援組織は異なるが、一方で共通するノウハウやスキルも多く見られる。そして、戦略研究が遂行される分野ごとに、その関係者を中心として人を対象とした大規模臨床研究を適切に遂行するためのリテラシーが蓄積されてきた。これは、戦略研究の担う重要なミッションの1つである「質の高い臨床研究を遂行するための人材の育成」の観点では大きな成果と言える。

図15では、厚生労働科学研究における課題設定の一般的な流れの中で、戦略研究がどのような位置付けにあるかを示している。戦略研究では、一般の臨床研究と比して高いエビデンスレベルを追及する研究の遂行を通じて得られたノウハウや人材が、当該領域の研究の質向上に繋がっていくことが期待されるとともに、他の研究領域における研究の質向上にも寄与することが望まれている。過去の戦略研究でも、先行する研究を通じて得られたノウハウが分野を越えて伝達されてきた。

今後は、こうした研究遂行上のノウハウや人材を「戦略研究支援センター（仮称）」としての機能を有するような組織に集約することで、一層多くの学術領域でくまなく活用されることが期待されている。こうした組織を国が独立した形で新設すべきか、比較的臨床研究のリテラシーが集積されている大学や研究所内に設置すべきか、等についての具体的な議論は現時点では十分ではなく、今後、臨床研究の支援や人材育成に関する関係者・学識経験者を中心に議論が深められることが期待される。



<図15> 戦略研究を通じて得られたノウハウの蓄積と研究支援組織の将来像

4. 研究者の役割と機能

A) 研究リーダーの役割

公募課題の解決に繋がる研究実施を確実にするため、戦略研究では研究実施計画書（フルプロトコール）の質を高める支援に十分な時間を注いできた。公募課題により手順とスケジュールに若干の違いが見られるが、概ね半年から1年の時間をかけて、公募により採択された研究者グループが下記の留意点を満たす形で研究実施計画書を作成する。

研究実施計画書作成に関する留意点

研究実施計画書(フル・プロトコール)は、以下の3点が担保される内容であることが求められる。

1. 当該研究領域に精通した研究者以外に、**生物統計・臨床疫学の専門家が参画する研究体制を確保。**
2. **「戦略研究企画・調査専門検討会」の委員及び厚生科学課、所管課の指導・助言のもとに推進。**
3. **限られた大学の研究者だけではなく、「All Japan」の体制を基本とする。**

- 「戦略研究企画・調査専門検討会」の委員
- 厚生科学課
- 所管課

➡

採択された研究者

- 当該研究領域研究者
- 生物統計・臨床疫学の専門家
(“All Japan”の体制を目指す)

<図 16> 戦略研究の研究実施計画書作成に関する留意点

その後、研究実施計画書を作成した研究者もしくは研究グループを含めて、別途研究の遂行者（研究リーダーおよび研究班員）が公募される。研究実施計画書の作成者と研究遂行者は、必ずしも同一研究者とは限らない。

研究の遂行者が公募される時点で、研究実施計画書とともに個別業務の標準業務手順書の詳細が準備されているが、実際の研究遂行のフィールドやセッティングに合わせた修正作業を、研究リーダーが主導する必要がある。

研究の実施に向けて研究リーダーは研究チームの中に「推進室」を設置する。「推進室」の構成員は、大規模臨床研究に関する一定の経験を有し、課題となる臨床分野に関しても豊富な経験を有する研究者を中心メンバーにする必要がある。また、研究登録や各種委員会の開催準備等、研究推進全般を統括できる専従スタッフを雇用せねばならない。

研究班員として、大規模臨床研究の十分な経験を有する「研究グループ統計家」を決めることも求められる。

B) 研究班員の役割

研究の課題や内容により、研究班員に求められる役割は異なるが、全ての研究班員は当該研究の趣旨・プロトコルを十分に理解した上で、臨床研究実施に関するリテラシーを有していることが不可欠である。

一般の厚生労働科学研究では、時に分担研究者や研究協力者の立場となる研究班員が主たる課題の研究と独立して、個々の関心事の解決に関連した研究実施も見られるが、戦略研究ではこのような研究班員ごとの分担はない。

複数の医療機関を統括する地域を代表する研究班員であれば、地域内の研究参加施設ごとの研究実施計画書の遵守度を高める統括業務が求められ、複数の医療職が参画する介入プロトコルであれば、職種間の連携と十分な意思疎通に寄与する取り組みが求められる。

3章 質の高い臨床研究のモデルケースとしての戦略研究とその将来像

1. 臨床研究に携わる人材の育成

1990年代までは、わが国で人を対象とした質の高い大規模臨床研究の遂行や支援を経験することが出来なかったことから、当該領域の人材は極端に不足している現実がある。

こうした中、戦略研究では研究の実施や支援に何らかの形で関わることで、全ての研究者にとって、質の高い臨床研究遂行に求められるリテラシーを高めることが期待されてきた。そして、先行して戦略研究が実施された分野では学会全体の臨床研究の水準向上が見られ、研究実施に直接かかわった研究者はそれぞれ On the job training (OJT) の形で経験を高めることに繋がった。

一方で、若手研究者が戦略研究のような大規模臨床研究の推進に OJT として従事した場合、論文の筆頭著者としての業績は得られず、将来研究者として歩んでいくことを希望する若手研究者の将来を具体的にどのように支援すべきか、という課題も残っている。



戦略研究の経験者からのメッセージ ⑩ 「多施設共同臨床研究に参画する経験」

<糖尿病予防のための戦略研究における事例>

通常の研究では研究者の下に研究事務局を設置して諸種の事務業務を行っていることが多いと思われるが、戦略研究においては研究者・研究グループとは独立した形で推進室を設置し、推進室が研究全体の事務局業務を行う体制としている。糖尿病予防のための戦略研究の推進室は、医師5名（糖尿病領域3名、他領域2名。臨床試験の経験者は3名で、他の2名も疫学データの解析経験は有していた。専任は3名。）、生物統計専門家1名、事務スタッフ3名でスタートした。会計、契約業務等においては、研究実施団体である国際協力医学研究振興財団の事務職員による協力も受けた。糖尿病予防のための戦略研究では3つの大規模臨床試験を同時に行うこととなっていたため、推進室の規模は他の戦略研究に比べて大きいと思われる。

糖尿病予防のための戦略研究の推進室スタッフのうち、1名は治験及び臨床介入試験のデザイン・実施・解析の経験が豊富で、研究の細部にわたって陣頭指揮をとることができた。1名は、大学の治験管理室の起ち上げを行っており、臨床介入試験における組織管理や研究業務に関する契約事務の経験があった。別の2名は、多数の臨床研究に関与しており、データ解析に通暁する他、研究の委員会業務の経験が豊富であった。研究初期は、これらの4名の経験者によって推進室業務は牽引された。他の推進室スタッフは、推進室での業務経験を経るうちに、次第に自立的に業務を行えるようになった。このように、日常的に経験者の指導を受けられる状態においては、大規模臨床研究の未経験者も、通常業務については数ヶ月程度でこなせるようになった印象であるが、突発的に発生する事案については、適宜、経験者に対応を相談する必要があった。

突発的に発生する事案とは、例えば、研究で実施する介入の安全性に疑念を呈する他研究の報告を受けたり、研究結果に影響を与えうるような国の制度変更等、さまざまなことが考えられるが、このような、諸種の状況変化や突発的なトラブルにも推進室は対処していく必要がある。糖尿病予防のための戦略研究のうち、J-DOIT3では強力な血糖コントロールを含めた複合的な介入の効果を検証する研究であるが、強力な血糖コントロールを行う群で死亡や心血管イベントの増加が認められた臨床研究 ACCORD の結果が J-DOIT3 の研究途中で公表され、J-DOIT3 の継続の是非を検討する必要が生じた。この際には、ACCORD の公表データを研究グループが詳細に検討すると同時に、J-DOIT3 への新規の被験者登録を一時中止し、状況を試験評価委員会に報告した上で、事前には計画されていなかった群を明らかにした緊急解析の手順を取り決めた。緊急解析の結果は試験評価委員会で審議され、その結果、J-DOIT3 は継続されることとなった。

＜提言・解決策＞

推進室の業務は、研究組織の管理、他組織との業務協力、委員会運営、参加医療機関への指示・連絡・協力体制維持、研究のプロジェクトマネジメント、研究デザインの継続的な見直しと研究グループとの継続的な協議、研究データの管理、データ解析業務の管理等からなる。これらの業務について、実務の手順を具体的に思い描くことができ、また、何らかのトラブルが発生した場合に、どのような手順で解決していくべきであるのかを理解している必要がある。

そのため、研究の実働部隊の陣頭指揮を取ることになる推進室業務の担い手は、大規模臨床研究の経験者でないと難しいであろう。これまでに、診療または基礎研究のみに従事してきた医師又は研究者だけで戦略研究の推進室業務をいきなり担うことは、多くの困難が伴い、研究そのものが頓挫する可能性すらあるため勧められない。十分に管理された大規模研究において、研究実務の管理部門あるいはその近辺で一定の経験を積んだ者が推進室業務を担い、かつ大規模研究の管理に通曉した者にコンサルトできる体制であることが強く望まれる。特に、研究の初期は推進室が研究の実施体制を構築する時期であり、業務量が多くかつ時間的制限が厳しいため、経験者がリーダーシップを発揮して推進室を牽引していくことが望ましい。

小規模な臨床研究の経験者については、大規模臨床研究特有の実務を経験できていないことが多いと思われるが、十分に管理された臨床研究であれば、例えそれが小規模であっても、臨床研究について一定の勤が働くようになってきていることもありえる。ただし、推進室スタッフの臨床研究経験者が小規模臨床研究のみの経験である場合には、十分に管理された大規模臨床研究に通曉した者に容易にコンサルトできる体制を整えておくべきである。

長期にわたり、多数の人間が関与する大規模臨床研究においては、諸種の状況変化や突発的なトラブルの発生が少なくない頻度で発生する。こういった場合には、類似の状況の経験があればその経験を頼りに対処することになるが、事前に発生が想定されている場合には、対応手順書を予め作成しておくことも可能である。当該事案への対応経験がなく、対応手順書も作成されていない場合には、研究の各組織の体制、役割を十分に認識した上で、多くの場合は迅速に検討して、適切な対応を取らなければならないが、この際には経験者へのコンサルトが強く勧められる。

推進室業務のうち、他組織との業務協力というのは、例えば、〇〇市医師会、日本〇〇士会、〇〇株式会社健康管理組合などとの業務協力がある。こういった組織と業務協力関係を築いて行くに当たって特段のコツというものはないと思われるが、一般のビジネスと同様な方法で業務協力を進めていくべきであろう。相手組織の活動目的や現在の関心事等を踏まえて適切な方法で連絡を取り、理解が容易な資料を作成して説明し、協力関係を築いていく訳である。医師や研究者は一般のビジネス経験がない場合が多く、その点は注意が必要かもしれない。医師会とのやり取りについては、推進室側の担当者は医師である方がおそらくスムーズに話が進められると思われる。なお、アポイントの取り方、名刺交換の方法等、基本的なビジネスマナーを身に付けておくべきことは言うまでもない。契約書を交わす必要がある場合は、研究業務の契約経験者や組織の契約担当者等の協力が必要である。

2. 臨床研究に求められる説明責任

昨今の科学研究や治験を取り巻く事件を踏まえて、社会が医学研究に求める公正・適切の水準は極めて高くなっている。不正行為を働かないことは言うまでもないが、臨床研究と疫学研究に関する国際ルールをよく知り、遵守することが重要である。

臨床研究の開始段階では、「臨床研究登録」に関する国際声明（医学雑誌編集者国際委員会声明、オタワ声明等）を理解し、これらに従うことが求められる。ランダム化比較試験では、CONSORT 声明およびその関連声明を理解し、遵守せねばならない。ランダム化比較試験以外では、診断精度に関連する研究であれば STARD 声明、行動的介入・公衆衛生的介入を評価した非ランダム化研究では TREND 声明、疫学における観察研究であれば STROBE 声明、など関連する国際標準となっている指針に従うことは、全ての戦略研究に求められることである。

また、研究倫理に関する配慮も重要である。“misconduct”の意味する範疇には、研究の申請、実行、審査、あるいは研究結果の報告などの諸側面における捏造や改竄が含まれる。従って、科学

研究費補助金の審査段階において、研究の実施可能性を実際よりも過剰に申告し、実際に採択された後にその実施可能性を担保できないような事例は、misconductと判断されても仕方がない時代を迎えている。

臨床研究と治験では、求められる枠組みが異なる。しかしながら、治験を通じて学んでいる精度を高める取り組みや安全性に関する考え方等の多くは、臨床研究の現場でも同様に求められ、その精神には共通する部分が少なくない。従って、GCPの精神・理念を十分理解することは、適切に大規模臨床研究を遂行する上で不可欠と言える。



戦略研究の経験者からのメッセージ ①

「臨床研究に求められるGCPの理念 ～GCPにどこまで近づけるか?～」

戦略研究は治験ではない。しかし、臨床試験を進める上でICH（日米EU医薬品規制調和国際会議）のガイドラインのうち、Efficacy有効性のガイドラインにはかなり関係し、その理解は重要である。以下のサイトを見て欲しい。

<http://www.pmda.go.jp/ich/efficacy.htm>

戦略研究で行う介入研究はICH E8における治療的使用に相当する。それに止まらず、ICHのEfficacyは有効性と言いつつ安全性も含めた臨床情報全般に及ぶもので、E2C、E2D、などは市販後の安全情報に関するものも関係する。糖尿病戦略研究のうちJ-DOIT3では、海外の試験において強化療法による死亡リスクの懸念が指摘された。また、試験開始後に承認間もない新薬DPP-4が使われ出すなど、既存の試験以外の安全性情報だけでは試験を安全に実施する体制が不十分という状況であった。

さらに、製薬企業が公表している安全性情報は、製薬企業と殆ど同じタイミングで把握する必要もあり、骨折、がんのリスク（これも何年もかけて発癌が起きるので3～4年で群間差が出るのは発癌ではなく癌の成長を促進させるか？あるいは癌を顕在化させて見つけ易くなったのか？）も議論が分かれることもあり、絶えずデータを基にした議論が必要である。

このような状況で個別の有害事象について、症状、重症度、転帰、プロトコール治療との関連を担当医から報告させる仕組みは必須であり、さらにそれをレビューする医学的な専門家も当然必要であった。それら、どのような情報を集めて、どのような観点からレビューし、さらに集計したデータを誰が把握して試験が安全に遂行できることの責任を持つのか？について必要なエッセンスはE8だけではなく特にE2B、E2Cを参考にした。

E1、E2E、E4（試験の目的による）、E6（省令GCPよりアカデミックにはICHのほうが良いかもしれない）、E7やE11（目的による）、E15以降は不要かもしれないが、個別に運営団体は検討すべきである。

さらに戦略研究は治験とは違うものの、治験でないはないことを理由にGCP適応下の介入試験をしていないのはICHの3極で日本だけである。ICHとエッセンスは共通のはずで、どこが同じように適応でき、どこが違うのか、あるいは読み替えたか？は個別に研究実施団体あるいは研究者自身が判断する必要がある。

一方で、治験では病院から連絡不能になった患者あるいは院外で起きた情報収集を実施上の困難さ（個人情報保護法の壁のせい）から、諦めてしまう。しかし、がん、脳卒中、心筋梗塞、自殺など死亡に関する一番の関心事（イベント）の多くは参加施設以外の場所で発生する。戦略研究でも同様に諦めれば、国民の三大死因に加えて自殺についてきちんと治療や政策の妥当性評価が情報不足で不十分であるだけでなく、国として健康保険の枠組みの中で保険点数が適正であることの説明責任を放棄していることにもなりかねない。

ところが、これらのイベントの有無の確認が重要であることは自明であるが、脳卒中や心筋梗塞が起きると通院が極端に困難になる。他院に搬送されることも、リハビリでいくつもの病院を転院することもある。これでは、通院できないほど重症な患者を追跡しないという深刻なバイアスが生

じてしまう。そのため、住民基本台帳へのアクセス、死亡個票へのアクセスなど行政的な手続きについて研究者が知ることが求められる。この点はICHとはまったく違う国内の事情によるものである。さらに、死亡個票は保健所で厚生労働省の管轄で、死亡診断書に関する情報は法務省と窓口が判りにくい。たらい回しにされる危険性がある。そのためにも、経験やノウハウを纏めておくのは重要と考える。

上記の説明を多くの臨床医ならご理解頂けると考える。しかしながら、臨床論文からではそのような実施上の背景なぞ一般の臨床医には知る由もない。また、日本の臨床家の多くが方法論について教育が不足していることが知られていない。これでは、研究テーマを持っていたとしても、科学性を担保しながら社会的に受け入れられる臨床研究を適切に実施する責任を研究者に負わせるには無理がある。適切にサポートできる体制が必要である理由がここにある。

3. 質の高い臨床研究のモデルケースとしての戦略研究

戦略研究が創設されてから早10年を迎える。現在遂行中のものを含めて、7領域13課題において戦略研究として大規模臨床研究が実施されてきた。これらの領域ではいずれも、戦略研究で求められる高い水準の大規模臨床研究の経験を有しておらず、この戦略研究が、質の高い臨床研究のモデルケースとなった。その企画立案・研究者の選考・研究実施支援・モニタリングと評価・結果の発表等の全てのプロセスで、概ね当該領域の基幹学会と連携したプロジェクトとなり、これが領域全体の臨床研究のリテラシー向上に繋がっている。

臨床研究の質向上においては、臨床研究を取り巻く社会情勢の変化を知り、学術的観点からの知識を身につけることが求められるのは言うまでもない。しかし、何よりも重要なのは、研究を企画し、遂行し、支援し、評価するプロセスへ実際に参加することにある。机上の学習では見えてこない知恵とノウハウが沢山ある。

科学研究の遂行には一定の研究費が必要である。そして研究費には、それぞれ行政的・学術的な目的がある。戦略研究が厚生労働科学研究の1つであることを十分理解し、その行政的・学術的な役割に合致した企画・公募・採択・実施・評価を細やかに行ってきたのが、この10年の歩みであった。評価においては、従来の科学研究費の扱いではない厳格さをもって実施し、当初目指した水準に到達していない場合には途中年度で中止に至ったものもある。こうした研究は、仮説検証という1点に照らせば失敗かも知れないが、臨床研究の質向上を目指し、公的研究費の適正使用を実践するという意味では、極めて建設的かつ挑戦的な取り組みであった。そして、これらプロセスを通じて研究者・行政官の双方が多くのことを学び取ることができた。

この戦略研究が、わが国における臨床研究の質向上に向けた歩みにおいて、これからも良き道標となることを心から願ってやまない。

戦略研究ガイドブック

— 厚生労働科学研究としての戦略研究の仕組みと10年の歩み —

平成26年3月31日 発行

編集者：厚生労働科学研究における戦略研究の課題抽出と追跡評価に関する研究班