

日本学会議第7部報告

**我が国における臨床疫学研究推進
のための基盤整備について**

平成16年5月20日

日本学会議第7部

この報告は、第18期及び第19期日本学術会議循環器学研究連絡委員会並びに第7部会において審議した結果をとりまとめ、発表するものである。

第18期日本学術会議 第7部会々員

部長	遠藤 實（埼玉医科大学副学長）
副部長	鴨下重彦（賛育会病院院長）
幹事	内田安信（東京医科大学名誉教授）
幹事	橋本嘉幸（共立薬科大学理事長）
会員	青野敏博（徳島大学学長）
	赤沼安夫（朝日生命糖尿病研究所所長）
	浅野茂隆（東京大学医科学研究所先端医療研究センター教授）
	渥美和彦（東京大学名誉教授）
	安樂泰宏（帝京科学大学理工学部バイオサイエンス学科教授）
	折茂 肇（健康科学大学学長）
	金子敏郎（千葉大学名誉教授）
	黒川 清（東海大学総合医学研究所長）
	黒川高秀（東京大学名誉教授）
	古賀憲司（早稲田大学理工学総合研究センター客員教授）
	小林宏行（杏林大学医学部長）
	小林義典（日本歯科大学歯学部教授）
	瀬崎 仁（京都大学名誉教授）
	高倉公朋（東京女子医科大学学長）
	高橋清久（国立精神・神経センター総長）
	多田啓也（NTT東北病院顧問）
	田中平三（独立行政法人 国立健康・栄養研究所理事長）
	角田文男（岩手医科大学名誉教授）
	中村紀夫（日本交通科学協議会長）
	秦 順一（国立成育医療センター研究所所長）
	久道 茂（宮城県病院事業管理者（兼）県立がんセンター総長）
	平野 寛（日体柔整専門学校校長）
	藤村重文（東北厚生年金病院院長）
	堀内 博（東北大学名誉教授）
	本郷利憲（東京都医科学研究機構顧問）
	松木明知（弘前大学医学部麻酔科学教授）
	武藤輝一（新潟国際情報大学学長）
	矢崎義雄（国立国際医療センター総長）
	渡辺洋宇（富山労災病院院長）

第19期日本学術会議 第7部会々員

部長	鴨下重彦(賛育会病院院長)
副部長	高橋清久(藍野大学学長)
幹事	安樂泰宏(帝京科学大学理工学部バイオサイエンス学科教授)
幹事	伊藤學而(鹿児島大学名誉教授)
会員	青野敏博(徳島大学学長)
	浅野茂隆(早稲田大学大学院理工学研究科教授)
	井端泰彦(京都府立医科大学学長)
	折茂肇(健康科学大学学長)
	金澤一郎(国立精神・神経センター総長)
	金子章道(星城大学リハビリテーション学部教授)
	北島政樹(慶應義塾大学医学部外科教授)
	黒川清(東海大学教授)
	古賀憲司(早稲田大学理工学総合研究センター客員教授)
	小林宏行(杏林大学名誉教授)
	小林義典(日本歯科大学歯学部教授)
	佐藤洋(東北大学大学院医学系研究科教授)
	紫芝良昌(国家公務員共済組合連合会 三宿病院院長)
	杉岡洋一(労働福祉事業団九州労災病院院長)
	鈴木莊太郎(東邦大学医学部病院管理学研究室教授)
	瀬崎仁(大阪工大摂南大学学術顧問)
	田中平三(独立行政法人国立健康・栄養研究所理事長)
	角田文男(岩手医科大学名誉教授)
	鶴尾隆(東京大学分子細胞生物学研究所教授)
	野澤志朗(慶應義塾大学医学部産婦人科学教室教授)
	藤村重文(東北厚生年金病院院長)
	堀内博(東北大学名誉教授)
	本田孔士(大阪赤十字病院院長)
	真崎知生(大阪成蹊大学学長)
	松尾裕英(四国電力総合健康開発センター所長)
	松木明知(弘前大学名誉教授)
	松田一郎(江津湖療育園施設長)
	矢崎義雄(独立行政法人国立病院機構理事長)
	渡辺洋宇(金沢大学理事・副学長)

第18・19期日本学術会議 循環器学研究連絡委員会委員

- 委員長 矢崎 義雄 (独立行政法人国立病院機構理事長)
委員 竹下 彰 (九州大学大学院医学研究院附属病院循環器内科教授)
堀 正二 (大阪大学医学部第一内科教授)
小川 聡 (慶應義塾大学医学部教授)
北村 惣一郎 (国立循環器病センター総長)
黒澤 博身 (東京慈恵会医科大学心臓外科学教授)
篠山 重威 (浜松労災病院長)
猿田 享男 (慶應義塾大学医学部教授)
高本 眞一 (東京大学大学院医学系研究科教授)
永井 良三 (東京大学大学院医学系研究科教授)
松崎 益徳 (山口大学大学院医学系研究科教授)
松田 暉 (大阪大学大学院医学系研究科教授)
安井 久喬 (九州大学医学部附属心臓血管研究施設教授)
山口 徹 (虎の門病院院長)
幹事 山崎 力 (東京大学大学院医学系研究科教授)

要 旨

1 報告書の名称

我が国における臨床疫学研究推進のための基盤整備について

2 報告書の内容

1) 作成の背景

多数の同一疾患患者にA薬またはB薬を服用して頂くことで両薬の効果を正確に評価できることとなる「介入試験」、多数の患者の医療情報を長期間にわたって集積・解析し疾患の実態を明らかにする「登録研究（観察研究）」が、欧米を中心に実施されてきた。その結果、それらの客観的な証拠に基づいて各種疾患の診断・治療のガイドラインが作成され、理論や経験に依存した医療から客観的な証拠に基づく医療への転換が図られてきた。しかしながら我が国ではこうした臨床疫学に関する研究への取り組みが大きく立ち遅れており、また医療の実態に関する全国的かつ継続的な調査もきわめて少ない。

このため我が国では、欧米で蓄積された客観的な証拠を無条件で受け入れて診療を行わざるを得ない状況にある。一方、欧米諸国と日本人では、人種差、疾病発生頻度、生活環境、薬剤の代謝酵素活性等に相違点が多く認められ、治療薬の選択、用量、用法などに関して基本的な日本人独自の診療情報の収集と臨床データ分析が必要であることは多くの専門家の一致した意見である。また、日本人における客観的な証拠に基づいた治療法を確立し得ていない状況は、国民に対する責務を果たしていないことに外ならない。

2) 報告書の目的

本報告書は、国民に最も負担の少ない安全でかつ効果的、経済的な医療を提供することを目的として、日本における臨床疫学研究を高品質に、また安全かつ倫理上問題なく実施する上で、必要な制度、環境整備、人員確保と教育、研究予算などについて調査検討した結果をとりまとめたものである。現在の状況を抜本的に改革することが緊要の課題であるとの認識の下に、以下の提言を行うものである。

3) 提言の内容

(1) 臨床疫学研究体制の基盤整備

臨床疫学研究の実施を推進するためには、まず、実施施設（医療機関）における研究体制の整備が必要である。具体的には、臨床疫学研究に携わ

る医師・歯科医師の確保、研究施設の整備および業務時間の拡大等に対する措置が必要である。

(2) 臨床疫学研究推進のための教育および環境の強化

従来の我が国の医学、歯学教育は臨床疫学研究を軽視してきた。このため、現状において、臨床疫学の研究者の数は欧米に比し非常に少ない。状況を速やかに改善するため、臨床疫学研究に従事する医師やリサーチコーディネーター(CRC)の確保と教育の強化に取り組むことが必要である。さらに臨床疫学研究に参加するインセンティブを患者に持たせ、医師やCRCが実施しやすいような場所や制度を作ることも重要である。

(3) 拠点となるデータセンターの設立の必要性

臨床疫学研究の質を確保するための監査、モニタリング、情報管理を実施し、膨大なデータの収集、管理、統計解析を支援・実施する臨床試験データセンターの設置が必要である。現在、2001年に国立国際医療センター内に設置された日本臨床研究支援センター(Japan Clinical Research Assist Center, JCRAC)が具体例としてあげられるが、当センターも本来業務の勤務時間外に協力するボランティア医師と非常勤職員で運営しているのが実情であり、専任医師を中核に据えたセンターの整備が急務である。

(4) 臨床疫学研究推進のためのガイドラインの整備の必要性

臨床疫学研究は人間を対象に実施する研究であるので、a)倫理性、安全性が保障され、b)科学性、信頼性が確保されたものでなければならない。臨床試験の倫理性・安全性を確保するためには、全ての臨床試験がICHガイドライン(International Conference of Harmonization)を遵守して実施されることを制度として義務づける必要がある。そのためには、法的整備を行って、研究プロトコルの審査、各施設の倫理審査委員会(Institutional Review Board, IRB)や倫理委員会の承認あるいは臨床試験実施に際しての適正な監査を義務づける事が必要になる。さらに、臨床研究の質、安全性および研究対象者の個人情報保護を確保し、様々な面から十分に対応のできる制度を公的に整備することが必要である。

(5) 公的研究費の増額の必要性

我が国の生命科学研究のための研究費は近年大きく増額されてきたが、臨床疫学研究のための公的研究費はまだ極めて少ない。米国では公的医学研究費の30%が臨床疫学研究に投入されている。臨床疫学研究内容の性質上、公的研究費の支援がなければ実施できないものが少なくないことに鑑み、研究予算の増額および研究費の使用用途の規制などに対して早急な改正がなされるよう提言する。

目 次

1 . はじめに	8
2 . 本提言の対象	10
3 . 臨床疫学研究実施に必要な研究体制の整備について	11
1) 臨床疫学研究実施施設（病院）における臨床研究体制の整備	
臨床疫学研究に従事する医師の確保	
臨床疫学研究支援組織の整備	
臨床疫学研究実施場所の確保	
2) 共同研究組織の構築	
3) データセンターの設置	
4 . 臨床疫学研究の質、安全性および個人情報保護を確保するための 臨床疫学研究の制度化について	17
1) ICH ガイドラインの遵守	
2) 個人情報の保護	
3) 事故の補償	
5 . 人材の育成について	20

6 . 臨床疫学研究に対する研究費について	21
7 . 結論	22
8 . 用語の説明	24

1. はじめに

理論や経験に依存した医療から、客観的な証拠に基づく医療 (Evidence Based Medicine, EBM) への転換を図るべく、客観的な証拠 (エビデンス) を構築・評価する努力が重ねられてきた。たとえば、心筋梗塞に高率に合併する不整脈がその患者の予後を悪化させることから、以前は心筋梗塞患者に不整脈治療薬を漫然と投与することが何の疑いもなく行われていたが、心筋梗塞患者を不整脈治療薬を投与するグループと投与しないグループに分けてその経過をみる「介入試験」を米国で行ったところ予想に反して投与しないグループの患者の方が長期予後がよいことが判明し、この結果を受けて心筋梗塞治療が大きく変わることとなった。同様の例が心臓のポンプ力を低下させる遮断薬でも認められた。すなわち、その薬効から心不全患者には禁忌と考えられていた遮断薬が、心不全患者を遮断薬服用の有無で2グループに分けて行われた介入試験で、現存する薬物の中では遮断薬が心不全に最も有効な薬物であることが判明し、今ではその標準治療薬となっている。また、数千人規模の集団から長期的に血圧値、血糖値、心筋梗塞や脳卒中の発症といった医療情報を経時的に集積・解析する「登録研究 (観察研究)」が実施され、血圧140/90mmHg以上、総コレステロール220mg/dL以上になると心筋梗塞、脳卒中の発症率が急速に高くなること、高血圧、高脂血症、糖尿病が重なると心筋梗塞、脳卒中が10倍以上発症しやすくなること等が判明し、以後の診断・治療に大きな貢献をしている。このように外国では患者の医療データの集積・解析で得られた客観的なエビデンスを用いて行う患者本位の医療が標準となり、そのエビデンスを集大成した各種疾患の診断・治療のガイドラインも作成され医療のレベルアップに多大な貢献をしている。これらの診療情報は各国では毎年調査され公表、更新されており、このような医療の実態に関する情報は、医療行政の上でも、医療の標準化推進、さらには医薬品産業の健全な発展にとってもきわめて重要である。

しかしながら我が国ではこのような大規模介入試験や登録研究への取り組みが大きく立ち遅れており、また医療の実態に関する全国的かつ継続的な調査もきわめて少ない。最近発表された研究 (Circulation Journal 2003;67:103) によれば、過去10年間に発表された我が国の大規模介入試験の数は先進国の中で最低の水準であり、特に Evidence Based Medicine (EBM) に有用なインパクトの強い臨床研究は著しく少ないことが明らかにされた。このため我が国では、欧米で蓄積された客観的な証拠を無条件で受け入れて診療を行わざるを得ない状況にあり、このことは我が国の医学・医療にとりきわめて深刻な問題である。とりわけ彼我における病態の質的差異を考慮した時、日本人における客観的な証拠に基づいた治療法を確立し得ていない状況は、国民に対する責務を果たしていないことに他ならない。客観的な証拠蓄積のためには、治療の真の有効性を立証するための大規模介入試験や医療の実態を把握するための症例の登録研究が必要である。我が国において大規模介入試験や登録研究の実施を可能にする体制を早急に構築しない限り、我が国の臨床医学・医療は危機的な立ち遅れに陥る危惧が大きいと言わざるを得ない。また、グ

ローバルスタンダードの証拠を創出するために多国共同で行われる国際的な大規模介入試験や登録研究に参加することは、先進国の一員としての責務でもある。

ここで言う大規模介入試験や登録研究は、新薬開発のための治験研究とは異なるが、新薬開発のための治験研究の現状も同じく大きな問題に直面している。厚生労働省の発表によれば、我国における新薬開発のための治験の届出数は過去 10 年間に 1/3 に減少しており、現在では国外での治験実施（国外のみと国内・国外同時）の割合は 80%に達している。これは我が国における治験データの質が劣ること、海外の治験完了スピードが我が国の数倍から 10 倍速いことなどに起因する。我が国の治験実施数が減少している原因の中で、研究者や実施施設に関連する原因は、大規模介入試験や登録研究が遅れている原因と重なるものである。

我が国で大きな大規模介入試験や登録研究の実施が困難である背景には複数の要因がある。その中には、研究体制の不備、制度上の問題、臨床研究のための研究費不足、生物統計専門家などの人材不足などがある。我が国の現状は個々の研究者の工夫と努力のみでは解決しがたい状況にあり、国による抜本的な対策と支援が必要である。特に、大規模介入試験や登録研究の課題選定にあたっては、公平な立場の第三者が研究課題選定を行う体制が望まれる。

2 . 本提言の対象

本提言の対象は、国民に最も負担の少ない、安心して良質な医療を提供するために医療データを集積して科学的な分析を行うことを目的とした、研究者自らが主導して行う臨床疫学研究である。臨床疫学研究は、介入研究と観察研究の二つに分類される。たとえば、本態性高血圧患者の予後に貢献する治療薬をみいだすために、本態性高血圧患者にA薬またはB薬をランダムに割付けて追跡する研究は介入研究となり、本態性高血圧患者で既にA薬またはB薬を服用している患者を長期に追跡調査する研究は観察研究となる。このような、臨床情報を主たる解析対象として行う介入研究及び観察研究が本提言の対象となる。

3. 臨床疫学研究実施に必要な研究体制の整備について

大規模介入試験や登録研究を推進するためには 1) 臨床疫学研究に参加する施設（病院）における研究体制が整備され、2) 整備された施設による共同研究組織が構築され、3) 膨大なデータを収集・管理し、統計処理を実施するためのデータセンターが必要である。

1) 臨床研究実施施設（病院）における臨床研究体制の整備

科学的に信頼性の高い客観的な証拠を得るためには、きわめて多数の患者を対象にする必要があり、そのためには多数の施設の参加や膨大なデータを管理する必要が生じる。多数の施設の参加を可能にするためには、各施設における臨床疫学研究の実施を容易にする支援体制が整備される必要がある。我が国の現状では、非常に多忙な中で担当医のみで臨床研究を実施していることが多く、リサーチコーディネーター（CRC）や秘書などの支援体制はきわめて不十分である。また臨床疫学研究のための診療場所も用意されていないことがほとんどである。皆保険制度下では、患者が臨床疫学研究に参加するインセンティブが働きにくいことも指摘されている。このような環境では臨床疫学研究の実施は実際上きわめて困難である。我が国の臨床疫学研究が立ち遅れている大きな理由のひとつは、臨床疫学研究実施施設における支援体制の不備にある。

臨床疫学研究に従事する医師の確保

我が国の病院の 100 床当たりの平均医師数はアメリカの 1/5、ドイツの 1/3 に過ぎない。このような相対的な医師不足の中で、日常業務に加えて臨床疫学研究を遂行していくことにはかなりの無理がある。医師が臨床疫学研究に携わる事ができるような時間を確保することが必要である。そのためには、臨床疫学研究に携わることができる医師数を増す CRC など臨床疫学研究支援要員を増員し、支援体制を充実する、などの対策が必要になる。医師数については臨床疫学研究に要する全延べ時間から算出された必要な医師数を研究費で雇用する方法などが考えられる。あるいは臨床疫学研究に要した時間に対して時間外手当を支払う等の方法もある。現行では研究費から医師に給与あるいは時間外手当を出す事が認められていないので、この方法を採用するためには制度上の改定が必要になる。

臨床疫学研究支援の整備

CRC 増員などの研究支援組織の充実はすぐにも実行可能な方策である。現在大学病院などに治験センターが設置されているが、治験を支援するために必要な最小限の規模にとどまっており、治療に関する客観的な証拠を集めるための臨床疫学研究や医療の実態を調査するための症例の登録研究を支援する余裕はない。また治験センターの絶対数も不足している。

各々の領域の臨床疫学研究を全国規模で円滑に展開するためには、全国の少なくとも 100 施設以上の中核医療施設に臨床疫学研究推進センターを設置して、そこに C R C , データ管理者, 薬剤師, 秘書などの研究協力者を配置して臨床疫学研究の実施を支援する体制を整えることが必要である。このような中核施設の臨床疫学研究推進センターは、その施設で実施される臨床疫学研究の他に、その地域の小規模施設における臨床疫学研究も必要に応じて支援させることができる。このようにして、できるだけ多くの施設(病院)で臨床疫学研究を実施するために必要な体制を構築する必要がある。

研究協力者は研究を円滑に実施するために不可欠であるだけでなく、研究の質の確保のためにも欠かせない。研究協力者の役割は多岐にわたる。

(a) C R C の役割

- ・ 臨床試験の広報・相談・案内
- ・ 対象患者の選択における支援
- ・ インフォームトコンセントの取得における支援
- ・ プロトコール治療の適正な遂行
- ・ 必要な検査の実施とデータ取得
- ・ 診療記録の記入と管理
- ・ 研究の品質管理と品質保証の確保

(b) データ管理者の役割

C R C と異なり患者の診療に直接関わらない立場で、データの管理や研究の品質管理や品質保証のための業務を遂行する。

(c) 薬剤師

- ・ 薬の作用機序・薬効薬理、安全性情報などの把握
- ・ 患者の服薬指導や試験薬の説明

このような臨床疫学研究支援組織が整ってはじめて、多数の患者を対象にした大規模介入試験や症例登録研究が可能になるので、早急な整備が求められている。このような研究支援組織を全国規模で早急に確立するためには大規模な公費助成が必要である。

必要な臨床疫学研究推進センターの規模は、扱う臨床研究の量により異なるが、設置の時点では C R C 3-5 名、データ管理者 1-2 名、薬剤師 1-2 名の配置が必要と考える。臨床研究を実施していく過程で、必要に応じて研究支援体制の拡充を図る。拡充には臨床研究費の一部を充てることが可能と考えられる。

臨床疫学研究実施場所の確保

大規模介入臨床研究や登録研究の多くは外来患者を対象に実施される。現状では通常の外来診察室で、通常の外来業務の中で、このような研究が実施されている場合が多い。研究の質を確保するためには、医師や C R C が十分な時間を割いて対象患者の診察や説明ができる体制を確保する必要がある。そのためには、研究を実施する為の部屋を外来の一部に用意すべきである。

我が国では皆保険制度のために臨床疫学研究に参加する動機が患者に乏し

いことが指摘されている。しかし、外来診療を長時間待つことなく受け付けることができ、かつ十分な時間をかけて説明が行われれば、患者の満足度は著しく改善され、臨床研究への参加が促進されるであろうと期待する。臨床疫学研究実施のための外来診察室を用意することは臨床研究に参加する患者の確保にも重要であると考えられる。

2) 共同研究組織の構築

客観的証拠を得るための臨床疫学研究は膨大な数の患者を対象に実施するものであり、必然的に多数の施設の参加を要する。例えば 3000 人の心不全患者を対象にある治療法の有効性を検討しようとする、我が国の現状では少なくとも 200 300 施設の参加がなければそれだけの患者数を集めることができない。このように多くの研究参加施設を確保するためには様々な課題を解決しなければならない。

そのひとつは、倫理審査委員会 (Institutional Review Board, IRB) や倫理委員会の審査と承認を如何に得ていくかの問題であり、また先に述べたリサーチコーディネーター (CRC) をはじめとする各施設の研究支援体制をどのように整備していくかの問題である。IRB や倫理委員会の問題については別項でふれる。研究支援体制については、臨床疫学研究推進センターを中核施設に設置して、そこがその地域の小規模施設の支援を行うなどの方法が考えられる。

しかし、共同研究組織の構築に関連して最も重要なことは情報の標準化である。例えば、ある画像結果を集めようとする場合、撮像方法や判定能に施設間で大きな相違があれば問題である。共同研究に参加する施設間で、診断規準や判定規準の統一化をはじめ、集める情報を標準化しなければならない。登録研究の場合には、日常の診療の中で収集している情報を登録していくことになるので、標準化の問題が特に重要である。すなわち日常の診断や検査が標準化されなければ研究の質が損なわれる。

その他プロトコールが遵守されているか、情報に欠落がないかなどの監視も必要である。この監視はデータセンターに依頼することができる。

また研究に参加する施設間あるいはデータセンターと参加施設間の連絡を 24 時間いつでも可能にし、かつ個人情報確実に守られるような体制を確立しなければならない。

3) データセンターの設置

データセンターは臨床疫学研究を実施する上で不可欠のものである。その主な理由として次の 3 点を挙げることができる。

臨床疫学研究の質を確保するための監査、モニタリング、情報管理を実施する。

臨床疫学研究は患者を対象に実施する研究であるので、a) 倫理性、安全性が保障され、b) 科学性、信頼性が確保されたものでなければならない。そ

のためには、研究開始に先立って、研究実施施設のIRBあるいは倫理委員会による承認が必要であるばかりでなく、臨床疫学研究が開始された後では、研究が倫理的に正しく、また安全に実施されているかを適時監査し、かつ安全性に関する情報（事故や副作用情報）を適切に管理（収集とフィードバック）しなければならない。さらには研究からの逸脱やプロトコル違反を少なくして研究の質を高めるためのモニタリング（品質管理）と監査（品質保証）も必要である。臨床疫学研究における世界水準の質を確保するためには、専門家集団による研究の監査、モニタリング、情報管理が不可欠である。

膨大なデータの収集、管理、統計解析を支援・実施する。

臨床疫学研究は、介入試験にせよ、あるいは登録研究にせよ、膨大な量のデータを扱う研究であるので、データの収集、入力、データベースの管理を研究者や研究班に代わって実施するデータセンターなどの機構が不可欠である。また臨床疫学研究は異なる背景を持つ多数の患者を対象にするので、治療群と対照群の比較性の確保や観察誤差への正しい対応が必須であるが、そのためには生物統計学の専門家の支援が不可欠である。データセンターには生物統計学の専門家を配置して、研究プロトコル作成、中央登録やランダム化割付け、および統計解析などについて支援を行う。

臨床疫学研究の実施に関連したさまざまな問題についてコンサルタントとして機能する。

我が国では大規模臨床疫学研究の実施に関して不慣れな研究者が多いのが現状である。新たな研究の企画から実施に至るまでのさまざまな問題について支援する。

データセンターの役割には次のものが含まれる。

- ・ プロトコル作成時の生物統計学的支援
- ・ 診療記録カード作成時の支援
- ・ 中央登録・ランダム化割付け業務
- ・ データ収集・入力
- ・ データベース管理
- ・ 統計解析
- ・ 品質管理や品質保証のためのモニタリングや監査

現在我が国では癌の臨床研究を支援するためのデータセンターが国立がんセンターに、また生活習慣病研究を支援するためのデータセンターが国立国際医療センターに設置されている。しかし、我が国で今後展開されるであろう数多くの介入試験や登録研究を十分に支援していくためには、欧米の状況から推測すると、さらに3-4カ所の新たなデータセンターの設置が必要と考えられる。

データセンターには、データ入力部門、ネットワーク電算部門、データ解析・

生物統計部門，臨床評価部門，倫理部門，などを設置して、システムエンジニア（SE），データ管理者，生物統計専門家などを含む数 10 名規模の職員を配置する必要がある。また業務を遂行するために必要なスペースとコンピューターなどの設備が必要である。

現存のデータセンターの格段の充実が早急に求められており、さらに少なくとも数カ所の新たなデータセンターの設置が早急に必要であると考えられる所から、このための費用については公費助成が必要である。データセンターの運営に必要な費用については、研究支援の内容に応じた額を、研究者や研究グループに負担を求めることができる。

【具体的なデータセンターの内情】

2001 年、国立国際医療センター内に設置された日本臨床研究支援センター（Japan Clinical Research Assist Center, JCRAC）が指導するデータマネジメント業務の現状と問題点をあげる。

1．センターの予算及びシステム

データ管理業務を行う予算は、公費からすべて財団法人日本公定書協会に落とされている（初年度立ち上げ予算は約 8,000 万円、厚生労働科学研究 7 つの研究協力委託金約 2,700 万円）。このため、データ管理に携わるシステムエンジニア（SE）やリサーチコーディネーター（CRC）等の研究協力者はすべて当財団法人の非常勤職員とされる。また、場所・組織上の問題であるが、国立国際医療センター内にスペースを賃借し、東京大学及び国立国際医療センターの 8 名の医師（JCRAC 委員）が指導することとなるが、本来業務とは別に、勤務時間外活動ですべての指導にあっている。すなわち、ボランティア医師と非常勤職員のみで運営されている状態であり、中核となる専属医師、専任 SE や CRC 等の職員配備には今後の配慮が必要な状況である。

2．センター人員

人員について、SE 2 名、CRC 8 名の非常勤職員を配備している。特に生活習慣病を危険因子とした致死性疾患に対する研究テーマが中心であり、1 課題につき全国数十施設から、数千 数万人分の患者データを収集・管理・解析するシステムが要求されている。このシステムのためのデータベースソフト（約 5,000 万円プラス保守・維持費）を導入する予算はなく、各研究毎のシステム構築を SE がすべて手作業で行わねばならず、低賃金かつ不眠不休の作業で支えているのが現状である。また、この構築作業には臨床試験における医学的知識を踏まえての作業が必須であることは明白であるが、ここでも JCRAC 委員である医師のボランティア活動で成り立っている。

3．センターの設備および規模

当センターは国立国際医療センター内に設置されており、メインホストサーバーを設置する場所とは別に、約 100 m²程度の事務局及びデータ収

集・管理・解析作業を行うスペースを賃借している。データ収集については、Web 登録による電子媒体データおよびファックス等のアナログデータについて、8名のCRCが各研究課題毎の責任者を中心に行っている。データ管理上問題となるセキュリティとバックアップに関して、SSL 128bitによる登録システムの構築やバックアップサーバー等、データ保守機能は完備している。現状ではデータ解析段階ではないが、Web 登録システム構築の段階で、生物統計学的解析を視野に入れたシステムを導入しており、東京大学薬剤疫学、東京大学クリニカルバイオインフォマティクス研究ユニット、共立薬科大学実務薬学などの協力の他、常勤の生物統計学専門家の配備を検討している。

ただし、当センターには臨床研究を行うデータセンターに必須であるはずの臨床評価、倫理審査、プロトコール審査等の監査機能はまだ正式に存在せず今後はこれらのデータセンター機能強化のための配慮が必要である。

4. 臨床疫学研究の質、安全性および個人情報保護を確保するための臨床疫学研究の制度化について

1) ICHガイドラインの遵守

大規模臨床疫学研究は患者を対象に実施する研究であるので、a)倫理性、安全性が保障され、b)科学性、信頼性が確保されたものでなければならない。研究の科学性、倫理性が保障されていない限り、臨床研究の実施を認めてはならない。しかしながら我が国では新薬開発のための治験は新GCPにより法的に規制されているが、臨床研究についてはそのような制度的規制がなく、研究者の自主性に任されている。臨床試験の倫理性・安全性を確保するためには、全ての臨床試験がICHガイドライン（International Conference of Harmonization）を遵守して実施されることを制度として義務づける必要がある。そのためには、法的整備を行って、研究プロトコルの審査、各施設のIRB（Institutional Review Board）や倫理委員会の承認あるいは臨床試験実施に際しての適正な監査を義務づける事が必要になる。

臨床疫学研究についてIRBあるいは倫理委員会の承認を得ることを義務化しなければならないが、一方できわめて多数の施設の参加を容易にするための工夫を講じる必要がある。例えば、研究班として、研究の中心となる施設のIRBあるいは倫理委員会の承認が得られれば、研究班に加わる各施設では簡略化した審査でよいとするなどの方法やあるいは地域の中核施設のIRBや倫理委員会でその地域の参加施設全てについての審査を行うなどの方法も考えられる。IRBや倫理委員会が設置されていない施設も研究に参加できる可能性を確保し、また審査に多くの時間を要して研究の実施が遅れることのないように留意すべきである。中央のIRBや倫理委員会の承認で可とする方法は、IRBや倫理委員会の判断基準が施設間で大きく異なる可能性への対策しても有用と考えられる。

さらに臨床疫学研究が倫理的に正しく、また安全に実施されているかどうかを適時に監査し、指導することを制度化する必要がある。また、研究からの逸脱やプロトコル違反を少なくして研究の質を高めるためには、モニタリング（品質管理）と監査（品質保証）を制度化して実施しなければならない。監査はデータセンターが第三者的立場で実施するものとする。また安全性に関する情報（事故や副作用情報）の管理（収集とフィードバック）もデータセンターが実施するものとする。

2) 個人情報の保護

2001年3月に三省合同の「ヒトゲノム・遺伝子研究に関する倫理指針」が公布され、ヒトゲノム・遺伝子研究においては、この指針に従って、倫理的に配慮された研究が従来通り行われている。さらに、2002年度6月に厚生労働省、文部科学省による「疫学研究に関する倫理指針」が公布された。この指針には法的規制はなく、今後さらに改訂が必要な内容であるが、通常の臨床研究の全般、すなわ

ち観察研究、介入試験を問わず、研究内容をIRBで審査・承認を受けること、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを原則としている。先に述べたように、こうした倫理上の問題点は、極めて重要な点であり、真摯に受け止め対応しなければならない。しかしながら、実際に臨床試験を実施する場合、こうした規制に対して様々な問題点が浮き彫りとなり、その対応が急務とされている。

特に登録研究におけるインフォームド・コンセントをどこまで求めるかという問題には慎重な対応が必要である。臨床疫学研究を実施するために治療介入を行ったり新たに人体由来資料を患者から得る場合は当然インフォームド・コンセントが必要である。しかし日常臨床の記録である病歴を研究資料として用いる観察研究においてインフォームド・コンセントを必須とすると、いくつかの重要な問題を惹起することに注意が必要である。すなわち、登録研究では全数調査の代わりにランダムサンプリング（無作為抽出）によって対象を選択する事が一般的に行われている。しかしながら、インフォームド・コンセントの得られた症例のみを対象とすると、バイアスを肯定した上での研究となる可能性がある。極端な場合は、研究者が意図する最終結果に適合する結果を得ることもおこり得る。これは無作為抽出を否定することによって、対象の作為的抽出を是認してしまうからである。インフォームド・コンセントを前提として取材をすれば、新聞の信頼性が低下するのも同様の現象と考えられる。

すなわちインフォームド・コンセントは自己決定権の重要な要素であるが、これをあまりに厳格に施行すると臨床研究の信頼性を失うというジレンマに陥ることになる。どの程度の頻度で特定の疾患や副作用が発症しているか、ある治療法の有効性はどの程度かについて、偏りのない臨床データを基にして自らの行動を決定することを望む国民は多い。すなわち、病歴の研究利用における患者の自己決定権と、偏りのない疫学研究や臨床研究に基づいて自らの行動を決定する自己決定権は対立関係にあることに留意が必要である。

以上のような問題点を熟慮して、臨床研究の質、安全性および研究対象者の個人情報保護を確保するための制度が早急に必要であると考えられ、先に述べたような中央倫理審査機構を設置することが望まれる。審査の結果、倫理的にも十分配慮されている学術研究のうち、特に観察研究に対しては、必要に応じて、研究対象者からのインフォームド・コンセントを受ける手続きを簡略化、免除、または他の適切な方法を選択できるような対応が必須である。こうした臨床試験の遂行に、様々な面から十分に対応のできる制度を公的に整備することを要望する。

3) 事故の補償

治験においては万一の事故に対して開発製薬企業が保障し、さらに独立行政法人医薬品医療機器総合機構支援する仕組みが確立されている。一方で医師主導の臨床研究においては、万一の事故に対する保障の仕組みが何もない。現在はこれを引き受ける保険会社すら存在しない状況である。今日では研究者個人の対医療事故保険に頼らざるを得ない。このような状況では、患者も医師も安心して臨床

研究に参加できない。万一の事故に対する保障の仕組みを早急に確立しなければならない。民間保険会社に臨床研究に対する保険を開始するように要望すると同時に、国の支援も求めたい。

5. 人材の育成について

我が国の臨床疫学研究が立ち遅れている大きな理由のひとつは、臨床疫学研究の重要性についての医師の認識が低いことや臨床研究の担い手であるCRC、データ管理者や生物統計専門家の養成が不十分な点にある。欧米においては臨床疫学研究が活発であり、多くの大学において Epidemiology の学部が医学部と別に設置されている。American Heart Association の学術集会においても、Basic Science, Clinical Science と Population Science が3本柱からなるプログラムが編成されている。一方我が国では臨床疫学の研究者の数は欧米に比し非常に少なく、また一般の医師や疫学以外の医学研究者の関心も低い。医学教育の中で臨床疫学研究は軽視されてきたと言わざるを得ない。これでは我が国における臨床疫学研究、特に治療の真の有効性を立証するための大規模介入試験や費用効率を比較するような臨床疫学研究が活発に展開されるようになるとは考えにくい。臨床疫学の専門家を育成する教育プログラムを少なくとも数か所の大学に設置し、かつ医学教育の中で臨床疫学研究の意義や方法についてより多くの時間を割いて教育が実施されるようにならない。

生物統計学の専門家も著しく不足している。生物統計学の専門家養成にも早急に取り組む必要がある。

CRC（リサーチコーディネーター）、データ管理者の数は我国でも漸次増加しているが、まだ不十分である。より多くのCRC、データ管理者を早急に養成できるように国の支援を求めたい。

臨床疫学研究は多国共同で国際的協調を保ちながら行われることが多い。先進国の一員でありかつアジアのリーダーとしての責務を果たすべく、国際的な視野をもち国際的な貢献をしようとする人材の育成も必須である。

6 . 臨床疫学研究に対する研究費について

我が国の生命科学研究のための研究費は近年大きく増額されてきたが、臨床疫学研究のための公的研究費はまだ極めて少ない。特に大型研究費が投入されているプロジェクト型研究には臨床疫学研究はほとんど含まれていない。米国では公的医学研究費の30%が臨床疫学研究に投入されていると言われていたが、我が国では著しく低い。我が国におけるEBM（Evidence Based Medicine）確立の必要性、重要性を考慮すると、臨床疫学研究に対する大幅な公的研究費の増額が急務である。公的助成は、臨床疫学研究推進に必要な基盤整備に要する費用と研究費（研究遂行に要する経費）の両方に対して投入される必要がある。

今日、我が国の多くの学会や学術団体では我が国で早急に調査研究しなければならない課題が何であるかをよく承知しており、また学会をあげてその調査研究を実施しようと考えている。そのような調査研究の中には、製薬企業の支援を得にくい為、公的研究費の支援がなければ実施できないものが少なくない。例えば、我が国で心不全が毎年どれだけ発症し、どのように治療され、予後はどうか、原因疾患は何か多いかなどの調査やあるいは年間約15万人が受けている冠動脈形成術が、薬物治療に比較して、はたして予後の改善に寄与しているか、長期間でみた医療費の抑制に貢献しているか、などの研究は公的研究費に頼らざるを得ない。このように我が国におけるEBMを確立するために不可欠で、かつ急速に解決すべき臨床的課題が多数存在している。

研究費の使用規制についても改善すべき点が少なくない。研究費の一部を割いてCRCを雇用しようとしても、臨時の職員としての雇用しか認められていない。これでは優秀な人材の確保は困難である。また、研究担当医師についても、臨床研究実施に費やす時間に相当する給与を研究費から支給し、通常の業務から開放することができれば、臨床研究を実施する時間的余裕を確保できることになる。さらに、研究費の一部が実施施設に与えられるようになれば、施設としても臨床疫学研究推進に積極的に取り組むようになることが期待され、臨床疫学研究のための診察室の用意など支援体制の整備が容易になるものと考えられる。このように、現在の研究費の使用規準には改正すべき点があり臨床疫学研究を円滑に実施していくためには早急な改正が切望される。

7. 結論

我が国の臨床疫学研究は欧米に比し、大きく立ち遅れている。我が国の医療の質を改善するためには早急に臨床疫学研究を活発化しなければならない。臨床疫学研究が立ち遅れている理由は多岐にわたるが、中でも1) 研究支援体制の不備や2) 研究を実施する人材の不足が重要であり、早急に対策を講じる事が望まれる。そのためには公的研究費の投入が必要である。さらに臨床疫学研究を促進するための制度上の改定も必要である。国の支援によりこれらの問題が速やかに解決され、我が国で活発な臨床疫学研究が展開されるようになることを切望する。

以下に、臨床疫学研究推進のために必要な基盤体制の整備とこれに関連する具体的な提言をとりまとめた。

(1) 臨床疫学研究体制の基盤整備

臨床疫学研究の実施を推進するためには、まず、実施施設（医療機関）における研究体制の整備が必要である。具体的には、臨床疫学研究に携わる医師の確保、研究施設の整備および業務時間の拡大等に対する措置が必要である。

(2) 臨床疫学研究推進のための教育および環境の強化

従来我が国の医学教育は臨床疫学研究を軽視してきた。このため、現状において、臨床疫学の研究者の数は欧米に比し非常に少ない。状況を速やかに改善するため臨床疫学研究に従事する医師やリサーチコーディネーター（CRC）の確保と教育野強化に取り組むことが必要である。さらに臨床疫学研究に参加するインセンティブを患者に持たせ、医師やCRCが実施しやすいような場所や制度を作ることも重要である。

(3) 拠点となるデータセンターの設立の必要性

臨床疫学研究の質を確保するための監査、モニタリング、情報管理を実施し、膨大なデータの収集、管理、統計解析を支援・実施する臨床試験データセンターの設置が必要である。現在、2001年に国立国際医療センター内に設置された日本臨床研究支援センター（Japan Clinical Research Assist Center, JCRAC）が具体例としてあげられるが、当センターも本来業務の勤務時間外に協力するボランティア医師と非常勤職員で運行しているのが実情であり、専任医師を中核に据えたセンターの整備が急務である

(4) 臨床疫学研究推進のためのガイドラインの整備の必要性

臨床疫学研究は人間を対象に実施する研究であるので、a)倫理性、安全性が保障され、b)科学性、信頼性が確保されたものでなければならない。臨床試験の倫理性・安全性を確保するためには、全ての臨床試験がICHガイドライン（International Conference of Harmonization）を遵守して実施されることを

制度として義務づける必要がある。そのためには、法的整備を行って、研究プロトコルの審査、各施設の倫理審査委員会（IRB）や倫理委員会の承認あるいは臨床試験実施に際しての適正な監査を義務づける事が必要になる。さらに、臨床研究の質、安全性および研究対象者の個人情報保護を確保し、様々な面から十分に対応のできる制度を公的に整備することが必要である。

（５） 公的研究費枠の増額の必要性

我が国の生命科学研究のための研究費は近年大きく増額されてきたが、臨床疫学研究のための公的研究費はまだ極めて少ない。米国では公的医学研究費の30%が臨床疫学研究に投入されている。臨床疫学研究内容の性質上、公的研究費の支援がなければ実施できないものが少なくないことに鑑み、研究予算枠の増額および研究費の使用用途の規制などに対して早急な改正がなされるよう提言する。

8 . 用語の説明

- 臨床疫学研究
明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究の中で、医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、人を対象とするもの（個人を特定できる人由来の材料及びデータに関する研究を含む）をいう。
- 介入試験
臨床疫学研究のうち、研究者等が研究対象者の集団を原則として 2 群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、予防方法その他の健康に影響を与えると考えられる要因に関する作為又は不作為の割付けを行って、結果を比較する手法によるものをいう。
- 登録研究（観察研究）
臨床疫学研究のうち、介入研究以外のものをいう。
- Evidence Based Medicine（E B M）
個々の患者の治療法について決断を下す際に、現在入手可能な最強のエビデンスを、良心的、明示的、かつ賢明に利用することをいう。E B Mを実践するためには、個々の臨床医の経験、患者の希望や好み、系統的研究から入手可能な最強の外的臨床エビデンスとを総合しなくてはならない。
- 治験
(1)医薬品の候補物質が、「人」に対して有効かつ安全であることを確かめる試験を「臨床試験」といい、このうち厚生労働省からの承認を目的とし行う試験を特に「治験」と呼ぶ。
(2)人を対象として、被験者の臨床的、薬理学的およびその他の薬力学的効果の検討または確認、被験薬の副作用の確認、被験薬の安全性および有効性を確認するための被験薬の吸収、分布、代謝および排泄の検討等を行う試験で、医薬品の製造（輸入）承認または承認事項の一部変更承認を申請するに際し提出すべき資料の収集を目的とするもの。
- リサーチコーディネーター（Clinical Research Coordinator, C R C）
G C Pが規定する「治験協力者」としての役割を担うものとして位置付けられ、実施医療機関において、治験責任医師又は治験分担医師の指導の下に、これらの者の治験に係る業務に協力する薬剤師、看護師その他の医療関係者

をいう。最近では治験に限定せず、介入試験、観察研究の業務に協力することが多い。

- 倫理審査委員会 (Institutional Review Board, IRB)
疫学研究の実施の適否その他疫学研究に関し必要な事項について、研究対象者の個人の尊厳及び人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から調査審議するため、研究機関の長の諮問機関として置かれた合議制の機関をいう。
- データセンター
高品質な回線と厳密な管理、運用サービスを強固なセキュリティ環境下で提供するアウトソーシングサービスを行う機関で、臨床試験を実施して得られたデータを収集し、試験成績を得るまでの一連のデータ処理プロセスに対し、データの品質を管理し、試験結果の信頼性保証することを目的とする。
- ICHガイドライン
日米EU三極の新医薬品の承認審査資料関連規制の整合化を図ることにより、データの国際的な相互受入れを実現し、有効性や安全性の確保に妥協すること無く、臨床試験や動物実験等の不必要な繰り返しを防ぎ、承認審査を迅速化するとともに、新医薬品の研究開発を促進し、もって、優れた新医薬品をより早く患者の手元に届けることを目的として規定したガイドラインをいう。
- 新GCP (Good Clinical Practice)
この基準は、医薬品の製造（輸入）承認申請の際に提出すべき資料の収集のために行われる臨床試験の実施に関する遵守事項を定め、その臨床試験が倫理的な配慮のもとに、科学的に適正に実施されることを目的とする医薬品の臨床試験の実施の基準のことで、厚生省が1989年10月2日に通知（1990年10月施行）し、続いて1997年4月には改訂省令GCP（新GCP）として施行された。
- インフォームド・コンセント
研究対象者となることを求められた人が、研究者等から事前に疫学研究に関する十分な説明を受け、その疫学研究の意義、目的、方法、予測される結果や不利益等を理解し、自由意志に基づいて与える、研究対象者となること及び資料の扱いに関する同意をいう。
- 個人情報
個人に関する情報であって、当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に照

合することができ、それにより特定の個人を識別することができることとなるものを含む)をいう。