

国立病院機構の臨床研究の現状と将来像

伊藤 澄信

第63回国立病院総合医学会
(平成21年10月23日 於仙台)

IRYO Vol. 65 No. 9 (479-482) 2011

要旨

独立行政法人評価委員会国立病院部会では平成17年度以降の各年度、また第一期中期計画期間も SABC 評価の S 評価と高い評価を受けた。とりわけ、治験件数の減少した20年度も S 評価を受けられたことは、治験のみならず臨床研究センター・部を中心とした EBM 推進のための大規模臨床研究、医師主導型自主研究が高く評価されたことによる。16年度から開始されている EBM 推進のための大規模臨床研究は20年度課題までに計20課題が実施(中)で21年度末までに29,035症例の被験者登録、MMRV 研究(指定研究)18,865例の実施症例数を誇り NHO はわが国を代表する大規模臨床研究の実施主体に育ってきた。国立高度専門医療研究センターの独立行政法人化を契機に、従来の研究領域を21年度からは新しく21の研究グループに再構築し、NHO 独自のグループリーダー・研究プロジェクトを擁立した。21年度は国の要請を受けて新型インフルエンザ A/H1N1 に対するワクチンに関する医師主導治験(免疫原性に関する臨床試験、小児臨床試験)、安全性の研究などを実施した。第二期中期計画期間はネットワークを活用し医師主導治験を含む共同研究を推進し、研究成果を情報発信するなど一般臨床に役立つエビデンスづくりを実施することを主たる目標としている。

キーワード 中央治験審査委員会, 治験事務局, 事務局業務, 国立病院機構

はじめに

144の国立病院機構病院には10の臨床研究センターと62の臨床研究部、54の院内標榜臨床研究部が設置されており、独立行政法人国立病院機構法(平成14年12月20日法律第191号)で「医療に関する調査及び研究を行う」ことが業務として規定されている独立行政法人である。国立病院機構(NHO)の臨

床研究事業には1) 治験, 2) NHO 研究ネットワークグループによる研究活動, 3) EBM 推進のための大規模臨床研究, 指定研究, 4) 国の要請による臨床試験など複数の柱がある。独立行政法人評価委員会国立病院部会では平成17年度以降の各年度、また第一期中期計画期間も SABC 評価の S 評価と高い評価を受けている。

国立病院機構本部 総合研究センター †医師

(平成22年10月19日受付, 平成23年9月9日受理)

The Current Status and Future of Clinical Research in the National Hospital Organization

Suminobu Ito, Clinical Research Center, NHO Headquarters

Key Words: clinical research, research network, clinical research activity scale

NHO の治験

16年度に独立行政法人化した際に、臨床研究事業の柱として治験を積極的に取り組むことが決定され、中央治験支援室（平成17年4月より治験推進室）を設置し、施設支援ならびに治験依頼者との調整、治験業務に関する研修会等を実施してきた。20年2月の医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP省令）改正により、NHOも中央治験審査委員会が設置できるようになったことから、20年11月より国立病院機構本部中央治験審査委員会（CRB）を開催し、国立病院機構の複数施設で実施する治験を一括審査可能となった。治験コーディネーター（CRC）を研究セグメントに常勤定員として持つ施設は67施設、166名となり、80名程度の非常勤CRCと併せて、円滑な治験実施を支えている。その結果として企業からの依頼を受けて実施している治験実施症例数は国時代（15年度）2,789症例から16年度3,560症例、17年度4,173症例、18年度4,624症例、19年度4,803症例、20年度4,250症例、21年度4,494症例となり、金額ベースでも平成15年度の29億円から16年度35.6億円、17年度44.0億円、18年度47.9億円、19年度56.3億円、20年度48.3億円、21年度57.2億円となった。このうち、本部治験推進室から紹介したあるいはCRBを介して実施された治験は金額ベースで20年度は17.5%、21年度は20.2%であった。なお、受託研究収入は20年度1.2%、21年度0.7%であり、収入の99%は治験が占めている。なお、19-21年度に製造販売承認または適応追加の承認がされた268品目のうち154品目（57.5%）についてはいずれかのNHO病院で治験が実施されていた。

臨床研究実績評価と NHO 研究ネットワークグループ

従前の政策医療領域で区分した研究力マップで明らかになったことは消化管などの従前の領域区分ではカバーされない領域があること、がんなどのNCがリーダーであった領域も相当の研究力があること、さらにNCの独法化に合わせてNHO固有の研究領域（肝疾患など）がNCに移行したことなどから、NHO研究ネットワークグループは臨床研究活動実績評価表（表1）に基づき、分野別にひも付けされた研究力の高い領域を中心として平成21年度から21のグループに再構築された（図1、がんは呼吸器、

表1 臨床研究活動実績の評価項目

① 国立病院機構が推進している治験、EBM 臨床研究など	単位	ポイント
治験実施症例数	症例	2.5
GCP 準拠製造販売後臨床試験実施症例数	症例	1.25
受託臨床研究（REACH Registry など文書同意のあるもの）、公費臨床試験（JCOG など）	症例	0.5
製造販売後調査（文書同意なし）	症例	0.25
EBM 推進研究実施症例数（文書同意あり）	症例	0.25
EBM 推進研究実施症例数（文書同意なし）	症例	0.1
政策医療ネットワーク関連臨床研究実施症例数（文書同意あるもの）	症例	0.2
臨床研究などプロトコル作成	件	3
②競争的資金獲得額		
文部科学省科学研究費	万円	0.1
厚生労働科学研究費	万円	0.05
その他の財団などからの研究費	万円	0.1
民間セクターからの寄附金等	万円	0.1
③ 特許・知的財産収入		
収入として	万円	0.2
特許等出願件数	件数	10
特許等取得件数	件数	50
④ 業績発表、独自研究		
インパクトファクター	—	2
英文原著論文掲載数	本	3
（うち筆頭著者が当該施設のもの）	本	5
和文原著論文数	本	1
（うち筆頭著者が当該施設のもの）	本	0.5
和文総説・著書数	本	1
（うち筆頭著者が当該施設のもの）	本	0.5
国際学会発表（演者のみ）	回	2
国内学会発表（総会、地方会含む、シンポジウム、一般演題も含む、演者のみ）	回	1

医発第1109002号
平成17年11月9日

注) 項目毎の実績(単位)にポイント数を乗じたものとする。

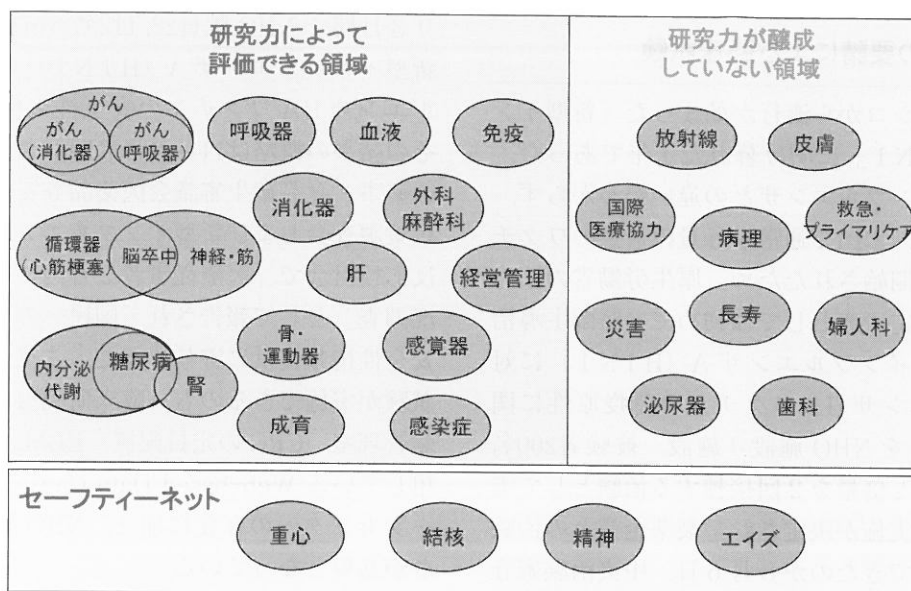


図1 NHO 研究ネットワーク分野マップ 21年度以降

消化器、一般の3分野)。各研究グループは臨床研究実績の最も高い施設をグループリーダー、実績が一定以上ある施設をコアメンバーとして研究ネットワークを構築した。研究グループリーダーにはメンバー病院からの研究提案の調整や各グループ内研究を協力して実施する等の取りまとめをお願いしている。21年度はネットワーク共同研究課題として86課題が実施中である。研究課題は公募され、国立病院機構臨床研究推進委員会(外部委員会)によって採否が決定されているが、採択率は約3割程度となっている。

21年度から始まる第二期中期計画では医師主導治験、国際共同治験などを目標にあげている。医師主導治験は必要手順、モニタリング・監査など通常の自主臨床試験に比べて労力が必要ではあるが、質の高い臨床試験が実施可能であることを示すよい指標と考えられるため各臨床研究センター施設には第二期中期計画の対象期間中に医師主導治験事務局を実施することをお願いしている。

EBM 推進のための大規模臨床研究と NHO 指定研究

16年度から開始されている EBM 推進のための大規模臨床研究は20年度課題までに計20課題が実施(中)で21年度末までに29,035症例が登録されている。16年度ならびに17年度に開始した9課題はすべて患者登録が終了し、得られた成果については学会、医学論文などで発表している。国や NHO の政策決

定に根拠となる情報を収集することを目的に18年度から指定研究事業を開始した。たとえば、18年度に行った臨床評価指標の実施可能性の検討結果に基づき、臨床評価指標26項目が策定され、全 NHO 病院で18年度から3カ年のデータ収集され、公開されている。また、転倒患者についてのケースコントロール研究成果は、転倒・転落事故防止プロジェクトへとつながっている。医療従事者の伝染性ウイルス性疾患に対する感染感受性を把握し、ワクチンによる発症防御可能性を検討するため20年度に行った「国立病院機構職員の麻疹、風疹、流行性耳下腺炎、水痘ウイルス抗体価測定と抗体価の低い職員に対するワクチン接種の有効性の検討」には NHO76施設から18,865名の職員が参加し、その結果、麻疹では発症防御可能とされるゼラチン粒子凝集(Particle agglutination: PA)法で128倍以下ならびに酵素免疫測定(Enzyme immunoassay: EIA)法で±あるいは-、風疹では赤血球凝集抑制反応(Hemagglutination inhibition: HI)で8倍以下あるいはEIA法で±、あるいは-、流行性耳下腺炎ではEIA法で±、あるいは-、水痘ウイルスもEIA法で±、あるいは-の職員のうち希望者5,347名(延べ6,056接種)に対してワクチン接種を行い、4週後に抗体の採血を行った。ちなみに、ワクチン接種対象者となったのは麻疹12.9%、風疹11.1%、流行性耳下腺炎18.2%、水痘1.8%であった。

国の要請による臨床試験

21年度はメキシコから流行が始まった「新型インフルエンザ H1N1」に明け暮れた1年であった。当初、季節性インフルエンザとの違いがわからず、オーストラリア、米国で通常投与量の倍量のワクチンの臨床試験が開始されたため、厚生労働省の協力要請を受け、指定研究としては初めての医師主導治験として「新型インフルエンザ A (H1N1) に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験」を NHO 施設 4 施設、被験者 200 名を対象に通常量と倍量を 2 回接種する治験として実施した。治験の実施が決定され、製薬企業との治験薬提供の契約ができたのが 8 月 6 日、中央治験審査委員会で承認を得たのが 8 月 13 日、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) への治験届が 8 月 13 日、接種開始が 9 月 17 日という医師主導治験ならではのスピードで治験を実施し、11 月 12 日には新聞報道で「新型インフルワクチン成人 1 回」と報道される成果をあげることができた。季節性ワクチンと同じ用量の 1 回接種で十分な免疫原性が得られたため、「新型」といわれ、ワクチン接種前は HI 抗体や中和抗体では抗体が検出されなかったが、ワクチン接種による免疫反応からは成人は基礎免疫をもっていると考えられた。また、新型インフルエンザ A (H1N1) と季節性インフルエンザワクチンの免疫原性に関する小児臨床試験は国内ワクチンメーカー 4 所社からの資金供与を受けて医師主導治験として実施した。現在の季節性インフルエンザ HA ワクチンの小児適応用量は 1 歳未満が 0.1ml、1 歳以上 6 歳未満が 0.2ml、6 歳以上 13 歳未満が 0.3ml で 1-4 週間隔で 2 回接種になっている。しかしながら WHO は 3 歳未満には 0.25ml、3 歳以上には 0.5ml を推奨している。なお、6 カ月未満の小児には接種を勧めていない。また、9 歳未満で過去に季節性インフルエンザワクチン接種がない場合は 1 カ月間隔で 2 回接種を、毎年接種しているものと初回であっても 9 歳以上の者には 1 回接種を推奨しており、13 歳未満は一律 2 回接種のわが国の用法と異なっている。4 所社のワクチンを用いて 10 月 30 日から 360 人の小児を対象に医師主導 4 試験を実施し、22 年 4 月には 4 所社からそれぞれ用法用量の変更承認申請を行った。

厚生労働省からの要請を受け、NHO 指定研究として医療関係者への優先接種が始まった 10 月 19 日よ

り 3 日間で NHO 職員 22,112 名 (67 施設) を対象に新型インフルエンザ A (H1N1) に対するインフルエンザ HA ワクチンの安全性の研究を実施した。その結果の概略は 11 月 21 日に開催された厚生労働省の薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会および新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会で「医療従事者 2 万例コホートの健康状況調査」として報告され、国民へのワクチン接種の安全性情報提供に寄与できた。こうした迅速な臨床試験が実施できるのも、臨床研究センター・部、治験管理室、CRC の定員配置、EBM 大規模研究で利用している Web-based Data Capture (WBDC) データセンターの存在に加え、NHO 職員の意識の高さが基盤となっている。

結 語

国立病院機構の臨床研究組織は 16 年度の独立行政法人発足当時に比べて、治験、臨床研究実績とも著しい実績をあげ、独立行政法人評価委員会からも 5 年連続して S 評価を受け続けている。これは臨床研究活動実績評価表に基づく施設別、研究領域別の研究力を指標として臨床研究組織の研究者・CRC をはじめとする職員の方々がたゆまない努力をされ、公正で可視化された研究組織が機能している結果であると思っている¹⁾。第二期中期計画期間はネットワークを活用し医師主導治験を含む共同研究を推進し、研究成果を情報発信するなど一般臨床に役立つエビデンスづくりを実施することを主たる目標としている。

〈本論文の要旨は第 63 回国立病院総合医学会シンポジウム「平成 21 年度から始まる臨床研究体制の再編-政策医療ネットワークからグループ研究へ-」において「国立病院機構の臨床研究の現状と将来像」として発表した。〉

【文献】

- 1) 伊藤澄信. 国立病院機構における臨床研究の取り組み. In: 竹内正弘, S. W. ラガコス 編. Significance of Asian Studies in Simultaneous Global Clinical Trials. 東京: 臨床評価刊行会; 2010: p 257-68