

INVITED REVIEW ARTICLE

## 臨床研究の進め方

関根郁夫<sup>1</sup>・鈴木敏夫<sup>1</sup>・山田武史<sup>2,3</sup>・鈴木英雄<sup>1</sup>

### How to Advance Clinical Research

Ikuo Sekine<sup>1</sup>; Toshio Suzuki<sup>1</sup>; Takeshi Yamada<sup>2,3</sup>; Hideo Suzuki<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, <sup>2</sup>Department of Clinical Research and Regional Innovation, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Japan; <sup>3</sup>Tsukuba Clinical Research & Development Organization, University of Tsukuba, Japan.

**ABSTRACT** — At present, research is comprehensively defined as the exhaustive quest for “an answer” to “a question” and systemic investigation aimed at the application of a scientific discovery to technologies. Clinical research is classified into patient-oriented research, in which subjects are patients, and disease-oriented research, in which patient-derived tissue, cell and blood samples are investigated. The research proceeds in a step-by-step manner, with conceiving a question (an original idea and research question), planning (research hypothesis, concept sheet, protocol, approval by ethics committee, and registration to research database), implementing (protocol adherence, monitoring, and data management), analyzing the results (verification of the research hypothesis), discussing the findings and drawing a conclusion (evaluation of internal and external validity), and publishing the research. A concept sheet should be distributed to a wide range of researchers to receive advice on the study design and collaboration. This is a critical and difficult step for establishing an implementation system for research. As pharmaceutical industry-sponsored global clinical trials have accelerate anticancer drug development, there remains little room for clinical doctors to explore their original ideas in clinical trials. In contrast, disease-oriented research is progressing remarkably. Clinical doctors are expected to adopt an interdisciplinary approach in cooperation with experts of different fields.

(JLCC. 2020;60:292-297)

**KEY WORDS** — Clinical research, Translational research, Bedside, Bench, Research question

Corresponding author: Ikuo Sekine.

**要旨** — 研究とは「問い」に対する「答え」を徹底的に探し求めることであるが、現在では科学的発見の技術への応用も視野に入れて包括的に定義されている。臨床研究は患者を直接対象とする患者指向型研究と、患者から得た組織、細胞、血液などを用いる疾患指向型研究に大別される。研究は、「問い」の着想（新しいアイデア、リサーチ・クエスチョン）、研究の計画（研究仮説、コンセプト・シート、プロトコル、倫理審査委員会の承認、研究データベースへの登録）、研究の実施（プロトコル遵守、モニタリング、データマネージメント）、結果の分析（仮説の検証）、考察と結論（内的・外的妥当性の検討）、

発表というように段階的に進む。コンセプト・シートは幅広い研究者に送って研究デザインについての助言と協力を得る。研究実施体制を構築するこの段階が特に重要で難しいところである。近年、製薬企業によるグローバル治験が新規抗がん薬の開発を推し進めるようになり、臨床医が臨床試験における「問い」を出す余地は少なくなった。対照的に疾患指向型研究は著しい発展を見せており、臨床医には学際的に異なる領域の人たちを巻き込んで研究していく姿勢が期待されている。

**索引用語** — 臨床研究、トランスレーショナル研究、ベッドサイド、ベンチ、リサーチ・クエスチョン

筑波大学医学医療系<sup>1</sup>臨床腫瘍学、<sup>2</sup>臨床研究地域イノベーション学；<sup>3</sup>つくば臨床医学研究開発機構。

論文責任者：関根郁夫。

### 1. 研究とは

研究とは(自分自身を)研ぎ澄ませながら究めること、英語 research/仏語 *recherche* は「問い」に対する「答え」を徹底的に探し求めることで、その駆動力は各研究者の知的好奇心である。<sup>1-3</sup> これは古代ギリシャの考え方で、研究の目的は自然界における新しい発見であった。17世紀になると科学的発見の技術への応用が盛んになり、そのための研究は応用研究 *applied research* と呼ばれ、従来の基礎研究 *basic research* とは区別されるようになった。<sup>4</sup> しかし1960年代に入って基礎研究と応用研究との間の線引きが難しくなり、この両者の対立概念では上手く説明できないことが明らかになった。そこで、この2つの研究形式を包括的に理解するためのモデルが提唱されてきた (Figure 1)。現在では純粋科学の進歩と技術の進歩は並行して起こり、両者の交流 (科学から技術へ *science to technology*, 技術から科学へ *technology to science*) が大切であると考えられている。<sup>5</sup> したがって、研究は、“Critical and exhaustive investigation or experimentation having for its aim the discovery of new facts and their correct interpretation, the revision of accepted conclusions, theories, or laws in the light of newly discovered facts, or the practical applications of such new or revised conclusions, theories or laws.” と包括的に定義されるようになった。<sup>6</sup>

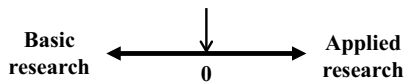
### 2. 臨床研究とは

臨床とは病人の床のそばに行くこと、英語 *clinical*/仏語 *clinique* は希語 *Kliné* (ベッド) から派生した *Kliniké* (病床における実地診療)、*Klinikos* (患者を診療する医師) を起源とする語で、いずれも実際に病人を診察・治療することであるが、病床、患者、診療行為に関連した抽象概念を含む。<sup>1-3</sup>

したがって、臨床研究 *clinical research* とは、社会医学研究、基礎医学研究と鼎を成し、臨床現場でヒトを対象に行われるすべての研究が含まれるが、<sup>7</sup> その詳細な定義は、時代、国、分野、研究者によって変わってくる。19世紀までの医学研究とは患者を観察して病気を記述することであり、<sup>8</sup> ヒト以外の動植物の特徴を記述して分類する生物学研究とは一線を画していた。しかし、生命科学の進歩に伴って基礎医学という分野が誕生し、さらに生物学研究と基礎医学研究、基礎医学研究と臨床研究の間に部分的な重なりができ、それぞれの境界は不明明となった (Figure 2)。モデル生物における研究が生物学だけでなくヒトの病気の解明にも役立つことが多くなって、生物学と臨床医学の距離はかなり近くなっている。<sup>9</sup>

臨床研究は、病因・病態の解明と予防、診断、治療法の確立を目的とし、患者を直接対象とする患者指向型研究 *patient-oriented research* と、組織、細胞、血液など患者から得た試料を用いる疾患指向型研究 *disease-oriented research* に大別できる (Figure 2)。患者指向型

A. One-dimensional model (1963)



B. Pasteur's quadrant model (1982)

	Yes	Pure basic research (Bohr)	Use-inspired basic research (Pasteur)
Quest for fundamental knowledge?	No		Pure applied research (Edison)
		No	Yes
		Considerations of use?	

C. Dynamic model (1994)

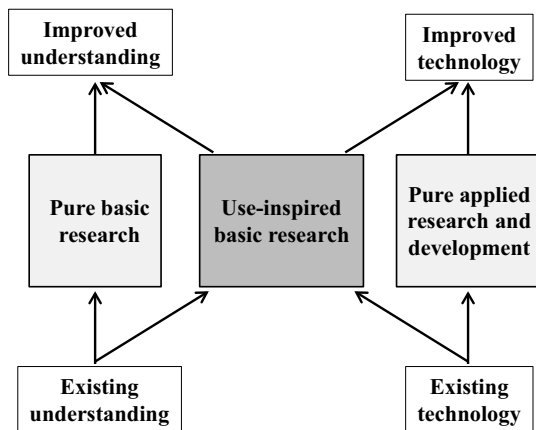
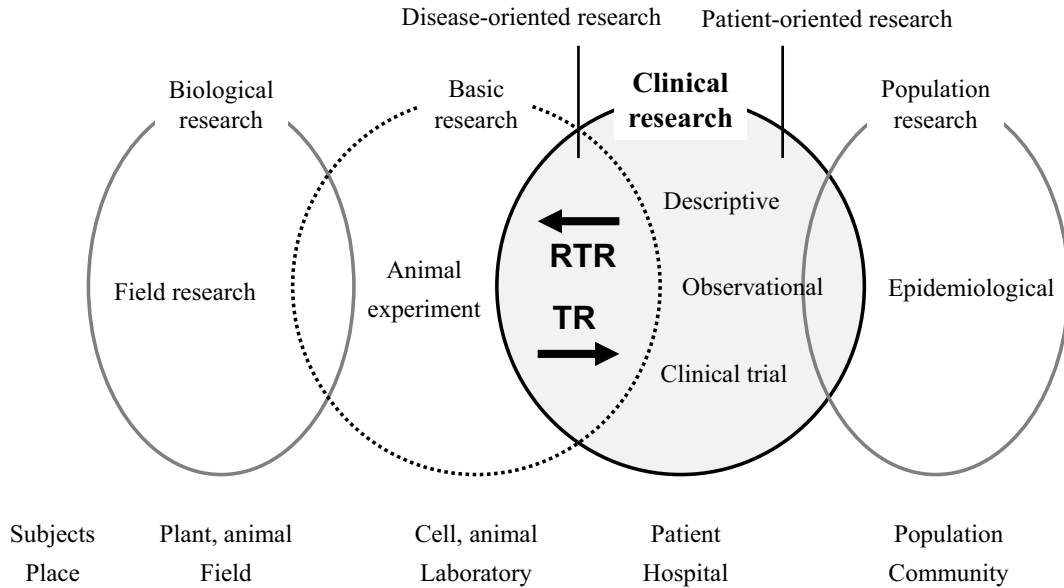


Figure 1. Models of scientific research.



TR: translational research; RTR: reverse translational research

Figure 2. The expanse of biomedical research.

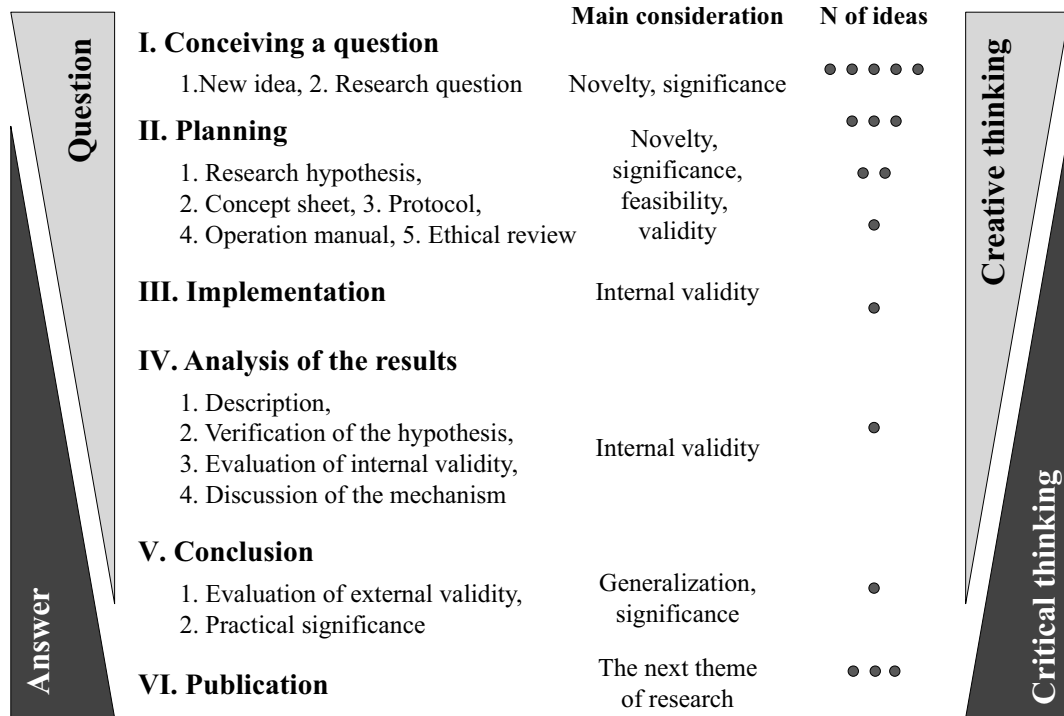


Figure 3. Research process.

研究は、症例報告 case report や連続症例研究 case series などの記述的研究 descriptive research, 観察結果を統計的に解析・解釈する観察研究 observational research, 治

療などの医学的介入を行う臨床試験 clinical trial に分けられる。<sup>9,10</sup> 疾患指向型研究は臨床研究と基礎医学研究の両者の要素を有し、臨床と基礎医学の橋渡しをする研

**Table 1.** Characteristics of a Good Research Question: “FIRMNESS”

Feasible (実施可能な)
Interesting (科学的に興味深い)
Relevant (実際に重要な, 意義のある)
Measurable (測定可能な)
Novel (新規性がある, 独創的な)
Ethical (倫理的に許容された)
Structured (構造化されている)
Specific (具体的に明確化された)

究であるが、基礎から臨床へ bench to bedside と臨床から基礎へ bedside to bench の2つの流れがある。<sup>11</sup> 前者は基礎研究で得られた知見、技術、薬物などのシーズ seeds を疾患の予防、診断、治療に応用するための研究で、いわゆるトランスレーショナル研究 translational research (TR) である。後者は研究のきっかけとして実地診療上の洞察、問題点やニーズ needs を出発点とする研究で、広義の TR に含まれて考察されてきたが、<sup>12</sup> 近年はリバース・トランスレーショナル研究 reverse translational research (RTR) という語句が使われることもある。<sup>13,14</sup>

### 3. 研究の過程

研究は「問い」を発することに始まり、段階毎に批判的に吟味しながら「答え」を探し求める行為である (Figure 3)。その方法と進め方には科学性 scientificity が要求される。<sup>15</sup>

#### 1) 「問い」の着想

一般に漠然とした問題意識や関心を持つことが研究の始まりである。医師の場合、実地臨床で遭遇する多様性のある疾患像に興味をそそられることが多いであろう。ある疾患を持つ症例に初めて遭遇したときは、まず教科書に書かれている疾患の典型的な所見がその症例に当てはまるかを調べ、診断に結びつける。次に典型例にはない特徴を見つけてその疾患における位置づけを検討し、それが新規の情報であり読者にアピールできるならば症例報告になる。<sup>16</sup> 同じような症例を探し出してその特徴を洗い出してみれば、非典型例も含めた疾患概念の全体が掴めるようになり、それらの臨床における重要性和意義をまとめれば連続症例研究になる。<sup>17</sup> もしもそれらの症例で診断や治療に難渋することがあれば、それがその疾患の問題点となる。患者を診療していれば問題点や新しいアイデアは沢山思いつくが、ほとんどは調べていくうちに答えが見つかって、その場合は単に従来より知られている事実を勉強すれば良い。しかし、もしも答えがないようであれば、それは研究テーマとなり得る。研究

テーマの着想は、純粋に医師の知的好奇心から出てくることが多いが、解決されていない臨床上的問題点 unmet medical needs に由来することもある。<sup>15</sup>

一般的な関心事や臨床で思いついた疑問やアイデアは漠然としていてそのままでは研究に入ることができないので、リサーチ・クエスチョン research question として研究可能 researchable で具体的 concrete な内容へ絞り込む必要がある。<sup>18</sup> リサーチ・クエスチョンとは、研究課題の核心をなす学術的「問い」で、平たく言えば、研究者がその研究から答えを得ようとする問題のことであり、同等の専門知識を有する人であれば誰でもだいたい同じことをイメージできるように、誰を対象とするか patients, どんな要因 exposure または介入 intervention を取り上げるか、それを何と比較するか comparison, 何を主要な成果とするか outcome (まとめて PECO/PICO という) を含めて具体的に作成する。<sup>19</sup> 良いリサーチ・クエスチョンの要件は、“FIRMNESS”とまとめられている (Table 1)。<sup>19</sup> この段階では、特に新規性・独創性と、医学的、社会的な重要性・意義に重点を置いて検討する。<sup>15,20</sup> そのためには、まず関連分野の文献を読み込み、研究の背景を十分に理解することが不可欠である。学会、厚生省研究班の班会議、日本臨床腫瘍研究グループ Japan Clinical Oncology Group (JCOG) などの多施設共同臨床試験グループの会議などに出席して最新の情報に触れるとともに、ClinicalTrials.gov<sup>21</sup> や臨床研究実施計画・研究概要公開システム Japan Registry of Clinical Trials (JRCT)<sup>22</sup> などの研究データベースから現在実施中の研究情報を検索することも重要である。これらの情報に接しながら、診療ガイドラインや通説を鵜呑みにしないこと、想像力を豊かに保つこと、同僚、指導医、他の研究者と雑談することが独創性に富んだ新しいリサーチ・クエスチョンのヒントを得るために有用と言われていた。<sup>23,24</sup> また、近年では患者が臨床研究に参画する患者・市民参画、いわゆる PPI (patient and public involvement) が重要視されており、<sup>25</sup> 患者自身の声を反映させた新たな視点でリサーチ・クエスチョンを探ることも求められている。

#### 2) 研究の計画

リサーチ・クエスチョンが大まかにできたら、「こんなふうに研究すれば、おそらくこんな結果になるのではないか、こんなやり方をすれば、こんなことがわかるのではないか」といった具合に、リサーチ・クエスチョンに対する答えを仮説として考えてみる。それは、研究結果の予想、検証されていない理論や事実に関する予想、あるいは仮の試験的な説明かもしれない。研究計画はリサーチ・クエスチョンから直接作られるのではなく、この研究仮説が支持されるか否かを検証するために立案さ

れるものである。<sup>15</sup>

研究仮説が立ったら、研究の骨子をコンセプト・シートに書いてたたき台を作成しておく。ここで自分の考えをまとめて試験デザインの適正化を行うので、目的、背景、対象、方法、倫理的事項、実現可能性、研究の規模と研究期間、研究組織、文献などを記載する。<sup>17,26</sup> さらにコンセプト・シートを幅広い研究者に送って意見をもらい、最終的にこの研究を実施するかどうかを決定する。<sup>26</sup> まず誰に送るか、どの範囲の人たちに送るか、どこまで記載したコンセプト・シートを送るかなど、特に決まりはないが、将来共同研究者になる人たちなので、直接の指導者と相談して慎重に決める。関連する人たちの理解と協力を得るといふ研究実施体制を構築するこの段階が、その研究の運命を決める、研究の過程の中でも特に難しいところである。形式的には研究計画書の提出が必要でない研究でも、他人の意見を聞いたり指導を受けたりするためにコンセプト・シートを作成するべきである。

プロトコル（研究実施計画書）には各研究に対応した個別の部分と多くの研究に共通の事項があり、個別の部分はほぼコンセプト・シートの内容を中心に多少肉づけすれば良く、共通事項は標準化されたフォーマットに従って記載すれば良い。<sup>27,28</sup> さらに研究を確実に行うために手順書を作る。実際にプロトコル通りに研究が進むかはシミュレーションを行うと良い。これは机上での検討から現場での予備研究（予備調査、予備実験、第 III 相試験の場合ならば探索的な第 II 相試験など）まで幅が広いが、ここでの十分な検討が内的妥当性の担保に重要である。

臨床研究では該当する規制に従った倫理審査委員会の承認が、臨床試験の場合は jRCT などの研究データベース<sup>22</sup>への試験の登録が必須である。これらの過程でプロトコルの修正が必要になることもある。

### 3) 研究の実施

研究が正しく施行できていること、すなわち内的妥当性の担保は大きく研究計画に依存するが、研究実施の段階で重要なことは、プロトコルを遵守することである。さらに、プロトコルの記載に従ってはいてもバイアスの入り込む余地がある。一つは選択バイアスで、研究対象に選ばれたものと選ばれなかったもの間にある特性の差によって生じる系統的な誤差のことであるが、たとえばより効果が大きく出やすい対象を選び出して研究に登録する、といった場合が考えられる。もう一つは測定バイアスで、対象を不正確に測定または分類することによって生じる系統的な誤差のことである。<sup>29</sup> したがって、これらの誤差をできるだけ小さくするよう研究者一同が協力することが求められる。そして、モニタリング

やデータマネージメントによって、研究の質を確保することが重要となる。

### 4) 結果の分析から考察、結論まで

結果を記述し分析しながら仮説は検証できたか、すなわち「問い」に対する「答え」が得られたかを検討する。考察から結論に至る道筋では本研究の内的・外的妥当性の評価が大切である (Figure 3)。詳細は臨床研究・臨床試験、医学統計学、論文の書き方などの成書を参照されたい。

## 4. 研究の動向

臨床研究にも様々なタイプがあるが (Figure 2)、患者指向型研究と疾患指向型研究では必要とされる環境が大きく異なり、誰が行うかという点でも違いがある。ここでは日本における両者の大雑把な動向を述べておきたい。

1980 年代前半まで、日本における医学研究といえば、人体の構造と機能を理解したり、疾病の基本的な原因と病態を明らかにしたりする基礎研究が中心であった。臨床医も診療の合間に動物や細胞を使って基礎研究をしたり、患者の検体を採取したりしてその中の物質を測定する疾患指向型研究を行っていたが、そのような片手間ではろくな研究はできないと基礎研究者と臨床家の両者から非難されていた。患者指向型研究は、症例報告と連続症例研究で疾病を記述することが主であり、他には医薬品の臨床試験の実施の基準 good clinical practice (GCP) が整備される前に実施されていた製薬企業による治験があるのみで、それに従事する医師は製薬企業の手先と揶揄されていた。その後、JCOG などの多施設共同臨床試験グループができ、その主導で臨床医が医学統計学や臨床試験の方法論を勉強するようになって、1990 年代に入ると医師主導の第 III 相試験の成果が Journal of Clinical Oncology や New England Journal of Medicine などの一流医学雑誌に掲載されるようになった。地域の小さな臨床試験グループは自分たちのアイデアで規模の小さい臨床試験を積極的に行い、次期第 III 相試験の候補となる治療を検討した。

しかし、2010 年代に入ると、新規抗がん薬の開発は製薬企業によるグローバル大規模第 III 相試験が中心となり、日本の製薬企業が開発した新規抗がん薬を除くと、日本人研究者が中心となって新規抗がん薬が開発されることはなくなった。さらに薬物療法と放射線療法や手術を組み合わせた治療も製薬企業が主導するようになり、臨床医が臨床試験における「問い」を出す余地が極端に少なくなった。また、以前のように医師が手弁当で臨床試験を行うのでは臨床研究法が求める質を担保できないので、<sup>30</sup> 臨床試験を行うならば、臨床研究を包括的に支

援するための組織（筑波大学にはつくば臨床医学研究開発機構 Tsukuba Clinical Research & Development Organization [T-CReDO] が設置されている<sup>31)</sup> に相談するか、JCOGのような多施設共同臨床試験グループに参加するのが早道である。

対照的に、疾患指向型研究は新たな発展を見せている。それは、がん薬物療法の選択に腫瘍の遺伝子変異、増幅、蛋白発現などの分子生物学的所見が直接関わってきて、一部は保険診療として病院の日常業務の一環として行われるようになったこと、分子生物学的実験がキット化し、研究を行いやすくなったこと、基礎研究者や外部の実験室と協力しやすい環境が整ってきたことなど、腫瘍分子生物学の進歩と臨床・研究環境の発展のためである。国立がん研究センター東病院が主導して行っているSCRUM Japanでは、各施設の症例の腫瘍検体から日常検査ではカバーしていない腫瘍細胞の遺伝子変異を調べる研究 (bedside to bench, すなわち RTR) が行われ、さらにそこに製薬企業が参入し新しい治療薬の開発 (bench to bedside, すなわち TR) が行われていて、疾患指向型研究の優れたお手本となっている。創業はオープンイノベーション化が急速に進み、アカデミアと産業界が連携して、アカデミアの基礎研究を源泉とするシーズや技術を基に創業を実現する新しい創業システム構築の機運が高まってきている。学際的に異業種、異研究領域の人たちを巻き込んでプラットフォームを形成していく姿勢を持つ医師が今後ますます必要になってくると思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. 日本国語大辞典. 第2版. 東京：小学館；2003.
2. *Oxford English Dictionary*. Oxford: Oxford University Press; 2020.
3. ロバート大辞典. 東京：小学館；1988.
4. Stokes DE. The rise of the modern paradigm. In: Stokes DE, ed. *Pasteur's Quadrant: Basic Science and Technological Innovation*. Washington DC: Brookings Institution Press; 1997:26-57.
5. Stokes DE. Transforming the paradigm. In: Stokes DE, ed. *Pasteur's Quadrant: Basic Science and Technological Innovation*. Washington DC: Brookings Institution Press; 1997:58-89.
6. *Webster's Third New International Unabridged Dictionary*. Springfield: Merriam Webster; 2002.
7. 日本大百科全書. 東京：小学館；2020.
8. ミシェル・フォーコー. 臨床医学の誕生. 東京：みすず書房；1969.
9. 井村裕夫. 臨床研究とは何か. 臨床研究イノベーション. 東京：中山書店；2006:3-15.
10. Goldstein JL, Brown MS. The clinical investigator: bewitched, bothered, and bewildered—but still beloved. *J Clin Invest*. 1997;99:2803-2812.
11. Hall JE. The promise of translational physiology. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;281:C1411-C1412.
12. 吉田 尚. わが国の臨床医学研究 translational researchの光と影について. *千葉医学*. 2002;78:249-256.
13. 杉山雄一. リバーストランスレショナルリサーチ (rTR) の重要性. *薬学雑誌*. 2017;137:673-679.
14. von Gunten S. The Future of Pharmacology: Towards More Personalized Pharmacotherapy and Reverse Translational Research. *Pharmacology*. 2020;105:1-2.
15. 白佐俊憲. 研究の進め方・まとめ方. 東京：川島書店；1980.
16. 関根郁夫. 医学教育における症例報告の意義. *千葉医学*. 2017;93:31-33.
17. 関根郁夫. 連続症例研究から臨床試験へ. *千葉医学*. 2017;93:227-232.
18. Hulley SB, Newman TB, Cummings SR. さあ、始めよう：医学的研究の「解剖学」と「生理学」. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB, 編集. 医学的研究のデザイン. 第4版. 東京：メディカル・サイエンス・インターナショナル；2014:2-13.
19. 福原俊一. リサーチ・クエスションの作り方. 東京：健康医療評価研究機構；2008.
20. 近藤克則. 研究構想・デザイン・計画. 近藤克則, 編集. 研究の育て方. 東京：医学書院；2018:58-69.
21. National Library of Medicine (NLM). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/> (アクセス確認日 2020/3/17).
22. 厚生労働省. 臨床研究実施計画・研究概要公開システム Japan Registry of Clinical Trials (JRCT). <https://jrct.niph.go.jp/> (アクセス確認日 2020/3/17).
23. Cummings SR, Browner WS, Hulley SB. リサーチ・クエスションを考え、研究計画を策定する. Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB, 編集. 医学的研究のデザイン. 第4版. 東京：メディカル・サイエンス・インターナショナル；2014:16-25.
24. 関根郁夫. 新しいアイデアが求められている時代—個人で出来ること、組織で出来ること—. *千葉医学*. 2007;83:31-38.
25. 日本医療研究開発機構 (AMED). 研究への患者・市民参画 (PPI). <https://www.amed.go.jp/ppi/> (アクセス確認日 2020/3/17).
26. 福田治彦. コンセプトの作成と審査—第三者に試験の意義を理解してもらう—. *The Medical Oncologists*. 2007;3:25-32.
27. 福田治彦. プロトコールの作成と審査(前編)—異なる背景を持つ人が使うコミュニケーションツール. *The Medical Oncologists*. 2008;3:38-43.
28. 福田治彦. プロトコールの作成と審査(後編)—異なる背景を持つ人が使うコミュニケーションツール. *The Medical Oncologists*. 2008;4:21-28.
29. 近藤克則. データ収集. 近藤克則, 編集. 研究の育て方. 東京：医学書院；2018:129-137.
30. 厚生労働省. 臨床研究法について. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html> (アクセス確認日 2020/3/18).
31. 筑波大学. つくば臨床医学研究開発機構. <http://www.s.hosp.tsukuba.ac.jp/t-credo/index.html> (アクセス確認日 2020/3/18).