

市販後臨床試験の危機

— OGSG 15年間の関わり—

社会医療法人清恵会病院 名誉院長
近畿大学上部消化管外科 客員教授
NPO 臨床試験推進機構 代表理事

古河 洋



(1) はじめに

市販後臨床試験は、治験の結果保険収載されたものについて組み合わせて使用したり一次治療・二次治療の選択をする際に、その有効性と安全性を調べたりする臨床試験である。主として医師主導であり財源は公費であるのは一部(JCOGなど)で他は民間(NPO、財団など)で「寄付」を受けている。目標はガイドライン¹⁾収載を目指す。

今、市販後臨床試験がN社の臨床試験不正介入事件によって大きくその信頼を失い、臨床試験が止まってしまいそうである。企業は(自主)規制により臨床試験組織に対する寄付をほぼ止めてしまっている。NPO、財団など寄付で運営されていた組織はその結果、活動を停止(休眠)している状況である。

(2) 市販後臨床試験の歴史

わが国では、癌治療に対する臨床試験は古くから行われてきた。特に、胃がん術後の化学療法では、国立病院癌化学療法共同研究において、5-fluorouracil、mitomycin Cなどの術後併用療法の臨床試験が行われた。今永らは手術単独と比較してMMC併用療法がやや良かったと報告している²⁾。また、中島らは厚生省「固形がんの集学的治療の研究班」の第1次研究の結果として、MFC(MitomycinC+5-FU+cytosine arabinoside)+5-FU(経口) vs MFC+UFT vs MF+UFTの比較試験で3

群間に差はなかったと報告している^{3、4)}。このように“やや良かった”とか標準治療アームがない試験が続き、臨床試験のあり方に疑問が呈されることになった。

JCOGの設立

1990年代にがんセンター・成人病センターを中心に市販後臨床試験のための「公費で運営される臨床試験組織JCOG」が設立された。データセンターは国立がんセンターにおかれ、「厚生省班研究」がこれに移行した。当初、それまでの研究班がそのままグループとして残り(胃がん外科、胃がん内科など)、外科は併用療法の、内科は非切除症例の臨床試験を行っていた。

大切なのは、プロトコルの作成から、データセンター業務、統計解析までルールをつくり、独立して行い、海外にも信用される形にしたことである。

民間の組織の発生

多くの臨床試験組織はJCOGのあり方を見て設立された(NPO、財団など)。われわれもJCOGではできない(しなかった)II相試験や、関心があればすぐに取り上げられる組織としてOGSG(大阪消化管がん化学療法研究会)を大阪で立ち上げた。国税庁の指導で後にNPO(特定非営利活動法人)臨床試験推進機構となった。これらは大学や病院外に事務所(データセンターを含む)を構え、専任のCRCなどの職員を置いた。

OGSGの発展

OGSGは2000年に設立された。JCOGの姿勢を

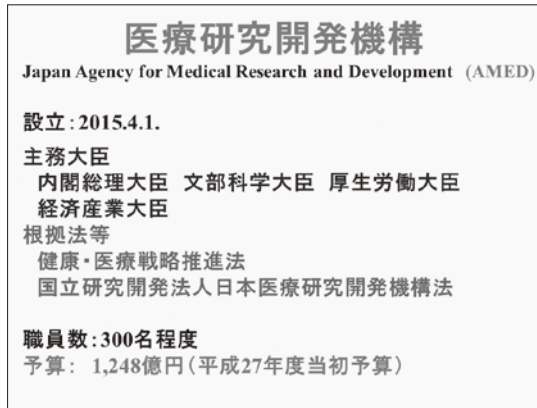


図 1

踏襲するが、外科、内科、企業が参加する形にした。外科内科は共に同じプロトコルに参加し、企業は資金面の援助をする。企業はデータセンターでも病院でもそのメンバーが「お手伝い」することはない。そのかわり、病院での業務を補助する目的で「インセンティブ」をつけた（要求もあった）。

参加施設（病院）は関西を中心に48施設（8大学を含む）で、全国の組織に声をかけると、さらに10施設の登録の実績がある。行われた臨床試験（プロトコル）は63件あり、I相試験3件、I/II相試験11件、II相試験37件、比較II相試験10件、III相試験2件である。食道がん4件、胃がん40件、大腸がん19件で、それぞれ外科・内科共同（共通）で行われた。

(3) N 社の問題とその影響

2年前、N社の臨床試験不正介入により企業からの寄付が止められた。N社の事件はまるでこれがきっかけであるかのように、市販後臨床試験のあり方について「新指針」が出て、GCPに近づくようにいくつかの具体的な要件が示された。大学に対しては「奨学寄附金」を見直す。多くの臨床試験組織は要件を満たしても「寄付」を得ることができず、ほぼ活動を停止している状況である。われわれは第53回日本癌治療学会で「緊急シンポ

ジウム“現状では市販後自主的臨床試験が日本から消える”」を実施して、会員に臨床試験組織の窮状を訴えた。地域の研究会（第18回関西がんチーム医療研究会）でも現状を知らせ、会員に問いかけた。

(4) 新たな制度

2015年日本医療研究開発機構（AMED）が設立され、1,248億円の基金から研究助成がされることになった。主な対象は、医薬品創出、医療機器開発、再生医療、ゲノム医療、脳とこころの健康、難病克服などであり、市販後臨床試験（研究）も含まれることになった。すでにJCOGや大学から多くの申請がなされ、いくつかは認められて運用されている（図1）。しかし、一方では多くの申請が不可となっており、研究者の考えと審査する側の意向が違うことが原因であると思われる。なにより大学のかつての奨学寄附金のかわりという面があるので、研究費の貴重な財源とみなされている。大学外の臨床試験組織は、JCOGを除いてはNPOや財団など民間組織であり、AMEDへの申請は不可能ではないというもの、やはり申請対象としての疎外感をぬぐいきれない。

一方、製薬協（日本製薬工業協会）はAMEDがAMEDへの申請⇒認可であるのに対して、研究者と各会社との「契約」を基本とする。つまり、

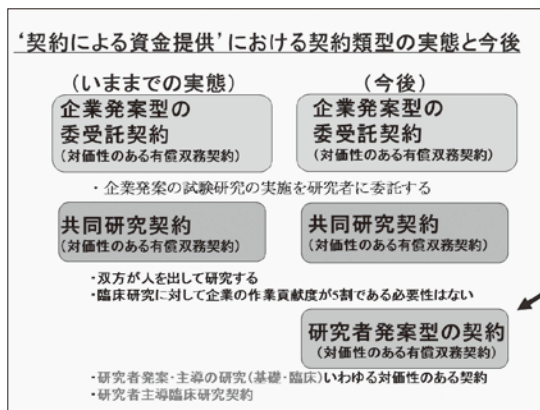


図2

会社の意向（利益につながる）に沿う案件しか行えないことになっている。「企業発案型の委受託契約」「共同研究契約」である。本年2月「研究者発案型の契約」が追加された（図2）。「研究者発案型の契約」は研究者の意向が多少認められるということか。それでも契約であり、企業として利益につながらない事案やまったく製品と関係のない研究はできないと思われる。

(5) これからの市販後臨床試験

JCOGは従来通りの活動ができています。しかし、その他の民間臨床試験組織は従来の運営方法を変えなければならなくなってきた。従来、「寄付」を元に研究者からアイデアを募って、自前で（企業の利益と関係なく）立ち上げていた臨床試験は、まず企業の意向を伺わなければならなくなる。組織としては「営業」のような売り込み部門も必要になる。

市販後臨床試験の目的には、「多くの治療法をガイドライン上でわかりやすく整理する」ことがあげられる。その際に薬剤によっては不利益を被るものが出てくるのが考えられる。従来、あえてそれでも行っていた試験は、事実上できなくなる。

企業の方でAMEDのように基金が作られるということはないのであろうか。企業の利益（パテ

ント問題）を考えると、ジェネリックがでてくると、とても「契約」にならないであろう。それでもそれを売るのが事業であるなら、いっそジェネリックの会社を入れて「公平に」負担をして試験を進めてはどうか。

(6) おわりに

臨床試験は医師や関係者がプロトコルを作って運用し、患者さんがこれに参加し、企業はその間の費用を負担する。成果は患者さんがまず手に入れる。会社はそれによって（売れるから）利益を得る。研究者はお金でなく、学会発表や論文を発表して社会的な評価向上を得る。この構図をなくしたら臨床試験も医療の向上もあり得ない。

【文献】

- 1) 日本胃癌学会：胃癌治療ガイドライン[第4版] 2014, 金原、東京
- 2) Imanaga H., Nakazato H.: Results of surgery for gastric cancer and effect of adjuvant Mitomycin C on cancer recurrence. *World J Surg* 1977;1:213-221.
- 3) 中島聰總、岡村謙三、中里博昭：胃癌手術症例におけるMFC療法を中心とした補助化学療法の治療効果。日癌治 1994;29(4):654-662.
- 4) Furukawa H, Iwanaga T, Nakajima T, Kenzo Okabayashi, Hiroaki Nakazato Masahiro Hiratsuka, Keiichiro Ota, Tsuyoshi Kito, Yoshitaka Yamamura, Shoji Goto: Randomized study with mitomycin C+5-Fluorouracil+cytosine arabinoside (MFC) +5-fluorouracil, MFC+Tegafur and Uracil (UFT), and MF+UFT in advanced gastric cancer; interinstitutional differences in a Multicenter study in Japan. *J Surg Oncol* 1995 60:59-64.