

最新のトピックス

本邦の臨床研究の現状を考える

信州大学医学部附属病院臨床研究支援センター

松本和彦

はじめに

2013年、高血圧症治療薬ディオバン（一般名：バルサルタン）の市販後大規模臨床研究において臨床研究の不正に関する問題が複数の大学において明らかにされ、大きな社会問題になった。その後も、白血病治療薬タシグナ（一般名：ニロチニブ）の臨床研究（SIGN研究）に係る不正がマスコミで報道され、臨床研究が本邦で必ずしも正しく行われていないという事実が国民に認識されるようになった。また、これらの問題により、本邦の臨床研究に対する海外からの信用も失われ、本邦における新たな研究開発にも影響を及ぼしかねない事態となっている。このような状況において厚生労働省、文部科学省等は臨床研究の信用性回復に向け、臨床研究の実施にあたり欧米並みあるいはそれ以上の規制を設け、臨床研究の質の確保に動こうとしている。我々研究者は、このような臨床研究の現状を正確に把握し、今後予定される厳しい規制に対応して、臨床研究を実施しなければならない。臨床試験センターとしても、臨床研究が今後も円滑に実施できるよう、規制に対応した臨床研究支援体制を当院でも早急に構築するよう病院執行部に要求し続ける。

本稿では、このように状況に至った本邦の臨床研究の経緯、および臨床研究に対する国の対応につき紹介する。

I 本邦の臨床研究（ディオバンの市販後大規模臨床研究やSIGN研究の問題）

治験は国から新薬申請あるいは適応拡大申請のために行われる臨床研究であり、これは日米EUの3極の規制当局と製薬会社との国際合意による基準（ICH-GCP: International Conference on Harmonization of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical Practice）で実施されている。我が国では1998年からICH-

GCPに基づくJ-GCPで治験を運用しており、その倫理性と科学性を保証する仕組みができあがっている。J-GCPに対応するため、本邦ではCRCの導入、施設の体制整備、モニタリングや監査による品質保証の定着、製薬会社の体制整備、臨床統計学・生物統計学の認知などが進み、急速にその体制が整備され、現在ではその質の高さに関しては欧米以上であると言われている。

このように治験に要求される質を過剰に高めた一方で、治験以外の臨床研究に関しては、インフラストラクチャは未整備であり、本邦において臨床研究はいまだに適正に行われているとは言えない状況である。欧米ではもともと治験とそのほかの臨床研究を別ものとして考えておらず、欧州では2001年にEU臨床試験指令が制定され、各国が2004年5月1日までにICH-GCPを国内法化し、ICH-GCPが臨床研究の基準として用いられるようになった。米国でも国家研究法というICH-GCPと同等の基準が決められている。本邦では欧米のように法律で臨床研究の基準が決まっておらず、臨床試験は「臨床研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則って実施することが求められている。法的な規制がないので、実際この倫理指針に則っていない臨床研究は決して少なくないと思われる。

このような状況の中2002年以降、ノバルティスファーマ株式会社（以下N社）のデュオバン（アンギオテンシンII受容体拮抗剤: ARB）と既存の高血圧治療薬との間の臨床研究が5つの大学病院で相次いで行われた。その結果、2つの大学病院の臨床研究では「脳卒中や狭心症等の発症についてデュオバン投与群はARB以外の高血圧症治療薬投与群よりも抑制した」という結論を得て、LancetやEuropean Heart Journalなどの著名な国際的医学雑誌等に投稿・公表された¹⁾。しかしながら、2012年頃から研究結果に関する疑義が

相次ぎ、これらの論文は撤回された。N社の元社員が大学の非常勤講師という肩書きでこれらの臨床研究に関わっていることが判明し、2つの大学病院から公表された結果では、カルテデータ情報と論文作成に用いられて解析データ等の比較検討を行ったところ、いずれの大学ともデータの操作が行われたことが確認できた。また、N社は、同社からの多額の奨学寄附金は各大学における今回の研究事案に用いられることを意図および期待していたと公表資料に記載している¹⁾。

2012年5月開始のSIGN研究(チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブを内服している慢性期慢性骨髄性白血病患者の副作用をアンケート形式で調査し、その後、副作用マネジメントを行っても改善しない症例ではN社のニロチニブ(タシグナ)へ切替え、副作用症状の改善度合いを検討するもの)では、①研究実施計画書やアンケート等の作成の早期の段階からN社が関与、②研究データの運搬など事務局機能を一部代行、③N社社員が全参加施設の症例登録票の写しを取得し、データと進捗状況をN社が把握、④集計データはN社が保有するデータをもとに作成、などの様々な不適切な事項があった²⁾。

以上のように大きな社会問題となったケース以外にも不適切と考えられる臨床研究は存在すると推測される。

これらの問題が起こる本邦の臨床研究の問題点として、①研究者の倫理教育(卒前、卒後)が十分に行われていない、②利益相反の考え方が浸透しておらず、マネジメントシステムが構築されていない(研究者、企業)、③研究者主導でプロトコル作成、データ解析ができない(生物統計家等の支援スタッフ不足)、④データ管理システム(データセンター)が十分に普及していない、などの事項が考えられ、早急な対策が必要である。

II 問題点に対する各方面からの取り組み

臨床研究の推進、ならびに今回の問題の対応として多くの取り組みが文部科学省、厚生労働省を中心になされており、その主なものを示す。

①2012年3月、臨床研究・治験活性化5か年計画2012(文部科学省、厚生労働省)

1996年の薬事法が改正され1997年からGCP省令が治験に適用されることになり、治験の倫理性、科学性等に関する水準は従来と比較して大きく向上したが、

医療機関等の実施体制が必ずしも十分ではなく、1997年以降の治験実施件数はそれ以前よりも大きく減少することになった。2003年4月に文部科学省と厚生労働省は共同で「全国治験活性化3か年計画」を策定し、治験等の活性化に取り組んだ。3か年計画は1年延長され、2007年3月から質の高い治験を効率的にかつ迅速に実施するための環境整備が引き続き必要であるとされ、「新たな治験活性化5か年計画」を策定し、実施された。これにより企業主導に治験に関しては、概ね欧米諸国に劣らない治験実施体制が整備されたが、早期・探索的な段階の臨床研究・治験の実施体制の整備、企業主導治験以外の医師主導治験や臨床研究に対する支援についてその必要性が指摘されていた。そのため現在の「臨床研究・治験活性化5か年計画2012」では医師主導治験や質の高い臨床研究を推進し、日本発の革新的な医薬品・医療機器の創出(イノベーション)を目指している。1)臨床研究・治験等の実施体制の整備、2)医療機器・先端医療等への取組、3)資金提供等、4)大規模災害が発生した際の迅速な対応、がイノベーションの4つの柱となっている。

②2013年9月、「臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策」(国立大学附属病院長会議)

アカデミアによる臨床研究に対する信頼を大きく揺るがす事態を当事者として重く受け止め、国立大学附属病院長会議から各国立大学病院に緊急対策を実施するよう依頼した。研究倫理、信頼性確保、利益相反管理に留意して、教育、支援と監視・指導體制について至急点検し、1)規則・手順書・手引きの整備と監視・指導體制の整備、2)支援体制の整備、3)教育・研修体制の整備、を緊急に実施するようとの提言が行われた。

③2013年11月、「医系大学・研究機関・病院のCOI(利益相反)マネジメントガイドライン」(全国医学部長病院長会議)

産学連携のもとに医系大学、研究機関、病院実施される医学研究のCOIマネジメントのために参考となる基本的な考え方、問題解決のための取り組みについて情報提供することを目的に策定した。

④2013年12月、「提言 臨床研究にかかる利益相反(COI)マネジメントの意義と透明性確保について」(日本学術会議)

研究者が産学連携にかかる臨床研究の遂行において果たすべき責務と役割を明確にする目的で、本提言を作成した。

⑤ 2014年2月、「日本医学会 医学研究のCOIマネージメントに関するガイドライン」(日本医学会)

2011年2月に「日本医学会 医学研究のCOIマネージメントに関するガイドライン」を公表したが、産学連携に係るCOI申告違反事例の発生や社会的要因を考慮し、いくつかの項目について改定を行った。

⑥ 2014年5月「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(草案)」(文部科学省, 厚生労働省)

研究結果の信頼性を確保するため、新たに研究責任者に対し、第三者のモニタリングと監査を義務づけたほか、研究成果の信頼性に向け、研究データを最低5年保存すること等を盛り込んだ。

⑦ 2014年5月「健康・医療戦略推進法案」と「独立行政法人日本医療研究開発機構法案」の可決・成立。

(文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省)

1) 基礎から実用化までの一貫した研究開発の推進, 2) 臨床研究環境の整備, 3) 研究開発の公正・適正な実施, 4) 成果の実用化のための審査体制の整備, 5) 新産業の創出・海外展開の促進。総理大臣を本部長に全ての閣僚がメンバーとなる「健康・医療戦略推進本部」を設置し、研究開発計画を策定する。また、「日本医療研究開発機構」を設立し、推進本部が策定した医療分野研究開発計画に基づき、研究開発予算を一元的に管理して、研究機関に配分する。データの改

ざんなどの研究不正を防ぐ専門部署を設置するなどの内容である。

III 今後の本邦の臨床研究の動向

厚生労働省の検討会で2014年4月から議論が始まった臨床研究の法制化について、日本医学会から「臨床研究は臨床医学の発展にとって必須なものであり、その規制強化によって、わが国の臨床研究が停滞、あるいは質の低下を招くことがないように、法制化の可否について慎重に検討することを強く要望する」と慎重な対応を求める声明を発表した。直ちに厳しい規制による法制化は臨床研究の停滞を招くと言う意見が多い。

おわりに

日本の臨床研究は今までの停滞から、国の政策として今後大きな発展を迎えようとしている。この時期にディオバン問題など社会的に大きな問題が明らかになり、その体制整備がさらに喫緊の課題となった。臨床研究は大規模臨床研究から各施設単位の症例数の少ない研究まで様々なものがあり、一律に同様な基準で実施するのは現実的ではない。臨床研究のそれぞれのレベルごとの基準を設定することが必要と思われる。法制化に当たっても一律にGCP基準を適応させるというようなことではなく、層別化は必須と考える。

文 献

- 1) 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会：高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた対応及び再発防止策について(中間とりまとめ 案)平成25年9月30日
- 2) 東京大学医学部附属病院：東京大学「SIGN 研究特別調査 予備調査委員会中間報告書」平成26年3月14日版