

臨床研究実施における問題点と推進策 (JSCTR 臨床研究推進ワーキング)

日本臨床試験学会臨床研究推進ワーキンググループ

吉田 浩 輔

はじめに

日本臨床試験学会は、臨床試験・臨床研究の基盤整備を設立目的としており、臨床研究推進に関して、第一次ワーキングを2010年6月から開始し、2012年6月に「臨床研究推進ガイドライン」を公表した。その後2013年7月より、アカデミアの方も多く参加いただき、第二次ワーキングを開始した。

第二次ワーキングは、「品質管理（モニタリング・監査）」、「臨床研究の企画・運営」、「資金の透明化」の3グループに分かれて検討し、「企業等が資金提供する研究者主導臨床研究における留意点（案）」を公表した。

本ワーキングは、研究者主導の臨床研究（自主研究）を対象として検討しており、ARO事務局、CRC、DM、モニター、ライティングなど、さまざまな立場から現状の問題点を提起している。問題点は、「実施計画書の作成・審査」、「研究費」、「実施体制」、「品質管理（DM、モニタリング・監査）」、「報告書の作成」など、臨床研究の開始から報告まで多くの課題が存在した。

倫理指針の改正、法制化等の動きもあり、臨床研究を実施するためのガイドラインの作成までは至っていないが、臨床研究においては、リスクに基づく品質管理が非常に重要であるとの結論に至っている。また、適正な臨床研究を実施するためには、実施計画の作成時が大切であり、臨床研究に係る関係者がかかわり、品質管理の方針や費用に関しての検

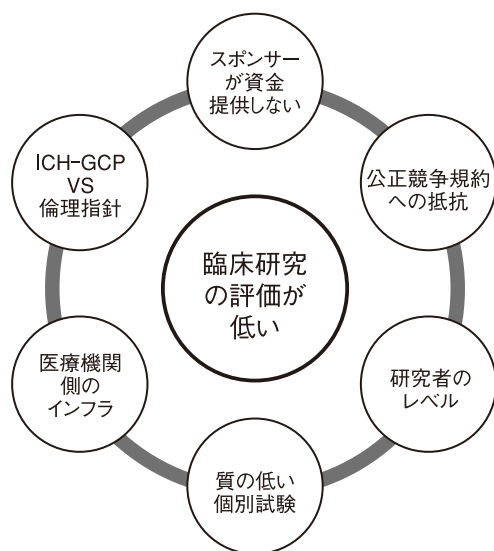


図 1 日本の臨床研究の現状

討が必要であるとの結論を得ている。

1 日本の臨床研究における現状

図1は、2011年2月に開催された第2回学術集会にて発表した日本の臨床研究における現状である。日本では個々の臨床研究は数多く実施されているにもかかわらず、海外の雑誌等に掲載されることは非常に少なく、日本が中心となっていく大規模臨床試験は数えるほどしか実施されていないのが現状である。その理由として、わが国では、臨床研究を実施していく環境が整備されておらず、多施設共同研究

表 1 臨床研究推進ガイドライン (2012 年 7 月)

1. 目的	4	5. 利益相反 (Conflict of Interest: COI)	19
2. 背景	5	6. 委受託契約	22
3. 臨床研究計画	7	7. 健康被害に対する補償	24
3.1 計画の目的	7	8. 健康保険上の取り扱い	26
3.2 研究計画書に記載すべき事項	7	9. 臨床研究管理	26
3.3 作成上の留意点	9	9.1 モニタリング	26
3.3.1 有害事象	9	9.2 安全性情報	27
3.3.2 評価・観察項目	9	9.3 データマネジメント (DM)	27
3.3.3 選択/除外基準・併用療法	10	9.4 監査	28
3.3.4 その他	10	10. 解析・報告	30
3.4 被験者への説明文書	12	10.1 臨床研究の計画段階	30
3.5 試験薬剤	13	10.2 解析段階	30
3.6 研究計画の審査	14	11. 記録の保管	31
3.7 研究計画および結果の公開	16	12. 学会発表・論文投稿	31
4. 実施体制	17	13. 後書き	32
4.1 研究責任者の要件	17	14. 臨床研究推進ワーキンググループメンバー	33
4.2 実施医療機関の要件	17	臨床研究計画書チェックリスト	34

(無作為化比較試験)のようなエビデンスレベルの高い研究は、一部の領域を除いてできないと考えられている。

また、近年では、グローバル開発の推進によりブリッジングによる申請が行われるようになり、治験段階において国内での臨床成績が少ない(まったく)状態で承認されるケースが増えている。しかしながら、市販後に不足したデータを補完できない(環境が整備されていない)ことが問題となっている。研究資金については、ほとんどが企業からの奨学寄附金等に依存しており、企業との利益相反が指摘されかねない状況が続いている。さらに、実施医療機関における研究費の使用に関しても、多くの制限があるのも事実である。

2 第一次臨床研究推進ワーキングの活動

第一次臨床研究推進は、2010年6月から活動を開始し、質の高い臨床研究の推進のための具体的な方法の策定を目的とした「臨床研究推進ガイドライン」¹⁾を作成した。本ガイドラインは、企業が資金提供する研究者主導臨床研究において、注意すべき点をまとめたものである。

表1に、臨床研究推進ガイドラインの目次を示した。内容は、臨床研究に必要と思われる項目を網羅的に含めており、「実施計画書」、「実施体制」、「利益

相反」、「委受託契約」、「補償・保険」、「モニタリング、監査」、「解析」、「記録」、「学会発表」について、注意すべき内容を簡潔にまとめている。本ワーキング開始時に、治験を含めた臨床研究についてスポンサーを資金提供と主導者、適用される規制をGlobalと日本の規制をまとめることにより、現状の臨床研究の位置づけを明確にした(表2)。

ガイドライン作成後、奇しくも臨床研究に係るいくつかの事件が問題となり、臨床研究に係る倫理指針の改訂にも影響を及ぼすこととなった。

検討を行うなか、企業が研究者主導臨床研究に資金提供する場合にも解決すべき多くの課題(図2)が明らかとなり、日本臨床試験学会として第二次臨床研究推進ワーキングメンバーを募集し、新たに活動を始めることとした。

3 第二次臨床研究推進ワーキングの活動

第二次ワーキングは、2013年8月より開始され、表3に示すように3班に分かれて検討した。最終的には、第三班で主として検討してきた「企業等が資金提供する研究者主導臨床研究における留意点」を作成し、2015年2月に学会ホームページにて公開した。

表 2 臨床研究の分類 (JSCTR 臨床研究推進ガイドライン)

	Sponsor		Regulation (GXP)	
	資金提供者	Driver・主導者	日本	Global (US/EU)
治験	製薬企業	製薬企業	GCP	ICH-GCP
医師主導治験	国・財団	医師	GCP	ICH-GCP
製造販売後臨床試験	製薬企業	製薬企業	GCP/GPSP	ICH-GCP
使用成績調査 特定使用成績調査	製薬企業	製薬企業	GVP/GPSP	ICH-GCP
上記以外の臨床研究	国・財団・製薬企業	製薬企業・医師	倫理指針	ICH-GCP
疫学研究	国・財団・製薬企業	製薬企業・研究者 (医師)	倫理指針	ヘルシンキ宣言以外なし

GCP: Good Clinical Practice, ICH-GCP: International Conference on Harmonisation-Good Clinical Practice, GVP: Good Vigilance Practice, GPSP: Good Post-marketing Study Practice

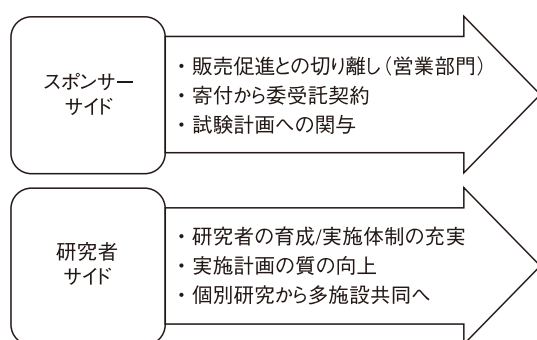


図 2 企業などが資金提供する際の課題

表 3 JSCTR 第二次臨床研究推進ワーキング

第一班

研究者主導臨床研究において、データの信頼性を確保するための具体的な方策について提言する。

第二班

WHO のガイドラインのフローの項目と Q & A などを参考に、それぞれの項目で、注意する点等をまとめたものを検討する。

第三班

医師主導試験として企業および医師が遵守すべき規程を、臨床試験推進ガイドラインで提言する。

(海外雑誌の投稿規程, 各種規制)

1) 「企業等が資金提供する研究者主導臨床研究における留意点」の制作

前述したように、臨床研究推進ワーキングでは、依頼者 (企業等)、アカデミア、CRO が参加し、臨床研究の課題をクリアにし、日本の臨床研究の質の向上および活性化をいかに進めたらよいかを検討してきた。欧米ではスポンサーの費用提供により多くの製造販売後の臨床研究が実施されているのに対し、日本では販売促進の規制の懸念から、積極的に費用提供が行われていない。まず、この点を改善していけば、市販後の臨床研究が進み、試験数が増え、それによって研究者や実施医療機関の質の向上、最終的には日本の臨床研究の質の向上と活性化につながると考え、これらの実現するためにガイドラインを作成することとした (図 3)。

前回の臨床研究推進ガイドラインは、企業等が資金提供するために必要な具体的な内容を実施計画

書、補償等に分けて記載していたが、本ガイダンスは、問題となった臨床研究の課題をふまえ、企業が資金を提供する際の決め方、実施前、実施中の企業等の関わり方などについて、留意する点をまとめている (表 4)。本検討に当たっては、企業側ばかりでなく参加メンバーであるアカデミアの方にも多くの意見をいただいている。

企業等の資金提供により行われる研究者主導臨床研究に関する基本的原則を、以下の 5 項目にまとめている。

①臨床研究は、ヘルシンキ宣言の倫理的原則および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守しており、疾病の原因、発症および影響を理解し、予防、診断ならびに治療 (手法、手順、処置) を改善することを目的とするものであること。

②研究者主導臨床研究は、研究責任者らから提案

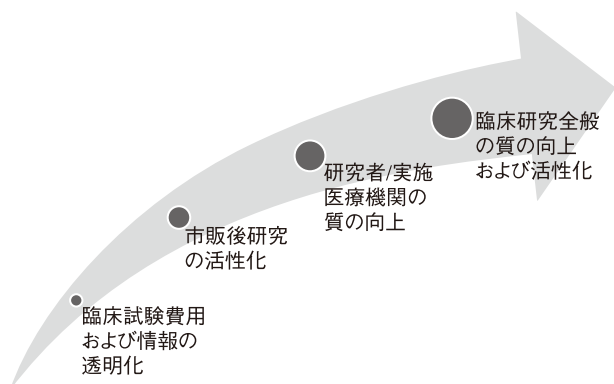


図 3 臨床研究推進への連鎖

表 4 企業等が資金提供する研究者主導臨床研究における留意点 (第一版)

基本的原則
1. 資金提供者（企業等）としての準備
2. 提案書を用いた、研究責任者等から企業等への説明
3. 企業等による提案書の評価
4. 企業等による労務提供
5. 研究者主導臨床研究の実施計画書等の作成及び審査
6. 研究者主導臨床研究の契約形態
7. 臨床研究の登録
8. 臨床研究の開始と安全性報告
9. 医療機関側及び企業側の臨床研究データの取り扱い
10. 臨床研究の終了
11. 文書の保管

された研究趣旨に企業などが合意して資金提供するものであり、使用目的を明確にすることが必要である。

③研究組織および研究責任者（医師）らへの謝礼は禁止しなければならない。

④研究者側と企業側の役割分担をあらかじめ契約書に規定しなければならない。

⑤契約による研究費の提供であっても、提案された臨床研究が実施されることで、企業などが製造または販売権を有する医薬品等（医薬品および医療機器）の販売促進または対抗品の販売減少に明らかにつながる臨床研究への資金提供は、公正競争規則違反となる。ただし、得られた研究結果（エビデンス）によって自社製品の販売促進につながることは問題ない。

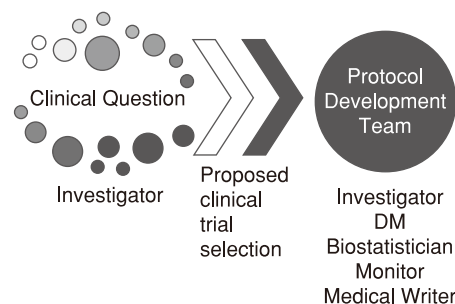


図 4 Scheme for Initiation of Clinical Trial

2) 臨床研究の実施計画書の作成プロセスの検討

研究者サイドの課題については、第二班で、臨床研究の立案から論文発表までのプロセスをもとに検討を行った。現状の臨床研究の問題のひとつとして研究者が作成する実施計画書の質の低さがあり、多くの研究者が臨床研究の実施計画書を作成できないことが問題としてあげられた。

海外の著名な学術誌に投稿しようとするれば、ICH-GCP に準拠した臨床研究でなければならず、そのためには、研究対象や評価の科学的根拠、解析計画、データマネージメント、モニタリング・監査などについて開始前に決めていく必要がある。エビデンスレベルの高い臨床研究計画は、研究者のみで作成することは困難であり、計画当初から生物統計家、データマネージメント、モニタリング担当者がかわる必要がある。また、実施に要する資金なども検討しなければ、実施は不可能である。

そこで第二班の検討として、図 4 に示すように研究者の clinical question について、実施可能性も含め審査したうえで、DM、生物統計家、モニター、メディカルライティングを含むチームで実施計画を作成するプロセスが理想的との結論となった。

モニタリング、監査の倫理指針への取り込みが決まっていない状況であったため、活動はここで終了したが、今後 ARO の組織・機能として、DM、統計家、モニターも含まれており、臨床研究の企画・実施のインフラストラクチャーの整備が進むことと期待している。

3) モニタリング、監査についての検討

第一班では、研究者主導臨床研究において、データの信頼性を確保するための具体的な方策、特にモ

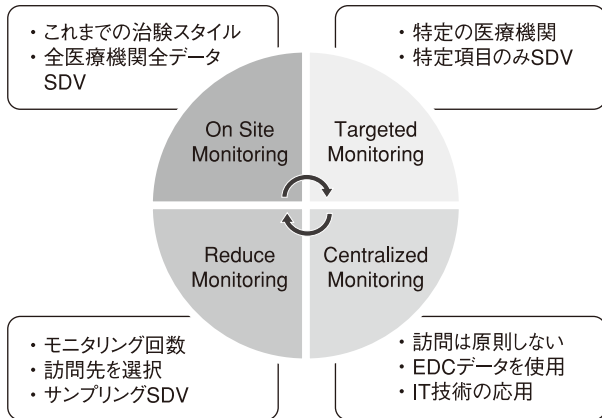


図 5 リスクに応じたモニタリング方法

ニタリング、監査について検討した。

臨床研究におけるモニタリングは、FDA および EMA から Risk Based Monitoring の実施が推奨されている。日本においても臨床研究のモニタリングを実施する際には、治験のように全例全項目の確認を行うのではなく、リスクを特定したうえで効率的なモニタリングが必要と考えられている。特に多施設共同臨床研究では、中央モニタリングを中心に on site monitoring やサンプリング SDV を使用しての reduce monitoring, 特定の研究機関や項目のみに絞っての targeted monitoring など、種々のモニタリング方法を組み合わせることが有用 (図 5) と考え

られた。

4 今後の臨床研究推進活動

日本臨床試験学会ではこれまでに、臨床研究推進ワーキングとして第一次、第二次と、ガイドラインを作成してきたが、臨床研究のインフラストラクチャーは、まだまだ十分と言える状態にはない。特にモニタリング・監査は、倫理指針の改訂に伴い、エビデンスレベルの高い臨床研究では必須となっているが、限られた資金のなかで、いかに効率的に臨床研究の品質を保証するかは、非常に重要な点であり、ワーキングあるいはセミナーを通して臨床研究の推進を進めていかなければならないと考えている。

【謝 辞】

本ワーキングにご参加いただいたメンバーおよび資料作成等にご協力いただきました皆様に感謝いたします。

文 献

- 1) 吉田浩輔ほか (日本臨床試験研究会臨床研究推進ワーキンググループ). 臨床研究推進ガイドライン (抜粋). Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療) 2012; 40 (suppl. 2); S128-S136.