

特集 わが国の臨床試験・臨床研究 この10年の進歩

【巻頭言】

この10年、コロナ禍、次の10年

大橋 靖雄

(日本臨床試験学会代表理事/中央大学理工学部)

特集にあたって

一般社団法人日本臨床試験学会が当初研究会として書面上成立したのは2009年9月、第1回の学術集会総会は年明けの2010年1月にニッショーホール（東京都港区）で開催された。シンポジウム参加者の藤原康弘先生（当時医薬品医療機器審査センター）から「また大橋（先生）が新しい組織をつくって……」というやや困惑した言葉をいただいたことを覚えている。「CRCと臨床試験のあり方を考える会議」や日本臨床腫瘍学会の活動も軌道に乗りつつある当時としては無理もない。

本会をつくるきっかけは大きく3つであった。なんとかしてモニターの資格化を行いたいという樽野弘之先生（現学会理事）の情熱、2つ目は、当時育成に拍車がかかっていたCRCのキャリアパスをどうすべきかという課題であった。私自身も、がん専門CRCの専門的な教育をCSPOR (Comprehensive Support Project for Oncology Research) 事業として、渡辺 亨先生とともに財団法人パブリックヘルスリサーチセンターで行っていたところであった。本会設立時社員の新美三由紀先生と故・青谷恵利子先生はこの強力な協力者であられた。そして3つめは当時主宰の立場にあった「癌の生存時間研究会」を解散し、そのミッションを新学会に引き継ぐことであった。

癌の生存時間研究会は、1975年にEORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) データセンターの所長に就任したM. Staquetの考えに触発された故・中里博昭先生が始められ坂本純一先生に引き継がれた会であり、そのミッションは、当時極めて稀であった統計家と臨床家の相互研鑽の場を提供することであった。当初のテーマは、日本の医学教育ではまず触れられていなかったKaplan-Meier法をどうプログラムす

るか、Cox回帰やMantel-Haenszel検定とは何か、といった自分で臨床データをまとめる医師の悩みに統計家が応えるものであった。今思えば隔世の感であるが、わが国の生物統計の臨床研究への浸透はそのレベルであった。なお、K先生がほぼ毎回行う講演「ランダム化は悪である」はこの会の名物であった。「市販の抗癌剤を新たに組み合わせて使うのを、なぜ同意をとって試験として行わねばならないのか」と外科系の某教授が発言していた時代である。この会はその後「臨床研究・生物統計研究会」となり、一部企業に偏っていた統計家の参加も広いものとなり、取り上げる話題も時代に即したものとなってきていた。この活動を発展的に継承することが、臨床試験方法論の質を上げると同時に生物統計の裾野を広げることになると考えたのである。

さて本会設立後10年を経過し、会員は着実に増加し、その会員の多くはアカデミアで臨床試験に関わる支援スタッフからなり、職種も広いものとなった。統計家の参加も多い、当初の製薬会社やCRC・SMOのお付き合いの場になるのではないかと、という懸念は払拭された。資格化はGCPパスポート、GCPエキスパート、がん臨床研究専門職、おもにアカデミアを対象とするモニター認定とおおむね好評を得つつ継続し、データマネジメント専門家の認定に対する検討が始まる予定である。試験統計家の認定は日本計量生物学会で始められている。この10年を振り返り、これからの10年の俯瞰を与えようというのが今回の特集の趣旨である。

真の進歩と次の課題

ここでわが国の臨床試験方法論あるいは制度に関し、この10年で本質的な進歩はあったのだろうか、を考えた

Introduction to the Special Feature: the Last Decade, COVID-19, the Next Decade

Yasuo Ohashi: Representative Director of Japan Society of Clinical Trials and Research/Department of Integrated Science and Engineering for Sustainable Society, Chuo University

い。臨床研究法の悪影響は大きかった。学会員の多く、とくにがん研究に携わる多くの方々はいわば「とぼっち」の特定臨床研究対応で、組織としても個人としてもほぼ無意味な多くの負担を被ることとなった。ディオバン事件とそれに伴う「臨床研究法」(法)の成立、頻発されるQ & Aと現場の混乱、解決のために本会が取った活動・提言についてはここで細かく述べる必要はないであろう。主要な問題を再掲すると、

- ・そもそも法には臨床研究の定義がなされていない
- ・(法学者の指摘であるが)法としての立て付けがおかしい、倫理性の確保と被験者保護を基礎とするべき法律の基本に「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(薬機法)が据えられてしまった
- ・臨床試験ではない「観察研究」の解釈に現場も倫理委員会も右往左往することとなった
- ・保険適応はなされるものの形式上適応外であるがん・小児分野の薬剤を用いる臨床試験が「特定臨床研究」として実施されることとなり、負担が増え、研究者の意欲をそぎ、臨床研究の推進を損ねることとなった
- ・臨床試験に関する法規制がJ-GCP、臨床研究法、倫理指針と3種となり、複雑さ(とくに有害事象の扱い)は法施行後一層増すこととなる一方、スポンサー概念の導入などI-GCPへの統一は逆に遠のく結果となった

さすがにこれら多くの問題は、本会のみならず多くの関連学会、医師会・医学会連合、大学を中心とするアカデミア、そして自民党を中心とする国会議員の指摘するところとなり、臨床研究法の施行により日本の臨床研究の将来が阻害されかねないことが共通認識となり、それを防ぐための(通知のみではない)新たな制度設計が始められる状況となった。これは来るGCPリノベーションを見据えたものとなろう。しかし、コロナ禍には間に合わなかった!

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)のような、新たな感染症に対する臨床試験を迅速に行うための制度設計は今後の国としての重要課題であり、本会も提言をぜひ準備したい。ただここでは、準備に時間と手間がかかる特定臨床研究のハードルもあり、日本ではコロナ対策のための臨床試験の実施が海外に比べ遅れたこと、そしてアビガン承認に関する官邸の前のめりの姿勢により「観察研究」の亡霊がマスコミを賑わしたことを指摘した

い。患者救済のみでなく有効性を明らかにする目的も兼ねて、特定薬剤の使用を前提に広く患者登録を募る研究は、明らかに介入であり観察研究とはいえない。特定臨床研究が進まない状況での苦肉の策の「観察研究」頼りであったが、方法論上のあるいは倫理上の問題を無視することはできない。一連の官邸・行政の対応は、エビデンスをどのように考えるかと、数々の(古くはサリドマイド、抗認知症薬、広い意味で最近のディオバン)不祥事を乗り越えてつくられてきた薬事制度に対する認識の浅さを露呈するものである。

ところで、そもそも、日本の保健行政はエビデンスに基づいて意思決定と国民に対する情報提供を行ってきたのであろうか? パブリックヘルスとは、「組織化された努力、情報提供を受けての社会・地域・個人の選択を基礎とした、疾患予防・寿命延長、健康増進を図るための科学と技術」(Amory, 1920)とされる。品質管理と同様に、PDCAサイクルを回し、計画から実施・情報収集と監視・修正を不断に行うことが必要とされる。わが国の課題を筆者なりに整理してみると:

制度としては確立、しかしエビデンスがない

→多くのワクチン

制度として見直しが必要、エビデンスには議論が多い

→がん検診(とくに胃癌、乳癌)

エビデンス確立、しかし手が打てていない

→減塩、タバコ、低体重出産

エビデンス無視で制度化

→一時のメタボ健診

国民へのコミュニケーション(メディア)の問題

→子宮頸癌ワクチン、若年者癌検診

といったところとなろう。

治療法開発に対する臨床試験(研究)の貢献はわが国では広く理解されているものの、パブリックヘルス分野ではどうであろうか(今やコロナワクチン開発が喫緊の、しかし極めて困難な課題であるが……)。行政ひいては社会が臨床試験(研究)とそれが生み出すエビデンスの意義を十分に理解しないかぎり、そしてその理解のもとに社会的投資(人材育成、予算措置、データベース等の基盤整備、被験者としての積極的参画)を行わないかぎり、限られた資源のなかでの国民福祉の充実は図れないと思う。コロナ禍が改めて露わにした日本の臨床試験の基盤の弱さをどう認識し克服するか、が次の本会の課題であろう。