

第1回 日本臨床試験研究会学術集会 2010 in 東京

OPEN DISCUSSION

これからの臨床試験・臨床研究： この研究会は何をめざすか



座 長 吉 田 浩 輔 (アステラス製薬株式会社 開発本部臨床管理部)
大 橋 靖 雄 (東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻生物統計学分野)

ディスカッサント 今 村 恭 子 (一般財団法人 日本製薬医学会)
小 野 俊 介 (東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学)
齋 藤 裕 子 (静岡県立静岡がんセンター 臨床試験支援室)
樽 野 弘 之 (第一三共株式会社 研究開発本部研究開発管理部人事・育成グループ)
藤 原 康 弘 (国立がん研究センター中央病院)
山 本 晴 子 (国立循環器病研究センター 臨床研究部)

(発言順)

吉田 本セッションでは、日本臨床試験研究会 第1回学術集会として、臨床試験・臨床研究の現場にどのような問題があり、本研究会はどういう方向をめざすことが期待されているのかを検討したいと思います。ディスカッサントには、産学の代表の方々をお招きしております。

私は、製薬会社でモニターの教育などに関わっており、樽野弘之さんらとともに約10年、数社共同で実施するモニターの合同研修会などを行ってきました。そのようなことから、本研究会に参加することになりました。

それでは、まず個々のお立場から、臨床試験・臨床研究における問題点とめざすべき姿についてご発言いただきます。

■ 日本製薬医学会 (JAPhMed) 理事長から

今村 本日は多職種の方々に参加されていますが、現場で診療されている医師がおられないようです。この点が、現状を象徴していると思います。臨床試験・臨床研究を主導している医師のモチベーションが高いことは確かですが、周囲の医師は必ずしもそうではありません。理由のひとつは、研究者として

の医師教育は注目されてきてはいますが、教える人の数がまだ十分ではないことです。また、医師が経験を積んでも、臨床研究をリードした際の将来の姿、キャリアパスがみえてこないため、有意義な研究だと思いながらも、忙しい診療時間を割いて研究を行うところまで踏み込めないのではないかと考えています。

研究支援体制に関わる主な問題は2つあります。1つは、科学研究費補助金(科研費)が不十分であることと、もう1つは、研究費には科研費のほか民間からの寄付がかなりの部分を占めていますが、実施計画を十分にまかなえるだけの研究費を確保できるグループはそれほど多くないことです。利益相反を考慮しながら、競争力のある成果を論文発表できるような体制に改善していくべきだと思います。

この研究会のめざすべきことは、臨床研究に対し、よりモチベーションの高まる方法を創出し、適切な教育を受けた人が十分報われるキャリアパスを創製することだと考えています。現状以上に充実した研究支援体制が期待されています。

■ 医薬品評価の立場から

小野 新薬開発の現状は、いわば米国の一人勝ちです。この状況を打破するためには、参加者全員がプロにならなければいけません。たとえば、種々の発表に対し、大橋靖雄先生がときに鋭いご指摘をされますが、それは単なる思いつきからではなく、大きなフレームワークの中からの発言です。それを参加者全員ができるようになればよいと思います。フレームワークとは、自分たちの仕事は社会でどのような価値があるのか、世界のダイナミクスはどうなっているのか、といったことです。これは、目の前の仕事だけを考えていては思い浮かびません。

次に、臨床試験・臨床研究はデータを買ってくれる需要者(研究者自身が需要者であることもあります)があつて、その人たちがデータの価値づけをすることで、社会の営みとして成り立つのだという構図を正しく理解したいと思います。米国では保険者までもがデータを買ってくれるから、社会における臨床試験の価値が上がります。医学雑誌に投稿する場合には、投稿先が最終的な需要者だったりします。New England Journal of Medicineを例にとると、日本

人からの投稿とハーバード大学の先生からの投稿では、どちらが好まれているのかも考える必要があります。質の高い臨床研究を行えばうまくいくというのではなく、種々のことを考慮に入れながら、今後の日本の臨床試験・臨床研究を盛んにするための作戦を考えなければならないと思います。

また、社会に自分たちの存在価値を認識してもらうためには、ただ待つのではなく、明確な戦略で社会に対し主張していかなければいけません。われわれは一度、自分たちの臨床研究の価値を考え直したほうがよいと思います。何もないところから新薬を開発した場合なら、臨床試験をすれば情報が得られ、その情報は利用できます。たとえ結果が非承認であっても、残った情報には価値があります。現状の臨床研究は、生み出した情報の価値という観点から再評価されるべきです。

治験を含め臨床試験・臨床研究の質をどこまで高めるかに関しては、全体のフレームワークの中で、自分たちがどこの部分を検討しているのか、何の価値を考え、社会に向かって何を重要だと主張するのか、といった議論が必要になると思います。

■ 臨床試験コーディネーター(CRC)の立場から

齋藤 CRCは需要が先行して急激に増加しました。そのため、教育研修が不十分であり、個人ごとに医療資格、社会経験、医療経験、基礎知識等の背景が多様であり、仕事に対する考え方、スタンスが不均一です。こうしたことが現状の問題点の背景にあるように思います。

具体的な問題として、1点目は、医療機関のCRCの雇用が確立されておらず、組織構築が不十分なことです。特に国公立病院では常勤雇用が難しい状況にあります。2点目は、職責に応じた職位を付与しにくく、待遇の改善が難しいことです。たとえ臨床研究の分野で経験や知識の豊富な人でも、他の分野で経験が豊富な人の上の立場になる場合には問題となることがあります。組織としてトップダウンでの決定が必要なこともありますが、それが困難な状況を生みます。3点目は、キャリアパスが構築されていないことです。CRCとして多くの経験を積んでも非常勤職員のままという人も多数います。

4点目は、CRCの役割業務、職責が不明瞭なこと

です。雑用係のような場合もあれば、逆に本来医師がすべきことを代行している場合もあります。一方、試験依頼者との関係では、CRCは依頼者に頼りすぎているという問題点も指摘されています。また、治験施設支援機関 (SMO) のCRCに対しては、モニターが過剰な要求をすることがあります。これは、SMOが営利企業であり製薬企業への営業活動は不可欠だからだと思いますが、場合によっては、医師が判断した有害事象の因果関係を書き換えさせようとする事さえあると聞いています。

次にCRCとして治験に関わっている中で、最近問題に感じている点をあげたいと思います。数年来、わが国でも、国際共同試験が推進されており、そのこと自体は良いと思います。参加すること自体が目的になり、本来の目的を見失ってしまっているように感じることがあります。たとえば、国際共同試験に参加するための第I相試験を、安全性を確認しながら進めるのではなく、その用量が安全だと証明するために進んでいるような印象を受けることがあります。人種による代謝酵素の違いから日本人で毒性が強く出る場合がありますが、それでもその用量が安全だと言わなくてはならないというプレッシャーを受けることもあります。

もう1つ、CRCの教育研修については、セミナーやシンポジウムが多数企画、運営されており、多すぎるのではないかと思います。一方、キャリアラダーに応じた体系的な教育研修はまだ不十分です。臨床研究に関する基礎教育が不十分なため、日々の実務はこなせても、問題が起きたときの応用のきかないケースが少なくないと感じています。

認定制度に関しては、日本臨床薬理学会によるCCRC (Certified CRC) 認定試験、SoCRA (The Society of Clinical Research Associates) によるCCRP (Certified Clinical Research Professionals) 認定試験、ACRP (Association of Clinical Research Professionals) による職種ごとの認定試験があります。私はSoCRA日本支部の委員をしていますが、SoCRAの会員が求めているものは、たとえば、CRCから他職種へのキャリアパスを経ても有効かつ国際的なCRPの認定制度です。SoCRAのCCRP認定は、このような特長があるため継続希望者が少なくありませんが、米国に本部がある関係で存続が困難になり、今後の対応が

問題になっています。

この研究会に対して期待することは、1つめはこの研究会が臨床研究専門職間で生きた情報交換や意見交換ができる場になること、2つめは臨床研究専門職間の人事交流を促進する場となること、3つめは臨床研究に関する体系的な継続教育と認定制度を確立すること、4つめは、学会として機能し、外部への発信や働きかけをしていくことです。これらができる会になれば、臨床試験の質の向上と効率化にもつながると思います。

■製薬企業の立場から

樽野 多くの学会や研究会が存在するなか、私が本研究会に参加した理由は、今後の日本の臨床試験において、製薬企業側とアカデミアが、種々のコンテンツや教育法の開発を議論し合って向上させていく必要があると考えたからです。これまでの学会はアカデミアが中心だったと思います。

現在、新たな治験活性化5か年計画が議論されています。日本の治験の速さや症例数はかなり改善していますが、欧米と比較してモニター1人あたりの担当施設数や症例数が少なく、施設の間接経費もかなり高いと報告されており、これらが日本の臨床研究費の高騰につながっていると考えられています。

現状の問題点は、モニタリングの非効率さ、モニターおよびプロジェクトリーダーの質の低さ、国際共同試験への対応の遅れの3つです。

非効率なモニタリングについては、J-GCPとICH-GCPの相違の中で治験責任医師と契約できるかどうか等が鍵になるとよく言われていますが、J-GCPの中で実施医療機関の長がさまざまに関わるのが、手続きを複雑にする大きな要因だと思います。また、治験契約手続きやSDV (source data verification) がかなりのオーバークオリティの状態になっているため、大幅な工数 (時間×人数) がモニターやCRCに必要になっています。さらに、役割分担が不徹底なことも影響しています。本来なら実施医療機関が行う業務をモニターが担う場合も多いです。適切な役割分担ができれば、試験期間が短縮されるのではないかと思います。

モニター、プロジェクトリーダーの質に関して言えば、1つに、同じ製薬企業の職種のMRには認定制

度があるのに、モニターにはありません。2つめに、GCP要件のみに特化したモニター教育では、医学的知識やコミュニケーション能力が不足する懸念があります。3つめに、製薬企業内のモニターは医薬品開発業務受託機関 (CRO) 管理が主な仕事となり、実施医療機関に出向いていない社員モニターがかなり多い状況です。4つめに、プロジェクトリーダーの分業化が進んでいることです。以前は、メディカルライティング、統計などを含め、最初から最後まで関係する業務は一人で行っていましたが、現在は細分化され、プロジェクトリーダーが満足に学べない状況に陥っています。

国際共同試験への対応の遅れについては、1つは英語教育の問題です。もう1つは、他国の規制に関する理解が国内で進んでいないことで、それが種々の問題を引き起こしています。

めざすべき姿としては、規制当局に働きかけ、日本特有の手順を削減し、できるだけ海外と日本を一体化して、費用も工数も海外と同じレベルで進めていけることです。ただ、治験の質は緩めると、瞬く間に落ちていくので、現状の水準を保つことが重要になります。また、本研究会で可能かどうかはまだ不明ですが、臨床試験の専門家、およびモニターの何らかの認定制度を設立してほしいと思います。

最後に一言追加しますと、本研究会には、日本の臨床試験・臨床研究のために治験責任医師にもぜひ参加してほしいと願っています。

■ 研究者 (腫瘍内科医) の立場から

藤原 臨床試験・臨床研究の問題は、以前論文発表の機会を得た2002年から変わっていません。私の提案のひとつは、臨床試験を保険診療下で実施可能にすべきだということです。高度医療評価制度が導入され、合法的な混合診療が徐々に可能になっていますが、まだ未成熟です。また、被験者保護を研究者個人に任せるという日本の姿勢がまったく変わっていません。臨床研究倫理指針が出ましたが、法制化までには至っていないので、危ういです。あいかわらず、インフォームド・コンセントを行わない臨床試験が出てくる事態はかなり深刻です。

臨床研究倫理指針が変わり、2009年4月から大手損害保険会社による臨床研究の補償保険が導入され

ましたが、抗がん剤や免疫抑制薬など、リスクの高いものに対する補償保険はできていません。現時点で、日本において革新を行うのは不可能です。

最大の問題は、人材育成のなかのキャリアトラックの未整備です。研修を受けた人は多数いますが、その人たちは将来の人生設計ができません。キャリアトラックの整備はつねに言われてきたことですが、あまり関心をもたれないです。

またCRCの教育については、前から言われています。この研究会が提言するのなら、各診療系の学会に対して、臨床試験の重要性、そのなかでトレーニングする仕組みを提案するのがよいと思います。

現状を複雑にしているのは、看護師、薬剤師、臨床検査技師、事務職など、職種にとられすぎた議論を行っていることです。現状には、臨床研究支援職として、みなが気持ちをひとつにして臨んでいく姿勢がありません。また、経費について少々ふれると、国の科研費だけでは不十分です。民間の資金を導入して、きちんとした臨床試験・臨床研究を行っていくことが今後の課題になると思います。

既存の団体が多くあるなか、この研究会がめざすべきことは、既存の団体や研修制度に横車を刺して束ねて、社会に提言するような組織だと思います。

■ 研究者 (脳血管内科医) の立場から

山本 私は、各省による臨床研究関係の報告書作成のプロセスに関わる機会があり、種々のことを見してきました。まず2002年にバイオテクノロジー (BT) 戦略会議が内閣府にでき、BT戦略大綱が作成されました。ここには、ヘルスサイエンス、ライフサイエンスを日本で振興させるための問題のほとんどが網羅されています。しかし残念ながら、その後何も変わっていません。2006年、2009年に同様の報告書が出ても、人材不足のために体制整備が必要であるという議論を続けています。

2010年、治験活性化5か年計画の中間検討委員会の報告案がほぼまとまりましたが、ここでも「臨床研究コーディネーターのみならず、生物統計家、データマネジャー、医事・薬事に精通した人材の必要性が高まっている」とされています。2002年から、この状況は把握されていましたが、何も改善されていません。8年経ち、ようやくみなが実感したという

状況です。

ただ、5か年計画で初めて、研究者を育成すべきと提言されました。以前から研究者は育成されていることになっていましたが、医師がまったくついてきていないことが明らかになったわけです。これで、医師も安穩としてはいられなくなったと思います。

行政や内閣を含め既存の組織、団体はそれぞれに可能な努力はされていると思います。その結果、改善できることは改善しましたが、できないことはそのままです。結局、全体としてパフォーマンスは改善されませんでした。いま残っている問題は、どの組織や団体がどうがんばっても、その組織内部だけでは変えられないというもののばかりです。

海外では、行政主導により枠組みを変え、再整備をしています。イギリスでは、施設ごとにあった倫理審査委員会 (IRB) をブロックごとに再編成し、少ない資金で効率良く行えるように変わりました。

CRCのネットワークも、既存の疾病ネットワークから新しい疾病ネットワークを構築し、そこにCRCの登録システムをつくっています。さらに驚いたことに、MRCという医学研究のファンディング (資金調達) を行っている組織が、その下にNIHRという臨床研究に特化したファンディングエージェンシーを独立させ、そこが再編成を行っています。米国でも、同様なことが行われています。世界は、これまでのやり方ではうまく進まなくなってきたので、枠組み自体を再編成しています。一方、日本はその動きに取り残されています。

私はこの研究会が学会になったとしても、one of themであれば、現状は何も変わらないと思います。今まで縛られてきた既存の常識を飛び越えたかたちで、自由に議論ができる団体になってもらいたいと期待しています。

ディスカッション

吉田 国はGCPの推進と言っていますが、平成11年の「治験を円滑に推進するための検討会」以降何も進んでいません。その後も、5か年計画として5年ごとに発表しますが、何も具体的効果がみえてきません。そのあたりはいかがでしょう。

山本 計画を推進する側ではありませんが、私も検討会には参加しています。BT戦略大綱も、治験推進5か年計画以前の3か年計画も、終了後に総括され、成功したことになっています。CRCを例にとると、「これだけの研修を行い、受講者がこれだけいるから、(数の) 目標は達成しました」とされています。でも、目標と数字のつじつまは合ったとしても、実際には問題があることをだれかが言わないといけません。

■ 既存団体との連携

大橋 本セッションでは、形式にとらわれることなく、不確定なことも含めてお話しします。まず、本研究会と他の学会などとの関係について話します。

日本臨床薬理学会では、SCRP (Senior Clinical Research Professionals) を任命することになりました。

このSCRPが、日本臨床薬理学会認定CRCをレベルアップする教育を行います。そのシステムの中で、本研究会が協力できたらと考えています。これは、中野重行先生あるいは関係者のご判断待ちというところ です。

SoCRAは、現時点の日本では、完全に個人レベルの参加になっています。SoCRAは、個人レベルの関係で維持するか、SoCRAと同等の組織で連携する、という2とおりの方針をとっています。理想は後者で、必要なら認定制度も引き継ぐことにより連携を保つことになると考えています。ACRPにも認定制度はありますが、まだ日本ではそれほど活動されているとはいえない状態だと聞いています。そのほか、RAPS (Regulatory Affairs Professionals Society) も同様な状況です。米国ではかなり積極的な研修組織で、薬事関係、特に医療機器の薬事関係の人が多いようです。これら2つの会とも今後話し合っています。

また、以前の「癌の生存時間研究会」、現在は「臨床研究・生物統計研究会」という名称の、臨床試験の方法論、特に統計の側面を勉強する準学会があり

ます。私は代表世話人をしているので、将来、本研究会のワーキンググループのような位置付けとして、協力できればと申し入れています。

学会・研究会などとの関係は徐々に調整していけばよいと考えています。臨床試験・臨床研究に関する問題はどの団体でもほぼ共通なので、どこかが最初に動かなければなりません。

今村 学会との関係で追加すると、日本医学会とのコミュニケーションを進めていかれるとよいと思います。たとえば、がん、循環器など、英語で学会誌を制作できるレベルの高い先生たちの領域はよいですが、それ以外の診療科とは格差が大きいと思います。それを全部横でまとめているのは、日本医学会ではないかと思います。

大橋 本研究会がきちんと機能すれば、臨床試験を支える人材教育で残るのは医師教育だけなので、日本医学会との協力は検討事項です。

■ 研究支援契約の締結

大橋 研究費がなければ、臨床試験・臨床研究の実施は不可能で、無駄を省きつつも透明な資金の流れをつくらないといけません。それに対して、日本ではどれも積極的に手をつけようとはせず、他人任せです。

東京大学は、院内の措置として臨床試験支援センターを設立しました。その際2年かけて、資金をどう捻出するかを議論しました。製薬会社から寄付を受け取って、その会社の薬を使うのは利益相反(COI)の観点からよろしくないという意見が出ました。受委託はどうかというと、製薬会社のために大学が受委託をやってよいのか、となりました。どうもパブリック・プライベート・パートナーシップをご理解いただけないようです。最終的に、研究支援契約で原資を仰ぐということで理解が得られました。つまり、製薬会社は、データを共有するために資金を提供し、試験実施などに関わらないということです。がん領域でも循環器領域でも、海外の大規模な第Ⅲ相試験は同様な契約により実現している例が多いと聞いています。日本でもそういう枠組みを提言する、あるいはだれかが先鞭をつける、そして、それに伴う問題を公開していくことに意義があると思います。

今村 海外では一般的に、資金を提供する側、受ける側で、リサーチ・ファンディング・アグリーメン

トが締結されています。当然、IRBによる審査を受けますし、自分たちで質をどう管理するかを事前に決めています。収集すべきデータについても、ピアレビューにより事前に定められます。

外資企業の親会社と国内の子会社との間で常に議論になるのは日本の奨学寄附金制度で、なかなかうまく説明できません。それでも最近、海外と同様な方式で、リサーチ・ファンディング・アグリーメントが1件成立しました。

COIが話題になり、講演会も多々ありますが、みなさんはまだ他人事と思われるかもしれません。科研費をもらう研究者は提出すべき情報が決められています。民間からはそれ以上に資金援助が出ているはずなので、どういう条件で受け渡しをすれば説明責任が果たせるのか、もう少し関係者の意識を高めてもらいたいと思っています。

■ 企業とのパートナーシップ

大橋 研究グループがパブリックの立場で企業から研究支援を受けるとき、最も足りない人間はプロジェクトマネージャーです。製薬業会以外ではなかなかそういう人を雇えません。プロジェクトマネージャーが存在すれば、CROをうまく活用して臨床試験・臨床研究は可能になると思いますが、いかがでしょうか。

樽野 優秀なプロジェクトマネージャーは、企業内においても人数は限られているので、企業から他へ出ていかれては困るというのが実状です。モニターの教育体系は各社ともある程度水準までできていますが、プロジェクトマネージャー、プランナーについてはOJT (on the job training) によるところが大きく、教育した人の影響をかなり大きく受けています。この人たちを産学そろってどう育成していくかは、これからの課題だと思います。

吉田 研究支援契約で資金を集めるのはよいと思います。ただ、だれのために臨床試験をするのかが見えないと、企業側として資金提供は難しいと思います。自社製品を安全に使ってもらうためのデータを集める試験であれば、大規模なものでも資金をかけて実施したいのですが、販売促進に繋がると判断されると実現不可能になります。日本発の新薬が出て、種々のデータも日本で集められれば良いのですが、大きな試験は海外中心で行われるのが現状で、残念

ながら日本にはそうした枠組みがありません。

大橋 可能なかぎり早く良い薬を市場に出し、そして論文がアカデミックに高い評価を受ければ、研究者にとってはインセンティブになります。しかし、大規模臨床試験は多くはイベント抑制の試験なので、長い期間を必要とし、それを現在の日本のGCP下で完遂しようとするとはほぼ不可能です。GCPの運用についても真剣に考えていただかないかぎり、グローバルな試験に入れません。研究者と企業とのパートナーシップをつくり協力して行わないと、適切に情報を発信できなくなります。

日本の場合、まず海外の主要雑誌に第Ⅲ相試験の論文が掲載された薬をいかに導入するかと考え、第Ⅱ相試験を少し実施した程度で承認してしまうことが増えています。これではアカデミックな評判は高まらないし、新薬の導入は遅れます。日本人に対する安全性が十分に担保されない状態で、形式的に承認されてしまうことも起こりえます。

山本 企業側の土壌には、こういう内容であれば、この契約書を作成し、こういう申し合わせをすれば資金が出せるという流れはあると思います。問題は施設、アカデミア側にあります。社会のルールに従い資金を受け取り適切に運用すれば、特定の企業から資金を受け取ったとしても利用できる、という精神的土壌が薄いことが大きく影響しています。

藤原 米国NIHは、CRADAという政府の資金と民間の資金を共存させる仕組みを用意しています。ですから、共存させるにはどういう仕組みが必要かを、この研究会が提言すればよいのです。それを取り入れるか取り入れないかは政治の問題かもしれません。科研費にも限界があるし、日本の企業の研究開発費もみな海外に投資したいと思っているようです。ですから、公私両方を合わせられる仕組みを提言してあげればよいと思います。

ただ、日本が困難である理由は、マーケティング部門の人たちが研究資金をもっているからです。マーケティングの人たちは、seeding trial、つまり営業利益を上げるための試験を多く行っています。マーケティング部門が握っている資金をどのように研究者主導の臨床試験、つまり治験以外に出してもらうかを、会社のなかでもう少し議論してもらえればよいと思います。とにかく、臨床研究を行うには

かなりの資金を必要とすることを、みなが認識する必要があります。

■ アカデミア側が抱える問題

山本 個々の臨床研究を行うときには必ずIRBを通します。日本特有の「アカデミアは資金提供をいっさい受けてはいけない」という感覚で検討する人々が多いIRBにぶつかると、そこで臨床研究はつぶれてしまいます。事務的なところでも同様です。

COIにしても契約にしても、日本のアカデミア、特にIRB関係にもう少しドライでクールなやり方を根づかせるためには、さらに親切に教えてあげないと難しいと思います。米国のやり方と日本の現実をつなげるマニュアルをつくって、それが法律家からみても経済学者からみても問題がないというお墨付きを示していかないといけません。現状では、世界的な企業と日本のアカデミアの考えている常識に相当な落差があって、同じ話をしていないような気がしています。

藤原 国立がんセンターのIRBは、フレキシブルに考えてくれるので問題はありません。日本の臨床試験を考えると、海外から相手にされなくなっている現状を皆がしっかりと認識しないといけません。今後は、たとえば国立循環器病センターでも国立がんセンターでも、海外のベンチャーや製薬企業と直接交渉して、日本の治験届は出さなくても、米国食品医薬品局 (FDA) の臨床試験実施申請資料 (IND) は受けてもらえますし、FDAのINDに通ることはそれほど難しくないので、チャレンジしましょうと言いたいです。この研究会は、世界全体のスキームの中で活動する努力を発信されるほうがよいと思います。

■ 行政への対応

大橋 日本で日本のGCPではなく、FDAの規制に従って臨床試験を行うことに問題はないでしょうか。

藤原 そもそも大学などで行っている大半の研究者主導臨床試験は省令GCPを守っていません。feasibility trialはヘルシンキ宣言を尊重しつつ、皆自由に行っており、自費診療であれば、だれからも文句を言われずにできます。

私どもは医師主導治験の仕組みができる前に、FDAにINDをだそうかなと思ったのです。それはグローバルな企業に薬剤提供を求めたことが背景にあ

りました。FDAは「いつでもどうぞ。相談にはいくらでも乗りますよ。INDはこうやってやればすぐ出せますよ」という話をしてくれました。

小野 国内法令に違反し副作用による死亡者でも出したなら話は別ですが、薬事法においても基本的には何も問題なく行える仕組みになっています。

大橋 それをどこかがやれば、その経験は大変貴重です。これからはそれが標準と考えましょうということもありますね。

小野 まさにそこがポイントで、そういう発想がないと仕方ありません。FDAは所属する個々の人々が発想をもつのではなく、国のシステムとしてそのような発想があるわけです。だから、藤原先生のように肅々と米国のルールに従って実施するのであれば、需要に応じて薬剤を供給しますよ、という話になるのです。

そこには規制当局と研究者の両方の問題があつて、厚生労働省は「日本のデータはいつでもよい。海外のデータをつけてくれれば承認しますよ」と誘い、企業の方々は、いわばその毒まんじゅうを食らっているわけです。それが間接的に日本の臨床研究や底力、科学に明らかに悪影響を与えています。国という元締めが、きちんとした需要政策をつくらない。「きちんとしたデータを出してください。それにはこういう研究が必要です」という方針づくりに、国はいっさい手をつけずにいます。逆にあいまいにしている。毒まんじゅうを食べないと大変になる部分もありますが、この研究会の問題意識に照らし、データを買ってくれる人、使ってくれる人はだれかをまず考えなければいけません。

GCP省令の文章は、日本の臨床試験が抱える問題を象徴しています。臨床試験は危険があり、副作用が出る可能性もあります。その危険性と社会の利益をふまえて実施することが外国の法律やガイドラインには明記されていますが、日本にそうした考え方が持ち込まれると、臨床試験は被験者の福祉を高めるために行う、と幼稚に曲解されます。こういうところから批判して、日本のGCPでも正すべきものは正すという姿勢は必要だと思います。

■ 薬剤疫学研究の推進

大森 (信州大学臨床試験センター) この研究会は治

験以外の臨床研究をどのように扱って、どのように対応していく予定なのでしょう。

大橋 治験は臨床試験の一部であり、治験もその他の研究者主導の臨床試験・臨床研究も基本的には同様に対処していきたいと思います。

臨床試験では対象が厳しく選択されているので、薬剤に限ると、市販後のサーベイやビジュランスは重要な情報を提供することになりますが、日本にはその大規模疫学研究の基盤がないことも問題だと考えています。私は日本薬剤疫学会の設立にも関わりましたが、韓国ではすでに4000万人のレセプトデータを薬剤疫学研究で用いています。台湾は2000万人です。では日本は7000万人のデータをどう利用するのでしょうか。そういう問題に即座に対応するためには、データベースがなければどうしようもありません。医療の適正化や効率化を考えると、資源をうまく使うことが必要だと思います。あるいは、活用することに対し国民のコンセンサスを得ることが大事だと思います。そのようなデータベースができたなかでの臨床試験だと思っています。

ただ、まだ人材が少ないので、それを念頭に置きながらも、当面は治験と医師主導臨床試験を中心にして人材を教育していく予定です。

大森 私は薬剤部長も兼ねていますので、後半部分は悩ましいところでもあります。他のとらえ方、またはそういうレセプトデータの処理の仕方なども含めて、医師または臨床試験センターのメンバーは今後難しくなりますね。

大橋 このあとのプログラムにもITの問題がいくつか取り上げられています。臨床試験、疫学研究の両方で、病院の電子カルテ情報をどう活用するかはホットな話題です。そのあたりも、本研究会が取り組むべき分野だと思っています。

■ 研究者の育成

大津 (東京大学大学院医学系研究科 臨床試験データ管理学) 多くの若い医師が留学し、海外の臨床研究を学んで帰ってきます。私は統計家ですが、臨床研究をしたいが資金がない、組織もない、協力者もわからない、ということをよく耳にします。私は、インパクトファクターの高い論文を出そうとする目的意識をもった医師は、日本のナショナルセンターや

大学病院に多数いると思います。そういう人をどうしたら活用できるのかということについて、ご意見を伺いたいと思います。

藤原 欧米における臨床研究のトレーニングの流れとは、仮説を立てさせ、プロトコルライティングをさせ、生物統計家と話をさせ、自分の病院に戻って臨床研究を実施させて、何年かおきにアウトカムリサーチ、その結果はどうなったかというチェックをするというものです。論文発表とはあまり関係がありません。クリニカルトライアルをしっかり遂行して結果を出し、それが患者の診療にどのように利用されるのかといった流れです。日本から留学生の大半はそこまではしていないと思います。

また研究費に関しては、米国では、NIH (国立衛生研究所) の研究費補助金をとらないと、ファカルティになれません。東大に帰ってきた先生は科研費に応募して、自分で研究費を取ればよいのです。科研費以外にも研究費補助はたくさんあるし、米国の研究費補助に応募するという選択肢もあります。そういう努力をしてノウハウを着実に上げていけば、認知されるはずで。

ただ、シーズから世の中に出すまでのロードマップをしっかりと書ける先生はいません。その教育は欠けていると考えています。

山本 確かに、日本には米国のファカルティで通用するような人は少ないと思いますが、OJTにより米国で臨床研究に関わって、やり方を覚えて帰ってくる人もいます。ただ、帰国後に、日本はあまりに状況が違うので、完全にやる気をなくしたり、日本は遅れていると怒ったりして、臨床研究を放棄してしまいます。問題は切れ切れのOJTでやっていることをオーソライズして、最初から最後までそういうコースがより手軽に受けられる、あるいは卒前とか卒後の早い段階で、希望すれば少しずつでも学んでいける環境がありません。

研究費については、日本は米国より相当厳しい状況だと思います。特に疫学研究、観察研究の小規模なものを行おうとしたときに、臨床研究の分野に特化して提供してくれる研究費は民間でも少ないし、科研費はさらに少なくなります。実際にあるにはあると思いますが、非常に少ないです。

大橋 京都大学の福原俊一先生や東海大学の小林広

幸先生は、臨床研究者を養成するコースをつくられています。ただ、まだ絶対数が足りないというところでしょう。また、継続的に長く行うことがなかなか難しいようです。いずれも全体で約1年のコースで、強さと広がりという意味ではまだまだ弱いと思います。

■レギュラトリーサイエンスの博士課程の開講

大橋 小野先生は東大でレギュラトリーサイエンスを担当されています。早稲田大学と東京女子医科大学が連合で、4月にレギュラトリーサイエンスの博士課程の大学院を開講します。独立行政法人医薬品医療機器統合機構 (PMDA) の審査官やロードマップを書ける人の養成が目標だとそうで、笠貫宏先生と池田康夫先生が始められます。小野先生のコースもそこを目指されているのでしょうか。

小野 東大で行っていることも同様です。鶏と卵の議論を解決するための努力が必要です。つまり、日本社会の流動性のようなものに問題があるということは、待っていても変わらないのであれば、教育でみながノウハウを共有していこうという動きへ向かいます。この研究会もそのひとつですが、こうした活動が絶対に必要だと思います。

荒川 (東京大学医学部附属病院 臨床試験部) 教育の責任は大学にかなりありますので、私どももそれを少しずつ担わなければならないと思います。

当院では、研修医の初期研修2年目に臨床試験部も含めていただき、2010年度に2人受け入れることになりました。人を育てていくには時間をかけて行うしかないので、研究したいという意志をもつ人を支援できる、草の根研究をコツコツとやれる環境をつくっていかなくてはならないと思っています。

中村 (国立成育医療研究センター臨床研究センター 治験推進室) 医者になり何年も経ってから臨床研究の勉強をしたり経験を積んだりする人がいますが、学生や若い先生はそういう経験がないだけだと思います。それは大学教育の問題になりますが、現状では教育スタッフの問題が大事だと思います。きちんとした臨床試験を行おうとすると、ナショナルセンターでも尻込みする先生が多いのが現状で、意識改革が必要だと考えています。

最近思うことのひとつは、小児科領域には希少疾

病が多く、大橋先生に相談して臨床試験を組んだりしていますが、小児以外の希少疾病の領域は、ノウハウがわからずに立案に非常に時間がかかることが多いようです。日本小児科学会の各分科会でも、治験の立案に入っていただく先生がいますので、ノウハウを共有しようという話を始めています。

このノウハウを共有する場が現状ではありません。単なるプロトコルの書き方や方法論だけではなく、どこに相談に行くのか。プラセボをつくってもらうときに、どこに保証してもらえばよいのか。そういったところも含めて情報共有できる場をつくっていただければと思います。

福田 (JCOG〔日本臨床腫瘍研究グループ〕データセンター) がんの領域で臨床試験を行っています。プロトコルを書ける医者は日本に何人必要でしょうか。私はそれほど多くは必要ないと思います。がんの領域で言えばプロトコルを書ける医者は日本に100人いれば十分なので、プロトコルを書ける医者の養成に必要以上の投資をすべきではないと思います。逆に臨床医全員がプロトコルを書けるようになると、質が低下する可能性さえあります。JCOGでみても、プロトコルを書ける医者は日本語が使える医者とはほぼイコールです。だから、日本語の教育が最も大事だと思っています。

山本 循環器領域にはまだ100人はいないと思いますので、もう少し必要だと思います。ただ、つねに世代交替はありますので、毎年少しずつ育てていく必要はあると思います。

藤原 プロトコルライターにならなくてもよいのですが、ファカルティになる前に皆がプロトコルを書くという経験を積むのはよいと思います。完璧なプロトコルを皆に要求するのは無理だと思いますので、どういうアウトプットを要求するかによって、人数も変わると思います。

大橋 臨床腫瘍学は、臨床研究が最も進んだ分野だと思います。問題はむしろ、がん、循環器以外の分野です。

山本 そのとおりですが、最近興味深いことに、いくつかの学会の学術集会で臨床研究をどう行っていくかというシンポジウムが組まれるようになってきています。特に若手・中堅の先生方にそういう気持ちが出てきていると思います。

大橋 内科だけでなく外科も同様ですね。

山本 外科のほうがむしろ盛んで、今春、日本胸部外科学会、日本集中治療学会でも、臨床試験関連のシンポジウムが企画されています。

坂口 (ノボ ノルディスク ファーマ株式会社) 企業ではなく、国際標準化機構 (ISO) の審査員の観点からの感想ですが、先ほど来の議論では、トレーニングと教育という言葉がときに混ざって使われています。この研究会でトレーニングと教育の両方を考えるのであれば、非常に良いことですが、それらを明確に区別して認識したうえで進めていく必要があると思います。つまり、プロフェッショナルになるのであればトレーニング (訓練) が必要ですが、ほかの分野に進む、または周辺業務の知識を身につけたいというのであればトレーニングは必要ではなく、教育が重要になります。この2つが両輪となって良いものにしていただきたいと思います。

吉田 最後に本研究会の進む方向としての事務局案を披露します。

臨床研究の推進と質の向上に寄与する要素として、人、もの (コンテンツ)、資金があります。

人に関しては、教育、トレーニングで、ICH-GCPのトレーニングをつくったらどうかと考えています。また日本には、認定制度が散在している状況なので、統一できればと思っています。

もの、標準化について私見を述べると、「国際的に通用する」という条件をどうしても入れてほしいと思います。日本初のガイドラインはあまり欧米では認められないため、このあたりを考えていけるような仕組みとして、ワーキンググループやコンソーシアムをつくっていかうと考えています。

また、実際に臨床試験を立ち上げるときに何が必要なのか。マニュアルに近いようなものも含めてつくれたら、と思います。

最後に資金ですが、エビデンスを創出するためには、大規模な臨床試験が必要ですが、日本の臨床試験は、種々の問題があり大きな試験はあまりできていません。製薬企業の資金や公的資金を導入するためにどういう仕組みをつくるか、ということも検討できればと考えています。

大橋 活発なご議論、ありがとうございました。