

特集：臨床研究実施の現状と課題

第1部 医師主導臨床試験の推進：日本臨床試験研究会オープンディスカッション

臨床研究実施のガイドライン策定について —費用の適正化・透明化を目指して— パネルディスカッション

2010年11月23日開催

【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)

【パネリスト】

今村 恭子* (一般財団法人日本製薬医学会)

北川 雅一* (株式会社ACRONET 開発本部)

荒川 義弘 (東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター)

山本 晴子 (国立循環器病研究センター 研究開発基盤センター)

*：JSCTR 臨床研究推進検討ワーキンググループ

委受託形態

■奨学寄付でも目的を明示する

吉田 議論したいテーマの1つは、委受託契約か奨学寄付金です。荒川先生は、研究の資金援助の形態について、いくつか示されていました。そのあたりを、補足していただけますか。

荒川 背景として、従来、漠然と研究領域を示す程度の「〇〇の研究」という名目での寄付が可能だったことが、利益相反で問題視されていることがあげられます。企業が研究に資金を提供する際、実質的に寄付金と受託研究費の2つしかなく、寄付では取引誘引に結びつくのではないかと、また、受託研究では「研究者が主導する研究」に対し企業が資金提供するという実態に合っていないのではないかとという問題点がありました。利益相反の問題は寄付でも受託研究でも生じる可能性が否めませんので、別途、管理が必要です。寄付や受託研究契約に替わるものとして、運用に配慮した「研究助成契約」の案を作り、学内の関係者で検討しました。しかし、公認会計士には財務関係上は寄付になるとのことで同意は得られませんでした。

そこで、従来からの寄付や純粋な受託研究契約以外に、臨床研究用に「寄付（研究助成）」と「受託研究（アカデミア主導型）」を設けることにしました。「寄付（研究助成）」は、研究をきちんと特定し、資金の分割支払の方法も明記した寄付です。医療機器や医薬品、機密情報などの提供がある場合には、契約を別途結ぶこととしています。「寄付（研究助成）」と「受託研究（アカデミア主導型）」はどちらも研究者主導ですが、その違いは、「見返り」があるかないかです。したがって、「受託研究（アカデミア主導型）」では、「見返り」を特定するようにしています。

研究者主導の臨床研究であっても、将来、承認申請や市販後調査の参考資料とされる可能性があるものでしたら、資料・成果はそれなりの品質が確保されていなければなりません。したがって、安全性情報の報告や品質管理など、必要に応じて契約書に記載するように規定しています。

吉田 契約書において、研究助成の目的を書く際、製薬企業が「自社製品の研究」と記載したら、明らかに利益相反に抵触するという懸念がありますが、いかがでしょうか。

荒川 利益相反の問題は、寄付でも受託研究でも生

じえます。医療用医薬品製造販売業公正取引協議会（公取協）が運用する公正競争規約では、純粋な研究活動に対する寄付金を自社の医療用医薬品の研究に対して提供しても、規約に定めた要件を充たせばよいことになっています。寄付に関しては、明確な目的を定めることが条件ですが、現実には正当な寄付でも誤解されることもありえます。公益目的のために行う寄付は、規約では制限されないことになっています。ただ、大学附属病院に対する奨学寄付金は、寄付金が病院に対する医療用医薬品の取引誘引手段になるおそれがあるので、条件が付されています。条件とは、国立大学の奨学寄付金に関する定めに従って、その用途を具体的な学術研究目的に限定することです。そして、研究成果の簡単な報告を求めることも含まれています。

受託研究の委託に関しては、市販後調査以外は、「その他医学薬学的調査・研究等」に該当し、書面による受託研究契約を締結することになっています。**大橋**（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）研究に用いられる治療群にその会社の製品が入っていた場合、取引誘引とみなされないかについて、大学当局の見解はどのようになっていますか。

荒川 そこは、公取協の委員会でも議論されていることだと思います。線引きは難しいですが、しっかりした研究目的があり、それがアカデミアが行う科学的、社会的意義のある研究であることが重要だと思います。私どもでは、「臨床研究支援センター」を立上げる際に利益相反ワーキングを立上げ、組織の利益相反を議論してきました。その結果、センターに外部委員を加えた「運営委員会」、プロトコルの採否を決める「プロトコル検討委員会」および費用の適正な運用を管理する「財務委員会」を設け、プロトコル検討委員会の議事録の概要は公開することにしました。

フロア 非営利の法人の者ですが、外資系企業と私どもが契約したところ、覚え書きで見返りまで指定されましたが、問題はないでしょうか。

荒川 契約であれば問題ありません。研究成果を公表することが「見返り」なのかは議論のあるところですが、それ以外の、企業にとって利益になることを行うのは、寄付では認められていません。東京大学

自体も、寄付の規程で禁止しています。

■企業内での利益相反管理は必要

今村 外資系企業には、臨床研究支援に際して基本的に「寄付」という発想はほとんどないと思います。寄付と言え、たとえばビル・ゲイツ氏のような大資産家が資金を提供してくれ、皆さんのために使ってくださいという状況をさします。現状の大きな問題は、日本では製薬企業の営業部門が寄付の予算をもっていることだと思います。営業は営業成績で評価されるわけですから、受け取る側になんの期待もしないというのは非現実的です。多くの会社がクリアに文書化しようとする努力を進めていくべきですが、売り上げに連動しない部門が研究資金をもつことが最も重要だと思います。

吉田 営業部門から切り離したとしても、世間的には同じに見えてしまいませんか。

今村 確かにそうですが、かなり以前には製薬企業に営業部門から完全に独立した R & D (Research and Development: 研究開発) 部門さえありませんでした。時代とともに企業も変化しているので、会社のなかで利益相反の管理をしないといけなと思います。

荒川 ご発言のとおりだと思います。そういう認識をもつ会社は外資系企業に多いです。逆に、内資系、特に大手が遅れています。受託研究は割合としては高くないですが、私どもでもかなり受けています。

北川 研究助成という寄付のかたちであっても、被験者への同意説明文書には資金提供した製薬企業はもちろん明記されますよね。

荒川 はい、そのとおりです。

吉田 ガイドラインとして推奨すべき資金提供の在り方についてはいかがでしょうか。

荒川 企業からの資金提供の 4 つのパターンでも、「寄付（研究助成）」と「受託研究（アカデミア主導型）」を推奨しています。純粋な受託研究は治験などで実際には行っていますし、それと同様のことができないというわけではありません。

吉田 ガイドラインでも基本的に受託契約を推奨する予定ですが、奨学寄付をやめようということではありません。ただ、現在、臨床研究をやりたくてもできないのは、その見返りの部分が明確になってお

らず、いつ成果が出るかが明確ではない研究・試験には、会社も資金提供できません。

荒川 まずは、試験を貫徹できるかどうかが重要になるので、支払方法を明確にしておかなくてはなりません。また、実施状況の定期的な報告などは当然行われるべきです。

エビデンスの創造

■モニタリングや統計解析は第三者に依頼

大橋 市販後のエビデンスをつくる際に、製薬企業自らがスポンサーとなって研究を行うことも可能ですが、そういう研究論文の投稿を、一流誌はあまり好まない状況にあります。特に JAMA などは、製薬企業の統計家が行った統計解析を認めていません。大規模臨床試験は、そういう時代になっているので、それらもこのガイドラインに反映していただきたいです。

山本 数年前から、New England Journal of Medicine などは、エディトリアルが研究者主導のフェーズⅣを推奨しています。研究者主導の論文は載っていますが、企業主導のものはかなり少ないです。特に米国東海岸のほうでは、企業主導のフェーズⅣの内容にあまり信用は置かないという考えが主流となっているようです。

大橋 臨床試験自体を、独立した機関に任せたいほうが適切であるというレビューが返ってきたことがあります。治験も第三者の機関に任せるなど、少なくとも統計解析は第三者が行うべきで、モニタリングに関しても中立な立場が好まれるようです。

山本 パネラー講演で紹介した Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Network にも、Clinical Coordinating Center (CCC) と Statistical & Data Management Center (SDMC) が関わっています。どちらもアカデミアで、NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) は、それぞれ別々に研究費を入れています。その理由は、NINDS は、アカデミア主導の試験であっても、統計・データモニタリングを PI から切り離すことを推奨しているらしいです。

今村 本当に中立的な研究をしようとしたら、科学研究費補助金をもらうのが最善だと思います。そし

て、PI と DM を行う人を別々にしたら、ますます良くなると思います。ただ、米国のようにある程度の規模で権威のある組織があれば、多少分割しても十分に行えると思います。でも、20~30 人しかいないところをさらに細分化しても、結局何もできなくなるのではないかという危惧があります。

大橋 ですから、どういうオペレーションで中立性を保ったかということを、きっちりと論文に書く必要があります。

■CRO・SMO への依頼は可能

北川 製薬企業のモニタリングがだめということになれば、当然連座して CRO のモニタリングもだめになると思いますが、いかがでしょうか。

大橋 そうではないでしょう。私のまわりでは、財団や NPO が受託した研究を、他の CRO に委託して、プロジェクトマネジメントを行っている例があります。

北川 スポンサーが製薬企業の場合、どういうルートをとっても、それは決して第三者とはいえないのではありませんか。

大橋 そうではなくて、製薬企業が資金提供者となって、研究者主導の研究として財団や大学と研究助成契約を結びます。それで、財団や大学が CRO を雇ってモニタリングをします。今はそういうやり方になってきています。

北川 当然、被験者の同意説明文書には資金源は財団ではなくて製薬企業になるわけですね。

大橋 そうです。

荒川 実際、私たちも監査やモニタリングなどで CRO を利用させていただくことを検討しています。

北川 真に中立なモニタリングが実現できるのかどうか、疑問に思いますが、いかがでしょうか。

大橋 2つの製品を比較するヘッド・ツー・ヘッドの臨床試験の場合、どちらかの会社が主体となると、中立性の確保は非常に難しくなります。実際に、企業から資金は出すから中立に行ってくれと依頼されることもあります。そのときには、サイトモニタリングなどは第三者の CRO と SMO にお願いするかたちになります。

山本 モニタリングについては、介入試験の第Ⅲ相に当たるような臨床試験では、厳しくやらなければ

いけないと思っています。一方、第IV相のモニタリングは、率直に言って欧米でもそれほど厳密に行ってはいないようです。第IV相研究のモニタリングについては、CROに頼んだとしても、それほど問題はないと思います。

■ICH-GCPの遵守が必須

荒川 私は、リスクに応じて、試験のデザインやモニタリング計画を策定することが重要だと思います。私どものところではデンマークとの共同研究を行っていて、EUはGCPが厳密に適用されているので、しっかりとモニタリングをしています。

山本 ただ、地域によって差がありますね。同じEU内はGCPに準じてはいますが、すべての国が厳密に適用しているとは言えません。おそらくその国の当局やIRBの考え次第といったところです。

北川 臨床研究に関する倫理指針では、モニタリングは要件とされていませんね。日本で行った試験を海外に出した場合、モニタリングの有無は問われないのでしょうか。

大橋 倫理指針では要求されていませんが、日本の高品質の試験では、モニタリングはされています。

山本 たぶん、日本の多くの人は、SDV (source data verification, source document verification) だけがモニタリングだと思っています。そうではなくて、データマネジメント (DM) という意味でのモニタリングをすべきだと思います。明示されているわけではないですが、DMもきちんとしないと、一流誌にはおそらく通りません。

北川 臨床研究においても、ICH-GCPを遵守すればよいのですね。

大橋 論文を投稿するときには、ICH-GCPに遵守したと書かないと掲載されません。ICH-GCPに遵守するなら、当然モニタリングが必要です。

荒川 私どももそれを理解したうえで、平成14年に大学の規程を整備しています。

吉田 ガイドライン上では、ICH-GCPを遵守するよう推奨すべきですね。

大橋 そうでないと、エビデンスにはなりません。

■多施設共同試験の契約

フロア 多施設共同試験の受託契約の場合、各医療

機関と個別に契約をするのがよいのか、あるいは研究主体となる大学、医療機関と契約するのがよいのか、いかがでしょうか。

荒川 私どものところでは、大学と企業との間で受託研究の契約を結び、次に大学と各医療機関との間で受託研究契約を行うように計画しています。

今村 「東大にまかせろ」と、いま荒川先生がおっしゃったようになっていただければ、企業としてはありがたいです。私が所属する会社が研究契約を結んだ事例では、ひとつの大学をメインにして、そこと他の医療機関との覚え書きのようなかたちにしてもらいました。つまり、すべての医療機関が直接企業と研究契約を締結することに納得されたわけではなかったのです。海外では、研究者主導の研究に企業が支援する場合、たとえば200箇所の施設で行うときには200本の契約を作ります。これがメディカルアフェアーズ部門の大きな仕事となっています。

大橋 がん集学的治療研究財団などのように、企業との受託研究契約のために、専用の人材を雇っているところもあります。

山本 受託研究は、その施設の性格によって考え方がまったく違います。特に受託研究契約は、大学間でも、大学と厚生労働省関連の病院でも整理のされ方などが違うと思います。国立時代の国立循環器病研究センターでは、寄付金はまったく受けとれず、すべてを受託研究契約にしていました。

荒川 CROに再委託をするような場合でも丸投げということはありえないので、基本は私どもで契約します。

吉田 その費用は直接ではなくて、東大に入ってくるわけですね。

荒川 そのとおりです。東大では、間接経費に関して、いわゆるパススルーコストは課さないことを確認しています。

■薬剤の比較試験における公平性

吉田 ある会社が他の会社の薬剤との比較試験を行いたい場合、公平に評価されることが前提です。公平な評価はかなり難しいと思いますが、そのあたりはいかがでしょうか。

荒川 資金を出すほうにはどうしても思惑があると思いますが、私どもは、研究者主導で実施すること

でコントロールできると考えています。実際、複数の薬剤を比較することは行っています。

吉田 治験の場合、紳士協定があり対照薬を相手会社から入手するため、あまり勝手なことができないという事情があります。しかしながら、市販後、特に営業が関わってくると、自社の薬剤に都合の良いデータだけを取り上げることもあるようです。

山本 結局、それは研究デザインの問題で、そのために IRB での審査があります。研究計画が、比較のための研究なのに、偏るようなものであれば IRB を通らないことになります。盲検が不可能な場合、エンドポイントにバイアスがかかることはあります。その場合、ハードエンドポイントならそのまま、ソフトエンドポイントなら別に中立の評価者を立てるなど、臨床研究にある程度なれた施設なら、研究デザインへの基本的な配慮は必ずされると思います。

今村 外資系の製薬企業では海外の本社で世界的にレビューを行うので、不適切なプロトコルを提出すると、社内レビューで却下と判定されます。つまり、会社の内部での自己管理ができていていると思います。

吉田 製薬企業は、弱そうな薬を強くみせたいなど、そういう思惑をもっているわけではありません。世界的に使っていただきたい場合は、公平なところで勝負をして強さが証明できれば、黙っていても販売促進になります。ただ、負ける危険性もあるわけです。

荒川 新薬どうしの比較は珍しく、標準的な治療薬との比較がほとんどです。比較が接戦に近いのは、むしろ治験です。現在、抗癌剤などは標準薬が次々と塗りかえられているので、新薬が対照薬に選ばれることもあります。

健康被害の補償

■東京大学医学部附属病院の補償制度

吉田 健康被害の補償も問題となります。医療費補償に関しては、東大病院の場合には病院で負担する制度がありますが、それ以外の補償はどうなっていますでしょうか。

荒川 東大で健康被害の補償制度を導入した契機は、補償は治験にもあるのに、なぜ自主臨床試験にはないのかという疑問です。ICH-GCP には明記されていませんが、補償があればそのことを記載する

ようになっています。患者に説明するうえでは、補償があったほうがよいです。ただ、予算の枠内で運用しているので、予算と補償とのバランスで制度を運用しています。ですから、適応内使用は補償していません。また、非常に重篤な疾患や、抗癌剤のように副作用がある程度予想できるものについても実質上含めていません。

山本 医療費の減免も含めて、病院予算で行っているのは日本中でも東大病院だけだと思います。他の大学病院でも工夫すれば可能かもしれませんが、普通の病院ではできません。東大病院が行っているから、ほかでも可能だろうと思うのは間違いです。

北川 同じ治験のプロトコルでも、東大が入った場合には他の病院と差が出ることになりますか。

山本 確かに同じ研究内容でも補償内容が違うとなると、プロトコルにはどう書かれるのか、気になりますね。

荒川 実態はそのとおりです。ただ、そういう補償の問題は、本当はだれが補償すべきなのかということをよく考えていただきたいと思います。

■医薬品救済基金の補償対象

吉田 一般的に市販後の臨床試験は、医薬品救済基金の補償対象であると明示してありますが、実際には基金を使用していません。医療補償を治験と同様にしているものもありますが、市販品とは言え市販用パッケージを使っていないものは、医薬品救済基金の適用を受けるのは難しいのではないかと思います。どうでしょうか。

荒川 市販品を用いた場合、因果関係が明確で、適用内であれば申請を行うことができると考えています。

山本 医薬品救済基金が、臨床試験の副作用被害をどこまでカバーするかはまだ不明です。オープン試験であれば比較的請求しやすいですが、ランダム化され二重盲検であれば、被害者救済機構の委員会で副作用とみなされるかどうかは、まだわかりません。医政局研究開発振興課などは、そこを補償対象にするようにと指導はしています。

荒川 今、医政局研究開発振興課の指導は適応内であっても補償の保険をかけるというのが原則となっています。事実上二重になりますが、私どもも補償

保険の加入を行っています。それは、Q & A によると、救済基金の給付がおりない可能性もあるからです。

■医療費の保険適用と保険療養担当規則

吉田 臨床研究は、混合診療ではないかと言われる人が時々います。ただ、療養担当規則によると、臨床研究は全部混合診療に当たるという解釈もできます。暗黙の了解で、日本の臨床研究は保険診療下で行っていることになります。そのあたり、いかがでしょうか。

山本 中央社会保険医療協議会（中医協）のなかで議論されています。すべての臨床研究には適用されないかもしれませんが、少なくとも高度医療中のかなりレベルの高いものには徐々に緩和される方向に、議論は進んでいるようです。時期や内容は、まだわかりません。

吉田 中途半端に解禁されると、日本の臨床研究が全部止まってしまうという懸念もあります。

大橋 これは非常に微妙な問題です。なかでも最大の問題は、適応外の薬剤提供でしょうか。保険適用があれば、その薬剤を用いるのはそう大きな問題ではありませんが、未承認薬、適応のない薬剤を製薬会社が提供するとすると、難しいです。

吉田 療養担当規則をみると、「研究に保険を使つてはいけない」としか書かれていません。ですから、通常の効能・効果、承認の範囲内に関しては保険でやっていいよと、これまで行ってきたわけです。しかしながら、療養担当規則をきちんと読むと、本当に大丈夫かと不安になります。

大橋 それは話にならない悪法で、そうしたら疫学研究も何もできないことになってしまいます。

吉田 そのとおりです。そこをはっきりしないままの疫学研究であり、臨床研究であり、倫理指針が出てしまっているということです。

山本 臨床研究については、適応内の実薬対照試験などはいちおう範囲内と考えられるというのが、おおかたの見方になっています。ただ、適応外使用の薬剤を使う研究はだめです。数年前にそういう計画を立てた先生が、保険局に認められませんでした。保険局の考え方では、適応外の薬剤を使い試験をす

るのは研究に当たる、ということは明確なようです。

■承認範囲外使用の臨床研究

吉田 臨床研究に関する倫理指針の Q & A で、承認範囲外使用のものに関しては個別に相談してくださいと書かれています。国際的な臨床研究で海外の承認用量を使うとなると、日本は海外と用量が違うので、日本が参加できないことになります。そういう場合に、当局に相談してその研究に限っては保険を使ってもよいという回答が得られれば、より積極的に臨床研究に参加できると思います。

大橋 小児の臨床試験もつねに問題になっています。必ず当局に相談しなければなりません。厚生労働省の班研究に関しては、製薬企業にお願いして薬を提供してもらうというやり方が多くなっていますが、班研究でないものではかなり難しい状況です。混合診療が認められると、研究を行ううえでたいへんありがたいと思います。

吉田 薬事法の観点から問題はないのでしょうか。

今村 まずは個別に相談してもらいたいですね。すでに国内で承認されていて、その範囲内でやるのならこうしたほうがクリアでよいですよ、ということならいえます。それ以外のものについては、きちんと国が定めているわけで、それに従って行うことが筋だと思っています。国のほうには、未承認薬は治験でやってほしいという願いがあるかもしれません。

荒川 医療機器の世界では、開発段階で改良を重ねることも少なくありません。2010 年 3 月に監視指導課から、臨床研究で用いる医療機器は薬事法の対象外であると、通知が出されました。

吉田 臨床研究で、医療開発薬剤のファーストインマンの研究が可能か、という質問が出ています。

山本 自由診療なら可能です。保険との問題もなくなりますし、臨床研究に関する倫理指針にそって行えばよいだけで、基本的にはできます。

吉田 時間が尽きたようです。「臨床研究推進ガイドライン（仮称）」の検討は引き続き、JSCTR 臨床研究推進検討ワーキンググループで行っていく予定です。完成したら、『日本臨床試験研究会雑誌』に掲載する予定です。本日はありがとうございました。