

2013 日本臨床試験研究会 教育セミナー

臨床研究におけるモニタリング—Risk Based Approach for Monitoring—

日本臨床試験研究会 臨床研究推進第二次ワーキング： 日本における臨床研究の推進について

日本臨床試験研究会理事・株式会社リニカル品質管理部
吉田 浩 輔



1 日本における臨床研究の現状

世界における日本の基礎研究の発表論文数は、1998年から2011年にかけてほとんど順位は変わらず、2008年から2011年にかけて4位であった。ところが、臨床研究では順位が下降し2008年から2011年にかけて25位となった(図1)。このように日本の臨床研究が、海外の医学雑誌に掲載されることは少なくなっており、日本が中心となって実施する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。

その原因として、さまざまなことが考えられるが、その一つは規制要件である。欧米では治験から臨床研究までICH-GCPで実施しているのに対して(欧米でも一部の臨床研究は、質の低いものもある)、日本では治験と臨床研究ではルールが違う。たとえば、今回の教育セミナーで取りあげたモニタリングは、ICH-GCPやJ-GCPでは必須になっているが、臨床研究に関する倫理指針ではまったく規定がない。

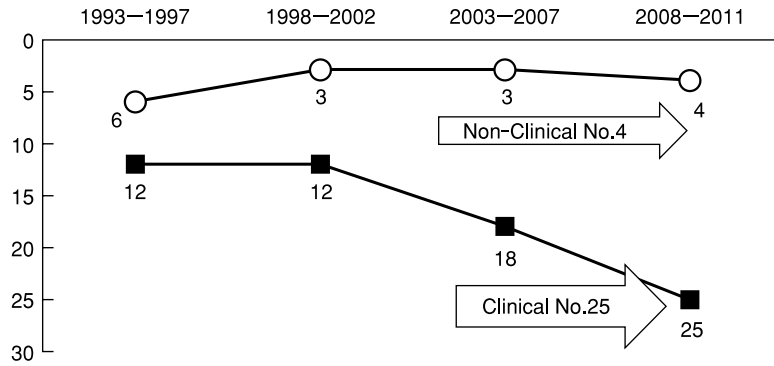
二つ目としては、必須文書および契約があげられる。ICH-GCPでは、基本的に施設または研究責任医師とスポンサーとの契約しか規定されていないのに対して、J-GCPでは医療機関の長の役割が出てきて、非常に複雑になっている。また、欧米ではかなり進んでいるが、臨床研究の透明化の問題もある。つい先ごろも奨学寄附金で実施した臨床研究のデータが、デタラメであるという話も出ている。

2 第一次臨床研究推進ワーキング：2012年に『臨床研究推進ガイドライン』を発表

このような状況にある日本は、臨床研究に関する整備や運用がなかなか進んでいない。そこで、第一次のJSCTR臨床研究推進ワーキングを2010年に結成し、『臨床研究推進ガイドライン』を2012年にリリースした。作成時の状況において、なぜ日本で臨床研究が進まないかの理由をいくつかまとめた。「企業が資金を出さない」理由として、「公正競争規約」の「販売促進の目的で資金を出してはいけない」という縛りがある。それを過剰に認識して、通常の臨床研究では資金を出してもよいのに、ほとんど出していない。また、大学などで実施されている臨床研究は、ほとんどが個別症例研究が多いということもあげられている。

そこで、それらを改善する一つの筋道を考えた。まず、企業が製造販売後の臨床研究を契約に基づき実施できるようにし、製造販売後の臨床研究を進めていく。それにより研究機関のインフラストラクチャーと費用などが改善されていくので、それ以外の臨床研究も進んでいき、最終的には日本全体の臨床研究の質と量が良くなる。そういったことを目指し、ガイドラインを作った。

その際に示したのが、企業サイドと研究責任者サイドの二つの立場からみたもので、それぞれ解決策をまとめて記載してある。企業サイドでは販売促進(営業部門)との切り離し、寄附から委受託契約への移行、試験計画への関与、研究責任者サイドでは研



注：1993—1997, 1998—2001, 2003—2007の国際順位は政策研ニュース No.25¹⁾による。
 出所：Web of ScienceSM (トムソン・ロイター) をもとに作成 (2012年1月23日現在)
 1) 医薬産業政策研究所, 「わが国における臨床医学研究の現状と国際比較」政策研ニュース No.25 (2008年7月) 参照

図 1 海外主要雑誌に掲載された論文数によるわが国の国際順位の変遷
 —基礎論文および臨床論文—

(辰巳邦彦, 主要基礎・臨床医学論文掲載数の国際比較, 「政策研ニュース No.35」医薬産業政策研究所 2012年3月より転載)

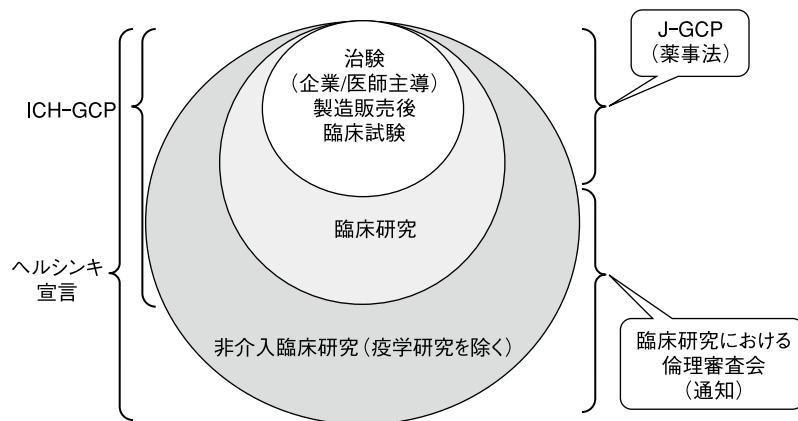


図 2 ICH-GCP とわが国の臨床試験の規制

研究者の育成/実施体制の充実, 実施計画の質の向上, 個別研究から多施設共同研究へ, などがあげられている。

最終的にガイドラインは, 多施設共同の臨床研究を実施する場合に, 何が必要かということ網羅的にまとめたものとなった。そのガイドラインの透明性に関わる記載では, これまで製薬企業が奨学寄附金という使用用途に縛りのないもので臨床研究の支援をしてきたが, 今後は契約に基づいた臨床研究にすることが必要であり, それにより, 臨床研究の透明性を確保するということを提案している。

この契約については, 日本製薬医学会が作成した研究助成契約というフォーマットを提唱している。これを採用し, 奨学寄附金から契約による臨床研究

へ乗り換えていくことで費用が適正化し, 臨床研究の質も上がるということを提案している。

このガイドラインの作成をもって第一次臨床研究推進ワーキングが終わり, 現在, 第二次ワーキングを実施している。

3 第二次臨床研究推進ワーキング

1) 3 班に分かれて活動

臨床研究推進第二次ワーキングは, まだ途中の段階である。今回のワーキングでは, 第一次ワーキングと同じことをするのではなく, もう少し具体的に何をしたら臨床研究が進んでいくのかがわかることを目標に考えている。

iPS 細胞の研究がノーベル賞を受賞したことから

政府も臨床研究にもう少し力を入れるという話もある。また、透明化のガイドラインにより製薬企業が「臨床研究に関連した寄附金はやめよう」という動きが出ている。そういった後押しを受け、今後の問題点などを探るため、現状の問題点をあげている。

第二次臨床研究推進ワーキングは、多くの人に応募いただいたので、3班に分けて、次のような活動をしている。第1班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について提言する。第2班はWHOのガイドラインのフローの項目とQ & Aなどを参考にして、それぞれの項目で、臨床研究で注意する点などをまとめたものを検討する。第3班は、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。特に第3班では、現状分析のため「医療機関側」と「企業側」の「研究者主導の臨床研究を進めるにあたっての困り事」を抽出しており、実際にいくつかの問題点があがっている。

2) 課題の抽出

3班の現状分析で抽出されたものに、「医師主導臨床研究」と「企業主導臨床研究」との境界線がはっきりしていないという課題がある。これはなかなか難しい問題で、臨床研究をだれが言い出したかというところで位置づけが変わるが、医師主導臨床研究といいながら、スポンサーが影でやっているというものがかなりあり、話が複雑になっている。「研究責任者が自ら実施したい」と申し出ているのに、資金を提供されたうえで謝礼までもらってしまうと、ますます話がおかしくなって、実際に「自分から言い出して研究するのになぜ謝礼をもらうのか」という議論が起きている。そういう意味で、この境界線をどう考えているのか、というのが現状の問題点としてあがってきている。一方、臨床研究の質を上げるという課題では、もともと研究責任者自身にモニタリングおよびデータマネジメントの知識があまりないという話も出て、研究責任者ひとりで全部対応できるわけではないので、医師主導臨床研究へのサポートが問題になる。

現在の方針としては、医師主導臨床研究を実施するために、どのような留意点があるのかをまとめていくというところに落ち着いているが、まだ具体的にお見せできるものがないのが現状である。

4 中央モニタリングのイメージと課題

中央モニタリングでは、まずは、多施設共同臨床試験で臨床研究センター（事務局）を置く。基本的にAROやCROなどがセンターになる。被験者登録はWebシステムで、ケースカードはEDC（electronic data capture）を使う。

柴田大朗先生の発表でもあったように、事務局で役割を決めて中央モニタリングを実施し、事務局が予算管理も行い、試験薬があれば、試験薬の配送や被験者の登録確認を行う。データについては、データマネジメントと同様の方法で、中央モニタリングをWebで実施していくようなイメージになる。その場合、実際に研究機関がどのようなことをしないといけないのか、ということ以下にまとめている。

プロトコルや概要書は、通常の治験であればモニターがもっていくが、そのようなことはできないので、電子的に配布される。説明文書および同意書は、研究責任者が、自らIRBに申請しないといけない。トレーニングは、e-Learningなどを使う。契約については、センターと直接結ぶ。

実施中に関しても、モニタリングはEDCのデータを見て実施する。SDVが必要な場合も、最低限必要な原資料をコピーしてPDFで送り、それとの照合をセンターで実施する。データマネジメントも、センターでデータを見ながら実施するということを考えないといけない。しかしながら、中央モニタリングを実施しようとする、モニターが研究施設へ行かないので、実施できる施設が限定される。このようなことができる施設を増やさない、日本の臨床研究は進んでいかない。

企業の方が希望している製造販売承認後の臨床研究には、EBMデータを取得する臨床研究がかなりある。これらにはいろいろな目的があるが、その一つとして海外から導入された新薬で日本人の経験例がほとんどない場合がある。そういう場合には、製造販売承認取得後に日本人でのデータを集めるが、治験では非常に高い資金がかかってしまうので、臨床研究で実施する必要がある。その際、中央モニタリングを使用するが、モニターが施設を訪問しないので、臨床研究をどのように適正に進めていくかというのが重要な課題としてあがっている。