

シンポジウム 1 ● 臨床試験における信頼性とエビデンス

1 臨床試験の信頼性とは何か

第 5 回学術集会総会会長/東京大学医学部附属病院臨床研究支援センター・検診部

山崎 力

日本臨床試験研究会の、臨床試験の信頼性確保に関わる取組の例としてあげられるのが、2012 年 7 月に公表された『臨床研究推進ガイドライン』である。倫理性、科学性、透明性を確保することにより国民の信頼を得て高いレベルの臨床研究を実施することが大切なことは言うまでもないが、その障害となっている課題を拾い出し、あるべき姿の方向性を示すための指標をつくることをその目標としている。またその活動の一環として、2014 年 3 月 8 日に、教育セミナー「臨床研究の利益相反管理と信頼性確保」を開催し、200 人近い参加者を集めた。

現在、文部科学省および厚生労働省により改定が進められている「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(案)では、研究成果の信頼性確保について、次の 3 つが重要であるとされている(表 1)。

①利益相反(COI)の管理

②モニタリング及び監査

③研究に係る試料及び情報等の保存

これらの項目に沿って、概要を述べる。

1 利益相反の管理

ヘルシンキ宣言(人間を対象とする医学研究の倫理的原則)には、14 年前の 2000 年改訂版から、COI を研究計画書、被験者候補、刊行物に明示すべきと記載されている。一方日本では、残念なことに遅れており、「臨床研究に関する倫理指針」の本則に COI の管理が盛り込まれたのは、2008 年の改訂版からである。

先般、臨床研究における不正が大きく報道されたが、それを受けて、COI が負のイメージで語られることも多くなっている。しかし、COI そのものは研究不正ではなく、その管理の本質を理解することが重要である。COI の管理は性善説に立って行われるべきもので、COI の基準は社会の目線によって決定される。つまり、どこまで開示するか、どこまで許容されるかは、絶対的なものではなく、そのときの社会情勢で変化する。また、産学連携の推進が臨床研究のアクセラなら、COI をそのブレーキとしてはならず、ハンドルとなるべきである。COI 管理の本質は規制ではなく、産学で「ともに考える」ことであると言い換えることもできよう。

昨今の報道では、「瓜田に履を納れず、李下に冠を正さず」の精神で COI を評価することもあるが、私には少し違和感がある。疑われることを恐れて瓜の畑に裸足で入るほかないというのではなく、靴ひもをきちんと縛りそのことをきちんと示したうえで入るならよいと考えるべきである。そして、この基準は社会の目線で決まり、透明性、説明責任のもとで行うものなので、COI は、それ自体が研究者や研究組織自らの利益と信頼性を確保する手段ともなりうるはずである。

2 モニタリング及び監査

本学術集会のメインテーマは ICH-GCP であるが、GCP の序文には、次のように記述されている。『GCP に準拠することが被験者の権利、安全性、健

表 1 研究成果の信頼性確保

1. 利益相反の管理	
研究者等は、自らの利益相反について適切に対応し、研究責任者は、医薬品等の有効性又は安全性に関する研究等については、当該研究に係る利益相反に関する状況を把握し、研究計画書に記載する。	
2. モニタリング及び監査	
【対象とする研究】医薬品・医療機器の効能・効果等に関する研究	
研究責任者	・研究計画書に定めるところにより、モニタリング及び監査を実施する
研究機関の長	・研究に関する情報等の閲覧その他モニタリング及び監査の実施に協力する
3. 研究に係る資料及び情報等の保存	
研究者等	・研究に用いられる情報等を正確に作成する
研究責任者	・研究計画書に研究に関する試料・情報等の保存方法について記載する ・試料・情報等の保存状況について、機関の長へ報告する
研究機関の長	・試料・情報等保存に関する手順書を作成の上、必要な体制を整備し、適切に管理する ・研究に係る情報等を一定期間適切に保存する ・試料・情報等を廃棄する際は、匿名化する

〔「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(案) より〕

表 2 要求される品質管理・品質保証の基準

試験の種類	要求される基準*1	品質管理の基準に 応じた手順のイメージ*2
新薬の治験	高い ↑ 低い	品質管理の基準に 応じた手順のイメージ*2 ＋監査 ＋モニタリング (中央/オンサイト) ＋専門家によるデータ管理
製造販売後臨床試験		
先進医療 B		
検証的試験 (学会による診療ガイドライン作成等)		
探索的試験 (多施設または多数症例)		記録の保存、データのトレーサビリティ
探索的試験 (単施設少数症例)		

*1臨床試験の潜在的リスク、臨床的重要性、利益相反状態に応じて決める。
*2イメージであり、個々の試験の位置づけにより決める。

(臨床研究推進会議で取りまとめられた「臨床研究の信頼性確保と利益相反の管理に関する緊急対策」より)

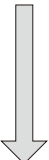
康を守ることであり、データの信頼性にも帰するものである。このような原則は、治験に限らず、臨床研究一般にも適用されうる』。

臨床研究推進会議は、42 国立大学 45 病院の臨床研究の関係者が集まって、今後の日本の臨床研究をどう構築するか、どう発展させるかを語り合い、情報を共有する場として、国立大学附属病院長会議のもとに 2012 年に発足し、私は代表幹事を務めている。2013 年 9 月、この会議は、「臨床研究の信頼性確保と COI の管理に関する緊急対策」という提言を行った。この提言では、信頼性確保の基本的考え方と方策として、臨床研究の位置づけに応じた品質管理の基準の設定が重要であることを強調した。臨床研究には新薬の治験から小規模の探索的研究まで多

くの種類があり、その潜在的リスクや臨床的重要性などに応じて基準を設定すべきだとした。たとえば、記録の保存とデータのトレーサビリティはすべての研究で担保されるべきもので、専門家によるデータ管理、モニタリング、監査などはそれぞれのレベルに応じて実施すべきであるということである(表 2)。

個人的には、ある程度のレベルが要求される研究では ICH-GCP の遵守が必要で、日本でもある程度の規制が必要な時期にきていると考えている。そうすることで、最終的に規制がなくても臨床試験が適切に行われることになると思われる。

表 3 臨床試験登録・症例データレポジトリ登録と、臨床研究経過の関係

1. 研究開始前	臨床研究計画概要を「臨床試験登録システム」へ登録
2. 症例登録開始 (=研究開始)	
3. 症例登録終了・経過データの収集継続	
4. 経過データの収集終了	
5. 症例データ固定	
6. 統計解析・論文投稿	
7. 研究終了	症例の匿名化データセットを「症例データレポジトリ」へ登録

3 研究に係る試料及び情報等の保存

医療情報等の保存について、私たちの試みとして、2013 年 11 月に東京大学医学部附属病院 UMIN センター、臨床研究支援センター、東京大学大学院臨床疫学研究システム学講座が共同で企画・設計した、臨床研究の成果を保存する新事業である「症例データレポジトリ」を紹介する。UMIN に事前登録された臨床研究について、研究終了後も研究計画書、症例のオリジナルのデータセット仕様書、症例のオリジナルのデータセットを UMIN のサーバーに無料で預かるというものである(表 3)。おもな役割は、①臨床研究データの散逸防止と長期保存、②臨床研究データの質の担保、③論文で公表された以外の新たな知見を得るための統計解析のリソースである。将来的には、第三者によるチェックの実施、前向き研究のリソースとしての活用にもつながっていくと考えている。これは、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(案)にある、「……侵襲(軽微な侵襲を除く。)を伴う研究であって介入を伴うものを実施する場合には、少なくとも、当該研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管……」にも沿ったものである。

まとめ——会長講演を兼ねて

私は、29 年前に医師となり、数年は臨床に携わった後、大学に戻り基礎研究に従事した。1999 年に東京大学医学部薬剤疫学講座に異動して以降、臨床疫

学・臨床研究、とくに研究者主導臨床研究に関わってきた。2 年前から現在の臨床研究支援センターに席を移し、治験も垣間見られる立場となった。

長年、臨床研究をサポートする立場にあり、私なりの感想を述べると、臨床研究はパブロ・ピカソの絵にたとえられる。研究者主導臨床研究は「ゲルニカ」、治験は「初聖体拝領」である。初聖体拝領は、ピカソが 14 歳のときに西洋絵画の技術をきちんと習得したうえで、基本に忠実に従って描いた絵である。一方ゲルニカは、ピカソが 56 歳時の作品で、一見だれにでも描けそうだが、基本となる技術がなければ絶対に創ることのできないものである。研究もゲルニカ同様に、一見簡単そうな臨床研究こそが、治験の粋を結集して行われるものである。私たちは、強くそう認識すべきではないだろうか。

第 5 回学会集会では、種々の側面からの議論を期待している。

【COI 開示 (過去 3 年)】

演題発表に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などとして、①顧問なし、②株保有・利益：なし、③特許使用料：なし、④講演料：アストラゼネカ、MSD、協和発酵、興和、サノフィ、塩野義、第一三共、大日本住友、武田、田辺三菱、ノバルティス、ファイザー、持田、⑤原稿料：なし、⑥受託研究・共同研究費：アストラゼネカ、MSD、塩野義、武田、⑦奨学寄付金：アストラゼネカ、MSD、興和、第一三共、大日本住友、武田、田辺三菱、ファイザー、⑧寄附講座所属：MSD (平成 19～23 年度)、⑨贈答品などの報酬：なし