

千葉大学, 京都大学(医学部附属病院探索医療センター・医学研究科薬剤疫学), 慶應義塾大学 共同シンポジウム

治験と臨床研究の統一は可能か

— 臨床試験の科学性と倫理性の向上, 新たな制度と環境を求めて —

シンポジウム

臨床研究に関する課題・提言

一般財団法人日本製薬医学会 評議員 高橋 希人

こんにちは。高橋でございます。本日は日本製薬医学会の評議員という立場でお話をさせていただきます。日本製薬医学会と申しますのは、略称を JPhMed と申しまして、2008年4月から一般財団法人化して学会として動いております。それまでは主に製薬企業の医師の集まりである日本製薬医師連合会という名前で、様々な企業の開発に関する問題や薬事に関する問題などを医師という専門家の立場から、一緒に解決戦略を考えたり行政等との話し合いで提言等をしてきたという団体でございます。その中に臨床研究という大きなテーマがございました。

そういった我々の団体の背景のもと、現在の製薬企業の使命である、バイアスのかからない医療情報を医師、患者さん等に提供し、正しい薬の使い方をお伝えするために、臨床研究というのは非常に重要なものであるという認識がございます。そしてそれをいかに正しく行うかという議論をずっと進めております。

表1は一緒にやってきた人たちの名前でございます。

本日の話の内容は、既に昨年末ぐらいに提言としてまとめてホームページに載せてございますので、詳しくはそちらの方を見ていただければと思います。それからしばらく時間が経ちまして、だんだん臨床研究に対する関心も高まってきたという、非常に喜ばしいことでございます。

今日、表2で示すこととお話するのですが、これまでの演者のお話しと重なっているところもございまして、肝心なところを中心に、話させていただきます。

臨床研究の定義に関しては既にお話しされておりますが、私の議論は、製薬企業という立場が背景にございますので、既に承認された医薬品・治療法に対して、先生方が従来、自主研究という形でやってこられたような、市販後の臨床試験に関することを想定してお話をさせていただきます(表3)。

治験をやって、いっぱいデータもあるのに市販後になぜ研究が必要なのかということですが、

表1 共同研究者

-
- 今村恭子先生
— 一般財団法人日本製薬医学会理事長
 - 佐藤裕史先生
— 慶應義塾大学医学部クリニカルリサーチセンター教授
 - 一般財団法人日本製薬医学会 Medical Affairs 部会
 - 金津真一先生
— 特定非営利活動法人 JCPM
-

表2 AGENDA

1. 臨床研究・臨床試験とは
2. 研究目的に関する課題・提言
3. 研究の実施可能性：体制・実行能力
4. 研究の実施可能性：人材・組織
5. 研究の実施可能性：研究費
6. 学会・行政・企業への提言・要望

一般財団法人 日本製薬医学会提言
http://japhmed.jp/whats_new/post_18.html

表3 臨床試験とは

臨床研究

患者を対象とした、介入研究を伴う臨床研究

- ・介入：予防，診断，治療，看護ケアおよびリハビリテーション等について，次の行為を行うことをいう。

①通常の診療を超えた医療行為であって，研究目的で実施するもの

②通常の診療と同等の医療行為であっても，被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け，それぞれに異なる治療方法，診断方法，予防方法その他の健康に影響を与えると考えられる要因に関する作為または無作為の割付けを行ってその効果等をグループ間で比較するもの

(医師主導) 臨床試験

- ・医師（研究者）が計画・実行する臨床試験でエビデンス証明などの研究目的

治験

- ・主に製薬企業が行う臨床試験で承認申請を目的

本日の議論の範囲

- ・既に国内で承認された医薬品・治療法に対して，臨床研究として（医師主導）臨床試験を行う場合を想定

治験というのはある条件のもとで，限られた患者さんで行っています。そのため，市販後には実際，想定されていなかったいろいろな異なる条件で使われることもあり，やはり治験のデータには限界がございます。さらに，より広い範囲の患者さんで経験が積み重ねられ，そういう状況でデータをとることも必要です。それから，治験段階では未知のことが多いため添付文書にはいろいろな制限が組み込まれています。臨床研究等を進め，治療のデータが集まることにより，その具体的な内容がもう少し把握でき，制限が撤廃できるということもございます。

我々のこれまでの議論の中で，専門医としての資格を取る条件として治験に限らず，臨床研究ができるということも必要ではないかということがあります。一般的に承認後に市販されている薬剤を用いて研究するということは，薬剤を入手しやすいといった利点もあって，研究としては進めやすいと考えられますので，専門医資格の1つに臨床研究実施能力を加え，質の高い市販後臨床研究が盛んに行われるようになればというふうに考えております（図1）。

これまでの市販後臨床試験に関しては問題点は様々ございまして，歴史的に，製薬企業がお医者さんに，薬を使ってもらうために，どうしても臨床試験という形で薬を使ってもらっていたという時代もございまして。そういったことがございまして，どうしてもまだ研究の目的が

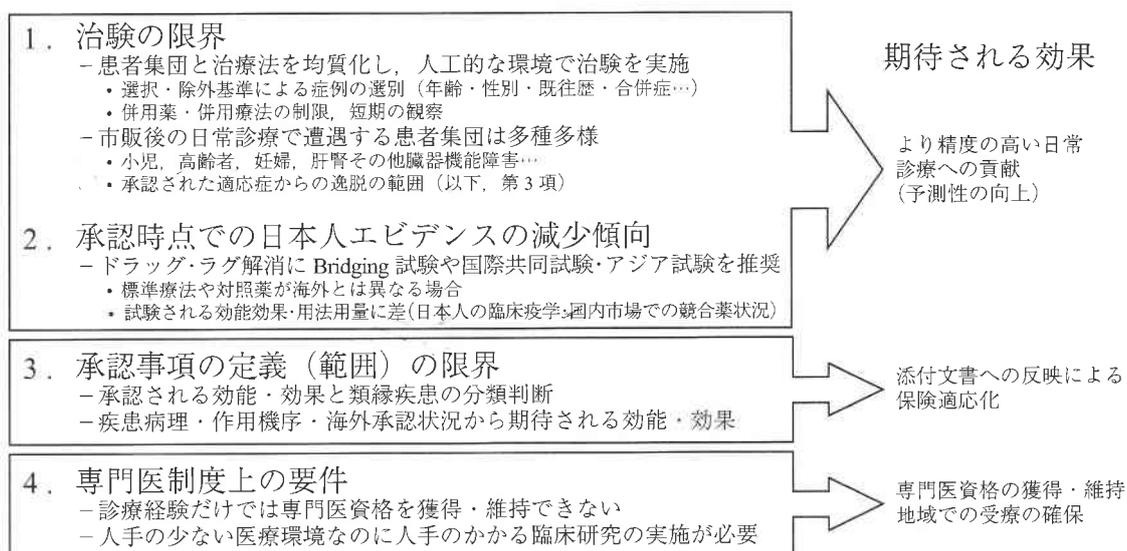


図1 承認後になぜ研究が必要なのか？

表4 研究目的に関する課題・対応

課題：

- ・ 目的を達成するために十分な研究計画がたてられていない。
- ・ 意義不明確な小規模の臨床研究が多い。
- ・ 研究成果の活用方針が不明瞭。
- ・ 戦略性を欠く臨床研究の乱立では、質の高い研究の実施や成果の発表に繋がりにくい。

提言：

- ・ 研究計画を吟味して、確実に解析可能な成果が得られるよう十分な規模で実施する。

明確でなかったり質が悪く、研究としては全く成り立っていないということが多かった訳でございます。そういったことは、これからはもうなくなっていくと考えます（表4）。

表5で示すのは治験の体制の問題でございます。最近では、治験の体制は大分進んで参りまして、治験に関しては非常によくできるようになったと思います。しかしながら、皆さん先ほど来、議論がございましたけれども、自ら研究を計画して実行するというような体制や環境がまだまだできていないということでございます。これは、今日のINDの議論にも関わるところですので、そういった体制を整えるのは、市販後臨床試験であっても同じように重要だと思っております。

表6も既にいろいろなところで議論されていることと思っておりますけれども、当然、やり方が何も分からないと研究はできませんので、何らかの研修は必要ですし、実地経験も当然必要であります。さらに、パラメディカルの方々による治験支援体制というものが非常に重要で研究する先生方がこういった体制にきちんとアクセスできるようにすることが重要です。それ

表 5 体制・実行能力に関する課題

課題：

- 十分な体制準備がないまま多数の研究が中途半端に行われる。
- 学会演題として終わる研究が多すぎて批判的吟味がない。
- インパクトファクターの高い論文ができない。

提言：

- 能力ある研究者による有意義な研究計画に十分なりソース配分。
 - 研究は丁寧にやるべき
- 研究の粗製濫造をやめる。
- 試験実施体制の整備。

表 6 研究の実施可能性：体制・実行能力

臨床試験に必要な進捗管理体制

- Competency (実行能力)
 - 研究者の資格・経験
 - Investigator としての研修受講歴 (研修受講記録)
 - 治験・研究の実施経験 (実務記録)
 - 施設の研究支援体制
 - コーディネーター
 - データマネジメントセンター
 - 事務支援
 - 被験者への補償対策 (保険加入・その他の方策)
- Feasibility (実現可能性)
 - 対象症例の存在 (選択除外基準の現実的適合性)
 - 登録可能な症例数の推定
 - 観察方針の受容度 (診療制限の程度)

と、倫理指針等で規定されておりますように患者さんに対して何らかの補償をすることが臨床研究には必要です。こういったことができるような体制がないと、基本的にはしっかりした市販後臨床試験もできないと思います。次に、実現可能性の問題です。臨床試験をやられた方はよく分かりますが、臨床試験はそれほど簡単にできることではございません。「何となく患者さんがいそうだからやってみよう」というような甘い考えでは全くできませんので、統計的にしっかりと計算された必要患者数があるかどうか、あるいは自分たちの知り合いの医者同士などで協力してできるかどうかといったところもしっかりと考えていかなければなりません。こういうことが整って初めて正しい臨床試験ができるということになります。

いろいろな、頑張っている団体——NPOであるとか、臨床試験を行う団体——ができておまして、立派にやられているところもございます。一般的に言えるのは、財政的基盤がどこも厳しい、ということです。それと、財務、経理などを管理できる方がいらっしやらないというのが非常に大きな問題で、科学性は高いのだけれども、運用ができないという問題点がございます。体制や後でお話しする人材育成にも関わりますが、グループ内で対応できない場合は、財務・経理機能を持つ組織にお願いするなどの対応が必要かと思っております (表 7)。

人材に関しましては、既にいろいろと議論されておりますが、問題は、医学部では臨床研究

表7 臨床研究組織の整備・課題

- 今後の課題
 - 団体に於ける経理機能強化により財政的基盤確立。
 - モニタリング, データマネジメントなど試験進捗を管理・チェックする部門の整備。
 - 研究参加施設との契約による指示の徹底, 責任の明確化。
 - IRB やプロトコル審査委員会の整備。
 - 製薬企業によるプロトコルレビューを許諾する必要性の認識。
 - プロトコルのグローバルレビューを通して, 国際的競争力のある研究計画の立案と実施が推進されることが期待される。
 - これらの臨床研究組織の中には, 企業から資金援助を受け, 複数の病院と契約し, 臨床研究を行っているケースが存在し, 今後の展開が注目される。
- 従来からの学会や研究会, 財団法人は自ら臨床研究を実行する組織体制になっていないのが現実。
 - 今後の活性化を期待。

表8 日本の臨床研究の課題：人材・組織

臨床研究の実施のための体制を整備する。

- 人材育成と配備
 - 臨床研究の方法論, 研究に必要な倫理, conflict of interest
 - 生物統計家
 - data manager, research nurse, 研究支援事務など
- 究極の問題
 - 多忙な臨床医→時間, 場所, 余裕, 研究費, 援助者
 - Primary care と specialist care の分化が不十分

のやり方は習いませんので, これを何とかして補充することです。先ほどのお話しですと, 今後, 文部科学省の方でも医学教育の改定が出るということですので, その辺が改善されることを期待しております (表8)。

表9は今言ったようなことをまとめてございます。

大きな問題として, 研究費がございまして。市販後臨床試験の多くは, 診療の範囲内で行われており, 健康保険を使っているという実情がございまして。診療のできる範囲のものもございまして, 治療の範囲でできることとできないことを明確にするということが必要だと思っております。まず, 範囲内でできるものですが, 例えばよくあるのは, 適応症がなくてもどうしても使わざるを得ない場合があります。そういった場合に, 二課長通知などの制度を利用するということが可能だと思っております。多くの臨床試験は, 大がかりになりますと, ほとんど保険適用の範囲外でやるべきであって, そういった研究費を明確に管理して運用していくということが重要になって参ります。利益相反に関する問題も曖昧になっておりますので, これを明確にした形にしていかなければ, しっかりした研究ができないこととなります (表10)。

そうは言っても, 臨床試験は非常にお金がかかるというのが現実でございまして, 厚生労働科学研究費等の財政的支援もございまして, 必ずしも十分ではありません。また, 財団, 学会

表9 臨床研究に関わる人材の育成のための提言

- 医学部学生教育，大学病院卒後研修課程での，臨床研究の技術習得義務化。
 - 治験経験も有用。
- 臨床科に属する医師による研究の主体を従来の基礎研究から臨床研究にシフト。
 - 医師の評価には治験，臨床研究における業績をより重視すべき。
- common disease に関する臨床研究は，症例の多さから開業医を含んで，あるいは中心に行われるのが望ましい。
 - 開業医に対しても臨床試験実施のための研修を行うことが必要。

表10 研究の実施可能性：研究費

研究予算化の前提：

- 診療と研究を識別する。
- 診療の範囲（＝健康保険適用可能性）を確認する。
- ①範囲外⇒診療ではなく，研究として取扱う場合＝研究費で予算を負担課題：
 - 1) 薬事申請しなくても GCP 扱いにされるため，必要以上の労力が必要。
 - ⇒提言：ヘルシンキ宣言を遵守。GCP で要求される書類などの緩和，あるいは適応外とすべき。
(少なくとも添付文書に記載できるレベルの質を担保すればよい)
 - 2) 科研費がなく，寄付金を予算とする場合は利益相反が曖昧となる。
 - ⇒提言：寄付ではなく研究契約で，具体的な研究と支援の在り方を透明化する。
- ②範囲内⇒研究ではなく，診療とする場合
 - a. 二課長通知（海外での承認＋国内の確立したエビデンス）に適合する場合
 - b. 高度医療に該当する場合
 - c. 上記以外で，海外承認はあるが国内エビデンスがない場合

等でも支援金があり，1件1件はかなり大きな額も最近はございますが，支援を受けられる数が少数でございますので，もっと多くの支援が必要であると思います（表11）。

研究資金源の可能性の1つとして，企業からの資金が考えられます。企業としましても，質の高い臨床試験を行ってくれる研究者にはしっかりした資金を提供したいという気持ちは持っておりますので，明確な形で資金援助できる仕組みが必要でございます。これまでの唯一と言っていい手段が，奨学寄附金でございます。奨学寄附金というのは日本独自の仕組みのようございまして，使用目的が限定されない，使いやすい研究費であります。実際は何となく使用条件が付いているような難しい運用が行われております。場合によっては製薬企業が処方薬を多く出してもらうために使っていると解釈せざるを得ない場合も結構多いと思います。奨学寄附金自体は決して悪いものではございませんが，使い方に関する透明性が低いなどの問題がありますので，いろいろな改善が必要だと思います。企業の立場にも，いろいろございまして，不明確な点のある奨学寄附金は何とか廃止しようという動きも強くなっていますが，まだまだ根強い抵抗があるのも事実でございます。しかしながら，今後は，縮小していくという方向性にあるということは間違いのないのではないかと思います（表12）。

行政の方でもいろいろと努力されていると思いますが，公的な資金の問題点は単年度あるい

表 11 臨床研究に対する資金の種類

高額な研究費が必要

- 厚生労働科学研究費
 - 平成 20 年度：合計 428 億円，1,399 件採択
 - 1 課題あたりの平均額：2,088 万円
 - 合計額，および採択件数は平成 14 年度以降ほぼ横ばい
 - 新規課題応募総数が減少
 - 平成 14 年度 2,399 件から平成 20 年度 1,716 件へと約 3 割減少
 - 各種財団や学会が募集を行う助成金
 - 高額な場合は採択件数はわずか
 - 多くの場合 1 課題あたりの助成金が 50～500 万円
 - 臨床研究を遂行するには極めて不十分な額
 - 大学や大規模医療機関では施設内でのプロジェクト費や研究助成費が設けられているところもあり
 - 金額や継続性において十分とは言えない。
-

表 12 研究費に関する課題

-
- ピアレビューにより採択が決定される研究費
 - 厚生労働科学研究費など
 - 採択件数および金額ともに臨床研究を遂行するためには不十分
 - 企業からの寄付金
 - 不足分は企業からの寄付金で賄われることあり
 - 処方の誘引と見なされる可能性があり利益相反の点で問題
 - 研究資金受け入れ体制の不備：「奨学寄付金」
 - 現在唯一の企業由来の研究資金
 - 「科学の発展のための慈善的（見返りを求めない）寄付」
 - 研究者にとっては非常に使い易いフレームワーク
 - 日本の医学研究の発展にある程度貢献
 - 透明性は高くない
 - 実際に受領額がきちんと該当する研究に使用されたかの明細報告も企業へ提出されていないケースがほとんど
 - 利益相反やプロモーション・コードの問題

は短い期限で支給が終わってしまい、長きにわたる研究が多いので、中々使いにくいという話を聞きます。これらの点の改善が必要かと考えます。それから、新たなファンドを作るという方法もあると思います。企業からは何社か分担して供出したり、あるいは利益から何%をファンドとして供出するとかというような例が、イタリアでやられているそうでございますが、そういったファンド等を参考にして、中立的な企業からの支援として使えるファンドという形のものがあると研究には有用であろうと思います。

先ほども言いましたように、寄附自体は決して悪いことではございませんので、何とかそれを透明化した形で使ってさえいただければ問題がないと思います。販促とかプロモーションに勘違いされないようにするために、寄附といえども、やる内容は明確にして覚書を交わしたり、契約をするなどが考えられます。あるいは、寄附ではなくて、しっかりした研究をしてい

ただくので、資金を提供しますという明確な契約が必要かと思ひます。これは市販後臨床となると、中々できないと勘違いされているようでござひますが、実際は運用可能で、実例としても幾つか出てきているようでござひます。ですひで、寄附が急になくなるというのは中々難しいものの、それを明確な形に持つていくことは不可能ではないと思ひます。こういったことをなるべく広めるように、我々としてはいろいろと提言をさせていたひでいるところひでござひます (表 13)。

今日、行政の方のお話しからも、臨床研究等のための基盤作りは非常に進んできているというのが実感いたひます。既に申し上げましたように、一生懸命頑張っている研究者や団体が何とか報われるような支援、そういうことが本当に実現すれば良いと思ひております。

これは後で発言される佐藤教授からもお聞きしたのですけれども、基本的にGCPと倫理指針の中身はそれほど差があるものではなくて、倫理指針は臨床研究を高いレベルで行うには十分な指針ではないかと私どもは思ひております。当然、今後、研究機関、あるいは研究者のレベルがさらに高まり、GCPも臨床研究に簡単に適用されるということひであればGCP一本でもよろしいのですが、現時点では市販薬を用いた臨床研究については、「ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針をしっかりと守つていただければ良いです」ということを明確にもっと強く押しつていただくのも高いレベルの臨床研究を進めるための1つの手段と思ひております (表 14)。

次に、学会について述べさせていただきます。やはり研究推進の中心となるべきなのは学会だと思ひます。学会は日本の研究の発進源であり、大きな力のある臨床系の学会が多くござひますひで、そこを中心ひいろいろな問題点を克服する努力をされて、臨床研究に力を入つていただくと、日本の臨床研究には格段の改善がみられると信じております (表 15)。

表 16 は業界への要望をまとめたものひです。私も業界の人間ひござひますひで、企業としても目先の利益が必要というひは理解しております。しかしながら、そのために奨学寄附金などを各地域ごとなど売上増加等のために使うということひはぜひやめる方向ひ進めていただひきたいと思ひます。また中立的な科学的・医学的情報を提供するという企業の使命は明確になつてきておりますひで、それを可能にする仕組、例えば現在、多くの会社ひ設置され始めているメディカル部門の充実・確立などが考えられます。メディカル部門は営業には属さず、研究開発部門に近ひ組織として、先生方に高いレベルの科学・医学情報を提供できるという機能を持つ部門ひです。こういった機能を果たせる人材の育成をぜひ進めていつていただければと考へて

表 13 研究費課題に対する提言

-
- 臨床研究を施行するための公的な研究費、厚生労働科学研究費等の充実
 - － 複数年かつ長期にわたり弾力的に運用できるひよう配慮が必要
 - 製薬企業からも経済的支援を提供できる仕組み
 - － NEDO (独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構) の大学発事業創出実用化研究開発事業 (マッチングファンド) など
 - 製薬企業による経済的支援
 - － 寄付契約
 - － 研究助成契約
 - 研究支援に関する覚書等の形をとつて行われる。
 - － いずれの場合も研究目的を明文化することひよつて販促に該当しないことを示し、利益相反透明化推進
-

表 14 行政への要望

-
- 承認後の医薬品についての医師主導臨床研究・試験への国家的支援
 - 実施し易くする法的枠組みの普及推進（例：認定 NPO 法人化への支援）
 - 財政的支援（既存の科学研究費の増額および臨床研究中核病院構想の質的充実）
 - 研究・試験の成果が保険償還の対象となるために添付文書に反映されるような法規上の手立ての設定
 - 承認薬を用いた臨床研究については、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を遵守する旨の方針
 - 新薬の承認申請のために行われる治験については、法律に基づいた GCP が適用され、公的機関による詳細な規制が行われている
-

表 15 学会への要望

-
- 学会支援による臨床研究活発化
 - 臨床研究のうち、特に臨床試験は、我が国においては医師の個人的努力によるところが多い現状の打破
 - 多施設をネットワーク化した組織的臨床試験インフラ構築支援
 - 臨床研究・臨床試験方法論等の学会主導の研修
 - 厚生労働省研究班（厚労科研費事業 臨床試験医師養成協議会）活動支援
-

表 16 業界への要望

-
- 我が国で行われる臨床研究の多くは企業の奨学寄付金の枠組みの基で行われている。
 - 製薬企業からの奨学寄付金を用いた臨床研究では研究内容が必ずしも明らかでない
 - 販促が目的と見られる可能性があり利益相反も懸念される。
 - 契約ベースでの経済的支援
 - 企業と医師・医療機関との関係の透明性
 - 科学的プロトコールに基づいた国際的なレベルのエビデンスの医療現場への提供
 - 複数年度の財務見通しの構築により、医療機関、臨床研究施行団体の安定運営可能
 - 治験で行われているポイント制に類似の経済合理的な枠組みの設定
 - 契約の金額面については、治験で行われているポイント制に類似の経済合理的な枠組みの設定を業界が主導することを提案したい。
 - 合理的で透明な契約関係が形成され、かつ医療機関等の事務量の軽減に繋がる事が期待される。
-

立場	課題	背景	対策案
研究グループ 運営法人	多施設と契約するための人手がない 臨床研究に申請目的治験と同様のGCP基準を適用されると管理できない 病院・大学がグループ運営者の場合、多施設との契約ができない	現状の寄付金額では運営必要経費が十分賄えないため GCP適用となると進捗管理（モニタリング、文書化、報告、監査）に膨大な人手を要するため 施設間での契約の前例がない	詳細な研究コストの見積もりを求めて要求する 臨床研究はGCPの適用外とし、ヘルシキ宣言と倫理指針の遵守で対応十分とする 中核・拠点病院での契約を可能にする
医療機関	損失費用（人件費、物品・機器使用費）が回収できない 寄付金では利益相反をクリアしにくい	・治験のようなポイント算定基準がない ・寄付金であれば間接費用として徴収 ・寄付金の目的や使用実態が明らかでない ・価格算定に客観的根拠がない	臨床研究に関する医療機関側の経費の算定基準を作成する ・寄付ではなく研究契約書で目的と成果を明らかにする ・市場価格で見積もり、明文化する
医師・専門家	研究費を寄付されると審議会やガイドライン作成委員の資格を失う	利益相反で総額が制限されている	寄付ではなく研究契約書に目的や役割を明文化して、評価しやすくする
製薬企業 その他寄付者	寄付金額の妥当性が不明 成果が確保できない 研究を支援すると適正使用違反とみられる	・研究費の算定根拠が不明 ・間接費用の妥当性が不明 ・研究の実施体制が十分でない ・寄付では成果の回収が確約できない 寄付目的が販促にあるとみなされるため	詳細な研究コストの見積もりを得て妥当性を評価する ・確実に研究遂行できる施設を選別する ・寄付ではなく契約書で確約する 寄付ではなく契約書で支援目的を明確にして適正使用範囲外とする（研究と診療を同一視しない）

図2 現状の課題と対策案

おります。

図2はこれまで申し上げたことをまとめた図でございます。

本日のテーマである、治験と臨床研究の一本化に関しましては、当然可能だと思っております、どうしても時間がまだかかるというふうに私どもは思っているということで、私の発表を終わらせていただきます。ありがとうございます。