

●Series

「製薬医学: Pharmaceutical Medicine」 って、何だ?

第3回

「臨床研究に関する提言」について ～提言発表後の活動と今後の展望～

吹野 晃一

日本製薬医学会 (JAPhMed)
(バイエル薬品株式会社)

監修 日本製薬医学会

日本製薬医学会 (JAPhMed) とは
製薬企業の勤務医を中心に約40年前に発足。その後、大学・医療機関・行政の勤務医も含め、2010年からは非医師会員の入会も開始、現在は約250人で構成する一般財団法人。創業から市販後までを包括した製薬医学の推進活動を展開中。
(<http://www.japhmed.jp/>)

1 緒言

本連載の第1回で、日本製薬医学会 (Japanese Association of Pharmaceutical Medicine, JAPhMed) 理事長の今村恭子先生が紹介されたように、JAPhMedは社会における製薬医学上の課題にタイムリーに発言すべく、これまでに

- ・「薬害再発防止のための提言」(2008年12月10日)
- ・「新たな安全対策の実現に向けての提言」(2009年1月14日)
- ・「臨床研究に関する提言」(2009年10月16日)を
発表してきました。

本稿では、「臨床研究に関する提言」を概説するとともに、この提言に関連した、メディカル・アフェアーズ部会を中心とするJAPhMedの取り組みや今後の展望について述べてみたいと思います。

メディカル・アフェアーズという部署は、まだ製薬業界でも一定のコンセンサスが得られている部署ではないかもしれませんが、“科学的・医学的な根拠に基づくデータを作るサポートを行うこと、ならびに、科学的・医学的に重要なデータがきちんとメッセージとして処方医・患者さんに伝わることをサポートすること”がその役割といえます。この点を念頭に置きながら、本稿をお読みいただければ幸いです。

国際共同治験や医師主導治験など、新たなエビデンス構築のオプションが次々と登場するなかで、医薬品が医療に占める位置づけを明確に認識した上で適切な臨床試験を設計し、日常診療における適正な使用を管理していくことは、今後ますます重要となってきます。この連載では、海外で発達してきた製薬医学（Pharmaceutical Medicine）の観点から、医薬品開発や安全対策について考えます。

2 なぜ臨床研究が必要なのか？

「臨床研究に関する提言」について述べる前に、まず、「なぜ臨床研究が必要なのか？」という点について述べてみたいと思います。“製薬企業が開発治験を行い、良好な結果が得られて、その薬が国によって承認されてしまえば、それで事は足りているではないか？ あえて、臨床研究などしなくても良いのではないか？”と思われる方もいらっしゃるかもしれません。

しかしながら、製薬企業の開発治験では、承認取得を目指すという性質上、その該当疾患や患者の治験組み入れ基準・除外基準などが厳密に規定されています。一方、一般の臨床現場は、同一の病名が付いていても、年齢・性別・合併症・併用薬などが異なる患者さんから構成されており、製薬企業の開発治験では踏み込めないようなさまざまな要素が存在します。さらに、近年のグローバル治験の普及には、開発から承認までの期間を短縮するという効果がある一方で、日本人の特性や日本の医療環境を反映したエビデンスが治験からは得られ難くなってきたという側面もあります。

そこで、治験では得られなかった併用療法や、病態生理学的に効果が期待できる周辺疾患での安全性・有効性などの情報を得て医学・治療上の進歩を図り、あるいは日本の医療環境により適合したエビデンスを構築するためにも、日本において臨床研究を推進することが重要なのです。

3 「臨床研究に関する提言」の概要

臨床研究の必要性・重要性は前項で記載したとおりです。また、厚生労働省告示により2009年に施行された「臨床研究に関する倫理指針」でもその重要性が

1. 背景

- ① 国際的評価の格差
- ② 医療への貢献に必要な臨床研究
- ③ 医師主導の臨床研究の必要性
- ④ テクニカルな支援体制の活性化・推進
- ⑤ 意識面での活性化

2. 現状と課題

- ① 人材・組織
- ② プロセス
- ③ 戦略・成果

3. 考えられる解決策

- ① 医療機関の意識改革と臨床研究施行団体の整備
- ② 臨床研究組織の整備
- ③ 臨床研究に関わる医師など人材の育成
- ④ 資金の問題
- ⑤ 製薬企業による経済的支援

4. 今後の要望

引用文献

- 別添 1 研究助成契約または研究支援に関する覚書で確認する内容（例）
別添 2 寄付契約で確認する内容（例）

図1. 「臨床研究に関する提言」目次

謳われています。しかしながら、わが国での臨床研究体制にはさまざまな不備の存在が指摘されています。これらの不備を具体的に明らかにするとともに、それらを改善すべく、JAPhMedは「臨床研究に関する提言」（以下、「提言」）を発表しました。「提言」は図1に示したとおり、「提言」発表に至った背景、日本の臨床研究の現状と課題、それらに対して考え得る解決策、そして今後の要望、から構成されています。「臨床研究に関する提言」の全文（<http://japhmed.jp/%E6%8F%90%E8%A8%8020091016.pdf>）、ならびに概要（<http://japhmed.jp/%E6%A6%82%E8%A6%8120091016.pdf>）ともにJAPhMedのホームページ上から閲覧可能となっていますので、この機会にぜひご覧ください。

わが国の研究機関において、「治験管理室」など治験をサポートする体制が整備されてきているのとは対照的に、市販後に行われる臨床研究に対しては、組織構築も研究資金の調達方法やその額も不十分です。その結果として、施設ごとに似てはいるものの小規模な臨床研究が行われることになり、そこから得られた結果が医薬品の適応取得のような明確な成果となることは、非常に稀な状況になっています。「提言」では、これらの臨床研究における問題点を明らかにして、臨床研究に関わる行政・学会・業界・大学の4者すべてに対してJAPhMedとしての要望を挙げるとともに、具体的な解決策も提示しています。その詳細は、「提言」

全文、ならびに図2に示した「提言」概要をご参照ください。

次の項では、「提言」発表後に、日本の臨床研究を推進すべくJAPhMedが取り組んでいる活動の例をご紹介します。

4

臨床研究に対するJAPhMedの取り組み ～臨床研究をいかに支援していくか？～

臨床研究に関してJAPhMedが取り組んでいる活動には、研究プロセス、特に製薬企業からの利益相反やプロモーション・コードの問題を管理した形での研究

臨床研究に関する提言 概要

2009年10月16日
一般社団法人 日本製薬医学会

I. 我が国の臨床研究の背景

① 転落し続ける国際的な評価

基礎研究に比べ低下する一方の臨床研究の国際ランキング

② 医療への貢献への必要性

診療の継続的再検証、医師不足の影響、専門医としての要件

③ 医師主導の臨床研究の必要性

治験以上に複雑な診療現場、バイアスの克服

④ テクニカルな支援体制の活性化・推進の必要性

治験に比べて不十分な臨床研究の支援環境、倫理指針の施行開始の影響

⑤ 意識面での活性化の必要性

基礎研究より劣る臨床研究への意欲、倫理観の欠如、金銭感覚の問題

II. 現状と課題

人材・組織

- ・医学部で臨床研究を教育できる部門・人材の不足
- ・着実に進む治験支援体制に比べ、大幅に遅れている臨床研究への支援体制構築
- ・質の高い臨床研究に必要な資金の不足
 - 少ない科研費の交付件数・金額、申請数の減少
 - 企業寄付金における利益相反

プロセス

- ・研究資金受け入れ体制の不備
 - 透明性に欠ける奨学寄付金の研究使用
 - 書面合意（契約・覚書）の受け入れの拒否
 - プロモーションとの識別性の認識
- ・IRBの審査能力・進捗の管理能力
 - IRBメンバーの質・マンパワー
 - 現実性を欠く症例登録目標と試験の遅延・中止

戦略・成果

- ・研究成果の活用方針が不明瞭
 - 日本人エビデンスの構築目的
 - 二課長通知の適用で適応外使用からの脱却
- ・戦略性を欠く研究の乱立

III. 考えられる解決策

医療機関の意識改革と研究施行団体の整備

- ・明確な目的下の研究実施
- ・倫理意識の活性化
- ・臨床研究倫理指針の徹底
- ・適正な症例費用見積もり

臨床研究組織の整備

- ・多施設研究の法人化
- ・支援企業による審査
- ・進捗管理で質を高める
- ・学会・研究会・財団の体制の活性化

臨床研究に関わる医師など人材の育成

- ・医学部教育、卒後研修での臨床研究の技術習得を義務化
- ・開業医にも必要な教育

資金の問題

- ・公的な研究費（科研費）のさらなる充実
- ・公費と民間資金とのマッチングファンド構想の導入

製薬企業による経済的支援

- ・書面で支援条件を明確化、利益相反を管理
 - 研究助成契約または覚書での確認事項
 - 寄付契約での確認事項
- ・奨学寄付金比率の展望、情報公開

図2. 「臨床研究に関する提言」概要

資金受け入れ体制や、製剤に関する製薬企業側からの医学的・科学的情報提供体制の適正化というものが挙げられます。

1) 研究資金 ～寄付金から契約金へ～

臨床研究に対する公的な研究費が得られたにしても、現状では多くの場合、その額は研究遂行に十分とはいえないことから、その不足分を製薬企業に由来する研究資金で補うことが必要となります。多くの大学や研究機関を有する病院では、この企業由来の資金を「奨学寄付金」という形で受け入れていることでしょう。ただし、「科学の発展のための“慈善的”寄付金」という形で提供されているため、研究に関する用途の明細報告などもなされていない場合も多いようです。「奨学寄付金」が広く用いられてきた背景には、一つには前述したような「科学の発展のための“慈善的”寄付金」という、非常に使いやすい枠組みであることが挙げられると思います。一方、製薬企業の立場からは、「自社製品を用いた臨床研究に資金を提供することは“処方誘引”とみなされるため特定の研究には資金を提供できない」と考えてきたために、研究を特定せず「広く科学の発展に貢献するために」という名目で寄付を行ってきたことも挙げられると考えられます。

実際には、「医療用医薬品製造販売業における景品類の提供の制限に関する公正競争規約」上、「医療機関等に依頼した医療用医薬品の市販後調査、治験その他医学、薬学的調査・研究の報酬及び費用の支払」は“提供が制限されない例”として挙げられていることから、製薬企業が研究機関と委託研究あるいは共同研究として臨床研究に関する研究助成契約を締結した上で、研究に対する経済的支援を提供することが可能と考えられます。契約を締結するという手続きを行うことにより、研究目的を明文化することでその経済的支援が販促行為には当たらないことが示されて、利益相反の透明化が推進されるとともに、契約締結のための審査を経た科学的プロトコルに基づいて、レベルの高いエビデンスが得られることも期待されます。

JAPhMedは、実際に委託研究・共同研究の助成契約を締結する際の助成となるよう、「提言」の“別添1”として「研究助成契約または研究支援に関する覚書で

確認する内容（例）」を提示するとともに、メディアインタビューや学会・講演会での発表を通じて、研究助成契約に基づいた財政支援の枠組みを積極的に推進しています。

2) 医学的・科学的な情報提供 ～メディカル・サイエンティフィック・リエゾン (Medical Scientific Liaison, MSL) の導入・推進～

また、臨床研究を推進するためには経済的な支援のみでは十分とはいえません。医師が質の高い臨床研究を立案し、そのプロトコルを作成するためには、研究で使う薬剤や関係する疾患等について、日本のみならず海外での使用成績、あるいは、公表されている文献（治験結果についての学術論文や薬剤の添付文書など）には掲載されていないような詳細な情報が必要になることがあります。もちろん、このような専門的な情報は、医師が一般臨床の現場で薬剤を処方する際に抱く疑問に答えるためにも必要になることもあります。このような科学的・医学的に専門的な情報のやり取りをするためには、情報を提供する製薬会社の側に、専門的な知識を持って医師に情報提供を行い、また医師と専門的な議論のできるような人材が必要となります。このような役割を担うべく製薬医学の世界に導入されつつあるのが、メディカル・サイエンティフィック・リエゾン (Medical Scientific Liaison, MSL) です。

従来から Medical Representative (MR) が、製薬会社から医療機関に対する医薬品情報の提供を行うとともに、副作用などの安全性情報を医療機関から収集しながら、医薬品の適正な使用・普及を図る役割を担ってきました (MRの業務についての詳細は財団法人医薬情報担当者教育センターのホームページをご参照ください：http://www.mre.or.jp/about_mr.html)。しかし、MRが営業部門に所属するという性格上、その活動は、専ら市販されている自社の医薬品についての情報のやり取りが中心となります。

一方、MSLは、製薬企業の営業部門やマーケティング部門ではなくメディカル部門に所属し、自社医薬品のプロモーション活動の一環としてではなく、医学的・科学的な情報のやり取りを通じて“エビデンス重視の医療”からの要求に応えようとするものです。す

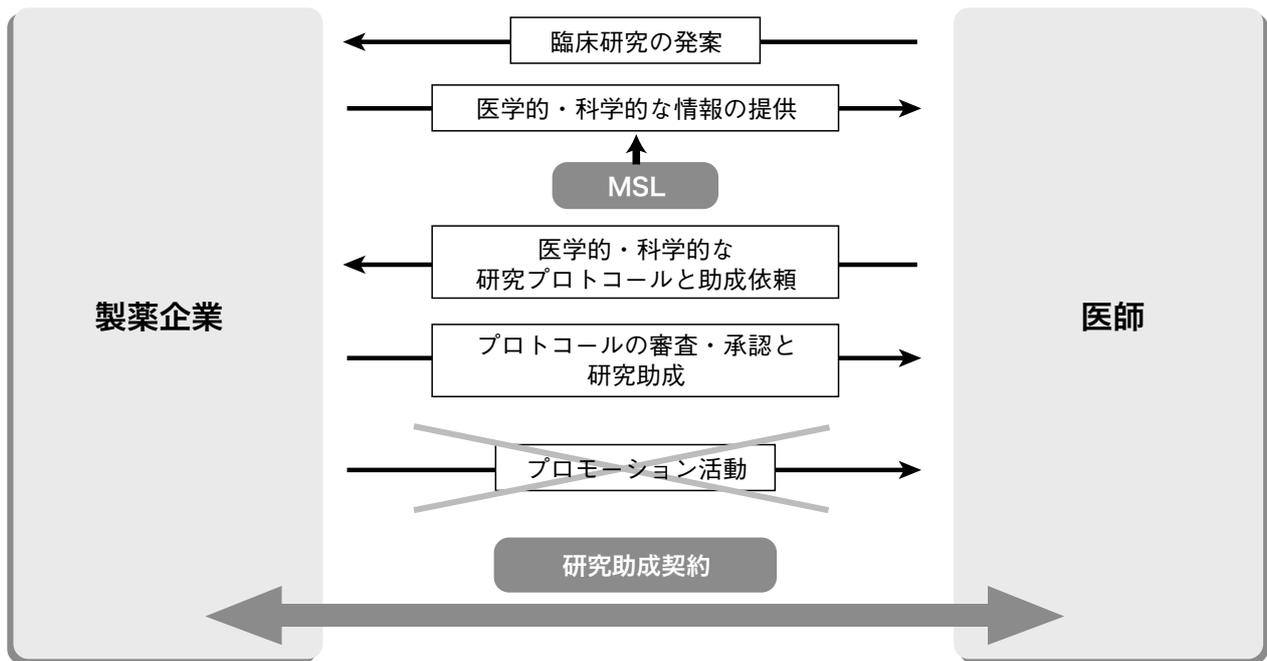


図3. 利益相反の問題を管理した臨床研究の枠組み

でに発表された文献を提供するのみならず、その内容を基に医師と議論をしたりすることで、臨床研究へ支援を行えるような能力が要求される職種です。日本でもすでにMSLを導入している製薬企業がありますが、まだまだ認知度が低く、その必要性についても十分な理解が得られていないのが現状です。

JAPhMedは、日本でMSLという職種を確立すべく活動を行っております。その一環として、2010年8月3日にMSLをテーマにしたオープンセミナーを開催し、MSLという職種の概説、すでにMSLを導入している製薬企業からのMSL活動の実例の紹介、さらには診療現場からのコメントを得て、MSLのあり方についての意見交換を行いました（オープンセミナーの詳細については、以下のURLをご参照ください：http://japhmed.jp/report/post_32.html）。また、JAPhMedとしてMSLのjob description（職務説明書）をどのように定義するか、あるいはMSLに必要な教育内容等についても検討し、日本の医療現場へのMSLの浸透を図っていきたいと考えています。

されてしまえばその後には何もしなくても済む、というようなものではなく、患者さんへのベネフィットを最大化するよう、市販後にもきちんとマネジメントをしていく必要があります。そして、医薬品が患者さんにもたらすベネフィットとリスクを科学的・医学的に判断できるような情報を医療現場に提供するための手段の一つが臨床研究だと考えられます。

本稿では、「提言」の発表に伴いJAPhMedが取り組んでいる問題として、医師の発案で行われる臨床研究に対し、研究に伴う費用については研究助成契約を結んだ上で支援することで、また、研究に必要な医学的・科学的情報の提供についてはMSLが行うことで、医師と製薬企業の間での利益相反の管理を行うことの必要性をご紹介しました（図3）。

もちろん、本稿で述べた取り組みだけで日本における臨床研究の問題点がすべて解決するわけではありません。JAPhMedは今後もさまざまな機会を利用し、「提言」の中で述べた解決策の実現を通して、日本における臨床研究の推進に貢献することを目指していきたいと考えています。

5 終わりに

医薬品は、治験が成功裏に終わり、承認を得て市販



B5変型判・400頁
定価4,300円(税別)

■著者

Brian S. Everitt

(B. エヴェリット/ロンドン大学名誉教授)

Torsten Hothorn

(T. ホートホルン/ルードヴィッヒマキシミリアン大学教授)

■訳者

大門 貴志

(兵庫医科大学医学部医学科数学教室講師)

吉川 俊博

(小野薬品工業株式会社臨床開発管理部統計解析課)

手良向 聡

(京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部副部長)

Rによる 統計解析 ハンドブック — 第2版 —

新刊
案内

(原題: A Handbook of Statistical Analyses Using R, Second Edition)

◆近年、臨床試験・臨床研究の分野において、試験・研究の具体的な計画を作成し、そこから得られたデータを適切に評価する上で、多様な統計的手法を駆使して妥当な方法論を提示する統計家(生物統計家)の関与が重要な要件となっています。

◆本書は、統計学の権威 Everitt 博士らにより執筆された原著のうち、日本語版の発刊が待望されていた統計手法「R」に関する最新版の訳書です。

◆Rによる統計解析が未経験の入門者だけでなく、すでにRに慣れ親しんでいる上級者までの広範囲を対象としています。

本書の特徴

- 統計学の権威、Everitt博士らにより執筆された原著最新版の日本語翻訳版。
- 最新かつ多種多様な統計的方法論を豊富な事例により紹介。
- 統計解析の結果を簡潔かつ明瞭に解説。
- 自己学習に最適な演習問題を各章に掲載。

発行/株式会社 **メディカル・パブリケーションズ**