

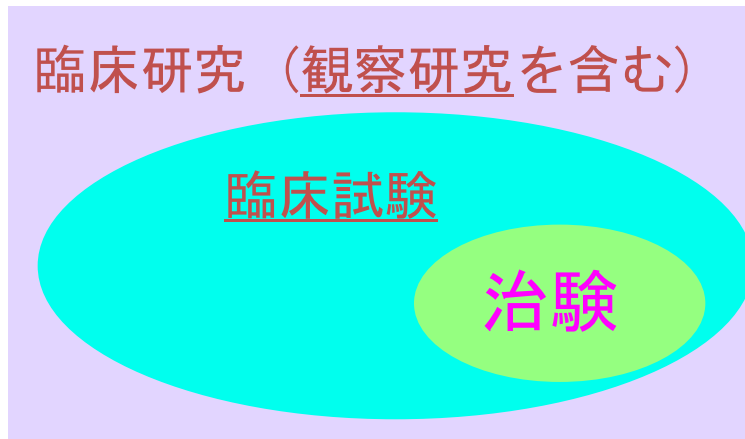
臨床試験の正しい見方

東京大学医学部附属病院 臨床研究支援センター

東京大学医学部附属病院 検診部

山崎力

治験、臨床試験、臨床研究



治験：保険適応取得のため

臨床
試験：介入を伴う研究

治験の限界

長期効果（真の効果）が不明

実際の医療では単一薬剤による治療はほとんどない

特殊症例に対応していない

予防研究は不可能

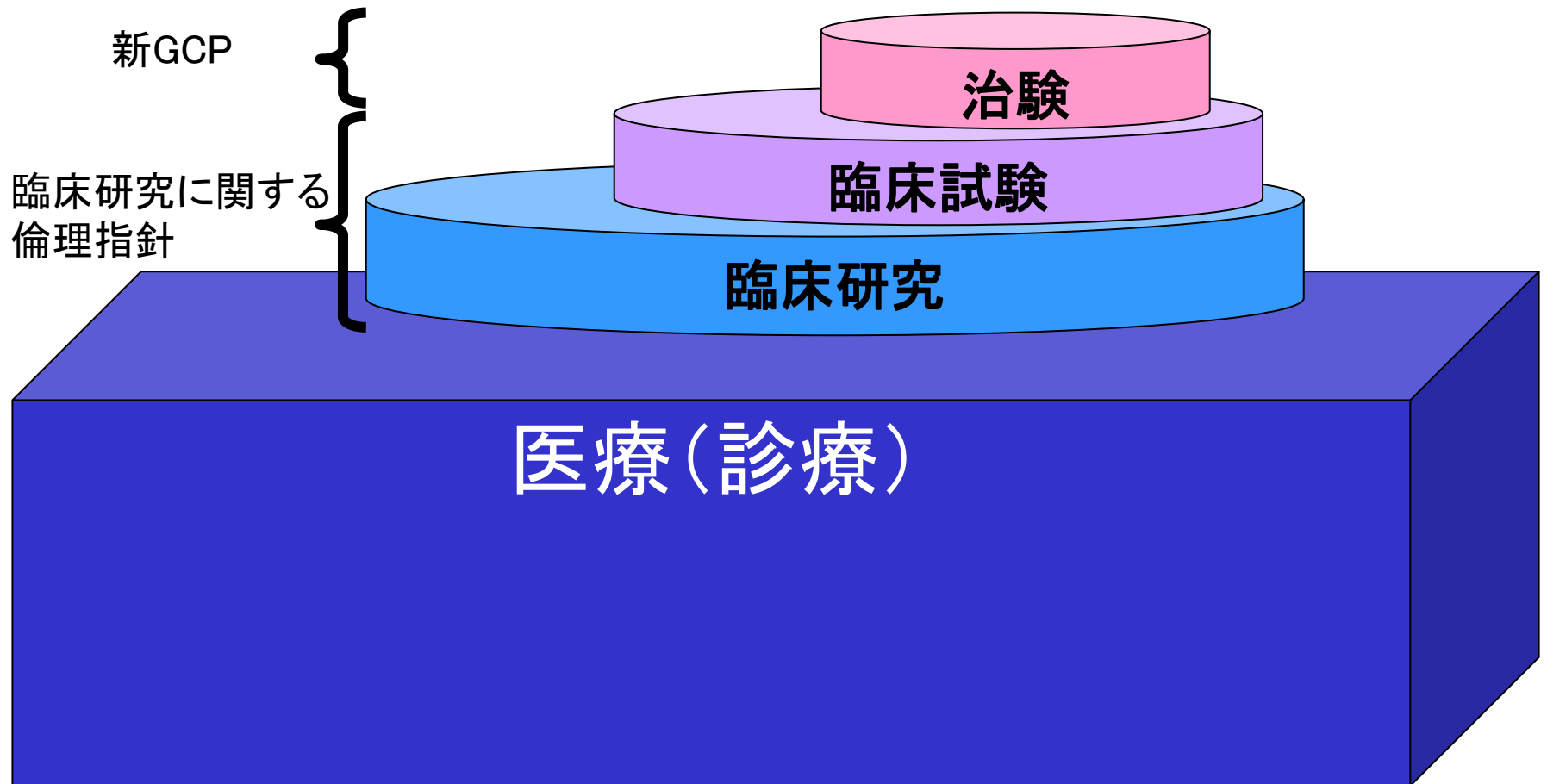
「治験」以外の臨床試験

より臨床に即した疑問を解明する

研究者主導が一般的

ルールとマナー

(新GCPと臨床研究に関する倫理指針)



臨床試験(治療介入試験)に関する規制

	米国	EU	日本
治験	GCP	GCP (EU Clinical Trials Directive)	GCP
研究者主導の 自主臨床試験	National Research Act (事実上 GCP)	GCP (EU Clinical Trials Directive)	臨床研究に関する倫理指針*

GCP: Good Clinical Practice,「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、科学性・倫理性・信頼性について具体的要件を示した世界標準のガイドライン

*現行の倫理指針はヘルシンキ宣言と個人情報保護法をもとに策定された(2003年告示、2004年改正)。

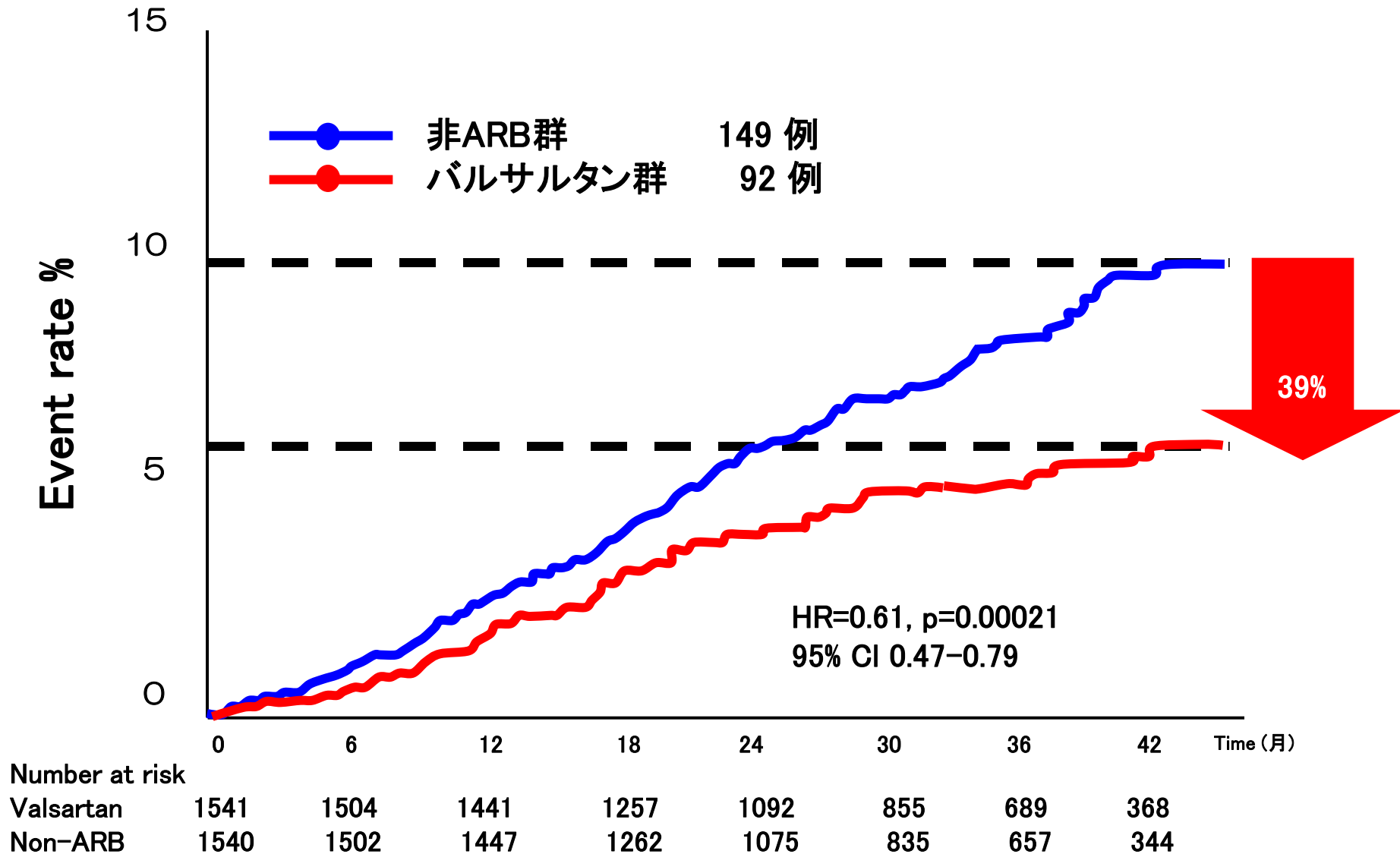
2009年4月改正施行により、教育・研修、報告、補償等を義務化した。

ICH-GCPと現在の倫理指針の主たる違い

ICH-GCP 倫理指針

- △ 1) 安全管理
 - リスクアセスメント (治験計画届: 規制当局による事前確認、継続的な安全性評価等)
 - 安全性情報管理 (未知重篤副作用報告の当局報告、ただし、副作用自発報告は別途規則がある)
- × 2) 品質管理・品質保証
 - モニタリング、監査
 - 記録の保存
- × 3) 標準スタイルの適用 (円滑な推進・伝達)
 - CIOMS個別症例報告様式・安全性定期報告様式、MedDRA、総括報告書 etc.

複合一次エンドポイント (JIKEI-HEART Study)



PROBE デザイン

Prospective

前向き

Randomized

ランダム化(無作為化)

Open

オープン

Blinded Endpoint

評価を別の人が行う

ソフトエンドポイント
と
ハードエンドポイント

主要イベント数 (JIKEI-HEART Study)

	バルサルタン群	非ARB群
脳心血管イベント	92	149
脳卒中/TIAによる入院	29	48
心不全による入院	19	36
狭心症による入院	19	53
急性心筋梗塞	17	19
解離性大動脈瘤	2	10
腎機能悪化	7	8
総死亡	28	27
心血管死	9	9

利益相反 (Conflict of Interest, COI)

- 自らの行動に不適切な影響(バイアス)を及ぼすと問われる(問われかねない)外部との経済的または個人的関係を有している状態
- 研究者の利益相反と組織の利益相反がある(研究者、委員会委員、役員、組織等)
- 利益相反を管理するには、社会への透明性を増し、説明責任を果たし、信頼性を確保するための一定のルールが必要

君子防未然
不處嫌疑間
瓜田不納履
李下不正冠



透明性
説明責任

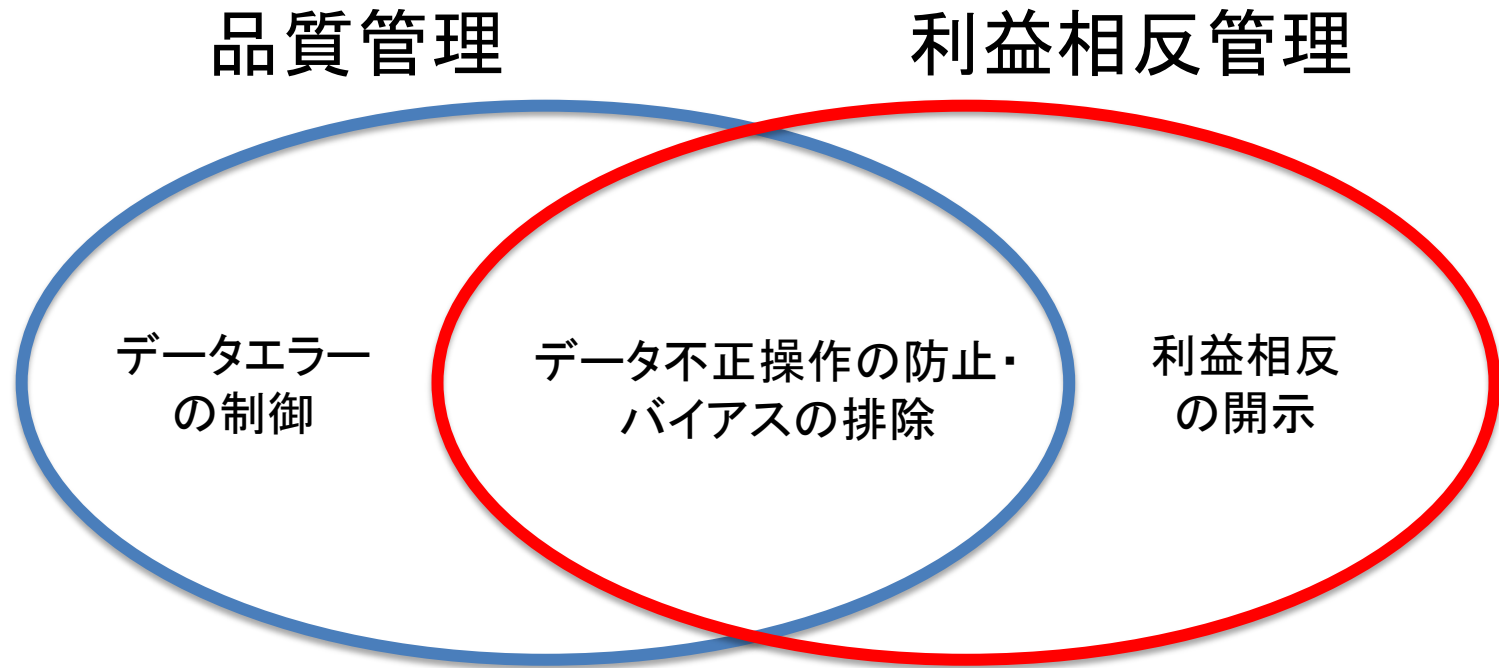


研究者の利益
と信頼性確保

(出典)【古楽府・君子行】

品質管理と利益相反管理

データの不正操作やバイアスを排除することも利益相反管理



研究者の利益を守り、信頼性を確保するために

国立大学附属病院臨床研究推進会議の設立

背景

- 1) 大学間に格差がある(情報共有、支援組織、研究者・支援スタッフの育成)
→質の高い共同研究が効率的にできない。
- 2) 希少疾患や難病に(企業主等、アカデミア主導の)臨床開発の標的がシフトし、大学病院への期待が高まっている。
→大学病院(特定機能病院)のネットワークが必須であるが、育成できていない(拠点間だけでは不足)。
 - ・疾患別(研究者)ネットワーク(地域を超えたネットワーク)→国際共同試験への参画
 - ・支援組織のネットワーク(情報、リソースの共有・分担)→ネットワーク化には研究者や支援スタッフの人材育成が必須

大学病院臨床試験アライアンスの経験

国立大学附属病院臨床研究推進会議の設立 (平成24年10月発足、25年1月第1回総会開催)

平成25年6月国立大学附属病院長会議の協議会として承認

●全国立大学病院(42大学45病院)で構成、 様々な活動のプラットフォームを形成し、 以下の活動を行う

1. 大学間の情報共有
2. 教育・研修における連携
3. 臨床研究の推進
4. 病院長会議等への提言

●以下の5つのピックアップグループ(TG)を設置

- TG1. サイト管理
- TG2. ネットワーク
- TG3. ARO/データセンター
- TG4. 教育・研修
- TG5. 人材雇用とサステナビリティ

病院長会議

推進会議



・ European Clinical Research Infrastructure Network (国別NWのNW)
** (USA) Clinical and Translational Science Award (NIH、地域拠点形成)

「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」 を臨床研究推進会議で取り纏め、国立大学附属病院長会議および 推進会議より全国立大学附属病院長に通知（2013年9月19日）

【目次】

前文

1. 用語の定義
2. 臨床研究に関するガイドライン
3. 研究者の責務（１）：信頼性確保の基本的考え方と方策
4. 研究者の責務（２）：利益相反管理の基本的考え方と方策
5. 各大学病院にて至急点検・整備すべき教育、支援、監視・指導体制
6. 今後、各大学または大学間で連携して整備すべき事項

前文

．．．

各大学病院においては、これら一連の事件を当事者として深刻に受け止め、不正防止と信頼回復に向けて、以下の基本的事項に留意して、教育、支援と監視・指導体制について至急点検し、対策する必要がある。

利益相反管理の基本的考え方

臨床研究には多額の資金を必要とし、公的資金が十分でない現状では、民間資金に頼らざるを得ない現状がある。また、産学連携による研究開発は、互いに持てる力を補完し、積極的に進めるべきものである。

臨床研究における利益相反は、研究参加者に対してはその安全や利益を損ない、また、社会に対してはその引用により適切な判断が損なわれる可能性が大きいが故に、明確な管理を必要とする。

利益相反に対する方策

1) 利益相反にも配慮した信頼性確保のための実施計画・実施体制の構築

症例登録・割付担当者、試験薬管理者、マスク下臨床評価者、データ管理者、モニタリング担当者、監査担当者等の設置。

2) データモニタリング委員会等の設置

通常、臨床試験実施者とは独立の専門委員で構成され、試験の実施中に、試験の中止や継続、計画の変更などの助言・勧告を行う。

3) 資金提供者との受託研究契約の締結と独立性の確保

寄付ではなく、受託研究契約または試験薬提供契約に基づき受領し、当該企業から独立して計画・実施・解析する。

4) 産学連携における利益相反管理

当該企業の関係者が技術的必要性から臨床研究に直接係わる場合は、その研究への関わりを開示するとともに、試験への係わりを制限するなど適正な利益相反管理を行う。

5) 潜在的利益相反に関する開示

企業と研究者の係わりについて、実施計画書および被験者への説明文書に記載するとともに、投稿や学会発表時にはそれぞれの利益相反規程に従い開示を行う。

6) 利益相反委員会への自己申告

それぞれの規程に従い利益相反委員会に対し利益相反自己申告書を提出する。

7) 臨床試験の事前登録

研究者は必ず登録を行うこと。UMIN-CTRでは資金源の記載も求めている。

要求される品質管理・品質保証の基準(レベル)

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 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) 探索的試験(単施設少数症例)	高い ↑ 低い	+ 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 記録の保存、データのトレーサビリティ

臨床的重要性、リスク、
利益相反の大きさ

*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。

データの品質確保: データのエラー率に関する文献報告

	10,000フィールドあたりのエラー数			
	中央値	平均値	最小値	最大値
医療記録からのデータ抽出	647	960	70	5,019
光学取り組み	81	219	2	1,106
シングルエントリー	26	76	3.8	650
ダブルエントリー	15	16	3.5	33

Nahm.Mら¹⁾は、1978年から2008年までにエラーに関する記述がある文献93報を調査した。

研究者主導臨床研究 研究実施体制その1

International

Domestic

製薬企業と
業務委託契約

International Coordinating
Committee

データセンター
(central CRO)

倫理委員会
(セントラルIRB)

〇〇〇〇財団
事務局

諮問・答申
代替審査

顧問

相談・
助言

国内学術委員会

事務局
ヘルプデスク

国内データセンター
(民間CRO)

施設・医師登録
患者登録
データ授受
データQC

事務手続
問合せ対応
CRC手配等

契約

研究費

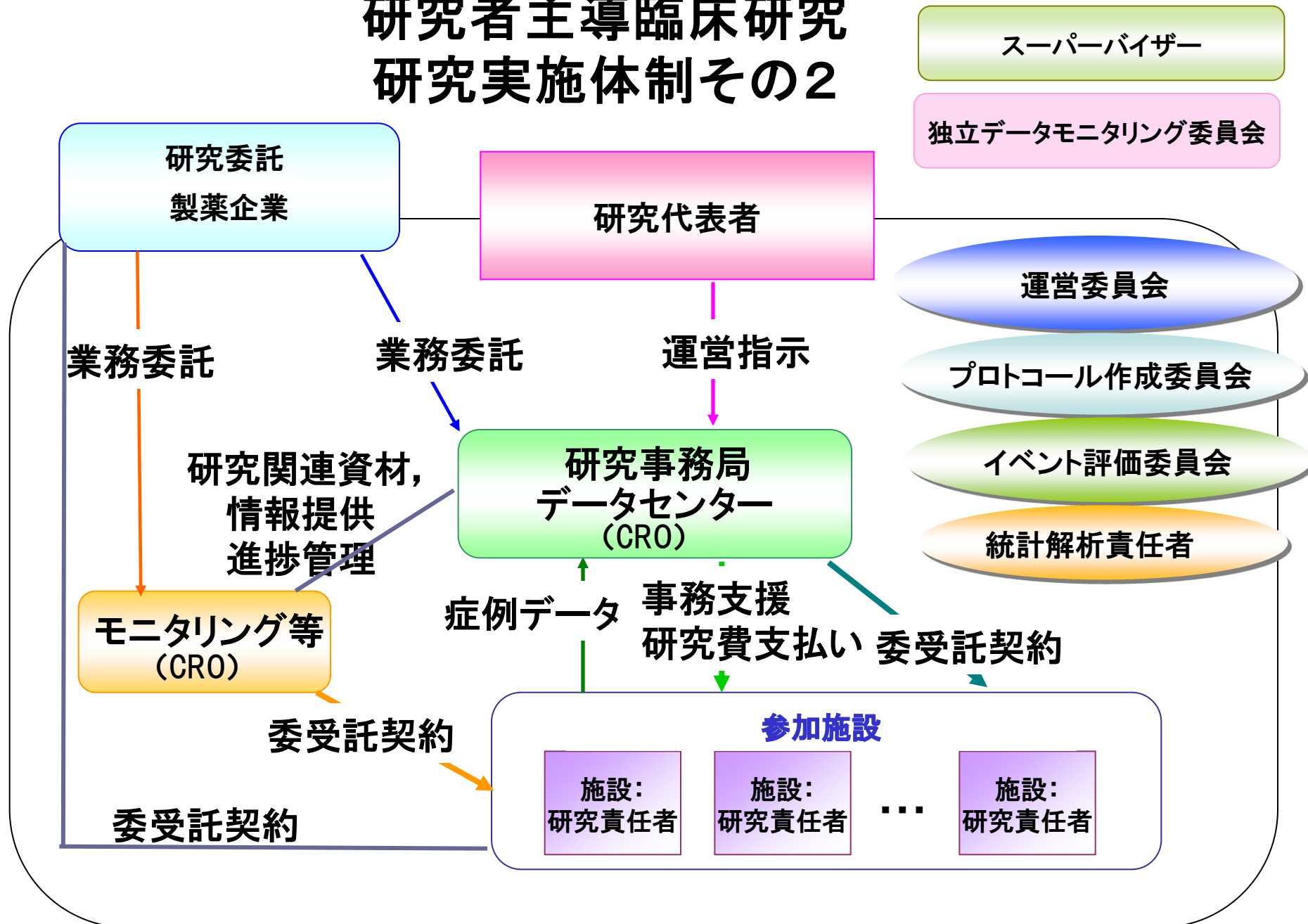
WEB

医療機関・研究参加者

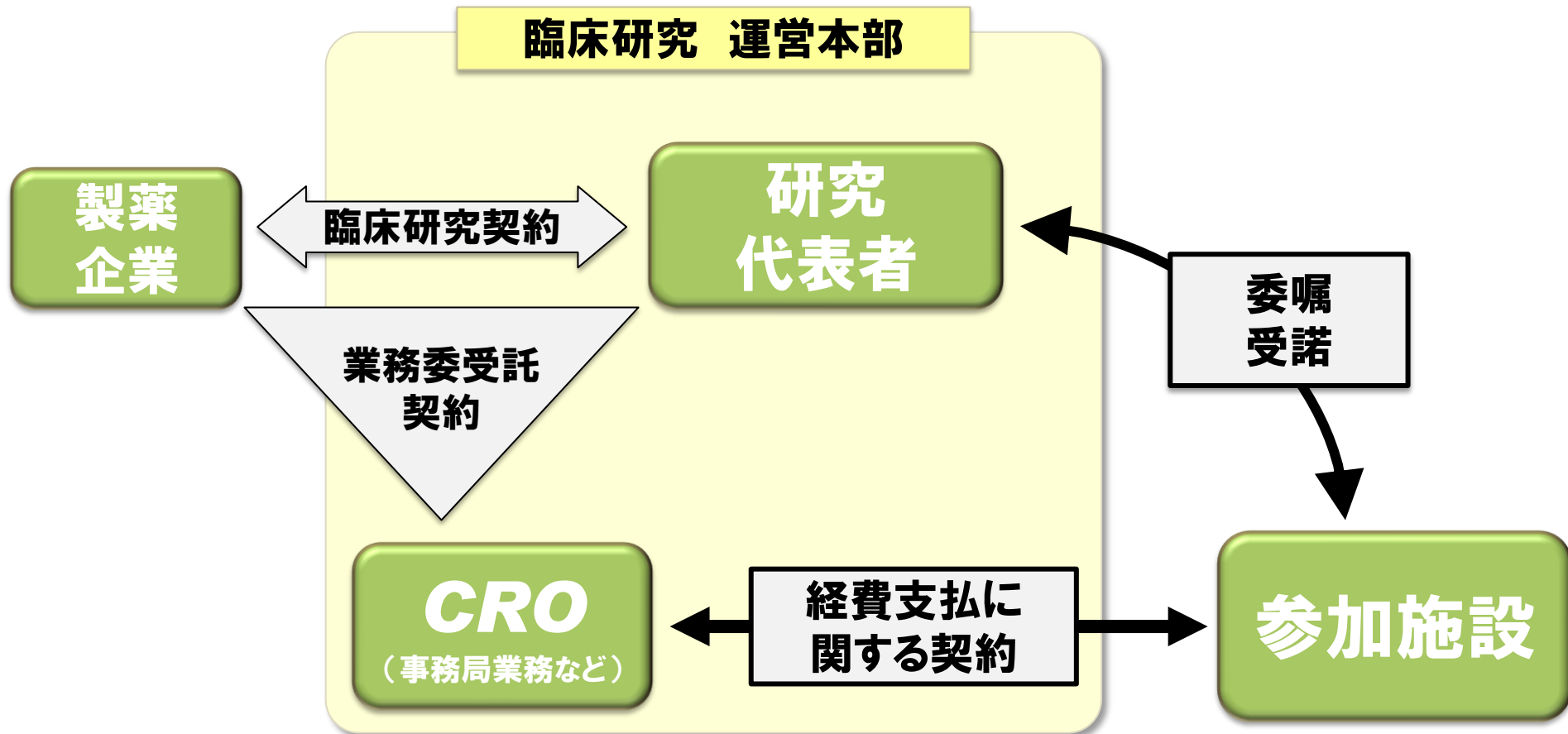
公競規運用基準見直しが行われた(2012年5月)

医療用医薬品製造販売業公正取引協議会では、医療用医薬品製造販売業公正競争規約の運用基準を見直し、自社製品に関する医師主導の臨床研究に対する資金提供は寄付金ではなく、委受託契約にて行うこととしている

研究者主導臨床研究 研究実施体制その2



研究者主導臨床研究 研究実施体制その3



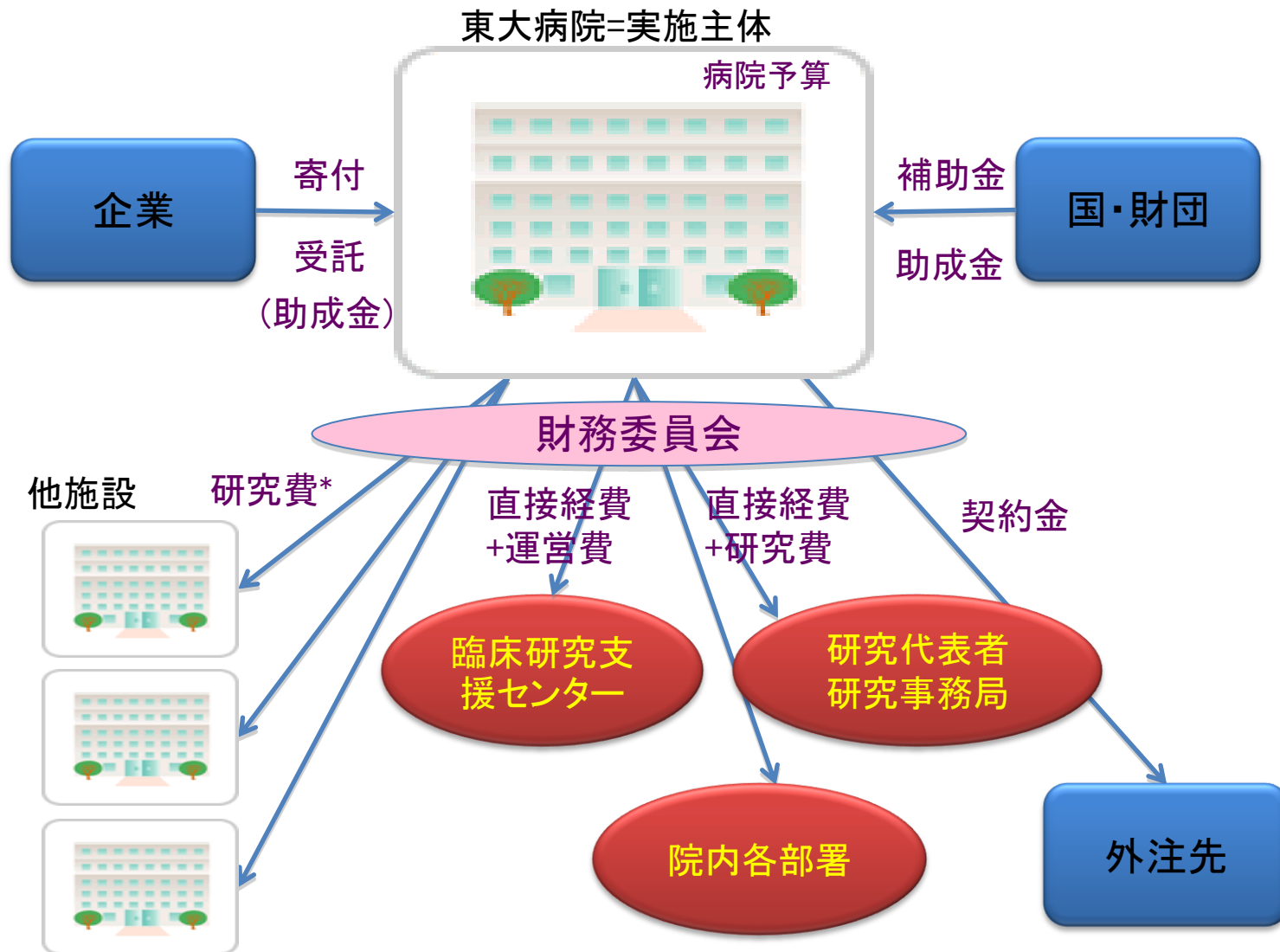
製薬企業の役割及び業務

- ・本研究の実施及び運営に関する助言
- ・研究経費の負担
- ・監査

本契約に定めるものを除き、名目の如何を問わず、本研究に関して何らの金銭・物品も負担しないこと

研究者主導臨床研究：東大病院における研究費の流れ

—説明可能性のある資金管理—



*科研費等の場合は国から直接交付される

いわゆる「ディオバン検討委員会」による
高血圧症治療薬の臨床研究事案を踏まえた
対応及び再発防止策について(中間とりまとめ案) 9月30日

研究機関と製薬企業間の透明性確保

- ▶臨床研究の実施機関に対して資金提供を実施する場合、可能な限り委受託契約に基づく資金提供を検討すること。奨学寄附金を寄付する場合には、学術研究や教育の充実発展との本来の趣旨に沿うよう、講座単位ではなく、可能な限り学部単位または大学単位で行うこと。
- ▶奨学寄附金等の資金提供または労務提供等に当たっては、営業部門から独立した組織により、利益相反上の問題がないかについて十分確認の上、決定すること。また、奨学寄付を行うに至った経緯など、企画立案から意思決定に至るまでの記録を作成し、保管すること。

臨床研究に対する企業資金に関する論点

資金形態	実施主体(GCP上のSponsor=一義的な責任者)	研究(使途)の特定	資金提供者への見返り(データの利用等)	データの帰属	新に生じた知財
1) 寄付	研究者	不特定(領域のみ)	なし	研究者	研究者
2) 寄付(研究助成)	臨床研究支援センター(または研究者)	特定	なし	研究者	研究者
3) 受託研究契約(アカデミア主導型)	臨床研究支援センター(または研究者)	特定	あり*(データの利用や知財の優先使用)	研究者	研究者
4) 受託研究契約	委託者	特定	あり(データの利用や知財の優先使用)	研究者または/および委託者(取決めるによる)	研究者

(製薬協透明性ガイドライン2011.3)
2013年度より各社Web siteにて公表

(公競規運用基準見直し2012.5)
臨床研究には寄付金ではなく委受託契約で

推奨

「研究助成契約」なるものが存在しないため

*ただし、研究者の独立性・中立性や信頼性を損なう恐れのある場合は制限される。

全般: **取引誘引**と見なされないよう、双方で**利益相反管理**が必要 → 東大病院では、**プロトコル検討委員会**、**財務委員会**、**利益相反アドバイザー委員会**にて管理

- 1) **寄付(従来型)**: 使途の特定が曖昧で取引誘引とみなされる。 → 高額な場合は使途を特定した趣意書を作成公表
- 2) **寄付(研究助成)**: 業界の公正競争規約:「自社製品を指定することは、研究の対価と誤解を受けるので避けるべき」
- 3) **受託研究契約(アカデミア主導型)**: 一部の企業に、再審査期間中に企業が依頼する試験はすべて製造販売後臨床試験(GPSP & GCP遵守=多大な経費必要)として実施しなくてはならないとの誤解がある。
→ 契約書に、アカデミアが主導して行うものであり、市販後の再審査資料として提出することを目的としたものではないことを明記する。
- 4) **受託研究契約(従来型)**: 企業主導治験はこれで問題なし。ただし、あらたに生じた知財の扱いで議論あり。