

## 臨床試験の質の向上を目指して

荒川 義弘\*

東大病院臨床試験部の荒川と申します。私自身は、実は製薬会社で創薬研究を 16 年ほどやってきました。次に、東京大学医学部附属病院の分院で薬剤部長を 5 年ほどやりました。それからその後、東大病院の本院の臨床試験部で 5 年ほど臨床試験を担当している次第です。もちろん教育の方もやっています、研究の方もまだ細々続けているような状況で、いろいろな立場でいろいろな方々とかかわってきました。

今日のお話はもちろん倫理が中心ですが、私ども医療現場からすると、やはり一番今大きな話題はリスクマネジメント、それから今回の話題であるモラルハザードも当然入っていますが、そういったことをいかにコントロールしていくかに尽きます。現場にいる者としては、もちろん皆さんの議論も重要ですが、それをいかにブレークダウンして実施に移していくかが一番重要です。今日「お役人の壁」というふうに栗原さんがおっしゃいましたが、私自身もそういう会でいろいろ話して、問題は認識されているものの、各自が自分たちの壁を感じています。私としては、私どもにも限界がありますし、それぞれに限界がある中でどうしていったらいいかということ、国民、マスコミ、政治家、やはり皆さんで盛り上げていかなくてはならないだろうと思うのです。で

すから、このような会でそういった方たちが声を合わせて同じような方向で主張していくことがやはり重要だと思っています。それぞれに、確かに個人で動ける範囲というのは限られている側面があります。

被験者保護法ということ、個人情報保護法という話も出ました。確かに法も必要だと思います。欧米に比べて遅れています。それもそうですが、法だけでは、必ずそれをかいくぐる人がいます。ですから法だけではなくて教育ということも必要になってきますし、それと法を守らせるための支援とかいろいろな仕掛けが必要になってきます。そういったことをやはり三位一体でやっていかなくてはいけないと思っています。

それから、先ほどコメントをということでしたので、金沢大学の判決についてお話しいたします。私も詳しくは知らないのですが、まずもともとの卵巣癌の試験そのものはやはりインフォームド・コンセントがとれていないということは重大なプロトコル違反ですので、そこに関してはもちろん問われるべきところです。それから、ノイトロジンの特別調査ですが、市販後の特別調査ですので、使用実態下の使用成績を調査することになり、基本的に適応内ということになります。この適応内というのはあくまでノイトロジンに対する適応内ですから、その

\* 東京大学医学部附属病院

点に対しては、神谷先生等のコメントにもありますように適応内になっております。問題は、もう一つの試験が日常使用実態下と言えるかどうかということかもしれません。

大学病院という新しい医療技術を開発していかなくてはいけない立場、その中で臨床研究、臨床試験ということもやっていかなくてはなりません。そこにはどうしてもいろいろな立場、いろいろ観点からの利益相反が生じています。それをいかにコントロールするかというのは簡単ではありません。そこが一番の大きな問題だろうと私は思っています。

日本はとにかく欧米に遅れています。治験に関してはある程度は進んできましたが、治験以外の自主臨床試験というのはかなり遅れています。そこは先ほど神谷先生からもご紹介いただきましたように、どんどん環境整備をしていかなくてはいけないと思います。

## 1 日常診療と臨床研究

今日は一般の方も入っていますので、簡単にもう一度整理しておきますが、日常診療と臨床研究とい

うのは一部オーバーラップしています(図1)。先ほどの症例報告とかその辺はオーバーラップするところに入ってきます。それから臨床研究の中に臨床試験があり治験があるとお考えいただきたいと思います。図1の斜線を施したところは、未承認薬の使用を含めてきちんと倫理委員会なり治験審査委員会なりの審査が必要になってきます。それからインフォームド・コンセントに関しても同様ですが、この症例報告のところはやはりとるべきであるというのが今の大勢を占めています。

それから、治験と自主臨床試験とがあります。私どもは治験以外のものを自主臨床試験と一応呼んでいますが、それ以外にも医師主導治験が出てきました。いずれにしても、治験は新しい薬を開発するという意味では重要ですが、治験だけでは限られた情報しか得られません。本当に必要なのはエビデンスですね。日常診療に必要なエビデンスが日本では余りにも少ないのです。これはやはり自主臨床試験というものが今まできちんと行なわれてきておらず、その質もかなり悪かったということです。そういうことが言われてもう10年近くになりますけれども、いまだにそれがきちんとできていない。私ども東大

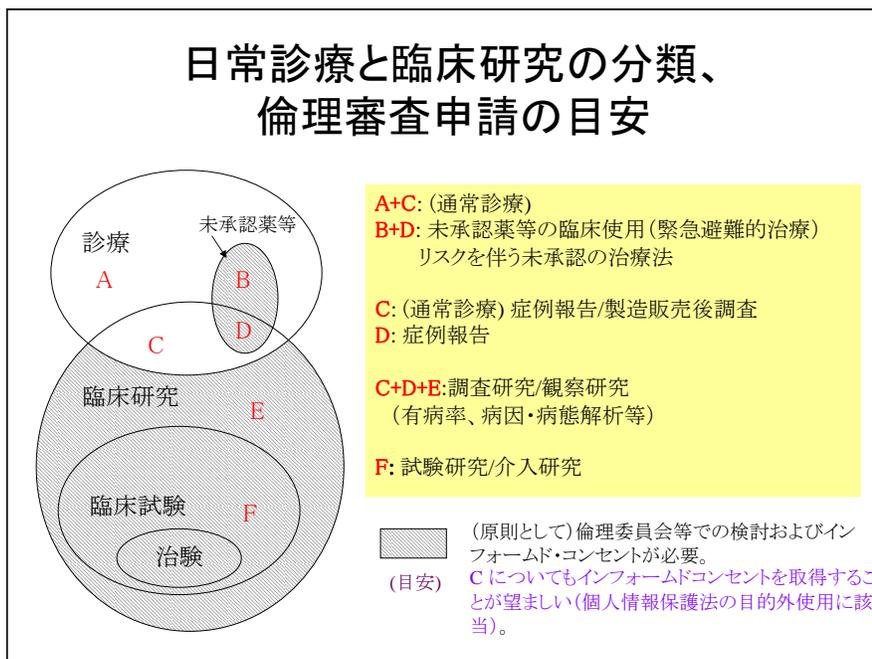


図1

病院ではこの辺を少しでも解決しようということで、いろいろ指針などを整備して GCP を準用する形をとりましたし、神谷先生のように他大学でも始められています。

それから、少し話は変わりますが、やはり教育という点でも指針は重要でして、なぜか私が東大病院の院内のホームページに、各種倫理規程概要を9ページぐらいに渡って書いています(図2)。いろいろな倫理、皆さんには釈迦に説法ですが、教職員倫理規程、これは昔の公務員倫理規程を引きずっています。それに最近は利益相反、雇用者とそれから被雇用者の間の利益相反ですね。それから医療倫理、これは新人の講義でもやっていますが、医療人として当然守る、遵守すべきことがあると。ジュネーブ宣言だとかリスボン宣言だとか、そうしたものは当然ここに入ってきます。

それから、東大病院では、危険を伴う検査・処置や手術には、患者さんへの事前の十分な説明と文書による同意が必要だということで、インフォームド・コンセントをとる書式が2,000近くあると聞いて

います。全部インフォームド・コンセント委員会のチェックを受けています。今はカルテの中も同意書だけで、大変な状況になっています。さらに、本当に危険を伴うものは倫理委員会にかけるようになっていまして、そこで少しでも透明性を確保するというのをやっています。それから、未承認薬等の臨床使用では、治験審査委員会の事前の承認が必要ということでチェックをしています。きちんと申請書式を全部そろえていただきます。あとは個人賠償責任保険にも入っていただきます。

それから研究倫理についてですが、研究倫理が機能するには基本的にはまず医療倫理が守られなくてはなりません。それにヘルシンキ宣言だとか国や病院の指針などがさらに加わってきます。委員会の審査を受けなくてはならないとか、インフォームド・コンセントをとらなくてはならないとか、そういったことが規定されています。あと東大病院では、臨床研究に係る研究者には、年3回くらいやっている東大研究倫理セミナーという講習会の受講を義務づけています。

各種倫理規定概要(新任教員用HP)		東大病院院内HP
		2004年5月13日作成 2005年1月20日改訂 荒川義弘
<b>1. 教職員倫理規程</b>		
1-1.	東京大学の教職員(非常勤を含む。)には公務員に準じた倫理規程の遵守が課せられています。	
1-2.	常勤の教職員に対しては、さらに利益相反行為防止規則が適用されます。	
<b>2. 医療倫理</b>		
2-1.	医療人として当然遵守すべき事項があります。	
2-2.	危険を伴う検査、処置や手術には、患者さんへの事前の十分な説明と文書による同意が必要です。	
2-3.	未承認薬等の臨床使用には、治験審査委員会の事前の承認が必要です。	
2-4.	医師等の個人賠償責任保険への加入が推奨されています。	
<b>3. 研究倫理</b>		
3-1.	臨床研究は、医療倫理に加え、ヘルシンキ宣言および国や病院の指針を遵守して計画・実施しなければなりません。	
3-2.	実施前に該当する委員会の審査を受けなければなりません。 また、実施に当たっては自由意思に基づくインフォームドコンセントの取得ならびに被験者の安全の確保に留意しなければなりません。	
3-3.	臨床研究に加わる研究者は、年数回開催される「東大研究倫理セミナー」の受講が義務づけられています。	
<b>4. 臨床倫理指導員</b>		
4-1.	各診療科・各教室には、臨床倫理指導員が配置されています。	

図 2

最後に、図2の一番下にありますが、各診療科には臨床倫理指導員を置いて、指導だけではなく、監視にもあたらせています。実は東大でもかつてマスコミで騒がれるようなゆゆしきことがあり、それが契機とは必ずしも言えませんが、それも後押ししていろいろなことを整備してきた経緯があります。

それから、臨床研究に関する規制のことが先ほどからありますが、日本ではやはり治験に比べて自主臨床試験の方が見劣りするの否めません。ニュルンベルク綱領などが原点になっていることや、ベルモント・レポートのことは、もう皆さんご存じのことだと思います。

それで、GCP といって、皆さん名前は聞いていらっしゃるけれども、何だろうとお思いかもしれません。一応、前の池田さんのところにも出てきましたが、倫理性・科学性・信頼性と大きく分けることができます。GCP が新しくなったところで特に強調されているのは信頼性のところで、以前にも増して強調されています。科学性に関する項目としては、サイエンスですので、背景、目的、方法、評価

項目、統計解析などが入ってきます。それから倫理性に関しても、より具体的な項目としては医師の要件から利益の衝突、除外・中止基準やインフォームド・コンセント、重篤有害事象の報告、健康被害の補償、それから被験者の費用負担や被験者への支払い、後は定期実施状況報告とか、そういったことがあります。それから、信頼性に関する項目としては、被験者登録とかデータ管理とかモニタリングなどがあり、できるだけ第三者が管理して信頼性も確保しましょうということになっています。

## 2 臨床研究の質の確保

質の確保について述べます。質とは、一応ここでは科学性・倫理性・信頼性とお考えください。これを規定しているのはGCPであり、ヘルシンキ宣言であり、臨床研究の倫理指針です(図3)。科学性の方は、先ほども言いましたようにサイエンスですから、ある意味で論理であったり、哲学だったりします。倫理性のことに關しては研究倫理、先ほど言いまし

# 臨床試験の質の確保

(プロトコールの記載項目、IRB監視項目)

## 「GCP, ヘルシンキ宣言、臨床研究の倫理指針」

- 科学性—Science(論理/哲学)—目的・方法・評価項目(結果)、統計解析方法(考察)
- 倫理性—研究倫理(医療倫理+利益相反)
  - 医療倫理(=ベルモント・レポート)
    - Respect of Persons
    - Beneficence
    - Justice
  - 利益相反: 患者の利益・不利益 ⇔ 社会の利益(例: プラセボの使用)
  - 患者の利益・不利益 ⇔ 研究者の利益(例: 不当な説明)
    - ◇・経済的誘因
- 信頼性—研究者倫理(職業倫理)
  - 利益相反: 研究者 ⇔ 社会・雇用者(例: 過誤、ねつ造、バイアス)
    - ◇・経済的誘因

図3

たように医療倫理プラスアルファがあります。特に強調したいのが利益相反です。私がここでベルモント・レポートを医療倫理と言っているのは、医療倫理の中身とほとんど重なっているからです。ですから、あえて医療倫理側にベルモント・レポートを入れています。

利益相反のことが一番難しく、患者の不利益とそれから社会の利益。例えばプラセボの使用のなどがそうです。社会の利益と患者さんの利益・不利益の問題が出てきます。それからもう一つの問題が、患者の利益と研究者の利益という問題。この利益相反です。

実は、私ども東京大学医学部で、この3月から、臨床研究にかかわる利益相反の自己申告書を新規申請のときに必ず出すことにしました。全員が出す状況にしました。ただ問題は、それをどうやって運用するかです。一応こういったものに対してはセーフハーバールールのようなものを設けはするのですが、それを超えた場合をどう解釈するか。超えたからすぐ駄目だというわけではありません。余りにも事例

が不足していて、実はまだちょっとそれをどう運用していくかわからない状況です。ただもう始めてしまいましたので、やりながら考えましょうというのが現状です。

それから、信頼性に関しては研究者倫理の問題で、ある意味では職業倫理といった方がいいかもしれません。やはりこれも研究者と社会、研究者と雇用者との間の利益相反の問題であり、特に問題になってくるのが、捏造とかバイアスとかそういった問題です。こういったことがあるということをもう一度整理をさせていただきたいと思います。

それからもう一つ、プレーヤーから見たときに、研究者を監視する、監視委員会やIRBを整備していかななくてはいけないといわれます。それはそのとおりで、法やガイドラインも整備しなくてはなりません。また、品質管理という側面からも品質管理基準というのを設けて、それを守らせるということが必要になってくるわけです。ただ、そうはいつでも支援組織が必要になってきます(図4)。といいますが、関わる人も非常に多いですし、やらなくては

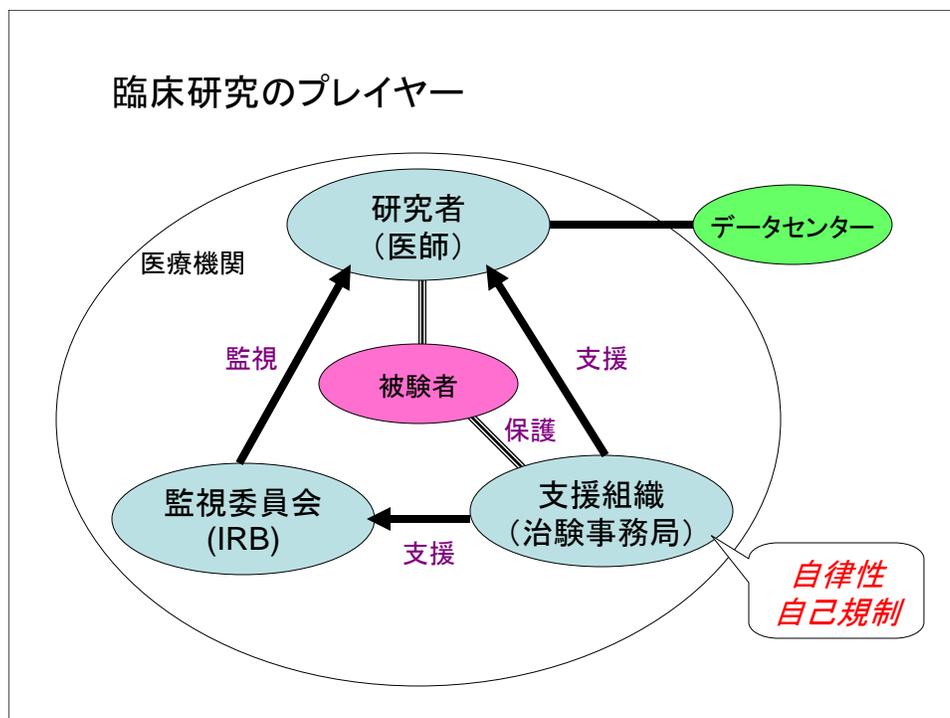


図 4

けない事項も多いからです。この支援組織として、医療機関では、私ども治験事務局と言われる、臨床試験とか治験管理センターとかそういうところがかかわってきます。ここでまた重要なのは、日本では治験コーディネーターを通常、治験事務局側に置いていることです。そのメリットは逆に被験者の保護、先ほど擁護という話もありましたけれども、そういう点では非常にいいと思います。

ところが同時に、治験事務局は研究者の方も支援しています。それから治験審査委員会の方の事務局もやっているということで、どうしてもここが両方のプレーヤーあるいは被験者も含めた3者のプレーヤー、あるいは依頼者主導の治験の場合は4者に対して支援をするというような複雑な組織になってしまいます。ここにはやはりオートノミーというか、自律性とか自己規制をきちんとやっていかなければいけない。そういうことができないとうまく機能しません。ですから、この研究者と監視委員会、あるいは法の整備と支援組織とは、それぞれがバランス

よくいかないとうまく機能しないのです。

アメリカでは、Institutional Review Board、医療機関ごとの審査委員会ですが、イギリスの方はローカルな地域ごとの Research Ethics Committee、これは栗原さんが詳しいと思います。こうしたより外部委員を中心とした委員会の方が確かにいい面もあります。日本では倫理委員会と治験審査委員会がすみ分けている現状です。それはそれで私は機能していると思っています。

監視、IRBの質は、先ほどの治験のあり方検討委員会でも盛んに議論されていますが、なかなか解決の糸口につながっていないというのが私の印象です。国家研究法などいろいろな規制は、アメリカでもあります。日本に関しては、GCPという治験に関しての省令での縛りがあるとはいえ、倫理指針は告示ですから、そんなに強い縛りではありません。あと、監督官庁のこととかIRB委員の教育のこととか、まだまだ日本は整備されていないという状況です(図5)。

## IRBへの監視・教育

	米国	英国	日本
関連規則等	・国家研究法 (1974年) ・45CFR 46/ ・(21CFR 56, A part of GCP)	・法律はない ・IND必要 ・(EU Clinical Trials Directive, 2004年5月)	・臨床研究に関する倫理指針 ・(GCP)
監督官庁	OHRP (Office of Human Research Protections) /FDA	COREC (Central Office for Research Ethics Committee)	なし (総合機構)
IRB活動の監視	あり	あり(Local & Multi-centre RECに対し)	なし (GCP調査)
研究者やIRB委員の教育・研修	あり	あり	自主運用

図 5

### 3 治験の安全性報告制度

安全性報告のことが非常に重要で、それは IRB で十分に審議されているとはいいたい現状だと思います。プロトコルそのものは実は既に色々なところで結構議論されていて、それ自身が問題になることは余りないです。ところが安全性報告というのは 1 例 1 例が非常に重要で、その解釈に利益相反がつきまってくるかと考えていただきたいと思います。

有名なソリブジン事件を例に挙げます。1993 年のことですからご存じの方も少なくなっていますが、発売開始後わずか 1 カ月で 15 人が死亡しました。このソリブジンというのは、経口投与可能な帯状疱疹のお薬です。そういう意味では非常に期待されていたのですが、市場から撤退してしまった。フルオロウラシル系の抗癌剤との併用により、抗癌剤の副作用があり増強されるということは、もうメカニズム的にはわかっていたことです。それで臨床試験で抗癌剤との併用で患者が 3 名死亡していたのですが、この死亡例をメーカーは因果関係不明としていました。このあたりはやはり利益相反的な考え方が入ってきていたのではないかと疑わざるを得ません。当然ながら動物実験でも相互作用は裏づけられました。添付文書に至っては、相互作用の欄に「併用により、それらの血中濃度を高め作用を増強するおそれがあるので、併用を避けること」という簡単な記載・注意しかなかったのです。これ以来、添付文書も見直されましたし、いろいろ見直されました。

これは最近の話で、Vioxx という抗炎症薬があるのですが、臨床試験の限界を紹介するために出してみます。臨床試験というのは限られた症例でしかやりませんから、長期のフォローをしてみたところ、どうも心血管系のイベントがかえって増加していたということがわかって、すぐ回収になりました。こういったことはほかの医薬品でもあります。まだまだ市販後もきちんと調査をして、こういうものこそきちんと包み隠さず出さなくてははいけません。それで臨床試験登録とか、最近では抗うつ剤パキシルが小児の自殺企図をむしろ高めてしまうということ

公表しなかったことでグラクソ・スミスクラインがニューヨークの州の検察当局から訴えられましたが、やはり隠さないということを引きちんと行う、それを保証するシステムを作らなくてははいけません。

安全性情報ですけれども、医療機関では因果関係を個々に判定するのは難しいという側面があるうえ、どうしても先に進めたいという企業側の意図もありますので、その辺が問題になってきているわけです。医療機関には報告者や企業の意見とともに報告されるので、それが安全性を審査する上で、正しく判断されているかどうかチェックしていかなくてははいけない。ただ、今の安全性報告は余りにも数が多いので十分に審議する余裕が無い、そこが問題になっています。ですからこの医療機関で審議するのではなく、厚生労働省にも頑張っていたいただきたいと思っています。

### 4 東大病院における臨床研究の審査・支援体制

あと、私どもでやっていることですが、事務部門、治験薬・情報管理部門、コーディネーター部門、コンサルテーション部門と、立場が異なる人たちが部門を分けて協力しながらやっています (図 6)。

私どもとしては、最初にタイトルにありましたように、治験以外のいわゆる自主臨床試験に対しても、質の高い臨床試験を支援できるように、日米欧 3 極で合意した GCP (ICH-GCP) を出来るだけ準用した形でやりたいと考えています。ですから、ある程度のところまでは自助努力でやっていただき、それに対しコンサルテーションという形で支援します (図 7)。そのための指針や手引きを用意しました。さらに、やはりあるレベルに達したものに関して、より積極的に実施支援をしてエビデンス形成を促進していこうということで今のところやっています。ですから、こういった自主臨床試験の指針、手順書、手引き等を整備して公開しています。先ほど神谷先生からご紹介いただいたのはこの手引きのことです (図 8)。

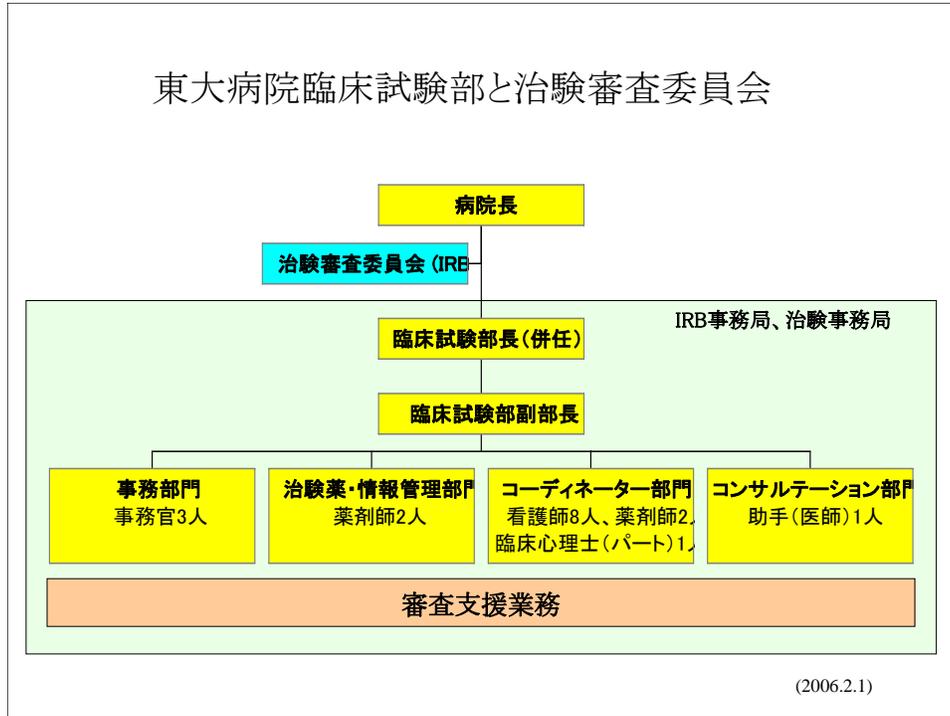


図 6

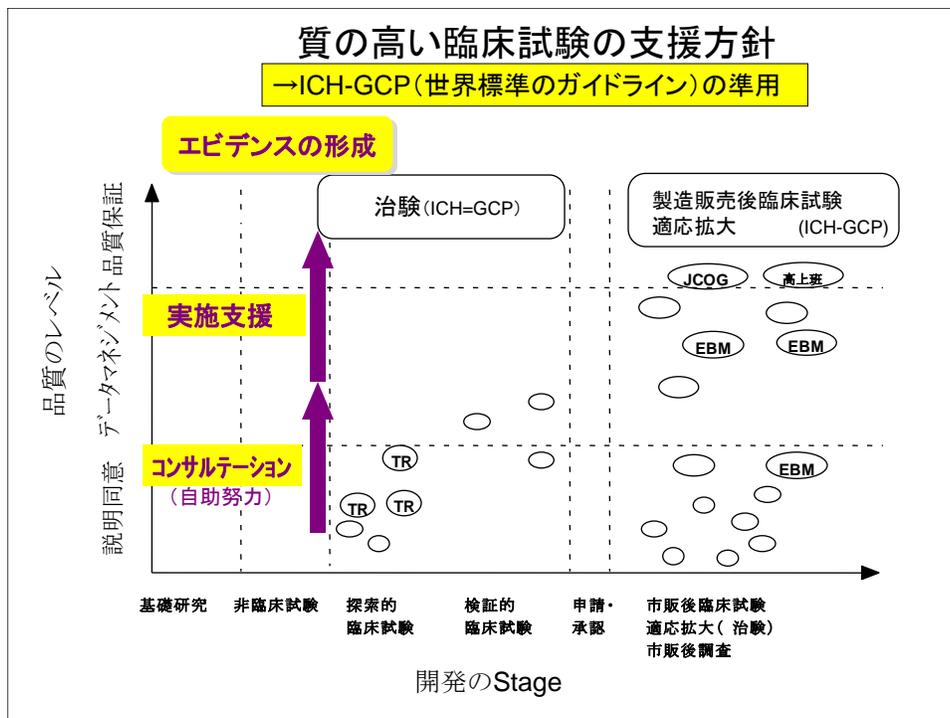


図 7

それから、やはり実力に合わせて、実態に合わせてこういった審査体制も整備しなくてはなりません。現在の治験審査委員会、IRB はどうしても限られた人たちですから、専門領域をすべてカバーするわけではありません。そのため、必ずしも診療実態を皆さん正確に理解されているわけではありませんから、私どもがそれを少しでも補って情報提供しています。IRB は、審議の場であって、情報収集の場ではないとよく言われます。ですから、私どもでそれを少しでも補助する形でやっています。

それから、自主臨床の方は、正直言いまして色々なレベルの研究者がいますから、私の方でコンサルテーションという形で指導して、その上で申請して頂くというプロセスをとっています（図9）。

それから実施段階ですが、神谷先生からのご指摘ありましたが、実施支援という研究者の方を支援する立場と、それから IRB の方から見た実施状況管理という側面とを両方同時にやっています（図10）。実施状況管理から言いますと、同意書の回収につい

ては、臨床試験部の方でもコピーを同時に回収します。それから重篤な有害事象報告、新たな安全性報告、逸脱報告、一部変更報告、実施状況報告、これらはようやく定着してきまして、かなりやっただいています。これは全プロトコール対象です。

それから、実施の支援ですけれども、どうしてもマンパワーが要るということで、治験に関してはすべてやっています。ただし、自主臨床試験の方は、現在7プロトコールぐらいしか支援していません。とはいえ試験薬については、自主臨床試験でも未承認薬等に関してはすべて私ども臨床試験部で管理・調剤・服薬指導をやっています。

それから公開セミナーや公開講座などをやっています。東大病院には「クリニカルパイオインフォマティクス研究ユニット」というのがあり、これが臨床研究方法論、研究者のための講習会をやっています。私もその講師の1人になっています。また公開セミナーで東大病院臨床試験セミナーというのを私どもでやっています。これは臨床試験に関するトピック

## 自主臨床試験等の指針、手順書、手引き

1. 自主臨床試験および未承認薬等の臨床使用の指針
2. 同 手順書
3. 同 様式
4. 自主臨床試験の実施計画書作成の手引き
5. 自主臨床試験等の同意説明文書作成の手引き
6. 医師主導の治験ならびに自主臨床試験等における患者の費用負担の取扱い要領

Fileは臨床試験部ホームページからダウンロードできます。  
<http://www.crc.h.u-tokyo.ac.jp/index.html>

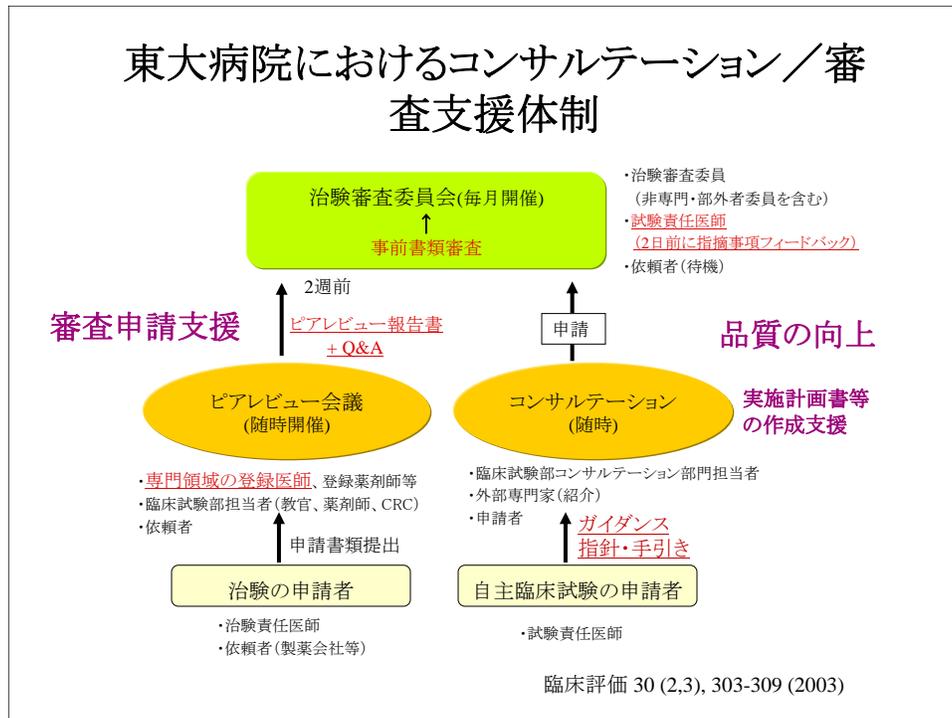


図 9

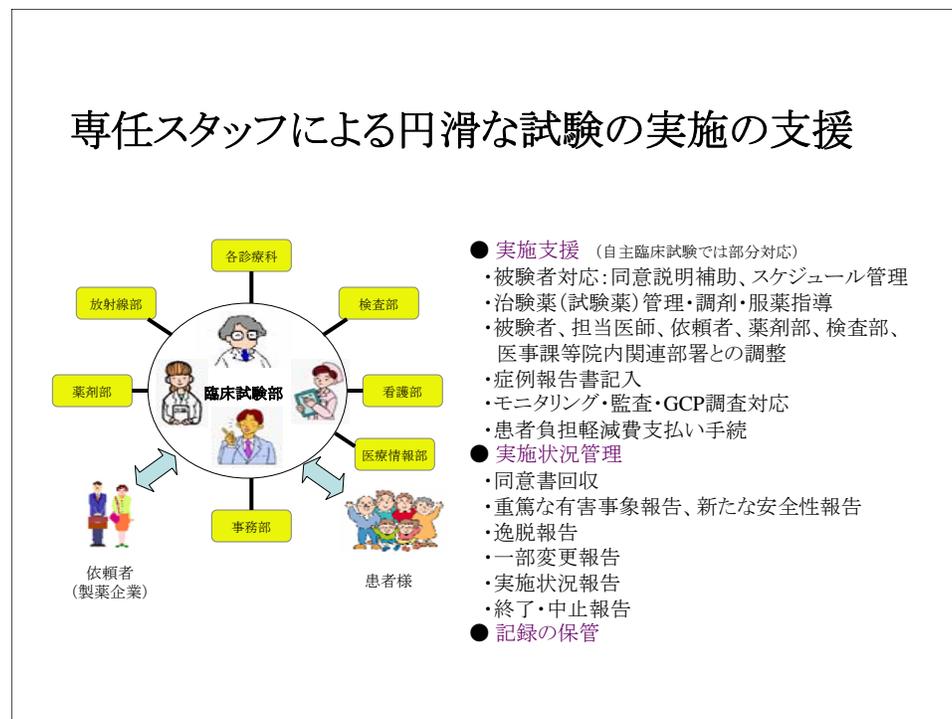


図 10

スを扱ったもので、公開でやっています。今年も3月17日に開催します。講習会は、内部向けにやっているもので、東大研究倫理セミナーということで、倫理関係の3委員会が共

催で年3、4回、2年に1回は必修という形でやっています。もう既に延べ2,500人ぐらいの方は受けていただいています。

以上です。(拍手)