

JCPM 第二回シンポジウム

自主臨床試験の現状と課題
- 実施体制の整備をめぐって -

一般財団法人 日本製薬医学会
理事長 今村恭子

2009年11月14日(土)於:京都大学医学部

「臨床研究に関する提言」

2009年10月16日プレスリリース：<http://japhmed.jp/proposal/>
(英語版http://japhmed.jp/english/whats_new/recommendations_on_clinical_research.html)

議論の対象＝

既に国内で承認された医薬品・治療法に対して、さらに臨床研究を行う場合

- 提言作成の背景
- 現状と課題
- 日本製薬医学会が推進するアクション・プラン

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

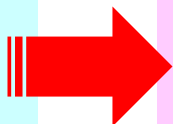
- ・医学部で臨床研究を教育できる部門・人材の不足
- ・着実に進む治験支援体制に比べ、大幅に遅れている臨床研究への支援体制構築
- ・質の高い臨床研究に必要な資金の不足
 - 少ない科研費の交付件数・金額、申請数の減少
 - 企業寄付金における利益相反

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

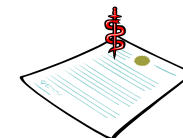
- ・医学部教育、卒後研修での臨床研究の技術習得を義務化
- ・開業医にも必要な教育

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

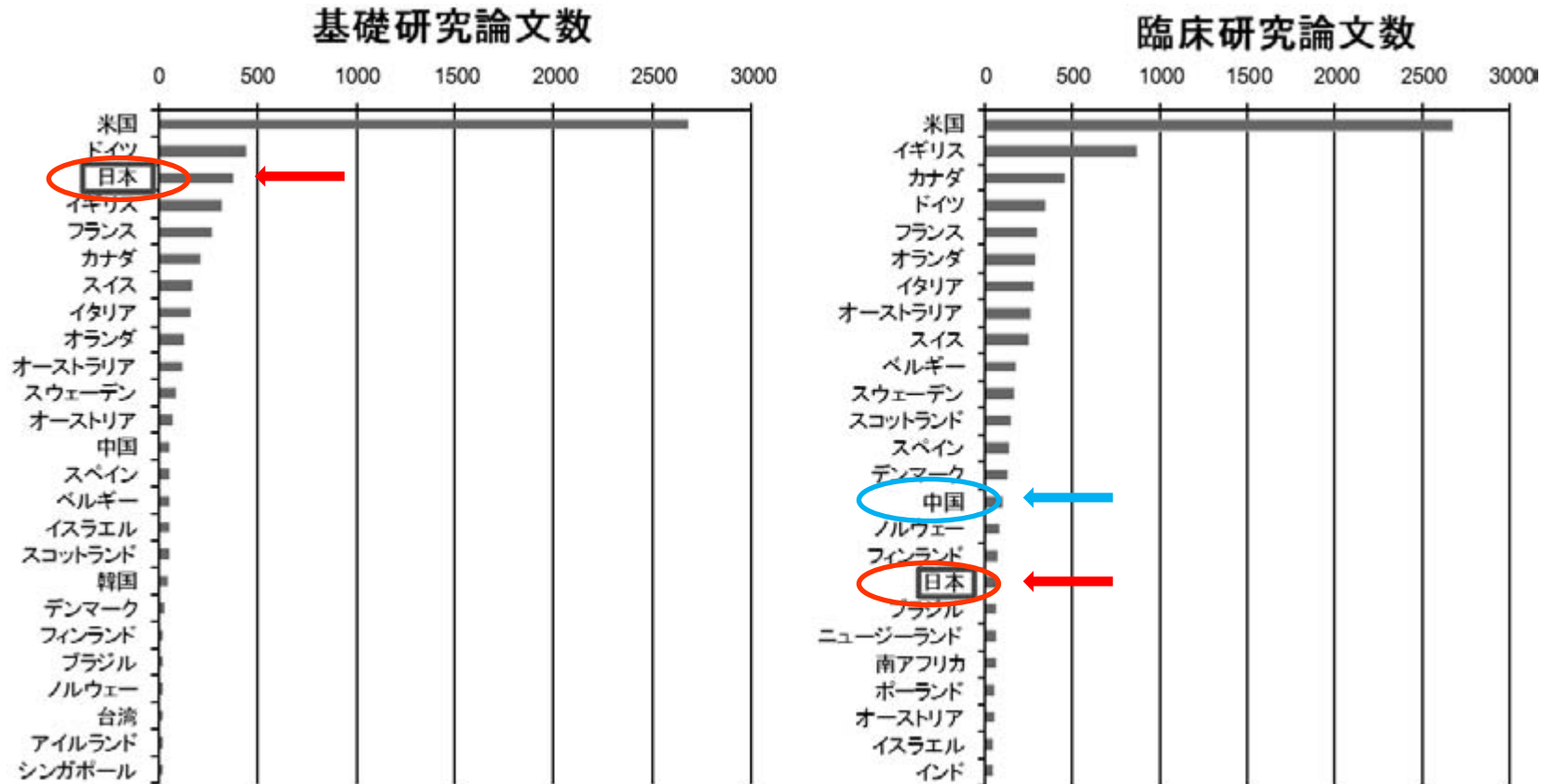
製薬企業による経済的支援

- ・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



「臨床研究に関する提言」

「わが国における臨床医学研究の現状と国際比較」
- 中国より少ない臨床医学論文数 -



出典: 高鳥登志郎、日本製薬工業協会医薬産業政策研究所 政策研ニュースNo.25 2008年7月 18-23p

注: 基礎研究雑誌 (Nature Medicine, Cell, J Exp Med) および臨床研究雑誌 (New Engl J Med, Lancet, JAMA) について2003-2007年(5年間)の論文数(Articleのみ)を集計した。なお、すべての著者の国籍をカウントしているため、著者が複数国にまたがっている論文については重複がある。

出所: Web of Science(Thomson-Reuters)

「臨床研究に関する提言」

日本の臨床医学研究の国際競争力評価

- 研究予算の国際比較
 - 日本と欧米の科研費予算の格差
 - 適切な臨床研究実施には人手や資本がかかることへの認知が低い
- 研究成果の国際比較
 - インパクトの高い臨床医学論文の発表は少ない
 - 人手のかかる臨床研究企画が成立しない環境では期待薄
 - 適正使用につながるレベルの論文発表は困難



- 日本人のエビデンスが生まれない
- 保険査定で処方もできない
- 医療は本来テーラーメイドであるはず

これでいいのか？

「臨床研究に関する提言」

承認後になぜ研究が必要なのか？

1. 治験の限界

- 患者集団と治療法を均質化し、人工的な環境で治験を実施
- 市販後の日常診療で遭遇する患者集団は多種多様

期待される効果

より精度の高い
日常診療への貢献
(予測性の向上)

2. 承認時点での日本人エビデンスの減少傾向

- ドラッグ・ラグ解消にBridging試験や国際共同試験・アジア試験を推奨

3. 承認事項の定義(範囲)の限界

- 承認事項と類縁疾患・併用療法の範囲の判断
- 疾患病理・作用機序・海外承認状況から期待される効能・効果

添付文書への反映
による保険適応化

4. 専門医制度上の要件

- 診療経験だけでは専門医資格を獲得・維持できない
- 人手の少ない医療環境なのに、人手のかかる臨床研究の実施が必要

専門医資格の獲得・
維持、
地域での受療確保

「臨床研究に関する提言」

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

- 治験活性化政策による全国的なインフラ整備の普及
- 治験以外の臨床研究活動への支援体制の未整備
 - ・ 研究デザイン
 - ・ データマネジメント
 - ・ 統計解析
 - ・ モニタリング
- 臨床研究に関する医師の教育不足

■ 倫理指針の施行開始の影響

- 海外と同じ水準で、質の高い臨床研究の実施を

「臨床研究に関する提言」

研究者の意識と求められる改革

現状

- **基礎研究より劣る臨床研究への意欲**
 - 未だに学位取得は基礎医学研究論文に依存
 - 臨床研究への評価が相対的に低い・基礎偏重教育
- **倫理観の欠如**
 - 被験者への配慮
- **金銭感覚の問題**
 - ガイドライン作成・審議委員への規制開始

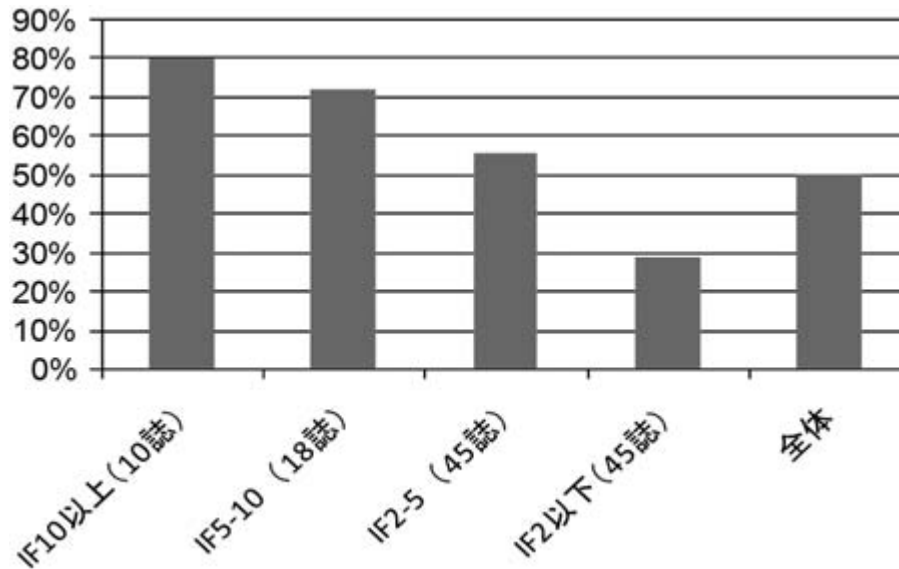
環境の変化

- **臨床試験登録制度の開始**
 - Publication Biasへの対策
- **臨床研究に関する倫理指針の改正と施行**
 - 研究医師個人の努力だけでなく、研究機関としての体系的な整備努力を
- **利益相反の管理**
 - 高まる社会的関心、海外の規制強化傾向

「臨床研究に関する提言」

臨床試験情報の登録と公開の動き
- ICMJE規定を採用している臨床医学雑誌 -

臨床試験の登録・公開に関するICMJE声明(2004年9月)と採用している雑誌のImpact Factor



・Impactの高い雑誌ほど情報登録・公開が進んでいる

・アジア地域で採用:
中国 (48誌)
インド (26誌)
日本 (3誌)

出典: 高島登志郎、日本製薬工業協会医薬産業政策研究所 政策研ニュースNo.25 2008年7月 18-23p

注: 米国国立医学図書館のAbridged Index MedicusのCore Clinical Journal 118誌についてICMJE規定を採用している割合をインパクトファクター(IF)別に示した。

「臨床研究に関する提言」**- 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

プロセス

- ・研究資金受け入れ体制の不備
- ・IRBの審査能力・進捗の管理能力

戦略・成果

- ・研究成果の活用方針が不明瞭
- ・戦略性を欠く研究の乱立

「臨床研究に関する提言」

- 推進するアクション・プラン -

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

寄付金



研究助成契約
または
寄付契約



「臨床研究に関する提言」

現状の課題と対策案

立場	課題	背景	対策案
医師・専門家	寄付金では利益相反を管理しにくい	寄付を受けると審議会やガイドライン作成委員の資格を失う(総額制限)	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
医療機関	寄付金では利益相反を管理しにくい	・寄付の目的や使用実態が不明 ・算定根拠が不明	・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
	損失費用(人件費、物品・機器使用費)を回収する必要がある	・治験のようなポイント算定基準がなく、算定根拠が不明	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
研究グループ 運営法人	多施設と対応するための人手がない	現状の寄付金収入では運営必要経費が十分賄えないため	詳細な研究コストの見積もりをたてて要求する
	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	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	臨床研究はGCPの適用外とし、ヘルシンキ宣言と倫理指針の遵守で対応十分とする
	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	施設間での契約の前例がない	中核・拠点病院での契約を可能にする
製薬企業 その他寄付者	寄付金額の妥当性が不明	・算定根拠が不明 ・間接費用の妥当性が不明	詳細な研究コストの見積もりを得て妥当性を評価する
	成果が確保できない	・研究の実施体制が十分でない ・寄付では成果の回収が期待できない	・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
	研究を支援すると適正使用違反とみられる	寄付目的が販促にあるとみなされるため	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疇外とする(研究と診療を混同しない)

「臨床研究に関する提言」

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)

- | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">□ 施設・医師の名称・住所□ 企業の名称・住所□ 序文□ 合意事項<ul style="list-style-type: none">✓ 試験依頼者としての法的責務を果たすこと✓ 企業責任については特定責務以外は免除すること、(例:IRB・IC・モニタリング・法/指針の遵守・試験登録等)□ 試験依頼者の義務□ 試験の進捗報告とデータの連絡 定期報告・結果報告書□ 助成金の拠出 (マイルストーン・ペイメント、未使用金の返還)□ 試験薬の拠出□ 安全性監視活動(ファーマコビジランス)、期限内の有害事象報告義務 | <ul style="list-style-type: none">□ 企業による調査の権限□ 当局による調査への対応□ データ所有権と公表の権利、投稿前のレビュー□ 試験結果の登録□ 契約の有効期間□ 契約の終了□ 保険・補償・賠償・訴訟□ 機密事項□ 利益相反□ 譲渡□ 第三者との契約□ 契約の変更□ 紛争解決・準拠法□ 契約の可分性□ 免責事項□ 署名 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

寄付契約で確認する内容(例)

- 施設・医師の名称・住所
- 企業の名称・住所
- 目的
 - ✓ 研究タイトル、寄付金額
 - ✓ 寄付金残額の返還
- 寄付金拠出条件
 - ✓ 研究終了後、以下2点を提供すること
 - 本研究が遂行されたことを証明する簡単な報告書
 - 収支報告
 - ✓ 公競規の運用基準に従った拠出であること、委託(成果の受領)ではないこと
 - ✓ 寄付契約に関する情報の第三者への開示・公表への同意
- 法令順守および研究組織・研究者の責任
 - ✓ 損害発生の際の責任の所在
 - ✓ 各種ガイドライン・利益相反ポリシーに反しないこと
 - ✓ 利益相反関係の発生時は事実を報告、措置をとること
- 取引上の利益の不存在
 - ✓ 両当事者は本寄付金による取引上の利益を受けないことを確認
- (財団等の代表組織を介在する場合)
 - ✓ (施設会計基準で寄付を受け入れられないことの書面による説明、財団等の事業計画・前年度経理報告書等)
- 署名

「臨床研究に関する提言」

日本製薬医学会の要望

行政

- 承認後の医薬品に関する臨床研究・試験についても
治験と同様の国家的支援

学会

- 特に多施設をネットワーク化した組織的な支援への
積極的な取り組み

業界

- 奨学寄付金から契約書・覚書の締結による
経済的支援への転換

大学

- 臨床研究の重要性や方法論の医学教育への導入と
産官学の人事交流