

臨床研究法への取り組みに おけるCRC経験者の役割



慶應義塾

慶應義塾大学病院
臨床研究推進センター
松嶋 由紀子

20181013 第6回みちのくCRC研修会

臨床研究 揺らぐ中立性

高血圧治療薬の論文撤回



製薬大手ノバルティスの高血圧治療薬ディオパン（一般名・バルサルタン）の効果を調べた京都府立医科大などの臨床研究の論文が撤回された問題をめぐって、スイス・バーゼルにある本社が外部専門家を加えた調査に乗り出した。疑惑解明に世界の注目が集まる。撤回された論文にはどんな誤りがあったのか。中立で公正であるべき研究に企業の関与があったのか。

製薬社員関与が焦点

ノバルティス本社が第三者の専門家を連れて調べるのは、府立医大などの臨床

研究に対し、同社の関与があったかどうかだ。論文はディオパンがほかの薬に比べて脳卒中や狭心症などを防ぐ効果が優れていることを示していた。これを医師向けの宣伝に使い、ディオパンは昨年の日本国内売上高が108億3千万円という看板商品となっている。同社の日本法人はこれまで、府立医大の臨床研究は「医師が主導して独立して実施された」として関与を否定してきた。ところが、論文に統計解析担当として「社員の名前があった。肩書は「大阪市立大」で、社員としての身分は明示されていなかった。研究の中立性

を保てるのかと疑問を投げかけられている。

もしも社員が研究に参加しただけでなく、同社に有利にデータを操作するなど不正があったとすれば、「歴史的な事件になる」とある研究者は指摘する。

一連の問題は、府立医大の松原弘明元教授（今年2月末に退職）が中心となってディオパンの効果を確認した論文の科学的信頼性への疑問として表面化した。今年2月、松原氏が中心となつて2009年に掲載した論文について、欧州心臓病学会誌が「いくつかのデータに重大な問題がある」として撤回した。この論文は研究の中核的な報告。この研究に関連して複数の雑誌に計7本の論文が掲載されたが、6本が撤回された。ディオパンの効果をめぐる論文では、東京慈恵会医科大が中心となつて2007年に英医学誌に掲載された論文にも専門家から疑問が寄せられている。慈恵医

大は調査委員会を設け、23日に第1回会合を開いた。同じ社員の名は、この論文を含めた複数の臨床研究論文にも記されている。

治療現場ではディオパン

「利益相反 認識低い」

ノバルティス本社が調査をするのは「利益相反」という問題があるためだ。

新薬の開発など医学研究には産学連携は欠かせず、企業の資金が研究者に入ることは日常的にある。公正中立に研究を進めるべき研究者の社会的責任と、企業から資金などの支援を受ける個人の利益とが衝突する。そこで企業の利益にかなうように結果をゆがめる不正になる。ゆがみが起きないように、資金の流れの開示などが求められている。

府立医大の問題では、企業社員の参画や企業から大

の使用を心配する患者もいるという。府立医大の研究は、国から薬の承認を受けた後に実施されたもので、同社は「安全性と有効性は確立している」と説明する。

がめたかがカギとなる。

欧米ではこの約20年間に利益相反マネジメントの指針づくりが進み、論文などに資金提供した企業名を明示するなど仕組みが整っている。欧米の研究現場を知る医師から「日本では利益相反への認識が低い」との指摘が多い。

ようやく2011年に日本医学会が利益相反マネジメントの指針を作り、学会発表や論文で企業名の開示などを求めている。医学系の約100学会の調査で、利益相反指針を作った学会は10年には21%だったが、12年には55%に増えている。

（編集委員・浅井文和、編集委員・田村建二）

厚生省、承認取り消しへ

小笠原 幸三氏(左)と三浦 隆一氏(右)が、厚生省で偽データ新薬の承認取り消しを協議している。



偽データ新薬の承認取り消しを協議している。



【東京十三日】厚生省は、日本ケミファ工業(株)が製造した偽データ新薬「カネモラ」の承認取り消しを決定した。同社が、厚生省に提出した臨床試験データが、偽造と判明したためである。

厚生省は、同社が製造した偽データ新薬「カネモラ」の承認取り消しを決定した。同社が、厚生省に提出した臨床試験データが、偽造と判明したためである。

同社が、厚生省に提出した臨床試験データが、偽造と判明したためである。

【東京十三日】厚生省は、日本ケミファ工業(株)が製造した偽データ新薬「カネモラ」の承認取り消しを決定した。同社が、厚生省に提出した臨床試験データが、偽造と判明したためである。

【東京十三日】厚生省は、日本ケミファ工業(株)が製造した偽データ新薬「カネモラ」の承認取り消しを決定した。同社が、厚生省に提出した臨床試験データが、偽造と判明したためである。

【東京十三日】厚生省は、日本ケミファ工業(株)が製造した偽データ新薬「カネモラ」の承認取り消しを決定した。同社が、厚生省に提出した臨床試験データが、偽造と判明したためである。

同社が、厚生省に提出した臨床試験データが、偽造と判明したためである。

同社が、厚生省に提出した臨床試験データが、偽造と判明したためである。

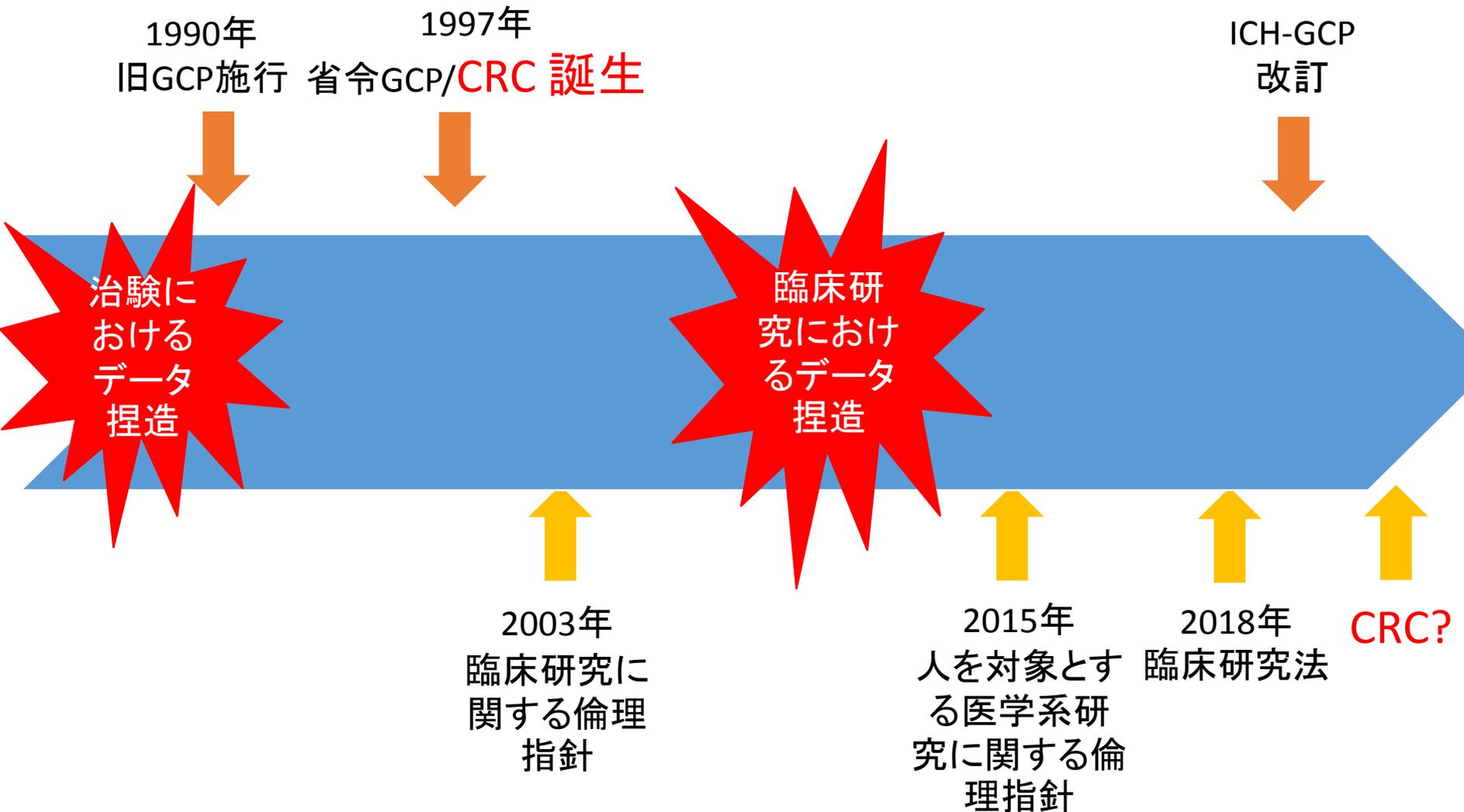
同社が、厚生省に提出した臨床試験データが、偽造と判明したためである。

臨床例ねつ造認め 謝礼140万? 医師名借用

【東京十三日】厚生省は、日本ケミファ工業(株)が製造した偽データ新薬「カネモラ」の承認取り消しを決定した。同社が、厚生省に提出した臨床試験データが、偽造と判明したためである。

同社が、厚生省に提出した臨床試験データが、偽造と判明したためである。

治験・臨床研究に関する各種規制



臨床研究法関連へのかかわり

- 慶應義塾大学
 - 事前審査資料確認担当者
 - 技術専門委員（品質管理の観点）
- 他2施設（大学病院、一般病院）
 - 認定臨床研究審査委員会委員

慶應義塾大学における特定臨床研究審査委員会 審査までの流れ



各業務の内容と活用している CRC経験（事前審査資料確認担当者）

- 業務内容

各種申請資料が臨床研究法に合致しているか？

＜提出書類＞

- 研究計画
- 研究計画書
- 医薬品等の概要を記載した書類
- 疾病等発生した場合の対応に関する手順書
- 説明同意文書
- 研究分担医師リスト
- モニタリング手順書
- 監査手順書（作成する場合）
- 利益相反管理基準及び利益相反管理計画
- 統計解析計画書（作成した場合）

研究計画書に記載すべきとされている事項 (一部)

| | 答申GCP≒ICH-GCP | 臨床研究法 |
|------|----------------|---------------------------------|
| 10-1 | 治験の実施体制 | 臨床研究の実施体制に関する事項 |
| 10-2 | 背景情報 | 臨床研究の背景に関する事項（医薬品等の概要に関する事項を含む） |
| 10-3 | 治験の目的 | 臨床研究の目的に関する事項 |
| 10-4 | 治験のデザイン | 臨床研究の内容に関する事項 |
| 10-5 | 被験者の選択・除外・中止基準 | 臨床研究の対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準 |
| 10-6 | 被験者に対する治療 | 臨床研究の対象者に対する治療に関する事項 |
| 10-7 | 有効性の評価 | 有効性の評価に関する事項 |
| 10-8 | 安全性の評価 | 安全性の評価に関する事項 |
| 10-9 | 統計解析 | 有効性の評価に関する事項 安全性の評価に関する事項 |

研究計画書に記載すべきとされている事項 (一部)

| 答申GCP≒ICH-GCP | | 臨床研究法 |
|---------------|----------------|---------------------------------|
| 10-1 | 治験の実施体制 | 臨床研究の実施体制に関する事項 |
| 10-2 | 背景情報 | 臨床研究の背景に関する事項（医薬品等の概要に関する事項を含む） |
| 10-3 | 治験の目的 | 臨床研究の目的に関する事項 |
| 10-4 | 治験のデザイン | 臨床研究の内容に関する事項 |
| 10-5 | 被験者の選択・除外・中止基準 | 臨床研究の対象者の選択及び除外並びに臨床研究の中止に関する基準 |
| 10-6 | 被験者に対する治療 | 臨床研究の対象者に対する治療に関する事項 |
| 10-7 | 有効性の評価 | 有効性の評価に関する事項 |
| 10-8 | 安全性の評価 | 安全性の評価に関する事項 |
| 10-9 | 統計解析 | 有効性の評価に関する事項 安全性の評価に関する事項 |

研究計画書に記載すべきとされている事項 ～試験の内容～

| 答申GCP≒ICH-GCP | 臨床研究法 |
|--|---|
| 治験中に測定される主要エンドポイント及び（それがあある場合）副次的エンドポイントに関する説明 | 臨床研究中に測定される主要評価項目、副次評価項目 |
| 実施される治験の種類及びデザインの説明（例えば、二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験など）、並びに治験のデザイン、手順及び段階等を図式化した表示 | 臨床研究の種類、手法（二重盲検、プラセボ対照、群間比較試験等）、臨床研究の手順（段階等を図式化した表示等） |
| 治験におけるバイアスを最小限にする又は避けるために取られる無作為化及び盲検化等の方法の説明 | 臨床研究におけるバイアスを最小限にするまたは避けるために取られる無作為化、盲検化等の方法 |

研究計画書に記載すべきとされている事項 ～試験の内容～

| 答申GCP≒ICH-GCP | 臨床研究法 |
|--|---|
| 治験薬の用法・用量の説明、治験薬の剤型、包装及び表示に関する記載 | 臨床研究に用いる医薬品等の用法・用量 ※ 国内未承認医薬品の場合 • 医薬品等の剤形 • 表示：医薬品等の名称、製造番号／製造記号、 医薬品等の管理に係る事項（保管方法等） |
| 被験者の参加予定期間、及びフォローアップ（必要な場合）を含む全ての治験の順序と期間の説明 | 対象者の参加予定期間、観察期間を含む全ての臨床研究の工程と期間 |
| 個々の被験者並びに治験の一部及び全体の中止規定又は中止基準の説明 | 臨床研究の一部及び全体の中止規定または中止基準 （個々の症例について安全性確保の観点から中止すべき閾値を設定できる場合・臨床研究全体として重篤な副作用の発現予測の観点から中止すべき閾値を設定できる場合を含む） |

研究計画書に記載すべきとされている事項 ～試験の内容～

| 答申GCP≒ICH-GCP | 臨床研究法 |
|--|---------------------------|
| プラセボ及び対照薬（用いられる場合）を含む 治験薬の管理の手順 | 臨床研究に用いる医薬品等の管理の手順 |
| 無作為化のコードの保管 及びコードの開封手続き | 無作為化の手順 |
| 症例報告書に直接記入され （すなわち、その記入以前 に文書又は電子的に記録さ れたデータがなく）、かつ 原データと解すべき資料の 特定 | 症例報告書に直接記入され、かつ原資料と解すべき内容 |

多数の治験の実施計画書を読んでいるCRCの経験が活用可能

臨床研究法関連へのかかわり

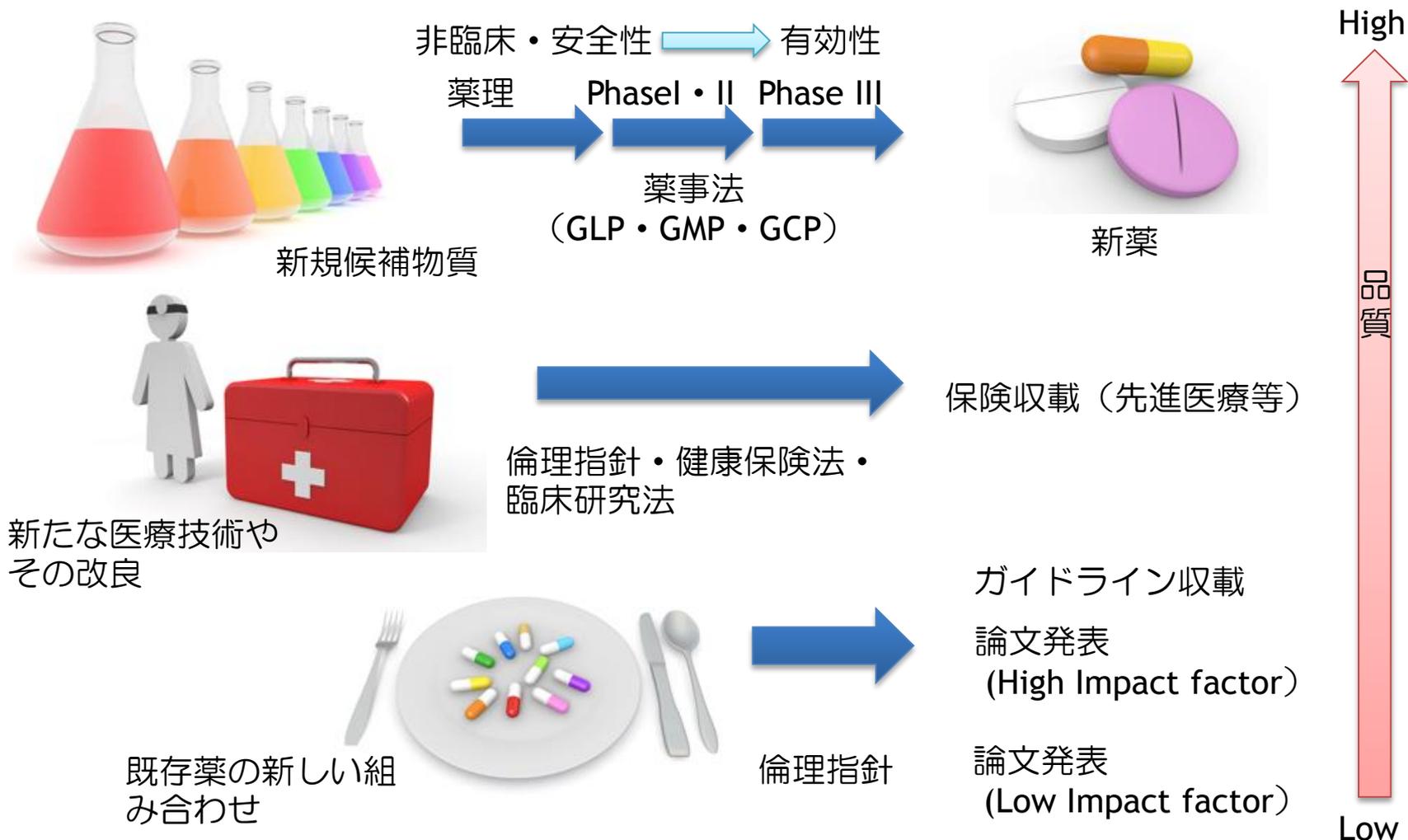
- 慶應義塾大学
 - 事前審査資料確認担当者
 - 技術専門委員（品質管理の観点）
- 他2施設（大学病院、一般病院）
 - 認定臨床研究審査委員会委員

各業務の内容と活用している CRC経験（技術評価委員：品質管理の観点）

- 業務内容

適切な品質管理が実施できるかの確認

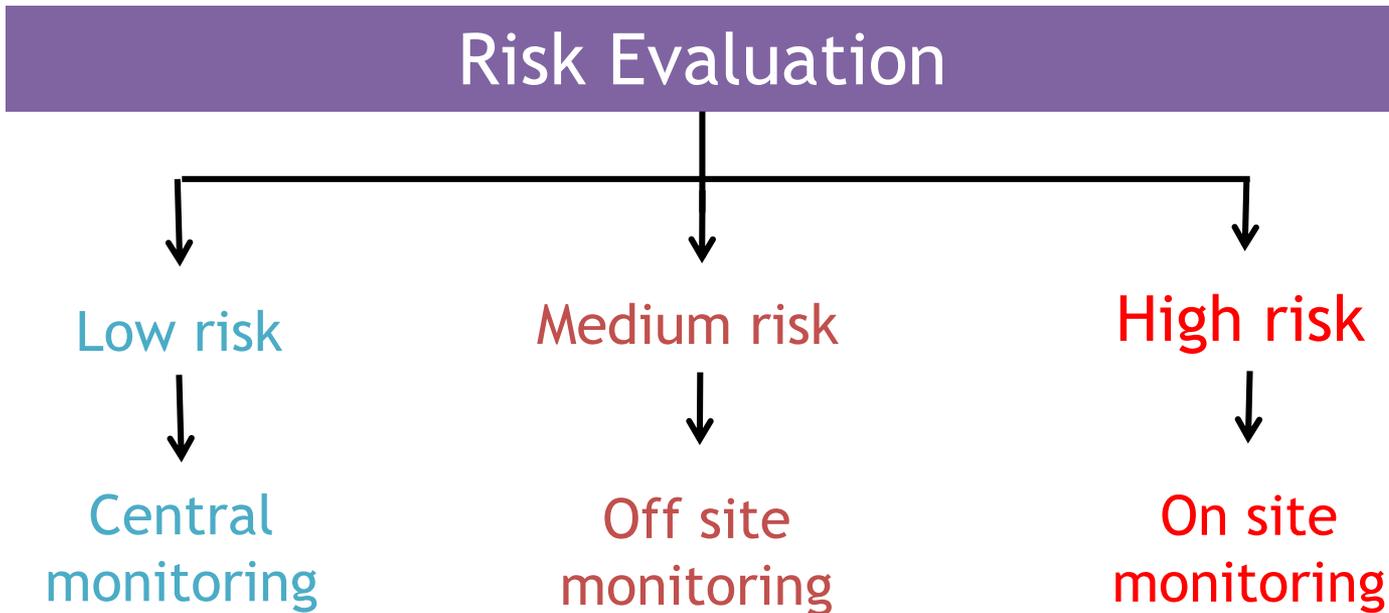
臨床試験で求められる品質？： 目標とする成果による品質の違い



リスクの評価

- 臨床研究のリスクの評価は、試験に参加しなかった場合のリスクとのバランスで評価する。
- 患者がStandard Medical Care（標準治療）を受けた場合と比較し、
 - Type A: リスクが変わらない。
 - Type B: リスクが少し大きい
 - Type C: リスクがとても大きい

用いる手法



Liz wool, Risk-Based monitoring: Demystified! 一部改変ACRP global conference 2013

リスクの種類

A) 試験薬や試験特有の介入に伴う被験者のリスク

B) 試験デザインや方法等に関連するリスク

MRC/DH/MHRA, Risk-adapted Approaches to the Management of Clinical trials of investigational Medical Products



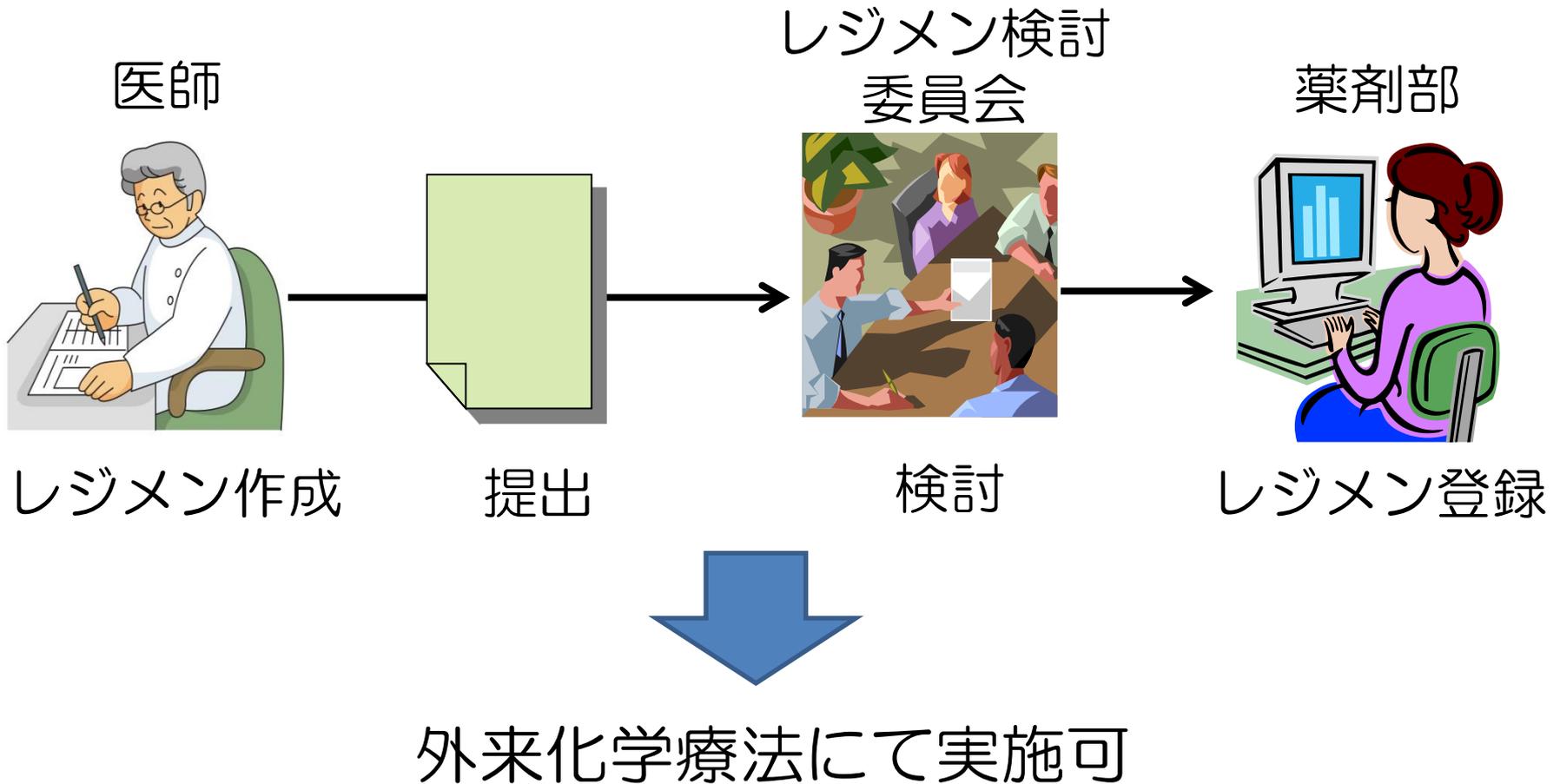
リスクの種類

A) 試験薬や試験特有の介入に伴う被験者のリスク

B) 試験デザインや方法等に関連するリスク

- プロトコル特有の手順に関連する被験者のリスク
- 個人情報保護と被験者の同意に関連するリスク
- 臨床試験の結果の信頼性に関するリスク

標準治療におけるリスクマネジメント ～外来化学療法～



投与前日まで

医師



処方



薬剤師



事前に登録されたレジメンに従い、投与量・投与スケジュールチェック

看護師



患者来院準備
(前回の投与状況確認)



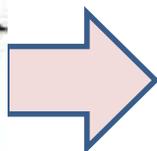
薬剤取り揃え

投与日

医師



採血結果・問診



薬剤師



検査結果が減量基準・中止基準に該当しないか確認

看護師



患者の状態観察
薬剤点滴

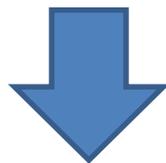


薬剤混合

医療機関でルーチンで実施されている手順には既にリスクマネジメントが行われている。



リスクを検討すべきは、ルーチンで実施されない部分



臨床試験の場合は、プロトコル特有の手順がリスク！

どこまでが通常診療の手順で、どこがプロトコル特有の手順かは、たくさんの治験を実施してきたCRCであれば、容易に特定できる。

臨床研究法関連へのかかわり

- 慶應義塾大学
 - 事前審査資料確認担当者
 - 技術専門委員（品質管理の観点）
- 他2施設（大学病院、一般病院）
 - 認定臨床研究審査委員会委員

各業務の内容と活用している CRC経験（特定臨床研究審査委員）

- 業務内容

倫理的及び科学的観点から妥当な研究なのか？

倫理審査委員会による審査の目的

被験者保護

医学研究の主な目的は新しい知識を得ることであるが、この目標は個々の被験者の権利および利益に優先することがあってはならない。

臨床研究は倫理的に許容できるのか？

- 医療および医学研究においてはほとんどの治療にリスクと負担が伴う。

人間を対象とする医学研究は、その**目的の重要性が被験者のリスクおよび負担を上まわる場合に限り行うことができる。**

- 人間を対象とするすべての医学研究は、**研究の対象となる個人とグループに対する予想し得るリスクおよび負担と被験者およびその研究によって影響を受けるその他の個人またはグループに対する予見可能な利益とを比較して、慎重な評価を先行させなければならない。**

リスクを最小化させるための措置が講じられなければならない。リスクは研究者によって継続的に監視、評価、文書化されるべきである。

重要なのは リスク・ベネフィットバランス



医療・臨床研究の専門家



一般市民

リスク・ベネフィット評価のステップ

田代 志門：臨床研究におけるリスク・ベネフィット評価

医学のあゆみ Vol.246 No.8 539-544

① 多様なリスクとベネフィットの同定

✓リスク

→発生する確率、大きさ、長さを評価

▶身体的・心理的リスクのみならず、社会的・経済的リスクも考慮

✓ベネフィット

→研究のもたらす社会的利益と研究参加によりもたらされる被験者個人に対する健康上の利益

CRCが、治験薬概要書、プロトコルを読むときの視点と類似??

リスク・ベネフィット評価のステップ

田代 志門：臨床研究におけるリスク・ベネフィット評価

医学のあゆみ Vol.246 No.8 539-544

②リスクの最小化

→可能な限り被験者の被るリスクを最小化する

Ex. 医療スタッフの配置・研究方法の変更

モニタリングの強化・選択除外基準の変更

CRCが治験を実施する際のプロセスを考える時と同じ

リスク・ベネフィット評価のステップ

田代 志門：臨床研究におけるリスク・ベネフィット評価

医学のあゆみ Vol.246 No.8 539-544

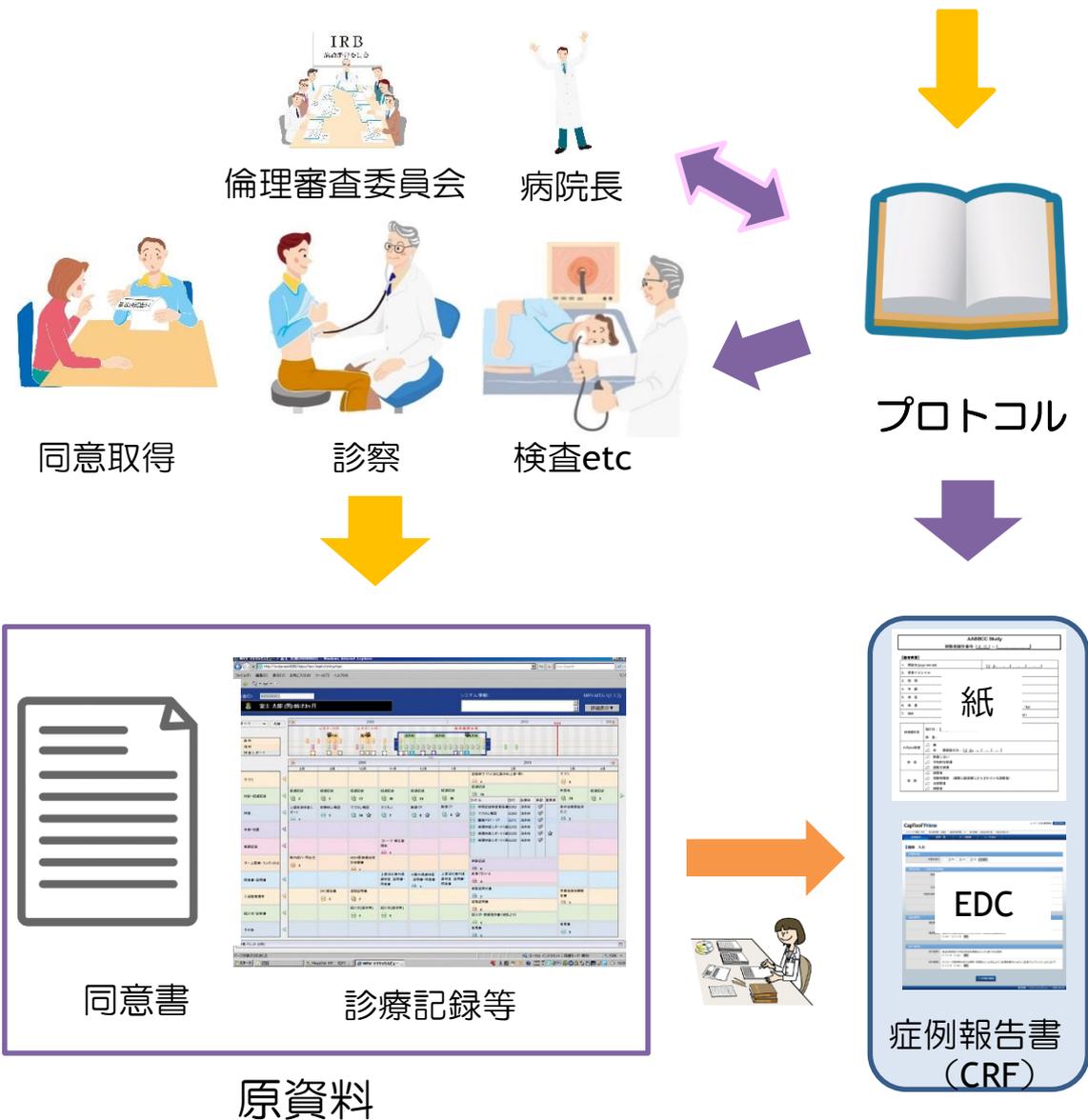
③リスクが期待されるベネフィットに照らして適切なものかどうか？

→「被験者に対するリスクと負担」と「社会に対する利益」を比較考量する

CRCが治験を実施する際に感じるジレンマ！！

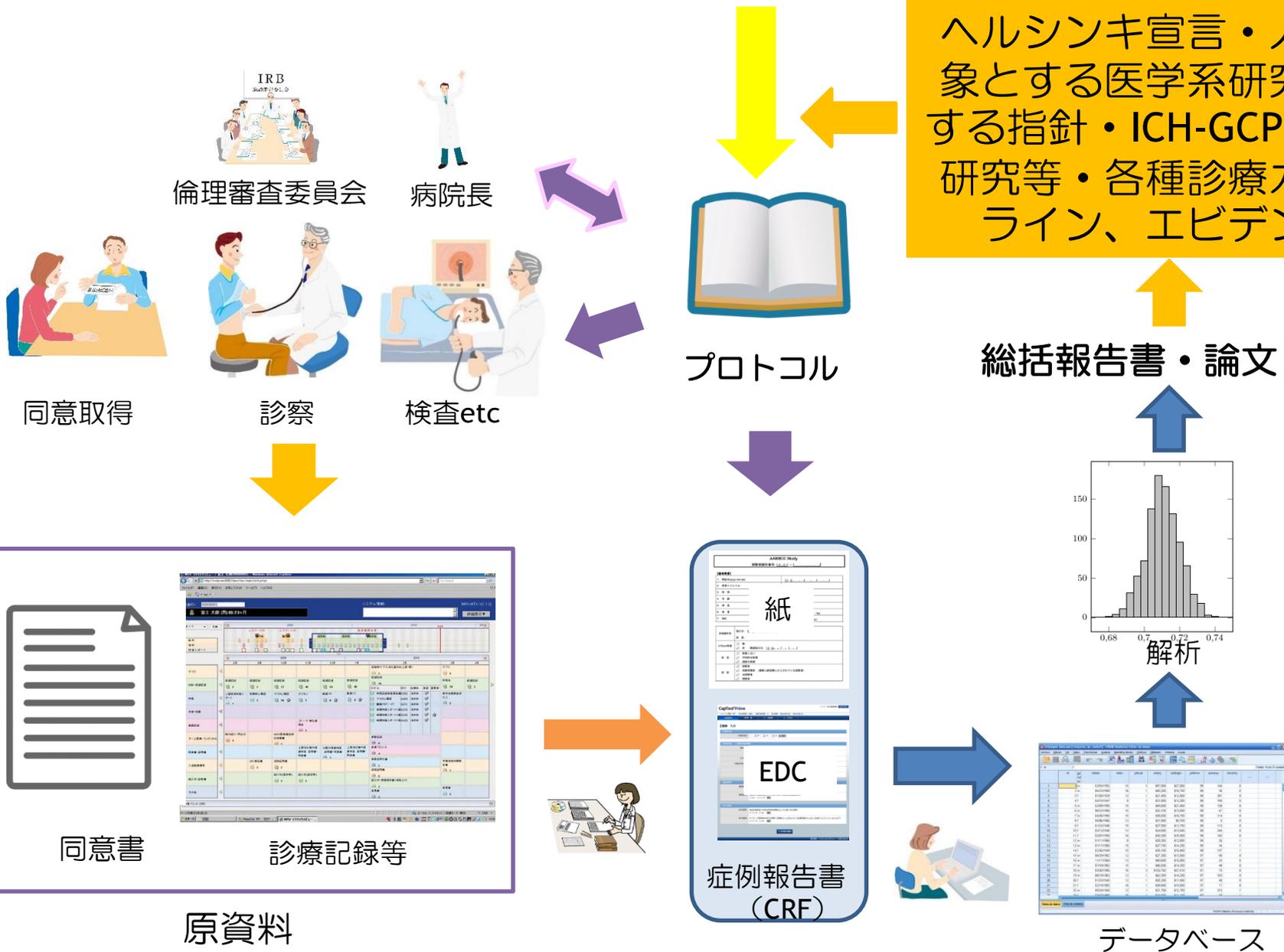
CRC経験を活用する上での注意事項

ヘルシンキ宣言・人を対象とする医学系研究に関する指針・臨床研究法・ICH-GCP等各種診療ガイドライン、エビデンス



Research Question

ヘルシンキ宣言・人を対象とする医学系研究に関する指針・ICH-GCP・臨床研究等・各種診療ガイドライン、エビデンス



Research Question (RQ)

Research Questionとは

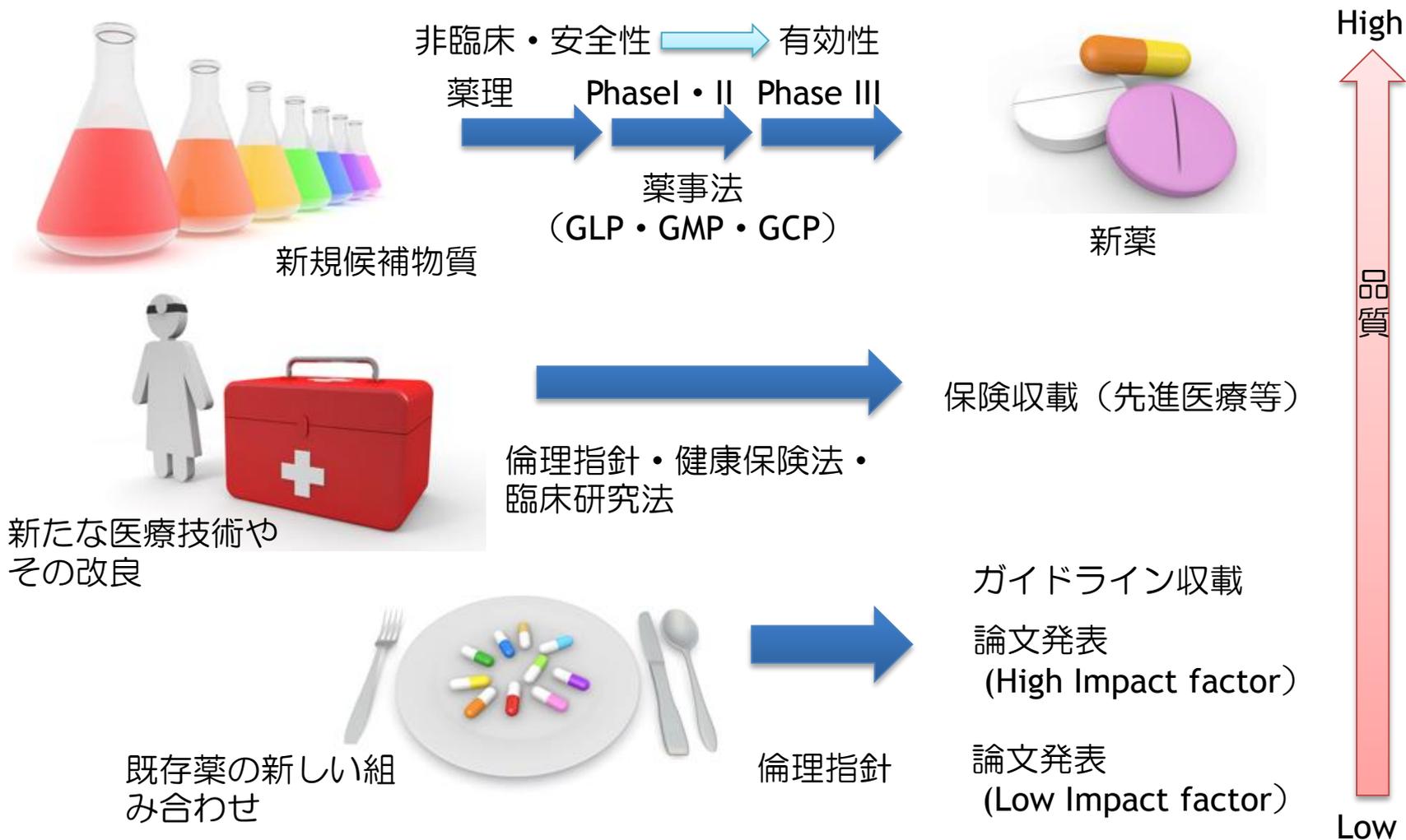
- 研究目的を具体的かつ明確に伝える、もっとも短い文章のこと
- 自分の疑問を構成する中核的な要素を単純な枠組みに流しこんだもの（構造化/定式化）

何故必要??

- 漠然としたClinical Question(臨床上の疑問) を研究によって回答可能な形に構造化する。
- 実行までに必要な作業を洗い出す

「研究の骨組み」 「研究の全体を支える基盤」

臨床試験で求められる品質？： 目標とする成果による品質の違い



まとめ

- 臨床研究法への取り組みにおいて、CRC経験の活用は極めて有用
- 治験と異なり、それぞれの臨床研究の全体像（Research Question・リスク・ベネフィット・目標とする成果等）を踏まえた上で、どこまでの厳密さを求めるのかを考えた活用を！

ご清聴ありがとうございました。

ご質問は、以下まで。
E-mail:matsushima-yk@a6.keio.jp