

質の高い臨床試験を行うために

上 田 隆 宏

新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター

Clinical High - quality Study

Takahiro UEDA

Bioscience Medical Research Center, Niigata University Medical and Dental Hospital

要 旨

臨床研究は、今後ますます盛んになっていくことが考えられるが、今般、文部科学省及び厚生労働省より、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針が発出された。新しい指針では、臨床試験を行うために必要な事項と、開示しないといけない情報要件が増加しており、より透明性が求められるようになった。そのような状況下で、多くの論文で参照を受けたり、ガイドラインに選択されるような質の高い研究を行なうための方法について考察・紹介した。

キーワード：臨床研究、レギュラトリーサイエンス、倫理指針

はじめに

従来、臨床研究については、厚生労働省から「臨床研究に関する倫理指針」、文部科学省から「疫学研究に関する倫理指針」が発出されていたが、近年の臨床研究多様化を迎え、臨床研究・疫学研究ときちんと分類することが困難なため、どちらの倫理指針に従うべきか判断できない臨床研究が出現してくるようになったことから、両倫理指針を統合しようという動きが出てきていた。

そういった動きの中で、昨今の血圧降下薬に対

する臨床研究において、不適切な運用がなされ、結果の解釈に疑義が生じるような事態が明らかにされたこと、その他の臨床研究においても利益相反が不適切な事案や、事前に定められていないにもかかわらずデータの事後修正を行ったことによりデータ捏造の疑惑の目を向けられた事案などの発覚が相次いだ。

今般の倫理指針の統合に当たっては、不適正事案の再発防止も盛り込んだ形で作成され、平成26年12月22日「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（以下、統合指針）として公布され

Reprint requests to: Takahiro UEDA
Bioscience Medical Research Center,
Niigata University Medical and Dental Hospital,
1 - 754 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8520, Japan.

別刷請求先：〒951 - 8520 新潟市中央区旭町通 1 - 754
新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター
上田隆宏

た。ちなみに、臨床研究においては、現在のところ法規制されてはいないが、今後法制化されることが決定している。ただし、その内容についてはまだ明らかにされていない。

統合指針において規定されたこと

統合指針において規定された点はたくさんあり詳細は成書を参考していただきたいが、主な変更点は以下のとおりである。

・倫理審査委員会の機能強化・充実と審査の透明性の確保

研究者のみならず倫理審査委員会委員においても審査など業務に先立ち、適宜継続して教育・研修を受講することが規定され、採決要件として原則全会一致とされた。倫理審査委員会は倫理審査委員会としての組織及び運営に関する規定、委員名簿を満たしてことを厚労省システムにおいて公表しなければならない。

・モニタリング、監査の規定の新設

モニタリング、監査については後述することとする。

・資料の保存の規定

研究責任者は研究計画書に研究に関する資料・情報等の保管方法について記載することとされ、保管期間は研究の終了後5年または結果の公表後3年のいずれか遅い日、とされている。

・利益相反に関する規定

研究責任者は、商業活動に関連し得る研究を実施する場合には、利益相反に関する状況を把握し、研究計画書に記載することが規定された。

臨床試験のデザインを考える

臨床試験のうち、ICH-GCP基準ののっとり行われる企業治験は、一般の臨床研究よりも、より厳密に行うことが要求され、治験が終了し得ら

れた結果は、信頼性も高いものであり、臨床研究としても質の高いものとなっていることが多い。筆者は、医薬品医療機器総合機構において新薬の審査を6年以上行った経験があるが、審査の際に着目したポイントが臨床研究においてよりよい研究を行うためのポイントともつながると考えることからここで紹介したい。

1) 研究の目的の決定

まず、研究において何を明らかにしたいのかを決定する。

探索的な検討であるか、既にある程度検討が行われた事案なのか、これまでに類似の研究などが行われていないかどうか情報を収集し、検討のうえ、決定する。

2) 研究対象

疾患にかかっている症例を広く集めたいがために、疾患に罹患している患者であれば研究対象となる、といった広い組み入れ基準となる場合には、注意が必要である。軽症から重症までが研究対象となった場合、軽症の患者では効果の発現がわかりにくくなってしまふので(変化の度合いが少なくなってしまう)、結果の解釈が困難になる可能性がある。また、重症な患者が多く含まれてしまった場合には、安全性の評価に影響が出る場合も考えられるので、一定程度の重症度の患者が入るように、研究の組み入れ基準に加えておくことが望ましいと考える。ただし、研究となるものが軽症症例のみ、重症症例のみという場合も考えられるので、研究しようと思う介入の内容によって適宜調節が必要になる。

3) 対照の設定

検証的な研究となる場合には通常対照の設定が必要になる。プラセボが望ましいものの、疾患によってはプラセボ群の設定が困難であったり、疾患において標準的な治療法が確立されている場合には、プラセボ以外も選択可能となる。

割り付けは無作為に行い、特定の群に偏った被験者が組み込まれることを避ける必要がある。割

り付けについては、医療統計専門家に相談を行うことが望ましい。

研究の内容によっては同一人に時期をずらして、投与を行うクロスオーバーや、過去の類似対象（ヒストリカルコントロール）も選択される。

4) 評価項目の設定

研究目的を達成するための評価項目を設定する。評価項目の内容についてはできるだけ具体的な項目とすることが望ましい。一昔前の臨床研究であれば、全般改善度などで、医師評価を行い有効性を評価していた。しかし、医師による全般改善度評価では、その評価基準が判定医師によって異なるバラツキの問題があり、その結果、有効性についても本当に示されたのかどうかかわからない場合も認められた。そのため、近年ではより客観的な判断となる有効性評価項目を確立することが求められている。

スコアの選択について疾患領域ですでに確立されているスコアがあるのであれば、それを活用することがより簡便になる。各疾患のガイドラインなどにおいて示されたエビデンスの元となった臨床研究（試験）で用いられた主要評価項目などを参照することも一案である。

既存の確立した評価項目がない場合や、疾患の症状のうち特定の症状が改善するなど従来スコアでは評価が困難となるような場合には臨床スコアを創設することも検討する。疾患の病態を判断するのに有用と考えられる症状や、検査値などを選択し、スコア化を行い、臨床研究前後で変化が認められるかどうかを観察することになる。ただ、スコアについては、特に検証的な研究において、その設定が妥当なものであるのか Validation すなわち、あらかじめ一定数の症例において、スコアの変化が臨床症状の変化と同様であるのか、検討することが求められる。

効果判定時期については、一般的に臨床現場における効果判定時期に準じた時期を設定することが望ましい。

5) 症例数設定

臨床研究が探索的な場合には、症例数の設定は、研究の規模に応じて行うこととなる。検証を行う場合には、統計学的に裏打ちされた症例の設定根拠が必要になる。方法は、有効性の統計解析の設定、主要評価項目、その他の要因によりいろいろと考えられるため、医療統計の専門家に相談をすることが望ましい。本学においても、医術学総合病院に本年度からプロトコルデータセンターが開設され、今後相談業務を開始するとのことである。

6) 用法・用量

臨床研究の段階で、用法・用量を決定することは困難であることが多いと考えられるものの、その設定根拠については何らかの説明があることが望ましい。また、投与期間後の後観察期間についても、設定することが望ましい。特に慢性に経過する疾患においては、効果の維持、再発・再燃及び長期投与時の安全性の検討などより長期に観察できることでより有用なデータになると考えられる。

7) 安全性の検討

安全性については、まず類薬すなわち同系統の薬剤ですでに認められているような安全性懸念（クラスエフェクト）があるのであれば、その関連情報を重点的に収集するようにする。

原疾患が重篤な疾患の場合発現した事象が被薬・機器などと関連があるのかどうか判断困難な場合も認められるため、因果関係に関係なく発現したすべての好ましくない事象（有害事象）を収集しておくことが望ましい。

8) モニタリングについて

先に述べたとおり、今般の統合指針において、モニタリングを行うことが義務付けられた。現在は猶予期間となっているが、10月より施行される。モニタリングとは、あまり聞きなれない研究者もいらっしゃると思うのだが、一言で言うと臨床研究が決められたプロトコルどおりに行

われているか、研究内容の記載は適切に行われているかなどを確認することである。確認するのは、事前に計画書に規定したモニタリング担当者となる。臨床研究も多種多様にわたっており、一概にどの研究に対しても同じようなモニタリングが要求されてしまうと大変なことになるので、研究の内容・規模に応じて今般ガイドラインが策定された¹⁾。研究の内容に合わせて適宜行う。

9) 監査について

臨床研究における監査というのは、臨床研究と関連のない第三者が、研究が適切に行われているか、解析に問題はないかについて確認を行うことである。この監査については、現時点では、統合指針において必須とはされていないが、モニタリングと同様にガイドラインが制定され、より重要とされる研究においては、厳正に行うことが推奨

されている。これについても研究の内容に合わせて適宜行う。

最後に

臨床研究を行うために、いろいろと手続きは煩雑になってしまうこととなるが、より、精度の高い臨床研究が求められていることにより、これらの基準に沿って実施された臨床研究のエビデンスレベルはおのずと高くなっていくことから、疾患の究明、治療法の開発が更に進み、日本医療全体の底上げになることを期待したい。

参考文献

- 1) Jpn J Clin Pharmacol Ther 46: 133 - 178, 2015.