

提言

我が国の研究者主導臨床試験に係る 問題点と今後の対応策



平成26年（2014年）3月27日

日本学術会議

科学研究における健全性の向上に関する検討委員会

臨床試験制度検討分科会

この提言は、日本学術会議科学研究における健全性の向上に関する検討委員会 臨床試験制度検討分科会の審議結果を取りまとめ公表するものである。

日本学術会議科学研究における健全性の向上に関する検討委員会
臨床試験制度検討分科会

委員長	山本 正幸	(第二部会員)	自然科学研究機構基礎生物学研究所所長
副委員長	後藤 弘子	(第一部会員)	千葉大学大学院専門法務研究科教授
幹事	曾根 三郎	(連携会員)	徳島大学名誉教授
幹事	保立 和夫	(第三部会員)	東京大学大学院工学系研究科教授
	小幡 純子	(第一部会員)	上智大学大学院法学研究科教授
	小林 良彰	(第一部会員)	慶應義塾大学法学部教授
	橋田 充	(第二部会員)	京都大学大学院薬学研究科教授
	宮坂 信之	(第二部会員)	東京医科歯科大学名誉教授
	土井 美和子	(第三部会員)	株式会社東芝研究開発センター首席技監
	北島 政樹	(連携会員)	国際医療福祉大学学長
	三木 浩一	(連携会員)	慶應義塾大学大学院法務研究科教授
	矢野 栄二	(連携会員)	帝京大学大学院公衆衛生学研究科教授

本提言の作成に当たっては以下の職員が事務を担当した。

事務局	渡邊 清	企画課長
	吉田 理子	企画課課長補佐(総括担当)
	田原 知世	企画課専門職
	石橋 慶久	企画課審査係

要 旨

1 作成の背景

疾病に対する有効な診断法、治療法、予防法開発に向けての臨床研究は、国民の健康を増進・維持させるために極めて重要な役割を果たしている。新しい医薬品開発は、薬事法及びICH (international consensus of harmonization)-GCP(good clinical practice)に基づいて、治験（企業主導及び研究者主導）として実施され、これまでに数多くの新規医薬品が承認されてきた。一旦新薬として医薬品が承認されても、それで医薬品開発は終わるわけではない。さらに、新薬承認後に同一疾病に対する異種あるいは同種の同効医薬品が次々と登場することにより、臨床効果のさらなる検証を期待した、同種同効薬単剤での比較試験や、異種同効薬の併用による比較試験などが、治験とは別に研究者が企画発案して実施する臨床試験（研究者主導臨床試験）（investigator-initiated trial）として数多く実施されている。それらの成果は、「根拠に基づく医療（evidence-based medicine ;EBM）」としての標準的な治療の確立に役立ち、医薬品の適正使用に向けた診療ガイドラインの策定にも大きく貢献してきた。

医薬品を用いた臨床研究、特に、研究者主導臨床試験は、ヘルシンキ宣言（2000年改訂版）と臨床研究に関する倫理指針（平成16年厚生労働省告示第415号）を遵守して実施することが求められている。しかしながら、国内5大学で別個に実施された高血圧症治療薬ディオバンの臨床研究事案（一般名：バルサルタン、以下「バルサルタン臨床研究事案」）において、そのいくつかは、販売促進策の一環として企業からの不透明な研究費と不当な役務提供を受け、不適切な利益相反（Conflict of Interests ;COI）マネジメントのままに大規模臨床試験が実施された。加えて、人為的なデータ操作によって誤った結論が導かれたという事実が明るみに出て、国際誌に公表された複数の論文を撤回する事態を招くに至った。

バルサルタン臨床研究事案が、治療薬の有効性を科学的に検証し、最適な治療法を国民の健康維持や福祉の確保に向けて提供していく臨床研究に深刻な影響をもたらすものであることを、日本学術会議は真摯に受け止める。ここに、研究者主導臨床試験における問題点を改めて明らかにし、それに基づいた改善策、防止策を早急に講じる必要があると考えて、研究者主導臨床試験のあり方に係る提言を作成した。

2 現状及び問題点

我が国では、新規医薬品の有効性、安全性を確認する臨床試験は、世界で合意されたICH-GCPに基づき、企業主導の治験あるいは研究者主導の治験という形で薬事法の規制下、当該研究施設付設の治験審査委員会（IRB）での審査を経るという厳格な手続で実施されている。また、問題となったバルサルタン臨床研究事案と同タイプの、医薬品市販後に自主的に実施される研究者主導臨床試験は、薬事法の規制下にはないものの、人間を対象とする医学研究の倫理的原則とされるヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針に基づいて、当該医療施設・機関等の倫理審査委員会での倫理審査を経て総じて適切に実施されて

きた。ただ、これまで行われてきた研究者主導臨床試験においては、企業の関与、特に寄附金提供による支援や役務提供の内容や方法が極めて不透明であり、臨床試験実施のための研究費や人材、企業の関わり、倫理審査、データ管理と保存、統計解析、解釈、信頼性保証などに関して当該医療施設・機関等が適切に管理していたとは言いがたく、適正さと妥当性を欠くことがままた見られた。このため、医療施設・機関等の長は、市販後医薬品の研究者主導臨床試験の実施方法及び管理体制を見直し、早急に是正し改善する必要がある。

バルサルタン臨床研究事案では、同種同効の降圧薬が多い中での製薬企業の販売促進策の一環として、不当な役務及び資金提供がなされる中で大規模臨床試験が行われた。そこでは、研究者における臨床試験のあり方に対する基本認識の欠如、倫理観及び科学的な動機付けの乏しさ、さらには研究者主導臨床試験における管理体制の未整備などにより、企業の不当な介入を許した結果、研究不正を発生させ、国際誌からの複数論文の撤回という事態に陥った。このような事態は、本来確保すべき臨床試験の質と信頼性を大きく損なうものであり、産学連携を軸に科学技術立国を目指す我が国の臨床研究・治験の活性化政策にも深刻な影響を及ぼしかねない。日本学術会議はかねてより、科学研究の公正性と健全性の確保に向けた提言を発出しており、研究者の産学連携活動に係る COI マネージメントの重要性と意義に関しても既に提言している。

我が国の医学研究は、基礎医学分野においては先進的な成果を挙げている一方、臨床医学分野の進展は必ずしも十分ではない。臨床研究に係る論文発表数と質は欧米諸国に比してかなり低い状態にあり、我が国においても質の高い臨床研究への取組が求められている。市販後医薬品を用いたバルサルタン臨床研究事案では、大規模臨床試験に取り組む個々の研究者の問題だけでなく、研究者を取り巻く環境に製薬企業からの不透明な資金提供と不当な役務提供を可能とする悪しき慣習が存在していたことが、研究不正を招いた一因と考えられる。このようなことは、我が国の臨床試験に対する国民の信頼を貶め、臨床試験の評価を低下させるばかりではなく、次世代に向けた科学技術イノベーションによる医療産業の発展に支障を来す可能性もある。我が国の学術機関及び製薬企業、関係する研究者、行政機関には、これらの問題を深刻に受け止め、医療現場の医師や患者から切望される新規医薬品、医療機器の臨床開発及び根拠に基づく質の高い医療の提供を実現する環境基盤を早急に再構築することが求められる。

3 提言の内容

本提言では、我が国における良質な臨床試験の実現に向けて、医薬品に係る研究者主導臨床試験の適正な実施及びその成果報告の中立性を確保する上で障害となっている要因をそれぞれ異なる視点から明らかにする。その上で、社会的な意義の大きい市販後医薬品に係る研究者主導臨床試験の実施の適正化に向けた改善策、防止策を提言し、さらに産官学の適切な連携推進に向けた取組について提言する。

(1) 研究者主導臨床試験に携わる者の倫理性の維持向上

研究者主導臨床試験に関わる研究者及び医療関係者は、ヘルシンキ宣言及び臨床研究

に関する倫理指針等をこれまで以上に遵守して被験者保護に徹するとともに、臨床試験の実施及び結果の公表に際して必要とされる科学的信頼性の確保と国際標準の倫理性を学び取り、実践することが求められる。また、臨床試験を実施する研究者は当該研究に関わる資金提供者・企業との金銭的な関係を社会に対して適正に開示する義務を負う。

(2) 医療施設・機関等による臨床研究管理センターの整備

医療施設・機関等の長は、研究者主導臨床試験の支援を行い、かつその管理を強化、充実させる組織として「臨床研究管理センター」を早急に整備する必要がある。そこでは、安定運営のための財源と人材を確保し、多職種の医療専門職（医師、看護師、薬剤師など）のチームワークを活用して組織的な機能強化を図り、当該センターが臨床試験の質と信頼確保に資するとともに地域での臨床研究基盤としての役割を果たすよう整備することが望まれる。企業等から資金提供を受ける臨床試験にあつては、当該センターの監督下に企業等との適正な契約を結ぶことを研究者に義務付けるべきである。また、医療施設・機関等の長は、臨床研究管理センターが監視する臨床試験の指針や諸規則への違反に対しては、違反内容や当該施設・機関等及び研究への影響の度合いを考慮した具体的な措置内容を明確化しておくとともに、違反の発生防止に向けた体制を関係学会等との連携及び協力の下に構築すべきである。

(3) 研究者主導臨床試験の実施に係るガイドラインの策定

医療施設・機関等の長は、関連の団体組織との連携の下に研究者主導臨床試験の実施に係るガイドラインを自律的な改善策として早急に策定する。当該ガイドラインには、臨床研究管理センターの役割と責務を明確に位置付けるとともに、被験者の人権に配慮した上での臨床試験実施計画書の作成と公的な機関への登録、被験者データの収集、管理と長期保管の方法、統計解析に関する独立性確保、データ解釈などの手順、各種委員会の役割と連携、さらには論文公表への責務などを明確に記載する。また、データ管理と統計解析の独立性、研究資金と資金提供者の妥当性、研究者のCOI状態、実施から終了に至る管理体制や倫理審査委員会とCOI委員会との連携による審査機能の強化なども明記されるべきである。

(4) 生命科学研究に係る研究倫理教育の徹底

研究者主導臨床研究を健全化するために、生命科学研究に係る国際標準の研究倫理教育プログラムの周知徹底を図る。大学では医学倫理教育カリキュラムを充実させ、臨床研究に求められる倫理的な諸問題を学ぶ機会を提供する。また、研究者主導臨床試験に対する研究者のリテラシー向上を目的に、各医療施設・機関、学術団体は、医療系の学生、大学院生、研修医、専門医への啓発活動と研究倫理教育研修の強化を図り、人材（研究者、統計解析者、臨床研究コーディネーターなど）育成のための環境整備、Faculty Development (FD) 教育研修の受講義務化を図る。

(5) 国による臨床研究推進部門（仮称）の設置

市販後医薬品の使用の適正化に向けた EBM 確立は医療現場におけるニーズが極めて高く、数多く承認された同種又は異種同効薬の有効性、安全性に係る検証研究は、最適な治療法の確立だけでなく、医療経済的にも大きなメリットを持つ。そのためには多数の被験者を長期にわたって追跡する大規模なランダム化比較試験が必須であり、一定レベル以上の規模の研究課題については研究代表者を公募し、競争原理の下に選考助成する公的な仕組み作りが行われるべきである。国は、医薬品の臨床試験研究を推進するための組織（「臨床研究推進部門（仮称）」）を例えば独立行政法人医薬品医療機器総合機構のような既存の公的機関内に新たに整備してこれに充てる。その原資には、透明性を確保した上で、関連する製薬企業等からの民間資金の活用を図るべきである。さらに、臨床研究の公正さを担保し、研究データの信頼性を保証するために、米国の研究公正局（Office of Research Integrity）の機能を想定した部門を、現在構想中の独立行政法人日本医療研究開発機構（仮称）の中に一部門として整備し、研究不正の監視及び防止に役立たせることが望まれる。

目 次

1	はじめに	1
2	臨床研究者に係る問題点と責務	3
3	医療施設・研究機関等に係る問題点と今後の対応策	4
(1)	現状と問題点	4
(2)	今後の対応策 - 臨床研究管理センターの整備 -	6
(3)	その他の対応策	8
4	学会等の学術団体に係る問題点と今後の対応策	9
(1)	現状と問題点	9
(2)	今後の対応策	9
5	製薬企業に係る問題点と今後の対応策	10
(1)	現状と問題点	10
(2)	今後の対応策	12
6	国としての問題点と今後の対応策	13
(1)	現状と問題点	13
(2)	今後の対応策	14
7	まとめと提言	15
	<参考文献>	17
	<参考資料>	
	臨床試験制度検討分科会審議経過	19

1 はじめに

臨床開発による新しい医薬品承認に際しては、薬事法の下に、平成9年（1997年）の新「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（以下「GCP」）」[1]によって、企業主導あるいは研究者主導の「治験」という形でその実施方法が細かく規定されており、医療施設・機関等との契約の下にその有効性、安全性を確認する臨床試験¹が行われている。

一方、臨床研究は、国の「臨床研究に関する倫理指針」[2]の中に「医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される次に掲げる医学系研究であって、人を対象とするもの」と定義されている²。臨床研究は、個人の生体試料を用いた研究から侵襲性のある介入研究まで多岐に渡っている。その中で侵襲性³のある介入研究⁴を臨床試験と呼んでいるが、その実施に法的規制はなく、「臨床研究に関する倫理指針」があるのみであり、被験者の生命と人権に対する自主的な配慮と高い倫理性が求められている。

近年、製薬企業による医薬品開発競争が国際的に活発化し、2000年以後には生活習慣病（高血圧症、高脂血症、糖尿病など）に対する異種及び同種同効の医薬品が数多く承認され、企業間の販売競争の激化を招くこととなった。そのような背景の中で、臨床現場の医師の間では、承認されている同種同効の医薬品のうちでどの医薬品がより強い臨床効果を持つか、副作用がより少ないか、あるいは異種同効の医薬品を併用するとどのような効果があるかについての関心が高まり、また、製薬企業も市場拡大の面から同種同効医薬品の差別化に興味を抱くようになった。このため、同種同効医薬品の比較や異種同効医薬品の併用効果の検証を行う研究者主導臨床試験が、根拠に基づく医療を構築していく上で極めて重要となっており、数多くの臨床試験、すなわち侵襲性のある介入研究が新規医薬品の市販後に実施されてきた。この点を踏まえて、臨床試験の実施に係る研究倫理審査及び適切な管理体制が施設・機関等の長に強く求められている。

厚生労働省が平成25年9月に実施した調査結果[3]によると、過去5年に、日本国内において実に24,414件の介入型臨床試験が実施されている。しかし、治験が薬事法の下に厳しいルールで縛られているのに対し、研究者主導臨床試験については、被験者の保護を中心とする臨床研究指針は存在するが、研究の公明性や倫理性、科学的信頼性を確保するという視点に立つと、製薬企業の関わりも含め、実施体制の整備や組織としての管理システムが機能しているとは言い難い現状にある。研究者には、医のプロフェッションとして、医療従事者としての職業倫理及び研究者主導臨床試験に適用される国際的な規則に精通す

¹ 臨床試験とは、人間を対象に介入を行う臨床研究をいう。この提言では、新しい医薬品の製造販売承認に際し申請に必要な資料収集のために行う臨床試験を「治験」といい、承認された医薬品の臨床上の有効性や安全性を研究者が企画発案し検証する介入研究を「研究者主導臨床試験」という。

² 同指針において、医学系研究は「医学に関する研究とともに、歯学、薬学、看護学、リハビリテーション学、予防医学、健康科学に関する研究が含まれる。」とされている。

³ 侵襲性とは、投薬や手術等、被験者に対するリスクが一定程度以上存在する医療行為をいう。

⁴ 介入研究とは、疾病と因果関係があると考えられる要因に積極的に介入して、新しい治療法や予防法を試し、従来の治療法・予防法を行うグループと比較して、その有効性を検証する研究手法をいう。

ることはもとより、我が国の倫理指針や関係する規制などを厳に遵守する責務が求められる。

通常、被験者数が 200 人あるいは 300 人を超えるものを大規模臨床試験と呼んでいる。大規模な比較試験では、被験者数が 100 人超の中規模試験あるいは 100 人以下の小規模試験より、研究結果の信頼水準が高くなる。さらに、ある疾病に対して A と B との 2 剤を用いた大規模な比較試験が複数行われ、いずれにおいても A が B より有効とする結果が公表されると、それらを統合して統計学的に解析することによって、A 剤を一層強く推奨する質の高い根拠が得られる。しかし、数百人を対象とする市販後医薬品の大規模ランダム化比較試験⁵(randomized clinical trial)には、多額の経費を要し、実施に長期間を要する。ところが現状は、医療施設・機関等における研究の質と信頼性を確保するための基盤整備はほとんどなされておらず、多くの大規模比較試験が研究者個人又は大学の講座レベルでの管理に依存しているのが実状である。また、多くの研究者主導臨床試験は、利害関係が想定される製薬企業と医療施設・機関等との間で適正な契約がなされず、企業からの奨学寄附金や役務提供等も適正化審査を受けることなく実施されていることから、何らかの不正、不適切な事案が生じた場合にもそれを発見し、対応するメカニズムが働かず、健全性に対する疑義を招きやすい。

後に詳述するが、2013 年に発覚したバルサルタン臨床研究事案⁶からは、次のような数多くの問題点が浮き彫りとなっている。

- ① 臨床試験に関わる研究者が、被験者保護の視点はある程度持ちながらも、国際的な倫理原則や倫理指針に基づく適正な臨床試験のあり方についての医のプロフェッションとしての認識が乏しい
- ② 適正な臨床試験実施のための手順書の作成や審査の体制が不十分
- ③ 医療施設・機関等の長が研究者主導臨床試験を管理する体制に乏しい
- ④ 科学的視点からの研究課題への動機、目的が不明瞭
- ⑤ 研究者主導臨床試験実施のための資金源、スポンサーが不透明
- ⑥ 製薬企業からの奨学寄附金が極めて高額でその用途が不透明
- ⑦ 研究者主導臨床試験実施に精通した人材（特に統計解析を担う人材）が不足
- ⑧ 研究者主導臨床試験を実施するためのガイドラインが欠如
- ⑨ 施設・機関等の倫理審査機能、利益相反（以下「COI」）マネジメント⁷が不十分
- ⑩ 研究結果の公表への責務と中立性確保が不十分

⁵ ランダム化比較試験とは、恣意的な評価の偏りを排除して、客観的な治療効果の評価を可能にする臨床試験の研究手法である。

⁶ 2013 年、高血圧症治療薬バルサルタンの臨床試験成績の人為的操作及び COI 開示違反が疑われた事案。

⁷ 利益相反（COI）マネジメントとは、研究者又は組織と企業・法人組織、営利を目的とする団体との間における産学連携を適正に推進するための一連の方策であり、研究者又は組織をあらぬ疑いから守り、説明責任を果たすための仕組みを指す。医学研究においては、さらに人の声明・身体という重要な問題が加わるため、より綿密なマネジメントが必要となる。具体的には、COI 指針に基づき、当該機関・組織・団体に所属する職員・会員から COI に関する自己申告書の提出を受け、その内容を COI 委員会で審査し、COI 状態により国民（納税者）・患者からバイアスを掛けたと疑われかねない状況にある場合に必要措置を取ることにより、研究活動が適切に実施されていることを社会・国民に対して明らかにする、というものである。

- ⑪ 倫理指針違反や研究不正を行った者への懲罰措置が不明瞭
- ⑫ 科学性、倫理性を確保した臨床研究実施のための教育・研修体制が不十分。

これらの問題の解決に向けた改革、改善への取組には、施設・機関等の長が研究者主導臨床試験を含めていかなる臨床研究も適切に管理できる組織体制の構築が大前提であり、1) 科学的信頼性及び医のプロフェッションとしての倫理性を確保した臨床試験実施のためのルール作り、2) 研究者の教育及び育成、3) 十分な研究資金の確保のための仕組み作り、が喫緊の課題となっている。

以下、臨床研究者、研究実施機関、学会、製薬企業、国のそれぞれについて、問題点及び考えられる対応策をまとめる。

2 臨床研究者に係る問題点と責務

科学技術の目覚ましい発展に伴い、疾病の分子病態の解明と理解が進み、新しい診断、治療及び予防法の臨床開発は、それらの成果が臨床の場に還元され、国民の生活の質の向上に大きく役立っている。しかし、それらは絶えず再検証が求められ、新たな知見を得るには更なる臨床研究が必須となる。臨床研究、特に医薬品を用いた侵襲性のある臨床試験を実施する研究者は、世界医師会によるヘルシンキ宣言[4]に示された医のプロフェッションとしての倫理原則や我が国の「臨床研究に関する倫理指針」、個人情報保護に係る法律や規則等を遵守すべきであることは言うまでもない。研究者が企画し実施する介入研究（研究者主導臨床試験）には多様な形態があるが、医薬品や医療機器類の有効性、副作用、及び質に関する臨床試験、特に市販後医薬品の研究者主導臨床試験については当該企業の関心も高く、企業から研究資金あるいは役務提供の形で支援を受けることが多い。そのような場合には、社会からその健全性に対する疑義を招かないよう透明性の確保が重要である。研究者は、臨床試験の実施及び結果の公表に際して科学的信頼性と国際標準の倫理性を確保し、中立的な立場で対応しなければならない。具体的に企業が関わる臨床試験を実施する研究者は、実施計画書や論文公表において下記の項目に留意し、適切に対応すべきである。

- ① 臨床試験の立案、実施、集計、発表、資金管理、執筆等に関与する研究者の氏名及び所属情報の開示
- ② 企業の委託、共同研究等の契約による医学研究の場合は、該当企業名、出資額、研究への企業の関与の内容、発表結果の帰属等の情報開示
- ③ 大規模臨床試験等で高額な研究費（寄附金を含む）が提供される場合は、その内訳、支払時期、使途等の情報開示
- ④ 企業等からの支援（資金・役務の提供）が当該研究結果に影響を与えうる可能性が指摘された場合の情報開示及び説明責任

臨床試験を実施する研究者は、当該研究に関わる資金提供者・企業との金銭的な関係を社会に対して適正に開示する義務があり、以下については回避すべきである。

- ① 臨床試験被験者の仲介や紹介に係る報賞金の取得

- ② ある特定期間内での症例集積に対する報賞金の取得
- ③ 特定の研究結果に対する成果報酬の取得
- ④ 当該研究データの集計、保管、統計解析、解釈に関して、資金提供者・企業が影響力の行使を可能とする状況
- ⑤ 研究結果の学会発表や論文発表の決定に関して、資金提供者・企業が影響力の行使を可能とする契約の締結
- ⑥ 医療施設・機関等へ派遣された企業所属の派遣研究者、非常勤講師及び社会人大学院生について、実施計画書や結果の発表において当該企業名を隠ぺいするといった不適切な表示

一方、臨床試験の計画・実施に決定権を持つ研究代表者（principal investigator）は、下記について回避すべきである。

- ① 医学研究の資金提供者・企業の株式の保有及び当該企業の役員等への就任
- ② 研究課題の医薬品、治療法、検査法等に関する特許権及び特許料の取得
- ③ 学会参加に対する資金提供者・企業からの旅費・宿泊費等の受領
- ④ 当該研究に要する実費を大幅に超える金銭の取得
- ⑤ 当該研究にかかる時間や労力に対する正当な報酬以外の金銭や贈与の取得
- ⑥ 当該研究結果に影響を与えうる企業からの役務提供の受入れ
- ⑦ 当該研究結果が企業の利益（販売促進等）に直接的に結び付く可能性のある臨床試験の場合、当該企業からの共同研究者の受け入れ

以上の回避事項について、研究責任者あるいは研究代表者が回避不可能と判断した場合には、研究責任者あるいは研究代表者は社会に対する説明責任を負わなければならない。

3 医療施設・機関等に係る問題点と今後の対応策

(1) 現状と問題点

我が国における治験については、国際的な水準から見た遅れが指摘されており[5]、取組の体制（治験管理センターなど）に改善の余地はあるものの、その実施については、薬事法の下、適正化が図られている。一方、研究者主導の自主的な臨床試験（Investigator-initiated clinical trial）は、ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針に基づいて実施するという基本方針はあるが、薬事法の適用を受けないことから、臨床試験の公的登録、研究費の確保、独立した組織によるデータ収集・管理や統計解析、著者資格（貢献度）の評価などは実施する研究者個人の裁量に依存した状態にある。事実、国立大学法人に附属する病院42施設を例にとると、13施設（31%）で管理にあたる部門の名称が治験管理センター（部）となっており、臨床試験を実施している医療施設・機関等であっても臨床研究に係る基本的な管理体制が整備されているとはいえない。特に、研究者主導臨床試験の実施に必要な資金の多くは製薬企業からの奨学寄附金に依存しており、研究者個人あるいは講座レベルで管理されているケースが多く、

医療施設・機関等が当該研究の質と信頼性を確保する体制にはなっていない。また、ICH (international consensus of harmonization) -GCP(good clinical practice) (以下「ICH-GCP」) に基づく治験と比較すると、大規模臨床試験に精通していない研究者が研究責任者として担当したり、十分な研究費を確保せずに多施設にまたがる共同研究を安易に実施するなどの問題があり、臨床試験の質と信頼性を大きく揺るがす一因にもなっている。このような中で起こったバルサルタン臨床研究事案における3大学からの論文の相次ぐ撤回は、我が国の研究者主導臨床試験に対する国際的な信頼性を損なったばかりか、研究に協力した被験者の厚意と善意を踏みにじる行為であり、人道的にも許容されるものではない。その責任は、研究者個人だけでなく、当該施設・機関等の長にも及ぶと言わざるを得ない。

ヘルシンキ宣言は、国境を越えた全ての医学研究者が遵守すべき倫理的原則である。2000年の改訂では、人間対象の医学研究全てにおける倫理性を確保するために、資金提供の財源、関連組織との関わり、可能性のある全ての利害関係の衝突等を倫理審査委員会及び被験者に対して開示し、刊行物に記載するとともに、被験者への説明責任を果たすことを求めている。一方、我が国における臨床研究は、被験者保護の視点から、倫理面に重点を置いた「臨床研究に関する倫理指針」(前出)及び「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号)[6]に基づいた実施が求められている。しかし、これらの倫理指針は、臨床研究の基本原則を示すものであり、研究者主導臨床試験の適正な実施に係る手順(臨床試験の公的な登録、データ管理、統計解析、データ解釈、論文作成など)を特に具体的に指し示すものではない。このため、多額の研究費が必要とされる大規模ランダム化比較試験を適正に実施するための財源確保が十分でなかったり、不当に役務提供されていたり、財源として受け入れた外部資金が適切に使用されなかったりと、研究の質や信頼性を確保する上での研究者の姿勢や考え方に問題があり、被験者保護への配慮に欠ける面が生じることも否めない。また、バルサルタン臨床研究事案で顕在化したように、研究不正が発見された場合においても、研究者の行動責任を問い、その責めを負う懲罰的な措置対応が制度化されていない。

倫理性や科学的信頼性を担保した適正な研究者主導臨床試験を実施するための実効性のあるルールやガイドラインが存在せず、研究者のCOIマネジメントが適切に行われていないことも、研究者主導臨床試験に対して社会から健全性に対する疑義を招きやすい要因となっている。厚生労働省が平成25年9月に実施した特定機能病院、地域の基幹病院を対象としたアンケート調査では、過去5年間に実施された侵襲性のある介入研究24,414件の内の109件は臨床試験登録がなされておらず、103件は倫理審査を受けていないことが明らかとなっている[前出3]。

研究者主導臨床試験に対する医療施設・機関等としての研究倫理審査や管理体制が十分でないことも大きな問題点の一つである。我が国の医科大学の研究費はその半分を外部資金に依存し、その内の60%余りを奨学寄附金が占めている[7]。それにもかかわらず、企業からの奨学寄附金について各施設・機関の受入れ窓口や研究者への配分の仕組みは不透明なままである。さらに、奨学寄附金が企業の販売促進戦略との関わりから提

供されている場合が多いことから、社会からの健全性に対する疑義を招きやすく、多額の寄附金を受けた研究者が産学連携に係る医薬品開発、医薬品の効果や副作用の評価、学術講演活動においてバイアスなく、中立的な立場を保持できるかどうか疑問視されている[8]。また、医療施設・機関には企業等の寄附金による寄附講座が数多く設置されているが、それを原資に雇用される教職員もやはり医学研究活動において研究の質と信頼性を確保するための責務を果たさなければならない。もしも、研究の健全性にかかる疑義が発生すれば、施設・機関等の長及び当該教職員は説明責任を果たさなければならない。医療施設・機関等の長には、外部資金源の公開だけでなく、奨学寄附金に係る自らの受入れルールを透明化するとともに、委託受託あるいは共同研究として適正な契約の下に受け入れた研究費についても当該研究者への配分を透明化し公表する仕組みを構築することが喫緊の課題として求められている。

バルサルタン臨床研究事案においては当該研究責任者の倫理観や適格性も問題視されるところとなった。当該研究機関では人間を対象とした介入研究を実施する研究責任者としての資格及び適格性についての審議が行われず、研究参加者への倫理教育・研修についても十分な対応ができていなかった。また、科学的信頼性、倫理性を担保した臨床試験の実施に精通する人材（データ管理者や統計解析者など）の確保及び人材の育成も問題視された。

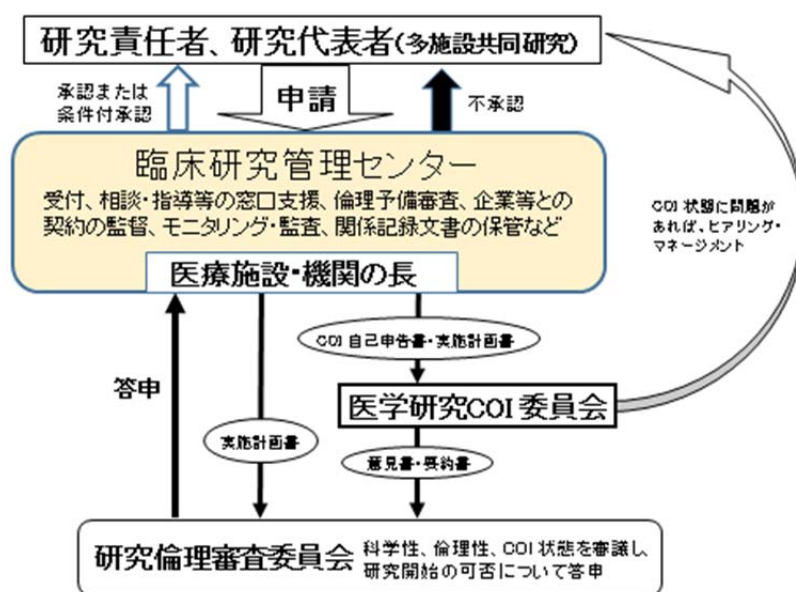
(2) 今後の対応策 - 臨床研究管理センターの整備 -

医療施設・機関等は、新規の医薬品や医療機器類の創生、開発への貢献という社会的な責務を担っている。研究者がそれらのミッションを適切に果たすために、研究者主導臨床試験を科学的信頼性、倫理性を担保して実施できる環境基盤を整備していく責務を施設・機関等の長が担うべきである。また、適正に臨床研究が実施できる人材（研究者、データ管理者、統計解析者、臨床研究コーディネーターなど）の育成も重要な課題である。このため、施設・機関等の長は、臨床研究、特に研究者主導臨床試験を適切に管理するための組織体制を早急に整備し、研究者主導臨床試験の登録、研究の質と信頼性を確保するための相談・指導等の支援に加えて、倫理審査、モニタリング及び監査を含めた管理機能を充実させる仕組み作りが喫緊の課題である。現実的に実効性のある一案として、施設・機関等の長は現存する治験管理センター（治験管理部）を発展させる形で、治験管理と同レベルを目指して臨床研究、特に研究者主導の臨床試験を管理する組織として「臨床研究管理センター」を整備するべきである。以下に、同センターの位置づけと備えるべき所掌事項案を具体的に掲げ、その概要を図に示す。

- ① 多職種の医療専門職（医師、看護師、薬剤師、検査技師など）から構成し、臨床試験業務及び人間を対象とする医学研究活動を支援する。
- ② 倫理審査が必要な臨床研究に係る相談、要望、指導の窓口となる。統計学や疫学などの他分野との連携、副作用情報との連結等を含め、臨床研究の質と信頼性を確保するための支援業務を行う。

- ③ 臨床研究実施計画書・COI 自己申告書等の申請書、計画書内容の変更、終了報告書受付などの管理を行う。
- ④ 各種倫理指針や法規制等から見た臨床研究実施計画書の妥当性の予備審査を行う。特に、研究者主導臨床試験については、ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針、COI 指針などの関連規制を順守し、実施されているかの確認を行い、適宜指導する。
- ⑤ 多施設共同研究においては、研究代表者が所属する施設・機関等の臨床研究管理センターが当該臨床試験の主たる管理責任を負い、他機関での研究進捗状況をモニタリングし、必要な助言と支援を行う。
- ⑥ 当該施設・機関等の倫理委員会、COI 委員会と有機的に連携して審査機能の充実強化を図る。
- ⑦ 研究代表者より終了報告書の提出があるまで臨床試験の進捗状況をモニタリングし、年度ごとに COI 状態の確認と実施計画書更新の審査を行う。
- ⑧ 各種委員会等の報告書を含む、臨床試験の実実施計画に対する審議内容記録等の文書全てを必要と思われる期間（例えば5年間）保管する。
- ⑨ 企業依頼による臨床研究の実実施計画については、当該企業との契約内容の妥当性について事前審査し、必要があれば助言・指導する。
- ⑩ 施設・機関等において倫理審査を受けて実施された臨床試験については、著者資格の妥当性、著者名と所属、研究費の出資源、データの質等を含めて論文公表が適切に行われているかどうかの検証が求められる。
- ⑪ 所属研究者に臨床研究に係る倫理違反や研究不正の疑いの指摘や告発がなされた場合、施設・機関等の長の指示の下に関係資料の収集等の対応を適切に行い、COI 委員会、倫理委員会及び関係部署が行う事実関係の解明に向けた調査活動に協力する。
- ⑫ 臨床研究、臨床試験を実施しようとする研究者及び実施している研究者を対象に、倫理指針、COI 指針、臨床研究方法論などの研修教育プログラムを企画し、その受講義務化を図る。
- ⑬ 臨床試験に係る不正行為はそれに関わった当事者からの通報や告発により発覚する事例が多いことから、医療施設・機関等の長は内部あるいは外部の告発者に対する保護につき、告発者が不利益な取扱いを受けないように特段の措置と配慮を行うべきである。また、不正行為に対しては組織横断的あるいは外部委員の参画を得て遅滞なく対応することが求められる。

図：臨床研究管理センターの構成と役割



(3) その他の対応策

医療施設・機関等の長は臨床研究管理センターの整備に加えて、以下の諸点にも対応することが必要である。

- ① 臨床研究管理センターが果たす役割と機能が十分に発揮できる基盤を整備する。そのために、安定した運営を可能にする財源と人材の確保に努めなければならない。
- ② 倫理審査委員会の機能を強化充実させる。臨床試験の目的、データの集計管理や専門的な統計解析者の参加、研究者の関連組織との関わり、特に資金源と起こり得る利害の衝突、研究に参加することにより期待される被験者の利益及び起こりうる有害事象への対応等の研究実施体制や研究経費の妥当性について、COI 委員会からの意見書、要約書を基に第三者的な審査を行い、その結果を医療施設・機関等の長に答申する。
- ③ 社会からの信頼性確保に向け、医療施設・機関等の長は奨学寄附金の受入れ額、企業名、配分先、金額等に関する情報について、日本製薬工業協会（以下「製薬協」）が策定した「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」（以下「透明性ガイドライン」）[9]との整合性を図りつつ、開示する。
- ④ 指針への違反者に対する具体的な対応措置を違反内容や当該施設・機関等への影響の度合いを考慮して判断し、懲罰に関する措置内容の決定事項についても明確化するとともに、適宜、関係学会との情報交換のための連携及び協力体制を構築する。
- ⑤ 研究者主導臨床試験の実施手順に係るガイドラインの策定を早急に行う。臨床試験実施計画書の作成と公的な機関への登録、研究資金源の妥当性、患者データの収集と入力及び統計解析とデータ解釈等のデータマネジメント、各種委員会の

役割と責務、関係書類の保管、さらには論文公表に関する責務を明確化し、科学的信頼性、倫理性を担保に臨床試験が実施されるための実効性のある手順を示すガイドラインの策定が必要不可欠である。

- ⑥ 臨床試験に係る倫理違反、研究不正が生じた場合への適切な事後対応措置をあらかじめ施設・機関等が策定した上で、再発防止に努めることが必要である。

4 学会等の学術団体に係る問題点と今後の対応策

(1) 現状と問題点

学術団体は、学術集会の開催や学術雑誌の出版などの事業活動を通して、最適な医療を国民に提供するために診断や治療に係るガイドラインの策定や最新情報を提供するための広報や啓発活動にも取り組んでおり、医療の質向上に大きな役割を担っている。学術団体も利害関係が想定される企業との連携が欠かせないが、事業活動において資金提供を受けることから、国民からの健全性に対する疑義を招きやすい一面を持っている。

118分科会を擁する日本医学会は、研究発表の質と信頼性を確保するために、平成21年に医学雑誌編集者会議を、平成23年にCOI委員会を設置した。後者の委員会は「医学研究のCOIマネジメントに関するガイドライン」[10]を平成23年に公表し、各分科会のCOI指針策定によるマネジメントの取組を支援している。研究不正の防止策に完全なものはないが、公表論文の投稿又は発表の際に関連する全てのCOI状態を開示する責任を全ての会員に課することは不可欠である。同時に、各分科会で使用されている論文投稿又は発表時に使われるCOI自己申告書の様式の国際標準化及び共通化に向けた取組も検討すべき課題である。

(2) 今後の対応策

以上を踏まえ、以下に今後の具体的な対応策を項目別に掲げた。

- ① 日本医学会公表の「医学研究のCOIマネジメントに関するガイドライン」に基づいて、各分科会はCOI指針を策定し、会員のCOI状態のマネジメントを適切に行う。すなわち、会員に対して公表論文の投稿または学術集会での発表に際して、関連する全ての利害関係を開示する責任を果たすように促すべきである。
- ② 学会などの学術団体は、生命科学研究の倫理性、科学的信頼性の重要性と研究者としての責務を理解させる教育プログラムや研修の機会を継続的に設け、会員に対して受講を義務付ける。
- ③ 認定医、専門医資格の取得や更新に際しての倫理教育の受講を義務付ける。
- ④ 医学雑誌の発刊に関わる編集委員会は、投稿された論文について著者資格を明確にし、メディカルライター、統計専門家、その他の人々の助力を受けた場合は、著者資格の基準を満たさない人々に対しても適切に謝意を表し、その身元、所属、資金源及びその他の利害関係を適切に記載し公開する。
- ⑤ 118分科会を代表する日本医学会には、医学研究の質と信頼性を確保するために、倫理違反や研究不正に関わった会員に対して懲罰的な対応や防止対策を審議する

ために「倫理委員会」の設置が求められる。本委員会は日本医学会内の各分科会の倫理委員会との連携を密にし、会員の倫理教育の周知徹底や懲罰的な措置のあり方についても情報交換し、適切な対応を模索しなければならない。以上により、医学研究成果が適正かつ中立的な立場で公表されるための環境基盤の構築を進め、我が国の医療レベルの向上に役立てることは、日本医学会の責務でもある。

5 製薬企業に係る問題点と今後の対応策

(1) 現状と問題点

新薬承認のための治験（企業主導及び研究者主導による治験）はICH-GCPを遵守して実施される。これに対して、市販後の医薬品を用いた研究者主導臨床試験、特に大規模臨床試験は、臨床現場での標準的な治療法の確立に重要な情報と根拠を提供するが、薬事法の規制下にはなく、ICH-GCPの対象とはならない。しかし、ある疾患に対して同じ作用様式で効果がある医薬品（同種同効薬）が複数承認されたり、異なる作用様式で同じ効果がある医薬品（異種同効薬）が承認されると、異種同効薬の併用効果の検証や同種同効薬の差別を見るための比較試験の実施が研究者にとって大きな関心事となる。

一方、企業にとっても販売促進の視点から市販後臨床試験への関心は高く、研究者主導臨床試験の実施にあたっては、いろいろな形での支援や資金・役務の提供がなされている。しかし、治験とは異なり、研究者主導臨床試験の場合の支援は当該医薬品販売に関係する営業部門を介して研究実施者になされることが多く、透明性が確保されていないのが現状である。

市販後医薬品の研究者主導臨床試験は、企業依頼（industry-sponsored）の臨床試験と研究者が自主的に企画し実施する臨床試験に区分される。製薬協は、2010年6月に、国際製薬団体連合会、欧州製薬団体連合会、米国研究製薬協業協会と歩調を合わせて、企業依頼臨床試験に関して「臨床試験結果の医学雑誌における論文公表に関する共同指針」[11]を公表した。

本共同指針は、既に市販されている医薬品、開発中の医薬品を対象とした企業依頼の臨床試験について、公表論文の著者資格及び謝辞を、医学雑誌編集者国際委員会（ICMJE）統一投稿規定[12]に準じて求めている。これは、ピアレビューが行われている医学雑誌に公表された論文を通じて、臨床試験結果が幅広く利用できるようになり、さらには、加盟企業が依頼する臨床試験の透明性を確保することを意図したものである。そこでは、公表論文に関連する全ての人々の利害関係の公開を責務として企業に求めている。

一方、我が国における市販後医薬品の臨床試験は、形の上では自主的な研究者主導臨床試験となっても、不適切な役務提供や社会の常識を超える額の寄附金が研究支援として企業から提供されるという実態が存在することから、社会から健全性に対する疑義を招きやすい構造になっている。そのような状況が研究不正への温床になっている可能性も否めず、製薬企業としての社会的責任が果たされているとは言えないケースが少なくない。疾病を持つ弱者をその経済活動の対象とする製薬企業には、社会的に厳しいガバナンスとコンプライアンスの遵守が求められるが、現状では販売促進偏重の対応が

多くみられることから、解決すべき課題は多いと言わざるを得ない。

2011年1月、製薬協は「透明性ガイドライン」を公表し、傘下の企業はこれに沿って指針を策定し、研究者への資金提供額（2012年度分）を2013年度に公開する方針を定めた。公開する内容項目は、A. 研究費開発費等、B. 学術研究助成費、C. 原稿執筆費、D. 情報提供関連費、E. その他の費用、であり、項目Cでは個人名が金額とともに公表される。このような動きは、我が国の医学研究の国際化と歩を一にするものと評価でき、産学連携に係るCOI関連情報の開示、透明化は研究者側だけでなく企業にとっても重要な責務である。

製薬企業においては、新規医薬品や医療機器類の研究開発への投資が企業の存続をかけて経常的に行われているが、企業が研究費の提供者となった臨床試験結果の報告には約80%にバイアスがかかっていると指摘されている[前出8]。その指摘内容は、臨床効果の過大評価と副作用の過少評価に集約される、いわゆる報告バイアス(reporting bias)である。一方、期待する効果が実証されなかった臨床試験結果は発表されないという、いわゆる出版バイアス(publication bias)も発生しており、これらをいかに防止するかが、根拠に基づく医療の質と信頼性という臨床研究の健全性を確保する上で大きな課題である。

利害が想定される企業からの役務提供は、研究者主導の臨床試験の場合であっても、研究企画、研究デザイン作成、研究手順書作成、データ集計と統計解析作業への関与、論文執筆、事務局の事務作業の手伝い、さらに各種委員会開催案内、企業会議室の無償提供、印刷業務の代行などと多岐に渡っていることから、研究不正への温床になる可能性が指摘されている。販売促進と連結して行われるこのような役務提供は、どのような形であっても臨床試験そのものの科学的信頼性を著しく損なうものであり、厳に回避されなければならない。製薬関連企業のこのような行為は、善意により臨床試験に献身的に参加している被験者への裏切りであり、また、誤った根拠に基づく医療の標準化と無駄な医療費支出を国民に強いる結果をも引き起こしうる。

こうした実態が存在する大きな要因としては、製薬協と医療用医薬品製造業公正取引協議会（以下「公取協」）のそれぞれの責務と監視的役割が形骸化して機能せず、医薬品の臨床開発から販売に係る産学連携の取組及び姿勢が国民の視点からかけ離れて、両者ともに極めて不十分な役割しか果たしていないことが挙げられる。特に次のような問題点が指摘できる。

- ① 研究者主導の介入研究への企業からのバイアスを目的とした役務提供
- ② 研究者主導臨床試験支援を意図した高額な奨学寄附金提供と非開示
- ③ 研究者主導臨床試験結果の発表に際して企業所属名を伏せ、アカデミア所属名(非常勤講師、派遣研究員、社会人大学院生など)を記載
- ④ 製薬企業が関係する財団を経由した研究者への恣意的な助成金提供
- ⑤ 医療用医薬品製造業公正取引協議会における、製薬企業の行き過ぎた販売促進活動を監視し適正化する機能の不十分
- ⑥ 商業ベースの医学情報雑誌社と製薬企業との金銭的關係の不透明性と資金提供に

よる発表内容のバイアス化と関係医薬品の誇大広告

- ⑦ 製薬協による「透明性ガイドライン」に基づき、各企業には項目 A. 研究費開発費の総件数、総額の開示義務は課されたが、提携する研究者名（所属名）ごとの開示までは要求されていないことから、研究者の産学連携活動が明示されないこと
- ⑧ 医師、医療施設・機関等への支払額に関する情報は、各企業の透明性指針の下に企業ごとに異なる制限（二段階法⁸や閲覧制限⁹）がかけられるなど、国民視点からは公明性に欠けた運用となっていること

(2) 今後の対応策

以上を踏まえ、以下に今後望まれる具体的な対応策を項目別に掲げた。

- ① 企業側は、研究者・医師や医療機関等への支払額の詳細の公開内容及び方法についてさらに統一を進めるだけでなく、企業の連携研究者の貢献度を反映させる項目についても積極的に公開するなど、透明化に向けた取組を早急に進める。
- ② 医薬品の販売促進のために医学商業誌が汎用されるが、広告、企画などの情報は医療現場の医療従事者に大きな影響力を持つことに鑑み、医学商業誌に支払われる金額は、製薬協の透明性ガイドラインの一環として開示する。
- ③ 製薬協は、各企業が開示する医療施設・機関等、医師への支払額などの情報を、全てデータベース化する。また、各企業は、公表した全ての項目について社会から疑義等が指摘された場合、迅速に調査を行い、疑義等を払拭する説明責任を適切に果たさなければならない。
- ④ 企業は、雇用従業員が研究者主導臨床研究の実施に関与した場合、当人が大学や医療施設等に所属する職名（非常勤講師、派遣研究員、社会人大学院生など）を持っていたり、臨床研究中または研究後に大学や医療施設等の職員になっていたりする場合でも、成果公表時には所属企業名を記載（大学や医療施設等の所属名と併記）させる責務を負う。
- ⑤ 企業が資金提供する臨床試験は、奨学寄附金によらず、臨床研究管理センターの監督下に共同研究もしくは委託受託研究等の適正な契約を結んで実施されるべきである。
- ⑥ 製薬企業は、市販後医薬品にかかる臨床試験が、「人間を被験者とする研究」であることの意義と重要性を全ての職員に周知させ、研究の質と信頼性を確保するために、役務提供の在り方について厳しいコンプライアンスの遵守とガバナンスの責を果たす。特別な役務の提供が必要と判断される場合には、契約書及び臨床試験実施計画書の中に明記されなければならない。
- ⑦ 医薬品を販売する製薬会社等は、当該医薬品が臨床の場で根拠に基づき適正かつ

⁸ 講演料や執筆料に関して、第一段階では個人名が特定できない形で公開し、開示請求があった第二段階で場所と時間を決めて閲覧を許す方式

⁹ 開示データは目視に留め、写真撮影や筆記を許さないこと

安全に使用されるための社会的責務を負うことから、研究者主導のランダム化比較試験による EBM 作りに対する公正な協力と支援が求められる。規模が特に大きく、結果が大きな社会的影響をもたらす臨床試験については、公的な機関による透明性を確保した研究者主導の臨床試験制度の構築が社会的な要請であることから、製薬企業等は民間資金を基金として提供し、応分の負担を行うべきである。

- ⑧ 製薬企業の販売促進活動が適正に行われるように監督・監査をする立場の医薬品製造販売業公正取引協議会（公取協）は、臨床試験の質と信頼性を揺るがす違反事例の発生防止策と適切な事後対応策の策定に向けた取組を製薬協と連携して行い、産学連携が社会的に機能する仕組み作りを行う。

6 国としての問題点と今後の対応策

(1) 現状と問題点

近年、我が国の生命科学領域における研究不正（論文ねつ造、改ざん、盗用）事例の増加は、国際的な信頼性にも大きく影響している。最近の報告によると、生命科学領域に限定した撤回論文数は、日本は米国、ドイツに次いで3番目となっており、その67%が研究不正による[13]。このように研究不正が多い状況を生み出している要因として、昇進や研究費配分における実績評価尊重に伴う一流誌への論文発表や特許取得に係る競争の熾烈化、産学連携推進による COI 状態の深刻化、国による基盤的研究予算の減少と競争的資金の増加、情報化に伴う国際競争の熾烈化、探索的研究から橋渡し研究、大規模な臨床研究・共同研究への展開に向けた研究資金提供者からの圧力、研究者倫理観、特に生命倫理意識の低下などが挙げられている。臨床研究に対してはさらに格段の配慮と対応が求められている状況と言わなければならない。

バルサルタン臨床研究事案についても、多額の研究資金獲得、大規模臨床研究の実施、一流誌への発表という研究者の潜在的な願望と倫理観の欠如につけいる形で、企業が不透明な資金提供や不適切な役務提供を行ったとみることができる。その結果、人為的なデータ操作により間違った結論が導かれ、誤った EBM (Evidence-Based Medicine ; 根拠に基づく医療) により特定企業に巨大な利益が不当にもたらされた。一方、研究者による逸脱した行為や指針違反を監視する機関や、被験者・医療機関に甚大な被害をもたらした場合に当該研究者に対する懲罰措置を行える仕組みが、何ら設けられていない

奨学寄附金制度は国立学校特別会計法（昭和39年）に基づいて設置され、我が国固有の制度として研究者の教育、研究活動の支援に大きく貢献している。しかし、奨学寄附金が介在することで、我が国の医療施設・機関等と製薬企業との金銭的な関係は透明化されにくい状況に置かれている。

研究者主導臨床試験資金はこれまで、公的資金不足により、外部資金、特に高額な奨学寄附金に依存せざるをえず、企業側からは医薬品の販売促進活動の一環として、資金提供が行われてきた。にもかかわらず、多くの医療施設・機関等は寄附提供者とその額、その受入れの仕組み、配分先、使途内容等に関する情報を開示していないため、産学連携に積極的な研究者ほど健全性に対する疑義をもたれやすい。さらには、医薬品の臨床

開発、特に有効性や安全性審議に関わる委員、診療ガイドライン策定委員、臨床試験の研究代表者などの適格性に関して企業との関係がしばしば社会問題視される。バルサルタン臨床研究事案を契機に、市販後医薬品の臨床試験の在り方が各方面で議論されており、厚生労働省「高血圧治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会」の中間報告（前出[2]）では、臨床研究の法制度化の検討が提案されている。しかし、研究者主導臨床研究はその内容や形態が多岐に渡り、薬事法等による規制の網を一律にかけることについては、社会的ニーズの高い臨床研究までも冷え込ませる可能性が懸念される。第一義的には現場において速やかな改善、改革に向けた真摯な取組が行われるべきであるが、医薬品開発とその臨床応用は、国民の健康・福祉に直結する問題であるために、その健全性確保に関しては、国としての制度的な関わりも検討の必要がある。

研究者主導臨床試験への法規制は国によって異なっており、英国の例では、ICH-GCP 遵守を法的に義務付けた結果、臨床試験の実施件数が著しく減少し、標準的な治療法を確立していくための根拠作りに支障を来している。研究者の倫理違反や臨床研究に係る不正への対応を法制化によって規制する考えも存在するが、研究そのものには法令等による束縛になじまない面も少なくない。画一的な法規制は研究者の自由な発想による研究課題設定や企業利害から独立した臨床研究にまで影響を及ぼしかねず、法制化については十分な議論を積み重ねる必要がある。

我が国の新たな成長戦略として平成 25 年 6 月に策定された日本再興戦略においては、「戦略市場創造プラン」の柱の 1 つとして「国民の『健康寿命』の延伸」が掲げられ、その具体的な取組の一環として、我が国の優れた医療分野の革新的技術の実用化を強力に後押しするための医療分野の研究開発の司令塔機能（日本版 NIH）の創設、基礎研究から臨床への橋渡し、質の高い臨床研究・治験が確実に実施される仕組みの構築などが挙げられている。生命科学研究の発展は、国民の健康、介護、福祉の将来的な基盤を形成していく上で不可欠である。医療の標準化に欠かせない研究者主導臨床試験の健全化を制度的に保証する仕組みの一つとして、また、研究の質と信頼性の確保に期待される方策の一つとして、製薬企業等の民間資金を活用した公的な研究助成費の制度化が必須である。

(2) 今後の対応策

以上を踏まえ、以下に今後の国がとるべき具体的な対応策を項目別に掲げた。

- ① 研究者主導臨床試験の質と信頼性の確保に向けて、医薬品や医療機器に関連する企業・団体からの透明性が確保された拠金を原資とする公的第三者機関による推進体制の樹立を望みたい。臨床研究を推進させるための組織（「臨床研究推進部門（仮称）」）を、例えば独立行政法人医薬品医療機器総合機構のような既存の公的機関内に新たに整備して、一定レベル以上の規模の大規模臨床試験研究については、競争原理の下に研究代表者を公募し選考助成するような仕組み作りに取り組むべきである。
- ② 契約に基づく資金等の外部資金による臨床研究における透明性確保と健全化に向

けた制度的な改善策の検討と、臨床試験を適正に実施できる医療施設・機関等の環境整備に向けた取組が必要である。

- ③ 研究不正を監視し、違反者には適切な措置を行うことが可能な制度と組織を、現在構想中の独立行政法人日本医療研究開発機構（仮称）内に整備する。

7 まとめと提言

我が国が継続性と発展性をもって医療イノベーションを進めていくためには、産官学の連携が大原則であることは言うまでもない。しかし、被験者保護の視点を最も尊重すべき侵襲性のある介入研究において、産学連携の不透明さと企業による不適切な研究支援、研究者の倫理感の乏しさ、科学的な根拠作りの脆弱性及び人材不足などに起因する不当事案が社会問題化しており、我が国の研究の質と信頼性は根底から揺らいでいる。その克服には、生命科学領域の科学者コミュニティ、製薬企業団体及び行政が連携して、研究者主導臨床研究、特に大規模臨床試験の健全化に向けた対応措置に関し、即効性及び実効性のある基盤整備から始めて、さらに整備を促進するための制度化に取り組むことが喫緊の課題であることを本提言では述べてきた。我が国における良質な臨床試験の実現に向けて、重要な主張を5項目にまとめて締めくくりとする。

(1) 研究者主導臨床試験に携わる者の倫理性の維持向上

研究者主導臨床試験に関わる研究者及び医療関係者は、ヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針等をこれまで以上に遵守して被験者保護に徹するとともに、臨床試験の実施及び結果の公表に際して必要とされる科学的信頼性の確保と国際標準の倫理性を学び取り、実践することが求められる。また、臨床試験を実施する研究者は当該研究に関わる資金提供者・企業との金銭的な関係を社会に対して適正に開示する義務を負う。

(2) 医療施設・機関等による臨床研究管理センターの整備

医療施設・機関等の長は、研究者主導臨床試験の支援を行い、かつその管理を強化、充実させる組織として「臨床研究管理センター」を早急に整備する必要がある。そこでは、安定運営のための財源と人材を確保し、多職種の医療専門職（医師、看護師、薬剤師など）のチームワークを活用して組織的な機能強化を図り、当該センターが臨床試験の質と信頼確保に資するとともに地域での臨床研究基盤としての役割を果たすよう整備することが望まれる。企業等から資金提供を受ける臨床試験にあっては、当該センターの監督下に企業等との適正な契約を結ぶことを研究者に義務付けるべきである。また、医療施設・機関等の長は、臨床研究管理センターが監視する臨床試験の指針や諸規則への違反に対しては、違反内容や当該施設・機関等及び研究への影響の度合いを考慮した具体的な措置内容を明確化しておくとともに、違反の発生防止に向けた体制を関係学会等との連携及び協力の下に構築すべきである。

(3) 研究者主導臨床試験の実施に係るガイドラインの策定

医療施設・機関等の長は、関連の団体組織との連携の下に研究者主導臨床試験の実施に係るガイドラインを自律的な改善策として早急に策定する。当該ガイドラインには、臨床研究管理センターの役割と責務を明確に位置付けるとともに、被験者の人権に配慮した上での臨床試験実施計画書の作成と公的な機関への登録、被験者データの収集、管理と長期保管の方法、統計解析に関する独立性確保、データ解釈などの手順、各種委員会の役割と連携、さらには論文公表への責務などを明確に記載する。また、データ管理と統計解析の独立性、研究資金と資金提供者の妥当性、研究者のCOI状態、実施から終了に至る管理体制や倫理審査委員会とCOI委員会との連携による審査機能の強化なども明記されるべきである。

(4) 生命科学研究に係る研究倫理教育の徹底

研究者主導臨床研究を健全化するために、生命科学研究に係る国際標準の研究倫理教育プログラムの周知徹底を図る。大学では医学倫理教育カリキュラムを充実させ、臨床研究に求められる倫理的な諸問題を学ぶ機会を提供する。また、研究者主導臨床試験に対する研究者のリテラシー向上を目的に、各医療施設・機関、学術団体は、医療系の学生、大学院生、研修医、専門医への啓発活動と研究倫理教育研修の強化を図り、人材（研究者、統計解析者、臨床研究コーディネーターなど）育成のための環境整備、Faculty Development（FD）教育研修の受講義務化を図る。

(5) 国による臨床研究推進部門（仮称）の設置

市販後医薬品の使用の適正化に向けたEBM確立は医療現場におけるニーズが極めて高く、数多く承認された同種又は異種同効薬の有効性、安全性にかかる検証研究は、最適な治療法の確立だけでなく、医療経済的にも大きなメリットを持つ。そのためには多数の被験者を長期にわたって追跡する大規模なランダム化比較試験が必須であり、一定レベル以上の規模の研究課題については研究代表者を公募し、競争原理の下に選考助成する公的な仕組み作りが行われるべきである。国は、医薬品の臨床試験研究を推進するための組織（「臨床研究推進部門（仮称）」）を例えば独立行政法人医薬品医療機器総合機構のような既存の公的機関内に新たに整備してこれに充てる。その原資には、透明性を確保した上で、関連する製薬企業等からの民間資金の活用を図るべきである。さらに、臨床研究の公正さを担保し、研究データの信頼性を保証するために、米国の研究公正局（Office of Research Integrity）の機能を想定した部門を、現在構想中の独立行政法人日本医療研究開発機構（仮称）の中に一部門として整備し、研究不正の監視及び防止に役立たせることが望まれる。

<参考文献>

- [1] 厚生労働省、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年3月27日厚生省令第28号、最終改正：平成24年12月28日厚生労働省令第161号)
- [2] 厚生労働省、「臨床研究に関する倫理指針」(平成16年厚生労働省告示第415号、最終改正平成20年)
- [3] 厚生労働省 高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会、「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)」、平成25年10月8日
<<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000034387.pdf>> (最終更新日時 平成26年1月10日)
- [4] 世界医師会、「Helsinki 宣言」、2000年[5] 医薬産業政策研究所、政策研ニュース No.26、平成20年12月
- [6] 文部科学省・厚生労働省、「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号、最終改正平成20年)
- [7] 国立大学法人東京医科歯科大学産学連携推進本部、報告書「平成23年度文部科学省イノベーションシステム整備事業大学等産学官連携自立化促進プログラム(機能強化支援型)『臨床研究にかかる利益相反問題への対応について』」、平成24年3月
<http://www.tmd.ac.jp/tlo/resources/img/information/news/index/coi_houkoku_2011.pdf> (最終更新日時 平成24年8月20日)
- [8] McGauran N et al: Reporting bias in medical research – a narrative review. *Trials* 11:37 (2010)
- [9] 日本製薬工業協会、企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン、2011年1月(2013年3月改訂)
- [10] 日本医学会、「医学研究のCOI マネージメントに関するガイドライン」、平成23年2月23日
- [11] 国際製薬団体連合会・欧州製薬団体連合会・米国研究製薬協業協会・日本製薬工業協会、「臨床試験結果の医学雑誌における論文公表に関する共同指針」、2010年6月
- [12] 医学雑誌編集者国際委員会(ICMJE: INTERNATIONAL COMMITTEE of MEDICAL JOURNAL EDITORS)、「生物医学雑誌への統一投稿規定: 生物・医学研究論文の執筆及び編集(2010年4月改訂版)」、2010年4月
- [13] Fang FC et al: Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109:17028–17033 (2012).
- [14] 文部科学省・厚生労働省、「新たな治験活性化5カ年計画」、平成19年3月30日
- [15] 文部科学省 研究活動の不正行為に関する特別委員会、「研究活動の不正行為への対応のガイドラインについて」、平成18年8月8日
- [16] 文部科学省 研究における不正行為・研究費の不正使用に関するタスクフォース、「研

究における不正行為・研究費の不正使用に関するタスクフォース中間取りまとめ」、平成 25 年 9 月 26 日

- [17] 全国医学部長病院長会議、「医系大学・研究機関・病院の COI（利益相反）マネジメントガイドライン」、平成 25 年 12 月 19 日
- [18] 日本医師会、「医師の職業倫理指針〔改訂版〕」、平成 20 年 6 月
- [19] 日本学術会議会長談話「科学研究における不正行為の防止と利益相反への適切な対処について」、平成 25 年 7 月 23 日
- [20] 日本学術会議臨床医学分科会、提言「臨床研究にかかる利益相反（COI）マネジメントの意義と透明性確保について」、平成 25 年 12 月 20 日
- [21] 日本学術会議科学研究における健全性の向上に関する検討委員会、提言「研究活動における不正の防止策と事後措置－科学の健全性向上のために－」、平成 25 年 12 月 26 日

<参考資料>

科学研究における健全性の向上に関する検討委員会 臨床試験制度検討分科会審議経過

平成25年

- 8月22日 日本学術会議幹事会（第177回）
臨床試験制度検討分科会設置
- 9月24日 日本学術会議幹事会（第178回）
分科会委員決定
- 10月18日 分科会（第1回）
○委員長互選等、今後の進め方について
- 11月29日 分科会（第2回）
○臨床試験のあるべき姿と問題点について、提言案取りまとめの方向性とスケジュールの決定、その他

平成26年

- 2月12日 分科会（第3回）
○提言（案）について、その他
- 2月28日 科学研究における健全性の向上に関する検討委員会（第6回）
○臨床試験制度検討分科会提言（案）について、その他
- 3月20日 科学研究における健全性の向上に関する検討委員会（第7回）
臨床試験制度検討分科会提言「我が国の研究者主導臨床試験に係る問題点と今後の対応策」について承認