

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

治験活性化に資する GCP の運用等に関する研究

分担研究報告書

医師主導治験の資金調達と利益相反に関する研究

研究分担者：大津 敦

((独)国立がん研究センター 早期・探索臨床研究センターセンター長)

研究要旨：適切な COI 管理による医師主導治験の活性化を目的に、1) 文献などによる COI 管理体制に関する国内外の比較検討、2) 早期・探索的臨床試験拠点として選定された当センターでの医師主導治験実施資金調達と COI 管理体制モデル構築を行った。1) COI の管理においては、世界的に厳格化・透明化の流れとなっており、法制化と自主規制の差があるが、わが国でも海外とほぼ同様の各種ガイドライン改訂が行われている。2) 医師主導治験での資金源確保は各施設において大きな課題であるが、企業資金による医師主導治験のモデル構築は新しい分野を開拓し、科学的にもより新しい分野への取り組みとしてわが国の治験活性化につながることを期待される。現在 COI 管理を慎重に行いながら実施体制を構築中である。

A．研究目的と方法

2013 年に発覚したバルサルタンの研究者主導臨床試験でのデータ不正操作疑惑を契機に研究者主導臨床試験におけるデータの質の保証と利益相反(COI)をめぐる様々な問題が表面化し厚労省が特定企業を刑事告発するなどの社会問題化している。新規医薬品・医療機器開発には産学連携が必須であるが、適切な COI 管理のもとに進めないと臨床研究での様々なバイアスが生じる可能性がある。

一方、国の医薬品・医療機器開発拠点として策定された厚労省の「早期・探索的臨床試験拠点」や「臨床研究中核拠点」では、整備事業費による国からの補助を受けその役割を果たすための医師主導治験実施体制

整備を行っている。国からの整備事業費補助は初年度の年間 5 億円から徐々に削減されて 5 年間で終了予定である。その後の自立化も強く求められていることから、医師主導治験支援人員などの人件費ねん出のための資金調達を急がねばならない。公的な研究費獲得などの努力とともに、企業などの民間資金を調達する必要性が生じており、その資金の透明化のためにも施設側の COI 管理は必須の事項である。

以上の背景のもと、適切な COI 管理による医師主導治験の活性化を目的に、1) 文献などによる COI 管理体制に関する国内外の比較検討、2) 早期・探索的臨床試験拠点として選定された当センターでの医師主導治験実施資金調達と COI 管理体制モデル構築

を行った。

(倫理面への配慮)

文献調査などが主体であるため、倫理的問題は発生しない。COI などに関する個人情報および施設情報はマスクした。

C. 研究結果

1) COI 管理体制に関する国内外の比較

米国においては 1980 年に学術機関と企業との連携強化を推進するバイドール法制定以降産学連携活動が推進され、医薬品・医療機器開発においても大きな貢献をしてきた。一方で産学連携の強化は COI の観点から臨床研究に参加する被験者の安全性確保の問題が生じ、1999 年に発生したゲルシンガー事件以降、先端医学研究に潜む COI の危険性がクローズアップされ、そのマネージメントが強化されてきた。2000 年に改訂されたヘルシンキ宣言においても COI に関する項目が組み入れられ、被験者保護の観点からも臨床研究を実施する際の必須要件となっている。しかし、その後も COI に関する問題が続いたことから、2010 年米国での医療保険改革法の中にサンシャイン条項として、すべての医師や医療機関に対する企業側からの報酬、寄付、贈答、旅費、食費(10 ドル以上)などの公開を公的に行うことが盛り込まれた。わが国では 2011 年に日本製薬工業協会が、企業からの資金の流入を透明化する「企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン」を制定。欧州でも 2013 年に欧州製薬団体連合会(EFPIA)が研究者に対する支払内容の公開を決定するなど世界的に COI を透明化する流れとなっている。

日欧米の比較をすると、米国では法制化され、罰則規定も意図した虚偽申告の場合

には個人で最大 1 万ドルなどの厳しい規定があるのに対し、日本では業界による自主規制であり特に罰則規定はない。欧州では EFPIA も同様の自主規制であり、法規制は各国での判断となっているが、フランスなどでは米国同様の法規制が敷かれている。COI の公開は日米が 2014 年、欧州が 2016 年からで、米国では各企業からのデータをもとに保健福祉省(Department of Health and Human Services)のウェブサイトで一括して公表される。日本では各企業ごとにウェブサイトで公表され、欧州では各国の規制に基づいて企業や公共のウェブサイトなどで公表すると決められている。また、学会レベルでも、米国臨床腫瘍学会(ASCO)では企業主催の講演会などでの企業作成スライドなどを用いての講演や企業が誘導した内容などによる講演(speakers' bureau)で報酬を得た場合は 同学会での発表や論文での first, last, correspondence author となることを制限しようとする動きがみられている。(当初は 2014 年から開始される臨床研究に適用を計画していたが、その後の検討で 3 年以上の検討期間を設けることになり延期することが公表されている) 現在各国ともこのような COI の公開に関する基準策定や医師・研究者への周知とその社会的評価などで様々な論議が行われている最中と考えられ、評価が定まり適切な基準の統一化が浸透するには若干の時間を要するものと思われる。

わが国においては、公的な研究資金は十分ではなく大学等研究機関での研究資金源としてはむしろ民間資金の方が多額を占めている施設も多い。特に、寄附講座や奨学寄附金などの不透明な資金に対しては、昨今の臨床研究をめぐるデータ不正操作疑惑とも絡んで社会的批判も高まっておりその

透明化は急務と考えられる。製薬協での透明性ガイドライン施行に加え、学会レベルでも日本医学会での COI ガイドライン改訂が 2014 年 2 月に行われており、各分科会へ COI 委員会の独立設置や共通フォーマットによる学会・論文発表者の COI 開示の徹底、企業資金による研究者主導臨床試験での関係企業からの労務提供の有無の開示などの対応を求めている。また、全国医学部長・病院長会議からも各大学に対する COI マネージメントガイドラインが策定され、独立した COI 委員会による管理と各研究者への教育の徹底、寄附講座・奨学寄附金の使途の透明化などが示されている。いずれにおいても研究者個人の COI の管理および当該臨床研究責任者就任可否などに関する案件は各施設や学会の COI 委員会などにゆだねられている。

2) 医師主導治験の資金調達と COI 管理

国立がん研究センターは 2011 年に厚労省「早期・探索臨床試験拠点」に選定され、2013 年から早期・探索臨床研究センター (EPCO) を設立してプロジェクトマネージャー、CTM、DM、生物統計、メディカルライティング、監査などのセントラル支援部門と、CRC などのローカル支援部門の人員を任期付常勤、非常勤などの身分で両キャンパス合計で約 30 名確保して未承認薬医師主導治験実施体制を構築してきた。すでに EPOC の管理下で当センター開発薬剤を含む医師主導治験を 9 試験、先進医療 B (医療機器) を 2 試験など多数開始している。一方で本拠点整備事業による補助は 2015 年度で終了となることから、経営面での自立を求められており、資金調達は大きな課題である。

EPOC では、各種公的研究費、企業資金の取得、産学ゲノムコンソーシアムでの外

部資金獲得などで経済的自立を図っている。理想的には、すべての試験経費を公的研究費取得で賄うことであり、すでに医師主導治験 6 試験、先進医療 2 試験では厚労科研究費など公的な競争的研究費を取得している。しかし、わが国全体での公的研究費は限られておりすべての医師主導治験経費を公的資金のみで賄うのは難しい。アカデミアシーズ開発による知財での収入を得るまでにはまだかなりの時間を要するのが現状である。一方、企業による新薬開発治験においては特許期間の問題からスピードが極めて重要視され、開発治験のグローバル化が広く普及している。コストやマンパワーの問題からすべての開発試験を企業のみで実施するのは現実的に困難であり、未承認段階での探索的な適応拡大試験などは世界的に研究者主導で実施される場合も多い。研究者にとっても、科学的に興味深い proof of concept (POC) 試験などを実施できる利点もあることから、合意が得られれば企業との契約のもとに資金及び薬剤提供を受けた医師主導治験が実施される。すでに EPOC においてはこのような形態の試験を 2 試験開始している。

企業資金による未承認薬医師治験における実施上の主な課題は、資金受け入れの透明化、COI の慎重な管理である。に関しては、プロトコール・IC 文書作成、kick off meeting などの臨床試験全体のマネジメント、安全性情報取扱い、登録およびデータマネジメント、モニタリング、薬剤管理搬送などの業務に関する費用算出基準値を示し、企業側との合意を得て契約を締結している。費用算出に当たっては、奨学寄附金の用途不明な資金提供を依頼しない、妥当と思える金額の提示、実績に併せて提供できるよう年度単位での請求、試験

毎に金額の差を作らないなどの点に留意した。企業との契約書には、秘密保持、本試験に対するお互いの実施義務の明確化、試験中の情報交換の範囲（安全性）試験終了後の情報提供の内容などを盛り込んでいる。

一方、 に関しては、PMDA との事前相談で適切な指導を受けながら、COI 開示に関する透明化を図っている。施設内の審査手続きに関しては、治験責任医師・分担医師に試験ごとに COI 報告書を提出し、独立した COI 委員会へ申請。セントラル業務従事者は、部門内の SOP に従って COI 管理を実施。治験審査委員会には、プロトコルに加え、当該企業からの資金提供を盛り込んだ同意説明文書、COI 報告書、企業との契約書、費用見積書などを添付した上で審査を依頼し承認を得ている。また、EPOC のホームページ上にも企業からの資金による試験であることを公表するなどの透明性に極力配慮した。試験開始後の運営は、安全性情報のやり取り以外はずべて企業から独立して実施している。

以上の企業資金での医師主導治験に加え、EPOC では産学連携のゲノムコンソーシアムの構築も行っている。近年のゲノム解析技術の進歩などにより、EGFR 変異に対するゲフィチニブ、エルロチニブ、EML4-ALK 融合遺伝子に対するクリゾチニブ、BRAF 遺伝子変異に対するベムラフェニブなど多数のがん種でドライバー遺伝子異常とその選択的阻害剤による高い抗腫瘍効果が報告されている。EPOC では当センター研究所で発見された肺腺がんでの RET 融合遺伝子に対して、その選択的阻害剤 vandetanib を用いた医師主導治験（LURET 試験）を、厚労科研費を取得して開始している。RET 融合遺伝子は非小細胞肺がんの 1 - 2%と極めて低頻度であり、本

試験での目標症例数 17 例を集積するためには約 2,000 例の膨大なスクリーニングが必要である。そのため、全国 160 施設の参加によるスクリーニングネットワーク（LC=SCRUM）を構築し、RET 陽性例は医師主導治験を実施する全国 7 施設へ紹介してもらうシステムを構築し、順調な症例集積を得ている。現在肺がんでは、同様の希少な患者集団に対して多数の企業治験も実施されているが、企業側から見るとこのような全国スクリーニングネットワークは症例集積スピードの観点から極めて魅力的である。同一検体での包括的解析を実施すれば、検査・輸送コストの大幅な削減も得られることから、多数の企業が本ネットワークの参加を希望。現在 3 社と契約が終了し、さらに 3 社と契約手続き中である。参加企業数が増えるほどコストはその企業数分の 1 となることから国全体で見ても、治験コストの効率化と治験活性化、新薬開発促進など多くのメリットがある。ベースを公的研究費で運営していることから日本人患者検体の貴重な遺伝子情報の公開が可能であり、さらに検体二次利用による新しいドライバー遺伝子の発見や次の創薬につながる可能性など、大きな国家財産となることが期待される。全体の管理を行っている EPOC においても、データ管理費などの間接経費の取得が得られ、資金調達の一助となっている。このような産学連携コンソーシアム構築においても厚労省とのヒアリングなどを適宜実施しながら、COI に十分配慮した企業側との契約と、各種資金の透明化を図って慎重に進めている。2014 年からは、大腸がんと胆道がんと同様なスクリーニングネットワーク構築を開始しており、国家的なゲノム解析によるがん個別化治療実現に向けた体制の整備を進めている。

以上のような取り組みとともに、EPOCでの First-in-human (FIH) 企業治験実施体制の構築により、FIH を含む企業主導の phase I 試験の件数も増加している。企業治験の実施には施設内の多数部門が関与するものであり、部門別の収支を出すのは容易ではないが、現在施設全体での理解を得て EPOC 全体の収支を算出中である。

D. 考察

新しい医療の創出には産学連携が必須であり、限られた国家財政の中では民間資金を活用した産学共同研究がより推進されるべきである。その活性化のためには COI 管理が極めて重要である。世界的に COI 管理が厳格化される方向にあり、わが国でも製薬協の透明性ガイドライン制定や日本医学会の COI ガイドライン改訂など、海外とほぼ歩調を合わせて進みつつある。バルサルタン事例以降、臨床研究と COI の問題に関する報道が後を絶たないが、新しい医療の創出には産学連携が必須であることを十分踏まえた上でより透明化を図るとともにマスコミなどへの理解を十分求めていく必要がある。

資金調達に関しては、公的研究費の確保に加え、企業資金による医師主導治験の実施や産学ゲノムコンソーシアムでの民間資金流入など新たな試みを開始している。前者では資金および COI の透明性を最大限確保し、臨床試験の独立性を十分確保して実施している。後者では公的資金と民間資金の切り分けと透明性確保、企業間の利益の調整を行いながら構築を進めている。現時点でまだ十分ではないが、これらの努力を継続することで経済的な自立を目指す計画である。

E. 結論

COI の管理において世界的に厳格化・透明化の流れとなっており、法制化と自主規制の差があるが、わが国でも海外とほぼ同様の各種ガイドライン改訂が行われている。

医師主導治験での資金源確保は各施設において大きな課題であるが、企業資金による医師主導治験のモデル構築は新しい分野を開拓し、科学的にもより新しい分野への取り組みとしてわが国の治験活性化につながることを期待される。現在 COI 管理を慎重に行いながら実施体制を構築中である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

1. 論文発表

該当する論文なし

2. 学会発表

・第 17 回分子標的治療学会 (2013 年 6 月 14 日京都):「日本における早期開発試験」

・第 3 回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム (2013 年 9 月 7 日東京)「コンパニオン診断薬開発の現状と課題」

・第 72 回日本癌学会モーニングレクチャー (2013 年 10 月 4 日)「New agent developmental studies in Japan」

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし