

平成 25 年 9 月 2 日

第 2 回高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会の説明資料

東京慈恵会医科大学

臨床研究推進のフロー（現在）

1. 臨床研究の発案

個々の研究者が発案し、所属部署や研究グループの協力者と検討を重ね、企画している。

2. プロトコール作成

研究者が内外に協力者を募り、プロトコール作成を行っている。現在、プロトコール作成を支援・代行する専任部署は存在しないが、採用すべき統計解析方法等に関する相談があれば、学内の臨床疫学研究室、及び分子疫学研究室で協力・指導する体制になっている。

3. 研究実施前の審査体制

現在、本学では、研究者が安全かつ適切に研究を遂行できるようにするため、ヒトを対象とした医学研究を実施する場合は、以下の委員会に申請し、審査を受けることを要件としている。

- ① 倫理委員会
- ② 利益相反管理委員会
- ③ 臨床研究審査委員会

各委員会の役割

上記①~③の委員会の専門性に合わせ、その委員会の役割は次のとおりである。

- ・「倫理委員会」では、申請された研究の科学性・公益性・妥当性および被験者の安全性を審査する。
- ・「利益相反管理委員会」では、研究者からの開示情報に基づき利益相反状況を審査する。
- ・「臨床研究審査委員会」では、倫理委員会で承認された研究が施設で実施可能か、安全に研究が実施できる体制か、患者費用負担等が適切かを審査する。

このように、申請された研究を多角的に審査している。

一方、研究者が研究計画を立案すると同時に、安全かつ適切に研究を遂行させるため、以下の取り組みを実施している。

倫理委員会では、

- ・「倫理委員会ガイドライン」を学内に公開しており、研究者は各書類のサンプルを自由に閲覧することができるようにしている。
- ・「倫理委員会手順書」をインターネット上に公開し、申請の仕方や手順、審査課程に至るまで明確にしている。
- ・「倫理委員会講習会」を年に 3 回実施し、研究者に受講を義務付け、医学研究の啓蒙活動を行っている。
- ・倫理委員による「事前審査制度」により、申請された研究に対してアドバイスを行う。

利益相反管理委員会では、

- ・「利益相反マネジメントポリシー」、「規程および細則」を学内外に公表し、研究者は自由に閲覧することができるようにしている。

臨床研究審査委員会では、

- ・「臨床研究審査委員会のガイドライン」を公開している。

このようにして、研究者に委員会への申請前段階で、必要情報を提供できる仕組みを構築し、安全かつ適切な研究推進を図っている。研究者は、大学が定めたフローに従って、申請書類を作成し、次の各委員会へ手続きを行い、研究を開始する。

Step1 利益相反管理委員会への申請

研究者は利益相反自己申告書を委員会事務局に提出する。利益相反管理委員会で利益相反状況を審査する。

Step2 倫理委員会への申請

倫理委員会のガイドラインに基づき、申請書、研究計画書、同意説明書、同意書を作成し、倫理委員会事務局に提出する。

委員会ではまず事前審査が行われ、事前審査の結果と指摘事項を研究者にフィードバックし、指摘のあった箇所を訂正した資料を倫理委員会に提出し、本審査で審査する。

同時に利益相反管理委員会の審査結果が倫理委員会に報告され、これを踏まえて倫理委員会で審査される。

審査結果は、学長に報告され、結果通知書として申請者へ交付される。

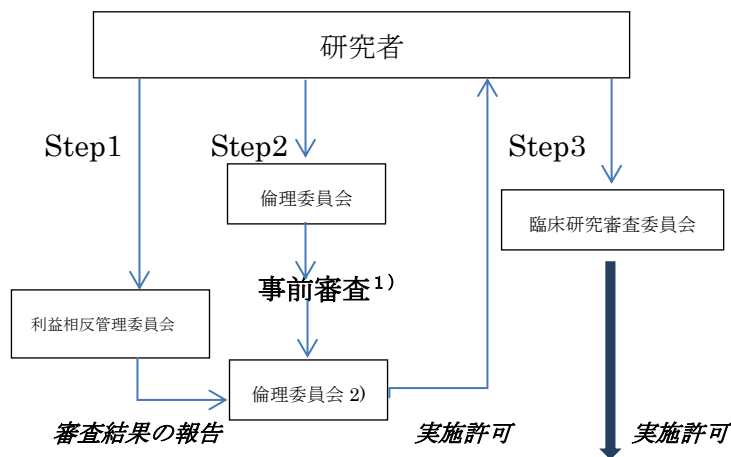
Step3 臨床研究審査委員会への申請

研究者は実施施設毎に設置された臨床研究審査委員会へ所定の書式を持って、所定の期日までに申請を行う。

審査結果は、臨床研究審査委員会の合議で決定し、病院長に報告され、結果通知書として申請者へ交付される。Step1 から Step3 の議を経たのち、研究が開始される。

申請の手続き

図 1



4. 研究実施

倫理委員会及び臨床研究審査委員会で承認された研究であっても、研究終了時まで定期的なモニタリングを実施している。研究者は定期的に各委員会に報告義務を負い、各委員会で研究が適正に遂行されているか実施状況を管理把握する運用となっている。

倫理委員会（年1回）、臨床研究審査委員会（月1回）

- ・定期的に実施状況報告書を提出させ、実施件数、トラブルの発生の有無、有害事象の有無、実施状況を把握している。
- ・研究計画に変更が生じた場合には、変更申請の提出を義務付けている。

利益相反管理委員会

- ・申告基準に達するなどの変更が生じた場合、追加・変更の申告を義務付けている。

研究終了時には、研究者は倫理委員会および臨床研究審査委員会に終了報告書を提出し、各委員会で管理している。

5. データ整理から論文作成過程

大規模臨床研究では運営委員会をはじめ、各委員会を組織し、研究を遂行する体制を整え、研究チームの責任にて実施されている。つまり、データ管理、統計解析の施行、委託は個々の研究者の責任で行われており、大学として該当する部門の整備はなされていない。昨年より、臨床研究センター設置に関する検討は始まっている。

Jikei Heart Study(JHS)における臨床研究推進のフロー（平成14年当時）

1. 臨床研究の発案

JHSの例では、本学の内科の再編に伴い、循環器領域を統括する初代の講座担当教授に就任した望月教授らは、再編により配属された医師の結束を強くするためにも医局一丸となった臨床研究を行いたいと考え、当時、降圧薬の新規薬として登場したアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬のバルサルタンに関する医師主導型の大規模臨床試験を行う構想を立てた。望月教授らは、この研究構想を本学担当のノバルティス社社員（MR）に相談し、同社の賛同が得られたことから、本研究が具体化した。

2. プロトコール作成

望月教授が原案を考え、PROBE法に精通したダーロフ教授にも相談し、決定した。統計領域は統計解析担当者に相談したと考えられるが、詳細は不明。

3. 研究実施前の審査体制

現在では、研究計画を立案する過程から倫理委員会を中心として研究者をサポートし、研究開始後は臨床研究審査委員会を中心としてその経過を追っており、終止、利益相反管理委員会が研究者の利益相反状況を適切に管理している。一方、当時は申請された研究計画に対して倫理委員会の議を経るのみで審査体制は厳しくなく、個々の研究者や1大学に限らず、全国的に研究に対する意識は現在とは大きく異なっていたといえる。

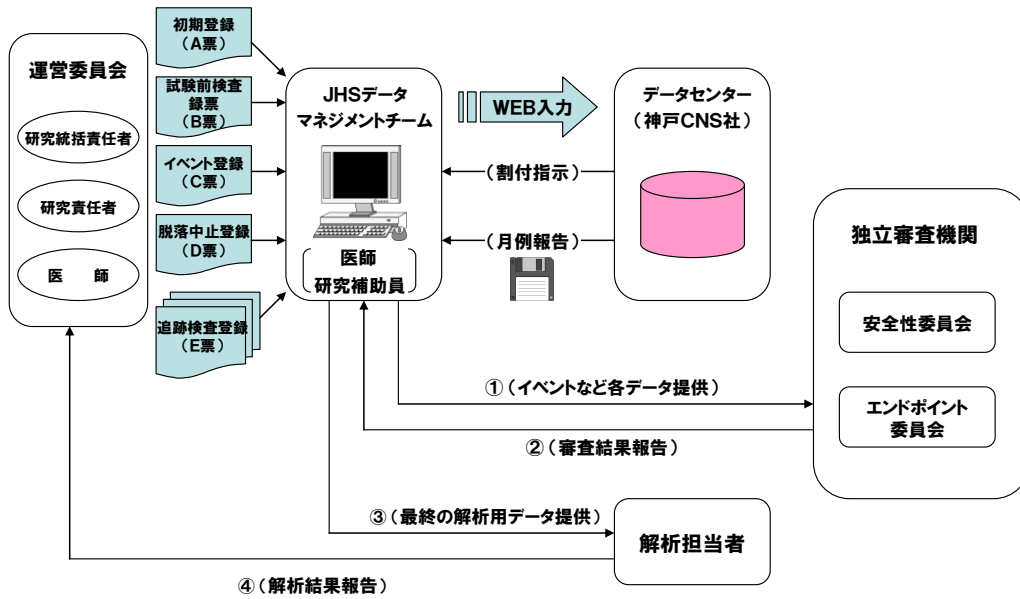
また研究計画の策定におけるガイドライン等は策定されておらず、研究を実施する上で必要な知識を求めさせるための教育研修の受講の義務化、および申請された研究計画を精査するための事前審査制度が確立されていなかった。

更に、研究実施後に研究が適切に行われているかどうかチェックする体制も整備されていなかった。

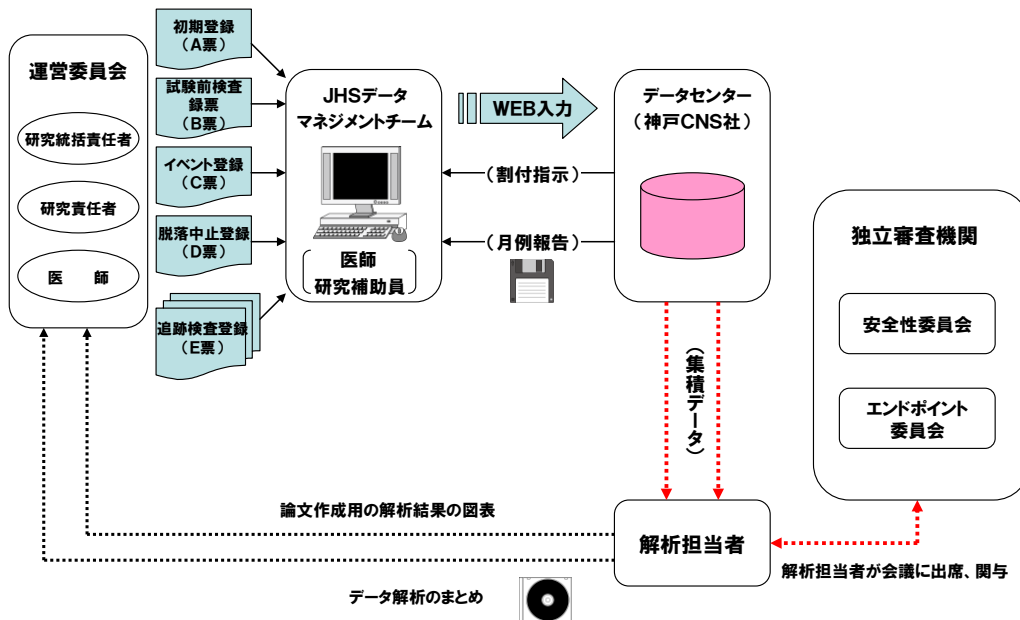
4. 研究実施からデータ整理、論文作成過程

JHS の場合の本来のフローと調査によって判明したフローを次ページの図に示した。本来、この研究を適正に実施するためには、運営委員会、データマネジメントチームが総合的な事務局として、各委員会運営、データ管理等を担当する想定であった。一方、現実には統計解析担当者が運営委員会をはじめ、独立審査機関であるエンドポイント委員会等にも参加し、実質的な事務局として広く機能を有する結果となった。データマネジメントチームはデータの Web 入力作業等、医師の補助作業に留まっており、適正な運営のための監査機能、各担当に対するけん制作用が機能しない状態であったことが伺える。その結果、集積されたデータの取り扱いにおいて、データのロック(なされたかが不明)、統計解析依頼とデータの受け渡し、統計解析の過程が全く不明瞭であり、統計解析結果のみが運営委員会、論文作成委員会に報告されていた。データのロック後に必要な修正に対応するための修正履歴が残るデータベースの使用が適切であるが、当時はそのようなデータベース構築はなされていなかった。臨床試験の安全性を保つために、臨床試験責任者を含む運営委員会の役割が極めて重要であるにも関わらず、その責務の遂行が不十分であった。

JHS臨床試験における本来のデータの流れ



JHS臨床試験における実際のデータの流れ



審査体制等の比較

	現在	平成 14 年当時
審査体制	倫理委員会 利益相反管理委員会 臨床研究審査委員会	倫理委員会
倫理委員会 審査方法	事前審査制度	
倫理委員会 教育研修	年に 3 回の講習および e-learning	
規程等	倫理委員会規程 倫理委員会細則 ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会内規 ヒト幹細胞臨床研究審査会内規 倫理委員会手順書 倫理委員会ガイドライン 利益相反マネジメントポリシー 利益相反管理規程 利益相反管理規程細則 利益相反ガイドライン 臨床研究実施規程 臨床研究審査委員会規程 臨床研究審査会ガイドライン	倫理委員会規程 倫理委員会細則 ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査会内規

研究実施後の体制

	現在	平成 14 年以前
倫理委員会	実施状況報告書（年 1 回）による定期的なチェック	なし
臨床研究審査委員会	実施状況報告書（月 1 回）による定期的なチェック	なし

再発防止策

上記の通り、JHS が発案され、論文が発表された時期と現在では、ルールや基準が改定され、研究者の意識も変化していると考えられるが、発生した事例を基に策定をめざしている防止策を以下に記載した。

1 科学研究行動規範の制定

本学では科学研究行動規範が制定されていないので、今後は科学研究行動規範を策定して、研究に従事するすべての者に周知徹底を図る。

2 臨床研究及び医学研究倫理の教育の充実

本学医学部および大学院において、臨床研究及び医学研究倫理の教育を充実させ、医学研究を適切に遂行できる人材を育成する。

3 臨床研究センターの設置

医薬品の臨床試験の実施の基準とは異なり「臨床研究に関する倫理指針」では被験者保護は謳っているが、臨床研究の科学的な質とデータの信頼性の確保については述べていない。しかし、今後は指針が求めるか否かに関わらず、本学において臨床研究が適切に実施されるように臨床研究センターの設置を検討する。臨床研究センターには以下の部門を設置して、臨床研究の実施・支援体制を改善・充実する。

- (1)モニタリング部門：臨床研究センタースタッフによりモニタリングを行う。臨床研究の進行と共に、モニタリングを逐次的に行うことにより、臨床研究の品質と信頼性を確保できるようにする。
- (2)データマネジメント部門：規模の大きな研究においてはデータマネジメントがしっかりしていなければ、臨床研究の科学的な質とデータの信頼性を確保することは困難である。そこで、データマネージャーを選出してデータマネジメントの充実を図る。
- (3)登録・割付部門：臨床研究における被験者の登録及び割付を、研究者ではなく臨床研究センターにおいて実施できる体制を構築する。
- (4)統計解析部門：学内において適切な統計解析を実施できる体制を構築する。
- (5)臨床研究実施計画書の作成支援部門：臨床研究実施計画書の作成経験の豊富な人材を活用して、支援体制を構築する。
- (6)臨床研究教育部門：臨床医を対象に臨床研究の科学・倫理・規制を教育する。
- (7)監査部門：臨床研究センターとは組織上、異なる部署として監査部門を設置して、モニタリング等が適切に行われているか否かを監査し、臨床研究の科学的な質とデータの信頼性を保証できるようにする。
- (8)CRC部門：現在、治験に関しては全てにおいてCRCを導入しているが、医師主導型臨床試験へのCRCの関与は限定的である。今後は医師主導型臨床治験へのCRCの支援を充実させる。

以上