

高血圧症治療薬の臨床研究事案に関する検討委員会
提 出 資 料

平成25年9月2日

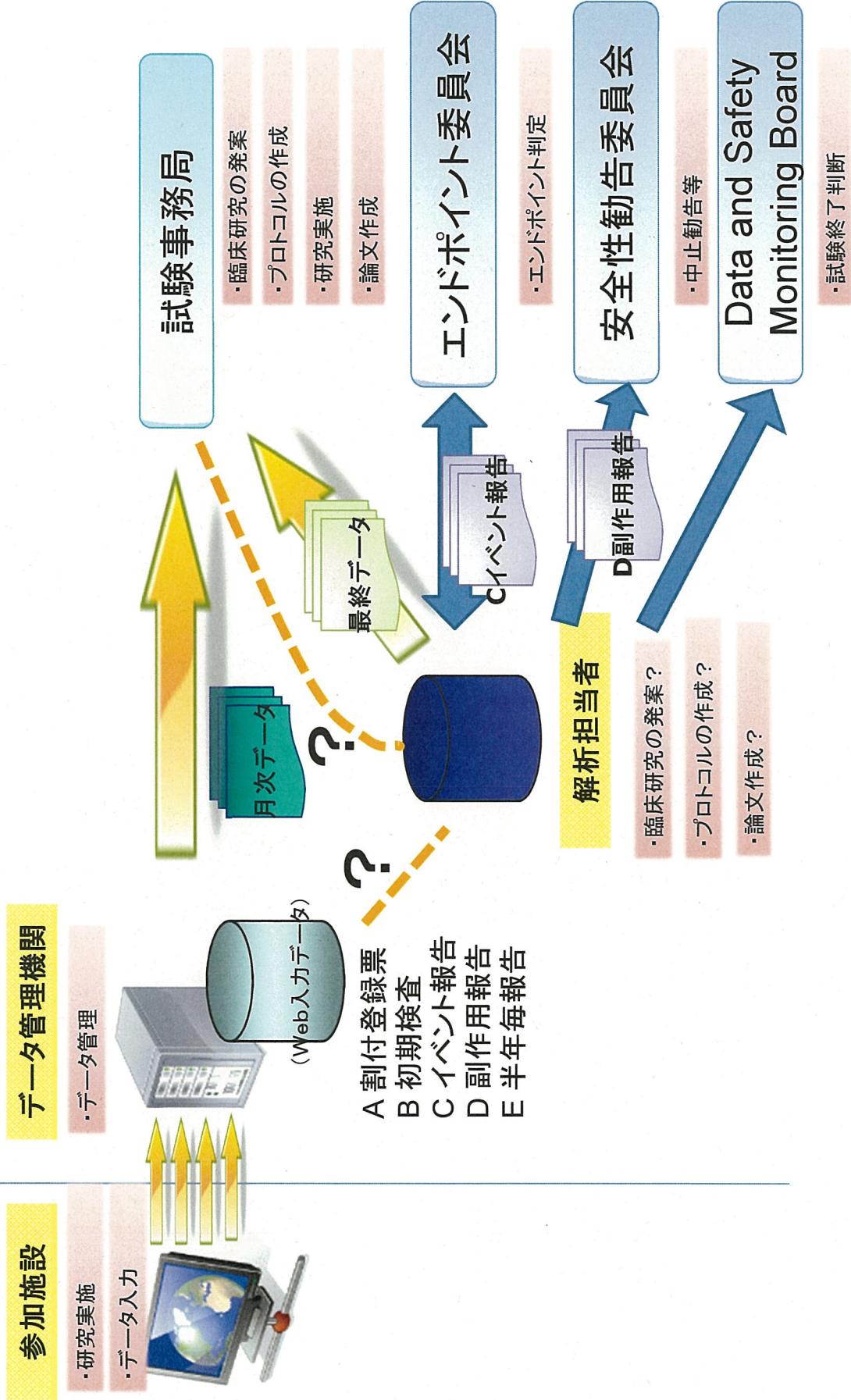
京都府立医科大学

臨床研究のプロセスと担当

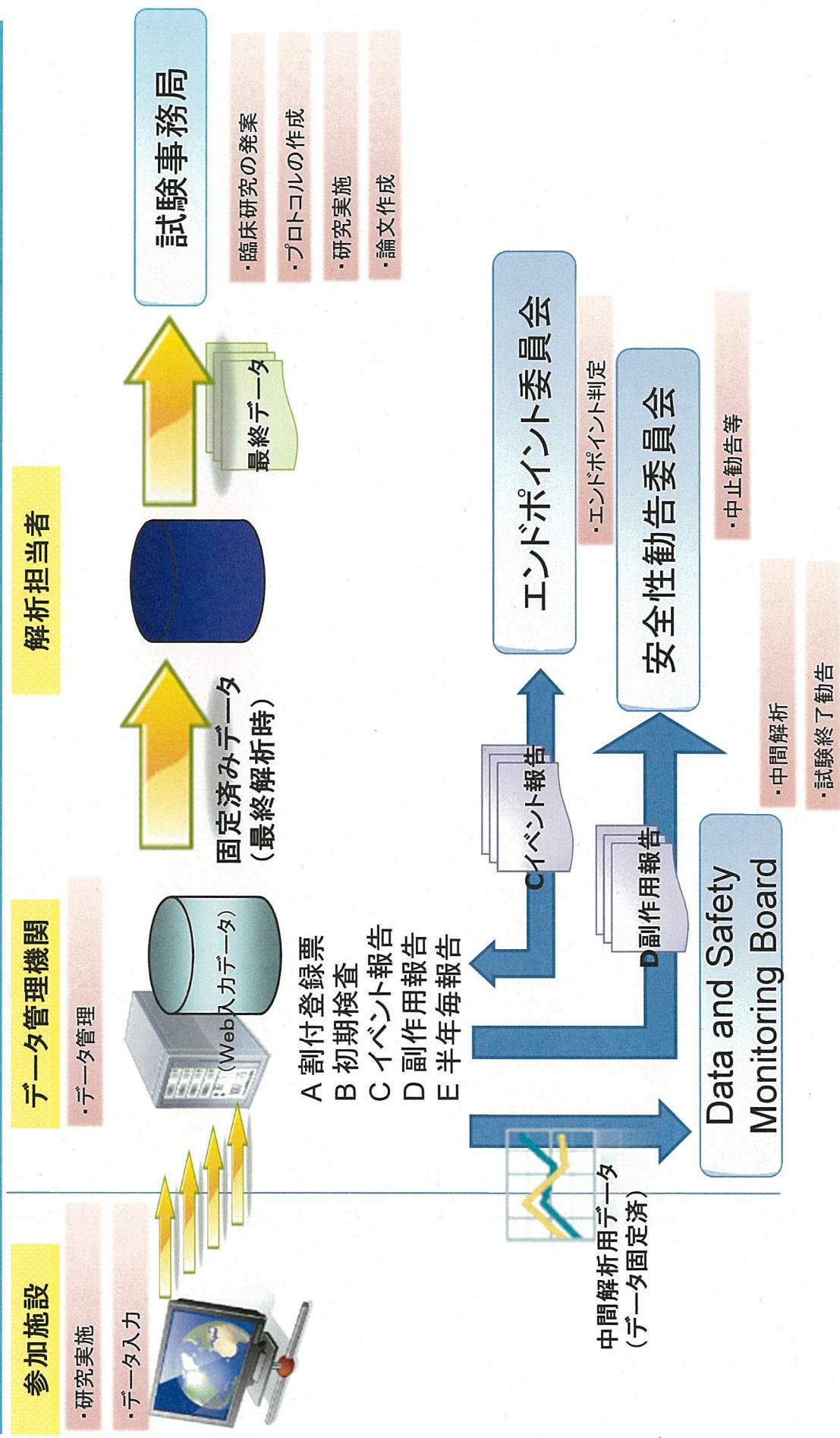
(H25.9.2 京都府立医大)

	臨床研究の発案	プロトコル作成	研究実施	データ整理	論文作成
K H S の P ロ セ ス	○	○	○	○	○
		○	○	○	○
			○	○	○
				○	(データ入力)
				○	
				○	
解析担当者	△	△	○	○	△
エンドポイント委員会				○	(エンドポイント判定)
安全性勧告委員会				○	(中止勧告等)
DSMB委員会				○	(試験終了勧告)
一般的 的な P ロ セ ス	○	○	○	○	
教室代表者	○	○	○	○	
研究員		○	○	○	
参加施設			○	○	(データ入力)
データ管理機関				○	
解析担当者				○	(解析)
エンドポイント委員会				○	(エンドポイント判定)
安全性勧告委員会				○	(中止勧告等)
DSMB委員会				○	(中間解析・試験終了勧告)

KHSのプロセス



現在の臨床試験におけるモデル例



「Kyoto Heart Study」臨床研究に係る当時の問題点と再発防止策

平成 25 年 9 月 2 日
京都府立医科大学

1 これまでに判明した当時の問題点

(1) データ管理ならびに解析上の問題

本臨床研究には、研究の企画段階から実施、運営、統計解析に至るまで、臨床研究の対象であった医薬品を製造販売している製薬企業の従業員が深く関わっていたことが判明した。日本の医学界において利益相反に関する認識がまだ十分にはなかった 2003 年当時の時代状況をたとえ斟酌したとしても、本来ならば決してあってはならない形態での臨床研究が実施されていたことは極めて遺憾であり、このような臨床研究を実施した企業ならびにこの臨床研究に関与したすべての大学研究者の責任は極めて大きいと考える。

また、論文発表時点である 2008 年には日本においてもすでに利益相反の適切なマネージメントが求められるようになっていたが、それにも関わらず、利益相反に関する正確な記載がなされないまま論文が提出され受理されていた。利益相反に関する適切な認識を欠いていた論文著者の責任は免れ得ない。

しかも本臨床研究の進捗過程で発生した文書や生データなど種々の記録が完全な形では臨床研究運営事務局に保管されておらず、研究の品質管理のトレースができない状況であった。臨床研究に限らず一般に科学的研究の実施にあたって、生データやディスカッションの記録等を適切に保管することは極めて重要なことであり、通常は研究室でそれら資料はすべて長期間にわたり保管される。今回の調査で判明した、記録等の保管に不備がみられたことに関しては、一義的に本臨床研究事務局を担っていた研究者の責任が問われるべきである。

上記に提示した事実はすべて、本臨床研究の運営にあたった研究者が、臨床研究のあり方に関する適切かつ科学的な認識を欠如したまま、当該研究を企画しその運営に携わっていたことに起因すると考える。一方、本学ではこれまで、臨床研究に関する教育機会を適切かつ十分に提供できていなかつたことに鑑みて、その反省のうえに今後の教育カリキュラムを検討すべきであると認識している。

他方、厚生労働省策定の「臨床研究に関する倫理指針」においては、記録の保存、モニタリング実施や監査等、臨床研究の品質を適正に担保する仕組みが求められていない。今回の事案を踏まえて今後は、「治験以外の臨床研究」も、薬事法に基づき医薬品等の承認申請を目的に行う「治験」に準じて、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (GCP: Good Clinical Practice 省令)」に準拠した形で実施することも議論されてよいのではなかろうか。但し、このような臨

床研究を遂行するためには、多額の研究費用を担保する必要があることも忘れてはならない。ともあれ臨床研究において、少なくともデータ管理も含めた研究プロセスの透明性を担保する仕組みを構築することは必須と考える。

(2) 医学倫理審査上の問題

日本において初めて「臨床研究に関する倫理指針」が制定されたのは 2003 年 7 月であった。本学においては 2003 年当時、人を対象とする医学研究課題に対しすべて委員会における倫理審査を実施しており、本臨床研究に関しても審査がなされたが、当時は審査にプロトコル添付が必須とされておらず、また議事録作成も義務付けられていなかった。そのため、審査の際に委員会として当該臨床研究の全体像を十分正確には把握できていなかったと推測される。なお、議事録が作成されていなかったため審議内容の詳細を確認することはできなかった。

その後、本学の医学倫理審査システムは改訂を重ね、現在では、厚生労働省が「臨床研究に関する倫理指針」において定めている倫理審査委員会の構成要件や審査手続きを満たしている。審査手順書に則り審査には詳細なプロトコルの提出が必須であり、委員会の審議内容は議事録として保管されている。したがって今日では、本学医学倫理審査委員会における審査の質は適正に担保されていると言える。さらに現在は、臨床研究の申請にあたって、当該研究に参画する研究者全員に、関係企業との利益相反に関する自己申告書の提出を義務付けており、提出された自己申告書は、臨床研究利益相反委員会で審査を行ったのちに倫理審査を進めるというシステムを運用しているので、臨床研究に関連する利益相反のマネジメントは適切になされていると言える。

(3) 資金管理上の問題

本臨床研究は当該製薬企業からの奨学寄附金を活用した研究として運営されていた。法人化以前の経理に関しては、医学振興会への寄付金が当該教室に配分され、一定の執行ルールのもとに支出されたのち、最終報告を医学振興会に提出することによって寄附金の経理が完了する形となっていた。当時はこのような形態で経理が執行されていたため、透明性という観点からの懸念が存在した。なお、2009 年に本学が法人化されて以降は、奨学寄附金はすべて大学経理課にて執行管理される形となっており、透明性は担保されている。なお、奨学寄附金は用途を限定しない寄附金として認められたものであり、被寄付者である研究者が、定められた経理執行ルールに則って使用さえすれば何ら問題はない。

一方、大規模臨床研究は、データ管理システムの構築・運用ならびにデータ解析、さらに運営のために、数億円に及ぶ莫大な経費を必要とすることから、その資金をどこから獲得するかに関しては議論が必要である。製薬企業からの奨学寄

付金を臨床研究に用いるという形態ではなく、当該企業との契約を締結して透明性の担保された形で経理を執行できる体制にすることや、大型公的資金を活用した国レベルでの臨床研究体制を構築することなどが現在、議論の俎上に上がっており、今後、厚生労働省や日本医学会などを中心に検討をお願いしたい。

(4) 教育の問題

本研究に参画した研究者には、臨床研究自体ならびにその実施・データ管理等に関する正確な知識を欠如していたことが今回の調査によって判明した。このことはとりもなおさず、臨床研究全般やその基礎をなす生物統計に関する教育機会が、これまで本学において必ずしも十分には提供されていなかったことを示唆している。

臨床研究のデザインはどのように組み立てるべきか、また用いられるべき適切な統計解析手法は何か、またプロトコルを実施する上ではどのような点に留意すべきか等、臨床研究に係る諸課題を十分かつ正確に理解した上で、研究者は臨床研究に携わることが求められる。学部から大学院に至るまでの学生時代はもちろんのこと、臨床研究に参画しようとする医師・研究者すべてに対しても、臨床研究に関する適切かつ十分な教育の機会を本学として提供することが不可欠と考えられる。

2 再発防止策（骨子案）

(1) 研究活動の改革に関する検討委員会の設置

外部有識者を中心とした、「研究活動の改革に関する検討委員会」を設置し、本学における研究活動のあり方について客観的かつ公正な観点から審議を求め、再発防止策を含む提言を受ける。

(2) 研究開発・品質管理統合センター（仮称）の創設

臨床研究の科学性・倫理性をさらに担保する組織として研究開発・品質管理統合センター（仮称）を創設する。

- ①国際準拠の臨床研究を立案・計画・審査・実施を支援する人材の充実
- ②モニタリング監査の実施
- ③臨床統計解析面での体制強化や人材育成など図るため、生物統計家の配置
(データマネジメント部門の創設)
- ④利益相反の管理

(3) 行動規範の策定と研究倫理教育の強化

研究者の行動規範を策定するとともに、研究倫理教育の充実強化を図る。

- ①行動規範の策定と周知徹底
- ②大学院生や研究者への e-learning 受講の義務化
- ③学部学生のカリキュラムにおける研究倫理教育の必修化
- ④研究倫理に関する研修会の定期的な開催と受講の義務化

(4) 教育カリキュラムの更なる充実

- ①来年度からの学部カリキュラム再編に伴う、臨床統計学教育の充実
- ②大学院における臨床統計学教育の充実

(5) 利益相反の公表

製薬企業に係る、本学各教室における寄付金等の受入状況や教員・研究者における講演料等の受取状況について、本学ホームページ上で公開する。