アカデミア臨床研究環境のこれまで

～臨床研究法施行の背景～

寛 康 正^{1,2)} 永 井 洋 士¹⁾
長 谷 川 巧 実²⁾ 明 石 昌 也²⁾

要旨：わが国における臨床研究環境は近年著しく変化している。なかでも 2018 年 4 月 1 日に臨床研究法が施行されたことは大きな転換点といえる。その背景として 2013 年から 2014 年にかけて、デジオバン事件を代表とする臨床研究に関する不適切な事案が複数生じたことが挙げられる。それらの臨床研究では、複数の大学機関が関連していたデータ操作・不透明な奨学寄附金を通じた研究者と製薬企業との関係性が大きくクローズアップされ、社会問題化した。これらの研究不正に鑑みて、厚労省は、臨床研究の信頼の回復のためには法規制が必要との結論に達し、倫理指針の改定・厳格化を経て臨床研究法施行の運びとなった。

臨床研究に関わる全てのものにとって本法の要請を理解し、適切に対応することが求められている一方で、本法を理解するための文書類の多さや手続きの煩雑さなど、研究者の負担が大きく増えたことから、臨床試験の停滞や委縮を招いている。

本法の大きな特徴として、研究責任医師に臨床研究の責任が集約されたこと、研究者は厚労省が認定した認定臨床研究審査委員会を通して試験計画を厚労省に届けること、利益相反の流れが詳細に定められたことなどが挙げられる。

本報告では臨床研究倫理における臨床研究法成立までの臨床研究環境の変化について述べたうえで、臨床研究法について概説する。

キーワード：デジオバン事件、臨床研究法、認定臨床研究審査委員会

この数年、日本で臨床研究を行う医師・歯科医師にとって、臨床研究を行う環境は著しく変化している。2015 年の人を対象とする医学系研究倫理指針¹⁾、2018 年の臨床研究法²⁾、次世代医療基盤法³⁾の施行、2019 年の ICH-GCP E6⁴⁾の改定、2021 年の人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針⁵⁾の施行など、ほぼ毎年のように規制要件の改定が行われている（表 1）。中でもアカデミアにおける臨床研究は指針のみの対応で行ってきたところ、臨床研究法の制定はアカデミアの研究にとって大きな影響を与えた。本稿では臨床研究法の制定に至った経緯とそれに関連した臨床研究法の要点に関して概説する。

1865 年、フランスの生理学者 Claud Bernard は「実験医学序説」の中で、単に病気の経過や結末を観察するだけに基づく医学ではなく、科学と同様に、病気という自然現象を調節ないし変更して治すことを目指す実験医学の重要性を唱えた⁶⁾。同一原因に対して同一結果を想定する考え方であるデテルミニズム（決定論的思考）の重要性は観察医学から実験医学への大きな転換点であった。

また 1935 年には、イギリスの統計学者 Ronald Aylmer Fisher が「実験計画法」の中で実験計画から介入（肥料）の効果を、有意差検定を用いて数理的に評価する推測統計学を確立した⁷⁾。局所管理によって系統誤差を可能な限り減少させ、ランダム化によって系統誤差を偶然誤差に転化し反復によってその誤差を精確に確定すれば妥当な有意差検定が行えるという論理であり、医学分野においても臨床試験方法論の礎となっている（Fisher の 3 原則）。

しかし世界では医学に科学性を求め過ぎた過程で、1940 年代にナチス・ドイツの捕虜実験やプルトニウム人体注射実験など非倫理的な人体実験が行われてしまった。

こういった事件への反省から、被験者保護を目的として、研究倫理に関する指針が策定されてきた。1947 年のナチス・ドイツによる人体実験に対するニュルンベルク継続裁判におけるニュルンベルク綱領では被験者同意の必要性が強調され 1964 年に世界医師会がヘルシンキ宣言を提唱し、現在まで改訂を重ねている⁸⁾。

それ以後も欧米では、CIOMS 国際倫理指針、ICH-GCP（1996 年日米 EU 医薬品規制調和国際会議による臨床試験の実施基準に関する指針）など、生物医学における国際的ガイドラインが制定されていった⁹⁾。また米国ではタスキギー梅毒研究やウイローブルック肝炎研究などの研究不正の反省に基づき、1974 年に National Research Act が制

¹⁾ 神戸大学医学部附属病院臨床研究推進センター
（主任：永井洋士教授）

²⁾ 神戸大学大学院医学研究科外科系講座口腔外科学分野
（主任：明石昌也教授）

〔受付：2021 年 10 月 11 日，受理：2021 年 11 月 10 日〕

表 1 わが国の臨床研究環境の変化

1996 年	ICH-GCP (臨床試験実施の国際基準) の合意
2002 年	医師主導治験トラックの開口 (薬事法改正)
2003 年	臨床研究倫理指針
2006 年	先進医療制度, ヒト幹細胞研究指針
2008 年	高度医療評価制度 (現在の先進医療 B)
2014 年	再生医療新法
2015 年	日本医療研究開発機構, 医学系研究倫理指針
2018 年	臨床研究法, 次世代医療基盤法
2019 年	ICH-GCP 改正
2021 年	生命科学・医学系研究倫理指針

定され, これに基づき生物医学および行動学研究の対象者保護のための国家委員会が設置され, 会議とその後の検討成果はベルモントレポートにまとめられた¹⁰⁾。事実上, 全ての臨床試験が国の管理下に置かれ被験者保護に留意しながら国民に還元される制度が出来上がっていった (表 2)。

一方で日本においても陸軍 731 部隊人体実験など非人道的な人体実験が繰り返された歴史があっても研究倫理が広く議論されることはなかった¹¹⁾。1990 年代によく ICH-GCP を受けて薬事法が改正され現行の GCP 省令が 1997 年に施行された。しかし GCP の適用は企業が実施する臨床試験のみに限定されており, アカデミアにおける規制は 2003 年の臨床研究に関する倫理指針が施行されるまで野放しになっていた (表 3)。

しかしその指針においても被験者保護ばかりが強調され, ICH-GCP で謳われたデータの信頼性確保については規制のないままとなっていた。

その結果, 信頼性が担保されない臨床試験が蔓延しディオバン事件を代表とする不適正事案が次々と露呈し, 日本の臨床研究における国際的な信頼を大きく失うこととなった¹²⁾ (表 3)。

ディオバン事件は国内の有名複数大学で行われたディオバンの臨床研究において, ディオバンの販売元であるノバルティスファーマの当時の社員が大阪市立大学の非常勤講師の肩書で, web 収集データセットでは有意差がないにも関わらず, KYOTO HEART Study のサブ解析用データセットでディオバン群のイベントを消去し対照群のイベントを追加することでディオバンに有利な論文結果を捏造した事件である。この論文結果を宣伝材料に同業の製造販売会社は, 莫大な利益をあげたのである¹³⁾。その後の裁判ではデータの改ざんを認定するも, それを処罰する法律がないので法では裁けないということで, 最終的に 2021 年 6 月 29 日の最高裁でも無罪が確定した。

こうして失われたアカデミア臨床試験の信用回復のため, 厚生労働省は再発防止のためには法整備しかないということで臨床研究法が 2018 年 4 月より施行された²⁾。欧米に遅れること数十年, 日本でもようやくアカデミアにおける臨床試験についても信頼性確保が求められるようになった。

こういった背景で制定された臨床研究法にはディオバン事件などの不適正事案の反省から, 全てとはいわずとも一定の範囲の臨床研究は法規制の下に行い, 倫理審査委員会の強化と企業からの資金を明確にし, 利益相反管理を行う必要があるとされた。

以下に 2015 年までの医学指針と臨床研究法の異なる 8 のポイントについて概説する。

まず 1 つめに, 臨床研究法で“一定の”範囲とされたのは未承認・適用外もしくは既承認でも製薬会社等からの資金提供のあるもののみとされた。既承認で企業資金のないものは法の努力義務あるいは倫理指針の範疇とされ, 手術や手技, 観察研究などは引き続き倫理指針での対応となった。

2 つめに, 認定臨床研究審査委員会という厚生労働省認定の委員会で, 審査料は有料だが一つの認定臨床研究審査委員会で全施設分を一括審査されたこと。今までのようにどの病院にもあった内部の委員会ではなく, 有料だが一括審査で簡便になった一方, 臨床研究に関する専門的な知識経験を有する者により構成され, 科学性や倫理性に関して厳密な審査を受ける必要がある。

3 つめに, 研究責任医師の責務の範囲が拡大したことがあげられる。従来の倫理指針では実施医療機関の長が責務を負っていた部分の多くが, 研究責任医師の責務となり, 罰則などの法的責任の主体も研究責任医師にかかるようになった。

4 つめに, 実施計画の審査と公開がある。研究の内容が厳格に審査されること, 承認後に地方厚生局に提出する必要があること。それを jRCT という臨床試験登録システムを通じて実施計画の届出を行行情報公開するという特徴であること。

5 つめに, 各施設の実施許可を各施設の管理者が行う点がある。特定臨床研究で多施設研究を行う場合, 一括審査である認定臨床研究審査委員会ですでに倫理的および科学的観点における研究の妥当性の判断が行われたものに対して, 各施設の管理者は実施体制を備えているかなどの観点から承認の検討を行うこと。施設により管理者の許可の方法の状況は大きく異なっており今後の課題といえる。

6 つめに利益相反管理があげられる。これは臨床研究法の成立の契機となったポイントであり法律や施行規則などでも詳細に定められることとなった。研究者が利益相反の管理基準を定め, 管理計画を作成する。様式 A から E の 5 つの様式からなり, 様式 A は利益相反管理基準, 様式 B は関係企業抽出と管理計画のため, 関係企業等報告書, 様

表 2 人体実験と臨床試験規制

	米国	欧州
1940 年代	<u>ニュルンベルク綱領 (1947)</u>	<u>ナチスドイツ捕虜人体実験</u>
1960 年代	<u>Kefauver-Harris 医薬品改正法 (1962)</u> <u>ヘルシンキ宣言 (1964)</u>	<u>サリドマイド事件 (1961)</u> <u>EC 医薬品規制指令 (1965)</u>
1970 年代	<u>タスキギー梅毒研究問題 (1972)</u> 国家研究法 (1974) ベルモント・レポート (1979)	<u>EC 臨床試験指令 (1975)</u>
1980 年代	<u>コモンルール (45CFR46) (1981)</u>	
1990 年代	<u>ICH-GCP (1996)</u> ゲルシンガー事件 (1999)	
2000 年代		EU 臨床試験令 (2001)
2010 年代	コモンルール改正 (2017)	EU 臨床試験規則 (2014)

表 3 臨床研究不適正事案にかかる主な報道

2013 ~ 2015 年

	概要
ディオバン事案	ノバルティス社の高血圧症治療薬ディオバンに係る臨床研究において、データ操作等があり、試験結果の信頼性や研究者の利益相反行為等の観点から社会問題化 (2013 年夏)。(東京慈恵会医科大学, 京都府立医科大学, 滋賀医科大学, 千葉大学, 名古屋大学が関連) ⇒ 2014 年 1 月, ノバルティス社を薬事法の誇大広告禁止規定違反の疑いで刑事告発。
タシグナ事案 (SIGN 試験)	ノバルティス社の白血病治療薬タシグナに係る臨床試験において、全ての患者データがノバルティス社に渡っていたことなど、実質的にノバルティス社が深く関与していたことが明らかになった。 ⇒ 2015 年 2 月, 薬機法の副作用報告義務違反についてノバルティス社に対し業務改善命令。
CASE-J 事案	武田薬品工業の高血圧症治療薬プロプレスについて、既存の高血圧治療薬との比較で、心血管系疾患の発生に統計学的に有意差がないのに、一定期間経過後には差があるかのような誤解を招きかねない広告があったことが発覚 (2014 年 2 月)。 ⇒ 2015 年 6 月, 薬機法の誇大広告禁止規定に違反するとして武田薬品工業に対し業務改善命令。
J-ADNI 事案	アルツハイマー病における、アミロイド PET を中心としたバイオマーカーの確立を目的とした臨床研究において、データ改ざん等の不正があるのではないかと報道があった (2014 年 1 月)。 ⇒ 2014 年 12 月, 「データ改ざん等の不正はなかったが、研究の指揮管理体制の不備があった」とする報告書を第三者委員会が公表。

式 C は研究者利益相反自己申告書であり、所属機関へ提出された個々の様式 C を 1 つにまとめた様式 D の利益相反状況確認書という報告書を作成、様式 E の利益相反管理計画を作成し研究全体にかかわる企業などの関与と研究者の自己申告状況を鑑みて自身の研究における COI を管理する計画を作成する必要がある。認定臨床研究審査委員会には様式 A と E を提出し意見を聴かなければならない。

7 つめに疾病等という新しい用語の存在がある。臨床研究との因果関係が否定できない有害事象を臨床研究法では

疾病等と定義された。研究責任医師は認定臨床研究審査委員会への報告義務があり中でも、未承認・適応外なのか既知未知の違い、疾病などの重篤度に応じてそれぞれ報告期限があり、未承認適応外の未知・重篤に関してのみ厚生労働大臣への報告義務を伴うこと。

8 つめに不適合の管理がある。不適合とは臨床研究法や研究計画書に適合していない状態を指し、特に同意取得や選択除外基準や中止基準や併用禁止療法の不遵守などは重大な不適合とされ、認定臨床研究審査委員会の意見を仰ぐ

必要があり委員会の管理体制が強化されている。

なお、指針でも臨床研究法でも、モニタリングの義務化や必要に応じて監査への対応、適用外における臨床研究保険への加入などへの対応は必要であり、研究者への負担は多く、臨床研究法には多くの課題も存在し今後の制度の見直しも必要とされる。

ま と め

臨床研究法制定への背景と臨床研究法と指針との違いについて8つのポイントで概説した。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) 文部科学省, 厚生労働省: 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年 12 月 22 日). http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1443_01.pdf
- 2) 厚生労働省: 臨床研究法の施行期日を定める政令 (平成 30 年 4 月 1 日). <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000195389.pdf>
- 3) 内閣府・文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省: 医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律施行規則 (令和元年 9 月 14 日). <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=430M60000582001>
- 4) Integrated Addendum to ICH E6 (R1): Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2) current Step4 version dated 9 Nov 2016. 5. 1
- 5) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省: 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (令和 3 年 3 月 23 日). http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n2262_01.pdf
- 6) クロードベルナル著, 三浦岱栄訳: 実験医学序説, 東京創元社, 1961.
- 7) R.A. フィッシャー著, 遠藤健児, 鍋谷清治共訳: 実験計画法, 森北出版, 1971.
- 8) WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 日本医師会訳: ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫理的原則. <https://www.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>
- 9) 光石忠敬訳: 被験者に対する生物医学研究についての国際的倫理指針. 臨床評価 22: 261-297, 1994. [原本: CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. 1993.]
- 10) The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research, 1978.
- 11) 常石敬一: 七三一部隊生物兵器犯罪の真実, 講談社現代新書, 1995.
- 12) 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 (報告書) (平成 26 年 4 月 11 日). <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000043833.pdf>
- 13) 桑島 巖: 赤い罌: デイオバン臨床研究不正事件, 日本医事新法社, 2016.

History of academia clinical trial regulation: the background on the clinical trials act

Yasumasa Kakei^{1, 2)}, Yoji Nagai¹⁾,
Takumi Hasegawa²⁾ and Masaya Akashi²⁾

¹⁾ Clinical and Translational Research Center, Kobe University Hospital
(Chief: Prof. Yoji Nagai)

²⁾ Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Kobe Graduate School of Medicine
(Chief: Prof. Masaya Akashi)

Abstract

The clinical research environment in Japan has changed significantly in recent years. In particular, the enforcement of the Clinical Trials Act on April 1, 2018 is considered a major turning point. One of the reasons for this change is that several inappropriate clinical research cases, such as the Diovan affairs, occurred between 2013 and 2014. In those cases, the relationship between researchers and pharmaceutical companies, involving data manipulation, opaque scholarship endowments and several university institutions, attracted attention and became a social issue. In light of these research irregularities, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) concluded that laws and regulations were necessary to restore trust in clinical research, and after revising and tightening the ethical guidelines, the Clinical Trials Act came into effect.

While all those involved in clinical research must understand the requirements of this law and respond appropriately, the burden on researchers has increased significantly due to the large number of documents and complexity of this law, leading to the stagnation and delegitimization of clinical trials. The major features of this law are that: the responsibility for clinical research has been consolidated in the hands of the principal investigator, researchers must submit their study plans to the MHLW through the Certified Review Board approved by the MHLW, and the flow of conflicts of interest has been defined in detail.

This report describes the history of changes in clinical trial regulations in the clinical research environment up to the passage of the Clinical Trials Act in clinical research ethics, and outlines the Clinical Trials Act.

Key words : Diovan affairs, the clinical trials act, the certified review board

Requests for reprints to: Dr. Kakei Y., Clinical and Translational Research Center, Kobe University Hospital, 7-5-2, Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo 650-0017, Japan