

論文の内容の要旨

論文題目 循環器病領域の大規模臨床試験における
ファンドに関する研究

氏 名 澤田 弘

【背景と目的】

日本における生活習慣病の患者数は、高血圧が4300万人、高脂血症が4220万人、糖尿病が2210万人と推定される。厚生労働省によると、「循環器系の疾患」及び「内分泌、栄養及び代謝疾患」の治療に要した医療費（平成23年度）は、合計7.8兆円であり、医療経済に対するインパクトは非常に大きいものとなっている。この医療費を最小限に抑えるためには、循環器及び内分泌・代謝領域の疾患に起因する脳卒中、心筋梗塞などの致死的な脳・心血管イベントの発現リスクを低減するための適切な治療が重要となる。

医療現場で医師が患者に対する最善の治療法を選択するためには、科学的エビデンスを収集し、そのエビデンスに基づいて治療ガイドラインなどの形で医療現場に情報を提供することが不可欠であり、これらのエビデンスは、臨床試験における有効性・安全性評価から得られる場合が多い。特に、生活習慣病に関連する循環器及び内分泌・代謝領域の医薬品・医療機器の有効性・安全性評価においては、臨床開発の治験で代替エンドポイント（血圧値、血糖値など）を用いて比較的小規模の試験で評価し、製造販売後に真のエンドポイント（死亡率、脳・心血管イベントの発現など）を用いて大規模な試験を実施することが多いため、製造販売後に実施される試験の質にエビデンスの質が大きく依存する。すなわち、特に循環器及び内分泌・代謝領域において、より質の高いエビデンスに基づいて、より適切な治療の選択を可能することは、国民の健康維持にとって大きなプラスとなるだけでなく、医療経済の側面からもより効率的な資源配分につながる。

一方、真のエンドポイントを評価するための臨床試験は、目標被験者数が多く、試験期間が長期にわたることが多いため、試験の実施にあたっては多額の研究費が必要であり、そのための資金調達、臨床試験実施にあたっての「スポンサー」の責務の一つになっている。ここで、「スポンサー」とは、ICH-GCPの定義に従い、「臨床試験を企画し、実施し、ないし (and/or) 資金調達する、個人もしくは組織」とする。

そこで、日本での循環器及び内分泌・代謝領域の大規模臨床試験へのファンディングに関連した問題点を分析し、将来的なガイドラインの策定や法的整備を含めた今後のアクション・プランの検討・策定に資することを目的として本研究を実施した。

【方法】

1. 海外での循環器及び内分泌・代謝領域の大規模臨床試験実施に関する現状調査

臨床試験登録サイトである clinicaltrials.gov を参照し、2013年10月10日現在で登録されていた全153,965試験を対象に、循環器及び内分泌・代謝領域の大規模臨床試験を抽出した。本研究では「循環器及び内分泌・代謝領域の大規模臨床試験」を、心・脳血管イベント又は死亡（複合エンドポイントを含む）を主要評価項目として行われた被験者数が300名以上の臨床試験と定義した。これらの試験について、「試験結果から仮説が証明されたか否か」を目的変数とし、試験計画に関する以下の11の要素を説明変数の候補として、これらが目的変数を説明しうるかどうかをロジスティック回帰分析により統計学的に評価した。

説明変数の候補

1. 結果が clinicaltrials.gov 上で公開されているか
2. 政府・規制当局等の公的機関がスポンサーに含まれるか
3. 製薬企業がスポンサーに含まれるか
4. 大学等の研究機関がスポンサーに含まれるか
5. 開発相（治験か第IV相製造販売後臨床試験か）
6. 被験者数の対数
7. 政府・規制当局等の公的機関が資金提供組織に含まれるか
8. 製薬企業が資金提供組織に含まれるか
9. 財団が資金提供組織に含まれるか
10. 試験開始時期が FDAAA Step1 の前か後か
11. 試験開始時期が FDAAA による臨床試験登録義務化の前か後か

2. 循環器及び内分泌・代謝領域の大規模臨床試験の実施責任組織に対するアンケート調査

2009年7月25日までの、日本における循環器及び内分泌・代謝領域の大規模臨床試験の実施状況を調査し、臨床試験のリストを作成した。そのリストの試験について、「スポンサー」にアンケートを送付し、その回答を集計した。

アンケートの結果に基づき、臨床試験に要する費用を臨床試験の費用を予測するモデルの構築を試みた。モデル構築にあたっては、臨床試験の費用の対数を従属変数とし、試験計画に関する8つの要素を説明変数の候補として、重回帰分析を行った。

$$\log(\text{臨床試験費用}) = C_i + \sum \beta_{e,i} \cdot X_i$$

C_i : 定数項

$\beta_{e,i}$: 各説明変数に対する偏回帰係数

X_i : i 番目の説明変数

N : 説明変数の個数

説明変数の候補

1. 被験者数の対数
2. 試験実施期間の対数
3. 試験デザインがランダム化並行群間比較試験かオープン試験か
4. 実薬・実治療対照群の設置の有無
5. 私的機関によるモニタリング又はデータマネジメント実施の有無
6. 有効性又は安全性の第三者判定委員会の設置の有無
7. 生物統計家の関与の有無
8. 試験開始時期（2009年4月の臨床研究の倫理指針施行前か施行後か）

【結果と考察】

1. 海外での循環器及び内分泌・代謝領域の大規模臨床試験実施に関する現状調査

解析対象となった 268 試験について、説明変数をステップワイズ法で選択したところ、「製薬企業が資金提供組織に含まれるか」及び「政府・規制当局等の公的機関がスポンサーに含まれるか」の 2 つの説明変数が選択された。これらの説明変数を用いたロジスティック回帰分析の結果、以下のことが示唆された。

- ・ 製薬企業が資金提供組織に含まれることは、試験結果から仮説が証明される確率、すなわち試験のスポンサーにとってポジティブな結果が得られる確率を有意に高める因子である
- ・ 政府・規制当局等の公的機関がスポンサーに含まれることは、試験のスポンサーにとってポジティブな結果が得られる確率を有意に低くする因子である

2. 循環器及び内分泌・代謝領域の大規模臨床試験の実施責任組織に対するアンケート調査

「循環器及び内分泌・代謝領域の大規模臨床試験」の基準（心・脳血管イベント又は死亡を主要評価項目として行われた被験者数が 300 名以上の臨床試験）には、152 試験が合致した。これらのうち、スポンサーの連絡先を特定できた計 119 試験について 2007 年 8 月及び 2009 年 7 月にアンケートを送付した。2009 年 8 月までに合計 63 試験からアンケートの回答を回収し、回収率は 52.9%であった。

各臨床試験のための資金を、「スポンサー」に提供している直接の組織・機関を質問したところ、回答が多かったものは、財団（25 試験、39.7%）、厚生労働省などの公的機関（21 試験、33.3%）、製薬企業などの私的機関（13 試験、20.6%）であった。また、財団から資金を提供されていた 25 試験について、当該財団に対して資金を提供している別の組織を質問したところ、無回答あるいは不明と回答した 9 試験を除く 16 試験すべてが、製薬企業などの私的機関であっ

た。また、各臨床試験で必要とした研究費の総額や、1億～3億円が最も多く（19試験、30.2%）、58.1%（55試験中32試験）が1億円以上の研究費を必要としていた。資金提供組織と研究費の関連をみたところ、3億円を超える試験で、公的機関からの資金のみによるものはまったく存在しなかった。また、研究費の内訳（人件費、謝金、システム費用、旅費、消耗品費用、外部委託費用の6分類）を質問したところ、55%の試験でスポンサーが試験費用の内訳を把握しておらず、回答が得られなかった。

さらに、各臨床試験のための資金を「スポンサー」に提供している直接の組織・機関が財団又は私的機関であった場合に、人や設備など、資金以外のリソース提供の状況を質問したところ、51%の試験でスポンサーが人や設備など、資金以外のリソース提供を受けたと回答した。

アンケート調査の回答に基づき、解析対象となった51試験を対象に、ステップワイズ法を用いて説明変数の組み合わせを選択し、臨床試験の費用の総額を予測するためのモデルに構築すべく、重回帰分析を行った。「私的機関によるモニタリング又はデータマネジメント実施」及び「有効性又は安全性の第三者判定委員会の設置」の2つの説明変数について、p値が0.05未満であり、臨床試験の費用に統計学的に有意な影響があった。

【まとめと今後の課題】

本研究開始までに、臨床試験の結果は資金提供組織の影響を受けること、及び臨床試験費用の調達及び適正な管理ができていないことが試験計画・結果の質を低下させている可能性がわかっていた。

本研究では、製薬企業から資金を提供された試験で、結果から仮説を証明できる確率が高いことが示され、依然として製薬企業による資金提供がある場合に結果が製薬企業に有利になる場合が多いことが示唆された。その一方で、日本の多くの循環器及び内分泌・代謝領域の大規模臨床試験では財団を介して製薬企業から間接的に資金が提供されているなど、試験費用の提供組織が不透明である試験が多い現状が明らかとなった。このことは、日本での循環器及び内分泌・代謝領域の大規模臨床試験の結果、ひいてはそれらの試験から得られたエビデンスに対して影響があり得ることを示している。また、「スポンサー」と「資金提供組織」の区別が十分できていないことがわかった。このような制約はあるが、今後に向けて臨床試験の資金を確実に調達するために、臨床試験の費用を管理する枠組み、より高い精度で予測するシステムを構築を試みた。

本研究実施後、試験費用の提供に関する不透明性、及び試験費用調達及び管理の責務については、ガイドラインが整備され、一部改善された。しかし、すべての大規模臨床試験においてこれらが徹底されるためには、臨床試験の「スポンサー」に対する、予算管理の必要性及び予算管理の手法に関する教育・啓蒙がさらに必要であると考えている。その結果、適切に資金が管理された多くの試験の情報を含めてモデルを改良することで、試験コストを高精度に予測でき、計画的かつ透明性が確保された資金調達を可能にし、その結果、臨床試験の質が向上してよりよい科学的エビデンスが得られるものとする。