

審査の結果の要旨

氏名 澤田 弘

澤田弘は、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について研究した。

日本における「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、心筋梗塞などの致命的な脳・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。

しかし、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に苦慮する場合が多いことがわかっている。また、製薬企業が研究費を提供した場合に、当該製薬企業の製品に有利な結果が出る場合が多い。

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。

第1研究として、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を行った。

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. 国立研究機関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

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「国立研究機関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
- ・ 国立研究機関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

第 2 研究として、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を実施した。

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。

その結果、「循環器及び内分泌・代謝領域の大規模臨床試験」として、152 試験が特定された。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%（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、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。

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

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。

上述の第1研究及び第2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。

本第1研究及び第2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、より高い精度で臨床試験費用を予測するシステムを構築を試みた。

本研究実施後、厚生労働省、文部科学省、学会、製薬企業団体などがガイドライン等を発出し、臨床試験の資金提供に関する環境が改善した。また、ノバルティス社の高血圧症治療薬ディオバンなどに関する臨床試験での研究不正の疑いなどを契機として、さらにガイドラインの改定や新規策定がなされ、2018年には臨床研究法が施行されるなど、臨床試験実施の環境の整備が急速に進んだ。その結果、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、本研究で見出された問題点の一部はすでに改善された。しかし、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り、その上で臨床試験費用を予測するモデルを改良することで、将来的に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期待される。

以上、学位申請者は、2007年～2011年に実施した研究により、海外の事例を参照しながら、日本の大規模臨床試験の実施におけるファンディングに関連した問題点を明らかにし、2011年までに臨床試験の基盤整備に資する提言を示した。本研究終了後の2011年以降、これらの提言の一部はすでにガイドラインや法令の形で整備されている。これら提言に基づきさらなる基盤整備により、日本における臨床試験のファンディングに関する状況が改善し、日本における臨床試験からより質の高い科学的エビデンスが得られ、ひいては将来的な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と期待される。したがって、これらの業績は博士（薬科学）の学位の取得に値するものと評価された。