

●特集／臨床薬理と Translational Research

2. Translational Research を成功させるために —臨床試験の体制整備—

国立がんセンター中央病院通院治療センター治験管理室

藤原 康弘

1. はじめに

Translational research (以下 TR) は、「基礎研究の臨床への最初の導入というパイロットスタディー的臨床研究である」と解釈されがちである。しかし、「TRとは、基礎研究で得られた成果を、臨床研究の各種段階、さらには複数のランダム化比較試験やメタ・アナリシス等を経て、日常診療レベルにまで普及していくプロセスである」という広義の捉え方(Fig. 1)をすべきだと筆者は考える。とくに医学領域では、基礎研究の成果が臨床研究を通じて一般社会へ還元されて、はじめてその基礎研究は成功したといえるのではないかと思う。一方、現在の日本の臨床研究の現状をみた場合、狭義の解釈での TR を振興する体制整備は進みつつあるといえるが、広義の TR を振興させる体制整備は心もとない。本稿では広義の TR 振興策への提言を試みたい。

2. 臨床研究とは

臨床研究と一言でいっても、幅広い研究領域を含むものであることから¹⁾、1995年から1997年にかけて米国国立衛生研究所(NIH)がとりまとめた「臨床研究を巡る報告書(研究費、施設整備、人材育成、品質保証、産(官)学連携策、社会的認知向上策などについて提言)」の中で用いられた臨床研究の用語定義をもって本稿の論を進めてみたい。すなわち、臨床研究(clinical research)を、1) Patient-oriented research (POR; 患者指向型研究)(mechanism of human disease, therapeutic intervention, clinical trials, development of new technologies が主たる研究課題である)、2) Epidemiologic and behavioral studies、3) Outcomes research and health service

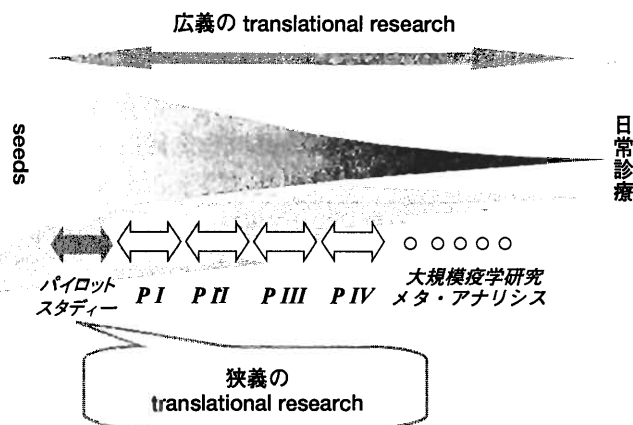


Fig. 1 Translational research とは

2003年3月1日 第1回日本臨床腫瘍学会 シンポジウム4
総括 藤原康弘 「我が国におけるトランスレーショナル・リサーチの現状と展望」より抜粋

research, の3つに大きく分類してとらえるというものである²⁻⁶⁾。なお、ヒト組織を用いた *in vitro* 研究は臨床研究には分類しないとされている。この分類にしたがって日本の現状をみると、ライフサイエンス分野において世界との競争力に日本が最も劣っている領域は、ゲノム解析、蛋白質構造・機能解析といった領域ではなく、臨床試験(clinical trial)の結果集積にもとづき医療を徐々にではあるが確実に進歩させていく POR であると筆者は思っている。

先端医療を巡る研究成果が日常診療レベルへと還元される道筋で、その成功の鍵を最終的に握っているのは、実はランダム化比較試験や大規模疫学研究だと思う。あえて極論すれば、ランダム化比較試験や大規模疫学研究の結果なくして、各種研究の成果を日常診療へ導入することは不可能かもしれない。欧米、とくに米国がライフサイエンス分野で世界のリーダーたりえている背景には、膨大な基礎研究分野への投資に加え

Key words : clinical research, clinical trial, patient-oriented research (POR)

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

Table Translational research を成功させるために必要なインフラストラクチャー

-
- | |
|---|
| <p>(1) ヒト被験者保護：臨床研究の透明性確保と社会への説明責任の完遂</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ IRB におけるプロトコル（臨床試験実施計画書）および患者説明文書の審議の必須化 ・ IRB の組織定員化ならびに資格認定，IRB メンバーの教育 ・ 研究資金提供先と研究者との関係の十分な開示〔conflicts of interest（利益相反）；financial disclosure〕 ・ 有害事象や副作用の国や IRB への報告の義務化 ・ 第三者機関（あるいは同僚医師）による臨床試験進捗状況のモニタリングおよび試験終了後の監査の実施 ・ 健康被害に対する補償制度 <p>(2) 人材育成と施設基盤整備（人材育成は施設整備よりも重要）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 生物統計家，臨床疫学専門家の育成 ・ クリニカルトライアルユニット（生物統計家，リサーチナース，データマネージャー，情報工学専門家，臨床薬理学専門家を定員化，経理・法務・薬事担当事務部門の充実）の設置 ・ 臨床研究の基本と実際に関する教育を医師の卒前・卒後教育において重点的に実施 ・ 臨床研究教育プログラムを振興する公募型・競争的資金の新設 ・ 若手や中堅の医師が患者志向型の臨床研究（とくに臨床試験）を実施できる公募型・競争的資金の新設 <p>(3) 国民皆保険制度下での研究的診療の制度化</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床試験における診療経費を健康保険でカバー（特定療養費制度の拡充？） ・ 未承認薬・医療機器の研究的使用にあたっての条件整備〔日本版 IND (Investigational New Drug Application) の導入〕 |
|---|
-

て、大規模臨床試験や大規模疫学研究を確実に実施できるインフラの整備（いわゆる設備のみならず人的、法的基盤整備まで幅広く）を過去十二分に行ってきた歴史があることを忘れてはならない。一方、日本に目を向けてみると、TR 振興が声高に叫ばれる中、臨床試験に患者が安心して参加でき、研究者・医師（physician-scientist）が安心して臨床試験を実施できるような社会基盤（研究的診療を国民皆保険制度の中でどう実現するかが最も大きな課題）の整備ができておらず、社会資本の投資が狭義の TR ばかりに向けられている現状は憂うべきものがある。臨床研究あるいは TR 先進国の米国でさえも、2000 年 6 月以降、米国科学アカデミー連合医学研究所（Institute of Medicine：IOM）の傘下に CRR（Clinical Research Roundtable）を組織し、各種シンポジウム、ワークショップを開催しつつ政府、企業、アカデミア、NGO 等が一体となって臨床研究推進策を練っている現状⁷⁻⁹⁾を我々も真摯に受け止め、日本における TR 振興策を考えなければならない気がする。

つまり、21 世紀の日本におけるライフサイエンス分野の研究振興にあたって必要なのは、新しい遺伝子や蛋白質機能の発見といった派手な研究成果を創出できるシステム作りのみならず、その成果を開花させる（日常診療レベルに導入できる）臨床試験や疫学研究といった、一見地味な POR、とくに臨床試験を着実に実施できるシステム作りであると筆者は考える。

3. POR 推進に向かってのインフラストラクチャーの整備（Table）

1) ヒト被験者の保護

このシステム作りに当たってまず必要なのは、患者あるいは被験者の権利を守る制度〔新法が必要であろう；米国におけるいわゆる“コモン・ルール”（45CFR46；連邦規則集第 45 編第 46 部）¹⁰⁾も参考になる〕の整備であると筆者は考えている〔現在、臨床研究のうちその倫理性やデータの品質保証について法的な規制がなされているのは、薬事法に基づく承認申請を目的とした臨床試験（「治験」と呼ばれる）だけである。治験以外の臨床試験については、2003 年 7 月に厚生労働大臣告示^{11,12)}として出された「臨床研究に関する倫理指針」が被験者の権利擁護につながると思われるが、根拠法のない告示がどこまで各医療機関や研究者の行動に影響を与えるかは未知である〕。すなわち、① インフォームド・コンセント（文書同意を含む）の徹底、② IRB におけるプロトコルや患者説明文書の審議の必須化、③ 研究資金提供先と研究者との関係の十分な開示〔conflicts of interest（利益相反）、financial disclosure への十分な配慮〕、④ 臨床試験で発生する有害事象・副作用に関する情報の国あるいは IRB 等への報告の義務化（平成 14 年の薬事法改正により、医師等には厚生労働大臣への副作用報告義務が第 77 条の 4 の 2 の 2 において規定された¹³⁾）、⑤ 第三者機関あるいは同僚による臨床試験の

進捗状況のモニタリング(データの品質保証)・監査の義務化、などを法律として規定し、臨床研究の透明性を確保するとともに社会への十分な説明責任を果たすことにより、はじめて臨床研究とくに臨床試験が社会に受容され、その社会的地位が向上するのではないかと思う¹⁴⁻¹⁶⁾。また日本独特の問題ではあるが、治験において「依頼者」あるいは「自ら治験を実施する者」に課せられている補償(無過失責任)の責務に関して、医師主導型治験(平成15年7月末施行の改正薬事法で可能となった)における取扱いの明確化も行政に期待したい。

なお、ここで忘れてならないのは、インフォームド・コンセントやIRBの形骸化を防ぐ手段を、一方であらかじめ講じておく必要のあることである。すなわち、後述するような施設基盤整備・人材育成の中で、たとえばインフォームド・コンセントを実施しやすいように医療機関内に専用のスペースを確保したり、またIRB運用の財政的な裏付け、IRBのメンバーの定員化、資格認定・教育システム構築などにも十分な配慮をしておかなければ、「仏作って魂入れず」の状況に陥るように思う¹⁷⁾。

2) 人材育成と施設基盤

次に、臨床研究実施のために必要な施設基盤の内容と人材育成のあり方についての提言を述べる。現在、大学には臨床試験のプロトコル作成において重要な役割を果たす生物統計家を養成する講座や、臨床研究結果の批判的吟味の手法を研究したり、敷衍化する役割をもつ臨床疫学の専門家を養成する講座を有しているところは数えるほどしかない。この現状は、ライフサイエンス分野の国際競争力獲得に向けて解決すべき課題のうちの大きなものである。

また、いくつかの大学で臨床試験部あるいは先端医療センター等を銘打った施設整備が、また大規模病院では治験管理室の立ち上げが広範になされつつあるが、「治験」あるいは「先端医療」の領域に限ったものではなく、広く臨床研究、研究者主導の臨床試験全般の質向上をこれら組織(クリニカルトライアルユニットあるいはクリニカルリサーチセンターとでも呼称すればよい)は担うべき体制にすべきであると著者は考えている。国立病院に置かれている臨床研究部の役割も、本来であれば臨床試験の推進にあるので、米国のGeneral Clinical Research Center (GCRC) プログラムを参考に国立病院の独立行政法人化に合わせて、今後、組織の改変を考える必要があると思う¹⁸⁾。このクリニカルトライアルユニットには、生物統計家

に加えて、医師とともに臨床試験実施の中核的役割を果たすリサーチナース(「治験」の領域では治験コーディネーターあるいはCRCなどと呼ばれている職種である)やデータの品質管理を担当するデータマネージャーを複数定員化し、さらには経理、法務、薬事等を専門とする事務担当スタッフ〔日本の現行システムでは事務担当スタッフが数年おきに担当部署が変わったり、退職(非常勤職員であるため)したりするため専門性の維持が難しい〕、生命倫理学、情報工学(あるいはシステムエンジニア)、臨床薬理学の専門家の配置が望まれる。医師主導型治験が可能となった現在、これまで治験を依頼される側でしかなかった医療機関が、自ら主体となって“治験”を実施する立場になることも求められており¹⁹⁾、製薬企業並みとはいかないまでも、自らの体制を充実していく必要性は今後ますます高まると思われる。

Fig. 2に、米国MDアンダーソンがんセンターの臨床研究を支える管理部門(Office of Research Administration)の組織図(2003年3月現在)を紹介するが、65名ものスタッフを擁し、IRBや個人情報管理(HIPAA)、動物使用における倫理問題(IACUC)、利益相反等の生命倫理関係の問題をそれぞれ専任のスタッフが担当、またFDAへのIND(investigational new drug)届けや副作用報告、米国国立がん研究所等への各種研究費申請、民間企業との各種契約をサポートする部門、さらには院内の各種臨床試験の品質保証(clinical research quality assurance)を担当するスタッフまで抱えている体制をみると、わが国の体制の未熟さを思い知らされる。また、部屋と机とイス、コンピュータ等の施設整備にはカネは出すが、質の高い人材確保や人材育成にはなんら配慮をしない従来型の行政のスタンスでは、国際競争力獲得にはつながらないことも肝に銘じておきたい。

人材育成については、まず医師の卒前・卒後教育において臨床試験に対する理解を深める努力を教官ならびに臨床研修の指導医は心がけるべきである。米国NIHでは臨床研究を開始する前に、研究者は臨床研究に関する倫理、生物統計の基本、プロトコル立案の基本等を教育するコースの受講を求められる。日本でも同様な講義・研修システムの導入が今後求められると思われる。さらに米国NIHグラントのひとつであるClinical Research Curriculum Award(K30 award)のような臨床研究教育プログラムを振興するような公募型・競争的資金(研究費)を設立し、この

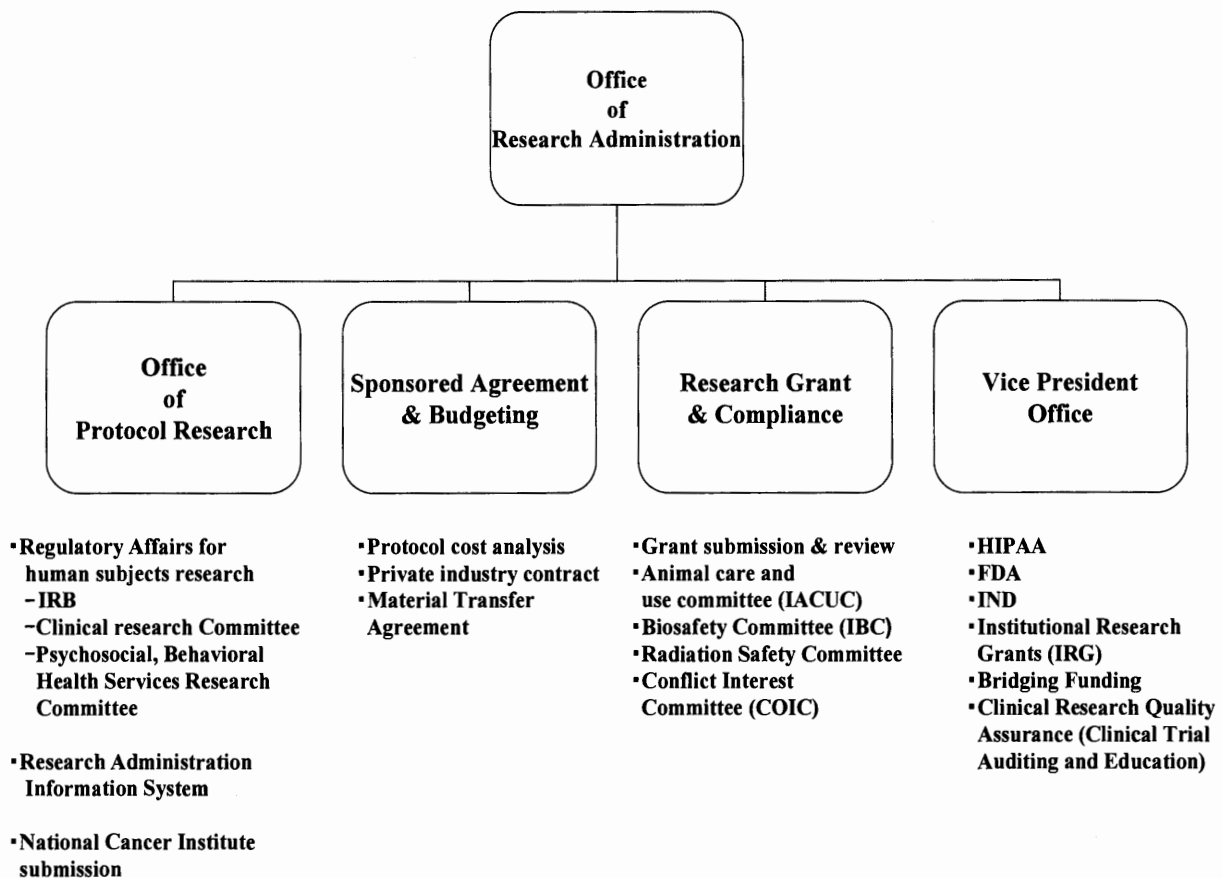


Fig. 2 米国 MD アンダーソンがんセンターにおいて臨床研究を支える事務部門：Office of Research Administration

ような臨床研究・臨床試験の教育システムを確立するとともに、やはり NIH グラントにある Mentored Patient-oriented Research Career Development Award (K23 award), Midcareer Investigator Award in Patient-oriented Research (K24 award) のような若手医師が POR を指向する後押しとなるような公募型・競争的資金を国が確保することも必要であろう。

3) 国民皆保険制度下での研究的診療の制度化

これら施設整備と人材育成に加えて、日本の臨床試験を巡るインフラ整備として必要な事項として、研究的診療を禁止している²¹⁾健康保険診療の枠内でなんとなく臨床試験や臨床研究を実施している現状を改め、保険医療制度の枠組みの中でしっかりと研究的診療を行える新たな制度の創設がある。米国でも臨床試験推進を目的のひとつとして、公的健康保険 Medicare が臨床試験における routine costs をカバーする仕組みが 2000 年 9 月に導入されており、わが国のシステム作りに参考になるとと思われる^{22,23)}。

さらに薬事法上、未承認の医薬品・医療用具の研究的使用は、現行では薬事法にもとづく医師主導型治験

でしか可能ではないが、適応外使用医薬品の場合（ある効能・効果あるいは用法・用量等では既承認の部分がある場合）には臨床試験という環境下で行い、その試験は国への届出・許可制とする（米国の Investigational New Drug Application (IND) 制度²⁴⁾が参考になる）条件をつけて保険診療が通常診療部分をカバーする（特定療養費制度の対象を治験以外にも広げる）システムにすることで研究的診療の制度化が可能であるように思う。ただし、この場合、特定療養費の支給対象外の経費（治験の場合の企業負担部分）を研究費で賄えることを許容する必要があるだろう。

4. おわりに

21 世紀に日本のライフサイエンス分野が国際競争力を獲得できるか否かの正念場を迎えようとしている今、臨床研究、とくに大規模臨床試験、大規模疫学研究のインフラ整備の重要性を産・官・学そして民が認知し、その整備を推進しなければ、将来、自国民の健康に関する種々判断を外国データに依存しないとできない悲惨な状況を迎えることは必定である。

なお、この原稿の内容は、2001年8月2日北海道ニセコで開催されたがん分子標的治療研究会・日本臨床腫瘍学会 合同ワークショップにおいて筆者が行った「本邦におけるトランスレーショナルリサーチと薬事行政」という口頭発表原稿および医学のあゆみ誌上で発表した「トランスレーショナルリサーチを成功させる秘訣—臨床研究のインフラストラクチャー整備—(医学のあゆみ 2002; 200: 544-8)の原稿を加筆・修正したものである。

文 献

- 1) Ahrens Jr EH. *The Crisis in Clinical Research*. NY: Oxford University Press, 1992: 40-8.
- 2) The NIH Director's Panel on Clinical Research Report to the Advisory Committee to the NIH Director. 1997. <http://www.nih.gov/news/crp/97report/index.htm>
- 3) Nathan DG. Clinical research. Perceptions, reality, and proposed solutions. *JAMA* 1998; **280**: 1427-31.
- 4) Schechter AN: The crisis in clinical research: endangering the half-century National Institute of Health consensus. *JAMA* 1998; **280**: 1440-2.
- 5) Shine KL. Encouraging clinical research by physician scientists. *JAMA* 1998; **280**: 1442-4.
- 6) Nathan DG, Varmus HE. The National Institute of Health and clinical research: a progress report. *Nature Medicine* 2000; **6**: 1201-4.
- 7) Clinical Research Roundtableに関する各種情報. <http://www.iom.edu/project.asp?id=4881>(2004年3月7日アクセス)
- 8) Sung NS, Crowley WF, Genel M, et al. Central challenges facing the national clinical research enterprise. *JAMA* 2003; **289**: 1278-87.
- 9) Rosenberg RN. Translating biomedical research to the bedside. A national crisis and a call to action. *JAMA* 2003; **289**: 1305-6.
- 10) Code of Federal Regulations Title 45 Part 46 Protection of Human Subject (日本語訳は丸山英二 平成9年度~平成11年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))研究成果報告書「臨床試験をめぐる倫理的・法的諸問題の比較的研究」を参照. <http://www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/medical/work/papers/monbu/99monbul.pdf>
- 11) 臨床研究に関する倫理指針. 厚生労働大臣告示第255号. 平成15年7月16日.
- 12) 臨床研究に関する倫理指針の施行等について. 医政発第07300009号(厚生労働省医政局長通知). 平成15年7月30日.
- 13) 薬事法第七十七条の四の二の2.「薬局開設者, 病院, 診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師, 歯科医師, 薬剤師, 獣医師, その他の医薬関係者は, 医薬品又は医療機器について, 当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病, 障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において, 保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは, その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない」.
- 14) Gelband H. Prepared for the National Cancer Policy Board, Institute of Medicine, National Research Council. A report on the sponsors of cancer treatment clinical trials and their approval and monitoring mechanisms. Washington DC: National Academy Press, 1999. <http://www.nap.edu/books/NI000611/html/>
- 15) National Bioethics Advisory Commission: Ethical and policy issues in research involving human participants. U.S. Department of Commerce, Technology Administration, National Technical Information Service, Springfield, 2001. <http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/pubs.html>
- 16) 松村真司, 福原俊一, 黒川清. 臨床試験に関する一般住民の全国意識調査. *日本医事新報* 2000; **3962**: 14-9.
- 17) Committee on Assessing the System for Protecting Human Research Subjects. Board on Health Science Policy, Institute of Medicine: Preserving public trust. Washington DC: National Academy Press, 2001. <http://www.nap.edu/books/0309073286/html/>
- 18) National Center for Research Resources. Guidelines for the General Clinical Research Centers Program (M01). <http://www.ncrr.nih.gov/clinical/crguide2001/>
- 19) 藤原康弘. 医師主導型治験に関する情報の集約とその倫理的背景(改正GCP)を中心に. 日本癌治療学会第9回教育セミナー 札幌. 2003年10月24日(配布資料 p. 18-24).
- 20) John I Gallin(編). 井村裕夫(監修), 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺亨(監訳). *NIH 臨床研究の基本と実際*. 丸善出版事業部, 2004.
- 21) 保険医療機関及び保険医療費担当規則(昭和32年4月30日厚生省令第15号). 第18条「保険医は特殊な療法又は新しい療法等については, 厚生大臣の定めるもののほか行ってはならない」, 同規則第19条「保険医は, 厚生大臣の定める医薬品以外の薬物を患者に施用し, 又は処方してはならない. ただし, 薬事法(昭和35年法律第145号)第2条第7項に規定する治験に係る診療において, 当該治験の対象とされる薬物を使用する場合には, この限りでない」.
- 22) Committee on Routine Patient Care Costs in Clinical Trials for Medicare Beneficiaries, Institute of Medicine. Extending medicare reimbursement in clinical trials. Washington DC: National Academy Press, 2000. <http://www.nap.edu/books/0309068894/html/>
- 23) <http://www.cms.hhs.gov/coverage/8d2.asp>
- 24) Code of Federal Regulation Title 21 Part 312 Investigational New Drug Application.