

提言

エビデンス創出を目指す
検証的治療研究の推進・強化に向けて



平成23年（2011年）7月13日

日本学術会議

臨床医学委員会

臨床研究分科会

この提言は、日本学術会議臨床医学委員会臨床研究分科会の審議結果を取りまとめ公表するものである。

日本学術会議臨床医学委員会臨床研究分科会

委員長	大野 竜三	(連携会員)	愛知県がんセンター名誉総長
副委員長	満屋 裕明	(第二部会員)	熊本大学大学院医学薬学研究部教授
幹事	直江 知樹	(連携会員)	名古屋大学大学院医学系研究科教授
幹事	神尾 陽子	(連携会員)	国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所児童・思春期精神保健研究部部长
	松澤 佑次	(第二部会員)	財団法人住友病院院長
	上田 龍三	(連携会員)	名古屋市立大学大学院医学研究科特任教授、名古屋市立大学顧問・理事、名古屋市病院局長
	楠岡 英雄	(連携会員)	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター院長
	久保 千春	(連携会員)	九州大学病院長
	西川 徹	(連携会員)	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科精神行動医学科学分野教授
	福島 雅典	(連携会員)	財団法人先端医療振興財団・臨床研究情報センター長、京都大学名誉教授
	藤原 研司	(連携会員)	独立行政法人労働者健康福祉機構横浜労災病院名誉院長
	堀田 知光	(連携会員)	独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター院長
	宮坂 信之	(連携会員)	東京医科歯科大学医学部附属病院長、同 膠原病・リウマチ内科教授
	湯村 和子	(連携会員)	自治医科大学腎臓内科教授、同 女性医師支援センター長

要 旨

1 作成の背景

国民の最大の関心事である健康を増進・維持するためには、予防を含む最良かつ安全な医療が求められる。何が最良かつ安全な医療であるかは、通常は科学的・倫理的な検証的治療研究によって示されるエビデンスに基づいて決められる。

検証的治療研究は、わが国においては大学・センター病院などを中心に行われている。しかし、第20期日本学術会議が2008年に表出した要望『信頼に支えられた医療の実現—医療を崩壊させないために—』で指摘している種々の要因により、現状の国民皆保険システムのもとでは、不採算となる部門を抱えざるを得ない公的病院は崩壊の危機にあり、大学・センター病院も例外ではない。そのため、大学・センター病院を中心に行われる検証的治療研究は、これまでにない困難に直面している。

日本国民にとっては、自国の医療システムの中において、日本人患者を対象に、わが国の医療者が科学的・倫理的な検証的治療研究によって創出した良質なエビデンスに基づいて行われる医療が最良かつ最も安全であることは論を俟たず、わが国の治療研究をこれ以上衰退させてはならない。統計学的評価に適うために多数の症例を必要とする検証的治療研究の多くは、結果を発表するまでに数年以上を要するので、弱体化した治療研究体制を回復させるには十数年の歳月を要すると思われる。

臨床医学委員会臨床研究分科会は、わが国における臨床研究の推進・強化のための基盤整備を含めた方策を検討することを目的に設置された。既に第20期日本学術会議臨床医学委員会・薬学委員会合同臨床試験・治験推進分科会は2008年に提言「日本における臨床治験の問題点と今後の対策」を表出している。また、総合科学技術会議のライフサイエンス・プロジェクトチームは、2008年に「臨床研究の総合的推進に向けた検討（第1次とりまとめ）支援体制と人材育成の強化に関する推進方策」を報告している。そこで、本提言は、新薬や新治療法の開発を行う治験やトランスレーショナル・リサーチではなく、既に市販されている薬剤を使用して行う検証的治療研究を推進・強化するための方策を中心にまとめた。

2 現状および問題点

新薬の製造販売承認を求めて行う臨床試験（治験）は、薬事法の規定に基づく国際的共通基準「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP省令）に則って実施されている。欧米では治験に限らず、全ての治療研究がGCPに準拠して実施されるようになってきた。しかし、わが国ではGCPの規制対象は承認取得を目的とするものに限定されているため、治験以外の臨床研究は事実上野放しの状態が続いており、信頼性が担保されない研究も多く、欧米に比して低い水準にあると言わざるを得ない。ここ数年来、各種の医学研究指針によって研究者主導の治療研究の質は改善傾向にはあるものの、未だGCPとは相当の開きがあるのが実情である。これらの指針は文部科学省や厚生労働省などからの告示であるが、そもそも、その上位となる法的根拠が不明

確であるのに加え、臨床研究データの信頼性について何の言及もない。

臨床研究は、科学的かつ倫理的に計画・実施・評価されなければならない、そのためには多種多様の専門家による研究支援基盤が必須である。生物統計学者やデータマネージャーによる研究実施計画書（プロトコル）における評価項目の妥当性や目標症例数の設定根拠、データ内容・時期ならびに評価項目との整合の確認など、客観的な立場からの評価が必要となる。実施段階では、Clinical Research Coordinator (CRC) などによる支援、モニタリング、データの信頼性の保証、データマネージャーによる入力データの確認・問い合わせなどが必要となる。さらに、研究結果の評価段階では、生物統計学者による解析後に、医師等の専門家による包括的な評価が行われる。しかし、大学やセンター施設などに配置されるべきであるこれらの人材は、いまだ常勤化されていないところが多く、たとえ常勤化されていても、国際標準に比べると極めて小規模でしかない。

総合科学技術会議による「臨床研究の総合的推進に向けた検討（第1次とりまとめ）支援体制と人材育成の強化に関する推進方策」でも指摘されているように、わが国では、臨床研究は基礎研究に比べ、科学としての評価が低くみられてきた。大規模な臨床研究は、多数の臨床医やスタッフの動員、複数施設の参加に加え、年余の時間と労力が必要であるため、基礎研究に比して論文化も極めて難しく、かつ、実際治療研究に従事した医師たちが論文の著者や共著者に加われないことも多い。しかも、論文が業績評価の重要部分を占めているわが国のアカデミアにおいては、臨床を教える教授陣も、一部の大学においては臨床技術優先の傾向が見られつつあるものの、医療現場での経験よりも論文を重視して選考される傾向があるため、論文の出にくい臨床研究は敬遠されることが多い。

また、生体試料レポジトリシステムは、基礎生物学と臨床研究の橋渡しに不可欠であり、エビデンスを創生する治療研究を通しての収集が最も望ましいにもかかわらず、わが国で確立されていると言い難い。生体試料とは、特に、人体組織・血液・体液をいうが、対象となるのは生体試料に止まらず、化合物やゲノミクス・プロテオミクスなどのデータも含まれる。レポジトリに整理・貯蔵された一定の疾患に関わる生体試料などが入手・使用できれば、治療薬候補となる新規物質の生物活性などの正確かつ迅速な比較検討・臨床効果評価などを容易にするが、そのようなシステムの整備は本邦では欧米その他に比して大幅に遅れているのが実状である。

3 提言等の内容

(1) 遂行可能性の高い治療研究グループの基盤の強化によるモデル事業の実施

検証的治療研究の施行にあたり、エビデンスを提示できるような統計学的評価に適う治療成績を出すには通常多数の症例が必要である。しかし、各病院の規模が小さく、集約化が遅れているわが国にあっては、多施設共同研究グループのみが多数の症例を集積できる。多施設共同研究グループを成功させることは決して容易では

ないが、わが国においても、劣悪な環境にもかかわらず、エビデンスを世界に発信しようとして活動しているグループが少なからず存在している。今後の検証的治療研究に関わる公的研究費は、実績のある多施設共同研究グループの基盤強化のために優先的に配分し、臨床研究遂行上必須となる人材の雇用をサポートし、研究事務局の機能を強化し、あわせてデータセンターなどを充実させることにより、質の高い倫理的・科学的検証的治療研究を実施させ、その成果を評価することが望ましい。遂行可能性の高い多施設共同研究グループの基盤を強化するモデル事業を展開することが、公的研究費の効果的な活用につながると考えられる。

(2) 検証的治療研究にかかわる競争的科学研究費のプロトコルに基づく選考

検証的治療研究費にかかわる競争的科学研究費の申請にあたっては、臨床的な仮説に基づいて周到に作成された研究計画書（プロトコル）が必須である。加えて、研究概要書、説明同意文書、研究組織・研究者名簿、現在までの治療成績、予定登録数の事前調査結果等の提出を求めることで、より実質的な審査が可能になる。さらに、エビデンス構築までの必須の成果（マイルストーン）を設定し、それを達成するための計画、業務分担スケジュール等を作成・提出させ、これらが達成できる研究者・グループの申請を採択する選考方針が望ましい。

(3) 治療研究の科学的妥当性と被験者保護を担保する統一システムの構築

新薬の製造販売承認を求めて行われる治験を GCP に則って行うのは当然であるが、研究者主導の治療研究も GCP に則って実施することにより、科学的妥当性と患者保護を中心とする倫理性を担保すべきである。臨床研究に協力する患者の保護は最重要課題であり、そのためには統一したシステムあるいは法整備が必要である。厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」は、患者が研究に参加した結果として受けた健康被害の補償のための保険その他の必要な措置を研究計画書に記載すべきであるとしているが、現在、研究者主導の治療研究にあっては、どのような補償対応をとるべきかは研究者に委ねられており、患者保護が十分でないことも多い。承認後の医薬品（抗がん剤・免疫抑制剤などを除く）であれば、医薬品副作用被害救済制度を適用するなどの統一システムの構築が必要である。多施設が参加して行う科学的・倫理的な検証的治療研究の結果として得られるエビデンスは、わが国の医療レベルの向上や均てん化に寄与することは確実である。そのためには、科学的妥当性と倫理性を担保する統一システムを構築し、検証的治療研究に対する国民の理解と患者の協力が得られるようにすべきである。また、継続的な臨床医学の発展には、国民の信頼と支持が必要であり、臨床研究領域の優れた実績を抽出して、国民への効果的な開示・説明を進めることが望ましい。

(4) 検証的治療研究のための人材育成

臨床研究推進の環境の整備には複数の分野での人材育成・組織形成が求められる。

最も必要とされるのは、治療研究に興味と能力を持つ若い医師研究者の育成、生物統計学や疫学を系統的かつ継続的に所管する組織や利益相反や生命倫理を集約的に取り扱う組織の構築などである。そして、研究費の使途から不合理な制約を取り除き、透明性・柔軟性を確保した上での人件費を含んだ効率のよい運用を可能にする必要がある。また、将来の臨床研究者を育成する指導者層のさらなる減少・衰退が大きく懸念されていることより、雇用条件を改善して優れた指導者を確保することが求められる。そのためには、大学院コースなど臨床研究者育成プログラムとそのサポートシステムや奨学金給付制度などの構築を図る必要がある。また、大学・センター病院などは、専門教育を受けた人材が十分な指導能力を発揮し活発な臨床研究活動が維持できる専任ポストを確保し、臨床研究への参加を業績として積極的に評価すべきである。そして、検証的治療研究への参加が病院の評価につながり診療報酬にも反映されるなどの仕組みを作る必要がある。

(5) 生体試料レポジトリシステムの構築

米国のみならずヨーロッパ、アジア、オセアニアなどには、血液・体液・組織などを整理・貯蔵する継続的・恒久的な生体試料レポジトリシステムが多く設置されており、わが国においてもそのようなシステムが設置されるべきである。試料の収集は多数症例が登録される検証的治療研究を通して行われるのが望ましく、複数の試料分野をカバーする継続的・恒久的なレポジトリシステムを構築し、将来の国民のために、貴重な生体試料の有効利用を担保する必要がある。

目 次

1	はじめに	1
2	わが国における検証的治療研究の現状と問題点	2
(1)	わが国の現状と世界の動き	2
(2)	支援基盤	3
(3)	厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」	4
(4)	臨床研究における人材育成	5
3	検証的治療研究の推進・強化のためになすべき方策	6
(1)	支援基盤の強化	6
(2)	GCPに基づく研究者主導治療研究の実施と公的研究費	6
(3)	人材育成とインセンティブ	9
(4)	エビデンスを創出するための検証的治療研究の科学性と倫理性の担保	10
(5)	生体試料を貯蔵・管理するレポジトリシステム	11
4	提言	13
(1)	遂行可能性の高い治療研究グループの基盤の強化によるモデル事業の実施	13
(2)	検証的治療研究にかかわる競争的科学研究費の研究計画書に基づく選考	13
(3)	治療研究の科学的妥当性と被験者保護を担保する統一システムの構築	13
(4)	検証的治療研究のための人材育成	14
(5)	生体試料レポジトリシステムの構築	14
	<用語の説明>	16
	<参考文献>	19
	<参考資料>	
	臨床医学委員会臨床研究分科会審議経過	21

1 はじめに

国民の最大の関心事である健康の増進・維持のためには、予防を含む最良かつ安全な医療が求められている。何が最良かつ安全な医療であるかは、通常は科学的かつ倫理的な検証的治療研究を実施することによって示されるエビデンスに基づいて決められる。しかし、現在わが国の医療は、第20期日本学術会議が2008年に表出した要望『信頼に支えられた医療の実現—医療を崩壊させないために—』¹⁾で指摘している種々の要因により、現状の国民皆保険システムのもとでは不採算となる部門を抱えざるを得ない公的病院は崩壊の危機に直面しており、大学・センター病院も例外ではない。エビデンスを創出するような検証的治療研究は、大学・センター病院などの公的病院を中心に行われているため、わが国の治療研究はこれまでにない困難に直面しており、既に国際的一流専門誌に掲載されるわが国からの臨床医学論文数の急速な減少として如実に現れている。2010年の診療報酬改訂において、救急医療費、産科・小児医療費や手術料の増額ならびに病院勤務医の負担軽減措置などが行われ、大学・センター病院の経営状況に若干の改善が見られているものの、医師の増員に反映されるほどには至っていない。

日本国民にとっては、自国の医療システムの中において、日本人患者を対象に、わが国の医療者が科学的・倫理的な臨床研究によって創出したエビデンスに基づいて行われる医療が最良かつ最も安全であることは論を俟たず、わが国の臨床研究をこれ以上衰退させてはならない。統計学的評価に適うために多数の症例を必要とする検証的治療研究の結果発表までには通常数年以上を要するので、弱体化した治療研究体制を回復させるには十数年の歳月を要すると思われる。

一方、他国に例をみないわが国における急速な高齢化社会の出現は、医療費の必然的な増加を招いている。加えて、最新の分子標的薬や分子標的抗体などの治療薬は、著しく高価であるため、費用対効果比に関する検証的治療研究にも真正面から取り組まなければ、わが国の国民皆保険制度の崩壊を止めることは困難となろう。東日本大震災の復興に10兆円以上の国費が必要とされる現状を鑑みると、医療・介護面においても、費用対効果比も含めた効率化や合理化を進めて行くことが極めて重要と思われる。そのためには、どのような医療・介護が国民にとって最良かに関して、科学的に検証する臨床研究の推進・強化が必須である。

臨床医学委員会臨床研究分科会は、わが国の臨床研究の推進・強化のための基盤整備を含めた方策を検討することを目的に設置された。既に第20期日本学術会議臨床医学委員会は2008年に提言「日本における臨床治験の問題点と今後の対策」²⁾を表出している。また、科学技術総合会議ライフサイエンス・プロジェクトチームは、2008年に「臨床研究の総合的推進に向けた検討（第1次とりまとめ）支援体制と人材育成の強化に関する推進方策」³⁾を報告している。

本提言は、新薬や新治療法の開発を行う治験やトランスレーショナル・リサーチ（橋渡し研究）ではなく、既に市販されている薬剤を使用して行う検証的治療研究の推進・強化を中心にまとめた。

2 わが国における検証的治療研究の現状と問題点

(1) わが国の現状と世界の動き

わが国の基礎医学研究のレベルは高く、種々の難治性疾患の病因解明に貢献しているものの、多くの場合、そのような基礎研究の成果が検証的治療研究を経てエビデンスを創出し、実医療に反映されるまでには至っていない。その中で、良質で安心・信頼のできる医療サービスの提供を基本とした第5次医療法の改正⁴⁾、科学技術基本法⁵⁾等が施行され、また、各方面から臨床研究の振興策が提言され、政策としても順次実行されて来ているものの、依然としてわが国で実施される臨床研究の数は北米・ヨーロッパに比して極めて少なく、十分な国際競争力を持つには至っていない。

過去十年間で日本から出版された臨床研究の実績は以前に比して増加しているにもかかわらず、恒常的に臨床研究を立ち上げ、これを完遂してエビデンスとして確立し、世界の一流専門誌に情報を発信する例は稀であるという状況は現在も続いている。さらに、わが国では、臨床研究に投じられる人的・金銭的資源が極めて限定されており、欧米に大きく遅れている原因の一つと言わざるを得ない。

新薬の製造販売承認を求めて行われる臨床試験すなわち治験は、国際的基準の統一のために International Conference of Harmonization (ICH) が組織され、共通基準である Good Clinical Practice (GCP) が作られ、わが国では1997年に「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP省令)⁶⁾が出され、治験は薬事法の規定に基づくこの省令に則って実施されるようになった。

欧米では、治験に限らず全ての治療研究がGCPに準拠して実施されるようになってきたが、わが国では、GCPの規制対象は承認取得を目的とするものに限定されているため、治験以外の治療研究は事実上野放しの状態が続いており、信頼性が担保されない研究も多く、欧米に比して低い水準にある原因となっている。

ここ数年来、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」(平成14年施行、平成20年改正)⁷⁾、「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年施行、平成16年改正)⁸⁾、「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年施行、平成20年改正)⁹⁾、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」(平成18年施行、平成22年改正)¹⁰⁾、「ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針」(平成23年施行)¹¹⁾などの医学研究指針によって研究者主導の治療研究の品質は改善傾向にはあるものの、未だGCPとは相当の開きがあるのが実情である。これらの指針は文部科学省や厚生労働省の告示であるが、そもそも、その上位となる法的根拠が不明確である。加えて、これらの指針では臨床研究データの信頼性については何の言及もない。実際、研究者主導で行われる治療研究の多くは、データ管理体制やモニタリング体制が整備されていないために、その客観性と信頼性が担保されると言えないものが多い。

わが国が医薬品などの臨床開発やエビデンスを創出する検証的治療研究において国際舞台に残り続けるためには、世界のルールに沿って臨床研究の枠組みを統一する必要がある。それによって臨床研究全体の倫理性・科学性・安全性・信頼性が向上するだけでなく、新規物質の薬事承認と保険医療化も促進され、国民が真に必要とする良質な医療

が提供されることになると期待される。

GCP を全面的に適用することで、研究者の思いつきで行われる臨床研究の数は減るかもしれないが、国際的な評価に耐える質の高い臨床研究が逆に増加すると期待される。ただし、現在の医薬品医療機器総合機構（PMDA）は製造販売承認を目的としない治療研究を管理する仕組みを有していないため、承認済の市販薬を使用した治療研究においても、これを適正に管理する制度改革が必要であろう。

研究者がGCP準拠の治療研究を計画・実施するハードルは高く、ヒト・モノ・カネの不足は否めない。そうした困難の中にあっても、平成14年の薬事法改正以来、研究者主導型治験の数は着実に増えてきた。特筆すべきは、従来不可能とさえ思われていたアカデミア発シーズに関する新規開発治験の立ち上がりであり、平成22年12月現在、文部科学省のがんトランスレーショナルリサーチ事業¹²⁾や橋渡し研究支援推進プログラム¹³⁾を通じて、アカデミアで生まれたシーズについて少なくとも平成23年度現在9件の治験が進行中である。また、日本医師会治験促進センターは、厚生労働省科学研究費による治験推進研究事業を通じて研究者主導臨床試験をサポートしており¹⁴⁾、これまでに10件の治験が終了し、7件が進行中である。

大規模臨床研究において情報技術は必須であり、より洗練された Electronic Data Capture (EDC) システムなどの適用が必要である。将来的には電子カルテから規格化されたフォーマットで必要な情報を取り出す仕組みが作られるべきである。国際情勢に沿わない現状のままでは、わが国の臨床研究は衰退の一途を辿るものと危惧される。

FDA は法律 (FDA Amendments Act of 2007¹⁵⁾) により、2007 年より治療研究の登録を義務化しており、結果の公表についても、2010 年に義務化して罰則を伴って施行するようになった。世界医師会ヘルシンキ宣言などにも規定されるとおり、国際的には、治療研究の登録は義務化されている¹⁶⁾。わが国でも国際的一流専門誌に投稿を意図している臨床研究は、大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) の臨床試験登録システム (UMIN-CTR)¹⁷⁾ などに登録されているものの、その法制化を進めるべきであろう。わが国における治療研究を国際標準に合わせるためには、研究の品質を保証する法律の整備も急務であると言える。

(2) 支援基盤

臨床研究は、科学的かつ倫理的に計画・実施・評価されなければならない、そのためには研究責任者等に求められる責務は膨大であり、研究責任者等を支援する基盤の整備が必要である。とりわけ、エビデンスを創出するような治療研究の実施にはデータセンターは欠かせない。臨床研究の支援基盤には多種多様の専門家が必要とされ、計画段階では、医師以外に生物統計学者やデータマネージャーによる研究実施計画書（プロトコル）における評価項目の妥当性や目標症例数の設定根拠、データ内容・時期ならびに評価項目との整合の確認等、客観的な立場からの評価が必要となる。

実施段階では、Clinical Research Coordinator (CRC) によるインフォームド・コンセント取得に係る支援、モニタリング担当者によるデータと原資料との確認（モニタリ

ング)、監査担当等によるデータの信頼性の保証、データマネージャーによる入力データの確認・問い合わせやデータ固定が必要となる。モニタリングは、プロトコルや手順書等の遵守状況や関連文書や薬剤等出納状況の確認等を含むため、臨床研究全体の質を確保するために重要な役割を担うことになる。さらに、評価段階では、生物統計学者による統計解析後に、医師等の専門家による包括的な評価が行われる。これらの人材は大学・センター病院などに継続的な構成員として配置されるべきであるが、わが国では一部を除いて、いまだ常勤化されておらず、たとえ常勤化されている場合でも、国際標準に比べると極めて小規模でしかない。

データセンターは、プロトコルの開発段階から関与し、症例登録、データマネジメント、更には統計解析までを実施し、検証的治療研究の客観性を担保するために欠かせない機能である。しかしながら、わが国のこれまでの多くの治療研究では、人材雇用に要する資金不足のために研究代表者の所属する機関が、実施施設が調査した臨床データを収集し、データクリーニングや統計解析を実施する形式が取られており、これらの業務をデータセンターに委託することは少なかった。データの信頼性保証の重要性が認識されてきたこと、データマネジメント業務の効率化が求められていること、さらには EDC システムを利用した治療研究が増加していることなどにより、外部にデータセンターを置いた治療研究は増加傾向にあるものの、製薬企業や CRO (Contract Research Organization: 治験受託機関) は別として、多数の大規模治療研究を支援・管理できるデータセンターは少ない。そのため、既存の研究者主導の多施設共同研究グループにおいても、資金不足のために十分なデータセンター機能を保持できていないのが実情である。

(3) 厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」

厚生労働省は平成 15 年に「臨床研究に関する倫理指針」を公表し、平成 20 年に改正している⁹⁾。本指針は、薬事法や他の法令・指針の適用範囲に含まれず、かつ連結不可能匿名化された診療情報だけを用いる研究ではないことを前提に、臨床の場で行われる研究(いわゆる広義の臨床研究)のうち、①通常診療の範囲を超える研究目的の「介入研究」、②通常診療を超えなくとも割付群間比較「介入研究」、③観察研究、④臨床で得られた「研究用」試料を用いる場合を対象としている。

上述のようにわが国では、新医薬品の承認申請のための治験は、薬事法の規定に基づく GCP 省令に則って行われており、「遺伝子治療」⁷⁾ や「ヒト幹細胞を用いる臨床研究」¹⁰⁾ などには、それぞれの指針が適用される。したがって、本倫理指針は、研究者が自主的な臨床研究を行う場合に唯一適用される規制となる。本指針の背景にある考え方は、ヘルシンキ宣言¹⁶⁾ および個人情報保護法¹⁷⁾ に基づいているが、平成 20 年の改正では、下記のような項目が追加なされた。すなわち、①臨床研究の倫理性の確保は臨床研究機関の責務であることをより明確にし、臨床研究は研究責任者および研究機関の長の責任の下で実施すべきであることを明記した。②施設倫理審査委員会(institutional review board, IRB)の機能強化ならびに倫理審査委員会に対するチェック体制および支援体制

の強化を求めた。③医薬品・医療機器による介入を伴う研究については、健康被害に対する補償を求めた。

本倫理指針に対しては、これを評価する意見がある一方で、様々な問題点や実態が指摘されてきた。すなわち、①倫理指針の法的根拠が乏しいので、臨床研究における包括的な法の整備が必要である、②逆に、規制強化によって医療機関に負担をかけるので、研究の進展が阻害される、③補償措置について、被験者保護の観点から必要な措置であることは認めるものの、その理念や法整備がないため、賠償の問題、医薬品副作用被害救済制度との整合性、保険会社の対応など、医療機関が対応に苦慮している、④手続きに関する記述が多い一方で、ヘルシンキ宣言に盛り込まれていながら本倫理指針にはない項目がある、などが問題視されている。

さらに、多施設共同研究を行う際、各施設の IRB での議論の深みや基準に施設間格差のあることが指摘されている。このことは「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」¹⁹⁾についても同様な問題があることが指摘されており、倫理審査に関わる人への適切な教育・研修が強く求められる。

(4) 臨床研究における人材育成

総合科学技術会議「臨床研究の総合的推進に向けた検討（第1次とりまとめ）支援体制と人材育成の強化に関する推進方策」³⁾でも指摘されているように、わが国では、臨床研究は基礎医学研究に比べ科学としての評価が低くみられてきた。さらに、大規模な臨床研究は、多数の臨床医やスタッフの動員、複数施設の参加、年余の時間と労力が必要であるために、基礎研究に比して論文化も極めて難しく、かつ、発表者数に制限があるために論文の著者や共著者になれないことも多い。また、一部の大学においては臨床技術優先の傾向が見られつつあるものの、論文が業績評価の重要部分を占めているわが国のアカデミアにおいては、これまでは臨床を教える教授陣が医療現場での経験よりも論文を重視して選考されることが一般的であったため、論文の出にくい臨床研究は敬遠される傾向が強い。

他方、臨床領域では専門医の養成のみが強調され、臨床の場で発生した問題についての研究を深め、病態のメカニズム解明や新規の治療法の案出や開発に代表される“from bedside to bench”、“from bench to bedside”という本来の意味での臨床研究がわが国では量的にも質的にも貧弱なままとなっている。さらに、近年の「病院崩壊」は大学・センター病院を疲弊させており、経営面が重視されることにより、医師が研究に従事できる時間が大幅に制約されている。そのため、臨床に関連した研究に従事する“physician scientists”と称されるべき臨床医の数はわが国では実に少ないままである。

また臨床研究に興味を持つ若い臨床家が直接検証的治療研究に関わっても、教授や部長などの責任者が論文の筆頭著者や多施設共同治療研究における共著者となる事も多く、若い臨床医が主体的に取り組む素地が形成されていない。検証的臨床研究の責任を若い臨床医に積極的に委嘱・指導して、その結果としての治療研究論文を学位取得の対

象とするなど、知的インセンティブを設ける具体的な方策が講じられる必要がある。

3 検証的治療研究の推進・強化のためになすべき方策

(1) 支援基盤の強化

臨床研究を支援し、計画・実施・評価するためには、多種の専門家や大規模なデータセンターが必要である。総合科学技術会議プロジェクトチームの報告書³⁾においても強調されているように、臨床研究を支援する支援基盤の整備・強化は最重要課題といえる。検証的治療研究においても、これを支援する基盤の整備・強化が不可欠である。

同時に、治療研究の実施施設においても、現在は医師が行っているデータ入力作業などを行うCRCなどの専門職の確保も必要である。そして、このような人材が常時働くには、多数の治療研究対象症例数を集めることができる研究実施施設の集約化にも取り組む必要がある。そのためには、創出されたエビデンスに基づく良質な医療の実践は、結局は国民に還元されるという視点に立つことにより、たとえば、診療報酬において、このような治療研究を実施する施設を優遇する措置などが講じられることが望ましい。

トランスレーショナルリサーチ領域においては、文部科学省が開始した「橋渡し研究支援推進プログラム（平成19年から23年度）」において、北海道臨床開発機構（札幌医科大学、北海道大学、旭川医科大学）、東北大学、東京大学、京都大学、大阪大学、先端医療振興財団、九州大学が拠点として参画し、「臨床試験準備体制」、「臨床試験実施体制」等を整備し、データセンターをはじめとする臨床研究支援基盤の構築・強化が進められてきた²⁰⁾。本プログラムでは、各拠点から2つの研究を薬事法に基づく治験の段階に移行させることが義務付けられており、GCP適格性調査や各種アドバイスを通じて研究者主導治験を支援する基盤整備が進められた。その結果、平成23年3月現在、既に4拠点で合計5件の研究者主導治験が進行中である。

これの中から、厚生労働省の承認を得ることのできる新治療法がいくつか出ることによって、わが国における研究者主導治験の成功事例となるものと期待されている。そして、本プログラムを参考にすることにより、エビデンスを創出する検証的治療研究を支援するための人材確保や基盤整備のノウハウが蓄積されるとともに、要した費用より、わが国における検証的治療研究の予算規模が推測できると思われる。

(2) GCPに基づく研究者主導治療研究の実施と公的研究費

治療研究においては、ヘルシンキ宣言に則った倫理的・科学的研究の実践が必須である。また、治療研究は、多数の患者すなわち国民の協力を得て始めて実施できるものであり、時には犠牲を伴う協力を報いるためにも、協力患者や同病者に対して、信頼のおけるエビデンスを創出できる研究であるべきである。

これらに加え、治療研究の実施には多大な資源を要することより、安易に企てるべきではない。治療研究を行うことの目的、必然性、その社会的意義を明らかにしつつ、対象とする疾患を持つ患者の利益について、十分な配慮がなされたものでなければならない。そのためには、統計学的意義のある結論を得るには、どれだけの症例数の登録が必

要であるか、あるいは、どのような治療計画を立案すれば、目的を達成できるかなどの科学性を担保できる研究デザインが必須である。

GCP 省令は、本来は治験に際しての倫理的、科学的な質を確保するための国際的な基準であるものの、研究者主導治療研究においても、これに基づいて実施することが必要である。しかしながら、倫理性と科学性を担保した GCP は、治験の質、とりわけ倫理面での質を高める一方で、IRB での治験計画書の審査準備、患者データ記録や有害事象の第三者評価などを含めた治験実施に多大な人件費を要している。そのようなコストが売価に転嫁されることにより、最近認可される新薬は非常に高価になっている。1997 年からの 10 年間に世界の医薬品市場は 2.7 倍増加し、各国の GDP 増加率をはるかに越えるものになった理由の一つに、この新薬の高価格があげられている。

さらに、いったん決めた規則は厳格に守り、合理的判断が苦手であり、柔軟性に欠けるという傾向もあって、わが国では、IRB 審査は厳格かつ複雑であり、また、患者データの記録も不要と思われるほどの厳格性・正確性が要求されるために、治験遂行には多大な人件費を要している。また、重大な有害事象に対する補償制度自体は国際的にはほとんど存在しない。これらのためにわが国の治験費用は、アジア・欧米と比較して格段に高く、日本の製薬企業でさえも、初期相は海外で行う傾向が強く、この事が治験の空洞化現象の一つの要因になっている。

市販の薬剤を使用して行う治療研究も GCP に則って行うべきであることは論を俟たないものの、公的研究費が欧米と比較して格段に少ないわが国において、治験なみの厳格性を要求することは現実的ではない。本提言で取り上げる検証的治療研究は、原則的に既に厚生労働省により認可され市販されている薬剤などを使用して行う臨床研究であり、使用薬剤の安全性は一応確認されている。また、他の薬剤と併用して使用するときでも、その安全性については、単剤での使用とは異なるものの、全くの未承認薬とは違い、概ね想定可能な範囲内にあると言える。

とはいえ、検証的治療研究においても、書面によるインフォームド・コンセント、患者の安全性の確保、生物統計学者による統計学的評価に適うに十分な症例数の算定、多数の症例を集積できる研究グループ、プロトコル内容の UMIN-CTR などの公的組織への事前登録、信頼のおける患者データの収集、データセンターによるデータ・モニタリングとマネージメント、監査の実施など、GCP の本質に則った倫理性と科学性の担保が絶対必要である。

ただし、治療研究の質を保つには多大な人件費が必要であるが、必要最小限の人材を雇用することさえ困難であるわが国の公的研究資金の実状を直視しなければならない。米国のように、わが国の 10 倍以上の研究費を検証的治療研究に対して国が助成するような制度は、東日本大震災の復興に莫大な資金を要するわが国の現状からは到底期待できないところである。

今、わが国に必要なのは、現状の公的研究費をいかに効率よく配分し、有効に活用するかを検討することである。わが国において、倫理的・科学的な検証的治療研究を実施できる組織はごく限られていると言っても過言ではない。にもかかわらず、2005 年に発

足した UMIN-CTR への登録をみるだけでも、現在 5,000 件以上の臨床研究がわが国で進行している²¹⁾。一方、UMIN-CTR に登録していない臨床研究も少なからずあることは確実であり、量的には相当数の臨床研究が行なわれているとみられる。公的研究費を受けられない組織においては、その研究費用の多くを製薬企業からの委任経理金や奨学寄付金などでまかなわれていると思われる。

したがって、公的研究費は、国民にとって有益となり得る倫理的・科学的研究を実行できる研究組織に重点的に配布されることが望ましい。検証的治療研究においては、多数症例を集積できるのは、必然的に多施設共同研究グループに限られてくるので、これらに優先的に配分し、データセンターを充実させ、CRC やデータマネジャーなどを雇用させ、質の高い倫理的・科学的研究を実施させることが望ましい。かつ、治療研究プロトコルをしっかりと審査し、信頼のおけるエビデンスを創出しようとする倫理的・科学的研究プロトコルにのみ、公的研究費を配分すべきである。希少難病は例外として、症例数が少ないために科学性を担保できずエビデンスを創出できないような検証的治療研究は、協力患者にも無駄な負担を負わせることになることから、公的研究費は給付されるべきではなからう。

わが国で倫理的・科学的治療研究を実施して行くためには、どの程度の予算規模が必要であるかに関しては、上述の文部科学省の「橋渡し研究支援推進プログラム」などが参考になるであろう。本プログラムの予算規模は 7 拠点で 5 年合計 122 億 5,000 万円であり、生物統計学者、データマネジャーなども配置され、少なくとも毎年 2,500 万円が各拠点の人材確保にあてられている。

日本製薬医学会は 2009 年の「臨床研究に関する提言」²¹⁾において、複数の施設で共同臨床研究を実施するための団体に対する法的な整備を行い、同時に経理機能強化により財政的な基盤も確立することの必要性を提言している。また、製薬企業からの経済的支援は、研究目的を明文化することによって販売促進に該当しないことを示し、利益相反の透明化を推進することを提言している。したがって、製薬企業にあっても、この提言の趣旨に沿い、国民にとって有益となり得るエビデンスの創出できる倫理的・科学的検証的治療研究を実行できる研究組織に重点的に経済支援を行なうべきであり、販売促進を意図した委任経理金や奨学寄付金は厳重に慎むことが望まれる。

ライフサイエンス領域における科学研究費は、疾患病因の解明や治療・診断法に係る研究開発を促進し、一定の成果を挙げているものの、最終的に検証的治療研究を経た標準治療の確立・エビデンスを構築するまでに至っていない。これは、臨床研究推進基盤の整備ならびにネットワークの構築が不十分であることに加え、基礎研究から治療・診断技術開発、大規模治療研究を通じたエビデンス構築までの一貫した戦略が欠如していることが理由として挙げられる。したがって、検証的治療研究を募集・選考する場合には、エビデンス構築までの必須の成果（マイルストーン）を設定し、それを達成できる研究者に研究費を給付することが望ましい。

また、申請様式については、多くの場合は研究概要や目的、必要性および特色・独創的な点等を必要な情報として規定されているが、いずれも字数制限付きの作文の域を出

ず、研究計画全体が具体的かつ明確に含まれていたとは考えられない。検証的治療研究においては、目的・根拠や研究計画等、綿密に練られたプロトコルによって実施され、含まれる情報は膨大である。特に臨床試験・研究の場合、申請された案件を審査するためにはプロトコルなどの研究計画全体が分かる資料がないかぎり、適切な評価は不可能といえる。

すなわち、エビデンス構築までの必須のマイルストーンがあり、それを達成するための計画（申請資料）を設定することが、効率的かつ戦略的な研究費投入のありかたであり、同時に、有望な研究に集中的に投入できるような審査・評価体制を具備することも機能として必要である。これは、科学研究費が税金であるという観点からも、極めて重要な制度改革であるといえる。

(3) 人材育成とインセンティブ

わが国では、臨床医学研究の環境が整備されているとは言い難い。それは、①検証的治療研究を進めるための専門性を持った経験者の層が薄く、またそのような治療研究に興味を持つ若い医師・研究者が増える傾向がないこと、②保健・疾病に関わる統計や疫学を系統的かつ継続的に所管する組織が脆弱または不在であること、③知的財産の保護・維持の支援体制の組織構築が進んでいないこと、④利益相反(conflict of interest)や生命倫理を集約的に取り扱う組織形成が遅れていることなどに顕著である。

さらに、公的研究費の大型化が進み、各研究費の肥大化と過度の集中性が問題となりつつある一方で、研究費の用途には、謝金程度しか認めず、訓練を受けた経験者を雇用する人件費として使い難いなどの制約があり、また、物品は消耗品に限定されるなど、コンピューターや書籍さえも購入できないなど不合理・不可解な制約が多く設けてある。この傾向は検証的治療研究に関わりの大きい厚生労働省からの研究費に強いのは大きな問題であり、透明性を確保した上での柔軟で効率のよい研究費の運用が人材育成を進める上で切に求められる。

大学・研究所などの研究者の待遇は米欧でのそれと比較して極めて貧弱であり、臨床研究を志す医師の多くが過重労働に苦しみ疲弊しており、将来の physician scientists を育成する指導者層の減少・衰退が殊に大きく懸念されている。指導者層の減少・衰退が一度恒常化すると、原状回復には数十年かかる事を認識すべきである。臨床医学の研究体制を維持してその向上を図るためには、雇用条件を大幅に改善して優れた指導者を確保することが強く求められる。

また、臨床研究へと結実する科学・技術への投資は、特許や実用新案などの新しい知的財産を創出して経済発展を促進させる意味で、「科学立国」を目指す近代民主国家での重要性は明らかである。継続的な臨床医学の発展には何よりも国民の臨床医学・科学に対する信頼と支持が必須である。同時に、そうした取り組みが健康と医療に役立つことへの国民の理解と支持を積極的に求めるべきであり、国民の信頼と支持を得るための教化・宣伝を強力に進めるとともに、臨床研究の透明性を高め、社会への説明責任を十分に果たすために、効果的な情報開示に務める必要がある。

既に述べたように、わが国では公的病院が崩壊の危機に直面しており、大学・センター病院も例外ではない。そのため、最近になって臨床研究に携わろうとする若い医師が急速に減少しており、physician scientists 育成のプログラムとこれをサポートするシステムの構築や臨床研究の方法論を教育する臨床研究者育成プログラムを備えた大学院コースの設置などが不可欠である。同時に、臨床研究を進める若い医師や大学院生のサポートシステムや奨学金給付制度が構築される必要がある。また、大学・センター病院などでは、専門教育を受けた人材が十分な指導能力を発揮し活発な臨床研究活動が維持できる専任ポストを確保し、臨床研究への参加を業績として積極的に評価すべきである。そして、このような人材の検証的治療研究への参加が、病院の評価にもつながり診療報酬に反映されるなどの仕組みを作ることにより、各施設の臨床研究体制の整備を進めていくことが求められる。

(4) エビデンスを創出するための検証的治療研究の科学性と倫理性の担保

臨床研究を行うにあたって「倫理性」と「科学性」が必要であることは言うまでもない。さらに、「倫理性」や「科学性」に基づいた臨床研究は、作成・実施・審査するヒトや組織・団体が、患者を含む国民・社会から信頼されてこそ成り立つ。したがって、「科学性」「倫理性」「信頼性」はいわば三位一体の関係にあるといえる。

まず、臨床研究の立案・審査・実施に関わるすべての関係者および団体が、その臨床研究との利益相反を事前に開示すること、そして、当該研究がどのような資金で行われているのかについて情報を開示することが必要である。特に、エビデンスを創出するための検証的治療研究では、製薬企業の直接的・間接的資金援助が開示されなかったことが問題となった事例もあり、注意すべきである。また、研究者・施設・団体の実績を示すことによって、信頼を得る努力をすることも必要である。GCP 省令では、治験責任医師として、「治験を適正に行うことができる十分な教育および訓練を受け、かつ、十分な臨床経験を有すること。治験薬の適切な使用方法に精通していること。治験を行うのに必要な時間的余裕を有すること。」と三つの条件を挙げている。また実施医療機関の要件として、「十分な臨床観察および試験検査を行う設備および人員を有していること。緊急時に被験者に対して必要な措置を講ずることができること。治験責任医師等、薬剤師、看護師その他治験を適正かつ円滑に行うために必要な職員が十分に確保されていること」を挙げており、治験実施医療機関の責任も明確化している。

本提言で論じている検証的治療研究でも基本的には全く同様にすべきであると考えられる。これまでどのような臨床研究に参加し、どのような実績をあげているのかについて、臨床研究に参加する研究者・その実施施設、多施設共同研究であれば臨床研究の主体となる団体ごとに情報を示し、国民・社会からの信頼を得るよう努力すべきである。

科学的知見に基づいて立案され、検証可能かつ実現可能な研究計画が作られ、これが専門知識をもつ第三者によって審査されることにより、その「科学性」が検証される必要がある。そして、「倫理性」に関しては、あくまでも患者の立場、国民の立場から担保されるべきであろう。

厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」⁹⁾をヘルシンキ宣言¹⁶⁾と比較すると、前者には、後者にある3点が欠落している。すなわち、宣言30条の研究結果の公表義務であり、たとえ否定的結果でも公表すべきであるとしている点、32条のやむをえない場合を除き、新しい介入行為は検証されている標準的介入行為と比較検討されなければならない点、35条の検証された有効な標準的治療がない場合においては、専門家の助言と患者からインフォームド・コンセントを得ることを条件に、医師は患者生命を救い苦痛を緩和する治療行為を実施してもよいとする点、である。

厚生労働省の倫理指針は、臨床研究のデータベースへの登録に言及しながらも発表の責務に触れてない。32条と35条はそれぞれ第3相治療研究、第1相治療研究に係わる内容であり、患者の利益を優先しつつ、新たな治療の開発を行うにあたっての基本的な考え方に踏み込んでおり、是非とも指針に入れるべきであろう。

厚生労働省の臨床研究指針は、その倫理審査における具体的な手続等は各機関において定めるとしているが、多施設共同臨床研究において審査結果が施設によって異なることがしばしば経験される。倫理には絶対的基準があるものではないことも承知しつつも、より実質的な議論を深めるため、国民皆保険制度のもとで医療が行われている現状を認識し、中央審査制度を活用すべきであろう。特に、これからも十分な資金が供給される見通しのない検証的治療研究においては、中央審査委員会で審査・承認されたプロトコルに関しては、各施設審査委員会は迅速審査を行うなど、審査に係わる研究者ならびに関係者の労力を軽減するような方策を検討することが望まれる。

(5) 生体試料を貯蔵・管理するレポジトリシステム

生体試料レポジトリシステムは、基礎生物学と臨床研究の橋渡しに不可欠なものであり、エビデンスを創生する治療研究を通しての収集が最も望ましいにもかかわらず、わが国ではそのようなシステムが確立されていると言い難い。生体試料とは、特に、人体組織・血液・体液をいうが、レポジトリシステムの対象となるのは、生体試料に止まらず、化合物やゲノミクス・プロテオミクスなどのデータも含まれる。整理・貯蔵された一定の疾患に関わるレポジトリの多数の生体試料の使用は、たとえば、ある新規物質の生物活性などの正確かつ迅速な評価・比較検討・臨床効果推定などを可能にする。米国では規模、貯蔵する生体試料の性格と目的で大きな違いがあるが、現在数千といわれる生体試料レポジトリ施設が存在し、レポジトリの規模と施設は国と非営利組織や民間財団などのサポートを受けて急速に拡大・充実してきており、疾患別のレポジトリ、たとえば1988年に設置されたAIDS研究のためのウイルス株、抗体、ベクターなどを供給するNIH AIDS Research and Reference Reagent Program²²⁾も設置されている。また、既にインターネットなどを介してわが国の生物学・医学研究者に大きく貢献している米国のProtein Data Bank²³⁾は、蛋白と塩基配列の3-D構造のデータが世界中の研究者から寄託され、public domainにリリースされてデータが無償で供与されているレポジトリの一つである。

生体試料レポジトリでは、生体試料がどのような個体由来か、また臨床検体であれ

ば患者（群）の臨床・個体群統計データなどの情報を付して貯蔵・保管されねばならず、特にエビデンスを創生する検証的治療研究において、前方向で収集することが最も望ましい。また、患者からは、そのような材料が将来の臨床・基礎研究に使う目的で貯蔵・保管されるかを説明した上で同意を得なければならない。

わが国では、残念ながらこれまでに一部の公的研究所などで生体試料の貯蔵・管理やデータベースの作成が行われて来たが、カバーされた分野は部分的であり、しかも国家的なサポートが得られないために継続性が得られず、そうした小規模・単発的なレポジトリーは十分に機能してこなかった。また、ヒト生体試料の管理・使用は個人情報管理側面から、系統的な規則・政策の不在のために不要ないしは過剰な制約を受けて来ている状況にある。さらに、健常者から自発的に提供される正常の体液・組織サンプルについても、将来の医学研究に活用されるようなシステムは整備されていない。わが国でのレポジトリーの不在はこれまでも基礎生物学と臨床医学への橋渡し研究や臨床研究の進展の障害となってきた。しかし、今後さらに必要性が増大し、しかも急速な進展が見られている生物学・医学分野での研究には、これ迄よりさらに系統的かつ継続的なレポジトリーシステムが不可欠である。

4 提言

(1) 遂行可能性の高い治療研究グループの基盤の強化によるモデル事業の実施

検証的治療研究の施行に当たっては、エビデンスを提示できるような統計学的評価に適う治療成績を出すには多数の症例が必要である。特に、各病院の規模が小さく、集約化が遅れているわが国にあっては、多施設共同研究グループのみが多数の症例を集積できる。多施設共同研究グループを成功させることは容易ではないが、わが国においても、劣悪な資金環境にもかかわらず、エビデンスを世界に発信しようと活動している多施設共同研究グループが少なからず存在しており、がん領域では、Japan Clinical Oncology Group (JCOG)、West Japan Oncology Group (WJOG)、Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)、Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG)、Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG)などがあり、リウマチ領域では、Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-Term Safety (REAL)などがある。

検証的治療研究に関わる公的研究費は、ある程度の実績のある多施設共同研究グループの基盤強化のために優先的に配分し、必要最小限の人材を雇用できる額を援助して、研究事務局の機能を強化し、あわせてデータセンターなどを充実させることにより、質の高い倫理的・科学的検証的治療研究を実施させ、その成果を評価すべきである。多施設共同研究グループを新たに組織し、検証的治療研究を効率よく実施させることは決して容易ではなく、その評価には10年以上を要する。したがって、遂行可能性の高い多施設共同研究グループの基盤を強化するモデル事業を展開することが、効果的な公的研究費の活用につながるであろう。

(2) 検証的治療研究にかかわる競争的科学研究費の研究計画書に基づく選考

限られた公的研究費を有効に使うには、周到かつ計画的に、成果の最も上がる場所、そして国の将来にとって最も必要度の高いところに集中的に投入すべきである。検証的治療研究費の申請にあたっては、臨床的な仮説に基づいて周到に作成された研究計画書（プロトコル）が必須である。さらに、研究概要書、説明同意文書、研究組織・研究者名簿、現在までの治療成績、予定登録数の事前調査結果等を提出させ、より実質的な審査を行うべきである。加えて、エビデンス構築までの必須の成果（マイルストーン）を設定し、それを達成するための計画詳細、業務分担スケジュール等を作成・提出させ、これらが達成できる研究者や研究グループの申請を採択する方針をとることが望まれる。

(3) 治療研究の科学的妥当性と被験者保護を担保する統一システムの構築

新薬は承認された後も、より有効性・安全性を高めるためのステップが必要である。エビデンスを創生する大規模な検証的治療研究、より個別化して最適化を図る研究、併用療法、適応外疾患への拡大などが行われる。承認を求めて行われる新薬の治験がGCPに則って行うのは当然として、研究者主導による臨床研究もGCPに則って実施すること

により、科学的妥当性と患者保護を中心とする倫理性を担保すべきである。

臨床研究に協力する患者の保護は重要な課題であり、そのためには統一したシステムあるいは法整備が必要である。厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」⁹⁾においては、研究計画書に患者が研究に参加した結果として受けた健康被害の補償のための保険その他の必要な措置を記載すべきであることを示している。しかし、研究者主導の臨床研究にあつては、どのような補償対応をとるべきかは研究者に任されており、そのため、患者保護が十分でないことも多い。したがって、承認後の医薬品（抗がん剤・免疫抑制剤などを除く）であれば、医薬品副作用被害救済制度を柔軟に利用できる統一システムを構築することなどが必要である。

わが国の医療システムの中において、多施設が参加して行う科学的・倫理的検証的治療研究の結果として得られるエビデンスは、わが国の診療レベルの向上や均てん化に寄与することは確実である。しかしながら、欧米に比して劣悪な資金環境にあるわが国の治療研究の実状を認識にしつつ、科学的妥当性と被験者保護を担保する柔軟な統一システムを構築することにより、検証的治療研究に対する患者すなわち国民の理解と協力が得られるようにする必要がある。

(4) 検証的治療研究のための人材育成

治療研究を含む臨床医学研究推進の環境整備には複数の分野での人材育成・組織形成が求められる。最も必要とされるのは①検証的治療研究に興味と能力を持った若い医師・研究者の育成、②保健・疾病に関わる統計学や疫学を系統的かつ継続的に所管する組織の構築、③知的財産の保護・維持の支援体制の組織化、④利益相反(conflict of interest)や生命倫理を集約的に取り扱う組織の構築などである。

研究費の使途から不合理な制約を取り除き、透明性・柔軟性を確保した上での人件費を含んだ効率のよい運用を可能にしなければならない。また、将来の physician scientists を育成する指導者層の減少・衰退が殊に大きく懸念される。指導者層の雇用条件を改善して優れた指導者を確保することが求められる。Physician scientists 育成のプログラムとこれをサポートするシステムの構築や臨床研究の方法論を教育する臨床研究者育成プログラムを備えた大学院コースを設置することが不可欠である。同時に、臨床研究を進める若い医師や大学院生のサポートシステムや奨学金給付制度が構築されることが望まれる。また、大学・センター病院などでは、専門教育を受けた人材が十分な指導能力を発揮し活発な臨床研究活動が維持できる専任ポストを確保し、臨床研究への参加を業績として積極的に評価すべきである。そして、検証的治療研究への参加が病院の評価にもつながり、診療報酬に反映されるなどの仕組みを作ることにより、各施設の臨床研究体制の整備を進めていく必要がある。

(5) 生体試料レポジトリーシステムの構築

生体試料レポジトリーシステムは、基礎生物学と臨床研究の橋渡しに不可欠であり、エビデンスを創生する治療研究を通しての収集が最も望ましいにもかかわらず、わが国

で確立されていると言い難い。米国のみならずヨーロッパ、アジア、オセアニアなどには、既に多くのレポジトリシステムが設置されており²⁷⁾、わが国においても、生体試料レポジトリシステムが設置されるべきである。正常の体液・組織サンプルを含む複数の試料分野をカバーする継続的・恒久的なレポジトリシステムを設置し、貴重な生体試料の有効利用法を確立することが強く望まれる。

<用語の説明>

Clinical study (臨床研究)

厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針⁹⁾」の定義では、「医療における疾病の予防方法、診断方法および治療方法の改善、疾病原因および病態の理解ならびに患者の生活の質向上を目的として実施される医学系研究であって、人を対象とするもの」とされている。さらに、本指針の前文には「最善であると認められた予防方法、診断方法および治療方法であっても、その有効性、効率性、利便性および質に関する臨床研究を通じて、絶えず再検証されなければならない」、「医療の進歩は、最終的には臨床研究に依存せざるを得ない場合が多い」とあり、医療の進歩に欠くことのできないものとして臨床研究の幅広い重要性が記されている。総合科学技術会議ライフサイエンス・プロジェクトチーム（平成 20 年）では、広義の臨床研究として、「高度な患者研究、疾患研究等によるメカニズムの解析」、「いわゆる治験に代表されるような開発研究」、「治療の効果を検証するような研究や臨床疫学研究」としている。

Clinical trials (臨床試験)

WHO の clinical trial の定義 <http://www.who.int/ictrp/en/> は、臨床研究のうち、医薬品の投与（市販の有無に無関係）、医療器具の使用、行動療法など健康に関する介入 (intervention) を研究参加者に割り付け、その効果を評価する前方向研究であり、対照群の有無を問わない。通常、trial は試験と和訳されることが多いが、試験という言葉から研究参加者は「モルモットにされる」と連想する傾向にあり、わが国では誤解を与えている場合も多い。intervention trial (介入試験) とも言う。臨床試験は、phase I study (trial)、phase II study (trial)、phase III study (trial)、phase IV study (trial) と段階を追って安全性と有効性を確かめながら進められる。

治験

厚生労働省の定義では、国の承認を得るために医薬品等の有効性や安全性を確かめる目的で行う臨床試験を、特に「治験」と呼ぶ。治験を行う製薬会社、病院、医師は「薬事法」と「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP 省令) を守ることが義務付けられている。製薬会社等による治験と医師主導の治験とがある。ともに phase I ~ phase III まで含まれる。

治療研究

治療方法に関する介入をとまなう clinical trial。本提言では、患者すなわち国民にとって最良の治療法を検証するための臨床研究であることを明確にする意味で、この用語を用いている。

トランスレーショナル・リサーチ（橋渡し研究）

基礎研究と臨床応用の、あるいはベンチからベッドサイドへの臨床研究であり、研究者が発明・考案した医薬品・医療器具が臨床の場で有用性があるか否かを試みる研究をいう。

「トランスレーショナルリサーチ実施にあたっての共通倫理審査指針」（東京大学、名古屋大学、京都大学など）の定義では、臨床研究（臨床試験を含む）を正当とするに足る必要な非臨床試験（前臨床試験）を終了し、その結果から人に適用する妥当性が倫理的かつ科学的視点から公式に認められたときに人を対象として行われる小分子化合物、高分子化合物、遺伝子、細胞、組織などを用いた臨床研究である。

phase I study（第 I 相試験）

新薬の製造承認を求めて行う臨床研究の最初の段階。通常は健常者を対象に可能性のある毒性の耐用量と副作用を検討する。抗がん剤などでは標準療法（生存期間の延長もしくは quality of life を向上する治療法）が適応とならない患者を対象として行う。以下で使われる phase は、一般的に新薬の製造承認を求めて行う臨床研究の段階として使用されるが、承認済の市販薬において他の既承認薬との併用療法などにおいて、拡大的に利用されることもある。

phase II study（第 II 相試験）

2 番目の段階。試験薬の適応疾患を持つ比較的少数の患者を対象として、第 I 相試験で安全性が確認された用量の範囲内で有効性、薬物動態、最適な用法と用量などを評価する。前期第 II 相試験（phase IIa）と後期第 II 相試験（phase IIb）に分かれる。それぞれ、Exploratory clinical study (trial) [探索的臨床研究（試験）]、Confirmatory clinical study (trial) [検証的臨床研究（試験）]と呼ぶこともある。

phase III study（第 III 相試験）

承認申請前の最終段階。適応疾患を持つ多数の患者を対象として、第 II 相試験結果に基づく用法・用量で、その有効性と安全性を検証する。すでに市販されている医薬品やプラセボとの比較試験により評価・検証する。Confirmatory clinical study (trial) [検証的臨床研究（試験）]と呼ぶこともある。

phase IV study（第 IV 相試験）

承認・市販後に行われ、他の承認薬あるいはその時点での標準治療法と前方向で比較する臨床研究である。がん治療などでは通常併用療法で行われる。より有用性の高い標準治療法の開発のためには必須の臨床研究である。製造販売後臨床試験とも呼ばれて、副作用などについての追跡調査も含まれる。

探索的臨床研究

特定の仮説の検証よりも、むしろ得られたデータの中から新たな仮説を発見することに

重点が置かれた臨床研究のこと。前期第 II 相試験は探索的臨床研究に該当する。

検証的臨床研究

研究者があらかじめ検証すべき仮説を立て、収集されたデータがその仮説の予測と一致するか否かを調べる臨床研究のこと。後期第 II 相試験、第 III 相試験、第 IV 相試験は検証的臨床研究に該当する。本提言でとりあげる検証的治療研究は、研究者が主導する第 III 相試験と第 IV 相試験を指している。

Clinical Research Coordinator (CRC)

多忙な医師に代わり、参加患者に臨床研究の概要や実施手順を説明し、インフォームド・コンセントを取得したり、治療や検査スケジュールの予約をしたりする。CRC 業務を行う看護師を Clinical Research Nurse (CRN) と称すこともある。欧米では、検証的治療研究の科学研究費には CRC を雇用する人件費が含まれているのが普通であり、GCP に準拠して行う臨床研究には必須の人材であるものの、わが国では、科学研究費でこのような人件費を予算化できるものは皆無に近く、GCP に準拠して行う臨床研究の障壁になっているのが実状である。

<参考文献>

- [1] 日本学術会議、要望『信頼に支えられた医療の実現—医療を崩壊させないために—』、2008年6月26日。 <http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-y3.pdf>
- [2] 日本学術会議臨床医学委員会・薬学委員会合同臨床試験・治験推進分科会、提言『日本における臨床治験の問題点と今後の対策』、2008年5月22日。
<http://www.scj.go.jp/ja/info/kohyo/pdf/kohyo-20-t57-2.pdf>
- [3] 総合科学技術会議のライフサイエンス・プロジェクトチーム、『臨床研究の総合的推進に向けた検討（第1次とりまとめ）支援体制と人材育成の強化に関する推進方策』、2008年2月14日。
<http://www8.cao.go.jp/cstp/project/bunyabetu2006/life/8kai/siryol-2.pdf>
- [4] 医療法（昭和23年法律第205号）
- [5] 科学技術基本法（平成7年法律第130号）
- [6] 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成9年厚生省令第28号）
- [7] 文部科学省・厚生労働省『遺伝子治療臨床研究に関する指針』、平成14年3月27日（平成16年12月28日全部改正、平成20年12月1日一部改正）。
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/161228idennsi.pdf>
- [8] 文部科学省・厚生労働省、『疫学研究に関する倫理指針』、平成14年6月17日（平成16年12月28日全部改正）。
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/seisaku/kojin/dl/161228ekigaku.pdf>
- [9] 厚生労働省『臨床研究に関する倫理指針』、平成15年7月30日（平成16年12月28日全部改正）（平成20年7月31日全部改正）。
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>
- [10] 厚生労働省『ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針』、平成18年7月3日（平成22年11月1日全部改正）。
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/iryousaisei06/pdf/03.pdf>
- [11] 文部科学省・厚生労働省『ヒト受精胚の作成を行う生殖補助医療研究に関する倫理指針』、平成22年2月17日。
http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n722_00.pdf
- [12] 募集要項：先端医療振興財団文部科学省委託事業「がんトランスレーショナルリサーチ事業」-革新的ながん治療法の開発に向けた研究の推進-、平成16年4月。
- [13] 募集要項：文部科学省研究振興局ライフサイエンス課「橋渡し研究支援推進プログラム」の実施機関等の募集について、平成19年3月。
- [14] 日本医師会治験支援センター <http://www.jmacct.med.or.jp/>
- [15] FDAAA (Food and Drug Administration Amendments Act of 2007)
<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FoodandDrugAdministrationAmendmentsActof2007/default.htm>

- [16] 世界医師会ヘルシンキ宣言 WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects
<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>
- [17] UMIN 臨床試験登録システム UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)
<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>
- [18] 個人情報の保護に関する法律
<http://www.caa.go.jp/seikatsu/kojin/houritsu/index.html>
- [19] 文部科学省・厚生労働省・経済産業省、『ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針』、平成13年3月29日（平成16年12月28日全部改正、平成17年6月29日一部改正、平成20年12月1日一部改正）。
http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/40_126.pdf
- [20] 「橋渡し研究支援推進プログラム」中間評価報告書、平成21年7月。
http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n748_00.pdf
- [21] 日本製薬医学会、『臨床研究に関する提言』、2009年10月16日。
<http://japhmed.jp/%E6%8F%90%E8%A8%8020091016.pdf>
- [22] NIH AIDS Research & Reference Reagent Program
<https://www.aidsreagent.org/Index.cfm>
- [23] Protein Data Bank <http://www.pdb.org/pdb/home/home.do>
- [24] 世界各国の生体試料デポジトリシステム
1. Australasian Biospecimen Network (オーストラリア、National Health and Medical Research Council) <http://www.abrn.net/>
 2. BioBank Central (米国の非営利団体) <http://www.biobankcentral.org/index.php>
 3. International Agency for Research on Cancer (WHO 管轄) <http://www.iarc.fr/>
 4. International Society for Biological and Environmental Repositories (ISBER) (米国の学会組織) <http://www.isber.org/>
 5. Karolinska Institutet Biobank (スウェーデン・カロリンスカ研究所)
<http://ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?d=866&a=1306&l=en>
 6. National Cancer Institute (米国国立癌研究所 Office of Biorepositories & Biospecimen Research) <http://ki.se/ki/jsp/polopoly.jsp?d=866&a=1306&l=en>
 7. onCore UK (英国国立研究所など) <http://www.oncoreuk.org/index.html>
 8. Public Responsibility in Medicine and Research (米国非営利団体)
<http://www.primr.org/>
 9. Singapore Tissue Network (シンガポール国立) <http://www.stn.org.sg/>
 10. UK Biobank, Ltd. (英国民間および国立組織の集合体)
<http://www.ukbiobank.ac.uk/>

<参考資料>臨床医学委員会臨床研究分科会審議経過

平成 22 年

2月25日 日本学術会議幹事会（第90回）

○委員会設置

5月27日 日本学術会議幹事会（第96回）

○委員決定

6月30日 第1回分科会

○今後の活動について

8月31日 第2回分科会

○今後の活動について

11月9日 第3回分科会

○提言の作成について

平成 23 年

2月15日 第4回分科会

○今後の活動について

3月19日 第5回分科会（メール会議）

○提言の作成について

5月23日 第6回分科会

○提言の作成について

6月23日 日本学術会議幹事会（第127回）

臨床医学委員会臨床研究分科会提言「エビデンス創出を目指す検証的治療研究の推進・強化に向けて」について承認