

# 巻頭言

## 臨床研究の新しい時代を迎えて

### はじめに

近年わが国の臨床医学研究にとって新しい局面が開かれようとしている。このことは、臨床医学の研究の健全な発展を主眼とした臨床研究の指針の整備、医学研究者による治験の実施基準の法制化、大規模治験ネットワークの構想ならびにその財政的支援構想などが計画されていることなどより明らかであり、将来の臨床医学の発展に期待が持たれる所以である。

これらの観点よりみて、今回本誌において「研究者主導の臨床研究の動向と信頼性確保」を主題とした特集を編集したことは誠に時を得た企画であると信じる。本号の前半においては、わが国における主な研究者主導の臨床研究を紹介するとともにその動向と基盤整備を論じ、後半では臨床研究における倫理と科学性の確保に焦点を当ていくつかの論文と資料の紹介をしており、臨床試験のデザインを論じた座談会や種々のForumとともに読者に大いに参考になると信じる。本誌の編集に関与した者として、巻頭において今回の主題について以下の如き私見を述べることをお許し頂きたい。

### 1. 臨床研究における問題点

「臨床研究」とは「基礎研究」以外の「人を対象とする健康に関する研究」を指し、その種類や範囲は広く、一概に論じることは困難であるが、社会的、倫理的に問題となる研究は主として種々の介入を伴う臨床研究である。これらの研究の実施が研究対象（被験者）である患者などに大きな影響を与えうるにも拘わらず、「遺伝子治療臨床研究に関する指針（平成14年3月）」や「疫学研究に関する倫理指針（平成14年6月）」などを除きそれらの研究の実施に何らの指針もなかったことは問題である。これらの観点から厚生労働省では厚生科学審議会科学技術部に「臨床研究の指針に関する専門委員会」を設置し、臨床研究に関する指針の策定を目指しているところである。また今後新医薬品の申請を目的とした医師主導の治験については後記する如く治験実施基準が法制化されようとしており、臨床研究のあり方が急速に整備されようとしているのが現状である。

人を対象とする臨床研究において「研究の倫理性と科学性を確保すること」が極めて重要であることは申すまでもない。今回厚生労働省において検討されている臨床研究に関する指針は、臨床研究の一層の推進を目指して、ヘルシンキ宣言、ICH-GCP や我が国のGCP にみられる倫理基準と人権保護を盛り込んだ総則的な基準を示すものと理解されている。

これらの全般的な基準が整備されてもなお個々の臨床研究の実施に際しては入念な配慮が必要となる。すなわちそれぞれの医療機関において、該当する臨床研究において倫理性と科学性が担保され、被験者が安全であることを保障するのは治験審査委員会、あるいは倫理委員会であるので、審査を必要とする臨床試験の実施に際しては該当する治験審査委員会、または倫理委員会の審査能力が確保されていることが必要であり、そのための対策も急務である。

実りのある臨床研究の実施に際しては倫理面の審査、人権の保護以外にも多くの条件が揃う必要があることはいうまでもない。これらの条件の整備が我が国では遅れており、研究の停滞を招いたことは否定出来ない。本誌において、まず臨床研究の基盤整備の問題を論じた所以はそこにあるといえよう。

まず研究を行う「ひと」の問題がある。本誌にて紹介されている我が国における代表的な研究者主導臨床試験であるCASE-J研究やJATOS研究においてもそれぞれの研究を担当する研究者がその研究組織の構築に精力を注がれたことは察するに余りある。またそれぞれの医療機関においても試験管理組織などの構築が必要であり、今後ともかかる動きを促進することが有効である。

次いで「研究資金」の問題も重大である。米国においてはNIHが医師/研究者主導の研究に対して相当額の研究費を供与していることは周知の事実であり、我が国が平成15年度の予算の概算要求において「大規模治験のネットワーク」に対して35億円の予算要求をしていると報じられているが、なお米国に及ぶものではない。

最近診療においてEBMを重視する観点より、臨床研究についてその成績の迅速で正確な公開が必要と考えられる。本誌においても論文の記述についての問題が多く論じられており、参考とすべきであろう。また米国においては連邦法により研究についてfinancial disclosureが義務付けられているが(42CFR50)、我が国においても規制がない状態でのよいのか今後検討すべきであろう。

## 2. 医師主導の治験の実施の基準の整備について

### 1) 薬事法改正の成果

従来より我が国においては、医薬品の研究については製薬企業主導の臨床研究(治験)が大きな比率を占めていたのに対し、欧米などにおいて多く実施されている研究者主導の臨床研究の地位を高め、その成果を促進しようとするのが最近の趨勢である。例えば抗悪性腫瘍治療薬においても海外において研究者主導による分子標的治療薬の研究が促進されていることなどを考えると、我が国においても研究者主導の研究の促進が急務と考えられる。

これらの近年の社会情勢の変化をふまえた今回の薬事法改正の成果については、二つの視点より評価することが必要である。すなわち一つは、臨床研究の進展に伴い医師の画期的な臨床研究が新医薬品や新医療機器の開発に大きく貢献し、その成績の効果的な活用により新医薬品や新医療機器の速やかな導入に寄与しうることが広く認識されたこと、ならびに未承認の医薬品や医療機器をそれらの恩恵を受けうる患者の治療に使用することに対し薬事法上合法的な手段を提供することの点である。前者については前記の研究者主導研究の推進に貢献するものであり、後者についてはEBMの拡大に寄与するものである。

### 2) 「医師主導の治験」における実施の基準

これらの医師主導治験においては、各種の未承認の医薬品、あるいは医療機器(以下医薬品に統括)が対象となると考えられる。それらには、既承認薬の適応外使用の例、あるいは他の国において承認されているが、わが国では未承認の医薬品の治療への使用、またはいずれの国においても承認されていない全くの新薬である場合など種々なタイプの治験が考えられよう。

これらの医薬品の種別により治験の形態はまちまちであるが、これらはいずれもヒト(多くは患者)を対象とする試験であり、また新薬としての承認申請を前提とするものである。新薬事法の実施(平成15年度)までに以下の諸点について十分な検討が必要とされている。

#### (1) 基本原則

これらの医師主導の治験の実施の基準については、原則として現行の「企業主導の治験」に対する実施の基準(GCP)の水準が維持され、また国際的な基準であるICH-GCPと整合性を有する基準でなければならないと考えられる。従来わが国の一般的な臨床試験の実施方法からみるとこれらの基準の達成には以下にのべる多くの点について種々な方策の実施が必要とされよう。

#### (2) 実施上の問題点

医師主導の治験を新しく設定される「実施の基準(改定GCP)」に準拠するには以下に示す諸点について、医師自らがそのための方策を講じることが必要となろう。

治験成績が新薬の承認申請の資料となるので、治験についてその品質が管理され、保障されなければならないことは言うまでもないが、一部の研究組織や医療機関を除きそれぞれの医療施設において、自らの責任において、モニタリングと監査のシステムを構築することは容易ではない。モニタリングについては、相互に内部での監視をすることも可能であろうが、監査については独立した第三者性のある監査を求められるので、治験組織内に独立したかか組織を設定するか、外部の監査組織に依頼するかを考える必要が

ある。医学の先進的研究の成績については社会的意義からもその信頼性が保障されなければならないので、治験の品質の管理と保証には十分な配慮が必要である。

現在のGCPにおいては、治験の実施に先立ち治験依頼者と治験実施医療機関との契約が必要であるが、医師主導の治験の実施に当たり治験実施医師が治験実施医療機関との間に契約が必要となるか否かが問題となる。治験実施医師は元来当医療機関と勤務に関する契約を有しているが、医師主導の治験の実施に際し新たな人的配置、あるいはCRCなどの雇用を必要とする場合や研究費の配分などについて「取り決め」が必要な場合も考えられる。

またさらに大きな問題は治験に伴う副作用被害に対する補償である。企業主導の治験においては、治験に対する保険制度の活用や製薬企業としての対応が可能であるが、医師主導の治験においてこの問題の解決は容易ではない。まず副作用被害の補償の責任は、まず「自ら治験を実施する者（治験実施医師）」にあり、治験に先立ち保険会社と協議し、保険での救済の可能性を検討することも必要であり、また医師賠償責任保険などの活用も考えられる。また賠償以外の措置として被験者の健康障害を回復させる手段の提供なども含めて検討されるべきであろう。その際治験の実施を許可した医療機関の責任の範囲はどうかなどもなお検討を要する問題点である。

治験の実施に先立ち厚生労働省への医師による「届け出」が必要であり、また治験実施医療機関における治験審査委員会（IRB）における審査も必要である。かかる「届け出」や審査に際しては「治験薬概要書」を作成し、提出することが必要であるが、既承認薬の場合を除き「治験薬概要書」を医師が単独で作成することにはかなりの困難を伴い、製薬企業等よりの協力を必要とすると考えられる。

医師主導治験においては、治験薬の種別や治験の目的などにより種々な治験様式が考えられるが、治験薬の提供、治験薬に関する資料の提供のみならず、治験終了後のデータの所有権やその移譲について、治験に先立ち製薬企業などと契約を交わし、問題が生じないよう配慮が必要である。

### （3）治験審査委員会の審査基準の確保

医師主導の治験の導入に伴い、かかる治験の数が増大することが予想され、玉石混淆となることも懸念される。かかる事態に対応して治験の倫理性と科学性を確保し、被験者の安全を担保する責務は専ら治験審査委員会（IRB）にあると言わなければならない。全く新しい化合物が医薬品の候補として治験に用いられる場合など、その非臨床成績からその安全性を的確に判断し、臨床試験についてもその治験計画が妥当であり、被験者の安全性がどの程度保障されるかを十分に評価することは極めて困難な場合があり、その任に当たるIRBの責務は重大である。現在のわが国において多くの医療機関にIRBが設置されているが、上述の如き困難な問題を解決し得るIRBを有するのは大学付属病院やナショナルセンター、臨床研修病院などの一部の病院に限られているのではないかと懸念される。

かかる状況下においては、国のレベルにおいて、IRBの委員の資格や能力を審査し、その向上を図るとともに、届け出られた医師主導治験にたいして的確な評価がなしうるIRBであるか否かを治験の実施に際して検討する機関が必要であろうと考える。米国においては、Office of Human Research Protection (OHRP)が存在し、IRBの活動を監視し、必要に応じて警告や治験活動の停止命令をだしていることを参考に、わが国においても治験終了後の承認審査に際する実地調査のみでなく、治験がon goingの状態において監視するシステムを構築すべきであろう。

## おわりに

近年倫理的にも科学的にも妥当な臨床研究を実施するための舞台が用意されようとしている。今後お目見えする「臨床研究の指針」や「医師主導の治験の実施基準」がこれらの新しい臨床研究の促進に役立つことを祈り、また本誌の特集記事が研究者にとり有益なガイドとなることを願う。

「臨床評価」編集委員  
上田慶二