

トランスレーショナルリサーチの基盤と 共通倫理審査指針

Infrastructure for translational research and the regulatory aspect



福島 雅典
Masanori Fukushima

京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部
The Department of Clinical Trial Design & Management, Translational Research Center, Kyoto University Hospital

【略歴】 1973年名古屋大学医学部卒業，医学博士，愛知県がんセンター病院内科診療科医長の後，2000年より2004年3月まで京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻薬剤疫学分野教授，2001年より京都大学医学部附属探索医療センター検証部教授，2003年より同病院外来化学療法部長（兼任），同年より勸先端医療振興財団臨床研究情報センター研究事業統括（併任）。

1. 事業としてのトランスレーショナルリサーチ

トランスレーショナルリサーチは，前回のシンポジウムでも指摘したように通常の研究の延長，研究の一つのタイプ，あるいは研究の一分野ではありません．これは紛れもなく事業，それも非常に困難な事業という位置づけで取り組まないと，全く不毛であり消耗です．極端に言えば，論文を書こうという姿勢はある意味では障害になります．トランスレーショナルリサーチを啓蒙していかないと，国のサイエンスの基盤が欧米から後れて脆弱になるという非常に強い危機感から，私どもはトランスレーショナルリサーチ懇話会を呼びかけ，今回，第4回目を九州大学が主催しました．2006年は多分5月の連休明けに，名古屋大学主催になると思います．京都大学が全国のトランスレーショナルリサーチのセンター的な拠点として設置されたのが2001年です．われわれはミッションを果たすため，非常なスピードで，アカデミアにおいて医師自らの手で治験が出来るように整備をしてきました．すなわち医師主導の治験を開発型のもの，つまり新規医薬品の開発をやっ

ていくということを一つの目標にしています．平成18年に第1のゴールに到達しようと思っておりましたが，国内外未承認のHGF(hepatocyte growth factor)の治験開始によって，前倒して17年に到達することができました．

九州大学，名古屋大学，大阪大学，東大医科研他のセンターは整備がまだ十分できていません．そこで，さらにノウハウを蓄積して強化しなければいけません．そのポイントになるのが倫理審査の体制です．今回，治験に持っていくためには倫理審査の体制を大幅に強化せざるを得ませんでした．昨年のシンポジウムでも紹介したように，厚労省は臨床研究の倫理指針は出しましたが，その審査の内容について細かいことは何も規定していないので，事実上野放しです．これが日本が欧米から大きく乖離している，世界の医薬品開発の土俵に日本のアカデミアが乗れないゆえんですので審査をどうするかということを事細かく業務手順として定め，これを昨年4月1日より施行しました．施行といってもみんな自主規制ですが，今度はこれを大幅に改訂し，ほとんどGCPレベルに持って行ってしまおうということです．

2. トランスレーショナルリサーチの基盤 (Table 1)

トランスレーショナルリサーチの基盤として科学、倫理、知財、事業があります。臨床試験のインフラとして科学の基盤を整備することは非常に重要な部分ですが、これについては概略を前回のシンポジウムでお話ししました。今回は倫理審査です。倫理審査を厳しくすることによって研究が後れてしまうという声があるのはばかげたことだと思います。ICH-GCPを省令として導入したときにも、各方面からそんなことをしたら日本の研究が後れるという話がありました。私がマスコミから取材を受けたときは、そういうことを言っている人が研究できなくようにすることがむしろ目的であると、はっきり居直った次第です。具体的に言えば、治験以外でヒトへの新規医薬品、あるいは医療物質等の投与、あるいは適用は禁止する、日本でも欧米並にそれをできなくしてしまう。そこまで持っていけないと日本の科学基盤は強化できません。それゆえ倫理審査指針を大幅に改訂して、GCPレベルに持っていき、すべての臨床研究に適用することを呼びかけています。

いま一つが知財と事業です。先ほど言いましたように、論文を書くことを目標にトランスレーショナルリサーチをやった場合には、成功する見

込みはほとんどなくなります。それは今まで私どもが知財管理を整備してきた過程で、この点がほとんど抜けているということに気がつき、今、危機感を非常に強めています。ということでトランスレーショナルリサーチの段階では学会発表、出版については当面は禁止しなければならないのではないかとさえ思っております。

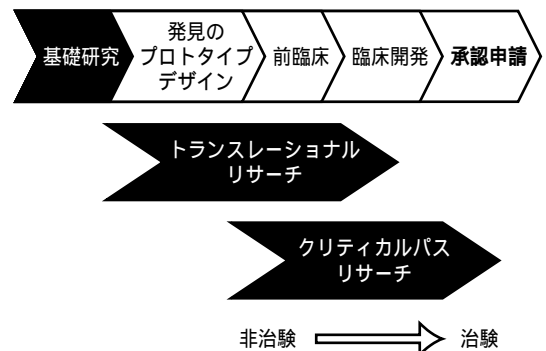
3. ビジネスモデルをいかにつくるか

次はビジネスモデルをどうつくるかです。アメリカはFDA、政府を挙げて次のステップをにらんで、それを非常に強力に推進しようとしています。現在までに発達した分子生物学、ゲノミクス、プロテオミクス、さらに再生医学関係の知識を患者さんの手元に届けるのにトランスレーショナルリサーチだけではなく、新たに、クリティカルパスリサーチといって製品化までつなげる研究を促進するために(Fig. 1)、評価のツールを開発するところに大量に投資を開始しています¹⁾。日本はその点はまだ手つかずです。このような世界的な競争の中にあって、われわれが勝ち残るためには、相当に高いハードルを次々に突破しないといけない。ですから、アカデミア、産業がR&Dコンプレックスをどうつくりあげるかが今後の大きな課題であり、私どもは次のフェーズとしてこの課題にも鋭意取り組みつつあります。

Table 1 トランスレーショナルリサーチの基盤

1. 科学	臨床試験インフラ
2. 倫理	倫理審査基準
3. 知財	特許, ノウハウ
4. 事業	製品化, ビジネスモデル

Fig. 1 アカデミアと産業のR&Dコンプレックス



4. トランスレーショナルリサーチの成功確率

次に、成功確率ということについて今日詳しくお話しできるといいのですが、本日は医師主導治験に焦点を絞りますので、ここについては2点だけお話しします。トランスレーショナルリサーチの成功確率を高めるには、日常診療のレベルが質・量ともに世界トップレベルでないとだめであるということです。通常の日常診療をそっちのけで研究に勤しんでも全くナンセンスです。患者さんの数も日本でトップ、場合によっては世界でトップ、さらに質についてはむしろ世界のトップレベル、「state of the art」に達していて、これを常に公開し世界でもトップと衆目が認めるところでなければいけないと強調しておきたいです。そこで初めて倫理レベルも保てます。日常の診療水準が最先端まで来ていて、そこで新たな治療方法を適用することによって、患者さんも納得するし世間も納得するということです。

5. 日本の法体系の欠陥 (Table 2)

ここで薬事法について少しお話ししておかなければいけません。現在の薬事法は取締法であって、規制対象外であるとパワーが全く発揮できません。医療の質の保証は欧米でもまだ一部しかありませんが、日本は被験者保護法を上位の法律として早急につくる必要があります。そして、欧米並にすべてについて治験と同じようなレベルでやれるように持っていけないと科学的、倫理的な担保ができません。

現実には高度先進医療の問題が出てきています。医薬品機構は企業の治験と医師主導治験との間でダブルスタンダードはないと明言しています。しかし一方では、高度先進医療という、保険診療を併用しながら実験的医療技術を実施することについて、症例報告のみで申請して専門家の合議で承認されるという、品質保証を欠くシステムがあります。このようなダブルスタンダードは、早晚解消を迫られると私は思います。解決策とし

Table 2 日本の法体系の欠陥と解決策

<ul style="list-style-type: none"> ●薬事法（取締り法としての法体系） <ul style="list-style-type: none"> ・製造、輸入の承認申請を前提とせず、院内で製剤化されたものの院内での適用は、薬事法規制外であり、医師裁量において（倫理委員会の承認さえあれば）自由に患者に投与できる。⇒ 罰則はない 事実上野放し ・医師裁量において院内製剤、機能性食品、健康食品等を人に用いることができる。 *ただし、厚生労働省の承認外であれば、保険適用外
<ul style="list-style-type: none"> ●健康保険法、保険医療機関及び保険医療費担当規則 <ul style="list-style-type: none"> ・「高度先進医療」というトラックは、上記の薬事法規制外での措置として、実験的医療技術を研究費または患者自己負担で使用しつつ、通常医療の部分に保険給付を受けることができる。 研究促進しつつ開発コストを低減する方策とされている。 ・「高度先進医療」には治験のような有効性・安全性保証、品質管理、供給体制がない ⇒ ダブルスタンダード
<ul style="list-style-type: none"> ●問題の本質 混合診療実質解禁？ ・医療のマーケット化 ⇒ 利潤追求 ・保険診療 / 国民皆保険 + 自由診療 / 民間保険
<ul style="list-style-type: none"> ●医療におけるわが国システムの欠陥と解決法 <ul style="list-style-type: none"> ・必要な法律と制度： <ul style="list-style-type: none"> ・被験者保護法 ・医療の質保証法 ・薬事法にかかわる行政・法の運用・規制における regulatory science としての臨床科学、薬剤疫学 の確立と強化 ・すべての介入試験（研究）は治験とし、薬事法規制下におく ⇒ 欧米に一致

てはすべてを薬事法の規制下に置くことしかない。しかしその中で混合診療の実質解禁という制度改正案が提示され、これはサイエンスの危機です。

6. TR 共通倫理審査指針の改訂

今後は、トランスレーショナルリサーチ共通倫

理審査指針の改訂が重要な課題です。この指針は2004年に刊行、施行しましたが²⁾、2005年に改訂作業を進めました (Table 3)。この指針によって整備すべき体制とは、倫理委員会での審査は科研費の申請書類みたいなもので審査する³⁾なという1点に尽きます。すなわち、新しい医薬品候補を適用する場合には試験薬概要書をつくり、フォーマットを定めてプロトコルをつくる。被験者への

Table 3 トランスレーショナルリサーチ共通倫理審査指針の改訂状況

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	
東京大学医科学研究所附属病院 先端医療研究センター 名古屋大学医学部附属病院 遺伝子・再生医療センター 京都大学医学部附属病院 探索医療センター 大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 九州大学病院 臨床研究センター (財)先端医療振興財団 先端医療センター・臨床研究情報センター ・2004年1月26日初版作成, 2月25日一部改訂, 3月8日一部改訂, 4月1日発効 ・2003年8月1日第2回TR懇話会合意に基づく	
初版(2004年版)	第2版
1. トランスレーショナルリサーチの定義と位置づけの共通認識	
2. TR研究者の行動規範(研究倫理)	2. 本指針の目的と適用範囲
3. TR倫理審査の水準確保の努力	
4. 倫理審査の標準業務手順	
4-1 倫理審査委員会	
4-2 倫理審査委員会への提出書類と受付受領の条件	
①試験薬/試験製品概要書	
②プロトコル(臨床研究実施計画書)	
③被験者への説明, 同意文書	
④重篤な有害事象発生時の対応マニュアル	
4-3 倫理審査手順	
4-3-1 書類と必要項目の確認	
4-3-2 試験薬/試験製品概要書の系統的審査	
4-3-3 プロトコルの系統的審査	
4-3-4 被験者への説明, 同意文書の系統的審査	
4-3-5 重篤な有害事象発生時の対応マニュアルの系統的審査	
4-4 監査	4-4 モニタリング
	4-5 監査
	4-6 知的財産
	4-7 研究材料譲渡合意
	4-8 利益相反(利害の衝突)
	4-9 試験の公開
5. 本ガイドラインの発効	
6. 本ガイドラインの改訂	
	7. 今後の展望
	(ア) 共通倫理審査委員会の設置
	(イ) 相互監査制度
	(ウ) 各施設は医師主導治験に対応できるように整備する

* 太字アンダーラインは第2版における改訂項目。第2版は2006年4月より施行予定。

説明・同意文書,有害事象発生の対応マニュアル,これらが定式化され守られていない限りサイエンスになりません。さらに,審査の手順については「臨床研究に関する倫理指針」には規定されていない事項を明確に定めました。現在改訂中の第2版では,本指針の目的と適用範囲を明確に定め,今後の展望もつけ加えました。主として,知的財産権の取扱い,MTA(Material Transfer Agreement),利益相反の取扱い,臨床試験情報の公開について,規定を加えました。

今後の展望としては,例えば,知財を京都大学が持っているながら,京都大学の倫理委員会を通して京都大学の病院で臨床試験を実施するとなると,世間の信頼を得ることができません。客観性が担保できないので,大学が開発力を強めれば強めるほど,対外的にも,国際的にも中央倫理審査として第三者の,全くニュートラルのところを審査をしなければいけませんので,中央倫理審査委員会を設置せざるを得ないところまで来ています。

さらに相互監査制度をもうけるなど,すべての施設が医師主導治験に対応できるように整備していくようにみんなで努力することにしています。

7. 医師主導治験と被験者保護法による発展

このような形で現場の体制整備を行っています。願わくばできるだけ早急に被験者保護法の立法により,欧米の先進諸国と肩を並べるところまで法体制を整備していただきたいと思っている次第です。もう一度強調しますが,医師主導治験,被験者保護法がキーワードで,今後,こうした創薬・臨床開発のための産・学コンプレックスをどうやって作りあげていくかというのがわれわれの課題です。欧米とは法体制も制度も違います。医療制度,ビジネスのやり方も大幅に違いますので,ここが今後の国力強化,サイエンスの強化のポイントだろうと思います。

文 献

- 1) 福島雅典,他,訳.アメリカ合衆国厚生省(DHHS)連邦食品医薬品局(FDA).革新・停滞 新しい医療製品へのクリティカル・パスにおける課題と好機.臨床評価.2005;32(2・3):517-41.
- 2) 浅野茂隆,大島伸一,金倉 譲,橋爪 誠,村上雅義,田中紘一,福島雅典,他.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.臨床評価.2004;31(2):487-95.

* * *