

トランスレーショナルリサーチの基盤

薬事法改正・被験者保護法立法の提言

福島 雅典

京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部

Translational research in Japan

A proposal to amend the Pharmaceutical Affairs Law, or of enforcement of the Research Participants Protection Act

Masanori Fukushima

Dept Clinical Trial Design and Management, Kyoto University Translational Research Center

Abstract

The proceedings of the Franco-Japanese Translational Research Initiative on February 24, 2006 in Kyoto, organized by the St. Louis Hospital and INSERM, Paris, and the Translational Research Center (TRC) of the Kyoto University Hospital, are published in this issue. At the symposium, it was found that in both centers, the level of clinical science and quality assurance system of translational research (TR) was almost equivalent. However, Japanese legal research governance system is far less developed. In Japan, only "Registered Trial" aimed at marketing authorization for a medicinal product is regulated by the Pharmaceutical Affairs Law, and has to be conducted in compliance with GCP (Good Clinical Practice), using a product likewise compatible with GMP (Good Manufacturing Practice) and based on preclinical studies compatible with GLP (Good Laboratory Practice). On the other hand, clinical research without the intention of marketing authorization is conducted under the MHLW-issued Ethical Guidelines for Clinical Research, which is not a law. Such research is conducted based on an institutional ethics committee's approval, but without control from any regulatory authority. Thus, protection of research participants and the quality of research results are not assured, and the research outcomes cannot be appreciated as legally effective evidence for a new drug application and standardization of a medical procedure.

To overcome this defect in the legal framework, the author proposes a very simple amendment to the Pharmaceutical Affairs Law to cover any clinical trial, regardless of whether it is intended for marketing authorization or development of Research Participants Protection Act.

Key words

Translational research, Pharmaceutical Affairs Law, Research Participants Protection Act, academic research

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2006 ; 33 : 477 - 86.

はじめに

トランスレーショナルリサーチ (TR) の基盤は、法的プロセスによる信頼性保証と被験者の保護を確実にした上で、臨床開発を事業として進め、一般診療へと還元しうる知識・技術を生み出す体制を整備することによってのみ構築しうる。このような認識のもと、京都大学医学部附属病院探索医療センターでは、アカデミアでの基礎研究の成果である候補物質を、薬事法に基づく省令 GCP に準拠した「医師主導治験」のトラックに載せる臨床開発に着手してきた。これにより必然的に、外部委託による GLP 水準の非臨床データと GMP 水準の製剤の法的な品質保証、学内におけるスタッフの訓練、手順書の整備、知的財産権の管理、契約に関わるノウハウ等を蓄積してきた。

2005年8月26日に京都大学で開催した「第2回京都大学トランスレーショナルリサーチ (TR) シンポジウム」では、世界で初めてヒトに投与される HGF (hepatocyte growth factor) の医師主導治験開始を報告した。同年11月には、炎症性腸疾患に対する EP4 受容体アゴニストの治験届が受理され、これらを「臨床評価」第33巻1号収録の記録集¹⁾で報告した。

そして今回、2006年2月24日開催の「第1回日仏トランスレーショナルリサーチ (TR) イニシアチブ」では、これら治験の進捗状況、今後治験を開始すべく準備中のプロジェクト、その他の探索臨床試験や細胞治療の研究開発について発表した。同シンポジウムはフランス国立衛生医学研究所 (Institut national de la santé et de la recherche médicale: INSERM) およびパリ第7大学 St. Louis Hospital と京都大学との共催によるものであり、フランスにおけるアカデミアでの TR の実施状況の貴重な報告を受け、意見交換・情報交換を行った。その記録を、本誌に収録している²⁾。このイニシアチブは、次年度以降も継続すべく、2006年9月初旬、フランス側との契約内容を定めたところである。既に TR を加速すべく共同研究がス

タートしており、第 I ~ II 相臨床試験におけるベイズ流デザインについての成果も出ている。

イニシアチブでは、日仏両研究機関の間で、臨床科学とその支援体制の水準がほぼ拮抗していることを確認した。決定的に異なるのは、生物医学研究に関わる法整備の状況である。本稿では、本誌収録のシンポジウム記録、資料・論説に依拠し、わが国での TR の基盤形成に緊急かつ最重要と認識すべき課題について述べる。

1. 日仏における TR の整備状況

トランスレーショナルリサーチ (TR) とは、基礎研究の成果を臨床に応用する最初の段階の、ヒトを対象として行う研究で、その第一のゴールは proof of concept (基礎研究で得られた治療学的コンセプトの臨床的証拠) を得ることである。わが国では2001年に文部科学省の事業として京都大学と東京大学医科学研究所にトランスレーショナルリサーチの拠点が設立され、その後、名古屋大学、大阪大学、九州大学、そして神戸の先端医療振興財団に同様の施設が設立された。これ以外に、信州大学、千葉大学、慶応大学、東京大学などが TR に取り組んでいる。このうち京都大学では神戸の先端医療振興財団・臨床研究情報センターと連携し、治験以外の臨床試験も治験のレベルで管理できる体制を確立した。京都大学では2006年までに8プロジェクトから平均3年で2つの治験届が受理された。

フランスでは、1994年より INSERM が全国に24の臨床試験センター、7の疫学センターを設置し、年間650件の臨床試験を実施している。専任スタッフとして、医師・薬剤師 (約100名)、看護師・CRC (約180名)、生物統計家・システムエンジニア等 (約40名) を各センターに配置している。推計では、毎年70のプロジェクトから5プロジェクトが選定され、そのうち1~2が約3.5年で開発候補、0.8が約4.5年で治験届、0.25が約10年で承認取得、すなわち280プロジェクトから10年で1つの確率で承認取得していくということである。

INSERM は、2004 年より EU の助成を受けて European Clinical Research Infrastructure Network (ECRIN) を主導し、スウェーデン、デンマーク、ドイツ、イタリア、スペインなどにネットワークを拡大、ハンガリー、イギリスも参加準備中、カナダとも交渉中である。EU の臨床試験指令は医薬品試験のみの規制調和であるが、手術方法などについても情報交換とハーモナイズをはかることを目的とし、国を超えた地域ネットワークによる稀少疾患の探索臨床試験のデータ蓄積が戦略的に進められている。

2005 年から 2006 年にかけての京都大学での臨床開発の進捗状況は Table 1 のようであるが、明確に承認申請を目指した臨床試験を開始する確率は INSERM とほぼ同等である。しかし EU では加

盟国間の規制調和が進められているのに対し、わが国では臨床試験についての国内法さえも整備が遅れているため、緊急に国内法整備を進めるとともに、アジア諸国との TR のネットワークを図るべきであるという課題が浮かび上がった。

2. 日仏における細胞治療の開発

細胞治療・遺伝子治療などにおける、製剤として大量生産できないが一定の操作を加えるバイオテクノロジー製剤の開発も、稀少疾患の治療法開発とあわせてアカデミアの使命である。京都大学では、低血糖発作を繰り返す重症インスリン依存状態糖尿病に対する膵島移植の開発を目指し、2004 年から心停止ドナー、2005 年から生体ドナー

Table 1 Registered or unregistered clinical trials at the Translational Research Center (TRC) of the Kyoto University Hospital

探索医療センター 事業別	プロジェクト名称	05.08.26 時点	06.09.30 時点	今後
流動 プロジェクト	グレリン創薬プロジェクト	臨床試験* ¹ I 開始* ² :02.12 II 開始* ² :04.07	臨床試験 II 開始* ² :05.09	治験
	HGF 肝再生医療プロジェクト	治験 I - II a 届出:05.05	治験 I - II a 開始* ² :05.09	治験
	チオレドキシンプロジェクト	前臨床試験		治験
流動プロジェクト 以外	炎症性腸疾患プロジェクト	治験 II 届出:05.11	治験 II 開始:06.01	治験
	ゼラチンハイドロゲル bFGF プロジェクト	臨床試験 I - II 開始* ² :05.02		治験
	レプチンプロジェクト	臨床試験 II 開始:02.05		治験
	無菌性骨壊死疾患プロジェクト	前臨床試験		臨床試験
	脊髄損傷・筋ジストロフィー プロジェクト	前臨床試験		臨床試験 または治験
	自己骨髄単核球臨床応用プロ ジェクト	前臨床試験		臨床試験 または治験
自家培養真皮移植プロジェクト	前臨床試験		臨床試験 または治験	

* 1: 第 I 相は健常人対象, 第 II 相は摂食不審患者対象が 2004 年 7 月, 人工股関節置換術周術期患者対象 (プラセボ対照) が 2005 年 9 月に開始。

* 2: 「開始」は, 被験者受入が可能となった時期。

からの膵島移植を手がけている。膵島移植は欧米で研究が進み、規制当局の承認を目指して多施設共同第Ⅲ相臨床試験が開始されつつある。京都大学においては、膵・膵島移植研究会による規則に則り心停止ドナーから現在まで17例分の分離膵島を8名の1型糖尿病患者に移植している。全例で無自覚性低血糖発作が消失し、血糖値が安定、必要インスリン量が減少した。複数移植を受けた5名のうち3名が正常の血糖を維持するのに外部からのインスリン注射を必要としなくなった(インスリン離脱)。生体ドナー膵島移植は2002年から約一年にわたる京都大学倫理委員会での審議を経て、現在まで1例を施行した。レシピエントは現在インスリン離脱の状態となっており、ドナーは合併症なく社会復帰している。

一方、St. Louis 病院では、末梢血幹細胞の凍結標本500、骨髄凍結標本23を有しており、年間300の自家移植、150の骨髄・臍帯血移植を実施している。さらに、筋芽細胞へと分化誘導した幹細胞を用いて重症心疾患への自家移植を年間30件実施する計画が検討中とのことである。フランスでは1988年に「被験者保護法」、1993年に「生命倫理三法」と呼ばれる法体系が構築され、あらゆる人体要素を尊重すべきとする民法典の改正を土台として、被験者保護法、研究における個人情報保護法を柱に、細胞・組織・臓器移植と生殖補助技術など先端技術を包括的に管理する体系を既に築きあげている³⁾。

臨床用のヒト細胞組織製造施設の品質管理体制についても、日仏両研究機関から報告されたが、両機関においてほぼ同水準にあるとみられる。京都大学では、前川らの厚生科学研究の成果である細胞調整施設の構造設備基準⁴⁾を採用し、準GMPともいえる品質保証で細胞治療を実践してきた。この構造設備基準はFDAが2004年に最終化した無菌医薬品製造施設の構造設備基準⁵⁾を参考にしたものである。2006年7月に告示された「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」⁶⁾では、細胞調整機関は治験薬GMP⁷⁾の水準に達するものとされ⁸⁾、「細則」⁹⁾では、ヒト組織細胞由来医薬

品の治験届出に先立つ確認申請の際に遵守すべき基準を示す通知が記載された¹⁰⁾。本指針はヒト幹細胞臨床研究の開始時に研究計画を厚生労働大臣に提出し大臣の「意見」を得て、機関内倫理委員会の承認に基づき、機関の長が許可を与えるという構造である。厚生労働大臣が許可権限者でなく、現地査察も無いという点で、指針に記載されるGMP基準やヒト組織細胞利用医薬品の基準が有名無実となることが懸念される。京都大学における細胞調整施設は、ほぼこれら基準に適合する体制を整備しているが、日本のGMP適合性調査は治験終了後の製造販売承認申請があって初めて行われるため、施設がGMP水準であることの公的な保証は、細胞製剤を「治験薬」とする治験を実施して、それが完了し、承認申請を行うまで得ることができない。本来、TRを先導的に推進する施設では実用化というゴールを目指して治験薬GMPの水準を確保すべきであるが、多くの施設がGMP水準を謳っている反面、GMP適合性の公的な保証はいずれの施設においても承認申請時まで得られないのである。この点が、欧米諸国において、承認申請目的の有無に限らず、臨床用の細胞調整を行う施設は全て当局の査察を受けるシステム^{11,12)}との、決定的な違いである¹³⁾。

3. 臨床試験をめぐる法的環境

わが国における臨床研究に関する法整備の遅れを示す顕著な事例を二つここに示す。京都大学では、心停止ドナー膵島移植につき2005年1月に「高度先進医療」に申請したが、2005年春の健康保険法改正に伴い「高度先進医療」が「先進医療」に統合されたため、「先進医療」としての再提出が求められた。ところが、「先進医療」では、使用する医薬品は保険適応であることが前提とされる。膵島移植は四種の免疫抑制薬(ラバミュン、プログラフ、セルセプト、シムレクト)を併用するが、膵島移植自体が新しい医療技術であり、ラバミュン以外は国内に流通しているものの、それぞれの免疫抑制薬に膵島移植への適応はない。このため、

膵島移植の保険診療での実施を目指す場合に、まず、免疫抑制薬の併用療法についての医師主導治験を実施し、製造販売元の製薬企業の申請により承認が取得された後に、膵島移植という医療技術を先進医療として申請しなければならない。上述したような膵島移植の治療成績は、免疫抑制薬の治験においては活用できず、免疫抑制薬の承認が取得された後の先進医療への申請時に初めて活用できる。

また、京都大学では、下肢末梢動脈閉塞症 (ASO) で下肢切断を免れない重症患者に対する血管再生療法 (Therapeutic Angiogenesis) の一つとして、生体吸収性材料であるゼラチンを化学架橋したゼラチンハイドロゲルから血管新生因子である塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) を徐放するシステムによる血管再生療法¹⁾ を、治験に近い管理体制で、臨床研究としてすでに7症例に実施し、6症例において有効性を確認している。日本ではゼラチンハイドロゲルbFGFを「院内製剤」とみなし「臨床研究」として実施することに規制上の障壁は無いが、保険適用を目指す場合に、この場合も、bFGFは適応外使用であるため「先進医療」への申請は出来ない。一方、「治験」として実施する際には過去の治験外の臨床成績はほぼ無効である。

2006年5月健康保険法改正後に、「先進医療」「治験」が「評価療養」という枠組みに整理され、保険収載を目指して臨床成績を評価する「医療」と位置づけられたが、この仕組みではより高度化する現代の医療技術の臨床開発に対応できなくなっている。膵島移植、血管再生療法などの新規の医療技術そのものについて、最初の1症例から承認申請用のデータとして活用できるように、現行の「治験」の枠組みを拡張する必要がある。

4. 薬事法改正・被験者保護法立法の必要性

この状況を克服するには、あらゆる新規の医療技術のヒトへの使用を、公的管理体制に置き、将来の承認申請用のデータとして活用できるように

法体系を再設計する必要がある、その第一のオプションは薬事法の改正 (Table 2-A) であり、第二のオプションは被験者保護法の立法 (Table 2-B) である。

薬事法の改正というオプションは、きわめて単純である。まず、第2条の「治験」を「臨床試験」に改め、その定義を、欧米と等しく、「人に対して第14条の規定に定める厚生労働省の承認を受けていない医薬品又は医療機器を使用する行為」又は「仮説を検証し一般化可能な知識を生み出すことを目的として人に医薬品又は医療機器を用いる行為」と改める。さらに、第14条の「製造販売をしようとする者」を、「人の疾病の診断、治療又は予防に使用しようとする者」と改める (Table 2)。この法改正によって、厚生労働省の承認を受けていない医薬品・医療機器を人の診断・治療・予防に用いる行為はすべて「臨床試験」として当局に申請し、GCP省令に準拠して行うという欧米に匹敵する体制が築かれる。これが第一のオプションである。

第二のオプションは、被験者保護法の立法である。これによって、「臨床試験」に限定することなく、新規の手術方法の研究、自らの細胞・組織・臓器を研究のために提供する人、社会学・心理学的・教育領域の研究の対象となる人の人権を守り、「臨床試験」に限らず「人を対象とする研究」の信頼性を確保するための、新たな法設計を行うことである。健康被害補償についても、現行の薬事法の枠組みの中では、「無過失責任補償」「立証責任の転換」を明記できず、答申GCPに表現された被験者の権利擁護のための補償の理念は省令GCPには記載されず運用通知にのみ記載され、省令GCPには補償のための保険加入のみ義務づけられる形となった。このため、治験を実施する者 (治験依頼者、治験責任医師) は、保険加入のための出費を強いられる一方で、結果的に被験者は十分な補償を受けないという状況が生じている¹⁴⁾。「被験者保護法」の立法により、あらゆる研究の対象者を研究によるリスクから保護すると同時に、研究段階にあつてその利用を強く望まれる医療技

Table 2-A Proposal to amend the Pharmaceutical Affairs Law, or enforcement of the Research Participants Protection Act

現 行	改 正 案
<p>(定義) 第2条 (中略) 15 この法律で「治験」とは、第14条第3項(中略)の規定により提出すべき資料のうち臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施をいう。</p>	<p>(定義) 第2条 (中略) 15 この法律で「臨床試験」とは、人に対して第14条の規定に定める厚生労働省の承認を受けていない医薬品又は医療機器を使用する行為、又は仮説を検証し一般化可能な知識を生み出すことを目的として人に医薬品又は医療機器を用いる行為*1をいう。</p>
<p>(医薬品等の製造販売の承認) 第14条 医薬品(中略)の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。 (中略) 3 第1項の承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。この場合において、当該申請に係る医薬品又は医療機器が厚生労働省令で定める医薬品又は医療機器であるときは、当該資料は、厚生労働大臣の定める基準*2に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。</p>	<p>(医薬品等の製造販売の承認) 第14条 医薬品(中略)又は医療機器を、人の疾病の診断、治療又は予防に使用しようとする者は、品目ごとに厚生労働大臣の承認を受けなければならない。 (中略) 3 第1項の承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。この場合において、当該申請に係る医薬品又は医療機器が厚生労働省令で定める医薬品又は医療機器であるときは、当該資料は、厚生労働大臣の定める基準*2に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。</p>

(筆者注)

* 1: 例えば、既承認医薬品のランダム化比較試験などもこれに含まれる。なお、第80条の2(治験の取扱い)における「治験」も「臨床研究」に改正する。

* 2: この「基準」とはGCP省令を意味する。

Table 2-B Proposal of national research act and medical quality assurance act in Japan

<p>国家研究法・医療の質保証法による制度設計の提案</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 国家研究法 <ul style="list-style-type: none"> ・ 被験者保護規定 ・ 研究基盤強化規定 ・ 知財管理適正化規定 ● 医療の質保証法 <ul style="list-style-type: none"> ・ 診療録の標準化 ・ 治療成績の公開 ・ リスクマネジメントの基準化 ・ 患者本人へのカルテ開示と検証権の保証およびそれらに対する監査等

術(例えば欧米諸国で標準治療であるが日本国内で承認されていない医療技術)についての、患者の公平なアクセス権の保障を明確化する制度設計も実現しうる。

第一・第二のいずれのオプションにおいても、「臨床試験」「人を対象とする研究」についての情報をデータベース化し、あらゆる研究の実施概要、有害事象、結果が蓄積され、分析され、警告を発し、日常診療へと還元しうるシステムを確立することが必要不可欠である。これは、欧米諸国においては既に制度化されているものである。わが国における法的・制度的未熟もたらず臨床研究基盤整備の遅れは、刻々と、取り返しのつかないレベルになりつつある¹⁵⁾。

筆者は、Table 2-Bのような国家研究法・医療の質保証法による新たな制度設計の中での「被験者保護規定」を既に提案しているが、2006年5月の医療法・健康保険法の改正も受けて、いかなる形で新たな制度設計を実現しうるか、早急に、国会レベルでの議論が求められる。

5. 欧米諸国と日本の政策の落差

上述のように、「臨床試験」「人を対象とする研究」を公的管理体制に置く制度再設計が切実な課題であることは、欧米における近年の大幅な制度再設計の動向をみても明らかである。この動向に、日本は完全に乗り遅れている。

EUでは、2001年発行・2004年国内法化期限の「臨床試験指令」によって、新規加盟国も含む25か国において、承認申請目的の試験とアカデミアでの臨床試験を問わず、市販後臨床試験や適応外使用なども含めて、全て「臨床試験」として定義し、加盟国共通の枠組みを設けた。この指令に従った各国国内法により、多施設試験は一つの国につき一つの倫理委員会による承認と、当局の許可により開始しうる体制となり、臨床試験の情報と有害事象はEU共通のデータベースに蓄積されることとなった。米国においては、日本のように承認申請目的の臨床試験に限定することなく、全

ての臨床試験を当局が管理する体制は、EU臨床試験指令以前に既に確立されている¹⁶⁾。

組織・細胞移植に関しては、米国で2005年に施行されたGood Tissue Practice¹¹⁾と称される食品医薬品法に基づく行政規則、EUで2004年発行・2007年を国内法化期限とする「ヒト組織細胞指令」¹²⁾によって、欧米諸国では、全てのヒト組織細胞の臨床使用について、細胞調整施設の当局への届出と、当局による査察の体制が完備されることとなった。その適用範囲や規則の詳細は米国・EUで異なるが、日本のように承認申請を目的とする場合に限らず、効果と安全性および感染リスクの不確実な組織細胞製剤のヒトへの利用を、当局がすべて責任をもって管理する体制という思想は米国・EUに共通する。言うまでもないが、これら当局の管理する臨床成績や有害事象・感染症の情報は、当局において蓄積され、妥当性の保証されたデータとなる。EUヒト組織細胞指令には、臨床試験指令と同様の、EU共通のデータベース構築が規定されている。

さらに、米国では、探索段階の臨床試験を促進するために、探索臨床試験用のINDガイダンス(以下、「ex-INDガイダンス」)を最終化し、さらに、第I相試験用のCGMPガイダンス(以下、「Phase 1 CGMPガイダンス」)を案として発行した。これらの翻訳と解説を、本誌に掲載している^{17),18)}。米国では、承認申請目的の有無、あるいは製薬企業とアカデミアとで、INDやGMPの規則に差を設けることはしていない。しかし、探索段階において少人数の被験者に試される、製剤の製造方法も確定しない試験的製剤については、投与される被験者の安全と人権を保護することを確実にした上で、そのために必要な非臨床試験および製剤の品質を確保しうるように、規則が柔軟に運用されてきた。ところが、この「Phase 1 CGMPガイダンス」に示されるGMP行政規則の規制緩和について強い反対意見があり、行政規則の改正は取り下げられた。ガイダンスは取り下げられてはいないものの、その位置づけは不明である。FDAは、ライフサイエンスにおける有効性と安全

性の検証に関わる科学の未熟の中、研究推進への要望と規制緩和への異論の板ばさみで模索しているのである。

一方、このFDAによる exIND, phase 1 CGMP ガイダンスの発行は、日本では愚かしくも米国の規制緩和と解釈され、日本での規制緩和を求める論拠とされがちであるが、実は、欧米諸国におけるリスクマネジメントの新たな潮流の中の一つとして捉えておかねばならない。すなわち、リスクが大きい領域の規制を強化する一方、リスクの少ない領域(ヒトに及ぼす害の危険性が少ないという意味と、リスクの及ぶ範囲が小さいという意味の両方が含まれる)の規制を柔軟に運用し、医薬品のライフサイクルに応じたリスクマネジメントをシステムとして構築しようとする流れの中の一側面なのである。米国FDAは、GMPに関する「risk based approach」とする報告書を刊行し¹⁹⁾、組織細胞製品の感染事故などもその契機となって米国の行政規則であるCGMPの全体が見直され、ここから Good Tissue Practice の行政規則も形づくられ、ICHの品質ガイドラインにも大きく影響していった。こうした動きの中で、製造販売段階ではなく、探索臨床試験であるために製造方法も確定しない臨床試験において、小数の被験者の安全を確保する水準の品質基準として、Phase 1 CGMP ガイダンスが形づくられていったのであるが、行政規則の改正については安全性を保證する仕組みが十分とはいえず、米国民は異を唱えたようである。

6. 被験者保護法の立法に向けて

このように、欧米では様々な模索を経ながらも、科学の進歩に対応して、新たな制度設計を着実に実現化しつつある。これに対し日本は、欧米先進国に30年遅れた制度枠組のまま、承認申請目的の「治験」以外の新規製剤開発・細胞治療の臨床試験を野放し状態にしている。そのような状況において「臨床研究」の科学的水準が保てるはずもなく、従って非倫理的、否、「傷害罪」さえ構成しうる行為²⁰⁾を防ぐ術もないのである。日本は、

今まさに加速する科学の進歩についていけるか否か、抜本的な対応を迫られている。日本がとるべき方策は明白である。薬事法の改正・拡充、もしくは被験者保護法の立法によって、ヒトに新規の医療製品候補物質を用いる、あるいはランダム化比較試験などの研究的な手法を用いる行為は、「臨床試験」もしくは「人を対象とする研究」と位置づけて管理する、という、欧米先進国の標準に合う制度枠組みにする、ということである。これにより、わが国の新規医療技術実用化の科学基盤整備が一気に進むばかりでなく、欧米と一致共同し、またアジアにおいてもイニシアチブを取りつつ、グローバル開発治験を進めることが可能となるのである。

「被験者保護法」の立法を求める声は各方面で高まり、機が熟しつつあるともいえる。ここ数年の間に、法律の要綱試案を作成した論文²¹⁾、欧米制度の詳細な分析と提言など^{22, 23)} 数多く公表され、「治験のあり方に関する検討会」に向けて被験者保護法を求める要望書も複数提出され²⁴⁾、同検討会の論点整理でも被験者保護制度が挙げられた²⁵⁾。医療制度改革に関する2006年5月国会厚生労働委員会では民主党議員が未承認薬・混合診療問題との関係で被験者保護法の必要性を述べている²⁶⁾。2006年7月の内閣府総合科学技術会議の基本政策推進専門調査会中間報告書²⁷⁾には、有識者ヒアリングに基づき、臨床研究・被験者保護の法制度が課題とされている。自民党ライフサイエンス議員連盟では「臨床研究推進法」の名称で検討中と報道されている^{28, 29)}。

こうした流れを結実させるべく努力を傾けることは、TRに従事する者の使命の一つであると考えられる。筆者らがTRに従事する6施設による「TR懇話会」で「トランスレーショナルリサーチ共通倫理審査指針」³⁰⁾を作成・施行した背景に、先端生命科学技術の進展が、人間の「いのち」や「こころ」を操作することがありうるようになったことへの厳しい戒めがあった。我々の出発時点の志は、現在、各施設において構築された管理体制という形で具体化されつつあるが、依然として「生

ぬるい」というべき状況である。今後は、施設の整備のみならず、国の制度として、「トランスレーショナルリサーチの基盤」を築くべく努力を傾けるべき時である。本特集が、その一助となれば幸いである。

参考文献・注

- 1) 京都大学医学部附属病院探索医療センター, 京都大学医学部附属病院医療開発管理部, 主催. 第2回京都大学トランスレーショナルリサーチ(TR)シンポジウム. 臨床評価. 2005; 33(1): 31-107.
- 2) INSERM & St. Louis Hospital (France), 京都大学医学部附属病院探索医療センター, 主催. 第1回日仏トランスレーショナルリサーチ(TR)イニシアチブ. 臨床評価. 2006; 33(3): 487-581.
- 3) 髙橋次郎. フランスにおける生命倫理の法制化: 医療分野での生命科学技術の規制のあり方. *Studies 生命・人間・社会*. 1993;(1).
- 4) GMP 準拠臨床用ヒト細胞・組織製造施設の構造設備基準. In: 平成14年度厚生労働科学研究費補助金総括・分担研究報告書『先端医療センター等における細胞治療・再生治療開発のためのGMP準拠細胞プロセッシング指針の作成に関する研究』(主任研究者: 前川 平). Available from: <http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/ccmt/files/GMP.doc>
- 5) Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing-Current Good Manufacturing Practice. September 2004.
- 6) 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日厚生労働省告示第425号.
- 7) GCP 省令第17条1項に定める治験薬GMP省令.
- 8) 第2章 研究の体制等 第1研究の体制 6研究機関の基準(2)調整機関.
- 9) 第4章 ヒト幹細胞の調整 第1調整機関における安全性確保対策における細則.
- 10) 平成12年12月26日医薬安全局長通知(医薬発1314号)「ヒト又は動物由来成分を原料として製造される医薬品等の品質及び安全性確保について」別添1「細胞・組織利用医薬品等の取扱い及び使用に関する基本的考え方」および別添2「ヒト由来細胞・組織加工医薬品等の品質及び安全性の確保に関する指針」.ただし承認申請時に通常の医薬品のGMP適合性調査はあるがこれら基準についての適合性調査はなく自主点検に任されている. 確認申請は「細胞・組織を利用した医療用具又は医薬品の品質及び安全性の確保について」(平成11年7月30日医薬発第906号)による.
- 11) Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services 21 CFR Parts 16, 1270, 1271: Current Good Tissue Practice for Human Cell, Tissue, and Cellular and Tissue-Based Product Establishments; Inspection and Enforcement: Final Rule. *Federal Register*. 2004 Nov 24. Available from: <http://www.fda.gov/CbER/rules/gtp.pdf#search=%22Good%20Tissue%20Practice%22>
- 12) Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells. *Official Journal*. 2004 Apr 7; L102:48-58. Available from: <http://www.hfea.gov.uk/AboutHFEA/HFEAPolicy/EUTissuesandCellsDirective/Tissues%20%20Cells%20Directive%20-%20Adopted%20Text.pdf>
- 13) 米本昌平, 深董恵一, 栗原千絵子. EUヒト組織指令と人体の品質管理 「生命倫理監査」の提言. 臨床評価. 2005; 32(2・3): 467-72.
- 14) 栗原千絵子. 健康被害補償とアカデミアの責任: 科学・倫理・政策. 第3回TR研究会プログラムシンポジウム「なぜ治験外臨床試験の健康被害に補償ができないのか?」; 2005 Oct 22; ホリデイイン京都.
- 15) 福島雅典, 手良向聡, 多田春江, 松山晶子, 村山敏典, 樋口修司, 横出正之, 清水 章, 内山 卓. 創薬・新規医療技術開発の拠点形成: トランスレーショナルリサーチ (TR) 振興のために必要な施策. *Organ Biology*. 2006; 13(2): 145-51.
- 16) 栗原千絵子. EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則. 臨床評価. 2004; 31(2): 351-422.
- 17) U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers, Exploratory IND Studies. January 2006 Pharmacology/ Toxicology. [西川昭子, 村山敏典, 他, 訳. 産業界, 試験責任医師, および審査官のためのガイダンス.]

- 探索的IND試験.臨床評価.2006;33(3):583-99.]
- 18)U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry: INDs-Approaches to complying with CGMP during phase 1. (Draft Guidance). January 2006 CGMP [江副幸子,前川平,他,訳.産業界のためのガイダンス.INDs 第I相試験におけるCGMPに準拠したアプローチ.臨床評価.2006;33(3):603-24.]
- 19)U.S. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Pharmaceutical CGMPs for 21st Century-A risk-based approach: Final report. September 2004.
- 20)栗原千絵子.早期スクリーニング臨床試験の法的・倫理的問題.平成16年度日本薬物動態学会年会「フォーラム2004」報告[ニュースレター].*Drug Metabolism and Pharmacokinetics*.2005;20(2):30-7. Available from: <http://www.jssx.org/jp/newsletter/tenbou/forum2004.pdf>
- 21)光石志敬,棚島次郎,栗原千絵子.研究対象者保護法要綱試案 生命倫理法制上最も優先されるべき基礎法として.臨床評価.2003;30(2・3):369-95.
- 22)棚島次郎,井上悠輔,深董恵一,米本昌平.被験者保護法制のあり方(1) アメリカ,フランス,台湾の現状と課題の検討から考える.Studies生命・人間・社会.2002;(6).
- 23)棚島次郎,小門穂.フランスにおける先端医療技術管理体制の再整備.Studies生命・人間・社会.2005 May;(8).
- 24)厚生労働省医薬食品局第5回治験のあり方に関する検討会資料として,参考資料7-1 NPO法人医薬ビ
ジランスセンター,医薬品・治療研究会からの意見書 [<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/dl/s0722-4o.pdf>];参考資料7-2 薬害オンプズパースン会議からの意見書(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/dl/s0722-4p.pdf>);当日配布資料 福島雅典,増田聖子,光石志敬氏意見書 [<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/dl/s0722-4q.pdf>]が揭示されている.
- 25)資料5 事務局論点整理(素案)今後議論の必要な事項について.第3回治験のあり方に関する検討会;2005 May 26. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/05/dl/s0526-2e.pdf>
- 26)2006年5月10日,12日国会厚生労働委員会議事録より,郡和子衆議院議員(民主党)による質疑.
- 27)科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について(中間報告).内閣府総合科学技術会議 基本政策推進専門調査会;2006 Jul 26. Available from: <http://www8.cao.go.jp/cstp/siry0/haihu57/siry01-2.pdf>
- 28)自民党LS議連 政治レベルで治験問題の解決を図る.日刊薬業.2006 Aug 2.
- 29)被験者の保護へ審査と管理の一元化を:臨床研究に法整備求める声強まる.日経バイオテクノロジーレビュー.2006 Sep 25:1-5.井村裕夫氏談による「臨床研究を推進するために“臨床研究法”を制定すべき」と題するコラムも含まれる,各方面の研究推進の立場の有識者による法整備を求めるコメントを集めた記事.
- 30)浅野茂隆,大島伸一,金倉讓,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.

* * *