

て大きな逸脱(その検査を一度も施行しない等)を招く。経験的にも、検査は本当に必須のもののみ規定し、実施時期には適当な幅を持たせたほうが、臨床的に問題となる大きな逸脱はかえって減少する。

CRFの提出、有害事象報告等の施設側のデータの提出手順に加えて、モニタリングの実施に関する手順等に関してはデータセンター側の手順も記述される。また、エンドポイントの具体的な定義と、効果判定を行う際の方法、統計的デザインと解析方法、解析時期等についても判断規準、実施手順が記述される。統計解析方法の詳細な記述は、データセンター以外の試験関係者には直接関係せず、また臨床医にとって難解な記述でもあるが、試験開始時に担当した統計家が、実際の間中解析や最終解析の際にもその試験の解析を担当するとは限らないため、筆者らは「解析する統計家が替わっても同じ解析結果が出る」程度の詳細度を目安としている。より詳細な解析手順に関しては実際の間中解析の際に「解析計画書」を作成して複数の統計家が確認したうえで解析を実施するようにしている。

4) その他：上記以外では、倫理的側面から要求される事項(インフォームド・コンセントやIRB審査承認についての規定)や、規制要件への対応(規制当局への副作用報告等)、多施設共同試験グループとして必要な手続き(プロトコルの変更を行う際の手順、研究結果の公表に関する取り決め等)、施設訪問監査の方法等に関して記述される。

b. プロトコルはどのように書くべきか

プロトコルは試験に係るさまざまな職種の人々が使用するため、プロトコルの記述は非専門家にも容易に理解できかつ間違っず解釈されないように書かれなければならない。また、複数の試験が同時に行われる場合が多いがんの多施設共同臨床試験では、プロトコルを「標準化」することが、その要件を満たすための解決策のひとつとなる。

以下、プロトコルを記述する際に求められる要件と、プロトコルの標準化に関して述べる。

④ プロトコルの記述に求められる要件

Greenらによれば、プロトコルの記載に求められる要件として、一貫性/整合性(consistency)、明確性/明晰性(clarity)、正確性(correctness)、実行可能性(feasibility)があげられる⁵⁾。また、それ以外にも筆者らは「網羅性(comprehensive)」も重要と考えている。

1) 一貫性/整合性(consistency)：前述のように、プロトコルでは、背景の「対象」「治療」「評価」の記述に従って、試験の実施手順の「対象」「治療」「評価」の記載が行われる(例えば、「対象集団選択の根拠」を元に「患者選択規準」が決定される)。しかし、背景と実施手順の間には必ずしも1対1の関係が成り立っているわけではなく、また、実施手順に関してはそれぞれが複雑に関連しあっている(例えば、「治療レジメン」の設定によって「効果判定の時期」と「毒性評価方法と時期」「治療変更規準」「エンドポイントの選択と定義」等が影響を受ける)。プロトコルの各「章」の相互関連の関係を図示したものが図1である。

試験を行う根拠となる記述と実施手順の間や、実施手順の記述間に不整合があれば読み手の混乱を招き、試験に登録すべきでない患者の登録や、不適切な判断によるプロトコル治療の変更等の原因となる。そのようなことが起こると、臨床試験の実施手順上の問題に止まらず、試験そのものの科学性や倫理性が損なわれかねない。そのためプロトコル全体にわたって、各記述の一貫性/整合性を保つ必要がある。

2) 明確性/明晰性(clarity)、正確性(correctness)：臨床試験は実施手順書であるプロトコル

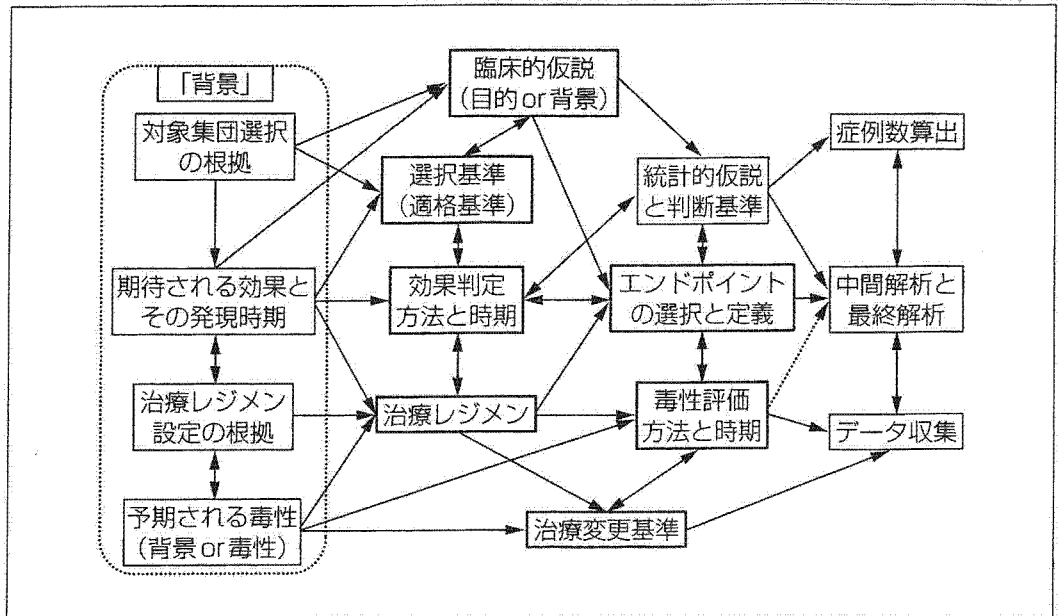


図1 プロトコール中の記載項目の相互関係

に基づいて行われるため、記述が曖昧であると試験を実施する際に間違いや混乱を生じ得る。そのため、プロトコールで用いられる規準等の記載は明確かつ正確でなければならない。また、可能な限り客観的な表現を心がけ、特殊な専門用語は使用しない、専門用語を使用する際には最初にその定義を述べるといった配慮が必要となる。

例えば適格規準に、単に「非小細胞肺癌と診断されている」としか書かれていなければ、「細胞診のみでの非小細胞肺癌」を適格と考える臨床医と（細胞診の診断精度は十分ではないと考えて）適格ではないと考える臨床医がいるだろう。また、組織亜型についても何を適格とし何を不適格とするかは組織亜型毎に明示する必要がある。JCOGの実例をあげると、「内視鏡生検による組織診にて腺がん」とされていた試験で、登録された生検診断「腺扁平上皮がん」の患者を適格とするか不適格とするかで実際に研究者の意見が分かれた（結局不適格とされた）。組織亜型は混在することも多いので、混在した場合の扱いも明確にしておく必要（例：主たる診断が〇〇であれば適格/〇〇がん成分が混在している場合は不適格）があるし、頻度の少ない亜型については特に解釈が分かればやすいのであらかじめ検討して明確にしておく必要がある。

除外規準の例をあげると「コントロール不良の糖尿病は除外」は明確な記述ではないと筆者らは考えている。この場合、ある担当医は「食餌療法のみで血糖値が不安定な患者」を不適格と判断して登録しないかもしれないし、他の担当医は「複雑な投与スケジュールのインスリン治療にて血糖値が安定している患者」は適格と考えて登録するかもしれない。化学療法による毒性（食欲不振による摂取カロリー減少）や支持療法（制吐目的のステロイド等）により低血糖や高血糖のリスクが高まるのは後者であるにもかかわらずである。しかし、「継続的なインスリン治療を要する糖尿病を除外」であれば、治療に伴うリスクが高い患者を適切に除外することができるかもしれない。可能な限り客観的かつ明確な記述を心がけることは、担当医間、施設間のバラツキを小さくするだけでなく、治療に伴う患者のリスク軽減にもつながると筆者らは考えている。

「治療変更規準」の記述は特に難しく、正確な用語を用いることが重要である。例えば「〇〇の時は治療を中止する」と記載してあった場合、それが治療を中止して再開しない「途中終了 (ter-

minate)」と解釈される以外に、途中でいったん止め条件が揃えば再開する「休止 (hold, suspend)」やその治療をとばして次に進む「スキップ (skip)」と解釈される場合がある。これらの用語を正確に定義して使用することによってそのような混乱を避けることが可能となる。JCOGでは「中止」は「途中終了」の場合のみに用い、「休止」や「スキップ」と混同しないようにしている。

その他にも、減量の場合に「何に対して」何%減量するかや「何回まで」減量するかを明確にすること、「かつ (and)」と「又は (or)」を1つの文の中で連続して用いない、「原則として〇〇する」や「〇〇を行ってもよい」等の曖昧な表現は避ける等の注意点がある。また、「and」=「かつ」、 「or」=「又は」として訳している場合等、英語のプロトコル又は英語論文からそのまま逐語訳したプロトコル記述もしばしば見るが、両国語の文法の違いから、そのまま日本語にすると意味が異なってしまう⁶⁾こともよくあるので、英文の規準や定義を訳して用いる際には注意が必要である。

3) 実行可能性 (feasibility) : プロトコルには、治療変更規準や検査スケジュール等のさまざまな規準や手順が記載されている。しかし、それらがあまりに複雑・煩雑であったり、検査スケジュールが実地臨床とかけ離れたりしている場合には、プロトコルどおりの治療・評価が行われず逸脱/違反が多発する。そのため、変更規準は可能な限りシンプルなものとし、検査スケジュールも実施臨床を考慮して作成する必要がある。また、支持療法は、各施設での標準的な方法が異なるため、あまり細部まで規定すると有名無実となる。必須の支持療法(行わなければ逸脱)とオプションの支持療法(行わなくても逸脱ではない)は明確に区別する必要がある。JCOGでは、必須の支持療法は「プロトコル治療」の項に、必須ではない支持療法は「推奨される支持療法」、 「許容される支持療法」の項に書き分けることとしている。

4) 網羅性 (comprehensive) : プロトコルは試験に係る全ての人々が使用するため、全ての人にとって理解できる記述となっていなければならない。しかし、臨床試験を計画した研究者や実際の治療にあたる担当医はお互いに同じ分野の専門家であり、共通の知識や認識を持っている場合が多いために、その知識や認識が暗黙の前提としてプロトコル記載から省略されることがしばしば起こる。

特に試験の根拠となる背景の記述は、非専門家はその試験を実施すべきかどうかの判断材料とするため、専門家にとっては「当たり前」のことに関しても冗長になりすぎない範囲で網羅的に記述することが必要である。また、その研究者が専門家間では当たり前の共通認識と考えていたことが、実は専門家間でも認識が全く異なっていたということが多施設共同臨床試験ではしばしば経験される。そのため、専門家だけがその臨床試験に関して議論する場合でも、同様の配慮を行うことによって「前提としていた認識が異なっていたために議論がかみ合わない」や「試験を始めると特定の施設で逸脱が多発する」といったことを避けることができる。

② 標準化

がんの分野の多施設共同臨床試験グループでは、小～中規模の臨床試験が同時期に複数行われ、またその状態が継続される。そのため、プロトコル間で章構成や用語、定義等の一貫性を保つ(標準化する)ことによって、効率化と質の向上が可能となるといったメリットが生じる。

例えば、全てのプロトコルで、同じ章構成を使用することによって、利用者がどこに何が書いてあるかを参照しやすい、同じ定義を用いることによってプロトコル間で同じ記述が同じ意味を持つと理解しやすい、同じテンプレートを用いることによって重要項目の漏れと重複記述の減少、作成/審査プロセスの迅速化、教育が容易等といった点がメリットとしてあげられる⁵⁾。し

かし、標準化には、標準化を行うこと自体が難しい、疾病毎に特異な問題に対応できない、いったん標準化すると不具合があっても修正しにくく変更の影響範囲も大きい、等のデメリットも存在するため、何をどこまで標準化するかについては慎重かつ十分に検討する必要がある。

c. 誰が書くべきか

本項では、プロトコールには「何が書かれているべきか」と「どのように書くべきか」の2つの視点からプロトコール作成について概説した。

臨床試験のプロトコールに書かれた内容が臨床現場で行われる医療行為を規定することから、たとえ製薬企業がスポンサー（試験の法的な第一義的責任者）であったとしても、臨床試験のプロトコールの文書に最も重い責任を有するのはプロトコール作成に係った臨床医であり、研究者主導臨床試験では施設の臨床医のみならず試験の責任者である臨床医に全ての責任がある。自身が主治医となる患者以外の多くの患者の医療行為を左右する「プロトコール」が適切に書かれることの重要性と試験の責任者である臨床医の重責はいくら強調しても強調しすぎることはないだろう。

しかし、プロトコール作成、特に多施設共同臨床試験のプロトコール作成には、本項で述べたことをはじめとして多くのノウハウの蓄積と、プロトコール作成の経験の浅い臨床医が必ず過小評価している膨大な作業を要し⁴⁾、臨床医が片手間で全てを作成することはもはや不可能と見てよい。そのため、臨床試験の先進国である米国では、プロトコール作成を含む医学的ドキュメントの専門職としてメディカルライターが分化しており、臨床医や統計家、データマネジャーとメディカルライターが共同してプロトコール作成を行っている。米国でも40年前までは（現在の日本と同様）臨床医のみで行われていた臨床試験が、まずは統計家に加わり、続いてデータマネジャーやシステムの専門家が加わってチームワークとなってきた過程の延長線上で、プロトコール作成はメディカルライター（プロトコールコーディネーター）を核とする異なる職種ของทีมワークであるとの認識が定着しつつある。プロトコールに含まれる「内容」は、臨床医、統計家、データマネジャーが分担して執筆すべきものであるが、異なる職種の複数の人間が分担執筆するために、プロトコール全体にわたっての整合性を確保する役割が必要であり、それを担うのがプロトコールコーディネーターである。そのためプロトコールコーディネーターは、臨床、統計、データマネジメント全てに関して、プロトコールに書かれている内容を理解できる知識が必要であり、異なる専門分野間の橋渡し役としてのメディカルライターがひとつの専門職として認知されてきたのである。SWOGでは、プロトコールのドキュメント執筆の中心はこうしたプロトコールコーディネーターであり、筆者らが所属するJCOGにおいても、それに習って2002年よりプロトコールコーディネーター制（現在はデータセンター臨床部門の医師が担当、非医師のプロトコールコーディネーターを養成中）が導入された。

プロトコールに対して第一義的な責任を持つのが、その試験の責任者である臨床医であることは今後も変わらないが、今後は日本でもプロトコールは臨床医、統計家、データマネジャー、メディカルライター等からなる、異なる職種の専門家によるチームワークの成果であるとの認識は広がっていくだろう。プロトコールは「誰が書くのか？」の問いに対する筆者らの答は「異なる職種の専門家によるチームが書く」である。

■参考文献

- 1) Pocock SJ : Clinical Trials : A Practical Approach, John Wiley & Sons, Chichester, New York, p.28-49, 1983
- 2) 福田治彦 : JCOG の役割と現状. 癌臨床研究・生物統計研究会誌 20 (1) : 11-19, 2000
- 3) Shimoyama M, Fukuda H, Saijo N et al : Japan Clinical Oncology Group (JCOG) . Jpn J Clin Oncol 28 (3) : 158-162, 1998
- 4) Reed E, Jones-Wells A : 臨床研究プロトコールの作成—技術的方法論. NIH 臨床研究の基本と実際, Gallin JI (編), 井村裕夫 (監修), 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺 亨 (監訳), 丸善, 東京, p.422-431, 2004
- 5) Green S, Benedetti J, Growley J : Data Management and Quality Control, Clinical Trials in Oncology, Chapman & Hall/CRC, Washington DC, 2nd Ed, 123-163, 2003
- 6) 本多勝一 : 六, 裁判の判決文を分析する. 実戦・日本語の作文技術, 朝日新聞社, 東京, p.140-163, 1994
- 7) 東京大学医学部附属病院 治験審査委員会・臨床試験部 : 「自主臨床試験の実施計画書作成の手引き」 ver1.4.2 (東京大学医学部附属病院臨床試験部ホームページ/医師のためのページに掲載)

② 多施設共同試験コーディネーティングセンター

a. 臨床試験に共通の基本要素

試験のタイプや疾患領域を問わず、全ての臨床試験に必要な組織の基本要素は、①臨床研究者、②支援機構、③第三者的監視機構、の3つといえる。

① 臨床研究者(集団)

研究の責任者として、臨床現場で患者の登録と治療を行ってその医学的責任を持つ臨床医の集団が「臨床研究者」であり、研究の実施主体である。試験関連業務の補佐を行うCRC (clinical research coordinator) は「支援機構」とも位置付けられるが、医療現場のリソースという観点から本項ではこれに含める。

② 支援機構

臨床現場以外で試験関連業務を行い、研究の支援や管理を担当する者がこれにあたる。具体的には、人としては生物統計家やデータマネージャーであり、組織としてはデータセンター (data center) や統計センター (statistical center) である (機能的には両者の区別はない)。この支援組織は臨床研究者との緊密な協力の下に試験実施の当事者として機能するが、品質管理を通じて監視機構の役割も担うことから支援と管理という二面的性格を有するため、臨床研究者集団とは別の組織又は別の指揮系統を有することが望ましい。

③ 第三者的監視機構

臨床研究者と支援機構が協力して行う臨床試験に対して第三者的な監視機構として機能する各種の委員会(や特定の部門)である。また、支援と管理の二面性を持つ支援機構と臨床研究者の間ではしばしば意見の相違や対立が生じるが、そうした際の両者の調停者としての役割も担う。単施設の臨床研究では施設の倫理審査委員会 (institutional review board : IRB) がこの役割を担う。

b. 多施設共同臨床試験に必要な中央機構 (一般論)

多施設共同試験に必要な組織は複雑ではあるが、基本の3要素からなることは同様である。多施設共同試験の場合、医療機関のリソースを「ローカル」、それ以外のリソースを「セントラル」と呼び分ける。複数の医療機関が参加する多施設共同試験には、セントラルリソースとして、種々の試験関連業務やデータを取りまとめる中央機構が必要である。中央機構を表す名称として確立されたものはないが、「headquarters」や「central office」、「coordinating center」、「resource center」等と呼ばれる。「coordinating center」は「treatment coordinating center」と「data coordinating center」に分けられることがある(図1)。多施設共同臨床試験の中央機構は、上記の①②③の基本要素の中でのセントラルの機能を担う。

① 研究実施主体としての機能

治験の場合の治験依頼者 (sponsor) である製薬企業、研究者主導研究ではその試験の責任者である研究代表者 (study chair) や主任研究者 (principal investigator) が果たす機能である。具体的には、資金・施設・研究者(臨床医)の管理、契約関連事務、プロトコルの作成と開始後のバージョン管理、試験の進捗管理(集積ベース等)、各種規制要件の遵守と規制当局とのやりとり、有害事象報告、研究者会議や第三者的委員会会議の事務、治験薬・試験薬の配布と管理、中央判定や施設外校閲の管理、試験全体のトラブルシューティング等である。こうした機能を持つ中央機

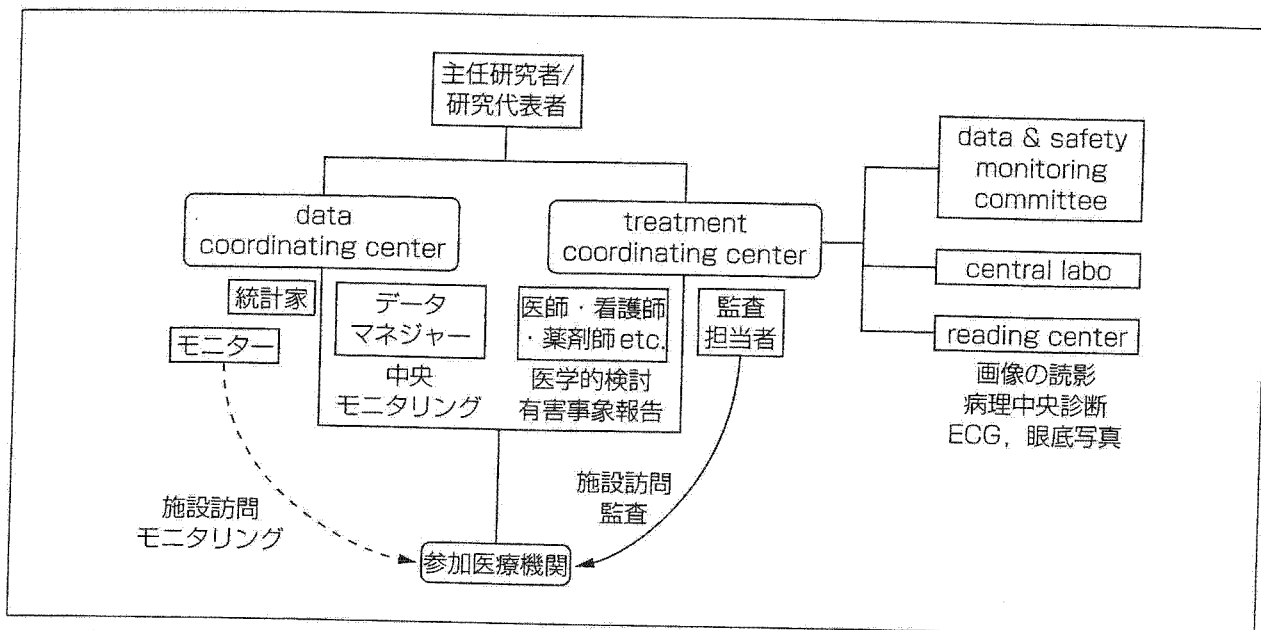


図1 多施設共同試験の中央機構（一般論）

構は「treatment coordinating center」と総称され、研究全体の責任者である主任研究者自身が率いるか、もしくは医学的な品質管理・品質保証を担うことから医療職の研究者に率いられることが多い(図1)。臨床検査の中央測定や、心電図や診断画像の中央判定の事務局を別に設ける場合は「reading center」と呼ぶこともある。

㊸ 支援機能

一方、データ管理と統計解析を中心とする支援や品質管理活動を担う機構は「data coordinating center」と総称され、生物統計家、データマネジャー、IT技術者等からなる。プロトコル作成支援、患者登録、データ管理、モニタリング、統計解析、結果の公表支援等を担う。施設訪問モニタリングを行う場合は「モニター」が置かれる。

ただし、「treatment coordinating center」や「data coordinating center」といった機能分担は概念的なものであり、実際にはひとつの中央機構が担うことや、もっと細分化されることもあり、あまり厳密なものではない。

㊹ 第三者的監視機能

主な第三者的監視機能としては、以下の機能があげられるが、研究機構から独立した第三者による審査が一般的である㊸の有効性の中間解析審査以外は、研究機構内部の部門(treatment coordinating center)が担うこともあるため必ずしも「委員会」の形とは限らない。

- ①プロトコルの検討・審査
- ②(有効性の)中間解析の審査
- ③モニタリング(主に安全性や試験の進捗)
- ④有害事象報告の検討・審査
- ⑤監査

1) プロトコルの検討・審査：プロトコル審査委員会(protocol review committee: PRC)：試験開始前に研究実施計画書(プロトコル)を検討し、研究組織としてプロトコルを承認する機能を持つ委員会をPRCと呼ぶ。ただし、プロトコルの作成責任は試験実施主体の責任であ

るため、PRCは内部機構であってよく、プロトコルの質の向上を狙って研究機構外のreviewerを置くことは有効であるが、IRBのような「第三者性」は必須ではない。要は「質の高いプロトコル」ができることが重要なので形にとらわれる必要はないが、プロトコル作成にあたっては誰か特定個人がドキュメントに責任を持つ体制が望ましく、委員会の共同責任体制だと不整合だらけのプロトコルになってしまう危険がある。

2) 有効性の中間解析審査：データ安全性モニタリング委員会 (data and safety monitoring committee/board)：第Ⅲ相試験において、あらかじめプロトコルに定められた時期に有効性の群間比較を行う中間解析 (interim analysis) を審査する委員会である。中間解析の結果は、研究者 (担当医) が途中結果を知ることから生じるバイアスや登録への影響を避けるために、第三者が秘密裏に審査する必要がある、原則当事者を含まない「第三者的委員会」として組織される。この委員会の目的は主に「有効性」の検討にあるのだが、慣習的に「データ安全性モニタリング委員会」や、「独立モニタリング委員会 (independent monitoring committee: IMC)」、 「独立データモニタリング委員会 (independent data monitoring committee)」等と呼ばれる。

3) 安全性や進捗のモニタリング：モニタリング委員会 (monitoring committee)：「モニタリング」とは一言でいうと、試験の実施中にその科学性と倫理性を確認する行為を指し、狭義には「医療機関に対する品質管理活動」と定義される。施設を訪れて行う「施設訪問モニタリング (site visit monitoring, on-site monitoring)」と data coordinating center に集められる CRF (case report form) に基づいて行う「中央モニタリング (central monitoring, in-house monitoring)」に大別される。両者とも具体的には、患者さんの安全が確保されているか、データが正確か、プロトコルが守られているか、が主たるチェックポイントであり、見つかった問題点を検討して試験の科学性と倫理性を高める「フィードバック」を行う。データをカルテと照合すること (source document verification: SDV) はモニタリングの一部である。モニタリングにより見つかる問題点は施設に起因する問題とプロトコルに起因する問題とに大別できるため、前者では施設に対する注意や警告がなされ、後者ではプロトコルの改訂や注意事項を周知するメモランダム配布などのフィードバックがなされる。問題点が改善され得ない場合には試験の一時的もしくは永続的な中止につながることもある。「モニター」や data coordinating center がモニタリング結果をまとめた「モニタリングレポート」を検討する組織として「モニタリング委員会」を置くこともあるが、臨床現場やプロトコルへのフィードバックが目的なのでむしろ当事者である臨床研究者集団内の組織/委員会である。

4) 有害事象報告の検討・審査：治療関連死を含む重篤な有害事象や予期されない有害事象の情報は、同様の有害事象の発生を予防 (患者リスクを最小化) するために、速やかに研究者集団内で共有される必要がある、場合によっては研究実施組織以外の臨床医にも伝える必要がある。しかし、前項のモニタリングはあらかじめ決められたスケジュールに従って行われるため速やかな情報共有の目的にはそぐわず、こうした有害事象の情報共有にはモニタリングとは別の仕組みが必要となる。つまり、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合、施設の研究者は通常の CRF とは別の書式を用いて、規定されたタイムラインで速やかに中央機構に報告を行うという仕組み (有害事象報告システム) が必要である。有害事象報告の検討・審査を行うのも臨床研究者集団内の組織/委員会でのよい。

5) 監査委員会 (監査部門)：監査 (audit) とは、医療機関やモニタリング担当者から独立した担当者が、試験の適正性やデータの正確性等を確認し、試験の科学性・倫理性を評価する行為であ

り、臨床試験の品質保証 (quality assurance) と位置付けられる。「監査」を行う組織が必ずしも「委員会」という形態を取る必要はない。GCP でも、監査部門は開発部門とは独立している必要があると規定されているが、「社内」であってよいので全く外部の第三者である必要はない。

c. 多施設共同臨床試験に必要な中央機構 (がんの cooperative group)

がん領域、特にがん治療の臨床試験では、他の疾患領域の臨床試験に比して、①有害事象が必発かつ重篤である (参加患者のリスクが高い)、②治療レジメンが複雑 (多剤併用化学療法や集学的治療)、③生命予後が悪いため死亡をエンドポイントとする中規模第Ⅲ相試験が主体、等の特殊性があるため支援・管理には高度のノウハウが必要とされていることと、1950 年代後半から米国 NCI (National Cancer Institute) がこの形態を積極的に支援してきたことが背景となって、恒常的な中央機構を有する研究者主導の多施設共同研究グループ (cooperative group) が、がん臨床試験の主力であり続けている。実際、米国では全てのがん臨床試験に参加する患者のうち約 6 割が、NCI がスポンサーである cooperative group の第Ⅲ相試験に参加しており非常にメジャーな存在である (表 1, 図 2)。

表 1 NCI スポンサーの共同研究グループ (NCI-sponsored cooperative groups)

成人腫瘍, 集学的治療 (Adult, multi-modality)
Cancer and Acute Leukemia Group B (CALGB)
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)
Southwest Oncology Group (SWOG)
疾患特異的 (Disease-oriented)
Gynecologic Oncology Group (GOG)
National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)
専門技術特異的 (Specific types)
Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)
American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)
Children's Oncology Group (COG)

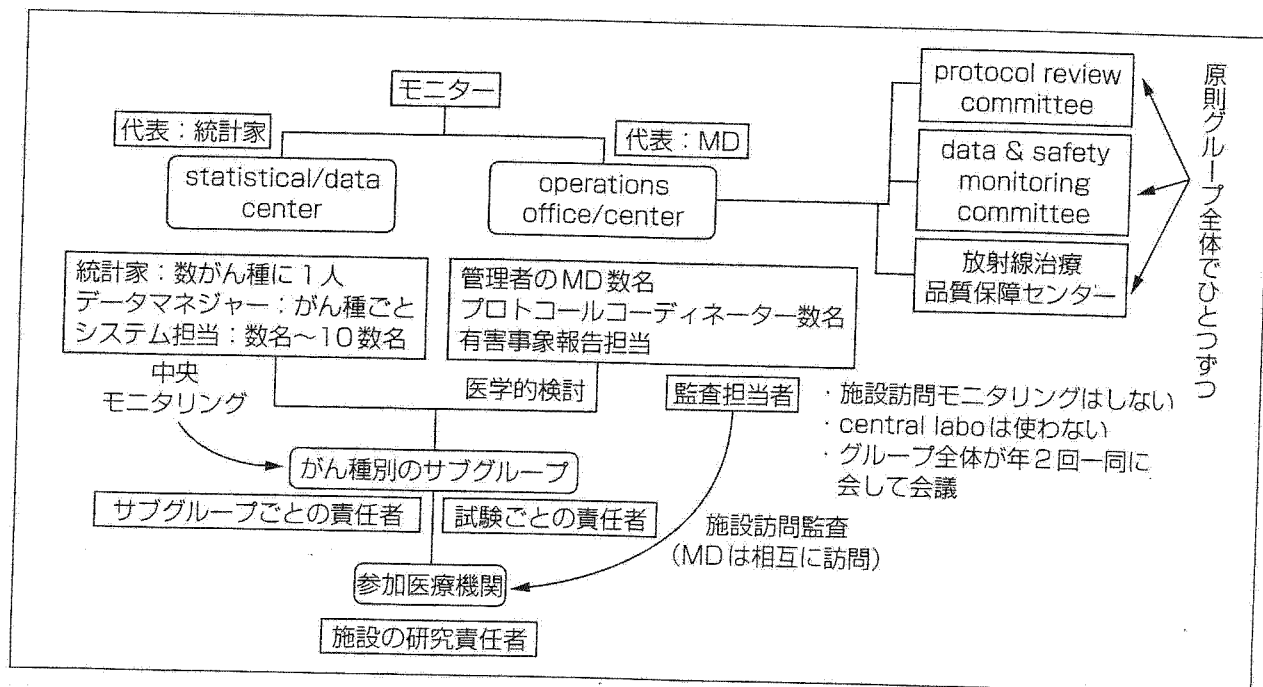


図 2 がんの cooperative group の中央機構

現在9つある米国の cooperative group は「臨床試験共同研究グループプログラムガイドライン (Clinical Trials Cooperative Group Program Guidelines)」に従って組織構築がされているため組織構造はほぼ共通である。すなわち、treatment coordinating center である「operations office」又は「operations center」と、data coordinating center である「statistical center」又は「biostatistical center」という2つの中央機構を有し、数百の医療機関が参加する体制である。①②③の3つの基本要素の順にb. で述べた一般論と異なる点のみ概説する。

㊦ 研究実施主体：運営事務局とサブグループのリーダー

cooperative group の最大の特徴のひとつが恒常的な coordinating center を有することであり、研究実施主体として複数の試験を同時並行で実施・管理する treatment coordinating center として「本部(headquarter)」、 「運営事務局(operations office/operations center)」、 「中央事務局(Central Office)」等と呼ばれる組織を有する。米国では coordinating center の機能は、日本の「研究実施要項」に相当する「臨床試験共同研究グループプログラムガイドライン (Clinical Trials Cooperative Group Program Guidelines)」で既に定式化されている。本部/運営事務局の主な機能を表2に示した。

表2 米国共同研究グループ (cooperative groups) の本部/運営事務局の主な役割

本部/運営事務局(headquarters / operations office)

グループ代表者(group chairperson)のグループ統括責任を実現する。各種規程の立案と実行、日常的なグループの活動の管理業務を行う。具体的な役割と責任は以下のとおり。

1. グループ全体の研究戦略を立案し実行する。
2. 参加メンバー(施設/研究者)の名簿とグループ規約(constitution and by-laws)を管理し、NCIに報告する。
3. ポリシーや各種手順をメンバーへ配布し、NCIへ提出する。
4. グループ内の研究者間、グループとグループ外の個人や組織との交流や情報交換を促進する。
5. グループ全体のリソース管理を行う。
6. 各委員会やサブグループの実務的・経済的支援を行い、それらのリーダーを選出する。
7. グループ会議を準備し実施する。
8. 参加メンバーのパフォーマンス(科学的貢献^{*}、患者登録と追跡、データの正確性とデータ提出期限の遵守、プロトコル逸脱、監査結果、規制要件遵守等)を定期的に評価する。
^{*}: 各種委員会委員としての貢献、研究代表者や論文執筆者としての貢献等
9. NCIガイドラインに従った、第Ⅲ相試験の中間解析審査のためのデータ安全性モニタリング委員会(data and safety monitoring committee)を組織し、その会議の庶務を行う。
10. プロトコル作成の実務的支援を行い、プロトコル標準フォーマットを作成する。
11. プロトコルコンセプトとフルプロトコル、プロトコル改訂のグループ内検討とそれらのNCI審査への提出に責任を持つ。
12. グループの活動に関する記録の作成と保管を行う。
13. 治験薬を用いる場合の薬剤管理、有害事象報告、研究倫理規程等の規制要件の遵守を統括する。
14. グループメンバーに対する、研究倫理や利害関係問題(conflict of interest)等の臨床試験方法論の教育指導を行う。
15. 研究に伴うリスクからの患者の保護やプロトコル遵守をモニタリングする手順を策定する。
16. グループ会議や各委員会会議へ患者や患者代弁者の参加を奨励しそのための経済的支援を行う。
17. 女性や少数民族の患者の臨床試験への参加を促進する。
18. 施設訪問監査を実施する(統計/データ管理事務局が行ってもよい)。
19. グループの公表ポリシーに従い、適切な時期に適切な雑誌で研究結果の論文公表を行う。
20. メンバーの研究費更新申請手続きを支援する。
21. 全ての参加メンバー施設が研究リスク保護局(office for human research protection from research risks : OHRP)の共同研究プロジェクト保証(cooperative project assurance : CPA)又は多目的プロジェクト保証(multiple project assurance : MPA)の承認を受けていることを確認する。
22. 全ての参加施設がプロトコルのIRB承認とその年次更新を受けていることを確認する。
23. 研究費を管理する。

(Clinical Trials Cooperative Group Program Guidelineより要約。一部割愛)

また、複数のがん種を対象に治療開発を行っている cooperative group はがん種単位のサブグループを有しており、サブグループを統括するリーダーが必要である。呼称としては「group chair」(米国では cooperative group 全体の代表者を指す)、「committee chair」, 「グループ代表者」である。

㊤ 支援機構：データセンター/統計センター

恒常的な data coordinating center は「データセンター (data center)」又は「統計センター (statistical center/biostatistical center)」と呼ばれる。主な機能を表3に示した。

㊦ 第三者的監視機構：各種委員会

多くの試験を同時並行で実施する cooperative group では、「第三者的監視機構」は試験毎ではなく、cooperative group 全体でひとつずつの機能別の委員会として組織されるのが一般的である。

1) プロトコール審査委員会 (protocol review committee: PRC) : cooperative group により PRC の組織形態はさまざまであるが、データセンターと運営事務局のメンバーが主体となることが多い。EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) では外部委員も擁している。

2) データ安全性モニタリング委員会 (data and safety monitoring committee / board) : cooperative group 全体でひとつ、外部の委員を中心に構成されることが一般的である。米国では、通常、年2回の cooperative group の例会の際に合わせて中間解析審査の会議が開かれ、NCIの担当官もオブザーバー参加して監視することになっている。

3) モニタリング委員会 (monitoring committee) : cooperative group によりさまざまであり、cooperative group 全体でひとつの委員会(データ安全性モニタリング委員会が兼ねる)が全試験の「モニタリングレポート」を検討するグループもあれば、臓器専門別のサブグループごとに委員会構成を取るグループもある。なお、欧米とも cooperative group では通常「施設訪問モニタリング」は行わない。

表3 米国共同研究グループ (cooperative groups) の統計/データ管理事務局の主な役割

統計/データ管理事務局 (statistical/data management office)
グループの研究の計画, 実施, 解析, 報告の全ての段階における支援を行う。
1. 掲げられた研究目的の実現可能性と研究デザインの適切さを保証する。
2. 研究目的, 適格規準, プライマリー・エンドポイント, 安全性・有効性の評価規準, プロトコール治療中止規準が, 明確であり一貫性があることを保証する。
3. 特殊な研究目的の場合には必要に応じて標準的でない研究デザインを考案する。
4. 研究データの中間評価(中間解析, 毒性のモニタリング委員会への報告等)を計画して実施する。中間報告はグループのポリシーに従って行い, 登録中の試験では, 登録状況, 適格性, 評価可能性, 毒性の報告を少なくとも年2回行う。
5. 適切な登録やランダム化の手順を用い, 登録の記録を保管する。
6. データ収集用紙をデザインする。
7. 全てのデータ収集とデータ管理を行う。
8. 試験の品質管理と(中央)モニタリングの手順を確立し実施する。(行う場合には)施設訪問モニタリングのコーディネートをを行う。
9. グループの研究実施に関するあらゆる意思決定に加わる。
10. 標準となっている方法論(state-of-the art methodology)に従って統計解析を行い, バイアスのない解析結果を出す。
11. グループの論文公表や学会発表に共著者として貢献する。

(Clinical Trials Cooperative Group Program Guideline より要約, 一部割愛)

4) 有害事象報告の検討・審査：「スポンサー」がどこか？に応じて cooperative group によりさまざまである。米国の cooperative group では NCI がスポンサーであるため詳細検討は NCI でなされることから概して有害事象報告システムは「報告」を主とする軽微なシステムであるが、自らが「スポンサー」である cooperative group では詳細検討を行う組織形態を取ることもある。

5) 施設訪問監査：先述のように cooperative group での「モニタリング」が中央モニタリングであることから、品質管理は施設から送られる CRF に依存している。それを cooperative group では「施設訪問監査」により補っている。つまり、企業の治験では当該試験のみに対する監査が行われるが、cooperative group では、実施中の試験も含めて複数の試験の監査を行うため問題点がフィードバックされ、施設での試験関連業務の質的向上に結び付くことから、個々の試験の質を確認する「品質保証」だけでなく「品質管理」の役割も併せ持っている。

参考文献

- 1) Pocock SJ: クリニカルトライアル, コントローラー委員会 (監訳), 篠原出版, 東京, 1989.
- 2) 福田治彦: 臨床試験に必要な組織と人. 臨床腫瘍学, 日本臨床腫瘍学会 (編), 癌と化学療法社, 東京, 第3版, p.370-388, 2003
- 3) 福田治彦, 新美三由紀, 石塚直樹 (訳): 米国 SWOG に学ぶがん臨床試験の実践, 医学書院, 東京, 2004
- 4) Clinical Trials Cooperative Group Program Guidelines (<http://ctep.cancer.gov/resources/trialguide.html>)

医師主導型研究の実施に向けて

藤原康弘*

Point

- ①臨床研究を巡る被験者保護の法制化がわが国では求められている。
- ②医師主導治験を実施する場合には、関連法令を十分理解したうえで臨むべきである。
- ③抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインの改訂がなされた。
- ④臨床試験をめぐる医療機関のインフラ整備を今後、推進する必要がある。

Key Word: GCP (Good Clinical Practice), 医師主導型, 臨床試験

● はじめに

本稿では、医師主導型研究のうち臨床試験の実施に関連して発出されている各種の国の指針やガイドラインを紹介する。学会などの学術団体の出している各種のガイドラインには言及しない。

また、わが国における臨床試験に関連した指針、ガイドラインは、欧米のように、その根拠となる法令(とくに法律)が存在しないことに注目しておく必要がある。米国の場合、国家研究法(National Research Act)、臨床研究推進法(Clinical Research Enhancement Act)、さらには、いわゆる“コモンルール”(国からの研究費助成を受けておこなわれる臨床研究における被験者保護を規定した法令(Code of Federal Regulations, Title 45 Part 46)¹⁾といったものが存在し、欧州では、欧州共同体 臨床試験指令(Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use)²⁾が存在していることと大きく異なる点である。と

くに、臨床研究に参加する被験者の保護が、薬事法で規制される治験でのみ法律的になされており、ほかの一般的な臨床研究については法的な規制のないことは大きな問題であり、今後、その制定に向けて臨床研究・臨床試験に携わる者は声を大にして、その必要性を欠く方面に訴えていく必要があると思われる。

① 医師主導治験を巡るガイドライン

平成15年7月30日をもって薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律(平成14年法律第96号:いわゆる“改正薬事法”)が施行となり、医師主導治験の実施が可能となった。従来の薬事制度においては、医薬品・医療機器メーカーが、医療機関に依頼して治験(薬事法第2条に定義される用語)をおこなう場合には、平成9年厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)の遵守を条件に、未承認の薬物・機械器具を医療機関に提供することが薬事法上認められていた。しかし医師が主体となっておこなう臨床研究の実施に際して、医薬品・医療機器メーカーが未承認の薬物・機械器具をその実施者に提供することは認められていなかった。そこで医師が企業とは独立しておこなっている臨床研究の成果を医薬品・医療機器の承認申請に生

*FUJIWARA Yasuhiro/国立がんセンター中央病院週刊治療センター

表● 医師主導型治験に関連する法令・通知(筆者作成)

- 1) 薬事法
(昭和35年法律第145号)
- 2) 薬事法施行規則
(昭和35年厚生省令第1号)
治験の届出、副作用報告等に関して薬事法の詳細を定めたもの
- 3) 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)
いわゆる「GCP省令」
- 4) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について
(平成9年3月27日付薬発第430号厚生省薬務局長通知)
いわゆる「局長通知」とよばれるもの。企業主導の治験に対する規定であるが、その趣旨は医師主導治験においても適用されるため、下記6)の運用通知においても医師主導治験に対する規定として引用されている。
- 5) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令の施行について
(平成15年6月12日付医薬発第0612001号厚生労働省医薬食品局長通知)
いわゆる「改正局長通知」と呼ばれているもので、上記4)の局長通知に加え、医師主導治験に対する規定が記載されている。
- 6) 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について
(平成16年7月22日付薬食審査発第0722014号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
改正GCPの運用に関する詳細な規定。「運用通知」、「運用マニュアル」などと呼ばれる。
- 7) 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用における必須文書の構成について
(平成16年10月18日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)
GCPでの必須文書に関する説明と合理化の例を示したもの。
- 8) 薬事法及び供血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行について
(平成15年5月15日付医薬発第0515017号厚生労働省医薬局長通知)
治験計画届書などの記載要領について説明
- 9) 「薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」の一部改正について
(平成15年6月12日付医薬発第0612004号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
上記8)の医薬発第0515017号の解説
- 10) 自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて
(平成15年6月12日付医薬発第0612001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
上記8)及び9)の詳細を規定したもの。自ら治験を実施しようとする者の治験の計画の届出に関する規定。
- 11) 治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準(治験薬GMP)について
(平成9年3月31日付薬発第480号厚生省薬務局長通知)
いわゆる「治験薬GMP」とよばれるもの。自ら治験を実施する者は、使用する治験薬が「治験薬GMP」に準拠したものであることを証明する必要がある。
- 12) 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて
(平成8年5月1日付薬審第335号厚生省薬務局審査課長通知)
総括報告書の作成ガイドライン。医師主導治験においても本ガイドラインに準拠した総括報告書の作成が求められる。
- 13) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法による薬事法の一部改正等について
(平成16年3月25日付薬食発第0325013号厚生労働省医薬食品局長通知)
医薬品医療機器総合機構(略称「総合機構」)への各種薬事関連業務の移管に関する通知
別添として、薬事法施行令の一部を改正する政令(平成15年12月17日 政令第520号)および、薬事法施行規則の一部を改正する省令(平成16年3月25日 厚生労働省令第39号)が添付。
- 14) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について
(平成16年3月30日付薬食発第0330001号厚生労働省医薬食品局長通知)
- 15) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後の自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について
(平成16年3月30日付薬食審査発第0330011号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 16) 「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」及び「選定療養及び特定療養費用に係る厚生労働大臣が定める医薬品等」の制定に伴う実施上の留意事項について」の一部改正について
(平成17年3月31日付保医発第0331011号厚生労働省保険局医療課長通知)
- 17) 自ら治験を実施した者による治験副作用等報告の取扱いについて
(平成17年10月25日付薬食審査発第1025017号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 18) 「自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」の一部改正について
(平成17年10月25日付薬食審査発第1025001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 19) 自ら治験を実施する者による医薬品の臨床試験の実施の基準に関するQ&Aについて
(平成17年10月25日付事務連絡)
- 20) 「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について」の改正について
(平成17年10月25日付薬食審査発第1025013号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

表② 治験を巡る主な規制とガイドライン(筆者作成)

平成 17 年 11 月 1 日現在

規制・ガイドライン名	日付	通知名
治験のデザイン等に関連するもの		
抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(改訂) (この他にも各種の薬効群別に臨床評価に関するガイドラインが通知として発出されている)	平成 17 年 11 月 1 日	薬食審査発第 1101001 号
「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について(ICH E7)	平成 5 年 12 月 2 日	薬新薬第 104 号
新医薬品に必要な用量-反応関係の検討のための指針(ICH E4)	平成 6 年 7 月 25 日	薬審第 494 号
致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において 安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について(ICH E1A)	平成 7 年 5 月 24 日	薬審第 592 号
治験総括報告書の構成と内容に関するガイドライン(ICH E3)	平成 8 年 5 月 1 日	薬審第 335 号
臨床試験の一般指針について(ICH E8)	平成 10 年 4 月 21 日	医薬審第 380 号
外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて	平成 10 年 8 月 11 日	医薬発第 739 号
外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針(ICH E5)	平成 10 年 8 月 11 日	医薬審第 672 号
「臨床試験のための統計的原則」について(ICH E9)	平成 10 年 11 月 30 日	医薬審第 1047 号
医薬品の承認申請後の臨床試験の実施の取扱いについて	平成 10 年 12 月 1 日	医薬審第 1061 号
小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス(ICH E11)	平成 12 年 12 月 15 日	医薬審第 1334 号
臨床試験における対象群選定の選択とそれに関連する諸問題について(ICH E10)	平成 13 年 2 月 27 日	医薬審第 136 号
		など

薬審, 厚生省薬務局審査課課長通知; 薬発, 厚生省薬務局長通知; 医薬発, 厚生省医薬局長通知あるいは厚生労働省医薬・安全局長通知; 医薬審, 厚生省医薬局審査管理課長通知; 薬新薬, 厚生省薬務局新薬課長通知; 文科振, 文部科学省研究振興局長通知; 科発, 厚生省大臣官房厚生科学課長通知

かす方策として導入されたのが「医師主導治験」である。つまり厚生労働大臣への治験計画届などの提出と「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令 平成 15 年 6 月 12 日 厚生労働省令第 106 号」(改正 GCP)などを遵守すれば、未承認の薬物・機械器具の提供を受けて(あるいは購入して)の臨床試験が可能となったのである。

医師主導治験は当初、製薬企業がおこなっている治験事務手つづきと同じ品質保証(監査)・品質管理(モニタリング)を要求されていたが、平成 17 年 10 月 25 日付けの各種通達(表①)により、副作用報告の内容の見直しや、セントラルモニタリングの活用などが可能となり、実行可能性の高い臨床試験となった。なお医師主導治験の実施に際しては表①に示すような法律(薬事法)、政令(薬事法施行令)、省令(薬事法施行規則、改正 GCP)、通知(局長通知、課長通知)、事務連絡に十分に目を通して、その内容を理解しておく必要がある。

② 治験一般を巡るガイドライン

従来型の治験については、表②に示すような ICH (International Conference on Harmonisation of Techni-

cal Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: 日・米・EU 医薬品規制調和国際会議)の各種ガイドラインが発出されている (<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/ichindex.html>)。さらに、平成 17 年 11 月 1 日付けで、抗がん剤の治験を巡るガイドライン(「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」)が 14 年ぶりに改訂されたことに注目すべきである(表②)。このガイドラインでは、あたかも奏効率 20% が厚生労働省の抗がん剤承認の基準であるかのごとく受け取られていた旧ガイドラインと訣別し、患者数の多いがん腫(非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、乳がんなど)については生存に関するエンドポイントを主要評価項目とした第Ⅲ相比較試験を申請時に求められることになっていることに着目すべきである。また、新ガイドラインでは、製薬企業が臨床開発にあたってクスリの特性を十分に考慮した開発をおこなうことを求めている(あたりまえのようなことであるが、従来よくおこなわれていた画一的な開発方法では、開発のスピードが遅くなりがちで、国際共同治験にも乗り遅れることが多かったことを反省すべきである)。また、そのクスリの導入が診療にもたらすメリットが非常に高い場合、第Ⅲランダム

化比較試験(海外で実施した第Ⅲ相比較試験の成績などを利用)を省略することができる旨の記載があることにも注目しておくべきである。

③ 治験以外の「臨床試験」を巡るガイドライン

これまで述べてきたもの以外にも、臨床試験一般の実施を巡るガイドライン(倫理面への配慮を求めるもの)が種々、国からでているが³¹⁻⁶⁾、欧米と異なり根拠となる法律がないことが問題である。これらガイドラインについては厚生労働省のホームページ「医学研究に関する指針一覧」(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)や文部科学省のホームページ「生命倫理・安全に対する取組」(http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/main.htm)を参考にしていただきたい。

また、今後、いわゆる「トランスレーショナル・リサーチ」が発展するなかで必要な産官学連携を巡る利益相反や知的財産権関連のガイドラインの整備は、まだ発展途上といえる⁷⁾。知的財産権や産官学連携については文部科学省のホームページ(http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu8/index.htm)および厚生労働省のホームページ(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/sangakukan/index.html>)が参考となる。

● おわりに(インフラ整備に向けて)

以上、臨床研究を巡る指針・ガイドラインの紹介をしてきたが、これらに沿って臨床試験を、ただおこなえばよいわけではなく、各医療機関の医師は、いかに臨床的に意義のある臨床試験・臨床研究を計画するかに腐心すべきである。診療体系の変革・改善につながる研究をおこなうことが肝要である。さらに、臨床試験の実施にあたっては、リサーチナース、データマネジャー、生物統計家などの人材やデータセンターなどのインフラ整備が不可欠であることも忘れてはならない¹⁰⁾。

文 献

- 1) 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・法的諸問題の比較法的研究」を参照：<http://www2.kobe-u.ac.jp/emaruyam/medical/work/papers/monbu/99monbul.pdf>)
- 2) 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 31:351-422, 2004
- 3) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/genome/0504sisin.html>)
- 4) 疫学研究に関する倫理指針 (<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html>)
- 5) 遺伝子治療臨床研究に関する指針 (<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/idenshi/0504sisin.html>)
- 6) 臨床研究に関する倫理指針 (<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>)
- 7) 科学技術審議会 技術・研究基盤部会 産官学連携推進委員会 利益相反ワーキンググループ報告書 2002年11月11日 (http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu8/toushin/021102.htm#sankou)
- 8) 文部科学省 産官学連携関連通知 2005年10月30日 アクセス (http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu8/toushin/021102.htm#sankou)
- 9) 藤原康弘, Translational Researchを成功させるために—臨床試験の体制整備— 臨床薬理 35:129-133, 2004
- 10) Zerhouni EA: Translational and Clinical Science—Time for a New Vision. *N Engl J Med* 353:1621-1623, 2005

トピックス

本邦における医師主導の臨床研究

藤原 康弘*

はじめに

世界中の臨床家が毎週あるいは月に数度は目を通し、日常診療への応用を考える材料として使用していると思われる、世界の臨床医学をリードする学術雑誌に、日本発の研究成果が一体どのくらい掲載されるかを調べることで、日本の影響度を間接的であるにしろ推測できるのではないかと考えて、MEDLINEでの検索を以前試みたことがある(表1)¹⁾。1990年1月から2000年8月の約10年間に『Cell』、『Nature』、『Science』各誌に日本の施設から発表された学術論文総数は、同期間に各誌に掲載された学術論文総数のおおの2%前後を占めていた。一方、臨床医学領域で前述の3誌に匹敵する世界的評価を与えられている『New England Journal of Medicine』、『Lancet』、『Annals of Internal Medicine』各誌における同期間の日本からの学術論文総数は、これら各誌に同期間に掲載された学術論文総数のおおの0.4%弱しか占めていない状況であった。しかも日本からの論文では、ヒトから採取した検体を解析して結果を報告する形が大半であり、臨床試験や疫学研究といった日常診療における医師の判断プロセスに最も大きな影響を与える領域での論文が日本から発表されることは皆無(年に1報出れば良いほう)に近いものであることを見いだした。以降、複数の研究者が同様の指摘をする中で、平成18年度から開始される第3期科学技術基本計画において重点推進分野となった「ライフサイエンス分野」において、戦略重点科学技術として「臨床研究・臨床への橋渡し研

究」が選定され²⁾、その理由に「…基礎研究では欧米に伍しているものの、新規の医薬品や医療機器の産業化に向けた実用化研究の基盤が十分に整備されていない現状がある。」等が挙げられたことは、本邦における臨床研究基盤の整備が今後飛躍的に改善され、日本発の臨床研究成果が世界の日常診療へのインパクトを与える時代の到来を予見させるものである。そこで本稿では、今後改善していくべきと考えている臨床研究基盤について私見を紹介してみたい。

臨床研究とは

臨床研究と一言と言っても、幅広い研究領域(表2 Ahrensによる分類)を含むものであることから³⁾、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(表2)⁴⁻⁶⁾。

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、タンパク質構造・機能解析といった基礎的研究領域ではなく、実は表2に定義するところの臨床研究(Clinical Research)、中でも臨床試験(Clinical Trial)の結果集積に基づき、医療を徐々にではあるが確実に進歩させていく患者指向型研究(patient-oriented research: POR)の領域であると、筆者は思っている。

先端医療をめぐる臨床研究成果が、日常診療レベルへと還元される道筋(広義の「トランスレーショナルリサーチ」と筆者は呼んでいる⁹⁾)で、その成功の鍵を最終的に握っているのは実

* 国立がんセンター中央病院 通院治療センター 医長

表1 臨床医学への日本の貢献

雑誌名	(A) 日本からの論文数/ 掲載全論文数	(B) 日本からの論文数/ 掲載全論文数
General Internal Medicine		
Ann Intern Med	3/490 (0.61%)	26/6030 (0.43%)
BMJ	0/688	20/26346 (0.07%)
Lancet	9/1769 (0.51%)	98/28063 (0.35%)
N Engl J Med	4/1136 (0.35%)	54/13647 (0.40%)
Pulmonary & Allergy Medicine		
Am J Respir Crit Care Med	18/484 (3.72%)	261/4412 (5.91%)
Chest	24/745 (3.22%)	492/10260 (4.79%)
Clin Exp Allergy	8/193 (4.14%)	152/2301 (6.60%)
J Allergy Clin Immunol	13/503 (2.58%)	215/3570 (6.02%)
Thorax	14/334 (4.19%)	81/3175 (2.55%)
General Basic Science		
Cell	—	98/4767 (2.05%)
Nature	—	265/14493 (1.83%)
Science	—	254/13685 (1.86%)
Specific Basic Science		
Cancer Res	—	1167/11230 (10.39%)
Immunology	—	391/3038 (12.87%)
J Biol Chem	—	3871/49288 (7.85%)

1990年1月1日から2000年8月31日までの期間でMEDLINEを検索した。

(A) 検索を“human”と“clinical trial”に限定した場合、(B) 検索に限定を加えなかった場合

はランダム化比較試験や大規模疫学研究なのである。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、あるいはそれらをスムーズに実施できる基盤の整備なくして、研究成果を日常診療へ導入することは不可能なのである。欧米、特に米国がライフサイエンス分野で世界のリーダーたり得ている背景には、膨大な基礎研究分野への投資に加えて、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を過去十二分に行ってきた歴史があることを忘れてほしい。そもそも日本にはそのような基盤が整備されていないのである。一見地味な臨床研究、特にPORを着実に実施できるシステム作りは、現在の日本には緊急の課題なのである。

また、米国と比べて日本で実施されている良

質な臨床研究の数は少なく、しかもトランスレーショナルリサーチの発展を支えると思われる臨床試験の大半が、日本においては製薬企業が新薬の承認を取得するために行う「治験」として実施されている現状(図1)は、憂うべきものである¹⁰⁾。国民の利益に直結する臨床研究、特に広義のトランスレーショナルリサーチの振興には、治験の推進のみならず、治験以外の臨床試験の推進が非常に重要であると筆者は考えている。

臨床研究に必要な社会基盤整備(表3)

そこで、企業主導の治験のみならず医師主導治験、研究者主導臨床試験の推進には、いかなる基盤整備が必要となるかを以下に紹介する。

表2 臨床研究とは

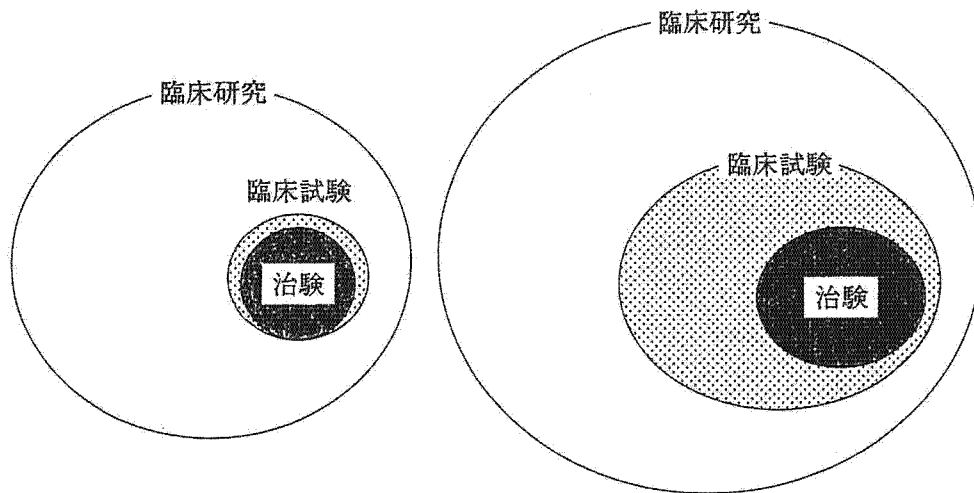
Ahrens による臨床研究の7分類

1. ヒト疾病のメカニズム研究 (基礎的的患者指向型研究)
2. 疾病管理の研究 (応用型の患者指向型研究)
3. ヒト由来の検体を用いた *in vitro* 研究
4. ヒトの健康あるいは疾病にかかわる動物モデル
5. フィールド調査
6. 新技術の開発
7. ヘルスケア提供の評価

The NIH Director's Panel on Clinical Research による臨床研究の分類

1. 患者指向型研究
 - ヒト疾病のメカニズム
 - 治療的介入
 - 臨床試験
 - 新技術の開発
2. 疫学ならびに行動科学研究
3. アウトカムリサーチならびにヘルスサービスリサーチ

図1 日米の臨床研究の現状



1. ヒト被験者の保護

被験者の権利を守る法律 [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)¹¹⁾, EUの臨床試験指令¹²⁾は参考になる]の制定は,被験者保護の観点のみならず臨床試験を実施する研究者を保護する観点からも,我が国においても早急に実現されるべきであると筆者は考えている。現在,本邦において臨床研究のうち,その倫理性やデータ

の品質保証について法的な規制を受けているのは治験だけである。治験以外の臨床試験については厚生労働大臣告示「臨床研究に関する倫理指針」¹³⁾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。なお日本以外の欧米先進国では,治験と臨床試験は法制上区別されていないことにも留意しておく必要がある。

表3 日本における臨床研究振興に必要なインフラストラクチャー

1. 臨床試験に参加することに対する不安感が強い → 統括的な被験者保護制度が必要
- ◎ ヒト被験者保護法の制定：欧米では既に法律が存在，ないのは日本だけ
- ・倫理委員会における臨床試験実施計画書および患者説明文書の審議の義務化
 - ・倫理委員会の規制当局への登録制度（倫理委員会のレベル保持）
 - ・研究資金提供先と研究者との関係の十分な開示（利益相反の開示）
 - ・第三者による臨床試験データの信頼性保証と管理（データねつ造防止）
 - ・健康被害に対する補償制度の確立 など
2. 医療機関の臨床試験実施体制が未熟 → 人材育成と施設基盤整備が必要
- ◎ 病院に臨床試験を下支えする医療スタッフを正規職員として多数雇用すべき
- 【クリニカルリサーチユニットの設置】
- 生物統計家：欧米と比べて日本には絶対的に不足！
- リサーチナース
- データマネージャー
- 情報工学専門家
- 生命倫理専門家
- 臨床薬理学専門家
- 経理・法務部門：国際臨床試験や海外企業との直接契約の際に必要
3. 国民皆保険制度下での研究的診療を実施する制度と「例外的使用」制度の導入
- ・すべての臨床試験を国への届出，許可制とし，許可を受けた臨床試験は診療経費を健康保険でカバーする制度の創設（特定療養費制度の拡充）：私的健康保険優位の米国でさえ，ライフサイエンスの根幹となる臨床試験については保険が診療経費を負担，日本では研究的診療に相当する臨床試験は法令上保険診療で行うことを禁止されている．一方で，研究費で診療費を支払うことは制度的に許されない．臨床試験に参加する被験者の費用負担がカバーできない現状．
 - ・"compassionate use"（例外的使用）制度の創設：臨床試験以外で未承認医薬品を患者さんに投与するために医薬品を製造している企業の協力のもと，個別に投与の是非を判断し，投与する場合は登録して実施．現在の日本の個人輸入野放し状態は禁止すべき

その法律ではすべての臨床研究について，① 倫理委員会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，② 倫理委員会（治験審査委員会も含む）を規制当局へ登録し，適宜倫理委員会への監査も実施する体制を整備するとともに，倫理委員会メンバーの教育・認証体制も確立，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 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）・監査の義務化とともに，⑤ 臨床試験で発生する重篤な有害事象・副作用に関する情報の国および倫理委員会への報告の義務化，⑥ 健康被害に対する補償（無過失責任への対応）制度の確立などを規定し，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，初めて臨床研究特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と思う。