

など)では、標準的治療が無効であったかまたは再発した症例を対象とする。初回治療例を対象とする場合は、既存の標準的治療法に併用することによる上乗せ効果で評価する。

4. 効果判定規準

腫瘍縮小効果のみに基づく有効性を表現する場合には「奏効率(割合)」とし、腫瘍縮小以外の有効性評価も考慮に入れた効果を表現する場合には「有効率」を用いる。「奏効率」「有効率」の解釈は、薬剤の特性、がんの種類、対象患者の状態などにより変わりうる。たとえば、固形がんの腫瘍縮小効果判定には Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) の使用が一般的である。一方、白血病などの血液腫瘍においては RECIST 以外の判定規準も用いられ、完全寛解 (Complete Remission ; CR) のみを有効とすることがある。

5. 症例数の設定

閾値有効率および期待有効率は、がん腫、対象となる症例の状況によっては異なるので、それぞれの設定根拠を科学的に明確にすることが必須である。

治療効果を評価するために科学的に十分な精度で評価を行うことが可能な症例数となるよう医学統計学的な推論に基づいて症例数を設定する。

期待する効果・活性のない治験薬であれば治験を早期に終了できるよう十分に倫理面を配慮した試験計画を立案すべきである。

第Ⅲ相試験(表3)

第Ⅲ相試験は、より優れた標準的治療法を確立するために行われる比較試験である。第Ⅱ相試験で有効性と安全性が確認された場合は、そのがん腫について新規抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性を適切な対照群と比較検討する。主な評価項目(エンドポイント)は、生存期間、無増悪生存期間 (Time to Progression ;

表3 第Ⅲ相試験での検討項目

- 新しい治療法が、現在の標準的治療法に比べ優れているかどうかを評価する
- 対象がん腫に対する標準的治療法が存在しない場合は、無治療(自然経過)と比較
- 支持療法

プライマリーエンドポイント：生存率、生存期間、無増悪生存期間 (TTP)、無増悪生存期間 (PFS) など
他のエンドポイント：症状緩和効果、QOL

TTP)、無増悪生存期間 (Progression Free Survival ; PFS)、QOL などである。

承認申請時には、新規抗悪性腫瘍薬の単独または併用療法と、適切な対照群(標準治療群)との比較試験を国内または海外で実施した成績を提出する必要がある。しかし、1990年代後半以降に国内臨床第Ⅱ相試験成績において承認された新薬で、第Ⅲ相試験成績が報告された薬剤は少数である。臨床開発に時間のかかっている国内環境の実情から、対象となるがん腫は、国内罹患率の高い非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、乳がんなどのがん腫に限られている。また、第Ⅱ相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる場合には、第Ⅲ相試験成績の結果を得る前に承認申請し、承認を得ることができる。その際は、承認後一定期間内に第Ⅲ相試験成績を報告し、臨床的有用性を検証しなければならない。

今後の課題

最新の科学技術レベルを反映させた新薬の有効性・安全性評価を行うために、ガイドラインの改訂をはじめとする取り組みが行われているが、今後解決すべき以下のような課題も残されている。

分子標的薬の評価

20世紀は分子生物学の飛躍的な進展がみられた世紀であり、ヒトの死亡原因の1位となった悪性腫瘍における研究も、とくにその

生物学的解明について多くの新しい知見をもたらした。これにより、特定の分子標的に作用することを目指したいわゆる分子標的治療の創薬が進んでいる。21世紀に入り、日本の実地医療でもいくつかの新しい分子標的薬が承認され、日常のがん診療において重要な役割を果たしている。

分子標的薬においても、臨床試験による評価の積み重ねにより、その有効性、安全性、臨床的有用性が明らかになっていくという点で、従来の医薬品と同様である。しかし、その臨床的評価の方法論はまだ開発段階で確立されていない。これまでの cytotoxic な効果を示す薬剤と同様に有効性・安全性の評価が必要であるが、同時に、関連するバイオマーカーにより投与対象を層別化し、治療の個別化を目指した評価を行うことが重要である。また、その選択の根拠となった代替マーカーの妥当性・必要性といった観点からの評価も必要である。分子標的薬を用いた臨床試験をすすめていくうえで、分子標的と臨床的有用性との相関性の研究は常に必要であり、両者の研究体制の整備が不可欠である。

海外の第Ⅲ相試験データの外挿

迅速な臨床開発と審査承認を目指し、国外ですでに承認されている抗悪性腫瘍薬、または信頼できる国外での臨床試験成績が得られている治験薬では、これらの成績および国内臨床試験成績をもとに承認申請資料を作成することが可能となった。しかし、海外と日本の医療の背景には、たとえば同じ病期の手術法にしても違いがみられ、術前・術後化学

療法を受けた集団における化学療法の成績が必ずしも同じ population を対象としているとは限らないため、データの解釈には注意が必要である。

まれな病気に対する治験

新薬の開発には数十億円といった多額の費用がかかる。治験のほとんどは、製薬企業が主体となって行われており、このためまれな病気に対する治験の推進は困難である。平成15(2003)年7月から、医師主導治験が認められ、医師が「未承認」「適応外使用」の承認申請を目的とした治験を自由に行うことが可能となったが、企業から依頼される治験業務に携わる治験コーディネーターが、医師主導治験に携わることはほとんどなく、現状ではプロトコル作成からモニタリング、補償・特定療養費、対象外経費の捻出まですべてを医師が行っている。社団法人日本医師会に治験促進センターが設置され、厚生労働省からの補助金をもとに「治験推進研究事業」が行われることとなったが、今後こういった準公的なインフラの整備が医師主導治験には必要不可欠である。

近年の分子生物学における研究の急速な進歩は、がん化学療法を大きく変えつつある。分子標的薬の開発や、ゲノム研究の進歩により、抗悪性腫瘍薬の効果・副作用を予測し、個々の症例ごとに最適の治療法を決定する個別化治療への流れがみられる。次々と現れる新薬に迅速に対応し、真にがん患者の役に立つ薬を世の中に送り出すために、より医学的、科学的かつ倫理的な臨床試験が必要である。

今後、医療者(臨床研究者)、行政(厚生労働省)、企業(製薬会社)が共同し質のよい臨床試験を実現させ、がんの治療成績を向上させる新薬を世界に送り出すことが、日本における治療成績を向上させることにつながる。

* 日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)、ICH E8「臨床試験の一般指針」(平成10年4月21日医薬審第380号)、ICH E5「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」(平成10年8月11日医薬審第672号)、「外国で実施された医薬品の臨床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)に基づく。

5 治験（治験責任医師・分担医師の責務/医師主導治験の実際）

1. 医師と薬事法

自ら治験を実施するあるいは治験責任医師や治験分担医師となって治験に参加するということは、治験に関わる各種法令を遵守することが肝要であるということを医師は理解しておかねばならない。日本の法令には立法機関である国会が制定する「法律」と行政機関が制定する「行政立法」がある。行政立法は内閣が定める「政令」、厚生労働大臣などの各省大臣などが定める「府令・省令」、各大臣がその所掌事務について公示するための「告示」、各大臣などがその所掌業務について所管の諸機関および職員に対して法令の解釈や運用方針を示す「訓令・通達」などから構成される。いわゆる行政指導というものは、このうち局長通知、課長通知といった「通達」に基づいてなされている。

治験を規制する最も重要な法令は法律である薬事法であり、治験における医師の行為は、薬事法に加え、特に省令であるGCP（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令）によって規制されている。ただしこれらに医師に対する罰則は規定されていない。治験とは薬事法第2条にその定義が記述されている。すなわち治験とは医薬品・医療機器などの製造販売承認を厚生労働大臣から受ける際に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と定義されているのである。したがって、市販後に製薬企業が実施する抗がん剤の臨床試験〔製造販売後臨床試験（製販後臨床試験：以前は市販後臨床試験と呼ばれていた）〕は治験ではない。ただし、市販後であっても、新たな効能・効果や用法・用量の承認取得を目指す場合には治験の実施が必要となる。また製造販売後臨床試験は治験ではないが、GCPを遵守して実施することが法令上求められていることには留意する必要がある。治験に関わる診療は選定療養に含まれており、特定療養費

（保険外併用療養費）の適用対象となっている。しかし、製販後臨床試験は特定療養費の適用対象とはならない。なお特定療養費の給付に際しては、患者への情報提供、自由な選択と同意が求められていること、検査や画像診断の費用は特定療養費の支給対象とは原則としてならないこと（例外は医師主導治験）に留意しておく必要がある。

また医師にとって重要な薬事法の規定に第77条の4の2第2項がある。ここでは、医師に対して「医薬品又は医療機器について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない」となっており、医師は必要に応じて市販薬の副作用などを厚生労働大臣に報告する義務がある（実際に報告する際は、<http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html> に実施の詳細が掲載されているので参照されたい）。

2. 治験責任医師の責務

製薬企業から依頼されて治験を実施するに当たっては、GCP〔さらに詳細な規定を知っておきたければ、「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」の改正について、という通達（課長通知）に目を通すことを薦める〕のうち第4章 治験を行う基準のうち第3節 治験責任医師の理解が肝要である。

第42条と43条では、治験責任医師の要件と治験分担医師や治験協力者への責務が記述されている。GCP本文にはないが、課長通知において治験責任医師は自分や分担医師の最近の履歴書や過去の治験参加経験を治験依頼者である製薬企業に提

出しなければならないこと、モニタリング及び監査ならびに治験審査委員会ならびに規制当局による調査を受け入れなければならないこと[最近、国際共同治験が増加しつつあるが、米国に承認申請が行われた場合、同国の規制当局であるFDA (Food and Drug Administration) が日本の医療機関に対してGCP 実地調査を行うこともあることに留意しておく必要がある]、原資料などの全ての治験関連記録を直接閲覧に供しなければならないこと、同意説明文書の作成とその改訂を行うこと(インフォームド・コンセントは製薬企業が作成・改訂するものであるとの誤解が多いので注意する必要がある)、治験を合意された期間内で適正に実施することが規定されている。なお第42条の2)で言及されている文書とは「治験薬の許容される保存条件、使用期限、溶解液及び溶解方法並びに注入器具等取扱い方法を説明した文書」(第16条は企業主導治験、第26条の2は医師主導治験)のことである。

第44条と第46条は被験者との関係についての規定であるが、GCP 第4章第4節「被験者の同意」を必ず参照する必要がある。同節は第50条(文書による説明と同意の取得)、第51条(説明文書)、第52条(同意説明文書等への署名等)、第53条(同意文書の交付)、第54条(被験者の意思に影響を与える情報が得られた場合)、第55条(緊急状況下における究明的治験)から構成されている。

第47条はプロトコルからの逸脱に関する規定である。プロトコルからの逸脱した行為については理由のいかんによらず全て記録し、治験責任医師は逸脱した理由などを説明した記録を作成して(この作業はCRC やモニターさんの本来業務ではないことに注意)、製薬企業依頼の治験については製薬企業と実施医療機関の長へ、医師主導治験においては実施医療機関の長に対して提出し、その写しは治験責任医師が保存することに留意しておく必要がある。また、課長通知においては「医療上やむをえない事情のために、治験依頼者との事前の文書による合意及び治験審査委員会の事前の承認なしにプロトコルからの逸脱または変更を行うことができる」の記述とその手順の記載、「盲検法による治験において予め定められた時期よ

りも早い段階での開封[筆者注：割付表(キーコード)の開封]を行った場合の手順の記載がなされていることに留意しておきたい。さらに、当たりまえのことではあるが、治験責任医師は「治験の実施に重大な影響を与え、又は被験者の危険を増大させるような治験のあらゆる変更について、治験依頼者、実施医療機関の長及び実施医療機関の長を経由して治験審査委員会に速やかに報告書を提出しなければならない」と課長通知に記載されている。

なお第47条の第2項で言及している第10条の規定とは、電子情報処理に関する記述である。

第47条は症例報告書(CRF)に関する規定である。症例報告書の記載の第一義的な責任は治験責任医師にあることを忘れてはならない。

第48条は治験中の副作用等報告に関する規定、第49条は治験の中止等に関する規定であるが、GCP 第54条(被験者の意思に影響を与える情報が得られた場合)とも密接に関連するので当該条文にも留意しておきたい。第48条に関連して臨床医が困惑するのは、薬事法関連の各種法令における副作用や有害事象の取扱い(既知・未知の判断、報告期限)である。第48条は薬事法第80条の2(治験の取扱い)第6項を背景としており、治験薬の副作用等の報告手順における各種説明は表1に示す省令である薬事法施行規則第273条(薬物に係る治験に関する副作用等の報告)と副作用報告関係の課長通知に詳しいので、医師主導治験に携わろうとする医師は必ず目を通しておく必要がある。

以上の他にも、GCP 上留意すべきこととして、治験の契約は実施医療機関の長が行うものであること(第13条)、治験審査委員会に審査を依頼するのは製薬企業ではなく、実施医療機関の長であること(第30条)などがある。

3. 医師主導治験の実際

平成15年7月30日をもって“改正薬事法”(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)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

表1 医師主導治験の実施に際して読んでおくべき関連法令

薬事法関連

- ・薬事法 (昭和35年法律第145号)
- ・薬事法施行規則 (昭和35年厚生省令第1号)
- ・薬事法施行規則の一部を改正する省令 (平成17年12月28日 厚生労働省令第178号)

GCP関連

- ・医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
(平成9年3月27日厚生省令第28号 最終改正:平成16年12月21日厚生労働省令第172号)
- ・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 医薬発第0612001号厚生労働省医薬局長通知)
- ・「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」の改正について
(平成17年10月25日 薬食審査発第1025009号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- ・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 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)
- ・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 事務連絡)
- ・医薬品GCP実地調査の実施要領について
(平成18年1月31日 薬食審査発第0131006号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

治験届関係

- ・薬事法及び採血及び供血あつ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 医薬発第0515018号厚生労働省医薬局長通知)
- ・「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 医薬審査発第0612004号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
- ・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 医薬審査発第0612001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
- ・「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 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)

副作用等報告関係

- ・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 薬食発第0330001号厚生労働省医薬食品局長通知)
- ・「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」の改正について
(平成17年10月25日 薬食審査発第1025005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- ・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 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)
- ・「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 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)
- ・薬物に係る治験に関する副作用等の報告に係る薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行について
(平成17年12月28日 薬食発第1228001号厚生労働省医薬食品局長通知)

特定療養費関係

- ・「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 保医発第0331011号厚生労働省保険局医療課長通知)

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を行う場合には、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。しかし医師などが主体となっていく臨床研究の実施に際して、医薬品・医療機器メーカーが未

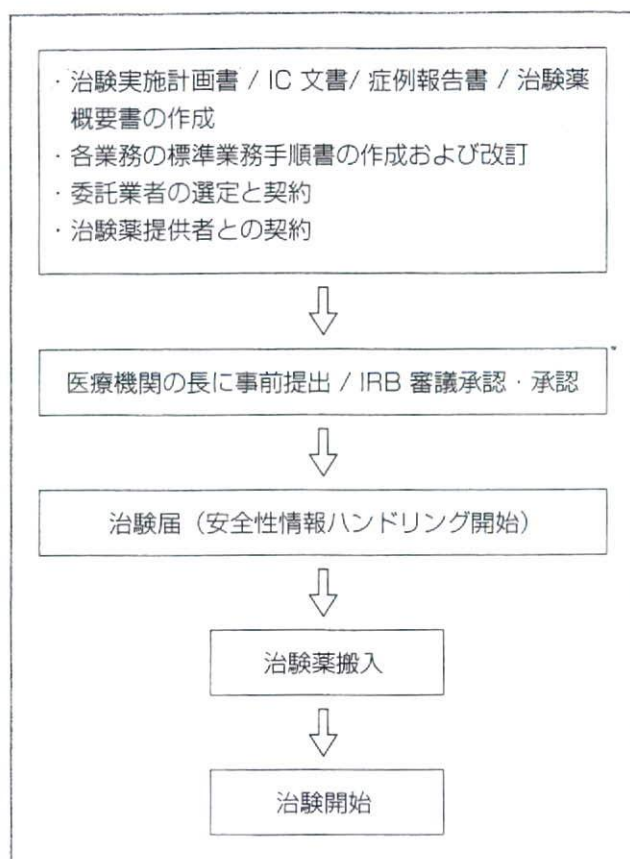


図1 医師主導治験実施までの流れ

承認の薬物・機械器具を提供することは認められていなかった(既承認品についてメーカーからの無償提供を受ける場合、医薬品であれば医療用医薬品製造業公正取引協議会(“メーカー公取協”)の基準のうち「公益的研究活動に提供する医療用医薬品」に記載されている内容を満たすことが要求されている)。そこで医師などが企業とは独立して行っている臨床研究の成果をもう少し医薬品・医療機器の承認申請に生かす方策はないものだろうかと考えられ、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GCPを遵守すれば、未承認の薬物・機械器具のメーカーからの提供が可能となったのである。

医師主導治験を開始するまでの流れは図1に示す通りであるが、自ら治験を実施しようとする者(医師)あるいは実施する者(医師)は、治験に関する各種の手順書を作成し(GCP第15条の2)、治験薬の管理(治験薬の容器又は被包に適切な記載を行うなど)(同第26条の2)も担当し、副作用などの情報収集も行い(同第26条の6)、モニタリ

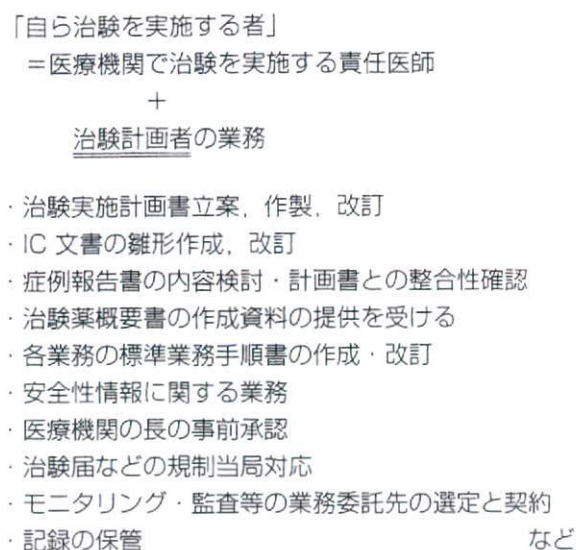


図2 「自ら治験を実施する者」の責務

ング(同第26条の7)や監査(同第26条の9)を実施させ、治験が終了した場合だけでなく中止となった場合であっても総括報告書を作成するなどの種々の業務を担うこととなる(図2)。したがって、医師主導治験を実施するに当たっては、医師だけでなく治験事務局、CRC、薬剤部などの広範な職種により構成されるチームの整備が成功のカギを握っていることに留意しておきたい。なお、医師主導治験の実際の詳細については、参考文献に示すマニュアルを参照する。

文献

- 1) 辻 純一郎：治験に係る補償・賠償と個人情報保護法対応の実務 Q&A, じほう, 東京, 2005
- 2) 星 北斗, 小林史明, 内田毅彦：治験ネットワークの構築と医師主導型治験, 月刊薬事 46 : 907-910, 2004
- 3) 藤原康弘(編)：医師主導治験マニュアル, じほう, 東京, 2006 (印刷中)
- 4) 藤原康弘：トランスレーショナルリサーチを成功させる秘訣—臨床研究のインフラストラクチャー整備, 医学のあゆみ 200 : 544-548, 2002
- 5) 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
- 6) John I Gallin(編), 井村裕夫(監), 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺亨(監訳)：NIH 臨床研究の基本と実際, 丸善出版事業部, 東京, 2004

医薬品の製造販売承認申請を目的とする「治験」、および製造販売承認後に承認された効能効果・用法用量で行われる「製造販売後臨床試験」は、製造販売の責任者である企業がスポンサーとなって行われる。製薬企業にとっては、治験に要する費用を最小化し、製造販売後の売り上げを最大化することは正当な営利活動であるため、承認後の効能を決める治験の対象集団の選択に際しては、当然、より売り上げが見込まれる対象、すなわち頻度の高い疾患が優先される。がんを例にとると世界的にも、頻度の高い非小細胞肺癌や大腸癌、乳癌で新規抗がん剤の治験が優先されており、希少がん種は後回しになるか取り残される。こうした背景から必然的に、治験を経て販売承認が得られた効能(対象疾患)は、作用機序や基礎研究から当該医薬品の有効性が本来期待される対象疾患の一部に過ぎず、とくに希少疾患における患者と臨床医の現場のニーズのすべてをカバーできない。しかし、それらすべてを製薬企業に求めることも現実的ではないため、製造販売承認後の適応拡大の試みの一部は製薬企業以外の者によってなされなければならない。

- 「医師主導治験」の対象は、大きく分けて、
- ①海外国内とも未承認のまったく新規の薬剤
や治療：製剤の品質確保も医師主導
 - ②海外既承認・国内未承認の薬剤：いわゆる
“ブリッジング”試験
 - ③国内既承認薬だが効能効果や用法用量が未
承認：適応拡大の試験

の3つが考えられるが、上記の事情および実施可能性(難易度)から最も現実的なのは③の国内既承認薬の適応拡大であり、実際に実

施・計画されている医師主導治験のほとんどが③である。③により基盤整備とノウハウの蓄積が進めば、より難易度の高い②や①も順次行われていくと思われる。

また、薬物療法が主体である疾患領域においては、製薬企業による治験と上記③の医師主導治験が推進されることで治療の進歩が加速されることが期待できるが、手術や放射線治療などの薬物療法以外の治療については「治験」のみでは必ずしも十分な治療の進歩が達成されるわけではない。そうした疾患領域においては「治験」のみならず、広く「研究者主導臨床試験」としての治療開発とその基盤整備の推進が必要であり、その典型が「がん」である。「がん」では欧米においても「治療開発」全体のなかで「研究者主導臨床試験」が果たす役割が大きい。本節では、がん治療開発で他国を大きくリードする米国の「研究者主導臨床試験」のための仕組みとしての共同研究グループを概説し、日本の事例として筆者がデータセンター長を務める Japan Clinical Oncology Group (JCOG: ジェイコグ)の概要およびJCOGで準備中の医師主導治験についても簡単に紹介し、医師主導治験とそれ以外の臨床試験、とくに研究者主導臨床試験の意義に関する理解の一助としたい。

米国のがん治療開発の概要

がんの治療は、3本柱といわれる「手術」「放射線治療」「薬物療法」およびそれらの複数の組み合わせである「集学的治療」からなり、かつ「薬物療法」も単剤治療が標準治療であることはまれで、併用化学療法が基本である。そのため、企業治験による「新しい薬剤の販売

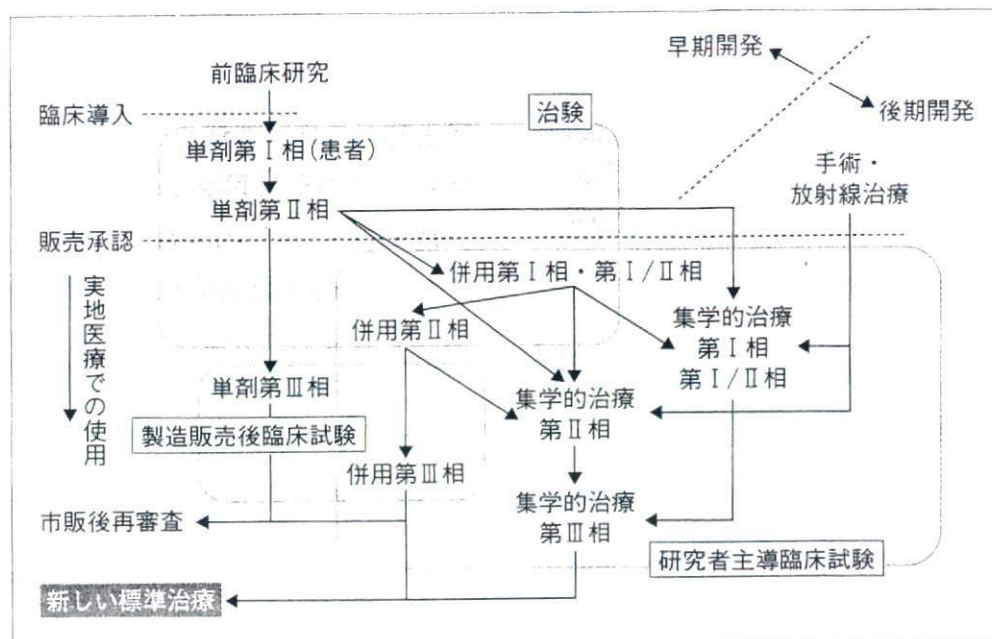


図1 がんの治療開発と研究者主導臨床試験

承認」は治療開発全体の前半部分、すなわち「早期治療開発」の一部に過ぎず、「標準治療の進歩」に至る「後期治療開発」は企業治験以外、すなわち「研究者主導臨床試験」が担わなければならない(図1)。こうした背景と、そもそも抗がん剤は他疾患用薬に比して市場規模が小さく“儲かる薬”ではないことから、とくに米国でのがんの治療開発には、他の疾患領域にはみられない特徴がある。

- ①米国においては国立がん研究所(National Cancer Institute; NCI)が自ら抗がん剤を開発する世界最大の抗がん剤スポンサーである(治験届品目数は150以上で、どの製薬企業よりも多い)。
- ②米国においてはNCIが早期～後期のがん治療開発全体の統括・調整・監視を行っている。
- ③欧米では恒常的な中央機構をもつ研究者主導の多施設共同臨床試験グループ(Cooperative Group)が後期治療開発の主体である。これらは米国においても「がん」にユニークな状況であるが、こうした背景から、がんのCooperative Groupに臨床試験、とくに研究者主導臨床試験のノウハウが蓄積し、がん

限らず臨床試験の方法論全体をがんのCooperative Groupがリードしてきた。

米国の Cooperative Group

1950年代半ばに、有力ながん研究者が自発的に近隣の医療機関を募って多施設共同研究を行うグループを組織しだしたのが始まりで、それを「官」が追認する。1958年にNCIが「Clinical Trials Cooperative Group Program」として予算化し、公募に応じたグループをNCIが認定して研究費(当時1グループ当たり年間約6.5億円、2000年現在13億円)を出して「Cooperative Group」が公式化された。当初17グループあったが、以後、統合廃止などにより、現在は9つのグループがある(表1)。

米国ではNCIの管轄下で、単施設～少数施設で行われる第Ⅰ相試験～第Ⅱ相試験の早期開発は、全米で60ある「NCI指定がんセンター」が主として実施し、多施設で行われる第Ⅱ相試験～第Ⅲ相試験の後期開発をCooperative Group(とその参加施設)が担っている。NCI管轄下の早期開発と後期開発の間に、販売承認を得るための第Ⅲ相試験という企業治験のステップが入るが、そのステップ以外

表1 米国の Cooperative Groups

成人腫瘍, 集学的治療 (Adult, multi-modality)
<ul style="list-style-type: none"> • 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)
<ul style="list-style-type: none"> • Gynecologic Oncology Group (GOG) • National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)
専門技術特異的 (Specific types)
<ul style="list-style-type: none"> • Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) • American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) • Children's Oncology Group (COG)

の治療開発の多くの臨床試験に直接・間接に NCI が関与しており, 米国でのがん治療開発は「国家主導」主体で行われているといえる。そうした事情を反映して, 企業治験も含むすべてのがん臨床試験への参加患者の約6割が NCI Cooperative Group の臨床試験に参加しており, また, がんのすべての第Ⅲ相試験のうち企業治験は2割で, その約倍の4割が

Cooperative Group の試験である。

Cooperative Group の組織形態はその研究実施要綱で指示されているため, どのグループもほぼ共通で, 図2に示すように「Statistical Center (または Data Management Office)」、「Operations Office (または Operations Center)」と呼ばれる2つの恒常的な中央機構を有し, 数百の医療機関が参加して「医療機関研究ネットワーク」を構成する。Cooperative Group には「NCI 指定がんセンター」も参加しているが, その場合も早期開発に携わる研究者(臨床薬理や第Ⅰ相試験の専門家)と Cooperative Group に参加している研究者(腫瘍内科医や疾患の専門家)とは通常別であり, また Cooperative Group の参加施設の主体は「NCI 指定がんセンター」以外の一般病院であることから, 早期開発と後期開発とで役割分担がなされている。

Cooperative Group の品質管理体制

米国では, 日本のように「治験」と「それ以外」がまず分かれるのではなく, 事実上すべての臨床試験が, 刑事罰(データ捏造に対す

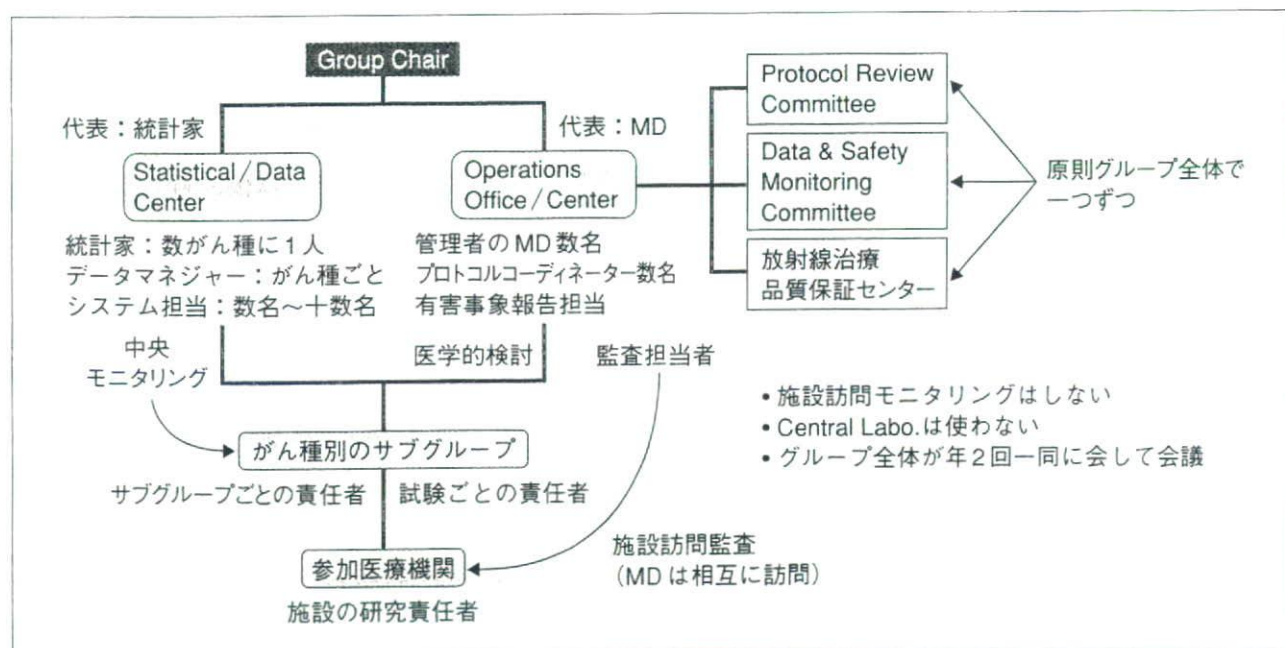


図2 がんの Cooperative Group の中央機構

る懲役刑の実例あり)を伴う連邦規則(コモンルールといわれる)¹⁾の規制を受ける。このコモンルールは、おおざっぱにいうと、医薬品の臨床試験の実施の基準(Good Clinical Practice ; GCP)のうち、倫理審査委員会(Institutional Review Board ; IRB)やインフォームド・コンセントに関する要件といった倫理要件のコアの部分に相当するため、たとえるなら、日本での「臨床研究に関する倫理指針」²⁾が「法」として公式にすべての臨床試験に課せられているとイメージすればよい。「治験」の場合は、このコモンルールに加えて米国食品医薬品局(Food and Drug Administration ; FDA)の規制が上乗せされるという構造である。

したがって、Cooperative Groupの試験は、日本での「GCP完全準拠の治験」レベルでの品質管理・品質保証は行われてはいない。コスト面でも、企業治験の第Ⅲ相試験が1本10億円～20億円といわれているのに対して、Cooperative Groupが企業から受託する第Ⅲ相試験は1本1億円以下といわれている。Cooperative Groupの試験が「省エネ・省コスト」になっている理由は大きく2つある。1つが「施設訪問モニタリング」を行わないことであり、Cooperative Groupには通常「モニター」はいない。施設訪問モニタリングを行わない代わりに、「中央モニタリング」と恒常的に行う(NCIの指示により施設は3年に1回以上監査を受ける)「施設訪問監査」の組み合わせで、参加施設としての「質」を恒常的に担保し、ひいては個々の試験の質を担保するという構造になっている。ただし、米国ではCooperative Groupに参加するような施設では必ず日本での臨床試験(治験)コーディネーター(Clinical Research Coordinator ; CRC)に相当するスタッフが臨床試験の実務を担っている。

もう1つの「省エネ・省コスト」の要因が「標

準化」である。「治験」以外の通常のCooperative groupの試験の中央経費は1本当たり数百万円のオーダーであり、商業的開発業務受託機関(Contract Research Organization ; CRO)に委託した場合より2ケタ安い勘定になる。その主たる理由が「標準化」である。Cooperative Groupでは、プロトコル、症例報告書(Case Report Form ; CRF)、患者登録システム、患者データのデータベース、施設・研究者情報データベース、データマネジメントの手順、解析プログラム、各種レポート、論文記述テンプレートなどを試験横断的に標準化・一元管理することにより、試験ごとの作業および教育に要する手間と時間を節約するとともに、標準化された手順に従って作業を行うことで、試験の科学的・倫理的な「質」を確保している。Cooperative Groupに蓄積されてきた臨床試験のノウハウとは、この「標準化」されたプロセスにはかならない。

「医師主導治験」に関していうと、NCI指定がんセンターやNCI Cooperative GroupもFDA未承認の効能効果に対して治験届に相当するInvestigational New Drug(IND)申請をして治験を行うことがあるが、その場合「スポンサー」はNCIなのでFDAにIND申請を行うのは基本的にはNCIであり、その他のFDAへの報告や折衝もNCIが行う。そのため研究者にとっては医師主導治験とそうでない研究者主導臨床試験とで実務上の負担の差はそれほど大きくない。米国では国の機関が「自ら治験を実施する者」となって組織的に医師主導治験を行っているといえる。

◆◆◆ 日本臨床腫瘍研究グループ ◆◆◆ — Japan Clinical Oncology Group (JCOG) —

JCOG³⁾は、厚生労働省がん研究助成金の5つの指定研究班(17指-1～5)を中心とする多施設共同研究グループであり、2006年現在、厚生労働科学研究費第3次対がん総合戦略研

究事業の研究班を含めて計33の研究班の任意の集合体で、法人格は有さない。日本には「Clinical Trials Cooperative Group Program」に対応する仕組みがないため、JCOGは米国のCooperative Groupとは異なり、厚生労働省から「JCOG」として認証されているわけではない。がん治療開発には研究者主導の後期治療開発およびその担い手としてのCooperative Groupが不可欠との認識から、欧米をお手本として初代JCOG代表者である下山正徳（現 国立病院機構名古屋医療センター名誉院長）が中心となって1980年代半ばから自主的に組織化してきた。2006年現在、約200の医療機関の臨床医が所属する専門領域別の13グループと、中央機構であるJCOGデータセンター・JCOG委員会事務局からなり、第2代JCOG代表者の西條長宏（国立がんセンター東病院副院長）が統括する。登録中の試験数は約25、登録終了後が約45、準備中が約20の計約90の試験を実施もしくは計画中であり、化学療法のための試験は約1/4、手術手技評価の試験が約1/5で、残りが集学的治療の試験である。化学療法レジメンは、基本的には市販薬の承認効能・用法・用量の範囲内の併用であり、一般保険診療としてプロトコル治療がなされる。これまでは当然ながら承認申請目的の「治験」は行ってこなかった。

JCOGでの第1号医師主導治験

次節で紹介されている医師主導治験一覧のなかで、食道癌に対するティーエスワンの治験が、現在準備中のJCOG第1号医師主導治験（研究代表者/治験調整医師：国立がんセンター東病院・大津敦部長）である。これは臨床病期Ⅱ期Ⅲ期の食道扁平上皮癌患者に対するティーエスワン＋シスプラチン併用化学放射線療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験であり、食道癌に対する化学放射線療法としての標準レジメンである5FU＋シスプラチン併用化学放射線療法

を上回る有効性があるかどうかを調べることを主な目的とするが、ティーエスワンが食道癌に対する承認が得られていないことから医師主導治験として行うことを考え、日本医師会の治験推進研究事業に応募して採択された。

JCOGでは米国のCooperative Groupに準じた、ヘルシンキ宣言や「臨床研究に関する倫理指針」レベルの品質管理・品質保証システム、つまり中央モニタリング、データマネジメント、施設訪問監査などのシステムをすでに有しているが、必ずしも「GCP準拠」ではないため、通常のJCOG試験では行っていない手順をこの医師主導治験では行う予定である。主なものは以下のとおりである。

1. 施設訪問モニタリング

先述のように、欧米のCooperative Groupでは施設訪問モニタリングは行っておらず、われわれは医師主導治験においても中央モニタリングと施設訪問監査の併用で十分と考えているが、現時点では十分であることの証拠がないため、今回の医師主導治験では施設訪問モニタリングを行う。ただし、企業治験のように全例の全データに対して行うのではなく、一定の規準でサンプリングした一部のデータに対してのモニタリングを行う予定である。この医師主導治験により、これでも十分な品質が保たれることが示されれば、将来は中央モニタリングと施設訪問監査のみで医師主導治験を行えると考えている。

2. 治験調整事務局

規制当局（医薬品医療機器総合機構）への直接的な副作用報告やGCP上の必須文書の管理など、通常のJCOG試験では行っていない業務が必要となるため、本試験用に治験調整事務局担当者を置き、治験調整医師を支援することとした。

3. 外部監査

JCOGでの通常の施設訪問監査は個々の試

験単位ではなく、医療機関単位で一度に複数の診療科、複数の試験に対して行っており、この医師主導治験のために専属の監査担当者を置く余裕がないため、外部監査を受ける予定である。もちろん、本医師主導治験終了後には、参加施設およびJCOG中央機構は規制当局からの監査(GCP適合性調査)を受ける。

❁❁❁ おわりに ❁❁❁

「がん」領域では、米国ではNCI主導で整備されてきた研究者主導臨床試験のインフラが基礎となって、企業治験との有機的な役割分担により治療開発が精力的に進められてい

る。日本では企業治験の体制整備が先行し、研究者主導の治療開発体制は後回しになった。医師主導治験が法的に可能となったことが、単に承認申請の手段が増えたことにとどまらず、また「がん」に限らず、研究者主導臨床試験を含む治療開発全体の推進につながることを期待して稿を終える。

📖 参考文献

- 1) <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm>
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>
- 3) <http://www.jcog.jp>

研究者主導臨床試験

a. 研究者主導臨床試験とは

「臨床研究 (clinical research)」とは、広く「医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、ヒトを対象とするもの (個人を特定できるヒト由来の材料及びデータに関する研究を含む)」を指す (「臨床研究に関する倫理指針」)。

図1に示すように、臨床研究はまず「観察研究 (observational study)」と「介入研究 (intervention study)」に大別される。観察研究は、疾病の自然経過を観察したものや、通常の日常診療として行われた医療行為とそのアウトカムを検討するものを指し、症例報告、ケースシリーズ研究、ケースコントロール研究、コホート研究等が含まれる。介入研究は、試験的・系統的・意図的な何らかの介入 (予防法・診断法・治療法・ケア) を行い、そのアウトカムの評価を目的とするものであり、この介入研究を通常「臨床試験 (clinical trial)」と呼ぶ。

さらに「臨床試験」は、そのスポンサー (試験の実施・管理に主たる責任を有する個人又は法人で、通常その試験のための資金提供者。出資者のみの意味ではないことに注意) により「企業主導 (型) 臨床試験」と「研究者主導 (型) 臨床試験」に大別される。「企業主導臨床試験」は、医薬品や医療機器の製造販売業者が、厚生労働大臣による製造販売承認を得ることを目的として薬事法とGCP (臨床試験の実施の基準に関する省令) に従って行う「治験」や、製造販売承認後の再審査資料作成の目的で行う「製造販売後臨床試験」が該当する。これらの試験の責任者は製造販売業者であり、薬事法上の「治験依頼者」あるいは「製造販売後臨床試験依頼者」と定義され、薬事法とGCPの規制を受ける。「企業主導臨床試験」以外の全ての臨床試験 (図1の白抜き部分) が「研究者主導臨床試験」と位置付けられる。ただし、平成15年7月施行の改正GCPにより可能となった「医師主導治験」は「研究者主導」ではあるが、薬事法の規制を受ける「治験」であり、かつ極めて少数であるため、本項では「研究者主導臨床試験」には含めないこととする。また、「研究者」とは医師に限らず、医師以外の疫学者、看護師、薬剤師、技師、心理学者ほか、「疾病の予防方法、診断方法、治療方法の改善や疾病原因、病態の理解、患者の生活の質の向上を目的」として人を対象とする研究を行う者全てを含むが、本項では、実際に数のうえで圧倒的多数を占める「臨床医」主導の「治療」の臨床試験を中心に述べる。

日本では1997年のGCP導入以降、産官学あげてもっぱら企業主導の「治験」を推進してきたため、「臨床試験」といえば大部分が「治験」かのように議論されがちであるが、少なくとも「がん治療」の分野においては全く正反対である。「がん治療」の分野で日本最大の学会である「日本癌治療学会」の2000年総会の発表演題数の内訳を見ると演題の約2割弱を占める「臨床試験 (介入研究)」のうち、企業主導の「治験」はわずか3.5%であり、残りの96.5%が「研究者主導臨床試験」であった。企業の治験全てが日本癌治療学会で発表されるわけではないだろうが、研究者主導臨床試験も同様なので、実は世の中の大部分の臨床試験が「研究者主導臨床試験」である。

b. 研究者主導臨床試験の目的

「研究者主導臨床試験」には、Ⅱ-③「トランスレーショナルリサーチ」で記載されるように、遺伝子、細胞/組織、未承認薬物等を用いた臨床試験も含まれるが、ここでは研究者主導臨床試験の大部分を占める「市販の医薬品や医療機器を用いた臨床試験」（「市販後“の”臨床試験」といってもよい）についてのみ記載する。個々の疾患に対する治療体系の中での「医薬品」（や医療機器）の位置付けにより、疾患に対する治療開発の中で研究者主導臨床試験が果たす役割は異なり、臨床医の「研究者主導臨床試験」の捉え方や取り組みにも自ずと違いが生じる。対極的な例を図2と図3に示す。

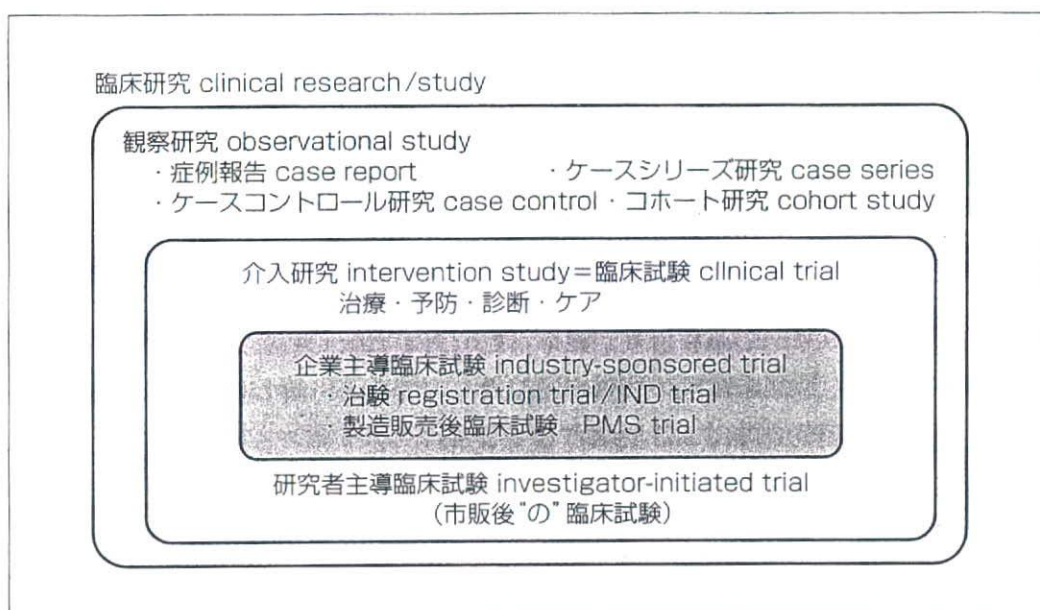


図1 臨床試験の区分

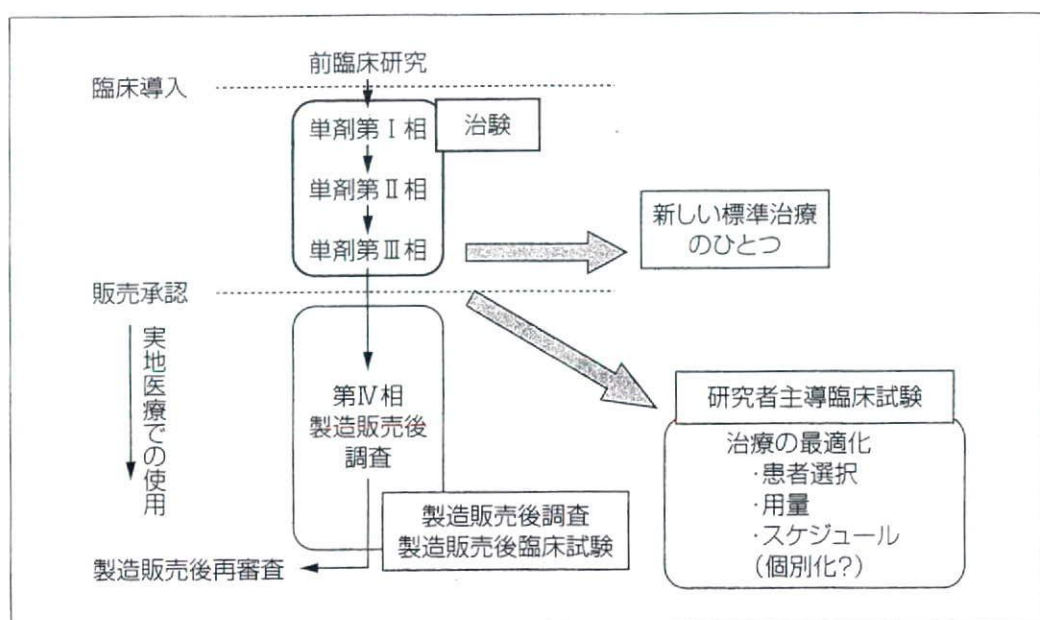


図2 単剤の薬物療法が主体の疾患に対する治療開発

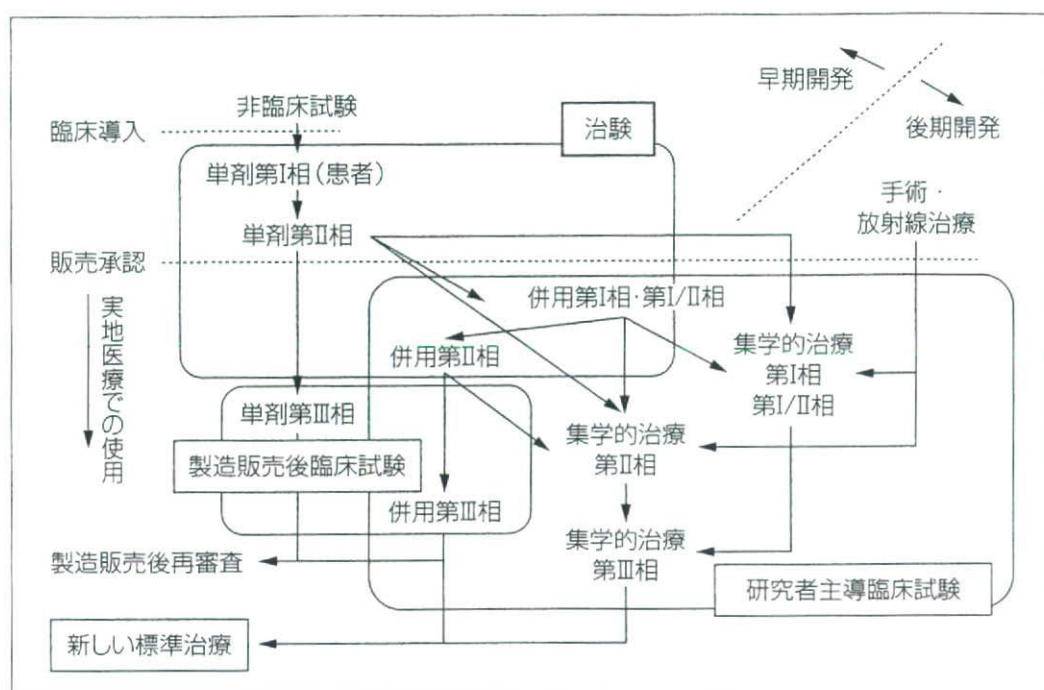


図3 がんの治療開発

図2は、単剤の薬物治療が標準治療である領域(典型的には降圧剤)における企業主導臨床試験と研究者主導臨床試験の関係を示したものである。新しい降圧剤が製造販売承認を受ける過程はもっぱら製薬企業による治験としてなされ、エビデンスレベルの高い第III相ランダム化比較試験により有用性が示された新薬として製造販売承認がなされ「新しい標準治療(標準薬)のひとつ」が世に出ることになる。ここまでの過程において、当該疾患の専門家である臨床医は、企業から治験を受託して実施する治験責任医師や治験分担医師、あるいは助言者としての参加であり「主体」ではない。したがって、臨床医が「主体」となる研究者主導臨床試験は、企業の治験により産み出された「新しい標準薬のひとつ」を「よりよく使う」ための研究と位置付けられる。研究者主導臨床試験としてランダム化比較試験を行う場合も、既にある程度以上の有効性・安全性のデータがある治療薬同士の比較を行うことになるため、先行して第II相試験が必要である場合は少ない。そのため、こうした領域の研究者主導臨床試験には、第I相・第II相・第III相という治療開発の相(phase)の区別や概念は必須ではなく、筆者の印象でも、実際に相を意識して計画された研究は少なく、むしろ疫学研究の方法論の重要度が高い。

一方、販売承認に第III相ランダム化比較試験が要求されない稀少疾患や単剤の薬物治療が標準治療ではない疾患領域、典型的には「がん」の治療においては、市販の医薬品を用いる研究者主導臨床試験は「治療開発」そのものの一部を担う。図3にがん治療における状況を示す。単剤の薬物療法が標準治療であるがん種は例外的であり、多くのがん種で、薬物療法(併用化学療法)、手術、放射線治療の複数を組み合わせる「集学的治療」が標準治療となっている。そのため、企業主導臨床試験は「早期開発」に過ぎず、市販の抗がん剤を用いる研究者主導臨床試験は「後期開発」として標準治療の確立に不可欠の存在といえる。こうした背景から、がん治療の分野では企業主導か研究者主導かを問わず、臨床試験に第I相・第II相・第III相という相の概念が極めて重要かつ一般的であり、個々の臨床試験の当該疾患の治療開発における位置付けが明確であることが要求される。そもそも第I相→第II相→第III相という体系の成立自体にも、がん治療開発の世界最大の

スポンサーである米国 NCI (National Cancer Institute) の影響が大きいといわれており、がんの臨床試験の方法論が他の疾患に比してより類型化され、先進的であるとされているのにはこうした背景がある。

その他の疾患領域における研究者主導臨床試験の位置付けや方法論は、降圧剤治療とがん治療を2つの極として、両者の中間形態をとるだろう。がん治療の領域でも、放射線治療では「第Ⅰ相→第Ⅱ相→第Ⅲ相」の治療開発戦略が可能であるが、手術法の開発ではそうした戦略は必ずしも容易ではないように、「第Ⅰ相→第Ⅱ相→第Ⅲ相の方法論」は必ずしも全ての疾患領域に適用可能であるわけではない。しかし、スタッフや設備の整った先進的施設で少数例を対象として安全性を確認する第Ⅰ相、多施設に拡大して数十例で有効性と安全性を確認する第Ⅱ相、最終段階として多施設で数百例～数千例を対象に総合的な有用性をランダム化比較により決定する第Ⅲ相というステップで治療開発を進めることは、少なくとも現時点では科学的倫理的に最も妥当な方法と考えられることから、疾患領域を問わず研究者主導臨床試験を実施する者は参考とすべきである。

c. 研究者主導臨床試験が従うべきルール

ヘルシンキ宣言に「医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験 (experimentation) に一部依存せざるを得ない研究に基づく (日本医師会訳)」とあるように、企業主導・研究者主導問わず、臨床試験は「医学の進歩」のため、すなわち将来の患者さんによりよい治療・診断・予防・ケアを提供するために行われる。もし、動物実験や細胞実験のみでこの目的が達成されるならば「ヒトを対象とする試験」は必要ないのだが、残念ながら現代医学はそのレベルに達していないため、やむを得ず「ヒトを対象とする試験」=臨床試験が必要なのである。いわば臨床試験は「必要悪」であり、「必要」がない臨床試験 (新たな価値を生み出さない試験や無駄な重複) や「ヒトを対象とする」資格のない試験 (被験者への配慮が足りない試験や危険が利益を上回る試験) は「ただの悪」である。われわれが行う臨床試験を「ただの悪」ではなく、せめて「必要悪」とし、試験に参加してくれる被験者 (目の患者さん) に対する義務を果たしたうえで将来の患者さんに貢献するものとするために守るべきルールとして各種の研究倫理規範や法規制が存在する。

国際的な倫理規範としては、世界医師会のヘルシンキ宣言、国際医科学評議会 (CIOMS) と世界保健機構 (WHO) 合同でのガイドライン、日米 EU 三極合同の ICH の各種ガイドライン等があるが、それらの国内法への取り込みは各国さまざまである。

① 米国の状況

臨床研究に対する倫理要件遵守の法制化が最初になされたのは米国であり、1974 年の国家研究法に続いて、1981 年に保健福祉省 (DHHS) が出資する研究が遵守すべき連邦規則「45CFR46」として法制化され、1991 年からは 17 の連邦政府機関がこれに倣ったことから、以後「コモン・ルール」として実質的にはほぼ全ての研究者主導臨床試験が法規制を受けるようになった。45CFR46 自体はそれほど詳細な規定ではなく、ヘルシンキ宣言で述べられているような倫理要件が遵守されるよう監視する倫理審査委員会 (IRB) の要件や責務を規定することを通じて研究の倫理性を確保しようとするものである。ただし注目すべき点は、45CFR46 には企業主導か研究者主導かの区別はなく、全ての医学研究を対象とする基本法、すなわち「1 階」に相当するルールであることである。これに加えて特殊なタイプの研究には「2 階」部分として、例えば販売承認を目的とする企業主導の治験は食品医薬品局 (FDA) による規制 (21CFR シリーズ) が別途かけられることになる。

② 欧州の状況

欧州連合(EU)はいうまでもなく多国家の共同体であり、これまでは臨床研究の法規制も各国でバラバラであった。しかし、2002年に達成された通貨の統合と同様、EU内の規制の統合を意図して2001年5月に「EU臨床試験指令(EU Clinical Trial Directive)」が公布され、EU各国は2004年5月1日までに法制化の義務を負うことになった。

EU臨床試験指令は、医薬品を用いない臨床試験は適用外としているが、米国45CFR46と同様、企業主導か研究者主導かの区別はなく、販売承認を目的とした治験には追加の規制が課せられるという「1階」のルールとなっている。

③ 日本の状況

前項で紹介されたように、製造販売承認を目的とする企業主導の治験に対しては1997年の新GCPにより過剰ともいえる厳格な規制が敷かれ、「治験の国内空洞化」が懸念されるなか、製薬企業や医療機関の現場の懸命の努力により治験“データ”の質は格段に向上した(試験デザインや結果の解釈の「科学性」が向上したかどうかについては疑問があるが本項では割愛する)。しかし、研究者主導臨床試験に対しては長年「蚊帳の外」に置かれ、一切規制が存在しなかった。ようやく21世紀になり厚生労働省を中心として政府による公的な「指針」が相次いで告示された。ゲノム・遺伝子研究については「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が平成13年(2001年)3月に文部科学省・厚生労働省・経済産業省の三省合同で告示(同4月より施行)され、疫学研究については「疫学研究に関する倫理指針」が平成14年(2002年)6月に文部科学省と厚生労働省合同で告示(同7月より施行)された。さらに平成15年7月には、上記の「基本法」、「1階のルール」であることを期待させる名称の「臨床研究に関する倫理指針」(以下、「臨床指針」)が厚生労働大臣より告示された。「研究者主導臨床試験」はこの「臨床指針」の適用範囲に含まれる。以下、臨床指針の功罪(Pros & Cons)について概説する。

d. 「臨床研究に関する倫理指針」(臨床指針)

① 臨床指針に関する Pros

21世紀に入るまで全く法規制がなかった(裏を返せば法による保護がなかった)研究者主導臨床試験に対して、日本ではじめてつくられた倫理指針であり、ヘルシンキ宣言の内容をほぼ網羅している。1970年代の米国のベルモント・レポートから30年遅れではあるものの、ようやく国際標準の研究倫理規範に肩を並べた点で臨床指針の告示は極めて意義深いといえる。臨床指針は「厚生労働省告示」であるため法的強制力を持たないが、今後臨床試験に際して何らかの不祥事や訴訟が生じた際には、この臨床指針遵守の有無が問われることになるため、社会的には強制力を有すると考えるべきである。

原文でもたかだか本文11ページ(個人情報保護法対応の平成16年12月改正版で17ページ)であるので、研究者主導臨床試験を行う研究者は必ず全文に目を通す必要があるが、考え方の整理として表1に要点を示す。

臨床指針は、「第1：基本的考え方」、「第2：研究者等の責務等」、「第3：倫理審査委員会」、「第4：インフォームド・コンセント」の4部構成となっており、量的にも「第2-1：研究者等の責務等」に最もページ数が割かれていることから「研究責任者の責務」が重視されているといえる。被験者保護、インフォームド・コンセントの取得、安全性確保のみならず、科学的妥当性の確保や重篤な有害事象報告義務、個人情報保護が「研究責任者」の責務であることを明記した点で

表1 「臨床研究に関する倫理指針」の要点

研究責任者の責務(第2-1)
<ul style="list-style-type: none"> ○被験者保護：生命、健康、プライバシー、尊厳(1) ○インフォームド・コンセント(2)(3) ○安全性確保：確保できない場合実施不可・中止(4)(12) ○臨床研究機関の長の許可(5) ○プロトコル作成(6) ○資格：専門的知識、臨床経験(7) ○科学的妥当性：一般的に受け入れられた科学的原則、十分な情報、発表情報等把握(8)(12) ○重篤な有害事象の報告義務：臨床研究機関の長、他の臨床研究機関の研究責任者(10)(11) ○個人情報の保護(13：77行)(14：60行)・・・倫理審査委員会は17行 <ul style="list-style-type: none"> 個人情報安全管理 求められた際の開示、個人情報の訂正 公表時の匿名化 目的外利用の禁止：インフォームド・コンセントでの利用目的を超えた利用 苦情・問い合わせへの対応 ○研究終了後も最善の予防、診断、治療(15)
臨床研究機関の長の責務(第2-2)
<ul style="list-style-type: none"> ○倫理的配慮の周知(1) ○倫理審査委員会の設置(2) ○倫理審査委員会への付議：実施・継続の適否、重篤な有害事象の報告(3) ○実施・継続の許可/不許可：倫理審査委員会が不適当としたら許可できない(4) ○研究計画と研究成果の公開努力(5)
倫理審査委員会(第3)
<ul style="list-style-type: none"> ○倫理的観点、科学的観点から審査(1) ○構成：自然科学の有識者＋人文・社会科学の有識者＋一般の立場を代表する者、外部委員を含む、男女両性(2) ○審議・採決：人文・社会科学の有識者又は一般の立場を代表する者が1名以上出席、関係者は参加できない(2)
インフォームド・コンセント(第4)
<ul style="list-style-type: none"> ○要件：任意参加、非同意でも不利益を受けない、撤回の自由、選定理由、研究の意義・目的・方法・期間、研究者等の氏名・職名、期待される利益と起こり得る危険・不快、終了後の対応、他機関への情報提供、特許権、成果の公表、資金源・利害関係、補償(1) ○不利な立場の被験者保護(2) ○文書同意(3) ○撤回の自由：いつでも不利益なく同意を撤回(4)

意義深い。平成16年末の改正に際して個人情報保護法対応の規定が追加され、個人情報保護関連の2項(13, 14)のみで130行を超える記述(倫理審査委員会は全部で17行)となっておりバランスを欠く印象があるが、臨床指針の項目のうち、他に遵守すべき「法」が存在する唯一の項目であることを考えるとやむを得ないといえよう。

② 臨床指針に関する Cons：1) 適用範囲

この臨床指針が適用される研究には何が含まれるのであろうか。

臨床指針の「第1：基本的考え方」の「2. 適用範囲」には、

- (1) この指針は、社会の理解と協力を得つつ、医療の進歩のために実施される臨床研究を対象とし、これに携わる全ての関係者に遵守を求めるものである。ただし、次のいずれかに該当するものは、この指針の対象としない。

① 診断及び治療のみを目的とした医療行為

② 他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究

とあるため、「他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究」以外の臨床研究が臨床指針の適用範囲である。「他の法令及び指針」とは以下のものを指す。

- 1) 省令 GCP
- 2) 疫学研究に関する倫理指針
- 3) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

研究者主導臨床試験のうち、上記の1)に該当するものは、平成15年の薬事法改正に伴って改正された省令GCP(改正GCP)により可能となった「医師主導治験」である。医師主導治験は「研究者主導臨床試験」の一亜型だが、厚生労働省の製造販売承認や適応拡大を目的としてGCP準拠で実施されることから、臨床指針の適用範囲外である。

2)の「疫学研究に関する倫理指針」(以下「疫学指針」)では、指針の対象を「ある疾病の患者数等を検討するため、複数の医療機関に依頼し、当該疾病の患者の診療情報を収集・集計し、解析して新たな知見を得たり、治療法等を調べる行為」とし、「手術、投薬等の医療行為を伴う介入研究」は対象としないとされていることから、前向き(prospective)か後ろ向き(retrospective)かを問わず、「介入」を伴わない「観察研究」が疫学指針の対象である。また介入研究であっても「特定の食品(健康食品、特定保健用食品等)」の健康に与える影響を調べる研究は疫学指針の対象(プラセボ対照研究は対象外)である。ただし、上記の対象の規定に「複数の医療機関」とあることから「単施設の観察研究」は対象外である。国立国際医療センターが提供している「臨床研究に関する倫理指針ホームページ」の「指針関連Q & A (<http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>)」を見てみると、「特定の患者の治療を前提とせずに、ある疾病の治療方法等を検討するため、研究者等が所属する医療機関内のカルテ等診療情報を収集・集計し、院内又は院外に結果報告すること等を内容とするもの」は疫学指針の対象とも臨床指針の対象ともしないがあり、「単施設の観察研究」はどの倫理指針でもカバーされていない。

3)の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(以下「ゲノム指針」)の対象は「提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノム及び遺伝子」を扱う研究であり、主として「生殖細胞系列変異又は多型を解析する研究」である。がん等の研究での、子孫に引き継がれない「体細胞変異を解析する研究」や「たんぱく質の構造又は機能に関する研究」はゲノム指針の対象としないが「(ゲノム)指針の趣旨を踏まえた適切な対応が望まれる」とされている。したがって、例えば「(試験的介入を伴わず)日常診療を受ける患者から収集した検体を用いて体細胞変異を解析する prospective な観察研究」は臨床指針を読むと一見その対象のように思われるが、臨床指針と疫学指針と読み比べてみれば、これは「疫学研究」であって臨床指針の適用対象ではないことがわかる。

以上をまとめると、「臨床研究に関する倫理指針」はそのタイトルから広く「臨床研究」をカバーするものと捉えられがちだが、実はその対象とする研究は「介入研究」すなわち「臨床試験」であって、ただし以下の①②③を除くものと解釈されることから、まさに「はじめに」で述べた「研究者主導臨床試験」が適用範囲となる。

- ①薬事法上の承認申請を目的とする企業主導又は医師主導の治験
- ②健康食品等による介入研究(プラセボ対照研究以外)
- ③生殖細胞系列変異又は多型を解析する研究

図1で示した臨床研究の分類・呼称は筆者の私見ではなく、疫学・生物統計学の教科書レベルのコンセンサスであるため、筆者は指針の名称は正しく「研究者主導臨床試験に関する倫理指針」

とすべきと考える。

③ 臨床指針に関する Cons : 2) 重要な倫理要件の欠落ないし表現不足

臨床指針はその前文で述べているように「ヘルシンキ宣言」に基づいており、読み比べてみるとわかるが「疫学研究に関する倫理指針」から踏襲した部分も多い。臨床指針策定時にはこれらを基に編集作業が進められたと推測されるが、注意深くヘルシンキ宣言と読み比べてみると、おそらく編集の過程で欠落もしくは曲解されたと思われる重要な倫理要件があることがわかる。

1) 善行 (beneficence) : ベルモント・レポートでの倫理三原則のひとつである善行 (beneficence) は、「risk の最小化」、「benefit の最大化」、「適切な risk/benefit バランス」が、事前及び実施中を通じて確保されることと説明され、ヘルシンキ宣言では第 16 項及び第 18 項に、

(16) ヒトを対象とする全ての医学研究プロジェクトは、被験者又は第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見可能な利益と比較する注意深い評価が事前に行われていなければならない。

(18) ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行われるべきである。

と表現されている。これが臨床指針では (12) と (4) の、

(12) 研究責任者は、臨床研究により期待される利益よりも起こり得る危険が高いと判断される場合又は臨床研究により十分な成果が得られた場合には、当該臨床研究を中止し、又は終了しなければならない。

(4) 研究責任者は、臨床研究に伴う危険が予測され、安全性を十分に確保できると判断できない場合には、原則として当該臨床研究を実施してはならない。

となっている。「risk/benefit バランス」の考え方自体は一応表現されているが、「倫理三原則のひとつ」が「試験開始前に満たすべき要件」として表現されていないこと、及び「risk」のみ着目して「benefit の最大化」が欠落している点は、先述の個人情報保護関連の記述の充実度(?)に比して穏当ではないだろう。

2) 公正 (justice) 又は適正な被験者選択 (fair subject selection) : これも倫理三原則のひとつであり、ヘルシンキ宣言では第 19 項に、

「医学研究は、研究が行われる対象集団が、その研究の結果から利益を得られる相当な可能性がある場合にのみ正当とされる。」

と表現されているが、臨床指針には「被験者 (研究対象集団) の選択が適切であること」を示す項目がない。

3) 結果の正確性 (accuracy of results) : ヘルシンキ宣言の第 27 項には、

「筆者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務付けられている。」

がある。「結果が正確」でなければ、将来の患者に本当は有効でない治療や危険な治療を施すことになるため、これも重要な倫理原則であり、臨床研究に生物統計家やデータマネジャーといった「結果を正確に出す」専門家が必要たる所以なのだが臨床指針には「結果の正確性」は含まれていない。

「臨床研究に関する倫理指針」は日本初の研究者主導臨床試験を規制し保護する指針として意義深いものであるが、以上のように、必ずしも国際標準の倫理要件を十分正しく反映しているとはいえない点もあるため、実際の研究者主導臨床試験の実施にあたってはこうした限界も踏まえた