

- ① 治験の立案・検討，実施計画書等の検討・作成
- ↓
- ② 当該医療機関における倫理審査委員会での審査
- ・ 治験実施計画書
  - ・ 治験薬概要書
  - ・ 症例報告書見本（登録票等含む）
  - ・ 説明・同意文書
  - ・ モニタリングに関わる標準業務手順書
  - ・ 監査に関わる標準業務手順書（監査計画書含む）
  - ・ 治験分担医師・治験協力者リスト（分担業務リスト含む）
  - ・ 治験薬取り扱い手順書
  - ・ 医師主導治験標準業務手順書
  - ・ 自ら治験を実施する者に関わる標準業務手順書
  - ・ 治験調整委員会に関わる標準業務手順書
  - ・ 治験費用に関する資料
  - ・ 被験者の補償に関する手順書
  - ・ モニタリングの実施／受入に関する標準業務手順書
  - ・ 監査の実施／受入に関する標準業務手順書
  - ・ 自ら治験を実施する者は治験を中止できる旨を記載した文書
  - ・ 治験薬取り扱い手順書
  - ・ 安全性情報に関する業務手順書
- ↓
- ③ 当該医療機関の長の承認，および  
医療機関の長と治験責任医師の間での治験実施計画書の確認
- ↓
- ④ 厚生労働省へ治験計画の届出
- ・ 治験審査委員会の意見書，実施医療機関の長の承認書
  - ・ 当該治験の実施を科学的に正当と判断した理由を記した文書
  - ・ 治験実施計画書
  - ・ 説明・同意文書
  - ・ 症例報告書の見本
  - ・ 最新の治験薬概要書
- ↓
- ⑤ 治験の実施

図 II-9. 医師主導治験実施までの流れ

務を列記するが，非常に多岐にわたっており，ハードルは高い。

図 II-9 に医師主導治験の開始までの流れを示す。開始後も，各施設の治験責任医師は，治験薬の管理，モニタリングの実施，モニタリング報告書の確認・指摘事項への対応，監査の実施，治験調整医師からの安全性情報の収集，施設内にて発生した副作用の治験調整医師への報告，施設の倫理審査委員会への審査依頼（プロトコル改訂，安全性情報，モニタリング報告書など），治験中止の判断，記録文書の保管などの多くの業務をこなさなければならない。従来から医師，医療機関（治験管理室，治験事務

局）は企業から依頼される治験にしか慣れていないため，自らの治験実施における主体性を自覚するまでにはかなりの期間と苦悩を要するのが実態である。

#### 14-5. これからの日本の臨床試験

韓国，台湾，シンガポールをはじめとするアジア各国はすでに，臨床試験の体制整備を官民あげて進めており，日本のライフサイエンス分野は国際競争力を獲得できるか否か，アジアをリードできるか否かの正念場を迎えようとしている。そうした状況のなかで，医師主導治験の体験を通じて臨床試験の重要性を産・官・学そ

して民が認知し、その基盤整備（アカデミックCROの体制整備）を推進しなければ、将来、自国民の健康に関する種々判断について、外国データに依存せざるを得ない悲惨な状況を迎えることは必定である。

#### ■文献

- 1) 臨床研究に関する倫理指針（国立国際医療センターのサイト内の「臨床研究に関する倫理指針ホームページ参照：<http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>）
- 2) 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>〕
- 3) 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（EU臨床試験指令）（当該指令に関する解説ならびに邦訳は、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を参照されたい）
- 4) Tunis SR and Pearson SD：Coverage options for promising technologies: Medicare's coverage with evidence development. Health Affairs 25：1218-1230, 2006
- 5) John I Gallin（編），井村裕夫（監修）：NIH臨床研究の基本と実際，竹内正弘・藤原康弘・渡辺亨監訳，丸善出版事業部，2004

（藤原 康弘）



## 15

## 医師主導臨床試験 [2]

### 15-1. 医師主導臨床試験とは

医師主導臨床試験とは、治験における治験依頼者に相当する役割を自ら研究を行う医師が担う臨床試験のことをいう。医師主導臨床試験のなかには、治験として実施されるもの（医師主導治験）と治験でないものがあるが、治験に特有の手続きなどについては前項（II-14. 医師主導臨床試験 [1] / p.100）に委ね、本項ではより広く、医師が主導して臨床試験を行う場合の手順や問題点について概説する。臨床試験を主導するのは必ずしも医師である必要はないので、「研究者主導臨床試験」と呼ぶこともあり、本項でも医師と研究者という言葉を区別なく用いることとする。筆者は生物統計家として、さまざまな形態の医師主導臨床試験に参加してきた。主にがんに特化した経験ではあるが、そのなかで得た知識をぜひ創薬育薬医療スタッフの皆さんと共有したいと思う。

臨床試験の依頼者と実施者がともに医師であるということは、臨床試験を実施する上でのすべての運営体制を研究者側が組織しなければならないことを意味する。一部の機能を外部に委託することも可能であるが、必要な機能の内容や実態を知らずして外部に委託することはできないため、運営側は臨床試験に必要な機能や手順についてすべて知っていることが必要となる。外部委託については後述する。

医師主導臨床試験は、製薬企業が治験としてはあまり行わないが臨床的に重要な仮説に対するエビデンス（科学的根拠）を創出するために必要である。例として、マーケットがあまり大

きくない疾患分野や対象集団への適応拡大のための治験や、手術など薬剤以外の治療法評価の試験、薬剤自体のレジメン（治療法）の工夫や、薬剤同士や薬剤と手術など他の治療法との組み合わせのレジメンを開発する試験などは、医師主導臨床試験として行う必要性が高い試験であろう。本来、治療法の開発につながらない医薬品・医療機器の開発はあり得ないが、一方で、医薬品・医療機器の開発のみで治療法の開発全体がカバーされるわけではない。すなわち、企業主導の治験と医師主導臨床試験とを合わせて治療法の開発が進むと考えられる。両者の間に大きな質の差があることは望ましくなく、両方があるこそ医学・医療の発展につながるといえる。

### 15-2. 医師主導臨床試験に必要な機能

誰が主導するかによらず、また疾患によらず、そして臨床試験のタイプや規模によらず、臨床試験を実施するには必ず必要となる機能がいくつかある。ここではまず、それらの機能を列記し、次節（15-3）でそれらをどのように組織化するかについて述べる。機能の詳しい説明については、それぞれの項に譲る。

#### (1) 研究計画機能

研究の立案をして研究計画書（プロトコール）を作成し、研究終了後には論文を発表する機能である。日常臨床のなかから重要な clinical question を洗い出し、生物統計家とデザインを煮詰め、データマネジメントや試験の実施可能



性を考慮しながら clinical question に回答を出せるような試験計画を立て、研究計画書を作成することが重要となる。研究計画を立案し、結果を正しく発表するためには、臨床試験に精通した生物統計家を含めて議論を行うことが非常に有用である。現状では臨床試験に精通した生物統計家の数が少ないためすぐには困難だが、他分野の生物統計家に繰り返し臨床試験のコンテキスト（背景）を理解してもらうこと、大きな施設であれば生物統計家のポストを確保して育てていくことは長期的にみて有用といえるだろう。また、研究計画書は試験実施のマニュアルであるから、明瞭かつ網羅的に書かれている必要がある。十分に練られた研究計画書は章構成が似通ってくることもあり、優れた先行研究の研究計画書を参考にすることも有益である。研究計画を立ててから結果発表までには長い時間がかかるため、結果を発表するときの備忘録の意味を込めて、研究計画時の背景や決め事も研究計画書に書いておくことが重要である。

## (2) 試験治療の実施機能

患者さんを試験にリクルートして登録、治療、追跡を行う研究実施の主役となる現場が担う機能である。現場には治療を行う臨床医だけでなく、試験関連業務のサポートを行う CRC（臨床研究コーディネーター）がいることが望ましい。CRC のサポートがあると臨床試験が円滑に進むことは医師主導臨床試験においても理解されつつあるが、治療でない場合には、①研究費の額が十分でない、②研究費による雇用の仕組みを作るのが難しい、③研究費による雇用は正規ポストでないため不安定である、などの事情から CRC のサポートを受けることが難しいのが現状である。根本的な解決のためには国家的な取り組みが必要であるが、現状では治療以外の臨床試験のサポートが行えるような形での CRC の雇用体制を、試験実施施設の事情に応じて工夫することが必要である。

## (3) 生物統計に関する機能

臨床研究者の共同研究者として、臨床試験の研究デザイン、解析、論文化のサポートを行う機能である。しっかり練られたデザインが研究計画書に詳細に記載されていれば、その後の統計解析はそれほど難しいものではない。研究計画時のサポートについては前述のとおりであるが、臨床試験の専門家かつ医療者でない立場から、臨床試験が世に認められた科学的な方法で、かつ国民に役立つものとして行われていることを常にチェックするという機能も担うべきである。

## (4) データマネジメント機能

データマネジメントは、データベースの構築と管理、データの収集・整理、個別データのデータベースへの登録・入力と管理、エラーの修正を含むデータの確認ととりまとめなど、試験開始前から終了後までのさまざまな段階における作業を通して、臨床試験の品質管理の中心となる機能である。医師主導で行う臨床試験では、データにはエラーが含まれるものだという認識が薄いため、データマネジメントの専任者を置かず医師自身がデータの管理を行うなど優先度を低く考える傾向がある。そのため、タイムリーにデータマネジメントが行えていないことが多く、結果として信頼度の低い臨床試験になってしまう。データマネジメントには固有の方法があるため、医師の片手間で行うのではなく、医師から切り離してノウハウのある専任者を置く（育てる）ことが臨床試験の品質管理と効率化に必須といえる。

## (5) 試験のモニタリング機能

臨床試験において対象者の権利や安全が確保されているか、得られているデータは信頼できるかをモニタリングする機能である。被験者の登録が予定どおり進んでいるか、プロトコルどおりに試験治療が行われているか、逸脱・違反が多くないか、有効性・安全性が予想から大



大きく乖離していないか等を試験依頼者（医師主導試験の場合、試験実施者と同じ）側の目からチェックし、問題があれば現場にフィードバックすることによって対処する機能である。モニタリングは、実施施設でのモニターの活動（施設訪問モニタリング）だけを指すのではなく、上記の目的を達成できるのであれば中央モニタリングとして行うこともあり得る。定期的に試験の進捗状況を試験実施者側全員が検討することによって、試験の質の確保と試験継続のモチベーションの確保にもつながる。ただし、試験依頼者・実施者側が判断すべきでないことについては、第三者的監視機能に委ねなければならない。

#### (6) 第三者的監視機能

試験の計画が科学的・倫理的・医学的に妥当なものかの審査、試験が計画どおり進んでいるか、有効性・安全性が当初の予想から大きく乖離していないかなどの試験進捗モニタリング、試験終了後に試験が問題なく終了したことの確認などを第三者的に行う機能である。ランダム化比較試験における試験途中で有効性の群間比較（中間解析と呼ぶ）や、試験の継続に影響するような安全性情報の評価などのように、試験実施者が判断すると恣意的になってしまう可能

性があるような事項は第三者的監視機能として評価すべきである。第三者的機能を担う組織のなかには、臨床試験が対象としている疾患の専門家、臨床試験方法論の専門家、一般の方などを含むべきであるが、研究組織外の人材が不足していることや、第三者的監視をどのように行うべきか、責任とモチベーションを高める工夫など、まだまだ未成熟なことが多い。研究者同士が横の連携をとり、お互いに第三者機能を担うことによって試験実施の質が高まっていくことが期待される。

#### (7) 試験の運営に関する機能

臨床試験には多くの機能とそれを担うプレイヤーが参加するが、これら間をつなぎ、試験運営に責任を持つ機能である。プロジェクトマネジメントの視点から、研究費の確保・配分・管理、研究者の管理、会議の運営、臨床試験の登録、それぞれの機能間の連携などに責任を持つ。この機能を担うためには、臨床試験の各機能について精通していなければならない。運営機能の重要性は実際に臨床試験を実施してみないとなかなか実感できず、初めて臨床試験を行う場合には軽視されがちであることが問題である。

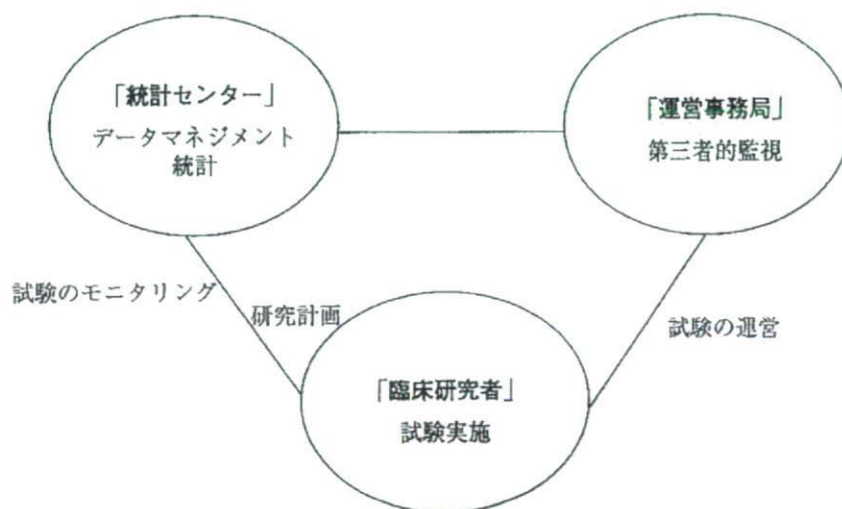


図 II-10. 恒常的な臨床試験組織

### 15-3. 臨床試験に必要な組織

臨床試験を実施するには、前節(15-2)であげた7つの機能を実現するような組織化が必要である。ここでは、筆者が経験した組織化の例を示す。構造を規定する大きな要因は、恒常的な組織かどうか、多施設共同臨床試験か単施設で実施される臨床試験かどうかであり、多くの場合以下にあげる3つの形態に分類できる。

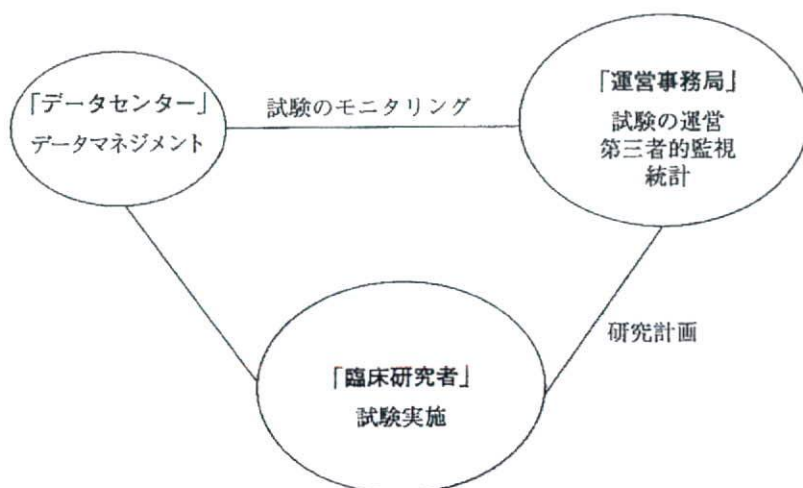
#### (1) 恒常的な臨床試験組織

がん治療の後期開発における医師主導臨床試験にみられるような恒常的な多施設臨床試験グループを運営するには、図II-10のような組織を作ることが世界的に一般的である。筆者の経験したなかでは、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)がそれにあたり、米国で代表的なものはSouthwest Oncology Group (SWOG)などがある。早期開発を恒常的に行うような大きな病院でも似たような組織を持つ。日本の国立がんセンターや、米国のハーバード大学ダナファーバーがん研究所、ジョンズ・ホプキンス大学がんセンターなどがこの例にあたる。特徴として、①データマネジメントと生物統計家からなる統計センターがある、②さまざまな運営事務を研究者の代わりに行う運営事務局がある、③臨床研究者の負担が比較的軽い、などがあげられる。別の大きな特徴として、④データ

ベースや情報インフラ管理のために十分な能力を有するシステム管理部門が必要となることがあげられる。多施設で実施される臨床試験と単施設で実施される臨床試験の最も大きな違いは、第三者監視機能を自前で持つか、施設の倫理委員会がその役目を担うかである。いずれにしろ、本項であげたすべての機能を自前で持つような組織である。恒常的な組織の場合に大きな問題となるのは、組織で働く人材の雇用の問題であり、それに対しては組織外にNPOや会社を作るなどして対応するという形が一般的となっている。

#### (2) 1つの多施設共同臨床試験を実施するための組織

大規模、あるいは中規模で単独1つの臨床試験を行う場合にも、十分な組織化が必要となる(図II-11)。その試験に限った組織となるため、自前でデータセンターを持つことは難しい。臨床試験に精通したメンバーからなる運営事務局が比較的大きな役割を担い、試験を運営していく形態をとっていくこととなる。筆者が関与した例では、データマネジメント業務を外部に委託したが、運営事務局業務とデータマネジメント業務の切り分けがうまくいかず、データセンターと研究者、データセンターと運営事務局の調整に多くの労力を費やした。



図II-11. 1つの多施設臨床試験を実施するための組織



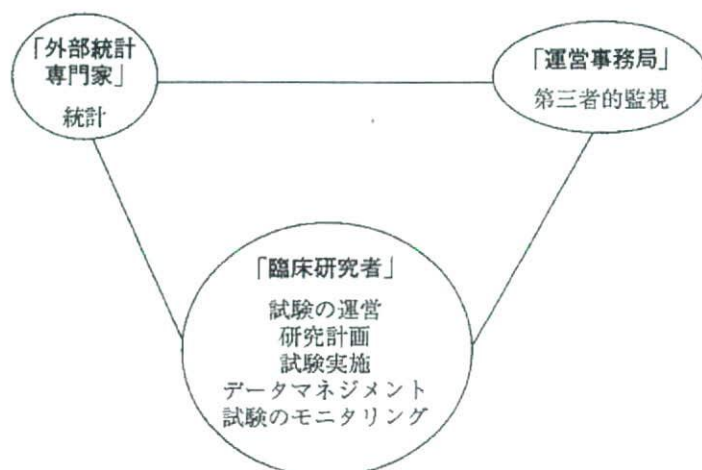


図 II-12. 1つの単施設臨床試験を実施するための組織

### (3) 1つの単施設臨床試験を実施するための組織

小規模の臨床試験を行う場合にはこの形態をとることが多い(図 II-12)。どうしても自ら実施することができない機能である第三者的監視機能と統計相談以外は、臨床研究者が担うことになる。生物統計家への相談を省略する、自らデータマネジメントを行うなどしては、当然試験の質は低くなる。その結果、単施設の1つの試験の結果の信頼性はどうか、重要な clinical question にどこまで回答を与えられるかに関しては、誰も保証できない。したがって、臨床研究者自らがそのつど各種機能を担うやり方は避けるべきであり、単施設の臨床試験は恒常的に組織化できる規模の施設でのみ行うことが望ましい。

#### 15-4. 機能の外部委託

組織化する場合に、これまでにあげた7つの機能はいずれも開発業務受託機関(CRO)などへの外部委託が可能であるが、通常の医師主導臨床試験では、研究計画機能(治験における治験依頼者の機能)と、ある程度の試験治療実施機能(施設)の目的があって始めるものであろう。それ以外を外部委託する場合にも、当然それ相応のメリット・デメリットがある。メリットは研究者の負担が減ること、試験の質が

上がること、デメリットは費用である。ただし外部委託の方法が不適切であると、研究者の負担も増え、試験の質も下がることになる。このようなことを避けるためには、外部委託する場合にも、それぞれの機能についてある程度の知識と経験が必要である。外部委託の費用は治験が基準となっている場合もあり、現在の厚生労働科学研究費ではすべてを外部委託することは難しい。恒常的な組織における雇用の問題と外部委託の費用、リソースの少なさを考慮すると、医師主導臨床試験をサポートするようなアカデミックな支援組織(Academic Research Organization, ARO)などを複数育てていくことが一つの解決方法といえるであろう。

#### 15-5. 医師主導臨床試験が守るべきルール

わが国において、医師主導臨床試験は、治験および製造販売後臨床試験として実施されるものでない限り、それを規制する法律はない。しかしながら、ヘルシンキ宣言や臨床研究に関する倫理指針は守らなければならないルールである。これらは形式上守らねばならないだけでなく、研究が倫理的であるべきものであることから定められたルールでもある。研究がなぜ倫理的に行われたいといけないうか、倫理的に行うには何が必要かについては紙面の都合で他の項



に譲るが、研究の科学性、倫理性において治験とそれ以外で差があってはならない。

### 15-6. 臨床試験にかかる費用

臨床試験を行うには費用がかかる。臨床試験に必要な機能を実現するには必ず費用が必要であり、それが無い場合に科学的・倫理的な臨床試験を行うことは不可能である。したがって、手弁当で臨床試験を行うことは褒められることではなく、避けるべきである。医師主導臨床試験を実施するためにかかる費用は、疾患や治療の種類、試験の規模やタイプ、外部委託の有無、治験かどうかによって大きく異なり、適正価格が存在するかどうか分からない。しかし、何らかの数値を提示することは議論の始まりとなると思われるので、乱暴を承知で筆者の経験を述べたいと思う。たとえば、すべての機能を自前で持ち、年間1000名以上の登録を行う米国のがん多施設臨床試験グループや大規模がんセンターのいくつかに筆者が行ったインタビューによると、年間予算を年間登録数で割ると1名登録当たり数十万円となる。このうち1～2割は人件費を含むデータセンター費用として使われ、残りの多くはCRCを中心とした施設の人件費として使われている。登録数が少ない場合はより高くなると考えられる。財源は、国からの研究費、企業からの受託研究費、そして寄付である。筆者の所属するがん多施設共同臨床試験グループであるJCOGでは、米国の組織に倣ってすべての機能を自前で持ち、同程度のコストを実現しているが、財源のほとんどは公的研究費であり、研究費の性格上、施設のCRC雇用が難しく、なかなか進んでいない。JCOGでは2～3割がデータセンター費用として使わ

れているが、データマネジメント業務を民間のCROに外部委託した場合には、業務内容と会社によって1試験当たり数十万から数億円と大きな開きがある。

### 15-7. 臨床試験の基本的な考え方

#### —まとめに代えて—

繰り返しになるが、研究の科学性と倫理性はすべての臨床試験において同じように実現されなければならない。しかしながらわが国においては、規制する法律の有無、管轄当局や守るべき倫理指針の違い、用いることができる費用の差、研究者の意識と知識・経験の違いなどに起因して、単施設と多施設の臨床試験、治験と治験以外の臨床試験、臨床試験の分野（治療、医療機器や診断、疫学の予防介入など）の違いによって臨床試験の質の差が生じている。臨床試験を実施する者が臨床試験の実施に必要な機能を理解し、そのような機能でサポートされる臨床試験を実施することによってこそ、質の高い臨床試験が実施され、重要なclinical questionに対する正しい回答を得ることができる。その結果、医療が進むことによって社会への貢献ができ、臨床試験に対してより深い社会の理解を得ることができるであろう。

#### ■文献

- 1) Green S, et al (著), 福田治彦 他 (訳) : 米国 SWOG に学ぶがん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協調をめざして, 医学書院, 2004
- 2) 大橋靖雄, 荒川義弘 (編) : 臨床試験の進め方, 南江堂, 2006
- 3) 日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) : <http://www.jcog.jp/>

(山本 精一郎)



## 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 Words: 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)<sup>1)</sup>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)<sup>2)</sup>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通院治療センター



表① 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、下配 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) 薬事法及び採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	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.nih.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、国からでてきているが<sup>30-32)</sup>、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](http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/main.htm))を参考にしていたきたい。

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<sup>33)</sup>。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](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、データマネージャー、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<sup>34)</sup>。

### 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/99monbu1.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](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](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る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)<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>、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<sup>3)</sup>、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)<sup>4-6)</sup>。

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<sup>7)</sup>)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はならない。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<sup>10)</sup>。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

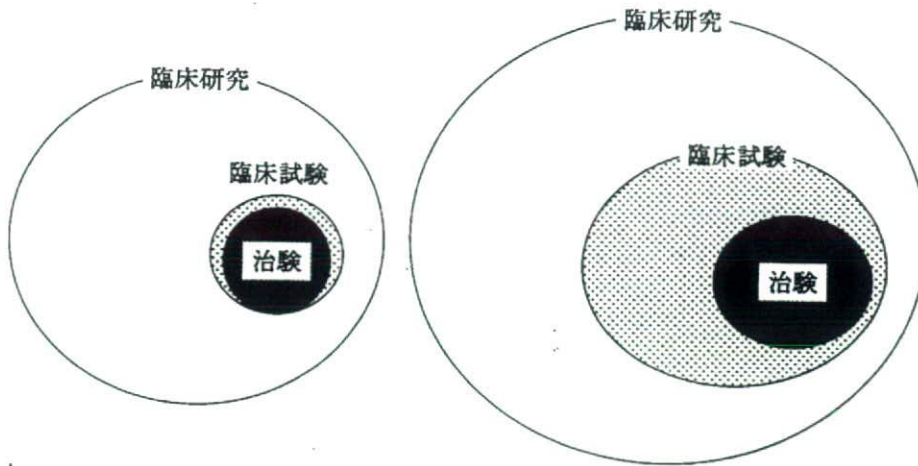
Ahrens による臨床研究の7分類

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)<sup>11)</sup>, EUの臨床試験指令<sup>12)</sup>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」<sup>13)</sup>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。



## 2. 人材育成と施設基盤

次に、臨床研究実施のために必要な施設基盤の内容と人材育成のあり方についての提言を述べる。最も重要なことは、研究的診療を推進する医療機関には臨床試験の下支えをする優秀な医療スタッフを正規職員として多数雇用することである。また、人材育成や施設基盤整備を推進するためには、米国の臨床研究振興法(The Clinical Research Enhancement Act<sup>14)</sup>)のような法整備も必要であろう。

この施設基盤を担う組織(クリニカルトリアルユニットあるいはクリニカルリサーチセンターとでも呼称すれば良い)には、生物統計家に加えて、医師とともに臨床試験実施の中核的役割を果たすリサーチナース(「治験」の領域では治験コーディネーターあるいはCRCなどと呼ばれている職種である)やデータの品質管理を担当するデータマネージャー、さらには経理、法務、薬事等を専門とする事務担当スタッフ[日本の現行システムでは事務担当スタッフが数年おきに担当部署を替わったり、退職(非常勤職員であるため)したりするため専門性の維持が難しい。また、海外企業から直接医薬品・医療機器を導入して臨床試験を実施するために、国際法務にたけた人材も必要である]、生命倫理学、情報工学(あるいはシステムエンジニア)、臨床薬理学の専門家の配置が望まれる。

施設基盤の整備に当たっては、平成18年度から導入された厚生労働省科学研究費医療技術実用化総合研究事業臨床研究基盤整備推進研究「医療機関における臨床研究実施基盤整備研究」(筆者も主任研究者の1人として国立がんセンターの基盤整備に当たる)のような公的研究費の充実が本邦でも始まっており、第3期科学技術基本計画の実施される今後3年間の展開に期待したい。

一方、人材育成については、まず医師の卒前・卒後教育において臨床試験に対する理解を深める努力を、教官ならびに臨床研修の指導医

は心掛けるべきである。米国NIHでは臨床研究を開始する前に、研究者は臨床研究に関する倫理、生物統計の基本、プロトコール立案の基本などを教育するコースの受講を求められている<sup>15)</sup>。日本でもこのコースにならない、国立がんセンター中央病院で臨床試験管理・推進グループが主催して、平成17年4月19日から7月26日まで週1回2時間、合計11回の「臨床研究入門」(略称ICR, <http://www.cancerinfo.jp/ICR/>)を開催した。平成18年度から3年間、厚生労働科学研究費医療技術実用化総合研究事業臨床研究基盤整備推進研究「臨床研究基盤をつくる教育プログラムの開発研究」の研究費により当該コースのさらなる充実を計画しており、同様の教育システムが全国で始まることを期待したい。

## 3. 国民皆保険制度下での研究的診療の制度化

ここまで述べてきた施設整備と人材育成に加えて、日本の臨床試験をめぐるインフラ整備として必要な事項として、研究的診療を禁止している<sup>16)</sup>健康保険診療の枠内で何となく臨床試験や臨床研究を実施している現状を改め、保険医療制度の枠組みの中でしっかりと研究的診療を行える新たな制度の創設があると筆者は考えている<sup>17)</sup>。臨床試験先進国の米国でさえ、米政府の研究費で実施される臨床試験においては公的健康保険Medicareなどがroutine costsをカバーする仕組みを2000年9月に導入している国家の気概を感じさせられる<sup>18)19)</sup>。規制当局への届け出・許可制[米国のInvestigational New Drug Application (IND)制度<sup>20)</sup>あるいはEUのEudarCT<sup>21)</sup>が参考になる]を条件にして、保険診療下(特定療養費制度の対象を治験以外にも広げる)で研究的診療を臨床試験として行うことを許容する制度の導入を筆者は提唱したい。さらに、特定療養費支給対象外経費(治験の場合の企業負担部分)を研究費で賄えることを許容したり、併用薬に関しては特定療



養費からの拠出を許容するなどの特定療養費制度の改訂も必要であると考える。

これらの制度の導入に際しては、未承認医薬品・医療機器は臨床試験に参加することでその提供を受けることができるという原則を設ける必要がある。しかし一方で、臨床試験の除外規準に抵触する患者への提供機会を確保する目的で、例外的使用（欧米では compassionate use と呼ばれている）の制度を本邦へも導入する必要があると考える。今年中に EU でも導入される例外的使用の運用に注目しておきたい<sup>2)</sup>。

### おわりに

日本のライフサイエンス分野が国際競争力を獲得できるか否かの正念場を迎えようとしている今、臨床研究の重要性を産・官・学そして民が認知し、その基盤整備を推進しなければ、将来自国民の健康に関する種々の判断を外国データに依存しないとできない悲惨な状況を迎えることは必定である。

### 文 献

- 1) 藤原康弘: 第1回北里-ハーバードシンポジウム (2000年10月6日 東京) 講演要旨 Global Drug Development Techniques: Bridging Strategies Future Strategies and Challenges Discussant Speech Extrinsic Ethnic Factor. 臨床評価 28 (Suppl 15): 189-195, 2001.
- 2) 第53回総合科学技術会議議事要旨 (平成18年3月22日) <http://www8.cao.go.jp/cstp/siryo/giji/giji-si53.htm>
- 3) Ahrens Jr EH: The crisis in clinical research, p40-48. Oxford University Press, New York, 1992.
- 4) The NIH Director's Panel on Clinical Research Report to the Advisory Committee to the NIH Director, December, 1997. (<http://www.nih.gov/news/crp/97report/index.htm>)
- 5) Nathan DG: Clinical Research. Perceptions, reality, and proposed solutions. JAMA 280: 1427-1431, 1998.
- 6) Schechter AN: The crisis in clinical research. Endangering the half-century National Institute of Health consensus. JAMA 280: 1440-1442, 1998.
- 7) Shine KL: Encouraging clinical research by physician scientists. JAMA 280: 1442-1444, 1998.
- 8) Nathan DG, et al: The National Institute of Health and clinical research: a progress report. Nat Med 6: 1201-1204, 2000.
- 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) 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.
- 11) 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>
- 12) 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 (EU 臨床試験指令) (当該指令に関する解説ならびに邦訳は、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 を参照されたい.)
- 13) 臨床研究に関する倫理指針 (国立国際医療センターのサイト内の「臨床研究に関する倫理指針」ホームページ参照. <http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>)
- 14) P. L. 106-505, §§ 201-207, 114 Stat. 2314, 2325-2330, 2000.
- 15) <http://www.cc.nih.gov/researchers/training/ipcr.shtml>  
当該コースの教科書の邦訳も参照されたい。  
[NIH 臨床研究の基本と実際 (John I Gallin 編, 井

- 村裕夫 監修, 竹内正弘, 他 監訳. 丸善出版事業部, 東京, 2004]
- 16) 保険医療機関及び保険医療費担当規則 (昭和 32 年 4 月 30 日 厚生省令第 15 号) 第 18 条では「保険医は特殊な療法又は新しい療法等については, 厚生大臣の定めるもののほか行ってはならない」とあり, 同規則第 19 条には「保険医は, 厚生大臣の定める医薬品以外の薬物を患者に施用し, 又は処方してはならない. ただし, 薬事法 (昭和 35 年法律第 145 号) 第 2 条第 7 項に規定する治験に係る診療において, 当該治験の対象とされる薬物を使用する場合においては, この限りでない」とされている.
- 17) 平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金 厚生労働科学特別研究事業「適応外使用」の対応に係る現状と今後の対応のあり方に関する研究 総括・分担研究報告書 (主任研究者 黒川 清).
- 18) Committee on Routine Patient Care Costs in Clinical Trials for Medicare Beneficiaries. Institute of Medicine: Extending Medicare reimbursement in clinical trials. National Academy Press, Washington, D.C., 2000. (<http://www.nap.edu/books/0309068894/html/>)
- 19) <http://www.cms.hhs.gov/ClinicalTrialPolicies/>
- 20) Code of Federal Regulation Title 21 Part 312 Investigational New Drug Application
- 21) <http://eudract.emea.eu.int/>
- 22) Guideline on compassionate use of medicinal products, pursuant to Article 83 of Regulation (EC) No 726/2004. DRAFT  
<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/euleg/2717006en.pdf>

### Investigator-initiated Clinical Trial in Japan

Yasuhiro Fujiwara  
National Cancer Center Hospital



## 米国 NCI 臨床試験の有害事象報告について

山本精一郎

国立がんセンターがん予防・検診研究センター情報研究部  
JCOG データセンター統計部門チーフ

### はじめに

筆者は 2003 年 7 月から 2004 年 12 月まで、米国 National Cancer Institute (NCI) の Division of Cancer Treatment and Diagnosis (DCTD) に在籍していた。DCTD は NCI の治療に関する extramural research を行う部門であり、自分たちは研究を行わない。NCI/DCTD はスポンサーとして国内外の研究施設や多施設共同臨床研究グループ (Cooperative group) が実施するすべての臨床試験のプロトコールレビュー、研究進捗確認、有害事象 (Adverse Event [AE]) 報告や有効性に関する情報の管理を行い、がん治療開発臨床研究の方向性をリードする。

その中で中心的な役割をする Clinical Trial Evaluation Program (CTEP) や Biometric Research Branch での経験から、NCI 試験において、研究者からの有害事象報告がどのように行われているかについて紹介したいと思う。

### NCI/CTEP における Monitoring と Reporting

NCI/CTEP の CTMB (Clinical Trial Monitoring Branch) では、NCI/DCTD がスポンサーであるすべての試験 (以降 CTEP 試験と呼ぶ) の有害事象報告の管理と監査 (audit) を行っている。そこで以下の事項を中心にどのようなことが行われてい

るか順に紹介する。

1. CTEP 試験における有害事象報告 (expedited, routine reporting, AdEER) について
2. CTEP 試験に対する audit について
3. 以上の点における Food and Drug Administration (FDA) の規制との関係
4. 移植の試験など、AE が非常に多い場合に重要でない報告を減らせる可能性はあるか

まず前提として、CTEP 試験の多くは IND (Investigational New Drug) trial である。つまり、その後の「New Drug Application (NDA: 新薬承認申請) のために必要な要件=FDA の要求する要件」を満たしている必要がある。その意味で製薬会社のもと同じ質、少なくとも FDA の要求水準以上を満たしていると考えられる。

CTEP 試験の有害事象報告と audit の方法は、AE の Grade、AE は un/expected (予期されない/される) のどちらか、研究の相、薬剤が IND かどうかによって異なっている。簡単に言うと、IND を用いた CTEP Phase I trial は CTMS (Clinical Trial Monitoring Service) によって、それ以外は CDUS (Clinical Data Update System) によってモニタリングされる。AE 報告のサマリーは NCI guidelines: Expected adverse event reporting requirements for NCI investigational agents を参照されたい。