

## 治験と臨床研究

五十嵐 隆

医療分野における著明な国際学術論文数に基づく統計では、日本の基礎研究は世界のトップ5に入るが、臨床研究のランキングは年々降下しており、現在25位と低迷している。平成24年に政府の「日本再興戦略」の中で、医療イノベーション5か年戦略2012が策定された。医薬品・医療機器の開発過程には、治験に連携する臨床研究は必要不可欠である。

### 規制の違い

医薬品等の開発はシーズ探索から始まり、創薬から臨床へ、臨床研究から治験へ、切れ目のない過程を進行する。治験は、薬機法（旧薬事法）に基づくGCP省令により厳格に規制されており質の担保が取られている。本邦において、臨床研究は倫理指針で規制されるが法的拘束力はない。近年、ディオバン®を筆頭に臨床研究の不正事例が少なからず発覚し、アカデミアにおける臨床研究の質の信頼性は大きく揺らぐことになった。

### 新倫理指針

従来、倫理指針は疫学研究と臨床研究に対してそれぞれ独自のものがあったが、両指針を統合して「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を制定し、平成26年12月22日に公布された。新倫理指針では、上述の臨床研究における不適正事案を一掃すべく、データの信頼性を確保するために、侵襲を伴う介入試験には治験なみの基準が課せられた。臨床研究を実施するにあたり、根幹となるのは実施計画書（プロトコル）であるが、それにはデータの信頼性を確保する手段、モニタリング、データマネジメントさらにはデータの記録保存に関する情報を記載することが求められる。治験のプロトコルは薬機法の下、規制当局で承認されているもので、必要かつ十分な情報が記載されている。従って、研究者主導の臨床研究において、プロトコルの企画、作成に慣れていない人は治験プロトコルから経験を積むのが良い。臨床研究といえども、まして患者を用いての侵襲を伴う介入試験において、その成果物を一流国際学術雑誌に受理掲載されるには、少なくとも治験並みの経験および知識が必要であろう。

### 本院の支援体制

臨床研究の質を治験と同等に高めるには、実施する研究者のみならず支援する体制の整備が急務となり、国立大学をはじめとしてアカデミアには喫緊の課題となった。本院では、治験を管理するセンターはすでに存立していたが、臨床研究をも支援できる組織体制に改組し、臨床研究支援センターと名称を変更し平成26年10月1日に新たに船出した。当センターは、治験支援部門と研究支援部門の大きく2部門から構成されている。筆者は、改組発足した臨床研究支援センター教授（特定雇用）副センター長を拝命した。新たに組織化された研究支援部門には、モニタリング部とデータ管理部を新設し、臨床研究を計画する際に生物統計のコンサルテーション、事前審査、さらに研究者教育などの諸機能を設けた。中でも、新倫理指針で求められるデータの信頼性確保に不可欠のモニタリングおよびデータマネジメントには専従のスタッフを配置し、研究者からの支援依頼に対応できるようにした。モニタリング業務は、アカデミアにとっては未経験であり、その人材も居ない。当センターでは、製薬企業で治験モニタリング業務に長年携わってきた経験者に特任研究員として非常勤で来てもらい、専従のモニター教育

と同時に研究者からの依頼モニタリングに対応している。当センターに研究支援を依頼する場合には、臨床研究の企画の段階からコンサルを受けていただくのが望ましい。

### 治験の質と目的

治験の出口戦略は明確で、薬事承認を取得することにあるので、申請データはすべて GxP に準拠しなければならない。GxP には、品質・製造の GMP、動物毒性試験（安全性試験）の GLP、治験の GCP 等がある。アカデミアにおいては、人を対象とする臨床試験が主要であるから GCP 対応が必須である。日本では GCP 省令があるが、グローバルでの ICH-GCP が基本である。治験を取り巻く環境は大きく変化してきている。ICH（医薬品規制調和国際会議：International Conference on Harmonization）においても、海外臨床データをブリッジング試験で外挿する方法（E5 ガイドライン）から、国際共同治験による各規制当局の受け入れ（E17 ガイドライン）へ移行しつつある。最近では、共通プロトコールで多施設共同しかもグローバル試験が増えてきている。

### 臨床研究法案

現在、国会で審議中の本法案において、法規制の対象となるのは、1) 未承認・適応外の医薬品等の臨床研究、2) 製薬企業等から資金提供を受けた医薬品等の臨床研究、の2点で「特定臨床研究」と定義される。特定臨床研究を実施するには、実施計画書（プロトコール）を「認定臨床研究審査委員会」で審査を受け、厚生労働大臣に提出することになる。治験では、プロトコールを治験審査委員会でも審査され、PMDA へ届ける手続きとほぼ同様になる。侵襲を伴う介入試験の多くは、上記の特定臨床研究に該当すると思われるので、今後の臨床研究を企画、実施する場合のハードルは高くなる。

### 研究者主導治験

多くの特定臨床研究の出口戦略は治験を経て、薬事承認を取ることにある。その研究開発プロセスにおいて、研究者は「自ら治験」（研究者主導治験）を実施できる実力と経験を積まなければならない。その手本となるのが企業治験である。企業治験は、薬機法の下 GCP で規制されたグローバルな基準であるから、これに勝るものはない。自ら治験を実施しようとする研究者は、企業治験においてプロトコールの企画立案、生物統計に基づく治験デザイン、安全性情報などを中心に習得するのが良い。企業治験をやると、研究費も入るので一挙両得である。

### 今後のあり方

近年、医療を取り巻く環境は大きく変わった。薬事法から薬機法へ、AMED の新設、新倫理指針、臨床研究法案……などである。さらに、医療法に基づく臨床研究中核病院、認定臨床研究審査委員会を初めとして、臨床研究の拠点化、脱施設化で、都会を中心とした中央化が進みつつある。しかし、地方にいる患者はその流れに沿って、必ずしも中央の都会へ移動できるわけではなく、地方における大学病院の意義は高く大きい。中央の拠点病院が J1 とすれば、地方の大学病院は地域患者レジストリーを反映した特徴ある J2 拠点として、いつでも J1 へ入れ替わるような質の高い臨床研究体制を整えるべきである。臨床研究を志す研究者も意識改革し、ICH-GCP を見据えたグローバルな質の高い臨床研究を目指さなければならない。集大成の研究成果は、信頼性が確保された質の高いものであれば、臨床研究論文分野でも、日本が再び脚光を浴びることも可能であろう。

（臨床研究支援センター副センター長、教授）