

薬剤シリーズ

## 臨床に係る研究における審査および管理の重要性について

野村 守弘<sup>1,2</sup> 楠 進<sup>1,3</sup> 山添 譲<sup>2</sup> 森山 健三<sup>2</sup> 植村 天受<sup>4</sup>

<sup>1</sup>近畿大学附属病院臨床試験管理センター <sup>2</sup>近畿大学附属病院薬剤部  
<sup>3</sup>近畿大学医学部内科学教室 (神経内科部門) <sup>4</sup>近畿大学医学部泌尿器科学教室

### 1. はじめに

保険医療機関は健康保険に基づく診療を行うことが絶対的条件であり、治療効果や副作用が確立していないことが多い臨床系の研究行為は、基本的に健康保険のコンセプトから外れている。しかし、健康保険外行為を全て拒否することは医療自体を萎縮させ、究極的に医療を後退させることにも繋がる。中小の医療機関ならば保険という一定枠内だけの治療を死守させることはできたとしても (現実的にはかなり困難であるが)、大規模病院、大学病院は医療を発展させる社会的責任と義務を負っていることは否定できない。

ならば何のルールも無しに健康保険外行為を安易に認めるとどうなるかといえば、患者は「治療内容がよくわからない」「知らない間に実験台にされた」など医師を筆頭とする医療関係者に対して不信と不満を抱き、患者側にとって好ましくない結果になってしまうと訴訟沙汰にまで進むケースが発生する。このような混乱を避け、本当の意味で社会に貢献できる医学部・附属病院となるためには、医師・看護師らのメディカルスタッフだけでなく薬剤師・検査技師などのコメディカルスタッフや事務部員も含めた全員が臨床系の研究行為に関する基本ルールと倫理を把握しておくことが必要と考えられる。

今回は、これらの研究行為の意義とルールおよびそれが定められるまでの経緯などを中心に話を進めたい。

### 2. 医学系指針等の成立の経緯

#### 2-1 世界における倫理指針等の成立の経緯<sup>1</sup>

臨床系の医学研究における規制の話題で第一に挙げられる歴史的事件は、第二次世界大戦中に行われたナチスによる人体実験である。ユダヤ人などに対して、放射性物質の投与、断種・不妊手術、安楽死

など悲惨な人体実験的行為が実施されていた。終戦後、ニュールンベルク国際軍事裁判において、ナチスの医師らによる残虐な人体実験などの非人道的行為が裁かれた。23名の被告中20名が医師であり、そのうち7名が絞首刑、5名が終身刑、4名が禁固刑となった。

この反省から、臨床実験内容の十分な理解のもとに被験者の自発的な同意を必須とすることを定めたニュールンベルグ倫理綱領 (1947年) が公開された。それを受けて、1964年に世界医師会がフィンランドのヘルシンキで人体実験的行為の必要性を認めながらも被験者の人権を最大限に保護すべきことを謳い、医学研究の倫理性を確保するための規範を宣言した。これをヘルシンキ宣言といい、時代の推移とともに修正が行われた (2008年10月のソウル改正<sup>2</sup>が最新)。ヘルシンキ宣言は、倫理的正当性や科学的妥当性の確保に重点が置かれており、研究者 (医師) の要件と責務及び倫理審査委員会による審査について具体的項目を挙げて規定している。最新の宣言では直接的にヒトに対するものだけでなく、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までも対象としている。現在はこのヘルシンキ宣言が臨床研究倫理の土台となっていることには間違いはないが、もうひとつ忘れてはならないものが1979年に公示されたベルモントレポートである。これは国家研究法という医学研究全般にわたる規制を目指す初の法律の成立に関わった検討委員会から報告されたものとして有名である。研究倫理の三原則 (人格の尊重・善行・正義) が提唱され、現代の臨床研究の原点となっていると言っても過言ではない。

#### 2-2 日本における臨床試験の実施基準設立の経緯<sup>1</sup>

かつて日本においてもナチスに匹敵する歴史的事件があった。ナチスに比して規模が小さかったので影に隠れていたが、医学研究における反省材料として忘れることはできない。第二次世界大戦中の関東

軍防疫給水部(731部隊)は、1933年頃から細菌兵器開発を目的に中国で人体実験を行い、1938年にはハルピンに本格的実験施設まで設置した。最終的には3000人に及ぶスパイ容疑で捉えられた中国人が細菌兵器製造における人体実験の犠牲にされたと言われている。

戦後は日本においてもヘルシンキ宣言等の影響もあって、残虐な医学研究は行われなくなったが、1963年キセナラミン事件、1966年南光病院事件、1969年広島大学原爆放射能医学研究所がん治療実験事件が続き、1987年愛知がんセンター抗がん剤治験プロトコル違反事件など人権をないがしろにした事件が全く無くなった訳ではなかった。また直接人権に触れる事件ではないが、この間に製薬企業において、データ隠蔽や改ざん、捏造など企業モラルが問われる事件も発生している。

これらの状況を踏まえ、厚生省(現厚生労働省)は1989年に「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP: Good Clinical Practice)」を公表し1990年から施行された。これ以降は臨床試験に係る問題点が解消されることが期待されていたが、1993年にソリブジン事件が発生した。ソリブジンは代謝酵素ジヒドロチミジンデヒドロゲナーゼを阻害し、5-FUを使用すると血中濃度が上昇することにより骨髄抑制などの副作用が強く現れ、治験中に死亡例2例が発生していたにも関わらず因果関係が曖昧に処理され、ユースビルという商品名で市場に出ても同様の死亡事故が発生した。薬剤としては非常に期待されていた物ではあったが、因果関係処理や使用する医師および管理する薬剤師らに正確な情報伝達がなされなかったために市場から姿を消した事例である。また、1995年にも降圧薬の承認申請データの捏造事件が起こるなど法的規制を伴わないガイドライ

ンの限界が露呈していったのである。

世界では日米欧州などの医薬品開発力のある国々が集まって医薬品規制に係る国際協調会議が進められ、臨床試験の分野におけるICH-GCPが1996年に合意された。それを受けて、1997年「医薬品の臨床試験の実施の基準」が改定・公布され、1998年に完全実施に至った。これが現在の治験実施の拠りどころとなる改定GCP(従来のものに対して新GCPとも呼ぶ)である。

### 2-3 各種医学系倫理指針成立の経緯

医学系倫理指針の制定を経時的に示すと表1のようになる。

この図からわかるように改定GCPが施行されて以降に各種倫理指針が制定されていった。ちなみに平成16年12月の一斉改定は「個人情報保護法」に準拠するための改定である。現在のところGCP以外は法的規制が設けられてはおらず、準拠しなくとも何の罰則も与えられない。しかし、該当するこれらの指針に準拠しない場合は、データの信頼性という観点から正式には採用されない可能性が大きくなっていくことは確実である。

## 3. 治験と臨床研究の相違点<sup>3</sup>

### 3-1 医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)による治験

治験と臨床研究は法的な扱いが異なる。治験に対しては医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)が厳密に適用され、薬事法の範疇で全て処理していかなければならない。大きな逸脱はGCP違反として扱われる場合もあり、それが多発すると罰則が適用される。何故このように治験と臨床研究の法的規制が異なるかといえば、その目的の違いによる。答申GCP(中央薬事審議会が答申したGCPで、厚生省が公布

表1 法令・指針制定の経緯

研究の目的	法令・指針	平成13年	平成14年	平成15年	平成16年	平成17年	平成18年	平成19年	平成20年	平成21年
治験	医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)	H9.3制定		H15.7一部改正					H20.2一部改正	
	ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針		H13.3制定		H15.12全部改正	H17.6一部改正				H20.12一部改正
治験以外	疫学研究に関する倫理指針		H14.6制定		H15.12全部改正	H17.6一部改正		H19.8全部改正		H20.12一部改正
	遺伝子治療臨床研究に関する指針		H14.3制定		H16.12全部改正					H20.12一部改正
	臨床研究に関する倫理指針			H15.7制定	H16.12全部改正					H20.7全部改正

(国立がんセンター東病院 近藤直樹氏 より提供)

した省令 GCP の土台となるもの。通常、GCP といえは答申・省令の両方を指す)によると「本基準は、医薬品の製造(輸入)承認申請の際に提出すべき資料の収集のために行われる臨床試験(以下、「治験」という。)の計画、実施、モニタリング、監査、記録、解析及び報告等に関する遵守事項を定め、被験者の人権、安全及び福祉の保護のもとに、治験の科学的な質と成績の信頼性を確保することを目的とする。」と明記されている。つまり、医薬品の製造(輸入)販売承認申請のための臨床試験のみを「治験」と呼ぶのである。医師たちの学問的 incentive を刺激するのは治験よりも臨床研究であるケースが多いが、治験から得られたデータは医薬品承認データそのものであり、このデータによって認められた治験薬が商品化されれば患者個々に対する直接的な社会的影響力(有効性安全性および経済性のあらゆる面から)が大きい。麻薬・覚醒剤が特別法として定められているのも同様である。

申請手順の定めに従うことがなくかつ第三者による検証(モニタリング、監査)がない臨床研究は、承認採用データとして信用に足るものではない。信用という点では、2005年末に発覚した韓国の黄禹錫(ファン・ウソク)らによるヒト胚性幹細胞捏造事件(ES細胞論文の捏造・研究費等横領・卵子提供における倫理問題)が「科学における不正行為」の端的な実例となっている。

### 3-2 医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)の特徴<sup>3</sup>

日本において治験に関する手順を始めて明確に示したものが平成2年11月に施行された医薬品の臨床試験の実施の基準(旧GCP)である。この指針はガイドラインレベルにすぎず、法的な拘束力は全く無かった。よって、厳密に取り扱わなくても大きな問題になることもなく、また、規制当局側の査察も絶対受け入れなければならないものではなかった。しかし、医薬品の開発には多大な労力とコストがかかるため、ひとつひとつの国ごとの承認を待つより、世界共通の基準を設けて相互にデータを利用しやすいしくみが推進された。これがICH-GCPの創設であり、平成6年に公表された。このICH-GCPに基づいて日本の法律と齟齬を起こさない範囲で、平成9年に旧GCPを大きく改定することになった(1年間の経過措置を置いて平成10年4月から完全実施)。GCPを薬事法の下に置くことで違反行為を厳密に取り締まることができるようになり、さらに治験依頼者側が原資料であるカルテの内容まで access して確認することでデータの信頼性を飛躍的に向上させることができた。この改定で最も大きな点は、従来の口頭同意は一切認めず文書同意しか認めない立

場を取り、期待される効果だけでなく被験者に発生することが予測される不利益や他の治療法の有無など全てを説明した上で、同意撤回の自由を保証したことである。また、被験者に対する無過失責任たる補償措置を完備し、その補償を否定する立証責任は治験依頼者側に課したことも大きな改正点であった。

### 3-3 臨床研究に関する倫理指針の特徴<sup>4</sup>

治験の実施基準であるGCPの改定から5年後の平成15年7月に日本で始めて臨床研究に対するガイドラインが制定された。しかし、このガイドラインがあるにも関わらず被験者同意が無いまま臨床研究を行うといった違反行為が後を絶たず、実質的には有名無実に近い存在となっていた。5年後の見直しでは法的規制とまでは行かなかったが、かなり厳しい条件を付けることになった。ただ、その中心となるものはガイドラインの名前の通り、被験者の安全性を担保することを始めとする倫理性の確保である。また、審査の透明性を高める目的で手順書・委員名簿・会議概要を公開することが義務化されたことも大きな特徴である。以下にその特徴を列挙する。

- ①臨床研究計画の事前登録をすること
- ②未知重篤な有害事象(不具合)の厚生労働大臣への報告義務
- ③健康被害に対する補償措置を備えること
- ④厚生労働大臣の現地調査の受け入れ
- ⑤研究者・審査委員らへ教育・研修の確保
- ⑥審査委員会の手順書・委員名簿・会議録概要の公開
- ⑦研究の進捗状況と終了報告を院長に行う義務

## 4. 治験と調査の相違点

医薬品に係る規制は、大きく製造承認申請を受ける前と後で2分される。承認前に行われる臨床データ収集は、先に述べた「治験」として実施され、医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)に則り、薬事法の規制の下で運用される。承認後に実施される臨床データ収集は、①製造販売後臨床試験②医師主導自主臨床研究③製造販売後調査④企業自主調査のケースに分かれる。

①はGCPだけでなく、医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準GPSP: Good Post-marketing Study Practice)にも従わなくてはならないが、実務上GPSPは医療機関に対する規制はほとんどないのでGCPを超えるような厳密性が求められるわけではない。それどころか、治験薬ではなく商品化された医薬品を使用する機会が多いので試験薬剤の管理を要さない場合が大半である。治験デ

ータ収集において積み残された課題を「承認条件」として市販後に実施するため、もしくは市販されて年数が経過して効能再評価が必要とされる場合に実施される。医学の進歩により評価方法が厳密になり、かつて繁用されていた脳循環代謝改善薬が再評価を受けて効能が確認できなかったことにより一斉に市場から消えていったことがある。②の自主臨床研究は前項で述べた通りである。

③は医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準(GPSP)の規制の下で行われる調査である。本来、「調査」は試験と異なり何らかの人為的介入(比較検討など)のない医薬品の通常診療下で行われた記録を調べるものである。この調査は主に「副作用」を知ることが目的であり、製造販売直後6ヶ月間に行われる「市販直後調査」や一定の症例をプロスペクティブにもしくは使用全例を対象としてレトロスペクティブまでを含めて実施される「使用成績調査」がよく実施されている。長期投与である症例や高齢者に対する症例など何らかの縛りを付して行われる使用実態調査は「特定使用成績調査」と呼ばれて実施される。

④はGPSPに則ることなく企業が実施する調査である。確かに全ての調査が届け出義務があるわけではないが、届出していない調査は名称が「特定使用成績調査」であっても通常の扱いは医師主導自主臨床研究に準ずる。GPSPに則るものは全国規模の規制機関である医薬品医療機器総合機構(PMDA: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)へ届出し受理されたものばかりであり、法令に基づく調査に当たるので個人情報保護法の適用除外に当たる。届出をせずに実施する調査は、基本的に法的保護を受けるものではない。単に届出をしているかどうかの違いだけでなく法的規制が異なることを厳重に把握しておく必要がある。

## 5. 近畿大学医学部・医学部附属病院における審査委員会と治験事務局、臨床研究事前審査委員会の役割<sup>5</sup>

現在、近畿大学医学部および医学部附属病院において治験・臨床研究関連の審査機構は大きく2つに分かれる。医学部内に組織されているのが倫理委員会・遺伝子倫理委員会(IEC: Institutional Ethics Committee)で、研究機関の長たる医学部長の諮問機関としての役割を担っている。もうひとつは、医学部附属病院内に組織されている治験審査委員会(IRB: Institutional Review Board)で、医療機関の長たる病院長の諮問機関としての役割を担っている。それぞれの運営を管理する事務局は、前者が医学部事務部学務課が担当し、後者は臨床試験管理センター治験事務局が担当している。当院のIRBは近畿大学医学部堺病院での治験・製造販売後臨床試験の審査機構として委託されており(委託契約締結)、近畿大学医学部奈良病院には独自のIRBが設置されている。

昨年、金銭と研究の関連についての妥当性を審議する利益相反審査委員会が設置された。これを運営管理する事務局は医学部事務部学術支援課が担当している。特に臨床研究においては、通常の倫理委員会とは別に利益相反の審議を経ることが不可欠になってきている。治験においては従来から企業から受ける金銭についても審議の対象となっているので利益相反審査委員会に諮るまではしていないが、今後は研究者の株式保有までも治験の審議に必要とされるのならば委員会への諮る必要性も発生するかもしれない。

そもそも「治験」とは薬事法上、国内での製造販売を目的に国に認可してもらうための臨床試験である。これらは厳密なGCPという実施基準に従って実施することは前に述べた通り。企業が行う治験や医師が主導する治験は全て新しい適応症を求めて実施され、これらは治験審査委員会が責任をもって審

表2 各研究・調査の手続きと審査の担当部門

疫学研究	:	医学部事務部学務課(受付)	⇒	倫理委員会	
遺伝子研究	:	医学部事務部学務課(受付)	⇒	遺伝子倫理委員会	
臨床研究	:	臨床研究事前審査委員会事務局(受付)			
		⇒	臨床研究事前審査委員会	⇒	倫理委員会・遺伝子倫理委員会
		上記決裁者	医学部長		
治験・製造販売後臨床試験	:	臨床試験管理センター(受付)	⇒	治験審査委員会	
製造販売後調査(PMDA届出有)	:	薬剤部	⇒	無審査	
製造販売後調査(PMDA届出無)	:	薬剤部	⇒	倫理委員会(決定通知確認)	
		上記決裁者	病院長		

査することになっている。これに対して臨床研究は適応症の獲得や拡大に繋がり得ないため、原則的には全て健康保険適応症内で行われるべきものではある。しかし、現実的には適応症を超えて実施されるケースも少なくなく、その倫理的妥当性について倫理審査委員会にて十分検討される。倫理委員会委員の一部で構成されている遺伝子倫理委員会には特殊性があり、ヒトゲノムに関する研究に対しては、治験や臨床研究の区別なく審議が行われている。

平成22年7月12日に臨床研究事前審査委員会およびその事務局が設置された。ここでは、「臨床研究の倫理指針」に該当する臨床研究を審査の対象としており、本体の審査機構である倫理委員会・遺伝子倫理委員会に諮る前に問題点を検討しておき、論点を予め明らかにしておくことを目的にしている。このことで倫理委員会での審議をスムーズに進行させる。臨床研究事前審査委員会事務局では、審査だけでなく3-3で示した項目についても確認・実施している。特に臨床研究の進捗管理(同意書の確認を含む)や未知重篤有害事象報告の管理などは非常に重要である。

手続きと審査の担当部門を表2に示す。

## 6. 治験薬管理

平成9年施行の改定GCPは〔中央薬事審議会答申GCP〕と〔省令GCP〕から成る。答申GCPにはGCPの目的が明確に記されており、特に薬剤師にとって最も重要な記載である治験薬管理について、その管理者が原則として薬剤師であることが明確に記載されている。これによって薬剤師の役割が認知されたと同時に管理上の責務が明確にされた。その管理も改定GCPが施行された当初はさほど難しくはなかった。ここ数年来、厚生労働省が新薬開発において世界に遅れを取らないように強く推奨しているため、「国際共同治験」の実施件数が急増しているため、治験薬管理の面からはその労力が数倍に膨れ上がり、治験薬調剤・調製にも薬剤師が積極的に関わらないと治験実施もできない状況にまで至っている。

例えば、治験薬が処方されるたびに海外の中央登録機関まで国際電話もしくはWebで登録して薬剤番号の返信指示を受けて処方する(治験薬番号の動的割付を受ける)ようにしたり、治験注射薬のプラセボ作成が困難なため、調製する薬剤師だけが実薬か否かがわかる(非盲検薬剤師の固定・登録)ようにして調製して医師に手渡したりしている。特に厳

しくなってきたのは温度管理である。冷蔵管理の2°C~8°Cと室温管理の15°C~25°Cの範囲を少しでもはみ出すと逸脱扱いになって報告書提出が強いられたり、治験薬の品質保証ができないということで交換までしている。場合によっては、被験者データを採用されず参考値にされることもある。この原因はFDA(アメリカ食品医薬品局)の指導が大きく影響している。国際共同治験は世界各地の熱帯から寒帯に至るまで幅広く実施される場合が多く、品質を世界レベルで保証するためには温度管理を厳しくせざるを得ないのかもしれない。この状況を鑑み、現在、当院薬剤部においては治験薬の管理を徹底すべく努力工夫を日々重ねている。

## 7. おわりに

### ~これからの臨床研究に求められるもの~

薬事法で規制されている治験・製造販売後臨床試験だけでなく、医師自らが研究的治療を行う臨床研究について、最も注意を払うべき点は被験者に対する十分な説明と被験者の意思の尊重である。このことは頭で理解していても、どうしても試験実施当事者は試験を進めたい気持ちが先立って人権を侵しがちになることは否定できない。その意味で、試験実施に直接関わらず且つ実施者と利害関係もない第三者がチェックすることは重要である。また、倫理的側面だけでなく、プロトコル通りに試験が進められているかどうか、データが間違いなく収集されて症例報告書に転記されているか等を保証する者の存在も非常に重要である。

臨床研究の質を第三者的立場から保証する機構の有無は、世界に対して臨床データの信頼性を示せるかどうかに関わる。これからの臨床研究にはこのような厳密な第三者評価機構をどこまで整備できるかがポイントとなっていくと思われる。

## 文 献

1. 野沢浩江, 臨床試験に必要な倫理, 第6回 CSPOR・CRC セミナー資料, 2003
2. 日本医師会, ヘルシンキ宣言ソウル改訂, <http://jshg.jp/news/data/helsinki.pdf>
3. 厚生労働省, 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20年2月29日, 平成20年厚生労働省令第24号
4. 厚生労働省, 臨床研究に関する倫理指針, 平成20年7月31日, 平成20年厚生労働省告示第415号
5. 近畿大学医学部倫理委員会・遺伝子倫理委員会, <http://www.med.kindai.ac.jp/rinri/>