

●特集／臨床薬理と Translational Research

3. Translational Research の推進 —大学の立場から—

浜松医科大学臨床薬理学

大橋 京一

1. はじめに

近年、標的分子治療や再生医療など先端医療技術の発展により、基礎研究から臨床応用をめざした translational research の推進が叫ばれており、これらの新しい業績をできるだけ早く臨床の現場に反映させる必要が求められている。国立大学医学部長会議「研究推進に関する小委員会」においても、translational research のための基盤整備の必要性が数年前に検討された。その後、京都大学、東京大学をはじめとして医学領域の translational research 施設がいくつもの大学において作られ、浜松医科大学においては国立大学として初めて健常ボランティアを対象とした臨床試験が実施可能な探索的臨床研究施設が完成し、稼働している現状である。しかしながら、わが国における translational research の現状を眺めると、ヒトへの応用を行う臨床試験実施体制が十分整備されているとはいえない状態である。臨床薬理学は基礎研究と臨床研究の溝を埋める役割を果たしており、まさに translational research の推進を担うことが期待される領域の1つである。

2. Translational research とは

Translational research とは探索的研究と訳されているが、どうも適切な訳ではなく、将来臨床に応用されるかもわからない画期的な基礎研究と解されてしまう場合もあるなど、曖昧な言葉である。米国においても translational research について混乱があるようで、*Nature Medicine* 誌に“*What is translational research?*”と題した記事が最近掲載されている¹⁾。Howard Hughes 医学財団 (HHMI) が新たに translational research を遂行するために臨床医で医学研

究者 (physician-scientist) にグラントが与えられたが、選ばれた研究が本当に患者の治療に反映するものか、同財団が従来から行っている患者の治療にすぐには反映しない基礎研究と何が異なるのか疑問を呈している。この中で Dona Farber ががんセンターの Nadler 博士は、translational research とは基礎研究を臨床の場に応用し、患者においてその成果を評価することであると述べ、臨床において具体的な治療目標を提示し、その達成度の検証ができることが translational research については必要であるとしている。まさにそのとおりであり、ヒトへの応用をめざした基礎研究から患者の治療に結びついた適切な臨床試験の実施とその検証を含めて、translational research と呼ぶことができる。

3. Translational research のインフラ ストラクチャ

Translational research には非臨床研究と臨床研究が含まれ、ちょうど医薬品開発のステップを考えると、わが国で何が必要となるかを知る助けになる。前述の *Nature Medicine* 誌において、慢性骨髄性白血病の特異的治療薬であるグリベック® の開発が、製薬企業のサポートを一部受けたもののほとんど研究者主導で実施され、極めて短期間で FDA の承認が得られたケースを translational research の好例として挙げている。このように、translational research を成功に導くためには研究者1人では実施困難であり、チームとして実施するものである。どのような構成メンバーが必要になるであろうか。基礎科学者、臨床医のほかに、生物統計家、リサーチナース、データ管理者、ならびに医薬品開発を行うのであれば臨床薬理学者は必ず参画すべきである。製薬企業主導の治験を実

施するのに際しても、これらの人材を確保することは現状においてもかなり苦勞があるわけである。最近、*Gastroenterology* 誌の senior associate editor が米国においても同様に、translational research は基礎科学研究と臨床研究の溝に橋を掛けるものであり、多くの専門家チームを必要とすると述べている²⁾。わが国の translational research の推進のためには、とくに臨床研究領域におけるインフラストラクチャの整備が切に望まれており、後述の医師主導の治験の整備につながってくる。

また、translational research には最先端の技術、遺伝子情報を含めた個人情報に関わってくる。このため、倫理審査委員会の役割は極めて大きくなっていく。わが国においては倫理審査委員会の設置は個々の大学、医療機関に任されており、倫理審査委員会を監査するシステムが存在しない。米国においては Office for Human Research Protections (OHRP) が FDA とは別組織で存在し、倫理審査委員会を査察することができる。有名な Johns Hopkins 病院で生じた死亡事故に際して、OHRP は Johns Hopkins 病院のすべての臨床試験を中止させ、内部監査を実施させ、倫理審査委員会を含めて臨床試験実施体制を整備させている³⁾。わが国においても同様の体制を整える必要があり、今後の問題であろう。

わが国においては従来、基礎科学研究を中心に予算配分がなされてきた事実がある。基礎研究領域においては、世界的に極めて高いレベルにありながら、臨床研究においては低いレベルに停滞していた。このため、translational research 推進を含め臨床研究への予算化が行われつつあるが、それでも臨床研究に対する予算は米国の NIH に比べれば足下にも及ばない。臨床応用を目的とした研究については、従来のあり方では基礎科学研究と同等視され、なかなか予算化されにくいのも事実であり、translational research の基盤整備が進みにくい原因の1つである。Translational research の推進を真に行うのであれば、新しい予算化の枠組みを構築するとともに、translational research の意義を理解し、臨床薬理学に精通した審査体制が必要であり、ひいてはわが国の臨床研究の質の向上につながってゆくものだと思う。

4. 医師主導の治験と translational research

平成 14 年 (2002 年) 7 月に薬事法が改正され、医師主導の治験が可能になった。新 GCP のもとになる ICH-GCP では Sponsor-Investigator が設定されてお

り、investigator (わが国では医師) が sponsor (依頼者) になることが可能であった。米国では、NIH の研究費により製薬企業ではなく医師が明確な治療目標を設定して臨床試験を実施しており、グリベック[®] の例で明らかに translational research だと考えられる。一方、わが国における医師主導型治験で期待されている点は、①欧米で適応があるにもかかわらず、わが国ではいまだ承認されていない適応の取得を促進することが可能になる、②製薬企業が経済的な面から困難視する薬剤の開発の促進が図られる。これらにはとくに、抗がん剤、小児への適応また先端医療への translational research への応用が想定される。③医師主導の治験を通して、日本人における有効性と安全性の情報がさらに得ることが可能になり、適正使用のデータが充実されることが挙げられ、少々米国の医師主導型治験とは異なる。医師主導の治験は企業主導の治験と同一の基準が要求されており、円滑に実行するためには問題点を克服しなければならない。当初、医師主導型治験の開始が translational research の推進につながると大きな期待がかけられていたが、大学病院を含め医療機関のインフラストラクチャ整備など大きな問題がある。

医師主導の治験に際して懸念される事項の1つが、補償措置についてである。平成 15 年度厚生科学研究の「治験の実施における GCP の運用改善に関する研究」班 (上田慶二班長) で討論が重ねられたところ、医師主導の治験は治療的な要素が強いため、生じた健康被害に対する治療そのものが基本的な補償の内容と考えられ、医療機関として健康被害に対処する体制を整える必要があると述べられている⁴⁾。しかしながら、企業主導の治験と同様の保険制度が実施されなければ医師主導の治験あるいは translational research の推進につながらない可能性もあり、保険の整備が望まれている。

医師主導の治験あるいは translational research においては、sponsor (治験依頼者) と investigator (治験実施者) が同一人である。このため、データの質を保証する必要がある、モニタリング・監査に配慮を払うために、大学病院等において支援体制をとらなければならない。モニター・監査担当者のいずれも、当該治験に関与しない者でなければならない。とくに監査を実施医療機関内の担当者から選ぶ際には注意が必要である。また現在、監査能力が高い人材は極めて少ないのが現状であり、今後、医療機関内においても監査能力を高めていく必要がある。

5. Translational research と倫理的基盤

臨床研究の倫理的基盤はヘルシンキ宣言があるが、わが国では唯一、治験がGCPにおいて倫理的基盤が明確に示され、法的に整備されている。しかし、昨年厚生労働省より、ヒトを対象とした臨床研究に関する倫理指針としてヘルシンキ宣言に準じた内容が公開された⁵⁾。この指針は法的拘束力を有していないが、一歩前進として評価すべきであろう。Translational research は基礎研究から標的分子治療や再生医療など先端の医療技術を開発し、人類に貢献するものであり、遺伝子情報を含めた個人情報にそこに含まれる可能性がある。個人情報の守秘性を保ち、倫理的な translational research の実施を審査する倫理審査委員会がますます重要な位置づけになってくる。現在、治験においても IRB の質のバラツキが問題になっており、IRB 委員の教育・研修化などが考慮されているが、translational research の審査にあたる倫理審査委員の役割も同様に極めて重いものがある。

6. Translational research と臨床薬理学

医薬品開発において、基礎研究で有用性が期待できたとしても、最終的にヒトにおいて有用性が確認さ

れ、承認が得られる確率は5万分の1ともいわれている。臨床応用に対して明確な目的をもって translational research を実施したとしても、必ずしも被験者に有用性が証明されないこともありうるが、被験者に不利益が生じることは排除しなければならない。このためには、基礎研究、臨床研究の科学性、倫理性、信頼性を保証する必要があると同時に、透明性を確保しておく必要がある。臨床薬理学は、従来より基礎薬理研究と臨床薬物治療との橋渡しを行い、円滑な臨床試験実施の基盤整備に力を注いできており、translational research の進展に臨床薬理学は大きな役割を果たすものと思われる。

文 献

- 1) Birmingham K. What is translational research? *Nature Medicine* 2002 ; 8 : 647.
- 2) Sartor RB. Translational research : Bridging the widening gap between basic and clinical research. *Gastroenterology* 2003 ; 124 : 1178.
- 3) Steinbrook R. Protecting research subjects — the crisis at Johns Hopkins. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 716-20.
- 4) 厚生科学研究「治験の実施における GCP の運用改善に関する研究」報告書。平成 16 年 3 月。
- 5) 臨床研究に関する倫理指針。厚生労働省医政局研究開発振興課。平成 15 年 7 月 30 日医政発第 073009 号。