

〔雑報〕 臨床研究者に求められる臨床以外の知識

関根 郁夫

(2005年10月13日受付)

現代においては、大学を卒業したらもう何かを学ぶ必要はなくなるということは希で、社会人になってからそこで要求されることを必死に勉強するというのが普通であろう。医師も例外ではなく、医学部を卒業してからが、本当の勉強の始まりである。しかし、学ぶ内容によってはできるだけ若いときに勉強しておいたほうが良いこともある。特に臨床研究者にとって、病気の診断と治療のこと以外に知らなければならない内容が、最近どんどん増えており、それらをいかに効率よく学んでいくかをそれぞれが考えていかねばならなくなった。そのような内容として、分子生物学、生物統計学、生命倫理、法律と制度等が挙げられる。

1. 分子生物学

分子生物学は基礎医学に含まれる分野の1つで、医学生時代に手ほどきを受けているが、この分野は進歩が極めて速いため、医師になって6~7年もすれば新たに勉強し直さなければならない。それでもつい先頃までは、患者を診察するのに分子生物学など知らなくても困ることはなかった。しかし、分子標的薬の台頭によって状況が一変した。ゲフィチニブは、上皮成長因子受容体 (Epidermal growth factor receptor: EGFR) チロシンキナーゼ阻害薬で、EGFR自己リン酸化部位でのATPの結合を競合的に阻害する。特にEGFR蛋白のチロシンキナーゼ活性がある部分をコードしている遺伝子に変異がある肺腺癌に対しては著明な効果を示し、腫瘍が劇的に縮小す

る[1]。この薬剤については新聞などで大きく取り上げられたことから、多くの患者がEGFRや突然変異などについての知識を持っており、医師の方もこれらについて熟知していないと、患者が満足するような説明をすることは難しい。先日、米国人研究者による癌遺伝子と発癌についての招待講演を聴いた際にいくつか質問をしたが、この分野の大家である彼が「Oncogene addiction model」[2]を全く知らなかったことには驚いた。このモデルは第3世代のトランスジェニック・マウスを使って実験的に証明することができる[3]。しかし、より興味深いことは、チロシンキナーゼ阻害薬が有効な場合には極めて速やかに大幅な腫瘍縮小効果が得られ、止めると再び極めて短時間に腫瘍が増大するというベッドサイドでの観察を、きれいに説明できることである。臨床家と基礎医学者がそれぞれお互いの領域に関心を持ち、踏み込んだ討論をすることが、現在ほど強く求められている時代はないであろう。

2. 生物統計学

生物統計学は大きな1つの学問領域であり、高校レベルを超えた数学を用いることから、臨床医がその全体像を把握することは不可能である。しかし、臨床研究を計画したり結果を評価したりするときには必要不可欠なものであり、臨床研究者は、少しでも理解を深めるよう日夜勉強に励んでいる。Primary endpointを設定し、それを適切に評価できるような必要症例数を計算すると

国立がんセンター中央病院肺内科

Ikuo Sekine: The requirements for clinical researchers go beyond a knowledge of clinical medicine.

Division of Internal Medicine & Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045.

Tel. 03-3542-2511. Fax. 03-3542-3815. E-mail: isekine@ncc.go.jp

Received October 13, 2005.

いう作業は、もう一度その臨床研究の意義を問い直し、研究の実行可能性を吟味するいい機会となる。治験は、primary endpointの設定や解析方法についての新薬臨床評価ガイドラインに沿って行われている[4]。先日、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」が改訂され、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知で示された（薬食審査発第1101001号，2005年11月1日）。臨床研究の結果を解析するには、一昔前までは記述統計学と簡単な推定統計学を少しかじっておけば十分であった。ロジスティック回帰分析やコックス・比例ハザード解析などの多変量解析が使われるようになって、ただ変数が多くなったというだけで感覚的な理解が可能であり、SPSSやStatviewなどの市販統計ソフトウェアを使って論文を書くことができた。ところが、脳の情報処理を扱うための複雑系理論とか、ゲノムなどの生命情報を解析するバイオインフォマティクスの発展は、多くの臨床家にもう基本的な概念さえ理解することが困難であるという暗澹たる気持ちを起こさせることとなった。しかし、こういった問題をすべて統計の専門家に任せておけばいいというわけではない。次のような例がある。マイクロアレイ技術は1回に2万程の遺伝子発現を調べることができるが、この技術を使って、ある癌の予後や化学療法の治療効果を、数10症例から得られた癌細胞における10~50個の遺伝子発現の組み合わせから予測するという試みが盛んに行われている。しかし、予測するのに有用として抽出された遺伝子を見ると、その遺伝子がコードしている蛋白質の機能があまりその疾患とは関係ないものばかりで、反対に従来重要とされてきた遺伝子はほとんど捕まっていなかった。また、その遺伝子のリストは各報告によってばらばらであり、再現性、信頼性のある結果が得られていない[5]。これは、解析すべき遺伝子の数に比べて訓練サンプル数（症例数）が圧倒的に少ない時に、どうやって解析するかという統計的パターン認識理論上の問題に帰着されるが、現在のところ、次元数（遺伝子数）の5倍から10倍の訓練サンプル数、すなわち10~20万症例を用意するという方法以外に、普遍性をもって安定した解を得る方法は確立していない[6]。従って、出てきた解答が正しいかどうかは、統計

学では決められず、生物学的、あるいは臨床的に検討する必要がある。

3. 生命倫理

生命にかかわるさまざまな倫理は、古くは患者の生命を預かる医師に求められた「医の倫理」が中心だった[7]。近年、脳死臓器移植や体外受精の実現、さらにクローン技術やヒトゲノム研究の展開など、科学技術の進展に伴って急速に対象が拡大し、複雑化している。人体を対象とする医学研究の倫理原則としては、1964年に世界医師会（WMA）で採択された「ヘルシンキ宣言」があり[8]、また、28条からなる「生命倫理と人権に関する世界宣言」が近く国連教育科学文化機関（ユネスコ）総会で採択される見通しである。我が国では、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年文部科学省、厚生労働省、経済産業省、平成16年全部改正、平成17年一部改正）[9]、臨床研究に関する倫理指針（平成15年厚生労働省告示第255号、平成16年厚生労働省告示第459号）[10]などが告示された。これらの指針は、個人情報保護に係る議論等を踏まえ、倫理面で必要な手続と臨床研究者が遵守すべき事項の基本的な原則を明らかにしたものである。さらに、癌を対象にしている臨床研究者は、臨床研究の相に特有な倫理的問題にも精通している必要がある。抗がん剤の第I相試験は、新薬を初めてヒトに投与する段階であり、primary endpointは、毒性を評価し、第II相試験での至適投与量を決定することである。ここでは、毒性を評価するという科学的研究目的と、治療効果を得るという第I相試験に参加する患者の目標が乖離していること、進行癌患者は、何とか病気をよくしたいという思いから、「薬をもすがら」気持ちになり、他人からの強制や誘導に従いやすくなるといった問題がある。抗がん剤の第II相試験では、新薬の単剤第II相試験で得られる奏効率は、患者の期待する奏効率よりもかなり低いこと、抗腫瘍効果の判定のためには未治療例を対象とすることが望ましいが、有効な標準的併用化学療法が存在する場合にはそれが非倫理的行為となることといった問題がある。第III相試験における問題点は、本試験はどち

らの治療法が優れているかを比べるものであるから、一方の治療法が他方よりも優れている可能性があり、劣っている治療法で治療された患者が不利益を被る場合があること、無作為に治療法が決められるため、患者の自律性が侵害される可能性があることである[11]。これらの倫理的問題は、臨床試験の計画そのものや、インフォームド・コンセントの過程に大きな影響を与える。

4. 法律と制度

臨床研究者にとってとくに重要なのは、治験に関する法律、省令、通達、通知である[12]。従来、治験は製薬会社が勝手に準備するものと考えていた医師が多かった。しかし、1996年の薬事法等の一部改正（平成8年法律第104号）と翌年の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）の発布による新しい医薬品の臨床試験の実施に関する規準（新Good Clinical Practice: GCP）の施行によって、対岸の火事とは言えなくなった。この薬事法改正は、1989年に発布された医薬品の臨床試験の実施に関する規準（厚生省薬務局長通知・薬発第874号）（旧GCP）を、新薬開発における日米欧三極間での共通基盤形成のための国際会議（International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH）で求められている水準に引き上げることを目的として行われた。その結果、治験責任医師や治験分担医師に課せられた業務と責任が大幅に増えた。さらに、2002年の薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部改正（平成14年法律第96号）と翌年の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年厚生労働省令第106号）に基づく改正GCPにより、いわゆる医師主導型治験の仕組みが設立された。これにより、医師が未承認薬あるいは既承認薬の新たな効果効能の申請を目的に臨床試験を行えるようになったが、医師主導型治験には一般の治験と同等の信頼性が必要であり、医師は上記以外にも、12の法令・通知や行政組織について熟知する必要がある[13]。

以上の事項に共通しているのは、1) それぞれが臨床医学全体に匹敵するくらい大きな学問領域を形成していること、2) 内容を理解するためには高校卒業レベルの知識では追いつかず、また臨床医学とは全く異なるセンスが求められること、3) 日進月歩で日々内容が新しくなること、4) それぞれの分野に専門家がいるが、臨床医と彼らとの交流には大きな制約、制限があること、などである。本当に統計を理解するには、20代前後までに線形代数の基礎をみっちり叩き込んでおかないと無理という指摘や[14]、40歳を超えた司法試験合格者が希であることなどから、30代40代の臨床医が必要に迫られながらその都度独学でこれらの周辺領域の内容を理解していくには、限界があると考えられる。20代前半での基本的なセンスを身につけさせる教育と、その後生涯に渡り、臨床に関連した項目については、その進歩について行けるような教育が必要であろう。

それぞれの分野の専門家とタイアップしながら研究を進めていくという姿勢も大切なことである。しかし現状では、たとえ運良く専門家が身近にいたとしても、そのような専門家ご自身の本来の研究や業務で忙しく、臨床試験に特有な慣習や問題に疎いこともあって、上手く話し合いがつかないことも多い。従って、臨床試験に興味を持ってくださる専任の専門家が必要になってくる。そのためには、そういった人材を有効に活用出来るようなしくみがなければならない。そのような試みの例として、米国におけるGeneral Clinical Research Center (GCRC) がある[15]。GCRCは、National Institutes of Health (NIH) の支援を受けて1960年から始まり、現在80の大学に設置されている。GCRCは、当初リサーチナースが配置された病棟として始められたが、現在では生物統計学者、栄養学専門家、コンピューター技術者などが常在し、臨床研究を行うのに必要なインフラ・ストラクチャーを系統的に提供している。日本に於いては、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) のデータセンター[16] や、京都大学医学部附属病院探索医療センター[17]が参考になると思われる。すなわち、大学や施設で行う臨床研究を統括するセンターを作り、そこに専任専門家を配置するという考え方である。国立がん

センターでも、そのような組織を作るべく検討中である。

文 献

- 1) Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, Tsuta K, Matsuno Y, Tateishi U, Yamamoto S, Nokihara H, Yamamoto N, Sekine I, Kunitoh H, Shibata T, Sakiyama T, Yoshida T, Tamura T. Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6829-37.
- 2) Jonkers J, Berns A. Oncogene addiction: sometimes a temporary slavery. *Cancer Cell* 2004; 6: 535-8.
- 3) Fisher GH, Wellen SL, Klimstra D, Lenczowski JM, Tichelaar JW, Lizak MJ, Whitsett JA, Koretsky A, Varmus HE. Induction and apoptotic regression of lung adenocarcinomas by regulation of a K-Ras transgene in the presence and absence of tumor suppressor genes. *Genes Dev* 2001; 15: 3249-62.
- 4) 日本公定書協会編. 新薬臨床評価ガイドライン. 東京: 薬事日報社 1991.
- 5) Michiels S, Koscielny S, Hill C. Prediction of cancer outcome with microarrays: a multiple random validation strategy. *Lancet* 2005; 365: 488-92.
- 6) 浜本義彦. 統計的パターン認識: 過去・現在・未来. 信学技報 2000; 69-76.
- 7) 日本医師会. 第Ⅷ次生命倫理懇談会. 「医療の実践と生命倫理」についての報告. Available at: <http://www.med.or.jp/nichikara/seirin15.html> 2004.
- 8) ヘルシンキ宣言. 日本医師会訳. available at: http://www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html 2004.
- 9) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針. Available at: http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/genomeshishin/05062701.htm 2004.
- 10) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針. available at: <http://www5.cao.go.jp/seikatsu/kojin/gaidoraintentou/rinshou.pdf> 2004.
- 11) 関根郁夫. 癌臨床試験における生命倫理. In 西條長宏 (eds): 癌治療の新たな試み 新編Ⅱ, 大阪: 医薬ジャーナル 2000; 313-23.
- 12) 山中康弘, 藤原康弘, 森 和彦. 抗がん剤の承認申請までの開発過程. *呼吸器科* 2005; 7: 451-9.
- 13) 藤原康弘. 医師主導型治験の今後の発展と問題点. *小児外科* 2004; 36: 855-61.
- 14) 福田治彦. 「臨床医」と「解析者」のハザマで (その3). *国立がんセンターニュース* 1994; 101: 11.
- 15) National Center for Research Resources. Available at: <http://www.ncrr.nih.gov/> 2005.
- 16) Japan Clinical Oncology Group. Available at: <http://www.jcog.jp/> 2005.
- 17) 京都大学医学部附属病院探索医療センター. Available at: <http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/%7Etrc/index.htm> 2005.