

# 原生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業） 分担研究報告書 医薬品等国際ハーモナイゼーション促進に関する研究 —有効性に関する総括—

分担研究者：開原成允（国立大蔵病院長）

研究協力者：内藤周幸（東京通信病院 参与）

辻本豪三（国立小児病院小児薬理研究部長）

福原俊一（東京大学大学院医学系研究科講師）

吉村 功（東京理科大学工学部経営工学科教授）

長澤俊彦（杏林大学医学部第一内科教授）

岡田美保子（川崎医療福祉大学医療情報学科教授）

## 要旨

医薬品国際ハーモナイゼーションの中の「有効性」に関連した問題について、6つの班に分けて研究を行った。それぞれの班は、臨床データの相互受け入れ（E5）、小児用医薬品評価のためのガイドライン（E7B）、医薬品に臨床評価に関する一般指針（E8）、統計解析ガイドライン（E9）、対照群選定のガイドライン（E10）、電子媒体による情報交換に関する基準（M2）を担当した。既に実施段階に達している相互受け入れや統計ガイドラインなどは、実施する中から多くの問題点が指摘され、その解決に本研究班は専門家グループとしてあたった。まだ実施に至らない分野でも、ガイドラインが整備されつつあり、その整備に本研究班が貢献した。

キーワード：有効性、統計、電子媒体、評価

## A 研究目的

新医薬品承認審査資料の国際的ハーモナイゼーション（ICH）に対し、日本における「医薬品の有効性」に関連した諸問題を研究することが本研究の目的である。過去のICHの活動の成果として、すでに日本において実施される段階まで到達したものもある。これらについては、その実施上の問題点を検討してそれに対する疑問を解明して問題を解決することが必要である。また、まだ実施段階に到達しないものに対しては、その原案を作成するためのさまざまな調査や実験などが必要となる場合もある。効果判定に関連するこれらの課題についても本分担研究班の中で扱った。

## B 研究方法

12名の研究協力者を依頼し、以下の6項目について研究を行った。即ち、① 臨床データの相互受け入れ

に関する研究（E5）（内藤周幸）、② 小児に使用する医薬品のための国際的臨床評価ガイドラインの作成（E7B）（辻本豪三）、③ 医薬品の臨床評価に関する一般指針（E8）（福原俊一、Peter Glickman、田邊昇、黒川清）、④ 臨床試験データの統計解析ガイドラインの検討（E9）（吉村功、佐藤俊哉）、⑤ 臨床試験における対照群選定のガイドライン（E10）（長沢俊彦、野崎稔）、⑥ 電子媒体による情報交換に関する基準（M2）（岡田美保子、小出大介）

## C 研究結果

### 1 臨床データの相互受け入れに関する研究

本研究では、ICH-E5のわが国における implementation 状況について調査を行った。

1998年2月初旬にワシントンで行われた専門家会議で、ICH-E5「外国臨床試験データの受け入れにおける

民族的要因」に関する3極間の議論は終了し、Step 4の sign-off が行われ、わが国では同年8月に局長通知によってその施行が定められた。E5の骨子は、① Complete Clinical Data Package と、② Bridging Study から成り立っているが、ブリッジング試験の必要性およびその試験のデザインなどについては、原則として規制当局と申請企業とが協議してきめることとされている。現在わが国では医薬品機構が治験相談に関与しているが、このブリッジング試験についても医薬品機構が必要な協議に預かることになった。

1998年2月から10月までの間に医薬品機構治験相談部が関与した治験相談は約100件あったが、その内約半数がブリッジング試験に関連した相談であった。それらを分析し、わが国における外国臨床試験データ受け入れの現状について考察した。

ブリッジング試験についての相談の内容は5つの型に分けられたが、その内最も多いタイプはわが国へ外国の第Ⅲ相臨床試験を外挿するためのブリッジング試験についての相談で、全体の半数以上を占めた。この場合には原則としてブリッジング試験としては第Ⅱ相後期の臨床試験、即ち用量反応試験が必要であった。いかなる場合でも、ブリッジング試験のデータとそれに対応する外国臨床試験データと比較することによって人種的・民族的差異の有無を検討し、判断するので、ブリッジング試験はそのカウンターパートとなる外国臨床試験と比較できるようなデザインで行われることが大切である。

第2のタイプは、同じく外国の第Ⅲ相試験をわが国に外挿したいという場合であったが、用量確認試験を兼ねた小規模第Ⅲ相臨床試験がブリッジング試験となることもあった。

第3のタイプはある種の抗悪性腫瘍剤のような場合で、外国の後期第Ⅱ相試験をわが国に外挿しようとするときには、国内で薬理学的試験を行って薬理学的指標と臨床効果指標の関連性を示すように指導されていた。

第4のタイプは、あまり多くはなかったが、第Ⅲ相における長期安全性試験について外国臨床試験データをわが国に外挿したいという場合であった。この場合にはわが国及び外国での第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相無

作為化対照比較試験の差異に発生した有害事象の種類及び発生率を比較し、更に外国での第Ⅲ相無作為化対照比較試験での有害事象と外国での長期安全性試験の際の有害事象とを比較して外挿の可能性を判断した。

第5のタイプは、外国で行われた特殊な患者集団に対する臨床試験成績をわが国へ外挿しようとする場合で、わが国で行われた第Ⅱないし第Ⅲ相臨床試験がブリッジング試験となるが、比較可能なデザインで行われている必要性が指摘された。

以上の成績はわが国における新医薬品開発の現状、即ち優れた新医薬品はいまだに外国で開発された薬物が多いのみならず、わが国でおこなわれている新薬開発のための臨床試験の進行が非常に遅いという事実を反映しているものと思われた。

## 2 小児に使用する医薬品のための国際的臨床評価ガイドラインの作成

1998年2月のICHワシントン会議で初めてEUがSteering Committee に小児の治験のための国際的治験ガイドラインの作成を提案し、9月の東京会議で Concept Paper が提案された。これを受けて、1999年1月にロンドンで第1回 EWG 会議が開催され、Draft 1a が作成された。本 Draft 2 を各極で持ち帰り、学会、当局、製薬業界の意見徴集の後、本年10月のワシントン会議で Step 2 のサインアップをする予定である。

このガイドライン名は、「Clinical investigation of medicinal product in pediatric population」である。内容は、まず Introduction の部分で「目的」と「一般的原則」を述べ、ついで本文の部分で、「臨床試験の開始時期」、「試験の種類」、「年齢区分」、「倫理」について述べている。

目的の中で述べられていることは、小児で使用できる医薬品が限られている現状において、本ガイドラインのゴールは、小児の臨床試験の枠組みをハーモナイズすることによって、国際的な小児の医薬品開発を促進するということである。

臨床試験のタイプは薬物の種類によって大きく三つに分けている。第一は、成人と比較して疾患が類似で同様の製剤である場合、成人における有効性データの外挿が可能としている。その場合は、小児 PK データと

同時に行われる安全性の検討のみで申請可能としている。第二は、小児と成人で疾患の過程や治療の結果が異なる場合で、成人の PK/PD と小児 PK/PD が比較できれば、第Ⅲ相の検証的試験は不要と考えている。第三に、成人と小児で疾患が異なるか小児特有の場合は、当然有効性の証明が必要になる。

### 3 医薬品の臨床評価に関する一般指針

この班は、GCP の改定がわが国の臨床試験に与える影響に関する研究を行った。近年わが国で行われた GCP 改定がわが国の臨床試験に与えている影響や問題点に関して、現状調査を行うこと、次に、これらの問題点に対する解決策について調査を行うこと。更に、上記 2 点に関する医師と企業間、異なる医療施設間、企業間の意見相違を比較検討した。

その結果、GCP 改定後、医師・企業ともに大きな影響を受けたと回答した。GCP 改定の問題点として、医師側が書面にするインフォームド・コンセントの義務づけを最も困難な問題と指摘しているのに対して、企業側はデータモニタリングを大きな問題点としてとらえていた。GCP 改定後の財政上の問題については、企業側の方が大きな問題があるととらえていた。

次に GCP を定着させるための対策に関しては、医師と企業の間で微妙な差がみられた。しかし、今後起こり得ると見られる治験の空洞化については、医師・企業ともにこれを避けるべきであるとの意見が大勢を占めた。

### 4 臨床試験データの統計解析ガイドラインの検討

ICH-E9 で検討していた Statistical Principles for Clinical Trials は、1998年2月に Step 4 に達し、以後は国内措置を図ることになっていた。即ち、日本語でのガイドライン「臨床試験のための統計的原則」を完成し、関連する補足説明書 (Q & A) を作成し、経過措置を定め、通知を出すことが必要であった。これらの作業は厚生省医薬品食品衛生研究所医薬品審査センターで行われたが、その過程で出された疑問を解決するのが本研究の主題であった。

本研究で提出した回答は、施設あたりの被験者数を大きくして施設数を少なくすることが施設間差の吟味

に有効であること、最初に交互作用を入れないモデルで試験治療の主効果を検定することが合理的であること、非劣性試験の有意水準を2.5%にするのが日本の臨床試験データを海外で通用するようにするのに必要であること、等であった。これらは1998年11月30日に出された通知の Q & A に取り入れられている。

### 5 臨床試験における対照群選定のガイドライン

本研究では、比較・検証試験における対照群選定の三極ハーモナイゼーション (ICH-E10) に関するガイドライン作成を目的に過去6回開催された専門家ワーキンググループの議論を総括し、本ガイドラインの骨子を紹介する。

このガイドラインは、「1 総論」がまずあり、その中で、「一般的枠組みとガイドラインの目的」、「対照群の目的と種類」、「非劣性/同等性を証明するための薬剤効果に対する感度と分析感度」を示す。ついで「2 各種の対照の詳細な説明」を行い、「3 対照群の選定」を述べ、付録として「強化試験」について述べている。

この中で述べられた主な事項は下記のようなものである。

○有効性検証における統計学的堅牢性を確保する条件が提示され、「薬物効果に対する感度 Sensitivity-to-Drug-Effect」及び「分析感度 Assay Sensitivity」が定義された。

○非劣性試験での上記条件の確保には種々の制約があることが指摘され、その欠点を補完するために3群比較試験の採用があらためて推奨された。

○通常用量実薬対照非劣性試験は、当該領域において効果が確立された既存薬・治療法と被験薬との相対的な有効性・安全性検証において有効であることが明記された。

○「対照群の選定は治験の目的『何を知りたいか』に依存する」というポリシーに基づいて、選定の道筋が図表化された。

### 6 電子媒体による情報交換に関する基準

本研究班では、医薬品規制情報の電子的交換の標準化の実施に向けての課題と新しい局面について研究した。

ICH-M2 EWG は、医薬品規制情報の伝送に関する電子的標準 (Electronic Standard for the Transfer of Regulatory Information) をトピックとして活動を行っている。これまでの中心課題の一つに E2B ガイドラインに基づいた症例安全性報告の電子的伝送がある。M2 では交換書式として SGML を採用し、ICSRDTD (Individual Case Safety Report Document Type Definition) Version 1.0 を開発した。1998年度は、DTD Version 1.0 の改定を図り、日米欧の各極における実装に耐える ICSR DTD Version 2.0 を開発した。更に安全性報告の受領通知を開発すると共に、ユーザの便宜のため、安全性報告技術関係資料をすべて集めて解説を加えた症例安全性報告技術仕様書 (ICSR Specification Document) を完成し、電子的伝送のための標準を整備した。更に、今年度はもうひとつのテーマとして、CTD (Common Technical Document) に対する電子的支援を取り上げ、その第一段階として electronic DTD に必要とされる技術的仕様要件に関する調査検討に着手した。Electronic CTD に対する支援は、M2 の今後の活動の中心として計画されている。

#### D 考察

ICH の活動も、本研究班の研究に見るように既に実施段階に入ったものがある。こうしたガイドラインに対しては、その実施が徒に実施の現場で混乱を起こさないようにモニターをしたり、疑問点があった時にそれに答えるための専門家組織を用意しておく必要がある。本研究班は効果判定の部分について、その役割を担うことも、本研究班の目的であった。約1年の研究を振り返ってみる時に、上記の役割はよく果たされたと考えられる。特に、外国臨床試験データの受け入れ

の問題や、統計的ガイドラインについては、実務上は多くの疑問が発生することが、分担研究者によって明らかにされ、またそれに対する解決策も提示されたのは興味深い。これらの問題は、日本で発達したために、国際的な観点から見ると、確かに問題もあったから、これを機会にハーモナイゼーションが進むことは非常に望ましいことである。

一方で、まだ実施段階に達していないものも、また、これから文書作成がはじまるものもある。これらに対しては、他の極からの要望にこたえたり、ガイドライン作成のための資料を整備したり、ある種の実験に参加したりすることが本研究班の任務である。この対応も、本研究班の研究協力者によって効率よく進捗しつつある。

#### E 結論

新医薬品の効果判定の方法論については、これまで多くの問題点が指摘され、国際的な舞台では受け入れられないといわれていた。今回、ICH をひとつの契機として、この問題が次第に脚光を浴びるようになってきた。1998年度においては、外国臨床試験データの受け入れの問題と統計ガイドライン、対照群の選定法については、既に実施段階に達しており、その実施上での問題点の解決が図られた。

小児薬用量については、ガイドラインがほぼ完成し、その各極における承認が必要となっている。

電子媒体による伝送については、SGML による方法が提案され、DTD についても開発されており、これを各極が承認するための最後の段階にある。

# ICH-E5の我が国における implementation 状況について

内藤周幸（東京通信病院参与）

## 要旨

平成10年2月初旬にワシントンで行われた専門家会議で、ICH-E5「外国臨床試験データの受け入れにおける民族的要因」に関する3極間の議論は終了し Step 4 の sign-off が行われ、我が国では同年8月に局長通知によってその施行が定められた。E-5の骨子は①Complete Clinical Data Package と②Bridging Study から成り立っているが、ブリッジング試験の必要性及びその試験のデザイン等については、原則として規制当局と申請企業とが協議して決めることとされている。現在我が国では医薬品機構が治験相談に関与しているが、このブリッジング試験についても医薬品機構が必要な協議に与る事になった。平成10年2月から平成10年10月までの間に医薬品機構治験相談部が関与した治験相談は約100件あったが、その内約半数がブリッジング試験に関連した相談であった。それらを分析し、我が国における外国臨床試験データ受け入れの現状について考察した。ブリッジング試験についての相談の内容は5つの型に分けられたが、その内最も多いタイプは我が国へ外国の第Ⅲ相臨床試験を外挿するためのブリッジング試験についての相談であった。この成績は我が国における新医薬品開発の現状、即ち優れた新医薬品はいまだに外国で開発された薬物が多いのみならず、我が国で行われている新薬開発のための臨床試験の進行が非常に遅いという事実を反映しているものと思われた。

## A. 研究目的

ICH-E5「外国臨床試験データの受け入れにおける民族的要因」についての専門家による討議が平成10年2月のワシントンにおける会議で Step 4 に達し、作成した document（文書）が ICH 運営委員会で承認され、我が国においても平成10年8月の局長通達によってその施行が決められた。そこで、我が国における ICH-E5 の implementation の実態を調査することを目的として、以下の研究を行った。

## B. 研究方法

平成10年2月から同年10月末までの間に、医薬品機構治験相談部に相談のあった開発中の薬物について、ブリッジング試験に関連した相談の内容を分析し、分類した。

## C. 研究結果

我が国における新薬の承認機構は現在可成り複雑で、

厚生省医薬安全局、医薬品医療機器審査センター、医薬品機構、調査会、特別部会、常任部会の全てが関与している。しかし、ブリッジング試験についての相談・協議は医薬品機構の治験指導部が担当することになっている。

平成10年2月にワシントンで E-5 について最終的な合意に達した後から平成10年10月まで、治験相談部には約100件の臨床試験の相談があったが、その内約半数がブリッジング試験に関連する相談であった。平成10年8月に厚生省から外国臨床試験データの受け入れに関する正式な通達が出る以前からこの件に関する相談があり、治験指導部では前向きに対応していた。

医薬品機構の治験指導部で今までに相談を受けたブリッジング試験は次の5つのタイプに分類出来ると思われる。即ち、一つは外国の第Ⅲ相臨床試験を我が国に外挿即ちブリッジしたいという場合で、これはブリッジング試験の相談の内では最も多く、半数以上がこのタイプであった。この場合には原則としてブリッジ

ング試験としては第Ⅱ相後期の臨床試験即ち用量反応試験が必要であった。如何なる場合でも、ブリッジング試験のデータをそれに対応する外国臨床試験データと比較する事によって人種的・民族的差異の有無を検討し、判断するので、ブリッジング試験はそのカウンターパートとなる外国臨床試験と比較できるようなデザインで行われることが大切である。第2のタイプは、同じく外国の第Ⅲ相臨床試験を我が国に外挿したいという場合であったが、用量確認試験を兼ねた小規模第Ⅲ相臨床試験がブリッジング試験となることもあった。第3のタイプはある種の抗悪性腫瘍剤のような場合で、外国の後期第Ⅱ相試験を我が国に外挿しようとする時には、国内で薬力学的試験を行って、薬理学的指標と臨床効果指標の関連性を示すように指導されていた。第4のタイプは、余り多くはなかったが、第Ⅲ相における長期安全性試験について外国臨床試験データを我が国に外挿したいという場合であった。この場合には、我が国及び外国での第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相無作為化対照比較試験の際に発生した有害事象の種類及び発生率を比較し、更に外国での第Ⅲ相無作為化対照比較試験での有害事象と外国での長期安全性試験の際の有害事象とを比較して外挿の可能性を判断した。従って、この場合には我が国で行われた第Ⅱ及びⅢ相臨床試験がブリッジング試験となったことになるが、また場合によっては有効性に対する第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験をブリッジング試験として行い、それに、小規模の長期安全性試験をオープンラベル試験として行うことも出来るとされた。第5のタイプは、外国で行われた特殊な患者集団に対する臨床試験成績を我が国へ外挿しようとする場合で、我が国で行われた第Ⅱないし第Ⅲ相臨床試験がブリッジング試験となるが、比較可能なデザインで行われている必要性が指摘された。

#### D. 考察

以上が我が国におけるブリッジング試験についての相談の現況である。ヨーロッパにおける情勢は不明であるが、平成10年10月はじめの情報ではFDAではまだ一件もブリッジング試験に関する相談は受けていないとのことであった。我が国においてブリッジング試験に関する相談が非常に多いということは、一方では、

最近我が国では臨床試験が非常に言い難くなったという事実を反映しているものと思われるが、他面では、我が国では相変わらず有用な新薬の開発は海外に依存しているという現実を示しているのかも知れない。

ICHの専門家委員会では原則としてクリニカルデータパッケージが完全であると規制当局が認めた後に、ブリッジング試験の必要性とその内容を定めるというパターンを思い描いて議論しており、完全なクリニカルデータパッケージと判定される前のブリッジング試験についての相談は寧ろ例外的な取り扱いとされていたが、この我が国の現状は、出来るだけ海外の臨床試験データをお互いに利用して、無駄な単なる繰り返しを避けて、限られた医療資源を節約し、良い薬は出来るだけ速やかにそれを必要とする患者が利用できるようにしようとするICHの目的には叶っていると思われる。しかし、現在までに医薬品機構の治験指導部でブリッジング試験について相談を受けた医薬品の大部分は既に我が国で開発のための治験を開始しており、最近の我が国における臨床試験の事情の為に殆ど進捗していない故に、この際外国臨床試験成績を利用してその欠損部分を埋め、開発を促進しようとしている為のもののようにも思われたので、現段階における我が国の特殊事情によるものかも知れない。

専門家委員会では、外国臨床試験成績の受け入れについてのハーモナイゼーションの為に色々な考え方を検討してきたが、その内の一つにEUの専門委員から提案されたトリアージコンセプトがあった。この考え方に基づいて沢山のアルゴリズムが提案されたが結局合意が得られなかった。しかし、その後FDAから提案されたブリッジングスタディーコンセプトと、トリアージコンセプトによるアルゴリズムを組み合わせた考え方で専門家委員会ではほぼ合意が得られたが、この考え方は主として行政的な観点から規制当局の賛同が得られず、最終的には、行政的な考え方も入ったコンプライト・クリニカルデータ・パッケージとブリッジングスタディーの2本柱の上にドキュメントは構築された。しかし、我が国の現状は、寧ろトリアージコンセプトとブリッジングスタディーコンセプトの組み合わせに更にクリニカルデータ・パッケージにおける行政的な考え方を取り入れた考え方で対応しており、よ

り現実的なように思われ、今後各国・各地域における外国臨床試験データの受け入れに際しての一つの規範になるのではないかと考えられる。

#### E. 結論

外国臨床試験データの受け入れの問題に関連して、ICH-E5のdocumentの我が国におけるimplementationの状況を調査した。外国臨床試験データ受け入れに際して多くの場合必要となるブリッジング試験について

の相談は我が国では医薬品機構の治験相談部が担当しているが、ICH-E5のharmonized documentが完成した平成10年2月から同年10月までの約8カ月間の治験相談の約半数がブリッジング試験についての相談であった。この事実はICH-E5のdocumentの我が国におけるimplementationが非常に進んでいることを示しているが、同時に新薬開発における我が国の特殊事情も示唆しているものとも思われた。

# 小児の治験のための国際的治験ガイドラインの作成

辻本豪三（国立小児病院・小児医療研究センター・小児薬理学研究部）

## 要旨

1998年2月のICH ワシントン会議で初めて EU が Steering Committee に小児の治験のための国際的治験ガイドラインの作成を提案し、1998年9月の東京会議で Concept Paper が提案された。これを受けて1999年1月にロンドンで第一回 EWG 会議が開催され、Draft 1 a が作成された。更に、1999年3月 Brussels 会議で非常に集中した検討を行い、Draft 2 が作成された。本 Draft 2 を各極で持ち帰り、学会、当局、製薬協の意見聴取の後、本年10月のワシントン会議で Step 2 のサインアップをする予定である。急速に固まりつつあるこの分野のガイドラインについて報告する。

キーワード：小児臨床治験、国際的治験ガイドライン、倫理的配慮、年齢区分

## A. 研究目的

本トピックが ICH で取り上げられた背景は、小児の疾患が特殊なものを除いては成人と同じものが多く、成人と同様の薬剤が使用されることが多いにもかかわらず、使用される薬剤の安全性や有効性が検討されない、もしくはそういった情報の無いまま使用されたり、また有効であることが予想されても使用されなかったりしているという状況が、日本においても適応外使用が問題になっているが、他の2極も同様の状況であった。世界的に小児における臨床試験の実施が困難であることは同様の状況で、小児における適用を持たない薬剤が多いため、特に小児科学会と規制当局から要望が出された。1998年2月のICH ワシントン会議で初めて EU が Steering Committee に小児の治験のための国際的治験ガイドラインの作成を提案し、1998年9月の東京会議で Concept Paper が提案された。これを受けて1999年1月にロンドンで第一回 EWG 会議が開催され、Draft 1 a が作成された。更に、1999年3月 Brussels 会議で非常に集中した検討を行い、各局の状況を加味した Draft 2 の作成が目的とされた。

## B. 研究方法

ラポーターは PhRMA の Spielberg 氏で、その他、日本側は医薬品機構、厚生省、日本製薬協が、EU は Medi-

cines Control Agency、EFPIA が、その他カナダ当局、世界大衆薬協会等のオブザーバーが参加し討議を重ね、ドラフト2が作成された（添付資料）。

## C. 研究結果

ガイドライン名は Clinical investigation of medicinal product in pediatric population である。その内容について少し詳しく解説する。内容は Introduction の部分が目的と一般の原則に、ガイドライン本文が臨床試験の開始時期、試験の種類、年齢区分、倫理の各項に分かれている。目的としては、小児で使用できる医薬品が限られている現状において、本ガイドラインのゴールは小児の臨床試験の枠組みを調和することによって、国際的な小児の医薬品開発を促進するものである、というものである。背景には本ガイドラインは他の ICH ガイドライン、E6のGCPはもとより、M3の非臨床試験のタイミング等と関連したものであることを述べている。Scope of the Guideline では本ガイドラインは倫理的な問題を含めて、小児の臨床試験を促進することを目的に作成されたもので、小児臨床試験の開始のタイミング、PK/PDを含めた試験の種類を述べているが、個々のさらに詳細については、各極の当局や学会がさらなるガイドラインを作成するべきであるとしている。これはFDAのように、すべての医薬品について成人の申



請の時に小児の試験を求める国と、日本、EU の対応がかなり異なることからこのような文面が入った。General Principles は小児の安全で効果のある薬物治療には各年齢に対して適正な使用の為の情報が必要で、そのためには小児製剤の開発も必要である。臨床試験で正確なデータを得ることと、倫理的問題はバランスを持つことが大切で、その責任は、スポンサーと当局と学会が三位一体となって、科学的に安全性・有効性をタイムリーに評価する必要があることを述べている。

2.1 Issues when initiating a pediatric medicinal product development program では一般的に小児の臨床試験はいつはじめるかを述べている。成人と比較した具体的なタイミングは次の2.2で述べている。小児の臨床試験は、成人の適用承認後速やかに開始することが望ましいが、これは地域の保健行政や薬物の要求度によって異なるものと考えられる。考慮すべきファクターは流行の度合、疾患の重症度、他の治療の有無、非臨床を含めた安全性、小児製剤の適切性である。早い段階から当局と臨床試験について相談することが有益である点。また、小児製剤は経口薬だけでなく、注射薬でも新生児では濃度の異なる製剤を考慮する必要があり、多くの時間がかかるだけに事前の検討が必要と考えられる。

小児臨床試験の開始の時期は、疾患や薬物の安全性を考慮して柔軟に対応すべきである。具体的な薬物のタイプごとの開始時期に関しては、実施出来る最速の時期と考え、以下のように分けて考えている。

Medicinal products for diseases affecting pediatric patients mainly or exclusively：これは新生児のサーファクタントのような薬剤を想定した分類で、成人の使用がない薬剤である。基本的には小児の投与が最初になるわけで、特に代謝や遺伝病の場合はそう考えられる。しかしワクチン等で成人での安全性を検討出来るものがあれば、そうすることが望ましいと述べている。

Medicinal products intended to treat serious or life-threatening diseases occurring in adults and pediatric patients for which there is currently no or limited therapeutic options：重症疾患でしかも代替え薬剤がないもしくは限られている場合は、成人において初期の安全性・有効性が類推された時点で開始することができる。

重症疾患でも治療薬がある場合やその他の疾患の場

合は治療法、薬物の有効性・安全性、抗感染症薬では耐性菌の問題等、によって臨床試験開始の時期がさまざまになる。すなわち成人での治験において、安全性や有効性がある程度わかった段階から、市販後の調査後など化合物によって判断する必要がある。

開始時期については以上の3分類がなされている。大まか過ぎるとの批判もあると考えられるが、化合物によっては無数の選択肢があるため、ガイドラインで記述するには困難と判断している。

次に、臨床試験のタイプを、大きく薬物の種類によって3つに分けている。まず第一は、成人と比較して疾患が類似で、同様の製剤である場合、成人における、有効性データの外挿が可能です。その場合は、小児のPK データと同時にされる安全性の検討のみで申請可能と考えている。次に、小児と成人で疾患の過程や治療の結果が異なる場合、成人のPK/PD と小児のPK/PD が比較できれば、第 相での検証的試験は不要と考えている。成人と小児で疾患が異なる、もしくは小児特有の場合、これは当然有効性の証明が必要になる。

薬物動態試験は、小児のPK パラメータを理解するだけでなく、小児製剤の検討にも必要である。成人と大きく異なることは、健康成人ではなく、患者に投与されることで、大きなバラツキを生む原因にもなるが、より臨床に即したデータが得られるメリットにもなっている。PK 試験において小児患者の数は最小限にとどめるべきで、薬剤の使用量についても、有効と考えられる量を絞って検討すべきであると、記されている。成人においてPK が線形であれば、小児については適切と考えられる1容量で十分である。吸収・排泄が線形でない場合は、小児において固定容量での検討が必要になる。これらの小児の検討はいずれの場合も、成人のPK パラメータが、腎臓などのクリアランスを理解したうえで、小児の検討を容易にする。小児のPK study で特に注意すべきは、採取できる血液の量が限られていることである。これに対処する方法は少量のサンプルですむ、感度の良い Mass スペクトル等の機器、処理装置を使用することや、通常の検査にあわせて採取する、Population Pharmacokinetic の手法を用いる等が考えられている。

有効性については、後で述べる小児の区分けのうち、

大きな患児から行うことになるが、疾患と治療が同様であれば、この区分けも大きな患児から小さな患児への外挿が可能である。この場合も安全性を含めた PK データがあれば申請に十分と考えている。有効性の外挿が困難な場合は、それを証明する試験を実施しなければならない。この時の対照薬については E10 で検討されていますが、小児ではやはり active control が中心になると考えられ、ただし倫理的に許される場合、これは現在治療薬が無い場合とかであれば、プラセボの実施が可能になってくると考えられる。この場合でも add on 試験とかの工夫が可能である。

小児の場合安全性の検討が中心となる薬剤が多くなると思われるが、小児患児も成長の過程で、薬剤によって副作用の異なる場合も考えられ、成人以上に慎重な検討が必要になって来る。ホルモン、growth factor や非臨床で成長に影響のあることが懸念される薬剤、中枢に作用するとか、慢性投与の薬剤は特に、短期だけでなく長期投与での慎重な検討が必要である。長期投与では骨格、中枢、性成熟、免疫系の成熟発達に対する配慮が必要である。市販後調査が今後ますます重要になる、というのは共通の認識であるが、小児においては特に重要で、治験段階だけで見いだせなかった正確な安全性の検討を実施することが重要である。

基本的に薬剤代謝の変化や薬剤によっては end point が異なってくるところから、年齢を区分した考えが必要である。ただ多岐にわたる、小児の薬剤について年齢区分を決めることは困難で、また柔軟な対応が必要である。現在、

早産児

新生児

乳児

小児

思春期

と区分されている。思春期は日本でいままで無かった区分であるが、欧米では従来からある区分である。但し、年齢区分の上限は各国の成人の定義が異なるため地域によるとしている。これらの区分は薬剤の種類によってプロトコールによって科学的な妥当なものが必要になる。

最後に、弱者である小児には、特に倫理的な配慮が

必要であることが強調されている。基本的には小児の治験参加は患児に何らかの benefit があるような観点にたって設計すべきと考えている。IRB に関しては E6 に詳述されていますが、小児では特に IRB メンバーかコンサルタントに小児臨床の専門家に実施計画書の妥当性について検討していただくことが望ましいと考えられる。治験募集ですが、小児に対して高圧的にならない様に注意が必要で、また来院等に必要な経費をスポンサーが支払うのは当然であるが、過度の提供は却って不適切と考えられる。同意は両親もしくは保護者に GCP で定められた方法で取得するのは当然ですが、治験の種類や地域差があることから、患児本人からも同意の取得が必要である。また同意説明に小児の中の弱者に配慮すべきで、特別な場合を除けば、障害者や施設の小児の参加は制限すべきである。

治験のリスクを最小限にするためには治験の開始前に、非臨床や成人の安全性の検討を通じて薬剤の評価ができる、小児臨床試験に精通した治験責任医師に依頼をすべきであること。また予期しない副作用等が発生した場合、直ちに治験を終了されるシステムも必要になる。またリスクだけでなく、小児の場合は苦痛や恐怖心を最小限にする配慮も必要である。このためには単純に成人の実施計画書の焼き直しをするのではなく、病院の環境や食事に配慮したり、頻回の採血ではカテーテルを考慮することも必要になる。いずれにしろ、小児の権利を最優先に治験の実施をすべきであると明記されている。

#### D. 考察

このガイドラインは現在関係各位に公表されつつあり、その文書に対する意見を徴集し、更に検討して今年11月のワシントン会議でステップ2にサインアップする予定である。その目的のため、報告者はホームページ (<http://pharmac.nch.go.jp/child.html>) を開設し、広く情報公開と意見聴取を行っている。

#### E. 結論

1998年2月のワシントン会議で初めて EU が Steering Committee に提案し、9月の東京会議で Concept Paper が提案された。これを受けて本年、1月にロンドンで

EWG 会議がもたれ、ドラフト 1 a が作成され、本 Brussels 会議で 4 日間に渡り、非常に集中した検討を行い、ドラフト 2 を作成した。本ドラフトを各局で持ち帰り、

学会、当局、製薬協の意見聴取の後、本年10月のワシントン会議で Step 2 の sign-up をする予定で Steering Committee の了承を得ている段階である。

# GCP の改定が我国の臨床試験に与える影響に関する研究

福原俊一（東京大学大学院医学系研究科講師）

Peter Glickman（ハーバード医科大学）

田邊 昇（医療法人今心会）

上田慶二（東京都多摩老人医療センター院長）

黒川 清（東海大学医学部医学部長）

## 要旨

近年我国で行われた GCP 改定が我国の臨床試験に与えている影響や問題点に関して、現状調査を行い、次に、これらの問題点に対する解決策についての意識調査を行うことを目的とした。さらに上記2点に関する医師と企業間、異なる医療施設間、企業間、の意見の相違を比較検討した。その結果、GCP 改定後、医師・企業ともに大きな影響を受けたと回答した。GCP 改定の問題点として、医師側が書面にするインフォームド・コンセントの義務づけを最も困難な問題と指摘しているのに対して、企業側はデータモニタリングを大きな問題点としてとらえていた。GCP 改定後の財政上の問題については、企業側の方が大きな問題があるととらえていた。次に GCP を定着させるための対策に関しては、医師と企業の間で微妙な差が見られた。しかし、今後起こりうると思われる治験の空洞化については、医師・企業ともにこれを避けるべきであるとの意見が大勢を占めた。

キーワード：新 GCP、日本、製薬企業、治験担当医師

## A. 研究目的

GCP 改定が我国の臨床試験に与えている影響や問題点に関して、現状調査を行うこと、次に、これらの問題点に対する解決策について、調査を行うこと。さらに上記2点に関する医師と企業間、異なる医療施設間、企業間、の意見の相違を比較検討した。

## B. 研究方法

### ・デザイン：

断片的な調査研究を行った。前年度の質的研究の結果に基づいて作成された無記名自己記入式の質問調査票を用いて、郵送法で調査を行った。調査期間は1997年12月～1998年1月。

### ・対象：

この調査は、上田らが3年間に渡って行った研究で調査<sup>1)-3)</sup>した医療機関・企業と同一の対象に行った。

(表1) 製薬企業に関しては、日本製薬工業会に加盟している99社を対象とした。その内訳は、多国籍企業が24%、外国に市場を有する国内企業が8%、その他が68%であった。各々の製薬企業には各3部の調査票を配り、開発ーモニタリング部門、開発ー管理部門、監査・薬事部門の3部門の担当者に回答してもらうようにした。医療機関に関しては、全国の主要医療機関634施設を対象に実施した。治験担当医師、治験責任医師を引き受ける事が多い各1名ずつ及び IRB 委員長に回答してもらうようにした。

### ・調査項目：

回答者、所属施設、企業などの属性、GCP 改定後の全体的影響、主な問題点としてインフォームド・コンセント (IC)、データの直接閲覧、IRB、財政面、広告など、問題の対策に関する意見として CRC などのインフラ整備、患者・医師への奨励措置、研修などについ

て調査を行った。

### C. 研究結果

#### ・属性：

まず、医療機関の内訳は図1のとおり。医療機関の規模については今回は直接たずねなかったが、上田らの発表したデータでは、300床以下が約2割、300-500床が約3割、700床以上が約2割であった。企業の規模を平成8年度の研究開発費の総額で分類すると、100億以下の企業が多くをしめていた。

#### ・GCPの全体的な影響：

全体的に見て、GCP改定後の治験への影響を尋ねたところ、医師よりも企業が大いに影響を受けたと回答している。(図2)

治験への影響を治験数が減ったかどうかで聞いてみると、50%以上減ったという施設および企業が半数をしめており、さらに50%以上減ったのは医療機関に多かったようである。(図3)これは企業が新GCPを遵守しながら臨床試験を迅速に実施できる医療機関に集中して依頼するようになったため、これまで臨床試験を請け負っていた一部の医療機関に臨床試験が依頼しなくなったことを反映しているのかもしれない。

図4は図3の結果とも関連するが、治験の数が減った理由で50%の医療機関で、治験の依頼がないと答えており、さきほどの推測を裏付けていると思われる。また、ここで示す会計システムとは、この調査時点では国公立病院などが治験を引き受けて費用を受け入れる会計システムがないということを示している。医師側が治験の数が減った最大の理由のひとつとしてあげているのが、書面によるインフォームド・コンセントなど、より煩雑になった手順にさく時間がないということが大きいようだ。

#### ・GCP改定の問題点：

図5にあるように、これは医師と企業の間で意見が分かれ、医師は文書によるインフォームド・コンセントの義務付け、企業はデータの直接閲覧に多く回答している。ルールが変わったことを知っていても、文書でインフォームド・コンセントをとるのが困難である

と医師の80%が考えている。文書によるインフォームドコンセントが困難である理由として、医師の研修が不十分である、医師が患者にいろいろと説明するのに慣れていないなど企業からは批判的な意見がかなりある。(図6)医師側からは、殆どが時間的な問題があげられている。もうひとつの重要な側面は、これは医師側も企業側も同じような率で認めているが、日本人の医療における意志決定のプロセスあるいはモデルが、欧米のそれとは、かなり異なっていること、個人ベースではなくグループオリエンテッドな決断をとることで、その例として本人が臨床試験参加することに合意しても、そのインフォームド・コンセントを家にもって帰ると家族の意見に影響されて断る事が数字的にも現れている。

また、新GCPの詳細を知らない医者が数多くおり、研修の必要性があるとの批判的な意見が、企業側から出ている。(図7)

GCP改定後生じた財政上の問題について、これは企業側の方が大きな問題があるのとらえている。(図8)それではGCPに対応するために財政支出をどれ位増やす覚悟があるかということについては、企業の規模別に分けてみると約2倍程度と考えている企業が、特に規模の大きい企業に多く見られた。しかし、企業の規模に関わらず、約半数の企業が、わからないという回答をしている。

#### ・今後新GCPをさらに定着させるための対策：

医師・企業ともに一致したのは、CRCを始めとするインフラの整備である。また、医師が新GCPを遵守し、臨床試験を行うことに対するなんらかの奨励措置をとらなければいけないということも認識していた。(図9)

企業と医師とで回答に乖離が見られたのは、治験の専門外来をつくることやモニタリングの評価に関してである。これは実際に行うことになると簡単ではないことを、医師側が肌で感じていることを反映しているのかもしれない。例えば患者のリクルートひとつとっても病院のイメージがどうかを気にしているのかもしれない。また、企業側は治験医師の適任性の評価を重視して70%ぐらいの回答をしていて、今後、治験に参加する医療機関の淘汰はさげられない方向であること

を示唆している。

図10に、医師に対する奨励措置に特に焦点をあてたいくつかの質問への回答結果を示した。この問題は新GCPに直接かかわる事項ではなく、また全てが厚生省の管轄下あるいは責任ではないが、新GCPを遵守しつつ臨床試験を我国で実施可能にするには、医師への負担度が律速段階であることは誰もが異論がないところである。これに対する措置を検討することは極めて重要であると考え、質問項目の中にいれた。結果は、新たな奨励措置は必要ないと考えているところは、企業においても殆どなかった。

新GCPのもとで、我国で臨床試験を進めていく上で、最も大きな鍵の一つとなると考えられるのは、インフラの整備、特にCRCである。これに関するいくつかの質問のひとつの結果を図11に示す。CRCをすぐ雇用しようと計画しているのが半数にも満たない医療機関のグループがある。特に国公立系の病院では、否定的な意見が目立つ。ただし、この質問は院長あるいは事務長にあてたものではないので、現在厚生省が行っているアンケートの結果に期待したいところである。同じ事を、CRCの雇用形態はどのようなものがよいかということ、企業の方に尋ねたところ、担当の違いや企業の規模によって微妙な温度差が見られた。大きな企業では、臨床試験が進むなら、自分のところで雇っても良いと考えているところもあるようだ。(図12)

#### ・臨床試験の国内空洞化について：

新GCPを始めとした種々の規定の改定のもとで、さまざまな問題点が回答者から寄せられたわけだが、このような困難にあっても、我国は臨床試験を国内で推進する必要があるかどうか、下手をすると空洞化という現象が起これかねないのだが、この空洞化についてどう思うかを尋ねたところ、医師も企業も殆どが望ましくないという回答をしている。これに関する理由も尋ねているが、最も多かったのは、我国の科学技術の開発が遅れる、また国際的な倫理問題にもつながる(臨床試験ただ乗り論)などの回答が多かった。

#### D. 考察

新GCPは先に述べたように、国際的な医薬品認可の

共通化を前提とするものであった。しかし、約20年にわたる経験を有する米国や約10年かけて導入の準備をしてきたEU諸国に比べ、我国では医療慣行にそぐわない面も多く、治験実施上の問題が医療現場で生じており、今回の調査でもそれが明確になった。

今回のGCP改定には、形式的側面と実質的側面がある。形式的側面は、従来のGCPが薬事法施行規則という厚生省令に準拠して行われていたものが、薬事法の一部改正により法制化されたことである。実質的側面の主要な変化は、「文書によるインフォームド・コンセント取得の義務化」、「治験総括医師制度の廃止」、「治験依頼者の責任強化」、「IRB機能の充実」、「治験責任医師、分担医師の要件の明確化」、「CRO活用の明確化」等である。<sup>4)</sup>

本調査では後者の実質的側面の影響がみられ、治験実施上で多くの問題を生じていることが明確になった。特に治験総括医師制度の廃止によりこれまでの治験総括医師の責務が治験依頼者、治験責任医師に振り分けられ、その責任の強化及び事務処理の繁雑さが顕著に見られるようになった。<sup>5)</sup>しかし、治験依頼者である製薬企業にとって治験はビジネスであり、治験を速やかに終了し、新薬を上市するためには新GCP対応への努力は当然のことであろう。実際、本調査においても治験医師に比べ新GCPの理解度は高く、新GCP下における治験実施体制が整いつつあることが伺えた。

むしろ治験実施上での問題点の多くは、製薬企業の対応だけでは解決できない部分、即ち医療機関側の対応の遅れ及び行政側のサポート不足にあると思われる。本調査の「治験実施の困難化の原因はどこにあるか」の設問で「医療機関および医師」、「厚生省等の政府機関」にあるとした回答が多く、製薬企業自身にあるとの回答は僅かであり、治験医師及びIRB委員を対象とした調査においても同様の結果が得られている。この点に関しては、国家を挙げての支援の下に臨床試験の実施体制を作り上げてきた欧米との違いが見られた。

実際に、今回のGCPの改定が製薬企業が販売する医薬品についての規制であり、煩雑な手続きとシステム事項に関するものであることから、製薬企業への新GCPの研修率は高く、治験医師を対象とした調査結果の低い研修率と比べると新GCPへの対応の差が歴然として

いる。

### E. 結論

新 GCP の施行以来、臨床現場において大きな問題が生じていることが今回の調査で明らかになった。特に今後起こり得るとされる治験の空洞化については、医療機関、製薬企業とも我国の科学技術の発展に大きな悪影響を与え、又、治験実施国が新薬開発の膨大な基礎データを自国内に有することになれば、医薬品国際市場において著しい優位に立つことは明らかであり、行政、医療機関及び製薬企業が一体となり早急に対処し、治験が迅速に且つ適確に実施出来るようにしていく必要があるとの意見が大勢であることが確認された。最後に、今回の結果は、この調査が実施された時点での瞬間風速的な状況を反映しており、その後状況が刻々と変化しているのは、言うまでもない。その意味で、現在、厚生省が同様な現状調査と意識調査を再度実施していることは、意義があるとする。

### F. 参考文献

1. 上田慶二：治験における GCP の現状と問題点(その1) -医療機関に対する GCP アンケート調査の結果をふまえて-：臨床評価、23：137-178、1995
2. 上田慶二：治験における GCP の現状と問題点(その2) -治験総括医師に対するアンケート調査の成績を中心に- (第2報)：臨床評価、23：631-651、1995
3. 上田慶二：治験における GCP の現状と問題点(その3) -治験担当医師に対するアンケート調査の成績を中心に- (第3報)：臨床評価、24：57-87、1996
4. 望月 靖：新 GCP 下の臨床試験：薬理と治療、Vol.26：No. 6 895-898、1998
5. 青葉安里：新 GCP モデル病院の現状：私立大学病院：薬理と治療、Vol.26：No. 6、899-904、1998

### G. 研究発表

1. Fukuhara S, Tanabe N, Kurokawa K : Background issues in Japan affecting the ethical review process for clinical trials, International Journal of Pharmaceutical Medicine. 13 : 25-28, 1999
2. Tanabe N, Fukuhara S, Kurokawa K : Legal Issues

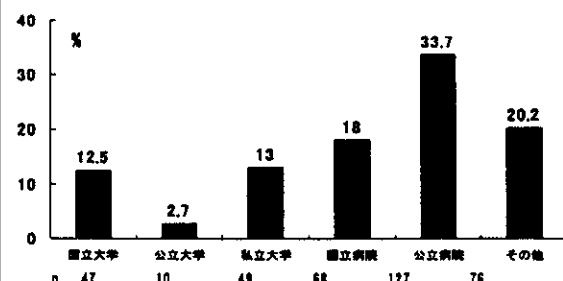
with Pharmaceuticals in Japan, Cuadernos de Derecho Europeo Farmaceuticio (European Pharmaceutical Law Notebook)' The present position and outlook for clinical trials in Europe' vol 111 No 9, 1998

3. Fukuhara S, Glickman P, Tanabe N, Kurokawa K : Impact of ICH on clinical trial in Japan-A View from Medical Academia, International Conference on Pharmaceutical Medicine (ICPM), May, Boston, 1998
4. Fukuhara S, Tanabe N, Sato K, Ohashi Y, Kurokawa K : Good clinical practice in Japan-before and after ICH : Problems and potential impacts on clinical trials and medical practice. International Journal of Pharmaceutical Medicine, 11 : 147-153, 1997
5. Fukuhara S, Tanabe N, Kurokawa K : Ethical Issues In Japanese Clinical Trails and Harmonization in Ethical Review Process, A European Conference on Clinical Trials & Ethics, European Parliament, Brussels, Sept. 1997

表 1 : 調査対象

カテゴリ	送付総数		有効回答数	
	数	内容	数	回収率
製薬・企業	99社	調査-モニタリング部門 調査-管理 調査-経理	88社 (回収率88.9%)	258
医療機関	634 施設	治験担当医師 治験責任医師	305施設 (回収率48.1%)	708
IRB委員長		1施設に1通		380

図 1 : 医療機関の種類 (n=377)



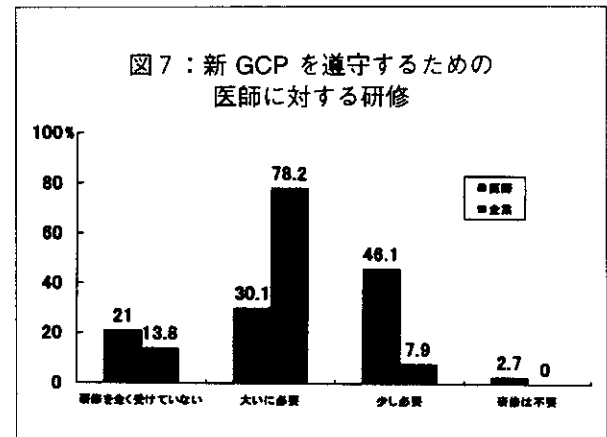
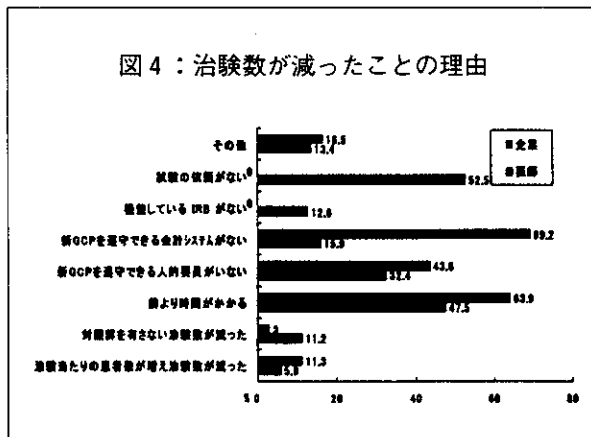
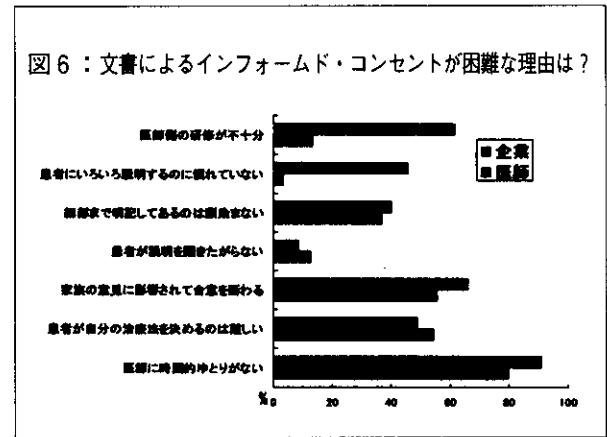
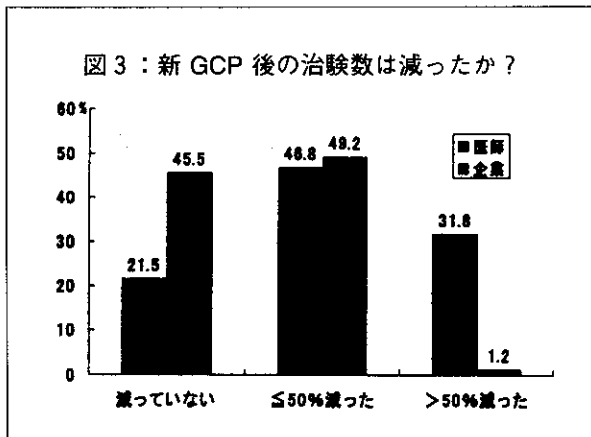
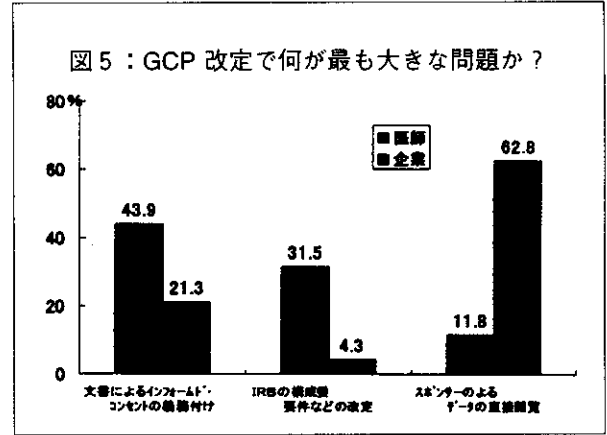
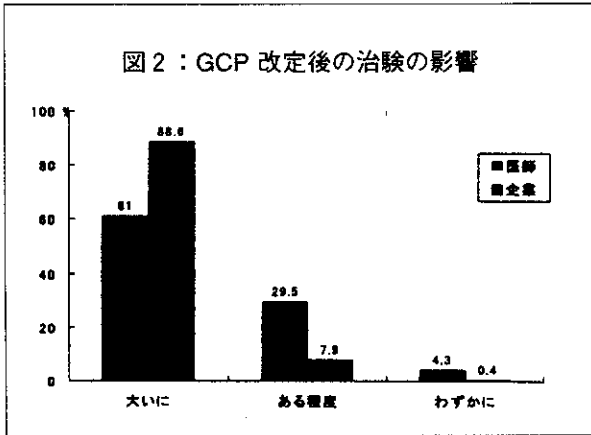




図8：GCP 改定後生じた財政上の問題

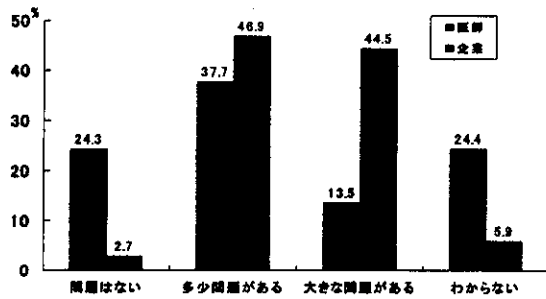


図11：CRC を雇用する計画はない

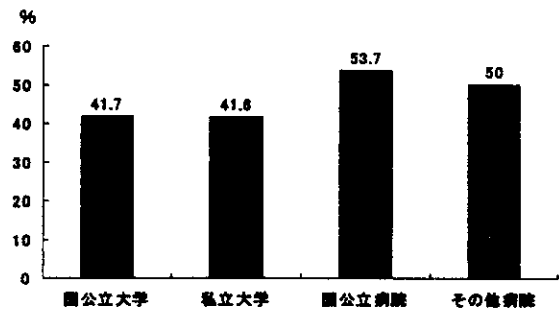


図9：今後さらにGCPを定着させるために必要なこと

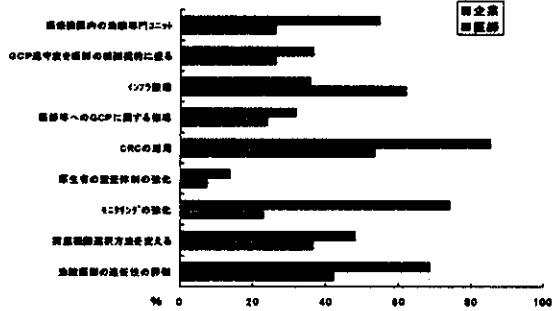


図12：CRCの雇用形態は？

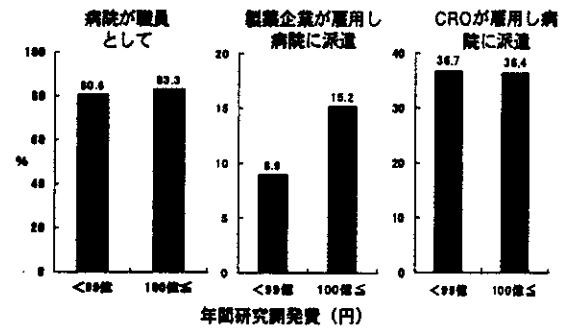
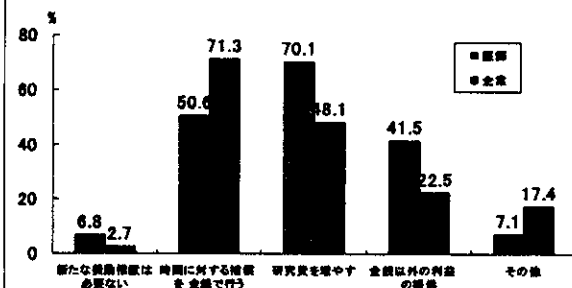


図10：医師が治験に関心をもち続けるために適切な措置は？



# 臨床試験データの統計解析ガイドラインに関する研究

吉村 功 (東京理科大学工学部経営工学科教授)

佐藤 俊哉 (文部省 統計数理研究所 助教授)

## 要旨

ICH-E9で検討していた“Statistical Principles for Clinical Trials”は、1998年2月5日にステップ4に達し、以後は国内措置を図ることになっていた。すなわち、日本語でのガイドライン「臨床試験のための統計的原則」を完成し、関連する補足説明書(Q&A)を作成し、経過措置を定め、通知を出すことが必要であった。これらの作業は厚生省医薬品食品衛生研究所医薬品審査センターで行われたが、その過程で出された疑問を解決するのが本研究の主題であった。本研究で提出した回答は、施設あたりの被験者数を大きくして施設数を少なくすることが施設間差の吟味に有効であること、最初に交互作用を入れないモデルで試験治療の主効果を検定することが合理的であること、非劣性試験の有意水準を2.5%にするのが日本の臨床試験データを海外で通用するようにするのに必要であること、等であった。これらは1998年11月30日に出された通知のQ&Aに取り入れられている。

キーワード：統計ガイドライン、交互作用検定、有意水準、複数臨床試験、多施設試験

## A. 研究目的

ICH-E9で作成された“Statistical Principles for Clinical Trials”は、1998年2月5日にステップ4に達したので、以後の作業は国内措置を図ることとなった。すなわち、日本語でのガイドラインを完成し、関連する補足説明書(Q&A)を作成し、経過措置を定め、通知を出すことである。これらの作業は厚生省医薬品食品衛生研究所医薬品審査センター(以下では審査センターという)の担当官が行なうことになっていたが、作業の過程では、解答が出しにくい疑問点や、新たに出さなければならない方針等の検討が必要と予想されていた。これらについて適切な対応を見いだすことが本研究の目的である。

## B. 研究方法

審査センターが用意する日本語のガイドライン「臨床試験のための統計的原則」(以下では新ガイドラインという)の案文を吟味する。

同時に用意される質疑応答の内容を吟味する。

これらの案文を厚生省ICHガイドライン検討委員会

で議論する。

センターの担当官と協力して最終案をまとめる。

出された疑問のうち、E9EWGメンバーとして考えた方がよい事柄について、回答案を用意する。

## C. 研究結果

以下に列举する結論を導いた。

1. 多施設共同試験は、施設ごとの被験者を多人数にした少数施設で行うことを主とする。
2. 複数の検証試験が必要なことが多い。
3. 薬効の検定は、まず薬効と施設の主効果を入れて交互作用を入れないモデルで行ない、その後で交互作用を検討する。
4. 非劣性試験における検定の有意水準は片側2.5%にする。
5. 解析対象集団を full analysis set (FA) にするか per protocol set (PP) にするかという問題提起は適切でなく、両者の結果が乖離しているときには検証的証拠能力が弱いとすべきである。
6. 試験統計家の資格は形式的には定めず、必要と

きに、統計学の素養と臨床試験の実地経験を吟味、評価する。

7. guidance の訳語は「ガイドライン」にする。

#### D. 考察

##### 1. 多施設共同試験での被験者数

新ガイドラインは、3.2節で「多施設共同試験は、施設当たりの被験者数が多い数カ所の施設において行う場合があり、まれな疾患の試験の場合は施設当たりの被験者数が少ない多数の施設において行うこともある。多施設共同試験が計画される第二の理由は、得られた結果を一般化するためのより適切な根拠を与えるためであろう」と述べている。

この記述だけでは、一つの試験での施設数と被験者数について特別な方針を出しているとは読めない。しかしながらこの記述が成文化されるまでにワーキンググループ(以下ではWGと書く)でなされた議論では、施設数あたりの被験者数がある程度多くて、参加施設数は多くないことが、試験の基本的な構成であることを前提としていた。

このように新ガイドラインには、文章に明記されていない背景がいくつかある。これらについてはWGの委員に確かめてもらわなければならない。もちろん本当に必要なことは議論をしたかどうかではなく、その妥当性についてどのような根拠、正当化があるかではあるが。

##### 2. 検証的試験は通常複数

新ガイドラインは、2.1.2節で「検証的試験の結果は、条件によらず安定しているべきである。場合によっては、一つの検証的試験からの証拠だけで十分なこともあり得る」と述べている。これは暗に、検証的試験は複数であるべきだということを示唆している。実際、新ガイドラインのQ&Aには、「一つの場合には、根拠となる証拠が特に強いが、一般化の根拠について十分な説明が可能であることが必要」と述べている。

この方針は前項で述べた、多被験者少数施設臨床試験を勧める、という基本視点から生じたものである。実際、この方針で臨床試験を計画すると、かなり個性の強い施設のみの試験が計画されるおそれがある。そ

の場合には、結果が日本全体の一般的傾向を反映しない。試験の結果が一般化可能、つまり臨床試験で対象とした適用資格集団なら試験の結果が当てはまると言えるためには、施設や被験者がある程度多様でなければならないのに、一つの試験でそれを保証するのは困難となる。被験者あるいは施設という面で性質のかなり違う臨床試験が一般化可能性を保証するため必須であろう。

しかしながらこれについては、少数被験者多数施設という従来の日本の試験のやり方ならその問題が生じないから一つの試験で良いではないか、という疑問が出ている。あるいは、複数といったときの二つ目では、この種のやり方を求めるべきだという主張も根強く存在する。

この主張は確かに一般化可能性についての一つの行き方を主張したものである。しかし新ガイドラインはこれを主に採用したり勧めたりしていない。

試験治療の有効性には施設によって違いが出ることが稀でない。それを生じさせる要因は、医療側に原因があるもの、患者側に原因があるもの、環境に原因があるものの3種類に分けられる。医療側に原因があるならたとえば医療のやり方を改善することで最善の効果を期待することができる。患者側に原因があるなら患者を層別して適用対象を限定することで効果を期待することができる。環境に原因があるならその内容次第で、環境因子を介入で取り除いたり試験治療の投与方法を変えたりするなどの工夫を試みることとなる。

こういうことがあるから、施設によって試験治療の有効性の傾向が異なる時、つまり施設と試験治療との交互作用があるときはその内容がどれであるかを吟味しなければならない。これがある程度できるためには多数被験者少数施設試験が必須である。これにたいして少数被験者多数施設試験はこれができない。これが前者を勧める最大の理由である。後者を勧める主張で抜けているのは、交互作用を吟味することの重要性であろう。

##### 3. 検定はまず交互作用のないモデルで行なう

対照薬に比した試験治療の有効性は同じであるが、その絶対的な値が施設によって違うとき、施設の主効

果があるという。施設と薬剤に交互作用があるというのは、対照薬に比べた試験治療の有効性が施設によって違うことである。

A施設では有効率の差が10%であるのに、B施設ではその差が0%だというのが、交互作用がある例である。この場合試験治療の有効性は認められるべきだろうか。場合にもよるが一般にはこれで、平均としては5%の有効率の差があるから認めるべきだ、というのは危険である。前節で述べたようにどのような要因によって違いが出てきたかを吟味しておかないと、薬剤の有効性を最大限に発揮させることができないからである。大きな交互作用があるとき、内容を吟味せずに「主効果」だけで承認するのは避けたい、という新ガイドラインの方針はこれから出たものである。

新ガイドラインはこれについて、「試験治療の主効果は、最初に施設と試験治療の交互作用を含まず施設間差を考慮に入れるモデルを用いて調べられることができる。モデルに常に交互作用を含めると、試験治療の効果が施設間で均一な場合、主効果の検定の効率が低下する。」と述べている。この文章では明快でないが、WGでの議論では、最初に交互作用を入れないモデルで試験治療の効果を調べることを勧めている。

これに対して日本では、「通常勧められている、先に交互作用の解析を行うアプローチを禁止されるのは不合理である。通常の方法で正しく交互作用解析がなされるなら、それも正しいアプローチであることを認めよ」という強い異論が主張された。しかしこれは新ガイドラインで受け入れることにしなかった。なぜなら、交互作用がないときは、新ガイドラインの方針が検定の検出力を大きくする。交互作用についての予備検定方式は第1種の過誤を有意水準以下にすることを保証できない。検証目的に適當でない。交互作用があるときにそれを無視した検定を行うと検出力は大幅に低下する。それは大きな交互作用があるときは、平均的な主効果だけに依拠して試験治療の有効性を認めるのは避けたい、という方針に沿ったことになる。こういう理由からである。

交互作用は、探索的に吟味を行い、結果としてある仮説が立て得たら、新たな検証的試験を行うというのが新ガイドラインの方針である。

#### 4. 非劣性試験の有意水準は片側2.5%

従来の日本では、優越性試験では両側5%の検定を採用し、非劣性試験では片側5%の検定を採用していた。どちらも規則として決まっていたことではない。前者はFDAの方針を慣例として申請者が採用したものである。後者は旧ガイドラインが、「たとえば、、、」という表現で示したものの、それについての新薬調査会特別部会の申し合わせが根拠となったものである。

これに対して新ガイドラインは、原則として片側2.5%を採用した。この変更は統計学的考察からくるものではない。ICHの趣旨、つまり新薬承認申請のための資料はなるべく共通化しよう、ということに配慮したものである。実際アメリカとヨーロッパからは、日本が独自の方針を出してよいが欧米はこの方式で行く、という主張が強く出された。これに対して日本が独自の方針を出すことは、日本の臨床試験の結果の国際性を弱めることになる。だからといって、日本の方式の方が優れていると主張するには、過去の実績がなさすぎる。日本で優れた薬を開発するには、承認の基準を欧米並に厳しくする方がよいと考えざるを得ない。

#### 5. 解析対象集団はFAかPPか

従来は、ITTかPPかという問題提起が多かった。新ガイドラインでは、新たに、最大の解析対象集団 (full analysis set) という概念を導入した。これはITTという概念を否定したものではない。従来のITTという概念が人によってかなり解釈の幅があったことを認め、曖昧さを減らそうとしたものである。すなわち、臨床試験に登録してランダム化の対象にした被験者の中にも、明らかに試験治療の比較の情報を持たず、しかも除外することによって偏りが発生する可能性がない者は解析対象から外そうということである。

これについて特に注意すべきことは、両者の乖離が試験の妥当性を弱めることである。両者が乖離しないような試験の計画と実施を心がけなければならない。ただし優越性試験においては前者の方が良いであろう。

#### 6. 試験統計家の資格

これについては日本の現状から、形式的な資格を定めても実効を伴わないし、実効をあげるだけの体制を