

Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo; Ryoza Nagai, Tsutomu Yamazaki, Doubun Hayashi
Department of Cardiology, Tobu Chiiki Hospital, Tokyo; Keichoh Miyamoto, Yojiro Sukoh, Takashi Tamura, Rei Hasegawa
Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Aoto Hospital, The Jikei University School of Medicine, Tokyo; Seki Shingo, Kiyoshi Kanae, Tohru Arino
Division of Cardiology, Tokyo Rosai Hospital, Tokyo; Masahiko Harada, Seiichiro Taguchi, Toshiyuki Asahara, Mitsuhiro Tohma, Masato Yamamoto
Cardiovascular Laboratory Center, Toho University Oomori Hospital, Tokyo; Kenji Wagatsuma, Yoshinasa Yabe
Department of Cardiovascular Medicine, Japanese Red Cross Medical Center; Teruhiko Aoyagi
Department of Cardiology, JR Tokyo General Hospital, Tokyo; Yoshiyuki Haneda, Toshiyuki Takahashi, Kazuro Sugishita
Department of Cardiology, Toho University Ohashi Hospital, Tokyo; Masato Nakamura
The Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University, Tokyo; Akira Yamashina, Nobuhiro Tanaka, Shigeki Itoh, Naohisa Shindo
Cardiopulmonary Division, Keio University School of Medicine, Tokyo; Satoshi Ogawa, Yasushi Asakura
Division of Genomic Epidemiology and Clinical Trials, Advanced Medical Research Center, Nihon University School of Medicine, Tokyo; Satoshi Saito, Masafumi Akabane
Department of Cardiology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo; Takaaki Isshiki, Masahiko Ochiai
Department of Cardiology, Machida Municipal Hospital, Tokyo; Hiroshi Yamaguchi, Toshiro Minami, Kouichi Hashimoto, Satoshi Imamoto, Shinichiro Ishikawa
Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Daisan Hospital, The Jikei University School of Medicine, Tokyo; Masayuki Taniguchi, Ikuo Taniguchi
Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tama-Nagayama Hospital, Tokyo; Hirotsugu Atarashi, Chikao Ibuki, Koichi Nagasawa, Hiroshi Kishida
Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Second Hospital, Kawasaki; Kazuo Munakata, Takahiro Uchida
Division of Cardiology, Yokohama Rosai Hospital, Yokohama; Kenichi Kato, Kazuhiko Yumoto
Department of Cardiology, Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama; Youichi Takeyama, Fuyuki Asano, Yutaka Shimizu
Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine, Sagami-hara; Tohru Izumi, Toshiro Kurosawa
Division of Cardiology, Yokohama City University Medical Center, Yokohama; Kazuo Kimura, Tomoaki Shimizu
Division of Cardiology, Saiseikai Yokohama City Nanbu Hospital, Yokohama; Tsutomu Endo, Yuzuru Yoshii
Department of Medical Science and Cardiorenal Medicine, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama; Satoshi Umemura, Kazuaki Uchino, Naomitsu Kuji
Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, Yokohama; Shinichi Tohyama
Department of Cardiology, International Goodwill Hospital, Yokohama; Masato Sawano, Osamu Yamanaka

Department of Internal Medicine, Yokohama Sakae Kyosai Hospital, Yokohama; Ichiro Michishita, Ken Umeda
Department of Cardiology, Hiratsuka City Hospital, Hiratsuka; Takashi Matsubara, Takashi Sakai
Department of Cardiology, Nagano Red Cross Hospital, Nagano; Jiro Yoshioka, Izumi Miyazawa, Shoji Sawaki
Cardiology, Shinonoi General Hospital, Nagano; Hiroyuki Ichinose
1st Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto; Keishi Kubo, Shinichiro Uchikawa
Division of Cardiovascular Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto; Uichi Ikeda, Hiroshi Tsutsui
Department of Cardiology, Nagaoka Red Cross Hospital, Nagaoka; Tsuneo Nagai
Department of Cardiology, Tachikawa General Hospital, Nagaoka; Masaaki Okabe
Division of Cardiology, Niigata Prefectural Central Hospital, Niigata; Fumiaki Masani
Department of Internal Medicine, Kido Hospital, Niigata; Takashi Tsuda, Toshio Yamaguchi
Division of Cardiology, Saiseikai Niigata Daini Hospital, Niigata; Yusuke Tamura
Department of Cardiology, Niigata Kobari Hospital, Niigata; Hideaki Otsuka, Yasuhide Miyakita, Kotaro Higuchi
Division of Cardiology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata; Yoshifusa Aizawa, Yuuichi Nakamura, Taku Matsubara, Tomoyuki Hori
Division of Cardiology, Niigata Prefectural Shibata Hospital, Niigata; Kaoru Suzuki, Eiji Itoh
Division of Cardiology, Tsubame Rosai Hospital, Niigata; Seiichi Miyajima
Molecular Genetics of Cardiovascular Disorders, Division of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa; Hiroshi Mabuchi
Department of Internal Medicine, Toyama Red Cross Hospital, Toyama; Yutaka Nitta
Department of Cardiology, Kanazawa Cardiovascular Hospital, Kanazawa; Masanobu Namura
Department of Cardiology, Ishikawa Prefectural Central Hospital, Kanazawa; Honin Kanaya, Bunji Kaku
Department of Cardiology, Kanazawa Medical University, Uchinada; Noboru Takekoshi, Seiyu Kanemitsu
Department of Cardiology, Fukui Cardiovascular Center, Fukui; Sumio Mizuno, Kazuo Ohsato
Department of Internal Medicine, Fukui Prefectural Hospital, Fukui; Susumu Fujino, Takashi Saga
First Department of Internal Medicine, University of Fukui, Fukui; Jong-dae Lee, Hiromasa Shimizu, Hiroyasu Uzui, Akira Nakano
Department of Cardiology, Shizuoka City Shizuoka Hospital, Shizuoka; Akinori Takizawa
Department of Cardiology, Shizuoka General Hospital, Shizuoka; Hirofumi Kambara, Osamu Doi, Satoshi Kaburagi
Department of Cardiology, Shimizu Kosei Hospital, Shizuoka; Sadao Takeda
Department of Cardiology, Hamamatsu Medical Center, Hamamatsu; Chie Takanaka

Department of Cardiology, Hamamatsu Rosai Hospital, Hamamatsu; Shigetake Sasayama, Yasuhiro Morita
Department of Internal Medicine, Gifu National Hospital, Gifu; Toshihiko Nagano
Department of Cardiology, Gifu Prefectural Hospital, Gifu; Sachiro Watanabe, Tetsuo Matsubara, Hitoshi Matsuo
Department of Cardiovascular Medicine, Gifu Municipal Hospital, Gifu; Hisato Takatsu, Katsumi Ueno, Noriyasu Mori
Second Department of Internal Medicine, Gifu University Graduate School of Medicine, Gifu; Hisayoshi Fujiwara, Kazuhiko Nishigaki
Department of Internal Medicine, Matsunami General Hospital, Gifu; Norihiko Morita
Department of Cardiology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki; Takahito Sone
Department of Cardiology, Toyohashi Heart Center, Toyohashi; Takahiko Suzuki, Hidetoshi Sato
Department of Cardiology, Okazaki City Hospital, Okazaki; Hirofumi Kanda, Hiroki Kataoka, Hitoshi Ishihara, Toshikazu Tanaka
Department of Cardiology, Japanese Red Cross Nagoya First Hospital, Nagoya; Miyoshi Ohno, Haruo Kamiya
Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya; Kenji Okumura
Cardiovascular Center, Nagoya Daini Red Cross Hospital, Nagoya; Haruo Hirayama, Mamoru Nanasato
Department of Cardiology, Aichi Medical University, Nagakute; Takayuki Itoh, Yukio Ozaki, Tatsuya Yasukawa, Masato Maekawa
Department of Cardiology, Komaki City Hospital, Komaki; Taizo Kondo, Yoshifumi Awaji
Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Tosei General Hospital, Aichi; Kazuyoshi Sakai
Division of Cardiology, Aichi Prefectural Owari Hospital, Cardiovascular Center, Ichinomiya; Mitsuhiro Okamoto, Toyoaki Matsushita
Cardiology Section, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi; Tokuji Konishi, Takashi Yada
Department of Cardiology, Yokkaichi Municipal Hospital, Yokkaichi; Satoshi Ichimiya, Masaaki Kanashiro
Department of Internal Medicine, Suzuka Central General Hospital, Suzuka; Masayuki Hamada, Masatoshi Miyahara
The First Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine, Tsu; Takeshi Nakano, Tsutomu Okinaka
Department of Internal Medicine, Saiseikai Matsuzaka General Hospital, Matsuzaka; Norimoto Houda, Toshikazu Aoki
Department of Internal Medicine, Matsuzaka Central General Hospital, Matsuzaka; Takakazu Kohji, Katsutoshi Makino
Department of Cardiology, Yamada Red Cross Hospital, Watarai; Hideo Nishikawa, Morimichi Setsuda
Department of Cardiology, Nabari City Hospital, Nabari; Tetsu Yamakado, Ryoichi Ishisu

Department of Cardiology, Takeda Hospital, Kyoto; Kinzo Ueda, Shin Mizoguchi, Shun-ichi Tamaki, Kazuki Itoh

Department of Cardiology, Takeda General Hospital, Kyoto; Tetsuo Hashimoto

Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University, Kyoto; Yutaka Furukawa, Hideo Ohtani, Yukihiro Sato, Takeshi Kimura, Toru Kita

Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University School of Medicine, Kyoto; Hiroaki Matsubara

School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto; Masatoshi Fujita

Department of Cardiology, Maizuru Kyosai Hospital, Kyoto; Ryozi Tatami, Takeshi Takamatsu, Masaru Inoue, Akira Izawa

Department of Cardiology, Kitano Hospital, Osaka; Ryuji Nohara, Tadashi Matsumura

National Cardiovascular Center Research Institute, Osaka; Akira Yamamoto

Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita; Masatsugu Hori

Department of Cardiology, Osaka Red Cross Hospital, Osaka; Masaru Tanaka

Department of Cardiology, Osaka Railway Hospital, Osaka; Akira Ezumi, Hideaki Kataiwa, Yukichi Abe

The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Graduate School of Medicine, Osaka; Junichi Yoshikawa, Kenei Shimada

Department of Cardiology, Kansai Electric Power Hospital, Osaka; Takeshi Aoyama, Katsuhisa Ishii, Kunihiisa Miwa

Division of Cardiology, Osaka Koseinenkin Hospital, Osaka; Tatsuya Sasaki, Osamu Akutagawa, Masaharu Ohmori, Masaki Yamato

Cardiovascular Division, Department of Medicine 2, Kansai Medical University, Osaka; Hiroshi Kamihata, Yasuo Sutani

Department of Internal Medicine, Kansai Medical University Kori Hospital, Osaka; Nobuyuki Tsuda, Hisato Nakamori

Department of Cardiology, Kawachi General Hospital, Osaka; Masayoshi Mishima

Department of Cardiology, Fuchu Hospital, Osaka; Kazuyoshi Hirota

Department of Cardiology, Kishiwada City Hospital, Kishiwada; Mitsuo Matsuda, Takashi Uegaito

Department of Cardiology, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center, Wakayama; Hajime Kotoura, Hideaki Hamada

Department of Cardiovascular Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama; Ichiro Nishio, Yasushi Hayashi, Masanori Hamada

Department of Internal Medicine, Wakayama National Hospital, Wakayama; Yoshio Narayama

Department of Cardiology, Kinan General Hospital, Wakayama; Tadao Yamamoto, Teruhito Azuma

Division of Cardiovascular and Respiratory Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe; Mitsuhiro Yokoyama, Junya Shite, Katsuya Hata, Hideyuki Takaoka

Division of Cardiology, Hyogo Prefectural Awaji Hospital, Awaji; Jyo Sakamoto

Department of Cardiology, Hyogo Prefectural Amagasaki Hospital, Amagasaki; Yoshiki Takatsu

Department of Cardiology, Takarazuka Hospital, Takarazuka; Masato Baden

Department of Cardiology, Hyogo Brain and Heart Center, Himeji; Teishi Kajiya, Shin-ichiro Yamada, Takatoshi Hayashi
Department of Cardiology, Miki City Hospital, Miki; Kojiro Awano
Division of Cardiology, Tottori Prefectural Central Hospital, Tottori; Yasuyuki Yoshida, Hiroshi Nasu, Hisato Moritani, Akihiro Endo, Masahiko Sakamoto
Department of Cardiology, Tottori Red Cross Hospital, Tottori; Jiro Miyamoto
Department of Cardiovascular Medicine, Tottori University, Faculty of Medicine, Yonago; Chiaki Shigemasa, Ichiro Hisatome, Yoshiaki Inoue
Department of Cardiovascular Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama; Tohru Ohe, Satoshi Nagase
Department of Cardiology, Kurashiki Central Hospital, Kurashiki; Kazuaki Mitsudo, Kazushige Kadota
Department of Cardiology, Matsue Red Cross Hospital, Matsue; Nobuo Shiode
Division of Cardiology, Shimane Prefectural Central Hospital, Shimane; Tsuyoshi Oda, Yasuaki Wada
Department of Cardiology, Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-bomb Survivors Hospital, Hiroshima; Shunichi Kaseda
Department of Internal Medicine, Fukuyama Cardiovascular Hospital, Fukuyama; Seichi Haruta
Department of Cardiology, Tsuchiya General Hospital, Hiroshima; Yasuhiko Hayashi
Division of Cardiology, Tokuyama Central Hospital, Yamaguchi; Hiroshi Ogawa, Takatoshi Wakeyama
Department of Cardiology, Saiseikai Yamaguchi General Hospital, Yamaguchi; Shiro Ono, Kotaro Shiomi
Department of Cardiology, Yamaguchi Red Cross Hospital, Yamaguchi; Kohei Muramatsu
Department of Medical Bioregulation Division of Cardiovascular Medicine, Yamaguchi University School of Medicine, Ube; Masunori Matsuzaki, Takashi Fujii
Department of Cardiology, Matsuyama Red Cross Hospital, Matsuyama; Toshiaki Ashihara, Takashi Nanba, Takaya Fukuyama
Second Department of Internal Medicine, Ehime University School of Medicine, Ehime; Jitsuo Higaki, Yuji Shigematsu, Yuji Hara
Department of Cardiology, Ehime Prefectural Imabari Hospital, Imabari; Hiroshi Matsuo, Hideo Kawakami, Kazuhisa Nishimura
Department of Cardiology, Kitaishikai Hospital, Ozu; Takumi Sumimoto
Department of Internal Medicine, Yawatahama City General Hospital, Yawatahama; Kohji Takahashi
Department of Internal Medicine, Ehime Prefectural Minamiuwa Hospital, Minamiuwa; Takashi Tsuruoka
Department of Internal Medicine, Uwajima City Hospital, Uwajima, Ehime; Mareomi Hamada
Department of Cardiology, Saiseikai Fukuoka General Hospital, Fukuoka; Yusuke Yamamoto, Masanori Okabe, Koji Todaka, Yutaka Akatuka
Department of Cardiology, Hamanomachi Hospital, Fukuoka; Yuji Maruoka, Hiroshi Ando, Yuuko Funakoshi

Department of Cardiovascular Medicine, National Kyusyu Medical Center, Fukuoka; Takahiro Matsumoto, Shigeki Sako, Samon Koyanagi

Department of Cardiovascular Medicine, Kyusyu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka; Kenji Sunagawa, Hideo Tada, Masahiro Mohri, Hiroaki Shimokawa, Akira Takeshita

Department of Cardiology, Fukuoka Red Cross Hospital, Fukuoka; Tetsuharu Inoo, Michiko Tanaka

Department of Cardiology, Fukuoka Tokusyuikai Hospital, Fukuoka; Hideki Shimomura, Kunihiro Matsuo, Osamu Hirashima

Department of Cardiology, Aso Iizukai Hospital, Iizuka; Syuichi Okamatsu, Akira Yamada

The 3rd Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine, Kurume; Tsutomu Imaizumi, Yousuke Katsuda, Tomoki Honma

Department of Cardiology, St. Mary's Hospital, Kurume; Kunihiko Yamamoto, Yoji Hirakawa

Department of Cardiology, Nagasaki Municipal Hospital, Nagasaki; Shin Suzuki

Department of Cardiology, Kouseikai Hospital, Nagasaki; Yoshihiro Iwasaki

Department of Cardiovascular Medicine, Course of Medical and Dental Sciences, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University; Katsusuke Yano, Genji Toda

Department of Cardiology, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital, Nagasaki; Hideki Mori, Minoru Hazama

Department of Cardiovascular Medicine, National Hospital Organization Kumamoto Medical Center; Kazuteru Fujimoto, Hiroo Miyagi

Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto; Hisao Ogawa, Seigo Sugiyama, Hirofumi Yasue, Kiyotaka Kugiyama

Cardiovascular Center, Saiseikai Kumamoto Hospital, Kumamoto; Takashi Honda, Koichi Nakao

Department of Cardiology, Kagoshima City Ishikai Hospital, Kagoshima; Hiroyuki Torii

First Department of Internal Medicine, Kagoshima University, Kagoshima; Chuwa Tei, Shuichi Hamazaki

Division of Cardiology, Kagoshima City Hospital, Kagoshima; Hitoshi Toda, Hachiro Obata, Souki Lee, Midori Okamura

First Department of Cardiology, National Hospital Organization Kyushu Cardiovascular Center, Kagoshima; Tatsuru Matsuoka, Hitoshi Nakashima, Manabu Setoguchi, Masahiro Kameko

REFERENCES

1. Dynamic Statistics of Population for 1999, Vol. I; ed. by Statistics and Information Dept., the Minister's Secretariat, Ministry of Health and Welfare; Kosei Tokei Kyokai, 1999. (Japanese)
2. Kannel WB: Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol* 1976; 37: 269-82.
3. The sixth report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC-VI). *Arch Intern Med* 1977; 137: 2413-46.
4. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.

evidence score による EBM の実践

— ARB の大規模臨床介入試験を用いて —

東京大学大学院医学研究科クリニカル
バイオインフォマティクス研究ユニット

教授 山崎

崎

力

緒 言

Evidence-based medicine (EBM) の概念が日本でも浸透し、大規模臨床介入試験の結果がわれわれの日常臨床に及ぼす影響は増えつつある。米国健康政策研究局

による検証することが重要であるが、実際には日常臨床に追われるあまり、製薬会社のもたらす情報やシンポジウム等にその多くを依存し、鵜呑みにしていることは否めない。

近年、数多く発表されている大規模臨床介入試験等においても、その試験の結果に都合のよい解釈がもたらされているケースが多々あり、かなりのバイアスが予想される。また、自身で一つ一つの試験論文を熟読し、要点を把握したとしても、「脳血管疾患予防に最も優れる evidence を持つ薬剤選択」など、各々の試験の比較検討は容易ではない。

われわれ臨床医が EBM を実践するにあたり、その根拠 (evidence)

evidence を評価する方法が必要と考えられる。

そこで、筆者は難解な統計学的手法を用いず、平易に大規模臨床介入試験の比較検討が可能な evidence score (以下 ES) を考案した。今回は、近年、本邦においても汎用著しい降圧薬であるアンジオテンシン受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker; ARB) の試験を用いて、以下解説・報告する。

対象と方法

解析対象は、本邦においてすでに臨床応用されている ARB 五剤 (ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン) を用いた design paper^{1,2,3} がすでに掲載されている一〇〇例以上の大規模臨床介入試験の original paper⁴⁻²² のみとした (表 1a)。

一〇〇例以上と限定した理由は、すべての RCT とした場合、論文検索、収集および score の計算に多大な労力を要し、ES の趣旨である「簡易」であることに反

するためである。この時点で、テルミサルタン、オルメサルタンには該当する試験がなく、対象からは除外された。

また、design paper のある original paper と限定し、層別解析結果を除外したのは、集積したデータから何か有意差が得られたものを発表するというような後付け解析結果の疑いを排除するためであり、ES に採用した endpoint も事前に論文に明記されたもののみ (安全性・忍容性に関するものは含まない) とした。

ES のスコアを規定するにあたり、参考となる類似したスコアを検索したが、該当するものが見当たらなかった。したがって、本 score は筆者が生物統計学に準じ独自に規定した。primary endpoint と secondary endpoint 以降のものはその試験における結果の重要度に差があると判断して、スコアに二倍の差をつけた。また対照が placebo か実薬かによっても、その試験結果の持つ臨床的意味は異なると考えられ、この差も二倍とし、最終的には四

表1 evidence score対象と基準

a. 対象

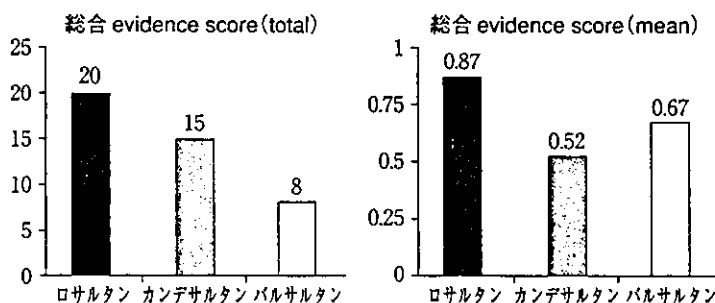
薬 剤	ロサルタン	カンデサルタン	バルサルタン
対象試験	LIFE ²⁾ OPTIMAAL ³⁾ RENAAL ⁴⁾ ELITE II ⁵⁾	CHARM-Alternative ⁶⁾ CHARM-Added ⁷⁾ CHARM-Preserved ⁸⁾ SCOPE ⁹⁾	VALUE ¹⁰⁾ VALIANT ¹¹⁾ Val-HeFT ¹²⁾

b. 基準

	対 照	スコア
primary endpointに有意差あり	薬 剤	8
	プラセボ	4
他のendpointに有意差あり	薬 剤	2
	プラセボ	1

上記以外はスコアは0

図1 薬剤別evidence score



臓器別ES(表2b)においては、ロサルタンは脳・心・腎関連endpoint、糖尿病新規発症および複合endpointすべてがpositive scoreを示したが、カンデサルタンは心関連のみ、バルサルタンは心関連と複

一九九二年に提唱されたEBM²³⁾は「信頼できる外部根拠に基づいて医療上の判断を遂行するプロセス」と定義されるが、本邦では独自の「信頼できる外部根拠」がきわめて少なく、以前より問題視されている²⁴⁾。脳卒中と虚血性心疾患の発症割合が欧米諸国と著しく異なるという疾病構造²⁵⁾から、海外の大規模臨床介入試験結果をそのまま本邦に当てはめることは疑問ではあるが、独自のevidenceがない現状では海外のevidenceに依存せざるをえないこと

段階にスコア化した(表1b)。ESの結果は、合計点(total)と論文に明記されたendpointの数で除した平均点(mean)にて示し、evidenceの量と質を表す指標とした。また、各ARBを用いた試験について総合、対象疾患別および臓器別にESを算出し検討した。

結 果

ARBにて検証した結果を図1に示す。total, meanともにロサルタンが他より高いスコアを示した。対象疾患別ES(表2a)では、高血圧患者を対象とした場合、ロサルタンのみがpositive scoreを

有し、カンデサルタン、バルサルタンは対象試験を有するものの、ESは0となった。一方、心不全患者の場合、ロサルタンは0で、カンデサルタン、バルサルタンがpositive scoreを示した。糖尿病および腎症患者に関するES対象試験はロサルタンのRENAALのみであり、また、心筋梗塞におい

合endpointのみであった。各試験別のESを図2に示す。positive scoreを示したのは、ロサルタンを用いた試験ではLIFE、RENAAL、カンデサルタンではCHARM-Alternative、CHARM-Added、バルサルタンではVal-HeFTのみであった。meanについて高い順に列記すると、LIFE、RENAAL、Val-HeFT、CHARM-Added、CHARM-Alternativeとなった。

考 察

表2 対象疾患別および臓器別evidence score

a. 対象疾患別

対象疾患	カテゴリー	ロサルタン	n	カンデサルタン	n	バルサルタン	n
高血圧	total	14	8	0	6	0	4
	mean	1.75		0		0	
心不全	total	0	5	15	23	8	6
	mean	0		0.65		1.33	
心筋梗塞	total	0	6	-	-	0	2
	mean	0		-		0	
糖尿病／腎症	total	6	4	-	-	-	-
	mean	1.50		-		-	

b. 臓器別

臓 器	カテゴリー	ロサルタン	n	カンデサルタン	n	バルサルタン	n
脳	total	2	2	0	2	-	-
	mean	1.00		0		-	
心	total	2	11	15	20	3	7
	mean	0.18		0.75		0.43	
腎	total	2	2	-	-	-	-
	mean	1.00		-		-	
糖尿病新規発症	total	2	1	-	-	-	-
	mean	2.00		-		-	
複合endpoint*	total	12	2	0	1	4	1
	mean	6.00		0.00		4.00	

*：複数臓器または総死亡を含む複合endpoint

-：該当データなし

も事実である。

今回、筆者はより臨床に役立つ簡易な外部根拠の提示と整理を目

的として、大規模臨床介入試験のESを考案し、ARBを用いた海外の大規模臨床介入試験を対象に適

用し報告した。その結果、臓器保護のevi-

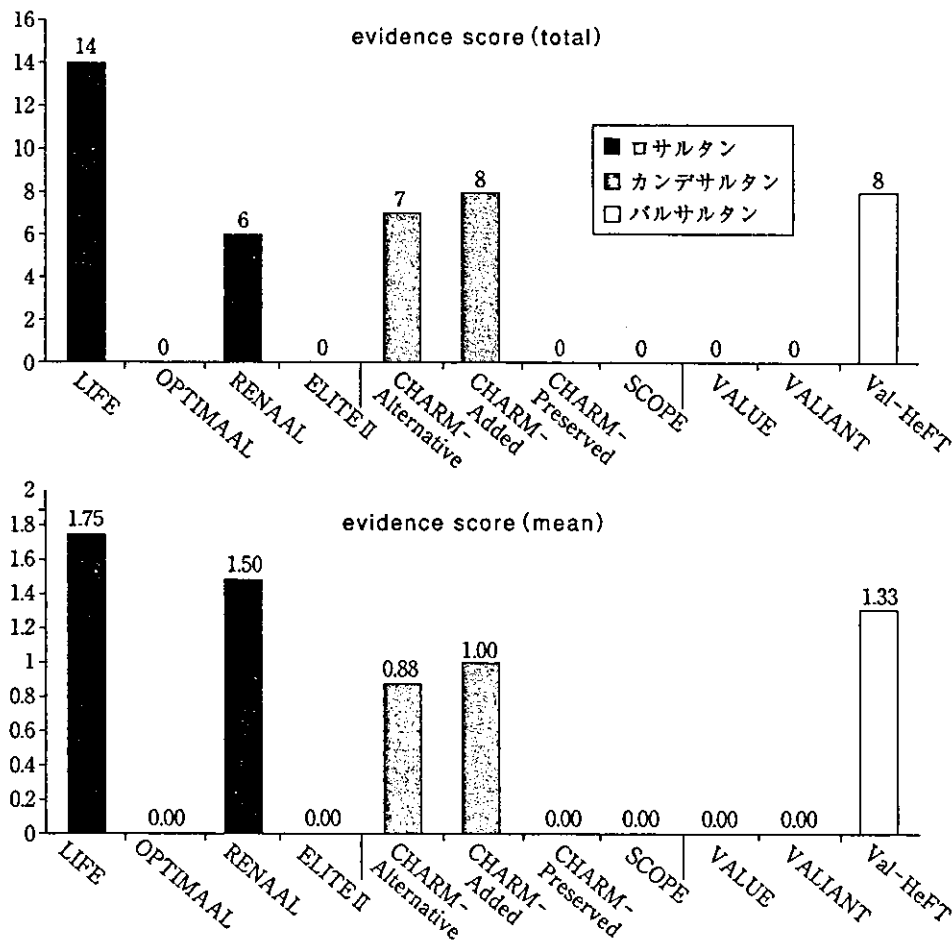
サルタンとなつた。早期に臨床応用されたため、evidenceを多く持つのは当然ともいえるが、論文に明記されたendpointの数にて除したmeanでも、ロサルタンは突出した値を示した。この結果は、ロサルタンの持つevidenceが他の二つの薬剤に比し、数だけではなく質的にも優れたものであることを示唆している。

またendpoint対象臓器別の保護効果は、ESにおいてカンデサルタン、バルサルタンは心保護作用のみしかevidenceを所持しなかったが、ロサルタンは脳・心・腎および糖尿病新規発症抑制と多岐にわたり有していた。各々のRCTを一読しただけでは、理解し難いことも、ESにより明確に整理され、示すことが可能となった。

次に各試験のESに関してであるが、その結果が製薬会社のもたらす情報により構築されたイメージと乖離しているものがあつたことは興味深い。本報告にて対象となつた一試験のうち、primary endpointで有意な効果を示さなかつた六試験はすべて0となつた。

筆者が独自に提唱したESの計算方法は前述したように、生物統計学に準じている。臨床試験は検証したい「仮説」を立てて実施すべきであり、その仮説は通常一つで、それがprimary endpointとして示される。しかしながら、臨床試験を実施する場合、多大な労力と莫大な費用を要するため、研究者は一つの試験に対し、多くの仮説(endpoint)を立て、同時に検定することが多い。多数のend-

図2 各試験別のevidence score



pointは偶然による有意差を得る危険性を増加させることになるが、研究の効率を高めるといふメ

リットもある。したがって、最良の方法は、事前にいくつかの仮説を立てた上で

特に重視する仮説であるものをprimary endpointとすること。これらを踏まえたESの点数を規定したが、妥当かどうかは今後の検討課題である。しかし、primary endpointがnegative end-pointの場合、その試験が評価されないという結果から概ね的確なものであったと考えている。

また、今回の検討の中で、大規模臨床介入試験に関する疑問点とそれを踏まえたESの問題点が抽出されたので、以下に述べる。

対象とするend-pointを「design paperにて明記したもの」と定めたが、折しも本論文執筆直後、International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) より、二〇〇五年七月一日以降開始される臨床試験に関し、その事前登録をすることがICMJEに加わる主要医学雑誌の掲載条件とすることが発表された。おそらく、「positive dataばかりでnegative dataが掲載されない」「後付け解析結果が示される」など、臨床試験結果に対する懸念を払拭し、透明性を保持するための策と考えられる。

筆者も同様に考え、design paperでの明記という形でバイアスを削除しようと論文を検証したところ、本条件に該当しないend-point結果が半数以上original paperに記載されていた。primary endpointがこのケースに当たらないものはなかったが、secondary endpoint以降では、design paperにて個々の独立したend-pointと記載されていたにもかかわらず、結果論文では複合して報告しているケース、design paperにまったく掲げていないend-pointを結果に出す等が散見された。糖

尿管新規発症抑制などはまさにその後者にあたり、positiveな結果を出したLIFE, CHARM-Pre-served, VALUEのうち、予めdesign paperに明記していたのはLIFEのみであった。このことから、集積したデータから何か有意差が得られたものを発表するというような後付け解析が実施されている疑いを持たざるをえなかった。

前述のごとく臨床試験は「仮説」を検証することを目的として行われるべきであるが、今回対象となった優れたevidenceとわれわれ臨床医が認識しているものでさえ、ESという観点から検証してみると、疑問を抱く部分が多々あったことは興味深い。

ESがprimary endpointを重視した点数とした理由はすでに述べたが、それ自身が同じ対象疾患の試験で異なって設定されていることに疑問を感じた。心不全の予後を検討した試験を例にとれば、primary endpointにELITE IIは「総死亡」、CHARMは「心血管系死亡または心不全による入

院」、Val-HeFTは「総死亡」「総死亡を含む心血管系イベント」と二つ設定していた。当然、総死亡は心血管系イベントや心不全による入院などに比し、発生数が少なく有意差は得にくい。

また、今回の対象一試験の中では唯一Val-HeFTのみが、primary endpointを二つ設定しており、この場合、当然有利な結果を得る可能性は高くなる。高血圧や高脂血症などの生活習慣病と違い、心不全のような予後不良な疾患を対象とした試験は、primary endpointを統一すべきであり、今後、これらの試験計画に関するガイドラインの構築の必要性を感じた。

また、今回示したESの問題点として、placebo対照の試験が有利となることが挙げられる。なるべく公平を期すようendpointに有意な結果を得ても点数は実薬対照に比し半分としたが、placebo対象のほうが当然多くの有意差が検出されやすいため、合計するとESが高い結果となる。加えて、多くのendpointをdesign時に設

定していれば、有利となるのはいうまでもない。

また、「有意差なし」という結果を対照が「実薬」「placebo」の区別なくESを0と評価していること、対照に対し「劣性すなわち負の有意差を検出」したのも「有意差なし」と同等にESを0としていること等、さらにいくつかの問題点を内包している。

以上、大規模臨床介入試験の簡易な比較検討を可能とし、EBM実践への一助となるべくESを発表し報告した。前述の問題点も含め、筆者はさらにさまざまな角度から検証を重ね、本案をより完成度の高いESとするべく今後課題と考えている。

(文 献)

- 1) US Department of Health and Human Services: AHCPR Publication No92-0032, USA, 1993, p107.
- 2) Dahlöf B, et al: American Journal of Hypertension 10: 705, 1997.
- 3) Dickstein K, et al: American Journal of Cardiology 83: 477, 1999.
- 4) Brenner BM, et al: Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 1: 328, 2000.
- 5) Pitt B, et al: Journal of Cardiac

- Failure 5: 146, 1999.
- 6) Swedberg K, et al: Journal of Cardiac Failure 5: 276, 1999.
- 7) Hansson L, et al: Blood Pressure 8: 177, 1999.
- 8) Mann J, et al: Blood Pressure 7: 176, 1998.
- 9) Pfeffer MA, et al: American Heart Journal 140: 727, 2000.
- 10) Cohn JN, et al: Journal of Cardiac Failure 5: 155, 1999.
- 11) Dahlöf B, et al: Lancet 359: 995, 2002.
- 12) Dickstein K, et al: Lancet 360: 752, 2002.
- 13) Brenner BM, et al: N Engl J Med 345: 861, 2001.
- 14) Pitt B, et al: Lancet 355: 1582, 2000.
- 15) Granger CB, et al: Lancet 362: 772, 2003.
- 16) McMurray JJV, et al: Lancet 362: 767, 2003.
- 17) Yusuf S, et al: Lancet 362: 777, 2003.
- 18) Litchell H, et al: Journal of Hypertension 21: 875, 2003.
- 19) Julius S, et al: Lancet 363: 2022, 2004.
- 20) Pfeffer MA, et al: N Engl J Med 349: 1893, 2003.
- 21) Cohn JN, et al: N Engl J Med 345: 1667, 2001.
- 22) 現代疫学研究会訳: 医学的研究のデザイン—研究の質を高める疫学的アプローチ, 医学書院, 東京, 1997, p146.
- 23) Evidence-Based Medicine Working Group: JAMA 268: 2420, 1992.
- 24) 1999~2000年度合同研究班報告: Japanese Circulation Journal 65(Suppl V): 999, 2001.

IV

治 験

一般目標：医薬品開発において治験がどのように行われるかを理解するために，治験に関する基本的知識とそれを実施するうえで求められる適切な態度を修得する。

この第IV部では，医薬品開発における治験の重要性を学ぶ。

ここでは第Ⅰ相，第Ⅱ相，第Ⅲ相などの治験の内容，治験業務での薬剤師の役割，公平な治験を行うための制度，治験に際しての被験者への説明事項などを修得する。治験における被験者の人権の保護，安全性の確保などについて討議することになる。

特にインフォームドコンセントと治験情報に関する守秘義務については重要であり，ヘルシンキ宣言についてはその意図するところを理解することが求められる。

第18章 治験の意義と業務

SBO 39 治験に関してヘルシンキ宣言が意図するところを説明できる。

治験：医療品、医療機器、体外診断薬の承認申請に際し提出すべき資料の収集を目的とする臨床試験。

ヘルシンキ宣言

GCP：旧 GCP は 1989 年版，新 GCP は 1997 年版。

39・1 臨床研究にかかわる倫理綱領

ナチスが強制収容所の囚人に対して行った非人道的人体実験を連合国が裁いたニュルンベルグ国際軍事裁判の判決（1947 年）は，“許可できる医学実験”の中で 10 項目から成る倫理基準を明文化した。その中には，自由意思に基づくインフォームドコンセントが不可欠であること，他の方法では得られない社会的利益をもたらすものであること，動物実験の結果や疾病の知識に基づき計画されていること，危険性が得られる人道的利益を越えてはならないこと，などがあげられている。これがいわゆるニュルンベルグ綱領（Nuremberg Code）であり，世界医師会のジュネーブ宣言（Declaration of Geneva, 1948 年）やヘルシンキ宣言（Declaration of Helsinki, 1964 年），世界保健機関（WHO）と国際医学団体協議会（CIOMS）による“被験者を用いた生物医学研究の国際的倫理指針（International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, 1993 年）”などの倫理綱領の原点となっている。

このうちヘルシンキ宣言はヒトを対象とする医学研究の倫理的原則として最も多く参照されるものであり，いく度かの修正を重ねてきている。日本の“医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）”でもヘルシンキ宣言の精神の尊重がうたわれている。また，臨床研究全般を対象とする“臨床研究に関する倫理指針”（厚生労働省，2003 年）はヘルシンキ宣言を基に定めたものである。

39・2 ヘルシンキ宣言の骨子

ヘルシンキ宣言（2000 年修正，2002 年補足版）では，対象を臨床試験だけでなく，ヒトを対象とするすべての医学研究とし，“医学の進歩は，最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく”ことを認めたうえで，倫理的正当性と科学的妥当性の確保のために守るべき基本原則を定めている。これらの基本原則は，治験だけではなく，すべての医学研究を計画・審査・実施するうえでの基準となるものである。その骨子を抜粋し以下に列記する。

倫理的正当性

（1）ヒトを対象とする医学研究においては，被験者の健康福祉に対する配慮を科学的及び社会的利益よりも優先させなければならない（第 5 項）。

（2）新しい方法の利益，危険性，負担及び有効性は，現在最善とされている予防，診断及び治療方法と比較考量されなければならない。ただし，証明された予防，診断及び治療方法が存在しない場合の研究において，プラセボの使用または治療しないことの選択を排除するものではない（第 29 項）。

プラセボ：有効成分を含まない製剤で，外見上被験薬を含むものと見分けがつかないようにしたもの。被験薬の効果を公正に評価するために使用する。

プラセボ対照試験は，たとえ証明された治療法が存在するときであっても，以

下の条件のもとでは倫理的に行ってよいとされる。1) それを行うことが予防、診断または治療方法の有効性もしくは安全性を決定するためにどうしても必要である場合。2) 予防、診断、または治療方法を軽い症状に対して調査しているときで、プラセボを受ける患者に深刻または非可逆的な危害というさらなるリスクが決して生じないであろうと考えられる場合（第29項注釈）。

科学的妥当性

(3) ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源及び十分な実験並びに適切な場合には動物実験に基づかなければならない（第11項）。

医師の責務：安全性の確保、人権の保護、インフォームドコンセント

(4) 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、医学研究に携わる医師の責務である（第10項）。

(5) 医師は、内在する危険が十分に評価され、しかもその危険が適切に管理できることが確信できない場合には、ヒトを対象とする医学研究に従事することを控えるべきである（第17項）。

(6) ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験予定者に対して、目的、方法、（中略）期待される利益及び起こり得る危険について十分な説明がなされなければならない。対象者はいつでも不利益なしに参加の同意を撤回する権利を有することを知らされなければならない。対象者がこの情報を理解したことを確認した上で、医師は対象者の自由意志によるインフォームドコンセントを、望ましくは文書で得なければならない（第22項）。

(7) 弱い立場にあり特別な保護を必要とする人、経済的及び医学的に不利な立場の人、同意能力を欠く人、強制下で同意を求められるおそれのある人、及び個人的には利益の得られない人に対して、特別な注意が必要である（第8項）。

倫理審査委員会による審査：審査およびモニタリング、研究者による重篤な有害事象の報告、透明性の確保

(8) 計画書は、検討、批評、指導及び、そしてもし適切であると見なされるならば、承認を得るために、倫理審査委員会に提出されなければならない。委員会は進行中の試験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニタリングのための情報、特にすべての重篤な有害事象*について情報を提供する義務がある（第13項）。

(9) 研究者は、提供資金、スポンサー、関係組織、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する報奨についても、審査のために委員会に報告しなければならない（第13項）。

* 有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のこと。治験薬（被験薬および対照薬）との因果関係の有無を問わない。この中には、通院時の転倒なども含まれる。有害事象と被験薬との因果関係を個々の症例で明らかにすることは困難である場合があり、症例を集積して解析する必要があるため、治験ではあらゆる有害事象の集積が義務づけられている。このうち、被験薬との因果関係が否定できない有害事象を治験では副作用とよぶ。

関連する SBO

SBO 42, 44, 47, 48

SBO 40 医薬品創製における治験の役割を説明できる。

40・1 ヒトにおける仮説の検証

新しい機序の医薬品が患者に投与された際に安全かつ有効であるかどうかは、最終的にはヒトを対象とした治験により証明する必要がある。またこれにより、その機序が病態や病因に深くかかわっているという仮説を検証することができる。

治験に入る前には、非臨床試験にて有効性および安全性の予測をするものの、そこにはおのずと以下のような要因による限界がある。

(1) 種 差

- ① 吸収・分布・代謝・排泄の機能の差
- ② 生理的機能（薬物に対する感受性）の差
- ③ 発達・老化の速度と寿命の差

現在では、① および ② によるギャップを少しでも埋め、予測可能性を高めるために、ヒトの代謝酵素、トランスポーターや細胞を用いた研究がなされるようになっている。

(2) 動物モデルと疾患との違い

感染症のように、動物モデルと疾患との間での病態の差が比較的小さい疾患も存在する。しかし、一般的には、動脈硬化などの慢性疾患や精神疾患などの高次機能にかかわる疾患のように、主たる病因を仮定し、その機序に基づくモデルを作成したうえで、薬物の評価を行うことが多い。しかし、もし仮定した病因そのものが妥当でなかった場合は、実験モデルでは有効でも、臨床では有効ではない。また、仮定した病因が正しくても、適当なモデルがない場合や、生物学的製剤のように種差のために実験モデルで有効性を確認することが難しい場合がある。

(3) 毒性試験の限界

毒性試験や安全性薬理（一般薬理）試験などでは、一定の項目および個々の薬物の作用機序から予測される項目などについて評価を行うために、それ以外の予測不可能な副作用については評価できない。

40・2 治験の限界

治験では安全性を確認しながら有効性の検証を行うことがおもな目的となる。有効性を統計学的に効率的に検証するためには、評価項目の被験者間変動を小さくすることが有効である。このため、治験では対象疾患の重篤度を限定したり、有効性に影響するような合併症を有する人を被験者対象から除外することが行われる。また、被験者への安全性の配慮から重篤な合併症（腎障害、肝障害など）を有する人を対象から除外することがある。したがって、治験で得られるデータは限られた患者集団でのデータであり、さまざまな合併症を有する母集団への外挿可能性（一般化可能性）が問われることがある。そのため、医薬品は承認・発売後も市販後調査や市販後臨床試験により、適正使用情報の収集および検討を行

い、その結果に基づき医薬品による保健衛生上の危害の発生もしくは拡大の防止措置、または適正使用など確保措置を講じることが義務づけられている。

また、高血圧、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症などの生活習慣病の予防・治療の真の目的は、脳梗塞や心筋梗塞などの心脈管系の事象の発生の抑制、網膜症や腎症など合併症の抑制、骨折の発生の抑制などであり、これらが臨床試験の真の評価項目といわれている。しかしながら、これらの真の評価項目は、評価に長期間を要する（発症までに時間がかかる）ことおよびその発生率が低いことから、これらを指標として治験を行うためには、非常に多くの被験者で長期間の試験を行わなければならない。したがって、このような医薬品については、臨床開発の段階では、代替評価項目を評価項目として臨床試験を実施する。代替評価項目としては、それぞれ、血圧、血清脂質濃度、血糖値や糖化ヘモグロビン値、骨密度などがある。高血圧薬や高脂血症薬では市販後に大規模試験（メガスタディー）を行って、真の評価項目について評価を行うことがある。

臨床試験の真の評価項目
true endpoint

関連する SBO
SBO 7, 41

SBO 41 治験の相（第Ⅰ～Ⅳ相）の内容を説明できる。

41・1 治験の種類と相

* 相という概念は本来臨床開発の段階を表す表現であり、試験の目的を表すものではないが、たとえば、臨床薬理試験のことをしばしば第Ⅰ相試験などと表現する。

臨床試験は、安全性と有効性を確かめながら段階的に進められ、その進行に合わせて四つの開発の相（第Ⅰ相～第Ⅳ相）に分類される*。

臨床試験はその目的から、安全性や体内動態を中心に調べる臨床薬理試験、安全性を確認しつつ有効性の瀬踏みをする探索的臨床試験、それまでに得られた有効性・安全性の仮説を検証する検証的試験に分類され、通常この順番で展開される（表 41・1）。しかしながら、試験の結果によってはさかのぼって追加的に臨床薬理試験や探索的臨床試験を行うことがある。また、市販後に行う市販後臨床試験は、承認された適応、用法・用量の範囲内で行うため、治療的使用に分類され、有効性と安全性にかかわるさらなる情報の収集を目的とする。

表 41・1 目的による臨床試験の分類^{a)}

試験の種類	目的	試験の相
臨床薬理試験	① 忍容性評価；② 薬物動態、薬力学的検討；③ 薬物代謝と薬物相互作用の探索；④ 薬理活性の推測	① 忍容性試験；② 単回および反復投与の薬物動態、薬力学試験；③ 薬物相互作用試験
探索的試験	① 目標効能に対する探索的使用；② つぎの試験のための用法用量の推測；③ 検証的試験のデザイン、エンドポイント、方法論の根拠を得ること	① 比較的短期間の、明確に定義された限られた患者集団を対象にした代用もしくは薬理学的エンドポイントまたは臨床上の指標を用いた初期の試験；② 用量反応探索試験
検証的試験	① 有効性の証明/確認；② 安全性プロフィールの確立；③ 承認取得を支持するリスクベネフィット関係評価のための十分な根拠を得ること；④ 用量反応関係の確立	① 有効性確立のための適切でよく管理された比較試験；② 無作為化並行用量反応試験；③ 安全性試験；④ 死亡率/罹病率をエンドポイントにする試験；⑤ 大規模臨床試験；⑥ 比較試験
治療的使用	① 一般的な患者又は特殊な患者集団および（または）環境におけるリスクベネフィットの関係についての理解をより確実にする；② より出現頻度の低い副作用の検出；③ 用法・用量をより確実にする	① 有効性比較試験；② 死亡率/罹病率をエンドポイントにする試験；③ 付加的なエンドポイントの試験；④ 大規模臨床試験；⑤ 医療経済学的試験

a) 臨床試験の一般指針

昨今のグローバルな臨床開発においては、検証的な試験と並行して、肝障害や腎障害のある患者における臨床薬理試験や探索的臨床試験が実施されたり、相互作用に関する試験が実施されることは珍しくなく、臨床試験の種類と開発の相は必ずしも一致しないことに注意が必要である（図 41・1）。

41・2 臨床第Ⅰ相（最も代表的な試験：臨床薬理試験）

忍容性 (tolerance)：許容される安全性の範囲内であること。抗癌剤などの毒性の強い薬剤では患者を対象に忍容性の確認が行われる。

第Ⅰ相における試験は通常少数例の健康な人を対象に逐次的に実施され、ヒトにおいて予定される用量における忍容性の確認と薬物動態の調査をおもな目的に実施される。医薬品によっては、薬力学的評価（血中濃度と反応に関する試験）や、初期の薬効評価をこの相で行うことがある。通常単回投与試験を低い用量から順に実施する。つぎに、用法として反復投与を想定している場合は、さらに1ないし2週間程度の反復投与試験を実施して忍容性を確認する。

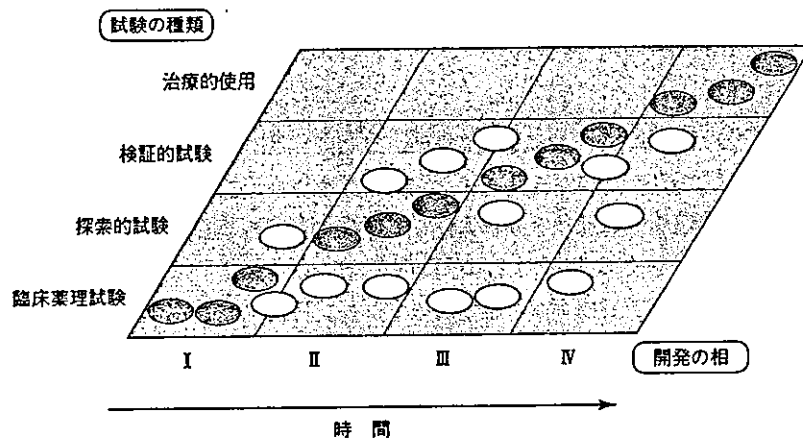


図 41・1 開発の相と試験の種類
の関係 赤丸はその相で最も一般的に実施される試験、白丸はその相で比較的まれに実施される試験。〔“臨床試験の一般指針”より改変〕

41・3 臨床第Ⅱ相（最も代表的な試験：探索的試験）

第Ⅱ相の試験の主要な目的は有効性を探索的に評価し、用量反応関係を明らかにすることである。そのため、通常、比較的均質な患者を対象に注意深く観察しながら実施される。第Ⅱ相の初期（前期）においては、少数例の患者を対象に、安全性と有効性の漸踏みが行われる。第Ⅱ相の後期においては、第Ⅲ相で実施する試験を設定するために必要な情報（対象となる患者群、評価項目、用法・用量など）を得るための試験が実施される。第Ⅱ相では、通常、複数の用量群を同時に評価する並行用量反応試験が行われる。

41・4 臨床第Ⅲ相（最も代表的な試験：検証的試験）

第Ⅲ相は、これまでの結果を基に、治療上の利益を検証する段階である。このような検証的試験では、通常、プラセボまたは既存薬を対照とした二重盲検比較試験など無作為化並行群間比較試験デザインが採用される。第Ⅲ相に実施される試験では、より多くのより広い患者層を対象とする。また、腎機能障害患者や肝機能障害患者など特殊な患者群での試験、薬物相互作用の試験、他剤との併用を検討する試験などが必要に応じて第Ⅱ相ないし第Ⅲ相にて実施される。長期投与を意図した医薬品では、安全性情報の取得を主要な目的とした長期投与試験が実施される。

41・5 臨床第Ⅳ相（多様な試験：治療的使用）

第Ⅳ相（市販後調査）は、承認後に行われる一般使用実態下での品質、有効性および安全性上の問題点の収集を目的とした使用成績調査および特別調査と、承認後に追加的に実施される市販後臨床試験から成る。市販後臨床試験は、多様な目的と形態で実施される。最適な医薬品の使用方法に関する試験もあれば、代替評価項目により開発し承認を得た医薬品について、承認後に大規模で長期の試験により真の評価項目で評価することなども行われる。また、生活の質（quality of Life, QOL）の改善の評価や医療経済の評価を目的とすることもある。市販後臨床試験は、治験ではないが GCP が適用される。

関連する SBO
SBO 8, 9, 10, 40

SBO 42 公正な治験の推進を確保するための制度を説明できる。

42・1 G C P

治験は、薬事法第十四条第3項および第八十条の二で規定された“医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）”，ならびに関連する局長通知や課長通知を遵守して実施されなければならない。

省令 GCP は、医薬品の承認申請に必要なデータを日米欧三極で相互に利用できるように基準を統一するための会議（ICH, SBO 11 参照）で 1996 年に合意した GCP（ICH-GCP），ならびに ICH-GCP を日本の実情に合わせて一部変更を加えた答申 GCP（中央薬事審議会答申, 1997 年）に基づき制定されている。

GCP は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則の遵守から、治験審査委員会の責務、医療機関の長の責務、治験責任医師の責務、インフォームドコンセントの取得に関する原則、治験依頼者の責務、治験の契約、治験実施計画書や治験薬概要書の内容に関する規定まで、幅広く規定したガイドラインである。その目的は、“被験者の人権、安全およ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”であり、すなわち、倫理性・科学性・信頼性の確保である。そのために医療機関で GCP に基づき通常行われる基本的な事項について以下に解説する。

42・2 治験審査委員会による審査、医療機関の長との契約

製薬会社が依頼者となって行う治験では、治験の開始前に厚生労働大臣に治験届を提出しなければならない。国内においてはじめてヒトに投与される治験薬（新規有効成分など）に関しては、治験届を提出した日から起算して 30 日を経過した後でなければ、治験を各医療機関に依頼してはいけないことになっている（それ以外の場合は医療機関との予定契約締結日の少なくとも 2 週間程度前を目安に届け出ることになっている）。依頼者は治験届の提出後、各医療機関に対し治験の依頼を行う。治験の依頼を受けた医療機関では、治験審査委員会に諮り、その倫理性と科学性について審議を受け承認が得られれば、依頼者との間で治験の契約を締結する。SBO 42・8 で述べる医師が主導して行う治験では、所属する医療機関で先に審査・承認を受けた後に厚生労働大臣に治験届を提出することになっている。

インフォームドコンセント（informed consent）：被験者の治験への参加の意思決定と関連する、治験に関するあらゆる角度からの説明が十分なされた後に、被験者がこれを理解し、自由な意思によって治験への参加に同意し、書面によってそのことを確認すること。

42・3 インフォームドコンセント

治験責任医師あるいは治験分担医師は、被験者からインフォームドコンセントを得る際には、治験審査委員会で承認された同意説明文書を用いて被験者に十分に説明し、被験者の自由意思による同意を文書にて得なければならない。被験者が同意能力を欠く場合や未成年者である場合は、代諾者の同意を得る。この場合であっても、被験者の理解力に合わせて説明し、可能であれば同意文書への署名

と日付の記入を得る。

42・4 治験薬の管理

治験薬（被験薬および対照薬）は、治験用に製造され識別記号などで管理される。プラセボまたは実薬の対照薬を使用する二重盲検試験では、被験薬との識別ができない状態で医療機関に依頼者より交付される。ただし、緊急時には、被験薬か対照薬かの識別を直ちにできるよう依頼者側で処置が講じてある。また、治験薬は正確に処方され、確実に服用または投与されていることを確認する必要がある。このため、空の包装または容器を回収することも多い。このように治験薬は特別の管理を必要とすることから、医療機関では治験薬管理者を設置し、治験依頼者の作成した手順書に従い、特別に管理・記録し、調剤を行う。

二重盲検試験：被験薬かプラセボ（または対照薬）か、あるいは被験薬のどの用量群かを、投与する医師にも被験者にも分からないようにして行う試験。客観的で偏りのない評価を行うために実施する。

42・5 安全性情報報告

被験薬は臨床上の使用実績が少なく、また、一部の非臨床安全性試験も並行して進められているなど、安全性に関する情報が十分ではない場合が多い。したがって、医師はすべての有害事象を因果関係の有無にかかわらず記録し、治験依頼者に報告することになっている。さらに、重篤な有害事象については、直ちに適切な処置を行うとともに、速やかに医療機関の長ならびに治験依頼者に報告することが義務づけられている。薬事法施行規則では、重篤な有害事象の基準として、死亡または死亡につながるおそれ、入院または入院期間の延長、障害または障害につながるおそれ、後世代における先天性の疾病または異常などを規定している。治験依頼者は、安全性情報を収集、評価し、必要に応じ治験責任医師および医療機関の長に提供しなければならない。特に、因果関係の否定できない死亡または死亡につながるおそれのある症例や予測できない重篤な副作用（因果関係が否定できない有害事象）については、定められた期日内（7日以内または15日以内）に厚生労働大臣に報告するとともに、治験責任医師および医療機関にも速やかに通知することが定められている。

42・6 健康被害の補償

日本のGCPでは、治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合は、過失であるか否かを問わず、被験者の損失は適切に補償されなければならないとされており、そのために、治験依頼者は保険その他の必要な措置を講じておくことが定められている。通常、健康被害の治療に要した治療費の被験者負担分や一定の医療手当てなどが治験依頼者から支払われる。

42・7 モニタリング、監査、GCP調査

治験の質と信頼性の保証のために、さまざまな角度から調査が実施される。モニタリングは、1) 医療機関がGCPを遵守して治験を実施するに適格であるか、2) 治験がGCPおよび治験実施計画書を遵守して実施されているか、3) 症例報告書がカルテなど原資料に基づき正しく記載されているかなど、治験が適正に実