

Compare Actuals to Budget

- Review funding earned
 - Does the amount of revenue on your reports match the value of the services and work you have already performed?
- Review expenses reported
 - Have all expenses been booked in the appropriate categories?
 - Are there specific costs that were over- or under-budgeted?

| Income Statement | | |
|------------------|----------------|----------------|
| | Budget | Actual |
| Revenue | | |
| Start Up | \$2,000 | \$2,000 |
| Per Patient | <u>\$6,000</u> | <u>\$4,000</u> |
| Total Revenue | \$8,000 | \$6,000 |
| Expenses | | |
| Staff Time | \$2,500 | \$1,750 |
| Patient Care | 3,000 | 2,000 |
| Patient Stipend | 500 | 300 |
| Pharmacy | <u>500</u> | <u>250</u> |
| Total Expenses | \$6,500 | \$4,300 |
| Profit | \$1,500 | \$1,300 |

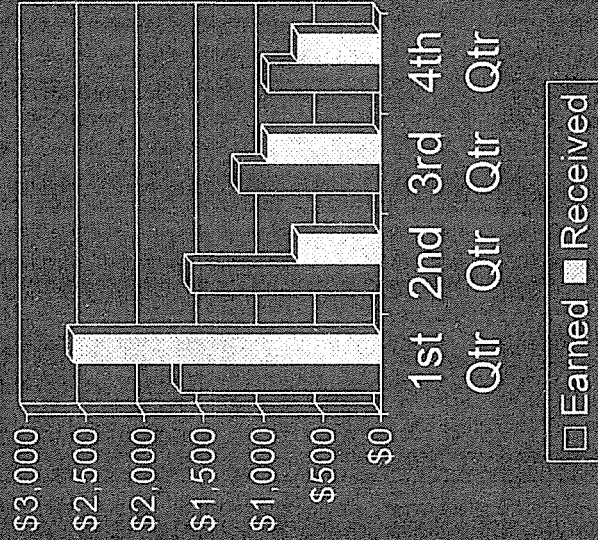
Compare Actuals to Contract

- Invoice sponsor for additional expenses

EX: CT Scan, MRI, X-Ray,
SAE Treatment, Screen Failure,
Advertising, IRB Annual Review

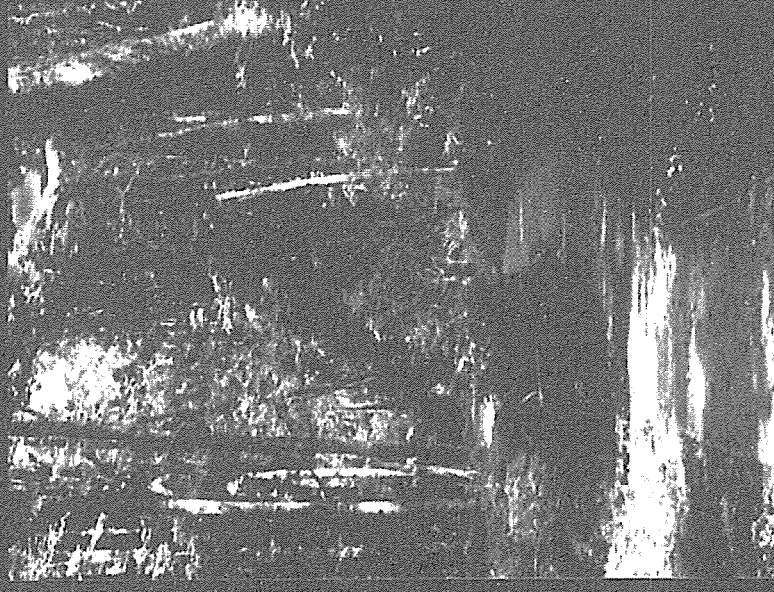
- Compare payments received to schedule of milestone payments

– Refer to compensation terms in CTA



Keeping our focus on the goal

- Fiscally Sound
Research Budgets
- Clear Billing Plan to
Ensure 100% Billing
Compliance in Clinical
Research



特集 臨床研究・大規模研究の進め方

医師主導治験の考え方*

山本 晴子¹

はじめに—医薬品開発について

医薬品の開発には、時間と膨大な資金が必要である。新規物質の探索・作成から始まり、物理化学的研究、各種薬効薬理の検討、動物実験による有効性、安全性の検討などを十分に行い、有効かつ安全であると思われる候補物質のみが臨床での検討段階、すなわち治験に進むことができる。

治験では、まず健康人(抗癌剤など特殊な薬物では当初から患者)を対象とした第I相試験を実施して、有効量と目される投与量の数倍量までの安全性を確認する。その後、第II相試験で有効量の探索を行い、第III相試験でその検証を行う。その他に特殊な患者群における安全性、長期投与が予定される薬剤では長期投与による安全性など、実地医療で使用される様々な状況に応じてデータが収集される。新規物質の作成から臨床試験実施前までに5~8年、臨床試験に3~7年がかかるといわれ、無事承認され市販される薬剤は、生成された新規物質の5,000~6,000分の1とさえいわれている¹。当然、医薬品開発には膨大な資金が投入されるため、製薬企業は無事市販に至った薬剤で利潤を上げ、開発資金を回収し、次の医薬品開発を進めなければならない。自動車会社が新しい技術を搭載した新車を開発するように、電気機器メーカーが新しい端末を開発するように、製薬企業は新しい医薬品を開発する。それ

はボランティア行為ではなく、自社の存続と繁栄のためにも、また株主のためにも利潤を上げなければならない。しかし、そのために臨床現場が必要とする医薬品が開発されない場合が生じる。患者が非常に少数である疾患、既存の医薬品であっても新たな効能・効果を追加しても薬価が安く利潤が出そうにない場合など、製薬会社に一任していると、いつまでたっても開発が進まないという事態が起こりえる。

厚生労働省は、こうした医薬品開発の停滞を解消するため、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」(平成11年2月1日研第4号医薬審第104号)という通知を發出して、国内で広く適応外使用として使用されている医薬品に対しては治験を実施しなくても承認申請ができる道を用意するなどして、現場のニーズを満たすべく努力している。平成14年の薬事法改正において医師主導治験の実施が可能となったのも、この一連の流れに沿ったものと理解すべきであろう。つまり、医師主導治験は、製薬企業に全面的に依存せず、医師自身が臨床ニーズに合わせた治療法を獲得する手段の一つといえる。

治験と医師主導治験と自主臨床研究

薬事法第2条第7項に「この法律で『治験』とは、第十四条第三項(同条第七項、第十九条の二第四項及び第二十三条において準用する場合を合

* How Investigator-initiated Clinical Trials should be Prepared and Performed?

¹ 国立循環器病センター臨床研究開発部(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1) Haruko Yamamoto: Department of Clinical Research and Development, National Cardiovascular Center

表1 医師主導治験に関連する薬事法と関連法令一覧

薬事法関連

- ・薬事法 (昭和35年法律第145号)
- ・薬事法施行規則 (昭和35年厚生省令第1号)
- ・薬事法施行規則の一部を改正する省令 (平成17年12月28日 厚生労働省令第178号)

GCP 関連

- ・医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
(平成9年3月27日厚生省令第28号 最終改正：平成18年3月31日厚生労働省令第72号)
- ・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の施行について
(平成15年6月12日 医薬発第0612001号厚生労働省医薬局長通知)
- ・「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」(治験審査委員会の質及び機能の向上関係)の施行について
(平成18年4月1日 医薬発第0401001号厚生労働省医薬食品局長通知)
- ・「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」(治験審査委員会の質及び機能の向上関係)の施行に関する留意事項について
(平成18年4月1日 薬食審査発第0401001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- ・医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について
(平成18年9月21日 薬食審査発第0921001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- ・医薬品の臨床試験の実施の基準の運用における必須文書の構成について
(平成16年10月18日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)
- ・自ら治験を実施する者による医薬品の臨床試験の実施の基準に関するQ&Aについて
(平成17年10月25日 事務連絡)
- ・医薬品GCP実地調査の実施要領について
(平成18年1月31日 薬食審査発第0131006号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

治験届関係

- ・薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行について
(平成15年5月15日 医薬発第0515018号厚生労働省医薬局長通知)
- ・「薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」の一部改正について
(平成15年6月12日 医薬審査発第0612004号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
- ・自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて
(平成15年6月12日 医薬審査発第0612001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
- ・「自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」の一部改正について
(平成17年10月25日 薬食審査発第1025001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

副作用等報告関係

- ・独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について
(平成16年3月30日 薬食発第0330011号厚生労働省医薬食品局長通知)
- ・「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後の自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」の改正について
(平成17年10月25日 薬食審査発第1025005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- ・自ら治験を実施した者による治験副作用等報告の取扱いについて
(平成17年10月25日 薬食審査発第1025017号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- ・独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後の自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について(追加)
(平成17年3月31日 薬食審査発第0331004号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- ・独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について
(平成18年4月26日 薬食審査発第0426001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- ・薬物に係る治験に関する副作用等の報告に係る薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行について
(平成17年12月28日 薬食発第1228001号厚生労働省医薬食品局長通知)

特定療養費関係

- ・「療担規則及び療担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」及び「選定療養及び特定療養費用に係る厚生労働大臣が定める医薬品等」の制定に伴う実施上の留意事項について」の一部改正について
(平成17年3月31日 保医発第0331011号厚生労働省保険局医療課長通知)

む。)の規定により提出すべき資料のうち臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施をいう」との記載がある。また、第80条の2には「治験の依頼をしようとする者又は自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、厚生労働省令で定めるところにより、厚生労働大臣に治験の計画を届け出なければならない。」とある。つまり、臨床試験のなかで、承認申請を目的として計画され、事前に厚生労働省に届け出された試験のみが治験である。逆に、この条件を満たさないものは治験ではなく、医師主導の場合は自主臨床試験である。ときに「自主臨床治験」などの間違った使い方もみられるため、注意したい。

自主臨床研究(臨床研究:一般的に、ヒトまたはヒト由来の組織を使用して実施される医学的研究を指す。治療的介入を伴うものを臨床試験と呼ぶ場合が多い)は薬事法は適用されず、現状では「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」などのガイドラインを遵守して実施することが要請されるが、法的強制力はもたない。一方、医師主導治験は「治験」であるため、薬事法が適用され、企業治験とほぼ同等の各種規制を満たさなければならない。医師が薬事法とその関連法令(表1)の知識なしに実施するのは無謀であり、事前にある程度の知識の習得が欠かせない。

医師主導治験の流れ

平成14年度の薬事法改正によって医師主導治験の実施が可能となったものの、行政、製薬企業、医療関係者の誰も、医師主導治験を実施するための知識も経験もノウハウも持ち合わせていなかった。そのなかで、平成15年度より日本医師会治験促進センターの「大規模治験推進研究事業」が医師主導治験の募集を開始した。われわれの治験は、同研究事業に採択され、医師主導治験の計画から実施に至るまで、文字どおり手探りで進んできた。現在は症例登録を終え、今年度中に治験総括報告書を取りまとめるべく作業中である。以下の項では、われわれの経験および他の医師主導治験を実施している研究者達との意見交換などのなかで得られた、医師主導治験の実際の進

め方についてまとめてみたい。

1. 準備段階

1) 治験実施計画書作成の前に

通常、治験もしくは臨床試験の準備といえば実施計画書の作成と思われるであろう。しかし、医師主導治験の場合はその前に考えるべきことがある。それは、「モノ」、「カネ」、「ヒト」の3つである。

「モノ」は治験に使用する治験薬である。医師主導治験では、治験薬とともに治験薬に関する有効性・安全性の最新の情報である治験薬概要書の作成と、治験期間中は全世界における治験薬の安全性情報の収集を「自ら治験を実施する者」に義務づけている。したがって、医師主導治験を実施するためには、製薬企業に治験薬提供(有償もしくは無償)とともにこれらの情報の提供を承諾してもらう必要がある。比較的新しい医薬品の場合は、企業も前向きに考える場合もあるが、古くから市場にあり、既に数社からジェネリックが発売されていたり、薬価が非常に安価な場合、企業の開発意欲が非常に低かったり、体系的な情報の提供が困難である場合も少なくない。また、医師主導治験で良好な成績を得られた際に企業が承認申請をする意思があるかどうかも重要な点である。

「カネ」は当然のことながら、研究資金を指す。薬事法上の各種規制を守りつつ医師主導治験を実施するためには、自主臨床試験とは比較にならないほどの資金が必要である。特に、GCPの遵守のためには、自主臨床研究ではまったく行われることのない様々な業務が発生する(表2)。現在のところ、それらの業務のうち多くは専門家たる開発業務受託機関(CRO)に委託せざるを得ない状況であり、そのための資金だけで数千万から1億円以上かかるのが現状である。治験の場合、資金面についても治験審査委員会に事前提出することになっており、治験を実施し完遂可能な資金計画を提出する必要がある。

「ヒト」は、治験を実施するための各種人材である。治験実施計画書、症例報告書とそのデータベースなどの作成には生物統計家の関与が必須である。データマネージャー、モニタリング担当者、監査担当者などは、前述のごとく、各医療施

表2 医師主導治験の実施に必要な主な業務

| |
|-----------------------------|
| 1) 治験準備・調整業務 |
| ・ 治験実施計画書の作成 |
| ・ 症例報告書の作成 |
| ・ 治験薬概要書の作成 |
| ・ 各種標準業務手順書の作成 |
| ・ 治験実施体制の整備(効果安全性評価委員会を含む) |
| ・ 治験届作成と規制当局への提出 |
| ・ 安全性情報の収集・対応判断・連絡・規制当局への提出 |
| ・ 治験薬管理 |
| ・ 治験薬提供者、開発業務受託機関などとの契約 |
| ・ 「自ら治験を実施する者」間の連絡調整 など |
| 2) データマネジメント業務 |
| 3) モニタリング業務 |
| 4) 監査業務 |
| 5) 治験総括書の作成業務 |
| 6) その他 |

設内で適切な人材を見つけるのは不可能に近く、CROに依存せざるを得ない状況である。また、治験届の作成、申請や安全性情報の規制当局への報告などの事務作業にも薬事の専門的知識が不可欠である。これらの作業は、治験の開始とともに待たなして始まるため、始まってからなんとかしようと思っただけでは間に合わず、書類不備や、ひいてはGCP違反を引き起こしてしまう。また、治験のみならず多施設共同臨床試験を実施するためには、中央事務局を設置し、各施設やCROその他関係者との連絡をとりつつ、資金計画を策定し、各種の作業を実施して試験全体を前進させていかなければならない。医師主導治験においては、中央事務局の仕事は多岐にわたり、かつ専門的であるため、良質の人材を配置することが重要である。

2) 治験実施計画書その他の作成

「モノ」、「カネ」、「ヒト」の次に、治験実施計画書の作成に着手する。治験を含む全ての臨床研究では研究実施計画書が基本となる。研究を実施するにあたり、必要なことは全て実施計画書に記載されていなければならず、研究は実施計画書に沿って実施される。実施計画書作成の詳細は本項の趣旨を越えるため成書に譲る²⁾。なお、実施計画書作成をはじめ、治験全般にわたり生物統計家の関与が必須である。国内の生物統計家は数える

ほどしかいないというのが現状ではあるが、医師主導治験を行う際には、必ず生物統計家の協力を仰ぎ、準備段階から終了まで一貫して参加してもらう必要がある。

実施計画書を作成したら、その内容に沿って症例報告書およびデータベースを作成する。症例報告書には、実施計画書に記載された調査項目が全て記載されなければならない。また、治験の場合、症例報告書に記載され、モニタリングにより品質管理されたデータのみが解析対象となる。そのため、症例報告書は、記載しやすく間違いにくい形式で、かつ、被験者の情報が網羅されるように項目立てられなければならない。症例報告書はデータベースと一体であるので、データマネジメント担当者に主になって作成してもらうのがよいと思われる。ほとんどの施設でCRCなどの研究協力者が症例報告書の記載補助を行うので、できればその人達の意見も参考にするとよいであろう。なお、症例報告書の記載マニュアルも作成しなければならない。

実施計画書、症例報告書とともに、説明文書を作成する。この内容も実施計画書の記載に沿って作成するが、被験者にわかりやすい表現が望まれる。説明文書に記載しなければならない項目はGCP第51条に示されているが、特に注意すべき点は補償に関する記載であろう(GCP第15条の9も参照のこと)。現在のところ、厚生労働科学研究費「治験推進研究事業」を受けて日本医師会治験促進センターが進めている「大規模治験推進研究事業」の下で実施される治験(われわれの実施している治験を含む)では医師主導治験に対応した補償保険がかけられるが、抗癌剤および血液製剤はこの保険では対象外とされている。また、他の資金で実施する場合には補償をどのようにして手当するか悩ましい状況である。当面は、損害保険会社と個別に交渉することになるのかもしれないが、医師主導治験を振興させるためには、補償に関して今後何らかの対応が望まれる。

3) その他の準備

今までに挙げた文書類だけで、辟易されている読者も多いかと思うが、医師主導治験ではさらに何種類もの文書作成の義務が医師に課されてい

表3 「自ら治験を実施しようとする者」が作成すべき業務手順書など(GCP第15条の2)

1. 治験実施計画書
2. 治験薬概要書
3. 説明文書(第15条の6)
4. モニタリングの実施に関する手順書
5. 監査の実施に関する計画書および業務手順書
6. 治験薬の管理に関する手順書
7. 副作用情報等収集などの業務に関する手順書
8. 総括報告書の作成および記録の保存などの業務に関する手順書

表4 われわれの医師主導治験実施に際して作成した標準業務手順書

1. 医師主導型治験におけるモニタリングに関わる標準業務手順書
2. アルガトロバン医師主導型治験のモニタリング手順書
3. 医師主導型治験における監査に関わる標準業務手順書
4. 医師主導型治験における自ら実施する者の標準業務手順書
5. 治験薬取扱い手順書
6. 治験調整委員会の標準業務手順書
7. 安全性情報に関する標準業務手順書
8. 安全性情報の取り扱い手順書
9. 被験者の補償に関する手順書
10. 治験実施計画書の作成に関する標準業務手順書
11. 治験薬概要書の作成に関する標準業務手順書
12. 効果安全性評価委員会の標準業務手順書

る。GCP上で作成・準備が義務づけられている文書一覧を表3に示す。また、われわれが医師主導治験の実施にあたって作成した標準業務手順書の一覧を表4に示す。さらに、治験審査委員会への事前提出文書もあるが、それは後述する。

2. 申請

1) 治験審査委員会への申請

医師主導治験と企業治験ではいくつか異なる点があるが、その一つが治験審査委員会における取扱いである。企業治験と医師主導治験では、治験審査委員会における審査のタイミングが大きく異なる。図1に示すように、医師主導治験では厚生労働大臣へ治験実施を届け出る前に治験審査委員

会の審議・承認が必要とされている。このため、治験審査委員会の意見が実施計画その他に反映されやすいという利点がある一方、ほとんど全ての治験が多施設共同試験である現状からは、多くの問題が発生する。特に、複数の施設の治験審査委員会で異なる審議結果が出されたり修正要請があった場合、どのように実施計画などを修正し、

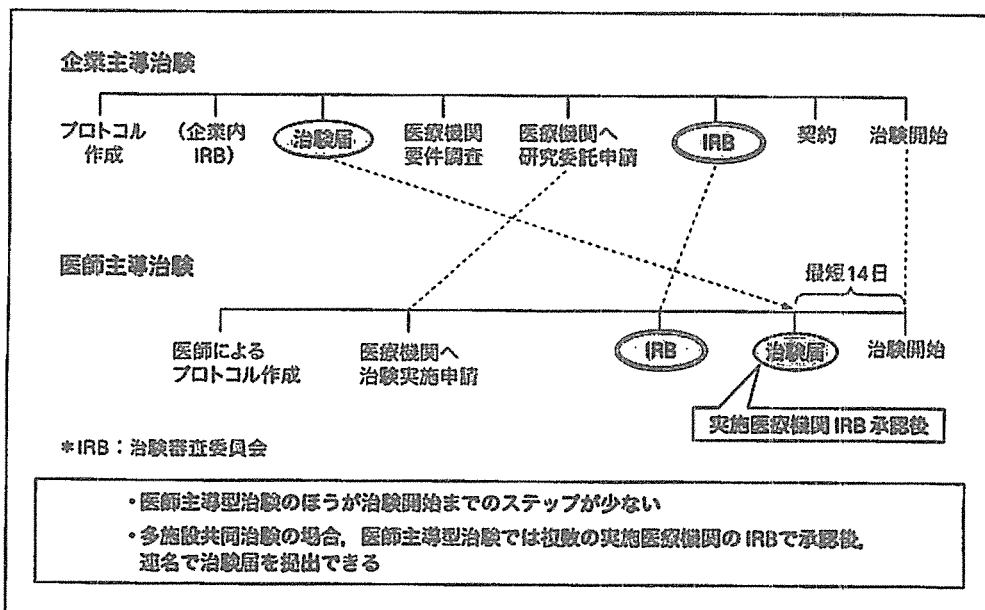


図1 治験開始までの流れの違い

表5 事前に実施医療機関の長に提出される文書

| | 企業治験 (GCP第10条) | 医師主導型治験 (GCP第15条の7) |
|--|-------------------|------------------------|
| 1) 治験実施計画書 | ● | ● |
| 2) 治験薬概要書 | ● | ● |
| 3) 症例報告書の見本 | ● | ● |
| 4) 説明文書 | ● | ● |
| 5) モニタリングに関する手順書 | | ● |
| 6) 監査に関する計画書および業務に関する手順書 | | ● |
| 7) 治験分担医師となるべき者の氏名を記載した文書 | ● | ● |
| 8) 治験薬の管理に関する事項を記載した文書 | | ● |
| 9) 改正GCPの規定により自ら治験を実施する者および実施医療機関に従事するものが行う通知に関する事項を記載した文書 | | ● |
| 10) 治験の費用の負担について説明した文書 | ● | ● |
| 11) 被験者の健康被害の補償について説明した文書 | ● | ● |
| 12) 実施医療機関が自ら治験を実施する者の求めに応じて第41条第2項各号に掲げる記録(必須文書)を閲覧に供する旨を記載した文書 | | ● |
| 13) 実施医療機関が改正GCPまたは治験実施計画書に違反することにより適正な治験に支障を及ぼしたと認める場合には、自ら治験を実施する者は治験を中止することができる旨を記載した文書 | | ● |
| 14) その他治験が適正かつ円滑に行われることを確保するために必要な事項を記載した文書 | ● | ● |

一つの治験として整合性を保ちつつ承認をとるべきか、個々の場面に合わせて手探りで考えていくしかない。この点をはじめ、現在のGCPには医師主導治験を多施設共同試験として実施するうえで現状にそぐわない記載がいくつかみられており、今後、実状を反映した改善が望まれる。

医師主導治験では、治験審査委員会へ提出する文書も企業治験とはいささか異なっている。表5にGCP第15条の7に規定されている実施医療機関の長への提出文書をリストアップした。企業治験では求められない文書があることがわかって頂けると思う。また、標準業務手順書をはじめ、医療現場ではみかけることのない文書が多く、決められた雛形もない現状ではあるが、これらの文書は施設によって大きく異なることのないものも多く、既に医師主導治験を実施している研究者の経験を参考にして、少しでも準備期間の手間を省くことも重要である。医師主導治験を何度も計画・実施する施設は現状では非常に少ないと思われるので、これら事務的なノウハウは、日本医師会治験促進センターなどが中心になって蓄積し、効率的に利用できる環境が整備されることが望ましい。

2) 規制当局への届出

治験審査委員会の承認の取得後に、規制当局に治験の届出を行う。多施設共同試験の場合は、複数の「自ら治験を実施する者」が連名で一つの届出を行うことも可能とされている。しかし実際に体験してみると、多施設共同試験の場合、全ての施設で治験審査委員会の承認を取得するのはなかなか大変である。特に、医師主導治験を初めて実施する施設の場合、施設の治験関連の標準業務手順書類を全て医師主導治験を実施できるように改訂する必要があり、それだけで数カ月はかかってしまう。自主臨床研究と異なり、治験の場合は施設全体がGCPに適合した状態でなければならず、医師だけでは実行できないことが多い。医師主導治験に参加する全施設がこれらの整備を終えて実施可能な状態になるまで、治験は実施できない。実際、筆者の実施している医師主導治験では、全施設の足並みがそろわず、治験届を2回に分けて提出したが、その後、治験実施計画書などの変更届(治験届は開始前だけでなく、記載内容の変更などがあればその都度変更届を出さなければならない)を全て二重に出さなければならなくなり、非常な事務上の手間が発生した。こ

れも、前述したようにGCPにおいて各「自ら治験を実施する者」があたかも一つの製薬企業と同等に扱われ、多施設共同試験を想定した記載でないことが原因であると筆者は思っている。今後、提出する側、される側の手間を減らすべく、事態の改善されることを願う。なお、行政文書たる治験届の作成は医師自身が行えるような単純なものではないので、手慣れた人材を雇用するか、何らかの形で委託するべきである。

3. 治験の実施

個々の施設における治験の実施は企業試験と特に変わることはない。実施計画書に沿って被験者を組み入れ、治験を実施する点は同じである。医師主導治験において治験実施期間中に注意すべきは、安全性情報の取り扱いやモニタリング、データマネジメントといった、企業治験では医師には見えない中央事務局的作業の数々である。特に安全性情報については、規制当局報告義務に該当する場合、7日報告、15日報告といった報告期限があり、守らないとGCP違反にあたり治験の質そのものが著しく低下するおそれがある。また、自ら治験を実施する者には、当該治験のみならず、治験薬に関連する安全性情報を広く収集する義務があり(GCP第26条の6)、あらかじめ治験薬提供者と安全性情報の提供を受けるための契約を結んでおく必要がある。

企業治験を受託して、治験中にモニターの訪問を受けた医師は多いであろうが、自らモニターを指揮して治験の品質管理を行った経験のある医師はあまりいないだろう。国内では臨床研究の品質管理という概念がほとんどなく、治験のモニターにしても「カルテと症例報告書をつきあわせて内容を確認する人」といった程度の認識かもしれない。一方、米国ではNIHが臨床研究に対してリスクレベルに応じたモニタリングポリシーを定めている³⁾。内容は、介入を伴う臨床研究において、研究者が試験の進捗を管理すること、独立したモニタリング担当者を定めて有害事象などに関するモニタリングを実施すること、トランスレーショナルリサーチのようなリスクの高い研究については、独立データ安全性評価委員会(Data and Safety Monitoring Board)を設置することなど

である。臨床研究のデータの品質管理と被験者保護の観点から最低限必要な内容であり、薬事法の規制のかからない臨床研究においては、国内でも有用かつ実行可能であろう。

国内の治験では、規制当局がデータの信頼性の担保を強く要請することもある。カルテなどの原資料と症例報告書の内容の整合性のチェックのため、モニタリングといえば施設でのカルテ閲覧などの活動が中心になる。医師主導治験の場合は、それに加えて「自ら治験を実施する者」が作成・管理する各種文書に不整合がないか、実施計画書改訂の版管理が行われ、全て保存してあるか、各種手順書が作成され、それに則って業務が実施されているか、安全性情報の収集と評価が適切に実施できる体制をとっているか、多施設共同試験の場合に全ての「自ら治験を実施する者」が必要な情報を入手し、適切に処理判断しているとみなせるかなど、治験の運営管理がGCPの規制を遵守して適正に行われているかをチェックし、問題があれば治験実施中に改善しなければならない。

データマネジメントという言葉も、医師にとってはまだ一般的ではないと思われる。臨床研究(特に多施設共同)を実施したことのある人のなかには、症例報告書の記載に、いかにデータの欠落や記載ミスなどが多いかを実感された人も多いと思う。例えば、100例の症例報告書を集めたとしても、項目ごとにデータの欠落や記載ミス、不整合、また記載者ごとに異なる記載方法や検査値の単位間違いなどが、少なくとも数%、項目によっては10%以上あることもある。このままでは、データに「ゴミ」が混じった状態で、解析しても“garbage in, garbage out”，すなわち「ゴミの混じったデータからはゴミのような結果しか出てこない」ということになってしまう。このような事態を防ぐために、症例報告書およびデータベースの作成からデータ収集、データベースへの入力という一連の流れのなかで、欠落データを減少させ、記載ミスや不整合を防ぎ、起こってしまったミスを発見して修正するといった活動を行って、データベースの品質を高め、ひいては正しい研究成果を導くのがデータマネジメントである。治験

ではモニタリングやデータマネジメントによってデータの品質管理を行うことが義務づけられており、専門性の高いCROに委託すべき業務である。治験ほどの頑健さを要求しないとしても、全ての臨床研究においてデータの品質管理という概念を持って実施することが今後重要になってくると思われる。

4. 治験の終了

企業治験では、症例登録期間が終了し、登録症例のフォローアップが終わり症例報告書を提出し終えたら、「この治験は終わった」と一息つけるが、医師主導治験では、それからさらにいろいろな作業が待っている。まず、前述のデータマネジメント活動の一環として、症例報告書に記載されたデータの中で欠測、記載漏れ、記載ミス、不整合などを再度確認し修正(データクリーニング)していかなければならない。また、実施計画書の記載によっては、独立した評価委員会や症例検討会の開催など、事前に決められた手順に沿って有効性、安全性に関連する重要な所見について客観的なチェックを実施し、得られたデータの信頼性を担保するという作業が発生する。それら一連の手順が終わればデータ固定をして、あらかじめ作成していた詳細な解析計画書に沿って統計解析を実施する。このころに、治験終了届も出さなければならない。解析結果を基に、総括報告書を作成するが、薬事法関連規則に適合した形式で作成しなければならない(「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」平成8年5月1日薬審第335号)ので、医師個人が書くのは困難である。最後に、治験に関連した各種文書をGCPで定められた期間、保存しなければならない。保存に際しては、十分な安全管理体制が求められるため、保存場所についてもあらかじめ検討し、医師個人ではなく、施設として保存すべきであろう。

おわりに—医師主導治験の先にあるもの

「医師主導治験の考え方」というタイトルで書

き始めたが、実際には「やり方」がほとんどになってしまった。そもそも、医師主導治験は別に目新しいものではなく、長年の間、医師の目の前で製薬企業が実施していたこと、その一部だけを医師に委託されていた治験の全体がようやく医師の目の前に現れ、手をつけることが可能になったという、ただそれだけの話である。しかし、いざ治験を実施してみようと思ったときに、ほとんどの医師は、自分の知識のなさに愕然とするのではないだろうか。それは、医師がいままで自らが治療で使う医薬品、医療機器などの開発に無関心であったことの現れではないかと筆者は思っている。医師主導治験は、医師自身が、自らの治療法となるべきよりよい医薬品・医療機器などを、主体的に手に入れるための方法の一つである。治験は、医薬品・医療機器などが開発され、承認され医師の手に届くまでの一つのステップにすぎない。しかし、そのステップはトランスレーショナルリサーチと同じ、ベンチサイドからベッドサイドまでのライン上にある⁹⁾。治験は、医療技術開発の一つの雛形であり、体系化された方法論に基づいた手法である。医師が新しい医療技術を安全かつ有効にベッドサイドに届ける方法論を身につけていくことで、医療レベルをさらに向上させることが、医師主導治験の真の目標ではないだろうか。

文 献

- 1) 日本製薬工業協会ホームページ「研究開発Q&A」
<http://www.jpma.or.jp/med.qa/kk40/kk40.htm>
- 2) Manolio TM(丸 章子訳): 観察研究と臨床試験—デザインと実施—。NIH 臨床研究の基本と実際(John I Gallin 編, 井村裕夫監修, 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺享監訳), 丸善出版事業部, 東京, pp 169-187, 2004
- 3) NIH POLICY FOR DATA AND SAFETY MONITORING <http://grants2.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-084.html>
- 4) 藤原(康弘): トランスレーショナル・リサーチの体制整備—医師主導治験を例として, 臨床薬理に基づく医薬品開発戦略(杉山雄一, 津谷喜一郎編), 広川書店, 東京, pp 293-308, 2006

医師主導治験・臨床研究への対応

山本 晴子

YAMAMOTO Haruko

国立循環器病センター

臨床研究開発部・脳血管内科

はじめに

医薬品の治験に新GCPが導入されてから、8年が過ぎようとしている。この間、医療機関における治験事務局の整備や治験コーディネーター（以下、CRC）の導入が進み、企業主導治験にCRCが関わってGCPに適合した高品質の治験を実施することはほぼ常識となっている。また、CRCを対象とした研修も広く行われ、企業主導治験におけるCRCの役割は施設によって多少の違いがあるとはいえ、基本的な役割や業務の内容は全国でかなり共通化されていると思われる。一方で、企業主導治験と医師の行う自主臨床研究との質的な乖離は埋まっていない。さらに、薬事法改正により新たに可能となった医師主導治験についても、いまだ整備が遅れており、実施する医師の努力に依存している状況である。

しかし、世界的な流れとしては、企業主導治験にとどまらず臨床研究一般（介入試験だけでなく、観察研究なども含む）に潜在する経済的価値に注目し、各国が国家レベルで注力している。わが国でも、2006年から始まった第3期科学技術基本計画¹⁾において治験を含む臨床研究の重要性を指摘している。

このような状況から推測すると、今後は企業主導治験にとどまらず、臨床研究全体について高い

品質の試験が要求されるようになると思われ、CRCの活躍の場が広がると予測される。

治験を含む臨床試験の全体像

日頃、企業主導治験ばかり行っていると、臨床研究の全体像が見えていないことがある。企業主導治験の場合、研究実施計画書と症例報告書とその他諸々の書類がほぼできあがっていて、被験者の組み入れを待つばかりの状態で施設に届けられるため、その前後、すなわち研究立案から被験者組み入れ開始と終了、さらに研究全体の終了までのプロセスを施設側は知らずに治験を実施することになる。

治験を含む臨床研究一般についての計画から終了までのプロセスの概要を図に示した。企業主導治験から目を転じて、臨床研究全般を考えると、研究者と研究協力者の業務が非常に幅広いことに気付くだろう。

1. 研究計画立案から研究開始まで

(1) プロトコール作成

臨床研究を始めるためには、まず研究計画を立案し、研究組織を立ち上げなければならない。すべての臨床研究は前もって作成された研究計画どおりに実施されなければ、その品質が担保されな

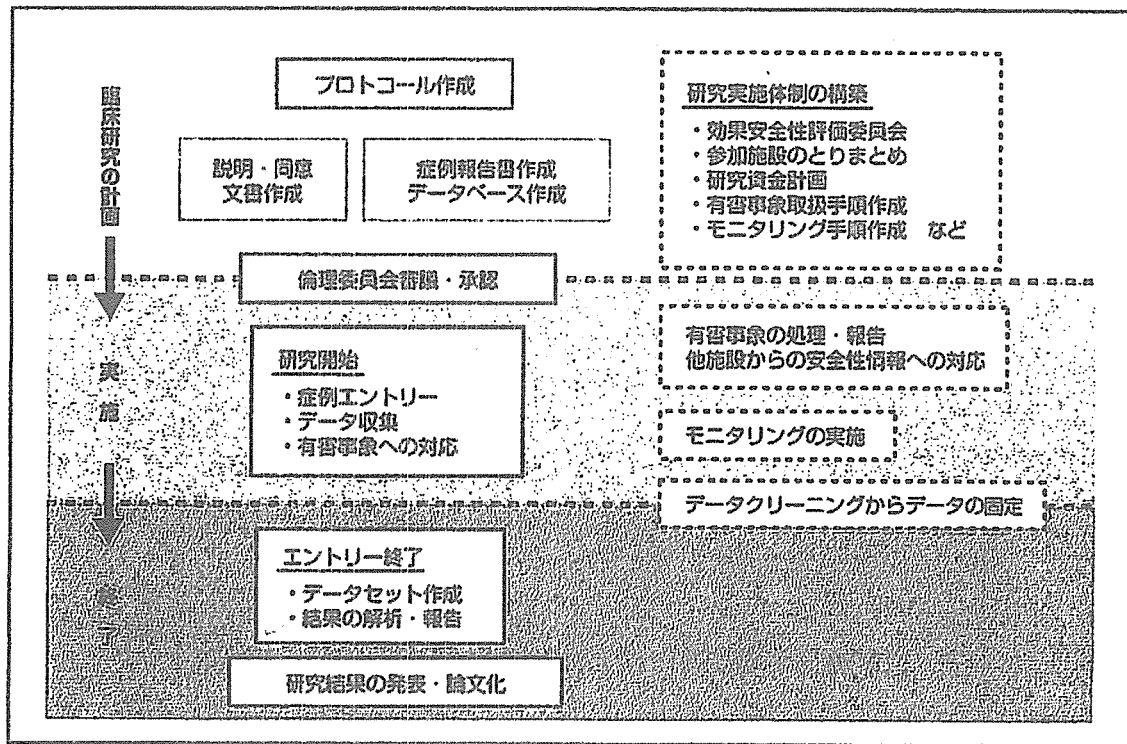


図 臨床研究の開始から終了までに発生する業務

い。本稿では研究計画作成などの詳細には触れないが、臨床研究の入門的なテキストが数種類出版されており、いくつかの施設では、臨床研究の研究計画書の雛形を作成して研究者に提供したり、インターネット上で公開したりしているので、必要に応じて参考にされたい^{2)・4)}。

研究計画の立案時には、研究の目的を明確かつ具体的に決定し、適切な選択除外基準、エンドポイント、検査スケジュールなどを決定していく。この際、わが国の自主臨床研究ではまだ一般的ではないが、生物統計家の関与が非常に重要である。エンドポイントの選択と必要な症例数の見積もり、検査スケジュールなどを事前に生物統計家と十分に検討することは、臨床研究の実施のプロセスとして世界標準となっている。特に、治療的介入を伴う試験の場合、検証すべき仮説の検定のために必要かつ十分な症例数を決定することは、科学的な面のみならず、必要以上に被験者をリスクにさらさないという倫理的な見地からも大きな意

味をもつ。しかし、わが国では残念ながらあまり注意を払われていないようであり、非常に残念なことである。

(2) 症例報告書、データベース作成

研究計画を策定した後、その計画を実現するための症例報告書を作成する。症例報告書は、必要なデータをすべて適切に記載するために不可欠である。最近ではインターネットを介してコンピュータ画面に直接記入するという方法をとる Electric Data Capture (EDC) が主流となってきている。しかし、紙ベースでもウェブベースでも基本は同じで、正確なデータを正しい形式で正しい場所に記載できるような体裁を整えることが重要である。なお、症例報告書に記載されたデータは最終的にデータベース化され解析に使用される。そのため症例報告書の作成にあたっては、逆に最終的なデータベースにどのようなデータが入力されるべきかを考える必要がある。臨床検査データの単位が共通かどうか（特に多施設共同研

究の場合)、規定された検査などの時間的ずれをどの範囲まで許容するべきか、日時データの一部が不明になっている場合にデータベースへの入力の際にどのように扱うかなど、テクニカルな事項の一つひとつが最終の解析結果に影響を及ぼすため、計画段階で種々の問題への対処を決定しておく、最終的なデータの品質の保持につながる。

治験では一般に症例報告書の記入手順書を作成する。自主臨床研究ではそこまでの対応は困難と思われるが、多くの関係者に見てもらって、記載方法についてわかりにくい点を修正していくとよい。

(3) 倫理委員会審議、承認

さらに、計画に合致した内容の説明・同意文書を作成したうえで、実施施設の倫理委員会で審議・承認を得れば、一応臨床研究を実施することはできる。しかし、この段階で研究組織を立ちあげ、参加施設を決定してそれぞれの施設との連絡、効果安全性評価委員会などの各種委員会の組織および実施手順、さらには研究に必要な人材の手当てや資金計画など、研究を成功させるためには計画段階におけるさまざまな問題を検討し、解決しておく必要がある。実際、臨床研究を実施するうえで、この計画段階が最も重要であり、十分な作業をしておくことが、研究全体の成功と品質の良い結果を得ることにつながる。

また、計画段階において、モニタリング実施手順や安全性情報の取扱手順を定める必要があるが、この点については後述する。

2. 研究開始から終了まで

(1) 適格症例の組み入れ

研究を開始した後は、選択除外基準に合致した症例を予定数に達するまで組み入れていく。組み入れにあたっては、対象者に必要事項を説明し同意を得る必要がある、さらに組み入れ後も計画通

りのスケジュールで診察と検査を実施していく必要がある。現在、治験に関与しているCRCの業務の大半はこの作業に従事している。自主的な臨床研究であってもこのプロセスは治験となんら変わることはないため、治験に従事するCRCの経験を十分に活用できる。

(2) モニタリングの必要性

治験では、データの品質管理を目的としたモニタリングと監査がGCP上規定され、実施されている。一方、自主臨床研究ではモニタリングや監査についての指針はなく、ほとんど実施されていないのが実情であり、その重要性についても研究者に理解されないことが多い。しかし、研究の進捗状況の把握、研究計画の問題点の洗い出しとその対処、データの品質管理、さらに研究参加者の安全性の把握のためには、モニタリングはすべての臨床研究で実施されるべきである。実際、臨床研究を始めてからモニタリングの必要性に気付く研究者は多い。

治験におけるモニタリングは、現状では症例報告書の記載内容と原資料の齟齬がないかどうかを、原資料の直接閲覧によって細かく照合していくというスタイルが多くみられる。これもモニタリングの一つの意義ではあるが、自主的臨床研究においてはこのようなスタイルでのモニタリングを強いることは研究者への負荷が過剰になる懸念がある。

モニタリングの意味は、①研究全体の進捗状況を確認し、進捗の遅れのある場合はその原因を検討し対処する、②早期にドロップアウトした症例についてその状況を確認し、問題点を洗い出して検討する、③重篤な有害事象について検討し、必要に応じて研究計画の改訂を勧めるなどの活動を通じて、研究計画の科学性の水準を保ちつつデータの品質管理を行うとともに、④研究参加者の安全性を担保する——ことといえよう。このような活動を

実施するために、臨床研究の内容や規模に応じて適切な水準のモニタリングを実施すべきである。

モニタリングの実施手順は計画段階で定めておくべきものであるが、以上のようなことを考慮しつつ実施可能性において無理のない手順とすべきであろう。米国NIH（国立衛生研究所）では臨床研究におけるモニタリングの指針を定め、各臨床研究のレベルにあわせたモニタリングの実施を要請している。またNIH所属の各研究所がさらに詳細な指針を明示しているので、モニタリング実施手順策定の際にぜひ参考にされたい⁵⁾。

(3) 有害事象への対応

治験では実施中に生じた有害事象に加えて、国内外で発生した安全性情報や文献報告など、実に幅広い安全性情報が報告される。自主的臨床研究で治験と同レベルのことを行うことは難しいが、最低限、研究を実施するなかで生じる有害事象については、迅速に発見し、研究者内で情報を共有して問題点を検討するとともに、各施設の倫理審査委員会に報告すべきである（倫理審査委員会への報告は「臨床研究に関する倫理指針」に研究者の責務として記載されている）。これら一連の作業の流れについては、事前に取扱手順を定めておくべきである。

臨床研究におけるCRCの役割

表に臨床研究の各段階で発生する主な業務と関連する人材をまとめた。これはあくまで一つの案であるが、臨床研究を実施するためには、研究者だけでなく多様な人材の関与が必要であることが理解していただけたと思う。

治験と異なり、CRCの業務も患者対応と症例報告書作成に限定されず、より幅広い活動が期待される。治験の経験が豊富なCRCであればある

ほど、そこで得た経験や知識を活用して、計画段階から関与して、記載しやすい症例報告書やその記載に関するQ&Aの作成、安全性情報の取扱手順、モニタリング実施手順などの作成に積極的に関わることができるであろう。

治験の経験豊富な医師でも、このようないわば裏方的な業務についての知識を有するものは数少ない。そのため、臨床研究の計画を立てる際に、業務そのもののイメージすらつかめない場合が多いと思われる。

また、自主臨床研究においては、生物統計家、モニタリング担当者、データマネージャーなど、通常医療施設には存在しない職種の人材の関与が必要となってくる。生物統計家は非常に専門性が高い職業であるが、モニタリングやデータマネジメントは、治験のなかでこれらの活動を見聞きしているCRCにとってまったく新規な業務ではないので、研究者とともに試行錯誤しながら業務に取り組んでいける余地があるのではないだろうか。

ただ問題は、このような臨床研究に従事する人材のための定まったポストを獲得することが困難なことである。現状では、多くの場合、研究費による非常勤雇用で、研究費の期限である3年間しか雇用できない。また雇用条件も研究費の規制によって、業務の専門性に対して不当なまでに低い場合が多く、良質な人材を集めるうえで大きな問題となっている。臨床研究の成否は良い人材を集めることにかかっているといても過言ではないため、この問題は日本の臨床研究が今後発展していくための大きな障壁となっている。今後、行政レベルで適切な対応がなされることを期待したい。

医師主導治験とCRC

2002年の薬事法改正によって、医師自らが治験

表 臨床研究の計画から終了までに発生する主な業務と各種人材

| 段 階 | 業 務 | 関与する主な人材 |
|-----------|---|--|
| 臨床研究の計画段階 | 研究計画書の作成 症例報告書の作成 データベースの作成 説明同意文書の作成 | ・研究者 ・生物統計家 ・データマネージャー ・リサーチコーディネーター |
| | 研究実施体制の構築 ・各種委員会組織と手順作成 ・安全性情報取扱手順作成 ・モニタリング実施手順作成 ・参加施設決定ととりまとめ ・関係各部門との調整 ・資金計画の策定 ・各種必要人材のとりまとめ | (中央事務局を組織) ・プロジェクトマネージャーの設置が望ましい ・リサーチコーディネーター ・モニタリング担当者 ・事務局員 など |
| | 倫理委員会申請書類作成から申請まで | ・研究者 ・リサーチコーディネーター ・生物統計家 など |
| 実施段階 | 適格症例の組み入れ ・診察、検査スケジュール作成 ・症例報告書記職補助 ・有害事象発生時の患者対応と報告 | ・研究者 ・リサーチコーディネーター |
| | モニタリングの実施 モニタリング報告書の作成 | ・モニタリング担当者 |
| | 他施設との連絡、研究全体の管理 モニタリング結果への対応 | ・研究者 ・プロジェクトマネージャー ・事務局員 など |
| 完了段階 | データクリーニングからデータ固定 データセット作成 | ・データマネージャー |
| | 結果の解析 報告書作成 | ・生物統計家 ・研究者 |
| | 研究結果の発表、論文化 | ・研究者 ・生物統計家 |

届を提出して治験を実施することが可能となった。また、医師主導治験の推進のために、日本医師会による治験推進研究事業が開始され、医師主導治験に大型の研究費が付されることになり、現在数本の医師主導治験が実施されている。

しかし、医師主導治験が計画・実施されるなかで、企業主導治験とまったく同様の規制を受けているのは実施が非常に困難であることも認識されつつある。いくつかの問題点については、厚生労働

省の「治験のあり方に関する検討会」において検討され見直されたが、依然として、医師主導治験の実施には多大な困難がつきまとっているのも事実である。

医師主導治験の最も大きな問題は、非常に弱体で経験の浅い組織しか構築できない医師が、組織ぐるみで治験を行う企業と同等のレベルでGCPを遵守しなければならないことに尽きる。この問題を解決するには、医師主導治験をサポートする強

力な組織を形成する、医師主導治験においてはGCPの運用そのものを見直すといった思い切った措置が必要と思われるが、これ以上の議論は割愛する。

このように医師主導治験の実施には、いまだ大きな困難がつきまとうが、CRCが医師主導治験に従事する場合、気を付けるべき点がいくつかある。企業主導治験の場合、施設担当モニターが症例の進捗状況を細かく把握している場合が多い。また、有害事象発生時には電話などで連絡すれば以後の必要な作業についてモニターが先導してくれたり、その他のさまざまな問題や疑問についても、ほとんどの場合、モニターや依頼企業に問い合わせれば解決する。

しかし、医師主導治験では、中央事務局というべき組織が弱体であることが多く、また医師自らが各施設のさまざまな要請に対応するため、実際にはあまり多くのことは望めないのが実情である。要するに、施設ですべき作業の多くを、企業主導治験ではモニターや企業が手引きし、ときには実際の作業すらしてくれているが、この便利な存在が消えてなくなるのが医師主導治験である。治験審査委員会の提出書類の作成や、治験開始後の種々の作業や処理を施設の独力で行うことになる。例えば有害事象発生時には、施設で自律的に有害事象報告を作成して関係各所に連絡しなければならないし、そのほか研究計画書等の改訂、施

設の治験分担医師の異動などに伴う手続きもすべて施設の治験事務局が適切に処理していかなければならない。

医師主導治験においてもモニタリングは必須であるが、モニタリング担当者が職業的専門性を有しない場合も想定されるため、過度の期待は禁物である。また、医師主導治験では、「各施設の治験責任医師」イコール「自ら治験を実施する者」となるため、企業主導治験の際の書類の流れとは異なる場合があり、医師主導治験を実施する前に各種手順書の内容や必須文書の保存方法などについて見直しが必要となる。さらに、医師主導治験を実施する研究者は、実際には治験全般についての実用的知識に欠けている場合も多く、治験の経験に長けたCRCの存在は、頼もしいパートナーであり、良き相談者となりえることを付け加えたい。

おわりに

CRCは日本のなかでも臨床研究に関する実用的知識を身に付けた専門性の高い存在である。そのため、臨床研究に関しても、応用問題を解くような形で関与し貢献することができる潜在的能力を有すると思われる。今後は、業務の枠を打ち破って、臨床研究の発展のために大きな役割を果たして欲しいと願う次第である。

引用文献

- 1) 第3期科学技術基本計画 (<http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/index3.html>)
- 2) Gallin JI・編、井村裕夫・監修、竹内正弘、藤原康弘、渡辺 亨・監訳：NIH臨床研究の基本と実際、丸善、2004
- 3) 東京大学医学部附属病院臨床試験部 (<http://>

www.crc.h.u-tokyo.ac.jp/index.html)

- 4) 九州大学病院高度先端医療センター (<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/crc/>)
- 5) NIH POLICY FOR DATA AND SAFETY MONITORING. NIH, 1998 (<http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-084.html>)

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

循環器疾患領域における大規模臨床研究の手法に係る研究
診療ガイドライン・登録臨床試験の国内外比較—心不全の例—

分担研究者 戸高 浩司 九州大学病院 循環器内科講師

研究要旨

循環器疾患領域における大規模臨床研究を本邦で実施する障壁を検討するために診療ガイドライン及び臨床試験の登録状況について国内外の比較を行った。慢性心不全を代表例として米国 ACC/AHA 2005 Guideline、日本循環器学会 慢性心不全治療ガイドライン（2005 年改訂版）を比較した。米国の診療ガイドラインは主に自国或いは欧州の豊富なエビデンスに基づいて作成されていた。本邦のガイドラインは自国のエビデンスは 3 試験のみで主要な論拠を欧米の試験に頼らざるを得ない状況であった。次に臨床試験登録状況を同じく慢性心不全を対象として ClinicalTrials.gov と UMIN 臨床試験登録システムとで比較した。エビデンス構築の主要な部分を成す薬剤介入試験は企業の関与していない試験に限れば米国 14 件に対して本邦 6 件とそれ程大きな差ではなかったが、目標症例数が米国において 2860、4500 例と大規模な試験が目立った。又米国では 14 件全てが二重盲検化されており、本邦における 0 と対照を成している。循環器領域における研究者主導臨床試験を本邦で成功させるためには NHLBI に比肩するような研究費による支援や、新規性・evidence level の高い試験を二重盲検で実施できるような体制・制度の整備が望まれる。

A. 研究目的

本邦において近年、臨床試験の重要性が認識されて来ているが、これまでは計画・実施の体制が不完全なために十分な結論とはならず、残念ながら本邦固有のエビデンスは特に循環器疾患領域では僅少に留まっている。このような状況を打開し、より効果的な治療方針を提示するために必要となるエビデンスは何か、そのために適切な臨床試験計画はどのようなものか等を調査、検討する。循環器疾患領域における大規模臨床研究を本邦で実施する障壁を検討する目的で診療ガイドライン及び臨床試験の登録状況について国内外の比較を行った。

B. 研究方法

循環器領域において代表的な疾患である慢性心不全については 2005 年に American College of Cardiology / American Heart Association と日

本循環器学会から相次いで診療ガイドライン（それぞれ、ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult、慢性心不全治療ガイドライン（2005 年改訂版））が発表され、アウトカムスタディを含む臨床試験も盛んに行われている代表的分野であることから本研究の sampling 対象とした。

臨床試験登録については米国 National Institutes of Health (NIH) が 2000 年より運用する ClinicalTrials.gov と本邦の大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) が 2005 年より運用している UMIN 臨床試験登録システムにより検索して比較した。なお企業主導による承認のための臨床試験「治験」の国内外差異については企業の活動方針等の影響が大きく、日本製薬工業協会等の研究も既に存在するため今回の登

録解析の対象とはしなかった。

(倫理面への配慮)

本研究はヒト・動物を対象としないため倫理面の問題は無い。

C. 研究結果

▼診療ガイドラインの比較

「慢性心不全治療ガイドライン (2005 年改訂版)」の前文に以下のように記載されている。

「2000 年の秋、...本邦では初めての『慢性心不全治療ガイドライン』が出版されて早くも 5 年が経過した。

...ガイドライン作成の基盤となる日本人を対象とした慢性心不全患者の治療に関する信頼できる EBM が皆無に近いことであった。...

5 年間で経過した現在でもその傾向はあまり変化していないが、...5 年間で日本人の慢性心不全患者を対象とした 3 つの薬物を用いた多施設臨床試験の結果が報告され、...前述した本邦での臨床研究はあるものの、その数は極く少なく、初版と同様に今回も欧米から報告されているエビデンスを基本としてまとめざるを得なかった。」

このように本邦の治療ガイドラインを作成するのに海外の evidence によらなければならないという現実がある。以下にそれらの薬物療法 evidence を列記する。

ジギタリス

DIG study: 収縮機能障害心不全の心不全入院を減少。

利尿薬

予後に関する evidence なし。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬

CONSENSUS, SOLVD, ATLAS: 生命予後改善、入院抑制。

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

ARCH-J: 本邦で candesartan が心不全の進行と心血管イベントを抑制。CHARM alternative: ACEI に認容性のない症例での有効性。ELITE II,

VALIANT: ARB と ACEI との比較。Val-HeFT, CHARM added: ARB と ACEI 併用の効果。

β 遮断薬

US Carvedilol study, CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS, COMET, CAPRICORN など: 生命予後改善。MUCHA: 本邦で carvedilol が低用量でも有用。(本邦で J-CHF が進行中。)

抗アルドステロン薬

RALES, EPHEsus: 重症心不全で予後改善。

アミオダロン

GESICA, CHF-STAT, SCD-HeFT: 評価が確定していない。

末梢血管拡張薬

V-HeFT: ISDN とヒドララジン併用で予後改善。PRAISE, PRAISE II: amlodipine は予後を悪化させない。

経口強心薬

PROMISE, VEST: milrinone, vesnarinone 等は予後を悪化。PICO: pimobendan は生活の質を改善。EPOCH: 本邦において pimobendan は予後を悪化させず身体活動能力を改善した。

以上のように海外大規模臨床試験の結果により心不全治療の軸を成す本邦での薬物療法方針が決定されている。本邦独自の evidence は下線を引いた 3 試験のみであるが日本での若干の特性を示しており、一定の役割を果たしていると思われる。

ACC/AHA 2005 Guideline では勿論豊富な大規模臨床試験によって得られた成績を元に治療方針の推奨が成されている。大部分の大規模臨床試験でカバーされていない ethnic minority については主にアフリカ系米国人について多く言及され、A-HeFT など ISDN とヒドララジンの併用が有用である可能性が示唆されている。アジア系については ACEI による咳が多いとの経験則が延べられるに留まっており、上記の本邦における 3 試験については引用もされていない。

▼登録臨床試験の比較

2007 年 3 月 18 日現在で UMIN 臨床試験登録

システムに登録された583試験のうちキーワード「心不全」で抽出される試験が12件であるが内1件は心不全を直接の治療対象としておらず、3件は観察研究であった。従って8件のみが介入比較対照試験であり、その内企業以外の資金による薬剤介入無作為化比較試験は6件となった(全登録試験の1.0%)。いずれも無作為化オープン試験であり盲検は一件もなかった。目標症例数は60~1000例(平均530)であり、数百例の場合が多かった。主要評価項目は心不全による入院と死亡などを組み合わせた複合エンドポイントが大部分であった。

一方同時点でClinicalTrials.govに登録された米国で実施の約10000試験の内、“heart failure [CONDITION]”で抽出されるのは126件であり、無作為化比較試験は84件であった。企業以外の資金による薬剤介入無作為化比較試験は14件(抽出された27件から企業関与の8件、実際には薬剤介入でなかった2件、心不全を直接の対象としていない3件を除いた。全登録試験の0.14%)、全てが二重盲検試験であった。薬剤介入無作為化比較試験14試験の目標症例数は20~4500例(平均630)でありNational Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) や National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)等のNIHがサポートしているものの内2試験が2860、4500例と目立って大きいものであった。主要評価項目は症例数の多いものは心不全による入院と死亡を組み合わせたものであったが、腎機能に対する影響、運動耐容能、小児の成長度など特定の目標を定めた試験も多かった。

なおClinicalTrials.govに登録された日本で実施の307件の内“heart failure [CONDITION]”で抽出されるのは4件で、内3件は上記UMINにも重複登録されており、残り1件は心不全を直接対象とした試験ではなかった。

D. 考察

ガイドラインの根拠となった大規模臨床試験については欧米で承認を得るための治験として

実施されたものが多く (Val-HeFT, COPERNICUS, MERIT-HF, SOLVD など) 企業の選択として世界で最初に欧米で実施されることが殆どである。従って本邦においてそのような大規模試験が少ないのは致し方のない部分もある。しかしながら例えばDIGはgeneric drugであるdigoxinを用いた大規模試験であり、そのfundingもNHLBIという公的機関からなされている。約7000人の心不全患者を対象に米国とカナダの186の施設で二重盲検により実施されている。

本邦のガイドラインに引用された本邦での3試験の内2試験は二重盲検の治験ではあるが、既に欧米でのevidenceが得られた後に行われたものである。その確認という意味合いが強く、規模も比較的小さいものに留まっている(305例及び174例)。

臨床試験登録の比較から分かることは本邦における心不全領域の臨床試験は米国より割合こそ特別少なくはないが絶対数に10倍程度の開きがある。エビデンス構築の主要な部分を成す薬剤介入試験は企業の関与していない試験に限れば本邦6件に対し米国で14件とそれ程大きな差ではない。しかしながら目標症例数は米国においてはNIHがサポートして2860、4500例と大規模な試験が進行中である。又米国では14件の薬剤介入比較試験の全てが当然のように盲検化されており、本邦における0と対照を成している。例え同じ結果が得られたとしても盲検化の有無はevidence levelに大きな影響を与えるのは周知の通りである。

本邦において盲検化が困難であるのは患者の意識の違いもあるが、保険制度の違いが大きい。所謂「混合診療」が健康保険法で認められた特定療養費制度の反対解釈として禁止されている。プラセボを用いたり、実薬を保険適応の無い病態に用いたりするとその部分は自由診療か研究機関からの供与にならざるを得ず、健康保険法に抵触する。従って本邦における臨床試験は治験を除いて殆どがオープン試験で且つ保険適応の範囲内