

### 生物医学・医療の4原則の提唱

- 1978年 生物医学・行動科学研究における被験者保護のための国家委員会 (Belmont Report)
- 1979年 Belmont Reportの作成に関わった Beauchamp TL and Childress JFにより、生物医学・医療倫理の諸原則が提唱された

### 生物医学・医療倫理の4原則

- 自律尊重 (respect for autonomy)  
自律的な患者の意思決定を尊重せよ
- 無危害 (nonmaleficence)  
患者に危害を及ぼすのを避けよ
- 善行 (beneficence)  
患者に最大限の利益をもたらせよ
- 正義・公正 (justice)  
利益とリスク・費用を公平に配分せよ

### 善行原則と無危害原則の相違

善行原則	無危害原則
行為の積極的な要求	行為の積極的な禁止
必ずしも公平に遵守する必要はない	公平に遵守しなければならない
法的処罰の根拠となる場合があるとしても稀	法的禁止の根拠となる

### Tuskegee梅毒研究の問題点

- 自律尊重原則  
→被験者への適切なインフォームド・コンセント未実施
- 無危害原則  
→当時、既に治療法が存在した梅毒に対して無治療
- 善行原則  
→当時、梅毒を無治療で経過観察することは被験者に対して何のベネフィットはない
- 正義・公正原則  
→梅毒に罹患したアフリカ系米国人のみを被験者とした

### 臨床研究に関する日本政府の指針

- 薬事法に基づく医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (1997年告示、2002年改正)  
1990年「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」通知
- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (2001年告示、04年改訂)
- ヒトに関するクローン技術等の規制に関する法律 (2000年制定)、及び特定胚の取扱いに関する指針 (2001年告示)
- ヒトES細胞の樹立及び使用に関する指針 (2001年告示)
- 疫学研究に関する倫理指針 (2002年告示、04年改訂)
- 臨床研究に関する倫理指針 (2003年告示、04年改訂)
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針 (2002年告示、04年改訂)

### 臨床研究の倫理に対する米国と日本の対応の相違

- 米国  
いくつかのスキャンダルを経て、米国連邦政府機関のいずれの機関より出資されたヒトを対象とした臨床研究に対して法律 (Common Rule, Title 45) で対応
- 日本  
基本的に行政指導によるガイドライン(GL)で対応 (治験、およびクローン技術に対してのみ法律に基づくGL)

### 法とガイドライン

	法	ガイドライン (指針)
行政上の 位置づけ	法規範 (違法性) の根拠	行政指導 の根拠
強制と自律性	行政による 強制力を伴う	関係者の自主的な 取り組みを尊重
柔軟性	改正に時間を 要する	急激な進歩に 柔軟に対応

これまでの臨床研究ガイドラインは、それぞれ個別の“スキャンダル”に対応して作られてきた。  
このため、必ずしも網羅的・系統的ではない

→ 系統的かつ網羅的、わかりやすい倫理ガイドラインが必要であると考えられた

「What Makes Clinical Research Ethical?」  
Emanuel EJ, et al.  
JAMA 283:2701-11, 2000

- ### 臨床研究における7つの倫理的要件
- Emanuel EJ, et al, 2000, 2004
- 社会的・科学的価値 (Social or Scientific Value)
  - 科学的妥当性 (Scientific Validity)
  - 適正な被験者選択 (Fair Subject Selection)
  - 適切なリスク・ベネフィットバランス (Favorable Risk-Benefit Ratio)
  - 第三者による独立した審査 (Independent Review)
  - インフォームド・コンセント (Informed Consent)
  - 候補者および被験者の尊重 (Respect for Potential and Enrolled Subjects)

- ### 臨床研究における7つの倫理的要件と生物医学・医療倫理の4原則
- 社会的・科学的価値
  - 科学的妥当性
  - 適正な被験者選択
  - 第三者による独立した審査 → 善行/無危害
  - 適切なリスク・ベネフィットバランス
  - インフォームド・コンセント
  - 候補者および被験者の尊重
- 正義・公正  
善行/無危害
- 自律尊重  
善行/無危害

- ### 臨床研究における7つの倫理的要件 1
- 1 社会的・科学的価値 (Social or Scientific Value)
- 将来の診断法、治療法や公衆衛生の進歩・発展に貢献する結果/結論を導くことができる。
- 研究を実施しようとする分野について、網羅的、公平な知識 (標準治療は何か?)  
→ 既に分かっていることしか導き出せない研究は ×
- エビデンスに基づく研究計画
  - 臨床試験の登録制度
  - 研究者の教育 など

- ### 臨床試験の登録制度
- 臨床試験が開始時に公的に登録されることにより、研究を倫理的に実施して正直に報告する義務を促す。
  - 医学雑誌編集者国際委員会は、2005年7月以降に症例の登録を開始する全ての臨床試験を公的な臨床試験登録システムに登録することを要求。(第I相試験などの薬物動態や毒性を調べる試験は適応されない)  
(JAMA 292:1363, 2004)
  - 日本では、UMIN (大学病院医療情報ネットワーク)が2005年6月より臨床試験登録システムを運用開始。  
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/TestTop.htm>)
- その他、  
日本医師会治験促進センター  
JAPIC 財団法人日本医薬情報センター

### 臨床研究における7つの倫理的要件2

- 2. **科学的妥当性** (Scientific Validity)  
一般的に正しいと認められた科学的原則に基づいて研究を実施  
研究を行う当事者は臨床研究の方法論を十分に習得  
- 臨床研究の支援体制(生物統計家、データ管理など)
- 3. **適正な被験者選択** (Fair Subject Selection)  
適切な適格規準・除外規準の設定  
不適格例を登録しない仕組み・適格性の事後チェック  
→社会的弱者の不当な勧誘 (囚人、学生など)

21

### キセナラミン事件

- 1963年ある製薬会社が未承認の抗ウイルス薬キセナラミンの人体実験を行った。社員を対象として、104名に実薬、103名にプラセボを服用させた。
- その結果、2週間の服用期間の前半から頭痛・食欲不振・全身倦怠感等を訴え、後半には3名が発熱のため欠勤、2名が胃痛等のため入院。キセナラミン服用のうち76名(73%)が服用終了直後までに、何らかの症状を訴え、服用終了後の約2週間後までに17名が入院、うち1名が死亡。
- 社員に投与する際に「これは風邪薬です。イタリアでは市販されていますけど、効果を確かめたいので飲んで下さい。副作用はありません。」と言って、会社の業務の一部であるかのような説明が行われていた。  
→ 人権侵害の申し立てがあり、東京法務局長の勧告が出された (1967年)

(朝野隆雄監修、生命倫理学講義)

### 臨床研究における7つの倫理的要件3

- 4. **適切なリスク・ベネフィットバランス** (Favorable Risk-Benefit Ratio)  
被験者のリスクとベネフィットの明確化  
被験者のリスクの最小化・被験者の利益の最大化  
適切な治療方法の規定 (治療変更規準・支持療法含む)  
適切な毒性評価・有効性評価  
試験のモニタリング (有害事象、プロトコール遵守)

22

### 臨床研究における7つの倫理的要件4

- **第三者による独立した審査** (Independent Review)  
研究と利害関係を持たない独立した第三者による研究  
デザイン、対象、リスク・ベネフィットの評価
- **インフォームド・コンセント** (Informed Consent)  
研究目的、方法、リスク・ベネフィット、代替治療の十分な説明 (information)、理解 (comprehension)、自発同意 (voluntariness)

24

### 臨床研究における7つの倫理的要件5

- **候補者および被験者の尊重** (Respect for Potential and Enrolled Subjects)  
同意撤回の自由  
プライバシーの保護  
試験中に得られた新たな知見や試験結果の情報提供  
被験者に対する福利厚生を保証 (有害事象の対応)

25

### 臨床研究における7つの倫理的要件まとめ

- **社会的・科学的価値**
  - **科学的妥当性**
  - **適正な被験者選択**
  - **第三者による独立した審査** → 「研究者の個人的好みのみ」で計画されるものではない。
  - **適切なリスク・ベネフィットバランス**
  - **インフォームド・コンセント** → 「IC取得のみ」が倫理的要件ではない。
  - **候補者および被験者の尊重**
- 倫理的要件には「科学性」も含まれる

26

**臨床研究における倫理的問題 (Topic)**

- 不正行為 (misconduct)
- 利益相反 (conflict of interest)

37

**不正行為 (Misconduct)**

- 不正行為研究とは、研究の提示、実施、検討または、結果の報告に際しての捏造(fabrication)、改竄(falsification)、盗用(plagiarism)を指す。
- 悪意のない誤りまたは見解の相違は不正行為研究には含まれない。

Federal policy on research misconduct 2000 (www.ostp.gov/html/001207.html)

38

**ASCO緊急レポート**

February 4, 2000

**FOR IMMEDIATE RELEASE**

Contact: ASCO Communications Department: 703-299-1014

**STATEMENT OF THE AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY ON POTENTIAL MISCONDUCT IN SOUTH AFRICAN TRIAL**

**Improprieties in Breast Cancer Study of High-dose Chemotherapy Reported to ASCO -**

Alexandria, VA- The American Society of Clinical Oncology was informed yesterday of an investigation into serious scientific misconduct in a clinical trial that was presented in a plenary session of its Annual Meeting, held in May 1999 in Atlanta. The trial in question, conducted by Werner Bezwoda, Ph.D, of the University of Witwatersrand, Johannesburg, South Africa, studied high-dose chemotherapy followed by bone marrow transplantation in women with high-risk breast cancer whose cancer had spread to 10 or more lymph nodes.

39

**High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study**

- 当時、米国をはじめとして再発高リスクの乳癌術後において通常化学療法と大量化学療法のランダム化比較試験がいくつか実施されたが、Bezwodらによる試験以外は大量化学療法が優れていることを証明できなかった。
- 国際的な大規模試験を検討するため、Bezwodらによる臨床試験について米国の研究者が実地調査を実施。



(Proc ASCO 18:abstr 4, 1999)

(Lancet 355:999, 2000)

40

**High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study**

- 審査結果
  - インフォームド・コンセントが文書で取得されていない
  - 施設の倫理審査委員会での承認記録が存在しない
  - コントロール群である通常化学療法群の記録が存在しない
  - 大量化学療法群では58例の記録が存在 (公表データでは75例)

などの不正が認められた。

- 臨床試験における第三者による審査の重要性が改めて認識された。

41

**利益相反 (Conflict of Interest)**

患者の福祉や研究の妥当性などの一次的な利益 (Primary Interest) が資金獲得などの二次的な利益 (Secondary Interest) によって不当に影響を及ぼされる恐れがある状況。

(Thompson DF, N Engl J Med 329: 573, 1993)

42

## 利益相反 (Conflict of Interest)

- 一次的な利益とは  
医師、学者、教師などの専門職の義務により決定。  
(医師なら、患者の健康、研究の誠実性など)
- 二次的な利益とは  
金銭、名声、権力欲、娯楽など、一次的な利益より派生するもので、通常、それ自身に違法性はない。専門職として実務上、必要となることもある。ただし、一次的な利益より二次的な利益に比重を置くこととなる。  
例： タバコ会社より資金援助を受けて喫煙と肺癌の罹患についての研究を行う。

## 利益相反の開示

臨床研究に関する倫理指針：厚生労働省 2004年12月改訂

### 第2 研究者等の責務等

- (2) 研究責任者は、・・・に必要な事項を臨床研究計画に記載しなければならない。  
ト 当該臨床研究に係る資金源、起こりえる利害の衝突及び研究者等の関連組織の関わり

### 第4 インフォームド・コンセント

- 1 (1) 研究者等は、臨床研究を実施する場合には、被験者に対し、・・・方法及び資金源、起こりえる利害の対立、・・・について十分な説明を行わなければならない。

## 臨床研究の倫理 まとめ

- 臨床研究は、少数の個人が他人あるいは社会の利益のために、研究の被験者として負担/リスクを背負わされる(搾取の可能性)  
→ 倫理的配慮が必要
- 臨床研究における倫理性の要件には「科学性」も含まれる。  
→ インフォームド・コンセントさえ取得されていれば倫理的な研究とは言えない。
- 臨床研究の「倫理性」は倫理原則 / 指針に基づいて計画され、第三者による妥当性の審査を受ける。  
→ 研究者の個人的好みのみで計画されるものではない。

## 参考文献

- Emanuel EJ, et al. ETHICAL AND REGULATORY ASPECTS OF CLINICAL RESEARCH, THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY PRESS, 2004
- クレール・アンプロセリ (中川米造訳) 医の倫理, 白水社, 1993
- デイヴィッド・ロスマン (高井忠明監訳) 医療倫理の原則 臓器移植・延命治療・死ぬ権利をめぐる, 晶文社, 2000
- Lo B Resolving Ethical Dilemmas A Guide for Clinicians, 2nd ed., LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS
- 福井次夫 他 臨床倫理学入門, 医学書院, 2003
- 青木矩彦 生命と倫理 歴史性と文化性, 丸善プラネット株式会社, 2004
- 志村 隆 他 入門医療倫理 1, 勁草書房, 2005
- ロバート・B・レフラー (長澤進行訳) 日本の医療と法 インフォームド・コンセント・ルネッサンス, 勁草書房, 2002
- 厚生労働省 医学研究に関する指針一覧: [http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html#4](http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkkyu/index.html#4)

## ICH-GCP と J-GCP

### < 1. ICH >

ICH : 日米 EU 医薬品規制調和国際会議

International Conference on Harmonization of Technical Requirements of Registration  
for Development of Pharmaceuticals for Human Use

#### 目的

日米 EU 三極の新医薬品の承認審査資料関連規制の調和を図ることにより、データの国際的な相互受け入れを実現し、有効性及安全性の確保に妥協することなく、臨床試験や動物実験等の不必要な繰り返しを防ぎ、承認審査を迅速化するとともに新医薬品の研究開発を促進し、もって、優れた新医薬品をより早く患者の手元に届けることを目的に、日本、米国、EU の規制当局及び医薬品業界代表者を構成員として創設された。

平成 2 年 4 月に運営委員会が発足し、平成 3 年 11 月に第 1 回会議を開催して以降、これまで統合化ガイドラインの作成等の成果を挙げている。

#### 組織

##### ●主催者

日本：厚生労働省 (MHLW)、日本製薬工業協会 (JPMA)

米国：食品医薬品局 (FDA)、米国製薬工業協会 (PhRMA)

EU：欧州委員会 (EC)、欧州製薬団体連合会 (EFPIA)

##### ●ICH 事務局

国際製薬団体連合会 (IFPMA)

##### ●オブザーバー

世界保健機関 (WHO)

スイス医薬品庁 (EFTA ; 欧州自由貿易連合代表)

カナダ厚生省薬務局

##### ICH 国際会議

ICH の成果の発表、討議

行政、製薬業界および学会から、千数百名参加

2～3年に1回開催

##### 運営委員会 (Steering Committee)

ICH の企画立案・意思決定組織

各主催者から 2 名の委員が出席

年約 3 回開催

##### 専門家作業部会 (Expert Working Groups)

テーマごとの作業部会であり、ガイドライン等の作成にあっている。

各主催者及び関連業界 (ジェネリック業界等) から専門家が出席

原則として半年に 1 回開催

## 成果

現在、臨床試験の実施の基準（GCP）を含む 50 超のガイドラインが最終合意（ステップ 4）に達しており、当該ガイドラインの内容が各地域の規制当局により公表されている。

### ICH プロセス

- ステップ 1 トピックの選定、問題点の分析
  - EWG の設置及び ICH 調和ガイドライン案の起草
- ステップ 2 ICH 調和ガイドライン案の決定、承認
  - 各極におけるガイドライン案に対する意見聴取
- ステップ 3 寄せられた意見に基づくガイドライン案の修正
- ステップ 4 ICH 調和ガイドライン最終合意
- ステップ 5 各極における国内規制への取り入れ

### ICH ガイドライン

#### ①品質 (Quality) 医薬品の品質保証に関連するトピックス

- 安全性 例) Q1A 安定性試験ガイドライン 等
- 分析バリデーション
- 不純物
- 生物薬品の品質
- 企画及び試験方法
- GMP 例) Q7A 原薬 GMP のガイドライン

#### ②安全性 (Safety) 非臨床試験に関連するトピックス

- がん原性試験 例) S1A 医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンス
- 遺伝毒性試験
- トキシコキネティクスと薬物動態
- 毒性試験
- 生殖発生毒性試験
- バイオテクノロジー応用医薬品
- 薬理試験 例) S7A 安全性薬理試験ガイドライン
- 免疫毒性試験

#### ③有効性 (Efficacy) 臨床試験に関連するトピックス

- 臨床上の安全性 例) E2A 治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて
- 治験報告書 例) E3 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン
- 用量反応試験
- 民族的要因
- GCP 例) E6 医薬品の臨床試験の実施基準
- 臨床試験 例) E8 臨床試験の一般指針
- 臨床評価

#### ④複合領域 (Multidisciplinary) 上記の複数領域に関連するトピックス

- M1 ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)
- M2 医薬品規制情報の伝送に関する電子的基準 (ESTRI)

- M3 臨床試験のための非臨床試験の実施時期
- M4 コモン・テクニカル・ドキュメント (CTD)
- M5 医薬品辞書のためのデータ項目及び基準

## < 2. ICH-GCP >

### GCP

人を対象とする臨床試験の計画、実施、記録及び報告に関し、その倫理的、科学的な質を確保するための国際的な基準

#### 構成

- 目次
- 序文
- 1 用語の定義
- 2 ICH-GCP の原則
- 3 臨床試験審査委員会/独立倫理委員会 (IRB/IEC)
- 4 試験責任医師
- 5 試験依頼者
- 6 臨床試験実施計画書及びその改訂
- 7 試験案概要書
- 8 試験実施のための必須文書

#### ICH-GCP 特徴

##### (1) 試験責任の明確化

- 試験依頼者の責任範囲
- 試験責任医師と業務 (役割)

##### (2) 試験管理体制の明確化

- 試験実施に必要な手続き等
- モニタリングによる品質管理 (Quality Control)
- 監査による品質評価(Quality Assurance)

##### (3) 文書による同意取得

- 被験者 (候補者) への文書での説明
- 被験者の自由意志による同意文書への署名
- 緊急状況下においては代諾者から同意取得

##### (4) IRB の機能強化

- 医療機関から独立した承認権限
- 医療機関と利害関係のない委員/医療の非専門家委員の出席は委員会成立の必須条件
- 試験実施/継続の可否を審査

#### ICH-GCP の序文

- ▶ 遵守することによって被験者の権利、安全及び福祉がヘルシンキ宣言に基づく原則にそった形で保護されること、また臨床試験データが信頼できることが公に保証される



- 三極間での臨床試験データの相互受け入れを促進するため統一基準を提供することが目的
- 三極に加え、オーストラリア、カナダ、スカンジナビア諸国及びWHOの現行GCPを考慮に入れて作成
- 規制当局に提出する臨床試験データを作成する際に従うべきもの
- 被験者の安全及び福祉に影響を及ぼしうる他の臨床研究にも適用される

## 1. 用語の定義

- 1.1 Adverse Drug Reaction(ADR)
- 1.2 Adverse Event(AE)
- 1.7 監査証明書
- 1.8 監査報告書
- 1.9 監査証跡
- 1.21 直接閲覧
- 1.52 原資料
- 1.54 試験依頼者兼試験責任医師 など

## 2. ICH-GCP の原則

- 臨床試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、GCP及び適用される規制要件を遵守して行わなければならない。
- 被験者の人権、安全性及び福祉に対する配慮がもっとも重要であり、科学的、社会的利益よりも優先されるべきである。
- 全ての被験者から、試験に参加する前に、自由意志によるインフォームド・コンセントを得なければならない。  
など、13項目からなる

## 3. 臨床試験審査委員会/独立倫理委員会 (IRB/IEC)

### ■責務

全ての被験者の権利、安全及び福祉を保護

資料の入手と臨床試験の審査を適切な期間内に実施（承認/修正のうえで承認/却下/保留・取消し）

### ■試験責任医師の適格性の検討

継続審査（年1回以上）

被験者に対する支払額や方法

### ■構成、業務及び運営

少なくとも5人の委員からなる

少なくとも1人は科学以外の分野を専門とする

少なくとも1人は試験実施医療機関/施設と無関係である

### ■手続き：文書化する

### ■記録

全ての関連記録を試験終了後最低3年間保存

SOP、委員名簿、委員の職業/所属のリスト、提出書類、会議議事録、及び書簡等の全てに関連する記録

#### 4. 試験責任医師

- |               |              |
|---------------|--------------|
| ➤ 要件          | ➤ IC         |
| ➤ 資源（リソース）    | ➤ 記録及び報告     |
| ➤ 被験者に対する医療   | ➤ 試験の進行状況報告  |
| ➤ IRB への申請等   | ➤ 安全性に関する報告  |
| ➤ 試験実施計画書の遵守  | ➤ 試験の中止または中断 |
| ➤ 試験薬         | ➤ 最終報告       |
| ➤ 無作為化の手順及び開封 |              |

#### 5. 試験依頼者

- |                       |             |
|-----------------------|-------------|
| ➤ 品質保証・品質管理           | ➤ 試験薬に関する情報 |
| ➤ CRO                 | ➤ 記録閲覧      |
| ➤ 医学的専門知識             | ➤ 安全性情報     |
| ➤ 試験デザイン              | ➤ 有害反応報告    |
| ➤ 試験の管理、データの取扱い、記録の保存 | ➤ モニタリング    |
| ➤ 試験責任医師の選定           | ➤ 監査        |
| ➤ 業務の分担               | ➤ 不遵守       |
| ➤ 被験者及び試験責任医師に対する補償   | ➤ 試験の中止・中断  |
| ➤ 試験に関連する支払い          | ➤ 試験の総括報告書  |
| ➤ IRB による審査結果の確認      | ➤ 多施設共同試験   |

#### 6. 臨床試験実施計画書及びその改訂

##### プロトコールに記載すべき情報

- |                  |                 |
|------------------|-----------------|
| ➤ 概要             | ➤ 統計解析          |
| ➤ 背景情報           | ➤ 原データ/原資料の直接閲覧 |
| ➤ 試験の目的          | ➤ 試験の品質管理・品質保証  |
| ➤ 試験のデザイン        | ➤ 倫理            |
| ➤ 被験者の選択・除外・中止基準 | ➤ データの取扱い・記録の保存 |
| ➤ 被験者の治療         | ➤ 報酬及び保険        |
| ➤ 有効性の評価         | ➤ 公表に関する取り決め    |
| ➤ 安全性の評価         | ➤ 補遺            |

## 7. 試験薬概要書

- ▶ 試験薬の臨床試験の実施に必要な臨床及び非臨床試験の成績をまとめたもの。
- ▶ 試験責任医師及びそのほかの試験に関与するものが、プロトコールの多くの主要項目、例えば投与量、投与回数・間隔、投与方法、安全性を監視するための手順等の合理的根拠を理解し、かつそれらを遵守するための情報を提供するもの。
- ▶ 試験実施期間中の被験者の管理に必要な知識を提供するもの。

## 8. 試験実施のための必須文書

- ▶ 試験の実施及び得られたデータの質の評価を可能にする文書類。
- ▶ 試験責任医師、試験依頼者及びモニターが、GCP 及び適用される規制要件の遵守状況を証明するのに役立つ。
- ▶ 試験責任医師/試験実施医療機関及び試験依頼者が適切な時期にファイルしておくことで、試験責任医師、試験依頼者及びモニターによる試験の管理に貢献する。
- ▶ 試験実施の妥当性及び収集された成績の完全性を確認する過程の一部として、試験依頼者の品質保証部門による監査及び規制当局の査察の対象。
- ▶ 最小限揃えなければならない必須文書（試験開始前 20、実施中 25、終了・中断後 8）。

## Step4 から Step 5 へ

### ■ガイドラインからルールへ

「～すべきである」⇒「～しなければならない」

規制要件、医療環境等を考慮したより詳細な取り決め

例) 医療機関の長の責務、治験事務局の設置 等

### ■Step5 の制定

- ・ EU 1996.7
- ・ FDA 1997.5.9
- ・ MHLW 1997.3

## < 3. J-GCP >

### 日本の GCP

1989.10.2	旧 GCP(通知) 薬発第 874 号 「医薬品の臨床試験の実施に関する基準について」
1996.5.1	ICH-GCP STEP 4
1997.3.13	答申 GCP 中央薬事審議会答申「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の内容」
1997.3.27	GCP 省令 厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」

1997.3.27 局長通知

薬発第 430 号

「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」

1997.5.29 課長通知（運用通知）

薬審第 445 号、薬安第 68 号

「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」

## 日本の GCP の主な改正

- 2003.6.12 GCP 省令の一部改正（改正 GCP）  
厚生労働省令第 106 号  
自ら治験を実施する者（Sponsor-Investigator）の概念が加わり、医師主導治験の実施が可能に。  
⇒2004.7.22 運用通知の改正・薬食審査発第 0722014 号
- 2004.12.21 GCP 省令の一部改正  
厚生労働省令第 172 号  
GCP 省令の施行に伴う改正  
⇒2005.10.25 運用通知の改正：薬食審査発第 1025009 号
- 2006.3.31 GCP 省令の一部改正  
厚生労働省令第 72 号  
IRB の室及び機能の向上に関する改正

## ICH-GCP と J-GCP の違い

J-GCP は、治験のみが対象である。

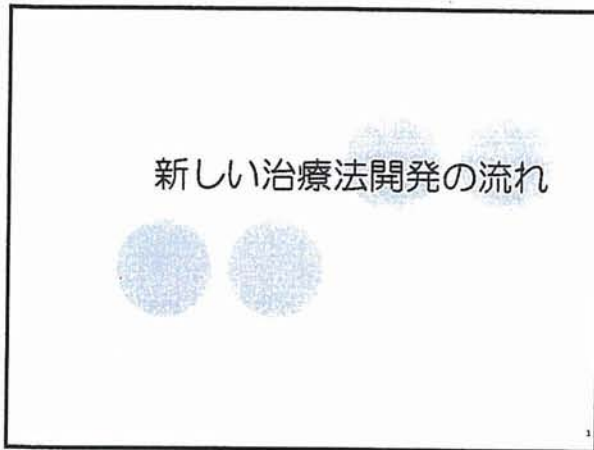
2003.6.12 に、J-GCP に Sponsor-Investigator の概念が加わった。

J-GCP はルール、GCP はガイドライン

J-GCP は施設、責任医師、治験依頼者の三角関係 ⇒ そのため必須文書が膨大となる。

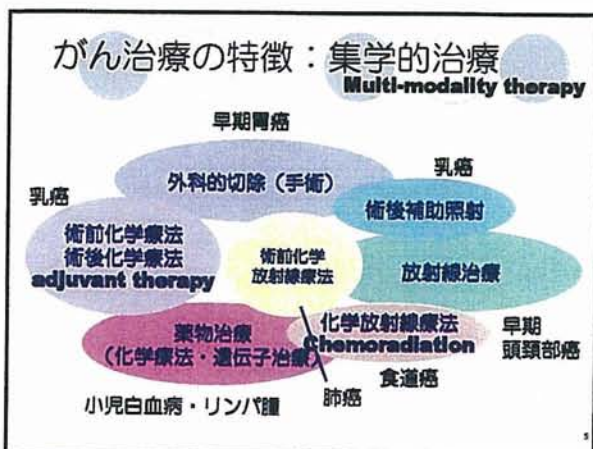
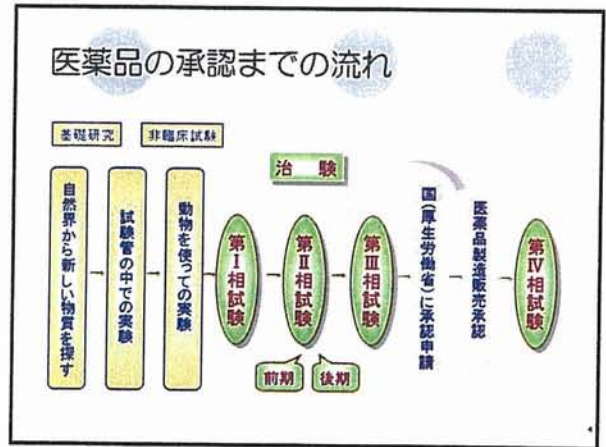
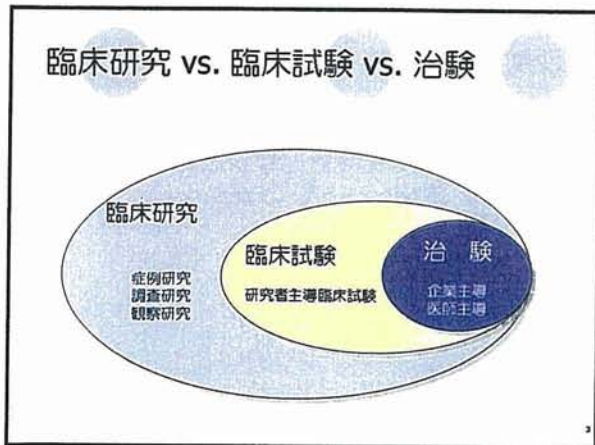
J-GCP では「副作用」という用語を使用（ICH-GCP では、Adverse Drug Reaction）

J-GCP では補償を要求している。



### 臨床試験と治験の違い

- 「臨床試験」とは  
ヒト（患者）を用いて行われ、かつ、ある特定の医学的条件に合致する将来の患者に対して最適な治療法を明らかにすべく企図された「計画的実験」 (CLINICAL TRIALS - S.J.Pocock)
- 「治験」とは  
医薬品の製造販売承認または承認事項の一部変更承認を申請するに際し提出すべき資料の収集を目的とした臨床試験



### 抗悪性腫瘍薬の特徴

- 抗がん剤 (cytotoxic drug)  
殺細胞作用
- 分子標的治療薬(target based drug)  
交替療法  
細胞性免疫治療  
遺伝子治療 など
- ホルモン療法剤

### 「効け」ばいい?

- インターネットの書き込みから...
- あなたは信じますか?



体重、ウエスト共に減りました♪  
 たまに整形外科に通っているのですが、先生から  
 「身体が柔らかくなった気がする」と言われました(笑)  
 これからも毎日続けていこうと思っています。

### 「効け」ばいい?

- 飲んだ → 治った → ゆえに効いた

個人に対する治療経験から、将来、同様な治療を行った場合の患者一般を見通すような推測ができるか?

臨床試験の基本は「比較」

### 「効け」ばいい?

- インターネットの書き込みから...
- あなたは信じますか?



今の所、食事にも気をつけながらダイエットをしているのでジョーバだけで痩せた!とは言い切れないんですが  
 体重、ウエスト共に減りました♪  
 たまに整形外科に通っているのですが、先生から  
 「身体が柔らかくなった気がする」と言われました(笑)  
 これからも毎日続けていこうと思っています。

### 比較とは?

- 証明したい仮説 (= 介入) 以外は等質 (比較可能な) な対照を、同じように追跡

対照 = コントロール Control

- Controlled Clinical Trial のもつ2つの意味  
 比較対照を持つ臨床試験  
 (十分に) 管理された臨床試験

### 仮説を明確に

- 仮説 = 知りたいこと、調べたいこと  
 その方法で、本当に知りたいことの答えを得られるか?  
 その答えは、本当に知りたいことか?  
 他の「かもしれない」に隠された真実?
  - ジョーバに乗らなくても、痩せたかもしれない
  - 食事にも注意していたかもしれない

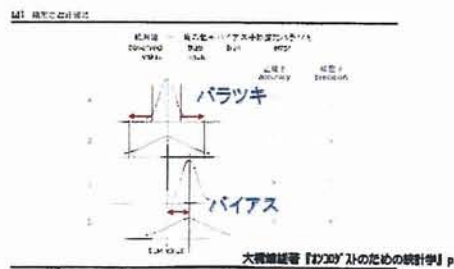
あやしい〜と思われたいためには・・・

### 精密度と正確度

Precision and accuracy

- 観測値 = 真の値 + バイアス + 誤差的バラツキ

observed value    true value    bias    error



大槻雄雄著『2020 11 のための統計学』p.43より

### 様々な比較のとり方

- 同一被験者内比較 → **クロスオーバー**
- 並行群間比較
- ヒストリカルコントロール  
Historical Control

### 同一被験者内比較

- 個体間変動が大きく、個体内変動が小さい場合、各被験者に複数の治療法を実施して比較検討する
- 個体内の異なる部位に独立して異なる治療法を同時に実施可能な疾患

- 糖尿病性網膜症に対する光凝固療法の効果
- 広範囲皮膚疾患 など

#### 問題点

- 選択の恣意性 → ランダム化
- 部位の選定
- 治療順によるバイアス



### クロスオーバーデザイン

#### Cross-over

- 同一対象に異なる介入を時期を変えて実施、各治療法についての個体内の評価を得る

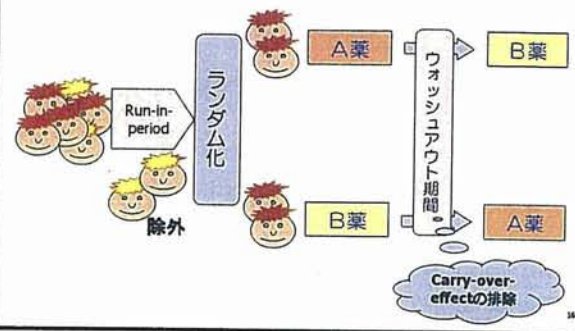
#### 適応

- 治療法の効果発現が速やかで、かつ中止後は被験者が元（基準値）の状態にすぐ戻るもの
- 対象とする疾患/症状が、治療期間内に治癒ではなく短期改善が期待できるもの
- 被験者の病状は十分に安定している

#### 問題点

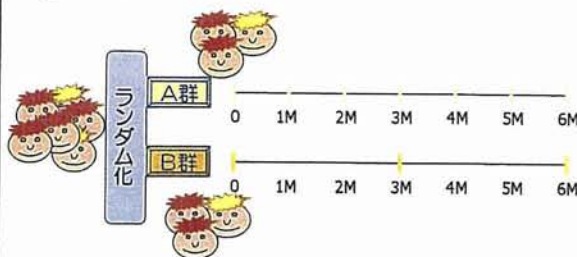
- 個々の症例の試験期間が極めて長い → run-in-period（挿入期間）
- 長くなるとプロトコル不遵守や多数の脱落
- 持ち越し効果（Carry-over-effect）の可能性 → wash-out 期間
- 第1期以降の基準値の信頼性
- 時期と治療の交互作用の可能性 → ランダム化

### クロスオーバーデザイン



### 並行群間比較

- 割付群（対象集団）の平均的な薬剤反応を得る



### 「等質」な対象の選定

- 同一対象に異なる介入（Cross-over）使えるのは稀
- 過去の対照例 Historical Control との比較
  - 対象集団の診断は同じか？
  - 介入以外の併用治療は同じか？
  - 治療効果の判定方法・基準は同じか？
  - 論文からしかわからない…

### バイアス・系統的な偏り

- **選択バイアス**  
不適切な対照群の設定 等質でない対照
- **情報バイアス**  
収集された情報・評価の正確さに関係
  - 被験者に与える影響
  - 担当医が与える治療経過への影響
- **交絡：Confounding**  
結果に影響を与える他の要因（交絡因子）により、ある要因の結果への影響がみかけ上歪められてしまうこと

### 交絡 Confounding

- 結果に影響を与える他の要因（交絡因子）により、ある要因の結果への影響がみかけ上歪められてしまうこと
- つまり…



### ランダム化 Randomization

- 評価したい治療に、影響するかもしれない未知の要因も含め、全ての要因（因子）を均等にする唯一の方法
  - 予後因子（背景因子）が両群で均等であることを保証する
    - **選択バイアス**および**交絡**を制御する
    - 被験者も医師も割付群を選ぶことはできない

### ランダム化の方法

- **比較可能性 Comparability** の確保
  - 単印封筒法 (The sealed envelope method)
  - 単純ランダム割付法 Simple Randomization
    - 偏コイン法 The biased coin method
  - 置換ランダム割付け Replacement Randomization
  - ランダム順序ブロック
  - 置換ブロック法 Random permuted blocks
  - 層別ランダム割付 Stratified randomization **静的割付**
  - 最小化法 The minimization method **動的割付**

### ランダム化 v.s. ランダム抽出

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>ランダム化(無作為化)</b><br/>Randomization<br/>Random allocation</li> <li>● 内的妥当性                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● 選択バイアスの制御</li> <li>● 交絡の制御</li> <li>● 比較可能性 Comparability を保証</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>ランダム抽出(無作為抽出)</b><br/>Random Sampling</li> <li>● 外的妥当性                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● 目標集団への一般化・外挿（普遍化）を保証</li> <li>● 実際には、疾患全体・母集団 Target Populationから無作為に抽出した標本を得ることは不可能</li> </ul> </li> </ul> |
|--|---|



### つまり、ランダム化とは？

- 公平な比較を行う上で最も信頼がおける、最も強力な手法 比較可能性を保証する 質の高いエビデンス

公平な比較を行うための  
最も強力な手法  
"ランダム化"



### 盲検化 (ブラインド/マスキング)

- バイアスによる成績のゆがみを予防  
情報バイアスの制御
- 非盲検によるバイアスの混入
  - 被験者
    - 症状改善を強く意識するかも... バイアス効果
    - コンプライアンスに差異が生じるかも...
  - 医師・治療グループ
    - 治療内容に影響するかも...
    - 他治療法の併用、検査の頻度、介入の変更・継続の判断...
  - 有害事象の評価に影響するかも...

25

### 盲検化の方法

- 単盲検 Single Blind  
「期間中のどこかで成分の含まれない薬を...」
- 二重盲検 Double Blind  
プラセボの使用  
ダブルダミー法
- 盲検化が無理な場合 - 妥協案  
独立した盲検化された評価者を置く

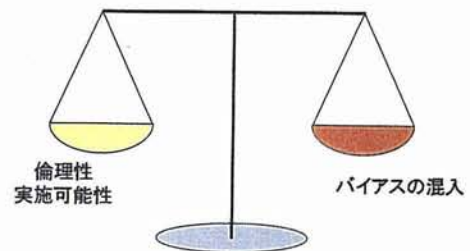
26

### 盲検化の選択にあたって

- 配慮すべき事情
  - 倫理性
    - 患者に重篤な危害や不当な危険を与えないか?
  - 実施可能性
    - 評価したい介入法による
    - 外科治療の比較のため、麻酔をかけ切開-縫合
  - バイアスの混入
    - 盲検化しない場合、生じるバイアスほどの程度重大なものか?

27

### 盲検化の必要性を考える



28

### 臨床試験の目標

- バラツキを小さく = 精度 precision の向上  
Clarity
- 偏り (バイアス) を小さくすること  
= 正確性 accuracy の向上  
Comparability
- 広い対象に適用できる結論を得ること  
= 一般化可能性  
Generalizability

29

### 臨床試験で何を評価?

- 有効性 Efficacy
- 安全性 Safety
- 経済性 Cost-minimization  
Cost-effectiveness  
Cost-benefit

30

### Endpoint

- 介入的な治療法（被験薬）の影響を何に關して  
みるかを事前に設定した項目
- True endpoints：真のエンドポイント
  - 死亡率や罹患率など、被験薬が目的とする真の治療目的
  - 評価に多くの症例数と長期間を要する
- Surrogate endpoints：代替エンドポイント
  - 臨床イベントに直接結びつくのではなく、主に薬理学的作用を指す
  - 臨床試験を少ない症例数でかつ短期間で行える

### エンドポイントの例

疾患	真のエンドポイント	代替エンドポイント
癌	全死亡率、無再発率	縮小効果、進行抑制
心不全	心臓病死亡率	左室駆出率（EF）
急性心筋梗塞	30日以内死亡率	再開通率、再狭窄率
骨粗鬆症	骨折率	骨密度
高脂血症	血管障害発生率	LDL値などの脂肪量
高血圧	脳卒中発生率、全死亡率	血圧（DBP、SBP）減少
糖尿病	死亡率、合併症発生率	血糖値、HbA1c

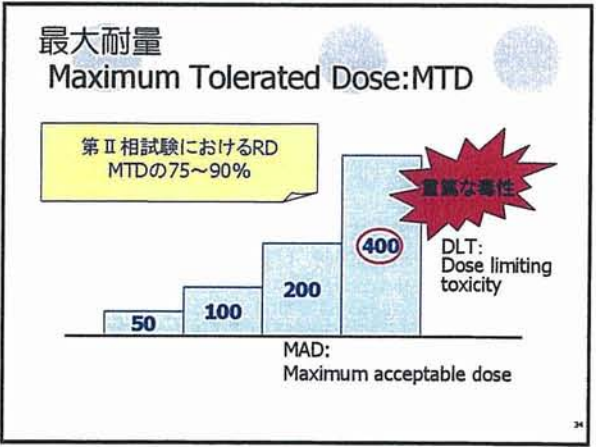
### 第Ⅰ相試験 Phase I

**一般薬**

- 目的
  - 安全性/忍容性の検討
  - 薬物動態 (PK: Pharmacokinetics)
  - 薬力学的評価 (PD: Pharmacodynamics)
  - 生物学的利用率 (Bioavailability)
- デザイン
  - 単回から連投
  - ランダム化
  - \* 肝機能/腎機能障害症例を対象としたPK/PD試験
- 対象
  - 健康人 10数~40例

**抗がん剤**

- 目的
  - 毒性の評価
  - 最大耐量 (MTD) の決定
  - 推奨用量 (MAD) または最大許容量の推定
  - PKおよびPK/PDの検討
- デザイン
  - 非盲検
  - 群毎に増量
- 対象
  - 患者 10数~40例



### 第Ⅱ相試験 Phase II

**一般薬**

- 目的
  - 有効性の確認
  - 用法用量の決定
  - 至適用量幅の決定
  - 安全性の検討
- デザイン
  - 通常、ランダム化並行群間比較
  - プラセボ含む二重盲検etc
- 対象
  - 初めての患者
  - 全体で100~200例

**抗がん剤**

- 目的
  - 有効性（腫瘍縮小効果）の確認
  - 安全性（毒性）の検討
- デザイン
  - 非盲検
  - 通常、1群 etc.
- 対象
  - 患者
  - 全体で20~100例
  - この後承認申請

### 第Ⅲ相試験 Phase III

**一般薬**

- 目的
  - 有効性の検証
  - 安全性の検討
- デザイン
  - ランダム化並行群
  - 通常、二重盲検
  - 実薬対照優越性または非劣性
  - プラセボ対照優越性
- 対象
  - 大規模・多施設共同
  - 100例以上
- 製造販売後臨床試験はⅣ相

**抗がん剤**

- 目的
  - 有効性（生存期間の延長）の確認
  - 安全性の検討
- デザイン
  - ランダム化並行群
  - 実薬対照優越性または非劣性有効性（抗腫瘍効果）の確認
  - \* 日本では市販後
- 対象
  - 製造販売後臨床試験
  - 100例以上
- 現状で最も有効とされる標準的治療との比較

### 臨床試験の進めかた

● : ある開発の相でもっとも一般的に実施される試験  
○ : その相で実施されることが比較的可能な試験

ICH E-8 臨床試験の一般指針より

### ICH

- International Conference on Harmonization of Technical Requirements of Registration for Development of Pharmaceuticals for Human Use
- 日米EU医薬品規制調和国際会議

### ICHは何のため?

- 目的と意義
  - 新医薬品の承認審査資料関連規制の整合化
  - データの国際的な相互受け入れを実現
  - 不必要な試験の繰り返しの防止
  - 承認審査の迅速化
  - 研究開発の促進

優れた新医薬品を  
より早く患者の手元に届ける

### ICHのメンバーは?

- 主催者

	規制当局	製薬団体
日本	厚生労働省 (MHLW)	日本製薬工業協会 (JPMA)
米国	食品医薬品局 (FDA)	米国製薬工業協会 (PhRMA)
EU	欧州委員会 (EC)	欧州製薬団体連合会 (EFPIA)

- ICH事務局：国際製薬団体連合会(IFPMA)
- オブザーバー：世界保健機関(WHO)  
スイス厚生省薬務局(EFTA)  
カナダ厚生省薬務局

### ICHは何をしているの?

- ICH国際会議
  - 2年に1回開催
  - 成果の発表、討議
- 運営委員会
  - 年約3回開催
  - ICHの企画立案・意思決定組織
- 専門家委員会
  - 原則として半年に1回開催
  - テーマごとに作業部会
  - 各主催者及び関連業界(ジェネリック業界等)から専門家が出席
  - ガイドライン等の作成にあたっている

### ICHのガイドライン?

- 4つのトピックス
  - 品質 Quality
    - 安全性試験のガイドラインなど
  - 有効性 Efficacy (E1~E12A 16項目)
    - E2A: 治療中に得られる安全性情報の取り扱いについて
    - E6: 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 GCP
    - E8: 臨床試験の一般指針について
  - 安全性 Safety
  - 複合領域 Multidisciplinary Regulatory Communication
    - M1: 「ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について
    - M4: コモンテクニカルドキュメント CTD

### ICHの検討プロセス

- ステップ1 トピックの選定、問題点の分析、ガイドライン案の起草
  - ステップ2 ガイドライン案の決定、承認  
各国内での内示、意見聴取
  - ステップ3 ガイドライン案の修正
  - ステップ4 ガイドライン最終合意
- ↑  
三  
階  
局  
注  
意  
要  
請
- 
- ステップ5 国内規制に取り入れ
- ↓  
日  
本  
規  
制

### ICH-GCP

- E6 : Good Clinical Practice
- GCPとは  
人を対象とする試験と「計画」「実施」「記録」及び「報告」に対する国際的な倫理的科学的品質基準
- 遵守によって  
被験者の「権利」「安全」及び「福祉」がヘルシンキ宣言に基づく原則によって保護されること、および臨床試験データが信頼できることを「公に保証する」

### 参考資料・参考文献

- Stuart J. Pocock コントローラー委員会 監訳：クリニカルトライアルよりよい臨床試験を志す人たちに（橋原出版）.1989
- 内藤周幸 編集：臨床試験—医薬品の適正評価と適正使用のために（薬事日報社）.1996.
- 砂原茂一：臨床医学研究序説—方法論と倫理（医学書院）.1988.
- 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（薬食審査発第1101001号、2005年11月1日）「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」
- 日本臨床薬理学会 編集（中野重行ほか）：日本臨床薬理学会認定CRCのための研修ガイドライン準拠—CRCテキストブック（医学書院）.2002