

5. 治験（治験責任医師・分担医師の責務/医師主導治験の実際）

1. 医師と薬事法

自ら治験を実施するあるいは治験責任医師や治験分担医師となって治験に参加するということは、治験に関わる各種法令を遵守することが肝要であるということを医師は理解しておかねばならない。日本の法令には立法機関である国会が制定する「法律」と行政機関が制定する「行政立法」がある。行政立法は内閣が定める「政令」、厚生労働大臣などの各省大臣などが定める「府令・省令」、各大臣がその所掌事務について公示するための「告示」、各大臣などがその所掌業務について所管の諸機関および職員に対して法令の解釈や運用方針を示す「訓令・通達」などから構成される。いわゆる行政指導というものは、このうち局長通知、課長通知といった「通達」に基づいてなされている。

治験を規制する最も重要な法令は法律である薬事法であり、治験における医師の行為は、薬事法に加え、特に省令であるGCP（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令）によって規制されている。ただしこれらに医師に対する罰則は規定されていない。治験とは薬事法第2条にその定義が記述されている。すなわち治験とは医薬品・医療機器などの製造販売承認を厚生労働大臣から受ける際に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と定義されているのである。したがって、市販後に製薬企業が実施する抗がん剤の臨床試験〔製造販売後臨床試験（製販後臨床試験：以前は市販後臨床試験と呼ばれていた）〕は治験ではない。ただし、市販後であっても、新たな効能・効果や用法・用量の承認取得を目指す場合には治験の実施が必要となる。また製造販売後臨床試験は治験ではないが、GCPを遵守して実施することが法令上求められていることには留意する必要がある。治験に関わる診療は選定療養に含まれており、特定療養費

（保険外併用療養費）の適用対象となっている。しかし、製販後臨床試験は特定療養費の適用対象とはならない。なお特定療養費の給付に際しては、患者への情報提供、自由な選択と同意が求められていること、検査や画像診断の費用は特定療養費の支給対象とは原則としてならないこと（例外は医師主導治験）に留意しておく必要がある。

また医師にとって重要な薬事法の規定に第77条の4の2第2項がある。ここでは、医師に対して「医薬品又は医療機器について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない」となっており、医師は必要に応じて市販薬の副作用などを厚生労働大臣に報告する義務がある（実際に報告する際は、<http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html> に実施の詳細が掲載されているので参照されたい）。

2. 治験責任医師の責務

製薬企業から依頼されて治験を実施するに当たっては、GCP〔さらに詳細な規定を知っておきたければ、「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」の改正について、という通達（課長通知）に目を通すことを薦める〕のうち第4章 治験を行う基準のうち第3節 治験責任医師 の理解が肝要である。

第42条と43条では、治験責任医師の要件と治験分担医師や治験協力者への責務が記述されている。GCP本文にはないが、課長通知において治験責任医師は自分や分担医師の最近の履歴書や過去の治験参加経験を治験依頼者である製薬企業に提

出しなければならないこと、モニタリング及び監査ならびに治験審査委員会ならびに規制当局による調査を受け入れなければならないこと[最近、国際共同治験が増加しつつあるが、米国に承認申請が行われた場合、同国の規制当局であるFDA (Food and Drug Administration) が日本の医療機関に対してGCP 実地調査を行うこともあることに留意しておく必要がある]、原資料などの全ての治験関連記録を直接閲覧に供しなければならないこと、同意説明文書の作成とその改訂を行うこと(インフォームド・コンセントは製薬企業が作成・改訂するものであるとの誤解が多いので注意する必要がある)、治験を合意された期間内で適正に実施することが規定されている。なお第42条の2)で言及されている文書とは「治験薬の許容される保存条件、使用期限、溶解液及び溶解方法並びに注入器具等取扱い方法を説明した文書」(第16条は企業主導治験、第26条の2は医師主導治験)のことである。

第44条と第46条は被験者との関係についての規定であるが、GCP第4章第4節「被験者の同意」を必ず参照する必要がある。同節は第50条(文書による説明と同意の取得)、第51条(説明文書)、第52条(同意説明文書等への署名等)、第53条(同意文書の交付)、第54条(被験者の意思に影響を与える情報が得られた場合)、第55条(緊急状況下における究明的治験)から構成されている。

第47条はプロトコールからの逸脱に関する規定である。プロトコールからの逸脱した行為については理由のいかんによらず全て記録し、治験責任医師は逸脱した理由などを説明した記録を作成して(この作業はCRCやモニターさんの本来業務ではないことに注意)、製薬企業依頼の治験については製薬企業と実施医療機関の長へ、医師主導治験においては実施医療機関の長に対して提出し、その写しは治験責任医師が保存することに留意しておく必要がある。また、課長通知においては「医療上やむをえない事情のために、治験依頼者との事前の文書による合意及び治験審査委員会の事前の承認なしにプロトコールからの逸脱または変更を行うことができる」の記述とその手順の記載、「盲検法による治験において予め定められた時期よ

りも早い段階での開封[筆者注:割付表(キーコード)の開封]を行った場合の手順の記載がなされていることに留意しておきたい。さらに、当たりまえのことではあるが、治験責任医師は「治験の実施に重大な影響を与え、又は被験者の危険を増大させるような治験のあらゆる変更について、治験依頼者、実施医療機関の長及び実施医療機関の長を経由して治験審査委員会に速やかに報告書を提出しなければならない」と課長通知に記載されている。

なお第47条の第2項で言及している第10条の規定とは、電子情報処理に関する記述である。

第47条は症例報告書(CRF)に関する規定である。症例報告書の記載の第一義的な責任は治験責任医師にあることを忘れてはならない。

第48条は治験中の副作用等報告に関する規定、第49条は治験の中止等に関する規定であるが、GCP第54条(被験者の意思に影響を与える情報が得られた場合)とも密接に関連するので当該条文にも留意しておきたい。第48条に関連して臨床医が困惑するのは、薬事法関連の各種法令における副作用や有害事象の取扱い(既知・未知の判断、報告期限)である。第48条は薬事法第80条の2(治験の取扱い)第6項を背景としており、治験薬の副作用等の報告手順における各種説明は表1に示す省令である薬事法施行規則第273条(薬物に係る治験に関する副作用等の報告)と副作用報告関係の課長通知に詳しいので、医師主導治験に携わろうとする医師は必ず目を通しておく必要がある。

以上の他にも、GCP上留意すべきこととして、治験の契約は実施医療機関の長が行うものであること(第13条)、治験審査委員会に審査を依頼するのは製薬企業ではなく、実施医療機関の長であること(第30条)などがある。

3. 医師主導治験の実際

平成15年7月30日をもって“改正薬事法”(薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律 平成14年法律第96号)が施行となり、医師主導治験の実施が可能となった。従来の

表1 医師主導治験の実施に際して読んでおくべき関連法令

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16年12月21日厚生労働省令第172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の運用について」の改正について
(平成17年10月25日 薬食審査発第1025009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0330001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」の改正について
(平成17年10月25日 薬食審査発第1025013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

- ・「療担規則及び薬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)

薬事制度においては、医薬品・医療機器メーカーが、医療機関に依頼して治験を行う場合には、GCPの遵守を条件に、未承認の薬物・機械器具を

医療機関に提供することが薬事法上認められていた。しかし医師などが主体となって行う臨床研究の実施に際して、医薬品・医療機器メーカーが未

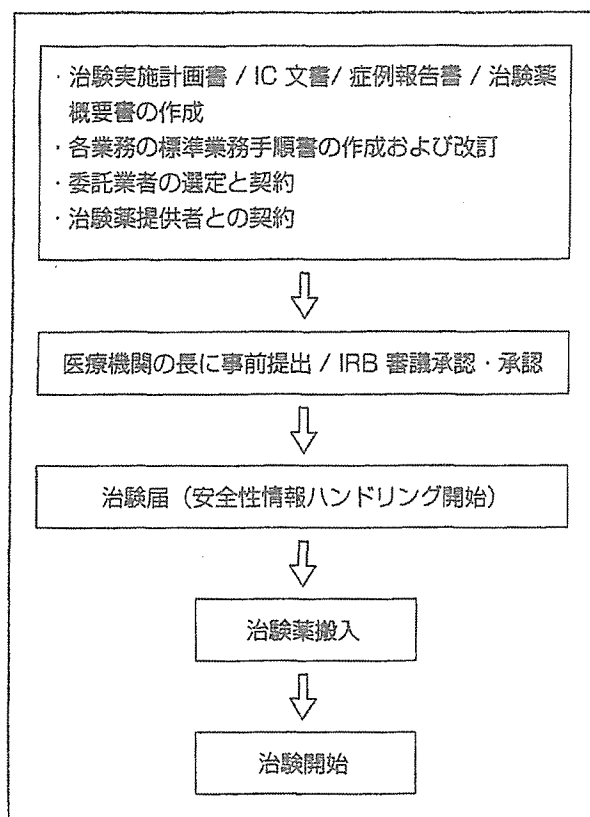


図1 医師主導治験実施までの流れ

承認の薬物・機械器具を提供することは認められていなかった(既承認品についてメーカーからの無償提供を受ける場合、医薬品であれば医療用医薬品製造業公正取引協議会(“メーカー公取協”)の基準のうち「公益的研究活動に提供する医療用医薬品」に記載されている内容を満たすことが要求されている)。そこで医師などが企業とは独立して行っている臨床研究の成果をもう少し医薬品・医療機器の承認申請に生かす方策はないものだろうかと考えられ、導入されたのが医師主導治験である。つまり厚生労働大臣への治験計画届などの提出とGCPを遵守すれば、未承認の薬物・機械器具のメーカーからの提供が可能となったのである。

医師主導治験を開始するまでの流れは図1に示す通りであるが、自ら治験を実施しようとする者(医師)あるいは実施する者(医師)は、治験に関する各種の手順書を作成し(GCP第15条の2)、治験薬の管理(治験薬の容器又は被包に適切な記載を行うなど)(同第26条の2)も担当し、副作用などの情報収集も行い(同第26条の6)、モニタリ

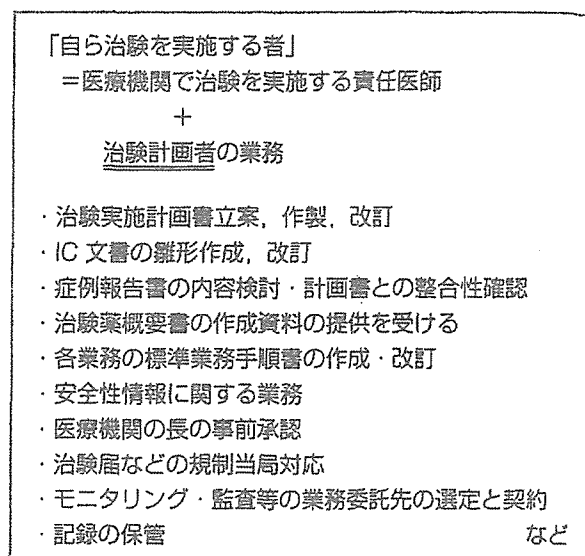


図2 「自ら治験を実施する者」の責務

ング(同第26条の7)や監査(同第26条の9)を実施させ、治験が終了した場合だけでなく中止となった場合であっても総括報告書を作成するなどの種々の業務を担うこととなる(図2)。したがって、医師主導治験を実施するに当たっては、医師だけでなく治験事務局、CRC、薬剤部などの広範な職種により構成されるチームの整備が成功のカギを握っていることに留意しておきたい。なお、医師主導治験の実際の詳細については、参考文献に示すマニュアルを参照する。

■文献

- 1) 辻 純一郎：治験に係る補償・賠償と個人情報保護法対応の実務Q&A, じほう, 東京, 2005
- 2) 星 北斗, 小林史明, 内田毅彦：治験ネットワークの構築と医師主導型治験. 月刊薬事 46 : 907-910, 2004
- 3) 藤原康弘(編)：医師主導治験マニュアル, じほう, 東京, 2006 (印刷中)
- 4) 藤原康弘：トランスレーショナルリサーチを成功させる秘訣—臨床研究のインフラストラクチャー整備. 医学のあゆみ 200 : 544-548, 2002
- 5) 藤原康弘：Translational Researchを成功させるために—臨床試験の体制整備. 臨床薬理 35 : 129-133, 2004
- 6) John I Gallin(編), 井村裕夫(監), 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺亨(監訳)：NIH臨床研究の基本と実際, 丸善出版事業部, 東京, 2004

3

わが国における治験の
現状と問題点

景山 茂

新しい薬物を臨床に供するためには新薬開発の最終段階として臨床試験を行って、当該薬物の有効性と安全性を確認しなければならない。この医薬品の承認申請のための資料収集を目的とする臨床試験が薬事法上「治験」と定義される。

現在、治験については、よりよい医薬品を速やかに患者に提供するために日米EUの3極で新薬開発にかかわるさまざまな事柄について共通の取り決めを行っている¹⁾。このため、自主研究で行われる臨床試験と異なり、試験の計画立案、実施、結果解析などは厳しい規約に則って行わなければならない。治験を実施するためには治験の依頼者である製薬企業のみならず、治験を実施する医療機関、さらにはこれらの間に介在する開発業務受託機関(Contract Research Organization ; CRO)や治験施設支援機関(Site Management Organization ; SMO)などの多方面のインフラの整備が必要とされる。しかしながら、わが国の臨床試験の現状は欧米に比較して現在なお劣っているところが多くあり、このため必要な新薬の供給が欧米よりも遅れがちで、とりわけ予後不良な疾患の治療薬の場合には社会的な関心事となっている。本節ではわが国の治験の現状の問題点、およびその解決策について論じる。

◇◇◇◇◇ 治験の減少 ◇◇◇◇◇

わが国の治験数は、十数年前に比較すると初回治験届出、すなわち新規物質の治験は約1/3に減少している(図1)。初回治験届出の減少は1990年代前半に始まっている。巷間、日米EU医薬品規制調和国際会議-医薬品の

臨床試験の実施の基準(The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical Practice ; ICH-GCP)に基づき1997年に発出された、いわゆる新GCPへの対応が困難であるがゆえに治験が減少したとしばしばいわれている。しかし、新GCP施行1年後に新GCPが医療機関にも適用されるようになった、新GCPのいわゆる完全実施の年のレベルがその後も続いており、新GCPのみが治験数減少の主因とは考えにくい。また、初回以降の n 回治験届出も同様の減少傾向を示している。この状況は治験の空洞化ともいわれている。

治験数の減少の理由については、いくつもの要因が関与している。一つは、わが国の治験環境が未発達な点があげられる。新GCPが施行され、従来のわが国の治験の実施方法と新GCPの要求する水準との間に乖離を生じたため、治験は第I相試験を中心に一部海外

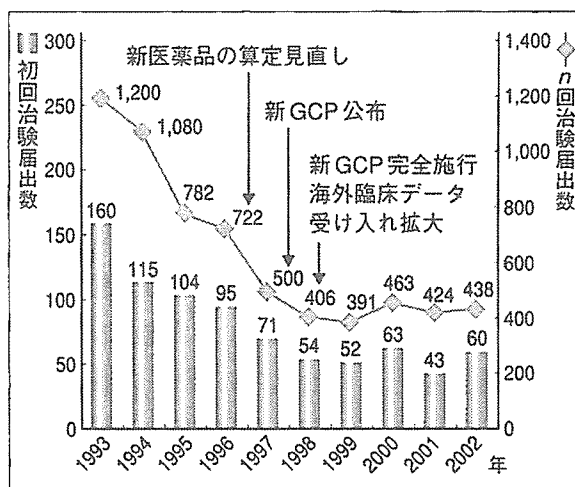


図1 治験届の推移

へシフトした。しかしながら、新GCP施行以前からすでに、わが国の治験数は減っており、新GCP施行1～2年後には減少に歯止めがかかっていることから、むしろ他の要因を考えるべきであろう。かつて盛んに開発されていた抗生物質や降圧薬などの開発が1990年代には一段落したことも、この一因とされている。

治験のコスト、 スピード、クオリティ

わが国の治験については、高いコスト、遅いスピード、低いクオリティという表現でしばしば揶揄される。現行のGCPに規定される国際標準の治験を実施するためには、急ごしらえの治験インフラをもって臨む以外に方策がなく、コスト、スピード、クオリティの間に歪みを生じてしまった。このため、まがりなりにも治験を実施するためには、医療機関と治験依頼者(製薬企業)との間に介在するCRO/SMOの台頭や臨床試験コーディネーター(Clinical Research Coordinator ; CRC)の養成などでなんとか急場をしのいだというのが実情である。その結果、わが国の被験者1例当たりのコストは米国およびEUよりも高くなったことが指摘されている。治験の費用は、CRO/SMOへの依頼およびCRCの導入に伴って高くなることが示されている²⁾。このような急ごしらえのインフラのもとで行われた治験では、スピードとクオリティにも問題が指摘されていた。しかしながら、CRCの治験への介入により治験の逸脱や違反が減少し、クオリティは改善した。また、治験依頼者の支援機関であるCROや医療機関の支援機関であるSMOの発達により被験者の登録によって示される治験のスピードは改善してきている。スピードとクオリティは改善したが、コストは依然として課題として残っている。

治験を実施する 医療機関の体制整備

わが国の医学の歴史は明治初期のドイツ医学の導入以来、ヒト(患者)を対象とする臨床研究ではなく、いわゆる「試験管を振る」という基礎研究を重視してきた。このため、大学附属病院においても臨床研究を円滑に行うためのハード・ソフト両面の整備はほとんど行われてこなかった。しかし、1997年の新GCP施行後、これまで多くの治験に参加してきた大学附属病院をはじめとする大規模医療機関は治験を支援する組織を病院内に設け、また、治験専属のCRCを雇用するようになってきた。これらの施策により、治験のスピードとクオリティの改善はわずか数年の間に大きく進歩した。

中央治験審査委員会 の導入

わが国の治験の特徴の一つは、一施設当たりの被験者が少なく、結果として治験参加施設数が増えることである。東京慈恵会医科大学附属病院に最近依頼のあった第Ⅲ相試験の施設数と一施設当たりの被験者数、およびこの治験を審査した治験審査委員会(Institutional Review Board ; IRB)の数を表1に示した。同一のプロトコルに対して何十ものIRBで審査することは明らかに過剰な重複であろう。また、近年、生活習慣病治療薬の治験は大規模医療機関から個人開業医等の小規模医療機関にシフトしてきている。小規模医療機関では、治験を実施するための専門分野の医師等の人材や設備を有していても、適切な人材からなるIRBを設置することは負担が過大で困難である。これらの状況を踏まえてわが国でも中央IRB制度を導入すべきとの意見が強くなってきた。厚生労働省の設置した「治験のあり方に関する検討会」および同省の

表1 わが国の多施設共同治験の現状

目標症例数	実施施設	IRB数	大学病院数	Phase	探索的/検証的
160	41	41	35	Ⅱ/Ⅲ	探索的
240	63	63	37	Ⅲ	検証的
240	48	37	9	Ⅱ/Ⅲ	検証的
400	45	8	3	Ⅲ	検証的
250	24	23	14	Ⅲ	検証的
160	36	26	5	Ⅲ	検証的

GCPに関する研究班において、いわゆる中央IRBについて種々の検討がなされた。この結果は治験のあり方に関する検討会の「中間まとめ その2」に報告されているが、そこで浮き彫りにされた現行のIRBの課題は以下の9項目にまとめられている³⁾。

- ①IRBの審査対象となる治験の医学的領域とIRB委員の専門性とが乖離することにより、審査が形式化する場合があること
- ②専門分野の委員及び非専門委員の確保が困難であること
- ③IRBの開催に要するマンパワー等の確保のため、治験実施医療機関における人的負担及び経済的負担が過大であること
- ④IRB委員の時間的余裕が不足していること
- ⑤審査の対象となる情報・資料が膨大なため、実際の審議時間が短くなり、議論が不十分である(例：有害事象報告等)こと
- ⑥一施設ごとにIRBを設置するため、IRBの数が多くなり、個々のIRBに対応する治験依頼者の事務的負担が過大であること
- ⑦治験依頼者から提供された安全性情報等が速やかに審査されないこと
- ⑧IRBの質の確保を図る仕組みがないこと
- ⑨IRBの活動が被験者にとってわかりにくいこと

これらの課題に対する解決策として、同検討会では次のような改善策を打ち出した。

すなわち、今後も治験実施医療機関の長が

自ら設置したIRBにおいて審査することを基本とする。しかし、審議を行うために十分な委員を確保できないIRBで審査することは、被験者の人権、安全等を守る観点から問題がある。そこで、専門分野の委員の確保が困難な場合には、当該医療機関の長が設置するIRBに代えて、外部のIRBにその審査の全部または一部を行わせることができるようにする、というものである。

また、現状では外部IRBに審議を委ねている治験例は少なく、IRBを設置する公益法人、学術団体等も少ないことから、質の確保されたIRBが実際に設置されるよう、外部IRBの設置主体を拡大することが必要である。そこで、特定非営利活動法人(NPO)にもIRBを一定の要件を満足すれば認めるという方針が打ち出された。

このように現状を踏まえたIRBの改善策により、多くのIRBで1つのプロトコルを何度も審議するという過度な重複、専門分野の委員をそろえられないために形式化している可能性のある審議は今後、避けられるようになる。

IRBのあり方は国により異なる。日本と米国は医療機関ごとの委員会審査を基本としているのに対して、EUではEU臨床試験指令により一国一意見を求めている。多施設共同試験の場合、英国ではHealth Authorityにより設置された多施設研究倫理委員会(Multicentre Research Ethics Committee；MREC)に

より審査される。ドイツでは、大学が設置した倫理委員会あるいは州医師会(Landesärztekammer)が設置した倫理委員会により審査されている。

各国の治験審査はそれぞれの状況により制度は異なるが、このたびのわが国のIRB制度の改定は、1997年の新GCP制定後、この9年間の治験状況の変化を踏まえたもので、日本型の中央IRB制度へ一歩踏み出したものといえる。さらに、今回の改定ではIRBの登録制も施行される予定であり、従来よりレベルの高いIRBが設けられることが期待される。

治験を支える組織

1997年の新GCP制定までは、わが国では治験に関連したほとんどの業務は製薬企業と医療機関のみで実施されてきた。製薬企業は治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書、各種標準業務手順書、等々の作成のほか、モニタリング、データマネジメント、統計解析、そして承認申請書類の作成に至るまですべての業務を行ってきた。一方、医療機関では医師が忙しい日常診療の合間に、患者からインフォームド・コンセントを取得して、治験を実施してきた。しかし、新GCPが医療機関にも適用された1998年の新GCPの完全実施以来、従来の方法で治験を円滑に実施することは困難となり、製薬企業と医療機関の業務を補完するCROおよびSMOが設立された。CROは治験を依頼する製薬企業を支援する機関である。製薬企業はモニタリング、データマネジメントおよび統計解析などの業務をCROに委託することにより、自社に常に多くの人員を抱えていなければならないという状況を改善できる。また、CROは、非臨床試験までの研究所で行うことには関与せず、臨床試験に特化しているため、臨床試験に関しては製薬企業以上の経験とノウハウを有することが期待されている。

SMOは、生活習慣病治療薬などの治験が小規模医療機関にシフトしていることを踏まえ、これらの医療機関を支援する機関として発達してきた。SMOはCRCを医療機関に派遣して治験責任医師および分担医師の業務を支援するほか、これらの施設において、治験事務局およびIRB事務局の支援、各種標準業務手順書の作成などを行う。SMOの発達により小規模医療機関においてもGCPに適合した治験を行うことが可能になった。

CROとSMOの発達により製薬企業と医療機関の双方が時には余剰となる治験のためのスタッフを常に抱える必要がなくなり、必要なときのみ支援を要請すればよく、合理的なシステムと考えられる。この結果、高コストを指摘されているわが国の治験費用が改善されることが期待されるが、現状ではCROとSMOがむしろ治験費用を押し上げていることが指摘されており、今後改善されるべき課題である。

治験コーディネーター

CRCはわが国では治験コーディネーターと通常呼ばれており、定着している。CRCは本来文字どおりには臨床研究コーディネーターであって、治験コーディネーターではない。これは臨床研究に関するわが国の特異な事情を反映している。先に述べたようにわが国の医学は基礎研究を得意としており、臨床研究は未発達である。そこへ、ICH-GCPに基づく新GCPが制定されたため、これに対応すべく医療機関およびSMOはCRCを必要とした。このためわが国ではCRCは治験に特化した人材として発達した経緯がある。CRCの養成は多くの組織が行っているが、公的機関としては文部科学省、厚生労働省、日本看護協会、日本病院薬剤師会および日本臨床衛生検査技師会がCRC養成研修を主催している。厚生労働省の全国治験活性化3カ

年計画でもCRCの養成確保を掲げており、2002年度までに上記の団体で約2,500名が研修を実施し、合計5,000名の研修実施を目標としている⁴⁾。

これらの養成研修によりCRCが育成され、治験の円滑な実施に寄与している。CRCの認定制度も発足し、これまで、米国の団体であるSociety of Clinical Research Associates (SoCRA)、日本臨床薬理学会および日本SMO協会の3団体がCRCの認定を行っている。それぞれ取り扱う疾患分野が異なるのであれば複数の団体による認定も結構であろうが、性格が異なるのであれば、認定する団体によりCRCのレベルが異なることは望ましくなく、この場合、将来的には一本化されることが望まれる。

◆◆◆ 医薬品のグローバル開発への対応 ◆◆◆

ICHが催され新薬開発に関する基準が日米EUの3極で標準化された。これにより医薬品開発はこれまでの国ごとの開発からグローバル開発へと動きだした。本節で述べてきたわが国の現状と問題点は、とりもなおさずグローバル開発へ対応するうえでの問題点といえる。IRB、CRO/SMO、およびCRCに関する課題、また、これらに起因する治験のコスト、スピード、クオリティはいずれもグローバル開発に米国・EUと並んで参加するため

には早急に解決すべき事項である。冒頭で述べた治験件数の減少はわが国がグローバル開発に後れをとっている一つの証ともいえる。

グローバル開発に遅れずに参加するためにはこれらの諸問題を解決することはもちろんのこと、各試験において中心的役割を果たしている組織である運営委員会(Steering Committee)などの委員会へ参加していけるだけの力量を研究者は身につける必要がある。この場合、個人の当該疾患分野ならびに臨床試験に対する見識・力量のみならず、わが国の治験実施体制の状況も問われることになる。CROとSMOがそれぞれ完全に分離された形態から、アカデミアが設置するより自由度の高い、臨床試験全般を支援・実施するAcademic Research Organization(ARO)の誕生と発展が必要と思われる。そのような状況のもとでは、企業に依頼される治験のみならず、医師自らが立案するレベルの高い臨床研究が行われるようになるであろう。今後の発展を願ってやまない。

参考文献

- 1) 内田英二：医薬品開発におけるInternational Harmonization. 中野重行 他編：臨床薬理学, 第2版, 医学書院, 2003; 100-103
- 2) 第1回治験のあり方に関する検討会配付資料 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0329-13g.pdf>)
- 3) 治験のあり方に関する検討会 中間まとめ その2 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/01/dl/s0126-11b.pdf>)
- 4) 全国治験活性化3カ年計画 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/kasseika.html>)

DIA 総合ワークショップ：医薬品開発戦略

医薬品の国際共同開発と日本の臨床試験

東京慈恵会医科大学 薬物治療学 景山 茂

それでは、track overview ということで、お話をさせていただきます。track overview では、early stage of development ということで、non-clinical phase から phase I への移行の初期の段階、それから late stage として dose finding の後、confirmatory study へいく段階、それから postmarketing stage、これは ICH-E2E を踏まえた議論が行われます。そして、これらの3つとは異なりますが、4 番目に最近の話題である配合剤についてのディスカッションを取り上げました（表 1）。

さて、医薬品のグローバル開発ということが叫ばれているわけですが、それを実際に行う際に幾つか解決すべき問題点があるように思います。これらについて簡単に私見を交えて review をしてみたいと思います。

お話しすることは、この 4 点です（表 2）。1 つは ethnic difference、それからよく言われることですが、治験の speed, cost, quality です。3 番目には proof of concept study、これがわが国ではあまりなされていないように思います。4 番目に CRO, SMO, さらに ARO について少し触れてみたいと思います。

表 1 Track B

-
- | | |
|-----|---|
| (1) | Early stage of development from nonclinical phase to phase I |
| (2) | Late stage of development after dose-finding study to confirmatory study |
| (3) | Postmarketing stage after confirmatory study. Each of these stages is important to confirm the direction of development and to make decision of go/no-go. |
| (4) | The development of combination products is a hot issue, and is added as a topic |
-

表 2 Issues to be Solved in the Global Drug Development for Japan

-
- | |
|-----------------------------------|
| 1. Ethnic Difference |
| 2. Speed, Cost, and Quality |
| 3. Lack of Proof-of-Concept Study |
| 4. CRO/SMO, Evolution of ARO |
-

まず ethnic difference ですが、これは ICH-E5 ガイドラインに出ているもので、よくご認識いただいていると思います。

例えば、drug metabolizing enzyme での poor metabolizer の出現頻度の民族差、この辺は大変扱いやすい事象です。それから同一疾患であっても高血圧、高脂血症、あるいは糖尿病の結果として生じる血管合併症の場合などは、起きる合併症が異なります。すなわちアジア人種では脳卒中が多い、一方、欧米白人では心筋梗塞が多いといった違いはあります。その他に、もう少しあいまいとしたものですが、医療習慣という違いがありまして、これが用量設定にかなり影響を与えているように思います。

また、薬物代謝酵素の poor metabolizer の頻度、例えば CYP2C19 の場合では、日本人に約 2 割の poor metabolizer がおります。これは proton pump inhibitor で問題になるわけです。それから CYP2D6、この場合日本人では、ほとんど poor metabolizer はおりませんが、白人には 5～10% の頻度で出現しています。これが果たして臨床試験に影響を及ぼしているかどうかは、必ずしも明らかではありませんが、振り返ってみますと、例えば 1970 年に報告された UGDP 研究というものがあります。これは University Group Diabetes Program というアメリカの大学のグループが行った研究ですが、そこではビグアナイド系の薬物であるフェンホルミンにおいて、cardiovascular death がプラセボよりも高かったという報告があります。実は、このフェンホルミンは CYP2D6 で代謝される薬物です。対象は、おそらく白人であったと思います。

それから比較的最近では、1989 年に報告された Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) という有名な臨床試験がありますが、ここではフレカイナイドおよびエンカイナイドという CYP2D6 で代謝される薬物が用いられまして、これらの群ではプラセボに比較して、やはり死亡率が高かったという結果が出ております。もちろん、この結果が CYP2D6 と関連があるか否かは全く明らかではありませんが、今後考慮すべき点であろうと思います。

高血圧、高脂血症の結果として生ずる動脈硬化性の疾患が日米によって、あるいは日本と欧米の間で異なることがあります。例えば脳梗塞、これは日本の代表的な疫学研究である久山町の研究と、アメリカの世界的に有名な Framingham 研究を比較しますと、脳梗塞は日本の方が 3～4 倍頻度が高いのです。一方、虚血性心疾患では逆転しているわけです。Framingham 研究の方が久山町よりも 3～4 倍頻度が高いということがあります。

糖尿病患者での日本人の死因で見ると、1970 年代、1980 年代、いずれも血管合併症による死亡が半分弱です。その内訳をみますと、腎不全、虚血性心疾患、脳卒中、大体、1対1対1という関係にあります。

では、アメリカの有名な Joslin Clinic の統計でみていきますと、米国の糖尿病患者の 3/4 は血管合併症によって亡くなっております。そして、heart disease が 50% 以上を占めています。同一疾患であっても outcome は異なるということです。

次に薬物の用量で、これは糖尿病治療薬を比較したものです (表 3)。スルホニル尿素の代表的な薬物であるグリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド、ナテグリニド、最高用量を比較しますと、2 倍、2 倍、1.3 倍、それからビグアナイド系の薬のメトホルミンに至っては 4 倍、米国では 2,550 が多いかもしれませんので、そのような意味では 3.5 倍が一般的かもしれません。その他、アカルボースは同一ですが、これはバイエルの開発戦略によってこのようになっているわけです。

それからスタチン系の薬剤、プラバスタチン、シンバスタチンでは 2 倍です (表 4)。β-blocker のプロプラノロールでは 2 倍、アテノロールではたまたま同じ用量です。しかし、日本では 25mg 程度を使うことが多いであろうと思います。メトプロロールは 3.3 倍です。それから ACE inhibitor のプロトタイプのカプトプリルでは 2 倍、エナラプリルでは 4 倍になりま

表3 Comparison of Doses in Japan and US/EU (mg/day)

	Japan	US/EU	Ratio of Max Dose (US, EU/Japan)
glibenclamide	~10	~20	2
glicazide	~120	~240	2
glimepiride	~6	~8	1.3
nateglinide	270	360	1.3
metformin	~750	~3000	4
acarbose	~300	~300	1
voglibose	~0.9		
troglitazone	~400	~600	1.5
pioglitazone	~45	~45	1

表4 Comparison of Doses in Japan and US/EU (mg/day)

	Japan	US/EU	Ratio of Max Dose (US EU/Japan)
Pravastatin	10-20	20-40	2
Sinvastatin	5-10	10-20	2
Propranolol	30-60	80-120	2
Atenolol	50	50	1
Metoprolol	60-120	100-400	3.3
Captopril	37.5-75	25-150	2
Enalapril	5-10	5-40	4
Nifedipine	20-40	10-40	1
Amlodipine	2.5-5	5-10	2

す。Ca拮抗薬では、ニフェジピンでは同じですが、アムロジピンでは2倍となっております。この辺は、医療習慣が大分関与しているのかもしれませんが。

結局、用量設定に関しては、必ずしも内因性の要因、あるいはbiologicalな要因がすべてではなく、むしろ文化的なものが多いように思います。例えば日本では、副作用や厄介な効果は、なるべく避けたいということに主眼が置かれているように思いますし、一方、米国、ヨーロッパでは、薬に副作用があるのは当然で、やむを得ないという認識です。明確な薬効を表す用量を設定しようということが一般的な考え方ようです。

次にethnic differenceではなくethnic similarityということについて触れたいと思います。

香港チャイニーズと日本人を比較したライフスパンをみますと、男性、女性いずれもほとんど同じです。最近日本の統計では86歳まで延びているかもしれませんが、いずれにしてもほとんど変わりません。さらに驚くことは死因です。1位がcancer、2位がheart disease、3位が脳卒中、4位がpneumonia、5番がaccidentで、この順番は変わらないのですが、単に順番が変わらないというだけではなく、この頻度が非常に近似しております。cancerが33%に

対して 31%, 心疾患が 16.3% に対して 15.3%, 脳卒中が 10.5% に対して 13.6%, 肺炎が 8.9% に対して 8.8% ということで、極めて近似していて驚いたわけです。今まで日本人と香港チャイニーズの比較をしたことはなく、これは三共の齋藤さんからいただいたスライドですが、この内容を見て非常に驚きました。ここまでライフスパンあるいは死因が近似しているのであれば、このような地域で行えば、日本で行った臨床試験とあまり差はなかろうと考えられるのではないかと思います。

中国本土のデータでは、身長、体重において、いずれもあまり大きな差がないということがわかります。

cardiovascular death に関する統計をみていきますと、虚血性心疾患、日本の下に韓国があります。日本の上が中国の農村部ということです。非常によく似ております。中国の上がフランスです。フランスは、例外的に虚血性心疾患が少ないのですが、いわゆる French paradox というもので、赤ワインのご利益ではないかといわれているわけです。

一方、脳卒中を比較しますと、日本からみてすぐ下にあるのが香港です。やはり香港とは非常によく似ているのです。また、中国の農村部と都会を比較すると、いずれも脳卒中に関しては日本より大分頻度が高いようです。

次に cost, speed, quality ということについて少し触れたいと思います。

RENAAL と呼ばれる 2 型糖尿病を対象としたアンジオテンシン・受容体拮抗薬ロサルタンによる腎症の発症・進展の予防をプラセボと比較した試験結果については、今回、その試験内容については深く立ち入りませんが、RENAAL に登録された 1,513 人のうち、北米が 46%, アジア人種が 17%, そのうち 96 人が日本人という試験です。

その内訳をみますと、日本人が 96 人、香港が 92 人というわけで、あまり変わらないのですが、施設を見ると日本が 36 施設、一方、香港はわずか 2 施設です。1 施設当たりの被験者の数は 3 人、正確にいうと 2.6 人ぐらいでしょうか。香港は 46 人ということで、相当に効率は異なるということがいえると思います。

さらに PROGRESS と呼ばれる脳卒中の二次予防に関する有名な臨床試験をみていきます。これは ACE inhibitor のペリンドプリルを用いたプラセボを対照とした試験です。ここでは日本は、かなり頑張っていて、33 施設で 815 人、1 施設当たり 25 人を登録しています。一方、中国が 1 施設当たり 58 人です。その他、海外も 30 人前後ですので、この内容に関しては日本においてもかなり立派な臨床試験がなされたということであろうと思います。

過活動性膀胱 (overactive bladder) を対象としたトルテロジンという薬の治験、日韓共同で行われた試験において、韓国では 12 施設で 315 例を登録していますので 1 施設当たり 26 例、一方、日本は 57 施設で 293 例ですので、1 施設当たりわずか 5 人ということで、韓国と比較しても日本の臨床試験の効率はよくないということが示されているようです。

そこで、民族差から ethnic similarity ということを考えたらよいのではないかとということになります。従来から ethnic difference ということは、よくいわれます。確かに ethnic difference があることは間違いないわけですが、ethnic difference がある場合、ethnic に similar なところで臨床試験を行っていったらよいのではないかといえます。

そして、もし ethnic な similarity のあるアジアの国々における臨床試験の信頼性が問題である場合、早速日本がイニシアティブをとって、アジアの ICH というものを始めれば、このような臨床試験も信頼性のあるものをアジアで行うことができるのではないかと考えています。そうすれば日本も、日本がイニシアティブをとって、米国、EU とも伍して開発を行っていくことができるように思います。

次に、これは若干自己批判を含めてですが、どうも日本の clinical pharmacologist というのは、phase I ということにかかなり力点を置いている反面、proof of concept study ということは

あまり重視していないように、私は個人的には感じています。実際に、これは日本の clinical pharmacologist の問題ということよりも、日米、EU の製薬企業の力関係によるのかもしれませんが、このように重要な proof of concept study は、大体米国、EU でなされているように思います。この辺は今後、改善すべきことではないかと思います。

さらに CRO、SMO についてですが、これは臨床試験の信頼性を確保するためには、両者は明確に区別されなければならないと思います。しかし、今後アカデミアにおいて何か有望な compound が発見された時に、いわゆる translational research を行うというような場合には、CRO、SMO 両者、あるいはそれ以上の機能を兼ね備えた ARO が、わが国でも誕生してくることが望まれていると考えております。そのようにすることによって日本初のすばらしい医薬品の開発がスムーズに行われるのであらうと思います。

最後に、提案を兼ねるかたちでまとめさせていただきます。ethnic difference から少し ethnic similarity ということを強調していったらよいのではないかということです。

2 番目に、今後わが国でも proof of concept study を重視していくべきではなかろうかということです。それから ethnic similarity の認められるアジアにおける臨床試験という意味では、やはり臨床試験の信頼性の確保という意味で、アジアの国々における ICH が必要ではないかということ、そして、そのアジアの国々というのは、できれば日本語が通じるところがよいわけですが、現実にはなかなか難しいかもしれません。しかし、日本語または英語が使えなければ具合が悪いであらうと思います。

医師主導型研究の実施に向けて

藤原康弘*

— Point —

- ①臨床研究を巡る被験者保護の法制化がわが国では求められている。
- ②医師主導治験を実施する場合には、関連法令を十分理解したうえで臨むべきである。
- ③抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインの改訂がなされた。
- ④臨床試験をめぐる医療機関のインフラ整備を今後、推進する必要がある。

● はじめに

本稿では、医師主導型研究のうち臨床試験の実施に関連して発出されている各種の国の指針やガイドラインを紹介する。学会などの学術団体の出している各種のガイドラインには言及しない。

また、わが国における臨床試験に関連した指針、ガイドラインは、欧米のように、その根拠となる法令(とくに法律)が存在しないことに注目しておく必要がある。米国の場合、国家研究法(National Research Act)、臨床研究推進法(Clinical Research Enhancement Act)、さらには、いわゆる“コモンルール”(国からの研究費助成を受けておこなわれる臨床研究における被験者保護を規定した法令(Code of Federal Regulations, Title 45 Part 46)¹⁾といったものが存在し、欧州では、欧州共同体 臨床試験指令(Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use)²⁾が存在していることと大きく異なる点である。と

くに、臨床研究に参加する被験者の保護が、薬事法で規制される治験でのみ法的になされており、ほかの一般的な臨床研究については法的な規制のないことは大きな問題であり、今後、その制定に向けて臨床研究・臨床試験に携わる者は声を大にして、その必要性を欠く方面に訴えていく必要があると思われる。

① 医師主導治験を巡るガイドライン

平成 15 年 7 月 30 日をもって薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律(平成 14 年法律第 96 号:いわゆる“改正薬事法”)が施行となり、医師主導治験の実施が可能となった。従来の薬事制度においては、医薬品・医療機器メーカーが、医療機関に依頼して治験(薬事法第 2 条に定義される用語)をおこなう場合には、平成 9 年厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)の遵守を条件に、未承認の薬物・機械器具を医療機関に提供することが薬事法上認められていた。しかし医師が主体となっておこなう臨床研究の実施に際して、医薬品・医療機器メーカーが未承認の薬物・機械器具をその実施者に提供することは認められていなかった。そこで医師が企業とは独立しておこなっている臨床研究の成果を医薬品・医療機器の承認申請に生

*FUJIWARA Yasuhiro/国立がんセンター中央病院通院治療センター

表● 医師主導型治験に関連する法令・通知(筆者作成)

- 1) 薬事法
(昭和 35 年法律第 145 号)
- 2) 薬事法施行規則
(昭和 35 年厚生省令第 1 号)
治験の届出、副作用報告等に関して薬事法の詳細を定めたもの
- 3) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
(平成 9 年厚生省令第 28 号)
いわゆる「GCP 省令」
- 4) 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
(平成 9 年 3 月 27 日付薬発第 430 号厚生省薬務局長通知)
いわゆる「局長通知」とよばれるもの。企業主導の治験に対する規定であるが、その趣旨は医師主導治験においても適用されるため、下記 6) の運用通知においても医師主導治験に対する規定として引用されている。
- 5) 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 日付医薬発第 0612001 号厚生労働省医薬局長通知)
いわゆる「改正局長通知」と呼ばれているもので、上記 4) の局長通知に加え、医師主導治験に対する規定が記載されている。
- 6) 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について
(平成 16 年 7 月 22 日付薬食審査発第 0722014 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
改正 GCP の運用に関する詳細な規定、「運用通知」、「運用マニュアル」などと呼ばれる。
- 7) 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 日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)
GCP での必須文書に関する説明と合理化の例を示したもの。
- 8) 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 日付医薬発第 0515017 号厚生労働省医薬局長通知)
治験計画届書などの記載要領について説明
- 9) 「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 日付医薬審第 0612004 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
上記 8) の医薬発第 0515017 号の解説
- 10) 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 日付医薬審第 0612001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
上記 8) 及び 9) の詳細を規定したもの。自ら治験を実施しようとする者の治験の計画の届出に関する規定。
- 11) 治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準(治験薬 GMP)について
(平成 9 年 3 月 31 日付薬発第 480 号厚生省薬務局長通知)
いわゆる「治験薬 GMP」とよばれるもの。自ら治験を実施する者は、使用する治験薬が「治験薬 GMP」に準拠したものであることを証明する必要がある。
- 12) 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて
(平成 8 年 5 月 1 日付薬審第 335 号厚生省薬務局審査課長通知)
総括報告書の作成ガイドライン。医師主導治験においても本ガイドラインに準拠した総括報告書の作成が求められる。
- 13) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法による薬事法の一部改正等について
(平成 16 年 3 月 25 日付薬食発第 0325013 号厚生労働省医薬食品局長通知)
医薬品医療機器総合機構(略称「総合機構」)への各種薬事関連業務の移管に関する通知
別添として、薬事法施行令の一部を改正する政令(平成 15 年 12 月 17 日 政令第 520 号)および
薬事法施行規則規則の一部を改正する省令(平成 16 年 3 月 25 日 厚生労働省令第 39 号)が添付。
- 14) 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 日付薬食発第 0330001 号厚生労働省医薬食品局長通知)
- 15) 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
(平成 16 年 3 月 30 日付薬食審査発第 0330011 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 16) 「療担規則及び薬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 日付保医発第 0331011 号厚生労働省保険局医療課長通知)
- 17) 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 日付薬食審査第 1025017 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 18) 「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 日付薬食審査第 1025001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 19) 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 日付事務連絡)
- 20) 「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」の改正について
(平成 17 年 10 月 25 日付薬食審査第 1025013 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

表② 治験を巡る主な規制とガイドライン(筆者作成)

平成 17 年 11 月 1 日現在

規制・ガイドライン	発布日	通知名
治験のデザイン等に関連するもの		
抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(改訂)	平成 17 年 11 月 1 日	薬食審査発第 1101001 号
(この他にも各種の薬効群別に臨床評価に関するガイドラインが通知として発出されている)		
「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について(ICH E7)	平成 5 年 12 月 2 日	薬新薬第 104 号
新医薬品に必要な用量-反応関係の検討のための指針(ICH E4)	平成 6 年 7 月 25 日	薬審第 494 号
致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において		
安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について(ICH E1A)	平成 7 年 5 月 24 日	薬審第 592 号
治験総括報告書の構成と内容に関するガイドライン(ICH E3)	平成 8 年 5 月 1 日	薬審第 335 号
臨床試験の一般指針について(ICH E8)	平成 10 年 4 月 21 日	医薬審第 380 号
外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて	平成 10 年 8 月 11 日	医薬発第 739 号
外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針(ICH E5)	平成 10 年 8 月 11 日	医薬審第 672 号
「臨床試験のための統計的原則」について(ICH E9)	平成 10 年 11 月 30 日	医薬審第 1047 号
医薬品の承認申請後の臨床試験の実施の取扱いについて	平成 10 年 12 月 1 日	医薬審第 1061 号
小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス(ICH E11)	平成 12 年 12 月 15 日	医薬審第 1334 号
臨床試験における対象群選定の選択とそれに関連する諸問題について(ICH E10)	平成 13 年 2 月 27 日	医薬審第 136 号
		など

薬審, 厚生省薬務局審査課課長通知; 薬発, 厚生省薬務局長通知; 医薬発, 厚生省医薬局長通知あるいは厚生労働省医薬安全局長通知; 医薬審, 厚生省医薬局審査管理課長通知; 薬新薬, 厚生省薬務局新薬課長通知; 文科振, 文部科学省研究振興局長通知; 科発, 厚生省大臣官房厚生科学課長通知

かす方策として導入されたのが「医師主導治験」である。つまり厚生労働大臣への治験計画届などの提出と「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令 平成 15 年 6 月 12 日 厚生労働省令第 106 号」(改正 GCP)などを遵守すれば、未承認の薬物・機械器具の提供を受けて(あるいは購入して)の臨床試験が可能となったのである。

医師主導治験は当初、製薬企業がおこなっている治験事務手つづきと同じ品質保証(監査)・品質管理(モニタリング)を要求されていたが、平成 17 年 10 月 25 日付けの各種通達(表①)により、副作用報告の内容の見直しや、セントラルモニタリングの活用などが可能となり、実行可能性の高い臨床試験となった。なお医師主導治験の実施に際しては表①に示すような法律(薬事法)、政令(薬事法施行令)、省令(薬事法施行規則、改正 GCP)、通知(局長通知、課長通知)、事務連絡に十分に目を通して、その内容を理解しておく必要がある。

② 治験一般を巡るガイドライン

従来型の治験については、表②に示すような ICH (International Conference on Harmonisation of Techni-

cal Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH E7) 医薬品規制調和国際会議)の各種ガイドラインが発出されている(<http://www.nih.go.jp/dig/ich/ichindex.html>)。さらに、平成 17 年 11 月 1 日付けで、抗がん剤の治験を巡るガイドライン(「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」)が 14 年ぶりに改訂されたことに注目すべきである(表②)。このガイドラインでは、あたかも奏効率 20% が厚生労働省の抗がん剤承認の基準であるかのごとく受け取られていた旧ガイドラインと訣別し、患者数の多いがん腫(非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、乳がんなど)については生存に関するエンドポイントを主要評価項目とした第Ⅲ相比較試験を申請時に求められることになっていることに着目すべきである。また、新ガイドラインでは、製薬企業が臨床開発にあたってクスリの特性を十分に考慮した開発をおこなうことを求めている(あたりまえのようなことであるが、従来よくおこなわれていた画一的な開発方法では、開発のスピードが遅くなりがちで、国際共同治験にも乗り遅れることが多かったことを反省すべきである)。また、そのクスリの導入が診療にもたらすメリットが非常に高い場合、第Ⅲランダム

化比較試験(海外で実施した第Ⅲ相比較試験の成績などを利用)を省略することができる旨の記載があることにも注目しておくべきである。

③ 治験以外の「臨床試験」を巡るガイドライン

これまで述べてきたもの以外にも、臨床試験一般の実施を巡るガイドライン(倫理面への配慮を求めるもの)が種々、国からでているが^{3)~6)}、欧米と異なり根拠となる法律がないことが問題である。これらガイドラインについては厚生労働省のホームページ「医学研究に関する指針一覧」(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)や文部科学省のホームページ「生命倫理・安全に対する取組」(http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/main.htm)を参考にしていたきたい。

また、今後、いわゆる「トランスレーショナル・リサーチ」が発展するなかで必要な産官学連携を巡る利益相反や知的財産権関連のガイドラインの整備は、まだ発展途上といえる^{7) 8)}。知的財産権や産官学連携については文部科学省のホームページ(http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu8/index.htm)および厚生労働省のホームページ(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/sangakukan/index.html>)が参考となる。

● おわりに(インフラ整備に向けて)

以上、臨床研究を巡る指針・ガイドラインの紹介をしたが、これらに沿って臨床試験を、ただおこなえばよいわけではなく、各医療機関の医師は、いかに臨床的に意義のある臨床試験・臨床研究を計画するかに腐心すべきである。診療体系の変革・改善につながる研究をおこなうことが肝要である。さらに、臨床試験の実施にあたっては、リサーチナース、データマネジャー、生物統計家などの人材やデータセンターなどのインフラ整備が不可欠であることも忘れてはならない^{9) 10)}。



- 1) Code of Federal Regulations Title 45 Part 46 Protection of Human Subject
(日本語訳は丸山英二 平成9年度～平成11年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))研究成果報告書「臨床試験をめぐる倫理的・法的諸問題の比較法的研究」を参照: <http://www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/medical/work/papers/monbu/99monbu1.pdf>)
- 2) 栗原千絵子 EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則臨床評価 31:351-422, 2004
- 3) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/genome/0504sisin.html>)
- 4) 疫学研究に関する倫理指針
(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html>)
- 5) 遺伝子治療臨床研究に関する指針
(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/idsenshi/0504sisin.html>)
- 6) 臨床研究に関する倫理指針
(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>)
- 7) 科学技術審議会 技術・研究基盤部会 産官学連携推進委員会 利益相反ワーキンググループ報告書 2002年11月11日
(http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu8/toushin/021102.htm#sankou)
- 8) 文部科学省 産官学連携関連通知 2005年10月30日アクセス
(http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu8/toushin/021102.htm#sankou)
- 9) 藤原康弘, Translational Research を成功させるために—臨床試験の体制整備— 臨床薬理 35:129-133, 2004
- 10) Zerhouni EA: Translational and Clinical Science-Time for a New Vision. *N Engl J Med* 353:1621-1623, 2005

本邦における医師主導の臨床研究

藤原 康弘*

はじめに

世界中の臨床家が毎週あるいは月に数度は目を通し、日常診療への応用を考える材料として使用していると思われる、世界の臨床医学をリードする学術雑誌に、日本発の研究成果が一体どのくらい掲載されるかを調べることで、日本の影響度を間接的であるにしる推測できるのではないかと考えて、MEDLINEでの検索を以前試みたことがある(表1)¹⁾。1990年1月から2000年8月の約10年間に『Cell』、『Nature』、『Science』各誌に日本の施設から発表された学術論文総数は、同期間に各誌に掲載された学術論文総数のおおの2%前後を占めていた。一方、臨床医学領域で前述の3誌に匹敵する世界的評価を与えられている『New England Journal of Medicine』、『Lancet』、『Annals of Internal Medicine』各誌における同期間の日本からの学術論文総数は、これら各誌に同期間に掲載された学術論文総数のおおの0.4%弱しか占めていない状況であった。しかも日本からの論文では、ヒトから採取した検体を解析して結果を報告する形が大半であり、臨床試験や疫学研究といった日常診療における医師の判断プロセスに最も大きな影響を与える領域での論文が日本から発表されることは皆無(年に1報出れば良いほう)に近いものであることを見いだした。以降、複数の研究者が同様の指摘をする中で、平成18年度から開始される第3期科学技術基本計画において重点推進分野となった「ライフサイエンス分野」において、戦略重点科学技術として「臨床研究・臨床への橋渡し研

究」が選定され²⁾、その理由に「…基礎研究では欧米に伍しているものの、新規の医薬品や医療機器の産業化に向けた実用化研究の基盤が十分に整備されていない現状がある。」等が挙げたことは、本邦における臨床研究基盤の整備が今後飛躍的に改善され、日本発の臨床研究成果が世界の日常診療へのインパクトを与える時代の到来を予見させるものである。そこで本稿では、今後改善していくべきと考えている臨床研究基盤について私見を紹介してみたい。

臨床研究とは

臨床研究と一言と言っても、幅広い研究領域(表2 Ahrensによる分類)を含むものであることから³⁾、1995年から1997年にかけて、米国国立衛生研究所(NIH)がとりまとめた「臨床研究を巡る報告書(研究費、施設整備、人材育成、品質保証、産(官)学連携策、社会的認知向上策などについて提言)」の中で用いられた臨床研究の用語定義をもって本稿の論を進めてみたい(表2)⁴⁻⁸⁾。

ライフサイエンス分野において世界との競争力に日本が最も劣っている領域は、ゲノム解析、タンパク質構造・機能解析といった基礎的研究領域ではなく、実は表2に定義するところの臨床研究(Clinical Research)、中でも臨床試験(Clinical Trial)の結果集積に基づき、医療を徐々にではあるが確実に進歩させていく患者指向型研究(patient-oriented research: POR)の領域であると、筆者は思っている。

先端医療をめぐる臨床研究成果が、日常診療レベルへと還元される道筋(広義の「トランスレーショナルリサーチ」と筆者は呼んでいる⁹⁾)で、その成功の鍵を最終的に握っているのは実

* 国立がんセンター中央病院 通院治療センター 医長

表1 臨床医学への日本の貢献

雑誌名	(A) 日本からの論文数/ 掲載全論文数	(B) 日本からの論文数/ 掲載全論文数
General Internal Medicine		
Ann Intern Med	3/490 (0.61%)	26/6030 (0.43%)
BMJ	0/688	20/26346 (0.07%)
Lancet	9/1769 (0.51%)	98/28063 (0.35%)
N Engl J Med	4/1136 (0.35%)	54/13647 (0.40%)
Pulmonary & Allergy Medicine		
Am J Respir Crit Care Med	18/484 (3.72%)	261/4412 (5.91%)
Chest	24/745 (3.22%)	492/10260 (4.79%)
Clin Exp Allergy	8/193 (4.14%)	152/2301 (6.60%)
J Allergy Clin Immunol	13/503 (2.58%)	215/3570 (6.02%)
Thorax	14/334 (4.19%)	81/3175 (2.55%)
General Basic Science		
Cell	—	98/4767 (2.05%)
Nature	—	265/14493 (1.83%)
Science	—	254/13685 (1.86%)
Specific Basic Science		
Cancer Res	—	1167/11230 (10.39%)
Immunology	—	391/3038 (12.87%)
J Biol Chem	—	3871/49288 (7.85%)

1990年1月1日から2000年8月31日までの期間でMEDLINEを検索した。

(A) 検索を“human”と“clinical trial”に限定した場合、(B) 検索に限定を加えなかった場合

はランダム化比較試験や大規模疫学研究なのである。あえて極論すれば、ランダム化比較試験や大規模疫学研究の結果なくして、あるいはそれらをスムーズに実施できる基盤の整備なくして、研究成果を日常診療へ導入することは不可能なのである。欧米、特に米国がライフサイエンス分野で世界のリーダーたり得ている背景には、膨大な基礎研究分野への投資に加えて、大規模臨床試験や大規模疫学研究を確実に実施できるインフラの整備を過去十二分に行ってきた歴史があることを忘れないでほしい。そもそも日本にはそのような基盤が整備されていないのである。一見地味な臨床研究、特にPORを着実に実施できるシステム作りは、現在の日本には緊急の課題なのである。

また、米国と比べて日本で実施されている良

質な臨床研究の数は少なく、しかもトランスレーショナルリサーチの発展を支えると思われる臨床試験の大半が、日本においては製薬企業が新薬の承認を取得するために行う「治験」として実施されている現状（図1）は、憂うべきものである¹⁰。国民の利益に直結する臨床研究、特に広義のトランスレーショナルリサーチの振興には、治験の推進のみならず、治験以外の臨床試験の推進が非常に重要であると筆者は考えている。

臨床研究に必要な社会基盤整備（表3）

そこで、企業主導の治験のみならず医師主導治験、研究者主導臨床試験の推進には、いかなる基盤整備が必要となるかを以下に紹介する。