

条の7, 第26条の8, 第37条), 監査(改正GCP第26条の9, 第37条), 副作用情報の取扱い(薬事法第80条の2第6項, 薬事法施行規則第253, 273条, 改正GCP第26条の6, 2003(平成15)年5月15日医薬発第0515017号(表20-1)記Ⅲ(2)ウ)であろう。

モニタリングや監査の要員を実施医療機関内でいかに確保するかは大きな課題である。

また薬事法第80条の2第6項にある「当該治験の対象とされる薬物又は機械器具等について、当該薬物又は機械器具等の副作用によるものと疑われる疾病、障害又は死亡の発生、当該薬物又は機械器具等の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の治験と対象とされる薬物又は機械器具等の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令(前出 薬事法施行規則のこと)で定めるものを知ったときは、その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない」への対応も問題ではあるが、2005(平成17)年10月25日付の各種通知により、医師主導治験であり、国内既承認医薬品を使用する場合には、海外で発生した有害事象に関する副作用報告を規制当局に行う必要はなく、また国内発生事例についても、自分たちの行っている治験で発生した有害事象以外は規制当局への報告対象とはならないので、医療機関の体制整備は比較的、現実可能な範囲となっている。ただし、自らが所属する医療機関の長や治験審査委員会に対して治験薬提供者(通常は製薬企業)から提供される副作用情報・措置報告等の報告義務は、通常の治験通り行うことを忘れないようにしなければならない。

さらに、これまでの製薬企業主導の治験においては、特定療養費の保険給付と患者自己負担(保険診療の自己負担分相当)を除いた部分については、企業負担で診療がなされてきたが、医師主導治験において、この従来の企業負担部分の経費(ナショナルセンター等では、「特定療養費支給対象外経費」と呼称している)をどう捻出するかも大きな問題である。この点については、表20-1の16)の通知の発出により、治験のために行う検査および画像診断に係る費用を特定療養費でカバーできるようになったことは、自ら治験を実施する者にとっては福音である。

これら本来の医療機関業務ではない業務を外部機関(たとえば開発業務受託機関(CRO))に委託する場合には(改正GCP第39条の2), その莫大な経費の捻出にも頭を悩ますこととなる。事実、我々の治験(症例登録期間2年, 観察期間1年, 予定登録症例数40例, 参加医療機関10

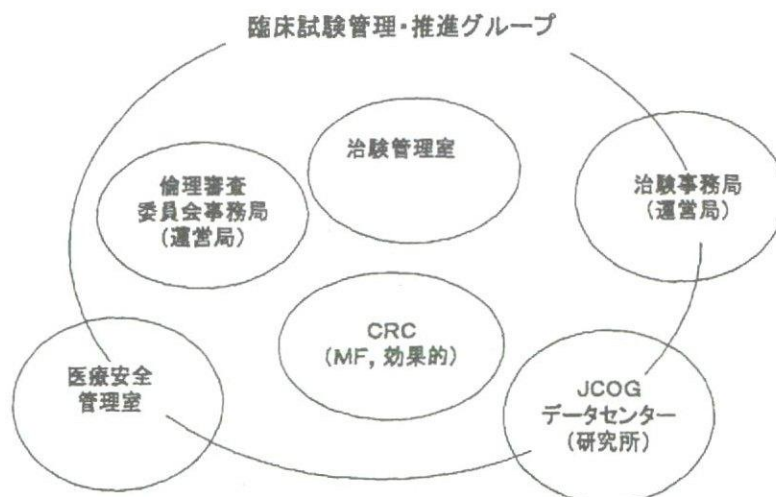


図 20-2

施設)では2億円弱を必要としている(日本医師会治験促進センターからの研究費なしでは委託不可能であった)。

また治験の終了もしくは中止時に作成すべき総括報告書(改正GCP第26条の11)についても、1996(平成8)年5月1日 薬審第335号 厚生省薬務局審査課長通知 治験総括報告書の厚生と内容に関するガイドライン(ICH E3 ガイドラインの日本版: <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/eindex.html>)にしたがった作成を求められるので、医師の負担は大きいと思われる。

さらに治験に関する記録の保存(改正GCP第26条の12)についても、その期間と保管場所の確保についても医療機関内での入念な打ち合わせが必要となる。

以上述べてきたように医師主導治験の実施にあたっては医師自身のスキルアップのみならず、医療機関の体制整備(人員、教育、設備)も不可欠である。国立がんセンター中央病院では、上記の治験実施にあたり、図20-2に示すようなセンター内既存組織のバーチャルな連携(臨床試験管理・推進グループ)の設立を行った。

20-2



トランスレーショナル・リサーチの体制整備

前項で述べた我々の医師主導治験の準備・実施の中で明らかにした医療機関の体制整備の必要事項に加え、臨床研究・臨床試験一般をスムーズに実施する(広義のTR実現)ために必要と筆

表 20-4 トランスレーショナル・リサーチを成功させるために必要なインフラストラクチャー

1. ヒト被験者保護：臨床研究の透明性確保と社会への説明責任の完遂
ヒト被験者保護法の制定(以下の項目を網羅)
 - ・ IRBにおけるプロトコル(臨床試験実施計画書)及び患者説明文書の審議の義務化
 - ・ IRBの組織定員化、規制当局への登録の義務化ならびにIRBメンバーの教育制度の導入
 - ・ 研究資金提供先と研究者との関係の十分な開示(Conflicts of Interest(利益相反); Financial Disclosure)
 - ・ 有害事象や副作用の規制当局およびIRBへの報告の義務化
 - ・ 第三者機関(あるいは同僚医師)による臨床試験進捗状況のモニタリング及び試験終了後の監査の実施
 - ・ 健康被害に対する補償制度
2. 人材育成と施設基盤整備(人材育成は施設整備よりも重要)
 - ・ 生物統計家、臨床疫学専門家の育成
 - ・ クリニカルトライアルユニット(生物統計家、リサーチナース、データマネージャー、情報工学専門家、臨床薬理学専門家を定員化、経理・法務・薬事担当事務部門の充実)の設置と関連人材の養成
 - ・ 臨床研究の基本と実際に関する教育を医師の卒前・卒後教育において重点的に実施
 - ・ 臨床研究教育プログラムを振興する公募型・競争的資金の新設
 - ・ 若手や中堅の医師が患者志向型の臨床研究(とくに臨床試験)を実施できる公募型・競争的資金の新設
3. 国民皆保険制度下での研究的診療の制度化
 - ・ 臨床試験における診療経費を健康保険でカバー(特定療養費制度の拡充)
 - ・ 未承認薬・医療機器の研究の使用にあたっての条件整備(日本版IND(Investigational New drug Application)の導入)

者が考える社会全般の体制整備に関する提言を以下に述べる（表 20-4）。

20-2-1 ヒト被験者の保護

広義 TR の推進にあたりわが国で、まず必要なのは、患者あるいは被験者の権利を守る法律（米国における、いわゆる“コモン・ルール”（45CFR46；連邦規則集第 45 編第 46 部）⁶⁾，EU の臨床試験指令⁷⁾ は参考になる）であると筆者は考えている。現在、わが国において臨床研究のうち、その倫理性やデータの品質保証について、法的な規制がなされているのは治験（薬事法に基づく承認申請を目的とした臨床試験）だけである。治験以外の臨床試験については厚生労働大臣告示「臨床研究に関する倫理指針」⁸⁾ が、被験者の権利擁護につながると思われるが、「根拠法のない」告示がどこまで各医療機関や研究者の行動に影響を与えるかは未知である。日本以外の欧米先進国では、治験と臨床試験は法制上区別されていないことには留意しておく必要がある。

① インフォームド・コンセント（文書同意を含む）の徹底、② IRB におけるプロトコルや患者説明文書の審議の必須化、③ 研究資金提供先と研究者との関係の十分な開示（Conflicts of Interest（利益相反）、Financial disclosure への十分な配慮）、④ 臨床試験で発生する有害事象・副作用に関する情報の国あるいは IRB 等への報告の義務化（2002（平成 14）年の薬事法改正により、医師等には厚生労働大臣への副作用報告義務が第 77 条の 4 の 2 の 2 において規定された*）、⑤ 第 3 者機関あるいは同僚による臨床試験の進捗状況のモニタリング（データの品質保証）・監査の義務化、などを法律として規定し、臨床研究の透明性を確保するとともに社会への十分な説明責任を果たすことにより、はじめて臨床研究、とくに臨床試験が社会に受容され、その社会的地位が向上すると思う^{9~11)}。

さらに、ここで忘れてならないのは、インフォームド・コンセントや IRB の形骸化を防ぐ手段を、一方で予め講じておく必要のあることである。すなわち、後述するような施設基盤整備・人材育成の中で、たとえばインフォームド・コンセントを実施しやすいように医療機関内に専用のスペースを確保したり、また IRB 運用の財政的な裏付け、IRB のメンバーの定員化、資格認定・教育システム構築などにも十分な配慮をしておかなければ、「仏作って魂入れず」の状況に陥るように思う¹²⁾。

20-2-2 人材育成と施設基盤

次に、臨床研究実施のために必要な施設基盤の内容と人材育成の在り方についての提言を述べ

*薬事法第 77 条の 4 の 2 の 2「薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師、その他の医薬関係者は、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。」

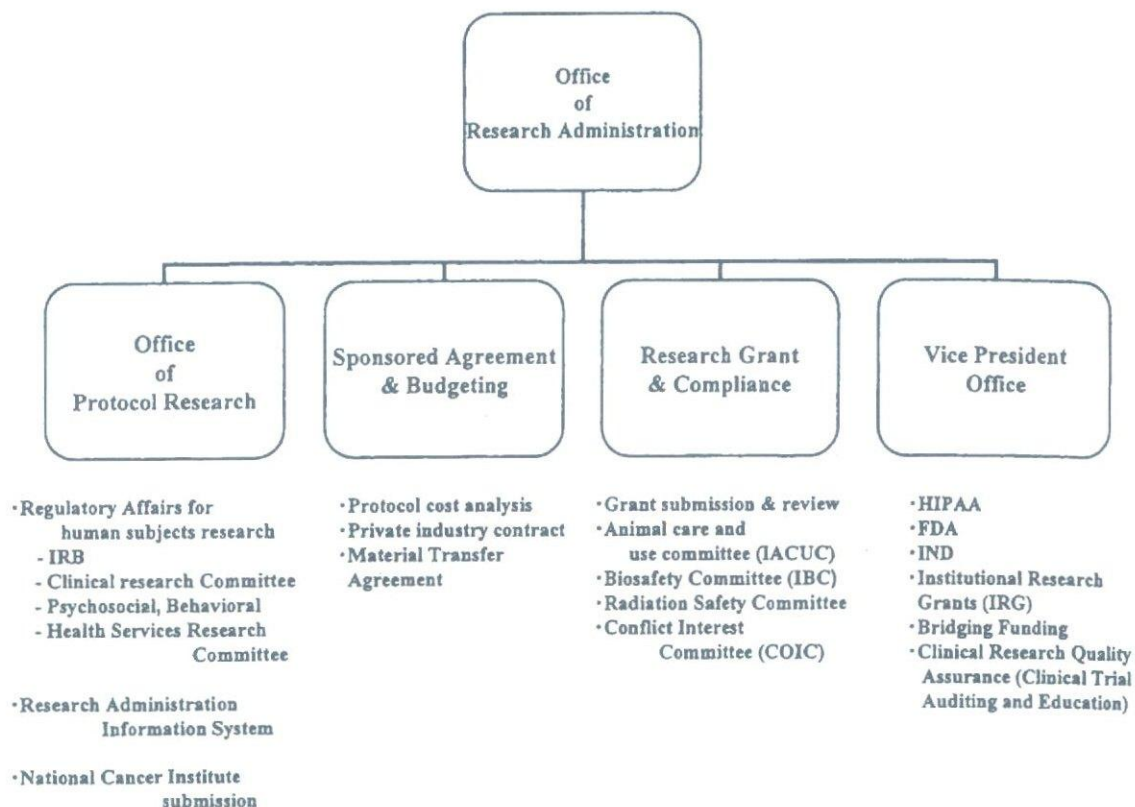


図 20-3 米国 MD アンダーソンがんセンターの臨床研究を支える管理部門の組織図

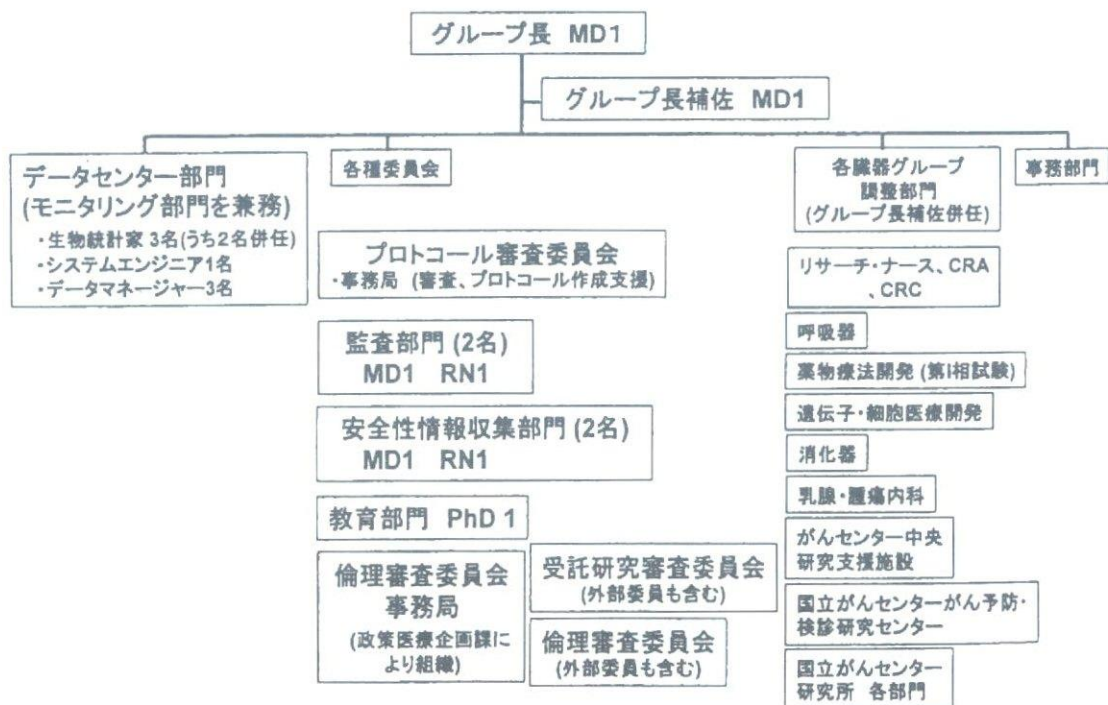


図 20-4 国立がんセンター中央病院 臨床試験管理・推進グループ組織図 (将来構想)

る。現在、大学には臨床試験のプロトコル作成において重要な役割を果たす生物統計家を養成する講座や、臨床研究結果の批判的吟味の手法を研究したり、数値化する役割をもつ臨床疫学の専門家を養成する講座を有しているところは数えるほどしかない。この現状は、ライフサイエンス分野の国際競争力獲得に向けて解決すべき課題のうちの大きなものである。

また、いくつかの大学で臨床試験部あるいは先端医療センター等を銘打った施設整備が、また大規模病院では治験管理室の立ち上げが広範になされつつあるが、「治験」あるいは「先端医療」の領域に限ったものではなく、広く臨床研究、研究者主導の臨床試験全般の質向上をこれら組織（クリニカルトライアル・ユニットあるいはクリニカルリサーチセンターとでも呼称すればよい）は担うべき体制にすべきである、と著者は考えている。国立病院に置かれている臨床研究部の役割も、本来であれば、臨床試験の推進にあるので、米国の General Clinical Research Center (GCRC) プログラムを参考に、今後、組織の改変を考える必要があると思う¹³⁾。このクリニカルトライアル・ユニットには、生物統計家に加えて、医師とともに臨床試験実施の中核的役割を果たすリサーチ・ナース（「治験」の領域では治験コーディネーターあるいはCRCなどと呼ばれる職種である）やデータの品質管理を担当するデータ・マネージャーを複数定員化し、さらには経理、法務、薬事等を専門とする事務担当スタッフ（日本の現行システムでは事務担当スタッフが数年おきに担当部署を変わったり、退職（非常勤職員であるため）したりするため専門性の維持が難しい）、生命倫理学、情報工学（あるいはシステムエンジニア）、臨床薬理学の専門家の配置が望まれる。図 20-3 に、米国 MD アンダーソンがんセンターの臨床研究を支える管理部門（Office of Research Administration）の組織図（2003 年 3 月現在）を紹介するが、65 名ものスタッフを擁し、IRB や個人情報管理（HIPAA）、動物使用における倫理問題（IACUC）、利益相反等の生命倫理関係の問題をそれぞれ専任のスタッフが担当、また FDA への IND（Investigational New Drug）届けや副作用報告、米国国立がん研究所等への各種研究費申請、民間企業との各種契約をサポートする部門、さらには院内の各種臨床試験の品質保証（Clinical Research Quality Assurance）を担当するスタッフまで抱えている体制をみると、わが国の体制の未熟さを思い知らされる。国立がんセンター中央病院でも、今後、図 20-4 に示すような臨床試験を下支えする院内体制構築を計画しているところである。

一方、人材育成については、まず、医師の卒前・卒後教育において臨床試験に対する理解を深める努力を教官ならびに臨床研修の指導医は心がけるべきである。米国 NIH では、臨床研究を開始する前に、研究者は臨床研究に関する倫理、生物統計の基本、プロトコル立案の基本等を教育するコースの受講を求められる¹⁴⁾。このコースに倣い国立がんセンター中央病院では臨床試験管理・推進グループが主催して 2005（平成 17）年 4 月 19 日から 7 月 26 日まで、週 1 回 2 時間、合計 11 回の「臨床研究入門」（略称 ICR <http://www.cancerinfo.jp/ICR/>）を開催した。講義は、

第 1 回「臨床研究概論」

第 2 回「研究方法論 1：臨床試験・介入研究（デザイン、プロトコル作成、研究組織、QA/QC も含む）」

第 3 回「研究方法論 2：疫学研究・観察研究（デザイン、アンケート調査、診断評価、予後因子研究も含む、プロトコル作成）」

第4回「生物統計学1：(a) 仮説検定について (b) サンプルサイズと検出力」

第5回「生物統計学2：交絡と因果推論入門 (c) 交絡因子の調整 (d) 因果推論とランダム化」

第6回「生物統計学3：(e) 生存時間解析 (f) メタアナリシス」

第7回「臨床研究のインフラストラクチャー：(a) がん登録について (b) 臨床研究支援環境の日米比較、研究費について」

第8回「臨床研究の倫理とガイドライン1：(a) 臨床研究の倫理」

第9回「臨床研究の倫理とガイドライン2：(b) 倫理審査委員会について (c) 倫理的問題に関する法律について (ガイドラインなど) (d) 国立がんセンターにおける倫理審査について」

第10回「臨床研究の倫理とガイドライン3：(e) 治験とGCP (f) 製薬企業から見た治験の問題点 (g) 新薬の承認審査について」

第11回「臨床研究の公表とEBM：(a) 臨床研究とEBMについて (b) 研究発表の方法」として、臨床研究の方法論から規制に至るまで網羅的な内容とした。

日本でも、今後、同様な講義・研修システムの導入が広く求められると思われる。その点、2006（平成18）年度厚生労働科学研究費で創設された医療技術実用化総合研究事業「臨床研究基盤整備推進研究「臨床研究基盤をつくる教育プログラムの開発」の展開が期待される。

20-2-3 国民皆保険制度下での研究的診療の制度化

ここまで述べてきた、施設整備と人材育成に加えて、日本の臨床試験を巡るインフラ整備として必要な事項として、研究的診療を禁止している*健康保険診療の枠内で、なんとなく臨床試験や臨床研究を実施している現状を改め、保険医療制度の枠組みの中でしっかりと研究的診療を行える新たな制度の創設がある。米国でも、臨床試験推進を目的の一つとして、公的健康保険Medicareが米国政府の研究費で実施される臨床試験においてはRoutine Costsをカバーする仕組みを2000年9月に導入しており、国策としてライフサイエンス振興を行っている国家の気概を感じさせられるとともに、わが国のシステム作りに参考になると思われる^{15,16)}。

薬事法上、未承認の医薬品・医療用具の保険診療下での研究的使用は、現行では医師主導治験でしか可能ではないが、適応外使用医薬品（ある効能・効果あるいは用法・用量等では既承認の部分がある場合）には臨床試験という環境下で研究的診療を行うことを許容し、その試験については規制当局への届け出・許可制とする（米国のInvestigational New Drug Application (IND) 制度¹⁷⁾ あるいはEUのEudarCT¹⁸⁾ が参考になる）条件をつけて、保険診療が通常診療部分をカバーする（特定療養費制度の対象を治験以外にも広げる）システムにすることで、研究的診療の

* 保険医療機関及び保険医療費担当規則（1957（昭和32）年4月30日 厚生省令第15号）第18条では「保険医は特殊な療法又は新しい療法等については、厚生大臣の定めるもののほか行ってはならない」とあり、同規則第19条には「保険医は、厚生大臣の定める医薬品以外の薬物を患者に施用し、又は処方してはならない。ただし、薬事法（1960（昭和35）年法律第145号）第2条第7項に規定する治験に係る診療において、当該治験の対象とされる薬物を使用する場合においては、この限りでない。」とされている。

制度化が可能であるように思う。ただし、この場合、特定療養費支給対象外経費（治験の場合の企業負担部分）を研究費で賄えることを許容したり、併用薬に関しては特定療養費からの拠出を許容するなどの改訂が必要になると考える。

おわりに

21世紀に日本のライフサイエンス分野が国際競争力を獲得できるか否かの正念場を迎えようとしている今、臨床研究、とくに大規模臨床試験、大規模疫学研究のインフラ整備の重要性を産・官・学そして民が認知し、その整備を推進しなければ、将来、自国民の健康に関する種々判断を外国データに依存しないとできない悲惨な状況を迎えることは必定である。

参考文献

- 1) 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 2002; 200: 544-8.
- 2) 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 2004; 35: 129-33.
- 3) 藤原康弘. 維持できない自国民の健康 求められる臨床試験の充実. スキエンティア 2002; 12-8.
- 4) 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 2004; 46: 907-10.
- 5) J&T 研究会 編著. 治験に係る補償・賠償の実務 Q & A 110. 東京: 株式会社じほう; 2000.
- 6) 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>)
- 7) 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 (EU 臨床試験指令) (当該指令に関する解説ならびに邦訳は, 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 2004; 31: 351-422 を参照されたい.)
- 8) 臨床研究に関する倫理指針ホームページ <http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>
- 9) Gelband H. Prepared for the National Cancer Policy Board, Institute of Medicine, National Research Council: A report on the sponsors of cancer treatment clinical trials and their approval and monitoring mechanisms. National Academy Press, Washington, D.C., 1999. (<http://www.nap.edu/books/NI000611/html/>)
- 10) National Bioethics Advisory Commission: Ethical and policy issues in research involving human participants. U.S. Department of Commerce, Technology Administration, National Technical Information Service, Springfield, 2001. (<http://bioethics.georgetown.edu/nbac>)
- 11) 松村真司, 福原俊一, 黒川清. 臨床試験に関する一般住民の全国意識調査. 日本医事新報 2000;

3962: 14-9.

- 12) Committee on Assessing the System for Protecting Human Research Subjects. Board on Health Science Policy, Institute of Medicine: Preserving public trust. National Academy Press, Washington D.C., 2001. (<http://www.nap.edu/books/0309073286/html>)
- 13) National Center for Research Resources. Guidelines for the General Clinical Research Centers Program (October 2005). (http://www.ncrr.nih.gov/clinical/DCRRguidelines2005/GCRC_Guidelines_October2005.pdf)
- 14) John I Gallin 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. 東京: 丸善出版事業部; 2004.
- 15) Committee on Routine Patient Care Costs in Clinical Trials for Medicare Beneficiaries, Institute of Medicine: Extending Medicare reimbursement in clinical trials. National Academy Press, Washington, D.C., 2000. (<http://www.nap.edu/books/0309068894/html/>)
- 16) <http://www.cms.hhs.gov/coverage/8d2.asp>
- 17) Code of Federal Regulation Title 21 Part 312 Investigational New Drug Application.
- 18) <http://eudract.emea.eu.int/>

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条はプロトコルからの逸脱に関する規定である。プロトコ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
(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

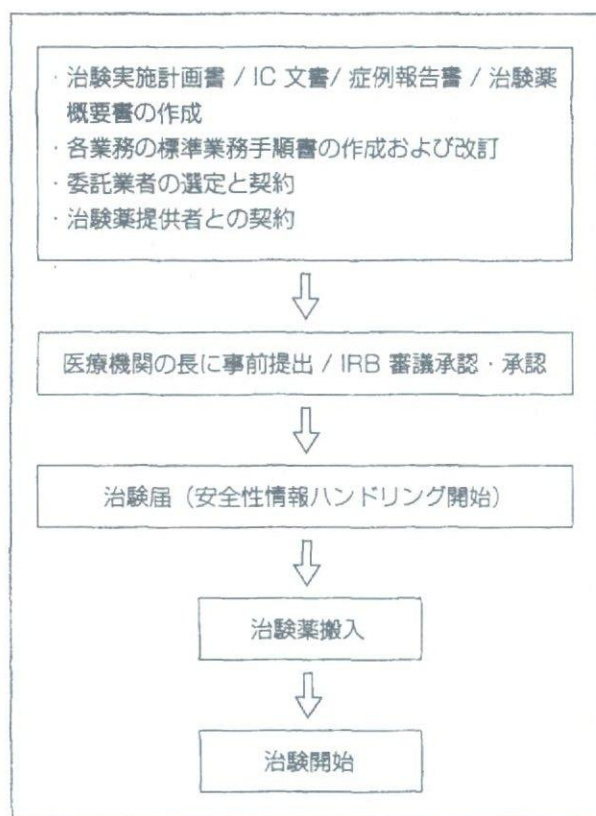


図1 医師主導治験実施までの流れ

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

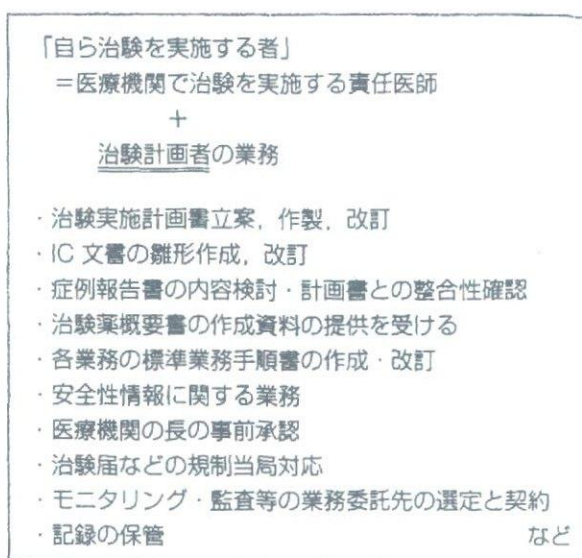


図2 「自ら治験を実施する者」の責務

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、いくつか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

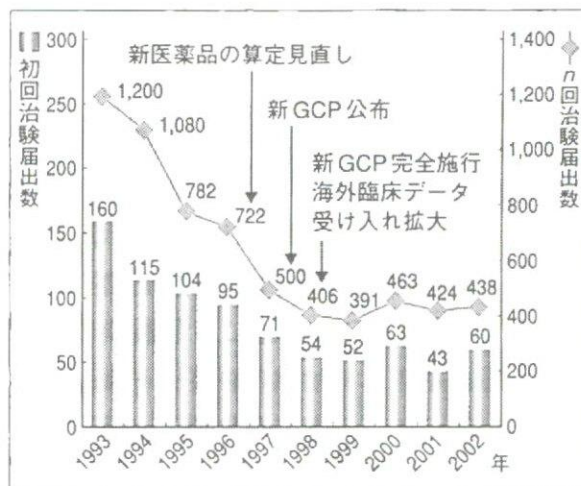


図1 治験届の推移

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、必要とな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、さらには 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以上です。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の方です。

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て、この頻度が非常に近似しております。cancerが33%に