

## ②未承認薬がなければ日本の医療は危ないのか

たとえば日本の乳がん治療関連の未承認薬では、アブラキサンというDDS製剤、フルベストラントというホルモン療法薬、アバスチンという分子標的薬がもっともポピュラーです。しかし、この3つがなくても臨床の現場では世界標準の治療を実現する上でそれほど困りません。

アブラキサンにはタキソールという既存の薬もありますし、フルベストラントに代わるホルモン療法薬もたくさんあるからです。アバスチンについても、アメリカでの乳がんに関する承認が2006年9月から1年先に延期されたことから分かるように、それほど高い評価を得ているわけではなく、それが無いことが著しい問題とは言えません。ちなみに「未承認が多い、未承認が多い」と言われますが、患者さんには他の武器できちんとした治療ができることの方が多いのです。

つまり、未承認薬の論議をする際に注意しなければならないのは、薬が手元になくても、今ある薬や治療法でベストな治療、世界標準の治療ができるのではないかとまず考えることです。薬がないから危ない、のではなく、日本はむしろそれほど危険な状態にないことを知ることです。

ただし、例外もあります。2006年1月、12月に承認されたネクサバールとスーテントという腎臓がんの効果ありと評価されて世界に販売された分子標的薬は、日本ではまだ治験が終わったばかりで、承認審査中です。こうした分子標的薬がないと、日本の患者さんには不利益です。

標準薬が未承認であるために治療に難渋している領域と、未承認薬はあるがそれほど困っていない領域があることを、皆さんには認識してほしいと思います。

## ③医療と文化のせめぎ合い

さて今後、未承認薬でおそらく日本の文化に一番大きなインパクト

を与えることが予想されるのは、子宮頸<sup>い</sup>がんの予防ワクチンです。子宮頸がんはHPV（パピローマウイルス）というウイルスによって起こることがよく知られています。性的にアクティブになる年齢になると、HPVが感染して、それが原因となって子宮頸がんになります。

アメリカでは、2006年6月にメルクが開発したHPVワクチンが9歳から26歳の人に使えるようになりました。たとえばニューハンプシャー州では、11～18歳の少女を対象に無料でこのワクチンが接種できるプログラムが開始されています。

こうした取り組みが将来日本の医療にどのくらい根付くかどうか。皆さんの子どもが小学生になったら、性交渉を経験する前に麻疹<sup>はしか</sup>と同じようにHPVワクチンを打つ、そんな時代が来るのです。私たちの文化が本当にこのことを素直に受け入れられるかどうか、今から考える必要があります。

日本で長らく低用量ピルが入らなかったことと同じような文化流入の問題がすぐそこまで迫っていることを認識しておかないといけないのです。未承認薬の問題は、ある、なしの二元論では解決できない非常に複雑な背景があることを知っておいてください。

## ❏ 誰のためのトランスレーショナルリサーチか

未承認薬の問題は、皆さんがいざ病気になったときに恐らく最初にぶち当たる壁です。それではこの問題はどう解決すればよいでしょう。優れた企業がそれを治験として開発し、早く日本の市場に投入するのも一つの解決策ですし、治験以外の臨床試験の環境を整備するのも重要です。

数年前から「トランスレーショナルリサーチ（以下TR）」という言葉が非常に盛んに使われるようになりました。しかし、日本政府のこれまでの投資のあり方や、大学の先生方の見解を見ると、TRはご自分の研究領域のごく近視眼的な開発だけにしか目を向けていない、あるいは論文や特許を出すことにしか主眼を置いていない向きがあります。つまり、

「基礎研究の臨床への導入という臨床開発の初期段階」をTRと考えておられる方が多いのです。

しかし、患者さんにとって一番大事なのは、診療で使ってくれた薬が本当に自分たちにメリットを感じさせてくれるかどうかで、これがTRの最終目的だと私は思います。

## ⑤日本の臨床研究、アメリカの臨床研究

臨床研究の中でも、患者の診療に大きなインパクトを与えるのは治験と臨床試験です。日本の臨床研究では、治験と臨床試験が非常に少ないのが特徴です。以前から日本の治験には、お金のやり取りがからむなどの理由で治験をやる医者は一段低く見られるという悪弊があります。この既成概念にとらわれている限り、TRは前進しません。アメリカをはじめとするライフサイエンスの強い国々では、治験以外にさまざまな臨床研究や臨床試験のインフラが非常に整備されています。日本も臨床研究の整備を念頭に置いた政策を進めなければ当分進化はないと思います。

## ⑥臨床試験を保険診療でカバーする必要性

日本政府は箱ものにはたくさんのお金を出します。しかし、人に対する投資や目に見えないところに対する改善は非常に苦手です。それではいくらライフサイエンス分野の産業振興をしようとしてもうまくいくはずもありません。

ライフサイエンス振興の最大の障害は国民皆保険を巡る問題です。

日本には「保険医療機関及び保険医療費担当規則」という古い規則があり、法律で承認されていない用法、用量、手技を保険診療下で実施してはいけないという省令があります。これが、臨床試験や臨床研究をする上での非常に大きな障害になっているのです。

通常の医療では「保険病名」なるものを駆使して、世界標準の治療を

患者さんに提供しようと医師は努力しています。

ところが、いざこれを研究として実施しようと考えて、実施計画書の承認を医療機関の倫理委員会から得ようとする、弁護士さんや患者の代表といった方々から、「計画書に書かれている薬の使い方や対象患者について国のお墨付きがない、おかしい」という強い抵抗を受けることがあります。その背景には「研究的診療を許容しない」という先ほどの法令があるのです。

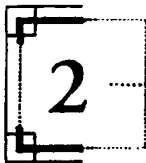
## ☑法に守られるアメリカの医療

これに対して欧米では、医療を育てるための臨床研究や臨床試験に非常に寛大で、臨床研究を振興して新しい治療法を開発するための保険診療システムがきちんと整備されています。好例はアメリカです。民間保険が主体で混合診療が当たり前のように見えるアメリカでも、臨床試験に関しては国がしっかりお金を出すしくみが整っています。

メディケアという65歳以上の方たちの保険診療を管轄するCMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) のサイトを見ると、クリニカルトライアルに関するポリシーというページがあります。ここには、明確に基準をクリアすれば保険診療内での臨床試験や臨床研究の実施を許可すると明記しています。混合診療や民間保険主体のアメリカが、こと臨床研究の診療に関しては国費を出すと宣言しているのです。

対象となる臨床試験は、公的研究費の助成を受けているものに限られています。この制度は2000年に導入されましたが、2006年7月には、さらにCoverage with Evidence Development (CED, エビデンス開発への保険償還) という新しい制度が追加されました。未承認薬や医療機器のエビデンスを評価する臨床試験に加わった患者さんには、保険を適用するというものです。

こうしたしくみを用意することなく、いきなり日本で臨床研究を活発化しろ、イノベーションを実現しろ、と言うのはおかしな話です。



## 2 本格的「分子標的薬」時代をどうわたる？



### ■無過失責任 ～法律で被験者が守られない日本～

安心して臨床研究を実施し振興するには、保険診療を巡る法令の整備をきちんとすべきです。それに加えて、被験者保護にも日本は目を向けなければなりません。世界の先進国の中で臨床研究を巡って被験者保護が法的に整備されていないのは日本だけです。

アメリカでは1974年にNational Research Actという法律ができました。この法律の施行をとっかかりにして、被験者保護制度の整備がアメリカでは急速に進みました。現在では、公的研究費の助成を受けて行う臨床研究については『コモン・ルール』という連邦規則で、被験者の人権などはしっかりと守られています。一方、2000年にはClinical Research Enhancement Actという臨床研究の環境整備に関する法律もできています。法律を整備したからこそ、研究者も安心して研究に臨め、患者さんも自分の権利が守られることを知って安心して臨床研究に参加できるのだと思います。

### ■医療過誤以外の事故に対処する手立てのない日本

医療過誤に対応する「賠償」ではなく、新しい物質の投与や、新しい手技の試験に協力した患者さんに予想外の健康被害が発生したときに対応するのが「補償」というものです。

2006年3月に、海外では『Nature』『British Medical Journal』『Lancet』『New England Journal of Medicine』などがトップページで大々的に取り上げ、日本ではベタ記事扱いだった事件がイギリスで起こりました。ある企業の開発したTGN1412という薬が、ボランティアの

被験者に投与された第I相試験（しかも全世界で初めてヒトに投与される試験）で、6名の被験者全員が投与直後、皆、集中治療室での治療が必要となる事態が起きたのです。幸い亡くなった方はいませんでした。

動物実験では何も問題はありませんでした。GMP（薬品の品質）でも、GLP（動物での毒性試験）でも、またGCP（医薬品の臨床試験の実施基準）でも問題がなかったにもかかわらず起きたのです。

日本の大学で行われているヒトを対象とした各種の臨床研究で、このような事態が発生したら、どうなるのでしょうか？ 日本では治験以外の臨床研究には補償という制度は存在しません。科学研究費の審査をして研究費を出している文科省や厚労省の監督責任はどうなるのでしょうか？

今後の大きな課題です。

### ③利益相反の問題

日本ではまた利益相反の問題も未整備です。アメリカのIOMというナショナルアカデミー傘下の医療政策を検討する有名なシンクタンクが2002年に出したレポートでは、臨床研究やイノベーションにチャレンジする場合は、科学的な評価や倫理的な評価に加えてfinancial conflict of interestという利益相反に関する評価も必要だとまとめられています。今後の日本で整備が必要なものでしょう。

### ④日本がドラスティックに変革を望むなら

日本の厚生労働省もようやくこれらの問題に本腰を入れはじめ、2006年から臨床研究基盤推進研究がはじまりました。1施設あたり年間約1億円の助成を出すプロジェクトです。初年度、当院を含めて5施設が選ばれました。

当院では、この研究費を基本として「臨床試験管理・推進グループ」というバーチャルな部門を設置しました。ここでは、生物統計家も加わ

って臨床研究計画の立案、データマネジメント、製造業で言われるQC / QA（品質管理・品質保証）などを自前できっちりと行えるようにし、今後3年で韓国やシンガポールの医療機関と競り合えるまでのレベルに整備したいと考えています。しかし、スタッフ数や予算規模など、まだまだ欧米のライフサイエンスの拠点医療機関にはかないません。

アメリカでは2006年夏からClinical and Translational Science Awardというプロジェクトがスタートしました。1医療機関につき年7億円。5年間で35億円です。2012年には60施設を目指し、初年度は12施設にこの予算がつきました。すでに十分進歩しているアメリカの臨床研究の研究体制でも、今日のライフサイエンスの進歩にはついていけないという判断をNIH（米国国立衛生研究所）長官が下し、新しいしくみを提案し、議会は承認したわけです。イタチごっこの感もありますが、日本も今後ドラスティックに変革を望むなら臨床研究分野に大規模かつ大胆な投資をしなければ国際的競争に乗り遅れると思います。

## ⑤混合診療は万能か

最近、ニューヨークタイムズには、「A Cancer Drug Shows Promise, at a Price That Many Can't Pay——新しい抗がん剤の多くは一般人の支払うことができない価格である」といった内容の記事が多く掲載されるようになりました。

2006年2月15日付のニューヨークタイムズによれば、大腸がんの薬、アービタックスでは月9600ドル、日本円で約113万円もの薬剤費がかかります。混合診療を許容するのは結構です。しかし、それを払える人はそういません。

将来の日本はどうでしょうか。今紹介した薬は今後1年以内に全部承認されますが、このような高額薬品を使用する診療を現在の日本の医療財政が果たして支えられるのでしょうか。また、「混合診療で良い」と割り切ったときに、年間1000万円もする薬剤費を自力で支払える人が

いったいどのくらいいるのでしょうか。

## ㊦本格的「分子標的薬」時代をどうわたる？

分子標的薬という大変高額な薬が使われる時代になりました。薬の費用対効果や便益の分析をし、その有用性を判断する必要性が出てくると思います。しかし、その判断を誰が担うかは大きな問題です。国、納税者、患者さん自身、私たち医療者。いったい誰が判断すれば良いのでしょうか。

日本の医療はまさに過渡期を迎えています。夢を追うだけでなく、2節で述べた日本の医療をめぐる曖昧な部分を整備しておかなければ、アメリカと同じように金持ちは助かって貧乏人は死んでいくという事態は避けられません。目の前で困っている患者さんを救うために悪弊である法令の未整備は一刻も早く解決すべきです。

最近、フランスとアメリカの違いを述べた本を読みました。自由を求めすべてを競争下に置く自由主義のアメリカ型か、国民全体がある程度の不自由を受け入れて格差をなるべく小さくする平等主義のフランス型か。同じように医療でも、日本がどの道へ進むのかを政治家は選択しなければならぬし、私たち国民もその選択を迫られる時期に来ていると私は考えます。



## 東京大学大学院 医学系・薬学系協力 公開講座「医療経営学概論」③

◎——この公開講座は、医学系、薬学系の学生のみならず、医療・ヘルスケアなどに関心を持つ学内外の学生や教職員、医療関係業界に従事する人、新しいビジネスチャンス企画・研究・開発している方たちと、一緒に経営課題を考えようというものです。

### 【監修者紹介】

#### 木村 廣道 (きむら・ひろみち)

◎——東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了 薬学博士、スタンフォード大学大学院ビジネススクール修了 MBA。協和発酵、モルガン銀行を経て、アマシヤムファルマシアバイオテック(株)代表取締役社長、日本モンサント(株)代表取締役社長を歴任。

◎——現在、東京大学大学院薬学系研究科寄付講座 ファーマコビジネス・イノベーション教室客員教授、学術企画調整室室員。また(株)ファストトラックイニシアティブ代表取締役、(株)ライフサイエンスマネジメント代表取締役を兼務。経済同友会では幹事・学校と企業・経営者の交流活動推進委員会運営委員、教育問題委員会委員、日本のイノベーション戦略委員会委員を務める。日本スタンフォード協会副会長。

いりょうけいえい  
医療経営イニシアティブ

〈検印廃止〉

2007年8月1日 第1刷発行

監修者——木村 廣道

著者——東京大学大学院 医学系・薬学系協力公開講座「医療経営学概論」③◎

発行者——境 健一郎

発行所——株式会社かんき出版

東京都千代田区麴町4-1-4 西脇ビル 〒102-0083

電話 営業部：03(3262)8011(代) 総務部：03(3262)8015(代)

編集部：03(3262)8012(代) 教育事業部：03(3262)8014(代)

FAX 03(3234)4421 振替 00100-2-62304

<http://www.kankidirect.com/>

印刷所——ベクトル印刷株式会社

乱丁・落丁本は小社にてお取り替えいたします。

©2007 Printed in JAPAN

ISBN978-4-7612-6448-2 C0030

#### 4) 臨床試験への参加と CRC の役割

少しでもよい治療法や診断方法を開発して世の中に送り出し、国民の健康と福利に貢献することを目的として、製薬企業や研究者により日々様々な研究が行われている。臨床試験もその一つである。人を対象とする医学研究の倫理原則であるヘルシンキ宣言でも示しているように、実験室での基礎研究や動物実験のみでは人に対して本当に効果がある治療法かどうかはわからず、最終的には人を対象とした臨床試験を行って確認せざるを得ないのである。

乳がんは、ほかのがんに比べて薬物療法の種類が多いといえるが、どれが最も優れた治療法（標準的治療法）であるかがわかっていないことも多

い。そのため活発に臨床試験が行われており、時に臨床試験への参加が治療法の選択肢の一つとなることもある。また、乳がん治療には内分泌療法薬をはじめとして経口薬を使うことが多くあり、注射薬でも入院せずに通院による治療で行えるものが多いため、臨床試験も外来診療として行われる頻度が高い。そのため、乳がん患者の外来を担当する看護師が乳がんの臨床試験に接する機会は比較的多く、臨床試験に関する基礎知識は必要不可欠といえる。

そこで、ここでは臨床試験について抗がん薬を中心に解説するとともに、臨床試験にかかわる専門職として、臨床試験コーディネーター（clinical research coordinator；CRC）の役割を紹介し、最後に臨床試験に参加する患者を受け持った場合に看護師として注意すべきポイントを概説する。

#### a) 臨床試験とは

##### (1) 臨床試験の定義

臨床試験は、あらかじめ綿密に立てられた計画に沿って、人に対して、多くの場合は患者に対して何らかの介入を行い、臨床的に未解明なことを調べる研究方法である。未解明なことの例としては、新しい薬の候補物質（未承認薬）が安全で効果があるか否か、あるいはすでに市販されている薬を用いた複数の治療法のうち、一番効果が高く安全に使えるものはどれか、などがあげられる。臨床試験の対象となる治療法は薬物療法に限らず、手術療法や放射線療法、医療機器の場合もある。臨床試験のうち、未承認の薬や医療機器を用いた新しい治療法として日本国内での使用について国の承認を得るために、薬事法に基づき承認申請に必要なデータを収集することを目的として行うものを治験という。

1984年にポコック（Pocock, S. J.）が書いた臨床試験の教科書『クリニカルトライアル』では、臨床試験は下記のように定義されている。

「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』<sup>1)</sup>

ここであえて実験といっているのは、臨床試験で行われる医療は日常臨床で行われる医療とは異なり未解明なこと、「実験的要素」を含むからである。実験的なレベルは臨床試験の内容により異なるが、いずれの場合も安全に、かつ正しい結果を得られるよう臨床試験を行うために、事前に臨床試験実施計画書（プロトコル）を作成しておく必要がある。

臨床試験を正しく行うために必要な要件とルールが国際的に定められているので、順を追って紹介する。

##### (2) 臨床試験に必要な要件—倫理性・科学性・信頼性—

###### ① 科学性と倫理性

臨床試験は計画を立てて行えばよいということでは無論なく、その計画

が倫理性および科学性といった要件を満たしていなければならない。つまり、被験者が臨床試験に参加することにより負う身体的および精神的危険や負担が許容範囲であり（倫理性の確保）、科学的根拠をもとに適切に計画された研究により新しい知見が得られ（科学性の確保）、将来の患者に役立つという社会的利益があるとして正当化されるような研究でなければ行ってはならない。また、倫理性は、被験者が臨床試験について十分な説明を受け、自らの意思で試験参加について同意をして初めて確保される。これを、インフォームドコンセントという（本章III-A-①「決定のプロセス」参照）。臨床試験は、このような倫理性と科学性の双方が確保されてこそ行うことができるのである。

## ② 信頼性

臨床試験が科学的であるためには、得られるデータや結果が信頼できるものでなくてはならない。信頼性の保証のために、第三者的機関である倫理審査委員会（Institutional Review Board；IRB）による審査や監視という仕組みが講じられている。

倫理審査委員会は、臨床試験開始前にはプロトコルの内容について審査を行い、被験者の利益と不利益、そして被験者の不利益と社会の利益のバランスを評価する責務を負う。被験者が負うリスクやあらゆる負担も含めた不利益が小さく、臨床試験の結果得られる社会的価値に比較して許容範囲であると判断できる場合に、試験の実施を承認する。また、実施中の臨床試験については、進捗状況や危険なことが起こっていないかどうかといった監視も行う。

また、臨床試験の専門家が臨床試験の計画段階から参加することは、試験の科学性、倫理性、信頼性いずれの要素からも重要である。臨床試験の専門家としてはCRCのほか、データマネジャー、生物統計家、モニター、監査担当者などがあげられる。CRCが行う業務については、次章で紹介する。

## (3) 研究を正しく行うための規準：GCPと倫理規範

### ① GCP

臨床試験の科学性、倫理性、信頼性を確保するために、GCP（Good Clinical Practice）という臨床試験を実施するためのルールがあり、実施手順のほか、研究に責任をもつ者や研究者、医療機関が備えるべき要件などが定められている。世界的には、日米EU医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use；ICH）が1996年6月10日に制定したICH-GCPという国際的なガイドラインがあり、日本においては、1997（平成9）年に法令の位置づけで「医薬品の臨床試験の実施の基

準」(平成9年3月27日厚生省令第28号, 省令GCP)として施行された。ICHの活動は, 新薬承認審査の規準を国際的に統一することにより, 各国間で臨床試験結果を相互に利用しやすくし, 各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率を減らし, 結果としてよりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けることを目的としている。ICH-GCPは臨床試験全般に適用となるガイドラインであるが, 日本のGCPは治験のみへの適用である。すなわち, 日本では, 治験には薬事法, GCPの規制があるのに比べ, 治験以外の臨床試験については法的な規制がないのが現状である。

GCPは1997(平成9)年の施行以降改正を重ね, 現在は2003(平成15)年6月12日に改正された改正GCP(平成15年6月12日厚生労働省令第106号)が運用されている。なお, GCPは法令であるため解釈が難しい表現が散見され, また, 臨床試験実施の手順等を示す詳細な記述はなされておらず, GCPの解釈や実際の運用は各種通知や事務連絡に従って行う。つまり, GCPを守って治験を行うためには, GCP本体だけではなく, 各種通知や事務連絡の理解も必要となる。そのため, GCPに精通したCRCの存在は治験において重要な役割を担っているのである(コラム「法令の構造」参照)。

## ② 倫理規範

臨床試験の倫理性を確保するための規範として, 倫理原則や各種倫理指針などのガイドラインがある。

### i) 倫理原則

倫理原則は人体実験の歴史や不適切に行われた研究の医療裁判などを背景に策定されてきた。歴史の順を追ってあげると, 「ニュルンベルグ綱領(1946年)」「ヘルシンキ宣言(1964年)」「ベルモント・レポート(1979年)」となる。ニュルンベルグ綱領とベルモント・レポートは研究倫理の概念的な記述となっており, 制定時のまま改定が行われていないことに比べ, ヘルシンキ宣言は実務的な要素を含み, 時代を追って改定が加えられているという特徴がある。ヘルシンキ宣言では, 医学研究を科学的・倫理的に信頼性を確保しながら行うとはどういうことかが詳述されているので, 研究に携わるものは一読すべきである。

### ii) 倫理ガイドライン

倫理ガイドラインとしては, 日本では研究の内容に応じた各種の倫理指針が施行されているが, 臨床試験に適用となるのは, 原則として「臨床研究に関する倫理指針(平成15年7月30日制定, 平成16年12月28日全部改正)」である。本指針はガイドラインという位置づけであり, 法的な強制力はないものの, 日本においては治験以外の臨床試験に対してこれまで

ールがなかったことを考えると、指針策定の意義は大きい。

そのほか、世界的な倫理ガイドラインとしては、世界保健機関（WHO）とユネスコが共同して設立した国際医学団体協議会（CIOMS）によるCIOMSガイドラインがある。

#### (4) 臨床試験と治験の違い

##### ① 規制が異なる

治験とは、臨床試験の定義で述べたように、新しい治療法として日本国内での使用について国の承認を得るために、未承認の薬や医療機器を用いて行う臨床試験のことを指す。ここからは、治験についての説明は薬の場合を例に説明する。

治験は臨床試験の一つであり、人を対象として未解明なことを調べることを目的としている点ではいずれも同じである。しかしながら、臨床試験はすでに販売されている薬を用いて行うのに比べ、治験で用いられる薬は正式にはまだ薬とはよべない未承認薬であるという点が異なる。未承認薬は効果と安全性の確認が十分にできていないため、治験を行う際には薬事法やGCPなどの規制を遵守しなければならない。

なお、治験は日本で未発売の薬の候補を用いて行うものだけでなく、すでにある病気について承認されている薬をさらに他の病気に使えるようにするために行うものもある。これを、適応拡大、あるいは効能追加の治験という。この場合にも、もちろん薬事法やGCPを遵守して行わなければならない。

##### ② CRCの配置など、実施体制の充足度が異なる

GCPが施行されたことを機会に、GCPの規制がかかる治験を対象として実施体制の整備が進められ、各医療機関に治験管理室が設置され、

## コラム

### ●法令の構造—治験を例に—

法令とは、「法律および命令の総称」である（広辞苑より）。

「法律」は国会の議決により成立して制定されるものであり、「命令」には法律の施行に必要となる諸事項に関し内閣が定める「政令」や、主務大臣が定める「省令」がある。また、省令とは別に公示する事項については「告示」という形式をとることもある。

そのほか、法令の制定趣旨の徹底や円滑な施行・運用を図るために主務省から示すものとして「通知」や「事務連絡」が法令の下位にあり、上位には、「条約」、「憲法」がある、という階層構造に日本の法体系はなっている。

治験に係るものでいえば、薬事法は「法律」であり、GCPは「命令（省令）」である。このほか、GCPの改正に関する省令の施行について定めた「局長通知」、GCPの運用について定めた「課長通知」、治験の実施に必要な必須文書を定めた「事務連絡」等の関連文書がある。治験を実施する際には、薬事法やGCPといった法令に加え、これら関連文書についても正しい知識が必要となる。

CRCが配置されるようになった。このことは日本の臨床試験の基盤整備の一步としては大きなものであったが、CRCが支援する臨床試験は治験のみと限定している医療機関は多く、治験以外の臨床試験へのCRCの関与割合は15%程度にとどまるという報告もある<sup>48)</sup>。

本来、治験もそのほかの臨床試験も、求められる要件、科学性、倫理性、信頼性を確保しなければいけないという点では違いがないはずである。これら3要件を臨床現場で確保するためには、CRCによる関与が効果的であり、治験に限らず臨床試験全般へのCRCの関与が早急に望まれている。

#### (5) 臨床試験と臨床研究の違い

臨床研究は、臨床研究に関する倫理指針において下記のように定義されている。

「医療における疾病の予防方法、診断方法および治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、人を対象とするもの（個人を特定できる人由来の材料及びデータに関する研究を含む）をいう」<sup>49)</sup>

人に対して介入を行う臨床試験のほか、介入することなく観察のみを行う研究（観察研究）やヒト由来の材料（組織や細胞などの検体）、データのみを用いた研究も臨床研究であり、調査研究などの看護研究も臨床研究である。しかしながら、これらがすべて臨床研究に関する倫理指針の適用となるわけではなく、研究の内容により「疫学研究に関する倫理指針」や「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」となる場合があることに注意が必要である。

医学系研究－臨床研究－臨床試験－治験の関係を図2-40に示す。

#### (6) 薬が世の中に出るまで－治療法開発のステップ－

ここでは、治験薬と治験以外の臨床試験で用いる試験薬を総称して、便宜的に薬とよぶ。

##### ① 薬の候補物質の探索～非臨床試験

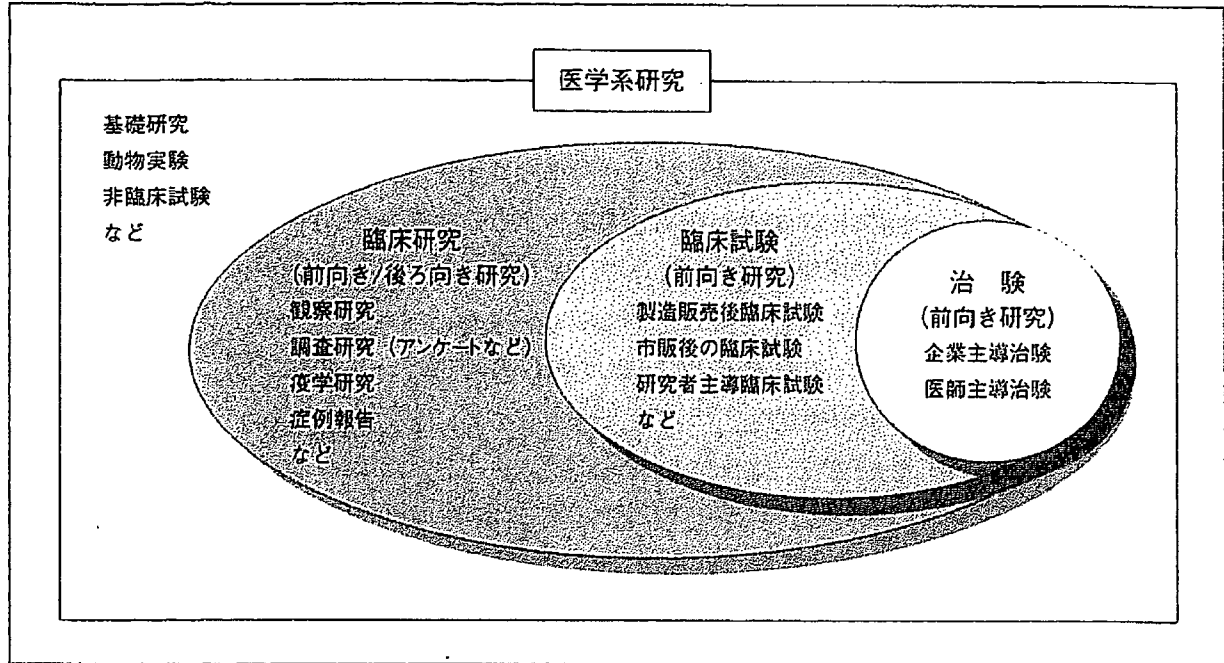
治療法の開発は製薬企業などが薬の候補物質を探るところから始まる。発見した候補物質はすぐに人で試されるべきではなく、まずは実験室において試験管の中や動物を用いて効果や安全性を試す様々な試験が実施される。これらを非臨床試験とよぶ。

##### ② 臨床試験

###### i) 第I相試験

非臨床試験で得られた薬の候補物質の効果と安全性のデータをもとに、臨床試験を開始する。臨床試験は段階を追って行うが、その第1段階が第I相試験であり、主として安全性を確認する。細胞毒性のある抗がん薬の

図2-40 医学系研究—臨床研究—臨床試験—治験の関係



場合は患者を対象に行うが、そのほかの薬（以下、一般薬）では健康なボランティアを対象に行う。いずれの場合も、少量から始めて少しずつ増量して安全性を確認する試験や、体内でどのような経路で吸収され排泄されるかといった薬物動態を確認する試験（PK試験）、体内での薬の用量と薬理学的作用や臨床的効果などの関連を調べる（薬力学的な検討を行う）試験（PD試験）などを行う。これらを臨床薬理試験という。

抗がん薬の第Ⅰ相試験では、投与量の上限を規定する毒性（用量制限毒性DLT）を定め、その毒性が出現して投与が許容できる最大の投与量（最大耐量MTD）と第Ⅱ相試験で用いる用量として推奨される用量（推奨用量RD）を決定する。対象とする患者のがんの種類は特定しないで行う場合が多い。

また、すでに販売された抗がん薬を複数組み合わせる併用療法の臨床試験の場合、適応症の範囲内で用いる場合は治験という位置づけにはならない。しかしながら、組み合わせるることによる新たな毒性の出現や効果の増強、減弱の可能性があるため、第Ⅰ相試験および次に述べる第Ⅱ相試験はやはり実施しなければならない。

#### ii) 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験では、第Ⅰ相試験で得られた情報をもとに、薬の有効性が期待できると予測される患者集団の少数の患者を対象に、治療効果を探査的に調べる。一般薬では第Ⅲ相試験で用いる用法と用量を決定するため、用量反応試験を行う。

抗がん薬の第Ⅱ相試験は、第Ⅰ相試験で決定した用量を用いて特定の



んの種類に対する有効性と安全性を評価する。有効性の評価には指標（エンドポイント）として腫瘍縮小効果を用いることが多い。

なお、患者数の少ないがんは患者数を多く必要とする第Ⅲ相試験の実施が困難なため第Ⅱ相試験のデータをもって新薬承認申請を行うことができるが、患者数の多い乳がん、非小細胞肺癌、胃がん、大腸がんなどを対象として承認申請する際には第Ⅲ相試験の結果が必要となる。しかしながら、相応の理由がある場合には第Ⅲ相試験の結果を待たずとも承認申請を行うことができ、また、これらのがんであっても、承認申請する効果効果の対象となる患者が限定されて数が少ない場合にはこの限りではない。

### iii) 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験では、第Ⅱ相で決定した用法と用量を用いた場合に、臨床的有用性があるか否かを第Ⅱ相試験に比べ、多くの患者を対象に検証的に調べる。標準的治療法がある場合は標準的治療法との比較により、標準的治療法がない場合は、プラシーボという有効成分が含まれず見た目が治験薬（試験薬）と見分けがつかない偽薬を用いた場合との比較により、試験を行う。参加者がどちらの治療法を受けるかについてはランダムに決定する。

抗がん薬の場合、第Ⅲ相試験では延命効果をエンドポイントとして臨床的有用性を確認する。これを真のエンドポイントといい、第Ⅱ相試験で用いる腫瘍縮小効果は代替エンドポイントあるいはサロゲートエンドポイントという。なお、プラシーボは、がんなどの進行性で治療の遅延が命にかかわる疾患での使用は倫理的配慮から通常は許されないが、標準的な治療法への上乗せ効果を調べる場合に使われることがある。プラシーボが用いられることが許容される場合については、先述したヘルシンキ宣言に記述されているので参考にされたい。

### ③ 新薬承認申請～製造販売許可～薬価収載～販売開始

製薬企業は、すべての治験が終了し、薬事法で定められた新薬承認申請に必要な臨床試験データがそろったら、これらを申請データとしてとりまとめ、薬の候補物質を新薬として製造して販売してよいかどうかを国に対して申請する。申請されたデータが信頼できるもので、薬の候補が社会的に価値のあるものと判断できる場合に、薬の使い方（用法用量）と対象となる病名や状態（効果または効果、適応症）を特定して製造販売許可の承認が与えられる。その後、公定価格として薬価がつけられた後、申請を行った企業は初めて新薬を販売することができ、医療機関は保険診療として新薬を使用することができるようになる。

### ④ 販売後の安全管理対策、標準的治療法の開発

薬はほかの商品とは異なり、販売するために国の許可が必要なだけでなく、販売後にも国民の健康と安全を確保するために各種の安全管理対策

が国策として講じられている（安全管理対策についてはコラム「医薬品の販売後の安全管理対策」参照）。

なお、製薬企業は自社製品の有用性の確認のために製造販売後も臨床試験を実施するが、医師をはじめとした研究者はその領域でのよりよい治療法、標準的治療法を開発するべく、臨床試験を自ら企画して行う。これを研究者主導臨床試験という。実際のところ、標準的治療法は研究者主導臨床試験の結果から生まれることが多いにもかかわらず、研究者主導臨床試験は企業ほどの潤沢な予算なしに運営していることがほとんどである。そのため、CRCなどの雇用費を捻出することは難しく、先述したようにCRCの関与が少ないのが現状である。

## b) 臨床試験コーディネーター（CRC）の役割

### (1) CRCの役割と必要な知識

CRCは1997（平成9）年に施行されたGCPにより「治験協力者」として定義づけられ、医療機関への配置が進んできた。GCPの治験協力者の定義は、

「実施医療機関において、治験責任医師又は治験分担医師の指導の下にこれらの者の治験に係る業務に協力する薬剤師、看護師その他の医療関係者をいう」<sup>50</sup>



## ● 医薬品の販売後の安全管理対策

医薬品は服用あるいは使用した場合にからだに直接影響を及ぼすものであり、正しく使われない場合には健康被害を起こす可能性がある。そこで医薬品は、食品や電化製品などの一般の商品とは異なり、販売するために国の許可が必要だけでなく、公定価格として「薬価」がつけられ、国民は皆保険制度の下、いずれの医療機関でも同じ治療であれば同じ価格で医療を受けることができる仕組みとなっている。また、医薬品の販売後にも国民の健康と安全を確保するために、各種の安全管理対策が国策として講じられている。

製薬企業は、新薬が承認された後一定期間（4～10年）、新薬の有効性と安全性を再確認するために、新薬を使用した場合の成績などに関する調査「製造販売後調査」を行わなければならない。これを「再審査制度」という。製造販売後調査については「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準（GPSP）」が法令の位置づけで定められており、使用成績調査の実施や「製造販売後臨床試験」の実施について規定している。そのほか、5年ごとに有効性と安全性を見なおす「再評価制度」がある。

また、医療機関の医療関係者には、健康被害など（有害事象（副作用）、医療機器の不具合など）の情報を厚生労働大臣へ直接報告する義務が薬事法により定められている。これを「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」という。これは、医薬品が販売され広く使われるようになった後、思わぬ副作用が起こっていないかどうかや、予測以上に副作用の発現割合が高くなっていないかどうかを一元管理して把握し、必要時速やかに国として対応が行えるようにと講じられた仕組みである。

医薬品の副作用による健康被害については「医薬品副作用被害救済制度」が適用となる場合があるが、抗がん薬のほとんどは、副作用の発現がまれではないため、同制度の対象外となっている。

というものであるが、コーディネーターというからには医師の指導を受けて業務を行うだけでは役割を果たすことができないことは明らかである。

CRCの役割は、医療機関での臨床試験の実施にあたり、臨床試験参加者の福利や人権、プライバシーを保護するとともに、臨床試験開始前から実施中、終了後に至るまで、医師、検査部や医事課、看護部や薬剤部などの関連部署、そして、治験の場合には治験を依頼する製薬企業との間の調整を行って臨床試験が円滑に進行できるようにし、その結果として倫理性、科学性の確保された信頼性の高いデータを収集することである。

参考までにいうと、米国のCRCの役割は、まさにプロジェクトマネジャーである。米国では研究者自らが試験を企画する場合、同じチームのCRCが研究に必要な予算の獲得手続きから予算管理までをも行っているという。日本のCRCは研究環境の違いもあり、まだそこまでの業務を求められることはないが、今後、日本の研究環境が米国型に近くなっていけば、プロジェクトマネジャーのスキルはCRCに必須となってくるかもしれない。

## (2) CRC業務

CRC業務を表2-15に示す。詳細についてはCRC業務について書かれた成書を参考にされたい(参考資料参照)。

### c) 臨床試験参加患者を受け持った場合に看護師として注意するポイント

以下に臨床試験への参加を検討している患者、参加中の患者を受け持った場合に看護師として注意すべきポイントを述べる。

#### (1) 患者が抱える不安の見極め

臨床試験への参加を検討する機会にある患者は、多くの場合、新たな治療法の選択肢の一つとして臨床試験を紹介される。がん患者でいえば、がんの診断、再発や転移、治療が効かなくなった、といった悪い知らせを医師から伝えられた後に、臨床試験の説明を受けることが多い。臨床試験への参加を検討している患者に不安を抱えている人が多いのは当然といえる。よって看護師は、臨床試験の説明を受けた患者に不安があるときには、その不安が何に基づくものかを見極める必要がある。臨床試験に対して不安や疑問がありそうな場合には、担当医やCRCからさらに詳しく説明を受けるように勧めるべきである。

また、いったん臨床試験に参加した後も、時に患者は再び不安になり、正しく薬を飲まなくなったり、参加の取りやめを希望することがある。そのような場合、臨床試験そのものへの不安が理由の場合もあれば、臨床試験による何らかの影響でからだの状態が悪くなっていることが理由となっている場合もある。いずれの場合も看護師は担当医、CRCに速やかに連絡しなければいけない。もし、臨床試験による悪影響でない場合で、かつ、

表2-15 ●CRC 業務

<p>臨床試験開始前</p>	<p>1. 試験責任医師（治験の場合は治験責任医師）との調整</p> <p>①施設内業務分担</p> <p>②臨床試験実施のために必要な文書（必須文書）の作成</p> <p>③試験実施までのスケジュールの確認</p> <p>2. 治験依頼者との調整（治験の場合）</p> <p>①ヒアリングによる疑義事項の確認</p> <p>②保険外併用療養費（選定療養）の範囲の確認</p> <p>③治験協力費の取り扱いの確認</p> <p>④補償内容および説明資料の確認</p> <p>3. 臨床試験実施計画書のレビュー</p> <p>①治療および検査等が、自施設にて実施可能かどうか</p> <p>②参加者に過剰な負担が課されていないかどうか</p> <p>③記載内容に矛盾はないか</p> <p>4. 説明同意文書のレビュー</p> <p>①わかりやすく書かれているかどうか</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 中学卒業程度の学力で理解できる内容か</li> <li>・ 専門用語の使用が必要最小限で平易な言葉で書かれているか</li> <li>・ 読みやすい体裁で書かれているか</li> </ul> <p>②人格や心情を傷つけるような言葉が含まれていないか</p> <p>③臨床試験に参加しない場合の治療法が自施設で行う治療と合致しているか</p> <p>5. Case Report Form (CRF) のレビュー</p> <p>①書きにくいのか</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原資料をもとにどのデータをどのように書くべきか明確にわかるか</li> <li>・ データの数と記入欄の数が合っているか</li> </ul> <p>6. 倫理審査委員会（IRB）申請手続き・審査意見への対応支援</p> <p>①審査に必要な書類の作成</p> <p>②審査意見へ対応が必要となった場合の支援</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 審査意見への回答書案の作成</li> <li>・ プロトコル変更が必要な場合の調整</li> </ul> <p>7. 関連各部署との調整</p> <p>①診療科</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 臨床試験実施計画書等、臨床試験実施に必要な文書の整備</li> </ul> <p>②検査部</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 自施設外で行う検査への協力依頼</li> </ul>	<p>○臨床試験専用の器具や検査伝票を用いる場合</p> <p>○検査会社への検体引き渡し</p> <p>③薬剤部</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬管理・調整の依頼（治験の場合）</li> <li>・ 治験薬処方の方のオーダー設定依頼（治験の場合）</li> <li>・ 服薬指導の依頼</li> <li>・ 残薬の回収および管理の依頼</li> </ul> <p>④看護部</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象観察・評価への協力依頼</li> <li>・ 併用禁止薬の注意喚起</li> </ul> <p>⑤医事課</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 保険外併用療養費（選定療養）の確認（治験の場合）</li> <li>・ 治験協力費の取り扱いの確認（治験の場合）</li> </ul> <p>8. 説明会の実施（対象：診療科、看護部、薬剤部ほか）</p> <p>①臨床試験の概略説明</p> <p>②協力依頼</p> <p>③業務分担の確認</p>
	<p>臨床試験実施中</p>	<p>1. 臨床試験実施の支援</p> <p>①インフォームドコンセントの支援</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医師による説明の補助</li> <li>・ 患者からの質問への対応</li> </ul> <p>②患者登録手続き</p> <p>③診察および検査等、来院スケジュールの管理・調整</p> <p>④問診による有害事象の観察・評価</p> <p>⑤患者からの問い合わせおよび相談への対応</p> <p>⑥重篤な有害事象発生時の報告書作成</p> <p>⑦CRF の記載</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 診療録からの転記</li> </ul> <p>⑧施設訪問モニタリングおよび監査への対応</p> <p>⑨臨床試験実施計画書および説明同意文書改訂時の IRB 審査手続き</p> <p>⑩臨床試験の進捗管理</p> <p>⑪必須保管文書の管理</p> <p>⑫補償が必要となった場合の対応</p>
	<p>臨床試験終了後</p>	<p>1. IRB への臨床試験終了報告書提出</p> <p>2. 必須保管文書の管理</p> <p>3. 規制当局による GCP (Good Clinical Practice) 実地調査への対応（治験の場合）</p>