

「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ものは、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養担当規則」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。

7 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言っているのです。

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、と言うのはおかしい話です。

①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。

②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。夢を追うだけではなく、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を開発・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、アマシャ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。

いりょうけいぎ
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

14

医師主導臨床試験 [1]

14-1. 臨床試験をめぐる法令

臨床研究とは「医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、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」¹⁾。このうちプロトコル（試験実施計画書）に基づき、介入を伴う前向きに行われる研究を臨床試験と呼ぶ。臨床試験を実施主体（欧米ではスポンサーと呼ぶことが多い）により分類した場合、企業主導と医師（研究者）主導に分けることが一般的である。前者は commercial、後者は non-commercial と欧米ではいわれることが多い。さらに日本では、薬事法に基づいた厚生労働大臣の販売承認を得るために行う臨床試験を特に「治験」と呼ぶ。これには、医師主導臨床試験を統制する法律が日本に存在せず、承認申請を目的とした臨床試験が薬事法、GCP 等の法令により統制（臨床試験の品質管理や被験者保護が法令により規定）されているという背景がある。一方、米国では 1974 年制定の国家研究法（National Research Act）、2000 年制定の臨床研究振興法（The Clinical Research Enhancement Act）、コモン・ルール（国からの研究費助成を受けて行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）²⁾、欧州では EU 臨床試験指令³⁾ 等の法令により、スポンサーや承認申請の目的の有無を問わず臨床試験は統制されている。

14-2. 臨床試験と保険診療、未承認医薬品

われわれが日常行っている保険診療では、保険医療機関及び保険医療費担当規則（昭和 32 年 4 月 30 日 厚生省令第 15 号／以下“療養担当規則”）、診療報酬点数表、薬価基準等に基づいて、その診療に関わる各種経費が算定されている。療養担当規則第 18 条には、「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」との記述、同規則第 19 条「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（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。」の規定に従うと、「厚生大臣（厚生労働大臣）の定める医薬品」すなわち薬価基準に収載されている医薬品以外を保険診療においては使用できず、さらには、薬事法の承認のある適用（効能・効果、用法・用量）の範囲内ではか保険診療（薬剤費の保険償還）は認められないのである。このため、保険診療下で適応外効能・効果あるいは用法・用量の、あるいは未承認医薬品を使用しての臨床試験の実施は、本来行ってはならない状況にわが国はある。

一方、臨床試験先進国の米国では、公的健康保険 Medicare 等が、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 (<http://www.cms.hhs.gov/coverage/8d2.asp>) を 2000 年 9 月に、ま

た2005年11月にはCoverage with Evidence Development〔CED：米国食品医薬品局（FDA）の承認を外れる適応外使用を臨床試験に参加するという前提で保険償還する〕という制度（http://www.cms.hhs.gov/mcd/ncpc_view_document.asp?id=8）を導入しており⁴⁾、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。規制当局への届け出・許可制〔米国のInvestigational New Drug Application (IND) 制度 (Code of Federal Regulation Title 21 Part 312

Investigational New Drug Application), あるいはEUのEudarCT (<http://eudract.emea.eu.int/>) が参考になる〕を条件にして、保険診療下（保険外併用療養費制度の対象を治験以外にも広げる）で研究的診療を臨床試験として行うことを許容する制度の導入が、現在の日本には求められているのである。

しかし、わが国でも臨床試験をめぐる社会制度改革の目は出てきている。すなわち、「医師主導治験」の制度の発足である。

表 II-7. 医師主導治験に関する法令・通知

- 1) 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）
- 2) 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の一部の施行について（平成15年5月 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。
- 3) 薬事法施行規則等の一部を改正する省令（平成15年5月 厚生労働省令第89号）：治験の届出、副作用報告等の詳細を定めた“薬事法施行規則”の改正の解説。
- 4) 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 厚生労働省令第106号）：「改正GCP」と呼ばれ、「医師主導型治験」に関するGCPの規定が記述されている。
- 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 医薬発第0612001号 厚生労働省医薬局長通知）：改正GCPの解説。
- 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 薬食審査発第0722014号，平成17年10月 薬食審査発第1025009号，平成18年9月 薬食審査発第0921001号）：改正GCPの運用に関する詳細な解説。
- 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 事務連絡）：改正GCPでの必須文書に関する説明。
- 8) 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 医薬審第0612001号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知）：自ら治験を実施しようとする者の治験の計画の届出関連について解説。
- 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 医薬審第0612004号 厚生労働省医薬局審査管理課長通知）
- 10) 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 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。
- 11) 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 薬食発第0330001号 厚生労働省医薬食品局長通知）
- 12) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後の医薬品等の副作用等報告及び治験に関する副作用等報告について（平成16年3月 薬食審査発第0330020号・薬食安発第0330003号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長・安全対策課長通知）
- 13) 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報告について（平成16年3月 薬食審査発第0330011号，平成17年3月 薬食審査発第0331004号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- 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関する報告上の留意点について（平成16年3月 薬食審査発第0330014号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
- 15) 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 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）
- 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 保医発第0331011号 厚生労働省保険局医療課長通知）

（本表作成：2007年4月時点）

表 II-8. 医師主導治験における自ら治験を実施する医師に課せられる責務

- 1) 治験実施計画書／治験薬の管理／副作用情報等の収集／記録の保存／その他の業務に関する手順書の作成
 - ・ 治験実施計画書作成に関わる標準業務手順書
 - ・ 自ら治験を実施する者に関わる標準業務手順書
 - ・ 治験調整委員会に関わる標準業務手順書
 - ・ 治験薬取り扱い手順書
 - ・ 安全性情報に関する業務手順書
 - ・ 登録業務手順書
 - ・ 病理中央診断実施手順書
 - ・ モニタリングに関わる標準業務手順書
 - ・ 監査に関わる標準業務手順書
 - ・ 効果・安全性評価委員会に関わる標準業務手順書
 - ・ 被験者の補償に関する手順書
 - ・ 総括報告書（案）の作成・内容検討に関する手順書
- 2) 治験実施計画書の作成
- 3) 治験薬概要書の作成（治験薬提供者から提供を受ける場合は事前に契約締結）
- 4) 説明・同意文書の作成
- 5) 医療機関の長に手順書を含む文書を提出し、治験実施の承認を得ること
- 6) 外部へ業務委託を行う場合、契約を締結
 - ・ 治験薬提供
 - ・ データマネジメント業務
 - ・ 登録業務
 - ・ 安全性情報管理業務
 - ・ モニタリング業務
 - ・ 監査業務
 - ・ 中央診断（病理組織・画像等）
 - ・ 効果・安全性評価委員会
 - ・ 総括報告書作成業務、等
- 7) 治験に関わる被験者に生じた健康被害の補償措置
- 8) 治験を実施するのに必要な研究費の捻出

14-3. 医師主導治験の制度化

2003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を行う場合には、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。しかし医師主導臨床試験の実施に際して、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行っている臨床試験・臨床研究の成果を医薬品・医療機器の承認申請に生

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等の提出とGCP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。

14-4. 医師主導治験の実際

表 II-7 に医師主導治験に関わる法令・通知を列記する。医師主導治験を実施するにはこれらの法令・通知を遵守しなければならない。このため、これらの法律（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。

表 II-8 に、医師主導治験において“自ら治験を実施する者”である医師に課せられている責

- ① 治験の立案・検討，実施計画書等の検討・作成
↓
- ② 当該医療機関における倫理審査委員会での審査
 - ・ 治験実施計画書
 - ・ 治験薬概要書
 - ・ 症例報告書見本（登録票等含む）
 - ・ 説明・同意文書
 - ・ モニタリングに関わる標準業務手順書
 - ・ 監査に関わる標準業務手順書（監査計画書含む）
 - ・ 治験分担医師・治験協力者リスト（分担業務リスト含む）
 - ・ 治験薬取り扱い手順書
 - ・ 医師主導治験標準業務手順書
 - ・ 自ら治験を実施する者に関わる標準業務手順書
 - ・ 治験調整委員会に関わる標準業務手順書
 - ・ 治験費用に関する資料
 - ・ 被験者の補償に関する手順書
 - ・ モニタリングの実施／受入に関する標準業務手順書
 - ・ 監査の実施／受入に関する標準業務手順書
 - ・ 自ら治験を実施する者は治験を中止できる旨を記載した文書
 - ・ 治験薬取り扱い手順書
 - ・ 安全性情報に関する業務手順書
- ↓
- ③ 当該医療機関の長の承認，および
医療機関の長と治験責任医師の間での治験実施計画書の確認
↓
- ④ 厚生労働省へ治験計画の届出
 - ・ 治験審査委員会の意見書，実施医療機関の長の承認書
 - ・ 当該治験の実施を科学的に正当と判断した理由を記した文書
 - ・ 治験実施計画書
 - ・ 説明・同意文書
 - ・ 症例報告書の見本
 - ・ 最新の治験薬概要書
- ↓
- ⑤ 治験の実施

図 II-9. 医師主導治験実施までの流れ

務を列記するが，非常に多岐にわたっており，ハードルは高い。

図 II-9 に医師主導治験の開始までの流れを示す。開始後も，各施設の治験責任医師は，治験薬の管理，モニタリングの実施，モニタリング報告書の確認・指摘事項への対応，監査の実施，治験調整医師からの安全性情報の収集，施設内にて発生した副作用の治験調整医師への報告，施設の倫理審査委員会への審査依頼（プロトコル改訂，安全性情報，モニタリング報告書など），治験中止の判断，記録文書の保管などの多くの業務をこなさなければならない。従来から医師，医療機関（治験管理室，治験事務

局）は企業から依頼される治験にしか慣れていないため，自らの治験実施における主体性を自覚するまでにはかなりの期間と苦悩を要するのが実態である。

14-5. これからの日本の臨床試験

韓国，台湾，シンガポールをはじめとするアジア各国はすでに，臨床試験の体制整備を官民あげて進めており，日本のライフサイエンス分野は国際競争力を獲得できるか否か，アジアをリードできるか否かの正念場を迎えようとしている。そうした状況のなかで，医師主導治験の体験を通じて臨床試験の重要性を産・官・学そ

して民が認知し、その基盤整備（アカデミック CRO の体制整備）を推進しなければ、将来、自国民の健康に関する種々判断について、外国データに依存せざるを得ない悲惨な状況を迎えることは必定である。

■文献

- 1) 臨床研究に関する倫理指針（国立国際医療センターのサイト内の「臨床研究に関する倫理指針ホームページ参照：<http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>）
- 2) 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/99monbul.pdf>〕
- 3) 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 31：351-422，2004 を参照されたい）
- 4) Tunis SR and Pearson SD：Coverage options for promising technologies: Medicare's coverage with evidence development. Health Affairs 25：1218-1230，2006
- 5) John I Gallin（編），井村裕夫（監修）：NIH 臨床研究の基本と実際，竹内正弘・藤原康弘・渡辺亨監訳，丸善出版事業部，2004

（藤原 康弘）

医師主導 治験業務 の 実際

通知・様式
CD-ROM付

はじめの一步

国立がんセンター中央病院臨床検査部長
治験管理室長

藤原康弘

[編]

21

臨床試験における生理学的検査の留意点

生理学的検査は、有効性または安全性の評価項目として、ほとんどの臨床試験（治験）実施計画書で設定されている。その検査結果は担当医師だけでなく、臨床試験（治験）依頼者または判定委員会にも確認され、通常診療より厳密に経時的な変化が評価される。治験を含む臨床試験では、要求される生理学的検査を測定者が確実に実施できるように、調整すべき点を把握する必要がある。

21-1. 生理学的検査の測定者について

施設や測定者の技術的な差が検査結果に影響を与える可能性のある生理学的検査の場合、検査条件を定めた手順書が作成される。この場合、臨床試験実施前に研修会への参加が義務づけられ、実際の検査では可能な限り同一の測定者が実施するように規定されることがある。測定者を統一することで、情報の伝達不足による検査方法のテクニカルエラーを回避し、さらに技術的な個人差の影響も小さくなる。臨床試験では、その目的が薬効評価であるがゆえに同一測定者であることがより理想的であり、実施医療機関には、可能な限り受け入れられる体制をとることが望まれる。

21-2. 心電図検査

10年ほど前から、抗不整脈薬だけでなく、向精神薬、抗アレルギー薬、一部の抗生物質などの非心臓薬によっても心電図のQT間隔が延長（図III-20）し、それに引き続き致命的な不整脈が誘発されることが報告されてきている。

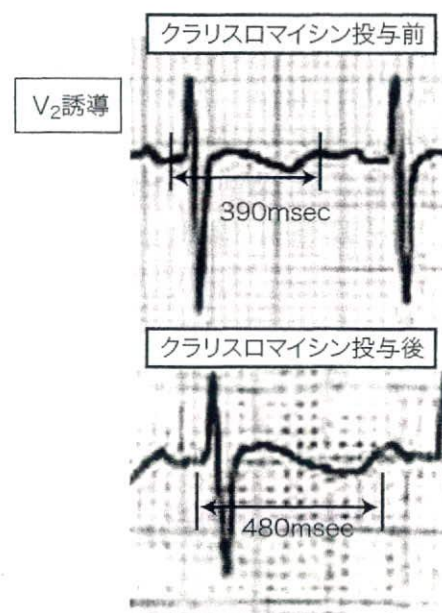


図 III-20. QT 間隔の延長

図中の心電図のQT間隔は、クラリスロマイシン投与前の390msec（上段）から、投与後には480msec（下段）に延長している。

このうち、いくつかの医薬品は発売中止などの措置がとられており、新薬の開発段階におけるQT延長作用のスクリーニングが重要視されている。

QT間隔は心室の活動電位持続時間（脱分極から再分極までの時間）を示し、心拍数と負の相関を示すため、QT間隔をRR間隔で補正したQTc間隔も算出される（正常値：QTc ≤ 440msec）。薬物が再分極過程に影響すると、QTおよびQTc間隔（以下、QT/QTc間隔）が延長し、心室内に電気的な不均等が生まれる結果、Torsades de pointes (TdP)、心室性不整脈といった突然死の原因となる重症不整脈

を招く。そこで2005年5月、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)によってE14ガイドライン(Step 4:三極合意)が示され、これには、薬物がQT/QTc間隔に与える影響を調査するための、臨床試験のデザイン、実施、解析および解釈について盛り込まれている。FDAは2005年10月に、EUは2005年11月にすでにStep 5(各国における国内規制への取り入れ)が示されているが、日本ではStep 5に至っていない。しかし、医薬品開発のグローバル化をにらみ、要求する心電図解析も本ガイドラインに対応しつつあり、さらに本格化することが予想される。また、今後、臨床および非臨床データが蓄積された際には、ガイドラインが再評価され、改訂される可能性もある。

〈ICH-E14ガイドラインと心電図検査の実際〉

1) E14ガイドラインの適応

体内に吸収され全身に循環する新規薬物(抗不整脈薬を除く)の開発はもちろん、既承認の範囲を超える用量や投与経路を開発する場合、および新たな適応症や患者集団への適応を求める場合にも適応となる。また、製造販売後に類薬がQT/QTc間隔の延長を示した場合には、その医薬品の評価も必要となる。

2) Thorough QT/QTc試験

新規薬物がQT/QTc延長作用を有する可能性について検討する臨床試験で、臨床開発早期に行われることが多い。薬物血中濃度などの考慮も含め、この結果によって、開発後期に収集すべき心電図データの詳細さが検討される。通常、健常人で行われるが、化学療法薬など忍容性の問題から患者を対象とする場合もある。

この試験は、薬物投与によるQT/QTc間隔のわずかな変化を検出するために行われる。このため、試験系の感度を証明するために、平均QT/QTc間隔が5msec延長するような、薬理的または非薬理的な陽性対

照を置くことが必要とされている。これは、5msec未満の延長では、TdPを起こしていないという過去のデータによるが、心電計の1mm目盛り(40msec)の8分の1に相当する長さが検出できなくてはならないということでもある。さらに、T波の平低化、U波の重なりやノイズなどT波の終了点の判読が困難な場合もあり、さまざまな波形を呈する大量の心電図に対して、一定の精確さを持った客観的なQT間隔の計測は難しい。このため、central laboratoryによる測定が推奨されており、デジタル化された測定機器を用いた、熟練した専門家による正確性と精度が要求される。

3) 臨床試験における心電図波形の収集と解析

QT/QTc解析において、T波の終了点を特定することはとても重要であるため、心電図検査上、さまざまな手順が設けられる場合がある。たとえば、「薬剤使用から○分後、○分以内に○回」、または「○分ごとに○回」など、記録のタイミングや回数に関する規定や、「12誘導7拍以上記録する」のような記録誘導の特定と記録の長さに関する規定などが設けられる。これは、QT/QTc解析はII誘導が用いられることが多いが、計測に一番適当な誘導・波形を解析者が選択できるようにとの意図によるものである。

心電図記録が外部解析される場合は、被験者の個人情報をマスキングの上、心電図波形を提供する。また詳細な心電図パラメータ解析は、専門的な解析を得意とする開発業務受託機関(CRO)に業務委託される。委託先やQT/QTc解析の感度によって、各臨床試験専用プログラムされた心電計が搬入され、記録したデータを医療機関から電話回線を利用して転送する手順となっている場合が多い。

4) QT間隔の補正式

QT間隔は臨床的に多くの要因により左右されるが、特に大きい要因として心拍数によ

る影響がある。このための補正法は、Bazett法やFridericia法、Framingham法、などがあり、従来はBazett法を用いることが多かった。しかし、QT間隔の小さな変化を検出するために、より正確かつ実用的なFridericia法が用いられてきている（図III-21）。しかし、国内の心電計メーカーの自動計測はBazettの補正式がプログラミングされていることが多く、Fridericia法に対応した機種はないため、別途計算が必要になる。

また、治療前に得たホルター心電図などの多量の情報から、個々の被験者データでQT/RR間隔の回帰分析を行い、治療期のQT値補正に適用する方法もある。

5) 結果判定

QT/QTc間隔絶対値、および観察期からのその変化値について、意見は一致していないものの、QT/QTc間隔が500msec以上、あるいは観察期から60msec以上延長した場合は、特に懸念される閾値とされている。

また、測定機器によっては、心電図記録紙に正異判定が自動的に記録され、通常 False

negativeを防ぐ目的で、臨床的に意味のない波形であっても、異常判定とされている。QT延長のみならず、異常判定が記録された場合は、速やかに担当医師に臨床的な判断を依頼することを心がけたい。

21-3. 呼吸機能検査

呼吸器疾患を対象とするほとんどの臨床試験では、呼吸機能検査が有効性の評価項目として設定され、測定者や施設間の条件を揃えるために検査条件が規定されている。

〈臨床試験における呼吸機能検査の実際〉

〔検査機器〕精度を統一するため、実施医療機関に同種の検査機器が貸与される場合が多い。

〔検査条件〕検査前の安静時間（例：20分以上）や喫煙・薬物使用の禁止時間（例：2時間以上）、検査の実施時間（日内変動を考慮。例：午前中／初回検査日の検査時間の±〇時間以内に実施）などの規定が設けられる。

〔検査結果の信頼性〕呼吸機能検査は測定者のテクニックだけではなく、被験者の努力度や検

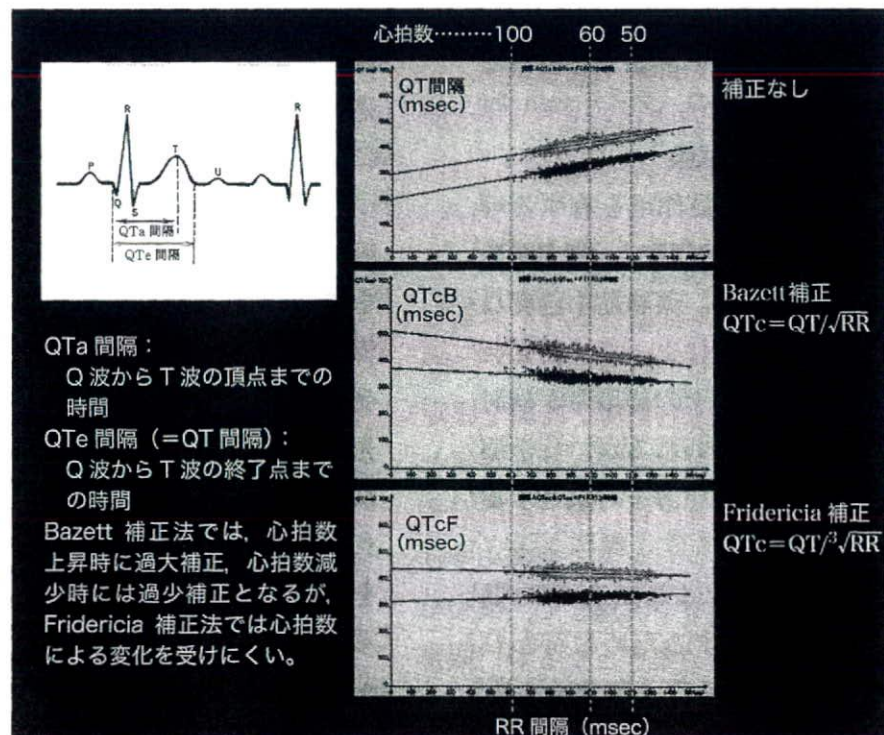


図 III-21. 24 時間ホルター心電図における QT 間隔の補正

査への慣れも検査結果に大きく影響する。臨床試験の経過とともに、被験者も検査に慣れていくことが薬効評価に影響を与えないよう、臨床試験期間を通して常に信頼性が求められる。検査結果の妥当性に重点を置いた規定が、ATS (American Thoracic Society) 基準に準拠して設定されていることが多い。ここでは、努力肺活量検査を例に、関連した規定を紹介する。

- ①フローボリューム曲線の妥当性。
 - ・フローボリューム曲線のパターンが良好であること
 - ・呼出開始が良好であること
 - ・十分な呼出ができていないこと
- ②妥当な検査と思われる検査が3回得られるまで最高8回まで検査を行う。
- ③妥当な3回の検査結果についての再現性について規定(例:FVCとFEV1の1番目と2番目の値の差が0.2L内、または10%以内など)。
- ④検査の妥当性をみるために評価委員会が設けられ、波形のコピーまたはリプリントを提出する場合もある(被験者個人情報のマスキングが必要)。
- ⑤データの採択:再現性を確認するための複数の検査結果のうち、どれを臨床試験データとして採用するかについても、ATS基準に準拠して取り決められている。

21-4. トレッドミル検査

閉塞性動脈硬化症に伴う間歇性跛行を対象とした臨床試験では、有効性の評価項目として跛行出現距離/時間と最大歩行距離/時間を測定するため、トレッドミル検査を行うことがほとんどである。被験者によっては、歩行距離がその日の体調や環境因子などに大きく影響を受ける。観察期には複数回検査を実施して、検査結果の安定性が治療期開始の条件となるが、観察

期で脱落する場合も多い。

〈臨床試験におけるトレッドミル検査の実際〉

〔検査前〕動きやすい服装で、可能な限り同じ時間帯に検査を実施する。安静時間(例:30分以上)、検査前の喫煙や飲食禁止時間(例:2時間以上)、検査室の温度条件(例:22~26℃)も規定されている。

〔検査実施中〕トレッドミルプログラム(速度/傾斜の設定)が指定される。検査中は検査が恣意的になることを防ぐため、被験者の見えるところに時計を置かない、トレッドミルメーターを隠すなど配慮する。姿勢などの足にかかる負担を一定にするため、被験者の視線は、前方まっすぐとし、手すりにはできるだけつかまらないなどの注意が必要である。跛行出現距離/時間、最大歩行距離/時間の評価には症状評価シートを使用し、歩行終了には、その理由が下肢症状であるか、息切れなど他の理由によるものかを聴取する。

■文献

- 1) ICH harmonised tripartite guideline. The clinical evaluation of QT/QTc Interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs E14. Recommended for adoption at Step 4 of the ICH process on 12 May 2005 by the ICH Steering Committee
- 2) 志賀 剛:抗不整脈薬の新薬開発におけるQT/QTc間隔の取り扱い—ICH E14 Step 4を受けて—。臨床薬理 37 (2):83-87, 2006
- 3) American Thoracic Society: Standardization of spirometry-1994update. Am J Resp Dis 152: 1107-1136, 1995
- 4) 日本呼吸器学会:スパイロメトリーとフローボリューム曲線。呼吸機能検査ガイドライン, pp. 2-23, メディカルレビュー社, 2004
- 5) 小野塚温子, 他:トレッドミル検査。Vascular Lab 増刊 血管検査マニュアル:59-61, 196-199, 2005

(笠井 宏委)

4

医師主導治験と臨床試験

福田治彦

医薬品の製造販売承認申請を目的とする「治験」、および製造販売承認後に承認された効能効果・用法用量で行われる「製造販売後臨床試験」は、製造販売の責任者である企業がスポンサーとなって行われる。製薬企業にとっては、治験に要する費用を最小化し、製造販売後の売り上げを最大化することは正当な営利活動であるため、承認後の効能を決める治験の対象集団の選択に際しては、当然、より売り上げが見込まれる対象、すなわち頻度の高い疾患が優先される。がんを例にとると世界的にも、頻度の高い非小細胞肺癌や大腸癌、乳癌で新規抗がん剤の治験が優先されており、希少がん種は後回しになるか取り残される。こうした背景から必然的に、治験を経て販売承認が得られた効能(対象疾患)は、作用機序や基礎研究から当該医薬品の有効性が本来期待される対象疾患の一部に過ぎず、とくに希少疾患における患者と臨床医の現場のニーズのすべてをカバーできない。しかし、それらすべてを製薬企業に求めることも現実的ではないため、製造販売承認後の適応拡大の試みの一部は製薬企業以外の者によってなされなければならない。

- 「医師主導治験」の対象は、大きく分けて、
- ①海外国内とも未承認のまったく新規の薬剤
や治療：製剤の品質確保も医師主導
 - ②海外既承認・国内未承認の薬剤：いわゆる
“ブリッジング”試験
 - ③国内既承認薬だが効能効果や用法用量が未
承認：適応拡大の試験

の3つが考えられるが、上記の事情および実施可能性(難易度)から最も現実的なのは③の国内既承認薬の適応拡大であり、実際に実

施・計画されている医師主導治験のほとんどが③である。③により基盤整備とノウハウの蓄積が進めば、より難易度の高い②や①も順次行われていくと思われる。

また、薬物療法が主体である疾患領域においては、製薬企業による治験と上記③の医師主導治験が推進されることで治療の進歩が加速されることが期待できるが、手術や放射線治療などの薬物療法以外の治療については「治験」のみでは必ずしも十分な治療の進歩が達成されるわけではない。そうした疾患領域においては「治験」のみならず、広く「研究者主導臨床試験」としての治療開発とその基盤整備の推進が必要であり、その典型が「がん」である。「がん」では欧米においても「治療開発」全体のなかで「研究者主導臨床試験」が果たす役割が大きい。本節では、がん治療開発で他国を大きくリードする米国の「研究者主導臨床試験」のための仕組みとしての共同研究グループを概説し、日本の事例として筆者がデータセンター長を務める Japan Clinical Oncology Group (JCOG: ジェイコグ)の概要およびJCOGで準備中の医師主導治験についても簡単に紹介し、医師主導治験とそれ以外の臨床試験、とくに研究者主導臨床試験の意義に関する理解の一助としたい。

◆◆◆ 米国のがん治療開発の概要 ◆◆◆

がんの治療は、3本柱といわれる「手術」「放射線治療」「薬物療法」およびそれらの複数の組み合わせである「集学的治療」からなり、かつ「薬物療法」も単剤治療が標準治療であることはまれで、併用化学療法が基本である。そのため、企業治験による「新しい薬剤の販売

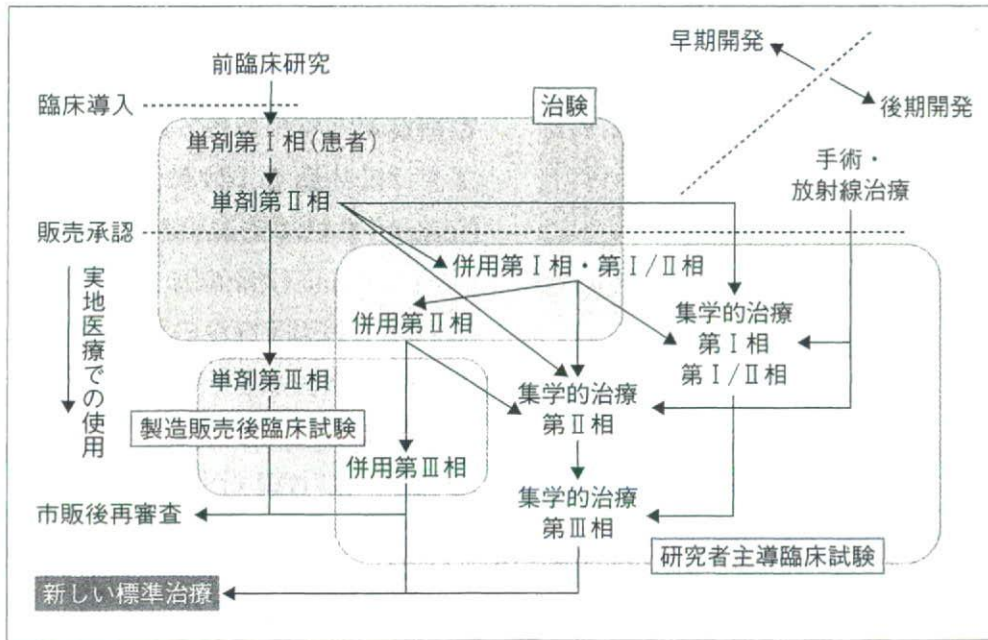


図1 がんの治療開発と研究者主導臨床試験

承認」は治療開発全体の前半部分、すなわち「早期治療開発」の一部に過ぎず、「標準治療の進歩」に至る「後期治療開発」は企業治験以外、すなわち「研究者主導臨床試験」が担わなければならない(図1)。こうした背景と、そもそも抗がん剤は他疾患用薬に比して市場規模が小さく“儲かる薬”ではないことから、とくに米国でのがんの治療開発には、他の疾患領域にはみられない特徴がある。

- ①米国においては国立がん研究所(National Cancer Institute; NCI)が自ら抗がん剤を開発する世界最大の抗がん剤スポンサーである(治験届品目数は150以上で、どの製薬企業よりも多い)。
- ②米国においてはNCIが早期～後期のがん治療開発全体の統括・調整・監視を行っている。
- ③欧米では恒常的な中央機構をもつ研究者主導の多施設共同臨床試験グループ(Cooperative Group)が後期治療開発の主体である。これらは米国においても「がん」にユニークな状況であるが、こうした背景から、がんのCooperative Groupに臨床試験、とくに研究者主導臨床試験のノウハウが蓄積し、がんに限らず臨床試験の方法論全体をがんのCooperative Groupがリードしてきた。

限らず臨床試験の方法論全体をがんのCooperative Groupがリードしてきた。

米国の Cooperative Group

1950年代半ばに、有力ながん研究者が自発的に近隣の医療機関を募って多施設共同研究を行うグループを組織しだしたのが始まりで、それを「官」が追認する。1958年にNCIが「Clinical Trials Cooperative Group Program」として予算化し、公募に応じたグループをNCIが認定して研究費(当時1グループ当たり年間約6.5億円, 2000年現在13億円)を出して「Cooperative Group」が公式化された。当初17グループあったが、以後、統合廃止などにより、現在は9つのグループがある(表1)。

米国ではNCIの管轄下で、単施設～少数施設で行われる第Ⅰ相試験～第Ⅱ相試験の早期開発は、全米で60ある「NCI指定がんセンター」が主として実施し、多施設で行われる第Ⅱ相試験～第Ⅲ相試験の後期開発をCooperative Group(とその参加施設)が担っている。NCI管轄下の早期開発と後期開発の間に、販売承認を得るための第Ⅲ相試験という企業治験のステップが入るが、そのステップ以外

表1 米国の Cooperative Groups

成人腫瘍、集学的治療 (Adult, multi-modality)
<ul style="list-style-type: none"> • Cancer and Acute Leukemia Group B (CALGB) • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) • North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) • Southwest Oncology Group (SWOG)
疾患特異的 (Disease-oriented)
<ul style="list-style-type: none"> • Gynecologic Oncology Group (GOG) • National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)
専門技術特異的 (Specific types)
<ul style="list-style-type: none"> • Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) • American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) • Children's Oncology Group (COG)

の治療開発の多くの臨床試験に直接・間接に NCI が関与しており、米国でのがん治療開発は「国家主導」主体で行われているといえる。そうした事情を反映して、企業治験も含むすべてのがん臨床試験への参加患者の約6割が NCI Cooperative Group の臨床試験に参加しており、また、がんのすべての第Ⅲ相試験のうち企業治験は2割で、その約倍の4割が

Cooperative Group の試験である。

Cooperative Group の組織形態はその研究実施要綱で指示されているため、どのグループもほぼ共通で、図2に示すように「Statistical Center (または Data Management Office)」、 「Operations Office (または Operations Center)」と呼ばれる2つの恒常的な中央機構を有し、数百の医療機関が参加して「医療機関研究ネットワーク」を構成する。Cooperative Group には「NCI 指定がんセンター」も参加しているが、その場合も早期開発に携わる研究者(臨床薬理や第Ⅰ相試験の専門家)と Cooperative Group に参加している研究者(腫瘍内科医や疾患の専門家)とは通常別であり、また Cooperative Group の参加施設の主体は「NCI 指定がんセンター」以外の一般病院であることから、早期開発と後期開発とで役割分担がなされている。

Cooperative Group の品質管理体制

米国では、日本のように「治験」と「それ以外」がまず分かれるのではなく、事実上すべての臨床試験が、刑事罰(データ捏造に対す

