

minate)」と解釈される以外に、途中でいったん止め条件が揃えば再開する「休止 (hold, suspend)」やその治療をとばして次に進む「スキップ (skip)」と解釈される場合がある。これらの用語を正確に定義して使用することによってそのような混乱を避けることが可能となる。JCOGでは「中止」は「途中終了」の場合のみに用い、「休止」や「スキップ」と混同しないようにしている。

その他にも、減量の場合に「何に対して」何%減量するかや「何回まで」減量するかを明確にすること、「かつ (and)」と「又は (or)」を1つの文の中で連続して用いない、「原則として〇〇する」や「〇〇を行ってもよい」等の曖昧な表現は避ける等の注意点がある。また、「and」=「かつ」、 「or」=「又は」として訳している場合等、英語のプロトコル又は英語論文からそのまま逐語訳したプロトコル記述もしばしば見るが、両国語の文法の違いから、そのまま日本語にすると意味が異なってしまう⁶⁾こともよくあるので、英文の規準や定義を訳して用いる際には注意が必要である。

3) 実行可能性 (feasibility) : プロトコルには、治療変更規準や検査スケジュール等のさまざまな規準や手順が記載されている。しかし、それらがあまりに複雑・煩雑であったり、検査スケジュールが実地臨床とかけ離れたりしている場合には、プロトコルどおりの治療・評価が行われず逸脱/違反が多発する。そのため、変更規準は可能な限りシンプルなものとし、検査スケジュールも実施臨床を考慮して作成する必要がある。また、支持療法は、各施設での標準的な方法が異なるため、あまり細部まで規定すると有名無実となる。必須の支持療法 (行わなければ逸脱) とオプションの支持療法 (行わなくても逸脱ではない) は明確に区別する必要がある。JCOGでは、必須の支持療法は「プロトコル治療」の項に、必須ではない支持療法は「推奨される支持療法」、 「許容される支持療法」の項に書き分けることとしている。

4) 網羅性 (comprehensive) : プロトコルは試験に係る全ての人々が使用するため、全ての人にとって理解できる記述となっていなければならない。しかし、臨床試験を計画した研究者や実際の治療にあたる担当医はお互いに同じ分野の専門家であり、共通の知識や認識を持っている場合が多いために、その知識や認識が暗黙の前提としてプロトコル記載から省略されることがしばしば起こる。

特に試験の根拠となる背景の記述は、非専門家がその試験を実施すべきかどうかの判断材料とするため、専門家にとっては「当たり前」のことに関しても冗長になりすぎない範囲で網羅的に記述することが必要である。また、その研究者が専門家間では当たり前の共通認識と考えていたことが、実は専門家間でも認識が全く異なっていたということが多施設共同臨床試験ではしばしば経験される。そのため、専門家だけがその臨床試験に関して議論する場合でも、同様の配慮を行うことによって「前提としていた認識が異なっていたために議論がかみ合わない」や「試験を始めると特定の施設で逸脱が多発する」といったことを避けることができる。

② 標準化

がんの分野の多施設共同臨床試験グループでは、小～中規模の臨床試験が同時期に複数行われ、またその状態が継続される。そのため、プロトコル間で章構成や用語、定義等の一貫性を保つ (標準化する) ことによって、効率化と質の向上が可能となるといったメリットが生じる。

例えば、全てのプロトコルで、同じ章構成を使用することによって、利用者がどこに何が書いてあるかを参照しやすい、同じ定義を用いることによってプロトコル間で同じ記述が同じ意味を持つと理解しやすい、同じテンプレートを用いることによって重要項目の漏れと重複記述の減少、作成/審査プロセスの迅速化、教育が容易等といった点がメリットとしてあげられる⁵⁾。し

かし、標準化には、標準化を行うこと自体が難しい、疾病毎に特異な問題に対応できない、いったん標準化すると不具合があっても修正しにくく変更の影響範囲も大きい、等のデメリットも存在するため、何をどこまで標準化するかについては慎重かつ十分に検討する必要がある。

c. 誰が書くべきか

本項では、プロトコールには「何が書かれているべきか」と「どのように書くべきか」の2つの視点からプロトコール作成について概説した。

臨床試験のプロトコールに書かれた内容が臨床現場で行われる医療行為を規定することから、たとえ製薬企業がスポンサー（試験の法的な第一義的責任者）であったとしても、臨床試験のプロトコールの文書に最も重い責任を有するのはプロトコール作成に係った臨床医であり、研究者主導臨床試験では施設の臨床医のみならず試験の責任者である臨床医に全ての責任がある。自身が主治医となる患者以外の多くの患者の医療行為を左右する「プロトコール」が適切に書かれることの重要性と試験の責任者である臨床医の重責はいくら強調しても強調しすぎることはないだろう。

しかし、プロトコール作成、特に多施設共同臨床試験のプロトコール作成には、本項で述べたことをはじめとして多くのノウハウの蓄積と、プロトコール作成の経験の浅い臨床医が必ず過小評価している膨大な作業を要し⁴⁾、臨床医が片手間で全てを作成することはもはや不可能といてよい。そのため、臨床試験の先進国である米国では、プロトコール作成を含む医学的ドキュメントの専門職としてメディカルライターが分化しており、臨床医や統計家、データマネジャーとメディカルライターが共同してプロトコール作成を行っている。米国でも40年前までは（現在の日本と同様）臨床医のみで行われていた臨床試験が、まずは統計家が加わり、続いてデータマネジャーやシステムの専門家が加わってチームワークとなってきた過程の延長線上で、プロトコール作成はメディカルライター（プロトコールコーディネーター）を核とする異なる職種チームワークであるとの認識が定着しつつある。プロトコールに含まれる「内容」は、臨床医、統計家、データマネジャーが分担して執筆すべきものであるが、異なる職種の複数の人間が分担執筆するために、プロトコール全体にわたっての整合性を確保する役割が必要であり、それを担うのがプロトコールコーディネーターである。そのためプロトコールコーディネーターは、臨床、統計、データマネジメント全てに関して、プロトコールに書かれている内容を理解できる知識が必要であり、異なる専門分野間の橋渡し役としてのメディカルライターがひとつの専門職として認知されてきたのである。SWOGでは、プロトコールのドキュメント執筆の中心はこうしたプロトコールコーディネーターであり、筆者らが所属するJCOGにおいても、それに習って2002年よりプロトコールコーディネーター制（現在はデータセンター臨床部門の医師が担当、非医師のプロトコールコーディネーターを養成中）が導入された。

プロトコールに対して第一義的な責任を持つのが、その試験の責任者である臨床医であることは今後も変わらないが、今後は日本でもプロトコールは臨床医、統計家、データマネジャー、メディカルライター等からなる、異なる職種の専門家によるチームワークの成果であるとの認識は広がっていくだろう。プロトコールは「誰が書くのか？」の問いに対する筆者らの答は「異なる職種の専門家によるチームが書く」である。

■参考文献

- 1) Pocock SJ : Clinical Trials : A Practical Approach, John Wiley & Sons, Chichester, New York, p.28-49, 1983
- 2) 福田治彦 : JCOG の役割と現状. 癌臨床研究・生物統計研究会誌 20 (1) : 11-19, 2000
- 3) Shimoyama M, Fukuda H, Saijo N et al : Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Jpn J Clin Oncol 28 (3) : 158-162, 1998
- 4) Reed E, Jones-Wells A : 臨床研究プロトコルの作成—技術的方法論. NIH 臨床研究の基本と実際, Gallin JI (編), 井村裕夫 (監修), 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺 亨 (監訳), 丸善, 東京, p.422-431, 2004
- 5) Green S, Benedetti J, Growley J : Data Management and Quality Control, Clinical Trials in Oncology, Chapman & Hall/CRC, Washington DC, 2nd Ed, 123-163, 2003
- 6) 本多勝一 : 六, 裁判の判決文を分析する. 実戦・日本語の作文技術, 朝日新聞社, 東京, p.140-163, 1994
- 7) 東京大学医学部附属病院 治験審査委員会・臨床試験部 : 「自主臨床試験の実施計画書作成の手引き」 ver1.4.2 (東京大学医学部附属病院臨床試験部ホームページ/医師のためのページに掲載)

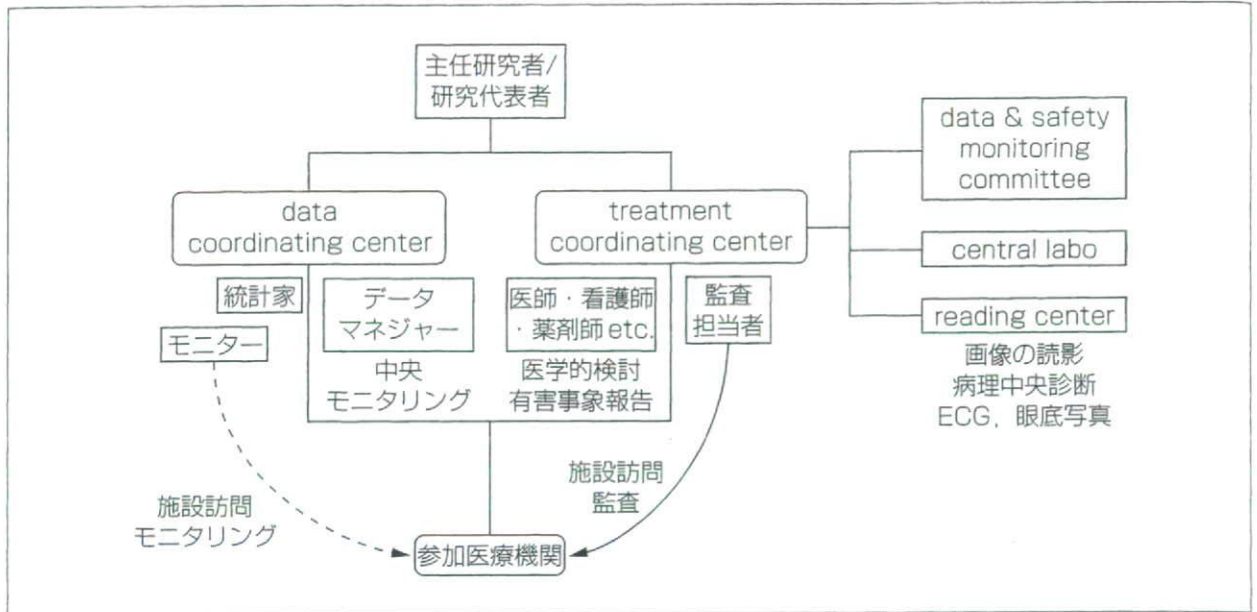


図1 多施設共同試験の中央機構（一般論）

構は「treatment coordinating center」と総称され、研究全体の責任者である主任研究者自身が率いるか、もしくは医学的な品質管理・品質保証を担うことから医療職の研究者に率いられることが多い(図1)。臨床検査の中央測定や、心電図や診断画像の中央判定の事務局を別に設ける場合は「reading center」と呼ぶこともある。

② 支援機能

一方、データ管理と統計解析を中心とする支援や品質管理活動を担う機構は「data coordinating center」と総称され、生物統計家、データマネジャー、IT技術者等からなる。プロトコル作成支援、患者登録、データ管理、モニタリング、統計解析、結果の公表支援等を担う。施設訪問モニタリングを行う場合は「モニター」が置かれる。

ただし、「treatment coordinating center」や「data coordinating center」といった機能分担は概念的なものであり、実際にはひとつの中央機構が担うことや、もっと細分化されることもあり、あまり厳密なものではない。

④ 第三者的監視機能

主な第三者的監視機能としては、以下の機能があげられるが、研究機構から独立した第三者による審査が一般的である②の有効性の中間解析審査以外は、研究機構内部の部門(treatment coordinating center)が担うこともあるため必ずしも「委員会」の形とは限らない。

- ①プロトコルの検討・審査
- ②(有効性)の中間解析の審査
- ③モニタリング(主に安全性や試験の進捗)
- ④有害事象報告の検討・審査
- ⑤監査

1) プロトコルの検討・審査：プロトコル審査委員会(protocol review committee: PRC)：試験開始前に研究実施計画書(プロトコル)を検討し、研究組織としてプロトコルを承認する機能を持つ委員会をPRCと呼ぶ。ただし、プロトコルの作成責任は試験実施主体の責任であ

るため、PRCは内部機構であってよく、プロトコルの質の向上を狙って研究機構外のreviewerを置くことは有効であるが、IRBのような「第三者性」は必須ではない。要は「質の高いプロトコル」ができることが重要なので形にとらわれる必要はないが、プロトコル作成にあたっては誰か特定個人がドキュメントに責任を持つ体制が望ましく、委員会の共同責任体制だと不整合だらけのプロトコルになってしまう危険がある。

2) 有効性の中間解析審査：データ安全性モニタリング委員会 (data and safety monitoring committee / board)：第Ⅲ相試験において、あらかじめプロトコルに定められた時期に有効性の群間比較を行う中間解析 (interim analysis) を審査する委員会である。中間解析の結果は、研究者 (担当医) が途中結果を知ることから生じるバイアスや登録への影響を避けるために、第三者が秘密裏に審査する必要がある、原則当事者を含まない「第三者的委員会」として組織される。この委員会の目的は主に「有効性」の検討にあるのだが、慣習的に「データ安全性モニタリング委員会」や、「独立モニタリング委員会 (independent monitoring committee : IMC)」、 「独立データモニタリング委員会 (independent data monitoring committee)」等と呼ばれる。

3) 安全性や進捗のモニタリング：モニタリング委員会 (monitoring committee)：「モニタリング」とは一言でいうと、試験の実施中にその科学性と倫理性を確認する行為を指し、狭義には「医療機関に対する品質管理活動」と定義される。施設を訪れて行う「施設訪問モニタリング (site visit monitoring, on-site monitoring)」と data coordinating center に集められる CRF (case report form) に基づいて行う「中央モニタリング (central monitoring, in-house monitoring)」に大別される。両者とも具体的には、患者さんの安全が確保されているか、データが正確か、プロトコルが守られているか、が主たるチェックポイントであり、見つかった問題点を検討して試験の科学性と倫理性を高める「フィードバック」を行う。データをカルテと照合すること (source document verification : SDV) はモニタリングの一部である。モニタリングにより見つかる問題点は施設に起因する問題とプロトコルに起因する問題とに大別できるため、前者では施設に対する注意や警告がなされ、後者ではプロトコルの改訂や注意事項を周知するメモランダム の配布などのフィードバックがなされる。問題点が改善され得ない場合には試験の一時的もしくは永続的な中止につながることもある。「モニター」や data coordinating center がモニタリング結果をまとめた「モニタリングレポート」を検討する組織として「モニタリング委員会」を置くこともあるが、臨床現場やプロトコルへのフィードバックが目的なのでむしろ当事者である臨床研究者集団内の組織/委員会である。

4) 有害事象報告の検討・審査：治療関連死を含む重篤な有害事象や予期されない有害事象の情報は、同様の有害事象の発生を予防 (患者リスクを最小化) するために、速やかに研究者集団内で共有される必要がある、場合によっては研究実施組織以外の臨床医にも伝える必要がある。しかし、前項のモニタリングはあらかじめ決められたスケジュールに従って行われるため速やかな情報共有の目的にはそぐわず、こうした有害事象の情報共有にはモニタリングとは別の仕組みが必要となる。つまり、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合、施設の研究者は通常の CRF とは別の書式を用いて、規定されたタイムラインで速やかに中央機構に報告を行うという仕組み (有害事象報告システム) が必要である。有害事象報告の検討・審査を行うのも臨床研究者集団内の組織/委員会でのよい。

5) 監査委員会 (監査部門)：監査 (audit) とは、医療機関やモニタリング担当者から独立した担当者が、試験の適正性やデータの正確性等を確認し、試験の科学性・倫理性を評価する行為であ

り、臨床試験の品質保証 (quality assurance) と位置付けられる。「監査」を行う組織が必ずしも「委員会」という形態を取る必要はない。GCPでも、監査部門は開発部門とは独立している必要があると規定されているが、「社内」であってよいので全く外部の第三者である必要はない。

c. 多施設共同臨床試験に必要な中央機構 (がんの cooperative group)

がん領域、特にがん治療の臨床試験では、他の疾患領域の臨床試験に比して、①有害事象が必発かつ重篤である (参加患者のリスクが高い)、②治療レジメンが複雑 (多剤併用化学療法や集学的治療)、③生命予後が悪いため死亡をエンドポイントとする中規模第Ⅲ相試験が主体、等の特殊性があるため支援・管理には高度のノウハウが必要とされていることと、1950年代後半から米国NCI (National Cancer Institute) がこの形態を積極的に支援してきたことが背景となって、恒常的な中央機構を有する研究者主導の多施設共同研究グループ (cooperative group) が、がん臨床試験の主力であり続けている。実際、米国では全てのがん臨床試験に参加する患者のうち約6割が、NCIがスポンサーである cooperative group の第Ⅲ相試験に参加しており非常にメジャーな存在である (表1、図2)。

表1 NCI スポンサーの共同研究グループ (NCI-sponsored cooperative groups)

成人腫瘍, 集学的治療 (Adult, multi-modality)
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)
Gynecologic Oncology Group (GOG)
National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)
専門技術特異的 (Specific types)
Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)
American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)
Children's Oncology Group (COG)

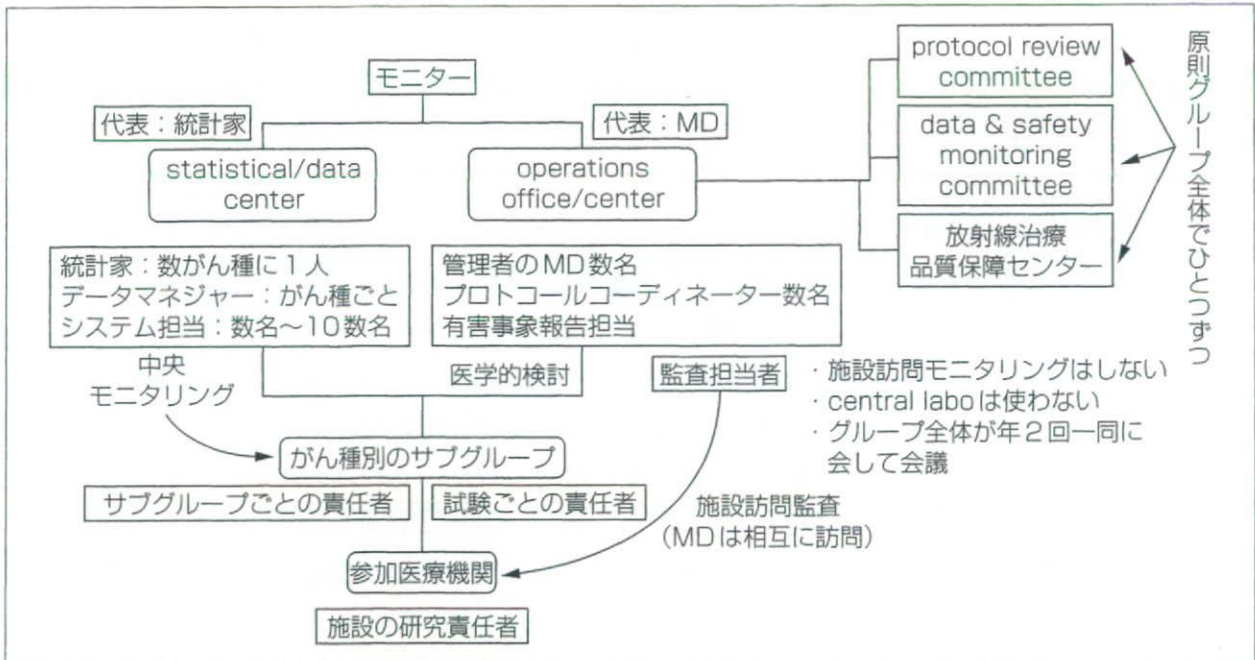


図2 がんの cooperative group の中央機構

現在9つある米国の cooperative group は「臨床試験共同研究グループプログラムガイドライン (Clinical Trials Cooperative Group Program Guidelines)」に従って組織構築がされているため組織構造はほぼ共通である。すなわち、treatment coordinating center である「operations office」又は「operations center」と、data coordinating center である「statistical center」又は「biostatistical center」という2つの中央機構を有し、数百の医療機関が参加する体制である。①②③の3つの基本要素の順に b. で述べた一般論と異なる点のみ概説する。

① 研究実施主体：運営事務局とサブグループのリーダー

cooperative group の最大の特徴のひとつが恒常的な coordinating center を有することであり、研究実施主体として複数の試験を同時並行で実施・管理する treatment coordinating center として「本部 (headquarter)」, 「運営事務局 (operations office/operations center)」, 「中央事務局 (Central Office)」等と呼ばれる組織を有する。米国では coordinating center の機能は、日本の「研究実施要項」に相当する「臨床試験共同研究グループプログラムガイドライン (Clinical Trials Cooperative Group Program Guidelines)」で既に定式化されている。本部/運営事務局の主な機能を表2に示した。

表2 米国共同研究グループ (cooperative groups) の本部/運営事務局の主な役割

本部/運営事務局 (headquarters / operations office)

グループ代表者 (group chairperson) のグループ統括責任を実現する。各種規程の立案と実行、日常的なグループの活動の管理業務を行う。具体的な役割と責任は以下のとおり。

1. グループ全体の研究戦略を立案し実行する。
2. 参加メンバー (施設/研究者) の名簿とグループ規約 (constitution and by-laws) を管理し、NCIに報告する。
3. ポリシーや各種手順をメンバーへ配布し、NCIへ提出する。
4. グループ内の研究者間、グループとグループ外の個人や組織との交流や情報交換を促進する。
5. グループ全体のリソース管理を行う。
6. 各委員会やサブグループの実務的・経済的支援を行い、それらのリーダーを選出する。
7. グループ会議を準備し実施する。
8. 参加メンバーのパフォーマンス (科学的貢献^{*}、患者登録と追跡、データの正確性とデータ提出期限の遵守、プロトコル逸脱、監査結果、規制要件遵守等) を定期的に評価する。
* : 各種委員会委員としての貢献、研究代表者や論文執筆者としての貢献等
9. NCIガイドラインに従った、第Ⅲ相試験の中間解析審査のためのデータ安全性モニタリング委員会 (data and safety monitoring committee) を組織し、その会議の庶務を行う。
10. プロトコル作成の実務的支援を行い、プロトコル標準フォーマットを作成する。
11. プロトコルコンセプトとフルプロトコル、プロトコル改訂のグループ内検討とそれらのNCI審査への提出に責任を持つ。
12. グループの活動に関する記録の作成と保管を行う。
13. 治験薬を用いる場合の薬剤管理、有害事象報告、研究倫理規程等の規制要件の遵守を統括する。
14. グループメンバーに対する、研究倫理や利害関係問題 (conflict of interest) 等の臨床試験方法論の教育指導を行う。
15. 研究に伴うリスクからの患者の保護やプロトコル遵守をモニタリングする手順を策定する。
16. グループ会議や各委員会会議へ患者や患者代弁者の参加を奨励しそのための経済的支援を行う。
17. 女性や少数民族の患者の臨床試験への参加を促進する。
18. 施設訪問監査を実施する (統計/データ管理事務局が行ってもよい)。
19. グループの公表ポリシーに従い、適切な時期に適切な雑誌で研究結果の論文公表を行う。
20. メンバーの研究費更新申請手続きを支援する。
21. 全ての参加メンバー施設が研究リスク保護局 (office for human research protection from research risks : OHRP) の共同研究プロジェクト保証 (cooperative project assurance : CPA) 又は多目的プロジェクト保証 (multiple project assurance : MPA) の承認を受けていることを確認する。
22. 全ての参加施設がプロトコルのIRB承認とその年次更新を受けていることを確認する。
23. 研究費を管理する。

(Clinical Trials Cooperative Group Program Guideline より要約。一部割愛)

また、複数のがん種を対象に治療開発を行っている cooperative group はがん種単位のサブグループを有しており、サブグループを統括するリーダーが必要である。呼称としては「group chair」（米国では cooperative group 全体の代表者を指す）、「committee chair」、「グループ代表者」である。

② 支援機構：データセンター/統計センター

恒常的な data coordinating center は「データセンター (data center)」又は「統計センター (statistical center/biostatistical center)」と呼ばれる。主な機能を表 3 に示した。

③ 第三者的監視機構：各種委員会

多くの試験を同時並行で実施する cooperative group では、「第三者的監視機構」は試験毎ではなく、cooperative group 全体でひとつずつの機能別の委員会として組織されるのが一般的である。

1) プロトコール審査委員会 (protocol review committee: PRC) : cooperative group により PRC の組織形態はさまざまであるが、データセンターと運営事務局のメンバーが主体となることが多い。EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) では外部委員も擁している。

2) データ安全性モニタリング委員会 (data and safety monitoring committee / board) : cooperative group 全体でひとつ、外部の委員を中心に構成されることが一般的である。米国では、通常、年 2 回の cooperative group の例会の際に合わせて中間解析審査の会議が開かれ、NCI の担当官もオブザーバー参加して監視することになっている。

3) モニタリング委員会 (monitoring committee) : cooperative group によりさまざまであり、cooperative group 全体でひとつの委員会 (データ安全性モニタリング委員会が兼ねる) が全試験の「モニタリングレポート」を検討するグループもあれば、臓器専門別のサブグループごとに委員会構成を取るグループもある。なお、欧米とも cooperative group では通常「施設訪問モニタリング」は行わない。

表 3 米国共同研究グループ (cooperative groups) の統計/データ管理事務局の主な役割

統計/データ管理事務局 (statistical/data management office)
グループの研究の計画、実施、解析、報告の全ての段階における支援を行う。
1. 掲げられた研究目的の実現可能性と研究デザインの適切さを保証する。
2. 研究目的、適格規準、プライマリー・エンドポイント、安全性・有効性の評価規準、プロトコール治療中止規準が、明確であり一貫性があることを保証する。
3. 特殊な研究目的の場合には必要に応じて標準的でない研究デザインを考案する。
4. 研究データの間中評価 (中間解析、毒性のモニタリング委員会への報告等) を計画して実施する。 中間報告はグループのポリシーに従って行い、登録中の試験では、登録状況、適格性、評価可能性、毒性の報告を少なくとも年 2 回行う。
5. 適切な登録やランダム化の手順を用い、登録の記録を保管する。
6. データ収集用紙をデザインする。
7. 全てのデータ収集とデータ管理を行う。
8. 試験の品質管理と (中央) モニタリングの手順を確立し実施する。(行う場合には) 施設訪問モニタリングのコーディネートをを行う。
9. グループの研究実施に関するあらゆる意思決定に加わる。
10. 標準となっている方法論 (state-of-the art methodology) に従って統計解析を行い、バイアスのない解析結果を出す。
11. グループの論文公表や学会発表に共著者として貢献する。

(Clinical Trials Cooperative Group Program Guideline より要約。一部割愛)

4) 有害事象報告の検討・審査：「スポンサー」がどこか？に応じて cooperative group によりさまざまである。米国の cooperative group では NCI がスポンサーであるため詳細検討は NCI でなされることから概して有害事象報告システムは「報告」を主とする軽微なシステムであるが、自らが「スポンサー」である cooperative group では詳細検討を行う組織形態を取ることもある。

5) 施設訪問監査：先述のように cooperative group での「モニタリング」が中央モニタリングであることから、品質管理は施設から送られる CRF に依存している。それを cooperative group では「施設訪問監査」により補っている。つまり、企業の治験では当該試験のみに対する監査が行われるが、cooperative group では、実施中の試験も含めて複数の試験の監査を行うため問題点がフィードバックされ、施設での試験関連業務の質的向上に結び付くことから、個々の試験の質を確認する「品質保証」だけでなく「品質管理」の役割も併せ持っている。

■参考文献

- 1) Pocock SJ：クリニカルトライアル，コントローラー委員会（監訳），篠原出版，東京，1989.
- 2) 福田治彦：臨床試験に必要な組織と人．臨床腫瘍学，日本臨床腫瘍学会（編），癌と化学療法社，東京，第3版，p.370-388，2003
- 3) 福田治彦，新美三由紀，石塚直樹（訳）：米国 SWOG に学ぶがん臨床試験の実践，医学書院，東京，2004
- 4) Clinical Trials Cooperative Group Program Guidelines (<http://ctep.cancer.gov/resources/trialguide.html>)

1 第I相試験, 第II相試験

1. 臨床試験の意義

がんの治療成績を向上させるためには、より有効な新薬および新治療法の開発が必須である。新しい医薬品や治療法の有効性や安全性を評価し、確立した治療法とするためには、いくつかの関門を通らなければならない。医学的な知見や基礎研究・前臨床試験の結果に基づき、人を対象として新たな治療法の性能を評価する方法論が臨床試験である。この臨床試験は、大きく分けて第I相から第III相までの3つの段階からなる。第I相、第II相を経て第III相試験の試験治療群の候補として新薬・新治療法が取り上げられるまでに、毒性の評価、有望な新薬・新治療法の選択、至適用法・用量の設定、有用性の手がかりを確認することが重要となる。

2. 第I相

第I相では、毒性の種類と程度、用量規制毒性(dose limiting toxicity: DLT)の発現状況の把握と最大耐量(maximum tolerated dose: MTD)の推定、次相での推奨用量(recommended dose: RD)の決定、薬物動態の検討、投与スケジュールの選択、治療効果の観察などを目的として試験が実施される。単回投与、連続投与、投与経路を変えるなどして、一つの新規化合物に対して複数の第I相試験が実施されることもある。DLTとしては通

常は急性・亜急性毒性を取り上げ、NCI-CTCAE(NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events)のGrade 4の血液毒性(好中球減少には持続期間を含めた検討をすることがある)、Grade 3以上の非血液毒性(脱毛などは除外)とすることが多い。ただし、これらはいくつまで一つの目安であり、状況に応じて変わりうる。また、ある毒性がDLTであるか否かは、効果や支持療法などで変わりうる相対的なものであり、試験ごとに適切に定義するべきものである。MTDは、最小不耐量ないし最大耐量として定義される場合と、DLTを一定割合に認める投与量レベルあるいはその一つ下のレベルとして定義される場合とがある。RDは、通常MTDあるいはその少し下の用量が選択されるが、2コース目以降の毒性の影響も考慮し、総合的な評価に基づき決定される。その背景には、毒性と有効性に相関があるため毒性が有効性のサロゲートエンドポイントになりうるという考えがある。

がんの第I相試験の対象となるのは、通常、有効な治療法のないがん患者であり、原則として入院患者、主要臓器機能が保持されている、観察期間中は生存可能と考えられる、他のがん治療を行わない、前治療の影響がない、自由意思による同意が得られているなどといった条件を満たしている必要がある。ただし、被験者が満たすべき条件は、ケースバイケースであり、たとえば分子標的薬などのいわゆる細胞傷害性でない薬剤は異なるアプローチが必要となるであろうし、初めて人に投与される医薬品の第I相試験と、既存情報があ

る併用療法などの第Ⅰ相試験とでは、当然条件が異なる。状態のよい患者を対象として試験を実施することで毒性・安全性や効果を正確に把握しやすくなる一方で、新薬の第Ⅰ相の場合、効果が期待されてはいても初めて人に投与されるという不確実性・リスクを伴うものであり、通常は確立した有効な他の治療を受け得る患者を対象とすることは倫理的でない。

第Ⅰ相試験での投与開始用量の設定は、安全性の担保ができない用量は問題である一方、効果が発現する用量からあまりにもかけ離れて低い用量を患者に投与することもまた問題であるというトレードオフの関係に注意が必要である。開始用量設定については、マウスのLD₁₀ (lethal dose 10%) の1/10, あるいはイヌのTDL (toxic dose low) の1/3, 海外で先行して開発されている場合は海外で確認されたMTDの50%程度、などが一般的である。投与スケジュールは、作用機序や基礎研究・前臨床試験の結果を踏まえて決定される。増量法としては、Fibonacci変法が広く用いられてきた。最近では古典的な方法だけでなく、Bayes流の統計学の考え方を取り入れたCRM (continual reassessment method), 薬物動態との関係を考慮した増量法であるPGDE (PK guided dose escalation), gradeの低い毒性の情報を用いたり個体内増量を認めるaccelerated titration designなども提案されている。

患者が対象となる抗悪性腫瘍薬の第Ⅰ相では増量に関しても同様のトレードオフがあり、安全性の観点から慎重な増量が求められる一方で、過小な用量が投与される被験者の数を可能な限り減らし、いかに少数例で推奨用量に到達し、推奨用量付近の用量が投与される被験者を増やすかという観点が必要となる。推奨用量付近で多くの被験者に投与がなされることは、第Ⅱ相以降で用いられる推奨用量付近での毒性をより正確に把握できることにもつながる。特に細胞傷害性の新規化合物は第Ⅰ相試験の結果として決まる推奨用量が承認用量になることが多い。したがって、この推奨用量の選択における信頼性が当該化合物の治療開発全体に影響してしまう。推奨用量を誤って高く設定してしまうと、第Ⅱ相試験での被験者に過度の

リスクを与えるとともに、不必要な用量変更が多発する可能性が生じる。逆に推奨用量を誤って低く設定してしまうと、第Ⅱ相試験で本来あるはずの有効性が示されずに本当は有望な化合物を誤って捨ててしまうことになりかねず、第Ⅲ相試験に進めたとしても本当は勝るはずの標準治療に及ばない可能性がある。

従来広く使われてきたFibonacci変法とは、初回用量を1とした場合に二段階目以降の用量を、2, 3.3, 5, 7, 9, 12, 16とする方法である。通常1用量レベルごとに3例の投与を行い、慎重にその反応を観察したうえで、安全性に問題がなければ次の用量レベルへ増量し、DLTが発現した場合には同一用量に3例を追加してより詳細に検討する。

このようにして実施される古典的な第Ⅰ相試験は、増量方法や被験者数が統計学的な根拠をもって設定されるものではない。たとえばDLT出現割合の90%信頼区間は3例中2例に発現した場合14~98%, 6例中2例の場合であっても6~73%とかなり広く大雑把な結果といわざるをえない。しかし、経験的にはそれなりに機能してきたと考えられている。最終的なRDの決定は、被験者の患者背景、用量反応関係(dose-response)に関する推察を含めて、総合的に判断されることが一般的である。

なお、第Ⅰ相試験は通常は単施設で、仮に複数施設であってもごく少数の施設に限って実施され、かつ同時に複数の被験者に投与するのではなく、一被験者ごとに慎重な観察を経たうえで進められることが望ましい。人に対して初めて医薬品が投与されるという不確実性・リスクの高い試験であり、厳密な被験者管理が可能である施設で実施すべきものであること、また、試験の過程で基礎研究・前臨床試験の結果からは想定しえないような安全性上の問題が発生する可能性があるためである。

第Ⅰ相に関する課題としては、近年臨床導入された抗悪性腫瘍薬の多くは海外における開発が先行し、日本ではその後追いをする構図となっていることがあげられる。これによって生じる開発段階の国内外の差が、国際共同試験として実施される大規模な第Ⅲ相試験への日本からの参加が困難

となること、当該医薬品の承認が海外から遅れることなどの一因とも考えられている。

3. 第Ⅱ相

第Ⅱ相は主として効果を探索的に評価する段階である。目的は、推奨用量 (RD) での有効性 (腫瘍縮小効果) のスクリーニングと有効性の程度の推定、安全性の評価、薬物動態解析、第Ⅲ相試験の候補としての妥当性の評価などである。臨床的有用性のサロゲートエンドポイントとして奏効率 (奏効割合) を採用することが多いが、医薬品の特性やがん種に応じて完全奏効 (CR) 割合などが選択される場合もある。また、本邦に限らず欧米においても、第Ⅱ相試験までの結果に基づき規制当局から医薬品の承認が得られるケースもあることから、それを目的として実施される試験と、第Ⅲ相試験の候補を選択するための試験とがあり、両者で試験デザインが異なる場合もある。第Ⅲ相試験の候補を選択するための試験として、対照群をおいたランダム化第Ⅱ相試験が実施されることもある。なお、通常このランダム化試験はあくまでも第Ⅲ相試験の候補選択を目的としたデザインであり、その結果からは比較された治療法間の優劣を決定できないことに留意する必要がある。

第Ⅱ相では、がん種を限定し測定可能病変を有する被験者を対象とするが、被験者選択規準はがん種によって異なる。未治療例を対象とする場合は標準治療がないか、あっても効果が限られる患者、あるいは標準治療の薬剤を含む併用療法の試験の場合である。既治療例を対象とする場合には標準治療無効か治療後に増悪した患者が対象となる。

効果判定の方法としては、RECIST 規準 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) に準拠した方法を試験実施計画書で詳細に規定し、独立した効果判定委員会で判定の確認を行うことが一般的である。安全性評価の規準としては通常 NCI-CTCAE が用いられる。ただし、新薬の治験の場合には、各種規制要件への対応のためにこの限りではないこともありうる。いずれにせよ、減

量規準や支持療法などを十分に規定したうえで試験を実施することが重要であり、これらの規定が曖昧である場合には有効性ならびに安全性の評価が困難となる。また、プロトコル治療中止例やプロトコル逸脱例などの取り扱いを明らかにすることも重要であり、基本は ITT (intention to treat) の原則にしたがう。プロトコル治療が完遂できた被験者のみを対象とした集計は、プロトコル治療を完遂できることおよびそのような患者がどの程度存在するかということが治療の結果であること、予後のよい患者だけを選択していることから一般には適当な集計方法ではない。

薬物動態の検討事項としては、推奨用量での PK パラメータ値およびそのばらつきの検討、個体差の規定因子の探索、PK/PD 解析とその規定因子の探索、個別化を含む最適な投与設計のための検討などがあげられる。

参加施設は、第Ⅰ相試験よりも幅広い複数施設において実施されることになるが、第Ⅲ相試験を実施する場合に比して安全性情報の蓄積は依然乏しいため、専門性の高い施設による共同研究が基本である。

被験者数の設定方法は、検定に基づく設定方法 (閾値奏効割合、期待奏効割合を設定して検定を行う方法)、推定に基づく設定方法 (得られる奏効割合の信頼区間が一定の幅に収まる、すなわち得られる結果の精度に基づく方法)、ランダム化を伴う試験での設定方法など、試験の目的とデザインによって変わる。また、早期に無効であることを判断し中止する二段階デザインなどのバリエーションもある。被験者数の設定やデザインの選択に限らず、試験の科学的妥当性を担保し倫理的な試験を実施するためには、目的、合理的根拠、開発方針など、試験デザインの背景となる事項も含めて生物統計学の専門家と議論を行い、適切な設定を行うことが重要となる。

第Ⅱ相段階で必要とされることは、第Ⅲ相試験へ進めるべき治療法とそうでない治療法とを区別することである。そのために、第一種の過誤 (α エラー)、第二種の過誤 (β エラー) の設定も含め統計学的に適切な被験者数の設定を行い、適切に試験結果の解釈を行う必要がある。

なお、第Ⅱ相試験で良好な結果が得られることは、第Ⅲ相試験で既存の標準治療と比較するための有望な候補が得られたことを意味するに過ぎないことに注意が必要である。がん種によっては必ずしも奏効割合と生存期間との間の相関が明確ではないにも関わらず奏効割合による評価が第Ⅱ相段階で行われることがあるのは、第Ⅱ相試験が効果の証明そのものではなく、第Ⅲ相試験の候補を選択するという観点で行われているためでもある。

4. 併用第Ⅰ/Ⅱ相

併用化学療法は現在の化学療法の主流であり、抗腫瘍スペクトラムの拡大、薬物相互作用による相加・相乗効果、毒性の非重複に基づく用量強度(dose intensity)の増強などを期待し、許容される毒性の範囲内で最大の抗腫瘍効果を得るために、様々な併用療法が検討される。そのような治療開発のためには、併用療法の毒性評価および新たな標準治療の候補として期待できるか否かの評価が必要となる。第Ⅰ相試験ががん種を特定せずに実施されることが多い一方で、併用第Ⅰ相試験あるいは併用第Ⅰ/Ⅱ相試験は通常単剤での効果が分かっており、毒性のみならず一定の効果も期待される状況でがん種を特定して併用療法を評価するために実施されることが多く、毒性に加えて効果の評価も行われる。ただし、併用を正当化する理論的根拠は個別性が高く、併用第Ⅰ/Ⅱ相試験としての方法論上のコンセンサスはない。なお、併用第Ⅰ/Ⅱ相試験の次に実施されるべき試験が、より規模を大きくした第Ⅱ相試験であるのか、標準治療との比較を目的とした第Ⅲ相試験であるのかはがん種や併用レジメによって異なりうる。しかし、次に実施されるべき試験によって、併用第Ⅰ/Ⅱ相試験の段階で評価すべき事項も異なりうることから、標準治療確立の流れの中の位置付けを踏まえて試験デザインが行われることが重要となる。

対象となる被験者の条件は単剤の第Ⅰ相試験と同様であるが、併用第Ⅰ/Ⅱ相試験では効果の評価も行われることから、原則として測定可能病変がある被験者を対象とすることが多い。CRMは許

容できる毒性のターゲット付近で投与される被験者数が増えることから、有効性も十分に評価できることが期待されるため併用第Ⅰ/Ⅱ相試験への適用は、試験デザインとしてのメリットがある。

投与量・投与スケジュールの選択に当たっては、単剤での至適投与量・スケジュールを参考にすることが、多くの場合毒性はオーバーラップし、単剤での承認用量をそのまま用いた併用は困難である。そのため、通常はより有効な薬剤を優先した増量法が検討される。増量法としては、2剤を一定の比を保つよう交互に増量する方法、key drugあるいは最低必要量を設定できる薬剤の用量を固定ないし1~2レベルとし、もう一方の薬剤を低用量から増量していく方法などがある。開始量をどのように定めるかもケースバイケースであるが、前者の交互増量では単剤推奨用量の50~60%、後者では固定する薬剤の用量を推奨用量の75~100%、もう一方の薬剤を30~40%にするといったケースが見受けられる。増量幅と用量レベルは、原則として相互作用、dose-responseの勾配を考慮して決められるべきである。増量幅は単剤推奨用量の10~20%とされることが多い。

5. 分子標的薬剤の早期臨床試験

従来の抗悪性腫瘍剤が細胞傷害性に基づいてスクリーニングされてきたのに対し、分子標的薬剤では標的阻害効果から薬剤が見出されるなど、開発戦略が異なる。開発戦略の妥当性を担保するため、分子標的薬剤が本当に狙った標的分子を阻害し、それが効果に結び付くか否かを開発早期に確認することが重要となり、このような試験のことをPOP試験(proof of principle試験)と呼ぶ。

分子標的薬剤の早期臨床試験を計画・実施するうえで、従来、毒性がなく腫瘍縮小もないためにこれまでの方法論では評価が困難であると考えられていたが、少なくともこれまでに承認が得られた分子標的薬剤の多くに毒性と腫瘍縮小を認めることから、既存の方法論による評価が不可能とはいえない。

用量設定に関しては、毒性が発現する用量・最

大耐量 効果発現用量・最大の効果が得られる用量の関係で投与量の範囲，すなわち安全域は決定できるものの，リスク/ベネフィットバランスが優れた真の至適用量は必ずしも決められるとは限らない。したがって，分子標的薬剤の第Ⅰ相試験では，毒性を指標とした増量により投与量範囲（安全域）を決定し，推奨用量は多くの場合第Ⅱ相段階で検討される。生物学的反応をできる限りモニターし，サロゲートマーカーのスクリーニング，用量相関・個体差の解析，さらに薬物動態の検討としてPKと毒性/生物学的マーカーの相関の評価，標的阻害作用のモニターなどを極力検討すべきである。

分子標的薬剤の第Ⅱ相試験では，安全性の確認，至適用量の設定，効果の手がかりを得て第Ⅲ相試験を実施する意義があるか否かの意思決定を行うことが目的となる。用量設定のためには，効果の手がかりをどのように得るかが重要となるが，腫瘍縮小効果のみではなく，無増悪生存期間，機能画像（PETなど）による評価，第Ⅰ相で見出されたサロゲートマーカー候補の推移の評価などが役立つこともある。試験デザインは，抗がん剤以外の一般の医薬品で行われるような用量比較試験や，併用療法として既存の標準治療に対して分子標的薬剤かプラセボを add-on するデザインが選択されることもある。

対象の選択としては，原則としては標的分子が増殖・転移に強く関わる腫瘍を持つ患者となり，そのような対象に絞った試験（enrichした試験）を実施することが理論的であるが，enrichせずに臨床的試験を実施する場合もある。これは，治療の個別化をどのように進めるかという開発戦略と切り離すことができない問題である。感受性のある患者の同定，選択方法，POP試験の結果，経時的な標的分子モニター方法の有無，真の標的分子・

適切なサロゲートマーカーの検索の程度，感受性規定因子の解析結果などを踏まえた開発戦略が個々の試験デザインに影響を与えうることに留意が必要となる。

■文献

- 1) Simon R: Design and analysis of clinical trials. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 7th Ed, Vol 1, DeVita VT Jr et al (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005
- 2) 福田治彦ほか(訳): 米国 SWOG に学ぶがん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協調をめざして, 医学書院, 東京, 2004
- 3) National Cancer Institute - Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) (<http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc.html>)
- 4) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al: New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J Natl Cancer Inst 92: 205-216, 2000
- 5) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について, 薬食審査発第 1101001 号 (平成 17 年 11 月 1 日)
- 6) 厚生省厚生科学研究費による「抗悪性腫瘍薬の第Ⅰ相試験に関するガイドライン適正化研究」班, 抗悪性腫瘍薬の第Ⅰ相試験のガイドライン. 薬理と治療 26 (4): 441-454, 1998
- 7) 新規抗悪性腫瘍薬を含む多剤併用療法の第Ⅰ/Ⅱ相試験の適正化に関する研究班, 抗悪性腫瘍薬の第Ⅰ/Ⅱ相試験のガイドライン(案) (2001). 最新医学 56 (6月増刊号): 1515-1541, 2001
- 8) 日本癌治療学会臨床試験委員会, 癌の臨床試験ガイドライン検討小委員会: 抗癌剤併用探索的試験ガイドライン #1 (いわゆる抗癌剤併用第Ⅰ/Ⅱ相試験のガイドライン) 2003年10月第1版, International Journal of Clinical Oncology 9 (Suppl): 49-68, 2004

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 coprdinator ; 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』」¹⁾

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 (プロトコール) 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ル

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いけない。

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はなく、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。