

児の天然痘に関するもので、英国の内科医である William Watson が実施したものである。ご存知のように天然痘ワクチンは 1796 年にジェンナーによって紹介されたが、Watson の試験はその約 30 年前のことである。天然痘は死亡率の非常に高い疾患で、自然に罹患した患者の 6 人に 1 人が死亡していた。天然痘患者の膿疱から少量の滲出液を接種し併用処置を加えることによって、死亡率を 500 人に 1 人まで減少させることができていた。

Watson は 2 つの問題を取り上げた：1) 予防接種に最もよい膿疱浸出液はどれか（初期、中期、後期）、2) 併用処置に使用される水銀や下剤は益があるか。Watson は試験デザインとして（当時としては）多人数を対象とし対照群を置いた群間比較を行うこと、同様の年齢の小児を対象とすること、男女両性を均等に割り付けること、を決めた。さらに、対象の子どもたちは、同じ食事をとり、同様の衣類を着、同じ場所で遊び、同じ寄宿舎で睡眠をとる、こととした。評価は定量化して発現した膿疱の数とした。Watson は 3 試験を行ったが、試験 1 では初期の膿疱浸出液、試験 2 では中期の浸出液、試験 3 では後期の浸出液を用いた。Watson の結果は“膿疱浸出液での違いはない、緩下剤に水銀を加えても効果はない”というものであった。Watson の試験はそれまでのヒトを対象とした試験（実験）と比較して下記の点で優れていた。

- ① 熟慮された試験デザイン
- ② 対照群を置いた
- ③ コントロールされた環境下で実施された
- ④ 評価項目を定量化した

時はかなり経過し、1948 年にプラセボ対照ランダム化比較試験が英国医学雑誌 (British Medical Journal) に報告された。これは結核患者を対象として、ストレプトマイシンの有効性を証明したものである。エビデンスの強さを示す現在の臨床試験デザインであるランダム化比較試験 (Randomized Controlled Trial: RCT) はこの試験が規範となっている。

## II. 臨床研究の倫理性

世界的に臨床研究の倫理性が問題となったのは

第二次世界大戦以後のことであり、決して古いことではない。

### 1. 臨床研究倫理の規制の歴史

ニュルンベルグでのナチスドイツによる人体実験を裁いた医師裁判 (doctors' trial) を通して、1947 年にニュルンベルグ綱領が出された。ニュルンベルグ綱領は、自由意思、インフォームドコンセント、不利益を被ることなく研究から離脱する権利、を基本要素とした宣言で<sup>4)</sup>、ヘルシンキ宣言などの倫理綱領の基礎となったものである。ヘルシンキ宣言は、1964 年に世界医師会で採択されたヒトを対象とする研究に関する倫理基準を定めたものであるが、ニュルンベルグ綱領の基本要素に加え、研究対象者の福利の優先を謳っている<sup>5)</sup>。これら、倫理綱領が出されたにもかかわらず、現実にはインフォームドコンセントを欠いた研究、被験者のリスクの増加を伴う研究が実施され続けた。そのため、米国は 1974 年に国家研究法 (national research act) を制定し、ヒトを対象とした研究を規制する IRB (Institutional Review Board) システムを確立した。ヨーロッパでは各国がそれぞれ臨床研究の規制を持っていた。欧州連合 (EU) の発生に伴い、2001 年に EU 臨床試験指示書 (EU clinical trial directive) を発令し 2004 年完全試行したが、ヒトを対象とした“すべての臨床研究”をカバーするものとなった。日本では 1997 年に ICH-GCP が厚生労働省令第 28 号として出されたが、治験および市販後臨床試験 (製造販売後臨床試験) をカバーするにとどまった。臨床研究倫理に関する日本での社会的対応は始まったばかりである (表)。

臨床研究において、被験者の人権・安全・福利の保護を責務とする委員会が、米国では IRB, EU では IEC (Independent Ethics Committee) であるのに対し、日本では IRB と IEC が乱立している現状はこれら歴史的背景に依存する。

### 2. 医学の進歩と研究

医学の進歩は多くの臨床研究によってもたらされてきた。臨床研究の実施には、研究者と対象者 (被験者) が存在する。研究者は自らの仮説を検証 (あるいは仮説を探索) するために臨床研究を企画・実施するが、対象となる被験者なしに実施す

表 「臨床試験」の規制：“プロフェッショナルコード”と“法令”

1931年	Reichszirkular プロイセン国家通知 (治療的研究と非治療的研究)
1947年	ニュルンベルグ綱領
1964年	ヘルシンキ宣言
1974年	米国国家研究法 (National Research ACT)
1979年	ベルモントレポート (研究における被験者の保護のための倫理原則と指針)
1981年	患者の権利に関する WMA リスボン宣言 (1995年改訂)
1997年	厚生省令第28号 (省令 GCP), ヒトゲノムと人権に関する世界宣言
2001年	EU 臨床試験指令
2002年	CIOMS 国際倫理指針, ヘルシンキ宣言ワシントン注釈追加
2003年	厚生省令第106号 (改正 GCP), 臨床研究に関する倫理指針
2004年	ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (改訂)
2006年	厚生省令第72号 (GCP 一部改正)
2008年	厚生省令第24号 (GCP 一部改正), 臨床研究に関する倫理指針 (改定)

ることにはできない。洋の東西を問わず、科学的知見の重要性や利益相反の影響により、被験者を道具として扱った臨床研究が歴史的に数多く存在する。

### 1) タスキギー梅毒研究 (1932~1972年)

この研究が引き合いに出される理由は、前述した米国国家研究法の成立の引き金になったばかりでなく、研究の主体が個人でなく国家であったということである。

1932年、米国公衆衛生局 (U. S. Public Health Service : USPHS) は梅毒による合併症が、白人では神経系に、黒人では循環器系に多くみられることに注目し、黒人と白人で梅毒の自然経過に相違があるかどうかを検討することとした。当時は梅毒に対する治療法もなく研究のコンセプトは科学的に重要と考えられた。問題は方法であった。

米国でも貧困層の多い南部アラバマ州のタスキギーに住む、黒人男性の梅毒患者 399人を対象とした。対象となった黒人の多くは、読み書きができない小作人で病院にかかることもできない人達であった。研究に参加した医師は患者に “bad

blood を治療する”とだけ伝え、ビスマス・ネオアルスフェナミン・水銀の少量を無料で処方し病院に通うよう指導した。PHS は “last chance for special free treatment” と宣伝した。上記治療は改善をもたらすものではなく、研究の主目的 (第三期梅毒まで進行し死亡した後の解剖所見) には影響しないとされた。1947年にペニシリンが発見され、梅毒治療に有効であるにもかかわらず、これらの患者には使用されず研究は続けられた。1972年、メディアで取り上げられ社会的に問題となり研究は中止された。PHS は “彼らはボランティアであり、病院に通えることに幸せであった” と主張したが、40年にわたる研究の結果、28人が梅毒で、100人が梅毒による合併症で死亡した。また、40人の妻が感染し、19人の先天性梅毒児が生まれた<sup>6)</sup>。国の謝罪は1997年にクリントン大統領によってなされたが、研究中止25年後のことである。

米国は第二次世界大戦の戦勝国の1員としてニュルンベルグ裁判に参加し、“医師裁判”の結果だされたニュルンベルグ綱領の作成に関与していたはずである。また、1964年に世界医師会により作成されたヘルシンキ宣言も米国の研究者抜きではなされなかったはずである。にもかかわらず、タスキギー事件は発生・継続された。倫理綱領や倫理指針は現場での研究倫理を改善するのに役立っていなかった。

### 2) 石井四郎 731部隊

石井四郎は京都帝国大学医学部を卒業し、1936年に中国ハルビン市で731部隊を結成した。731部隊は捕虜や市民を対象として生物・化学兵器実験を繰り返した。数万人が犠牲になったといわれている。石井四郎は部下に対して下記のように言ったといわれている。「われわれがしようとする研究は、われわれが学んだ医学倫理原則に反するものだ。君らのなかに医学の見解から心配する者もいるだろう。とにかく、この研究を実施するよう頼む。まず、新しい発見をする医者としての義務から。そして、敵に対して利用できる強力な兵器を発見する軍人の義務から……」。731部隊は少なくとも下記の実験を行った。

・捕虜 (MARUTA と呼んだ) に対し麻酔なしに

手術を練習。

・細菌兵器の実験：炭疽病、ボツリヌス、ペスト(1942年に飛行機から細菌をばら撒きツォングシャンでペストを流行させた)。

・感染症の実験：被験者の近くに生物手投げ弾を爆発させ、ガス壊疽を発生させた。

毒ガス、高圧・低圧実験、動物血液の輸血、被験者に銃弾傷を加え治癒過程を観察した。

第二次世界大戦終了後、日本は米国に占領されたが司令官であったマッカーサーは石井四郎を起訴免除とした。生物・化学兵器の実験データを他国に知られたくなかったからである<sup>7)</sup>。Edwin V Hill は下記のように述べている(1947年12月12日)。「収集された結果は……この分野におけるわれわれの知識を大いに増やした。結果データは日本人の科学者が数億円の金と数年間の努力を掛けて取得したものである……人を対象とした生体実験に関する良心の呵責の故、われわれの研究所ではこういうデータを取得することができない……この情報を提供してくれた人たちはそれに続く問題から保護されることを希望する。

われわれ日本人は同胞(祖先)が行った臨床実験を吟味・反省する機会を奪われていた。

### 3. 4つの医学倫理基本原則

Gillon<sup>8)</sup>は下記の医学倫理学の原則を提案した。医学倫理学とは、患者の健康および自律性を促進する目的で哲学的知識を医師-患者関係に適用するものである。

- 1) 自律原則 (autonomy)
- 2) 善行原則 (beneficence)
- 3) 無危害原則 (non-maleficence)
- 4) 正義原則 (justice)

自律原則は、個人の尊重と個人の自己決定権を尊重するものである。善行原則は、対象者のリスクを最小限にし得られる可能性のある利益(ベネフィット)を最大のものにすることによって、対象者を保護するものである。無危害原則は、参加することによって生じうる危害を最小にすることによって対象者を保護するものであり、健康ボランティアのように研究から利益が得られない場合に適用される。正義原則は、利益と負担の分配における公平さと関連する。

上記の4つの倫理基本原則から、臨床研究(研究者-被験者関係)を行ううえで考慮すべきいくつかの条件が導き出される<sup>9,10)</sup>。なお、ベルモントレポートでは自律原則は「人格の尊重」と表現されている。

#### 1) 自律原則

- ① 自由意思による同意に基づく研究への参加。
- ② インフォームドコンセントに基づく研究への参加。
- ③ プライバシーおよび秘密が保護されること。
- ④ 不利益な条件なしに研究の参加を取り止める権利。

#### 2) 善行原則

- ① 研究のリスクが、個人または社会に対する潜在的なベネフィットによって正当化できること。
- ② 研究がリスクを最小限にし、潜在的なベネフィットを最大にするようにデザインされていること。
- ③ 利益相反が適切に扱われていること。

#### 3) 無危害原則

研究からベネフィットが期待できない対象者(健康人など)に対して、研究がリスクを最小化するようデザインされていること。

#### 4) 正義原則

- ① 弱者を便宜的な理由で研究対象者として設定していないこと。
- ② 研究参加によりベネフィットを得る可能性のある者を系統的に排除していないこと。これら条件に関して、さらに詳細を知りたい方は文献10)を参照してもらいたい。

### III. わが国の臨床研究と研究倫理の現状の問題点

臨床研究の質を確保するうえで重要な点は、科学性(データの信頼性も含む)と被験者保護である。研究者がこの2点を確保してくれることが理想であるが、歴史は否定的である。Henry Beecher<sup>11)</sup>は非倫理的な22の臨床研究論文を例示したが、これらは、Science, Circulation, New England Journal of Medicine, Cancerといった一流雑誌に掲載されたものである。

被験者保護に関しては、第三者審査システム(IRB, IEC)が取り入れられてはいるが、現状では機能不全といわざるを得ない。笹栗<sup>12)</sup>の調査では、人口500万人の福岡県だけで約180のIRBが存在した。IRBメンバーの教育研修はほとんど

で行われていないにもかかわらず、第三者の立場で審査しているという回答が返ってきたとのことである<sup>12)</sup>。光石<sup>13)</sup>は、臨床研究審査の分野では研究実施を正当化するためのインフォームドコンセント原則が正しく適用されておらず、平等権によって補正されなければならない、と述べている。

### 1. 小児を対象とした臨床研究

小児は、自ら法的な同意を与えることのできない脆弱な集団に分類される。小児の臨床研究への参加は、(両)親もしくは法的保護者が責任を負う。小児や自ら同意を行えない者は弱者であり、特別な注意と保護が必要とされる集団である。オランダでは1998年に「ヒトを含む医学研究に関する法律 (medical research involving human subjects act)」が採択されたが、小児を対象とした治療的研究は容認するが非治療的研究は完全に禁止するという提案が国会でなされ、長年にわたって議論された<sup>14)</sup>。最終的に下記の規制を条件に法案は修正された。

1) 研究は集団に関連していること、すなわちその集団でなければ目的とする情報を得ることができないこと。2) 参加に伴う危険はごくわずかであること。3) 参加に伴う負担は最小限であること。

この考えは、ICH-E11「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」に記載されている内容と同一である。試験計画書は、IRB/IECによって承認されなければならないことは言うまでもないが、「審議には小児の倫理、臨床および心理社会的な問題について精通している専門家が出席すべきである」とされている<sup>1)</sup>。わが国の各IRBがこれらの専門家を整備できるのであろうか。

### おわりに

臨床研究が専門家(研究者)集団のみによって実施される時代はおわった。臨床研究の目標達成の責任は、医療関係者、企業、規制当局だけでなく社会全体が分かち合うものである。そのための基盤整備がいま必要である。現在、ヘルシンキ宣言が改訂作業中であるが<sup>15)</sup>、臨床試験の登録と公開など社会との関連を重要視する方向に向かって

いるのは間違いない。

### 文 献

- 1) 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス：医薬審第1334号，厚生省医薬安全局審査課長通知，平成12年12月15日
- 2) Levine RJ：11 research and practice. In Emanuel EJ, Crouch RA, Arras JD, et al (eds)：Ethical and Regulatory Aspects of Clinical Research—Readings and Commentary, 103-107, The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 2003
- 3) Boylston AW：Clinical Investigation of Smallpox in 1767. *N Eng J Med* 346 (17)：1326-1328, 2002
- 4) 中川米造 (訳)：ニュールンベルグ綱領，資料集生命倫理と法編集委員会，生命倫理と法 (ダイジェスト版)，12-13，太陽出版，東京，2004
- 5) ヘルシンキ宣言 (日本医師会訳)：http://www.med.or.jp/wma/helsinki02\_j.html
- 6) Brunner B：The Tuskegee Syphilis Experiment, http://www.tuskegee.edu/Global/Story.asp?s=1207586.
- 7) http://www.tripatlas.com/Unit\_731#Disbanding%20and%20the%20end%20of%20World%20War%20II
- 8) Gillon R：Philosophical Medical Ethics, John Wiley and Sons, ISBN 0471 0122 0, 1985
- 9) Belmont Report：Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 1979
- 10) ロバートJアムダー (編・著)：栗原千絵子，斉尾武郎 (訳)：IRBハンドブック，中山書店，ISBN 4521 01651 0, C3047, 2003
- 11) Beecher HK：Ethics and clinical research. *N Eng J Med* 274：1354-1360, 1966
- 12) 笹栗俊之：福岡県内IRBの実態調査から，第26回阿蘇九重カンファレンス事務局 (編)，IRBの現状と課題/薬物動態の新展開，2-7，阿蘇九重カンファレンス，福岡，2007
- 13) 光石忠敬：臨床研究における対象者の適正選定とインフォームドコンセント原則—平等権による再構築—，湯沢雅彦，宇津木伸 (編)：人の法と医の倫理，685-717，信山社，東京，2004
- 14) Kenter MJH：内田英二，内田直樹 (訳)：オランダ王国における Medical Ethical Review システムの発展に関する報告，*臨床評価* 30：397-405, 2003
- 15) http://www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.htm

**Clinical Research and Clinical Ethics**

EJI UCHIDA

*Director and Professor, Clinical Trial Support Center, Showa University Hospital*

**Key words** : Clinical research, Research ethics, Pediatric population, IRB/IEC.  
Jpn. J. Pediatr. Surg., 40(10) : 1161~1166, 2008.

Just as “medical practice” involves the doctor-patient relationship, “research” involves the investigator-subject relationship. Although it is sometimes difficult to draw a clear line between medical practice and research, we should not confuse these two sets of relationships. The progress of medicine is based on many clinical studies. After World War II the ethics of clinical research became a global issue. With the justification of obtaining scientific knowledge and under a cloud of conflicts of interest, some cruel research projects were undertaken in which human subjects were treated as mere tools of the researcher. Although ideally an investigator should be able to achieve scientific validity of a study and at the same time protect his human subjects, history tells us that this is often not the case. In order to protect the subjects in medical trials, a third-party examination system, the IRB/IEC, has been established. Since pediatric patients are an especially vulnerable population, special efforts are needed to protect the rights of pediatric subjects. Because research is no longer carried out only by specialists, the responsibility for the goals and ethics of clinical research is shared not only by medical clinicians, hospital staff members, and regulatory authorities, but also by society as a whole.

\*            \*            \*

## ICH でのエスニックディファレンスの議論の歴史

内田 英二<sup>a,b</sup>

## History of the Discussion on Ethnic Difference at ICH

Eiji UCHIDA

<sup>a</sup>2nd Department of Pharmacology, School of Medicine, Showa University; <sup>b</sup>Clinical Trial Support Center, Showa University Hospital, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan

(Received October 10, 2008)

This paper describes the history of discussions on ethnic differences at the International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). The first part of this paper gives a short outline of the purpose, organization, history, decision making process of the ICH. The ICH process consists of five steps. Step 1: Consensus building by Expert Working Group (EWG); Step 2: Confirmation of six-party consensus; Step 3: Regulatory consultation and discussion; Step 4: Adoption of an ICH harmonized tripartite guideline and Step 5: Implementation. Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data (“Ethnic Difference”) was one of the 14 topics on Efficacy. The author being one of the members of ICH-E5 EWG took part in the discussion of Ethnic Difference. The second part of this paper, describes the history of the discussion on this topic (from its inception to the finalization of the guideline) focusing on Step 2. A retrospective survey on individual pharmacokinetic data of around 80 drugs approved or under development in the 3 regions was conducted. In drafts 2 and 3, acceptance of phase 1 study only was discussed. But the proposal was opposed by industry members from US and EU. In drafts 4 and 5, the concept of “triage” was introduced and several algorithms were proposed, but finally a consensus could not be reached because the proposal was not so pragmatic. In drafts 7 and 8, the concept of “bridging study” was discussed to solve the problem of conducting phase II and III studies. Again, a consensus could not be reached. After the discussion of the “complete clinical data package” as proposed in drafts 9–12, the bridging study was once again discussed in drafts 13–19. Finally, draft 20 was confirmed and the discussion then moved to Step 3.

**Key words**—guideline; ethnic difference; triage; bridging concept; ICH (International Conference on Harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use)

## 1. はじめに

私に与えられましたテーマは「ICH でのエスニックディファレンスの議論の歴史」です。ご存知のように、日本での治験を取り巻く環境は 1997 年に通知された「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（厚生省令第 28 号）」いわゆる“新 GCP”により、ドラスティックに変化しました。GCP は ICH-E6 のハーモナイズの結果です。私のテーマは ICH-E5 トピック（外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について）ですが、個々のガイドラインが世の中に出た背景・経緯を考えると

きは、全体の仕組みの理解も必要と思います<sup>1-8)</sup>。本日の発表では、ICH の紹介と ICH-E5 の歴史の大きく 2 つについて概略を紹介させていただきます。

## 2. ICH の目的

ICH は“International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use”の略語です。ヒトに使用される医薬品の承認に関する規制のハーモナイゼーションですので、行政サイドのものです。医薬品医療機器総合機構のホームページでは、ICH の目的を以下のように紹介しています。ICH の目的は、各地域の規制当局（日本では厚生労働省）による新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化することにより、製薬企業による各種試験の不

<sup>a</sup>昭和大学医学部第二薬理学教室、<sup>b</sup>昭和大学病院臨床試験支援センター（〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8）

e-mail: uchiejji@med.showa-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 128 年会シンポジウム S33 で発表したものを中心に記述したものである。

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です。

### 3. ICH の組織

ICH は下記の 3 極 (6 パーティ) 及びオブザーバーから構成されています。

日本：厚生労働省 (MHLW)、日本製薬工業協会 (JPMA)。

米国：食品医薬品庁 (FDA)、米国研究製薬工業協会 (PhRMA)。

EU：欧州委員会 (EC)、欧州製薬団体連合会 (EFPIA)。

オブザーバー：世界保健機関 (WHO)、カナダ保健省、欧州自由貿易連合 (EFTA)。

ICH の意思決定は運営委員会でなされます。運営委員会は各主催者からの代表者で構成され、トピック (品質・安全性・有効性・複合領域) の進行管理やガイドラインの最終決定を行います。

### 4. ICH の歴史

ICH は 1990 年 4 月、日本・米国・ヨーロッパの各医薬品規制当局と業界団体の 6 者により発足されました。ICH 運営委員会は毎年 2-3 回、ICH 国際会議は 2-3 年に 1 回、下記のように開かれました。

- 第 1 回 1991 年 11 月 ブラッセル。
- 第 2 回 1993 年 10 月 オランダ。
- 第 3 回 1995 年 11 月 横浜。
- 第 4 回 1997 年 7 月 ブラッセル。
- 第 5 回 2000 年 11 月 サンディエゴ。
- 第 6 回 2003 年 11 月 大阪。

当初は 3 回の会議で終了する予定でしたが、各トピックの進捗状況や ICH 加盟国以外へのインパクトも非常に大きかったことから継続することが合意されました。第 1-3 回の全体会議の頭文字をとると BOY ですが、BOY が成年になったと評されました。

### 5. ICH の意思決定プロセス

ICH 内部での意思決定は運営委員会でなされることは前述しましたが、ガイドラインが最終的に各地域で実施されるまでには下記のようなプロセスを経ます。

- Step 1：新しいガイドラインを作成する提案が ICH 主催者又はオブザーバーから出され、運営委員会で新しいトピックとして承認を受け、専門家作業部会を設

置、専門家作業部会でガイドライン案を作成し、合意に至るまで協議を重ねる。

- Step 2：ガイドライン案が運営委員会で承認される (サインアップ)。

- Step 3：ICH の各地域、日本・米国・EU において規制当局 (日本では厚生労働省) からガイドライン案が公表され、公に意見が求められる。寄せられた意見に基づいて専門家作業部会で協議が行われ、ガイドライン案が修正される。

- Step 4：ガイドライン案が運営委員会の規制当局代表者によって最終的に採択され、日本・米国・EU の 3 者により合意 (調和) された新しい ICH ガイドラインが完成する。

- Step 5：日本・米国・EU において、それぞれの手続きに従ってガイドラインが実施される。

### 6. ICH- 有効性トピック

有効性トピックとして大きく 14 あります。E1-E15 で、E13 はありません。“13” という数字は米国側が嫌ったためといわれています。すべて重要なトピックですが、私が個人的によく参照しているものには下記のものがあります。

- E3：治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン。
- E4：新医薬品の承認に必要な用量-反応関係の検討のための指針。
- E5 (R1)：外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針。
- E6 (R1)：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令。
- E8：臨床試験の一般指針。



内田英二

1980 年昭和大学医学部卒業。1981 年から 2 年間米国ペンシルバニア大学医学部 Post Doctoral Fellow として働く。1984 年昭和大学大学院医学研究科博士課程終了。日本臨床薬理学会海外研修員として 1989 年から 1 年半オランダ国ライデン大学医学部に Visiting Assistant Professor として留学。専門は臨床薬理、医療安全、危機管理、等。日本臨床薬理学会理事、危機管理システム研究会常任理事。

E9: 臨床試験のための統計的原則.

E10: 臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題.

E14: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs.

## 7. 当時の状況

ICH が組織された背景として当時の状況は下記のようなものでした.

- 1980年代, 日米欧は臨床試験が実施された場所よりも, 臨床試験の質 (Quality) が外国臨床データの受け入れの決定要因であるとしながらも, 新地域の住民集団と医療習慣に則したデータである場合のみ受け入れ可能と主張していた.
- 米国が EU データを受け入れなかった理由: 臨床試験方法, 記録の正確性とアクセス方法, プロトコル遵守, 患者の同意, 薬剤の収支量等が米国基準を満たしていないと判断.
- 日本では外国臨床試験データを日本人に外挿するのは不可能との判断: 第 I 相の ADME, 第 II 相の用量設定試験, 第 III 相の比較試験は日本で実施 [薬発第 660 号 (1985 年)].

## 8. ICH-E5 の歴史: はじまり

1991 年の第 1 回 ICH 国際会議で Dr. W. M. Wardell (Warner Lambert Co.) は “What information is needed to support a dose for registration?” というテーマで, 下記を指摘しました.

Differences in Registered Dose (承認用量の相違).  
Japan's Requirements are considered a special case in dose selection for at least two reasons.

1. Scientific factors: body mass, pharmacogenetic factors.
2. 'softer' non-scientific factors: Japanese patients and physicians place a high value on a drug's lack of side effects.

同じ会議で当時の厚生省審査管理課課長補佐で現厚生労働省大臣官房審議官の黒川達夫氏は下記のように述べています.

..., among the three areas, Efficacy was lagging behind in terms of harmonization. ...partly comes from the complexity of the issues such as differences in medical practice, diagnosis, and even

ethnic differences in the different regions.

... We hope that ethnic and/or environmental differences is included as one of the subjects to be discussed in ICH2. I believe clarification of effects and nature of differences will contribute much to the promotion of mutual acceptance of clinical data.

黒川氏は “有効性領域のハーモナイゼーションは他の分野と比較して遅れているが, その原因の一部には医療習慣や診断の相違, 民族的要因が関係している. 臨床データの相互受け入れの促進のために, 民族的要因や環境要因の相違を ICH で検討することを希望する” と述べられ, ICH-E5 (Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data: 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について) がトピックして採用されることになりました.

## 9. ICH-E5 (外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について) の歴史

ICH-E5 のハーモナイゼーションの過程は下記の通りです.

Step 1: 1992 年 9 月 初めての EWG (Expert Working Group) 会議 東京.

Step 2: 1997 年 3 月 成田会議.

Step 4: 1998 年 2 月

Step 5: 1998 年 8 月 医薬審第 672 号.

ICH-E5 は最終合意に至るまでに約 6 年かかりました. 特に, Step 1 から Step 2 に至るまでに 4 年半を費やし 19 のガイドライン案が作成されましたが, これは恐らく合意された各トピックの中で最長であったろうと思います. Step 4 の sign-off は, ドラフト 19 の曖昧・不明な表現, 誤解され易い表現を修正した版 (ドラフト 20) で行われました. 合意に至るまでの経緯を次から紹介いたします.

## 10. ICH-E5 の議論の経緯 (Draft 1-4)

1992 年 9 月に初めての EWG 会議が東京で開かれました. ガイドライン案を作成するために情報が必要ということで日本側としてまず下記を実施しました. Figure 1 に示します.

日本製薬工業協会 (JPMA) の協力を得て資料を頂き, 薬物動態 (PK) に関して日本人と欧米人間の比較を行い Table 1 に示す結果を得ました.

AUC 及び  $C_{max}$  の平均値で 2 倍以上の開きがあっ



た薬物はそれぞれ 5 及び 4 品目でした。個々のデータの内訳をみると Fig. 2 のようでした。

体重で標準化したデータの比較やヨーロッパでの後ろ向き研究の結果も踏まえ、解析した 65 品目の薬物に限定すれば、薬物動態の人種間の差は人種内の個体差より大きいものではないという認識が得られたように思います。

Draft 1 は EWG メンバーの分担執筆の形で作成されました。各国の新薬承認の規制における人種的要因の影響とその背景及び解決の困難さを示唆する内容となりましたが、問題の焦点（各パーティの考え方）が明瞭となりました。

初期には薬物動態試験（ADME）について実施方法を詳述し、どのような成績なら他の地域で受け

入れ可能かを定め、第 I 相の試験のみを相互に受け入れるようにしようと議論されました（Draft 2, 3）。しかし、これらの案は欧米の企業側 EWG メンバーから拒否され、より広い範囲の外国臨床データの受け入れを可能にするガイドラインを考えるべきであるとする意見に集約されていきました。ここま

Table 1. Summary of Differences of AUC and C<sub>max</sub> of 65 Drugs

Category	R	S	AUC		C <sub>max</sub>	
			<2	2<	<2	2<
Antihypertensive	18	13	10	3	11	2
Vasodilator	1	1	1		1	
Antiarrhythmic	6	2	2		2	
Diuretic	1	0				
Other cardiovascular drug	3	1	1		1	
Hypolipidemic	3	1	1		1	
Antibiotics	13	5	5		5	
Antibacterial	3	1	1		1	
Antiviral	1	1	1		1	
Psychotropic	5	2	1	1	1	1
Antiinflammatory	4	2	2		2	
Others	2	2	2		2	
Total	65	35	30	5	31	4

R: Number of drugs received out of 78 medicines listed, S: Same dosage used among tripartite parties, <2: Difference in mean value is within two-fold range between Japanese and other races. 2<: Difference in mean value is more than two-fold between Japanese and other races.

Retrospective survey on individual pharmacokinetic data of certain drugs which are approved or under-developed between 1985 and present in 3 regions (about 80 drugs listed on attached paper). We asked each Japanese Pharmaceutical Company to present the data through JPMA as follows:

- 1) Target period: 1985 - Present
- 2) Administration route: oral or parenteral
- 3) Subjects: Healthy male or female volunteer (18-65 yrs old)
- 4) Pharmacokinetic parameters of individual subjects:
  - Single dose : AUC, C<sub>max</sub>, t<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, urinary excretion
  - Repeated dose : Same parameters above on day1 and on the day when steady state was achieved.
  - others: Dose administered, Route of administration, Race, Gender, Age, Body weight, Dose formulation, Fasting or after meal, Approved daily dosage, MRT, Protein binding.

Fig. 1. Survey of Pharmacokinetic Data Provided through Japanese Pharmaceutical Manufacturer's Association (JPMA)

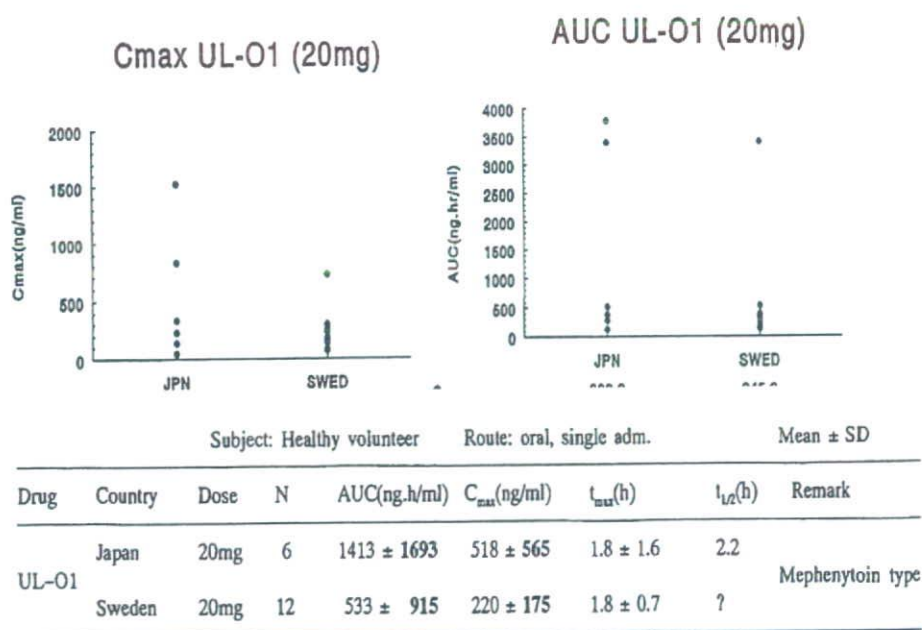


Fig. 2. Distribution of C<sub>max</sub> and AUC of UL-01 (20 mg) in Japanese and Swedish

での合意は、「ADME には人種差の影響はあまりみられないが、そのことが直ちに外国で承認された薬物をそのまま承認することにはならない」というものでした。

そこで、人種差要因をさらに細かく遺伝的要因と環境要因とに分けて検討してはどうかという提案がなされました。文献検索や EWG での議論を経て、人種差要因を内因性と外因性に分類した表を作成しました。Table 2 に示します。この表はその後若干の修正を経て 1998 年 2 月にガイドラインが Step 4 になった際に補遺 A として組み入れられています。Table 3 に示します

この辺りで EWG メンバーの多くは、“ハーモナイゼーションのコンセンサスはどの地域でも客観性をもって得られる再現性・信頼性のあるデータに基づくべきである”という認識を共有しながらも、“外因性因子の大きい臨床試験の分野ではコンセンサスは難しい”という考えを持つようになりました。また、薬物動態 (PK) の結果と薬力学 (PD) 反応には人種間で差異があることを示す学術論文が多く存在したことから、Draft 4 では、第 II 相、第

III 相の臨床試験に関しては抽象的な表現に留まりました。そして、開発医薬品に関してはプロスペクティブに多国籍若しくは多地域的な第 III 相の臨床試験

Table 2. Classification of Intrinsic and Extrinsic Ethnic Factors in Draft 3 in Japanese

内 因 性		外 因 性
遺伝学的要因	生理学的要因	環境的要因
性	年 齢	身 長 体 重
ADME レセプター感受性 人 類	肝 腎 心血管機能 その他の疾患	言語 (障碍) 文 化 医療制度 治療方針
遺伝的多形性		喫 煙 気 候 日 照 公 害 職 業
遺伝性疾患		食習慣 ストレス
		許認可制度 方法論

Table 3. Classification of Intrinsic and Extrinsic Ethnic Factors in Draft 20

INTRINSIC		EXTRINSIC
Genetic	Physiological and pathological conditions	Environmental
	Age (children-elderly)	Climate Sunlight Pollution
Gender	Height Bodyweight	
	Liver Kidney Cardiovascular functions ADME Receptor sensitivity	Culture Socioeconomic factors Educational status Language
Race		Medical practice Disease definition/Diagnostic Therapeutic approach Drug compliance
Genetic polymorphism of the drug metabolism		Smoking Alcohol Food habits Stress
Genetic diseases	Diseases	Regulatory practice/GCP Methodology/Endpoints

(Appendix A of ICH harmonized tripartite guideline E5, 5 February 1998, <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA481.pdf>).

を計画して実施することを推奨する、程度の記述に留まりました。

### 11. トリアージ概念の導入 (Draft 5, 6)

第Ⅱ相、第Ⅲ相についての記述を具体的にするため、ヨーロッパ委員から出されたトリアージ (Triage) 概念を採用して議論しました。トリアージとは優先順位を持った選別・決定方法で、下記を考慮していくつかのアルゴリズムが提案されました。

- ①薬剤の特性や治療法
- ②異なる住民集団における用量-反応関係
- ③開発の状況
- ④目的とする住民集団、等

ただ、すべての治験薬に関して詳細を記述することは不可能であり、実際的ではありませんでした。そこでドラフトでは、人種的要因に関連した差異を評価するのに必要な情報を得るための試験の内容・規模を規制当局と相談し決定することを推奨することにしました。しかし、現実的には規制当局との相談が常に可能ではないことが指摘され、時間の浪費になる可能性が大きくなることが懸念され、意見の一致は得られませんでした。

### 12. ブリッジングスタディ概念の導入 (Draft 7, 8)

行き詰まりを打開するために、FDA から提案された Bridging Study 概念を採用してトリアージ概

念との併用で、第Ⅱ相・第Ⅲ相の試験に伴う困難への対応を図りました。Figure 3 に示します。

ブリッジングスタディは小規模試験を暗示しており、この概念は人種的要因のうちの外因性要因によってもたらされる問題を克服するために考案された考え方です。ブリッジングスタディ概念は、第Ⅲ相の検証試験のみではなく、ADME 試験・比較-用量反応試験・安全性試験などの広範囲の試験に適用できると考えられました。1995年7月のブラッセル会議で Draft 7 が作成され、日本側の規制当局及び製薬企業から大きな異論はなく、EU からは文章の手直しで対応できる、PhRMA からも特に反対意見はなく、合意が期待されました。しかし、FDA から基本的な問題に関して疑義が出されました。“EU との間では Draft 7 に則した臨床試験データの相互受け入れ・承認は可能だが、日本の臨床試験データについては“comfort level”に達していないので現段階では受け入れは不可能である”というものでした。議論の根底が覆される指摘を受け、すべてが振り出しに戻ると思われました。そこで、日本側からブリッジングスタディ概念に Full サイズの第Ⅲ相を含める提案を行い、FDA も了承したため、Draft 8 が作成されました。それに対し、今度は PhRMA が、Full サイズの第Ⅲ相試験を含めるならばブリッジングスタディの数を1つに制限するよう主張した

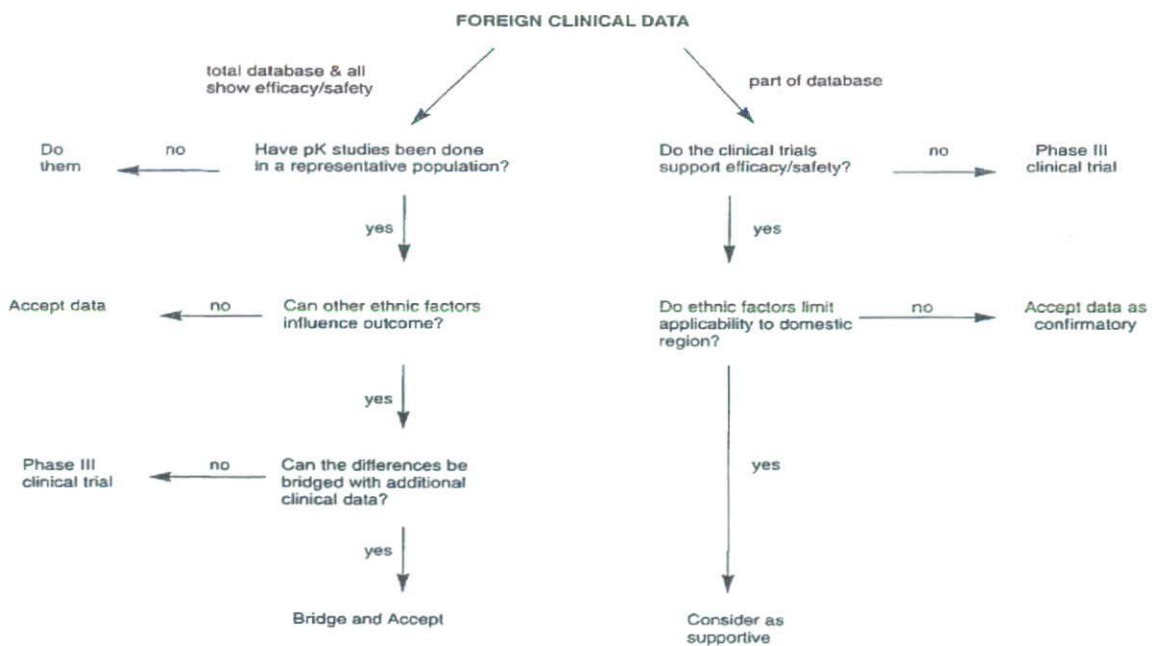


Fig. 3. Algorithms of Accepting Foreign Clinical Data Using the Concepts of Bridging Study and Triage in Draft 7

ため、ここでも合意に至りませんでした。

### 13. Complete Clinical Data Package 概念を導入 (Draft 9-12)

FDA から指摘されたデータの質の問題と人種的要因によるデータの影響を分離するために、Complete Clinical Data Package 概念を導入しました。例えば人種的要因による違いがないことが明らかな場合でも、質の悪い臨床試験データやその国の規制に準拠しない臨床データは受け入れることはできないという考えです (Draft 9, 10)。EU から“complete” という概念は不明瞭であるとの主張があり、単に Clinical Data Package とすることになりました (“complete” は最終案で復活する)。Clinical Data Package とは、新しい地域の規制要件を満たす外国臨床試験データのことで、規制当局が不十分と判断した場合には実施場所を問わず追加試験を要求できるというものです。新しい地域の規制要件からみて完全な外国臨床データが存在する場合、受け入れの可能性はそれらのデータが新地域の住民集団に外挿できるかにかかっています。この外挿可能性をブリッジング試験によって判定するという考え方です (Draft 11, 12)。この段階で、トリアージ概念は自然に消滅することになりました。

### 14. 再びブリッジングスタディの議論 (Draft 13-19)

EWG では外挿可能性を判定するブリッジングスタディは1つで十分であるという意見で一致していました (Draft 13, 14)。しかし、その後 JPMA からブリッジングスタディを最大限1つにするという表現に強い反対意見が出されました。FDA 及び MHW より安全性に関連した問題点が指摘され、有効性に関するブリッジング試験は1つにするが、“場合によっては安全性に関するブリッジング試験を規制当局は要求し得る” ということで合意が得られました (Draft 15, 16)。さらに細かい表現を校正して、1997年3月5日に成田での準備会議で Step 2 の sign-off に到達しました (Draft 19)。

### 15. 最終案の作成 (Draft 20)

Step 3 では、Draft 19 を公表し6ヵ月間のコメント収集期間を設けました。多くの意見は日本語の翻訳に関するものでしたが、下記の2点をEWGで協議し合意しました。

① 規制当局がその地域の規制要件に合致してい

ると判断した Clinical Data Package を “Complete Clinical Data Package” と定義する。

② “Complete” と判断される前でも、ブリッジング試験の相談ができるようにする。

1998年2月に Step 4 の sign-off が行われ、日本では8月11日に医薬審第672号“外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について”として下記の内容で通知されました。

1. はじめに

1.1 目的

1.2 背景

1.3 適用範囲

2. 外国臨床データを含む臨床データパッケージの新地域の規制要件への適合性に関する評価

2.1 新地域の規制要件を満たすための追加臨床試験

3. 外国臨床データの外国地域への外挿可能性の評価

3.1 医薬品の民族的要因による影響の受け易さ

3.2 ブリッジングデータパッケージ

3.2.1 ブリッジングデータパッケージとブリッジング試験の定義

3.2.2 ブリッジング試験の性質と範囲

3.2.3 有効性に関するブリッジング試験

3.2.4 安全性に関するブリッジング試験

4. 世界的規模での開発戦略

5. 要約

用語集 (下線を付した用語の解説)

補遺 A: 内因性及び外因性民族的要因の分類

補遺 B: 臨床データパッケージの受入れ可能性の評価

補遺 C: 薬物動態、薬力学及び用量反応に関する考察

補遺 D: 医薬品の民族的要因による影響の受け易さ

その補遺 B を Fig. 4 に示します。

### 16. おわりに

ICH-E5 は通知までに約6年を費やしましたが、合意に至った大きな要因は下記の3つだと思います。

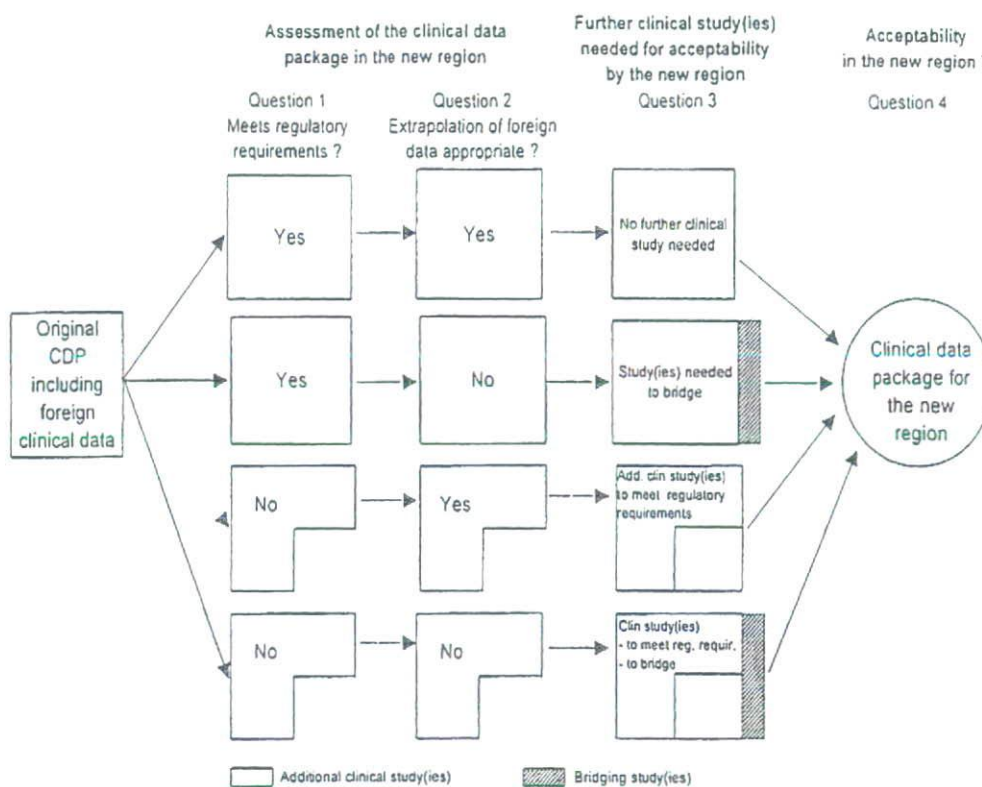


Fig. 4. Assessment of the Clinical Data Package (CDP) for Acceptability  
(Appendix B of ICH harmonized tripartite guideline E5, 5 February 1998).



Fig. 5. Members of ICH-E5 Expert Working Group

- ① 臨床試験の質が確保されなければ Ethnic Difference の議論は無意味であるとの認識
- ② 新地域の規制を満足する Clinical Data Pack-

- age 概念の導入
- ③ 追加試験としての Bridging Study を含んだ Bridging Data Package の導入

まさに、エスニックディファレンスを体験した6年間だったと思います。Figure 5にICH-E5 EWGのメンバーの写真を示します。

**謝辞** 最後に、ラポーターの労をとられた内藤周幸先生、多くの関係者の方々にあらためてお礼申し上げます。

#### REFERENCES

- 1) Naito C., Yasuhara H., Uchida E., Kumagaya H., Edwards L., Husson L. M., Labbe E., Papaluca M., Walker S. R., Weintraub M., Williams R. L., *Rinsho Iyaku (J. Clin. Ther. Med.)*, **11**(2), 271-289 (1995).
- 2) Naito C., Yasuhara H., Uchida E., "Report of MHW Research Project on Promotion of Regulatory Harmonization: 1992-1997," 1998, pp. 138-146.
- 3) Naito C., Yasuhara H., Uchida E., "Report of MHW Research Project on Promotion of Regulatory Harmonization: 1996," 1997, pp. 136-140.
- 4) Yasuhara H., Uchida E., Naito C., "Report of MHW Research Project on Promotion of Regulatory Harmonization: 1996," 1997, pp. 125-131.
- 5) Yasuhara H., Uchida E., Naito C., "Report of MHW Research Project on Promotion of Regulatory Harmonization: 1995," 1996, pp. 125-130.
- 6) Yasuhara H., Uchida E., Kurokawa K., Naito C., "Report of MHW Research Project on Promotion of Regulatory Harmonization: 1994," 1995, pp. 139-145.
- 7) Yasuhara H., Uchida E., Naito C., "Report of MHW Research Project on Promotion of Regulatory Harmonization: 1993," 1994, pp. 122-129.
- 8) Yasuhara H., Uchida E., Naito C., "Report of MHW Research Project on Promotion of Regulatory Harmonization: 1992," 1993, pp. 88-91.

# 国際共同治験の推進と考慮すべき点

The Promotion of Global Clinical Trials : from the view point of a medical institution

川村 芳江, 内田 英二 昭和大学病院臨床試験支援センター

〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8 Tel : 03-3784-8305 Fax : 03-3784-3200

E-mail : ctsc.admin@ofc.showa-u.ac.jp

## 1 はじめに

本邦で新 GCP が施行されて以来、治験の空洞化が叫ばれて 10 年が経過した。この間、治験の形態は国内開発から、ブリッジング戦略、そして国際共同開発へと様変わりしてきている。本邦での国際共同治験は 2000 年頃から抗がん剤 Phase I が実施されるようになり、2006 年頃より増加を示している。昭和大学病院（以下「当院」という。）でも 2005 年から毎年、1、2 件の国際共同治験を受託している。国際共同治験では、英語の治験実施計画書、ボトル型の治験薬、検体の海外搬送、等、なじみのない形での実施に、医療機関でのとまどいやさまざまな問題点を取り上げられている。

少ない実施経験ではあるが、当院の取り組みを例にあげ、国際共同治験の問題はどこにあるのか、真の意味で国際共同治験を成功させるために誰が何をなすべきなのかを考察してみたい。

## 2 実施体制整備

### 2.1 施設選定

国内外を問わず、医療機関への治験依頼には施設選定が行われる。標準業務手順書（SOP : Standard Operating Procedure）の存在、治験審査委員会（IRB : Institutional Review Board）開催頻度、スタッフの数、治験薬管理状況、緊急時対応の有無は必須項目として確認がなされているが、国際共同治験の場合には、他に、臨床検査測定機器の品質証明書の有無および証明書(写

提出、英語記載による症例報告書あるいは電子症例報告書（EDC : Electronic Data Capturing）の使用、海外への検体搬送、特定機器の使用、国際電話使用、等の項目が加わる。

当院では、2005 年に実施した国際共同治験の際に、院内整備のためのルート、管轄部署を確認しており、実施に向けた検討ができるように対応している。医療機関としてはミスを最小限に抑えるためには、院内の流れを大きく変えず、また、通常使用している機器での検査を希望したいところではある。しかし、国際共同治験を受託することを前提に考えると、治験の評価に必要なことであれば治験依頼者の要望に対応するための院内調整を徹底することが鍵になるのではないと思われる。

また、治験依頼者による施設選定で最重要項目は治験対象患者数の調査であろう。医療機関としても対象患者数の把握は、治験受託に必要な最重要項目である。このことは次の項で述べることとする。

### 2.2 患者数の把握

医療機関として疾患の患者数を把握しておくことは、受託する際の判断材料として重要であるが、十分対応できていないのが現実である。大学病院の治験依頼は未だ治験実施機関としての選定よりも前に、対象となる疾患の診療科所属長への打診から始まっていることが多い。治験を実施するのが診療科であるからにはそれも必要であるが、ただ対象疾患がいることのみで治験受託を決めることはできない。たとえ対象疾患が多くいたとしても、選択・除外基準、治験デザイン、観察・検査・評価項目

によっては、治験対象患者数はかなり少数となり、実施が困難なこともある。

最近では、診療科への打診の前に当院の治験窓口である臨床試験支援センターに確認がなされることも少なくない。その場合は、対象となる診療科所属長あるいは専門医師と治験概略を確認し、十分に検討した上で受託を決めている。これにより、治験対象患者の選択は医師が、また、院内の調整や治験依頼者との調整は臨床試験支援センターが行い、治験実施までがスムーズに流れるようになってきている。

今後の課題として、各診療科の専門分野や患者数の把握が治験窓口として必要になってくるであろう。このことは、病院機能として診療アウトカムやクリニカルインディケータを整備することが、治験受託とも関連してくることを意味している。

## 2.3 治験薬管理

経口剤の国際共同治験の場合、ボトル型の治験薬を用いることが問題として取り上げられることが多い。ボトル型は欧米では当たり前であっても日本人にはなじみがない。ボトル型の場合の問題の1つに、残薬確認があげられる。来院毎に被験者にボトルを持ってきてもらい、1錠1錠確認するには時間の問題と清潔管理の問題がある。グラム(g)を測ることを提案したが、治験依頼者の答えは「NO」であった。海外の残薬管理はどのように行っているのだろうか。海外でも1錠1錠確認しているのだろうか。Protocolで服薬状況確認が観察項目として規定されていたとしても、錠数ではなく、服薬率(%)確認であると思う。服薬コンプライアンスを確認するための残薬確認であるならば、グラム(g)測定で十分ではないだろうか。ある医療機関ではボトルから薬を出して分包にしたとの報告を聞いたことがあるが、分包化には吸湿性、安定性や着色の問題があり決して正しいやり方とも思えない。また、患者自身がピルカッターにより治験薬を半分に分けて服用するということが要求された治験もあるが、ボトルに半分だけが残る、砕けてしまう等の事象はないのだろうか。

シート型やブック型の治験薬の場合でも、子供が簡単に取り出せないように工夫されているものの、大人でも力を入れないと取り出しにくい構造のものもあった。国際共同治験では海外と同じ包装パッケージの治験薬を用いる必要はあると思うが、服薬コンプライアンスを評価するのであれば、どこまでの正確性を求めるのかを明確にしておく必要があると思われる。

また、外資系企業の治験の場合に多くみられることとして、併用禁止薬・併用可能薬のリストは企業では作成しない、という考え方がある。併用禁止薬・併用可能薬のリストは当たり前のように会社が作成するものと思っているのは改めて考えるべきではないだろうか。本来であれば、Protocolに記載されている併用禁止薬・併用可能薬を確認し、院内採用されている薬から、必要に応じてリストを作成するのは、医療機関の役割と考えられる。

さらに、治験薬管理には温度管理という重要な役割がある。日本での室温は日本薬局方により1~30℃、常温は15~25℃、冷所は1~15℃との定義がなされている<sup>1)</sup>。治験によっては、1日の最高温度と最低温度を記録してほしい、1日1回以上測定してほしい、等の要望がある。また、設定温度から逸脱した場合のアラーム機能の設置など、医療機関で治験薬の品質を確保するためには、これらすべてに対応できるような温度計の設置、温度管理が必要となる。

## 2.4 検体搬送

現在は、ほとんどの治験において臨床検査は一括集中測定が用いられている。一括集中測定を利用することのメリット・デメリットを院内で経験した内容からまとめてみた(表1)。当然ながらメリットは治験依頼者側に多く、医療機関側はデメリットが多い。国際共同治験の場合は、直接海外の臨床検査測定機関への検体搬送が求められ、回収は運送会社が行い、検体の確認はしない。回収時間が決まっているため診療(採血)時間に制限がある。院内で使用している採血ホルダーに合わない採血管の使用、英語記載による伝票の煩雑さ、等、問題点が多い。また、全血のまま空輸するよう指示された治験もあり、「検査結果に変動があるのでは?」との指摘に、「院



内でも採血してほしい。その分、被験者の採血量が増えることがあっても仕方がない。」と回答されたこともあった。治験であれば何をしてもいいということではなく、被験者の安全性、倫理性を確保した上で計画を練る必要があるのではないだろうか。

臨床検査項目のうち、治験薬の有効性評価に影響するものについては一括集中測定であっても構わないと思われるが、被験者の安全性を評価するための臨床検査であるならば、各医療機関で測定し、正異判定の基準を設ける（例えば、投与前値から2倍あるいは3倍以上の変動があった場合を「異」とする）方が、安全の確保はできるのではないだろうか。何のための臨床検査なのかを考える必要があると思われる。

当院では、採血、検体処理、一時保管までは臨床検査部が行い、検体搬送は臨床研究コーディネーター（CRC: Clinical Research Coordinator）が担当している。医療機関としては、ミスなく検体採取をするためには、実際の検体見本を見ながら臨床検査担当者とCRCによる綿密な打合せが必要となる。

## 2.5 特殊機器の使用

時に、院内設置のものではない機器の使用を依頼されることも少なくない。心電図がその最たる機器であるが、多くがデータを海外に送信するという作業が伴ってくる。そのためには単独のFAX回線やインターネット回線が医療機関で必要となる。以前実施した国際共同治験の際に院内の単独のFAX回線を確認したが、診療科で単独でFAX回線を引いているところはなく、結局インターネット回線を通じてのデータ送信となった。しかし、インターネット回線も全室にはなかったことから、PHSによるデータ送信となり、時間を要した経験がある。また、心電計の設置場所（スペース）や測定者（送信者）のトレーニングに要する時間の問題もある。条件を統一して測定できるものであれば院内設置機器を使用することを医療機関としては希望するところではあるが、データ処理のスピード、評価者のパラツキを防ぐためには統一機器の使用は避けられないことなのかもしれない。

表1 一括集中測定によるメリット・デメリット

	治験依頼者	医療機関
メリット	<ul style="list-style-type: none"> <li>各医療機関の検査値補正の必要がない</li> <li>データマネジメント（DM: Data Management）の処理がしやすい</li> <li>DMの時間短縮</li> <li>個々の医療機関からのデータミスが少ない</li> <li>データ入手が早い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>欠測が少ない</li> </ul>
デメリット	<ul style="list-style-type: none"> <li>費用がかかる</li> <li>契約等の諸手続きの煩雑さ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>通常使用している資材との違いにより採血ミスを起こしやすい</li> <li>治験毎あるいは検体毎に処理の方法が違う（回転数、温度条件）</li> <li>結果入手に時間がかかる</li> <li>大量の資材搬入により保管スペースがない</li> <li>治験以外で診療上必要な検査項目の追加ができず、採血量が増える</li> <li>測定機関の違いにより採血量が増える</li> </ul>

## 2.6 症例ファイル等

治験では、1 症例毎のスケジュール、1 来院毎のフローチャート、評価シート、その他必要書類が 1 つのファイルになった「症例ファイル」を使用していることが多い。そもそも症例ファイルは、visit 毎の欠測を防ぐために作製されたと思われるが、国際共同治験では症例ファイルがない場合も多い。当院でも臨床試験支援センターですべて作製した治験もあった。現在では、症例ファイルの見本があれば 1 部いただいて、自分たちでできる部分は作製している。

また、日本では当たり前で使用されている「カルテシール」は欧米では存在していない。なぜ「カルテシール」が必要なのか。医療機関では、被験者（患者）の情報は診療録にすべて記録する。記録内容から治験に必要なデータを転記していく（入力していく）となると、「カルテシール」は何のために存在しているのか。症例ファイルと同じように欠測を防ぐことが目的だとすると、ほとんどの治験に CRC がついている現在、無意味なものではないだろうか。カルテシールがあることにより、医師が診療情報を適切に記載しなくなるという弊害を治験依頼者はどうみているのだろうか。効率化のあまり、日常診療を阻害するようなことがあってはならないと考え、当院では、「カルテシールはできるだけ使用しない」、「ワークシートを作成して、診療録と一緒に保管する」という対策をとっている。

## 3 EDC

当院の EDC 使用は、国内治験からスタートした。年々 EDC 使用による治験は増加しており、今年度新規に受託した治験のうち半数が EDC を利用している。国際共同治験に限らず、日本国内のみの治験であっても、外資系企業の場合には英語入力による EDC を利用することも多くなってきている。EDC は、データ固定までの期間短縮、モニター業務の軽減、コスト削減、質の向上、等、治験依頼者側にとってはメリットになることが多いが、医療機関にとってもデータ転記ミス・記入漏れの軽減、モニター対応の手間の軽減、等、メリットはある。

しかし、多くの場合 CRC がデータ入力を行っているが、被験者・依頼者・医師への対応、データ収集の他にデータ入力もとなると、時間的余裕がなく、直接閲覧（SDV: Source Data Verification）までに入力が間に合わない等の問題が発生している。このスピードアップのために、当院では、DM の導入を開始し、データ収集は CRC が、その後のデータ入力は DM が行うという業務分担を行うこととした。まだ始まったばかりではあるが、医療機関内でのデータの質を確保するという点でも、DM 導入は必要なことと思う。

もう 1 つの問題は、治験により、A のシステムは 1 画面毎の保存、B のシステムは項目毎の保存、等、EDC システムに違いがある。治験依頼者は医療機関の使用者からの意見も取り入れ、改善していく必要はあると思われる。

また、たとえ EDC でデータ入力しても、最終的には紙媒体での保存が必要であることが、EDC における最大の問題ではないだろうか。治験進行中は厚い CRF ファイルを保管することもなく済んでいるが、最終的には膨大な量の紙を保存しなくてはならない。今後、真の意味で EDC を活用するのであれば、紙媒体での保存を解消していく方法を検討する必要があると思う。

## 4 治験実施計画書

治験実施において最も重要なものが治験実施計画書（Protocol）である。Protocol なくして治験は始まらない。国際共同治験においては英語 Protocol にて実施し、日本語訳はあくまでも「訳」として取り扱う必要があるが、日本語言語の日本人はどうしても日本語訳 Protocol に頼ってしまうところがある。早い理解には一番の近道かもしれないが、日本語訳は誤訳があることも、意識記載があることも、直訳そのものであることも理解しておかなければならない。日本語訳で「変だな？」と思ったら、まずは英語 Protocol を読んでみる。それでも理解できない場合には、治験依頼者に確認するということが、英語 Protocol に慣れる 1 つのステップではないかと思う。ただし、日本語訳で「変だな？」と思うには、日本国内での治験 Protocol の経験を積み重ねる必要はあると思う。

先日、国際共同治験ではないある外資系企業治験の Protocol において、日本国内のみの治験であるにも関わらず、省令 GCP 第 7 条にある記載事項が足りない、あるいは日本では実施しないはずの遺伝子解析のことが追加されているといった Protocol が提出された。当院で IRB 前に行っている QA カンファレンスにて「不足している部分を補った方がいいでしょう」とコメントしたが、提出された不足部分は、当該治験としての記載ではなく、省令 GCP の条項をそのまま記載したものが提出された。Protocol の作成責任は治験依頼者にあるが、次の相での国際共同治験を目的としているからか、あるいはただ単に外資系企業だからなのかかわからないが、日本国内のみでの治験実施であるにも関わらず、日本の文化、環境、規制に合致していない Protocol での実施は果たして成功するのであるか。ここまで頑なに ICH-GCP での実施を依頼されると、当院としては戸惑いを感じているのが正直なところである。

また、国際共同治験の場合の Protocol 記載の中で、日本文化に合致していない記載が「避妊」についてである。日本でも 1999 年から低用量ピルの服用が認められてはいるが、「避妊」目的での使用が一般的になっているかといえば、疑問である。Protocol の記載（日本語訳）には「妊娠可能な女性は、適切な避妊法を施行しなければならない。適切な避妊法とは、経口避妊薬、他のホルモン避妊薬、子宮内装具あるいはバリア法等の機械的避妊具を使用している」とあるが、これらのうち、経口避妊薬以外の方法は一般的か、日本に存在しているものか、等、疑問点が多い。特に女性に多い関節リウマチを対象とした治験では、結果的に、閉経後の女性しか対象とできず、症例選択の幅が狭くなってしまふということが発生する。日常診療において、関節リウマチの治療薬を使用している場合は避妊するよう指導している現状からすると、スクリーニング検査や、定期的な妊娠検査を実施することでクリアにはならないのだろうか。

「国際共同治験に関する基本的考え方について」（薬食審査発第 0928010 号、平成 19 年 9 月 28 日）<sup>2)</sup>によると、基本的要件として「参加するすべての国、医療機関等で ICH-GCP を準拠した臨床試験が実施可能であること」とある。治験依頼者の中には「ICH-GCP を

準拠」を「ICH-GCP を遵守」ととらえ、Protocol も症例報告書（CRF：Case Report Form）もすべて ICH-GCP を網羅していれば問題ないだろうとの考え方で進めてくることも少なくない。ちなみに、この治験の英語文は「compliance with the ICH-GCP」である。「遵守」か「準拠」か。

「ICH-GCP を準拠」はあくまでも「準拠」であり、日本国内においては省令 GCP による治験実施を考慮しなければならないのではないだろうか。省令 GCP は ICH-GCP を元に、日本国内での臨床試験実施に関する基準として ICH ガイドライン作成の step5 に従ったものであり、現地のガイドラインまたは要件に従うとすると国際的には ICH-GCP で進めてきても、日本国内での実施には省令 GCP も取り入れる必要がある。そのためには Protocol で不足している部分を「日本用」として追加・削除を示すべきではないかと思われる。このことは、ICH で認められている Step であり、真に国際化をめざすなら極めて当然の事である。

一方、医療機関で Protocol の問題としてあげられるのは、国際共同治験の場合にはなんと言っても英語記載による理解不足である。前述したように日本語訳があるとつい頼ってしまいがちではあるが、今後の方向性として英語 Protocol についていくには、興味をもって慣れていくしかないと思われる。

## 5 まとめ

医療機関として国際共同治験に備えて整えておくべき体制、必要事項、改善点、疑問点について述べてきたが、これらは国内外問わず臨床試験の実施に必要なことであると考える。

当院では、アジア試験も含めた国際共同治験の数はそれほど多くなく、また、分野も救急、循環器、精神科とさまざまであることから、取り組み方もそれぞれ異なり、統一した見解を出すには至っていない。しかし、国際共同治験のための体制作りや実施に携ってみると、臨床試験において医療機関が実施すべきことが明確になってきていることを感じる。これは医師主導治験を実施した際にも感じたことであるが、おそらく、治験依頼者

(Sponsor)の役割に対する理解が明確になってきたことにより、必然的に医療機関がなすべきことが見えてきているのではないかと思う。

まだまだ国際共同治験に積極的に参加できるほど、医療機関側の体制が整備されているとは言いがたいが、実施してみなければ本当に何が必要で何が不足しているのか、何ができているのかはわからない。実施することで、次の治験のためにここも整備しよう、こういう考えで進んでいこう、という方向性が見えてくる。経験値を重ねることが必要である。治験依頼者と医療機関の相互関係、役割分担を改めて認識するとともに、医療機関として今何をしなければならないかを考える時期である。国際共同治験の流れは今後ますます加速化してくると思われる。

#### 参考文献

- 1) 第十五改正日本薬局方通則，厚生労働省告示第 285 号，平成 18 年 3 月 31 日
- 2) 国際共同治験に関する基本的考え方について，薬食審査発第 0928010 号，平成 19 年 9 月 28 日