

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業:臨床研究基盤整備推進研究)  
分担研究総合報告書

マイクロドージング研究など、放射線医学領域における臨床試験の体制整備に関する研究

分担研究者 森 宣 大分大学医学部附属病院放射線部・放射線科 教授

森本 卓哉 大分大学医学部附属病院臨床薬理センター、准教授

**研究要旨:**本研究では、中核病院における機能のひとつとして放射線医学を中心としたおよびマイクロドーズ試験を円滑かつ効果的に行うための体制整備に関する調査を平成19年度に行い、平成20年度の実施体制構築を踏まえ、平成21年度は世界初の静脈内投与のマイクロドージング研究の実施を行い、高い評価を得た。

### A. 研究目的

近年の医薬品開発において、より早期に医薬品のヒトにおける有効性や安全性を確認するための surrogate endpoint として有効な Biomarker を測定するための、 $C^{11}$  や  $C^{14}$  など、放射線医学技術を用いた薬物動態研究の重要性が増している。前者では脳内の受容体占有率から向精神薬の最適投与量の探索を行う PET などの分子イメージング研究や、後者では全身の分布や代謝産物を測定することができる AMS などのマスバランス研究が行われている。また、非標識体であっても、LC-MS を用いて極微量の血中薬物濃度測定が可能となっており、その測定技術において日本が世界で高く評価されており、「日本の強みを生かした臨床試験」を行う有力な手法として期待されている。本研究では治験中核病院として、①マイクロドージング研究について具体的な臨床試験を行う準備と実施体制を整え、同時に、②分子イメージング研究ができる分子イメージングのインフラ体制の設置に向けた準備を行った。

### B. 研究方法

平成19年度に「マイクロドージング臨床試験の実施に関するガイダンス」を踏まえて、安全かつ

効果的な実施ができるように検討を行い、平成20年度には、大分大学医学部臨床研究審査委員会で学内外の放射線医学の専門家に意見を求めることができることはもちろん、必要に応じて外部の専門的な第三者機関施設の審査委員会に審議を依頼することを可能となるように SOP を改訂した。また、薬物動態および基礎薬理学の専門家を IRB 委員に加え、大分大学自体の審査体制も強化した。平成21年度には、APDD (医薬品開発支援機構) と NEDO プロジェクト「マイクロドーズ臨床試験を活用した革新的創薬技術の開発について、臨床試験を行う共同研究施設として、具体的なマイクロドーズ臨床試験を行った。

### C・D. 研究結果及び考察

大分大学医学部附属病院 Clinical Trial Unit (CTU) で世界初の静脈内投与を用いたカセットマイクロドーズ臨床試験の実施は、APDD-NEDO プロジェクト平成21年度報告会で高く評価された。また、平成22年度から附属病院放射線部に PET を備えた PETcenter を建設することが大学病院運営会議で正式に認可され、森宣教授を委員長とした設立準備委員会を平成22年1月に設置し、平成23年度の稼働に向けて準備を進

め、臨床薬理学専門医と放射線科専門医が一体となった本研究は学内から高い支持を得た。

## E. 結論

本研究により、本事業におけるCTU (Clinical Trial Unit : 循環血液の血中濃度測定を主体とする薬物動態研究) と画像診断における臨床薬理学研究 (標的部位の薬物動態研究) が有機的に結合した臨床試験システムが完成されることとなった。日本の強み (先端的な科学技術と質の緻密な手法、質の高いボランティアリクルート) を生かした「大分モデル」の骨格になることが期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- [1] 森本卓哉 臨床薬理が臨床・研究・キャリアに役立つために、若手臨床薬理を考える会主催「臨床薬理が作る、臨床薬理の夢」、栃木、2007.11.30
- [2] 森本卓哉 「治験中核病院としての取り組み」平成19年度 治験推進地域連絡会議 福岡 2008.1.12

[3] 森本卓哉 マイクロドージン臨床試験の実施に関するガイダンス. J-CLIPNET サテライト会議. 2008年3月 東京

[4] Morimoto T, Kotegawa T, Inano A, Uemura N, Nakano S, Ohashi K. Toyo-no-kuni Clinical Trial Network-a report from Oita, Japan. Abstracts of the Third Cheina-Japan Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology, Dalian, China, August 24<sup>th</sup> 2007

[5] Inano A, Horikawa I, Hatakeyama E, Sumiyoshi T, Oshiba I, Amamoto T, Sato W, Masuda M, Morimoto T, Nakano S, Ohashi K. A pilot study to validation of patients support system, RtimeR, as a reliable tool for close-monito-ring of clinical researches. Abstracts of the Third Cheina-Japan Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology. Dalian, China, August 24<sup>th</sup> 2007

[6] 森本卓哉, 山下伸二, 今井浩光, 須崎友紀, 稲野彰洋, 佐藤雄己, 伊東弘樹, 富樫一天, 牟田口国則, 野口隆之, 杉山雄一, 大橋京一: マイクロドーズ (MD) 試験の実施体制の確立と候補化合物を効率的に評価するカセットマイクロドーズ (CMD) 手法の開発について、第30回日本臨床薬理学会、2009年12月3日、横浜

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業:臨床研究基盤整備推進研究)  
分担研究総合報告書

生物統計支援体制整備に関する研究

分担研究者 江島伸興 大分大学医学部 数学・統計学講座 教授

**研究要旨:**大分大学付属病院・総合臨床研究センターではデータセンター部門を設置し、分担研究者が部門長として、養成している生物統計支援者ととともに臨床試験および治験のプロトコール作成の支援、被験者および患者の比較対照群への割り付け、標本数の設計に関する業務を行い、支援体制の整備を推進した。生物統計支援体制整備のためにフェロー（生物統計学）の養成を行った。

### A. 研究目的

臨床試験では人間が実験対象となり、倫理的な配慮と統計理論に基づいた標本抽出が必要になる。したがって、プロトコール作成に際しても生物統計的な知識を有する専門家の果たす役割は大きい。本分担研究では生物統計とデータマネジメントを担当する専門家の養成を目的としている。養成する生物統計専門家には実務と研究を行えるレベルを最終目標としている。

### B. 研究方法

臨床試験（進行胃癌に対する腹腔鏡下手術と開腹手術の安全性と根治性に関するランダム化II/III相試験等）の実務経験を通して、実験計画法に関する知識とデータ解析能力をもつ生物統計学専門担当者の育成を行った。また、生物統計学全般についての技量を高めるために疫学データを初め各種医学データ解析を行い、検証と理論の両面からの研究を行った。

（倫理面への配慮） 研究に用いるデータは個人名の特典が必要でなく、倫理面での配慮は必要ではなかった。

### C. 研究結果

本研究期間に生物統計実務担当者1名の養成を

行い、平成21年度からは大分大学学部付属病院・総合臨床研究センター・データセンター部門として、データ管理と統計解析コンサルタント業務を行っている。また、養成した生物統計学のフェローは平成22年3月に博士（医学バイオ統計学：久留米大学医学部バイオ統計センター）を取得した。

### D. 考察

生物統計学専門家の養成は統計理論とともに実践で問題を認識することが有効である。とくに人を対象とする実験は倫理面での配慮や無作為データの管理が重要である。また、データを見ながら問題を発見し、研究する姿勢を養うことは力量の向上に不可欠となる。

### E. 結論

本研究では単に実務をする者の養成ではない。実務だけでは日々進歩する統計解析法に適用に順応できない。養成するフェローには自ら研究する能力の育成も行った。臨床試験での計画に有効に対応するためには、実務経験と理論の習得が必要で、さらにデータ科学としての研究姿勢が重要である。

### F. 研究発表

1. 論文発表

- [1] Anan, F, Yonemochi, H., Masaki, T., Takahashi, N., Nakagawa, M., Eshima, N, Saikawa, T and Yoshimatsu, H. Homocysteine levels are associated with the results of  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in type 2 diabetic patients, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 34, 28-35, 2007.
- [2] Eshima, N & Tabata, M. Entropy Correlation Coefficient for Measuring Predictive Power of Generalized Linear Models, *Statistics and Probability Letters*, 77, 588-593, 2007.
- [3] Eshima, N, Tabata, M, and Okada, T. Why is the distribution of HTLV-I carriers geographically biased? An answer through a mathematical epidemic model, *Mathematical Medicine and Biology*, 24, 149-167, 2007.
- [4] Eshima, N, Kohda, T & Tabata, M. Statistical solution to the capacity problem in Direct-Sequence Code-Division Multiple Access Communication Systems, *IMA Journal of Mathematical Control and Information*, 24, 289-298, 2007
- [5] Anan F, Masaki T, Takahashi N, Nakagawa M, Yonemochi H, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H. Smoking is associated with urinary albumin excretion: an evaluation of premenopausal patients with type 2 diabetes mellitus, *Metabolism*. 2007 Feb;56(2):179-84.
- [6] Anan F, Shimomura T, Imagawa M, Masaki T, Nawata T, Takahashi N, Yonemochi H, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H. Predictors for silent cerebral infarction in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, *Metabolism*. 2007 May;56(5):593-8.
- [7] Anan F, Yonemochi H, Masaki T, Takahashi N, Fukunaga N, Teshima Y, Iwao T, Kaneda K, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H. High-density lipoprotein cholesterol and insulin resistance are independent and additive markers of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Hypertens Res*. 2007 Feb;30(2):125-31.
- [8] Anan F, Masaki T, Umeno Y, Fukunaga N, Teshima Y, Iwao T, Kaneda K, Yonemochi H, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H. Correlations of urinary albumin excretion and atherosclerosis in Japanese type 2 diabetic patients, *Diabetes Res Clin Pract*, 77, 414-419, 2007
- [9] Anan F, Masaki T, Yonemochi H, Takahashi N, Nakagawa M, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H. Abdominal visceral fat accumulation is associated with the results of  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in type 2 diabetic patients, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34, 1189-1197, 2007.
- [10] Shimomura, T, Anan, F, Ueno, Y, Eshima, N, Saikawa, H, Yoshimatsu, H, Fujiki, M, and Kobayashi, H. Hyperhomocysteinaemia is a significant risk factor for white matter lesions in Japanese type 2 diabetic patients, *European Journal of Neurology*, 15, 289-294, 2008.
- [11] Eshima, N & Kohda, T. Low-complexity code acquisition method in DS/CDMA communication systems: Application of the maximum likelihood method to propagation delay estimation, *IEICE Transactions on Communications*, 91-B, 1472-1479, 2008.
- [12] Anan F, Masaki T, Yonemochi H, Takahashi N, Nakagawa M, Eshima N, Saikawa T, Yoshimatsu H. Hepatocyte growth factor levels are associated with the results of  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in patients with type 2 diabetes mellitus, *Metabolism*. 2009 Feb;58(2):167-73.
- [13] Tabata, M & Eshima, N. The Kramers-M

oyal expansion of the master equation that describes human migration in a bounded domain, *Nonlinear Analysis Series B: Real World Applications*, 10,639-664, 2009.

[14] Eshima, N, Iwata, O, Iwata, S, Tabata, M, Higuchi, Y., Matsuishi, T., Karukaya, S. Age and gender specific prevalence of HTLV-1, *Journal of Clinical Virology*,5, 135-138, 2009.

[10] Eshima, N & Tabata, M. Entropy coefficient of determination for generalized linear models *Computational Statistics and Data Analysis*, 54, 1381-1389, 2010.

## 2. 学会発表

[1]. 江島伸興, スペクトル拡散通信の統計的信号同期法と通信容量, 日本計算機統計学

会 第22 回シンポジウム、臨床研究情報センター(兵庫県神戸市)、2008年11月

[2] 江島伸興、岩田欧介、岩田幸子、田畑稔、刈茅茂、松石豊次郎、ヒトT細胞白血病ウイルスI型の母子感染－ウイルスに対する生体防御力の性差－, 日本行動計量学会 第37回大会 (大分大学医学部) 2009年8月

[3]. 江島伸興, 研究分野を超えて－行動計量学的アプローチ－, 日本行動計量学会 第37回大会 (大分大学医学部) 2009年8月

[4] 江島伸興、刈茅茂, HTLV-Iの母子感染における性差, 第2回HTLV-I研究会 (東京大学医科学研究所) 2009年8月

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業:臨床研究基盤整備推進研究)  
分担研究総合報告書

癌領域におけるグローバル早期臨床試験の基盤整備に関する研究

分担研究者 白尾国昭 大分大学医学部臨床腫瘍医学講座 教授

**研究要旨:**がん薬物療法に関する国際共同早期臨床試験の実現に向けて、がんの臨床研究に精通した腫瘍内科医、生物統計家、データマネージャー、看護師、薬剤師、CRCの育成、および人員を充実させ、当施設の基盤の整備を行うことを本研究の目的とした。本年は、「転移性大腸癌を対象にしたmFOLFOX6と新たに開発された分子標的治療薬Bevacizumabとの併用療法における安全性確認試験」を題材にして若手腫瘍内科医およびCRCの育成を行った。

#### A. 研究目的

本研究の目的はがん薬物療法に関する国際共同早期臨床試験の実現に向けて、当施設の基盤の整備を行うことである。整備内容は、がんの臨床研究に精通した腫瘍内科医、生物統計家、データマネージャー、看護師、薬剤師、CRCの育成、および人員の充実である。若手育成に関しては、具体的臨床試験を通して、その技術を習得することとした。

瘍内科医(2名)によるプロトコール治療実施、有害事象および原病に伴う症状コントロールの対応などを行っている。国際共同早期臨床試験を実施するためには、経験豊富な複数の腫瘍内科医およびCRCが必要である。当施設では、5人の経験者(腫瘍内科医)がいるが、さらに2人の腫瘍内科医(臨床研究者)を育成する予定である。現在行っている臨床研究の実践は若手育成に有用であると考えられた。

#### B. 研究方法

本年は、「転移性大腸癌を対象にしたmFOLFOX6と新たに開発された分子標的治療薬Bevacizumabとの併用療法における安全性確認試験」を題材にして腫瘍内科医およびCRCの若手育成を行った。

#### E. 結論

がん薬物療法に関する国際共同早期臨床試験の実現に向けて、現在施行中の臨床研究を題材に若手腫瘍内科医およびCRCの育成を行った。

#### C・D. 研究結果及び考察

本試験には現在のところ15例が登録されており、約半数は治療継続中であり、CRC(1名)による患者毎のプロトコール進行の管理、腫

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業:臨床研究基盤整備推進研究)  
分担研究総合報告書

東アジア共同試験をコーディネートするための調査及び検討

分担研究者 今井浩光 大分大学医学部臨床薬理学 助教

**研究要旨:**医薬品開発では国際共同試験が増加しているものの欧米が依然として中心的役割を果たしており、開発の過程でアジア人種での評価が十分に行われない場合も多い。医薬品開発の特に早期段階において、アジア、とりわけ日本、韓国、中国よりなる東アジアでの共同試験の推進が是非とも必要である。日韓中3カ国の国民は遺伝学的に比較的近縁であると考えられるが、食事等の生活習慣や気候などの文化的・環境的要因の他、各国の法規制や規制当局の方針の違いも、共同試験の実施において考慮すべき要因と考えられる。本研究では、日韓中3カ国の規制面に注目し、ICH-GCPとの対比も踏まえて各国のGCPの比較・検討を行った。

#### A. 研究目的

医薬品開発のグローバル化は加速しているが、開発の方向性を決める重要な早期試験におけるアジアのプレゼンスは、高いとは言えない。韓国及び中国は、近年臨床試験を実施するためのインフラ整備が目覚ましく、我が国とこれら二国が協同して東アジアにおける共同試験、特に早期臨床試験を推進することにより、臨床研究におけるアジアのプレゼンスを高め、アジア人種のみならず、世界の人々に益する質の高いエビデンスの創出並びに新薬の開発に資することが期待される。

東アジア共同試験の実施体制を構築するための予備的調査として、日韓中3カ国で適用される規制の比較を行うことを目的とした。

#### B. 研究方法

日韓中3カ国のGCPについて、それらの主な相違点につきICH-GCP(ICH-E6)との比較を含めて検討を行った。

#### C. 研究結果

Principal Investigator(PI)の資格要件(日本・韓国では医師、中国では医師に限らない)、スポンサーとの契約者(日本と韓国では病院長、中国ではPI)、モニタリング・監査・原資料についてのGCPでの規定・表現の違いや必須文書の取り扱いの相違の相違が確認された。

#### D. 考察

基本的にはICH-E6に則る日本のGCPであるが、よりICHに準拠する韓国のGCPや両者に比べて独自性の強い中国のGCPとの相違点の数か所を確認した。相違点は共同試験実施にあたり調整すべき部分であり、事前に十分検討することは、より質の高い共同試験の実施に有効であろう。我が国の治験手続きの煩雑さは以前から指摘されている点であるが、システムがさらに合理化・簡素化されることも国際共同試験の推進には有効であると考えられる。

#### E. 結論

ICH、日本、韓国、中国のGCPの主な相違につ

いて、検討を行った。東アジア共同試験の推進のためには、各国の規制面の相違も念頭に置いた試験の計画・実施が重要であると考えられた。

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### F. 研究発表



### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
上村尚人	米国e-IND下の探索的臨床試験の現状と展望	杉山雄一 栗原千絵子(編)	マイクロドーズ臨床試験：理論と実践—新たな創薬開発ツールの活用に向けて	じほう	東京	2007	45-48

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
内田英二	臨床研究/臨床試験における被験者保護：試験審査委員会/倫理委員会の役割	臨床薬理	38(4)	249-252	2007
大橋京一ら	国際共同治験推進会議 in Beppu	臨床評価	35(2)	183-281	2007
大橋京一	グローバル早期臨床開発の基盤整備—J-C LIPNET活動報告	臨床評価	35(3)	435-450	2008
大橋京一	国際共同治験—グローバル早期臨床試験の推進—	臨床薬理	39(2)	68-70	2008
大橋京一、内田英二、熊谷雄治、野本正弘、稲野彰洋、森本卓哉、笹栗俊之、栗原千絵子	J-CLIPNET欧州視察事業に関する報告	臨床評価	35(3)	451-485	2008
内田英二、栗原千絵子	オランダの被験者保護法制について：倫理審査体制を中心に	臨床評価	36(2)	367-374	2008
内田英二、栗原千絵子	人を対象とする医学研究に関する規則（臨床医学研究（被験者）法）訳	臨床評価	36(2)	375-388	2008
内田英二	臨床研究（試験）と倫理的諸問題	小児外科	40(10)	1161-1166	2008

川村芳江、内田英二	各医療機関における国際共同治験の取り組み：国際共同治験の推進と考慮すべき点	PHARM S TAGE	8(9)	18-23	2008
野元正弘	治験担当医の研修	臨床薬理	39(2)	45-50	2008
野元正弘	自主臨床研究審査の課題と問題点-IRBの現状と課題-	臨床評価	36(2)	447-451	2008
大橋京一、内田英二	国際共同治験推進会議 in Tokyo	臨床評価	37(2)	381-470	2009

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 第 2 章

## 3. 米国探索的 IND 下の探索的臨床試験の現状と展望

大分大学医学部創薬育薬医学講座・(米国)メルク研究所臨床薬理部

上村 尚人

## はじめに

米国で研究用新薬 (Investigational New Drug) を用いた臨床研究を開始する際には、米国食品医薬品局 (US Food and Drug Administration, 以下FDA) に対して、研究用新薬申請 (Investigational New Drug Application, 以下IND (申請)) を行うことが必要である。2006年1月, FDAは、探索的な目的でINDを用いた臨床試験を開始するための新たなガイダンス (Guidance for Industry, Investigators, and Reviewers Exploratory IND Studies, 以下探索的IND試験ガイダンス)<sup>1)</sup>を公表した。

本項では、このような探索的IND下に臨床試験で得られる薬物のプロフィールはどこまで可能であるのか、企業にとって必要な薬物の探索的プロフィールとは何なのか、について、FDAの探索的IND試験ガイダンスの提示するカテゴリに即して論じる。

探索的INDで具体例として想定している試験には、以下の3つがある。

## 1 薬物動態やイメージングの臨床試験 (マイクロドーズ臨床試験)

このパラダイムにおいては、極く低い用量を用いて、薬物動態や受容体選択性など標的のイメージングによるスクリーニングを行う。極低用量とは、薬効が出現する用量からみた安全マージンで100倍程度、すなわち薬力学的用量の100分の1未満で、かつ100 $\mu$ グラムを超えない単回投与を想定している。このように、極低用量での臨床試験を可能としたのは、陽電子放射線断層撮影法 (Positron Emission Tomography : PET) や、加速器質量分析法 (Accelerator Mass Spectrometry : AMS) といった物理工学技術の進歩により実現した超高感度のアッセイである<sup>2-5)</sup>。

マイクロドーズ法に要求される非臨床試験は、動物1種による拡張型単回投与毒性試験 (病理組織学的検査を含む) が基本となり、通常のヒト初回投与試験 (First-in-man (FIM) 試験) で要求される非臨床パッケージ<sup>6)</sup>と比較すると、より簡素なデータでサポート可能である。マイクロドーズ法は、極く早い開発段階で、ヒト

での薬物の標的組織への移行や薬物動態パラメータの探索を可能とする。しかし、現在のところ、少なくとも米国においては、認可（2006年1月）から1年も経っていないこともあり、マイクロドーズ法の経験は限定されたものであるのが現状であろう。現時点（2006年末）での多くの企業の期待は、むしろ臨床用量以下の低用量での薬理学的スクリーニングにあるようだ。

その理由であるが、マイクロドーズ法の問題点として、臨床用量付近での薬物動態をどれだけ予測できるかについて明確でないという議論がある。この詳細については、第3章を参照されたいが、CREAM（Consortium for Resourcing and Evaluating AMS Microdosing）試験<sup>7)</sup>は、この問題を解決すべく実施されたマイルストーン的な試験である。検証された5つの化合物（ワーファリン、ZK253（Schering社新規化合物）、ジアゼパム、ミダゾラム、エリスロマイシン）のうち3化合物（ZK253、ジアゼパム、ミダゾラム）についてはマイクロドーズと臨床用量間での線形性が保たれることが示された。マイクロドーズ臨床試験から、臨床用量付近での薬物動態をどれだけ予測できるのか、今後、より多くの化合物を用いた実証試験が必要である。このように方法的な課題は残るものの、簡便な非臨床データでサポート可能であることは大きな魅力であり、複数の類似化合物を同時にスクリーニングする強力なツールとなる可能性が指摘されている<sup>7)</sup>。

## 2 薬理学的効果を検討するための臨床試験

このパラダイムでは、いわゆるマイクロドーズを超えて、曝露量と曝露期間を限定した上で、治療域以下の用量（Subtherapeutic dose）を用いて薬理学的効果を判定して候補化合物のスクリーニングを行う。

曝露期間は7日以内、曝露量は、動物1種（げっ歯類）で確認された2週間反復投与試験で得られた無毒性量（No-observed adverse effect level：NOEL）の体表面積補正による用量ベースで4分の1、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）ベースで2分の1を超えず、治療やMTDの確立を目的としない。初回投与量は、安全マージンは、50倍を想定している。

げっ歯類（通常はラットを想定）によるNOELは、2週間反復投与毒性試験（TKも含む）で決定されるが、このげっ歯類NOEL 1用量による、臨床投与期間を超えて実施される非げっ歯類（通常はイヌを想定）による反復投与試験において、非げっ歯類がげっ歯類より感受性が低いか、同等であることが示されなければならない。遺伝毒性試験と安全性薬理試験は要求されるが、安全性薬理については、げっ歯類および非げっ歯類の反復毒性試験内での検討が可能である。

このパラダイムの特徴は、仮に無毒性量からの安全域マージンが十分で、かつ標的とする効果での力価が高い化合物であれば、薬物動態のみならず、薬力学的な検討によるスクリーニングを可能とすることである。薬力学的な検討の有無が、マイ

クロード法との決定的な違いともいえる。

たしかに、このパラダイムも、伝統的に行われる標準的なヒト初回投与試験（FIM試験）と比較すると、より簡便な非臨床データによりサポート可能であり、かつ早期に薬理学的作用を確認できるという利点がある。その一方で、せっかく、探索的IND試験でよい結果が得られたとしても、用量が制限されることで、最大耐用量（maximum tolerated dose：MTD）を決定できず、また、7日と投与期間にも制限があるため、結局は、開発プログラムを進めていくためには、伝統的な非臨床データの入手が不可欠となり、スクリーニングの対象となる候補化合物数が少ない場合は特にタイムラインの面でどれだけのメリットがあるかという点において不確実性が残る。また、バイオマーカー等を用いた薬理学的作用で十分な用量依存を示すだけの用量が設定できない可能性もあり、これらの薬力学的反応だけでは実際の臨床効果の予測が難しい場合もあろう。探索的IND試験における原理検証（proof of principle）が開発プログラムに対してどのような価値を持つのかの見極めが重要である。このパラダイムでいう“薬理学的”の意味がやや曖昧であることは問題であるが、そもそもターゲットに選択的なバイオマーカーが存在しない場合には、このパラダイムの成立がむずかしい。このパラダイムは、むしろ、成功しない可能性の高い化合物のスクリーニングにおいて、早期のNo Goを得ることを目的とするのであれば、効率的なパラダイムという見方もできる。

### 3 有効性に関連したメカニズム評価のための臨床試験（以下探索的MOA試験）

FDAが3番目の例としてあげる探索的MOA試験の目的は、文字どおり有効性の評価につながる薬理学的メカニズムの探求にある。ガイダンスではMOAとは何かの定義が曖昧であり、また、このパラダイムをサポートする非臨床データのあり方について明確な例を示していない。上記の2例とは異なる方法で毒性試験を組むことにも柔軟であるともいえる。例えば、薬力学的エンドポイントをどう確立するかを決定する戦略に応用可能なパラダイムである。具体的な有効性に関連したメカニズムベースのパラメータとして、受容体の飽和度や、酵素阻害の程度、抗体結合の選択性などを利用可能な例としてあげている。非臨床データに要求されるのは、より高い用量での安全性が示され、効果のみられる曝露量の下限が確認されることである。そのようなデータをもとに、臨床試験での用量を設定することができる。

## おわりに

以上のように、それぞれの試験方法がいかなる効用を持つのか、企業が開発戦略を立てるためにはいかなる情報が得られることが有用なのか、について、今後は実証データを積み重ねて検証していくことが望まれる。

探索的IND試験そもそもの目的は、開発の効率化である。多くの化合物を効率的にスクリーニングし、かつ経済的リソース、時間的リソース、人材的リソースを節約できなければ目的を達成したとはいいがたい。また、早期のGoが、必ずしも全体の開発タイムラインを短縮できないばかりか、かえって概念検証 (Proof of Concept) までの時間を費やしてしまい、承認まで要する時間を長くしてしまう可能性も考えないといけない。

探索的な段階での臨床試験の情報については、企業側から積極的には公表されない可能性があるが、今後、こうした方法論を有用なツールとしていくためにも、成功例・失敗例ともに公表され、知識が共有化されていくことが望まれる。

---

■ 参考文献 ■

---

- 1) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) : Guidance for Industry, Investigators and Reviewers, Exploratory IND Studies. 12 January 2006
- 2) Lappin G, Garner RC : Big physics, small doses : the use of AMS and PET in human microdosing of development drugs. *Nature Rev Drug Discovery* ; 2, 233-240, 2003
- 3) Lappin G, Garner RC : Current perspectives of <sup>14</sup>C-isotope measurement in biomedical accelerator mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem* ; 378, 356-364, 2004
- 4) Aboagye EO, *et al.* : In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics in drug development using positron-emission tomography. *Drug Discovery Today* ; 6, 293-302, 2001
- 5) Bergström M, *et al.* : Positron emission tomography microdosing : a new concept with application in tracer and early clinical drug development. *Eur J Clin Pharmacol* ; 59, 357-366, 2003
- 6) U. S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) : Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Guidance for Industry, M3 Nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials for pharmaceuticals. July 1997
- 7) Lappin G, *et al.* : Use of microdosing to predict pharmacokinetics at the therapeutic dose : experience with 5 drugs. *Clin Pharmacol Ther.* ; 80(3), 203-215, 2006



臨床薬理学講習会 2006年12月2日(土) 東京

臨床研究／臨床試験における被験者保護

### 3. 試験審査委員会／倫理委員会の役割

内田 英二\*

#### 1. はじめに

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、被験者の協力なしに実施することはできない。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。試験審査委員会(IRB, Institutional Review Board)／倫理委員会(IEC, Independent Ethics Committee)は、臨床研究に参加する被験者の人権・安全・福祉を保護することを責務とする委員会である。

#### 2. 歴史

臨床研究の倫理性が世界的に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。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、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(後述)。これら、倫理綱領が出されたにも拘わらず、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システムを確立した。欧州

連合(EU)では、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。臨床研究において、被験者の人権・安全・福祉の保護を責務とする委員会が、米国ではIRB、EUではIEC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。

臨床研究の実施には科学性と倫理性が必須であるが、GCPはこれらに加えデータの信頼性を要求している。現状をみると、あまりにも信頼性を偏重するために倫理性を確保する観点が欠如しているように思える。New England Journal of Medicineに「新しい植民地主義か? —インドで臨床試験を実施して(2005; 352: 1633-6)」が掲載されている。第三世界での臨床試験実施の問題点が読みとれる。

臨床研究における倫理性の確保は、現在および将来も直面する大きな課題である。

#### 3. 4つの医学倫理基本原則

Gillonは下記の医学倫理学の原則を提案した<sup>1)</sup>。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、研究対象者のリスクを

**Key words** : IRB, IEC, Declaration of Helsinki, medical ethics

\* 昭和大学医学部第二薬理学教室／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

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、研究に参加することによって生じ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、研究の利益と負担の分配における公平さと関連する。

#### 1) 倫理基本原則から導かれる条件

上記の4つの倫理基本原則から、臨床研究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>2,3)</sup>。

##### a. 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

##### b. 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

##### c. 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

##### d. 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3を参照してもらいたい。

#### 4. ヘルシンキ宣言の基本原則

ヘルシンキ宣言は、ヒトを対象とした医学研究を実施する際に、医師を含めたすべての関係者が遵守すべき倫理指針である。世界医師会が1964年にヘルシンキ総会で採択したためにこの名前と呼ばれている。その後、2000年のエジンバラ改訂を含め5回改訂されている。2002年には第29項(プラセボ使用)、2004年には第30項(研究終了後のアクセス)に関する注

釈が加えられている<sup>4)</sup>。ヘルシンキ宣言の基本原則として下記が挙げられる:

- ① 被験者の福利の優先
- ② 本人の自発的・自由意思による参加
- ③ インフォームドコンセント
- ④ 独立した審査委員会による審査、監視
- ⑤ 研究の科学性(動物実験等に基づく)
- ⑥ 研究結果の公開
- ⑦ 研究者の責務

ヘルシンキ宣言は国際的な倫理原則として、ICH-GCP、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針」、各種医学研究のガイドライン中に遵守が謳われている。全32項から成るが、これを知らずして臨床研究に関わってはならない。

#### 5. 生命医学研究のための国際倫理指針<sup>5)</sup>

国際医科学評議会(CIOMS, the Council for International Organizations of Medical Sciences)が世界保健機関(WHO, the World Health Organization)と共同で作成したため、俗にCIOMS(シオムス)ガイドラインとも呼ばれる。

CIOMSガイドラインは、ヘルシンキ宣言に謳われている倫理原則をヒトを対象とした臨床研究に効率的に適用するために、CIOMSがWHOと共同して作成しているガイドラインである。最初のガイドラインは、1982年に作成された。その後、HIV/AIDSの治療薬の開発、バイオテクノロジー医薬品の開発、社会的弱者を対象とした臨床試験、富める国・富まない国での臨床試験の問題、など新しい倫理問題に対応するために、1993年に改訂された。さらに、プラセボコントロールの問題、効果が確認されていない対照薬を用いた臨床試験の問題、HIV/AIDSワクチン、外国スポンサー・外国研究者による開発途上国での臨床試験の問題、などが提起された。とくに、開発途上国での臨床試験は、先進国による搾取にあたるのではないかという問題および臨床試験終了後の新治療へのアクセス権や医療サービスの提供問題を引き起こした。これらは、未だに完全には解決された問題ではないが、多くの議論を経て2002年に第3回の改訂がなされた。

CIOMSガイドラインは、21のガイドラインから成っている。個々のガイドラインには、数ページの注釈が付記されているため、ガイドラインを具体的に理解するのに役立つ。ヘルシンキ宣言の重要項目は、ほとんど網羅されていると考えてよい。いくつかのガイドライン(GL)を下記に例示する(訳は筆者によ

る) :

- ① 外国スポンサーによる臨床試験 (GL3)
- ② 研究参加への誘導 (GL7)
- ③ 資源の限られた集団や地域での研究 (GL10)
- ④ 社会的弱者を対象とした臨床試験 (GL13)
- ⑤ 小児を対象とした臨床試験 (GL14)
- ⑥ 女性を被験者とする (GL16)
- ⑦ 妊婦を被験者とする (GL17)
- ⑧ 健康被害に対する処置と補償を受ける権利 (GL19)
- ⑨ 外国スポンサーが医療サービスを提供する倫理的義務 (GL21)

CIOMS ガイドラインは、一部の内容に関する賛否はともかくとして、ヘルシンキ宣言の精神をより深く理解するためにも一読すべきガイドラインである。

## 6. 臨床試験が倫理的であるための必要条件

米国 NIH (National Institute of Health) の臨床生命倫理部 (Department of Clinical Bioethics) の Ezekiel J Emanuel は、臨床試験が倫理的であるための 8 つの必要条件を提示している。昨年、長崎大学熱帯医学研究所で開催された医学研究の倫理のための国際研修コース<sup>9)</sup>の講義資料から紹介する (訳は筆者による)。

- ① 共同作業 (collaborative work)
- ② 社会的価値 (social value)
- ③ 科学的妥当性 (scientific validity)
- ④ 公平な被験者選択 (fair subject selection)
- ⑤ 望ましいリスク-ベネフィット (favorable risk-benefit ratio)
- ⑥ 独立した審査 (independent review)
- ⑦ インフォームドコンセント (informed consent)
- ⑧ 被験者の尊重 (respect for human subjects)

Emanuel は、臨床試験が倫理的であるためには上記 8 つの条件をすべて満たすことが必要であると述べている。しかしながら、これら 8 つを満たそうとすると現実的に衝突 (conflict) が発生するため、各条件間の“バランス”、“重みづけ”、“明記”等が必要になると述べている。何が“倫理的”で何が“倫理的でない”かという判断は、時に極めて難しいことであるが、重要なことは、「行われようとしていることを明らかにする」ことと「その理由を提示する」ことである。また、これら 8 つ以外のアプローチの方法も存在する。

Emanuel の講義から下記の事例を提示する (筆者

改変)。各自で考えていただきたい。

事 例：第Ⅲ相のランダム化比較試験である。自発的同意を与えることができない EU さんを、癌の発生子防のための 2 つのホルモン療法を比較する試験に組み入れることは倫理的であるか？

回答者 1：インフォームドコンセントを強調する立場から

EU さんは自ら同意することができない。この試験には他に多くの参加者がいる。EU さんはこの試験に必要なではない。同意できるヒトを組み入れるべきだ。

回答者 2：リスク・ベネフィットおよび社会的価値を強調する立場から

インフォームドコンセントは必ずしも絶対条件ではない。リスクは低くベネフィットはある。EU さんは試験に参加しても通常の医療を受けるときと同様の状態を保つことができ、科学的知見を得ることに貢献できる。自発的同意を与えることができないヒトを不当に扱うべきでなく、試験に参加させるべきである。

回答者 3：公平な被験者選択を強調する立場から

この試験への EU さんのアクセス権を否定することは不当である。EU さんは組み入れ基準に合致しており、他の参加者と同様のリスク-ベネフィット比である。EU さんを除外しようとする唯一の理由は、科学的理由ではなくその精神状態である。このことは差別である。

## 7. おわりに

臨床研究の倫理性を確保する原則は世界共通のものである。各地域の医療状況、経済状況、文化様式、科学技術の発展度などは異なっているが、共通した原則を適合させていくべきである。そのためには、IRB 委員だけでなく、研究者、協力者、一般市民、を含めた教育・訓練が必要であると考えられる。上記の事例でもわかるように、結論に至るまでにはさまざまな議論が必要である。これらの議論を避けて、漫然と臨床研究を実施することこそ非倫理的である。

## 文 献

- 1) Gillon R. Philosophical Medical Ethics. John Wiley and Sons. ISBN 0471 0122 0, 1985.

- 2) 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. April 18, 1979.
- 3) 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, 2003.
- 4) [http://www.med.or.jp/wma/helsinki02\\_j.html](http://www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html)
- 5) The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS, Geneva, 2002.
- 6) <http://www.tm.nagasaki-u.ac.jp/home/>