

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¹²⁾。光石¹³⁾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¹⁴⁾。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¹⁾。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¹⁵⁾、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.

* * *

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が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ある必要であるが、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ーを整備することが、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割り服用するということが要求された治験もあるが、ボトルに半錠だけが残り、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があると思うが、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¹⁾。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、評価者のバ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"> 各医療機関の検査値補正の必要がない データマネジメント（DM: Data Management）の処理がしやすい DMの時間短縮 個々の医療機関からのデータミスが少ない データ入手が早い | <ul style="list-style-type: none"> 欠測が少ない |
| デメリット | <ul style="list-style-type: none"> 費用がかかる 契約等の諸手続きの煩雑さ | <ul style="list-style-type: none"> 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 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） 結果入手に時間がかかる 大量の資材搬入により保管スペースがない 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 測定機関の違いにより採血量が増える |

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ろうか。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、子宮内装置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う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）²⁾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はなんと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られる。

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と感じる。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、医療機関として何をしなければならぬ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考えられる。

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

●特集／治験の新しい潮流

2. 治験担当医の研修

愛媛大学病院創薬育薬センター, 同 大学院医学系研究科病態治療内科学

野元正弘

1. はじめに

治験の推進は、わが国の国策として推進され、治験を実施する環境は大幅に整備されてきている。しかし、医療の現場では通常の業務に多忙であり、依頼される臨床試験への取組みは必ずしも良好ではない。このことから医療機関で治験を担当する医師に必要な研修と、医療機関で行うべき整備について概説してみた。

2. 治験と診療

診療においては患者が体調の不良等を訴えて治療の依頼を行い、医師がこれを受諾することにより診療の契約が成立する。これに対して治験では、医師から治験への参加を患者に打診し、同意を得ることにより開始される。すなわち診療においては患者側から、治験においては医師側から依頼し、診療あるいは治験が開始される (Fig. 1)。治験も治療の一環として行われるが、通常の業務とは異なる対応が求められるため、医療機関においては関係する職員に周知させて治験を実施するとよい。また通常の業務では医療機関は薬や医療器具等の会社にとっては企業活動の場であり職員はユーザーの立場となる。しかし治験においては業務の契約が進められており、医療機関の職員は契約内容を遂行する相手方となる。治験においては通常の業務と

は製薬会社等に対する立場が異なることを職員に認識してもらうことが必要である (Fig. 2)。

治験は原則として治療の一環として実施されている。例外としては健常人における薬物動態試験がある。薬物の体内での動態を検討するもので治療行為は含まれない。治療研究には治験が必要なことはいうまでもないが、治験自体は個別の診療の中で行われており、わが国では受診経費は原則として被験者自身の健康保険で支払われている。このことは治験であっても治療上の有益性が求められることを意味している。この点はプラセボを用いるときにとくに議論となる。なお、治験は「医薬品もしくは医療機器の製造販売承認を得るために行われる臨床試験」である。「治験」用語の起源は明らかではないが、治療試験、試験的治療、実験治療などから治験という用語が作成されたといわれる。

3. 治験担当医師の研修内容

担当医師が行うべき研修内容には以下のことがあげられる。

治験 (臨床試験) の歴史、治験の概要 (前臨床試験, 第 I, II, III, IV 相試験), 倫理委員会, プロトコール (治験実施計画書), 同意説明文書, 有害事象と副作用, 補償と賠償, 治験の組織, 当局への手続き, 治験薬管理, CRC の役割, モニタリングと監査, 負担軽減費,

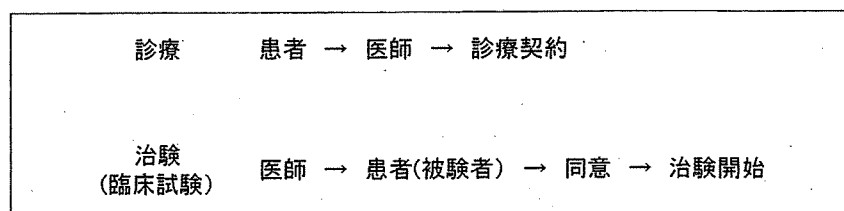


Fig. 1 診療と治験の開始時の差異

Key words : clinical trial, investigator, training course
〒791-0295 東温市志津川

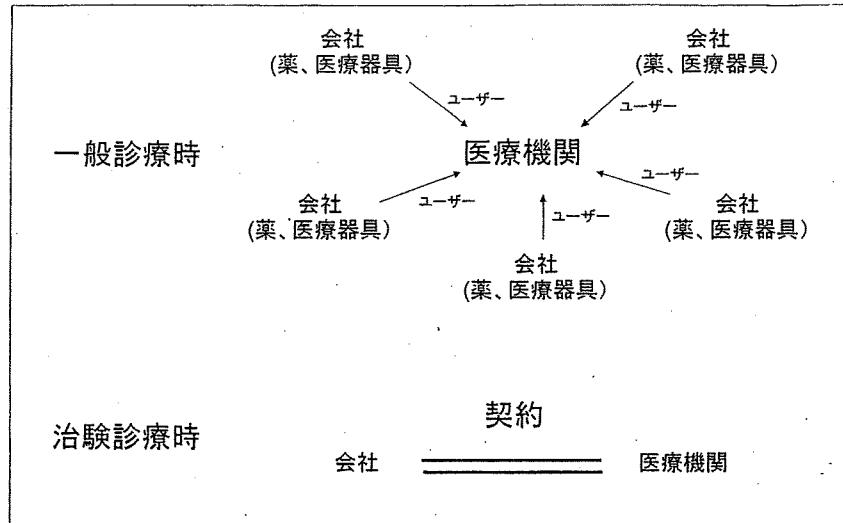


Fig. 2 一般診療と治験時の契約関係

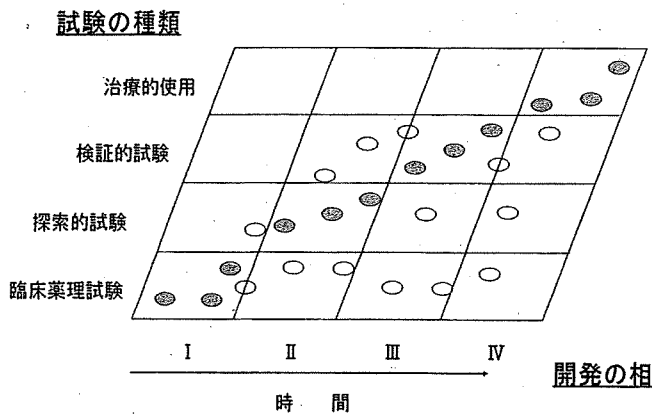


Fig. 3 臨床試験の種類と開発の相

費用と契約.

1) 治験の歴史

最初の比較試験は、1947年に英国の Hill らが Medical Research Council のストレプトマイシン臨床試験委員会のもとで行った結核に対する controlled trial とされる¹⁾。現在、治験では原則として二重盲検対照試験が行われている。一方、倫理的規準は臨床研究における患者の権利の認識であり、ナチスの人体実験に対する反省をまとめたニュールンベルグ綱領 (1946年) が最初である。この綱領を受けて世界医師会がまとめたヘルシンキ宣言 (1964年) は、医学の進歩のためには人体実験が必要なことを認め、被験者の利益を科学や社会に対する寄与よりも優先すべきであるとの原則を打ち出している。現在は、GCP (good clinical practice) として臨床試験で準拠すべき基準が規定されている。

2) 治験の概要

(1) 非臨床試験の概要

規格および安定性試験, 安全性試験, 薬理試験, 薬物動態試験

(2) 治験の段階 (Fig. 3)

I 相 (臨床薬理試験)

対象薬の安全性と薬物動態 (吸収, 分布, 代謝, 排泄) を検討する。第 I 相試験は一般的に健康成人を用いる。比較的短期間で被験者を集めることが可能であり、また疾病を持たないことから、対象薬の作用や動態に影響する他の薬剤を服用していることが少ないために正確なデータが得られやすい。しかし抗悪性腫瘍薬等では患者を対象に第 I 相試験が行われる。

II 相 (探索的試験)

比較的少人数の対象患者で、単回投与試験, 反復投与試験, 用量設定試験, 長期投与試験が行われる。

III 相 (検証的試験)

多数の医療機関における共同研究として実施されることが多い。一般に二重盲検試験を行い、対照薬との比較試験が実施される。

IV 相 (市販後臨床試験, 使用成績調査, 特別調査)

3) 倫理委員会 (IRB: Institutional Review Board)

臨床試験を行うためには、倫理委員会による審査を受ける必要がある。すでに市販されている薬であっても、研究を伴う治療であれば倫理委員会承認を受けることが必要である。審査には担当医師が当該分野の専門的能力を示す履歴書が必要である。専門医取得の有無や、これまでの治験の経験を記載する。また現在、治験を実施できる医師の資格を認定する治験認定医の

組織が検討中である。

4) プロトコール (Protocol)

(1) 治験のデザイン

病気においては自然治癒があり、また、慢性疾患でも自然経過の中で症状は強くなったり軽くなったりすることが少なくない。このために『薬を飲んだ、病気が治った、したがって薬が効いた』という論理は正しくない。治療薬の効果を評価するためには比較対照が必要である。比較対照をおくことにより治療薬の効果を自然変動、プラセボ効果、併用療法、観察者の期待などの影響から区別して評価することができる。比較対照試験には、プラセボ同時投与対照 (placebo concurrent control)、実薬同時対照 (active treatment concurrent control)、複数用量同時対照 (dose-comparison concurrent control)、無治療同時対照 (no treatment concurrent control)、歴史対象 (historical control) があり、前3者がよく用いられている。

(2) プロトコールの作成

プロトコールの作成は治験依頼者の責務であり、事前に治験責任医師の同意を得て作成する。臨床試験は科学的に倫理的に適切であることが必須であり、プロトコールの作成は臨床試験において最も重要な課題である。「科学的に適切である」とは計画された試験を実施することにより、目的とする薬物の作用、あるいは医療機器の有用性が証明されるということであり、論文として掲載しうる内容であることを意味している。「倫理的に適切である」とは、たとえば対照試験において2つ以上の arm があるときに、被験者にとって、いずれのグループに振り分けられても専門的見地からみて、治療上問題はないように計画されているということである。すなわちいずれの arm に振り分けられても治療上取り返しのつかない障害を生じないことが必要である。プロトコールの妥当性の検討は、① 治験の目的、② 対象患者、③ 用法・用量、④ 評価の方法・項目・時期、⑤ 解析方法と評価に分けて、それぞれについて科学的および倫理的妥当性について実施するとよい。

評価項目にはプライマリーエンドポイント (primary endpoint 主要評価項目) とセカンダリーエンドポイント (secondary endpoint 副次的評価項目) を設けている。プライマリーエンドポイントは臨床的に最も重要で疾患の予後や症状の改善を反映する内容を設定する。また、エンドポイントには true endpoint と surrogate endpoint があり、true endpoint を設定できれば望ましいが、試験によって困難なときには、sur-

rogate endpoint を用いる。たとえば、脂質代謝改善薬での true endpoint は脂質異常が改善されて血管障害が減少することである。しかし、血管障害の減少を確認するには数年間の観察機関が必要であるが、新しい脂質異常改善薬を最初から数年間用いることは副作用の観点からも費用や労力の観点からも適切とはいえない。数カ月の使用で脂質異常の改善 (surrogate endpoint) とその期間における有害事象を確認して、その後に市販後試験として血管障害の減少に対する効果 (true endpoint) を確認することが実際的である。また、事象を評価項目に用いる場合と、検査所見を用いる場合がある。たとえば肝機能の評価では肝酵素の AST (GOT) や ALT (GPT) をしばしば評価項目に用いる。試験薬の評価に用いることができる検査項目を biomaker と呼んでいる。適切な biomaker を検討することにより臨床試験の遂行が容易となり、試験薬の効果が証明されやすくなる。

(3) プラセボ (Placebo) について

治療薬の効果を検討するとプラセボ効果がみられる。プラセボ効果は痛みやうつ等、神経系疾患ではとくに大きい²⁾。このために臨床試験で治療薬の効果をみるためには、対照薬が必要である。対照薬が得られないときにはこれまでの治療効果と比べる historical control を用いることもあるが、エビデンスのレベルは低くなるために、治験では標準治療薬かプラセボを用いて臨床試験を行う。

プラセボ効果の起こる機序については多くの研究がある。痛みにおいては、髄液中にエンドルフィンが増加することが確認されており、体内で鎮痛作用物質が放出されることにより鎮痛効果が表れている³⁾。また、パーキンソン病においては PET を用いて、効果を期待することにより線条体にドパミンが放出され、症状も改善することが確認されている⁴⁾。多くの臨床試験では実薬群での有効率が 60% 程度で、プラセボ群では 30% 程度である。すなわち実薬群では 3 人に 2 人で効果がみられ、プラセボ群では 1 人である。実薬に振り分けられると 60% の確率で症状がよくなり、プラセボ群では 30% ということになる。このことから、プラセボであっても実薬の半分の確率で効果が期待できる。すなわちプラセボに振り分けられても効果の得られる可能性はある。逆に実薬であっても 1/3 の確率では効果は認められない。実際、プラセボ群であっても効果の得られる例は多く、症例によっては予想される副作用も観察されることもある。また試験中の観察データは試験終了後の治療に有用なデータとして、そ

の後の治療に有用である。臨床試験は治療の一環として実施されており、ボランティアとして協力する被験者は病気のよくなることを期待して参加している。臨床試験に参加すること自体が被験者の治療にプラスとなるように実施することが重要である。

プラセボ使用の可否について議論されてきたが、一定の条件を満たせば使用が認められている。1964年に世界医師会で採択されたヘルシンキ宣言は1996年の修正で第29項『新しい方法の利益、危険性、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考慮されなければならない』に「ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、プラセボの使用または治療しないことを選択を排除するものではない」という文言を追加してプラセボの使用を認めている。しかし、深刻または非可逆的な損害という追加的なリスクが決して生じないであろうと考えられる場合、という条件があげられる。現在は標準治療薬があれば対照群として実薬を選び、標準治療薬のない場合にはプラセボで比較試験を行う。また標準薬があっても軽い症状に対して治験を行う場合や効率性を検討するときにはプラセボが用いられている。

(4) ウォッシュアウトについて

治験において前治療薬の作用を排除するために、試験を開始する前に同効薬を中止する期間を設けることがある。対象薬の評価を正確に行うためには同効薬の中止は重要であるが、治験に参加してもらうためにウォッシュアウトを行う場合には、休薬前に同効薬を中断する旨を説明し同意を得ることが必要である。また、同効薬の中止により症状の悪化がないように対応する。なお、前治療薬の中断により不可逆的な症状の悪化の起こる可能性があるときにはウォッシュアウトして治験を実施することはできない。

5) インフォームドコンセント (Informed Consent)

治験では担当医師による適切な説明と説明文の交付、同意の文書による取得が必須となっている。認知症や小児等、同意能力を欠く被験者では代諾者の同意が必要であるが、非治療的治験には参加できない。同意説明文書には以下のことが説明されている必要がある。

- ① 当該治験が研究を目的とすること
- ② 治験の目的
- ③ 治験責任医師の氏名、職名、連絡先
- ④ 治験の方法
- ⑤ 予測される治験薬の効果および予測される被験

者に対する不利益

- ⑥ 他の治療法に関する事項
- ⑦ 治験に参加する期間
- ⑧ 治験の参加をいつでも取りやめることができること
- ⑨ 治験に参加しないこと、または参加を取りやめることにより被験者が不利益な取り扱いを受けないこと
- ⑩ 秘密保持を条件に、モニター、監査担当者、治験審査委員会が、カルテ等の原資料を直接閲覧できること
- ⑪ 被験者に係る秘密は守られること
- ⑫ 健康被害の発生したときの実施医療機関の連絡先
- ⑬ 健康被害の発生した場合には適切な治療が行われること
- ⑭ 健康被害の補償に関する事項
- ⑮ 当該治験に係る必要な事項

6) 有害事象 (Adverse Event) と副作用 (Adverse Drug Reaction)

有害事象は医薬品を投与された患者および被験者においてみられた、すべての好ましくない出来事である。医薬品との因果関係は問わない。副作用は有害事象のうち当該医薬品との因果関係が否定できないものである。治験においては有害事象の発生、経過、転帰、ならびに担当医が行った処置を記録する。副作用によると思われる死亡、および重篤な副作用が発生したときには、直ちに機関長および治験依頼者に報告する必要がある。

薬物相互作用の観点から併用薬の把握は重要である。Sorivudineは帯状疱疹の治療薬であったが、抗がん剤の5-fluorouracil (5-FU) との併用により5-FUの代謝が抑制され重篤な骨髄抑制を起こした。治験時に併用による重篤な副作用が起こっていたが、把握されていなかった。臨床試験時の併用薬の把握は重要な事項である。

7) 補償と賠償

治験に参加して健康被害が発生したときには、適切な治療が受けられることが同意説明文書に記載されている。この治療のための治療費や入院費は保証される。賠償は違法な処置があったときに発生するもので休業補償などが含まれる。賠償は原則としてその原因となる行為を行ったものが責を負うとされている。

8) 治験の組織

多施設共同治験では、治験依頼者は治験の調整やプ

ロトコールの解釈上の疑義を治験調整委員会 (Coordinating Committee) に依頼することができる。治験調整医師は当該治験の分野において十分な経験を有し、多施設間の調整能力を有している必要がある。また、効果安全性評価委員会 (IDMC: Independent Data Monitoring Committee) を設けることができる。効果安全委員会の委員は、依頼者、責任医師、調整医師からは独立した者で、治験の継続の可否、プロトコールの変更等を審議する。

9) 当局への開始の手続き

依頼者は治験の届けを独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ提出する必要がある。その後質問に対して返答を行うが、4週間以内に質問等がなければ開始してもよい。

10) 薬剤管理

医療機関では、機関長は治験薬管理責任者を置き、治験薬管理者は治験薬管理簿を作成して記録する。

11) CRC の役割

CRC は治験担当医師と協力して治験を推進する。同意取得の補助、CRF (case report form) の記入、被験者、依頼者との対応等、業務は多岐にわたる。臨床試験が適性かつ円滑に実施されるように種々の支援を行う。

12) モニタリングと監査

治験開始後には依頼者はモニタリングおよび監査を行い、被験者の適格性や有害事象等について CRF とカルテ等の原資料との整合性を確認する。モニタリングと監査は治験の QC (品質管理)、QA (品質保証) を行うために必須の業務である。また規制当局による監査も行われる。

13) 負担軽減費

治験に参加することにより受診回数が増加し通院にかかる費用が増加する。また検査等が増え、採血の負担や医療機関での滞在時間が長くなる。これらの負担を軽減するために負担軽減費が設けられている。原則として1回の受診で7,000円を基準としているが、地域により、また治験の内容によって調整される。

14) 経費と契約

治験の契約は、医療機関長と依頼者で行う。しかし地域によっては治験責任医師と依頼者が契約するところもあり、直接契約のほうが治験実行上の責任の所在が明らかになりやすいとされる。経費は医療機関ごとに基準を決めて計算するが、治験ごとに担当医師、CRC、薬剤師の負担や検査の量、特殊検査の有無等に差があるために、治験の内容により調整を行う。

15) 抗悪性腫瘍薬の治験

通常の治験では第I相試験は健常人で行うが、抗悪性腫瘍薬では第I相試験を試験薬の対象となる悪性腫瘍患者で行う。また、第I相試験では安全性と薬物動態を検討するが、抗悪性腫瘍薬では探索的臨床試験として抗腫瘍効果も第I相試験で検討する。第II相試験では試験薬が抗腫瘍効果を発揮する悪性腫瘍の種類を探索する試験と、効果がみられた悪性腫瘍に対する用法・用量を検討する試験を行う。通常はII相において実施した探索的試験と用法用量を検討した検証的試験に基づいて承認される。第III相試験では第II相試験までに認められた腫瘍縮小効果 (surrogate endpoint) が、本来の目的とする生命予後の改善 (true endpoint) につながっているかを比較試験によって検証する必要がある。しかし、この検討には数年の期間と数百の症例を要するために、現在、多くの国では第II相試験の終了後に承認し、市販後の治療的使用を行って第III相試験を行っている。

4. 治験におけるインセンティブ (Incentive)

1) 被験者のインセンティブ

治験に参加することにより、受診回数が増え採血や心電図等の検査の回数も増える。このために被験者の経済的・時間的負担が増えるために、主として交通費を補填するために負担軽減費を病院で支払っている。治験に参加する理由としては、病気がよくなり、医師に勧められたから、が中心である。参加しない理由としては、副作用が怖い、人体実験にされる、時間がかかる等があげられる。患者対象の臨床試験では、経済的な理由は決して被験者の大きなインセンティブとはならない。治験の実施には医療と担当医への信頼が不可欠である。

2) 医師のインセンティブ

医療機関としては、治験の受託は先進医療に取り組み機会となり、経営上のメリットもあることから歓迎される。一方、担当する医師は日常の診療業務の中で実施するために、治験の担当は大きな労力を要する。また治験は研究の一端ではあるが、ほとんどの担当医師にとっては論文の著者として業績になることもない。また公的機関で薬を開発することは極めて困難で、創薬は企業活動として進める必要がある。創薬による利益も会社に蓄積される。しかし会社のみで治療薬を作ることはできないため、治療薬を進歩させるには医師の協力は必須である。このことから治験は医療機関の日常業務として位置づけることが必要であり、

そのためには担当医師の勤務条件等を考慮することが必要である。また治験を担当した医師を表彰したり、治験の実施を点数制とし職員評価に反映させることなどが行われているが、さらに昇任や教授選考等の資料となる診療実績に含めるべきであろう。

5. 医師主導治験

医師主導の治験を行う場合は、治験責任医師（自ら治験を実施しようとする者）が『治験計画届出』を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出して行う。モニタリングはCRO（Clinical Research Organization）に依頼できる。また治験時の賠償保険も手続きできるようになった。会社の企業活動としては進めることのできない治験を、医師主導治験として進めることが期待されている。

6. まとめ

治験を行うに当たって、担当医師が知っておくべきこと、問い合わせを受けることを中心に述べた。治験は医療を発展させるために必須であり、担当する医師にとって貴重な研修の機会となる。また医療機関にとっては経営上のメリットが得られる。わが国では多くの教育病院に治験管理センターが設けられ、専任医

師が配置されているところも少なくない。また治験をサポートするCRCの配置も進んでおり、ハードの面では国際的な観点からも治験を実施する体制は整備されている。今後は治験実施のソフト面がさらに整備され、治験が医療の重要な一部門であることが認識され、担当する医師が自身のキャリアとして社会的にも医療機関の中でも十分に評価されるように努めていきたい。

文 献

- 1) Daniels M, Hill AB. Chemotherapy of pulmonary tuberculosis in young adults. An analysis of the combined results of three Medical Research Council trials. *Br Med J* 1952 ; 1 : 1162-8.
- 2) Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedette F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004 ; 3 : 679-84.
- 3) Lipman JJ, Miller BE, Mays KS, Miller MN, North WC, Byrne WL. Peak B endorphin concentration in cerebrospinal fluid : reduced in chronic pain patients and increased during the placebo response. *Psychopharmacology (Berl)* 1990 ; 102 : 112-6.
- 4) de la Fuente-Fernández R, Ruth TJ, Sossi V, Schulzer M, Calne DB, Stoessl AJ. Expectation and dopamine release : mechanism of the placebo effect in Parkinson's disease. *Science* 2001 ; 293 : 1164-6.

第26回臨床薬理阿蘇九重カンファレンス IRBの現状と課題

自主臨床研究審査の課題と問題点

—IRBの現状と課題—

野元 正弘

臨床評価 別刷

Vol.36, No.2 2008

第26回臨床薬理阿蘇九重カンファレンス IRBの現状と課題

論・説

自主臨床研究審査の課題と問題点

— IRBの現状と課題 —

野元 正弘*

愛媛大学大学院病態治療内科学

Institutional reviews for clinical trials led by the independent physician

Masahiro Nomoto

Ehime University Graduate School of Medicine, Department of Medicine

Abstract

The review of the protocol by the IRB is required when applying for most grants. The committee should consist of scientists and non-scientists, male and female, physicians, pharmacists, a lawyer, and an ethicist. There were four groups of drugs under review : 1) drugs which have been approved and available in the market ; 2) drugs which are available in the market, but used in a trial for a disorder which has not been approved ; 3) drugs which have not been approved in Japan, but are approved in other countries ; and 4) drugs which have never been approved in Japan or in any other countries in the world. The committee needs a long time to review applications for clinical trials for the drugs in the last group. In the last group, investigators can not show enough information or papers on the safety of the agents, but have a few papers on case reports which resulted in a favorable course. On the agents which were used for treatment of intoxication or rare disorders, there are many drugs which did not have enough data on pre-clinical information or animal experiments, or on safety in human. It is not possible to obtain authorized approval to perform clinical trials on such drugs. We suggest to establish a panel to evaluate all of the patients who were treated with such agents. According to the panel, a guideline on using such unauthorized drugs can be prepared.

Key words

IRB, clinical trial, independent study, drugs for intoxication, rare disorders

Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation) 2008 ; 36 : 447-51.

* 愛媛大学病院 臨床研究倫理審査委員会 委員長 (Ehime University Hospital, Ethics Committee for Clinical Trials)

1. はじめに

日本の自主臨床試験の審査体制は、急速に整備されつつある。特に科学研究費をはじめとして、ほとんどの臨床研究にかかわる研究費の申請には、倫理審査委員での審査、承認が条件となっており、臨床研究者にとって審査委員会は身近なものとなっている。今回のシンポジウムでは自主臨床試験の倫理審査について現在の課題、問題点について述べる。

2. 審査体制について

厚生労働省へ申請し健康保険の採用を目的とする臨床試験は治験と呼ばれており、いわゆる新GCPで規定されている。治験以外の臨床試験は平成15年7月30日に「臨床研究に関する倫理指針（平成15年厚生労働省告示第255号）」に基づいて審査を行っており、さらに個人情報保護関連法の施行とともに、「臨床研究に関する倫理指針（平成16年厚生労働省告示第459号）」（以下「改正指針」という。）を平成16年12月28日付けで告示し、平成17年4月1日から施行されている（平成20年7月31日改正、平成21年4月1日施行）。倫理審査委員会は、医学・医療の専門家等自然科学の有識者、法律の専門家等人文・社会科学の有識者及び一般の立場を代表する委員から構成され、かつ、外部委員を含まなければならない。また、男女両性で構成することとなっている。審議又は採決の際には、自然科学分野だけではなく、人文・社会科学分野又は一般の立場を代表する委員が1名以上出席していることが規定されている。一方、臨床研究機関の長や、審査対象となる臨床研究に携わる関係者は、当該臨床研究に関する審議又は採決に参加することはできない。ただし、倫理審査委員会の求めに応じて、会議に出席し説明することはできる。

倫理審査委員会には、臨床研究にかかわるテーマや臓器移植の可否、終末期医療における生命維

持装置の脱着の可否等、多くの分野がある。日本では一つの医療機関において複数の倫理審査委員会を設けている施設が多い。さらに臨床研究においては、治験と自主研究を異なる委員会では審査している施設も少なくない。しかし、臨床研究では治験と自主研究は、審査の目的、内容が同じであり、自主研究におけるプロトコル、インフォームドコンセント等のデザインや書式を高める上からも、審査経費の観点からも同じ審査委員会で行うことが望ましい。審査件数の増加により委員会の開催時間が長くなるが、審査に先立ち実施上の疑問点や書類の不備等、事務的な内容についてはヒアリングを行い、確認を行うことにより問題点に集中して審査を行うことができる。

愛媛大学病院では治験も自主臨床研究は同じ委員会（IRB）で審査している。臨床研究倫理審査委員会（IRB）は自然科学専門家（女性を含む）10人、非専門家2人、倫理専門家2人で構成されている。自主研究の件数は平成13年度は21件であったが、14年度から増加し16年度は100件となり、18年度は約120件となっている。臨床研究の手続きは創薬・育薬センターのホームページから書式をダウンロードできるようにしている。申請者は研究計画書および同意説明文書を作成し、試験薬あるいは医療機器の文献を準備する。申請は研究協力室へ申請し、申請書類を創薬・育薬センターで確認した後に、ヒアリングを行なっている。ホームページには、審査を行なう内容を説明している。介入試験においては、研究の目的が明確に説明され科学的、倫理的にみて妥当であること、プロトコルが科学的にみて妥当であること、プロトコルが倫理的にみて妥当であること、被験者のインフォームド・コンセントが適切に得られていること、被験者のプライバシーが適切に守られていること、研究にともなう経費負担が適切に負担されていること等である。また、臨床試験に関するセミナーを行ない（Table 1～3）、研修の修了者には受講証を発行している（Fig. 1）。臨床試験の担当医となるには当該疾患の専門的知識と診療技術を持つとともに1回以上の受講を義務付

けている。現在、年間に100～120件の自主研究の審査を行っている¹⁾。

3. 審査薬について

審査の対象となる薬物には、1. 国内で承認されており、研究対象となる疾患に適応があるもの、2. 国内で承認されているが適応外使用となるもの、

3. 国外での承認薬（輸入薬）で、国内では未承認薬であるもの、4. 自主製剤（試薬等）である。1. 対象となる試験薬が日本で承認され、研究対象疾患に適応である場合は、試験薬の添付文書等により用量、予想される副作用、および有害事象発生時における診療体制を確認する。用量、投与方法が承認されているものと異なるときには、計画されている用量、方法での安全性を確認でき

Table 1 平成14年度愛媛大学医学部附属病院
臨床試験推進セミナー
—明日の創薬をめざして—

| | |
|------------------------------------------|-------|
| 臨床研究の今後の課題 文部科学省高等教育局医学教育課長 | 村田貴司氏 |
| GCP調査からみた治験の現状と今後の課題 医薬品機構治験指導部治験調査課長 | 大西純一氏 |
| これからの臨床試験のあり方 大分医科大学臨床薬理学教授 | 中野重行氏 |
| 臨床研究と治験 浜松医科大学臨床薬理学教授 | 大橋京一氏 |
| 自主研究の支援のあり方 群馬大学医学部臨床試験部助教授 | 中村哲也氏 |

Table 2 平成15年度愛媛大学医学部附属病院
臨床試験推進セミナー
—明日の創薬をめざして—

| | |
|-------------------------------------|-------|
| わが国での臨床試験の現状と将来 厚生労働省医政局研究開発振興課長 | 石塚正敏氏 |
| 地域での臨床試験の実際 山口大学医学部教授・薬剤部長 | 神谷 晃氏 |
| 愛媛大学医学部附属病院での取り組み 創薬・育薬センター長 | 野元正弘 |

Fig. 1 受講証

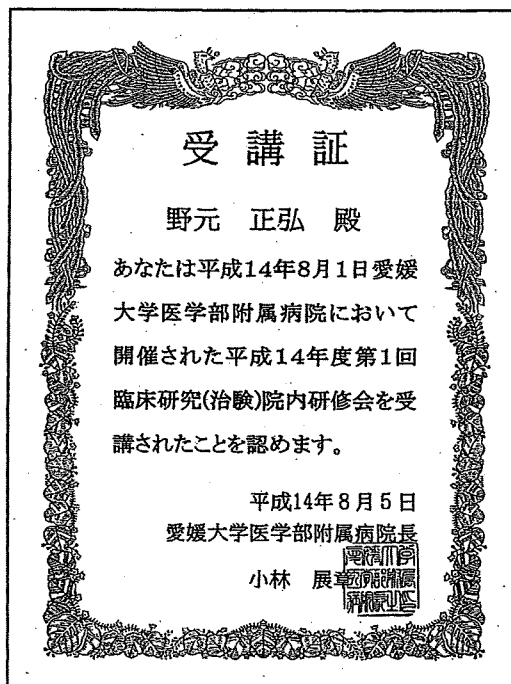


Table 3 創薬・育薬センター セミナー

| | |
|-------------------------------------------------------------|---------|
| 平成19年3月27日 講演「臨床試験におけるプラセボ効果」 和歌山県立医科大学助教授 | 三輪 英人先生 |
| 平成18年12月21日 講演「臨床試験と統計ガイドライン」 久留米大学バイオ統計センター教授 | 森川 敏彦先生 |
| 平成17年1月21日 講演「治験ネットワークとトラベリングCRC」 群馬大学医学部附属病院臨床試験部助教授 | 中村 哲也先生 |
| 平成16年7月28日 講演「医薬研究のデザインと統計解析」 東京理科大学工学部経営工学科助教授 | 浜田知久馬先生 |

る資料を添付してもらう。2. わが国で承認されているが、研究疾患が適応疾患でない研究では、当該治療薬の適応外使用となる。適応外使用の健康保険については以前から議論されており、一定の結論が得られている。昭和54年の橋本龍太郎厚生大臣、昭和55年の厚生省保険局長による通知文

書で治療薬の使用については薬理作用に基づいて行なうべきことが確認されている(資料)。ただ、支払いについては国保連合会や支払い基金等の支払い側の決定事項である。治療目的であれば支払われることが多いが、研究目的では研究費等を準備して用いるべきである。審査では適応外使用に

資料1

日医発第211号への厚生大臣の回答

昭和54年8月29日

日本医師会長殿 厚生大臣 橋本龍太郎 8月21日付の貴翰に次のとおり回答いたします。

薬効表示について、医学と医師の立場が全く無視され、製薬企業の資料のみによる病名決定で用途が規定されることは誤りでありました。厚生大臣としては、薬理作用を重視するものであり、能書については、薬理作用の記載内容を充実する方向で改善するよう、薬務局に対し指示いたしました。従って、医師の処方薬は薬理作用に基づいて行われる事になります。

2. 社会保険診療報酬支払基金においても、これを受けて学術上誤りなきを期して、審査の一層の適正化を図ることとし、また、この点について、都道府県間のアンバランスを生じないように、保険局に対し指示いたしました。
3. 以上により、医師の処方権の確立が保障されるものと考えます。
4. 国民医療の効率化を図るためには、プライマリー・ケアの確立等地域医療の充実が必要であり、また、これとともに、医学常識から極端にはずれた診療等に対して、その是正を強力に進めてまいり所存であります。

資料2

昭和55年9月4日 保険発第69号

各都道府県民生主管部(局) 保険・国民健康保険課(部) 長あて

厚生省保険局医療課長通知 保険診療における医薬品の取扱いについて

昭和55年9月3日 保発第51号

社会保険診療報酬支払基金理事長あて

厚生省保険局長通知

保険診療における医薬品の取扱いについては、別添昭和54年8月29日付書簡の主旨に基づき、左記によるものであるので通知する。

なお、医療用医薬品については、薬理作用を重視する観点から中央薬事審議会に薬効問題小委員会を設置され、添付文書に記載されている薬理作用の内容等を充実する方向で検討が続けられているところであるので申し添える。記保険診療における医薬品の取扱いについては、厚生大臣が承認した効能又は効果、用法及び用量(以下「効能効果等」という。)によることとされているが、有効性及び安全性の確認された医薬品(副作用報告義務期間又は再審査の終了した医薬品をいう。)を薬理作用に基づいて処方した場合の取扱いについては、学術上誤りなきを期し一層の適正化を図ること。

2. 診療報酬明細書の医薬品の審査に当たっては、厚生大臣の承認した効能効果等を機械的に適用することによって都道府県の間においてアンバランスを来すことのないようにすること。

においては、病態の異なることからこれまでに予想しなかった副作用の起こる可能性はないか、用いる用量、投与方法は安全であるかを審査する。費用については研究費等で負担することを確認している²⁾。3. 国外では承認されているが、国内では未承認の輸入薬では、薬効や安全性について承認国での情報を検討し、日本人との代謝酵素の民族差や投与量の差の有無について検討する。近年に開発された薬物では代謝酵素や中枢神経系への移行、血中濃度の個体差等が検討されており審査の情報は得られることが多い。4. 審査する資料の入手が困難なものは、試薬等を用いた自家製剤である。動物実験に基づく薬理作用は確認されているが、臨床的な効果と副作用およびヒトにおける適切な用量についてのデータはなく、得られる情報は症例報告のみである。希少疾患や中毒の治療研究等で申請されることが多い。効果は期待できるものの、安全性についての情報は十分でなく審査に苦慮することが少なくない。予想される効果と起こりうる副作用の重大さ、有害事象の起きたときの処置と対応の体制を確認する。また、製剤する方法、過程についても確認を行う。治療薬の開発は会社が行なっており、企業活動として行なわれる。希少疾患や中毒の治療では治療薬を開発しても採算の取れる可能性は少ないために、健康保険の適応が認められている治療薬は少ないことから自主研究の対象となっている¹⁾。

4. 困難な審査課題について

自家製剤では安全性を確認できる十分な資料が

得られないために、審査が困難となる。希少疾患や中毒疾患で多い。治験を実施する十分な症例が得られず、また、企業活動として成り立つ症例数が得られないため会社では開発できない研究である。これに対しては研究班を立ち上げて自家製剤の対象疾患、用いる時のプロトコルを検討し、すべての使用症例の効果と有害事象等を登録し記録することを提案したい。その結果をまとめてデータベースとして自家製剤の基準とし、十分な症例数が集まることになれば、治験を行なわなくとも公知の治療薬として製剤化し承認される可能性を提案したい。

5. おわりに

自主臨床試験の審査について課題と問題点について概説した。審査に要する十分な情報の得られない自家製剤の薬物は審査が困難となる。このような研究は希少疾患や中毒の治療薬が多く、会社により治療薬が開発される可能性は低い。このために自家製剤を検討することは必要である。研究を登録性とし情報を蓄積して将来、公知の治療薬として承認されるシステムを提案したい。

文 献

- 1) 野元正弘. 中毒治療における適応外使用の倫理. 中毒研究. 2007; 20: 27-30.
- 2) 永井将弘, 野元正弘. 神経疾患の適応外使用薬—エビデンスからの視点. EBMジャーナル. 2006; 7(3): 66-71.

* * *