

200916014A

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

スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する

教育プログラムの開発研究

ーアカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざしてー

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横出 正之

平成 22 (2010) 年 5 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

スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する

教育プログラムの開発研究

ーアカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざしてー

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 横出 正之

平成 22 (2010) 年 5 月

目次

I. 総括研究報告

スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発 研究－アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして－ 横出 正之	1
--	---

II. 分担研究報告

1. スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発 研究：医療統計教育プログラム 佐藤 俊哉	7
2. 臨床試験の実施にかかるレギュラトリーサイエンスに関する研究 川上 浩司	14
3. 臨床試験の統計的デザインに関する研究 手良向 聡	17
4. スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発 研究－アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして－ 菅井 学	19
5. スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発 研究－アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして－ 村山 敏典	21
6. VOD システムを用いた教育コンテンツ配信体制の構築に関する研究 伊藤 俊之	23
7. 質の高い効率的な研究計画書作成に関する研究 新美 三由紀	25
8. 臨床試験システム構築学に関する研究 南 学	27
9. スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発 研究－アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして－ 角 栄里子	28
10. スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発 研究－アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして－ 伊藤 達也	30

11. 臨床試験のモニタリング体制に関する研究 多田 春江	31
12. 難病創薬スーパー特区プロジェクト；内因性生理活性ペプチドプロジェクトの研究体制整備に関する研究 寒川 賢治	34
13. スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発 研究－アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして－ 中尾 一和	37
14. スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発 研究－アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして－ 清水 章	40
15. γ δ 型T細胞を標的とした癌免疫療法の開発に関する研究 湊 長博	41
16. スーパー特区プロジェクトの研究体制整備 田畑 泰彦	43
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	47
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	53

I . 総括研究報告

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）

総括研究報告書

「スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発研究
—アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして—」

研究代表者 名前 横出 正之 所属 京都大学医学部附属病院 探索医療臨床部

研究要旨： スーパー特区で治験・臨床試験を効率的に実施し完遂するためには、実施医療機関の試験責任医師(インベスティゲーター)機能だけでなく、従来の治験では製薬企業が担ってきた臨床試験を発案・運営・管理するスポンサー機能(開発戦略、規制対応、プロジェクト管理、知財、契約、補償、品質管理など)が極めて重要である。医師主導治験・臨床試験では研究者がインベスティゲーターかつスポンサーとしてこの二つの責務を負うが、特に後者のスキル・ノウハウが絶対的に不足しているために試験の完遂に支障をきたし、革新的医療技術の開発を阻害している。本研究では国内でいち早く医師主導治験・臨床試験支援体制の整備を進めている、京都大学探索医療センターの教員中心に、アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして、医師・医療専門職・関連研究職に対する教育プログラムを開発するとともに、国内外の講師を招聘して公開講座を開講して、スーパー特区医療機関において治験・臨床試験の完遂を総合的に推進できる人材を育成することをめざし、座学、On the Job Training(OJT)、自己啓発を教育システムの3本柱とした受講者のモチベーション維持や教育効果の向上のために、キャリアラダー戦略を展開する目的で、運営関連事項や教育プログラム構成(総論コース、各論コース)の検討と、総論コース教育内容の作成を行った。

また、この目的で難病創薬スーパー特区の各施設の現状・問題点の把握と、次年度以降の研究体制の確立をするとともに、各研究者が学会活動などを通じて、教育コンテンツ立案のための情報収集を行った。さらに京大病院の既存のサーバーシステムを拡充して、初年度は学内(病院、医学研究科、再生医科学研究所)のスーパー特区研究者に、教育コンテンツを配信するための情報ネットワークの整備を行うとともに、ホームページの作成と公開も行った。

A. 研究目的

現在わが国において、臨床試験の教育を系統的に行っている研究機関は複数あるが、その多くは臨床試験に関する基礎知識や研究倫理などに限定され、スーパー特区における革新的医療開発に必須の、法務、品質管理、有害事象・補償対応、開発戦略立案、プロジェクト管理、知財管理、規制対応な

ど、いわゆるスポンサー機能まで包括的に教育をしている例はほとんどない。また対象は医師以外の医療専門職や臨床試験コーディネーターであることが多く、上記スポンサー機能や倫理審査の従事者にまで対象を広げた教育プログラムは稀である。先般、24の先端医療開発特区が採択されたが、各特区における研究課題を医師主導治験・臨

床試験として完遂し、そこで得られた貴重な臨床データに基づいて、患者のもとに速やかに医療技術を届けるためには、製薬企業や開発業務受託機関に集積されているスポンサー機能のノウハウを、先端医療を担う医療機関における教育プログラムを通じて開発・伝授することが必須である。京都大学医学部附属病院探索医療センターでは、探索医療開発部(シーズ開発)、探索医療臨床部(コーディネーション)、探索医療検証部(臨床試験の質の管理)という独立した3部門および、病院医療開発管理部の連携により、国内でも類をみない臨床試験実施体制を構築し、平成17年には本邦初の国内外未承認薬の医師主導治験を開始し、すでに2件の治験総括報告書を独自に完成している。また京都大学は平成19年度より、橋渡し研究支援推進プログラムの実施機関に選定され、さらに先般採択された先端医療開発特区「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬」(“難病創薬スーパー特区”)、「イメージング技術が拓く革新的医療機器創出プロジェクト」、「iPS細胞医療応用加速化プロジェクト」は、本学の研究代表者が主導するものであり、これらの臨床試験実施にあたっては当センターが支援を行う方向で準備が進んでいる。本研究では、当センターや本学のプロフェッショナルが総力をあげて、スーパー特区の臨床試験を実際に主導・推進できる幅広い人材を育成するための、実践的教育プログラムの開発・構築と普及を目的とする。

B. 研究方法

運営関連事項の検討として、教育プログラムの開発と OJT・座学・自己啓発システム

の導入による教育体制の確立のため、教材収集と収録準備、各施設における教育実施体制の照会と確認をおこなった。

(倫理面への配慮)

本教育プログラムの実践の場となる治験・高度医療・自主臨床試験に携わる者は、世界医師会ヘルシンキ宣言、薬事法、薬事法施行規則、医薬品/医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令、および関連通知・指針を遵守する。

C. 研究結果

(1) 組織全体の成果は以下の 1)2)3)にまとめるとくである。

1) 運営関連事項の検討: 教育プログラムの開発と OJT・座学・自己啓発システムの導入準備を行った。この目的で、分担研究者との打合せのための班会議を開催し、難病創薬スーパー特区の各施設の現状・問題点の把握と、次年度以降の研究体制の確立をするとともに、各研究者が学会活動などを通じて、教育コンテンツ立案のための情報収集を行った。

2) 教育プログラム構成の検討: 以下を原案とする。併せて外部講師に養成すべきテーマや公開講座の内容を検討した。

a) 総論コース(6 カ月程度): 治験・臨床試験に関する包括的な知識、ノウハウについての教育をスーパー特区関連研究機関で医師主導治験あるいは臨床試験に携わる者を対象に行う。教育コンテンツとしては:

- ①基礎知識 ②計画と準備 ③知財管理 ④契約および補償・賠償 ⑤臨床試験のマネジメント ⑥試験デザイン ⑦データマネジメント ⑧モニタリング ⑨有害事象・安全性

情報の取り扱い ⑩監査 ⑪文書管理 ⑫試験薬管理 ⑬薬事 ⑭コンピュータシステムの管理 ⑮利益相反と研究倫理

b)各論コース:個別業務の知識、ノウハウについての教育。対象者は総論コース修了者で、より専門性を求める研究者。

c)公開講座:注目すべきテーマについて年2-3回開催することとした。

d)欧米で実施されている、1週間程度のプロトコル作成集中研修コースを本プログラムに導入できるかどうか、モデルコースの選定、テキストの著作権購入や翻訳も含めて検討した。

3) 京大病院の既存のサーバーシステムを拡充して、初年度は学内(病院、医学研究科、再生医科学研究所)のスーパー特区研究者に、教育コンテンツを配信するための情報ネットワークの整備を行うとともに、ホームページの作成と公開も行った。

(2) 以上の成果を達成する上で各研究分担者は以下の通りの研究成果をあげた。

研究分担者中尾は、本研究計画の基盤となる、“難病創薬スーパー特区”の研究代表者として、新規内因性生理活性ペプチド、徐放化ドラッグデリバリーシステム医薬品、癌の新規分子免疫療法研究の3プロジェクトからなる研究複合体の構築を行った。さらに京大病院探索医療センターを支援拠点として、高度医療評価会議への申請課題である、「脂肪萎縮症患者を対象としたレプチン補充療法の長期安全性臨床試験」の主任研究者として準備立案を総括した。さらに本特区の活動を広く伝えるため京都大学先端医療開発スーパー特区連携推進プログラム誌を定期発行したほかシンポジウム「スーパー特区と連携した先端医療の開発」な

らびに「ワークショップ～日本の創薬におけるオープンイノベーションの在り方～」を開催して、研究体制の推進を行った。

研究分担者寒川は、「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬スーパー特区」の「内因性生理活性ペプチドプロジェクト」リーダーとして、グレリン、アドレノメデュリン及びCNPに関する治験、臨床試験、及び臨床応用に向けてのトランスレーショナルリサーチを実施するとともに、本研究の研究推進を図るための種々の問題点についての研究現場での現状把握、また、改善するための方策やそのための教育プログラムの構築に資するための情報収集を行った。

研究分担者田畑は、「徐放化ドラッグデリバリーシステム医薬品」プロジェクトリーダーとして塩基性線維芽細胞増殖因子を徐放化するゼラチンハイドロゲル作製のための体制作りを進め、臨床研究用ハイドロゲルを作製する病院薬剤部、ハイドロゲルを用いた血管新生治療を行う心臓血管外科、臨床研究をサポートする探索医療センターとの間での討議のもと、臨床研究のためのハイドロゲルの規格を設定した。

研究分担者湊は、「癌の新規分子免疫療法研究」プロジェクトリーダーとして、腎臓癌、前立腺癌などの泌尿器系癌および、乳癌に対する革新的癌免疫療法を開発し、生存率およびQOLを共に向上させることを目的とし、高度医療評価制度による臨床試験ならびに多施設共同医師主導治験を推進するため関係施設との連絡調整を進めた。

研究分担者佐藤は臨床試験を実施する上での、医療統計の考え方や理解に関する検証と解説を行った。

研究分担者川上は、医薬品および先端医療に用いられることの多いバイオ医薬品についての臨床試験制度について調査検討を実施した。さらに臨床応用という共通課題を促進するためには、今後わが国の認可行政の見直しと強化を含んだ改革が必要であることを提言した。

研究分担者清水は、臨床試験の基盤形成と完遂を促進するために、探索医療センターの流動プロジェクトや関連研究施設などの研究者、医師が主導する開発型医師主導治験および高度医療評価制度の下での臨床試験（第3項先進医療）の準備支援を行い、その過程において、これら新規・先端医療開発に関わる臨床試験計画書の作成ならびに試験遂行に必要なノウハウ獲得に向けたOJTを試みた。

研究分担者手良向は、二値エンドポイントの単群臨床試験について、ベイズ流デザインの標準的手順およびベイズ流の特徴を生かすいくつかのオプション（事前情報の利用、中間評価の実施、決定規則の拡張など）を提案した。探索的臨床試験において、効率性および柔軟性の観点から、ベイズ流デザインが高度医療評価制度に基づく臨床試験などにおいて、事前情報を積極的に活用したい場合や逐次的な意思決定が必要な場合などには有用であると提言した。

研究分担者村山は臨床試験を支援する人材を育成する教育プログラムの開発のために、教育コンテンツの作成・収録、コンテンツ配信の基盤整備、学会や規制当局からの臨床試験関連情報の収集、研究成果発表を行った。

研究分担者伊藤達也は、医師が主導する開発型医師主導治験および高度医療評価制度

の下での臨床試験（第3項先進医療）の準備支援を行う過程において、特に試験の進捗管理や規制当局対応に必要なノウハウを策定した。

研究分担者伊藤俊之は、国内各地の関連研究機関に所属する複数の研究者に対する教育プログラムの運用のため、VOD (video on demand) システムによるインターネット経由での配信あるいは電子媒体化した教育コンテンツの配布等の方法基盤の構築を行うとともに、運用面等における様々な課題につき検証を行った。

研究分担者菅井は、アレルギー、腫瘍、自己免疫疾患を対象疾患とし、将来的に臨床応用可能なシーズを見いだすための実験を進め、転写因子 Runx2、3 が IgA クラススイッチを促進すること、この効果を増強することにより、アレルゲン特異的 IgE を IgA にスイッチさせアレルギー疾患の治療に役立つ可能性を考究した。

研究分担者新美は、医師主導治験、高度医療評価制度下での臨床試験、公的研究費による承認薬を用いた研究者主導臨床試験等で、一定以上の質を担保しつつ、効率的に、スピーディーに試験実施計画書を作成し、人材育成に繋がる仕組みとして、プロトコルコーディネータ制の導入と、作成要領とテンプレートという計画書作成ツールの利用が効果的であることを論証した。

研究分担者多田は、未承認・適応外の医薬品・医療機器を伴う先進的な医療技術を評価するための第3項先進医療（高度医療評価制度）として行われる臨床試験において、臨床試験データの信頼性を確保し、かつ効率的なモニタリング体制についてモデルを提案し、セントラルモニタリングと条件付

きのサイトビジットモニタリングを組み合わせることで、逸脱や安全性に関する重大な問題が生じた場合に重点的な情報収集を行うことができ、臨床試験の質向上を目指すことが可能であると論究した。

研究分担者南は、革新的医療の臨床応用を速やかにかつ安全に実施するため、質の高い臨床試験を実施するためのシステム構築に関する研究を行い、先端医療シーズに関する情報収集、必要な前臨床試験の実施体制の整備、臨床試験に関わる教育プログラム開発の推進に取り組んだ。

研究分担者角は、臨床試験実施時の被験者の組み入れ促進を目的として論文調査と医療機関への実地調査を行うとともに、企業治験における被験者リクルートに関するノウハウを収集した。さらに試験あるいは対象疾患により適切な方法を選択し、より積極的に被験者リクルートを行うことにより、アカデミア主導臨床試験においても被験者の組み入れ促進につながると提言した。

D. 考察

平成 20 年度にスーパー特区が制定され、先端医療開発を推進可能なシステムが導入された今、まさに質の高い医師主導治験・臨床試験を完遂できるチーム育成プログラムの構築が急務である。本研究では、スーパー特区研究機関を対象に、治験・臨床試験を実施する医療機関側の視点のみではなく、スポンサーの視点を取り入れることにより、従来製薬企業が行ってきたデータマネジメント、統計解析、モニタリング、監査などの品質管理・品質保証システムをはじめ、科学性・倫理性・実施可能性の側面から質

の高いプロトコルを作成する技術、開発戦略立案、知財管理、契約、プロジェクト管理などの技術・知識を習得することが期待できると考えられる。これにより実際に実施される治験・臨床試験をベースにした OJT・座学・自己啓発やキャリアラダー戦略を教育プログラムの開発に結び付ける。また、開発した教育プログラムを、テキストと電子的教材としてスーパー特区研究機関に配信することにより、各研究者の知識の普及が期待される。さらに、本プログラムの受講者が施設間ネットワークを形成することにより、高品質の多施設共同試験の実施と被験者の組み入れ促進が期待できる。これらによりスーパー特区採択課題の研究完遂が加速され、難治疾患に苦しむ患者のもとに医療技術を速やかに提供できると期待される。

E. 結論

スーパー特区研究機関を対象に、治験・臨床試験を実施する医療機関側の視点のみではなく、スポンサー機能の充実が求められていることから、本計画はわが国における医療開発の推進に貢献しうると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugimoto M, Arai H, Tamura Y, Murayama T, Khaengkhan P, Nishio T, Ono K, Ariyasu H, Akamizu T, Ueda Y, Kita T, Harada S, Kamei K, Yokode M. Mulberry leaf ameliorates the expression profile of adipocytokines by inhibiting oxidative stress in white adipose tissue in db/db mice. *Atherosclerosis*, 204: 388-394, 2009

- 2) Shimada K, Murayama T, Yokode M, Kita T, Uzui H, Ueda T, Lee JD, Kishimoto C.

N-Acetylcysteine reduces the severity of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by reducing superoxide production.

Circ J, 73: 1337-1341, 2009.

- 3) Sumi E, Murayama T, Yokode M.
A survey of attitudes toward clinical research among physicians at Kyoto University Hospital.

BMC Med Edu 9: 75, 2009.

- 4) Tamura Y, Sugimoto M, Murayama T, Minami M, Nishikaze Y, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, Yokode M, Arai H.
C-C Chemokine receptor 2 inhibitor improves diet-induced development of insulin resistance and hepatic steatosis in mice.

J Arterioscler Thromb 17: 219-228, 2009

- 5) 三浦 和美、八田 太一、村山 敏典、秋山 治彦、後藤 公志、赤水 尚史、中村 孝志、横出 正之

自主臨床試験に参加した被験者を対象とした CRC の貢献に関する質問票調査

臨床薬理 41: 53-57, 2010

2. 学会発表

- 1) Yokode M.

Management of dyslipidemia in the late elderly aged over 75 years based on the Japan Atherosclerosis Society Guidelines

第 41 回日本動脈硬化学会学術集会

シンポジウム 13 2009 年 7 月 18 日

下関市

- 2) Tamura Y, Murayama T, Minami M, Nishikaze Y, Kita T, Yokode M, Arai H.
C-c Chemokine Receptor 2 Inhibitor Ameliorates Diet-induced Insulin Resistance and Hepatic Steatosis in Mice.

American Heart Association
Scientific Sessions 2009. Orlando,
November 16, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

II. 分担研究報告

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）

分担研究報告書

「スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する

教育プログラムの開発研究：医療統計教育プログラム」

研究分担者 名前 佐藤 俊哉 所属 京都大学大学院医学研究科 医療統計学

研究要旨：

臨床試験の実施には臨床医はもちろん、看護師、薬剤師、コーディネーター、データマネジャー、医療統計専門家、医療倫理専門家、といった様々な専門家の関与が必要である。それぞれの専門性をいかして臨床試験の実施に寄与するのであるが、臨床試験を成功に導くためには、試験の科学性と倫理性の理解が重要な鍵となる。医療統計は臨床的な必要性・重要性とならんで臨床試験の科学性を支える領域であるが、臨床試験関係者に十分理解されていないのが現状である。本研究では、臨床試験を実施する上で、どのような医療統計の考え方が用いられており、どの程度の理解が求められるか、について解説を行う。

A. 研究目的

新医薬品製造販売のための臨床試験では有効性の科学的な検証が求められている。日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）では新医薬品開発のためのさまざまなガイドラインを作成している。新医薬品開発のためには医療統計学の役割が不可欠であり、ICHでも統計ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」¹⁾（以下、ICH統計ガイドラインという）を定めている。

ICH統計ガイドラインの案は、筆者を含む日米EUの規制側代表、企業側代表各2名の医療統計専門家からなる12名のエキスパートワーキンググループによって作成された。その後、パブリックコメントを経て、1998年2月に日米EUの規制側が合意するステップ4に達し、日本では同年11月にガイドラインが施行された。

このガイドラインが強調している統計的原則は、以下の3つである。

①試験統計家が計画段階から報告書作成まですべての段階でその役割を果たすこと

「統計家=データ解析」というイメージがあるが、試験統計家は単なる統計の専門家としてではなく、臨床試験の専門家としても計画段階から参加し、試験の実施・運営、解析、報告書作成と、臨床試験のあらゆる段階で重要な役割を果たしている。

②「検証する」ということをプロトコル（試験実施計画書）に明記すること

検証と探索の位置づけをきちんと分け、検証的試験とは事前に定めた仮説を評価するための試験であり、プロトコルに定めた解析の結果のみが検証的である、と述べている。²⁾ また、1つの試験の中で検証的な解析と探索的な解析が行われることも認めているが、その場合でも検証的な項目と探索的な項目はプロトコルに分けて記述する必要がある。

③治療効果の推定に際し、偏り（バイアス）を最小にし、精度を最大にすること

精度は試験に必要な参加者数が増えれば高くなるが、臨床試験にはリスクが伴うので、ともかくたくさんの患者に参加してもらえばいいというわけではない。このため、試験デザインや主要評価項目を適切に選んで、有効性が検証できる必要最小限の参加者数を統計的に見積もる必要がある。バイアスを最小にする方法の代表がランダム化と盲検化である。

ICH 統計ガイドラインでは、臨床試験に関連したすべての統計的業務は「試験統計家」とよばれる適切な資格と経験のある統計家が実施することを要求している。したがって試験統計家以外の専門家が臨床試験の統計に関する業務を行うことはないので、臨床試験に関わるすべての専門家が個々の統計手法に精通する必要はない。それでも科学的、倫理的に妥当な臨床試験を計画し実施するためには、疾患領域、薬剤、臨床試験に関する知識のほかにも、試験参加者の倫理に関する配慮が不可欠であるのと同様に、医療統計の考え方を理解する必要があるし、臨床試験からえられたエビデンスを読み、EBM の実践に役立てるためにも医療統計の考え方の理解が必要である。

B. 研究方法

本研究では ICH 統計ガイドラインに述べられている統計的原則に沿って、ランダム化、盲検化の意義について解説し、プラセボ使用に関する議論を紹介する。

C. 研究結果

1. ランダム化

新医薬品の候補（以下では「試験薬」とする）の有効性を評価するには、臨床試験の参加者全員が試験薬を使った場合に得られた結果と、まったくおなじ臨床試験の参加者全員が試験薬

を使わなかった場合に得られた結果がわかればよい。この2つの結果さえわかれば、この試験参加者全員に試験薬を使ったほうがよい結果となるかどうか、という疑問に完全に答えることができる。つまり試験薬の効果とは、1つのグループ〔試験参加者全体〕の2つのことなった条件〔試験薬を使うか使わないか〕の比較として定義され³⁾、このとき「試験薬を使うかどうか」以外のすべての条件がおなじであることからこの比較は妥当であって、バイアスはない。

ところが、一度試験薬を試験参加者全員に使ってしまったら、試験薬を使ったときの結果しか調べることができないし、全員に試験薬を使わなかったとしたら試験薬を使わなかったときの結果しか調べることができない。したがって、この2つの結果は決して知ることができない、いわば理想的な結果である。われわれが実際に調べることができるのは、「試験薬を使ったグループ」と「試験薬を使わなかったグループ」の結果を比較することであるが、この比較は妥当であろうか。

残念ながらこの比較は、2つのグループ〔「試験薬を使ったグループ」と「使わなかったグループ」〕の2つのことなった条件〔試験薬を使うか使わないか〕の比較であり、もはや試験薬の効果ではなくなっている。2グループ間で結果がことなつたとしても、それは試験薬を使ったからなのか、それとも2つのグループのさまざまな特徴の違いが単に結果に反映したのかが区別できなくなってしまうからである。

試験薬を使ったグループ、使わなかったグループ、それぞれなんらかの理由があつて試験薬を使う、使わないが決められたはずであり、担当医師に『まだ効果があるかどうかよくわからない試験薬だから、試験薬は軽症な患者に使お

う』という意図が働くと、「試験薬を使ったグループ」は仮に試験薬を使わなくてもよい結果となったはずである。ICH 統計ガイドラインにしたがえば、試験薬の効果を調べるためにはこのようなバイアスを最小にする必要があるが、ではどのようにして試験薬を使うかどうかを決めればよいだろうか。

考慮すべき要因が疾患の重症度だけであるなら、軽症な患者は試験薬使用と非使用を交互に、重症な患者も同様に試験薬使用と非使用を交互に決めれば、2 グループ間で重症度はバランスが取れるはずである。しかし通常は重症度だけではなく、ほかにも性別や年齢など、試験結果に影響を与える要因はたくさんあるはずだし、まだわれわれが知らない未知の要因が結果に大きく影響する可能性だってある。なんとか工夫して、複数の要因を同時に考慮しながらバランスを取ったとしても、未知の要因についてはどうすることもできない。

ここで発想を大きく転換して、重症度に注意しながら、性別に注意しながら試験薬を使用するかどうかを決めるのではなく、コインを投げたり、乱数を発生させ、偶然の要素にもとづいて試験参加者を 2 つのグループに分けることを考えてみよう。偶然の要素にもとづいて試験薬を使うかどうかを決めているので、参加者数が少ないと偶然に一方のグループに重症な患者だけが偏ってしまったり、女性ばかり偏ってしまう、ということも起こりうるが、参加者数が増えるにつれ、重症者も軽症者も、男性も女性も、高齢者も若年者も、2 グループでほぼ均等に分かれることが期待できる。

このように偶然の要素にもとづいて試験参加者を 2 つのグループに分けることをランダム化 (randomization)、またはランダム割り付け (random allocation) という。⁴⁾ランダム

化の最大の利点は、重症度を考慮しているわけでもなく、性別を考慮しているわけでもないのに、重症度や性別が 2 グループでほぼ均等に分かれるということは、そのほかの要因すべてについても、もっといってわれわれが知らない未知の要因についても 2 グループ間でほぼ均等に分かれていることが期待できる点にある。

このランダム化という操作を試験参加者に何度も何度もくり返し実施して結果を調べ、全体を眺めることができれば、絶対に調べることができなかったはずの「参加者全員が試験薬を使った場合に得られた結果と、まったくおなじ参加者全員が試験薬を使わなかった場合に得られた結果」に近い結果が得られるはずである。しかし、われわれがランダム化臨床試験を実施できるのは一度だけであり、その意味ではランダム化臨床試験といえども、試験薬の効果を 100%調べることは限らないことに注意してほしい。そうはいっても、われわれが現在持っている技術の中では、ランダム化だけが真実の效果に近づくことができる唯一の方法であることは間違いない。

ICH 統計ガイドラインでは「randomization」の訳として「無作為化」という用語は避け、「ランダム化」を用いることにした。これはランダム化試験に対して、治療薬をランダムには割り付けない「nonrandomized trial」を「作為的試験」と誤訳した例があったことや、対象集団の一部のサンプルから集団全体の特徴を推測する「無作為抽出」とランダム化の誤解がくり返し起こったためである。

また、ランダム化のことを「くじ引き」と表現している例をみかける。患者さんへの説明をわかりやすくしているつもりなのだと思うが、くじ引きという表現はやめたほうがよい。試験薬を使うかどうかをランダムに決めることが

倫理的に許されるためには、試験に参加する医師と患者どちらもが、試験薬を使っても使わなくてもよいと考え、どちらに当たっても釣り合ってる (equipoise) 、という条件が必要である。⁵⁾ しかし、くじには「あたり」と「はずれ」があるため、「くじ引き試験」という説明では、試験薬にあたったら「あたり」、そうでなければ「はずれ」という印象を与え、そもそも試験薬を使うかどうかということに釣り合いが取れていないことになってしまうからである。

2. 盲検化

ここまでは試験薬を使うか使わないか、という比較を考えたが、この比較では『試験薬を使う』ことに伴うすべての要素—試験薬の薬理作用のほか、試験薬を使うことの医師の態度、それに対する患者の心理的反応など—が試験薬の効果として測定されることになる。もちろん日常的な臨床の場では、治療することに伴うあらゆる要素が総合して症状が改善するのであるから、治療行為総体としては妥当な比較となっている。

しかし、多くの臨床試験では試験薬の薬理作用に関する効果を科学的に証明することを目的としており、この目的からは試験薬の薬理作用以外の要素についても試験薬使用グループ、非使用グループ間で均一にする必要がある。なかでも、健康にいいものを医師が使ってくれるという患者の心理的あるいは心理・生理的反応はプラセボ効果として知られており、試験薬の効果の証明にはプラセボ効果以上の効果があることが要求される。

プラセボ効果を試験薬使用グループ、非使用グループで均一にするためには、非使用グループにも「試験薬もどき」のものを使う必要があ

り、しかも非使用グループの参加者は「試験薬もどき」ではなく試験薬が使われていると信じる必要がある。通常は、このために試験薬と見た目、大きさ、味などがそっくりで有効 (だと考えられている) 成分のみが入っていない「プラセボ」を作成して使用する。せつかくプラセボを使っても、非使用グループの参加者が「自分はプラセボが使われているんだ」とわかってしまっただけでは、使用グループのみにプラセボ効果が働いてしまい意味がないので、試験参加者には試験薬を使っているのかプラセボを使っているのか割り付けをわからないようにする必要がある。これが盲検化 (blinding) またはマスク化 (masking) である。⁶⁾

試験参加者に割り付けをしらせなければ比較のバイアスは防ぐことができるが、担当する医師が「この参加者は試験薬 (あるいはプラセボ) を使っているんだ」と割り付けをしっていることではなにか問題は生じないだろうか。臨床試験のアウトカムが画像による評価であったり、参加者の自覚症状にもとづいている場合を考えよう。担当医師が有効か無効かを判定する際、画像の状態、参加者の訴えによっては判断が微妙となる場合も起こりうる。そんなとき担当医師が割り付けをしっていると、「この参加者は試験薬を使っているのよくなっているに違いない」、「この参加者はプラセボだからよくなるはずがない」と、評価にバイアスが入る可能性がある。

そのほかにも、試験薬かプラセボかをしっていることで併用薬剤の使用状況や、試験実施中の医療行為に 2 グループ間で差がでる可能性も考えられる。このような場合でも、参加者だけではなく担当医師にも割り付けをしらせないことで、評価に関するバイアスは防ぐことができる。試験薬とプラセボ、どちらを使ってい

るか参加者のみが知らない盲検化を一重盲検 (single blind) というが、上記の理由から、通常は担当する医師も参加者もどちらを使っているかを知らない二重盲検 (double blind) が標準として使われている。

3. プラセボを使用できる条件

有効な治療法がない領域で、無治療ないし経過観察という選択が許容できる場合には、プラセボを使用することについておおむね合意がえられていると考えていだろう。また、死亡や回復不能な障害が予想される疾病に対して、プラセボの使用は許されないことについても合意がえられていると考えていだろう。その中間の領域で有効な治療法が知られている場合のプラセボ使用については議論が分かれている。

ICH はプラセボ使用に関して、2001 年に定めた「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」⁷⁾ というガイドラインの中で以下のように述べている。

[死亡や回復不能の障害のような重要な障害を防ぐ治療が利用できる] 以外の場合、すなわち重大な障害が生じない場合には、たとえ患者が結果として不快・不便 (discomfort) を経験する可能性があるとしても、プラセボ対照試験への参加を患者に依頼することは一般的に非倫理的でないと考えられる。もちろんこれには、試験の実施状況が強制的、強圧的ではなく、全ての治療の選択肢と治療を遅らせることにより起こりうる結果が患者に十分説明されているという前提が必要である。…既知の有効な治療が知られている場合に、ある新薬のプラセボ対照試験が被験者及び治験実施医師に受け入

れられるかどうかは、治験実施医師、患者及び治験審査委員会 (IRB) / 倫理委員会 (IEC) の判断の問題であり、また受け入れ可能性は ICH の地域間で異なるかもしれない。(2.1.3 倫理上の問題)

プラセボ使用に関するこの ICH ガイドラインの記述は、試験薬の有効性の証明としてプラセボ対照試験を要求する米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration) の考え方を色濃く反映したものである。⁸⁾

これに対して、有効な治療法が存在する場合にはプラセボの使用は許されない、という立場の意見⁹⁾ はヘルシンキ宣言をその根拠としている。ヘルシンキ宣言では 2000 年の改訂でプラセボ使用について明確な立場を打ち出し、2008 年の改訂¹⁰⁾ では第 32 項で、

32. 新しい治療行為の利益、リスク、負担、および有効性は、現在最善と証明されている治療行為と比較考量されなければならない。ただし、以下の場合にはプラセボの使用または無治療が認められる。

- ・現在証明された治療行為が存在しない研究の場合、または、
- ・やむを得ない、科学的に健全な方法論的理由により、プラセボ使用が、その治療行為の有効性あるいは安全性を決定するために必要であり、かつプラセボ治療または無治療となる患者に重篤または回復できない損害のリスクが生じないと考えられる場合。この手法 [筆者注: 原文では option] の乱用を避けるために十分な配慮が必要である。

と述べ、2 つめの補足で例外は設けているもののその乱用は戒めている。

注意してほしいのは、プラセボを使用している試験のすべてが「プラセボ対照」試験とは限

らないことである。高血圧や糖尿病など生活習慣病に関する試験では、試験参加者全員に食事療法、運動療法を十分に実施した上で、試験薬を追加することでさらによい結果がえられるかどうかを調べることが多い。このタイプの試験では、「食事療法+運動療法+プラセボ」と「食事療法+運動療法+試験薬」が比較されるので、コントロールグループは無治療ではなく「食事療法+運動療法」となる。このように参加者全員に標準的な治療（薬物療法の場合もある）を実施し、試験薬を追加することに意義があるかどうかを調べる試験のことを上乗せ（add-on）試験という。

また、標準治療として使われている医薬品を対照薬として試験薬と比較する試験では、盲検を保つために、試験薬と対照薬の2種類のプラセボを用意し、「試験薬+対照薬のプラセボ」と「試験薬のプラセボ+対照薬」が比較される。この場合もコントロールグループは無治療ではなく「対照薬」であり、プラセボを2種類用意することからダブルダミー法とよばれる。

プラセボ使用の問題を複雑にしているのは「非劣性試験」の存在である。通常の臨床試験では試験薬がコントロール治療（プラセボや標準治療を含む）に有効性で優ることを証明するために実施される。このタイプの試験を優越性試験（superiority trials）という。一方で、近年多くの領域で医薬品の効果が頭打ちになり、より有効な医薬品の開発が難しくなっている。しかし有効性以外に非常に大きなメリットがある場合、たとえば1日3回服薬が1日1回の服薬で変わらない有効性がえられたり、入院治療が必要であったものが外来で、外来治療が必要であったものが自宅での治療が可能になれば、有効性は既存の医薬品とそれほど変わらなくても、患者にとっては有益な選択肢のひ

とつとなる。

そこで優越性ではなく、試験薬が標準治療として使われている医薬品と有効性で劣らないことを証明するための試験が実施されている。これが非劣性試験（non-inferiority trials）である。^{1,7)}非劣性試験では明らかにプラセボを使用する理由はないはずである。ところが、非劣性試験を計画して、試験薬も対照薬もまったく効かない患者ばかりうまく選んで試験をしたとしよう。その結果は、どちらも効かないので有効性はおなじ程度となって非劣性が証明されてしまう。¹¹⁾

この問題は、試験薬、対照薬のほかにプラセボを使用することで簡単に解決できる。試験薬、対照薬、プラセボの有効性が同程度であればおかしいことが起きていることがわかる。試験薬と対照薬の有効性は同程度であるが、プラセボよりも優っていればはじめて非劣性の証明が可能となる。この問題は分析感度（assay sensitivity）とよばれ、「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」⁷⁾の中で詳しく論じられている。

- 1) 厚生省医薬安全局. 「臨床試験のための統計的原則」について. 医薬審第1047号, 平成10年11月30日.
(http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html から pdf ファイルをダウンロードできる)
- 2) 佐藤俊哉. 検証するということ. 津谷喜一郎, 内田英二 (編). くすりとエビデンス. 中山書店, 2005: 24-31.
- 3) Maldonado G, et al. Estimating causal effects. International Journal of Epidemiology 2002; 31: 422-429.
- 4) 佐藤俊哉. 宇宙怪人しまりす 医療統計を学ぶ. 岩波科学ライブラリー114, 2005.

- | | |
|---|--|
| <p>5) Freedman B. Equipoise and ethics of clinical research. <i>New England Journal of Medicine</i> 1987; 317: 141-145.</p> <p>6) 佐藤俊哉. P コントロール. 椿広計, ほか (編). <i>これからの臨床試験</i>. 朝倉書店, 1999: 21-33.</p> <p>7) 厚生労働省医薬局. 「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」について. 医薬審発第 136 号, 平成 13 年 2 月 27 日.
(http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html から pdf ファイルをダウンロードできる)</p> <p>8) Temple R, et al. Placebo controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: Ethical and scientific issues. <i>Annals of Internal Medicine</i> 2000; 133: 455-463.</p> <p>9) Rothman KJ, et al. The continued unethical use of placebo controls. <i>New England Journal of Medicine</i> 1994; 331: 394-398.</p> <p>10) World Medical Association. Declaration of Helsinki, adopted in 1964 and last amended in 2008. (日本医師会訳 http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html) .</p> <p>11) 佐藤俊哉. 試験統計家が果たすべき役割. <i>Biomedical Perspectives</i> 1999; 8: 394-401.</p> | <p>1. 特許取得
該当なし</p> <p>2. 実用新案登録
該当なし</p> <p>3. その他
該当なし</p> |
|---|--|

G. 研究発表

2. 学会発表

Sato T. Causal inference in the exposed. East Asia Regional Biometric Conference 2010, Manipal, India, February 12, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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）

分担研究報告書

「臨床試験の実施にかかるレギュラトリーサイエンスに関する研究」

研究分担者 名前 川上 浩司 所属 京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学

研究要旨：医薬品および先端医療に用いられることの多いバイオ医薬品についての臨床試験制度について調査検討を実施した。臨床応用という共通課題を促進するためには、今後わが国の認可行政の見直しと強化を含んだ改革が必要であると思われる。

A. 研究目的

アカデミアで実施される臨床試験には、通常の治験以外の臨床研究も含まれている。本研究では、臨床試験にかかる各種制度および安全性、有効性評価にかかる様々な事象を検討する。

B. 研究方法

医薬品および先端医療に用いられることの多いバイオ医薬品についての臨床試験制度について調査検討を実施した。

（倫理面への配慮）

該当なし。

C. 研究結果

米国においては、FDA が医薬品行政の拠りどころとする Investigational New Drug (IND) 制度においては、未承認薬および生物製剤を用いた臨床試験を行う際には、その申請元（スポンサー）が大学、研究機関、バイオベンチャー、製薬企業といった形態にかかわらず、FDA に全例申請をし、科学的審査と臨床試験開始の認可を受ける必要がある。臨床試験の開始が許可されてフェーズ1、2、3と進行し、最終的に承認申請が行われる段階にいたるまで、行政側はス

ポンサー側に対して行政側の科学者として積極的にアドバイスをを行い、両者が二人三脚で医薬品開発を行っているという特徴があるといえよう。

現在、日本では、原則として薬事法の規定内での「治験」（基本的に企業が主体）という枠組みで人を対象とした臨床試験を行う場合には、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（以下、医薬品機構）での審査・認可を経ることになっている。数年前の薬事法改正で、企業のみならず大学病院等の医療機関が医師主導型治験として医薬品機構に届出と審査を求めることもできるようになった。しかしながら、未承認の新規有効成分であっても、薬事法外の医療行為として大学等が「臨床研究」として実施する場合には、遺伝子・細胞治療品目以外は行政への届出や審査は受けない（図1参照）。医薬品機構での審査・認可を受けて開発を進める場合は、臨床試験（治験）が終了し、厚生労働省からの承認が得られると、最終的には薬価収載となり、国内の医療機関での当該医薬品の使用が可能となる。一方、「臨床研究」として、治験ではなく開発を行った場合のゴールは、先進医療のように当該医療施設だけで国からの医療費が受けられるというものになる（特定療養費制度）。