

RNAi, アプタマー, アンチセンスなどの核酸医薬の場合は, 基本的に合成で製造できることから, 低分子化合物に準じて物理化学的性質を規定していくことが可能であると考えられる。構造の同定は, 分子量, 塩基配列, ナトリウム量, 構造決定, ヌクレオチド間の連結,  $T_m$  (2本鎖解離温度), 塩基鎖長, 2本鎖・1本鎖含有量といった項目によって実施する。

#### 2.4 細胞医薬

細胞医薬は, 再生治療や癌ワクチンなどに使用されることが多い剤型である。通常は人(自己あるいは同種)由来の細胞を修飾して使用されるため, まずは細胞の採取と感染のコントロールが重要となる。米国FDAは2001年から, 細胞組織利用製品の施設登録, 細胞組織利用製品をリストアップするための統合システムの作成, 危険因子のスクリーニングと感染症検査結果に基づいたドナー組織, 細胞などの適格性確認の基準の規定などを進めてきた2005年5月にcurrent Good Tissue Practice (cGTP) ガイドラインの最終案を施行し, 米国内の細胞組織利用製品の製造業者に対し, 感染症の感染や感染拡大を予防するための採取, 処理, 保存, ラベリング, パッケージング, 搬送のための規定と, 記録管理の手順などを制定した。通常の治験薬の製造に関してはcGMPが制定されているが, cGTPとcGMPの記載項目の何が違うのかを表1に示す。cGTPとcGMPとでは, それぞれの規制対象の違いから項目の内容は若干異なっているが, 製造に関する主要事項(人員, 環境, 記録, 安全性)については共通して項目が設けられている。しかしながら, cGTPでは試薬, 製品について公衆衛生法に基づいているかどうかの適合性を要求しているのに対してcGMPでは該当する項目はない。さらに, cGTPでは細胞組織利用製品の使用後についても追跡が可能となるように個別化, 追跡記録について明記していること, そして, これらのcGTPについてFDAの査察および相談ができることが定められている。

表1 米国のcGTPとcGMPに示されている項目

| 項目   | cGTP       | cGMP          |
|--|------------|---------------|
| 組織と人員  | 1271.170 項 | subpart.B     |
| 手順（リスク回避，感染拡大の防止措置）  | 1271.180 項 | subpart.F     |
| 施設（清浄，衛生，コンタミネーション回避）  | 1271.190 項 | subpart.C     |
| 環境コントロール（コンタミネーション回避，温度，湿度，換気，メンテナンス）                              | 1271.195 項 | subpart.C     |
| 設備（必要機材の設置，清掃，メンテナンス，校正）   | 1271.200 項 | subpart.D     |
| 製造の管理  | 1271.220 項 | subpart.F     |
| 作業工程中のラベリング  | 1271.250 項 | subpart.G     |
| 入荷と出荷（感染症検査，コンタミネーション，梱包）  | 1271.265 項 | subpart.E.H.K |
| 記録（記録の管理，保管）   | 1271.270 項 | subpart.J     |
| 不具合の報告（記録，再調査と評価）  | 1271.320 項 | subpart.J     |
| 有害事象の報告  | 1271.350 項 | subpart.J     |
| 製品のラベリング   | 1271.370 項 | subpart.G     |
| <br>   |            |               |
| （cGTP subpart.C,D に関する）除外，代替の申請                                    | 1271.155 項 |               |
| 品質プログラムの設立と維持（施設設備，教育，モニタリング，監査など）                                 | 1271.160 項 |               |
| 備品と試薬（適合性の検査，試薬のロット確認）   | 1271.210 項 |               |
| 製品の修正（修正時の感染の防止）   | 1271.215 項 |               |
| 製造の変更  | 1271.225 項 |               |
| 製造のバリデーション   | 1271.230 項 |               |
| 保管（コンタミネーションの防止，温度，期限）   | 1271.260 項 |               |
| トラッキング（製造工程の追跡，販売後の追跡）   | 1271.290 項 |               |
| 361/351 PHS Act ならびに本項目の規制の適用                                      | 1271.390 項 |               |
| FDA による査察  | 1271.400 項 |               |
| HCT/Ps の輸出入  | 1271.420 項 |               |
| 製品の保持，リコール，破損品，製造停止の処置   | 1271.440 項 |               |
| <br>   |            |               |
| 品質管理部門の責務（製品の安全性，同一性，濃度，有効性，純度など）                                  |            | 211.22 項      |
| 製造工程における収率の算出  |            | 211.103 項     |
| 加工中の原料および製品のサンプリングと試験（重さ，分解時間，均一性，同質性，溶解時間および速度，透明性，完全性，溶液の pH など） |            | 211.110 項     |
| 製造工程の終了までの期間設定   |            | 211.111 項     |
| OTC における不正開封防止の包装  |            | 211.132 項     |
| 入庫手順   |            | 211.142 項     |
| 安定性試験（保管温度，期間の推定など）  |            | 211.166 項     |
| 特別試験（無菌，パイロジェンフリー試験など）   |            | 211.167 項     |
| 予備品の試験，保存  |            | 211.170 項     |
| 実験動物の管理  |            | 211.173 項     |
| ペニシリンの非コンタミネーション確認試験   |            | 211.176 項     |
| （バッチ間の均一性保証のための）マスター製品と個別製品の記録（名前，濃度，有効性，測定記録）                     |            | 211.186 項     |
| バッチ製品の記録（日付，個別製品の同一性，測定記録など）                                       |            | 211.188 項     |

細胞医薬の CMC については、2003 年 8 月に Guidance for Reviewers : Instructions and Template for Chemistry, Manufacturing, and Control (CMC) Reviewers of Human Somatic Cell Therapy INDs のドラフトガイダンスが発表されている。項目のみかいつまんで記載すると、

・規格について

(1) 細胞ソース

自己由来か同種由来か、細胞ソース、修飾プロトコル、採取方法、ドナースクリーニング、病原体検査

(2) 細胞バンクシステム

マスターセルバンク (MCB)、ワーキングセルバンク (WCB)、安全性、アイデンティティ、純度、安定性、細胞の活性度、培養条件、保存条件、継代後のフェノタイプの安定性

(3) 試薬

最終製剤に含まれないこと (FBS, トリプシン, 成長因子, サイトカイン, 抗体, 抗生物質など), 由来, 品質保証 (CoA)

・製造について

(1) 細胞の準備

採取方法, 閉鎖系システムか否か, 放射線により増殖不能にしても必要な特性を維持しているか, ひとつひとつのプロセスにかかる時間

(2) 最終段階での回収

遠心, 洗浄の状態と方法など

(3) 最終製剤の組成

細胞の濃度, 運搬データなど

・細胞の評価方法について

(1) 微生物の混在

感染性試験の実施, 試験時期, マイコプラズマ, 外来性病原体については *in vitro* (ウイルスによる細胞感作), *in vivo* (マウス, 卵)

(2) 細胞医薬としてのアイデンティティ

複数の細胞が使用されている場合は区別が必要, 細胞表面マーカー, 遺伝子多型

(3) 純度

製造に使用した試薬の混在, エンドトキシンレベル (Pyrogenicity ; < 5EU/kg 体重 /dose)

(4) Potency

相対的生物学的機能の評価, フェーズ 2 終了時までには測定法を開発すること

## (5) その他

細胞のバイアビリティ (> 70%), 細胞数 (ドーズ) の最小量, 最大量とその理由

## 2.5 癌ワクチン

癌ワクチンは、特有の剤型を示すものではなく、その用途から呼称されるものである。また、予防ワクチンではなく治療ワクチンである。細胞製剤、がん組織をすり潰した製剤、タンパクをコンジュゲートした製剤、ペプチド、サイトカインなど多種多様な剤型があるため、癌ワクチンという枠組みでの対応ではなく、その剤型に応じた対応が必要となる。例えば、樹状細胞など細胞を用いたがんワクチンに共通して考慮すべき点として、放射線照射条件、アイデンティティ、純度、力価・活性 (フェーズ2終了後でよい)、患者からのトラッキング、ラベリングなどが挙げられる。数種のペプチドの混剤については、個々のペプチドではなく、混在の条件で臨床試験を実施することで問題ない。

## 2.6 生物製剤のCMCのまとめ

本稿では触れなかったが、生物製剤に組織工学由来製品などを合わせて使用するコンビネーションプロダクトなど、生物製剤のCMCには多くのトピックスが存在する。さらに、製造工程の変更に伴う同等性・同質性評価としてのコンパラビリティ (ICH-Q5E) の問題にもしばしば遭遇する。今後は、生物製剤のジェネリックであるバイオシミラー (あるいは follow-on proteins) の開発なども増加することが予想され、常に情報のアップデートと前向きなチャレンジが必要な分野といえよう。

# 3. CMCに関連した生物製剤の非臨床試験の考え方

## 3.1 ICH S6 ガイドラインについて

生物製剤の非臨床試験についての ICH S6 ガイドライン「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」は、1997年に日米欧で合意したものである (ICH S6 (1997) Preclinical safety evaluation of biotechnology-derived products. <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>)。ICH ガイドラインの中で、生物製剤が適用範囲に入っているものは ICH S6 および ICH S7A ガイドラインのみであり、それ以外では適用範囲外あるいは適用されるかどうか明確に示されていない。

ICH S6 ガイドラインに記載されている項目は、

### 1. 緒言 (introduction)

背景 (background) 1.2 目的 (objectives) 1.3 適用範囲 (scope)

2. 試験物の規格 (specification of test material)

3. 非臨床安全性試験 (preclinical safety testing)

概論 (general principle) 3.2 生物学的活性・薬力学 (biological activity/pharmacodynamics)

3.3 動物種とモデルの選択 (animal species/model selection) 3.4 動物種・性別 (number/gender of animals) 3.5 用法・用量の設定 (administration/dose selection) 3.6 免疫原性 (immunogenicity)

4. 各論 (specific considerations)

安全性薬理試験 (safety pharmacology) 4.2 曝露評価 (exposure assessment) :

薬物動態・トキシコキネティクス (pharmacokinetics and toxicokinetics), 試験法 (assays), 代謝 (metabolism) 4.3 単回投与毒性試験 (single dose toxicity studies) 4.4 反復投与毒性試験 (repeated dose toxicity studies) 4.5 免疫毒性試験 (immunotoxicity studies) 4.6 生殖発生毒性試験 (reproductive performance and developmental toxicity studies) 4.7 遺伝毒性試験 (genotoxicity studies) 4.8 がん原性試験 (carcinogenicity studies) 4.9 局所刺激性試験 (local tolerance studies)

となっている。臨床試験開始にあたって必要とされる非臨床試験とその実施時期に関しては、ICH-M3 ガイドライン「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」を参照することが望まれる。

### 3.2 生物製剤の非臨床試験のトピックス

2005年に、ドイツ TeGenero Immuno Therapeutics 社が開発したスーパーヒト型抗 CD28 アゴニスト抗体 (TGN1412) のフェーズ I 臨床試験では、実薬投与を受けた健常人ボランティア 6 名全員に、重篤な副作用が発生した。当該試験物は CD28 の C<sup>2</sup> D loop に結合するもので、signal1 を必要とする従来の抗体とは結合部位が異なり単独で T 細胞を活性化するという作用機序を有している。B 細胞性慢性リンパ性白血病や関節リウマチの有望な新薬候補として期待されていたものであり、この副作用報告は全世界の抗体医薬開発関係者に大きな衝撃を与えた。

この事例では、交差反応する動物種が限定されることから、カニクイザルの反復投与毒性試験における NOAEL の 1/500 量が臨床試験の開始用量として選択された。しかしながら、ヒトに特異的な抗原性を有するスーパーヒト型抗体の実際の人体での挙動は、サルでの反応よりもより敏感となることにより、臨床試験で使用された用量は非常に高いものとなった。つまり、スーパーヒト型抗体の投与大量によって、フェーズ I 試験において炎症性サイトカインの放出による全身組織の急性傷害がおきたものと推定されている。

本事例について、英国医薬品庁 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency ; MHRA) が組織した専門委員会は、フェーズ 1 臨床試験の初回投与量の設定根拠として、NOAEL よりも実的な計算方法として MABEL (Minimum Anticipated Biological Effect Level) を用いる考え方を提案した。本専門委員会では、臨床試験責任医師に関する資格認定の必要性、試験実施施設の要件と医療従事者や規制者側の教育研修の重要性に関しても言及している。

ICH S6 ガイドラインでは、非臨床安全性試験において十分な薬理作用を示す動物を用いることが必要であり、適した動物種がない場合には相同タンパク使用の可能性が示されている。しかしながら、相同タンパクでは、試験物の製造工程、規格、PK プロファイル、薬理機序が実際の医薬品とは異なる可能性があり、得られた試験データが臨床試験使用できるかどうかは科学的なチャレンジとなる。米国では Remicade® (一般名 Infliximab) や Raptiva® (一般名 Efalizumab) での開発の際に、適切な動物種がチンパンジー以外になかったことから、相同タンパクを用いて毒性試験が実施され承認された例もある。生物製剤の開発の際には、様々な観点から可能性を模索して試験デザインを決定することが重要であろう。

以下に、生物製剤の非臨床試験の実施において議論となることの多いもののうち、がん原性試験と生殖発生毒性試験の考え方について各論を記載する。

### 3.3 生物製剤のがん原性試験

生物製剤のがん原性については、遺伝毒性の懸念はないものの、細胞増殖を促進する作用を有する可能性があり、また、免疫抑制作用や過剰な薬理作用ががん原性を有する可能性があり、がん原性試験が必要な場合もある。

生物製剤における過剰な薬理作用を介した発癌性の評価に際しては、薬理学的に適切な動物種を選択する必要がある。げっ歯類を用いることができる場合には、2年間の長期試験が実施可能であるが、中和抗体の産生により適切に評価できないことがある。また、サルのみで反応性がある場合やチンパンジーを除き適切な動物種が存在しない場合には、生涯投与試験は非現実的であり、動物福祉の観点で試験の実施は不可能である。そこで、適切な動物種が存在する場合、まずは慢性毒性試験において増殖性病変の有無を確認することが重要である。ただし、増殖性病変が見られなかったからといって、プロモーター作用の懸念がないとは結論できず、何らかの追加検討を考慮する必要があるかもしれない。そこで、標的細胞の増殖刺激に関するアプローチとして、慢性毒性試験における細胞増殖性 (PCNA 免疫組織化学的染色等) の検討、複製 DNA 合成の検討、ヒトの培養細胞あるいは標的分子を発現した細胞を用いた増殖能の検討などが考慮される。一方、適切な動物種が存在しない場合、通常の毒性試験ではなく、相同タンパクあるいは相同抗体 (surrogate antibody) を用いた反復投与毒性試験、ヒト化動物を用いた反復投与毒性試験、ある

いは遺伝子改変動物を用いた自然発生腫瘍の検討等が考えられる。なお、一般に、生物製剤の類似物質に関する臨床データが十分に存在する場合には、動物実験での結果が発癌リスク評価に有用な追加情報とは考えにくい。

一般に、蛋白製剤やペプチドは細胞膜を通過せず、アミノ酸に分解されるため、DNA に作用することはないと考えられている。したがって、直接的な発癌作用を考慮する必要はない。ただし、バイオコンジュゲートの場合には、オーガニックリンカーの評価を考慮する必要がある。直接的な発癌作用はないとはいえ、いくつかの生物製剤は、非遺伝子障害性の発癌作用（プロモーター作用）を示すことが知られている。この原因は、過剰な薬理作用を介した腫瘍の誘発であり、成長促進作用を有する医薬品（成長因子、ホルモン、作動性モノクローナル抗体など）あるいは免疫抑制作用を有する医薬品（モノクローナル抗体）で認められているものがある。例として、メカニズムは明らかになっていないが、カルシトニンの長期投与によるげっ歯類での下垂体腫瘍、発生上皮小体ホルモンの長期投与（過剰な薬理作用）によるげっ歯類での骨肉腫の発生がある。なお、ラットおよびマウスの成長ホルモンの2年間の癌原性試験においては、陰性の結果が報告されている。

インスリン類縁体、分化因子および成長ホルモンのように分裂促進作用（発がんプロモーター）があることが示唆されている品目については、細胞分裂促進作用（mitogenicity）を *in vitro* で、がん原性を *in vivo* で評価することが推奨される。*In vitro* の試験には陽性対照を使用し、*in vivo* では、通常は2年間のげっ歯類を用いたがん原性試験、細胞分裂作用が弱い試験物であれば、6ヶ月での評価で可能である。また、*in vivo* の評価として、ヒト由来腫瘍細胞をヌードマウスに移植したモデルにおいて、薬剤による腫瘍の成長（増殖促進や転移）を評価した事例があるようである。一方、免疫抑制剤は、げっ歯類で薬理的活性を示さず、現時点では合意された癌原性の評価方法はない。抗IL-1受容体拮抗薬の場合、遺伝毒性はなく、ラット6ヶ月反復投与毒性試験で腫瘍や細胞増殖作用は認められていないにも関わらず、添付文書では悪性腫瘍に対する影響は不明であると記載されている。また、薬理作用を示さないという理由でげっ歯類の2年間のがん原性試験は実施されていないという事例もある。げっ歯類のがん原性試験が実施されていなくても、添付文書で発癌に関するリスクが記載されることになる。

また、多くの免疫抑制剤では、短期間の内にリンパ組織の増生を引き起こすため、直接的発癌性よりもプロモーター作用があると考えられている。この場合、2年間の癌原性試験がなくてもリスクの評価は可能と考えられるが、免疫抑制の強さは発癌を考慮すべき重要な要因であり、データがない場合であっても発癌の可能性のあることを添付文書に表示すること等を考慮する必要がある。

細胞医薬品については、FDAの考え方の推移について、“Points to consider in the characterization of cell lines used to produce biologicals”（1993年）において、athymicヌード

マウスの皮下に細胞を移植し、3ヶ月間腫瘍ができるかということを評価するように記載されているが、その後の議論で、最近はこのPTCに書かれている方法を改良した試験法が良いと考えられている。さらに、2006年の“Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Starting Materials Used in the Production of Viral Vaccines for the Prevention and Treatment of Infectious Diseases”ガイドラインにて、基本的には同様の試験方法が書かれている。

以上のように、生物製剤の発癌性の評価は、薬理作用、反復毒性や患者集団特性等を考慮した上で、標準的な試験法よりも代替法が有用な場合が多いこと、2年間のがん原性試験は必ずしも必要でないことを考慮しなければならない。通常の新規化合物と生物製剤には安全性評価に必要な毒性試験に明確な差があるわけで、ケースバイケースでの対応が必要である。

### 3.4 生物製剤の生殖・発生毒性試験

生物製剤について生殖・発生毒性試験が必要かは、剤型、薬理・生物活性、臨床適応、対象患者によって判断される。

特に持続的な免疫作用を有するモノクローナル抗体では、新生児の免疫機能も評価できるように生殖・発生毒性試験の計画を設定することで、発育に及ぼす免疫毒性の可能性が検討できるかもしれない。一般に、生物製剤の類似物質に関する生殖・発生毒性試験のデータが十分に存在する場合には、適切な動物種がヒト以外の動物種で存在せず、かつ、作用機序から既知の医薬品の情報の利用が十分に使用可能という条件のもと、生殖・発生毒性試験は不要の場合もある。

毒性を正當に評価できる動物種がサルのみという場合、生物製剤における生殖・発生毒性試験の留意点について、サルでの生殖・発生毒性試験を実施する科学的根拠があるか、得られたデータが十分に意義のあるものであるかを考慮する必要がある。また、サルに代わる試験系として、遺伝子改変動物や相同タンパクを使ったげっ歯類での評価の可能性についての検討も必要である。生物製剤の生殖・発生毒性試験においては、通常使用されるげっ歯類やウサギでは中和抗体が産生され、試験系として不適切な場合がある。このような場合、その他の動物種としてサル（カニクイザル、アカゲザル）やハムスター等を用いた試験を考慮することになる。現実的には、サルを用いた生殖・発生毒性試験が実施できる施設は世界的に見ても限られ、蓄積されているデータもまだ少ない。近年、いくつかの抗体医薬でサル生殖・発生毒性試験の実施があり、また、相同タンパクを用いたマウス生殖・発生毒性試験の報告もある。

生物製剤の生殖・発生毒性評価においては、科学的根拠にもとづいて、それぞれに適した試験系の選択にケースバイケースの考え方が重要である。さらに、新規の試験系を用いる場合には、科学的根拠や背景データの蓄積が極めて重要である。行政当局との相談を密接におこなうことが望まれよう。



## 4. 生物製剤の承認申請

### 4.1 生物製剤の承認申請の考え方

前述のように、生物製剤には様々な剤型、臨床適応があり、承認申請の詳細をここで説明することは困難である。すでに承認申請のある蛋白製剤や抗体医薬については、FDAより提示されている Points to Consider in the Manufacture and Testing of Monoclonal Antibody Products for Human Use. (1997; [http://www.fda.gov/cber/gdlms/ptc\\_mab.pdf](http://www.fda.gov/cber/gdlms/ptc_mab.pdf)) や、Draft guidance: Development of parathyroid hormone for the prevention and treatment of osteoporosis. (2000; <http://www.fda.gov/cder/guidance/3789dft.htm>) のようなガイドラインがあるので、参照されたい。細胞医薬などの場合には、近い将来承認事例も出てくることが予想されるので、その動向が注目される場所である。重要なことは、前臨床の段階 (pre-IND フェーズ)、早期臨床試験の段階 (IND フェーズ)、End-of Phase 2 ミーティングを経てフェーズ3 臨床試験の段階、と FDA 当局と積極的にかつ緊密に連携し、よくディスカッションをしながら開発を進めることである。承認申請に当たっては、とくに End-of Phase 2 ミーティングにおいて、フェーズ3 臨床試験における臨床のゴールを設定する Special Protocol Assessment (SPA) にも真摯に対応し、同時に承認申請時の Common Technical Document (CTD) に必要なデータを整理、明確化するべきである。常に忘れてはならないのは、行政側とてあたらしい生物製剤の評価についてはチャレンジも多く、開発者と二人三脚で新しい医療を切り開いていこうとする意識は高いということである。

本項目の最後に、現在欧米でトピックとなっている、ヒト型抗体医薬の臨床試験で有害事象があった際の市販後の考え方 (RiskMAP) について紹介する。

### 4.2 生物製剤の承認と RiskMAP

先端医学の知見の進歩により新規メカニズムを有する医薬品の開発機会が増した。しかし、効果も高いが副作用の存在する医薬品も増加している。市販前の臨床試験ではわからなかった有害事象が医薬品の承認後に明らかになり、市販に際して通常以上の安全性の監視と活動が必要となる例も今後増えると考えられている。

抗体医薬 natalizumab は、多発性硬化症やクローン病の治療薬として開発された・4 インテグリンをターゲットとしたヒト化モノクローナル抗体である。無作為二重盲験試験において natalizumab 投与群で新規炎症病変の発症は顕著に抑制されたことが認められ、2004年11月に FDA は、再発寛解した多発性硬化症に対して natalizumab を承認した (商品名は Tysabri, Biogen Idec 社および Elan 社から発売)。しかしながら、natalizumab を使用した多発性硬化

症およびクローン病の臨床試験に参加した3人の患者において、進行性多病巣性白質脳障害 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy ; PML) が発症していたことが明らかになり、2005年2月には臨床試験及び販売が中止となった (その後3人のうち2人は死亡した)。PML発症のメカニズムは未だ明らかになっていない。

natalizumabの販売の再開について、関係学会や企業、有識者、FDAで大きな議論となり、その結果、2006年6月、FDAの医薬品安全部 (Office of Drug Safety) はリスク最小化活動計画 (Risk Minimization Action Plan ; RiskMAP) というガイドラインの提示と、RiskMAPに従ったnatalizumabの適正使用を企業および医療機関に指示した。これによってnatalizumabはついに事実上の上市がなされることになった。RiskMAPとは、医薬品の使用にあたっての重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク、重要な不足情報を勘案し、通常の医薬品安全性監視以上にさらなる対応を義務付けるものであり、ベネフィットも高いがリスクも存在する医薬品に対して提示された考え方である。natalizumabの販売と使用にあたっては、とくにTysabri Outreach Unified Commitment to Health (TOUCH) プログラムが開始し、TOUCHプログラムに参加する施設、患者に限って処方されること、PMLの発症を早期に診断するために、投薬前の患者にMRI撮像を行うこと、また初回投与後、定期的に患者の評価結果を販売企業に報告することなどが義務付けられることとなった。

以上のように、昨今、医薬品の潜在的リスクも複雑化していることは否めない。このため、研究開発のフェーズにおける安全性評価の際には、承認申請時に、市販後安全性評価も見据えた対応が必要となりつつあるのである。

研究終了時には、必要なCRFがもれなく報告されているか、それぞれのCRFに必要な項目が記載されているかの確認はもとより、有害事象の生じた場合の転機などについても可能なかぎり把握しておくべきである。これらの点も、事務局と研究実施組織、研究参加施設との有機的で密接な連携が重要な点である。

## おわりに

臨床試験の立案と計画に関して、概略をまとめた。一般に手に入るガイドラインや成書に書いてある内容はそれらに任せて、可能なかぎり実際の研究の際に役立つような情報をまとめた。質の高い研究を行うためには十分な経験と知識のある研究者が研究を支援する組織と連携していく必要がある。しかしながら、新規薬剤の場合は、世界中の誰も経験したことのない研究を行うこともあり、そのような新規薬剤に限らず、われわれの知識や経験の限界を認識しながら、真摯な気持ちで研究に取り組むことが重要であると考えている。

### 参考文献

- 1) 大橋靖雄, 荒川義弘 編集: 臨床試験の進め方, 南江堂, 2006.
- 2) [http://www.pmda.go.jp/ich/e/e8\\_98\\_4\\_21.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/e/e8_98_4_21.pdf)

### 参考ホームページ

- ・ JCOG  
<http://www.jcog.jp/doctor/tool/manual.html>
- ・ SWOG  
<http://www.swog.org/Visitors/download/policies/policy13.pdf.pdf>
- ・ TRI  
<http://cancerinfo.tri-kobe.org/researchsupport/index.html>
- ・ 倫理指針  
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>
- ・ 日本医師会  
[http://www.med.or.jp/wma/helsinki08\\_j.html](http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html)

**樋之津 史郎** 1987年 筑波大学医学専門学群卒業  
1997年 ヒューマンサイエンス振興財団リサーチレジデント  
2000年 東京大学医学系研究科薬剤疫学寄附講座助手  
2002年 筑波大学臨床医学系腎泌尿器外科講師  
2008年 京都大学医学研究科薬剤疫学分野准教授

# 11. 臨床試験の統計的デザイン

手良向 聡

医療分野において予防、診断、治療に関する標準的な技術を確立するためには、臨床試験による仮説の検証というプロセスが必須である。臨床試験には、基礎・臨床医学に基づく十分な洞察とともに統計学に基づくデザインが不可欠であり、基礎・臨床医学の研究者、試験統計家などが中心となり、質の高い試験実施計画書を作成しなければならない。何度も同じ実験を繰り返すことが可能な基礎実験と異なり、臨床試験を同一のデザインで繰り返すことは許されない。

### Key words

臨床試験, 統計学, 技術評価, 臨床試験デザイン, 試験統計家, 試験実施計画書, 統計的仮説, エンドポイント, ランダム化, 統計学的考察

## はじめに

臨床試験と統計学には密接な関係がある。統計学とは、

①賢明な意思決定を行うための科学

②不確実性を数量化し表現する方法

③データから情報へのはしごを一段昇るための論理

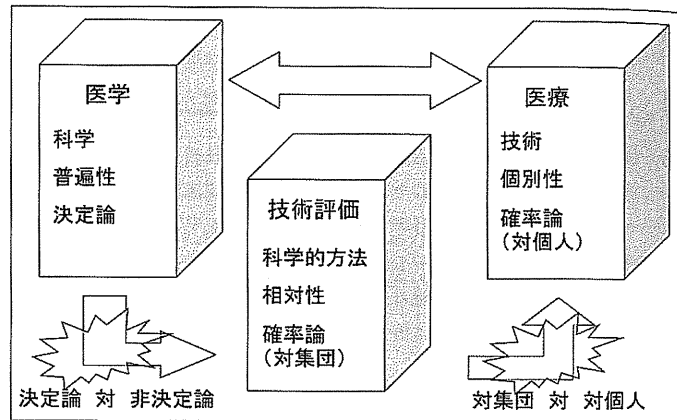
である<sup>1)</sup>。本稿では、臨床試験のデザイン(計画)における統計学の役割について述べる。

## I. 医学・医療と技術評価

一般に、医学は普遍性のある真実を追求する科学の一分野である一方、医療は多様性のある個人に対して最適な技術を選択して適用することが要求される場である。技術評価は、主に統計学に基づく科学的方法を駆使して医療技術を相対的に評価し、医学から医療への橋渡しを行う(図1)。

統計学を医学・医療の領域に導入する際には、2つの大きなギャップを認識しておく必要がある。1つは、「決定論」と「非決定論(確率論)」のギャップである。1800

図① 医学・医療と技術評価



年代半ばにクロード・ベルナルが「統計学に立脚しているかぎり、医学は永久に推測科学に止まるであろう」と決定論的な考え方を主張して以来、医学の世界では決定論的な思想が支配的である。もう1つのギャップは、意思決定の主体に関わる問題であり、「対集団の確率」と「対個人の確率」とのギャップである。例えば、ある医薬品を承認すべきかどうかという判断は、その国の人々という集団に対するベネフィットとリスクのバランスで決定される。その決定は「対集団の確率」に基づく。一方、医療の場で診断や治療を行う際には、個人に対するベネフィットとリスクを評価しなければならない。例えば、胎児診断を行って、医師が「胎児に異常がある確率は80%」と言ったとき、その80%は集団での頻度であり、この確率は確信度を量的に表現したものである。しかしながら、それを聞いた母親の「子供には異常があるか(100%)、ないか(0%)のどちらか」という感覚では、この集団での確率を抵抗なく受け入れられない。このような確率に関する認識のギャップを認識しないで、道具としての統計学だけを医学・医療の領域に導入することは非常に危険である<sup>2)</sup>。

臨床試験は、20世紀を代表する英国の統計学者 R.A. フィッシャー (1890～1962) が創始した統計的実験(技術的実験とも呼ばれる)の方法論を基礎としている。科学的実験は、人工的に作り出された純粋な条件のもとでの因果関係を確定しようとするのに対して、統計的実験は以下の特徴を有する<sup>3)</sup>。

- ①実験の場は、現実の応用の場に近い状況に設定される
- ②結果の分析には誤差の存在を前提にしなければならない
- ③いくつかの因子を同時に変化させて結果を見る必要があることがある

④目的は、何らかの基準によって現実の場において最も良い結果が得られるような条件を求めることである

つまり、臨床試験のプロセス全体＝計画を立て、データを収集し、検証・推測を行う→を保証するためには統計的な方法が不可欠である。特に、再現性によって結果を保証することが可能な基礎実験と異なり、同じデザインで繰り返すことが困難な臨床試験においては、プロセスの妥当性により結果を保証するしかない。

## II. 臨床試験デザイン

臨床試験に携わる統計家(試験統計家)の役割は、「臨床試験に統計的原則が適切に適用されていることを、臨床試験に携わる他の専門家と共同して保証すること」である<sup>4)</sup>。臨床試験の性格は検証的試験と探索的試験の2つに大きく分類される。検証的試験とは、事前に定めた仮説を検証するための試験、探索的試験とは検証的でない試験である。しかし実際には、いかなる試験も検証的な側面と探索的な側面の両方をもっており、ある技術を最初にヒトに

適用するような試験は探索的な側面が強く、ランダム化比較試験は検証的な側面が強い。重要なことは、試験実施計画書(以下、プロトコル)の作成段階で、それらを区別しておくことである。プロトコルに予定された解析の結果のみが検証的であるとみなされる<sup>4)</sup>。一般に、臨床試験を実施する企業や研究者は、得られたデータを様々な手法や様々なサブグループで解析したい誘惑に駆られる。しかしながら、事前に計画していなかった解析から得られた結果を強調しすぎると、消費者リスクー統計的には第I種の過誤確率、すなわち効果のない医療技術が使用されるリスクーが増大する。消費者リスクを保証することは、検定の有意水準をある小さな値(例えば、0.05)に設定することに対応する。

プロトコルに記載すべき項目(表①)のうち、その核となるのは、「目的」、「背景と

表① 試験プロトコルに必要な項目

|                       |
|-----------------------|
| 0. 概要                 |
| 1. 目的                 |
| 2. 背景と根拠              |
| 3. 薬物/機器情報            |
| 4. 診断基準と病期・病型・病態分類    |
| 5. 適格規準               |
| 6. 説明と同意              |
| 7. 試験参加の手続きと症例登録・割付   |
| 8. 治療計画               |
| 9. 有害事象の評価・報告         |
| 10. 観察・検査・評価項目とスケジュール |
| 11. 目標症例数と試験期間        |
| 12. 評価項目の定義           |
| 13. 統計学的考察            |
| 14. 症例報告書の記入と提出       |
| 15. 試験管理              |
| 16. 各種委員会             |
| 17. 倫理的事項             |
| 18. 試験の費用負担           |
| 19. 試験実施計画書の改訂        |
| 20. 試験の終了と早期中止        |
| 21. 記録の保存             |
| 22. 試験の公表と成果の帰属       |
| 23. 試験組織              |
| 24. 文献                |
| 25. 付録                |

根拠」,「適格規準(対象)」,「治療計画」,「評価項目(エンドポイント)」である。これらすべてが確定した段階で、試験統計家を中心となり「試験デザイン」の検討に入る。試験デザインとは以下を含む。

- ①対照の選択…無対照,用量対照,プラセボ対照など
- ②統計的仮説…優越性,非劣性など
- ③比較の様式…並行群間比較,クロスオーバー,用量漸増など
- ④ランダム化の有無
- ⑤盲検化の有無
- ⑥中間モニタリングの有無と方法
- ⑦目標症例数の設定

統計的仮説の代表的なものは、優越性仮説と非劣性仮説である。優越性仮説を証明しようとする試験(優越性試験)とは、試験治療の効果が対照治療(活性対照またはプラセボ対照)よりも「臨床的に優れること」を示すことが目的の試験である。一方、非劣性仮説を証明しようとする試験(非劣性試験)とは、試験治療の効果が対照治療よりも「臨床的に劣らないこと」を示すことが目的の試験である。非劣性試験を計画する際には、非劣性マージン(臨床的に意味のある最小の差)の決定、データの質などについて十分な注意が必要である。

なお、プロトコルの作成要領については、京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部あるいは先端医療振興財団臨床研究情報センターのホームページを参照されたい。

### III. エンドポイント

エンドポイントとは、「試験の目的に関連する仮説を検証するうえで臨床的に意味があり、客観的に評価できる観察・検査項目またはそれらの合成指標」と定義される。例えば、癌の臨床試験の場合、全生存期間、無病生存期間、無増悪生存期間、腫瘍反応などが代表的なエンドポイントである<sup>5)</sup>。全生存期間-ある時点からあらゆる原因による死亡までの時間-は、臨床的に最も適切と考えられているが、患者の長期追跡が必要であることや再発・増悪後の治療に影響を受けることなどの欠点を有する。また、QOL(quality of life)は患者の利益を直接的に表す指標であるが、測定の妥当性・信頼性の問題や複雑な統計解析手法が必要になるという短所をもつ。ある状況においては、全生存期間のような臨床イベントに基づくエンドポイント(真のエンドポイント)の代わりとなる評価が簡便なエンドポイント(代替エンドポイント)の利用が必要になる。代替エンドポイントに関する解説およびその統計的評価法については、最近の総説を参照されたい<sup>6)</sup>。

臨床試験のエンドポイントを変数のタイプで分類すると、連続型(例:臨床検査値の推移)、二値分類型(例:改善の有無、腫瘍反応の有無)、順序分類型(例:改善度-かなり改善,改善,不変,悪化)、時間-イベント型(例:全生存期間)の4つに大きく分けられる。エンドポイントの定義を事前にプロトコルに明記することは重要である。特に時間-イベント型の場合、その起点と終点、および打ち切り-ある時点までイベントを発生していない状態で観察を打ち切られること-を詳細に定義しておく必要がある。

### IV. ランダム化

臨床試験に被験者を登録する際に重要なことは、被験者の適格性をできるだけ早く正しく確認することである。その作業を客観的かつ公正に行うためには、実施医療機関から独立した登録センターを設置したほうがよい。連絡手段としては、以前は電話あるいはFax通信が主流であったが、最近では電子的データ収集(EDC: electronic data capturing)システムの利用が主流になりつつある。

ランダム化対照試験の場合には、登録の際にランダム化という操作が必要になる。ランダム化はフィッシャーの偉大な発明の1つである。実験-フィッシャーは臨床試験ではなく、農事実験を行っていた-に伴う誤差には以下の2種類がある。

- ①偶然誤差:測定誤差のようにある確率分布に従うと想定できる誤差であり、繰り返し測定を行えばその大きさについて推定可能な誤差
- ②系統誤差:圃場の肥沃度や日当たりの不均一性のように偶然による変動とは見せない誤差であり、繰り返しには関係なく結果を歪める原因となる誤差

ランダム化の目的は、一言で言うと「系統誤差を偶然誤差に転化すること」である。臨床試験におけるランダム化の方法は、次の被験者への割付が予見できない程度に複雑にする必要があるが、複雑にしすぎると手続きに誤りが発生しやすくなる。また、予後に影響する因子(予後因子)の分布を治療群間で均等にするためには、それらの因子で層を作り(層別化)、その層ごとにランダム化を行う必要がある。被験者数500未満の小-中規模試験で予後因子が複数ある場合は、予後因子の群間バランスを重視した手法(動的割付)が推奨される<sup>7)</sup>。

### V. 統計学的考察

プロトコルに記載すべき統計学的事項として、「目標症例数の設定根拠」,「解析対象集団」,「解析項目・方法」,「中間モニタリング」がある。

一般には「標本サイズの決定」と呼ばれる、実験において統計学的に妥当な標本の大きさを決める技法は、臨床試験においては「目標症例数の設定」と呼ばれている。目標症例数の設定は、その時点における情報を最大限利用するものの、一時的な仮定に基づく概算であることに注意が必要である。例えば、ある大腸癌の補助化学療法の臨床試験において、標準治療を受ける患者の5年生存率を推定することだけを考えても、利用できる情報にはかなり大きなばらつきがある。これらの前提条件を慎重に検討したうえで、しばしば仮説検定という方法を用いて目標症例数が計算される。しかし実際には、実施可能性あるいは倫理性などの様々な制約を考慮しなければならない。現実性のある数と統計学的に算出された数とのギャップを埋めるためにデザイン全体を工夫しなければならない場合もある。

解析対象集団は、intention-to-treat (ITT)の原則に従って定義すべきである。これは、「被験者が実際に受けた治療ではなく、被験者を治療しようとした意図 (intention to treat) に基づいて評価する」という原則である。したがって、登録されたすべての被験者を解析対象とすることが原則であるが、登録後に判明した不適格例、試験治療を全く受けなかった例を対象から除くことは一般に許容される。いずれにしても、登録被験者数のうち、解析から除外した数とその理由を報告する必要がある。また、検討したいサブグループをプロトコルに明記しておくことも重要である。臨床試験で利用される標準的な統計解析方法については多くの参考書があるので参照されたい<sup>8) 9)</sup>。

中間モニタリングの目的は、

- ① 試験治療の優越性が疑いなく立証された場合
- ② 適切な試験治療の差を示す見込みがないことが判明した場合
- ③ 許容できない有害事象が明らかになった場合

に試験を早期に中止することである。中止規則の設定には多くの統計的方法が開発されてきているが、近年ベイズ流と呼ばれる統計学の1つの流派による方法が中間モニタリングに利用される機会が増えている<sup>10)</sup>。しかしながら、実際に臨床試験を中止すべきかどうかという判断は純粋に統計的な問題ではなく、臨床的のみならず社会的な影響も考慮する必要がある。そのような判断を行う場として、当該臨床試験に関与しない第三者からなる独立データモニタリング委員会を設置しなければならない。

## おわりに

統計家が計画の段階から関与していない臨床試験を目にするたびに、フィッシャーの次の言葉を思い出す。「同じだけの時間と労力をかけたとしてもデータ収集の過程、または実験計画を厳密に検討しているか否かによって、得られる収穫は10倍から12

倍にもなる。実験終了後に統計学者に相談を持ちかけるのは、統計学者に単に死後診察を行って下さいと頼むようなものである。統計学者はおそらく何が原因で実験が失敗したかという実験の死因について意見を述べてくれるだけであろう」。

一般に、統計学はデータを解析するための技術という面が強調されすぎている。臨床試験においては計画の質が結果の質を決定し、統計学はその計画段階において最も有用な学問であると信じている。何度も同じ実験を繰り返すことが可能な基礎実験と異なり、臨床試験を同一のデザインで繰り返すことは許されない。

### 参考文献

- 1) Rao CR: 統計学とは何か (藤越康祝, 他訳), 丸善, 1993.
- 2) 手良向聡, 福島雅典: 遺伝子医学 MOOK 1 再生医療へのブレイクスルー, 240-244, メディカルドット, 2004.
- 3) 竹内 啓: 統計学の基礎 II, 1-53, 岩波書店, 2003.
- 4) 厚生省医薬安全局審査管理課長: 臨床評価 27, 161-206, 1999.
- 5) 手良向聡, 福島雅典 監訳・解説: 臨床評価 35, 107-129, 2007.
- 6) 田中司朗, 大庭幸治, 他: 計量生物学, 印刷中.
- 7) 手良向聡: 分子心血管病 6, 196-199, 2005.
- 8) 宮原英夫, 折笠秀樹 監訳: 実践医学統計学, 朝倉書店, 2005.
- 9) 大門貴志, 吉川俊博, 他訳: Rによる統計解析ハンドブック 第2版, メディカル・パブリケーションズ, 2010.
- 10) 手良向聡: 計量生物学 29, 111-124, 2008.

### 参考ホームページ

- ・ 京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部  
<http://www.kutrc.org>
- ・ 京都大学医学部附属病院探索医療センター  
<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~trc>
- ・ 先端医療振興財団臨床研究情報センター  
<http://www.tri-kobe.org>

|       |       |  |
|-------|-------|--|
| 手良向 聡 | 1985年 | 神戸大学理学部数学科卒業<br>三共株式会社医薬情報部                              |
|       | 1998年 | アムジェン株式会社医薬開発本部  |
|       | 2002年 | 京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部助手<br>先端医療振興財団臨床研究情報センター客員研究員 (兼務) |
|       | 2003年 | 博士 (医学)  |
|       | 2006年 | 京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部准教授                                |



準や治療スケジュールなどから逸脱した症例の記録やその取り扱い、実際の症例報告書のデータなどが間違いなく報告書や論文に反映されているかを確認することである。

## おわりに

データマネジメント業務は、臨床試験データの品質管理に必須のものであり、適切に計画された臨床試験が、データの収集・管理が適切でなかったために期待される結果をもたらさなかったという事態はなんとしても避けなければならない。臨床試験の結果の正しさは、その試験が実施されたプロセスの保証の上に成り立っている。データマネジメントは臨床試験の最初の段階から関与していくべきものであり、症例報告書が回収されてから業務が始まるというものではない。今後は、臨床試験を実施するメンバーとして企画・立案の段階からデータマネージャーが参加できるようになることを切望する。

### 用語解説

1. PDCA サイクル：事業活動における生産管理や品質管理などの管理業務を円滑に進める手法の1つ。PDCA サイクルという名称は、サイクルを構成する4段階（plan:計画, do:実行, check:評価, act:改善）の頭文字をつなげたものである。

### 参考文献

- 1) 成川 衛：臨床薬理 40(3), 101-104, 2009.
- 2) 新美三由紀, 背谷恵利子, 他：ナースのための臨床試験入門, 医学書院, 2010.

### 参考ホームページ

- ・ CDMEP (Clinical Data Management Education Program)  
<http://www.cdmejp.jp/>

|       |          |                             |
|-------|----------|-----------------------------|
| 多田 春江 | 1997年    | 富山医科薬科大学医学部看護学科卒業           |
|       |          | 東京慈恵会医科大学医学部附属病院看護部         |
|       | 2002年    | 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻修士課程修了 |
|       | 2005年    | 同博士後期課程修了                   |
|       |          | 同医学部附属病院探索医療センター検証部特定看護師    |
|       | 2006年    | 同産学官連携助手                    |
|       | 2007年    | 同助教                         |
| 2009年 | 社会健康医学博士 |                             |

## 13. 知っておきたい臨床試験におけるインフォームド・コンセントとモニタリング：CRC とモニター役割

新美 三由紀

研究の要件で基礎研究と臨床試験が大きく異なるのは、倫理性、遵守性、効率性である。これを実現するためにインフォームド・コンセントとモニタリングは重要である。インフォームド・コンセントとは、患者の自律的あるいは自らの決意による選択を保護し、これを可能にすることである。モニタリングとは、患者の人権、安全、福祉が保護され、計画書と法規・ガイドラインが遵守され、報告された臨床試験データが正確かつ完全で原資料と一致していることを確認する、品質マネジメント活動の1つである。

### Key words

倫理規定, ヘルシンキ宣言, ベルモントレポート, インフォームド・コンセント, 説明文書・同意文書, インフォームド・アセント, CRC, 品質マネジメント, 信頼性の保証, モニタリング, モニター, 中央モニタリング, 施設訪問モニタリング

## はじめに

研究の要件<sup>1)</sup>には、①科学性、②倫理性、③遵守性、④実施可能性、⑤時機性、⑥効率性が挙げられるが、この中で基礎研究と臨床試験が大きく異なるのは、倫理性と遵守性および効率性であろう(表1)。倫理性における違いは、基礎研究の対象が動物や細胞あるいは物質などであることに対し、臨床試験の対象はヒト(人・人間)であり、その多くは疾患で苦しむ「患者」という社会的弱者であるという特徴による。

研究における「遵守性・順守性」とは、法規・ガイドラインを遵守して実施しているかということを目指す。臨床試験は基礎研究と比較し、従うべき法規・ガイドラインが非常に多く、またその試験の位置づけによって、同じデザインの試験を計画したとしても従うべき法規・ガイドラインが異なることがあり、複雑であるという特徴をもつ。

効率性という点を考えると、臨床試験は研究者(investigator:ほとんどの場合は医師)、依頼者(sponsor:医師主導治験のようなアカデミア主体の試験の場合は研究者である医師がsponsor/investigatorとして兼任することとなる)、CRC(clinical

表① 研究の要件

| 要件         | 要件の意味づけ           | 具体的な事項  |
|------------|-------------------|---|
| 1. 科学性     | 臨床的に意味がある         | ・よい研究仮説・目的である<br>・適切な研究デザインである<br>・適切な研究対象を選んでいる<br>・適切な測定・評価方法である<br>・妥当な症例数を見積もっている |
| 2. 倫理性     | 倫理的である            | ・インフォームド・コンセント<br>・ベネフィットリスクアセスメント<br>・適切な対象者の選択                                      |
| 3. 遵守性・順守性 | 法規・ガイドラインに従っている   | ・GCP (ICH-GCP, 省令 GCP)<br>・臨床研究に関する倫理指針<br>・個人情報保護法など                                 |
| 4. 実施可能性   | 実行できる<br>守ることができる | ・完了できる (症例集積できる)<br>・現実 (臨床現場) に即している   |
| 5. 時機性     | 早く・タイムリーに実施できる    | ・計画・準備期間<br>・実施期間   |
| 6. 効率性     | コストがかからない         | ・コストベネフィット (マンパワー, 費用, 時間)  |

research coordinator：臨床研究コーディネーター)、統計家、データマネジャー、モニター、プロジェクトマネジャー、治験薬・試験薬管理者（機器試験の場合は試験機器管理者）、効果安全性評価委員会、中央判定委員会、監査担当者など、基礎研究に比べて非常に多くの職種からなるチーム（図①）によって行われるプロジェクトであり<sup>2) 3)</sup>、医療職や研究職以外のスタッフも多く関わるため、時間も費用も手間もかかるということが挙げられる。1つの臨床試験は、計画から倫理審査委員会などでの承認、実施、終了、公表までに短いものでも2～3年、長いものでは10年以上かかるのも稀ではない。加えて、遵守性に関する「臨床試験の信頼性の保証」にも多くの複雑かつ煩雑な業務が必要とされるため、さらに時間と費用とマンパワーがかかるという特徴をもつ。

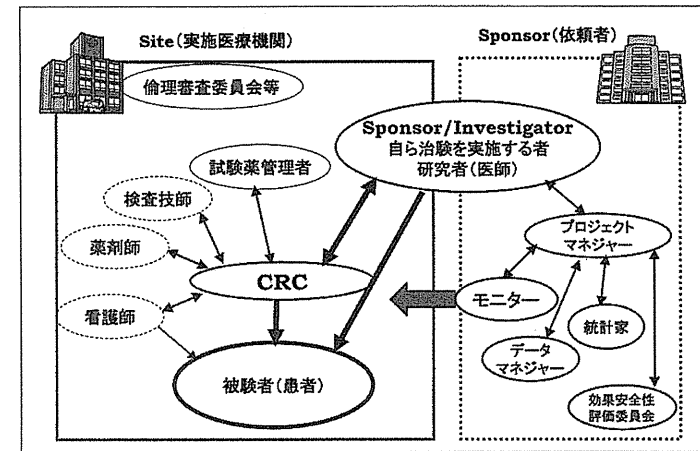
本稿では、この3つの特徴に最も深く関わるCRCとモニターという2つの職種に焦点を当て、CRCとモニターの役割として重要であり、かつ臨床試験の倫理性、遵守性、効率性を実現するために重要である「インフォームド・コンセント」と「モニタリング」について概説する。

## I. インフォームド・コンセント

### 1. 臨床試験における倫理

臨床試験の被験者は、健常人を対象とする第I相試験以外は、すべて患者である。患者が臨床試験に参加するかどうかを決定することは、すなわち自らの治療を選ぶこ

図① 臨床試験チームのメンバー



とに他ならない。しかし臨床試験で行われる治療は、まだ安全かどうか、有効かがわかっていない実験的な治療（これを「試験治療」と呼び、すでに有効性が示されている「標準治療」とは明確に分ける）である。わかっていないからこそ臨床試験を行うのであり、すでに「有効な治療」と言えるのであれば臨床試験を行う必要はない。臨床試験には多くのuncertainty（不確実性）が伴うのである。このような不確実な試験治療を患者が受けるかぎり、被験者である患者の人権は十分に保護されなければならない<sup>2)</sup>。

過去、私達人間は、残忍な人体実験（ナチスドイツ、日本軍満州第731部隊）を行ってきた<sup>4)</sup>。また、被験者の人権が侵害された臨床試験（ブルックリンのユダヤ人慢性疾患病院事件、ウィローブルック肝炎ウイルス事件、タスキギー梅毒事件など）もいくつかある<sup>5)</sup>。こういった事件の反省から、倫理規定やガイドラインが生まれてきた。

ヘルシンキ宣言<sup>6)</sup>は、1964年に世界医師会によって公布された倫理ガイドラインである。臨床研究の発展に合わせて幾度も改訂が重ねられ、現在は2008年10月ソウル改訂の版に従う。治験をはじめとするすべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言に従うことが必須であり、医師以外の関係者にも適用される。この中で、特に被験者のインフォームド・コンセントに係る事項を表②に示す。

ベルモントレポート<sup>7)</sup>は、1979年に米国の「生物医学と行動医学の研究における被験者保護のための国家委員会」が公表した臨床研究の倫理についての報告書である。ここでは臨床研究の3つの倫理原則、すなわち「Respect for persons（人格の尊重）」



表④ ヘルシンキ宣言でインフォームド・コンセントに係る事項（文献6より）

|      |  |
|------|--|
| 第22項 | 判断能力のある個人による、医学研究への被験者としての参加は、自発的なものでなければならない。(以下略)  |
| 第24項 | 判断能力のある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こりうる利益相反、研究者の関連組織との関わり、研究によって期待される利益と起こりうるリスク、ならびに研究に伴う不慣れた状態、その他研究に関するすべての側面について、十分に説明されなければならない。被験者候補は、いつでも不利益を受けることなしに、研究参加を拒否するか、または参加の同意を撤回する権利のあることを知らされなければならない。(略) 被験者候補がその情報を理解したことを確認したうえで、医師または他の適切な有資格者は、被験者候補の自由意思によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で求めなければならない。(以下略) |
| 第25項 | 個人を特定しうるヒト由来の試料またはデータを使用する医学研究に関しては、医師は収集、分析、保存および/または再利用に対する同意を通常求めなければならない。(以下略)   |
| 第26項 | 研究参加へのインフォームド・コンセントを求める場合、医師は、被験者候補が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特別に注意すべきである。このような状況下では、インフォームド・コンセントは、そのような関係とは完全に独立した、適切な有資格者によって求められるべきである。  |
| 第27項 | 制限能力者が被験者候補となる場合、医師は、法律上の権限を有する代理人からのインフォームド・コンセントを求めなければならない。(以下略)  |
| 第28項 | 制限能力者とみなされる被験者候補が、研究参加についての決定に賛意を表すことができる場合には、医師は、法律上の権限を有する代理人からの同意のほか、さらに本人の賛意を求めなければならない。被験者候補の不同意は尊重されるべきである。  |
| 第29項 | 例えば、意識不明の患者のように、肉体的・精神的に同意を与えることができない被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントを与えることを妨げる肉体的・精神的状態が、その対象集団の必要な特徴である場合に限り行うことができる。このような状況では、医師は法律上の権限を有する代理人からのインフォームド・コンセントを求めるべきである。(以下略)   |
| 第34項 | 医師は、治療のどの部分が研究に関連しているかを患者に十分に説明しなければならない。患者の研究参加に対する拒否または研究からの撤退の決定は、決して患者・医師関係の妨げとなってはならない。   |

「Beneficence (善行)」「Justice (正義)」が述べられている(表④)。このうちの「Respect for persons (人格の尊重)」の具体的な活動がインフォームド・コンセントである。

## 2. インフォームド・コンセント

インフォームド・コンセント (informed consent) とは、患者の自律的あるいは自らの決意による選択を保護し、これを可能にすることである<sup>8)</sup>。医学領域では1950年以降にこの概念が取り入れられたが、これは前述の倫理的に大きな問題となった事件により、法律的理論と社会的関心が高まり、医学外からの影響を強く受けた結果である<sup>8)</sup>。

同意のプロセスは、ベルモントレポートではInformation (情報)、Comprehension (理解)、Voluntariness (自発性) という3つの要素を含み、Faden と Beauchamp はこの3つに加え、能力、同意または意思決定という2つを加えた5つの構成要素を示している<sup>8)</sup>。

表⑤ ベルモントレポートの倫理3原則と具体的行動 (文献7より)

| 3原則                         | 具体的な行動          |
|-----------------------------|-----------------|
| Respect for persons (人格の尊重) | インフォームド・コンセント   |
| Beneficence (善行)            | ベネフィットリスクアセスメント |
| Justice (正義)                | 適切な対象者の選択       |

インフォームド・コンセントは、この用語が輸入された当初、「説明と同意」と安易に訳されてしまったため、患者に説明して同意書にサインをもらうことだと誤解し、現在でも患者に治療方針を説明する際に「患者にICする」という誤った使い方をする医療者もいるが、それは間違いである。臨床試験で患者が受ける「試験治療」は不確実な「実験」であることから、臨床試験のインフォームド・コンセントは最も厳格さが求められる。

この現れとして、試験実施計画書では、例えば「試験参加について自由意思による同意を文書で得る」とか、「同意を得る際には、被験者に試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を設け、質問に十分に答える」といった表現をすることがある。また、より厳格な試験では、説明をしてから同意を得るまでに1日以上あげ、家族を含めて十分に検討する時間を患者に与えることを規定しているものもある。

## 3. 説明文書・同意文書

インフォームド・コンセントには、患者が臨床試験の情報を得る資料としての「説明文書」と、同意を得たことを証するための「同意文書」が必要である。通常、説明文書の後に同意文書をつけて一体化させることで、「説明同意文書」と呼ぶこともある。

説明文書・同意文書は、試験実施計画書とともに、事前に倫理審査委員会などの審査を受け、承認を得なければならない。また、説明文書・同意文書は、ほんのわずかの語句の変更でも患者の意思決定に影響を与える可能性がある(とみなされるため(影響を与えないという判断を研究者が勝手にすることはできないため)、倫理審査委員会で改訂の承認を得る必要がある。これは、試験実施計画書では、試験の実施に影響を与えないようなわずかな誤記修正など、事前に試験実施計画書で宣言していた範囲であれば、倫理審査委員会などに改訂の審査を受けずに修正することもあり得るという点で大きく異なるので、注意が必要である。

説明文書・同意文書に書かれるべき内容は、医師主導試験であればGCP (good clinical practice「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」および運用通知、答申などの最新のもの)に、治療以外の臨床試験(高度医療評価制度による臨床試験を含む)であれば臨床研究に関する倫理指針の規定に従う。その他、試験の特徴に合わせて、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針などの各種指針の規定にも従う。

なお、説明文書・同意文書の確認用として有効なチェックリストを表④に転載したので<sup>3)</sup>、参考にしてほしい。

#### 4. 同意・意思決定能力が十分でない患者に対するインフォームド・コンセント

同意・意思決定能力がインフォームド・コンセントの構成要素であることは前に述べた。では、これらが十分でない患者、すなわち小児（法的に同意能力を有していない者）、意識障害者や精神障害者（制限能力者<sup>9)</sup>）が臨床試験に参加する場合、「代諾者」と呼ばれる法律上の権限を有する代理人が患者に代わって意思決定する。

しかし、こうした小児や制限能力者を臨床試験の対象として組み入れる場合には、単に代諾者から同意を得ればよいというわけではない。ヘルシンキ宣言にもあるように、臨床試験そのものが、制限能力者に代表される集団の治療開発・健康増進を試みる目的があり、判断能力がある人を対象にした臨床試験ではその目的が達成されず、制限能力者が臨床試験に参加したとしても最小限のリスクと負担しか伴わない場合に限られる<sup>6)</sup>。したがって、試験実施計画書において、なぜ制限能力者を対象としなければならないのかを丁寧に説明し、制限能力者がその試験に参加した場合のリスク評価と、安全性確保のためにどのような対策が講じられているかを記載しなければならない。

また、このような小児を対象とする試験では「インフォームド・アセント」の実施が求められ<sup>3)</sup>、「アセント文書」が必要となる。1つの臨床試験でも、対象者の年齢に合わせて、例えば小学校低学年用、小学校高学年用、中学生以上用など、複数のア

表④ 説明文書の確認用チェックリスト（文献3より）

| 内容  |
|---|
| <input type="checkbox"/> 使用されている単語は、患者にとってなじみのある単語か。医学用語や専門用語はわかりやすい表現で説明されているか。例）末梢神経障害 → 手足のしびれ |
| <input type="checkbox"/> 用語は、統一して使用されているか。  |
| <input type="checkbox"/> 略語や造語を、解説をせずに使用していないか。   |
| <input type="checkbox"/> タイトルやサブタイトルは内容と一致していて、わかりやすいか。   |
| <input type="checkbox"/> 1つの段落は短く、1つのトピックに絞られているか。  |
| <input type="checkbox"/> 論理的な話の展開になっているか。   |
| <input type="checkbox"/> 全体をととして、中学2～3年生の人が理解できる記載内容か。  |
| <input type="checkbox"/> 人格を配慮した表現になっているか。例）症例 → 患者   |
| 形式  |
| <input type="checkbox"/> 一文は明瞭簡潔か。  |
| <input type="checkbox"/> 無意味な受動態を用いた文章はないか。   |
| <input type="checkbox"/> 文字の大きさと行間は適当か（12フォント以上、1行間以上）。   |
| <input type="checkbox"/> 漢字の使用は最少限にしているか。   |
| <input type="checkbox"/> 1ページあたりのレイアウトと余白は適当か。  |
| <input type="checkbox"/> 重要な点が効果的に強調されているか（アンダーライン、太字、囲い文字、矢印、色文字の活用）。                            |
| <input type="checkbox"/> 表やグラフはシンプルで見やすいか。本文と協調しているか。   |
| <input type="checkbox"/> イメージ画像は文化的な違和感がないか。正しいメッセージを伝えているか。                                      |

セント文書を作成するとよい。そして、理解と了解が得られた時は、患児本人からも署名と日付を文書に書いてもらう。

#### 5. CRCの役割と業務

CRCとは、臨床研究を実施する医療機関において、研究者（医師）に協力して研究の支援実務を担う職種の総称である。1970年代から80年代にかけて臨床試験のコンピュータ化と臨床データの増大に伴い、欧米で臨床家（医師）のアシスタントとしてのリサーチナースが活動を開始したことに端を発する。当初、ほとんどが看護師であったため「リサーチナース」と呼ばれたが、その後米国では看護師以外も参画して臨床現場でのデータ収集業務や調整業務も行うようになり、CRCという名称が使われるようになった。

わが国では、1998年に厚生労働省（当時は厚生省）のモデル事業として導入が始まり、当時は治験のみを担当する職種として「治験コーディネーター」と呼ばれたが、現在では広く臨床研究全般を担おうとする意思から「臨床研究コーディネーター」と改称されてきている。しかし、いくつかの認定制度はあるものの国家資格ではないため、所属する医療機関や雇用条件によってその業務内容は異なる。総じて、臨床試験が倫理的かつ安全に行われるための調整と、試験を受ける患者を支援する役割を果たす。したがって、業務範囲としては、

- ①被験者のケア・支援：補助説明、患者対応、安全性モニタリング
- ②研究者（医師）と診療チームの支援：情報提供、文書や資材の作成・管理、検体管理
- ③データマネジメント：適格性確認、患者登録、スケジュール管理、データ収集、症例報告書作成、記録管理
- ④試験依頼者の支援・対応：依頼者との連絡・調整、直接閲覧の対応が挙げられる<sup>3)</sup>。

この中で、被験者ケア・支援として、説明文書・同意文書の作成支援、インフォームド・コンセントのプロセスにおける補助説明は重要な業務である。臨床試験における患者への説明は、日常診療と異なるいくつかの特徴がある。例えば、治療として確立していない不確実性の中で、あるいは初めてヒトに投与される場合は情報すらほとんどない中で、患者は意思決定を求められる。また、ランダム化、マスキング（盲検化）、試験だからこそ併用禁止薬、試験治療中止基準など、日常診療では経験しないことを患者は理解しなければならない。病院職員以外がカルテを閲覧することや、情報が病院外に出ることなど、臨床データに関する事項もある。最も重要なことは、同意した後も撤回できるという患者自身の権利を理解することである。

こうした内容を少しでも患者に理解してもらうため、通常、医師だけでも1時間以上をかけて説明することが多いが、それでも患者は十分に理解できない。相手が医師

であるための速慮から、自分の疑問を投げかけることができないという<sup>11)</sup>。それを補うのが、説明文書であり、CRC による補助説明である。このため、CRC 自身も臨床試験に特化したシステムティックなトレーニングを受けることが多い。

## II. モニタリング

### 1. 臨床試験における品質マネジメント

臨床試験が、法規・ガイドラインを遵守して実施されたことを示すには、臨床試験の信頼性を保証することが必要である。さらに、臨床試験の信頼性とは、その臨床試験が真実をどのくらい正しく表現しているかということを具体的な活動と記録により客観的に示すことである。臨床試験を実施した研究者だけが、この臨床試験は正しく行われていると知っていたとしても、それは保証したことにならない。

品質マネジメントの基礎である「品質管理・品質保証」の考え方は、日本の産業の成長基盤を成す科学的手法の体系として発展してきたが、工業を中心とする産業界にとどまらず広い分野で導入されるようになり、近年、臨床試験にも導入されるようになった。

臨床試験で管理する対象は、臨床試験で得られるデータや結果そのものではなく、試験の実施プロセスである。すなわち、試験開始前から終了までの過程を、P (計画：plan)、D (実施：do)、C (チェック：check)、A (アクション：action) という PDCA 管理サイクルあるいは PDCA 管理スパイラルというプロセス<sup>10) 11)</sup>を通して、臨床試験が正しく行われたことを確認し、結果として品質が要求水準を維持するよう管理 (management) することで、臨床試験での信頼性を保証するのである<sup>12)</sup>。

かつての日本型品質管理は quality control (QC) と呼ばれ、「良いものをより早くより安く」を目的に活動が行われたが、組織内活動が中心であるため顧客志向ではなく、改善はされてもブレイクスルーは生まれにくいという欠点があった。これに対し、顧客満足の導入という特徴をもつ米国型品質管理は quality management (QM：品質マネジメント) と呼ばれ、品質は顧客が決め、対価に見合った要求水準を満たせば、その品質は良いと判断される。つまり、品質管理の目的は「品質を最高水準にする」ことではなく、「品質を顧客の要求に見合う一定水準に保つ」ことにある<sup>12)</sup>。現在、臨床試験にもこの概念が取り入れられ、効率的に、かつ患者という顧客の要求水準に見合った品質を確保することが求められる。

臨床試験における具体的な品質マネジメント活動には、モニタリング、データマネジメントなどがあるが、本稿ではモニタリングについてさらに詳しく説明する。

### 2. モニタリングの目的と方法

医師主導治験を実施する場合、省令 GCP を遵守しなければならない。省令 GCP では、モニタリングは「治験が適正に行われることを確保するため、治験依頼者又は自ら治験を実施する者より指名されたモニターが、治験の進行状況を調査し、本基準並びに治験実施計画書及び手順書に従って実施、記録及び報告されていることを保証する活動である」と説明されている。

一方、治験以外の臨床試験を実施する場合、臨床研究に関する倫理指針に従う。この指針では、「研究責任者は、臨床研究の適正性及び信頼性を確保するために必要な情報を収集し、検討するとともに、臨床研究機関の長に対してこれを報告しなければならない」という記述があり、これがモニタリングを説明していると思われる。

アカデミア発の臨床応用研究を想定した場合、治験にせよ治験以外の臨床試験にせよ、品質マネジメントは必要であるため、モニタリングは実施すべきであろう。しかし、使える資源 (費用、マンパワー) と、従うべき規制・ガイドラインにより、具体的な手法は異なるとよい。

中央モニタリング (central monitoring) とは、集められた症例報告書や書類をもとにデータセンターや研究事務局で実施されるモニタリングの手法であり、データマネージャーが実施することが多い。実施医療機関のカルテや臨床現場を見ないことによる限界はあるが、費用やマンパワーの面で効率性は高い。市販薬を用いた臨床試験で多く採用されている手法である。

一方、モニターが実施医療機関を訪問して、カルテや書類などの原資料を直接閲覧することで試験実施状況を確認し、症例報告書のデータとの照合 (source document verification：SDV) を行い、さらに試験薬管理や資料保管状況も確認して、試験が安全で適切に行われているかを調査するのが施設訪問モニタリング (site visit monitoring) である。これは、費用も時間も人も多く必要とするが、医療機関側の業務を行う者以外の第三者が調査を行うという点で、客観性と試験全体の統一性が高くなる。このため、医薬品・医療機器承認を目的とする、より厳しさが求められる治験で採用される。

また、同じ医療機関側の CRC や医師が自ら確認作業を行う「自己点検」も、客観性は低いものの、モニタリングの一種として活用できるだろう。

治験以外の臨床試験では、これらの手法を組み合わせることで、効率性と有益性のバランスを考慮したモニタリングを実現できる。例えば、中央モニタリングを基本とし、重篤な有害事象が発現した場合や、試験実施計画書や指針からの逸脱が見つかった場合に、施設訪問モニタリングを実施するといった方法や、施設訪問モニタリングの対象を一部の症例あるいは一部のデータに限るサンプリングモニタリングとする方

表⑤ モニターが行う主なモニタリング業務

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| 申請および承認前のモニタリング                      | 責任医師、実施医療機関などの要件調査<br>委受嘱、契約、覚書などの締結の手続きに関するモニタリング<br>審査申請、結果の確認、対応に関するモニタリング   |
| 実施医療機関におけるモニタリングの準備                  | モニタリング担当者の事前申請<br>直接閲覧を伴うモニタリングの申請  |
| 試験開始前および試験中の資料・情報の入手、提供と確認           | 分担者リストの入手と試験情報の提供<br>署名・印影・臨床検査基準値の入手と変更確認<br>試験準備に関するモニタリング<br>試験関係者の指名に関するモニタリング  |
| 責任医師から分担医師、CRCおよび関係者への情報提供に関するモニタリング |   |
| 試験薬・機器の管理に関するモニタリング                  | 試験薬・機器の搬入・受領に関するモニタリング<br>試験薬・機器の保管・処方・払出に関するモニタリング<br>試験薬・機器の返却・受領・破棄に関するモニタリング  |
| 症例モニタリング                             | 被験者情報の聴取と進捗の報告<br>試験実施計画書および関連法規・ガイドラインの遵守状況の確認<br>有害事象・副作用・不具合発現の有無の確認<br>直接閲覧によるモニタリング<br>症例報告書の作成依頼と入手後の確認<br>健康被害の補償についての対応に関するモニタリング<br>試験に係る資料などの取扱い状況の確認 |
| 必須文書管理のモニタリング                        |   |
| 安全性情報の報告に関するモニタリング                   |   |
| 試験の継続および変更手続きに関するモニタリング              |   |
| 試験終了時のモニタリング                         | 症例登録終了の確認<br>試験終了の手続きに関するモニタリング   |
| モニタリング報告書の作成と提出                      |   |

法などが考えられるだろう。

### 3. モニターの役割と業務

前述したように、モニターは施設訪問モニタリングを中心としたモニタリングを専門とする職種である。モニターの業務はSDVであるという誤解があるが、その役割は広くモニタリング全般であり、被験者の人権・安全および福祉が保護されていること、試験が最新の試験実施計画書および法規・ガイドラインなどを遵守して実施されていること、ならびに報告された臨床試験データなどが正確かつ完全で、原資料などの関連記録に照らして検証できることを確認することである。主なモニタリング業務を表⑤に挙げた。

## まとめ

本稿では、臨床試験の倫理性、遵守性、効率性を実現するために重要である「インフォームド・コンセント」と「モニタリング」について、その目的と方法を述べ、CRCとモニターという2つの職種がその役割を担っていることを説明した。

臨床試験はヒトを対象とする実験であるからこそ、守らなければならない事項があり、保証しなければならない事項がある。いずれも、私達自身を含めた将来の患者と、今、目の前にいる被験者となる患者の安全と人権を守るために必要なことである。

### 参考文献

- 1) 木原雅子, 木原正博 訳: 医学的研究のデザインー研究室を高める疫学的アプローチ 第2版, 17-24, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2005.
- 2) 井村裕夫 監修: NIH 臨床研究の基本と実際, 丸善, 2004.
- 3) 新美三由紀, 背谷恵利子, 他: ナースのための臨床試験入門, 医学書院, 2010.
- 4) <http://www.lit.osaka-cu.ac.jp/user/tsuchiya/class/vuniv99/vuniv-index.html>
- 5) デヴィッド・ロマンス著, 酒井忠昭 監訳: 医療倫理の夜明けー臓器移植・延命医療・死ぬ権利をめぐる, 晶文社, 2000.
- 6) [http://www.med.or.jp/wma/helsinki08\\_j.html](http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html)
- 7) 津谷喜一郎, 光石忠敬, 他訳: 臨床評価 28, 559-568, 2001.
- 8) R. フェイドン, T. ビーチャム著, 酒井忠昭, 秦洋一 訳: インフォームド・コンセント患者の選択, みすず書房, 1994.
- 9) Daugherty C, Ratain MJ, et al : J Clin Oncol 13, 1062-1072, 1995.
- 10) 細谷克也 編著: 品質マネジメントシステム要求事項の解説, 日科技連出版社, 2001.
- 11) 細谷克也 編著: 品質マネジメントシステム構築の実践集, 日科技連出版社, 2001.
- 12) 真壁 隆, 鈴木和幸, 他: 品質保証のための信頼性入門, 日科技連出版社, 2002.

### 参考ホームページ

- ・ 土屋貴志: インターネット講座「人体実験の倫理学」  
<http://www.lit.osaka-cu.ac.jp/user/tsuchiya/class/vuniv99/vuniv-index.html>
- ・ 世界医師会: ヘルシンキ宣言, 人間を対象とする医学研究の倫理的原則  
[http://www.med.or.jp/wma/helsinki08\\_j.html](http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html)
- ・ 津谷喜一郎, 光石忠敬, 栗原千絵子 (訳): ベルモント・レポート  
<http://homepage3.nifty.com/cont/28-3/p559-68.html>
- ・ 厚生労働省: 臨床研究に関する倫理指針  
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html#4>
- ・ 日本医師会治験促進センター: 医師主導治験関連の法規  
[http://www.jmacct.med.or.jp/report/d\\_toc.html](http://www.jmacct.med.or.jp/report/d_toc.html)

|        |       |  |
|--------|-------|--|
| 新美 三由紀 | 1985年 | 千葉県立衛生短期大学第一看護学科卒業<br>千葉県救急医療センター・千葉県こども病院 (看護部)       |
|        | 1991年 | トヨタ自動車株式会社トヨタ記念病院 (看護部)<br>千葉県立衛生短期大学・千葉療護センター (非常勤講師) |
|        | 1993年 | 千葉県救急医療センター (非常勤看護師)                                   |
|        | 1994年 | 東京大学医学部保健学科卒業<br>癌研究会附属病院 (非常勤看護師)                     |
|        | 1996年 | 国立がんセンター研究所がん情報研究部 (リサーチレジデント)                         |