

14. 臨床研究のインフォームドコンセント

この要件は、4つのうち最も難しい要件である。なぜなら多くの場合、研究内容の完全な理解を被験者に求めるのは極めて難しいからである。被験者を保護する手段としてのICの限界がここにある。

4) 同意

研究における同意は、通常の診療における同意とは性質が違ふ。診療の場合には任意性が保証されていればよいとされる。たとえば、宗教上の理由から患者が輸血を拒否した場合でも、医療スタッフは患者を説得し、輸血治療の同意を得るよう努めることができる。これに対して、研究の場合には自発性が保証されていなければならない。つまり、被験者を説得して研究に参加してもらうことは許されない。

言うまでもなく、説明の過程で情報の操作が行われた場合には、被験者が研究参加に同意していても、その同意は無効となる。たとえば、研究の有益性を誇張して説明した場合や、有害性を十分に説明しなかった場合などである。

なお、不同意でも被験者が不利益を被ることがないこと、いったん同意しても、同意の撤回が実際上可能な間はその同意を撤回できることについて、被験者に明確に伝えることも重要である。また、被験者に同意能力がないと判断され代諾がなされていた場合でも、被験者が後に同意能力を備えるようになれば(たとえば、当初は子どもであった被験者が、成長して同意能力を備えるようになった場合など)、その者は、代諾者が行った同意を撤回することができる。

また、いったん同意を取得しても、被験者の意思に影響を及ぼすかも知れない新たな情報を入手した場合、研究を続けるには、新たな情報について被験者に説明し、再同意を取得する必要がある。

Ⅲ. 小児を対象とする研究のIC

① 同意能力が不十分な被験者

ICを支える理念は、被験者の自己決定または自律性の尊重である。被験者が

II. 各論

説明を理解し、理性的に決定できる能力を持つのであれば、その決定は最大限尊重されなければならない。

しかし、すべての被験者が十分な同意能力を有するとは限らない。小児を含めて、同意能力を欠く、あるいは同意能力が不十分と考えられる人々を被験者とするのは許されるのか、許されるにはどのような条件が必要かという倫理的課題は古くから論じられてきた。この点について、これまでに現れた代表的な考え方は、次の4つである¹⁾。

- ① 後見人の同意さえあれば、被験者としてよい。
- ② 本人の同意がなければ、被験者としてはならない。
- ③ 本人の同意がなければ、治療的研究以外で被験者としてはならない。
- ④ 利益とリスクを比較して、被験者とするものの可否を決める。

①は、最も古い考え方で、代理人がすべてを決めるというものだが、たとえば法定代理人といえども、リスクを伴う研究に他人を参加させる権利はないと批判された。

②は、ニュルンベルグ綱領で取り入れられた考え方で、被験者の自発的な同意の絶対性を主張する。本人の同意を最大限重視しているが、これに従うと、同意能力が不十分な人々を被験者とするのは全く不可能となるため、そのような人々に利益をもたらす研究も実施できなくなるという問題が生じた。

③は、ヘルシンキ宣言が当初取り入れた考え方で、被験者にとって治療的な研究であれば、同意能力を欠く人々を被験者とするのを認めている。しかし、研究が治療的か否かを決めるのは難しいこと、いくらリスクが低い研究でも治療的でなければ実施できなくなることなどの問題があり、修正を求められた。

今日の倫理指針の多くは、④の考え方を取り入れている。これによると、同意能力を欠く人々の参加の可否は、当該研究がもたらす利益と予想されるリスクとをよく比較検討して決定されるべきであるとする。しかし、利益とリスクを定量的に比較することは、実際上難しいため、この方法にも問題がないわけではない。

② 小児研究のIC

小児は、理解力と判断力のいずれかが、またはどちらも成熟していないと考えられ、前項の「同意能力が不十分な被験者」に該当する。小児を被験者とすることは、社会的弱者を保護するという観点から、以前は避ける傾向が強かった。しかし最近では、冒頭に述べた理由で、医学的な理由以外の理由で研究への参加を制限することはむしろ公正さを欠くと考えられる傾向にある。

それでは、小児研究におけるIC取得の要件とは何であろうか。CIOMS/WHO「人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針」によると、小児を対象とする研究には、次の条件が必要とされている。

- ① 被験者を成人に限ると、研究の目的を首尾よく達成することは難しい。
- ② 研究の目的は、小児の保健衛生上の需要に適合する知識を得ることである。
- ③ 子どもの親または法定代理人が許可している。
- ④ その子の能力の範囲において、賛意（アセント）が得られている。
- ⑤ 研究参加や研究継続を子どもが拒否する場合、その意思が尊重される。

条件①は、その研究で小児を被験者とせざるを得ない理由、言い換えれば、小児を対象にしないとその研究が実施できないという合理的な理由を求めるものである。小児を対象とする研究を計画しようとするならば、まず、小児を被験者とすることの妥当性をよく検討する必要がある。成人被験者だけで実施できる研究に、小児を参加させるべきではない。また、小児被験者が必要な研究だとしても、一般に年少児より年長児のほうが理解力・判断力が発達していると考えられるため、原則として、年長児を優先して選択すべきである。

条件②は、被験者となってリスクを背負う集団と、研究の恩恵に浴する集団は一致していなくてはならないという研究倫理の一般原則を示すものである。小児を対象とする以上、その研究は小児の健康上の問題を解決するためのものでなければならない。

条件③は、同意能力が不十分な被験者を対象とする研究で最低限満たされなければならない、代諾者からのIC取得である。代諾者は、被験者に代わって

II. 各論

同意することが正当と認められる者、つまり、被験者の意向を表現できる者でなければならない。小児の場合、父母など近親者から同意を得ることがほとんどであると思われる。ただ、「被験者の意向を表現できる」ことが最も本質的であり、代諾者は、被験者の生活をよく知り、日ごろの考え方や気持ちをよくわかっている人でなければならない。そういう意味では、形式上の近親者より、いつも被験者の身近にいて本人のことをよく知る人のほうがふさわしい。

代諾者を置く場合は、その選定方法について、研究計画書に記載する必要がある。研究者は代諾者に対し、説明文書を用いて研究の内容を十分説明し、文書による同意を取得しなければならない。また、代諾者と被験者との関係を記録しておかなければならない。いったん IC を与えた後も、代諾者は、研究の進行状態を監視する機会を最大限与えられるべきである。また、親子とも十分な心理的・医療的支援が受けられる状況で、研究は行われるべきである。

ただし、特殊な研究、たとえば児童虐待に関する研究などでは、保護者の IC は必要とされないことがある。そのような場合、代諾者の IC を取得できない理由が正当かどうか、倫理審査委員会が判断しなければならない。

条件④は小児研究に特徴的なことなので、次項で詳しく述べる。

条件⑤は、たとえ代諾者が参加に同意したとしても、子どもが拒否した場合には、その意思を尊重すべきことを求めている。ただし、研究以外では受けられない治療法を子どもの病状が必要としており、研究中の方法に治療上の利益が見込まれ、かつ、代替手段が存在しない場合には、代諾者が子どもの異議を覆すことも許されるとされている。しかし、実質的にほぼ十分な同意能力を有する年長児の異議を覆すためには、少なくとも倫理審査委員会の承認が必要である。

③ アセントの取得

小児を研究対象とする場合、代諾者から法的に有効な IC を取得しなければならないが、小児被験者本人からもアセントを得なければならないことが、ヘルシンキ宣言(第 28 項)に明記されている。アセントとは、「小児集団における

14. 臨床研究のインフォームドコンセント

医薬品の臨床試験に関するガイドンス」(ICH E-11：医薬審第 1334 号)に記されているように、「法的規制を受けない同意」の意味であり、通常「賛意」あるいは「了解」と訳される。意味の上からは「同意」と訳しても矛盾はないが、法的有効性のある「同意」と区別するには、別の訳語を当てるほうが好都合だろう。

小児研究についてしばしば問題となるのは、アセントを求めるべきなのは何歳からかということである。厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」では、16 歳以上の未成年者からは「代諾者と共に、被験者からの IC も受けなければならない」とされており、最低限この基準は満たす必要がある。しかし、最近ではかなり低年齢の被験者からもアセントを求める傾向にある。ただ、同意能力の有無は、単に年齢など客観的な基準を用いて判断できるものではない。研究者は、研究の内容に照らして、被験者が同意能力を備えているかどうか、慎重に判断しなければならない。アセント取得年齢について明確なコンセンサスはないが、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイドンスに関する質疑応答集」^{2,3)}に目安が記されている(表 2)。

アセントの取得においては、子どもの年齢相応に、研究の目的と方法、研究

表 2 コンセントとアセントの関係

	対象	根拠
同意文書(コンセント)	代諾者(法的保護者)	GCP 省令 50 条
アセント文書	小児被験者 (おおむね中学生以上)*	法的根拠なし (IRB・責任医師の判断)
アセント**	小児被験者 (おおむね7歳以上)**	法的根拠なし (IRB・責任医師の判断)

*アセント文書あるいは同意文書に、同意の署名と年月日を小児被験者本人が記入すべきである。

**中学生未満の小児に対しても、できる限り小児被験者本人が同意の署名と年月日をアセント文書に記入することが望ましい。本人からの署名が得られない場合、あるいは文書を用いずに口頭でアセントが取られた場合は、代諾者に署名された同意文書に、本人からアセントが取られたことを記載すべきである。

(文献 3 より引用改変)

Ⅱ. 各論

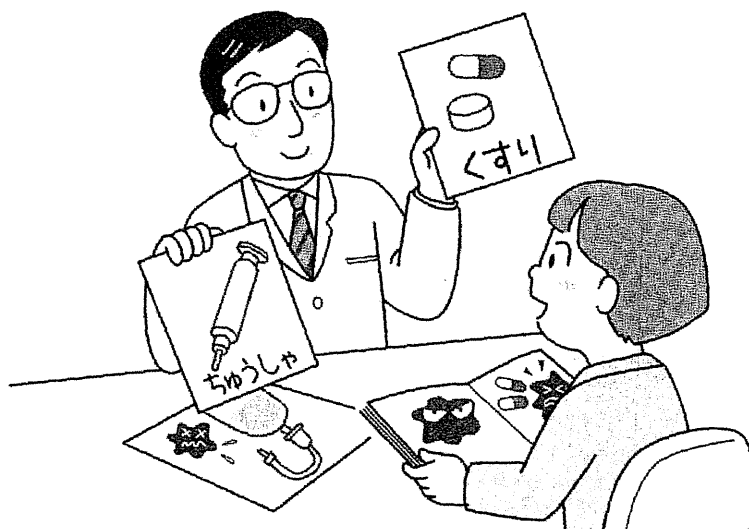
から得られる利益と予想されるリスクなどについて説明し、了解を得る。2003年、欧州小児医療専門家連盟(Confederation of European Specialists in Pediatrics: CESP)の倫理検討班から出された小児の臨床試験についての声明⁴⁾は、次のような情報を提供するべきだとしている。

- ① どのようなことが行われようとしているのか。
- ② なぜ、それが行われようとしているのか。
- ③ どのような結果が期待されるか。
- ④ 他にどのような選択肢があるか、およびその方法の利益と危険性。
- ⑤ 何もしなかったら、どうなるか。

しかし、アセントを取得する際の具体的な説明内容(どの程度説明すべきか)や、説明方法(どうやって説明すべきか)などは、明示されていない。

子どもから同意を得る際は、年齢や理解能力に応じて言葉を選び、理解しやすい言葉で説明文書を作る⁵⁾。伝える情報量はある程度制限せざるを得ない場合が多いが、意思決定に必要な項目、特に利益とリスクに関する項目などは極

図4 絵本による子どもからのアセント取得



小児からアセントを取得する際は、言葉だけの説明ではなく、絵本などを使って理解を促す方法がある。

(筆者作成)

力制限せず、研究者は被験者の理解を促し、意思決定を支える努力をしなければならない。また、言葉だけで説明するのではなく、絵本・紙芝居・ビデオなどを使って理解を促すのもよい(図4)。被験者の年齢が広い範囲にわたる場合は、小学校低学年用、高学年用、中学生用など、説明文書を分けて作成する必要がある。

IV. ICの限界と倫理審査

ICの取得は、被験者保護の要である。しかし、完全な理解に基づくICを得ることは、理想的にはともかく、現実的には極めて困難である。また、IC取得だけでは保証できない倫理性もある。倫理審査委員会による審査はICの弱点を補うために、極めて有効な手段である。倫理審査委員会は、ICがたとえ不完全であっても、被験者および社会に不利益が及ばないことを保証する「最後の砦」と言えるであろう。

倫理審査委員会とは、当該臨床研究に直接関与する者から独立した第三者によって研究の是非を審議する会議である。最も重要な任務は被験者の権利と安全を守ることだが、非科学的な研究を行うことは被験者や社会に負担をかけるため非倫理的であるという観点から、研究の科学的根拠も厳格に審査すべきである。したがって、倫理審査委員会は、研究の倫理性と科学性の両方について審議する能力を持たなければならない⁶⁾。

米国では、1950～1960年代から、臨床研究を審査するという方法が国立衛生研究所(National Institutes of Health: NIH)を中心に取り入れられ、1974年には、タスキギー梅毒研究の暴露などに後押しされて成立した国家研究法により、倫理審査システムが法的に確立した。その後、倫理審査という方法は1975年のヘルシンキ宣言(東京改訂版)に導入され、世界に広まることとなった。

一般に、倫理審査委員会は、①医学・薬学の専門家、②医学・薬学の専門家でない者(非専門家)、③外部委員から構成される。しかしながら、小児科医、小児科経験のある看護師、児童心理学の専門家、小学校教員など、小児の

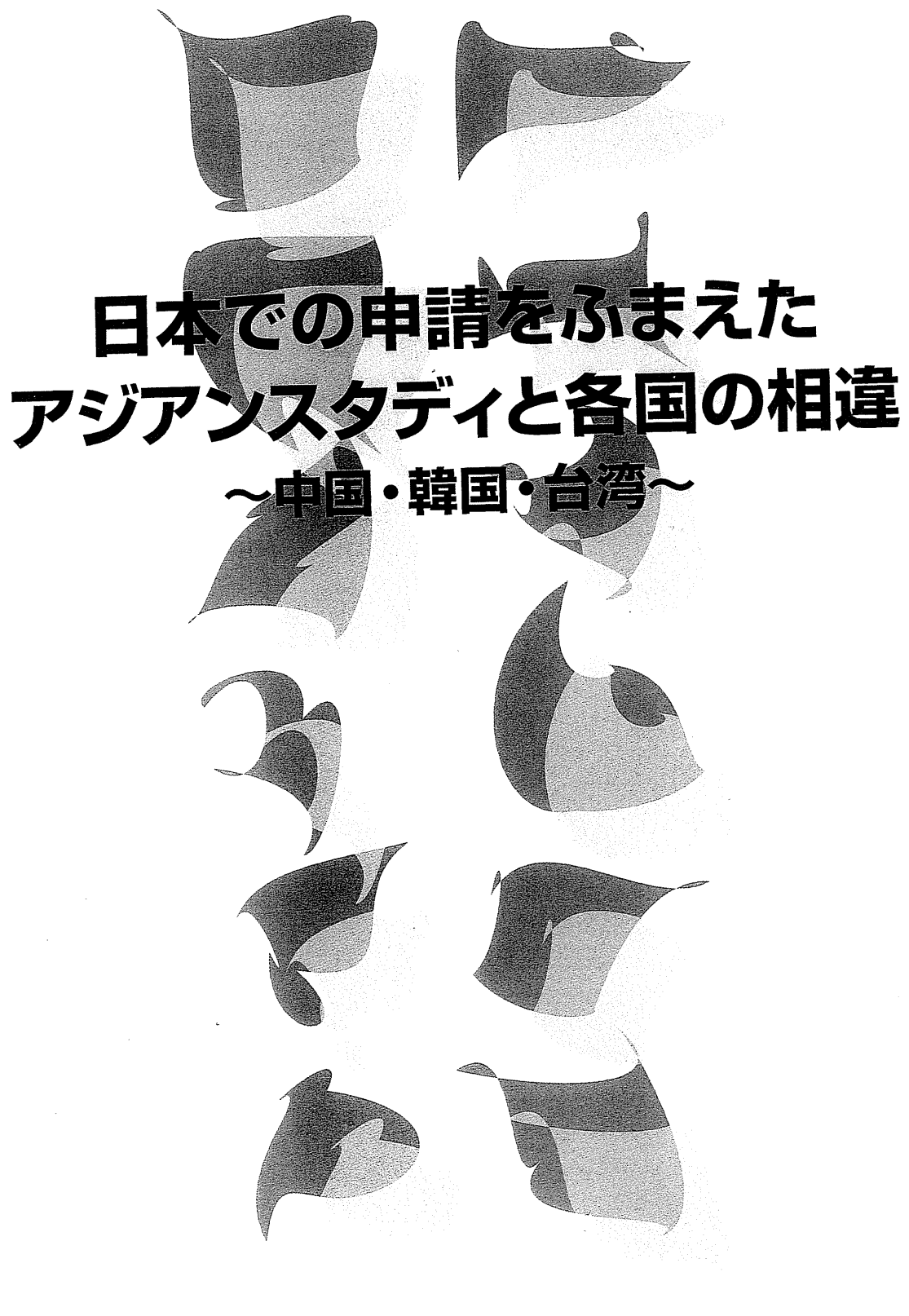
II. 各論

心や体について詳しい委員の参加が規定上求められている委員会は、小児医療を専門とする医療機関を除けば、ほとんど存在しないと思われる。小児を対象とする研究を審査する際には、小児について詳しい知識を有する者を臨時委員としたり、そのような人から参考意見を聴取したりして、倫理審査委員会は適正な審議を行うべきである⁷⁾。

(笹栗俊之)

● 文 献 ●

- 1) L.M. コペルマン：研究政策 I. リスクと社会的弱者. 生命倫理百科事典(生命倫理百科事典翻訳刊行委員会 編), 丸善, 東京, 2007, p935-943.
- 2) 医薬審第 1334 号厚生省医薬安全局審査管理課長通知：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. 2000.
- 3) 厚生労働省医薬局審査管理課：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関する質疑応答集 (Q & A). 2001.
- 4) Levy MDL, et al : Informed consent/assent in children. Statement of the Ethics Working Group of the Confederation of European Specialists in Paediatrics (CESP). Eur J Pediatr 162 : 629-633, 2003.
- 5) 中村秀文, 清水裕子：小児患者に対する倫理的配慮とインフォームド・アセント. GCP ハンドブック (第 3 版), じほう, 東京, 2005, p79-90.
- 6) 笹栗俊之：臨床試験審査委員会 (IRB). 創薬育薬医療スタッフのための臨床試験テキストブック (中野重行 監編) メディカル・パブリケーションズ, 東京, 2009, p153-157.
- 7) 中村秀文：新生児・小児の臨床試験の留意点. 創薬育薬医療スタッフのための臨床試験テキストブック (中野重行 監編) メディカル・パブリケーションズ, 東京, 2009, p216-218.



**日本での申請をふまえた
アジアスタディと各国の相違
～中国・韓国・台湾～**

サイエンス&テクノロジー



第 8 章

アジア試験を視野に入れた
早期臨床試験の立案と留意点

はじめに

ICH E5ガイドライン施行以前の日本における開発戦略においては、第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験まで全て日本国内で臨床試験を実施していた。ICH E5の施行により外国で実施された臨床試験のデータを申請に使用することが可能になり、更に「国際共同治験に関する基本的な考え方」の公示により日本を含めた国際共同試験の数は劇的に増大している。

現在、我が国の国際共同試験への取り組みは、主に第Ⅲ相試験の段階にある後期臨床試験が中心となっている。しかし、後期臨床試験に至る過程である探索的臨床試験、Proof of Concept (POC) 試験などの医薬品開発の方向性を決定する早期臨床試験をいかに戦略的に実施するかは後期臨床試験を計画する上で重要であることは言うまでもない。この章では、日本を含めたアジアでの早期臨床試験の立案と留意を論じてみたい。

1. 早期臨床試験の重要性

非臨床から臨床に移行する際、日本における臨床開発計画を立案する時に非臨床試験の成績を的確に評価し早期臨床試験計画を綿密に立てることは、将来実施予定の後期臨床試験を適切に計画する上で非常に重要である。早期臨床試験段階に日本人での薬剤プロファイルをきちんと評価していないまま、無理やり後期臨床試験での国際共同試験を計画することは、失敗に繋がりがねないリスクを負うことになる。また、アジアでの早期臨床試験の実施や民族的要因を的確に評価することは後期臨床試験の段階で欧米での試験に日本が参画するグローバル試験を実施するか、あるいはアジア諸国と日本が参画するアジア試験を実施するかを決定する上で重要である。開発費用削減のために必要な早期臨床試験を実施しないことは、将来国際共同試験に日本が参画できないというケースに繋がりがねないことから、日本での早期臨床試験の重要性をもう一度見直す時期にきていると言える。

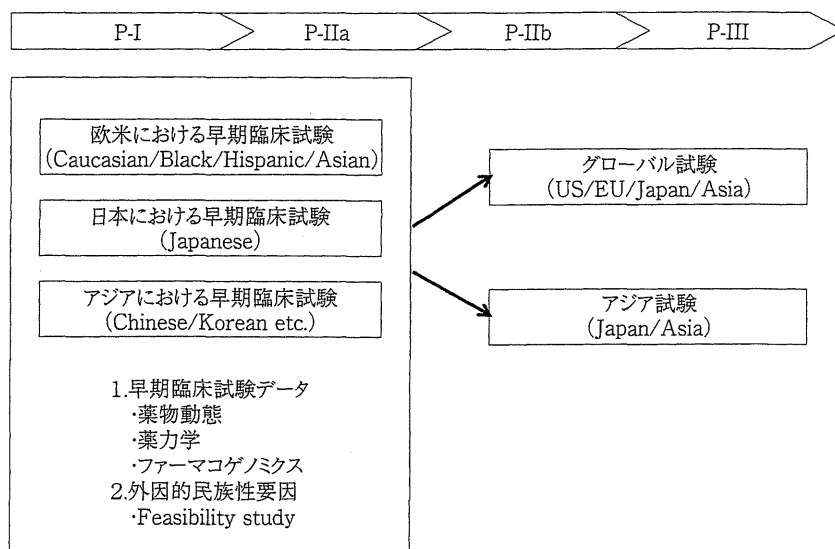


図1

2. 早期臨床試験の重要な評価ポイント — 民族的要因 —

ICH E5ガイドラインに示されているように、民族的要因には、外因性民族的要因と内因性民族的要因がある。早期臨床試験段階で民族的要因を評価する時に重要なポイントは、欧米人、中国人、韓国人、日本人の何れも同じ人間であるという大局的な視点と、様々な民族的要因により薬剤の薬物動態や薬力学に違いが生じるのか検討する。もし相違があるのであれば、その違いを解明することにより薬剤の適正使用に繋がるという視点を持って評価していくことである。

2.1 内因性民族的要因

内因性民族的要因の例としては、人種、遺伝子多型、腎機能、年齢、性、身長、体重などがある。内因性民族的要因の代表例として遺伝子多型があるが、これまで遺伝子多型と副作用との相関に関する研究報告は様々報告されている。

遺伝子多型と副作用との相関に関する代表的な例として遺伝子多型の影響により抗癌剤のイリノテカンの副作用が増強することが報告されている。イリノテカン自体はプロドラッグで抗腫瘍活性が低いが、肝臓のカルボキシルエステラーゼなどによって加水分解され、母化合物に比べ数百倍高い抗腫瘍活性を発揮するSN-38に変換される。その後、SN-38は主に肝臓でグルクロン酸抱合酵素 (UGT) によってグルクロン酸抱合を受けて解毒され、胆汁を介して

腸管に排泄されることが知られている。そのUGT遺伝子には遺伝子多型があり、酵素活性が落ちると副作用の発現が高まることが報告されている。問題となるUGT1A1遺伝子には30種類以上の遺伝子多型があるが、イリノテカンの副作用発現と関連するものとして、プロモーター領域の多型であるUGT1A1*28, エキソン1の多型UGT1A1*6とUGT1A1*27, エキソン4の多型UGT1A1*29, エキソン5の多型UGT1A1*7の存在が知られている。Allele UGT1A1*28という遺伝子多型を

表1 CYP2B6 516G>Tの遺伝子多型の頻度

Population	N	Frequency of allele
Japanese	530	0.16
Japanese	90	0.144
Japanese	176	0.2
Korean	92	0.152
Taiwan	92	0.141
Han Chinese	386	0.21
HongKong	152	0.43
Southern Chinese	570	0.345
Caucasian (American)	86	0.22
Caucasian (Canadian)	354	0.254
African (American)	58	0.28
African (Canadian)	246	0.329
Hispanic (American)	14	0.43
Hispanic (Canadian)	122	0.328

持つ人は、日本人を含むアジア人において約15%であり、Caucasian (30~40%)より低頻度である。一方、一塩基置換であるAllele UGT1A1*6という遺伝子多型を持つ人は、日本人を含むアジア人において20~30%に認められるが、Caucasianには認められないのが特徴である¹⁾。最近、日本においてもUGT1A1*28及びUGT1A1*6の遺伝子多型を判定するキットが体外診断用医薬品として認可され実用化されている。

チトクロームP450 (CYP) は、主に肝ミクロソームに存在する酵素で、多くの薬物の代謝に関与している。チトクロームP450 (CYP) 2B6は、HIV治療薬エファビレンツの他、抗癌剤シクロホスファミド、麻酔薬プロポフォールなど多くの薬剤の代謝に関与している。またCYP2B6 遺伝子には、数多くの多型が報告されている。例えばHIV治療薬であるエファビレンツの場合、Allele 516G>Tという遺伝子多型を持つ人は薬の代謝が遅れ血中濃度が高くなり、ふらつきやうつ症状が強くなるのが報告されている。Xuらの報告によると香港などの中国南部の中国人は、他のアジア人に比べてAllele 516G>Tの遺伝子多型が高い²⁾。

スティーブンス・ジョンソン症候群 (Stevens-Johnson Syndrome : SJS) や中毒性皮膚壊死症 (Toxic Erythroderma Necrosis = TEN) は重症薬疹であり発症頻度が極めて低いが、一端発症すると極めて重篤であり、後遺症を残すことが多く、生命予後も悪い。医薬品全体の80%が原因薬剤になりうる。一般的にSJSの発症率は10万人に1人未満だが、抗てんかん薬カルバマゼピンの使用者に関しては10万人あたりその10倍以上あるとも言われている。近年、台湾のグループからHLA-B*1502がカルバマゼピン由来SJS発症群で100%にみられ、耐性群ではわずかに3%であるという極めて強い関連が報告された。一方カルバマゼピンとHLA-B*1502の

第8章

関連は Caucasian ではみられないとの報告が相次いだ。一方、日本においても、眼科的後遺症を有する SJS 患者では HLA-A*0206 との相関が認められるものの、HLA-B*1502 との相関がみられた症例がひとつもなかったという報告がなされた³⁾。

表2 Ethnicity and phenotype-specific association of HLA-B*1502 with CBZ-induced SJS/TEN

Culprit drug	Phenotype	HLA association	Population	Ref.
CBZ	SJS/TEN	HLA-B*1502: 98.3% (59/60) ($p=1.6 \times 10^{-41}$, OR 1357)	Han Chinese in Taiwan	Hung <i>et al.</i> 2006 [22]
CBZ	SJS/TEN	HLA-B*1502: 100% (4/4) ($p=1.48 \times 10^{-4}$, OR =71.9)	Han Chinese in Hong Kong	Man <i>et al.</i> 2007 [23]
CBZ	SJS/TEN	HLA-B*1502: 100% (6/6) ($p=0.0005 \times$, OR =25.5)	Thai population	Locharernkul <i>et al.</i> 2008 [24]
CBZ	SJS/TEN	100% in Asian ancestry (4/4)	China, Cambodia and Reunion Island	Lonjou <i>et al.</i> 2006 (RegiSCAR group) [27]
CBZ	SJS/TEN	No association with HLA-B*1502 in Whites (0/8); HLA-B*1502:	Germany and France; Vietnam,	Lonjou <i>et al.</i> 2006 (RegiSCAR group) [27]
CBZ	SJS/TEN	No association with HLA-B*1502 (0/7)	Japanese	Kaniwa <i>et al.</i> 2008 [26]

Hong-HaoZhou, The 3rd Director General-level Meeting on Pharmaceutical Affairs

実際、台湾人における一般集団における HLA-B*1502 の Allele 頻度は 2-5% 程度であるのに対して、日本人ではこの Allele が 0.1% 未満とほとんど存在しないことが知られており、このマーカーの日本人における有用性に関しては更なる検討が必要であると考えられている。

表3 Frequencies of HLA-B*1502 among Asian populations and its correlations with CBZ-induced SJS/TEN

Country/region	Population	HLA-B*1502 frequency	Correlation of HLA-B*1502 with SJA/TEN
Taiwan	Han Chinese	4.3%	Strong association
Hong Kong	Han Chinese	7.2%	Strong association
China	South Han	7.1%	Strong association
Japan	Japanese	0.1%	No association
Korea	Korean	0.4%	Date not available
Europe	Germany	~0%	No association

Wen-Hung Chung WH, Hung SI & Chen YT, Expert Opin. Drug Saf. (2010) 9(1)

Hong-HaoZhou, The 3rd Director General-level Meeting on Pharmaceutical Affairs

一般的に欧米人と日本人間の差に比べアジア人における内因性民族的要因の差は小さいことが言われているが、同じアジア人においても国により遺伝子多型の発現の違いなどが報告されてきており、アジア各国での内因性民族的要因の評価も検討していくことが重要である。2008年4月に東京で日本、中国、韓国の薬事関係局長級会合が開かれ、アジアにおける臨床データの共有化を推進する観点から、民族性要因に関する共同研究プロジェクトが既に始まっている。現在、日本人、中国人、韓国人、米国人でのモキシフロキサシンのプロスペクティブな薬物動態試験が実施されているが、開発初期段階の早期臨床試験においても特に遺伝子多型が報告されている酵素によって代謝される薬物の場合では、積極的にアジア各国において内因性民族的要因を評価していくことが推奨される。

2.2 外因性民族的要因

外因性民族的要因とは、個人が住んでいる環境や文化に関連した要因である。外因性民族的要因の例としては、医療習慣、食事、喫煙、飲酒、環境汚染や日光への暴露、社会経済的地位、処方された薬の服用遵守、並びに臨床試験の計画及び実施方法がICH E5に挙げられている。

中国や韓国などのアジア諸国で許可されている薬剤の用法・用量は、欧米の許可用法・用量と同じであることが多いが、韓国の一般臨床では許可用量以下で使用される例が多いともいわれている。一方、米国で許可されている許可最大用量は日本に比べ32%の薬剤で2倍以上高いという報告もあり、国際共同試験に日本が参画する時に対照薬や併用薬を選定する上で問題になることがある⁴⁾。

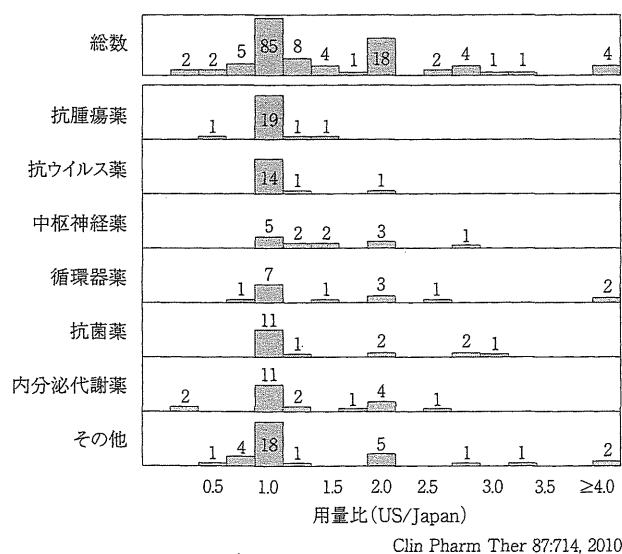


図2 Japanese Approved (2001-7, N=137) Drug Dose Ratios (US/Japan)

外因性民族的要因の評価として重要なポイントを以下に示す。

表4

医療習慣	未承認薬の有無
	承認薬の用法・用量
	治療ガイドライン
	標準療法
	評価法(エンドポイント)
	漢方薬
食事	脂肪食
	塩分、糖分摂取量
嗜好品	飲酒、タバコ、檳榔子
自然環境	環境汚染
	日光、湿度
社会環境	保険の有無
	薬剤の保険償還
	薬価
	入院期間
	経済状態

これら、外因性民族的要因の評価は、開発初期段階に早期臨床試験と並行して Feasibility study を実施して調査していくことが推奨される⁵⁾。また、外因性民族的要因は、年々変化していくものであるため、薬剤開発の重要なポイントで新しい情報を入手していくことが必要である。

3. 韓国及び中国における早期臨床試験の実施環境

3.1 韓国

韓国では政府主導で医薬品産業の積極的な育成を行っており、韓国系製薬企業を中心として早期臨床試験が増えてきている。韓国の臨床試験の内訳をみると、全臨床試験のうち半分が国際共同試験であり、早期臨床試験の内訳の推移を見ると国際共同試験では第Ⅱ相試験が韓国ローカル試験では第Ⅰ相試験が増加している。これまで Phase I 試験は、韓国政府が Phase I 実施施設として認定した試験実施施設でしか実施することができなかったが、最近では韓国政府の認定した病院であれば Phase I 試験を実施することが可能になった。

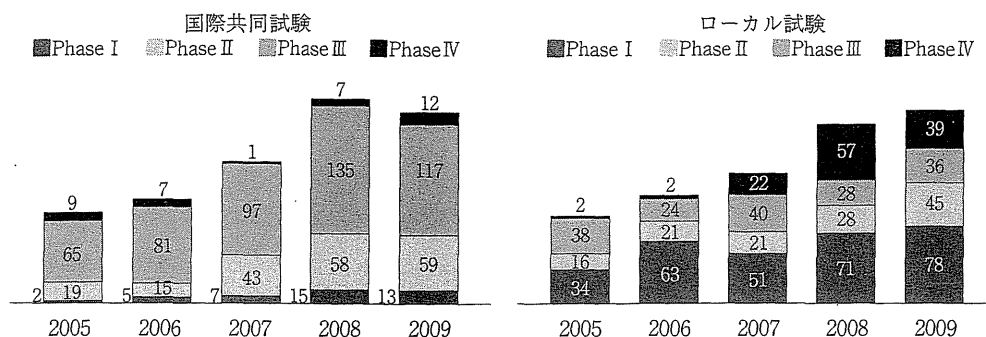


図3 韓国の臨床試験

代表的な試験実施施設であるソウル国立大学病院とヨンセイ大学セバランス病院を紹介すると、いずれの病院においても、専門領域の診療科とは別に臨床試験を実施するために Clinical Trial Center (CTC) を設置して Phase I 試験から Phase IV 試験まで全ての相の臨床試験を実施又はサポートしている。患者を対象にした早期臨床試験の場合、CTC に依頼者がコンタクトして専門領域の医師を紹介してもらう場合と、依頼者が専門領域の医師にコンタクトし専門領域の医師から CTC に紹介がある場合の2つのケースがある。特に、患者を対象とした早期臨床試験において薬物動態の測定がある場合は、質の高い臨床試験を実施する上で専門領域の医師と CTC のコラボレーションは非常に効果的である。薬物動態を伴わない後期臨床試験の場合は、依頼者と専門領域の医師で臨床試験を実施することも可能である。

いずれの CTC とも臨床試験専用のベッド、モニター専用のモニタリングルーム、臨床試験専用の薬剤部、薬物動態用サンプル測定ラボ、及び各種測定機器等を有する等、日本の一般的な臨床試験管理室に比べて優れた機能を有する。病院内で薬物動態用サンプルの測定や解析を実施するのは、韓国ローカル企業が中心で、外資系企業の場合は海外に血液サンプルを輸出し海外のラボで測定するケースが多い。

臨床試験を実施するための人材育成という面に目を向けると、韓国政府は2007年12月に KoNECT (Korea National Enterprise for Clinical Trials) プログラムを発表し、15の地域 CTC の支援に加え、専門家の育成と新技術の開発を目指しているが、両病院の CTC とも KoNECT プログラムの受講は既に終了し、院内においてもトレーニングを実施している。

症例登録推進という点では、ヨンセイ大学セバランス病院の CTC では、病院の電子カルテシステムとは別個に患者のデータベースを有し、本データベースを用いて候補症例をスクリーニングする機能を有している。電子カルテシステムと患者のデータベースはファイアウォールで隔離されており、患者のデータベースは毎週更新される。本システムを維持するために、

CTCでは専属のIT担当者を配置している。各診療科のドクターの患者情報へのアクセスは制限されているが、CTCの候補症例を探す臨床試験担当医師は十分に被験者の個人情報保護された状況下でデータベースを用いて候補症例をスクリーニングすることが可能である。また、選択基準に合致した過去に来院した患者が最近来院をしていない場合、担当医師に来院を勧めることが可能である。

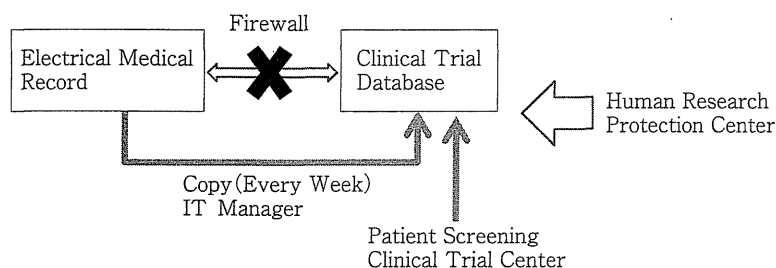


図4 ヨンセイ大学セベランス病院における症例登録推進システム

更に、病院のウェブサイトなどを活用し、被験者がオンラインでアクセスするオンラインの症例登録システムも作り上げた。CTCは、被験者の個人情報へのアクセスが容易なことから、被験者の個人情報を保護するために専属の部門を設置している。臨床試験の管理体制のIT化は目覚ましいものがあるとともに、被験者保護の体制を十分に構築していることからハード面及びソフト面でも基盤整備が非常に進んでいる。このような臨床試験の管理システムに対して製薬会社や他国の医療機関は非常に興味を持っており、見学者の訪問が相次いでいる。

3.2 中国

中国において海外で開発初期段階の薬剤の臨床試験を実施することは、中国国内で現地製造する以外は実施することが困難である。従って、中国における早期臨床試験は中国ローカル企業による試験が中心である。外資系企業が中国国内で早期臨床試験を行うケースは、以下の場合が多数である。

- 既に海外で承認になっている薬剤の輸入薬申請を行うために薬物動態試験を実施する。
- 中国以外の国が既に第II相試験の開発段階に入っている場合は、国際共同試験に中国を含めて臨床試験を実施することは可能であるが、国際共同試験と並行して輸入薬申請用に薬物動態試験を実施する。

中国を含めた国際共同試験を実施する場合、SFDAは国際共同試験の実施前に中国国内で先に第I相試験の実施を要求できる(薬品管理弁法 局令第28号 第44条 国際多施設共同試験)

ことから、円滑に中国を含めた国際共同試験を実施することを目的にシンガポールや香港において中国人を対象に早期臨床試験を実施することも視野に入れる必要がある。ただし、中国本土以外の中国人の薬物動態試験結果を輸入薬申請に用いることは、特別な例を除き不可能なことから、第Ⅲ相試験と並行して中国本土において薬物動態試験を実施することが必要になる。

中国においては、政府認定の病院の科のみで臨床試験を実施することが可能であるが、第Ⅰ相試験を実施できる科は115施設が認定されている。第Ⅰ相試験を実施できる科は、8～24床くらいのベッドを有するのが一般的である。

中国における代表的な第Ⅰ相試験の施設である北京協和病院のPhase I Unitを紹介する(図5)。中国においては血液サンプルの海外への持ち出しが困難なことから、Phase I Unitは薬物動態測定施設を有する。Phase I Unitは、約40名のスタッフを有し、なかにはフルタイムの医師、CRC、統計家、メディカルライター、QA/QCスタッフ、臨床薬理家が含まれている。

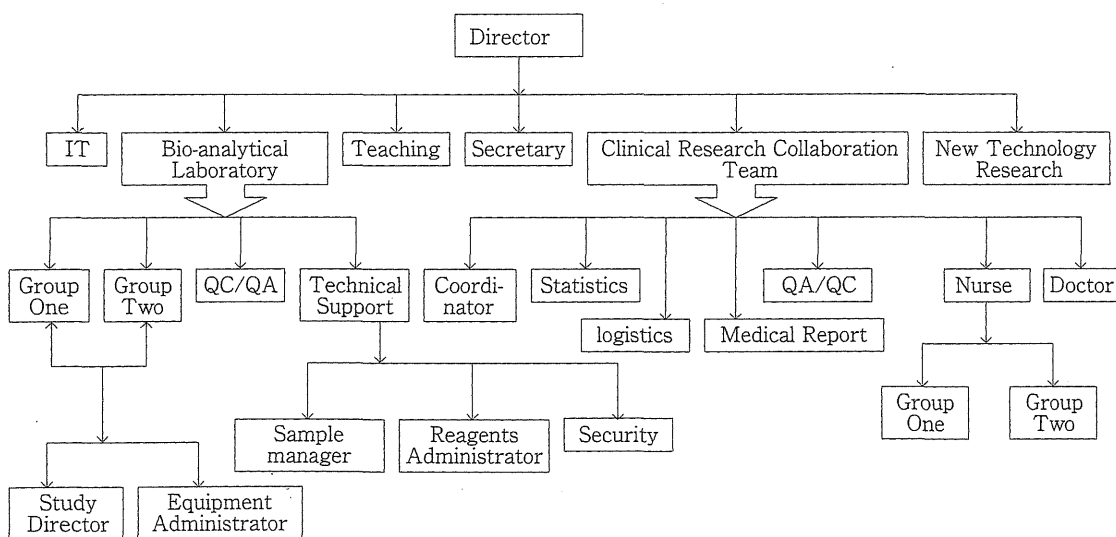


図5 Phase I Unit, Peking Union Medical College Hospital

これまでの実績としては、既に100試験以上第Ⅰ相試験を実施しており、試験数は年々増加している。

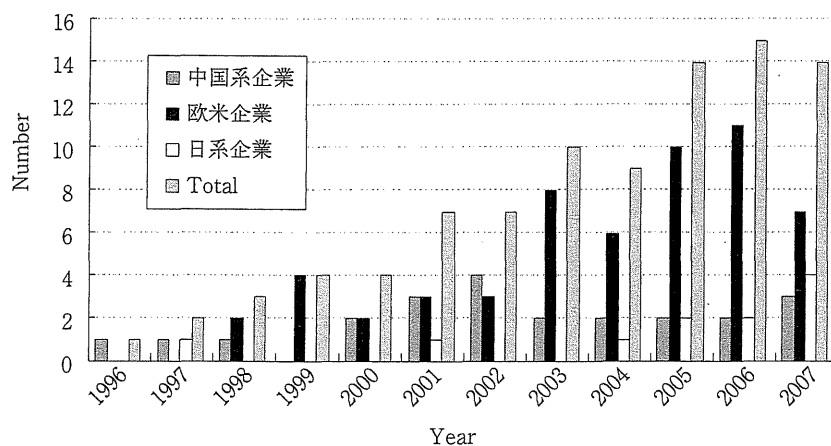


図6 Statistics of P-I Trials

4. アジアとJ-CLIPNET

これまで述べてきたごとく、韓国では国策により臨床研究センターへの助成が早くから行われ、インフラの整備、人材の育成も順調に進んだ結果、多くの国際共同試験に参加するなど、この分野での成長が著しい。一方中国においても国際レベルへ到達するため臨床試験センターに対して国家助成が行われており、多くの国際共同試験に参加するようになってきた。これまで我が国における国際共同試験の関心は、いわゆる第Ⅲ相試験の段階にある検証的試験であったが、民族差の科学的な分析、外挿のためには早期の段階から前向きな薬物動態・薬力学的検討を行うべきであるとの認識が高まってきている。医薬品開発の方向性を検討する薬物動態・薬力学的検討、さらに患者におけるPOC試験などの早期臨床試験を推進することはエビデンスの創出のみならず我が国のイノベーションの発展に繋がる。これまでアカデミアにおいて先端医療設備、スタッフ並びに救急体制を整備した早期臨床試験専用施設はほとんど存在しなかった。我々は現状に対し、国内の臨床研究基盤整備に関する提言を「臨床薬理」誌に掲載し、アカデミアにおける臨床研究センターの整備の必要性を訴えてきた⁶⁾。そこで、臨床薬理学専門家を有し、臨床試験に積極的に取り組んでいる全国の6大学附属病院(大分大学医学部附属病院、愛媛大学医学部附属病院、浜松医科大学附属病院、昭和大学附属病院、聖マリアンナ医科大学附属病院、北里大学東病院)が協力してネットワークを組むことになった。「グローバル早期臨床試験推進のための大学病院ネットワーク(J-CLIPNET)」と名付けられたネットワークでは、日本でこれまでほとんど行われることがなかったPOC試験を含む早期臨床試験を行うことができる高度なレベルの臨床試験スタッフの養成を行い、早期試験以降の臨床試験にも遅滞なく参画する環境を創り出すことを目的として2007年に設立された。これまで、