

# 研究論文

わが国の新薬薬効評価の現状と将来,  
その国際比較に基づく薬学的研究

平成6年10月

黒川 達夫

# わが国の新薬薬効評価の現状と将来、その国際比較に基づく薬学的研究

## 目次

項目	頁
緒言	1
第1章 わが国における新医薬品の承認申請に必要なデータ	7
1. 1. 総論	7
1. 2. 新医薬品承認申請に必要とされる資料	7
1. 3. 各データについての特色	7
1. 3. 1. 品質に関するデータに求められる性質	7
1. 3. 2. 安全性（毒性）に関するデータに求められる性質	10
1. 3. 3. 有効性に関するデータに求められる性質	10
1. 3. 4. わが国と諸外国における新医薬品承認申請に必要なデータの比較	11
第2章 データの国際性	14
2. 1. 品質に関するデータの国際性	14
2. 2. 外国で実施された品質に関する試験研究データの国際的相互受入れ	14
2. 3. 安全性（毒性）に関するデータの国際性	15
2. 4. 外国で実施された安全性に関する試験研究データの国際的相互受入れ	15
2. 5. ヒトによる有効性・安全性に関するデータ（臨床試験データ）の国際性	16
2. 6. 外国で実施された臨床試験データの受入れの検討	16
2. 7. わが国における外国臨床試験データの受入れ	17
2. 8. わが国で実施された臨床試験データの外国による受入れ	17
2. 9. 第2章のまとめ	18
第3章 医薬品承認に関する諸規制等の変遷：1980年代の終りまで	20
3. 1. 「医薬品の製造承認に関する基本方針」以前の考え方	20
3. 2. 医薬品の製造承認に関する基本方針	20
3. 3. 薬効問題懇談会答申	21
3. 4. 日本学術会議第62会総会政府勧告	22
3. 5. 1979年（昭和54年）薬事法改正	22
3. 6. 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の作成とその実施	23

第4章	GCPとわが国の臨床試験	—被験者の人権保護を中心に—	27
4. 1.	GCP制定以前の治験に関する規定およびGCPの制定		27
4. 2.	GCPの構成と内容		28
4. 3.	GCPの国際的位置付けとわが国のGCP		28
4. 4.	被験者の人権保護とインフォームド・コンセントの取得について		29
4. 4. 1.	臨床第II相試験以降の治験におけるインフォームド・コンセントの取得		29
4. 4. 2.	臨床第I相試験におけるインフォームド・コンセントの取得		31
4. 4. 3.	インフォームド・コンセントについての被験者側からのアプローチ		31
4. 4. 4.	同意を得る際の説明		31
4. 5.	治験関係者の認識と被験者に対する治験参加へのインセンティブ供与に 関する現状の分析		32
4. 5. 1.	治験関係者の認識と実情		32
4. 5. 2.	治験参加へのインセンティブの供与		32
4. 6.	わが国のインフォームド・コンセントの取得についての考察		33
4. 6. 1.	インフォームド・コンセントを求める意義		33
4. 6. 1. 1.	書式による同意の取得		33
4. 6. 1. 2.	インフォームド・コンセントを求める意義（その2）		34
4. 6. 2.	わが国における治験に関するインフォームド・コンセントの阻害要因と その定着についての考察		35
4. 6. 3.	被験者に対する治験参加へのインセンティブ供与についての考察		36
4. 7.	先進諸国のインフォームド・コンセントとの比較論的考察		37
4. 8.	GCPに規定される被験者の人権保護とインフォームド・コンセント の定着についての考察		38
4. 9.	わが国におけるGCPの実施状況（治験審査委員会の業務）と考察		40
4. 9. 1.	治験審査委員会の業務		40
4. 9. 2.	治験審査委員会の活動の現状の分析		41
4. 9. 3.	治験審査委員会の活動についての考察		41
4. 10.	GCPにおけるモニタリングと査察		42
第5章	臨床試験の科学的な基盤をめぐる議論		43
5. 1.	わが国の臨床試験と薬効評価のためのガイドラインの整備		43
5. 2.	新医薬品の臨床評価に関する一般指針		44
5. 2. 1.	新医薬品の臨床評価に関する一般指針の骨子		44
5. 2. 1. 1.	臨床試験の段階的な展開と臨床第I相試験の役割		44
5. 2. 1. 2.	臨床第II相試験		44
5. 2. 1. 3.	臨床第III相試験		44

5. 2. 2.	一般指針における試験計画策定にあたっての注意	44
5. 2. 3.	一般指針における治験担当医師等の要件	45
5. 2. 4.	一般指針における1医療機関(1治験担当医師)あたりの被験者数	45
5. 3.	臨床試験の統計解析に関するガイドライン	45
5. 3. 1.	臨床的同等性の考え方についての明確化	46
5. 4.	21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会における検討	46
5. 5.	わが国の臨床試験の改善のための問題点の分析	46
5. 5. 1.	1医療機関(1治験担当医師)あたりの被験者数	47
5. 5. 2.	臨床試験規約の不適合、脱落、中止および逸脱等の不完全例の取扱い	48
5. 5. 3.	評価項目	48
5. 6.	わが国の臨床試験の改善についての考察	51
5. 6. 1.	臨床試験の評価項目について	52
5. 6. 2.	実際の臨床試験における評価指標と項目について	54
<b>第6章 臨床試験データが国際的に相互に受け入れられるための条件</b>		<b>56</b>
6. 1.	臨床試験データの国際的な相互受け入れが推進される理由	56
6. 2.	国際的に評価され得る臨床試験データについての考察	56
6. 2. 1.	臨床試験のGCP遵守	56
6. 2. 2.	臨床試験全体の科学的妥当性	58
6. 2. 3.	臨床試験の信頼性と質	58
6. 2. 4.	評価項目(エンドポイント)の科学的妥当性	58
6. 3.	臨床試験設計の考え方の差について	59
6. 3. 1.	用量設定の考え方について	59
6. 3. 2.	比較臨床試験の対照の選択について	60
6. 4.	人種差についての考察からの条件	60
<b>第7章 日・米・欧三極新医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH)</b>		<b>62</b>
7. 1.	ICHの沿革	62
7. 2.	第1回および第2回ICH	62
7. 3.	ICHの特色	65
7. 3. 1.	優良な医薬品を一刻も早く患者のもとに	65
7. 3. 2.	科学的なアプローチ	65
7. 3. 3.	実践的な問題選択の方法	65
7. 3. 4.	データの国際的な相互受け入れの実現	65
7. 4.	具体的なICHにおける検討課題とその成果	66

7. 4. 1.	用量反応試験ガイドライン	66
7. 4. 2.	高齢者臨床試験ガイドライン	66
7. 4. 3.	実質的な影響	67
7. 5.	ICHの進むべき方向と示唆	68
第8章 国際ハーモナイゼーションから見たわが国の臨床試験データの課題		70
8. 1.	臨床薬理学的基盤の充実の重要性	70
8. 2.	企業の対応としての臨床開発責任者	70
8. 3.	臨床試験の質的向上に向けての学会等の活動	71
8. 4.	臨床試験の質的向上に向けての行政における活動	72
第9章 わが国で実施される臨床試験データが国際的に評価されるための改善に についての考察		74
9. 1.	形式的要件について	74
9. 2.	実質的要件について	74
9. 3.	科学的要件について	75
9. 4.	臨床試験の目的について	75
総括		77
参考文献		80
主論文目録		85
主査および副査名簿		86

# わが国の新薬薬効評価の現状と将来、その国際比較に基づく薬学的研究

黒川 達夫

## 〔緒言〕

医薬品は、ひとたび優良な新医薬品が開発されれば国や民族の違いを問わず求められる製品となり、その国際的な普及は最終的には人類全体の福祉の向上に結びつく。一方、経済開発協力機構（OECD）の科学技術政策委員会（Committee for Science and Technology Policy）による各種先端技術産業に関する調査研究によれば、医薬品（主として新たに開発された医薬品）は他のいわゆるハイテク製品と同様、基本的に国際的商品としての性格を持つにもかかわらず、国際流通の現状は欧州を除けばそれほど高いものでないことが指摘されている。良いものが開発されれば世界で求められる医薬品であるが、その闊達な流通を妨げている要因は、社会経済的状況の違いなどあるものの、なかでも重要なものに「各国における医薬品規制の違い」があるとされている<sup>1)</sup>。

「宇宙船地球号」の概念が広く受け入れられた今日、我々が活用できる資源は有限であり、知的、時間的あるいは財政的な全ての面にわたる、それも地球レベルでの資源の有効活用が各方面で真剣に模索されている。新医薬品の研究開発や、新医薬品が実際に使用されるための関門である販売や製造（輸入）の承認などについても、地球レベルでの資源の有効活用の推進を共通の問題意識として、販売や製造（輸入）の承認に係る科学技術的データや知的成果物についての国際的相互利用性を一層増大するためのメカニズムの検討、また国際的に相互に活用する上で必要となるデータの質や量の明確化の努力が、学術、産業および規制官庁などで行われている<sup>2)3)4)</sup>。

新医薬品の研究開発の側に立って国際化の進展を考えると、上述の基礎的な流れの上になら大きく2つの具体的要因が存在することが分かる。1つは新医薬品の研究開発はかなりリスクの高い事業であることから、特許や開発情報の収集や成功した場合早期に投資を回収できる仕組みを確保すること、いま1つは、日本の医薬品市場の相対的な規模の拡大とそれによる経済的重要性の増大である。

わが国における医薬品の研究開発の現状を振り返ると、研究開発指向型製薬企業の団体である日本製薬工業協会の資料<sup>5)</sup>によれば、市販の新医薬品に到達する化学物質は約3,800の出発化合物に対し一つという、きわめて成功率の低いものになっている。この非常に低い確率はわが国だけの現象ではなく、世界的に共通する事実である。著者が米国製薬工業協会（Pharmaceutical Research and Manufacturers Association）ジョン・ベアリー副会長に行ったインタビューによれば、米国では約5,000の出発化合物に対し一つ、また日・米・欧三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）の欧州産業側代表であり仏ルセル・ユクラフ社の臨床開発担当役員であるジャン・マルコ ユソン博士に行ったインタビューによれば、欧州一般に約4,300の出発化合物に一つの率とのことである。これらの状況を第1表に示す。表からの比較から、新医薬品の研究開発はその必要性の高さにもかかわらず、世界的に見ても成功の確率の少ない

第1表 新医薬品の開発成功率の日・米・欧の比較（黒川、1994）

段 階	日 本	米 国	欧 州
合成化合物	3, 7 9 7	5, 0 0 0	4, 3 0 0
非臨床試験 開始化合物	7. 3	2 5 0	—
臨床試験 開始化合物	4. 3	5	—
申請化合物	2. 1	2	—
承認取得 化合物	1	1	1

注1) 表中の数字は、1つの承認された新薬に到達するそれぞれの開発段階における化合物の数的割合を現わす。

注2) 日本については日本製薬工業協会データブック、米国は米国製薬工業協会副会長John Beary博士へのインタビュー、欧州についてはICH 欧州産業側臨床分野代表（ルセル ユクラフ社役員）Jean-Marco Husson 博士への著者自身のインタビューによる。

注3) 非臨床試験開始化合物における日米の大きな差は、予備実験対象等を算入するか否かなど取扱いの違いによるものと推定される。

困難な試みであると結論できる。一つの新医薬品を仕上げて世に送り出す過程に必要とされるリソースも、近年の科学技術や研究の大型化、国民一般の保健衛生に関する要求水準の上昇、アルツハイマー病などの慢性疾患やいわゆる難病など、従来薬物療法および他の療法でも治療成績の芳しくない疾病が新医薬品の目標疾患とされるようになったこと、さらには規制当局における安全性・有効性に対するデータ要求の厳格化などを背景に、世界的に130億円ないし200億円に上る投資と10年以上の研究開発期間を必要とする大型のものとなっている。多大な先行投資を着実かつ短期間に回収し、次の新医薬品の原資として活用するサイクルを円滑に機能させるためには、開発後の市場はできる限り大きいものが用意されることが必要であり、いきおい国際的な展開が求められることになる。これに加え、将来の人口構成や疾病構造の変化に対応した新医薬品の開発を、10年以上にわたる先行開発調査期間にもかかわらず的確に計画し、また激化する国際特許競争などに十分な準備を行うためには、国際的な情報収集と解析は医薬品研究開発企業にとって不可欠な活動となっている。

新医薬品の研究開発が巨大かつリスクの高い開発活動であることは、実施運営できる企業の数を限定し、また、それらの研究開発を支える科学技術基盤を備える国を少数に限定する結果となる<sup>5)</sup>。具体的には、世界で顕著に新医薬品を開発している国と企業は第2表に示すとおりとなる。

これらの「限られた地域」は、現実に「その外側の世界」からの付託として、優れた新薬を研究開発するとともに新医薬品からもたらされる恩恵を広く世界に広める努力が求められる。また、科学技術の結晶である各種の開発ならびに申請データ類についても、相互に他の地域の人々に理解応用され、ひいては人類全体の福祉の向上に結びつくレベルで研究開発を行いデータを蓄積することが求められている。限られた地域や国内でしか通用しない研究データや資料を用意することはもはや正当化されるものではなく、また世界市民の一人として倫理的にも受け入れられるものではない。

今一つの国際化要因である経済的側面を考えると、わが国の医薬品市場規模は1991年（平成3年）において薬価換算で約6兆円に上っている。これは第3表に示すとおり世界的にはEU、米国に次ぐ位置を占めるものである。当然、このような大きな市場を国際的に十分開放せずに残すことは国際的批判を免れず、市場開放の一環として、新医薬品の承認申請の際、日本国外で実施された臨床試験等各種の試験研究データを評価資料として受け入れ、これにより審査を実施するよう、この10年以上にわたって求められている<sup>2)3)4)6)</sup>。

さて、研究開発を実施する企業において、国際的に通用し得る科学技術水準で承認申請に必要な資料（データ）が作成されたとしても、新医薬品の承認申請において直ちにデータの相互受け入れが実現できるわけではない。それらのデータが公的にも審議対象となることが、基礎研究や臨床成績に関する承認申請データ作成のためのガイドラインなどで各国それぞれで明確に打ち出される必要がある。また理想的には各国承認審査機関が必要とするデータがおおよそハーモナイズされており、一度国際的なガイドラインに準拠してデータが用意されれば、それを各国の規制官庁が受け入れるとするはっきり



第2表 世界の代表的な新医薬品研究開発企業の名称、本社所属国と  
 代表的な新医薬品および1993年度における研究開発品目数  
 (黒川、1994)

地域	社名	代表的な新医薬品	開発品目数(1993)
米国	メルク・シャープ・アンド・ドーム	抗高脂血症薬	81
	ファイザー	各種抗生物質	不明
	ブリストル・マイヤーズ・スクイブ	循環器用剤、抗癌剤	87
	イーライ・リリー	中枢神経用剤、抗生物質	81
	シュering・プラウ	バイオテクノロジー製剤	不明
	アメリカン・ホーム・プロダクツ	精神神経用剤	不明
英国	スミス・クライン・ビーチャム	抗潰瘍剤、抗癌剤	53
	ゼネカ	抗癌剤、内分泌用剤	不明
	グラクソ	抗潰瘍剤	不明
仏	ルセル・ユクラフ		不明
独	ヘキスト	糖尿病薬、骨粗しょう症薬	不明
スイス	ホフマン・ラ・ロシュ	バイオテクノロジー製剤、 中枢神経薬	不明
	チバ・ガイギー	消炎鎮痛薬	不明
	サンド	免疫抑制剤	不明
日本	藤沢薬品工業	抗生物質	47
	山之内製薬	抗生物質、抗潰瘍薬	31
	武田薬品工業	抗潰瘍薬	45
	三共	抗高脂血症薬	28

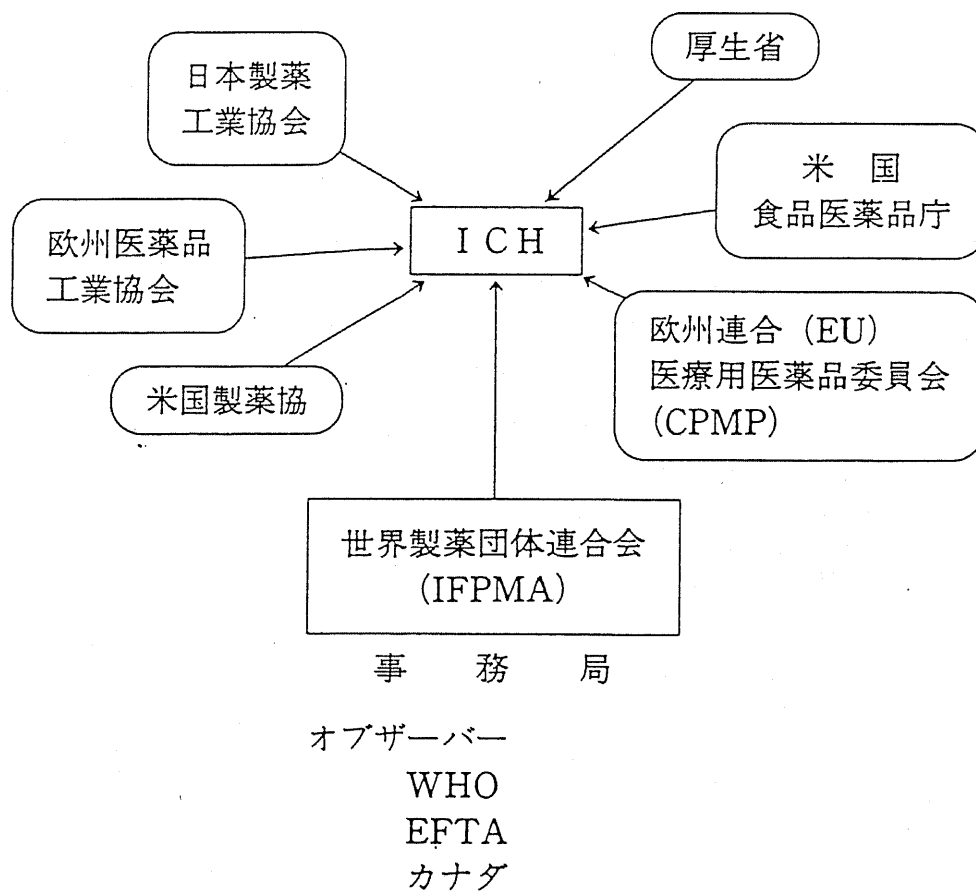
注1) 開発医薬品数は薬事ハンドブック(薬事日報社)等による。

### 第3表 医薬品の世界市場規模

順位	国名	市場規模 (百万ドル)	構成比 (%)
1	米国	22,000	27
2	日本	15,000	18
3	ドイツ連邦共和国 (西独)	6,400	8
4	フランス	6,100	8
5	イタリア	6,000	8

資料はSCRIP YEAR BOOK 1992および厚生省薬務局編「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」報告（薬事日報社）による。

第1図 日・米・欧三極医薬品承認審査  
ハーモナイゼーション国際会議  
(ICH)の構成



した合意が形成されれば最善である。このような考え方を背景に、1990年（平成2年）4月以来、第1図に示すような構成で、日本、米国および欧州連合（EU）の3地域の関係者間でICHが形成され、医薬品、とくに新医薬品の承認申請データの国際的な整合化とそれによるデータの相互受入れ促進の試みが精力的に行われている<sup>2)3)4)6)7)</sup>。

このICHによるハーモナイゼーション活動は、日本、米国および欧州連合（EU）、その他の欧州諸国などの研究開発指向型医薬品産業セクター、大学医学部・薬学部などの大学・学術セクター、医薬品の審査登録、規制官庁、およびその付属研究機関、WHO、任意研究団体などからなる規制セクターという、およそ医薬品の研究開発に関係する部門全てが協力する枠組みで進められている。構想が浮かび上がってから5年を経て、ICHはいくつかの成果を上げるとともに新医薬品の研究開発の内容や将来の方向に大きな影響を与え始めている。

本研究は、以上に示したわが国の医薬品研究開発環境に大きな影響を与えている医薬品をめぐる国際化を基盤におき、わが国の薬効評価についてその優劣および問題点ならびに将来におけるインパクトを国際比較論的に研究し、そのあるべき対応と姿を試論するものである。方法としては、まず新医薬品の承認申請の際求められる品質、安全性および有効性に関するデータの医薬品の特性から見た必要性や本質を明らかにし、次にわが国において新医薬品承認申請添付資料として求められる品質、安全性（毒性）および臨床試験等による有効性に関するデータの科学的 content や国際比較から見た水準と評価を国際性の観点から明らかにする。加えてわが国でこれまで行われたデータ作成やその内容向上のためのガイドライン整備の努力と実績、さらに臨床試験実施の上で倫理的な規範を示す医薬品の臨床試験の実施のための基準（GCP）の制定とその実施状況、その他医薬品に関する規制やデータ作成方法などを材料に、これら諸規制とその実行状況の現状の分析や、わが国内部および諸外国からの批判を調査分析することにより、わが国臨床試験データが、結果の一義的解釈が困難であり科学的 content も検討の余地があるとされ、さらに倫理的にも改善の余地があり、信頼性等実施面においても欧米諸国のそれと比較して立ち遅れがあることを明らかにする。これらの原因として新医薬品の臨床における薬効評価方法や試験研究方法の学問的な基盤の脆弱性が大きな影響を与えていることを論じるとともに、その学問的基盤の弱さの発生原因の分析を行う。また医薬品国際化が進展する環境におけるこれら立ち遅れの、わが国の医薬品開発や臨床医薬品研究ならびに薬物療法の進歩などに与えるインパクトを考察し、これら考察を踏まえてアカデミア、産業セクターおよび行政における問題解決への対応や今後の改善の方策を提言するものである。

## 第1章 わが国における新医薬品の承認申請に必要なデータ

### 1. 1. 総論

わが国では「医薬品」は薬事法により定義されており、「人や動物の疾病の診断、治療や予防に使用されることが目的とされるものであって、器具や器械ではないもの」とされる。この定義に示されるように医薬品は、直接人間の生命機能に関連する商品であることから、薬事法によりその販売や製造が規制されている。規制は医薬品の製造や輸入販売に及び、製造または輸入販売を行おうとする者は、厚生大臣に必要な資料を添付のうえその旨を申請し、承認を受けなければならないとされる<sup>8)</sup>。

「必要な資料」とは、その新医薬品の諸性質や、疾病の診断・治療に有用であること、また必要な安全性を備えることを支える十分な情報や証左を含むものでなくてはならない。現在の科学技術水準の高さを反映してこれら要求される資料は量的にも質的にも膨大なものとなっており、例えば資料を垂直に積み上げれば1 mを優に越えるものとなっている。

これらのデータは大きく、品質に関わるもの、安全性に関わるものと、有効性に関わるものの3種に分けられる<sup>9)</sup>。

### 1. 2. 新医薬品承認申請に必要とされる資料

新規化学構造を持った新医薬品の場合、次の項目に関する資料またはデータが必要となる。その一覧については第4表参照。

### 1. 3. 各データについての特色

上記1. 2. のうち、研究データが必要となるのは、第4表中「2」以降である。2以降のデータについてその特色を述べる。

#### 1. 3. 1. 品質に関するデータに求められる性質

第4表の2と3に示される品質に関わるデータ（薬務局長通知：昭和55年5月30日薬発698号のイロ及びハ）は、新有効成分や（薬効成分が明確に出来ない場合にはその新医薬品の薬効の本質）、新有効成分の物理化学的な諸性質、新有効成分および製剤の光や熱などに対する安定性などを明らかにすることを目的とする。上述の研究により明確にされた新有効成分の化学組成や構造、分子量、立体異性構造などのデータと、新有効成分の合成、精製または製造方法に関する情報などをもとに、有効成分の定性・定量試験法や各種の品質・規格基準、保管管理の条件などが定められる。また新有効成分の確認や定量試験方法、規格が設定された根拠に関する情報などが求められる<sup>10)</sup>。これらのデータや規格は、医薬品として基本的な条件である「商品となった場合、一定の品質の医薬品を安定して繰り返し供給出来ること」を担保し、またその医薬品が「流通期間全体を通じた安全性と有効性が保証される」ために重要な意味を持つ。

近年医薬品としての応用が著しい遺伝子改変技術を応用し製造された医薬品では、有効成分がタンパク質であることと哺乳類細胞を生産細胞に使用する場合があることなど

第4表 日・米・EUにおける新薬承認申請資料の比較（黒川、1994）

事 項	日本	米国	EU
1 起源、発見の経緯、外国における使用状況			
(1) 起源または発見の経緯	○	○	○注1
(2) 外国における使用状況	○	○	○注2
(3) 特性および他の医薬品との比較検討	○	○注3	○注1
2 物理的・化学的性質、規格、試験方法			
(1) 構造決定	○	○注4	○注5
(2) 物理的・化学的性質	○	○	○注5
(3) 規格および試験方法	○	○	○
3 安定性			
(1) 長期保存試験	○	○	○注6
(2) 過酷試験	○	○	○
(3) 加速試験	○	○	○
4 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性			
(1) 急性毒性	○	○注4	○注7
(2) 亜急性毒性	○	○注4	○注7
(3) 慢性毒性	○	○注4	○注7
(4) 生殖毒性	○	○注4	○注7
(5) 依存性（但し薬理学的に疑われる場合）	○	○×注11	○
(6) 抗原性	○	○注4	×
(7) 変異原性	○	○	○注7
(8) がん原性	○	○×注12	○注8
(9) 局所刺激性（剤形から刺激が問題となる場合）	○	○	○
5 薬理作用			
(1) 薬効薬理・効力	○	○	○
(2) 一般薬理	○	○	○
6 吸収、分布、代謝、排泄	○	○	○
7 臨床試験			
(1) 臨床試験の試験成績			

総括	○	○	○注9
臨床第1相	○	○	○
臨床第2相	○	○	○
臨床第3相	○	○	○
臨床第3相（直接細胞毒性を持つ抗癌剤）	×	○注13	×
(2) 臨床試験の試験成績のまとめ			
有効性のまとめ	○	○	○注9
安全性のまとめ	○	○	○注9
副作用のまとめ	○	○	○注9
(3) 外国での臨床試験の要約	○	○	×
症例一覧（別冊、二重盲検比較臨床試験と副作用）	○	○	○注10

注1) Product Profile による。

注2) Directive 65/65/EEC のArticle 4.11による。

注3) とくに安全性について求められる。

注4) 適用される場合のみ。

注5) 申請資料Part 1/II による。

注6) ICHで勧告された安定性試験ガイドラインによる。

注7) 必要性が無いことが立証されない限り、通常要求される。

注8) 医薬品の臨床における投与期間による。

注9) EUの審査エキスパート報告に含まれる形となる。

注10) 申請企業は求めに応じて提出できるよう常に保管が求められている。

注11) 生物学的製剤には通常適用されない。

注12) 血液製剤には適用されない。

注13) 資料要求規定のSubpart E に規定される例外を除いて要求される。

データは、FDA/Center for Biologicals Evaluation and Research 次長E. Esber 博士  
およびEU/DG-III, Pharmaceuticals Unit次長Marie Donnelly氏へのインタビューおよびアンケートによる。

から、品質の安定性や病原性ウイルス混入の無いことの確認などのため、前述の諸項目に加え、製造に用いられる微生物や細胞の種類の詳細、発現遺伝子の塩基1次配列やベクター、生産物ペプチドのアミノ酸組成とその1次ないし3次構造、さらに付随する糖鎖の構成や構造、ウイルスバリデーション、DNA残渣や遺伝的安定性などについてのデータや規格、基準などが求められる<sup>11)</sup>。

### 1. 3. 2. 安全性（毒性）に関するデータに求められる性質

第4表の4～6までに示される安全性に関するデータは、新医薬品の生物に対する急性に発現する毒性、慢性に発現する毒性、生殖発生に及ぼす毒性、遺伝毒性や発癌性などについて、マウス・ラットなどの動物や、大腸菌・サルモネラ菌などの微生物を用いた試験研究などにより評価研究するものである。その目的は、ヒトに対する安全性の評価や臨床での中毒事故などの際の原因物質の推定と治療のための情報を用意し、また医薬品として求められる基本的安全性を確立することにある。さらに、典型的な毒性試験の範疇ではないが、医薬品の臨床応用を裏付ける薬効を示す原理や機作、強度などを解明する薬効薬理試験、血圧や呼吸回数、平滑筋に対する影響など生物の基本的機能におよぼす影響を明らかにする一般薬理試験、医薬品の生体内での振舞いや最終的運命を明らかにする吸収・分布・代謝・排泄試験（ADME）なども、動物実験によって得られるデータという性格からここに分類される<sup>12)</sup>。前者および後者の試験データは、合わせて新医薬品の毒性のプロフィールや薬効の起源などについて基礎的な情報を与える。また、ヒトに投与する最初の段階である臨床第I相試験に移行することの可否を判断するための情報や、そのときの用法・用量や投与経路などを含む臨床試験計画を作成するために必要な情報を提供することも、この部分のデータの大きな役割の一つである。

### 1. 3. 3. 有効性に関するデータに求められる性質

第4表の7に示されるヒトにおける有効性と安全性に関するデータは、被験新医薬品についてのヒトを対象とする臨床試験によって得られる。1. 3. 2. に記した段階までに明らかにされる動物実験結果などから予期される作用機作やその特異性は、それらが従来知られていない画期的なものであっても、临床上患者の疾病治療や診断の上で何らかのメリットに結び付かなければ、必ずしも実用の医薬品として活用されるものとはならない。つまり基礎段階で見出だされた仮説は、臨床試験において何等かの方法で検証され実証されることが必要となる。またさらに、実際に新医薬品の製造販売が承認されるためには、承認申請された医薬品が、臨床試験を含む客観的データに基づき既存の標準的または確立された薬物療法やその他の治療法に対して少なくとも劣っておらず、同等またはそれ以上の安全性、有効性があることが示される必要がある。

臨床試験は新医薬品の医療上の位置付けを定める極めて重要な試験研究段階であり、また人間を試験対象とすることから、その方法論や実施方法などについて科学的、倫理的側面の双方から原則的な決まりが定められている。詳細は後述するが、科学的に適正に、また倫理的に問題の無い方法で行うことなど基本的原則は国際的に共通であり、国

際ホルモン化が推進される理由の一つとなっている。<sup>13)14)</sup>

方法論について概観すると、臨床試験は、主として安全性と最大耐量およびヒトにおける吸収・分布・代謝・排泄 (ADME) を推定する目的でなされる臨床第 I 相試験、主たる薬効と至適用量を探索する臨床第 II 相試験 (通常前期と後期に分けられる)、さらにそれらにより得られる臨床的な仮説を検証する臨床第 III 相試験に分けられる。最後の段階では、新医薬品が、既存の標準的と見做される薬物療法やその他の治療法 (またはプラセボ投与) に対し、期待される薬効と安全性 (通常、対照と比較して同等またはそれ以上) を備えることを示すことが期待される。参考までにこれらの段階的な臨床開発とその目的を第 5 表に示す。

各段階における個々の臨床試験は、通常さらに次のようなステップを踏んでなされる。まず試験の目的を定め、それを満たすために最適なデータセットを収集するよう設計されたプロトコル (医薬品の臨床試験計画) を作成し、医療機関群による治験 (薬事法では、承認申請のために必要なデータを収集するためにに行われる臨床試験を「治験」と定義している) 実施のための組織を作成し、プロトコルに従って被験者 (患者または健康人) の候補を選択し、インフォームド・コンセントを取得したうえで被験者にその治験薬を使用し、主観的または客観的に測定されたデータなどに基づき、最終的に有効性と安全性を評価することとなる。また現在の臨床試験では、より厳密なデータの解析や解釈が可能ないように、臨床試験プロトコル設計の段階から適切な統計解析手法を同時に検討し、適用されるべき検定や推定の方法が前もって定められることが多くなっている<sup>13)</sup>。参考のために医薬品の基礎的研究開発から臨床開発、承認審査データ作成の全過程を概観し、さらに規制当局による承認審査や市販までも合わせて表現し、第 2 図「新医薬品研究開発、承認審査および市販後の流れ」を作成した。

#### 1. 3. 4. わが国と諸外国における新医薬品承認申請に必要なデータの比較

米国における新医薬品承認審査当局である食品医薬品庁 (FDA) の生物学的製剤試験研究センター次長の Elaine E. Esber 博士および欧州連合 (European Union) における新医薬品承認審査政策決定の責任部署である第 3 総局医薬品課の Marie Donnelly 次長へのインタビューとアンケート回答によれば、第 4 表「日・米・EU における新薬承認申請資料の比較」に示したとおり、わが国で申請資料として必要とされる 1. 3. 1 ~ 1. 3. 3. に示した新医薬品の承認申請に必要なデータセットは、大部分において欧米における新薬承認申請でも必要とされており、ほぼ互角で共通であることが分かる。したがってわが国の新医薬品承認審査申請資料やデータは、要求項目および形式に関しては先進諸国のそれと同等と結論できる。



第5表 臨床試験の段階とその目的 (黒川、1994)

- ① 臨床第Ⅰ相試験 始めてヒトに投与される段階。通常健康な成人男子を対象とし、主として安全性と薬物動態 (ADME) を明らかにする。  
悪性腫瘍に対する医薬品では、最大耐量 (MTD) を明らかにする目的があることから、患者を対象。  
施設は1～2施設で、被験者は20名以下が多い。
- ② 臨床第Ⅱ相試験 (前期) 患者を対象とした主として有効性と安全性に関する探索的な試験  
施設は3～10施設で、被験者は100名以下が多い。
- ③ 臨床第Ⅱ相試験 (後期) 患者を対象とした至適用量設定のための試験  
施設は3～10施設で、被験者は100名以下が多い。
- ④ 臨床第Ⅲ相試験 患者を対象とした有効性と安全性の検証のための試験  
施設は10以上200程度まで。被験者は300例以下が多いが、対象疾患で異なる。



## 第2章 データの国際性

### 2. 1. 品質に関するデータの国際性

品質に関するデータとそれに基づき設定された基準は、品質の確定を拠りどころとする有効成分の単位薬用剤形あたりの含有量や有効成分の体内への吸収、製剤や単位薬用剤形それぞれの生物学的同等性など、医薬品に求められる基本的な性質を一定に保つ役割を担う。したがって、承認にあたっては流通段階における温度・湿度等の環境要因や取扱いなどを踏まえ、それぞれの項目に適切なゆとり（冗長性）を盛り込みながら慎重に評価される。これらの背景から、品質に関する技術的要求事項は国際的に見れば各国それぞれ確立された慣習に基づく規制や申し合わせ事項が少なくない<sup>15)</sup>。

例えばわが国では、医薬品の承認は「製造する行為」が対象とされ、「製造物」に対して与えられるものではない（脚注1）。これに対し諸外国では、品質規格は全面的に製造物を対象として設定され、承認は製造工程や製造法には触れていないなど、国際間で規制の方法論に差異がある。これらにより、品質に関するデータのハーモナイゼーションは、単なる技術上のハーモナイズに止まらない<sup>15)</sup>。

これをデータの国際的互換性から見ると、求める情報の内容や、許可・承認対象が行為であるか物質であるかなど規制の性質が国により異なることや、歴史的な背景、実績などの違いが効率的なハーモナイゼーションの推進に障害となっていることが分かる。さらに安定性試験の温度・湿度条件などは、国や地域の自然環境や流通環境の違いを反映して、異なる気温や湿度環境に見合った条件が設定される場合がある。これらは国際ハーモナイゼーションを考える場合、基本的な問題を提起する。

一方、純粋にデータのみに着目した場合、安定性試験の温度・湿度条件を設定する上で流通段階で遭遇する最も過酷な条件で必要な安定性が確保されれば良いわけであるから、これまでの議論の基礎となっている過去の歴史的な背景や国内の取決めをもう一度見直し、新しく最適な条件を議論を始めることさえ合意できれば、これらの条件はハーモナイズできることとなる。実際、ICHのハーモナイゼーションの過程と成果を見ても、従来各国の温度・湿度条件の中庸を取り、これにさらに最も厳しい条件を上乗せする形で合意に達している。含量規格は従来より通常の場合±10%を許容範囲と取ることが偶然ではあるが国際的に一致しており、また試験法は有効成分により各々定まるので、安定性試験はハーモナイズできることになる。

### 2. 2. 外国で実施された品質に関する試験研究データの国際的相互受入れ

外国で実施された品質に関する試験データの受入れについては、これまで何度かに分けてその対象が拡げられている。1980年（昭和55年）4月1日には、その新医薬品が外国において承認されていることなどを条件に安定性試験データの一部の受入れを、

脚注1) この点に関しては、1995年（平成7年）7月から製造物責任法が施行される予定であり、医薬品についても製造企業の製造物責任が明確化されることから、企業は製造物たる医薬品の品質に関し、これを保証するために一層の注意が必要となる。

また諸外国の現在行われている製造物に関する規制にほぼ一致するものとなる。  
また1982年(昭和57年)3月31日には安定性試験データ原則的な受入れが通知された。また1983年(昭和58年)10月1日には規格および試験方法についても受入れることとされた。しかし、試験条件や基準などはいずれもわが国のそれを満たしていることが必要である<sup>16)</sup>

諸外国による受入れは、データとしては明らかにされていないが、FDAの品質関係のデータ取扱い責任者であるCharles Kumkumian 博士によれば、わが国のデータの科学的信頼性や方法論は全く問題なく受け入れられるものであるとしており、またICHの品質専門家委員会の議論においても日・米・欧三極でその質的内容に基本的な問題はなく、既に試験サンプルの製造規模や試験条件を含めて安定性試験がハーモナイズされ、品質分野ではハーモナイゼーションの対象を医薬品添加物の一部変更時の扱い、錠剤からカプセルへの剤形変更時や、サンプリングに纏わる問題に拡大して取り込まれる形となっている。

### 2. 3. 安全性(毒性)に関するデータの国際性

動物や微生物などを用いた試験研究により得られるデータは、いずれも新医薬品の生物に対する基礎的な作用についての情報を用意するものであることから、各国とも試験方法に大きな差異は無い。例外は生殖発生毒性試験であったが、これも試験により明らかにすべき情報内容は同一であり、方法論において異なるという趣のものである。出来る限り動物など生物資源を有効に活用する意味からも、生殖発生毒性試験も含め積極的なデータの国際的ハーモナイゼーションが進められている<sup>6) 17)</sup>。

生殖発生毒性を含む各種の毒性試験の領域では、試験の管理手続きについてGLP (Good Laboratory Practice) がOECDの指導のもとに国際的に確立され適用されており、国際間のデータの相互活用に大きく貢献している。

### 2. 4. 外国で実施された安全性に関する試験研究データの国際的相互受入れ

外国で実施された動物による試験データの受け入れに関しては、1976年(昭和51年)10月1日に毒性、薬理作用、ADMEのそれぞれ一部を、また1982(昭和57年)年3月31日毒性、薬理作用、ADMEに関するデータの原則的な受入れを示している。しかし、安定性試験と同様、試験条件や基準などはいずれもわが国のそれを満たしていることが条件となっている<sup>16)</sup>。実態としては新医薬品承認申請の際外国で実施されたデータを用いることは極めて普通に行われており、また審議においてもGLP準拠のデータを中心として評価対象とされている。

わが国で実施された動物による試験データの受け入れに関し具体的に発表されたものはないが、著者のEU医療用医薬品委員会(Committee for Proprietary Medicinal Products, 略号CPMP、わが国の中央薬事審議会に相当する医薬品の承認などに関するEU委員会の諮問機関)の動物による安全性データ評価責任者であるRolf Bass 博士(独連邦薬事研究所 Bundesgesundheitsamt 所長)に対するインタビューによれば、わが

国の試験研究データはむしろ世界をリードする位置にあり、その試験研究データの申請資料としての採用は全く支障がないとしている。これは著者の米国規制当局関係者へのインタビューとも一致している。これらの背景から、今後この分野の国際ハーモナイゼーションは順調に進捗し、将来完全に相互乗り入れが達成されるものと考えられる。

## 2. 5. ヒトによる有効性・安全性に関するデータ（臨床試験データ）の国際性

ヒトによる有効性・安全性に関するデータの要求項目は、第1章および第4表に示すとおり、品質や安全性のデータと同様、各国や地域で異なるところはない。これは基本的には医薬品の有効性は最終的にはヒトにより確かめられる必要があることに由来する。

## 2. 6. 外国で実施された臨床試験データの受入れの検討

外国で実施されたデータのうち、臨床試験データについては、その薬効について代謝酵素の違いが及ぼす影響（人種差による影響）や、体重、身長、食生活などの各種ベースラインが異なることによる至適用量や適応症の違い、さらに医療習慣や用いられる薬物療法の違い、免疫学的な差などの影響を考慮し、一般に臨床開発はわが国でやり直すことが求められていた。少なくとも1980年の初頭まではそれが当然のこととして受け入れられていた。

臨床試験に関する外国データのわが国での利用促進が公的かつ具体的に取り上げられた最初の機会は、医薬品産業政策懇談会(1983-1984)と思われる。1984年(昭和59年)に発表された「医薬品産業政策懇談会最終報告」において、国として推進すべき方策として「医薬品承認審査に係る諸データの相互受入れの推進」が提言されている。臨床試験データについては、「人種、体質、医療の実態、社会の習慣等が異なるため、外国臨床試験データの受入れは困難な面が多いとされているが、ヨーロッパにおいては既にこれを受け入れている国もあること、またアメリカ合衆国においても受け入れを求める動きが強いことなどから、今後WHO、諸外国との協議を含め、専門学術的な見地から検討を加え、基礎的な部分の臨床試験データの相互受入れについて検討していくことが望まれる。」としている<sup>16)</sup>。

次のインパクトは、1985年(昭和60年)の日米MOSS協議であろう。外国の臨床試験データの評価に関する研究班による外国臨床試験データの受入れに関する検討報告1985年(昭和60年)7月<sup>18)</sup>をもとに、次の原則的条件を満たす臨床試験については審査資料としてこれを受け入れることとした<sup>19)</sup>。

- ① 臨床試験の方法などが、わが国の基準またはガイドラインを満たすものであるか、わが国の医療実態に適したものであること。
- ② 試験を適切に実施しえる経験と能力を有する研究者により公的医療機関または大学付属医療機関など信頼性ある医療機関において実施されたものであり、かつ、原則として学会誌などで公表されたものであること。
- ③ 適切な手順と方法（世界医師会が定めたヘルシンキ宣言の遵守、臨床実施国の

G C P、治験制度への適合またはわが国の G C P に則って行われたものである等)で実施されたものであること。

- ④ 臨床試験データの基礎となった個別の症例記録・統計解析記録などの生データ等について、必要に応じ調査し得るものであること。

[外国臨床試験データの有無にかかわらずわが国でも実施すべき臨床試験の種類]

- ① 比較臨床試験
- ② 投与量設定試験
- ③ 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験

これらの試験データも受入れ評価するが、しかし、日本人と外国人の間で免疫学的および人種的に差があることも考えられるので、これらについてはわが国で実施された臨床試験データをさらに添付することが必要である<sup>20)</sup>。

後段で述べられているわが国でも実施すべき臨床試験は、申請資料として必要な有効性に関するデータ(第4表の7に相当する部分)のうち、かなりの部分となるため、合理的、科学的な検討のもとに一層の受入れを実現することが引き続き求められている<sup>21)</sup>。

## 2. 7. わが国における外国臨床試験データの受入れ

実際の新医薬品承認申請に際して、外国で実施された臨床試験データが添付され審議されたか否かに関して公表されたデータは知られていない。これはデータそのものは申請企業の知的所有物であり、従って申請企業が自らその使用状況などを開示する場合を除いて、公知となる機会は無いからである。1994年(平成6年)4月より、審査当局が申請資料の概要などについて新医薬品承認審査概要(サマリー・ベース・オブ・アプルーバル)が公表されており、今後状況は一層明らかになるものと思われる。しかし一般論として、症例記録カード(ケースカードまたは生データともいう)の裏付けのある有効性に関する審議対象資料として提出されることは希であり、文献データとして参考扱いで添付される場合がほとんどと言われている。例外としては、H I V感染症治療薬などのように、わが国では患者が比較的少ない疾病に対する医薬品で、外国臨床試験データを中心に有効性の審査がなされ、わが国での臨床試験データは一般臨床試験などの使用経験を得るものを中心とするに止まるとされた例もある<sup>22)</sup>が、医薬品数は極めて少ない。

## 2. 8. わが国で実施された臨床試験データの外国による受入れ

逆に、わが国で実施された臨床試験データの外国医薬品規制官庁による承認申請データとしての受入れであるが、塩野義製薬(株)の米国 F D A に対する抗生物質の申請に際し、わが国で行われた臨床試験結果を資料として添付したことがあり、この臨床試験を実施した医療機関に対し米国 F D A の査察が行われたと伝えられる<sup>23)</sup>。しかしこれを直接裏付ける公表資料はない。なお、1990年代に入ってから、三共(株)とキリンビール

働により実施された顆粒球コロニー形成促進因子（G-C S F : Granulocyto Colony Stimulating Factor）の骨髄移植についての臨床試験データが、E UのC P M Pに審査資料として受け入れられ、承認となったと伝えられる<sup>24)</sup>。いずれにしても全体の治験や承認申請の数から比べれば極めて少数であることが容易に推定され、国際間でのデータの相互利用は実質的にあまり進んでいなかったことが分かる。

著者は、わが国で実施された臨床試験の内容と国際的な位置付けおよび外国規制官庁における受け入れ可能性について、わが国に支社を持ちわが国のデータと欧米のデータ双方について評価解析する機会を持つ3社の臨床開発担当役員に対しインタビューを行った。仏ルセル・ユクラフ社臨床開発政策担当役員であるジョン・マルコ・ユソン博士、スイスのチバ・ガイギー社臨床研究共同センターN. モンロー博士、および米国シェリング・プラウ社臨床開発政策担当ロナルド・ガルーチ博士によれば、わが国の臨床試験データには欧米と比較していくつかの難点があるが、なかでも問題であり、欧米で実施された臨床試験データに見劣りがする部分として、下記の5種の問題点を挙げている。また、これらの解決がとくに米国の規制当局のデータ受け入れと使用の条件であろうとしている。

- (1) 臨床開発の方法論が異なり、治験総括医師など欧米の治験組織には存在しない者が治験実施上重要な責任を負っているが、その本質的活動内容や実態がG C Pに記載される責任に一致しないことなど、治験実施組織や実施方法論的な問題。
- (2) 臨床試験における評価項目（プライマリー・エンドポイント）として全般改善度や有用度が選択されている場合が多く、評価は投与前と投与後における被験者の症状改善の度合いについての主治医の主観に頼るものであるため、自国の医療事情に合わせて解釈することが難しい。客観的指標の採用が必要であるなど、臨床試験の評価項目をめぐる問題。
- (3) 1 治験施設（1 治験担当医師）あたりの被験者数が少なすぎるため、および試験全体にかかわる治験施設数が多すぎるため、治験の検出力が弱いことなど、試験計画に関する問題。
- (4) 治験症例に不完全例が多く、除外・脱落が多いことに由来する試験結果の信頼性が低いという問題。
- (5) G C Pにおいて治験施設へのG C P実行に関するモニタリング制度が無く、治験担当医師にインフォームド・コンセントの取得やプロトコールの遵守など全てを任せており、被験者の人権保護徹底やG C Pの的確な実施の担保に欠ける問題。

筆者は、以上の問題点は後述するように単に事実であるばかりでなく、わが国内部においても臨床試験が内包する問題として自覚されているにもかかわらず改善の困難な問題として横たわっている事実から、これを構造的な問題と見る。一方、著者自身によるインタビューでは、抗菌性医薬品の治験などでは参考となる部分が多いとのことであり、著者はこれらの指摘を克服不可能な問題とは考えていない。

## 2. 9. 第2章のまとめ

以上、新医薬品の承認申請に必要な資料を例として、添付が必要なデータ（第4表）について、求められる基本的な内容や国際的な取扱いの状況、各国の規制官庁における外国臨床試験データの相互受入れの実情について分析した。その結果、新医薬品の承認申請で必要とされる品質・安全性・有効性の資料のうち、品質および安全性に関する資料はわが国で作成されるもので科学的内容などに遜色はないことが明らかにされたが、臨床試験データについては、わが国で作成され外国の規制官庁において申請資料として採用された実績およびその逆の例について、いずれも少ないことが明らかとなった。また、わが国の臨床試験データについて諸外国から見た問題点は、主として臨床試験の方法論、エンドポイントの選択、治験実施施設数、試験の信頼性およびGCPの実践など5種類にわたることが明らかにされ、著者はこれを構造的原因に由来することを示唆した。



### 第3章 医薬品承認に関する諸規制等の変遷：1980年代の終りまで

第2章において新医薬品承認申請の際必要とされるデータの種類や特質を述べた。次に、わが国における薬効評価の発達の経緯を主要な行政的動きを中心に概観することとする。これは、医薬品評価の上で本質的な役割を任う臨床試験データが国際的に相互に受け入れられるための要件、およびわが国で実施される臨床試験の方法論などに与えた影響を論じる基礎を用意するものとなる。なお、1989年（平成元年）までの施策と、1990年（平成2年）以降の施策は、ICHの登場に代表される臨床試験の国際的な対話や交流のための環境がそれ以前に比較して大きく変化していることから、これらを一連のものとして論じることを避け、別にICH等医薬品をめぐる国際関係から項を分けて論じる。後者に属するものは、1991年（平成3年）に発表された「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」、「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」およびいわゆるGCPに関する内容の大部分などである。

#### 3. 1. 「医薬品の製造承認に関する基本方針」以前の考え方

1961年（昭和36年）11月にレント博士の報告に端を発したいわゆる「サリドマイド事件」発生以前における医薬品の法規制の基本認識は、にせ薬、不良医薬品の取締まりであり、これはまた、当時の世界各国の薬務行政の共通の認識でもあったとされる<sup>8)25)</sup>。わが国ではこのような状況に対し、1979年（昭和54年）の薬事法改正（施行は翌年）までの間、行政指導によりこの問題に対応してきている。これらの行政指導が主体となった期間に行われた医薬品の規制としては、3. 2. に述べる「医薬品の製造承認に関する基本方針」の策定、医薬品再評価の実施、GMPの策定などがある。

1963年（昭和38年）4月、サリドマイド事件の影響などより、胎児に及ぼす影響に関する動物試験法が定められ、従来の基礎試験資料に加えて添付資料としてこのデータを要求することとされた。臨床試験についてもこれと相前後して、1963年（昭和38年）頃より二重盲検法等による客観性の高い試験資料が要求されるようになり、また症例数も従来の2か所以上60例以上の基準をはるかに上回る資料が必要となった。1965年（昭和40年）頃からは吸収・排泄に関する資料が要求されるようになり、また動物実験におけるADMEの資料が重要視されることとなった<sup>8)25)</sup>。

#### 3. 2. 医薬品の製造承認に関する基本方針

新医薬品の製造承認については学問水準の進歩とともに改善が図られてきたが、1967年（昭和42年）9月、それまで慣行的に行われてきた方針を集大成し、体系的に明確化するために「医薬品の製造承認に関する基本方針」が公表された。この基本方針では、次の3点が明らかにされている<sup>8)</sup>。

##### ① 添付資料の明確化

医薬品の製造（輸入）承認を申請する際に添付する資料の範囲について、医薬品が全くの新薬であるか、それまで塩違いなどの化合物が臨床使用されているか否かなど

に基づき、申請新医薬品を「区分」に分け、それぞれ明確化するとともに、資料は国内の専門の学会に発表されたものなど、信頼性の高いものとすると言われた。また臨床試験データが必要であることが明確化された。

- ② 医療用医薬品と一般用医薬品の区別の明確化がなされた。
- ③ 新開発医薬品の副作用報告の義務化が行われた。

### 3. 3. 薬効問題懇談会答申

1971年（昭和46年）9月、厚生大臣は医薬品について再検討を行う場合の対象となる医薬品の範囲および実施の方法について薬効問題懇談会（熊谷 洋 座長）に諮問を行った。その際、医薬品評価の本来のあり方について検討が行われ、主たる問題点が次のように整理されている<sup>26)</sup>。

- ① 医薬品は、国民の健康を守ることに役立つているが、問題が無いとは言えない。例えば、既存の製品については、有害の証拠が強くない限り、有効性に疑問があっても積極的な規制が加えにくい構造となっている。
- ② 新しい医学知識に照らして既存の薬を再調査し、有用性の高いものを残し、整理することが必要である。再調査にあたっては、現在の医学知識のレベルにおける薬効の評価、認識の在り方を確認した上で、作業にあたることが望ましい。
- ③ 薬の有効性、安全性を含めての働きを確認するためには動物実験では限界がある。方法論上の制約のために、動物実験での成績は臨床での成績を推論する材料であり、実証の材料にはなり得ない。しかし、人間に開発中の薬を適用する段階に進めるにあたっては唯一の情報源であり、動物実験は重要である。
- ④ 薬の本来の薬効は人間においてのみ実証、確認し得る。ここに医の倫理の問題が大きな位置を占めることになる。人間の臨床の場での研究にあたって、人間は目的であって、手段として利用されるべきではない。臨床試験にあたっては、その薬についての性格、予想される結果を説明したうえで、被験者の自由意志による承諾を得てから試用することが原則である。
- ⑤ 薬の有用性を論じるためには、基準の薬と目的の薬とを無作為に割りつけ確率的に比較の平等性を確保したうえで、二重盲検法の利用による比較試験（controlled trial）が必要となる。
- ⑥ 臨床試験の計画の良さが常に問題とされなければならない。事前に得られている薬の吸収、分布、代謝、排泄のデータ、薬理学的な作用、毒性、用量と反応の関係、患者の病期、重篤度、年齢、性別、職業などを十分に吟味した上、患者の選択基準、薬の用量、用法、期間などの使用基準や、薬効を評価する尺度の基準が設けられる必要がある。また患者に及びうる危険性と恩恵、その試験から得られるであろう結論の重要性を比べて、計画そのものが倫理性に立ち、それが科学性によって支えられていなければならない。
- ⑦ 試験で得られる結果が、薬効という点に関して医学的な知識から妥当であり、同

一の医師が同じ条件で繰り返した時に再現でき、他の医師が試験を繰り返した時にも普遍できるような信頼性の高いものであると同様に、特に比較試験においては基準の薬と目的の薬との特徴を感度よく識別できることが望ましい。

- ⑧ 患者は集団として扱われ、統計的な推論によって薬効が評価される。このため、臨床試験の計画、解析を通じて、統計専門家の協力を得ることが望ましい。また、有用性の高い薬を、できるだけ小規模な試験で、短時間に検出することが望ましい。
- ⑨ 薬が市販され、広く利用されるようになって、前述のようにその薬の研究が終わったわけではなく、追跡監視の機構が必要であり、これによって、本質的に存在する開発機構での欠陥が、かなり補われることになる。

以上の項目の他、掘り下げた議論がなされた事項も多いが、本論とは直接関係しないので省略する。「薬効問題懇談会答申」は、医薬品の安全性のみならず、有効性という面に光を当てたものとしてその後の薬効評価に大きな方向付けを残しており、現在も継続して実施されている医薬品再評価事業の礎を用意するものとなった。

### 3. 4. 日本学術会議第62回総会政府勧告

その5年後、1972年（昭和47年）10月、日本学術会議は、第62回総会において政府に対して「医薬品の臨床試験評価に関する体制の確立について」と題する勧告を行った<sup>27)</sup>。同勧告では薬効評価や臨床薬理学の科学における基本的な役割と重要性が取り上げられ、医薬品はその研究過程において人体による臨床試験を欠くことができないこと、またその際の安全の保障と人権を擁護する重要性が指摘された。また、同勧告では、臨床試験の正しい評価の方法を確立することが緊急に必要であるとし、これは国際的にも関係する基準（WHOの技術文書<sup>28)</sup>：著者注）が勧告され実施されているとしている。同勧告では、さらに我が国における臨床薬理的な研究基盤充実の必要性を述べるとともに、臨床試験の施行には試験方法の設定、薬物および試験の管理、成績の判定などにあたる専門学者の組織と実施条件を充足する設備が必要と指摘している。また、いわゆるIND制度（Investigational New Drug制度。新医薬品候補たる化学物質について臨床試験に進んでよいか否かをそれまでに得られたデータなどから審査する制度。審査の結果、臨床試験に進むことが可能とされたものを治験薬Investigational New Drugという）の考え方も記されており、その先見性は一驚に値する。同勧告は臨床試験の重要な方法論である二重盲検比較臨床試験の普及と定着に大きく寄与した。

### 3. 5. 1979年（昭和54年）薬事法改正

次は昭和1979年（昭和54年）の薬事法の改正（施行は1980年から）である。同法の改正は、有効性と安全性の確保に的を絞って行われた<sup>8)</sup>。同法律改正の内容としては、日本学術会議から基盤整備の旨勧告のあった臨床試験（治験）に関し規定が整えられ定義されたことが注目される。またこの改正では、医薬品について安全性の保証が大きく求められることになった。法改正に伴い、一連の解釈通知が公表されており、現

在の新医薬品の申請に必要な資料構成は、この時点に整備された<sup>8)9)</sup>。なお新医薬品の承認申請資料に係る部分の改正の主な骨子は次のとおりである。

- ① 医薬品の製造または輸入の承認について
  - ア 承認の基準を明確化すること
  - イ 承認の際要求する資料を明確化すること
- ② 新薬について、承認をうけてから6年後に再審査を行うこと。

本改正にあたり衆議院社会労働委員会において付帯決議がなされているが、新医薬品承認審査および臨床試験に関する事項としては次のものが上げられる<sup>8)</sup>。

- ① 製造承認、再審査および再評価の資料は、公表学術文献によるとの原則をさらに徹底させ、審査の内容が広く理解されるよう努めること。
- ② 第80条の2の規定による臨床試験の依頼をする場合の遵守基準の制度にあたっては、被験者の同意を原則とすること。被害発生時の補償措置を確立すること等被験者の人権等について十分配慮すること。

ここから、データは学術的な価値が認められるものであること、公開の原則に立つことが望まれていること、また後述するGCPの基本である被験者の人権保護推進の考え方がすでに明らかにされていることが注目される。

### 3. 6. 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の作成とその実施

1989年（平成元年）10月に厚生省から公表された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」（GCP）は、臨床試験の計画内容や実施に大きな変化をもたらした。GCPは、その基盤は米国で形造られたものであり、臨床試験データが信頼性のある方法で、また倫理的に受容できる方法で実施されるよう、医薬品の承認申請に必要なデータ収集の目的で行われる臨床試験について、臨床試験に携わる全ての関係者が遵守するように定められた倫理的かつ信頼性を高める手続きなどからなる基準である。その倫理的考え方の源流はヘルシンキ宣言に求める事ができる<sup>29)～33)</sup>。わが国のGCPの目的は科学的に適正で倫理にかなう臨床試験が行われるよう治験に係る者すべてが遵守するよう定められた基準とされており、次の4本の柱から構成されている。

- ① 治験依頼者（製薬企業）と医療機関の間の治験実施に関する契約の締結
- ② 治験実施医療機関における治験審査委員会の設置
- ③ 被験者の人権の保護の徹底
- ④ 治験とGCPの遵守に関する記録の保管

わが国のGCPについては、次章で医薬品をめぐる国際化が薬効評価や臨床試験に与

えた影響の観点から詳細に論じる。

著者は以上の変遷について、その他の薬事関連の事項および1990年代について記述した年表を第6表のとおり纏めた。

## 第6表 医薬品の有効性・安全性および国際化に関する年表

1943.	7	薬事法制定
1958		サリドマイド販売開始
1961		睡眠薬乱用事件
	4	国民皆保険体制整う
	11	サリドマイドに催奇形性のあることが報告される（レンツ博士）。
1962.		米国、キーフォーバー・ハリス修正法制定
	5	日本、サリドマイド製造販売の中止勧告
	9	日本、サリドマイド販売の中止、回収
1963.	4	胎児に及ぼす影響に関する動物試験法が定められる。 この頃から二重盲検比較試験法等による客観性の高い試験成績が要求される。
	5	WHOでWHOあて副作用通報等の決議 中央薬事審議会に「安全性対策特別部会」設置
1964.		ヘルシンキ宣言採択
1965.		一般用医薬品のアンプル入り風邪薬によるショック死事件おこる。 この頃から動物による吸収・分布・代謝・排泄試験が要求される。 WHO、各国に副作用モニター制度の確立を勧告
1967.		英国薬事法制定
	3	副作用モニター制度発足（192ヶ所）
	9	「医薬品の製造承認等に関する基本方針について」、薬務局長通知
1968.	11	WHO「Principles for the Clinical Evaluation of Drugs」公表
1969.	3	厚生省、「医薬品等の製造承認審査事務の改善方策」定める。
1970.		キノホルム使用中止
1971.	7	薬効問題懇談会「医薬品の効能総点検について」 答申
	12	医薬品再評価開始
1972.	4	WHO医薬品副作用モニタリング制度に加盟
	10	日本学術会議第62回総会にて「医薬品の臨床試験評価に関する体制の確立について」を勧告
1973.	6	厚生省副作用情報発行開始
1975.		筋萎縮症事件 クロロキン副作用報告 医薬品 物質特許に移行
1976.		西独、新薬事法 制定 日本、医薬品GMP 実施
	10	外国で実施された毒性、薬理作用、ADMEのデータの一部受入れ
1979.		薬事法 改正

1980. 改正薬事法 施行
1980. 4 外国で実施された安定性試験データの一部を受入れる
1982. 臨床試験データにからむ不祥事（消炎鎮痛剤の臨床データ捏造）
- . 3 外国で実施された安定性試験データを原則受入れる
- . 10 外国で実施された毒性、薬理作用、ADMEのデータの原則受入れ
1983. 1 「新薬の臨床試験の実施に関する専門家会議」 開催
- . 4 GLP施行
- . 10 外国で実施された規格および試験方法データを受入れ  
臨床試験データにからむ不祥事（守秘義務該当申請データの売買）
1984. 医薬品産業政策懇談会 最終報告、データの受入れ促進が促される。
- . 12 丸山ワクチン治験延長
1985. MOSS協議、外国臨床試験データの受入れを通知
- . 12 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）案 公表
1987. 経口避妊薬臨床試験ガイドライン通知
1988. 新医薬品の臨床評価に関する一般指針（案） 公開
1989. 10 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP） 通知
1989. 12 クレスチン・ピシバニールの再評価結果公示
1990. 4 ICH第1回運営委員会開催（ブリュッセル）
- . 5 GCPマニュアル通知
- . 10 GCP 施行
1991. 6 GPMS P 通知
- . 11 第1回ICH開催（ブリュッセル）
1992. 3 臨床試験の統計解析に関するガイドライン 通知
- . 6 新医薬品の臨床評価に関する一般指針 通知
1993. 5 21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会最終報告
- . 9 ソリブジンとFU系抗がん剤の併用による副作用発生
- . 10 第2回ICH開催（オランダ）
1994. 4. 新医薬品承認審査サマリーベース第1号 発行
1994. 10. ソリブジン事件を受け、医薬品安全性確保対策検討会発足

## 第4章 GCPとわが国の臨床試験

### —被験者の人権保護を中心に—

臨床試験は人間を被験者とする試験研究であることから、試験全体および個々の治験担当医師と被験者の組合わせにおける試験研究が科学的に適切であり、かつ倫理的に妥当に計画され実行されることが求められる。臨床試験における倫理とは、医薬品研究開発という目的のために不当に患者や健康な臨床試験志願者などを危険にさらしてはならず、また被験者など人間の肉体をいたずらに自己目的達成の手段として用い、本人がそれと意識しない形式で臨床試験の対象としてはならないという原則に立った、治験に係る者全てが認識し守るべき正しい振る舞いである。科学的妥当性は、臨床試験計画の内容、実行段階での除外・脱落例など不完全例の割合などで代表される質の問題、適切なエンドポイントの選定など多数の考慮すべき事項に支えられるものであり、前述の倫理性も、例えばある試験から得られたデータが科学的内容に乏しいものであったなら、結果として被験者はリスクにさらされたのみであり、試験全体が倫理的に受入れられないものとなる。従って臨床試験においては、倫理性と科学性は車の両輪のような関係となる。臨床試験の倫理的妥当性については、具体的には臨床試験（治験）を実施しようとする際、個々の治験担当医師と被験者候補たる患者の1対1の形でもたらされる被験者の人権保護のための手続きや行動、インフォームド・コンセントの取得、被験者選択における配慮の問題、第三者による試験計画の審査などの部分に分けることが出来る。本章では治験に関し主に倫理的な側面を規定するGCPを材料とし、わが国の現状と国際的な位置付けを考察する。科学的側面については次章で論じる。

#### 4. 1. GCP制定以前の治験に関する規定およびGCPの制定

被験者の人権保護に関する規定としては、昭和54年の法改正（昭和55年改正法施行）に基づく薬事法80条の2にかかる施行規則67条がある。ここに同意の取得などの規定があり、GCPの法的根拠となっている<sup>30)</sup>。わが国のGCP制定は、1983年厚生省により設置された「新薬の臨床試験の実施に関する専門家会議（座長 熊谷洋）」の検討に源を発する。当時、臨床試験データの偽造という不祥事が発生し、関心は医薬品に向けられ、それらを背景として治験のあり方についての批判や注文も少なかつたとされる。示唆に富む警鐘は医学界、法曹界、ジャーナリストなどから聞こえたことが記録されている<sup>31)</sup>。同会議は、諸外国のGCPの内容や考え方、わが国での治験の経験、医療環境などを勘案し、またヘルシンキ宣言の内容などを考慮しつつ、1985年（昭和60年）12月に「医薬品の臨床試験の実施に関する基準（案）」を作成し、公表している。GCP案は、その概念を広く関係者に理解してもらう必要があることや、成案とするためには出来る限り多くの意見を集める必要があったことから、公表後4年の間、その内容や考え方の普及活動、また内容に対する意見の収集が行われた<sup>30) 32) 33)</sup>。その後、収集された意見に基づく修正や医療機関に対するGCPに関す



るアンケート結果などを踏まえ、案では事項ごとに注や説明が付されていたものを改めて「GCPマニュアル」として別に作成するなど、内容が若干改訂されて1989年（平成元年）10月2日に厚生省薬務局長通知薬発874号として公表された。実施は、翌年10月1日であり、その時点からプロトコールが検討開始される臨床試験について、適用された。なお、本GCP基準は、後発医薬品の承認申請などに添付が要請されるヒトによる生物学的同等性試験には適用されるが、体外診断薬の試験や、医師が自らの責任で行う臨床的試験研究には適用されない。つまり、医薬品の承認申請に必要な資料の収集のために実施されるヒトの体内に投与される医薬品の臨床試験が対象とされる。

#### 4. 2. GCPの構成と内容

わが国のGCPの目的と構成は次のとおりである。

- ① 目的：医薬品の承認申請資料収集のために行われる臨床試験（治験）が、倫理的な配慮のもとに、科学的に適正に実施されるように、治験に携わる医療機関、医師、企業などの関係者の遵守すべきルールを定めること
- ② 治験の契約：治験を実施する際には、治験を実施する医療機関と治験依頼者である企業という組織の間で、文書をもって契約を行うこと
- ③ 治験審査委員会：治験を実施する医療機関に治験審査委員会を設置し、治験実施の妥当性及び被験者の治験参加の同意が適切に得られていることの確認を行うこと。  
この治験審査委員会は5人以上で構成され、また医学、歯学または薬学の専門家の他、少なくとも一人の専門家以外の委員を含むこと。
- ④ 被験者の同意：治験担当医師は、被験者に治験の内容等を説明した上で、自由意志による治験参加の同意を得ること
- ⑤ 各種の記録の保存：各種報告書、記録、生データなどについて一定期間保存すること

#### 4. 3. GCPの国際的位置付けとわが国のGCP

現在、新医薬品の製造または輸入販売について厳密な承認審査を行っている国は、米国、欧州各国をはじめとして臨床試験データの受入れにあたって、生物医学的研究の倫理的規範とされる世界医師会による「ヘルシンキ宣言（香港修正）」<sup>29)</sup>か、あるいはその内容を反映したGCPに沿って実施された試験に由来するデータであることを条件に掲げている<sup>34)</sup>。我が国のGCPは、各国のGCPと比較しその精神面では劣るところはないとする議論がある<sup>35)</sup>。また人権保護のための規定として「ヘルシンキ宣言（香港修正）」に記述される被験者の人権保護の徹底や治験審査委員会の設置とそれによる治験計画の審議など、必要な機構や手続きに関する基本的要件は記述されている。しかし、医療の場における実践面ではGCPに掲げる人権保護の意味するところの理解や実行の面で、改善の余地がないとするものではない。まずインフォームド・コンセント取得の方法などに代表される被験者の人権保護を取り上げ、次に治験審査委員会の問

題を論じる。

#### 4. 4. 被験者の人権保護とインフォームド・コンセントの取得について

被験者の人権保護については、主として被験者に治験への参加を求めるにあたって、治験の内容や目的、危険性とメリット、またいつでも治験参加の同意の撤回できることなどの基本的な説明を行い、その上で被験者から治験参加への同意を得るインフォームド・コンセントを中心に議論がなされている。またこのときの説明と取得の方法（口頭か文書かの別）やその内容、被験者の同意が得られたことについての記録や確認の方法が論じられている。まずインフォームド・コンセントについての公的な方向付けであるが、GCPの施行に先立ち1990年（平成2年）5月に厚生省より公表されたGCPマニュアル<sup>36)</sup>では、被験者からの治験参加への同意は原則として文書で得るべきとされている<sup>37)</sup>。なお、同意に関する文書・書式の問題は、被験者に治験の内容を説明するための文書と、治験参加に同意する旨を署名する文書が区別なく論じられることが多く、また実際にも説明文書の末尾に同意のための書式が付されている例があることもあり、ここでは一体として取り扱う。

##### 4. 4. 1. 臨床第II相以降の治験におけるインフォームド・コンセントの取得

治験における現実の問題として、次に述べる諸点が指摘されている。北畠らは、北畠の講座（北海道大学）が関係する関連病院に、GCPの第18条に定める説明事項の説明について尋ねるアンケートを行った<sup>38)</sup>。それによれば北畠らは、同意は文書で取得すべきであるが、実行は全体の28%に過ぎないこと、また説明に費やす時間は、10分以下が67%と問題となる数字であり、質の良いインフォームド・コンセントが取られているが疑問が残るとしている。著者は、第7表のとおり北畠らのアンケートの回答から判断すると実態は現行のわが国GCPに違反するインフォームド・コンセントが多いことを指摘する。磯貝は、GCPの公表前であるが、1987年（昭和62年）4月から1989年（平成元年）9月までの東京慈恵会医科大学における治験に際しての同意の取得に触れ、1806名の被験者に対し文書による同意を得た例は168例で9%であったとしている<sup>39)</sup>（なお、著者自身による磯貝博士へのその後のインタビューでは、治験薬の性質にもよるが全て書式としていると回答された）。総務庁行政監察局による薬事に対する行政監察結果報告書<sup>40)</sup>によれば、大学付属病院を中心とする4医療機関において平成3年から4年の間に契約された6種の治験を抽出して被験者の同意の状況をみたところ、被験者26人中、文書による同意を得ているのは3人であったとし、GCPマニュアルに文書による同意を得ることが原則とされているにもかかわらず、口頭による同意が一般的に行われていることは改善されるべきであるとしている。

一方猿田は、臨床試験におけるインフォームド・コンセントの取得が、文書だけでなく口頭の同意でも良いとされたことは、各施設においてそれほどの抵抗もなく新しい臨床試験の方式が受入れられる原因となったとして、口頭による同意取得の積極的な側面を認めている<sup>41)</sup>。しかしその一方で、GCPが施行されてから2年を経た後であっても、例えば降圧剤においては口頭による同意が70～75%を占めていることを指摘し、

第7表 治験の際のインフォームド・コンセント取得の実態についての分析  
(黒川、1994)

治験に伴うインフォームド・コンセントのアンケート結果とGCP順守

	はい	いいえ	回答なし
インフォームド・コンセントの取得・	95%	5%	
治験の目的	100%		
治験の方法	100%		
治験薬による期待される効果	94%		6%
治験薬による予期される危険性	83%	11%	6%
治験薬以外の治療法	83%	17%	
不参加による不利益はないこと	83%	17%	
治験中同意を撤回できること	83%	17%	
被験者の人権の保護	50%	50%注	

同意は                    文書 (28%)                    口頭 (56%)                    どちらか (16%)

かける時間は            10分以下 (67%)            10～30分 (33%)

どのような理由で同意したか

医師に頼まれたから	89%
新しい治療が受けられる	72%
より良い治療が受けられる	22%
他の患者への貢献	6%
断ると診察して貰えない	6%
経済的理由	0%

北畠らのデータに基づき著者が作成したもの。あみかけ部分はわが国GCP不適合部分を示す。とくに注の部分はヘルシンキ宣言にも違反するものであり、かかる実態があることは問題である。

病院に通院してくる一般患者を被験者として臨床試験している現状では、文書による同意の数を増加することは難しいという現実を認めつつも、治験参加が被験者にもう少しメリットをもたらすような工夫（インセンティブ、誘因とも訳される）を何がしか用意すべきであるとしている。

治験参加についての口頭による同意取得に関し、本間はわが国の状況に触れて、「積極的に口頭による取得が勧められているわけではなく、GCPの考え方が比較的最近わが国に導入されたものであることから、文書による同意を強調するあまり形式に流れることを恐れた」ことが背景としてあること、また「基本は文書による取得であるとしている。さらにGCPの普及にともない最近では文書による取得が普及している」ことを述べている<sup>23)</sup>。

#### 4. 4. 2. 臨床第I相試験におけるインフォームド・コンセントの取得

臨床第I相試験におけるインフォームド・コンセントの問題は、悪性腫瘍に対する医薬品類や一部のホルモン製剤を除いて、被験者は健康な成人男子から選ばれることが通常であり<sup>42)</sup>、第II相以降の試験と異なり被験者にとって医療上の潜在的なメリットがない。このこともあり、GCPマニュアルにおいて書式による説明と書式による同意の取得が明確化されており、これはGCP施行の段階から実施されている。現在臨床第I相試験は、治験実施に専門化した有床診療所においてそのほとんどが実施されており、（著者の調べによれば、一部の「人間ドック」併設施設などを除いて、疾病を持つ患者の一般診療は行っていない）臨床第II相以降の臨床試験とは問題の趣が異なっている。むしろ被験者（健康人ボランティア）の職業化の問題があり、繰り返し被験者となることから生じる職業的被験者発生への懸念から被験者の登録管理制度などを作り、一部の個人に頻繁に治験がなされることを避ける仕組みの設立と運用が検討されている<sup>43)</sup>。

#### 4. 4. 3. インフォームド・コンセントについての被験者側からのアプローチ

著者はインフォームド・コンセントについて考える場合、患者・被験者側における考えについても適切な注意が払われるべきと考える。北澤<sup>44)</sup>は、必要なことがきちんと書かれている文書（著者注：主に説明文書と同意の文書が同一書式に入っている形式のもの）と想定）があれば、後でじっくり考えたり質問したりすることが出来るので良いとし、問題は治験薬が多いこと、「開発ラッシュが患者さんを治験づけにして」はいないかと問い掛けている。北澤の述べる書式による同意のメリットは、FDA職員も日本で開催されたGCPに関する座談会でこれを挙げており、やはり説明の後でしっかり考えられることを文書による説明の必要な理由として挙げている<sup>23)</sup>。

日弁連では、第35回人権擁護大会のシンポジウムにおいて「患者の人権」をテーマに取り上げ、基調報告書において臨床試験について述べている。これによれば、被験者は、責任の所在の不明な「臨床試験」に参加させられない権利、科学・医学の水準を下回る「臨床試験」に参加させられない権利等を有するとしている<sup>45)</sup>。

#### 4. 4. 4. 同意を得る際の説明

北島らの治験の内容の説明に費やされる時間が短いことの指摘は4. 4. 1. に述べた。廣川は、説明と同意の部分の取扱いについて治験報告を調査した例により述べているが、説明の際に用いられる文面記述はわずか数行であり、GCP本文または同マニュアルをそっくり引写した建前作文であったとしている。プラセボや二重盲検を具体的にどう説明しているのか不明であり、治験の倫理性については、説明（勧誘）・同意取得の過程に曖昧な部分が残されているとしている<sup>46)</sup>。また廣川は、GCP施行以後の1991年（平成3年）3月に行われた医療機関に対するアンケート調査結果をもとに、治験実施に関する被験者への説明について、「『説明をすればするほど、患者が非協力になる』とか『副作用を説明し過ぎると、副作用の申告が多くなる』という回答は、一応もっともなように聞こえる。しかし実際は、そのような例が治験担当医師に特に深く印象付けられているのであって、中途半端な説明を受けるよりは十分な説明を受けたほうが患者が納得するケースが多いし、そのことを裏付ける報告も見られる」として、当時のややもすると口頭による同意取得に流れやすい傾向を懸念している<sup>47)</sup>。

#### 4. 5. 治験関係者の認識と被験者に対する治験参加へのインセンティブ供与に関する現状の分析

##### 4. 5. 1. 治験関係者の認識と実情

以上をまとめると、治験関係者には被験者の同意の取得は文書により説明を行い、かつ同意の記録を文書の形で残すことが「良い方法である」と認識されていることが分かる。しかし、臨床第I相試験は別として、実態はこれら認識とは異なり治験担当医師の日常診療の多忙さや、現在の国民皆保険となった我が国の医療システムの中で、患者にとって治験薬の被験者となるインセンティブが主治医に対し好印象を与える以外はほとんどないことなどにより、現在もお口頭による同意の取得が主体となっていると結論できる。通常の医療よりも一段と慎重な追跡観察が行われること、将来同じ病気に苦しむ人々に対し大きな福音となる行為であるなど、観念的な説得が試みられているとのことであるが、単に疾病の治療を求めて医療施設を訪れている患者に対しては十分な解決手段とはなっていないとされる。被験者の参加意識を高めるという点で、ボランティアスピリットの必要性の強調などを一般人への教育と要望の形でアピールする重要性を訴える意見もある<sup>48)49)</sup>が広く定着しているとは見做せる状況ではない。

##### 4. 5. 2. 治験参加へのインセンティブの供与

被験者から見た治験参加へのインセンティブが現在の治験システムではとくに用意されていないこと、またそれを一因とする書式による同意取得の進め難さが指摘されているが、治験参加と謝金などのインセンティブの関係は、自己の肉体を特定の他者の行為や目的に提供することにより金銭を得る行為に連なる危うさがあり、物質的な動機により治験参加への同意を誘うことに強くこれを危惧する意見もある。とくに第I相では職業的被験者の登場という抜き差しならない問題となる。しかし、一方で患者に交通費な

どを含めて全ての負担を強いる形の解決で良いかという問題があり、そこに治験計画を立てる者や治験担当医師の治験の実践における悩みがある<sup>50)</sup>。

被験者に対する治験参加へのインセンティブの用意に関し、GCPが公表される前後から負担をかける被験者に何等かのものを用意すべきであるとの主張がなされている。内藤は、「自発的」承諾が保証される限り、例えば治験期間中の特別な検査の費用、副作用発生時の治療費などは勿論のこと、通院のための交通費くらいはメーカーが負担するという程度のメリットを与えるようにしても良いのではないかとしている<sup>50)</sup>。光石は、治験は患者に対して行われる場合であっても、対照群を置き無作為割り付けを行うことなどから治験には医学的実験の性質を有するとした上で、臨床試験が被験者・患者の犠牲ないし負担において実施されているにもかかわらず、対価の支払いが行われていないとし、同意の自発性を失わせるものであったはならないが一定範囲の対価が支払われる必要があるとしている<sup>51)52)</sup>。五島は、「あとがき」の部分であるが、抗癌剤の治験を取り上げたなかで、「今後は文書で患者の同意を得ることが必要となろう」とし、「以前から新薬の治験についてインフォームド・コンセントとともに患者に治験に対する何らかの謝金を出すことを提唱しているが、インフォームド・コンセントが法制化されたり、これによる訴訟が起きるなら、早く謝金問題を検討すべきであろう」としている<sup>53)</sup>。

謝金については佐久間による興味深い陳述がある。これによれば、20年ほど前、リウマチの場合には報酬を出していたが、患者の税金という非常に難しい問題がからんで、患者の所得レベルが全部違うので一律ではうまくいかず先生がまいってしまったこと、また工夫の一例として駅から大学までの自動車券を出すこともあった<sup>54)</sup>、としている。妥当と思われる謝礼を被験者に渡そうとしても、実施や方法論についてはさらに検討やコンセンサス作りが必要なことが分かる。また以上から、治験を実施する側においても、またそれを見つめる法律家の側からも、社会的に許容される範囲の実費の補償は認められるべきという議論が大勢であることが理解できる。またインセンティブをめぐるはさらに一步議論を進めて、適切な報酬が認められれば、書式による取得の困難さも若干解決し治験が楽になるから進めるべしという提案もある<sup>41)</sup>。

#### 4. 6 わが国のインフォームド・コンセントの取得についての考察

##### 4. 6. 1. インフォームド・コンセントを求める意義

治験の際のインフォームド・コンセントの取得については、現在でも活発な議論が行われており、また治験参加に対するインセンティブについても、観念的な議論を越え、何等かのコンセンサスが必要であるように思える。しかし今一步問題を掘り下げて考えると、この問題はそれほど単純ではない。以下に著者自身による考察の結果を述べる。

##### 4. 6. 1. 1. 書式による同意の取得

書式による同意の取得については、単なる取決めとして書式による同意を義務付ければ良いという問題ではない。規定を整えても、仮に細かい文字でビッシリ記載された同

意（治験の説明）文書を示し、末尾に形式的に署名を得るような方式に終わってしまっ  
ては、文書という形式が保たれるのみで肝心の被験者側の治験内容や離脱条件の理解は  
保証されないことになる。これでは人権保護推進の観点から意味は無い。この点で、本  
間<sup>23)</sup>の注釈は重要な意味を持つものとする。本来人間の肉体に侵襲的行為を加える  
治験であるからこそ、被験者に詳しく理解されるべきであり、深く理解されては困る内  
容の治験をなんとか手短かに説明するなどの工夫を行って同意を得たと結論することは、  
本末転倒である。治験の内容や危険性、メリットなどを平明に解説した文書を説明の補  
助的手段として用い、相手に治験の内容と本質が理解される手段を講じた上で書式によ  
る同意を得ることは、GCPマニュアルに記載されているとおり被験者の人権に配慮し  
た治験が成立する最小限の原則であり、今後この手続きの早急な徹底がわが国の臨床試  
験の質の向上に不可欠であるとする。

#### 4. 6. 1. 2. インフォームド・コンセントを求める意義（その2）

唄は、肉体の一体性（著者注：統合された肉体のみが持つ価値を認め尊重することか  
ら派生する、一個の人間としての臓器の集まりや機械とは異なるものとしての価値、原  
文はintegrityと英語のままである）と自己決定権を中心においてインフォームド・コ  
ンセントの意味を根源的に問いなおし、自己決定の真髄を説くものとしてJ. S. ミル  
の自由論を引用している。つまり「あることをすることがより良いから、あるいはそれ  
が彼を幸福にするから、また・・・そうすることがより賢明であり正義にかなってい  
るからといって、あることをすること、またはしないことを強いるのは正当とされ得な  
い」という一節である<sup>55)</sup>（唄は、医療における自己決定はさらに特別な場合にあたる  
としている）。ここで光石の述べているように、治験は医学的「実験」の性質があると  
仮定する。その場合、実験（この場合、治験）という、患者ではなく「こちら側」の目  
的の達成のために患者（＝他者）の肉体を利用することは、実験が肉体に対する侵襲行  
為的な性格を含むゆえに格段の注意を要する。著者は、このような侵襲的行為をかる  
うじて正当化するものが、内容の伴った被験者本人からのインフォームドコンセントの取得  
であるとする<sup>13)</sup>。実の伴ったインフォームド・コンセントの取得を考える場合には、  
目の前に座る被験者・患者は、患者であると同時に誰も手をつけることが出来ない大切  
な個と肉体を備えた人間であるという認識に立ち、そのような個の尊厳に対する具体的  
な尊重行為として、治験の内容を説明し同意を得るのである、という意味を改めて吟味  
し、ミルの一節に照らして再度考えてみる必要があるものと思う。すなわち他者が「良  
いことである」と根底から信じて参加を勧めているとしても、やはり参加・不参加の意  
志決定は一度その被験者が自分自身の頭脳で考えを巡らし、その結果として自己の精神  
からの結論として「私は参加する（しない）」と述べる過程を取り入れることが、被験  
者の人権を認めるうえでの最小限必要なステップであるとする。治験実施について治  
験担当医師が「自分や自分の家族にしてもらって良いと思われることのみを他人に施す」  
ことを水準とするという医師の側における納得の方法があり、現在も説得力をもってい  
るが、やはり上下の関係に立った一方からの「施し」の枠から自由にはなっていない。

著者は、治験におけるインフォームド・コンセントを考える際のポイントは、他者に備わる自己決定権に対する洞察と結論する。個人の尊厳の再発見と、それに対する彼我を問わない尊重が、インフォームド・コンセントと治験そのものを考える上で重い意味を持つものと思われ、この点で現在の治験実施は問題を抱えている。

#### 4. 6. 2 わが国における治験に関するインフォームド・コンセントの阻害要因とその定着についての考察

さて、GCPの施行から4年、検討が開始されてから10年以上たち、原則が浸透するには十分な時間があったものとする。しかし今日もなお、インフォームド・コンセントの本質や精神とは別に、口頭による同意取得の是非という「形式」の周囲の問題が議論となっていることは、そこに構造的な問題が存在すると著者は考える。

一つは、医療全体としてのインフォームド・コンセントの定着にかかわる問題である。1991年に公表された日本医師会生命倫理想談会による「説明と同意」についての報告<sup>56)</sup>によれば、わが国ではこれまで患者の側に、「すべて先生におまかせします」という傾向があったこと、医師の側にも、「患者のことは自分が最もよく知っている。誠意をもって、最善を尽くすのだから、すべて自分にまかせてくれればよい」という考えが、かなり根強く存在し、これまで、「あ、うん」の呼吸が慣習的にあったといえる、としている。川喜田は、医療を医師と患者という二つの人格の間に成立する技術的・倫理的な営みと見ることは従来主張しているところであるが、一方古来患者に当然許されるべき範囲の自由なり意志なりが顧慮されていないという指摘は当たっており、日本においてそれが従来はなほだしかつたと述懐している<sup>57)</sup>。「患者対医師」の個別の医療の場でインフォームド・コンセントの習慣が確立していない状況で、「治験」であるからとしてインフォームド・コンセントの本質的意味合いや書式による同意の取得を要求することは、その現実と要求の乖離を考えると困難な課題であることを再確認せざるを得ない。これが構造的問題の一つである。

いま一つの構造的要素は、治験の絶対数に起因する問題である。川合は「あまりに多くの治験があるところに集中している結果、臨床試験そのものに無理が生じている」と陳述している<sup>58)</sup>。さらに龍原は、アンケートによる調査より、IRBの審議件数で見ると回答のあった252施設のうち56施設(21.9%)が年間101件以上を承認していること、年度をはさんだ継続申請などが多いことから、「製薬メーカーの要請に基づく過多申請によるものであり、わが国の臨床試験にみられる特有の現象である。」と指摘している<sup>59)</sup>。この「治験が多い」という現実を無視してインフォームド・コンセントの本質を議論しても、治験の場では「そのようなことを言っても今日の現実は乗り越えられない。」という仕儀となる。

研究開発の結果とにかく安全性(毒性)試験を通過した新医薬品(候補)は、何とかこれを臨床試験にまで漕ぎ着けたいとするのは開発企業の基本的姿勢である。治験総括医師や規制官庁に、このような動機に基づく治験推進の行き過ぎに歯止めを掛け、被験者に負担をかける価値のある新医薬品(候補)のみ治験がなされるよう指導対応を行う



ことが重要な役割として期待されている。しかし本質的には、その新医薬品（候補）の性状や将来性については企業がもっとも良く知っているわけであり、企業における開発姿勢の改善が強く求められる。被験者からの同意の取得についてこれを実質的な意味のあるものにする、および現在の多すぎる治験数を適切な水準に戻すことについては、今後も開発を行う企業を中心とする関係者の自覚と議論、解決への取組みが必要であり、また行政も医療の向上や患者の福祉改善に結び付く開発がなされるよう、かねてよりその必要性が指摘されている治験審査制度の導入などを検討し、治験の過剰状態の改善を図るべきであると考えられる。

#### 4. 6. 3. 被験者に対する治験参加へのインセンティブ供与についての考察

4. 4までの治験参加へのインセンティブ供与に関する現状分析を踏まえて、著者は次のごとき考察を行った。

治験内容の改善を考える場合、治験は被験者の治験参加があってはじめて成立することから、被験者に対する治験理解のための対策や、治験参加の負担軽減の対策も重要なものとなる。現状のように治験参加に伴う交通費なども含め被験者に持ち出しの負担を強いる体制は必ずしも万全とは言えない。実費補償的な色合いのものまで支払い不可能とすることは、被験者の負担を放置するのみならず治験担当医師や治験依頼者にとっても治験を行う際の物理的および心理的負担要因となろう。しかし、肉体に対する畏怖と、そもそも治験は科学的に必要とされる最小の規模で最大のデータを得る方法で行われるべきという原則から考えて、治験参加へのインセンティブを例えば多額の金銭を支払うなど被験者にとって過剰に魅力的なものとするには問題があると考えられる。現在の被験者の持ち出しの過剰負担を埋め合わせ、バランスさせることが目安である。とくに現在の過密な治験を実施可能とするために何らかのインセンティブを用意するという発想は、意味なく治験薬に暴露させる被験者数を増やすのみでなく、同一被験者の複数治験エントリーなど、人権保護以前の問題ももたらしかねない面があり、納得し難い。やはり治験参加により被験者の負担となる部分について実費を負担することを中心に考えるべきである。

臨床第I相試験における健康成人ボランティアに対する謝礼についても議論が活発に行われており、例えば拘束時間に対して社会的な通常の時間給ベースを掛け合わせる方法や、医療保健制度の技術料を参考に支払う方法などが工夫されている。しかし24時間以上拘束されるADMEの試験における、結果としての高額支払いなどが時折問題とされており、一層社会に受け入れられる方法の確立が必要であろう。

患者に対するインセンティブ供与の具体的方法論については、実験的な方法をめぐり様々な困難が指摘されているものの、インセンティブを用意することの是非と、仮にそれを可とすれば水準や方法などについて、臨床研究や治験の医学薬学の進歩から見た必要性と合わせ透明性の高い議論を持ち、広くコンセンサスを確立することがまず重要と考えられる。これが臨床試験について国民一般と国際一般の理解を得る方法と考える。

#### 4. 7. 先進諸国のインフォームド・コンセントとの比較論的考察

著者は以下前節までの調査と考察をもとに、国際的な比較論的考察を試みる。

近年の臨床試験の開発途上国を含む国際化に伴い、一昨年より世界保健機関（WHO）においてGCPの策定が行なわれている<sup>23)35)60)61)</sup>。WHOでは、このGCPを単に新薬開発の機会の多い先進工業国のみならず、開発途上国における熱帯病の医薬品開発など異なる医学・薬学水準においても活用できるよう考慮し、また異なる文化圏が存在していることも配慮して作成している<sup>23)</sup>。倫理的側面についてはヘルシンキ宣言をその基礎に置いており、およそ全世界一般に考えられる妥当なラインが述べられているものと著者は考える。インフォームド・コンセントについては、「Consent must be documented either by the subject's dated signature or by the signature of an independent witness who records the subject's assent (consent).」と記述されている。つまり同意は書式化されなければならない、それは被験者の日付入りの署名、または第三者の立会人の署名があり、被験者の同意を記録することが必要である、とされる。また、別項であるが、可能な場合にはいつでも情報が口頭および書いたもので与えられるべきであり、何人も臨床試験に強いて入れられるようなことがあってはならないとされる。結論として、口頭と書式の両方による情報が与えられ、署名などの形で同意があったことが残されるように求められている<sup>35)60)</sup>。

米国のGCPは、1980年代の初めに幾つかの部分から派生的に作成されたもので、GCPとタイトルされたものではないが、全体として被験者の人権保護や治験担当医師の役割などが規定され、機能している。部分的にはWHOのGCP案の土台となつたものであり、WHOのGCPの書き方と類似していることは当然である。GCPに関連するCFRセクション50.27によると、「(a) Except as provided in s56.109(c), informed consent shall be documented by the use of a written consent form approved by the IRB and signed by the subject or the subject's legally authorized representative. A copy shall be given to the person signing the form.」とされている。なお、s56.109(c)は意識のない患者などの場合に適用される除外規定である<sup>23)60)</sup>。また、欧米諸先進国における被験者からのインフォームド・コンセントの取得については、上田らによるICH参加各国の医薬品規制責任者座談会を集めた座談会<sup>23)</sup>が参考となる。ここでFDAのBurtonらは、被験者の人権保護の徹底の重要性を述べるとともに、治験に参加する意味や内容の理解の徹底のため資料などを添えたかたちでの十分な説明が必要であることを説明し、加えて文書による被験者の同意が基本的に必要であり、「文書に変わるものはない。」と繰り返し陳述している。

臨床試験データが医薬品の審査資料として受け入れられるためには、各国ともその臨床試験データが倫理的に適切な方法で作成されていることが必要であることを先に述べた。習慣が同一であり、「概略間違いない」という考え方が互いに通用する単一文化地域間のデータ相互受入れであればともかく、文化や考え方の異なる地域では、やはり「倫理的に正しい取扱いが、疑問の余地なく実施されている」ことが何等かの方法で証明されるべきである。今後文書による被験者からの同意の取得の重要性が国際比較の上からも

一層強調され、WHOおよび米国のGCPにおける同意取得方法の記述から、国際的には文書による説明や同意の取得がGCPの実行を示すうえで最小限必要な事項となっているものと著者は考える。

また著者が同時に強調することは、インフォームド・コンセントの取得は形式や一種の作法の問題ではない、という事実である。治験の際のインフォームド・コンセントの取得は、ナチスの第2次世界大戦中のヒトを対象とする実験事実に対する歴史的反省と考察、また医師と患者・被験者といえども一個の人間と人間との関係である事実に立脚した、個の尊重を基盤とする事項である。この点について理解があれば、あとは応用問題として対応できるものと著者は考える。

被験者の治験参加の動機やインセンティブであるが、米国では、宗教的な自己犠牲的考え方（ボランタリネス）があって、治験の科学性と意義を説明することが説明の主体となっているとしている<sup>23)</sup>。またわが国の一部で、米国では疾病医療保険の非・被保険者率が20数パーセントと高く、これらのいわゆるアンカバー患者群が経済的な要因から治験参加を希望する予備軍となっているのではないかと懸念が示されている。筆者は各国規制当局やスポンサーに対しこの点インタビューを行ったが、もしそのようなアンカバーの患者に被験者が偏れば、自然と一般有病率から想定されるポピュレーションと隔たりが現れ試験の証明力が劣ってくることや、通院・入院患者における被験者候補の参加説得にそれほど苦労しないことから、かかる実態は無いとのことであった。しかし米国において循環器疾患領域で長年治験を行ってきた日本人医師に対するインタビューでは、実態としては治験参加希望者は医療保険未加入の人々が多く、メキシカンなど社会的に恵まれないとされる人々が目立つとのことである<sup>62)</sup>。

#### 4. 8. GCPに規定される被験者の人権保護とインフォームド・コンセントの定着についての考察

被験者に対し、尊厳ある個人であることを出発点とした畏怖と尊重の上に成り立つ内容のあるインフォームド・コンセントを、国内における治験の全ての場で確立することはかなり困難である。その定着を難しくしている原因は、医療に定着している日本文化とも言えるパターナリズムであり、それに由来する患者は黙って医師の言うことに従うという医師・患者双方の基本姿勢である。そこに、現実に日常の医療が多忙を極め、治験の説明のために十分な時間を取ることが物理的に困難であること、また治験の数が多すぎることが加わり、事態を増悪させ解決を難しくしている。また、治験の際にインフォームド・コンセントを取ることの本質的意味が十分把握されておらず、いわゆる「ムンテラ」式に、被験者の本質的理解ではなくその場を取り敢えず乗り切るという対応がインフォームド・コンセントに置き替わっている部分も観察される。著者は、治験は病にある患者が診断と治療を受けに訪れた、その弱い立場に「つけ込んで」なされる形態を取らざるを得ないことに十分な注意が払われる必要があり、即ち、そのような弱い立場であるからこそ十分相手の意思や人権に考察が差し延べられなければならないと考える。この点で、現在のわが国の治験には改善の余地は大きい。

一方、わが国の医療における歴史的積み重ねやお上至上主義的な文化社会的背景から、わが国の治験における実の伴ったインフォームド・コンセントの定着は簡単ではないが、著者はわが国の臨床試験の倫理的内容の改善を考える上で、その困難さにもかかわらずこれを克服していかなければならないと考える。その方策についての考察の結果を以下に論じる。

医療文化的な要素や精神的土壌に対する働き掛けは、医療に関する国民および医療関係者への教育と、それによる国民一般の意識変革が手立てとなる。GCPについての治験に関与する医療関係者への普及啓発活動や、医師、薬剤師の国家試験への出題、基礎教育における学校教科書での紹介などが手法として考えられ、既にGCP説明会が定期的に開催され<sup>63)</sup>、また医療におけるインフォームド・コンセントが医師国家試験に出題されたことはこのような動きの一つとして注目される。また、最近日本医事法学会や小児科学会などにおいて治験の際のインフォームド・コンセント取得の理由や必要性などについて議論の対象取り上げられるようになったことは、被験者の人権保護に着目する動きとして注目されることである。

他の重要でしかも即効的な働き掛けとしては、治験とそのデータの国際的なハーモナイゼーション作業の推進が上げられる。つまり、ICHの議論において、「治験データの国際的な相互活用には、治験実施の際、被験者から確実にインフォームド・コンセントを得て得られてデータであることが国際的な活用のための最低限の条件であり、またこの実行が記録で担保される必要がある」と、ほぼ議論が決定されつつあり、これらの動きを国内の治験に携わる医療関係者や国民一般に知らしめることにより、治験におけるインフォームド・コンセント取得の内容の改善を図るとするものである。GCPやインフォームド・コンセントについて日本、EUおよび米国の関係者による座談会形式の討論の紹介など<sup>23)</sup>、既に開業医師までを視野に入れた国内広報活動が行われており、ICH自体が1995年11月に横浜で開催されることもあって重要な動きとなっている。

前者は、医療や治験の場におけるインフォームド・コンセントに関する正面からの取組で、ヘルシンキ宣言の由来など精神論的な部分も含めて改善を図る動きである。後者は形から入る体裁となっているが、著者は江戸時代の「黒船」以来日本に伝統的に存在するインテリゲンチヤの外国文化コンプレックスに訴える手法として現実的であり有効であると考えられる。

現在の治験数は、治験を適切に実施できる施設数やトレーニングを受けた医師の数から見て多すぎることは否めず、これがインフォームド・コンセントの本質的な受入れや定着を阻止する要因の一つとなっている。これに対しては国や適切な機関による治験審査制度を設け、インフォームド・コンセントが理論的にも得にくい医療上の改善意義の少ない治験薬については開発断念の指導を行うことが役立つと考える。

今後、我が国の臨床試験データが国際的に評価される上で、治験数を現在より減らすことにより治験実施のためのより良き環境を整えることが必要である。また人権保護のためのインフォームド・コンセントの意義の定着と、その結果としての「十分な説明を

伴う文書による同意の取得を、被験者となるインセンティブ供与の是非および功罪の議論とも合わせ、いかに定着させていくか」が重要である。

#### 4. 9. わが国におけるGCPの実施状況（治験審査委員会の業務）と考察

治験審査委員会は、4. 9. 1. に示されるGCPに規定される業務を果たすよう期待されていることは勿論であるが、加えてヘルシンキ宣言にある「ヒトを対象とするひとつひとつの研究の計画とその実施手順は、研究計画書に明確に記載されていなければならない。この研究計画書は、第三者からの考察、論評、指導を受けるために、独立して設置されている委員会（倫理委員会や治験審査委員会）に諮られなければならない。」という事項から派生する、ピア・レビュー（医師などプロフェッショナルな立場にいる者が、互いに互いのプロフェッショナルとしての行動をオープンに批判しあう習慣。これにより職能としての倫理が保たれ個人的関心からの暴走などが防がれるとしている）的な機能を果たすことが期待されている。従ってGCPの適切な実行を、治験担当医師と被験者という枠の外側から監視し担保する機能を負っており、GCPの実行上極めて重要であることと、わが国の治験審査委員会は次項に現状分析するように幾多の問題を抱えていることから、改めて項を起こして論ずる。

##### 4. 9. 1 治験審査委員会の業務

わが国のGCPによれば治験審査委員会の業務は次のとおりである。

第9条 治験審査委員会は、その所属する医療機関で実施される治験に関し、次の各号に定める事項を行うものとする。

- ① 治験実施計画書等により、当該治験を実施することの妥当性について審議し、医療機関の長に意見を提出すること
- ② 被験者の治験参加の同意が適切に得られているかを確認すること
- ③ 治験計画書の重大な変更の妥当性について審議し、医療機関の長に意見を提出すること
- ④ 治験の進行状況について適宜報告を受け、また必要に応じて、自ら調査を行い意見を述べること
- ⑤ 前各号に定める事項に関する記録を作成すること

以上、治験実施計画書などによって治験を行うことの妥当性や、被験者からの同意が適切に得られていることを確認することが主な任務となる。これら治験審査委員会における治験実施にあたっての適切な活動のあり方については、GCP実施以来厚生省薬務局の担当課による医療機関関係者を対象としたGCP説明会などで繰り返し説明や事例研究などが行われてきた<sup>63)</sup>が、それにもかかわらず、以下のような諸点が報告され、改善の余地を残していることが理解できる。

#### 4. 9. 2. 治験審査委員会の活動の現状の分析

龍原は、1992年後半を調査期日として全国の国公私立大学医学部、歯学部付属病院（分院を含む）167施設およびベッド数50床以上の国立病院、国立療養所（一部の単科診療施設等を除く）238施設にGCPに関するアンケートを実施した<sup>59)</sup>。その結果によれば、治験審査委員会を設置していると回答のあった施設は回答のあった301施設のうち271施設（90.0%）であったとしている。これにより施設の10%は治験審査委員会を設置せず、つまり審査を行わずに治験を受託していることが導きだされる。GCPでは医学・歯学・薬学系専門委員のほかに、倫理的な観点により非専門家委員を1名以上加えるように定めている。この非専門家を加えることについては、回答があった施設全てが満たしていたが、記入のあった379施設のうち224施設（59.1%）が事務長や医務課長などを当てており、申請された臨床試験などの内容を倫理的、科学的にどの程度理解し得るかについて問題を提起している。

また、GCPにおける治験審査委員会の機能については、1994年1月公表された総務庁の厚生省に対する勧告<sup>40)</sup>も触れている。これによれば、調査した4治験審査委員会では、審議はいずれも治験実施計画書の内容の適否にかかわるものであり、被験者からの同意が適切に得られているか否かの確認は行っていないとしている。同勧告では、専門家以外の委員についても触れており、4治験審査委員会のうち、3委員会では当該医療機関の会計課長や事務部長、あるいは教務課長など医療機関と特別な関係にある者が選任されていることも適切ではないとしている。

中島は<sup>64)</sup>、臨床第I相試験の問題として倫理委員会（ここでは治験審査委員会と思われる）の形骸化、専門医師不足、事業化の傾向の3点を挙げている。このうち倫理委員会の形骸化については本来の目的である試験方法などに対する倫理性のチェックよりも、興味本位の薬剤自体への質問が多いこと、さらに弁護士など専門外委員の発言がほとんどないことなどを指摘している。

一方、治験のプロトコル内容などを審議するなど治験審査委員会と企業間で治験の内容について実質的な討議が行われているケースや、さらに治験の実施について条件を付すなど、積極的な活動がなされている例も少なくない<sup>63)65)</sup>。

しかし、GCP上の規定とは別に、専門家が検討の末に決めた治験方法に、知識のないクレームを出すことには慎重であるべきであり、治験審査委員会は人権無視などの点がないかなどをチェックすべきであるとする意見もある<sup>66)</sup>。

#### 4. 9. 3. 治験審査委員会の活動についての考察

治験審査委員会の活動についての現状の分析に基づき、以下に著者の考察を述べる。

治験審査委員会は、4.9.に述べたようにヘルシンキ宣言の基本原則にあるピア・レビュー的な活動を果たすことが期待されている。これが全うされるためには、自ずと一回当たり一件当たりの審査時間は十分取られる必要があり、また持ち回りなどでは機能しないことは言うまでもないと考える。治験審査委員会が機能しているか否かという観点からは施設による格差がかなりあり、今後治験審査委員会の果たすべき役割や意義

について改めて啓発と定着が必要と思われる。知識の不足によるクレームを批判する意見があるが、治験内容が分からなければ治験審査委員会の責任は果たせない訳であるから、クレームが出ることは健全であり、これを非難することは当を得ていない。

治験審査委員会の構成についても、上記と同様の考察がなり立つ。専門家以外の者は、医学や薬学の専門家でなくても理解できるような内容でインフォームド・コンセントなど人権保護の確保が図られているかを確認することが期待されている。つまり患者側に立った治験についての考察が求められていることになる。この点で医療機関の側のラインに立つ一般人は、病院に対する忠誠心が高いことなどもあり、治験審査委員会の委員として妥当でないと著者は考える<sup>55)</sup>。この面での治験審査委員会の機能については、運営のあり方が最も重要な要素となる。加えるならば、非専門家は専門家の間では弱い存在であり、形だけ1人入れるという解決策ではだれが選ばれても雄弁に語ることは出来ず、より充実したレイ・マンの委員就任が望まれるところである。

ピア・レビューも治験審査委員会も、わが国では歴史の浅い取決めである。深い文化的な背景を持つ問題であるので、例えば米国式のその地域（コミュニティ）の委員会の審査にあずけることがわが国にとっても良いかどうかは不明である。しかし、形のみ揃え空洞化した治験審査委員会を通すことは、単に仏を作って魂を入れただけでなく、取り敢えず治験審査委員会を通ったという体裁が整うことの危うさがある。今後、治験データの国際化を考える際には治験審査委員会が適切に機能を発揮しているということが人権保護実行の担保などの面で重要であり、行政側からはGCP説明会などで解説するとともに、医療施設内における治験審査委員会のあり方の議論や、医学・薬学教育における医学・薬学原論的部分でピア・レビューの考え方などの紹介などその充実を図ることが課題である。

#### 4. 10. GCPにおけるモニタリングと査察

GCPを考える上で適切なモニタリングや査察の実施は、WHOのGCPにも触れられているように臨床試験データの国際的な相互利用の上で基本的で重要な要件となっている。またわが国でも既に製薬企業や医療機関に対する査察や調査が30件以上行われるに至っている<sup>67)</sup>。このように重要な課題であるが、本論文の主題である「薬効評価」の問題とはやや離れるので、ここでは触れない。

## 第5章 臨床試験の科学的な基盤をめぐる議論

前章において、主に治験の倫理的側面および信頼性に関する手続きを規定する臨床試験の実施に関する基準（GCP）を中心に、わが国の現状と国際的な位置付けを論じた。次にわが国の治験の科学的な側面について論じる。

### 5. 1. わが国の臨床試験と薬効評価のためのガイドラインの整備

新医薬品の承認申請のために必要な資料（データ）収集のために行われる臨床試験（治験）が薬効評価の上で適切に行われるように、また、新医薬品の承認審査における評価の上での重要な項目等について透明性が保たれるように、1984年（昭和59年）以来、薬効群毎の臨床試験ガイドラインが次のとおり公表されている<sup>68)</sup>。

1	抗不整脈剤	1984年（昭和59年）	
2	抗狭心症薬	1985年（昭和60年）	
3	鎮痛消炎剤	1985年（昭和60年）	
4	経口避妊薬	1987年（昭和62年）	4月
5	脳循環・代謝改善薬	1987年（昭和62年）	10月
6	抗高脂血症薬	1988年（昭和63年）	1月
7	抗不安薬	1988年（昭和63年）	3月
8	睡眠薬	1988年（昭和63年）	7月
9	抗心不全薬	1988年（昭和63年）	10月
10	降圧薬	1989年（平成元年）	3月
11	抗悪性腫瘍薬	1991年（平成3年）	2月
12	高齢者臨床試験	1993年（平成5年）	12月
13	生物学的反応修飾薬（BRM）	1993年（平成5年）	12月

これらのガイドラインに加えて、後述する「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」（一般指針）のように、全ての薬効群を横断する形で適用されるガイドライン群がある。個別の薬効群や疾病群における薬効評価の方法論は、医学・薬学等の関連する学問の進歩とともに変化し改善されるべきものである。この観点からは既に実際面で一般指針と個別ガイドラインの間に内容や考え方の乖離があり（例：対照薬の選定基準、総合評価の取扱いなど）、また公表の時期から見れば3ヶ月しか異ならない一般指針と「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」（統計解析ガイドライン）の間でも、例えば総合評価の取扱いなど重要な事項に不一致がある。これについては、横断的なガイドラインである一般指針や統計解析ガイドラインなどがその他のガイドラインに卓越するものであり時間的な差による不一致を補う形となっているが、わが国の薬効評価の方向付けを明らかにする上でも時宜を得た改訂が望まれる。

「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」および「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」の制定の背景や骨子は既に良く知られていると思われるが、第6章以下の議



論の前提として重要であるので、以下にそれらについての解説を付す。また昨年行われた「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」において薬効評価について批判的議論がなされているのであわせて紹介する。

## 5. 2. 新医薬品の臨床評価に関する一般指針

承認申請データの国際的な利用推進の動き（第2章参照）とわが国における新医薬品承認申請に必要な薬効評価データ作成についての1990年（平成2年）代初頭までの展開を背景とし、また臨床試験そのものの質的向上を目指して、1992年（平成4年）6月、厚生省より「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」が公表された<sup>13) 60) 69)</sup>。新医薬品の承認申請に必要な臨床開発と臨床試験の考え方が纏められており、下記の諸点の配慮が重要とされている<sup>13) 60) 69)</sup>。

### 5. 2. 1. 新医薬品の臨床評価に関する一般指針の骨子

#### 5. 2. 1. 1. 臨床試験の段階的な展開と臨床第I相試験の役割

通常臨床試験は、第I相、第II相および第III相と順に進めて行く。第I相試験は、治験薬を初めてヒトに適用する試験で、原則として少数の健康男子志願者において、治験薬について臨床安全用量の範囲ないし最大安全量を推定することを目的とし、あわせて吸収、排泄などの薬物動態学的検討を行い、第II相試験に進み得るか否かの判断資料を得るための試験とされている。

#### 5. 2. 1. 2. 臨床第II相試験

治験薬の薬効評価に適切な病態にある、限られた数の患者において、治験薬の有効性と安全性を検討し、適応疾患や、用法・用量の妥当性など、第III相試験に進むための情報を収集することを目的として行われる試験とされる。前期第II相試験では、患者を対象に安全性、有効性および薬物動態などについて瀬踏み的に検討する。後期第II相試験では、前期に引き続き治験薬の薬効プロフィール（適応範囲）を明らかにするための探索的検討を行うとともに、用量反応（設定）試験（必要な場合にはプラセボを含める）を行い、最小有効量および最大安全量の範囲を検討し、臨床至適用量幅を決定する。

#### 5. 2. 1. 3. 臨床第III相試験

比較臨床試験および一般臨床試験により、さらに多くの臨床試験成績を収集し、対象とする適応症に対する治験薬の有効性および安全性を精密かつ客観的に明らかにし、治験薬の適応症に対する臨床上の有用性の評価と位置付けを行うことを目的とする。

### 5. 2. 2. 一般指針における試験計画策定にあたっての注意

臨床試験計画の策定にあたっては、上記の骨格に合わせ、以下の諸点に配慮することが必要とされている。

- ① 先行して行われた試験の成績が十分検討され、次の試験の計画に適切に反映されること。
- ② 計画作成および評価にあたって、統計的手法が適切に活用されること。
- ③ 計画作成段階で対象集団の特性、被験者選択の基準と方法、割り付け方法、試験実施方法、臨床効果の評価項目が具体的に明確に規定されていること。
- ④ 計画作成段階で試験目的が探索的か検証的かに応じて、主要評価項目（プライマリー・エンドポイント）が明確に規定されていること。検証レベルの試験（第 III 相試験）では、出来れば一つのプライマリー・エンドポイントとすること。
- ⑤ 薬効および副作用の有無や程度が明らかにされるに十分な試験期間が設定されていること。
- ⑥ 不適格、脱落、中止および逸脱等の不完全例の取扱い基準があらかじめ設定されていること。
- ⑦ 用いられる統計解析手法が明示されていること。
- ⑧ 医療機関の要件は、被験者に対する十分な観察と管理が出来、また緊急時に十分な措置がとれることを原則とすること。また、必要最小限の数に限定されていることが望ましい。

#### 5. 2. 3. 一般指針における治験担当医師等の要件

治験担当医師は、第 I 相試験では、臨床薬理学に造詣を有する医師または治験薬の薬効に応じた専門領域の医師であることが必要である。第 II 相試験では、治験薬の薬効に関連する臨床領域の専門医師であり、臨床薬理学の知識を有する医師であることが望ましいとされる。第 III 相試験では、治験対象疾患の専門領域における十分な学識経験を有する医師である必要があるとしている。

#### 5. 2. 4. 一般指針における 1 医療機関（1 治験担当医師）あたりの被験者数

被験者数は、二重盲検比較臨床試験による 2 群比較を例にとると、盲検の維持および効果に関する医療機関（治験担当医師）と投与群との交互作用の解析のために、単位医療機関（1 治験担当医師）への割り付け最小単位は 1 群 10 例程度で、それ以下にすることは適当でないとする考え方が紹介されている。

以上の他、臨床試験の計画と実行にあたり、試験が目的とするデータの収集や、仮説の検定、妥当な推定などを科学的に、また効率良く果たすために必要な様々な考慮すべき基本的事柄について、その考え方と目安が示されている。GCP が治験の倫理性と信頼性を規定するものとする、「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」は後述する臨床試験の統計解析に関するガイドライン」とともに治験の科学性の部分について具体的に述べたガイドラインとなっている。

#### 5. 3. 臨床試験の統計解析に関するガイドライン

新医薬品の臨床評価に関する一般指針の公表に先んずること 3 ヶ月、厚生省より臨床

試験の統計解析に関するガイドラインが公表されている。臨床効果の同等性の問題、多施設臨床試験が内包する問題、不完全例と解析除外例の考え方と取扱い、統計的推論の多重性の克服の問題などについて、より望ましい臨床試験の設計と解析の観点から基本的な要項が解説されている<sup>13)70)71)</sup>という点で著者は重要であると考えるので、以下その骨子を解説する。

### 5. 3. 1 臨床的同等性の考え方についての明確化

第1章で述べたように、新たに登場する医薬品は、既存の標準的または確立された薬物療法やその他の治療法に対して少なくとも劣っておらず、望むらくは同等またはそれ以上の安全性、有効性を備えることが期待されることは自然であろう<sup>71)</sup>。従来、臨床第 III 相の検証的な試験において、対照群と比較して統計的に有意な差（ここでは有用性または有効性）が無ければ、便宜上薬効は同等と主張される傾向があり、また国内ではそれで受け入れられた経緯があった。しかし無作為化試験において両群に統計的に有意差が無いことは、必ずしもこの両群が同等であることを示唆していないことは明らかである<sup>70)71)</sup>。さらに「有意差無し」を目標（いわゆる合格水準）と見做した場合、統計的に見て試験の精度が劣るほうが「有意差無し」の結果となりやすく、このため質の悪い試験のほうが申請上有利に見えるという逆説的状況の存在が示唆されていた。統計解析ガイドラインはこの点の改善をひとつの目標としており、同等性検証として「臨床上許容される範囲 ( $\Delta$ ) を越えて劣ってはいない」ことを積極的に証明することを求めている。対照群と同等またはそれ以上の効果がある場合であっても、質の悪い臨床試験では同等性検証で  $\Delta$  を越えて劣ってはいないことを証明することは格段に難しくなる（不可能ではないが）<sup>72)</sup>ので、結果として臨床の場における精密な試験の実施が求められることとなった。

### 5. 4. 21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会における検討

臨床試験に関する具体的なガイドラインではないが、薬効評価の上で重要な提言を行っているものに「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」報告<sup>73)</sup>がある。

平成1992年10月から1993年5月にかけて開催された厚生省薬務局長の懇談会である「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」において、人口の高齢化、国民意識の変化およびこれに伴う保険、医療ニーズの変化や国際化の進展等を踏まえて、薬務行政について幅広い立場から検討が行われている。同懇談会の検討において、医薬品の有効性の評価は患者の便益を重視した有効性の評価の確立が必要であるとし、医薬品、とくに長期連用する医薬品の有効性の評価は、最終的には長期連用した場合のQOLの改善、延命効果等の患者の総合的便益の改善を指標とすべきであるとされ、そのための審査体制の充実の必要性が指摘されている。具体的な実現については今後の関係者の努力に負うところが大きい、方向性を示したものとして注目される。

### 5. 5. わが国の臨床試験の改善のための問題点の分析

5. 1. ~ 5. 4. までの議論より、わが国においては既にガイドライン等により基盤となる方向付けや議論がかなりの程度行われていることが分かる。しかし同時にガイドライン間の不一致などもあり、改善が望まれる部分も少なくない。国により示されているガイドラインによる方向付けを基礎に、現実の臨床試験の分析と問題点の明確化を以下のとおり論じる。

#### 5. 5. 1. 1 医療機関（1 治験担当医師）あたりの被験者数

承認申請に必要なデータの収集のために行われる臨床試験は、臨床第 I 相試験から第 III 相までに分けて実施されることが普通であり<sup>13), 28)</sup>、わが国でもこのような段階的展開方法は一般指針公表以前から定着し実施されている。一方、試験実施の面でとくに後期臨床第 II 相試験と臨床第 III 相試験において、1 施設あたりの被験者数について、少数であることに起因する問題が第 2 章で述べたとおり諸外国から指摘されている。一般指針ではこれを重要な問題と考え取り上げており、従来の方の 5 倍以上程度となる 1 アーム 10 例という考え方が紹介されているが、この 1 施設あたりの被験者数に関し、次のような報告がある。

加藤は、わが国の臨床試験の報告が欧米で認められることが少ない原因を考察するなかで、循環器領域における臨床試験の検討により、多施設共同治験での被験者例数、不適格例の数および評価方法が内包する問題を指摘している<sup>74)</sup>。まず多施設共同治験では、欧米に比較して施設数が多い割に総例数ならびに 1 施設あたりの例数が少なく、しかも施設により大きなバラツキがあることを指摘し、無作為割付けの確保や施設による評価のバラツキを平均化するうえで問題があるとしている。砂川は、抗菌薬の薬効評価において施設間隔差がかなり大きいことを指摘しており、帝京大学医学部紺野教授を中心とした日本化学療法学会抗菌薬臨床評価検討委員会での検討や小児科領域での一般臨床試験成績の調査では、症例数や重症度、臨床成績、副作用の成績は施設間で大きな差があることが報告されている<sup>75)</sup>。またこの点の改善のため被験者 1 例々々を大切に扱い、質の面で優れた信頼性の高いデータを収集することの重要性を指摘している<sup>75)</sup>。大橋らも抗菌薬臨床評価検討委員会での呼吸器系疾患についての検討からほぼ同様の指摘を行っている<sup>76)</sup>。藤田は、公表論文による第 III 相試験について、1991 年（平成 2 年）以降行われた「臨床医薬」等 7 雑誌に掲載された第 III 相・無作為化・群間比較試験の調査を行い、97 報における施設数と施設あたりの症例数を紹介している<sup>77)</sup>。これによれば、施設当たり症例数では、97 報中 23 報が 3 症例未満、38 報が 3~5 症例となっており、無作為割り付けに使用されたブロックサイズよりもかなり少なく、割り付けられても実際には投与されないものがかなりあるようである、としている（第 3 図）。角部は、企業の臨床開発担当者の視点から治験の質を論じるなかで、日本のとくに第 III 相試験の質あるいは信頼性に関し流布している事項として、「多施設共同試験が多いが、施設数の多いわりには総症例数ならびに施設あたりの症例数が少なく、しかも施設間で症例数にバラツキがある」と述べている<sup>78)</sup>。1 施設あたりの症例数と裏腹の問題として医療機関 1 施設あたりの治験件数があり、龍原は治験審査委員会の承認

件数で見ると、回答のあった252施設のうち56施設(21.9%)が年間101件以上を承認していること、年度をはさんだ継続申請などが多いことから、「製薬メーカーの要請に基づく過多申請によるものであり、わが国の臨床試験にみられる特有の現象である。」と指摘している<sup>59)</sup>。

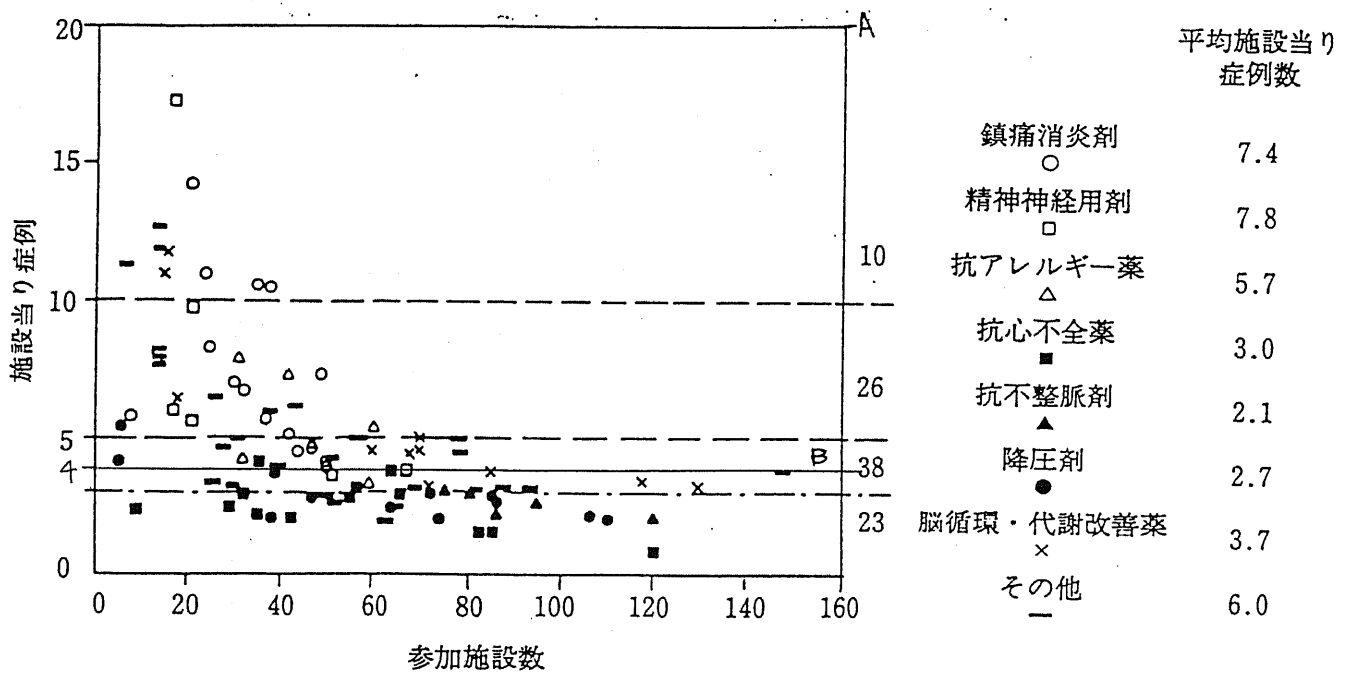
#### 5. 5. 2. 臨床試験規約の不適合、脱落、中止および逸脱等の不完全例の取扱い

加藤は、循環器領域における治験で、種々の事情でプロトコルの基準を100%満足する症例が得難いためもあるが、有効性や安全性の評価が困難な症例がエントリーされ、不適合例として処理されるケースが多いことを指摘し、このような症例が多い場合は試験として評価しないことにして良いのではないかとしている<sup>74)</sup>。藤田は、除外や脱落などの不完全例は臨床試験の質と深くかかわるとし、臨床試験の統計解析に関するガイドラインの作成の過程で、「不適合」は5%まで、有効性の解析除外例が15~20%までといった議論がなされたとしている<sup>77)</sup>。角部は、一般に指摘されている問題点として、除外例などプロトコルを守らずに治験薬が投与されている症例が多いことを述べている<sup>78)</sup>。藤田、角部の考え方に著者の考察と審査経験<sup>きょく</sup>に吟味を行い、総合した結果を第8表「承認審査において指摘される問題点」として紹介する。

#### 5. 5. 3. 評価項目

評価項目は、何をエンドポイントとして取り上げるかが極めて重要である。これについて欧米とわが国で、取り上げ方がかなり異なることが指摘されている。加藤は、循環器領域の治験ではわが国では従来個々の例について、改善度、安全度ならびに有用度、なかでも有用度をプライマリー・エンドポイントとして評価し、それらを集計して解析するのが原則とされていたことを挙げ、狭心症発作回数、期外収縮数、運動耐容時間の群における変動など、欧米においてプライマリー・エンドポイントとして用いられている指標は二次的なものとして扱われてきた、としている。薬剤が有効ないし有用かどうかは症例によって異なり、またその評価を一部の特定パラメータだけによって測ることは困難であることを考えると、わが国における方式は理にかなったものということが出来る一方、主観に左右されるという批判を免れない、としている<sup>74)</sup>。藤井は、医薬品研究開発の国際化時代にあっては、医療事情や教育背景の異なる人々もデータを見るようになることから、臨床試験の方法やデータの表現、統計処理方法などは、およそ妥当で分かりやすいものであることが望まれるとし、医薬品の基本的な属性である有効性を、科学的で再現性、客観性のある方法で研究評価し表現することが必要と述べている<sup>79)</sup>。これは実際にはこの面で改善の余地があることを指摘したものと考えられる。角部は、第III相試験の質あるいは信頼性に関連して、定義の不明確な全般改善度がほとんどの治験のエンドポイントとされており、科学的かつ客観的で再現性のあるエンドポイントが用いられていない。日本固有の有用度はさらに客観性、再現性に乏しいエンドポイントである、としている<sup>78)</sup>。一方清水は、日本における臨床試験におけるコントローラー(p.51脚注2)の活動を紹介をするなかで、たくさんの臨床的パラメーターの中か

第3図 治験における施設数と施設あたりの症例数（黒川、1994）



一般指針によれば、1施設あたりの症例数は1アーム10例以上が示唆されているが、この図のAとなり縦軸の上限に一致することから、充足する施設は皆無であることが分かる。Bに示す1施設あたりの症例数が4症例以下の場合、盲検性が破れる可能性がある。また4症例以下の場合、治験薬の薬効を調べているのか、施設の医療における力量を調べているのか分からなくなるので臨床試験として内容上問題がある。

藤田利治の文献<sup>77)</sup>の図表をもとに著者が作成したもの。

第8表 承認審査において指摘される問題点  
(黒川、1994)

1 治験の質とバイアスに関わる問題

- ① 中止例、解析除外例が多過ぎる。(30%を上回る)
- ② 除外基準抵触例の薬効群間での偏りが不自然に大きい。
- ③ 解析例と解析除外例との患者背景因子の不均衡が不自然に大きい。
- ④ 服薬状況や有用性評価の施設間差が不自然に大きい。

2 治験の精度の問題

- ① 中止が不統一に実施されたための除外・脱落の施設間差が目立つ。
- ② 不自然な評価(ある医療機関における全例同一の評価など)がある。
- ③ 副作用発現率の施設間格差が大きい。

3 被験者選択発生の問題

- ① 治験薬と対照薬での副作用発現率の大きな偏りが発生している。
- ② 治験薬における脱落・除外不能例の大量発生がある。
- ③ 盲検性が破れている可能性が伺われる。

4 不適切な統計解析に基づく薬効の主張

- ① 順序分割表の切り直しによる見つけ出し。
- ② 多群比較と多重性の無視による有効性の主張
- ③ 用量反応関係の不適切な解釈
- ④ 時間的变化の無視
- ⑤ 有効性が判然としない場合における有用度による薬効の主張

5 臨床開発手順の問題

- ① 適切な臨床第II相試験の未実施
- ② 不適切な臨床第III相試験計画、とくに評価項目について

ら、①有効性についても、②安全性についても、それを総合した患者個人にとって、その薬が有用であるかどうかという判定（③有用性）についても、グローバルなジャッジメントを最終の解析の目的としてきたことを述べ、その重要性を説明している<sup>80)</sup>。横田は、臨床評価においても、個々の患者における効果と副作用を別個に評価するのではなく、個々のリスク・ベネフィットを総合的に評価する「有用性」判定や、疾患を個別の症状ではなく、包括的に捉えようとする「全般改善度」は、QOLの中核的概念と関連するとして重要なものと見なしている。マクロに見て、有用性は「価値判断」、有効性、安全性のデータは「科学としての事実判断」であり、さらに有用性の評価尺度は医療の目的、個人の人生の価値に直結し、それは一般に生命の延長とその質の改善である、としている<sup>81)</sup>。

## 5. 6. わが国の臨床試験の改善についての考察

5. 1. から5. 5. に述べた行政におけるガイドラインの整備を中心とした方向付けに対し、ガイドライン相互に矛盾点が残されていること、またさらに5. 5. に述べた現状から、「大きな方向は理解していてもなかなか結果に結びつかない」姿が理解できる。また評価項目やエンドポイントの置き方という基本的な問題においても、主として「有用性」をめぐる議論が落ち着いていないことが分かる。一方、これらの薬効評価の現状と問題点に対し、現状を導いた原因の調査やそれに対する考察も行われている。「21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会」では、この有用性や有用度を重要視する臨床試験計画のあり方や習慣を、わが国の臨床試験が外国で評価されない原因の一つととらえており、また「臨床試験（治験）の質が欧米に比べて低いとの指摘もある。」として現在のわが国の治験全体を改善すべき余地の多いものとして批判している<sup>73)</sup>。阿部は、現在の新薬の評価方法を概観するなかで、不満点の一つとして、臨床評価方法が画一的であり、型にはまりすぎていることを挙げている。そして医薬品の特性に鑑み、最近の医科学の進歩、知見を評価基準に積極的に取り入れることも必要ではないか、としている<sup>82)</sup>。

これに対応する医薬品産業側の事情を把握することはむづかしいが、簡単な囲み記事としてCRA FORUMのなかに、国が用意したガイドラインについて述べたものが

脚注2) コントローラーとは、試験全体にブラインドが掛けられている無作為化二重盲検比較臨床試験のような場合に、個々の被験者に対し、実薬を投与したか対象（プラセボを含む）を投与したかの割付け表（キー）を作成管理する者である。この役割の他、盲検性の確保のため対象薬の確認や文献投稿内容と実際行われた治験が一致するか否かの審査などを行い、治験の信頼性を高める役割を果たす者とされている。治験に経験見識のある医師が選ばれることが多く、製薬企業から依頼されてコントローラーとなる。先進諸外国の治験ではキーの保管は製薬企業が行っており、わが国独特の制度である。医師や薬剤師個人で請け負う場合もあり、またコントローラー委員会などのように任意団体として参画する場合もある。



ある<sup>83)</sup>。これによれば「最近のガイドラインは『なお、学問の進歩を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するように求めるものではないことを念のために申し添える』と但し書きがある。しかし、開発は学問をしているわけではないので、逆らって論争するよりは黙って従っていないと時間の無駄になる。欧米のようにガイドラインが法に準ずるのでないならば、自由な学会レベルの拘束力のないもののほうが望ましい」としている（下線部は著者）。ここから理解できる姿は、臨床試験は医薬品の承認申請に必要なデータの収集のためにのみ行われるものと割り切られており、現実として医薬品企業間の日常的な厳しい競争のなかで、学問的なあるべき姿や薬物療法の改善などを考慮して臨床試験が計画されるような素地は無く、構造的な問題としてガイドラインがその治験薬の特性から考慮して適切であるか否かの議論なく墨守されている事情が把握できる。

以上の分析から、わが国の臨床試験全体が学問的科学的に貧しい状況にあることが容易に理解できるが、以下、評価項目等、個別具体的な事項について考察を進める。

#### 5. 6. 1. 臨床試験の評価項目について

臨床試験は、とくに臨床第 III 相試験においてそうであるが、ある被験医薬品について既存の標準的治療法などを対照として医療上の価値や位置付けを、推定あるいは検定的手法で明らかにする目的で行われる。不完全例などの実施にかかわる問題は別として、試験結果に最も大きな影響を及ぼす規定は、プロトコールに定義される評価項目である。評価項目は治療対象疾病や被験医薬品の特質、評価作業の難易度、再現性、客観性、一般性などを考慮して慎重に選択されるが、著者は現在の選定には問題が多いと考える。なお、典型的な評価項目の例をあげると、悪性腫瘍に対する医薬品の場合腫瘍縮小効果あるいは延命効果、抗菌性医薬品の場合は菌の消失や解熱などであり、また投与前と投与後の改善の程度に着目した全般改善度や有用度判定も、精神神経系医薬品や循環器用医薬品などで広く用いられている。

臨床試験の評価項目に関しては、最近症例毎に有用性を評価する「有用度」判定の重みやその客観性などについてかなりの議論が蓄積されるに至っている。有用度判定による評価をサポートするものは佐藤、清水ほか<sup>84)~87)</sup>、佐久間<sup>85)</sup>、栗原<sup>85)</sup>、横田<sup>81)</sup>らの見方があり、またむしろ不要ではないかとの意見が、内藤<sup>60)85)</sup>、石井<sup>85)</sup>らからなされている。具体的な支持または不支持の論点はこれらの文献にゆずるが、著者は、国の別を越えて臨床試験データが相互に活用されるためには、データの持つ情報が、読み手を問わず同様の概念を想起する性質を持つことが必要であり評価項目にもその性質が必要となると考える。議論の単純化のため、薬効評価の組み立てを樁の述べる<sup>85)</sup>ように、医薬品の品質に関する 1 次特性と 2 次特性の二層の構造に分けて議論を行う。以下は樁の考え方を糸口として、著者の考察により組み立てたものである。

医薬品の 1 次特性は、その医薬品が広い意味で患者の福祉にどれだけ役立つかということと、そのための定量的な測定の結果等で現され得るとし、それを支える 2 次の事項として数値的に測定できる客観的なエンドポイントの達成の率などがあるとする。この

場合、清水らが述べるように有用性を「医師がもう一度使いたい」と思うか否かということの基本とする1次的な評価項目とした場合、医師は個人々々で教育背景や経験が異なることから、ある判定を行った医師の「使いたい」とする意欲の度合いが、确实かつ再現性をもって薬効を反映する指標であると確信し、これを広く一般性を持つものとして薬効評価の基盤に拡大適用することは、その妥当性や科学性についてよほど慎重に検討吟味することが必要であり、著者はそのような拡張は個々のバラツキを管理できないことや主観のみにたよることの曖昧さを理由にむしろ不適切と考える。データの国際間の活用の場合などのように評価者が地理的にも時間的にも異なる位置にいるケースでは、先の個々の治験担当医師の判断の差に加えて疾病動態や標準となる治療法、治験薬の用法・用量など幾つもの因子が異なってくることから、相互の評価結果の解釈の一致はさらに危うくなる。わが国の現実の臨床試験では、被験者に相対して薬効評価を行うのは多くの場合研究会などに出席している治験担当医師のみではなく、その医師の指導のもとに経験の十分でない医師が行うことがあり、プロトコル内容や評価項目の徹底の不十分な状態が生じやすく、結果として施設間格差の拡大が現れ、臨床試験で薬効を見ているのか、施設の治癒率や医師個人の力量を（薬の寄与とは別に）見ているのか判別できなくなる危険を著者はさらに存在する拡大すべきない理由として指摘する。事実、砂川や大橋によれば、有用度判定よりバラツキが少ないと思われる有効性評価の項目であっても、施設間格差が極めて大きいことが報告されているのである<sup>75)76)</sup>。

著者は、この1次特性に依存する薬効評価に必然的に伴う不明瞭性を克服するためには、やはり2次特性としての客観的で再現性のある項目、例えば臨床的に観測された数値そのものによる評価が最小限必要であり、これにより基本的な位置付けがなされるべきと考える。2次特性が明らかにされていれば、評価者の背景の差を超えて、また医療習慣や標準的治療法の違いなどを加味したうえで、その医薬品がそれぞれの地域の医療にどれだけ貢献するかの評価を最終的に与えることが出来ると考える。

有用度判定に代表される概念的に上位に位置する評価指標と、客観的な事項の群である2次的に医薬品の医療上の位置付けを支える評価指標をめぐり、FDAのTempleらと佐藤、佐久間らが詳細にわたった興味深い議論を行っている<sup>80)</sup>。FDAスタッフと佐藤らによる双方からの相互理解への熱意にもかかわらず、通訳を介しての議論のため、文面上効果的な意見の噛み合わせに苦心している様子が伺えるが、議論の初めの部分で紹介された「有用性」（有用度判定）について、Templeが最終時間部分に近い発言で「被験者毎に有用性を見る必要はないのではないかと。有用性を見るのはたしかにいいですが、いまのことを知りたいのであれば、副作用と主作用が結びついて同じ患者に出ているかどうかを見ればいいじゃないですか」としていることは、この概念は、米国の規制関係者には一義的にイメージが湧くものではないことを示唆している。

著者は、今後の相互理解の進展により考え方が誤りなく伝わることに悲観的なものではないが、臨床試験データの国際的相互活用を考えた場合、医療上の背景など種々の要因で判定が左右されやすい有用性を「1次指標」であるのみを理由として有益であることを主張することは難しく、やはり、下位の指標である有効性について出来るだけきち

んと明らかにすることが必須と考える。

#### 5. 6. 2. 実際の臨床試験における評価指標と項目について

薬効評価の評価指標に関連して、平成4年から5年にかけて承認された新規化学成分を含有する新医薬品（区分1-1）のうち66成分について、公表文献などから臨床第3相試験における評価項目として何を採用しているかを、標榜分類項目を「有効性」、「有用性」、「全般改善度」、「安全性」、「概括安全度」の5種類に分け、臨床試験の実際の内容から見た用語の妥当性とは別に調査したところ、二重盲検比較試験が実施されている50成分の採用評価項目の内訳は第9表のとおりであった。調査客体数が少ないことから解釈は簡単ではないが、薬効群で評価指標の選択に差があり、疾病治療における薬物療法の重要性が反映されていると考える。また、有用性が評価項目として大半を担い確立した方法となっていることが理解でき、客観的で一義的に理解できる評価指標定着に向けて一般指針の一層の普及啓発などが必要であることがわかる。

具体的な例を、顆粒球コロニー形成刺激因子製剤（Granulocyte colony stimulating factor/G-C S F）の検証段階での臨床試験から日米の比較で論じてみたい<sup>60)</sup>。顆粒球コロニー形成刺激因子製剤は、175のアミノ酸からなる分子量約18,800の蛋白質を本質とする医薬品で、遺伝子改変技術を応用して大腸菌や哺乳類細胞によって産生される。臨床的には悪性腫瘍に対する癌化学療法や骨髄移植に伴う致命的な顆粒球減少症に効果のあるサイトカイン応用製剤として活用されている。わが国では1992年6月に承認され、製法により糖鎖のあるタイプと無いものがあるが、臨床的な差異は無いとされる。この医薬品の臨床的有効性は、米国では肺の小細胞癌の患者における化学療法により引き起こされる好中球減少に伴う発熱の減少を評価指標（プライマリー・エンドポイント）として、プラセボを対照とした二重盲検比較臨床試験により調査し検証している。これによれば、1患者において1クールで1回38.2度C以上の発熱が見られた場合を1とカウントする方法で、G-C S F使用群は92投与患者において28カウント、一方、プラセボ使用群では102患者において57カウントであり、その差は統計的に有意であったとし、それをもってG-C S Fの臨床的な有効性を主張している<sup>88)</sup>。わが国におけるG-C S Fの臨床試験は、対照をおかない試験で、主治医の主観的観察に補助的な評価指標として白血球数の増減の観測結果を加えた評価による「著効～やや有効」に基づく有用性評価によりG-C S Fの有用性を主張している<sup>89)～91)</sup>。著者は、前者の臨床評価結果は評価者の違いを越えて解釈される「使った場合、発熱の頻度を減らす」という内容を持つが、後者のデータのとくに有用性の部分は、いわばG-C S Fを使った医師の満足感の調査的なもので、データからは患者にとって具体的に何がG-C S Fによる治療からもたらされた、何が患者のメリットであったかが不明であり、従って評価者の違いを越え真の有効性を国際的に伝達する力量に欠けていると考える。著者と欧米の医薬品規制機関の担当者や責任者などとの議論においても、同様な指摘がなされている。評価指標の選択などにおいて大幅な改善が必要な所以である。

第9表 最近2年間に承認された新薬における評価項目の分類  
(黒川、1994)

1 有効性を調べているもの	35成分
このうち有用性も、ともに調べているもの	25成分
全般改善度も、ともに調べているもの	7成分
有用性と全般改善度もともに調べているもの	7成分
2 有用性を調べているもの	37成分
このうち全般改善度も、ともに調べているもの	17成分
3 安全性	29成分
4 概括安全度	9成分
5 全般改善度	23成分

同 医薬品数の多い薬効群における評価項目

1 抗菌・抗ウイルス製剤 6成分 (内服・注射剤)	有効性	6成分
	有用性	4成分
	全般改善度	0
	安全性	4成分
	概括安全度	0
2 消化器官用剤 5成分 (抗潰瘍薬が中心)	有効性	5成分
	有用性	4成分
	全般改善度	1成分
	安全性	2成分
	概括安全度	0
3 血圧降下剤 7成分	有効性	6成分
	有用性	7成分
	全般改善度	1成分
	安全性	4成分
	概括安全度	1成分
4 不整脈用剤・強心剤 3成分 及び血管拡張剤	有効性	0
	有用性	3成分
	全般改善度	3成分
	安全性	1成分
	概括安全度	1成分

## 第6章 臨床試験データが国際的に相互に受け入れられるための条件

### 6. 1. 臨床試験データの国際的な相互受け入れが推進される理由

一般に先進工業国では新医薬品の医薬品規制当局に対する製造販売承認申請の際には、その品質、安全性と有効性に関する資料（データ）を添付することが必要であり、これは第2章に示したように国際的に共通性のある規制となっている。また各種のデータの中で臨床試験データの任う役割は大きく、その全資料に占める重要性は国毎に変わるものではない<sup>20)92)93)</sup>

医薬品研究開発の全過程の中で、財政的に見た臨床試験段階の比重は大きく、例えば米国の例では1989年で開発に必要な費用全体の26.7%となっている<sup>5)</sup>。時間的にみると、CMR (Centre for Medicines Research, UK) による調査(1990-1992)では、日・米・欧州の3地域の平均において第I相試験で13ヶ月、第II相試験で26ヶ月、第III相試験で34ヶ月を必要としていることが明らかにされており、これら各相の臨床試験は順次時系列的に行われていることを考えれば臨床開発段階の時間的負担は非常に大きいことが分かる。このため各種資源の面からできる限り効率的な新医薬品の臨床開発の実現が求められている<sup>94)</sup>。

さらに今一つの重要な視点として、臨床試験がヒトを対象として実施される研究であることに由来する事項がある。臨床試験は、ある意味でヒトにおける作用や安全性が十分分かっていない化学物質をヒトに投与するものであることから、どうしても侵襲行為的な色彩を伴う<sup>55)79)</sup>。従って、未知の化学物質である治験薬に曝露される被験者の数は原理的に出来る限り少ないことが望ましい。このテーマに対する地球規模の取組みを考えた場合、各国で実施された臨床試験が相互に活用できるようになれば、この面での大きな前進が見込まれることとなる。

これらの背景から、国際的なデータの相互活用促進の必要性和正当性が国際的に相互に理解され、国際ハーモナイゼーション推進による臨床試験データの相互受け入れのための作業が進められるに至っている。またわが国に対しても臨床試験データを含む国際ハーモナイゼーションへの参画が求められており、著者は上に説明した背景からこれを積極的に進めるべきと考える。

### 6. 2. 国際的に評価され得る臨床試験データについての考察

国際的な臨床試験データのハーモナイゼーションを論じる場合、その基礎としてデータがどのような内容や性質を備えるものか、またその分析に基づきハーモナイゼーションが成り立つためにデータが備えるべき条件は何かについて考察が必要となる。

それらの諸性質を論じるに当たり、薬物療法の対象となる疾病や薬効群などの諸条件に配慮すべきことは言うまでもないが、著者はその如何にかかわらず臨床試験が備えるべき横断的・本質的な条件は、次の諸点と考える。(第10表参照)

#### 6. 2. 1. 臨床試験のGCP遵守

臨床試験において、被験者の人権が適切な方法と手段により守られ、そのうえで収集

## 第10表 国際的に評価され得る臨床試験データについての考察

(黒川、1994)

### 1 臨床試験のGCP遵守:

- ・ 査察やオーディティングなど適切な方法で確認

### 2 臨床試験全体の科学的妥当性

- ・ 科学的に適切で厳密な方法論により組み立てられた試験計画により実施
- ・ 1施設(1治験担当医師)あたりの被験者数が治験薬の性質から見て適切

### 3 臨床試験の信頼性と質

- ・ 不完全例が多い試験は良質とは言えない
- ・ 成績の解析にあたっては適切な統計的手法を用いる

### 4 評価項目(エンドポイント)の科学的妥当性

- ・ 採用された評価項目(エンドポイント)は臨床試験の実施国の如何を問わず一義的に解釈される性質を備え、医療または臨床上意味があり、患者の福祉の向上やQOLの改善に結びついたもの
- ・ 治験実施国の如何を問わない再現性(同じものを計っているならば、あるところに良く集まってくるという性質)
- ・ 評価項目は出来るだけ国際性と客観性のあるものが採用され、かつ明確に定義されていること

### 5 その他

- ・ 人種差についての考察からの条件
- ・ 実薬使用とプラセボ使用の問題、
- ・ 有効性や副作用そのものの定義の違いや、治験担当医師らの副作用などに対する感度の国際的な差
- ・ データ解析に適用される統計学的手法の違い

作成されたものであること。方法論として最新のヘルシンキ宣言に則って実施されたものであるか、またはそれと内容が同等のGCPに則り実施されたものであり、その事実が査察や聞き取り調査など適切な方法で確認され、追跡調査ができるものであること。

#### 6. 2. 2. 臨床試験全体の科学的妥当性

ある治験薬について行われた臨床試験が、科学的に適切で厳密な方法論により組み立てられた試験計画により実施されたものであること。承認申請に必要なデータの収集のために行われる臨床試験は、通常臨床第I相試験から第III相試験までに大きく分けて実施されるが、先に行われた試験の結果が分析評価され、次の段階の試験計画の基礎としてしっかり組み込まれ、展開されていることが必要である。臨床試験の不必要または不用意な重複や被験者の余剰の組み込みは、臨床試験が被験者にリスクや負担を強いるものである以上、好ましくない。

1施設（1治験担当医師）あたりの被験者数について見ると、1施設（1治験担当医師）あたり1～2例などと極端に少ない場合、試験の盲検性が破れやすいことや、薬効評価における施設間の格差の影響を見分けることが困難になることから、試験計画の面で1施設（1治験担当医師）あたりの被験者数を例えば1アーム10例以上にとるなどの工夫が必要である<sup>75)76)95)</sup>。しかしこれは治験対象疾病の性質によることは言うまでもなく、オーファン・ディジーズの場合、やむを得ず少なくなる。

#### 6. 2. 3. 臨床試験の信頼性と質

臨床試験が、計画等の科学性のみならず、計画実行の面からも十分信頼性を担保できる内容で行われたものであること。不完全例が多い試験は良質とは言えず、不完全例の取扱いで有効性や安全性の判定が左右されるような試験は、資料として使用出来ないケースも出ることが想定される。具体的にはエントリーされた被験者の脱落や除外が少なく、その他のプロトコル違反例も不自然なほど多くはなく、群間に極端な偏りが見られず、また患者の生命の危険を避けるなど緊急性のある場合に限ってなされたものであること。また、成績の解析にあたっては適切な統計的手法を用いたものであることが必要である。

#### 6. 2. 4. 評価項目（エンドポイント）の科学的妥当性

前章で述べたとおり、データが国際的に相互に活用されるためには、採用された評価項目（エンドポイント）が臨床試験の実施国の如何を問わず一義的に解釈される性質を備え、医療または臨床上意味があり、患者の福祉の向上やQOLの改善に結びついているなど、十分な妥当性を備えたものである必要がある。これは国際性のある臨床試験データの必要条件である各国の人口（患者人口）集団への適用可能性確立の基礎となる点からも重要である。また、臨床試験計画やデータについては、一つの評価項目を中心として評価者（治験担当医師）内再現性や評価者間再現性の確保ばかりではなく、治験実施国の如何を問わない再現性（同じものを計っているならば、あるところに良く集まっ

てくるという性質：佐久間)を持つことが重要となる。これらの性質の確保のためには、評価項目は出来るだけ国際性と客観性のあるものが採用され、かつ明確に定義される必要がある。

6. 2. 1. から6. 2. 4. までの条件は、臨床試験データが国際性を持つために、最小限備えるべき内容と性質であると考え。またこれらの条件は、第2章で述べた著者の諸外国国際医薬品企業役員に対するアンケート調査結果にも、治験実施組織と治験総括医師の問題を除いて対応するものとなる。またいずれの条件についても、わが国では「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」(1992年6月)などであるべき方向が解説されているが<sup>13)</sup>、著者は公表文献などから観察して未だ十分実行されている段階とは言い難いと考え。方法論は示されていることから、臨床試験の実施や計画において治験関係者の努力による具体的かつ早急な改善が必要であるが、その実行は5. 6. に述べた分析および後述するように構造的問題もあり、学問的な基盤の充実など基礎的な部分からの取組が必要になるものと考え。

### 6. 3. 臨床試験設計の考え方の差について

#### 6. 3. 1. 用量設定の考え方について

用量設定試験などでは臨床試験を副作用発現を最小限に食い止めるなど、安全性の面からの制限を重点に試験設計するか、あるいは有効性の発揮を重点に考慮するかで、試験投与用量の配置が異なる場合がある。この点で、欧米とわが国で考え方に大きな差があることが指摘されている。Ferrisは、この問題を次のように分析している<sup>96)</sup>。「典型例を考えた場合、日本では臨床用量を決めるにあたって安全性が主要な要素となり、臨床的使用法は有効な最小用量を選ぶ傾向がある。これとは対照的に、西欧の規制官庁を満足させる有効性に関する厳格なクライテリアを考えた場合、西欧では最大安全量に近い用量が決められる傾向がある。それに加えて、日本での標準的な治療法に対するその新製品の「メリット」は、薬価決定上非常に重要な意味を持つことから、「メリット」を定める日本の比較臨床試験データを考える場合、標準的な比較相手(対照薬)と日本人医師が典型的に用いる用量を用い、日本で十分行き渡っている(理解されている)クライテリアを使うことはやむを得ない。」

これは6. 2. 1. から6. 2. 4. までに解説した諸条件が満足されたとしても、臨床評価や医薬品に求められる薬効と安全性への価値の配分基準が日本と欧米で異なり、従って日本と欧米で同じ臨床的反応や生理的反応が検出された場合でも評価が異なってくる可能性があることを示唆している。臨床試験で探索された至適用量や検証対象となる仮説用量が異なってくる可能性を示しており、興味深い問題である。とくに用量設定試験は、医療背景や文化の差などから、ハーモナイゼーションが最終的な段階に進んだとしても各文化圏で探索されなければならない部分として最後まで議論の対象に残る可能性が示唆される。しかし著者は、例えこの用量設定の段階が議論として最終的に残されたとしても、承認申請に必要な臨床試験全体から考えればかなりの部分が相互活用さ



れることになることには変わりはなく、とくに第 III相の部分が相互活用されることは被験者の数から見た人的暴露の規模縮小、開発時間や費用の節約の面から考えて極めて大きな貢献があると考えられる。したがって臨床試験データの国際ハーモナイゼーションはやはり推進される必要があると考える。

### 6. 3. 2. 比較臨床試験の対照の選択について

比較臨床試験における対照として実薬を使用するかプラセボを使用するかの問題に関し、欧米では治験対象疾病の治療の面から倫理的問題がなければ、一般にプラセボの使用がより科学的であることから重用される傾向にあることが明らかにされている<sup>95)</sup>。わが国では治験が実態として発達した保険制度の発展を基盤においていることや、臨床治験担当医師が治験に対し「治療の一環」としての色彩を大きく期待し、また最善の医療を提供しようとする使命感などから<sup>60)</sup>、一般的に対照としてプラセボが採用された試験が受入れられることは少ない。実態として抗アレルギー薬や脳循環・代謝改善薬などが数えられるに過ぎない。これとは対照的に欧米では、薬効評価を相対ではなく絶対的な尺度で厳密に行うことが勧められているため、プラセボの採用が現在以上に勧奨されるようになってくることが想定される<sup>95)</sup>。

同等性検証の採用が対照を実薬とする場合の問題をある程度解決する役割を果たしているが、著者は医薬品はプラセボに対し有効性において勝っていて初めて医薬品として薬物療法を標榜できる資格を得ることから、抗菌性医薬品など薬効が十分確立しており標準薬が存在する薬効群を除いて、第 I 相から第 III 相までの臨床試験のいずれかの部分でプラセボに対する優等性を証明する必要があると考える。

以上の他、治験担当医師らの副作用などに対する感度の国際的な差、データ解析に適用される統計学的手法の違いなど考慮すべき課題も多いが、上記の課題に比べれば重要性は低く、また統計学的手法については差は少ないのでここでは述べない。

### 6. 4. 人種差についての考察からの条件

国際間の臨床試験データの相互活用に影響を与える大きな問題として、様々な臨床薬理学的な人種差の存在が指摘されている。人種差に由来する有効性データに影響を与える要因としては、薬物代謝酵素の Polymorphism など生理的機能の人種的差異に基づくもの、人種間の平均体重や食餌習慣とその内容、生活環境の違いなど広い意味でのベースラインの差、などが知られている。その差を具体的に明らかにして薬効評価に与える影響の程度を明らかにすることが国ごとにデータの正しい解釈を行うために必要である。

しかし本問題は、それだけで極めて大きな課題であり、また 6. 2. 1. ~ 6. 3. に指摘した課題が解決された後も、例えば人類の国際的な均一化などが起こらない限り、根源的な問題として残される部分であること、さらに臨床試験の設計やエンドポイントの選択などで解決できる問題ではなく、実際に例えばモンゴリアンとコーケシアンにおける医薬品の体内動態の違いなどを個別に試験研究しなければ解決されない問題であるので、ここでは深く触れず、参考文献を上げるに止めたい。また本問題については I C

Hでわが国が中心となって精力的な取組が行われている最中であり、臨床試験の各相における実質的な国際コンセンサスとしての解決も近いことが期待される<sup>18)</sup> 97~100)。

以上述べたように、臨床試験データが国際的に相互に受け入れられるための条件を考察するにあたっては、国際的な議論の基本的な枠組みを形成するだけでも間口は広く、またいずれも学問的な探求や、国際的な対話が必要な分野であることが分かる。

## 第7章 日・米・欧三極新医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議（ICH）

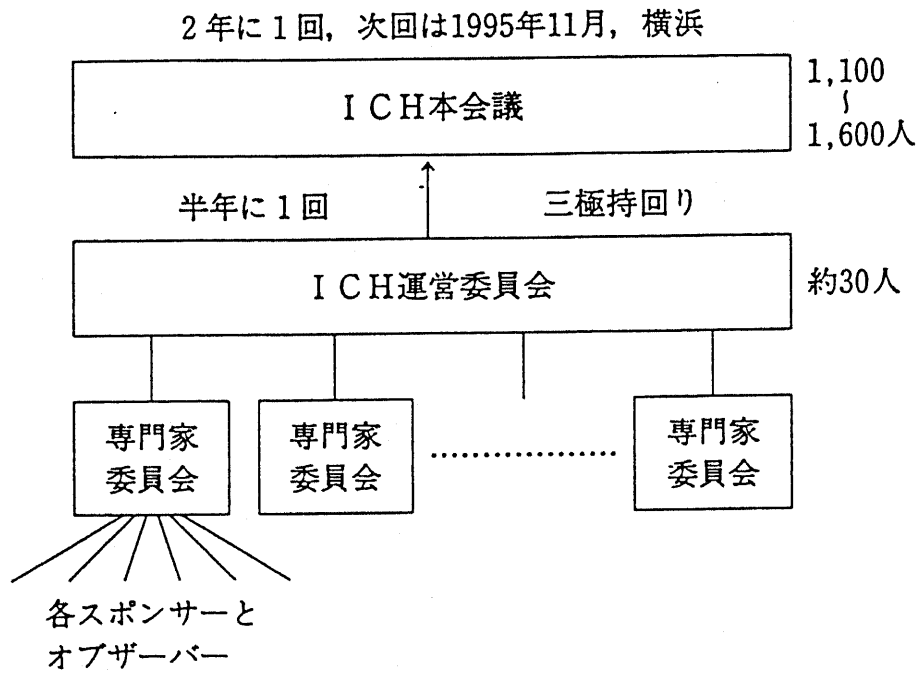
### 7. 1 ICHの沿革

ここで、国際関係から薬効評価を考える本論の、いま一つの流れとなっているICHについて紹介し、考えてみたい。そもそもの発足のきっかけであるが、平成元年の秋パリで開催されたICDRA（WHOによる国際医薬品官庁間会議）とその後の日・EU医薬品専門家会合で、医薬品研究開発活動の大半を担う日・米・EUの間で、新医薬品承認申請データの国際ハーモナイゼーションについて話し合おうとの打診があった。各方面から賛同が得られ、翌年4月には第1回運営委員会が開催された<sup>2)3)4)6)7)</sup>。ICH本会議は参加自由な公開の会議であるが、運営委員会やハーモナイゼーションに伴う科学技術的な検討を行う専門家委員会はFDA、EU、厚生省薬務局とそれぞれの産業界代表から成り立っており、さらにWHO、EFTA、カナダがオブザーバーとして参加する形となっている。運営委員会は各スポンサーから2名の委員と1名のコーディネーターが参加し、ICHによるハーモナイゼーション作業の調整やICH本会議のプログラム作成などの準備などを行う。運営委員会は原則として半年に1回日米欧3極持ち回りで開催され、規制側はそれぞれの地域から新医薬品に関する薬務行政の責任者が参加している。わが国の委員は薬務局に各課横断的に設けられたICH準備室からメンバー固定的に参加している。運営委員会は具体的なデータのハーモナイゼーション内容を取り扱うため、国立衛生試験所の専門家や中央薬事審議会の委員、またこれに相当する科学者や専門家が参加している。ICH本会議、運営委員会および専門家委員会の位置付けは第4図のとおりである。

### 7. 2. 第1回および第2回ICH

7. 1に述べたICH本会議の下部委員会による1989年（平成元年）からの年余にわたる準備の後、第1回ICHは1991年（平成3年）11月ブリュッセルにて、また第2回ICHは、1993年（平成5年）10月27日から29日まで、米国フロリダ州のオランダに官民約1600人の参加者を得て開催された<sup>2)3)4)</sup>。これらICHでの各分野毎の成果や、全体会議の講演要旨などは、既にいくつかの出版や講演会などで紹介されており、詳細な内容はそれらを参照されたい。会議課題の構成は、申請資料の分類に合わせ品質、安全性（毒性）、有効性（臨床）の3分野から成り立っている。総勢で17の課題がハーモナイゼーション作業進行中であり、内、有効性に関しては7課題が検討に付されている。ICHを舞台とした努力により、臨床試験データに関しても、臨床試験が日・米・欧州3極のうちどこか1か所で行われれば、それをお互いに受入れ承認審査に活用することが究極の目標である。臨床試験が関係する有効性に関する現在の課題は第11表のとおりである。なおICH-3（1995年11月28-12月1日、横浜）に向けて課題の調整が行われており、わが国の「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」に相当する臨床試験ガイドラインや医薬品規制に関する国際医学用語集の確立などが候補として上げられている。

第4図 ICHの組織と運営委員会等の位置付け（黒川、1994）



第 1 1 表 I C H における臨床分野検討課題（黒川、1994）

略号	内 容	Step 2→ Step 3			→ Step 5	
		Step 2	内示案	締 切	Step 4	通 知
E1	慢性疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の臨床試験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について	H5/10	H6/2/10	4/30		
E2	臨床試験段階における安全性データの取扱いについて	H5/6	H6/3/25	5/20		
E3	臨床試験データの取りまとめ方法と様式					
E4	新医薬品の承認に必要な用量反応の検討に際しての考え方	H5/3	H5/8/11	9/15	H6/3	H6/7/25
E5	人種差と医薬品評価					
E6	GCP					
E7	高齢者に使用する医薬品の臨床評価に関するガイドライン	H4/9	H5/4/30		H5/6	H5/12/2

### 7. 3. ICHの特色

ICHに独自の価値を与えているものは、その活動目的である。

#### 7. 3. 1 優良な新医薬品を一刻も早く患者のもとに

一つは「優良な新医薬品を一刻も早く患者のもとに届けるために、世界の官民が協力して問題解決にあたる。」というものである。最終的な受益者は常に患者で、医薬品事業機会の拡大や申請資料作成の合理化は、「結果的にもたらされる可能性があるもの」の位置付けである。この目的設定は関係各国の国民に分かりやすく、受入れられ易いものであった。またハーモナイゼーションについて、どちらに決めるか科学的に判断の難しい問題や課題選択に迷う場合であっても、患者の利益追及や福祉の向上という物差しを使うことによって問題が単純化され、結論に導くことが容易になる。常に「患者のメリット」を視野に置くことが、ICH全体を貫く大きな精神的、倫理的柱と価値観になっている。

#### 7. 3. 2. 科学的なアプローチ

次は、問題解決にあたって科学的なアプローチを採用するという方法論である。これによってICHの活動全体や、その結論の医学・薬学的な健全さと頑健さが保たれる。我が国では、関係者の努力によりICHへの取組みのために厚生科学研究補助金により精力的な対応が可能となっている（研究班長 前川 正 国立学校財務管理センター長）。ここにICHに関係する研究者や学者が集結して、問題解決にあたるのが可能となっている。また、ハーモナイゼーション作業は後ろ向きデータしか利用できないことが多いが、このような研究体制や予算を備えることによって前向きな取組み（プロスペクティブ・スタディ）が可能となっている。実際に「人種差の薬効評価に与える影響/E5」や「雄性生殖毒性試験」などの分野では、我が国が日・米・欧州三極のリーダーシップを取って試験研究を進めている。

#### 7. 3. 3. 実践的な問題選択の方法

第3は、課題作成、選択のための方法論である。様々な場で紹介されているが、課題、テーマの候補を作成するのは、実際の承認申請の経験のある産業側の仕事となっている。つまり、先ほどの「患者に早く・・・」という観点から、承認申請に必要なデータを日・米・EUの三極に用意するにあたって、最も障害となる事項、ハーモナイゼーションが有効な部分の候補を、自らの経験を踏まえてリストアップするのは産業側の責任である。規制当局のテーブルの上での考察ではなく、実践的、プラグマティックなアプローチがなされていることになる。

#### 7. 3. 4. データの国際的な相互受入れの実現

第4は、ハーモナイゼーションのゴールは、実際にデータが受け入れられ、承認審査資料として評価対象となることである。従って、ガイドラインの文言の一致や、国際的

ガイドライン作りそのものは方法・手段であり、これ自体が目的とはならない。これは、国際的に同じガイドラインを使っているにもかかわらず、規制の窓口での解釈や適用水準が異なっているという反省から生まれたものである。国際ICHガイドラインの作成は5段階のステップを踏む方法で行われ、専門家委員会の初期のドラフト作り（ステップ1）から始まり、関係者からのコメント要請（ステップ3）に続き、最終的には各国あるいは地域におけるガイドライン実行（ステップ5）に至る。注目すべき点は、これらのガイドライン作成過程において専門家委員会などでは、国際的意見の食い違いを纏める上で、科学的により強固な立場にある議論が説得力を持つような光景が見られることである。例えば安定性試験に供する錠剤サンプル製造のためのプラントやバッチ・サイズの規定を巡り、試験研究規模（ラボラトリー・スケール）で問題はなかったという主張に対し、実際の製造施設で製造されたもので安定性を試験することが科学的には正しく、例えば10万錠以上のスケールで製造された錠剤で試験するべきであるとの対論が提出された。この議論で、小規模ラボ・スケールで製造された錠剤での試験の正当性を支える証拠は過去に問題はなかったという事実しかなく、後者の10万錠以上のバッチ・スケールで製造されたもので試験を行うことが合意された。また、安全性（毒性）分野においても、癌原性試験の用量設定の問題や生殖発生毒性の問題中の雄性生殖毒性に関し、これまで積み重ねられたデータでは必ずしも十分ではないとして、トキシコカインेटィックスの考え方の導入や実際にバリデーションのための試験が行われるなどしている。これも科学的に健全な方法で解決しようとする試みの例である。これらを背景に、国際ハーモナイゼーションの推進を理由に、国民の保健衛生確保の観点から求められる規制に妥協を持ち込むことはお互いに慎むことが確認されている。

#### 7. 4. 具体的なICHにおける検討課題とその成果

実際にICHではどのような議論がなされているかについて、用量反応試験ガイドラインと高齢者に対する臨床試験ガイドラインを例に簡単に紹介する。

##### 7. 4. 1. 用量反応試験ガイドライン

用量-反応に関しICHガイドラインが検討されているが、このガイドラインは従来の最小有効量、最大安全量、至適用量などの考え方を乗り越え、ICH専門家グループ（FDA、Temple博士が纏め役）として新しい見方を提供している。それによると、全ての領域で用量-反応関係を研究することが必要だというわけではないとした上で、臨床的に使用できる低用量、用量変更のための情報、他薬剤に切り替えるときの判断材料を集めることであるとしている。

##### 7. 4. 2. 高齢者臨床試験ガイドライン

高齢者臨床試験ガイドラインは、体内動態やPharmacodynamics（PD、薬動学）の差などから成人（例えば18才から64才まで）とは用量や投与方法などを変更したほうが良い結果が得られる可能性のある群について、治験薬の動態やダイナミクスを把

握する必要があり、これらの群としては高齢者や新生児・小児などが上げられている。最初に取り上げられたポピュレーションは高齢者であり、高齢者に対し最適の用量や投与方法などの存在を明らかにするため、PK（薬力学）とPD（薬動力学）を利用した方法を紹介しているが、PKに特有の性質を利用する研究としては、

- 1) モデルを使用した予測
- 2) PKパラメーターを利用した投与方法の制御
- 3) 用量-反応関係の説明
- 4) テストdose、マーカーの利用など特別な利用

などがあり、まずPKを利用した投与方法設計の利用が挙げられている。さらに、PK, PDについて十分調べられた標準的な集団があるときに、それから外れる高齢者などの集団については、PK研究の効率的な利用により、PD研究の負担を軽減させるという使用方法があること。すなわち、異なる集団間のPDをリンクさせる情報として、PKを利用するということが紹介されている。そして完成されたガイドラインでは、トラフレベルでのPKスクリーンの方法で医学的に大きな差異がなければ、現在のところ高齢者について完結する研究までは求められてはいないものとなっている。臨床試験実施の時期は、臨床第II相試験の間にやることが求められている。なおPKリンク研究では、BE（生物学的同等性）の同一または不同を研究する。またPKリンク研究では、PKが同等、かつPK-PD関係が同一でなければ、PD上同等と出来ないと解釈される<sup>101)</sup>。

#### 7. 4. 3. 実際的な影響

以上のごとくICHの解説を加えたが、これらICHの内容と検討事項に基づき、その及ぼすところの影響について以下考察を行った。

ICHにおける国際間の臨床試験データ交換の問題は、彼我に大きな溝がある問題ではなく、高齢者ガイドラインや用量反応試験の議論で問題となっている「ポピュレーション」によるPDの違いの有無とその検出や、高齢者ガイドラインでの議論にあるように、投与（試験）対象の層により反応が異なることに對しこれをどう克服するかの延長上にある応用問題ではないかと著者は考える。このことは、E5の「人種差の薬効評価に与える影響」においても適用される。現在検証待ちの状況であるが、PKについては人種差よりも個人の差が大きいことは、人種が異なっても、同じ人間であることを前提にすれば、あとは群またはポピュレーションの違いや年齢層間の違いの問題にほぼ集約される「応用問題」に姿を変える可能性を示唆しているように見える。例えば、PKの年齢層間の差を検討するとき、代謝酵素のpolymorphismの有無も問題となる。さらに高齢者と非高齢者として調べられたそれぞれの患者標本間において、代謝活性の異なる個人の構成比率が異なる可能性が大きいことが言われているが、この議論はそのまま人種間の薬効にたいする反応の問題に連なる。著者がハーモナイゼーションについては時間はかかるものの、それほど先のことではないと考える理由である。さらに極端な場合を



考えれば、世界的に同一のプロトコールで試験を行い、大ポピュレーションの試験から一挙に高齢者、人種差そのほかのデータを獲得し、その結果によりさらに研究が必要な医療上の差異が発見された場合に、それぞれ詳しく個別の臨床試験を設計して各地域で行うという手法すら考えられる。しかしこれについては、群間の疾病分布が異なる場合には、非線形モデルの問題となると思われ、この点を含めた解決については楽観的な見方は慎むべきであると考えられる。

#### 7. 5. ICHの進むべき方向と示唆

著者はICHの進むべき方向とについて以下のように考え、示唆を行う。

ICHにおいて注目すべき性質は、取組み課題は今のところ「臨床試験データの内容や質の問題」に直接及ぶものとなっていない、という事実である。現在ICHで取り上げられている課題は、E5を除きすべてデータ作成時の基礎的な枠組み、作成のための約束事の問題であり、言い換えれば臨床試験データとして国際的な相互受入れ候補になるためのユニフォーム、形式を決める努力である。従って、十分検討された臨床試験計画をはじめとし、適切なエンドポイントの設定や、1治験実施機関あたりの症例数、臨床試験データにおける不完全例の多寡などから構成されるデータの質の問題に対しては、形式とは別の事項として、現在ICHでは考察や議論は届いていないことに注目する必要がある。これはICHでそこまで議論するべきではない、とするものではなく、現在のスケジュールや処理能力からこれが精一杯という趣旨であるが、実際にデータを机の上に広げて見た場合、データの質の良否は深刻な問題となる。

これは簡単な問題ではない。データの質が、主として適切なエンドポイント設定の有無、1医療機関（1治験担当医師）あたりの症例数、不完全例の多寡などから構成されることを先ず国際的な共通のコンセプトとして確立するという作業がまず初めに必要とされるという、長い前置きの要る話である。さらに、それぞれ自国で通用している臨床試験の質に関する水準は、自国以外の国や地域でも共通する水準で、かつ形式、ユニフォームとしてのハーモナイゼーションが達成されれば、そのようなデータが提出されるものと地域々々が独立で漠然と考えている状況が存在する。しかし、データが提出されるようになれば、否応なく臨床試験の質が相互受入れの実行にあたっての実質的ポイントとなってくることは明らかである。

将来の各国規制官庁におけるデータの相互受入れを考える際、これらの「後回し的な課題」の克服は容易ではない。「データの内容や質」の問題は、臨床試験の検査項目や体裁のハーモナイゼーションの問題とは軸が異なっており、実践的使用の可否は、データの科学的な信頼性と倫理的適切性の有無のもとに、別途独立して決められることを認識しなくてはならない。ICHは言わばお互いの承認申請資料に国際的な性格を与え、ユニフォームを決めて3極にそれぞれに入場資格を与える機能を持つ。ただしそれ以上ではなく、そのあと実際に活用されるか否かは、おのおのの臨床試験の内容と質の優劣にかかっているのである。ICHにおいて、国際ハーモナイゼーションの名のもとに各規制官庁が抱える国民の保健衛生上の義務に関して妥協する可能性は無いことが繰り返

し明らかにされているが、これは臨床試験データの国際的取扱いについての基本的認識として将来も重要である。ルールやユニフォームが整えられることと、そのルールに従って実際にデータを出すことを混同してはならない。将来は理論的に言えば、様式がハーモナイズされた結果、データの質と内容のみが各国規制官庁におけるデータ採否の原理、承認可否の基盤となりえるのである。従って課題は、それら環境の整備（ハーモナイゼーションの達成）の速度に配慮しながら、そのような環境が整った際に提出できる「質の伴った臨床試験データ」をどのように準備するか、にある。またその準備は、現在わが国で実施されている臨床試験データの質について科学的な価値などから分析し、改善すべき点などを明らかにすることが第一歩となる。わが国としてその体制を整えるための準備期間はICHが2年に1回開催され、活発に議論されていることから考えて、それほど長くはなく3～5年以内と思われる。

## 第8章 国際ハーモナイゼーションから見たわが国の臨床試験データの課題

さて、第7章に述べたICHによる臨床試験データの国際的な規模で進展する相互受入れ環境の整備は、わが国の臨床試験データ作成の環境に対し、根源的な問題を提起する。それは、わが国の薬効評価基盤の、国際的なハーモナイゼーション進展に対応した強化の必要性である。現在医学教育において医薬品の適正な使用や薬効評価に関する体系立てられた教育は乏しく、また薬学教育においても医薬品の臨床における有効性・安全性評価は医療薬学教育の一環として、その糸口が最近開けられたばかりである。わが国全体としては、問題解決のための学問的重心と積み重ねが乏しく、科学的なアプローチがその必要性とは裏腹に極めて心もとないものとなっている。以下、第7章までの議論で明らかにした国際情勢ならびにわが国の臨床開発および薬効評価が抱える問題について、著者の原因等についての国際比較論的分析に基づく具体的な解決のための取組み方策や、関連する医薬品企業、アカデミア、行政等における本問題の解決のために果たすべき役割について、以下のごとく論じる。

### 8. 1. 臨床薬理学基盤の充実の重要性

臨床薬理学は薬物の人体における作用と動態を研究し、合理的薬物療法を確立するための科学で、より安全で効果的な薬物療法の研究や教育、普及のためには不可欠な学問分野である。薬効評価も広い意味ではその一分野であり、新薬の有効性や安全性が科学的に厳密に実施されるためには、その基礎となる臨床薬理学的な学問基盤の充実が前提条件となる。これに関連して、1972年に日本学術会議から「医薬品の臨床試験評価に関する体制の確立について」とする勧告が出され、その中で、臨床試験にあたる専門家、とくに臨床薬理学者の育成を図ることが課題の一つにあげられている。しかし勧告の後ほどなく東京医科歯科大学に臨床薬理学教室（現在の医薬品情報科学教室）が設立されたが、それ以後臨床薬理学の充実に関し大きな変化は見られていない。平成6年2月現在、わが国の大学における臨床薬理学講座は国立大学では3大学、私立大学では1大学に設けられているのみである（日本薬業新聞、1994年2月22日）。大学の講座の開設がただちに薬効評価の充実につながるという考えは安易であるとの批判を免れないが、臨床試験における組織的な、また系統立てた科学の追及のためには、このような学問的基盤の強化について関係者の努力と協力が求められるところである。

これに対応して、医薬品をめぐる主要な科学および教育分野である薬学においても、臨床における有効性や薬効に関する科学並びに教育には、組織的なものとして見るべきものはない。今後、薬学における薬効評価の学問としての確立が強く望まれる。また、臨床薬理学的な研究の薬学への取り込みと医療薬学における薬効の研究やそのための基礎的教育の充実が、将来の本分野発展の基礎となり学問的中心の役割を果たすものと考ええる。

### 8. 2. 企業の対応としての臨床開発責任者

この20年来存在する臨床薬理学や医療薬学の基盤の薄さを補うような形で、成熟し

定着した用語にはまだなっていないが、企業内で臨床開発責任者（メディカル・モニター）やCRA（臨床研究アソシエート）と呼ばれる臨床開発に経験を積んだ担当者群が主に薬学系大学や化学系の卒業者を中心として発達してきている<sup>102)103)</sup>。しかし、これらの経験と見識を備えるとする一群の開発関係者は臨床薬理学などこの分野の学術的なトレーニングを受ける機会のなかった人々ばかりであり、臨床試験や薬効評価について経験と自己研鑽を通じ身につけた技術を生かすという形が多いと著者は判断する。したがって薬効評価の実践は職人芸的な技能に多くを依存した形となっている。この点については第5章の8に述べたが、CRA自身、「（臨床試験は）研究をやっているわけではなく、承認のための資料収集を行っていることや、一々プロトコルを吟味するわけではなく決まった定食を流すことに終わるケースが多いこと、議論を避ける傾向があること、」などを問題点として述べている。この言葉に代表されるように、現実には、学問的にも価値のある臨床試験を行おうとしても、その学問的基盤が薄いことなどから来る支持の弱さと、日常の開発の流れのなかで、申請資料として足りるものであるならばよしとし、さらに科学的に望ましい試験の計画提案や実行は現実には難しいことであると考える。また加えて、臨床試験設計や薬効評価について十分な議論がなされない背景の一つに、医師と企業が対等の関係にはなり難い長年の文化的風土があり、しかも企業は治験を依頼する者という弱い立場であることが作用していることも否めない。これは治験総括医師の理解や協力が得られないことに繋がり、結果として薬効評価や臨床試験計画の内容に関し関係者の間の学問的議論が減少するという負の循環に結び付くと著者は考える。

さてこのような国内の事情とは別に、国際的には、我が国は臨床開発を実施できる数少ない国の一つとして、良い新薬を可能な限り早く患者に届けるという世界市民の一員としての責務を果たすことを期待されている。さらにICHの場における議論などを振り返れば、逃げようもなく担っていかなければならない立場にいるわけであって、全ての臨床試験関係者が、我が国で行われる臨床試験の計画と実施に関し、得られるデータを通じ世界的なレベルでより良い薬物療法の確立に貢献するという気構えが求められている。これについては横田は次のような主旨を述べている。「真実の情報伝達と科学的でしかも十分な議論が必要である。また、望ましい医療とは何か、それを支える臨床評価のあり方とは何かを考えることである。人類の福祉に対する価値観の共有があってはじめて評価方法や諸制度のハーモナイゼーションにつながる。」。これは著者の主張とも連なり建設的な意見と思われる。

### 8. 3. 臨床試験の質的向上に向けての学会等の活動

臨床試験の質の向上について、前々節に述べたとおり、制度的には学問的基盤の薄さはあるものの、その学問的な価値の向上に一層の努力を主張する動きもある。例えば故人であるが、砂原は<sup>104)</sup>、我が国の薬効評価を中心とする臨床研究の学問的な水準の向上と倫理的な側面の改善について主張しており、多大な影響を与えた。学会レベルの活動であるが、臨床薬理学会では例年薬効評価を巡るトピックスを取り上げ、シンポジウ

ムなどで会員を始めとする関係者の啓発活動など精力的活動を行っている。また日本医学会は、本年8月国際協調を踏まえて「新薬と評価」という教育シンポジウムを開催したことは従来にないことである。さらに日本化学療法学会では、従来より抗菌性物質に関する薬効評価に関する欧米のガイドライン作成作業に代表を派遣するなど積極的に参加協力している。生物計量学会では、臨床試験における統計解析科学について自由な意見交換の場を用意しており、産学を問わず活発な意見交換がなされている。臨床腫瘍研究会では、最近抗悪性腫瘍薬の臨床評価に関して年間2回程度の頻度でシンポジウムを開催しており、抗悪性腫瘍薬の臨床第I相試験から第III相試験まで幅広く議論を行っている。このほか、学会として薬効評価に関心を持ち、年会などの機会に取り上げている学会も少数ではあるが存在する。これらの学会における議論の特徴は、いずれも国際的な観点を踏まえ議論がなされており、結果的には日本の臨床試験とそのデータが国際的に通用するようになることも目標としているわけであり、ICHの動きなどとも合わせ今後の展開と具体的なインパクトが期待される。学会ではないが、佐藤らによる臨床評価刊行会（コントローラー委員会）は、1973に設立されて以来実際の新薬開発における二重盲検試験法の採用とその精密な評価の普及にコントローラーとなる形で努力するほか、臨床評価に関するテキストの紹介<sup>105)</sup>や、シンポジウムの開催<sup>106)</sup>などを行い、臨床開発研究や臨床試験に関するフォーラムの一つとなっている。製薬企業側で臨床試験計画を自前で作成できるようになり、実力が向上するとともに、会の掲げる評価項目の設定や統計的手法をめぐる批判的な見方を寄せられる場面が出てきたことは、二重盲検試験法の普及に伴う皮肉な巡り合わせであるが、学問的な妥当性は議論を置くとしても、これまで実際に多数の臨床試験に携わってきた経験からの示唆は貴重である。このほか、日本科学技術連盟の主催による「臨床試験における統計手法入門コース」や、ワシントンとスイスに事務局を持つ任意団体であるDIA（DRUG INFORMATION ASSOCIATION）の日本における臨床統計解析に関する会合（1st Annual Biostatistics Meeting Tokyo, 1994年8月24～25日東京、去る1991年には東京では毒性試験法など安全性に関する会合が開催されている）などが、臨床試験の計画方法や質の問題、またGCPの実施などについて取り上げ、医薬品企業の開発担当者や行政担当者との間の議論の場を提供している。

しかし、以上紹介した活動は医学・薬学に関係する学会全体の活動全体から見るといまだ一部分でしかなく、安定した学問的な中心が依然として判然しないことは遺憾である。今後アカデミアの薬効評価に関する学問的中心の顕在化等に合わせ、本問題を検討する学会活動が一層充実され、広く関係者や関心のある者の議論の場を提供し、現在臨床試験や薬効評価が内包する問題点の分析や、内容の優れた臨床試験の実施が可能となるための提言を行うなど、この方面での環境整備がなされることを強く希望するものである。

#### 8. 4. 臨床試験の質的向上に向けての行政における活動

わが国の厚生省薬務局が中心となって行ってきた新医薬品承認申請および審査につい

ての行政活動については、第3章にその歴史的展開を概観し、また影響や遵守の程度を同章およびそれに続く章で分析解説した。わが国の新医薬品開発の振興と、そこにおいて必ず必要となる臨床試験の適切な実施、また国際化への対応のうで、行政の果たす役割は大きく、1990年代においてもその位置付けに変わるところはない。行政機関は個別の品目や企業の利害を越えて国民の福祉を追及すべき立場に存在することから、この視点を第一に置いて各種の施策を展開すべきと考えられる。

著者は、従来より行われてきた臨床試験設計や実施のためのガイドライン整備はこれを継続して実施すべきであると考え。とくにICHの活動が活発になり米国および欧州の臨床試験専門家の国際的な場での検討に基づき国際ガイドラインドラフトを発表するようになった現在、わが国はICHの本件作業に積極的に参画し、わが国の臨床試験や薬効評価の現状の見直しのための国際水準的対照を得るまたとない機会と理解する必要がある。産業界、学会および行政が各種ドラフト作成段階から参画し、これを国内ガイドラインとして応用することは極めて有用と考える。この意味で、第3回ICHが1995年11月日本で開催されることは、わが国の臨床試験や薬効評価改善を図る上で国際的水準を目のあたりにする歴史的イベントであり、これを行政の積極的な努力により成功させることは極めて重要である。

以上述べた事項に加えるべき重要な施策は次のとおりである。

- (1) 臨床薬理学および医療薬学の振興による臨床における薬効評価の科学的かつ学問的基盤の強化。
- (2) 治験審査制度の導入による治験水準の向上とそれによる結果としての治験数減少。
- (3) 国民に対する医薬品研究開発、とくに治験についての意義や必要性、その内容などについての普及啓発。適切な治験参加誘因（被験者負担軽減措置）の解禁
- (4) 国際ハーモナイゼーション推進を活用した国内の治験システムの科学的・学問的水準向上への働き掛け。国際ガイドライン作成への参画やその国内実施など。
- (5) GCPの完全な実施（被験者からの書式による同意取得、厚生省による医療機関を含む査察の実施など）と、GCPそのものの国際的なハーモナイゼーション実施。
- (6) 新医薬品承認審査概要の発行充実などによる審査の透明性増大。
- (7) GCP上治験総括医師を中心とする現在の治験組織の実態からの見直しと、治験の実施責任が治験依頼企業にあることの明確化。
- (8) 以上の実践を基礎とする新医薬品承認水準の高度化

国の施策はもとより立法府の指示に基づくものであり、また国家予算の制限の中での活動であることからこれらを全て直ちに実施することは困難である。しかしこれまで述べ、また後述するように国際化の進展を背景としてわが国臨床試験や薬効評価の空洞化する危険を考えると、上記事項についての実現に向けて行政におけるなお一層の努力が必要と考える。

## 第9章 わが国で実施された臨床試験データが国際的に評価されるための改善についての考察

第8章において国際比較論的な分析と考察に基づき、わが国内部で努力解決されるべき課題と考えられる対策の示唆を行った。次に臨床試験データや薬効評価の方法論そのものに着目し、国際的に求められまたわが国の責務でもあるわが国臨床試験データが国際的に活用されるための要件を次のとおり考察する。結果はわが国における臨床試験や薬効評価の改善方策と軌を同一にし、一つの事象の他の側面となる性質があるが、重要な事項であるので、前章と若干重複するが以下に考察したところを述べる。

### 9. 1. 形式的要件について

GCPを始めとする基本的な基準やガイドラインなどは、形式的には既に整備されている。また薬効群毎のガイドライン類も、現時点における価値や位置付けは別としても、この10年ほどの間にかなり作成整備されており、国際的なデータの相互受入れなどを考える場合であってもこれらの不備である由をもって問題とされることはないと考える。

今後ICHなどにおいて、臨床試験データの報告様式のハーモナイゼーションや、用量設定試験のデザイン、高齢者の臨床試験についてのガイドラインの整備（我が国では対応済み）などが国際的に歩調を揃えて整備されていくが、これに遅れることなく参画し、また我が国における経験や考え方などを時間的送れなく反映させる形で貢献していくことが、わが国の臨床試験の水準向上や国際貢献から見て今後も望ましいものと考えられる。

### 9. 2. 実質的要件について

まず、現状発表されている臨床試験データなどから勘案した場合、治験に関与する者において臨床試験のあり方について基本的な組み立てからしっかり考えなおす必要があると考える。つまり、ある治験用医薬品について模式的に実行するのでは無く、対象治験薬の臨床的位置付けを最もよく現すためにはどのような試験デザインが最善であるか、またどの期間に何を明確にすべきかを十分吟味した試験計画を作成し、実行するべきである。この点で万全なものは少ない。このことについては「新医薬品の臨床評価に関する一般指針」に述べられているが、現実には未だしである。試験計画の作成は、その責任は我が国のGCPでは治験総括医師とされているが、その責務を果たしている者は少ない。GCPの後発表された一般指針や解説講演などにおいて、試験計画の作成は一義的には治験依頼者の責務として強調されている。具体的にはこれら両者の協調のもとに作成されるべきものであろうが、いずれにしても治験薬の特徴を十分論ずることなく「定食」的なものに載せてこと足れりでは不十分で、また国際社会に出るデータとしては通用しない。

次は非臨床試験の研究者と治験担当医師の間の有機的連携の確保である。現在では非臨床試験データは書類で治験担当医師に手渡されるが、具体的な説明や質疑応答などに時間と手間が掛けられている様子は無い。非臨床試験において明らかにされた薬理的、

毒性的なデータが十分明らかにされ、しかもそれが治験担当医師の理解を得て臨床試験段階で注意観察されるべき諸点として把握されていることが重要である。これは古くはWHOのガイドラインにも述べられている事項であるが、動的なやり取りとして伝達されていることが重要である。

次は評価項目（とくにプライマリー・エンドポイント）の分かりやすさ、明確性についてである。これはとくに検証・実証レベルの試験に適用される事項であるが、何をもって有効と定義しているのかが先ず明確にされなければならない。また定義された「有効性」が、他の国の研究者や規制当局に対して最小限の「あいまいさ」で情報を伝達できる機能を有しており、読む者の主観に関わらず一義的に定まるものであることが理想である。これは、一旦英語に翻訳され、諸外国の特定されない読者が報告を読むことを想定すれば、この条件の重要性は自明である。しかもそのエンドポイントが、代用であるか本質的なものであるかについても考え方が明らかにされるべきである。これによって、その臨床試験データが述べるところの臨床における「到達距離」が明らかにされる。

### 9. 3. 科学的要件について

臨床評価は科学の一分野であり、他の自然科学と同様の手法により検討されるべきであることは自明である。つまり医薬品のヒトでの使用における有効性や安全性の科学的な解明と保証、そしてその結果の次の研究開発へのフィードバックには、十分な探索により仮説を得て、次にこれを検証し結論を得るという科学に共通するプロセスの採用が不可欠である。これは臨床試験に関する国際的に共通した概念となっている。また我が国における臨床試験をめぐる議論も、基本的には科学的なアプローチが欠けることから派生するものとする。福島は、申請資料は国際的に認められた科学雑誌に公表されたものである必要性を述べているが<sup>107)</sup>、まず何よりも問題は中身の質そのものである。

### 9. 4. 臨床試験の目的についての考察

新医薬品が医療に対し多大の貢献をしてきたことは事実である。また我が国の創薬技術を考えれば、国内だけでなく海外に対しても優れた医薬品を提供するよう今後一層期待され、国際的に通用する医薬品の開発が望まれることは自然である。優れた医薬品は、適切な薬効評価によってはじめて本来の効果を発揮することが出来る。したがって臨床評価に対する科学性の要求が現在強く望まれるのである。

医薬品の臨床評価の目的は、医薬品としての社会的有用性の確認と適切な使用法の検討、すなわち「製造承認資料」と「治療計画のための情報」の入手獲得が目的とされる<sup>108)</sup>が、本来、適切な使用法の検討を含む治療計画のための情報は、承認申請資料と同一であるべきである。さらにわが国の科学医学的水準からみた国際的な役割を考えた場合、薬物療法の進歩に貢献できる内容で一つ々々の臨床試験が計画され実行されることが必要と思われる。臨床試験の結果やデータが新医薬品の申請資料のとしての必要最少限度の内容や水準を備えるのみで良いとしてしまえば、わが国の臨床試験に関係する者の一員として責務を果たしたとは言えないと考える。またハーモナイゼーションの進



展を考えると、将来わが国のデータが活用されるための国際舞台が出来ることも空想ではない。しかしその時、わが国オリジンの臨床試験データが、新医薬品の申請資料としての必要最少限度の内容や水準をкаろうじて備えるばかりであり、薬物療法の進歩や人類の福祉への貢献という点で内容を欠くものであったとすれば、データが活用される道筋は限りなく心細いものとなる。そこに見られるものは、わが国における新医薬品臨床開発研究と、それを支える臨床医学研究が空洞化している姿であろう。

[総括]

- 1 著者は、わが国において従来より諸般の批判を集めているところの医薬品の臨床試験および薬効評価について、欧米の薬効評価水準や方法論との比較や諸外国専門家の批判をもとに比較論的に科学的ならびに国際的位置付けを明らかにした。その結果、現状では臨床試験の方法論や評価項目の選択、治験の組織の運営、治験の信頼性などの科学的側面および被験者の人権保護の徹底など倫理面において、国際的に妥当とされ、またデータが国際的に受け入れられる水準に劣ることが明らかとなった。これは、医薬品の開発や国による承認申請の際必要となるその他品質や安全性（毒性）のデータが国際水準を十分凌駕しているにもかかわらず、結果としてわが国オリジナルの医薬品がデータとともに広く国際的に活用されるに至っていないことを示した。
  
- 2 著者は、臨床試験や薬効評価の立ち遅れの原因を調査研究し、そこに構造的要因があることを明らかにした。構造的な原因は次のとおりである。
  - (1) 臨床試験や薬効評価は、その医療上の重要性にもかかわらず学問的・科学的な中心が無いまま放置され、結果として医師および薬剤師などの職人的技能の枠内で実行され科学性に乏しいデータが作られている。
  - (2) 臨床試験は被験者に侵襲的行為を行うものであり、その認識にたってインフォームド・コンセントの取得など人権の保護の観点に基づく手続きが必要となるが、パターンリズムを基調とするわが国の医療文化的背景のなかで、実のあるインフォームド・コンセントの取得が行われていない。つまり他者の肉体や精神の尊厳に対する洞察がいまひとつ届かない構造が医療の場に存在する。
  
- 3 著者は、日・米・欧三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議を代表とする医薬品開発と承認審査データ内容の国際同一化の動きを調査分析し、ハーモナイゼーションが急速に進展しつつあり、従来、国際ハーモナイゼーションは困難と見做されていた臨床試験データについても、三極のいずれかで用意されれば国際的に活用される状況になる見込みを示した。
  
- 4 著者は、上記1～3に述べた事項について相互の有機的関連を発見指摘し、わが国の現在の臨床試験および薬効評価のシステムを早急に改善し、科学的にも倫理的にも国際水準の内容に改善しなければ、わが国のこの分野の研究活動は国際的なハーモナイゼーションを背景とするデータの流入により、早晚遅れたままに空洞化することを示した。わが国は天然資源に乏しく、現在の国民の生活は知的生産に依存したものとなっている。この観点からも新医薬品開発やその基盤となる臨床開発、薬効評価などの知的生産機会は失うべきではない。国民の保健衛生や福祉向上の確保の観点から生じる問題に加え、将来のわが国の国際的な生活基盤確保の観点からも深刻な問題を提

起することを示した。

- 5 著者は、臨床試験や薬効評価の改善のため、国が中心となりGCPや各種ガイドラインの制定など、その科学的倫理的水準の向上に努力してきたが、これを受けた医療の場や企業における実行は、いまだ不十分であることを明らかにした。
- 6 著者は、上記1～5までに述べた分析と考察を基礎に、明らかにされた問題に対する対応や克服を直ちに開始することがわが国にとって真に急務であると結論する。対応方策の策定は簡単ではないが、次のような方法と取組みを示唆するものである。

(1) 短期的な改善方策

全てのセクターに対し：

- ① 医薬品産業、教育セクター、学会、行政等医薬品の臨床試験や薬効評価に関係するすべてのセクターによる、国際ハーモナイゼーションを活用した臨床試験研究分野での国際的な情報交換等の活性化と取り入れ。これはICHの場が適切かつ中央的な環境と考える。国際ガイドライン作成への参画やその国内実施など。
- ② 臨床試験や薬効評価関係者に対し臨床試験や薬効評価について科学的考察を可能とするための臨床薬理学および医療薬学的な研修や教育機会の増大。卒後教育への反映、MRに対する研修内容への反映

とくに教育セクターに対し：

- ③ 医療薬学分野などにおける薬効評価科学や臨床試験計画法など基礎的教育の充実

とくに行政セクターに対し：

- ④ 国際水準の新医薬品承認審査水準などへの一層の反映
- ⑤ 薬剤師国家試験や医師国家試験における薬効評価や臨床試験関連分野の出題
- ⑥ GCPの一層の普及啓発

とくに産業セクター：

- ⑦ 治験に移行する化学物質の医療上の位置付けからの選択強化と結果としての治験数削減
- ⑧ 臨床開発担当者の科学的基盤強化のための研修や教育の充実
- ⑨ 治験実施の責任者としての自覚による治験全体の質的向上

(2) 中期・長期的な改善方策

- ① 臨床薬理学および医療薬学の振興による臨床における薬効評価の科学的かつ学問的基盤の強化、教育年限やカリキュラム内容の薬効評価からみた再検討、必要

に応じて臨床実習採用の検討

- ② 治験審査制度の導入による治験水準の向上と結果としての治験数削減
- ③ 国民に対する医薬品研究開発、とくに治験についての意義や必要性、その内容などについての普及啓発、適切な治験参加誘因の解禁、被験者負担軽減措置導入
- ④ GCPの完全な実施（被験者からの書式による同意取得、厚生省による医療機関を含む査察の実施など）と、GCPそのものの国際的なハーモナイゼーション実施
- ⑤ 新医薬品承認審査概要の発行充実などによる審査の透明性増大
- ⑥ GCP上治験総括医師を中心とする現在の治験組織の見直しと、治験の実施責任が治験依頼企業にあることの明確化

7 著者は、本研究はわが国の医薬品開発に関する科学的側面と倫理的側面の歴史的展開を踏まえ、現在の進行する医薬品関連の国際化を今一つの根本的動勢ととらえ、国際比較論的にわが国臨床試験と薬効評価の構造的問題と問題の大きさならびにインパクトを明らかにし、これらについての分析と考察をもとに対応を示唆した初めての研究であるとする。

## 8 おわりにあたって

ICHの進展などを代表として進みゆく医薬品をめぐる国際化は、わが国の臨床試験研究に、国際的な評価と審査に耐えられる科学的な内容を備え倫理にかなう方法で行われた臨床試験データの創出を求めてくる。国際ハーモナイゼーションとは国際的に垣根を無くすことであり、わが国で国際的な評価に耐えられる臨床試験データが作成出来なければ、わが国以外で行われた試験研究データが、その欠落を埋め合わせることになる。これは一重に外国においてわが国のデータが使用されない状態を招くばかりではない。国際ハーモナイゼーション達成後、もしわが国で臨床試験を行っても、そのデータが外国で活用されない状態であったとすれば、もはやわが国で臨床試験を行う理由はない。つまり他の地域で臨床試験を行い、その他の複数の地域で活用される道を誰しも選ぶようになるであろう。その場合、わが国に残るのは、医薬品の臨床試験に関する科学、例えば薬効評価科学の不毛である。

現実に、わが国の企業においても有望な医薬品は先ず日本以外の地域で開発する動きを見せており、空洞化の兆し抗悪性腫瘍薬やアルツハイマー病のための医薬品などで現れている。

臨床開発担当者、医師、薬剤師、関係する行政に携わる者、学会、薬学教育者など全ての関係者の、第1章から第8章までに述べたことの認識と、総括に述べた項目への精力的取組みが今日ほど求められている時期は無いものと結論し著者の研究を完結する。

[完]

[参考文献]

- 1) OECD, Globalisation of Industrial Activities, Four Case Studies, OECD, 1992.
- 2) 黒川達夫, 第2回ICHを振り返って, 東薬工会報, 289, 10-14, 1994.
- 3) 黒川達夫, 第2回ICHの開催と第3回ICHに向けて, 月刊薬事, 36(3): 649-656, 1994.
- 4) 黒川達夫, ICHの歴史, 背景と今後の展開, ヒューマンサイエンス, 5(1): 20-25, 1993.
- 5) 日本製薬工業協会, データブック1993, 1993.
- 6) 黒川達夫, 「新医薬品の承認審査資料のハーモナイゼーション国際会議」について, 月刊薬事 33(2): 289-294, 1991.
- 7) 黒川達夫, 第1回日・米・欧三極医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH), 月刊薬事 34(2): 388-391, 1992.
- 8) 厚生省薬務局編, 逐条解説薬事法 [新版], 185-203, ぎょうせい, 1989.
- 9) 新薬承認申請ハンドブック1993, 審査厚生省薬務局新医薬品課監修, 薬業時報社, 1993.
- 10) 新医薬品課長通知: 安定性試験ガイドライン, 1994.
- 11) 黒川達夫, 開発医薬品の承認審査, 診断と治療 78: 2459-2464, 1990.
- 12) 薬務局長通知: 昭和55年5月30日薬発698号のニ、ホ及びヘ
- 13) 黒川達夫, 医薬品の効果の評価法と臨床試験(GCP), 小児内科 25(1): 101-107, 1993.
- 14) 黒川達夫, 「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)について, 日本薬剤師会雑誌, 4(12): 1353-1359, 1989.
- 15) 内山 充, 医薬品の品質に関する国際的なハーモナイゼーションの現状と今後のあり方, 規格試験法および局方をめぐる話題, 第3回新医薬品フォーラム, pp. 9~16, DEC. 3, 1991. 東京
- 16) 厚生省薬務局, 医薬品産業の課題と将来展望, 医薬品産業政策懇談会最終報告, 薬業時報社, 1984.
- 17) 監修薬務局新医薬品課, 第1回ICH「21世紀への扉」, 薬業時報社, 1992.
- 18) 内藤 周幸ら, 外国臨床試験データの受入れに関する検討報告, 医薬品研究 16(4), 1985.
- 19) 薬務局長通知, 昭和60年6月29日薬発第660号(平成元年10月2日薬発第874号にて一部改正)
- 20) 厚生省編集, 日米MOSS協議-共同レポート-, 薬事日報社, 1986.
- 21) EBCおよびACCJからの要望, 非公表, 1991.1994.
- 22) 薬務局新医薬品課, ジデオキシチミジン(DDI)の中央薬事審議会審議結果の報道説明資料, 1991.
- 23) 上田 慶二、本間 光夫、Idepaan Heikkila、Keith Jones、Jean-Michel Alexandre、B. Burton、Joy Sege、Kjell Strandberg、Clea Franklin、座談会GCPとインフォームド・

- コンセント, 日本医事新報No. 3655:95-104 (平成6年5月14日号), 1994.
- 24) 一杉 安廣, ねむり薬と請求書, 臨床医薬9 (1) 21-23, 1993.
- 25) 厚生省50年史編集委員会, 厚生省50年史(記述編), (財)厚生問題研究会, 中央法規出版, MAY, 1988.
- 26) 佐久間 昭, 私信ほか, 1994.
- 27) 医薬品の臨床試験評価に関する体制の確立について, 日本学術会議第62回総会における政府勧告, OCT, 1972.
- 28) WHO (世界保健機関), Principles for the Clinical Evaluation, Technical Report Series, No. 403, 1968.
- 29) ヘルシンキ宣言「ヒトにおけるbiomedical研究に携わる医師のための勧告」, 日本医師会雑誌, 107 (2) : 256-258, 1992.
- 30) 黒川 達夫, GCPの構成, 「GCPの理解のために」, PP. 24-37, ミクス, 1990.
- 31) 唄 孝一, 医薬品の臨床試験と倫理, 法律時報, 59 (12) : 37-45, 1987.
- 32) 黒川 達夫, 「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」その内容と目的について, 月刊薬事, 32 (2) : 245-249, 1990.
- 33) 黒川 達夫, 医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP) について, 薬局, 41 (4) : 559-563, 1990.
- 34) Fernand Sauer, (欧州医薬品庁長官) およびFDAスタッフへのインタビュー
- 35) 上田 慶二, 「6. GCPの今後の課題(2)」, 臨床薬理, 24 (2) : 457, 1993.
- 36) GCPハンドブック, 監修厚生省薬務局審査第一課, 薬業時報社, 1990.
- 37) 黒川 達夫, GCPの構成「GCPの理解のために」, ミクス, 1990.
- 38) 北畠 顕、中野 重行ら, 薬物療法向上のためのアプローチ～治験をめぐる(その2), 臨床医薬, 10 (5) : 1009-1019, 1994.
- 39) 磯貝 行秀, 臨床研究における科学性と倫理性の調和「治験審査委員会の役割」, 東京慈恵会医科大学雑誌, 105 (2) : 218-221, 1990.
- 40) 総務庁行政監察局, 薬事に対する行政監察結果報告書, JAN. 1994.
- 41) 猿田 享, 4. 患者の同意の問題点-特に口頭による同意の問題点について-, 臨床薬理, 24 (2) : 451-454, 1993.
- 42) 本間 光夫ほか, 臨床第1相試験に関する考察, 「国際化時代の新薬薬効評価」, 157-185, ミクス, 1993.
- 43) 児玉 和夫, ボランティアの管理, 臨床医薬, 10 (2) : 262-269, 1994.
- 44) 北澤 京子, 特別発言・薬物療法向上のためのアプローチ～治験をめぐる(その2), 臨床医薬, 10 (5) : 1020-1023, 1994.
- 45) 日弁連第35回人権擁護大会基調報告書「患者の人権」, NOV. 1992.
- 46) 廣川 浩一, 治験の倫理の国際性, 臨床医薬9 (1) : 9-11, 1993.
- 47) 廣川 浩一、古泉 徹、医療機関におけるGCPの運用に関する研究、日本病院薬剤師会雑誌, 41 (2) : 98-139, 1992.
- 48) 景山 茂, 社会に対する治験の意義と啓蒙方法, 臨床医薬, 10 (5) : 1014-

- 1019, 1994.
- 49) 景山 茂, 「8. 治験の意義(2) - 社会に対する啓蒙」, 薬理と治療, 22 (3) : 1129-1134, 1994.
- 50) 内藤 周幸, 治験に参加して日頃感じた2、3のこと, 臨床医薬, 7 (1) : 14-16, 1991.
- 51) 光石 忠敬, 臨床試験における被験者の同意その他の法的問題について, 臨床精神医学, 20 (12) : 1885-1891, 1991.
- 52) 光石 忠敬, 共同作業への参加の証としてのインフォームド・コンセント, 臨床評価, 16 : 569-580, 1991.
- 53) 五島 雄一郎, 日本医師会雑誌あとがき, 110 (2) : 308, 1993.
- 54) 佐久間 昭, 総合討論・薬物療法向上のためのアプローチ〜治験をめぐる(その2), 臨床医薬, 10 (5) : 1027-1036, 1994.
- 55) 唄 孝一, 被験者の人権保護, 「GCPの理解のために」, PP. 38-47, ミクス, 1990.
- 56) 加藤 一郎, 「説明と同意」についての報告, 日本医師会生命倫理想談会, 1991.
- 57) 川喜田 愛郎, 佐々木 力, 医学史と数学史の対話, 中公新書1102, 1992.
- 58) 川合 眞一, 総合討論・薬物療法向上のためのアプローチ〜治験をめぐる(その2), 臨床医薬, 10 (5) : 1027-1036, 1994.
- 59) 龍原 徹, 2. 治験審査委員会の問題点-特に委員構成の問題について, 臨床薬理, 24 (2) : 443-448, 1993.
- 60) 黒川 達夫, 内藤 周幸, 広津 千尋, わが国の臨床試験の現状と国際化の方向, 国際化時代の新薬薬効評価, 一般指針を中心として, (財)日本抗生物質学術協議会編、ミクス、1993.
- 61) 上田 慶二, 医薬品の臨床試験実施基準(GCP)に関するWHOガイドライン(案), DRAFT8/9/92, 臨床評価, 20 : 543-562, 1992. NOV.
- 62) 猿田 享, インタビューによる, 1994.
- 63) 紫芝 良昌, 大里 敬一, 黒川 達夫ほか, 医療機関におけるGCPの実際, ミクス、1992.
- 64) 中島 光好, 1. 治験実施機関の問題点-特に第1相臨床試験の実施機関について, 臨床薬理, 24 (2) : 441-442, 1994.
- 65) 望月 眞弓, 北里大学医学部付属病院DI室, 私信, 1994.
- 66) 大友 英一, 治験の問題点と今後の課題-GCPに関連して-, 臨床医薬7 (11) : 2379-2382, 1991.
- 67) 厚生省薬務局審査課, 新医薬品承認審査業務説明会, JULY, 1994. 東京.
- 68) 臨床試験ガイドライン93年, 日本公定書協会編, 1993.
- 69) 厚生省薬務局新医薬品課課長通知, 新医薬品の臨床評価に関する一般指針, 平成4年6月.
- 70) 広津千尋、内藤周幸、黒川達夫, 臨床試験の統計解析をめぐる, (財)日本抗生物質学術協議会編, ミクス, 1992.
- 71) 厚生省薬務局新医薬品課課長通知, 臨床試験の統計解析に関するガイドライン, 平成4年3月
- 72) 魚井 徹, 臨床的同等性の問題, 薬理と治療, 22 (4) : 1641-1658, 1994.

- 73) 監修厚生省薬務局, 21世紀の医薬品のあり方に関する懇談会, 薬事日報社, 1993.
- 74) 加藤 和三, 循環器領域における臨床試験のあり方について, 臨床医薬9(1):6-8, 1993.
- 75) 砂川 慶介, 抗菌剤の臨床評価と統計, 臨床医薬9(5):52-58, 1993.
- 76) 大橋 靖雄, 抗菌薬臨床評価検討委員会報告, -呼吸器系疾患についての検討-, CHEMOTHERAPY 40(2):155-172, 1992.
- 77) 藤田 利治, 第3相試験における統計学的諸問題(その1), 臨床医薬9(5):26-43, 1993.
- 78) 角部 行信, 治験の質について, CRA FORUM, 2(2):13-15, 1994.
- 79) 藤井 基之, 国際化社会における臨床試験の在り方, 臨床医薬9(1):3-5, 1993.
- 80) Robert Temple, Robert Oneil, 佐藤 倚男, 清水 直容, 内藤 周幸, 臨床試験における総合評価について, -とくに有用性について-, 臨床評価22:3-17, 1994.
- 81) 横田 嘉彦, 臨床評価のあり方を考える, DETAILMAN, 3:27, 1992.
- 82) 阿部 裕, 創薬への願い, 臨床医薬7(1):3-5, 1991.
- 83) コラム記事, CRA FORUM, 1(2):39, 1993.
- 84) 佐藤倚男, 二重盲検試験における公平性の維持について, 医薬品研究, 6(2):143-149, 1975.
- 85) 清水直容, 佐藤倚男, 栗原雅直, 内藤周幸ほか, 薬効評価における総合指標としての有用性の概念, 臨床評価, 20:417-446, 1992, NOV.
- 86) 佐藤倚男, コントローラー委員会創立の理念と20年の活動(医薬品承認の臨床的ならびに統計的側面, 20周年記念パンフレット, 1992, JULY, 横浜
- 87) コントローラー委員会, 20周年記念講演会記録, 1992.
- 88) Jeffery Crawford, Reduction by Granulocyte Colony Stimulating Factor of Fever and Neutropenia Induced by Chemotherapy in Patients with Small Cell Lung Cancer, N. E. J. M. 325:164-170, 1991.
- 89) 月本 一郎, 上田 一博, 浅野 茂隆ら, 小児悪性腫瘍に対するRecombinant Human GCSFの(rG-CSF)の臨床検討, 臨床血液31(19):1647-1655, 1990.
- 90) 寺本 芳照, 落合 和徳, 橋本 正淑ら, 婦人科悪性腫瘍化学療法時の好中球減少に対するRecombinant Human GCSF (rG-CSF)の臨床的有用性の検討, 日本癌治療学会誌25(7):1461-1471, 1990.
- 91) 古武 敏彦, 三木 恒治, 阿曾 佳郎ら, 尿路性器癌化学療法時の好中球減少(または白血球減少)に対するRecombinant Human GCSF (rG-CSF)の臨床効果, 泌尿器外科, 3(8):1017-1027, 1990.
- 92) 内藤 周幸, 国際化社会における臨床試験のあり方, -ICH会議を通して感じた2, 3の問題-, 臨床医薬9(1):12-14, 1993.
- 93) 清水 當尚, 国際化と臨床試験, 臨床医薬9(1):18-20, 1993.
- 94) 黒川 達夫, 「5. GCPの今後の課題(1)」, 臨床薬理24(2):455-6, 1993.
- 95) 本間 光夫, Bilstad, 黒川 達夫ら, 「座談会, 日本と欧米の臨床試験の考え方」, 臨床医



- 薬10:1237-1250, 1994.
- 96) J.P.Griffin (editor), M.J.Ferris, MEDICINES:REGULATION RESEARCH ANDRISK 2nd edition, PP.237. The Queen's University of Belfast, 1992.
- 97) 内藤 周幸, 人種差等による臨床試験結果の変動の解明に関する国際共同研究(総括報告), 厚生科学研究「医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究」, 平成4年度研究業績報告書, 1994.
- 98) 安原 一, 臨床データの相互受入れにおける人種差要因, 一薬物動態に関するレトロスペクティブ研究, 厚生科学研究「医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究」, 平成4年度研究業績報告書, 1993.
- 99) 内藤 周幸, 人種差等による臨床試験結果の変動の解明に関する国際共同研究(総括報告), 厚生科学研究「医薬品規制ハーモナイゼーション推進国際共同研究」, 平成5年度研究業績報告書, 1994.
- 100) Stuart Warker, The Relevance of Ethnic Factors in the Clinical Evaluation of Medicines, Centre for Medicines Research, 1994.
- 101) 魚井 徹, 高齢者ガイドライン対応上の問題点, CRA FORUM 1 (2)、13-18、1993.
- 102) 横田 嘉彦, CRAとMR, デティールマン、1992年10月号
- 103) JSF, CRAを考える、CRA FORUM, 1 (2) : 25-33, 1993.
- 104) 砂原茂一, 臨床医学研究序説(方法論と倫理), 医学書院, 1988.
- 105) スチュワート・ポコック、クリニカル・トライアル, コントローラー委員会監訳, 篠原出版, 1989.
- 106) コントローラー委員会, 第5回世界臨床薬理学会議サテライトシンポジウム, 医薬品承認と臨床試験における実際の諸問題, 1992年7月.
- 107) Masanori Fukushima, The overdose of drugs in Japan, NATURE, 342:21/28, 1989.
- 108) 横田 嘉彦、有用性, デティールマン, 1992年7月号.

## 主 論 文 目 録

本学位論文内容は下記の発表論文による。

- 1) 黒川達夫, 医薬品をめぐる国際化の進展と新医薬品の薬効評価 (その1),  
臨床医薬 10 : 1461-1476, 1994. [学会誌]
- 2) 黒川達夫, 医薬品をめぐる国際化の進展と新医薬品の薬効評価 (その2),  
臨床医薬 10 : 1699-1711, 1994. [学会誌]
- 3) 黒川達夫, 医薬品をめぐる国際化の進展と新医薬品の薬効評価 (その3),  
臨床医薬 10 : 1951-1972, 1994. [学会誌]
- 4) 黒川達夫, 医薬品の効果の評価法と臨床試験 (GCP), 小児内科 25 :  
101-107, 1993. [学会誌]
- 5) 黒川達夫, 開発医薬品の承認審査, 診断と治療 78 : 2459-2464,  
1990.
- 6) 黒川達夫, わが国の臨床試験の現状と国際化の方向, 国際化時代の新薬薬効評価,  
一般指針を中心として, (財)日本抗生物質学術協議会編, ミクス, 1993.  
[単行本の1節]

## 主査および副査名簿

本学位論文の審査は千葉大学大学院薬学研究科で指名された下記の審査委員により行われた。

主査 千葉大学 教授・薬学部長 薬学博士 山崎 幹夫

副査 千葉大学 教授 薬学博士 渡辺 和夫

副査 千葉大学 教授 薬学博士 佐藤 哲男

副査 千葉大学 教授 薬学博士 山本 恵司

副査 千葉大学 教授 薬学博士 北田 光一