

基礎研 レポート

治験の概要

臨床試験の現状（前編）

保険研究部 主席研究員 篠原 拓也

(03)3512-1823 tshino@nli-research.co.jp

0—はじめに

現代の医療において、臨床試験は必要不可欠なものと位置づけられている。医薬品や医療機器などの品質を維持し、医療の安全性と有効性を担保する手段として、臨床試験を適正に行うことは当然とされている。

特に、近年は、バイオ医薬品をはじめとした、画期的な創薬が進んでいる。遺伝子技術を活用した、ゲノム創薬の研究も進められており、近い将来、医療のゲームチェンジャーとなることが期待されている。こうした新薬の開発では、臨床試験で安全性・有効性を確認することが欠かせない。

一方、2020年以降世界中で流行している新型コロナウイルス感染症に対する治療薬やワクチンの開発では、治験を完了して、製造・販売の承認に至るかどうか重要なポイントとされてきた。このように、感染収束や重症化防止の切り札とされる医薬品開発で、治験の大切さに関心が集まっている。

それでは、そもそも臨床試験や治験とは、どういうものなのか？「なんとなく聞いたことはあるが、詳しいところはよくわからない」という人が多いのではないだろうか。そこで、一般の人が理解を高めることを目指して、本稿（前編）と次稿（後編）の2回に分けて、臨床試験をテーマに、その現状をみていくこととしたい。

ただし、筆者は医師などの医療関係者ではない。治験を行う側はおろか、受ける側の被験者になったこともない。そこで、医学書等を参考に、理解した内容をまとめていくことを基本とする。もし、記載内容に誤り等があれば、ご指摘をいただければ幸いである。（参考にした書籍等は、稿末に、【参考文献・資料】として掲げている。）

本稿と次稿を通じて、読者の臨床試験への興味が高まれば幸いである。

[目次]

0 —はじめに	1
1 —治験とは	3
1 治験は、新薬承認を目的として行われる.....	3
2 臨床研究は、観察研究、介入研究、二次研究に大別される.....	4
3 治験の届出数は、2000年代以降増加.....	7
2 —新薬の開発プロセス	8
1 治験は、新薬開発のカギ	8
(参考) 新薬の特許.....	9
2 治験では、第Ⅲ相試験が開発のヤマ場.....	9
3 承認申請の実質的な審査は PMDA が行う	10
4 製造販売後調査の結果をもとに再審査申請が行われる.....	10
3 —治験のルール	11
1 被験者の人権保護が科学・社会のための利益に優先.....	11
2 治験は、行政の管理・監督のもとで行われる.....	12
3 治験は、倫理規範のもと、法令に基づいて行われる.....	12
4 —各フェーズの試験内容	14
1 第Ⅰ相試験は、被験薬の安全性や、吸収・代謝・分布・排泄を調査する.....	14
2 第Ⅱ相試験は、用量設定を行う「探索的試験」.....	16
3 抗がん剤の第Ⅱ相試験は薬物動態と有害事象の関連性の確認などが中心.....	16
4 第Ⅲ相試験は、ランダム化比較試験によって行われる「検証的試験」.....	17
5 複数の相を併用する場合もある	17
5 —ワクチンの治験	17
1 ワクチンには安全性が強く求められる.....	17
2 ワクチンの治験は健康な人を被験者として行われる.....	17
3 有効性は基本的に発症予防効果でみる.....	18
4 副反応リスクが大きければ、開発がストップすることも.....	18
(参考) 新型コロナウイルス感染症ワクチンの治験.....	19
6 —国際共同治験	20
1 第Ⅲ相試験は、国際共同治験として行うことが一般的.....	20
2 国際共同治験には日本の治験では対象外の臨床試験も含まれる.....	21
3 海外の臨床データを受け入れる際に、民族的要因の考慮が必要となる.....	21
7 —おわりに.....	22

1— 治験とは

本稿では、臨床試験や治験を取り上げる。いずれも、どちらも臨床研究のなかに位置づけられるが、一体どういうものなのか。両者の違いは何なのか。まずは、そのあたりから、みていくこととしたい。

1 | 治験は、新薬承認を目的として行われる

そもそも「治験」という言葉の語源は、何なのだろうか？ 何の略語なのだろうか？ これについては、「治療の臨床試験」の略¹とするものや、「治療試験」、「治療薬の開発のための試験」の略称とするものなど、諸説があり判然としないようだ²。

辞書で、「治験」を調べてみると、「治療の効果。また医薬品としての承認を得るために、臨床試験により薬物の効果を検定すること。」（「広辞苑第七版」（岩波書店））とある。「また」以下の、「医薬品としての承認を得るために」という部分が、この語釈のポイントといえそうだ。

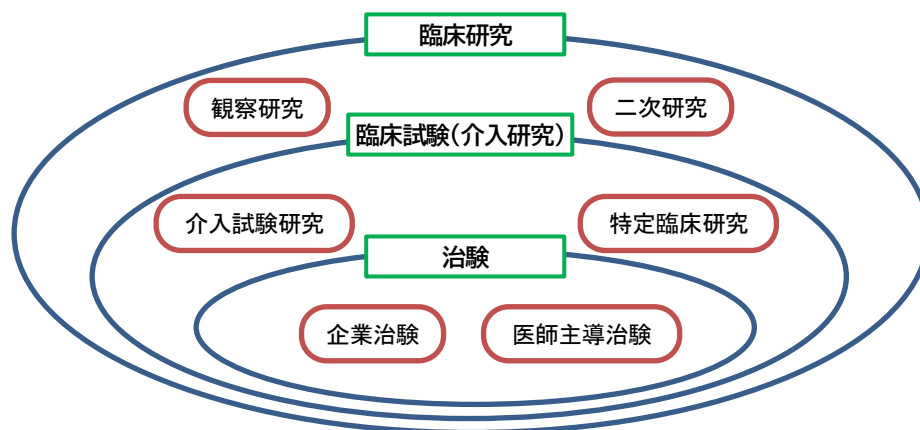
一般に、ヒトを対象として、疾病の診断、治療、予防方法の改善、さらに疾病の原因や病態を理解し、患者のQOL（Quality Of Life, 生活の質）の向上を目的として実施される医学研究のことを、「臨床研究」という。臨床研究には、次節で紹介するように、いくつかの種類がある。

そのうち、介入研究に位置づけられるものが「臨床試験」だ。臨床試験は、患者を含むヒトの集団に対して、新しい治療法・治療薬を用いて、その安全性と有効性を科学的に調べるものとなる。新しい治療薬の開発や、標準治療法の確立のために行われる。

そのうえで、「治験」は、主務官庁（厚生労働省）から、新薬や新たな治療法の承認を得ることを目的として、製薬企業や医師が主導して行う臨床試験をいう。つまり、承認を得るために行われる臨床試験が、治験ということになる。

治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP(Good Clinical Practice) 省令）を遵守して、被験者に対する倫理的な配慮を最優先して科学的に適正な方法で実施される³。

図表 1. 臨床研究の分類



※ 「治験薬学(改訂第2版)－治験のプロセスとスタッフの役割と責任」 亀井淳三・鈴木彰人編(南江堂, 2020年)等をもとに、筆者作成

¹ 「治験って何のこと？」(エン転職 「転職大辞典」 <https://employment.en-japan.com/tenshoku-daijiten/15017/>)より。

² 「治験管理室だより」(東京慈恵会医科大学附属第三病院 治療管理室, 2005年夏号)での説明内容より。

³ 治験には、①患者に対してこれまで全く使われたことのない新薬の臨床試験、②すでに他の疾患の治療には使用されているものの、その病気では使われたことがない薬の安全性や有効性の試験(適応拡大を目的とした臨床試験)、③海外で先行する臨床試験の結果を国内での承認に用いるためのブリッジング試験(後述)、がある。

なお、臨床試験のうち、つぎのいずれかに該当するものは、「特定臨床研究」と呼ばれる。

- ・製薬企業から研究の実施に必要な資金の提供を受けて実施
- ・未承認または適応外の医薬品等を用いて実施

特定臨床研究の実施には、臨床研究法の基準⁴を遵守する義務が課される。

2 | 臨床研究は、観察研究、介入研究、二次研究に大別される

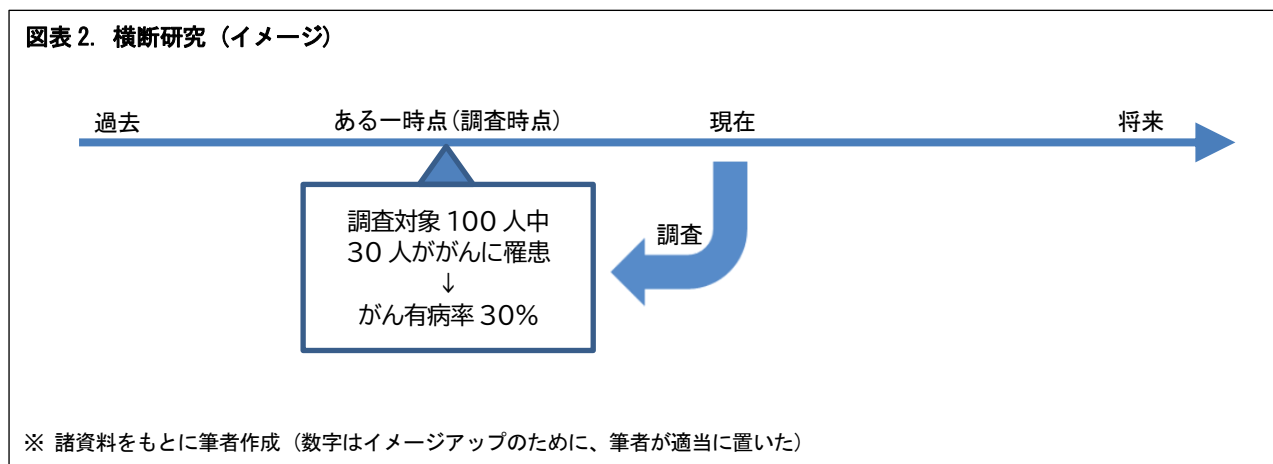
前節で、臨床研究は、ヒトを対象として行われると述べた。その対象として、ヒトそのものだけではなく、ヒト由来の組織や細胞を使った研究も、臨床研究に含まれる。臨床研究ではない医学研究としては、化合物の毒性を調べたり、マウスやサルなどで動物実験を行ったりすることがあげられる。

一般に、臨床研究は、観察研究、介入研究、二次研究に大別される。

(1) 観察研究

研究対象となる患者等を観察するもので、治療などの介入は行わない。既に行われた治療の効果や予後⁵を観察するものが一般的とされる。観察研究は、調査をある静止した一時点とするか、それとも経時的な調査とするか。経時的な調査とする場合には、時間軸の向きをどうするか、といった点の違いにより、「横断研究」、「前向き研究」、「後ろ向き研究」、「後ろ向きコホート研究」に分けることができる。それぞれ、図をもとに、簡単にみていこう。

- (a) 横断研究：研究対象集団について、ある静止した一時点での調査を行うもの。その一時点での、有病率や、抗体保有率などを調査する場合に用いられる。

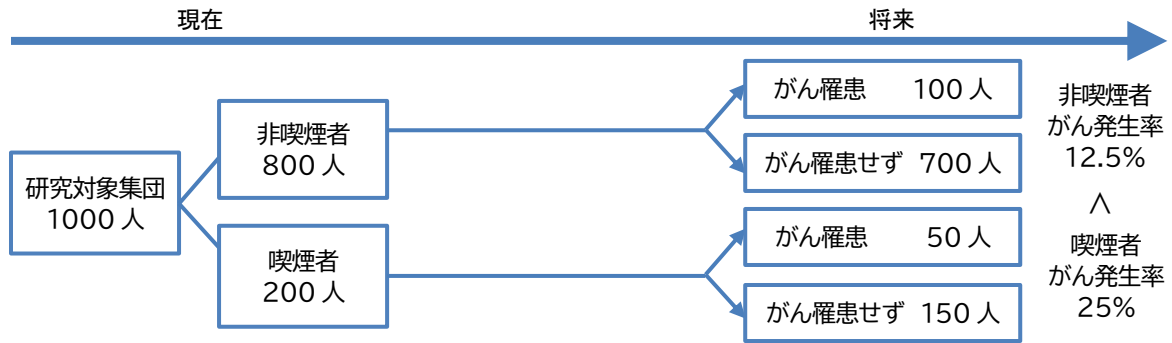


- (b) 前向き研究：まず、現時点で、研究対象集団を、罹患の原因があるかないか、によって分類する。そして、将来の一定期間に渡って、その集団の罹患の有無を追跡調査する。この研究は、“観察対象の属性を同一とする集団”を意味する「コホート」という用語を用いて、「前向きコホート研究」とも呼ばれる。ある疾患について、原因の有無による発生率の違いなどを調査する際に用いられる。ただし、いま調査を始めても結果が判明するのは将来であり、その間、コストがかかる。

⁴ 具体的には、モニタリング・監査の実施や利益相反の管理等の実施基準の遵守、インフォームド・コンセントの取得、個人情報保護、記録の保存等が義務付けられる。なお、臨床研究法は2017年に成立し、2018年から施行された。（「徹底研究『治験』と『臨床』－運用の視点・患者の視点で読み解く」公益財団法人 医療科学研究所監修(法研, 2018年)より）

⁵ ① [医] (Prognose ドイツ) 罹病した場合、その病気のたどる経過についての医学上の見通し。② 俗に、病後の経過（「広辞苑第七版」(岩波書店)より）

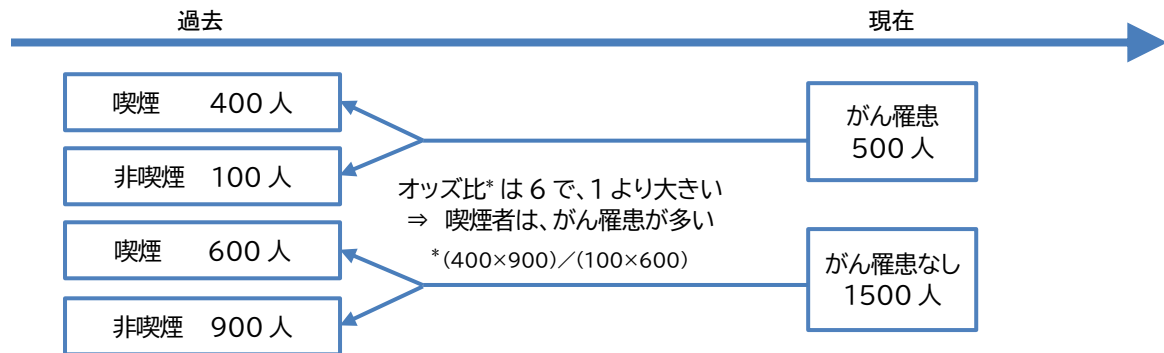
図表 3. 前向き研究 (イメージ)



※ 諸資料をもとに筆者作成 (数字はイメージアップのために、筆者が適当に置いた)

(c) 後ろ向き研究 : まず、現時点で研究対象集団を罹患の有無によって分類する。そのうえで、過去の一定期間にさかのぼって、罹患の原因の有無を追跡調査する。「ケース・コントロール研究」とも呼ばれる⁶。疾患の原因分析に用いられるが、発生率の差異の調査には向かないとされる。

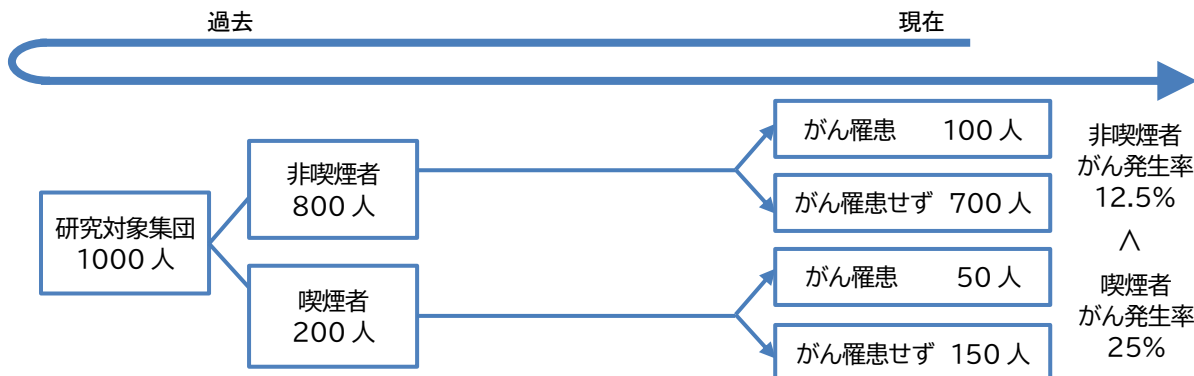
図表 4. 後ろ向き研究 (イメージ)



※ 諸資料をもとに筆者作成 (数字はイメージアップのために、筆者が適当に置いた)

(d) 後ろ向きコホート研究 : 研究対象集団について、たまたま過去のある時点の原因の有無と、その後の罹患の有無についてのデータが揃っている場合、「前向き研究」の調査開始時点を、過去にずらすことができる⁷。その分、結果が判明する時期が早くなり、コストや時間を抑制できる。

図表 5. 後ろ向きコホート研究 (イメージ)



※ 諸資料をもとに筆者作成 (数字はイメージアップのために、筆者が適当に置いた)

⁶ 疾患に罹患している人(「ケース」と呼ばれる)と、疾患に罹患していない人(「コントロール」と呼ばれる)を集めて、両集団間の原因の違いを調査することから、このようにも呼ばれる。

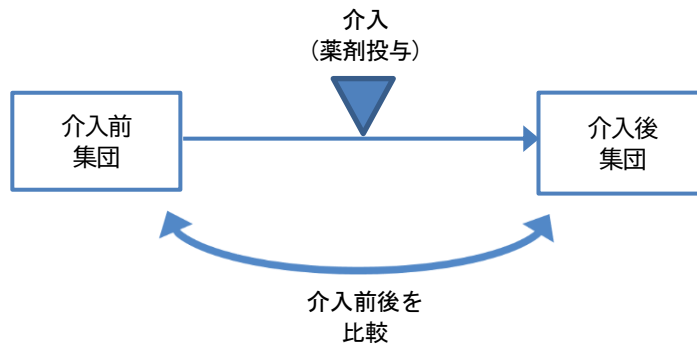
⁷ 後ろ向きコホート研究は、罹患の有無の追跡を、後ろ向きできなく、前向きに行う。

(2) 介入研究

介入研究として、臨床試験が行われる。臨床試験は、患者を含むヒトの集団に対して、新しい治療法・治療薬を用いて、その安全性と有効性を科学的に調べるもの。新しい治療薬の開発や、標準治療法の確立のために行われる。臨床試験は、対照群を置くか、置かないか。対照群を置く場合に、一定期間後に介入群と対照群の入れ替えを行うかどうか、といった違いにより、「前後比較試験」、「ランダム化比較試験」、「クロスオーバー試験」に分けられる。

(e) 前後比較試験：介入前と介入後を比較することで、介入の影響を評価する。対照群を置かないため、結果が観察者の主観によって左右されやすいといわれる。多数の症例を集めることが困難な、希少疾患に対する医薬品開発などで、用いられることがある。

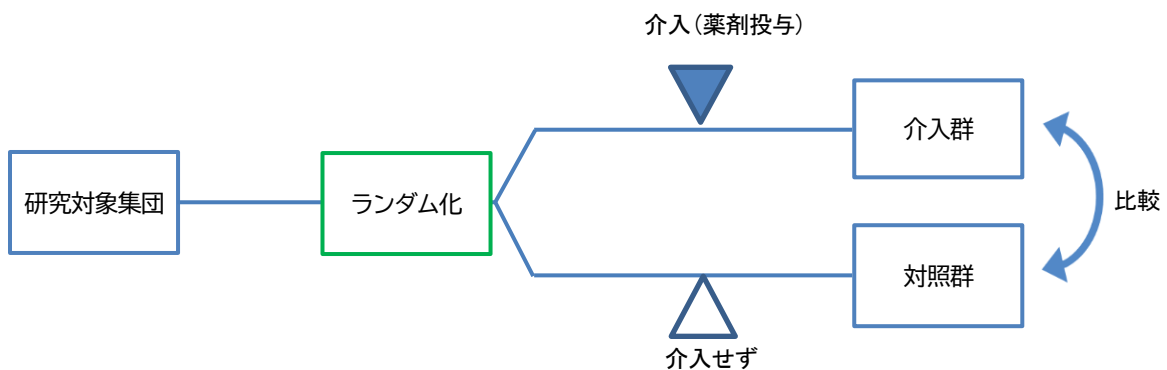
図表 6. 前後比較試験 (イメージ)



※ 諸資料をもとに筆者作成

(f) ランダム化比較試験：研究者や被験者の意向を排除して、被験者をランダムに介入群と対照群に割り付ける。そのうえで、両群団の結果の差異をもとに、介入の効果を評価する。この試験は、治療法や治療薬の効果を正しく評価できるが、一方で、費用や手間がかかる(経済・実務上の課題)、対照群に治療が行われない(倫理的課題)、といった課題を有するとされる。

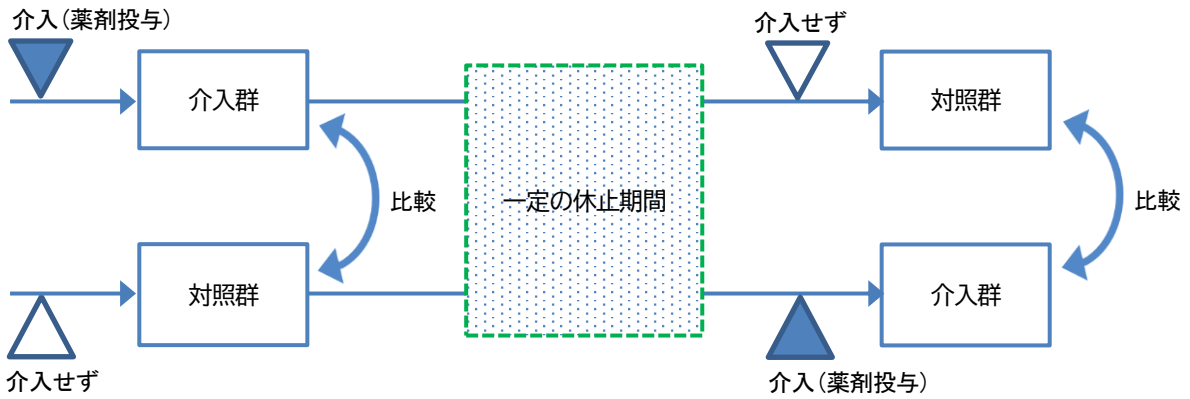
図表 7. ランダム化比較試験 (イメージ)



※ 諸資料をもとに筆者作成

(g) クロスオーバー試験：ランダム化比較試験を実施した後に、一定の休止期間を設けたうえで、介入群と対照群を入れ替えて、再度試験を行うもの。研究対象の人数が限られていても実施でき、倫理的課題も生じにくい。ただし、最初に介入群となった集団について、休止期間を経て対照群に入れ替えた後に、最初の介入の影響が残ってしまう(「持ち込み効果」と呼ばれる)可能性がある。

図表 8. クロスオーバー試験 (イメージ)



※ 諸資料を基に筆者作成

(3) 二次研究

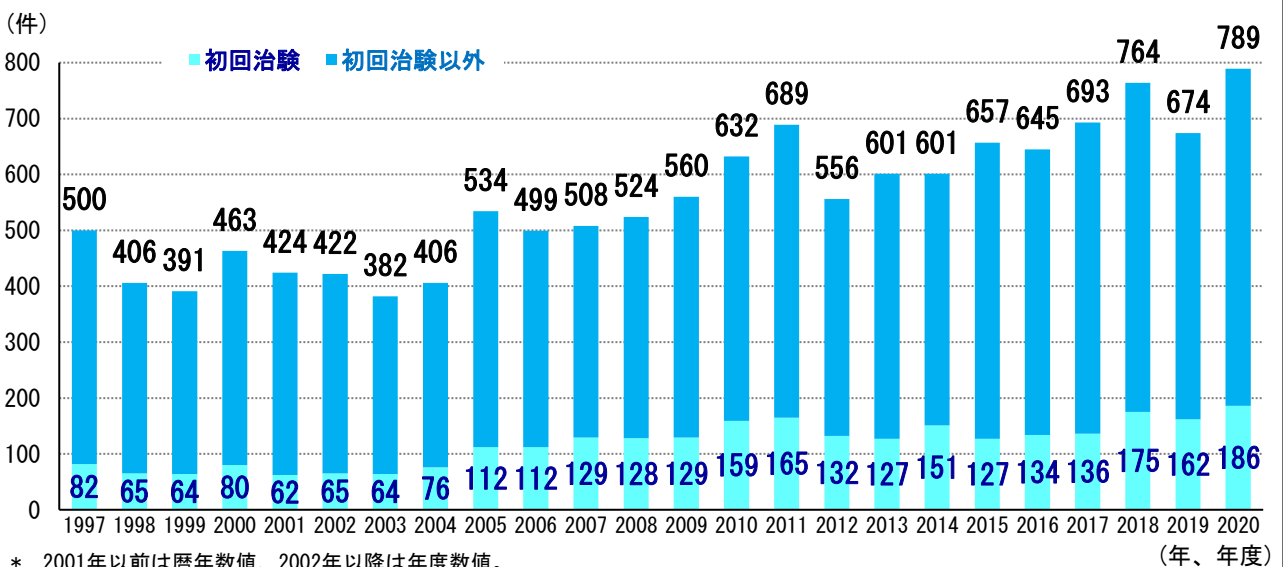
すでに医学誌等に掲載された過去の論文を多数集めて、それらを分析することで、再評価を行うもの。短時間に、費用をかけずに、多くの研究事例を収集・分析できるメリットがある。

一方、通常、医薬品の効果を示す肯定的な結果が得られた研究ほど、論文として掲載されやすいため、二次研究の結果には、偏り(「パブリケーション・バイアス」と呼ばれる)が混入してしまう欠点があるといわれる。

3 | 治験の届出数は、2000年代以降増加

日本では、治験を行う場合、事前に治験計画を厚生労働省に届け出る必要がある。過去20年あまりをみると、新薬を初めて日本人に投与する場合の初回治験、それ以外も含む治験全体のいずれも、2000年代以降、届出数が増加傾向にある。これは、治験数の減少を受けて、文部科学省・厚生労働省が共同で、2003年度より「全国治験活性化3ヵ年計画」(計画は1年延長され、2006年度まで実施)を推進したことなどによるものとみられる。2020年度には、初回治験だけで186件、治験全体では789件の届出が行われている。

図表9. 治験計画届の推移



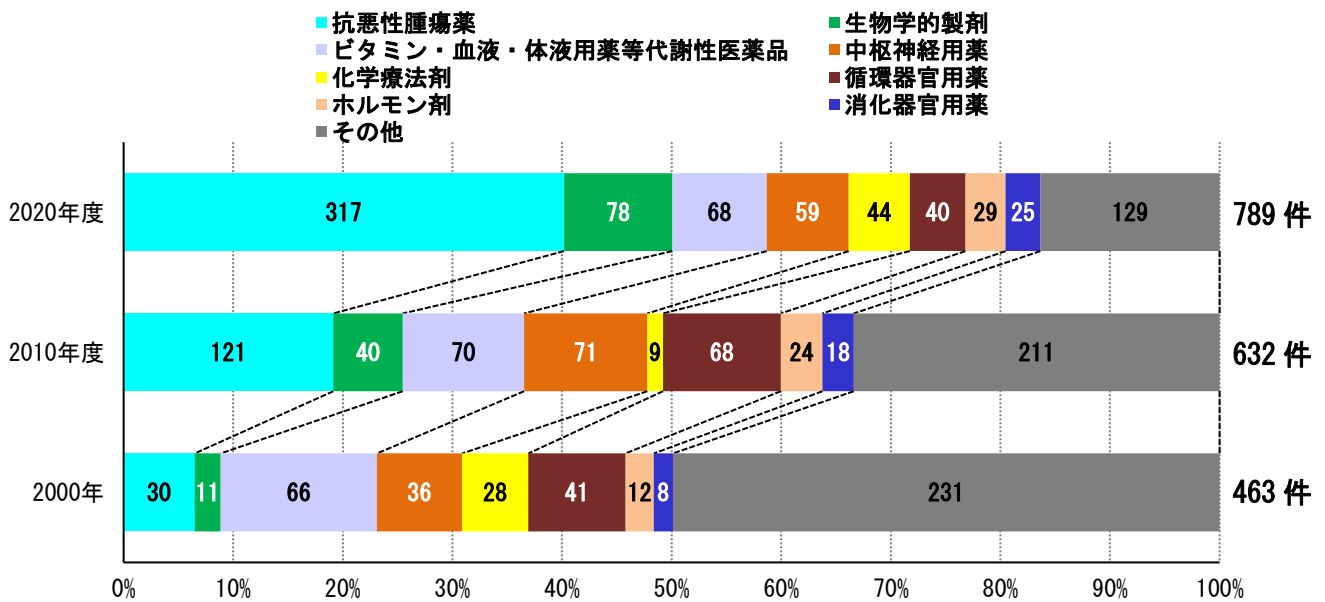
* 2001年以前は暦年数値、2002年以降は年度数値。

** 初回治験は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の30日調査の対象となる、新薬を初めて日本人に投与する治験。

※ 「薬物の治験計画届出件数の推移」(PMDA)をもとに、筆者作成

つぎに、治験届の薬効別占率の変化をみてみよう。抗悪性腫瘍薬の伸びが顕著で、2020年度には全体の約40%を占めている。生物学的製剤の占率も、大きく伸びて約10%となっている。近年、抗体医薬等のバイオ医薬の治験が、積極的に進められている様子が見えてくる。

図表10. 治験計画届の薬効別占率の変化



* グラフ中の数字は、届出件数。 ** 「2000年」は暦年数値、「2010年度」と「2020年度」は年度数値。
 ※「薬物の治験計画届出件数の推移」(独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA))をもとに、筆者作成

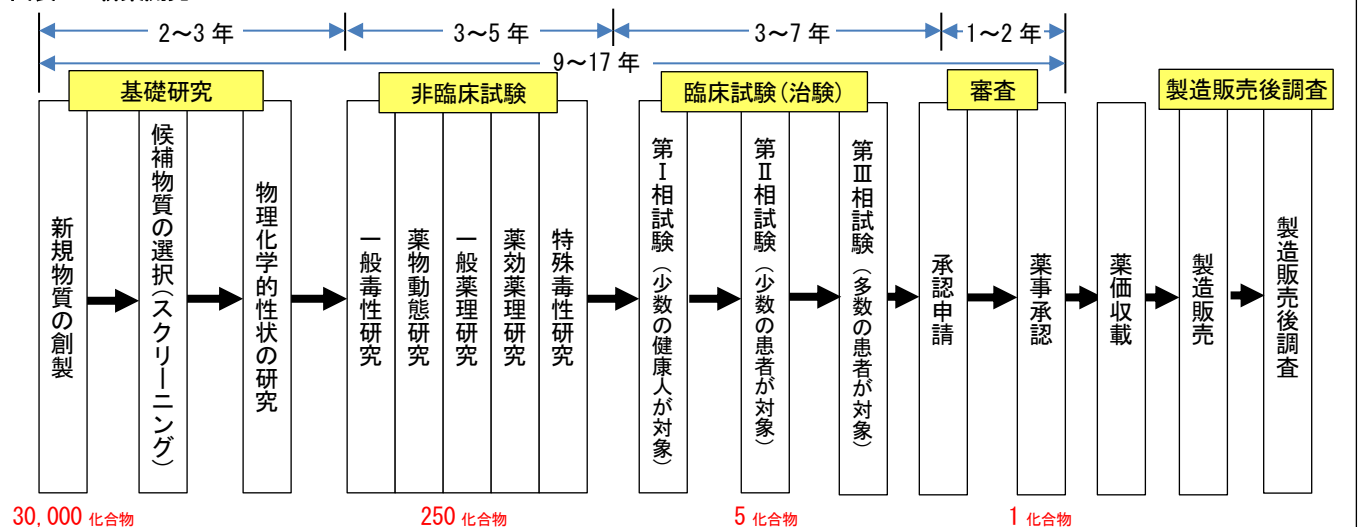
2—新薬の開発プロセス

本章では、治験が新薬開発の流れの中で、どのように位置づけられているか、みていきたい。

1 | 治験は、新薬開発のカギ

新薬を開発するプロセスをみていこう。新薬開発は、大まかに、基礎研究、非臨床試験、臨床試験（治験）、審査、製造販売後調査の順に進められる。

図表11. 新薬開発のプロセス



※「厚生労働白書(平成24年版)」(厚生労働省)等を参考にして、筆者作成

通常、新薬の開発には9~17年もの長い年月を要する。基礎研究で見つかった化合物が医薬品として承認に至るまでの、開発成功の確率は、3万分の1などと極めて小さい。一連の開発プロセスの中では、臨床試験(治験)の重要性が高く、全体の研究開発費や開発期間などに大きな影響を与える。治験は、新薬開発の成否を握るカギといえる。

(参考) 新薬の特許

一般に、工業製品の特許権存続期間は、出願から原則20年とされている。このルールは、医薬品にも適用され、通常、新薬開発中に出願される。ただし、出願後でも開発中は特許権の行使はできない。医薬品は開発に長期間を要するため、多くの場合、5年間の特許期間延長が認められる。

特許権存続期間や再審査期間中は、他の医薬品メーカーは、後発医薬品を製造販売することはできない。このため、新薬を開発した医薬品メーカーは、独占販売が可能となる。

2 | 治験では、第Ⅲ相試験が開発のヤマ場

通常、治験は、第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相の3つの試験の段階を踏んで実施される。必要に応じて、薬物動態や薬力学的作用をみるための臨床薬理試験が行われる。

(1) 第Ⅰ相試験

少人数の健康な成人(通常は男性)を対象⁸に、安全性とヒトにおける薬物動態をみる。まず、単回投与用量漸増試験(Single Ascending Dose, SAD)を行い、安全性に問題がないことを確認したうえで、反復投与用量漸増試験(Multiple Ascending Dose, MAD)を行うことが一般的とされる。

ヒトに対して初めて投与する試験(First In Human 試験, FIH)では、非臨床試験の毒性研究で得られた無毒性量をもとに、低用量から投与を開始するなど、慎重に試験が行われる。

(2) 第Ⅱ相試験

少人数の患者を対象に、複数の用量で有効性と安全性をみてゆき、それをもとに第Ⅲ相試験の用法・用量を設定する。新しい作用機序を見込む医薬品の開発で、その有効性を見極める試験は、POC(Proof Of Concept, 「ポック」と発音)試験と呼ばれる。第Ⅱ相試験は、POC試験と位置づけられることが多い。POCを確認することは、新薬開発の重要なマイルストーンの1つとなるため、第Ⅱ相試験の重要性は高い⁹。

また、海外ですでに行われた第Ⅲ相試験の結果を、日本人の結果に外挿するために、海外で行われた第Ⅱ相試験と同じ設定のもとで、日本で第Ⅱ相試験を行うことがある。これは、「ブリッジ試験」と呼ばれ、開発期間の短縮や、開発費用の抑制を目的として行われる。ブリッジ試験では、設定の細部に留意することが求められる。

(3) 第Ⅲ相試験

多数の患者を対象に、至適用法・用量¹⁰での有効性、安全性を検証する。通常は、二重マスクでのランダム化比較試験として行い、被験薬¹¹がプラセボ群に比べて有効であること(優越性)、もしくはは既承認薬に対して有効性が劣っていないこと(非劣性)を検証する。

⁸ 抗がん剤のように毒性の強い薬物の場合は、第Ⅰ相試験から、患者を対象とすることもある。

⁹ 抗がん剤の場合は、第Ⅰ相試験で、POCがすでに確認されていることも多い。

¹⁰ 「至適」は、医学や医療の分野で用いられる表現で、「最適な」といった意味合いを持つ。

¹¹ 本稿では、「被験薬」は、治験の対象とされる薬物をいう。また、「治験薬」は、被験薬と対照薬を表す。

試験に参加してもらう患者数として、被験薬の有効性を統計学的に示すために必要となる症例数が設定される。被験薬が慢性疾患に対する医薬品の場合、長期間投与した場合の安全性や有効性を検証するために、長期投与試験も行われる。

なお、近年は、複数の国で共通の治験実施計画書(PC)を用いて実施する「国際共同治験」が増えている¹²。治験においては、各段階で、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)と治験相談を重ねつつ、当局との合意のもとで進めることが、一般的とされる。

3 | 承認申請の実質的な審査は PMDA が行う

治験が終了し、申請資料がまとまると、厚生労働大臣の薬事承認を取得するための申請が行われる。通常、PMDA が実質的な審査を行うため、医薬品メーカーは PMDA に対して承認申請を行う。

PMDA は、申請資料の信頼性を確認しつつ、各領域の専門家からなる審査チームを構成して審査を進める。必要に応じて、外部専門家の意見も聴き、審査報告書を作成する。できあがった審査報告書は、PMDA から厚生労働省に提出される。

厚生労働省では、その審査報告書をもとに、薬事・食品衛生審議会で審議を進める。審議会の答申を踏まえて、最終的に、大臣が承認を行う。

4 | 製造販売後調査の結果をもとに再審査申請が行われる

医薬品は、承認を受けて販売された後にも、安全性確認のために「製造販売後調査」が行われる。実際に臨床医療で使用した医薬品について、副作用の発生状況などの安全性情報が収集される。

通常、薬事承認の際には、再審査期間が設定される。医薬品メーカーは、再審査期間の満了後に、製造販売後調査の結果をもとに、再審査申請を行う必要がある。

製造販売後調査は、「医薬品製品販売後安全管理の基準」(Good Vigilance Practice, GVP)と、「医薬品製造販売後調査・試験の実施の基準」(Good Post-marketing Study Practice, GPSP)という2つのルールに従って行われる。市販直後調査、使用成績調査、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験に分けられる。

(1) 市販直後調査

販売後6カ月間、GVPのもとで、医療機関に対して確実な情報提供や注意喚起を行うこととあわせて、副作用などの情報を収集する。

(2) 使用成績調査

新規承認された医薬品に対しては、GPSPのもとで、投与された全症例について、副作用の発生状況や、有効性・安全性に関する情報を検出して確認することが求められる。使用成績調査は、「一般使用成績調査」、「特定使用成績調査」、「使用成績比較調査」に分けられる¹³。このうち、特定使用成績調査は、特定の患者(小児、高齢者、妊産婦、腎・肝機能障害を有する患者)や、長期間に医薬品を使用する患者を対象に行われる調査をいう。

¹² 詳しくは、第5章を参照。

¹³ 一般使用成績調査は、医薬品を使用する者の条件を定めことなく行う調査。使用成績比較調査は、特定の医薬品を使用する者の情報と当該医薬品を使用しない者の情報とを比較することによって行う調査。

(3) 製造販売後データベース調査

医療情報データベースを用いて、医薬品の副作用による疾病等の種類別の発生状況などを検出して確認する。調査を開始する前に、同データベースの信頼性を担保しておくことが必要となる。もし、信頼性を担保できないことが判明した場合は、調査計画を練り直すことが必要となる。

(4) 製造販売後臨床試験

希少疾患に対する医薬品などで、登録症例数が少ない場合、承認時に、製造販売後臨床試験(第Ⅳ相試験)の実施が課される場合がある。その場合、臨床試験を行い、その結果をもとに再審査が行われる。再審査の結果、安全性や有効性に問題があると判断されると、承認が取り消されることもある。製造販売後臨床試験で取得するデータは、医薬品メーカーが設定する。第Ⅰ相～第Ⅲ相試験と同様に、被験者となる患者の同意や、治験審査委員会(IRB)の承認手続きが必要となる。

市販後の各調査で得られた結果は、「安全性定期報告書」にまとめられる。厚生労働大臣の指定した日(医薬品の販売が認められた日など)から2年間は6ヵ月ごと、その後は1年ごとに報告することが必要となる。

さらに、これらの定期報告とは別に、医薬品医療機器等法(薬機法)¹⁴には、所定の副作用が発生した場合、医薬品メーカーは、(PMDAを通じて)厚生労働大臣に報告する義務があることが、規定されている。

3— 治験のルール

治験の主たる目的は、新薬の製造・販売・適応拡大の承認にある。ただし、治験は、ヒトを対象に行われる試験であるため、被験者の保護が極めて重視される。本章では、治験を実施する際のルールについて、みていこう。

1 | 被験者の人権保護が科学・社会のための利益に優先

治験を実施する際は、基本的ルールを遵守する必要がある。

厚生労働省が公表しているガイダンスによると、被験者の人権の保護、安全の保持、福祉の向上に対する配慮が最も重要であり、これらは、科学と社会のための利益よりも優先されるべきとされている(③)。また、全ての被験者から、治験参加前に、自由意思によるインフォームド・コンセントを得ることとされている(⑨)。さらに、被験者の身元を明らかにする可能性のある記録は、プライバシーと秘密の保全に配慮して保護すること、なども示されている(⑩)。

¹⁴ 法律の正式名称は、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」。

図表 12. 治験の基本的ルール

- ① 治験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則及び本基準を遵守して行うこと。
- ② 治験を開始する前に、個々の被験者及び社会にとって期待される利益と予想される危険及び不便とを比較考量すること。期待される利益によって危険を冒すことが正当化される場合に限り、治験を開始し継続すべきである。
- ③ 被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上に対する配慮が最も重要であり、科学と社会のための利益よりも優先されるべきである。
- ④ 治験薬に関して、その治験の実施を支持するのに十分な非臨床試験及び臨床試験に関する情報が得られていること。
- ⑤ 治験は科学的に妥当でなければならず、治験実施計画書にその内容が明確かつ詳細に記載されていること。
- ⑥ 治験は、治験審査委員会が事前に承認した治験実施計画書を遵守して実施すること。
- ⑦ 被験者に対する医療及び被験者のためになされる医療上の決定に関する責任は、医師又は歯科医師が常に負うこと。
- ⑧ 治験の実施に関与する者は、教育、訓練及び経験により、その業務を十分に遂行しうる要件を満たしていること。
- ⑨ 全ての被験者から、治験に参加する前に、自由意思によるインフォームド・コンセントを得ること。
- ⑩ 治験に関する全ての情報は、正確な報告、解釈及び検証が可能なように記録し、取扱い、及び保存すること。本原則は、その媒体によらず、本ガイダンスで規定する全ての記録に適用される。
- ⑪ 被験者の身元を明らかにする可能性のある記録は、被験者のプライバシーと秘密の保全に配慮して保護すること。
- ⑫ 治験薬の製造、取扱い、保管及び管理は、「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準(治験薬 GMP)について」を遵守して行うこと。治験薬は治験審査委員会が事前に承認した治験実施計画書を遵守して使用すること。
- ⑬ 治験の被験者保護及び治験結果の信頼性確保に必要な不可欠な局面の質を保証するための手順を示したシステムを運用すること。
- ⑭ 治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合には、過失によるものであるか否かを問わず、被験者の損失を適切に補償すること。その際、因果関係の証明等について被験者に負担を課することがないようにすること。

※ 「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について」(厚生労働省、薬生薬審発 0831 第 15 号、令和 2 年 8 月 31 日)より、抜粋

2 | 治験は、行政の管理・監督のもとで行われる

治験は、医薬品メーカーや医療機関が勝手に実施できるわけではない。実施するには、行政への届出・報告が必要となる。

(1) 治験届の提出

新薬の治験を実施する前には、厚生労働大臣に治験届を提出する必要がある。新薬を初めて日本人に投与する治験計画については、PMDA による 30 日間の調査(「30 日調査」)が行われる。届出後 30 日が経過するまで、医薬品メーカーは、実施医療機関に治験を依頼できない。PMDA は、この 30 日の間に、被験者の安全性確保の観点から調査を行い、必要があれば治験の中止や変更を指示する。

(2) 副作用の報告

治験中に発生した「重篤な有害事象」(Serious Adverse Event, SAE)のうち、未知の副作用については、PMDA を通じて、厚生労働大臣への報告が必要となる。報告期限は、死亡または死亡のおそれについては 7 日以内、その他の場合は 15 日以内とされている。一方、死亡または死亡のおそれのある既知の副作用については、15 日以内に報告することとされている。

3 | 治験は、倫理規範のもと、法令に基づいて行われる

治験は、患者を含むヒトを対象に行われる。そのため、人権保護などの倫理規範のもとで、法令を遵守して行なわなければならない。臨床研究に対して、倫理規範となっているものには、「ニュルンベルク綱領」と「ヘルシンキ宣言」がある。

(1) ニュルンベルク綱領

臨床研究における人権保護の取り組みの原点は、第二次世界大戦にある。大戦中に、ナチス・ドイツが捕虜等に対して行った人体実験や非人道的行為に対する国際軍事裁判が、1946 年にドイツのニュルンベルクで開かれた。その判決文のなかで、こうしたことが二度と繰り返されることのないよう、ニュルンベルク綱領の原型が示された。同綱領は、被験者の理解・納得の上での自発的な同意

や、被験者による実験の中止など、臨床研究で遵守すべき 10 項目の基本原則を定めている。

図表 13. ニュルンベルク綱領 (抜粋)

- (1) 被験者の自発的な同意が絶対に必要である。
- (2) 実験は、社会の福利のために多岐にわたる結果を生むとともに、他の方法や手段では行えないものであるべきであり、無計画あるいは無駄に行うべきではない。
- (3) 予想される結果によって実験の遂行が正当化されるように、実験は念入りに計画され、動物実験の結果および研究中の疾患やその他の問題に関する基本的な知識に基づいて行われるべきである。
- (4) 実験は、あらゆる不必要な身体的、精神的な苦痛や傷害を避けて行われるべきである。
- (5) 死亡や障害を引き起こすことがあらかじめ予想される場合、実験は行うべきではない。ただし、実験する医師自身も被験者となる実験の場合は、例外としてよいかも知れない。
- (6) 実験に含まれる危険性の度合いは、その実験により解決される問題の人道上的重大性を決して上回るべきではない。
- (7) 傷害や障害、あるいは死をもたらす僅かな可能性からも被験者を保護するため、周到な準備がなされ、適切な設備が整えられるべきである。
- (8) 実験は、科学的有資格者によってのみ行われるべきである。実験を行う者、あるいは実験に従事する者には、実験の全段階を通じて、最高度の技術と注意が求められるべきである。
- (9) 実験の進行中に、実験の続行が耐えられないと思われる程の身体的あるいは精神的な状態に至った場合、被験者は、実験を中止させる自由を有するべきである。
- (10) 実験の進行中に、責任ある立場の科学者は、彼に求められた誠実さ、優れた技能、注意深い判断力を行使する中で、実験の継続が、傷害や障害、あるいは死を被験者にもたらすそうだと考えるに足る理由が生じた場合、いつでも実験を中止する心構えでいなければならない。

※ 「ニュルンベルク綱領(翻訳)」(福岡臨床研究倫理審査委員会ネットワーク (https://www.med.kyushu-u.ac.jp/recnet_fukuoka/houki-rinri/nuremberg.html))より抜粋

(2) ヘルシンキ宣言

ニュルンベルク綱領に基づいて、1964年にフィンランドのヘルシンキで行われた第18回世界医師会(World Medical Association, WMA)総会で、医学の研究倫理に関する規範が採択された。その後のWMA総会において、9度修正が行われ、現在の内容に至っている¹⁵。同綱領には、序文と一般原則を含めて12のテーマで、37の具体内容が示されている。リスクと負担、インフォームド・コンセント、被験者への害に対する補償や治療の提供などが規定されている。

図表 14. ヘルシンキ宣言 (抜粋)

8. 医学研究の主な目的は新しい知識を得ることであるが、この目標は個々の被験者の権利および利益に優先することがあってはならない。
16. 医療および医学研究においてはほとんどの治療にリスクと負担が伴う。人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が被験者のリスクおよび負担を上まわる場合に限り行うことができる。
18. リスクが適切に評価されかつそのリスクを十分に管理できるとの確信を持たない限り、医師は人間を対象とする研究に関与してはならない。潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合または明確な成果の確証が得られた場合、医師は研究を継続、変更あるいは直ちに中止すべきかを判断しなければならない。
21. 人間を対象とする医学研究は、科学的文献の十分な知識、その他関連する情報源および適切な研究室での実験ならびに必要な応じた動物実験に基づき、一般に認知された科学的諸原則に従わなければならない。研究に使用される動物の福祉は尊重されなければならない。
24. 被験者のプライバシーおよび個人情報の秘密保持を厳守するためあらゆる予防策を講じなければならない。
25. 医学研究の被験者としてインフォームド・コンセントを与える能力がある個人の参加は自発的でなければならない。家族または地域社会のリーダーに助言を求めることが適切な場合もあるが、インフォームド・コンセントを与える能力がある個人を本人の自主的な承諾なしに研究に参加させてはならない。
37. 個々の患者の処置において証明された治療が存在しないかまたはその他の既知の治療が有効でなかった場合、患者または法的代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めたうえ、医師の判断において、その治療で生命を救う、健康を回復するまたは苦痛を緩和する望みがあるのであれば、証明されていない治療を実施することができる。この治療は、引き続き安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての事例において新しい情報は記録され、適切な場合には公表されなければならない。

※ 「ヘルシンキ宣言－人間を対象とする医学研究の倫理的原則」(日本医師会誌 (<https://www.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>))より抜粋

¹⁵ 現在の内容は、2013年にブラジルのフォルタレザで開催されたWMA総会で修正されたもの。

(3) GCP 省令

医薬品の承認申請にあたり、薬機法第 14 条では、厚生労働省令に定める基準に従って収集・作成された資料を申請書に添付することが規定されている。

治験に関するものについては、その基準は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP 省令)とされており、治験の準備・管理・実施等に関する法令基準となっている。

4—各フェーズの試験内容

治験は、3つのフェーズ(相)の臨床試験からなる。本章では、その内容について、みていこう。

1 | 第 I 相試験は、被験薬の安全性や、吸収・代謝・分布・排泄を調査する

第 I 相試験は、少人数の健康な成人(通常は男性)を対象に、被験薬の安全性や、吸収・分布・代謝・排泄¹⁶を調査する。一般的には、まず、単回投与用量漸増試験(SAD)が行われ、その後、反復投与用量漸増試験(MAD)が行われる。

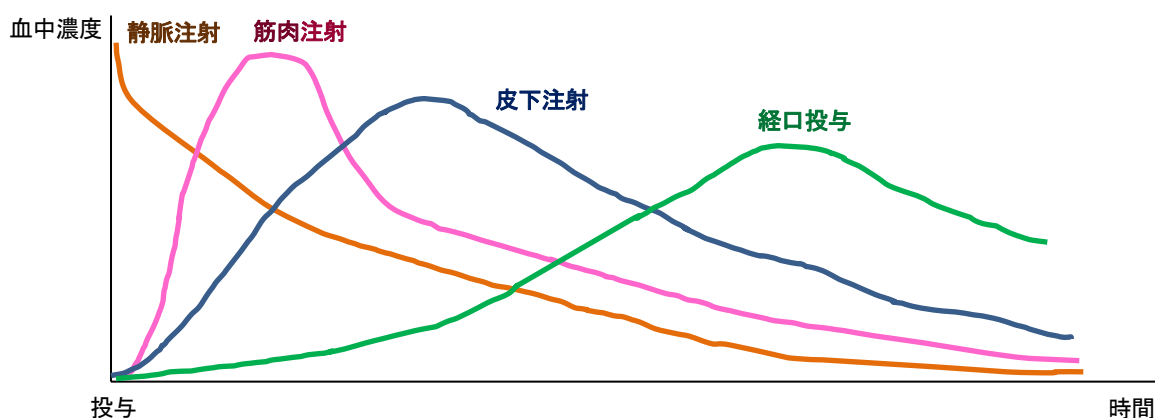
(1) 単回投与用量漸増試験(SAD)

SAD は、安全用量の絞り込み、体内動態の把握を目的に行われる。

まず、健康な人を 8 名ごとなどの組(「コホート」という)に分ける。非臨床試験での動物への投与結果などをもとに、各コホートに異なる用量が設定される。設定された用量の低いコホートから、たとえば 6 名には被験薬、2 名にはプラセボが二重マスク法で投与されて、それぞれデータが収集される。このコホートで安全性が確認された場合は、医師の判断のもとで、一段階用量の高いコホートへの投与に移る(「コホート移行」という)。コホート移行の障害となる有害事象が発生するか、もしくは、設定されていた最高用量のコホートへの投与が終了した場合、SAD は終了となる。

一般に、つぎの図のように、医薬品は剤形によって、投与後の時間経過に応じた血中濃度の推移が異なる。そこで、血中濃度を確認するために、投与後の所定時間ごとに、何回か被験者の採血が行われる。併せて、有害事象の発現の有無や、発現した場合の重症度の確認・評価も行われる。

図表 15. 剤形ごとの血中濃度の推移 (イメージ)

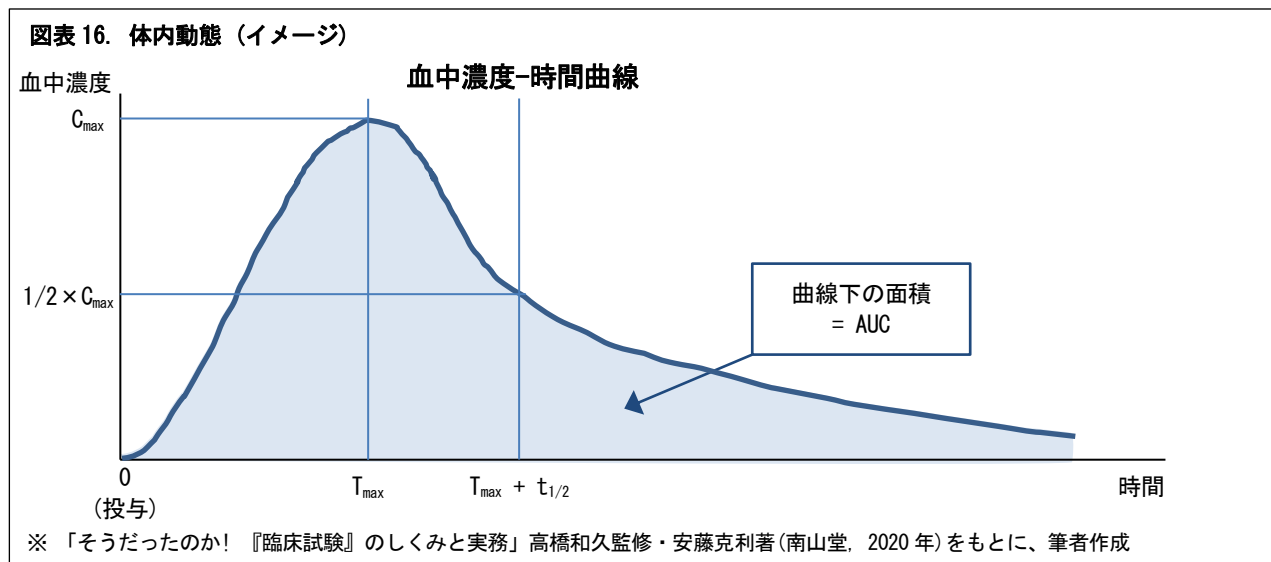


※ 「そうだったのか! 『臨床試験』のしくみと実務」高橋和久監修・安藤克利著(南山堂, 2020 年)をもとに、筆者作成

¹⁶ 吸収(Absorption)、分布(Distribution)、代謝(Metabolism)、排泄(Excretion)の頭文字をとって、ADME(アドメ)と呼ばれる。ADME の速度過程は、薬物動態と呼ばれ、医薬品開発の重要な要素とされる。

体内動態の把握に関しては、何回かの採血による血中濃度のデータをもとに、各用量での最高血中濃度(C_{max})、最高血中濃度到達時間(T_{max})、半減期($t_{1/2}$)、血中濃度-時間曲線下面積(Area Under the concentration-time Curve, AUC)を取得する。そして、異なるコホートどうしを比較して、用量に比例して、 C_{max} や AUC が増加するかどうか(線形性の有無)を確認する。線形性が認められない場合は、投与量を増やすと血中濃度が著しく上昇して、毒性を発現する恐れがあるため、注意が必要となる。

また、日本人と外国人で、 $t_{1/2}$ などの血中動態が異なる場合がある。このような場合には、日本からの国際共同治験への参加が困難となることもある。



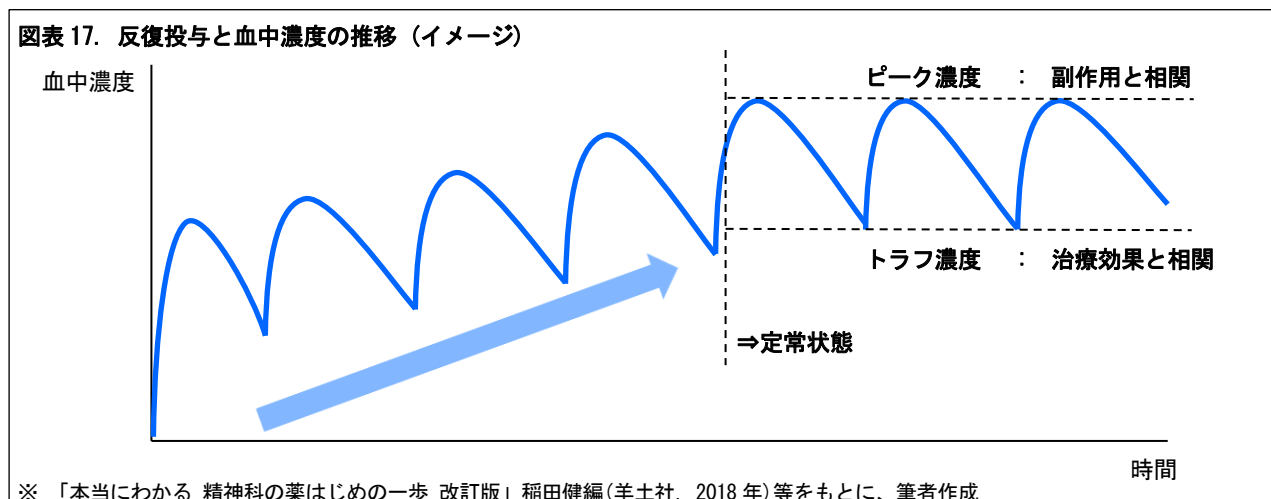
(2) 反復投与用量漸増試験(MAD)

MAD は、反復投与時の安全性の確認、体内動態の把握を目的に行われる。

SAD と同様に、健康な人をコホートに分ける。各コホートに異なる用量が設定される。用量の低いコホートから投与を開始し、コホート移行を進める。コホート移行の障害となる有害事象が発生するか、もしくは、設定されていた最高用量のコホートへの投与が終了した場合、MAD は終了となる。

体内動態については、血中濃度が直近の最高値から半減した時に投与を繰り返すことで、血中濃度が有効血中濃度内で推移するか(定常状態になるか)を確認する。反復投与することが多い精神疾患系の薬剤等では、定常状態に達した場合、ピーク濃度(定常状態での最高濃度)は副作用と相関し、トラフ濃度(同最低濃度)は治療効果と相関するといわれる。

なお、SAD で線形性が確認されていても、反復投与により蓄積・飽和が起これると、血中濃度が急上昇して線形性が崩れることがあるため、注意が必要とされる。



2 | 第II相試験は、用量設定を行う「探索的試験」

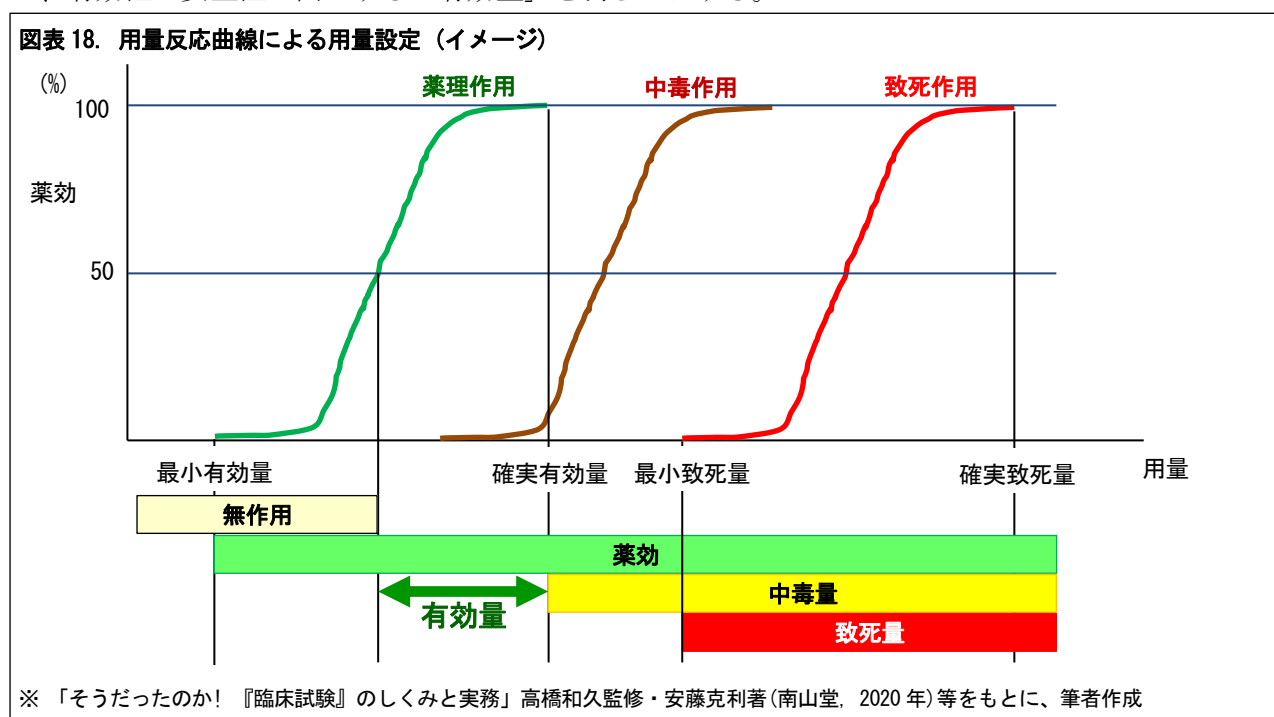
第I相試験で安全性が確認された用量の範囲内で、少数の患者に対して、被験薬が初めて投与される。第II相試験は、前期試験(P2a)と後期試験(P2b)に分けられる。第II相試験は、用量設定などを探索する試験であるため、「探索的試験」と呼ばれる。

(1) 前期試験(P2a)

前期試験では、被験薬の安全性・有効性・薬物動態をみる。第I相試験と同様に、低用量の投与から開始して、順次、用量を増やしていく。P2a試験では、POCが確認される。POCは、医薬品の開発の妥当性をあらわすもので、新薬開発プロセスのマイルストーンと位置づけられている。

(2) 後期試験(P2b)

後期試験では、薬物動態・適応症の明確化や第III相試験の用量設定を行う。用量設定では、有効性を得るためには、どの程度の投与量が必要かという、「用量設定試験」が行われる。この試験を通じて、有効性と安全性が両立する「有効量」を明らかにする。



3 | 抗がん剤の第II相試験は薬物動態と有害事象の関連性の確認などが中心

抗がん剤の場合は、第I相試験で患者に投与することで、すでにPOCが確認されていることが多い。このため、第II相試験は、薬物動態と有害事象の関連性の確認などが中心となる。一般に、対照群を置かずに被験者すべてに被験薬を投与する「シングルアーム試験」が行われる。シングルアーム試験では、個々の症例について、改善、状態維持、進行といった状態変化を評価する。具体的には、4パターンに分けて、完全奏功と部分奏功の患者割合の合計(「奏効率」といわれる)で評価する。

図表 19. シングルアーム試験での評価

完全奏効 (CR : Complete Response)	腫瘍が完全に消失した状態	} CRとPRの患者割合の合計 = 奏効率
部分奏効 (PR : Partial Response)	腫瘍の大きさの和が30%以上減少	
安定状態 (SD : Stable Disease)	腫瘍の大きさが変化しない状態	
進行状態 (PD : Progressive Disease)	腫瘍の大きさが増加または新病変が出現	

※ 諸資料をもとに、筆者作成

4 | 第Ⅲ相試験は、ランダム化比較試験によって行われる「検証的試験」

第Ⅲ相試験では、第Ⅱ相試験で決定された投与量の有効性・安全性について、ランダム化比較試験による検証が行われる。このため、第Ⅲ相試験は、「検証的試験」と呼ばれる。

通常、対照群には、プラセボが投与される。すでに標準治療が確立されている場合には、その標準治療が行われることもある。その場合、標準治療と比べて、被験薬の有効性が劣っていないことを検証する「非劣性試験」が行われることとなる。

5 | 複数の相を併用する場合もある

医薬品開発は、第Ⅰ相～第Ⅲ相の試験を順番に行うことが基本とされる。しかし、そのためには、多くの患者を被験者として登録することが必要となる。3つのフェーズ(相)の試験を、別々に実施しようとする、希少疾患や、有効な治療法や薬剤がない疾患領域での医療ニーズ(Unmet Medical Needs, UMN)に応える医薬品の開発は困難となる。

また、抗がん剤のように、第Ⅰ相試験から患者を被験者として投与するケースもある。必ずしも、3つの段階で、臨床試験を進めることが必要とされる訳ではなく、承認申請時に、被験薬としての安全性・有効性を示すデータが揃っていればよいといえる。

そこで、対象となる疾患や医薬品の特性に準じて、第Ⅰ相と第Ⅱ相を併用する「P1/2試験」や、第Ⅱ相と第Ⅲ相を併用する「P2/3試験」により、費用や時間の抑制を目指す場合もある。このような臨床試験のデザインが、医薬品開発の成否を分けるケースもあるため、臨床試験においては、そのデザイン設計が重要といえる。

5——ワクチンの治験

一般的に、医薬品は、有効性と安全性を兼ね備える必要がある。特に、ワクチンには、高い安全性が求められる。新型コロナウイルス感染症の流行の際は、ワクチン開発プロセスにおける治験の動向に注目が集まった。この章では、ワクチンの治験について、みていこう。

1 | ワクチンには安全性が強く求められる

感染症に対するワクチンは、健康な人に向けて、予防の目的で投与される。もしワクチンを投与したことで、健康な人が病気になってしまうようなら、大問題となりかねない。

このため、ワクチン開発においては、治験により、有効性とともにも安全性の確認が強く行われる。治験は、法令に定める基準やガイドライン¹⁷に従って行われる。そのガイドラインによれば、事前に大学などの審査委員会の審査・承認を受けること、被験者のインフォームド・コンセント(十分な説明に基づく同意)を得ること、などとされている。

2 | ワクチンの治験は健康な人を被験者として行われる

ワクチンの治験は、治療薬の治験と同様、3つのフェーズで行われることが一般的とされている。

(1) 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験は、通常、少人数の健康な成人を被験者として、小規模な試験として行われる。ワクチ

¹⁷ 『感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン』について(厚生労働省, 薬食審査発 0527 第5号, 平成22年5月27日)など。

ンの有効性と安全性に関する、予備的な探索を行うことが目的となる。

(2) 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験は、健康な人を被験者として、ワクチンの使用方法などに関する試験として行われることが一般的。被験者に、未成年者や高齢者を含むこともある。ワクチンの接種量、接種スケジュール、接種経路を明確にすることが、主な目的となる。

(3) 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験は、大規模な集団において、有効性と安全性のデータを得ることが目的となる。通常、投与される被験者にも投与する医師にもわからないよう、ランダムにワクチンまたはプラセボを割り当てて投与し、その効果を比較することで有効性をテストする。すなわち、二重マスクでのランダム化比較試験として行われる。

第Ⅲ相試験は、数千人～数万人規模の集団を被験者とすることもあり、研究開発費の多くが、ここで費やされるといわれる。開発が成功して実用化できるか、それとも失敗に終わるか、まさにワクチン開発の最大のヤマ場といえる。

3 | 有効性は基本的に発症予防効果でみる

では、有効性の確認は、どのように行われるのだろうか。臨床試験のガイドラインによると、基本的には、「発症予防効果」をみることが望ましい、とされている。ただし、疾患の発生頻度が非常に低い場合等は、発症予防効果をみることが困難な場合が多い。このような場合には、発症予防との相関性が確立されている抗体価などの代替指標を評価することが適切とされる。また、すでに実用化されたワクチンがある場合には、そのワクチンと有効性を比較する「非劣性試験」を行う場合もある。

発症予防効果は、「ワクチンを打たなかった場合と比べて、どれだけ発症する患者を減らせたか」という指標で表される。たとえば、ワクチン本剤とプラセボをそれぞれ 100 人ずつ被験者に投与したところ、しばらくして、本剤を投与された人からは 20 人、プラセボを投与された人からは 50 人が発症したとする。この場合、ワクチンの効果により 30 人(=50 人−20 人)の発症が予防できたとみられる。したがって、発症予防効果は、60%(=30 人÷50 人)となる。

感染症の種類によって、発症予防効果は異なる。たとえば、予防接種の効果が一生継続とされる、はしかの場合、発症予防効果は 95%以上といわれている¹⁸。

一方、季節性インフルエンザでは予防接種を受けても、その効果は数ヶ月間に限られる。ある研究によれば、発症予防効果は 65 歳以上の健常な高齢者について約 45%であったと報告されている¹⁹。このように、ワクチンの効果は 100%ではない。たとえワクチンを打っても、感染や発症をしないと断言できないことになる。しかし、多くの人々がワクチンを打てば、感染者の数を減らすことができ、その結果、感染拡大が抑えられる。つまり、ワクチンによって「集団免疫」が働く効果がある。この集団免疫を効かせるために、早期のワクチン開発、ワクチン接種が望まれることとなる。

4 | 副反応リスクが大きければ、開発がストップすることも

安全性の評価は、投与されたすべての被験者に対して、「有害事象」を収集する形で行われる。

¹⁸ 「麻疹の現状と今後の麻疹対策について」(国立感染症研究所 感染症情報センター, 平成 14 年 10 月)より。

¹⁹ 「医療関係者のためのワクチンガイドライン第 2 版」(一般社団法人日本環境感染学会, 環境感染誌 Vol. 29 suppl. III, 2014 年)より。

ワクチンの場合、体外の物質が化学作用を起こすことよりも、体内で免疫学的に起こる反応が問題となることが多い。そこで、治療薬の「副作用」とは区別して、「副反応」という用語が使われる。

副反応には、予防接種をした部位が腫れたり、赤みを帯びたり、ズキズキ痛んだりする局所反応と、発熱やリンパ節が腫れるなどの全身反応がある。局所反応や全身反応の多くは、投与後数日以内に発現するとされる。

特に、重篤な有害事象として、死亡・障害やそのおそれのある症例、後世代における先天性の疾患・異常などがあげられる。こうした重篤な有害事象に対しては、詳細な報告書を作成するとともに、報告後も十分にモニタリングを行う必要があるとされている。

有害事象を収集する期間は、微生物の全体または一部を感染しないように無毒化して免疫を獲得する不活化ワクチンの場合、投与後2週間。ウイルスなどの原因微生物を発症しない程度に弱毒化したうえで使用する生ワクチンの場合、投与後4週間が目安とされている。電話連絡により確認したり、被験者が受診する際に日誌を回収したりして、収集される。

このように、ワクチンの場合、安全性に対する評価がとて重視される。発症予防効果がいくら高くても、副反応のリスクが大きければ、開発はストップされる。つまり、ワクチンの開発はとて難しいということになる。

(参考) 新型コロナウイルス感染症ワクチンの治験

新型コロナウイルス感染症について、日本では、現在(2021年7月)までに3つのワクチンが特例承認*のうへ、実用化されている。治験で確認された、主な有効性と安全性についてまとめておく。

(1) ファイザー社のワクチン「コミナティ筋注」 (2021年2月14日特例承認)

①有効性

海外の第Ⅱ/Ⅲ相試験において、治験薬接種前から2回目接種後7日以前にSARS-CoV-2感染歴がない被験者における発症予防効果(ワクチン有効率)は、95.0% [95%信用区間:90.3~97.6%]

②安全性

海外の第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験では、重篤な有害事象(SAE)が本剤群126/21,621例(0.6%)、プラセボ群111/21,631例(0.5%)に認められた。死亡例は、本剤群2例、プラセボ群4例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、国内の第Ⅰ/Ⅱ相試験では、死亡及びSAEは認められなかった。

(2) アストラゼネカ社のワクチン「バキスゼブリア筋注」 (2021年5月21日特例承認)

①有効性

海外の第Ⅱ/Ⅲ相試験において、主解析対象集団**の2回目の接種後15日以降に発現した初発のCOVID-19発症に対する発症予防効果(ワクチン有効率)は、70.42% [95%信用区間:54.83~80.63%]

②安全性

海外の第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験では、SAEが本剤群108/12,282例(0.9%)、対照群127/11,962例(1.1%)に認められた。死亡例は、本剤群2例、対照群5例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。国内の第Ⅰ/Ⅱ相試験では、本剤群において死亡及びSAEは認められなかった。

(3) 武田/モデルナ社のワクチン「COVID-19 ワクチンモデルナ筋注」 (2021年5月21日特例承認)

①有効性

海外の第Ⅲ相試験において、治験薬接種前から2回目接種後14日以前にSARS-CoV-2感染歴がない被験者における発症予防効果(ワクチン有効率)は、94.1% [95%信頼区間:89.3%~96.8%]

②安全性

海外の第Ⅲ相試験では、SAEが本剤群147/15,185例(1.0%)、プラセボ群151/15,166例(1.0%)に認められた。死亡例は、本剤群6例、対照群7例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。国内の第Ⅰ/Ⅱ相試験では、本剤群において死亡及びSAEは認められなかった。

* 医薬品医療機器等法(薬機法)第14条の3第1項の規定に基づき、(1)疾病の蔓延防止等のために緊急の使用が必要、(2)当該医薬品の使用以外に適切な方法がない、(3)海外で販売等が認められている、という要件を満たす医薬品につき、承認申請資料のうち臨床試験以外のものを承認後の提出としても良い等として、特例的な承認をする制度。

** 2回とも標準用量、もしくは、1回目低用量・2回目標準用量として、2回接種した集団

※「今後の新型コロナワクチンの接種について」(第19回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会、資料1、2021年2月15日)および「新型コロナワクチンの接種について」(第21回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会、資料1、2021年5月21日)をもとに、筆者が表現を一部改変

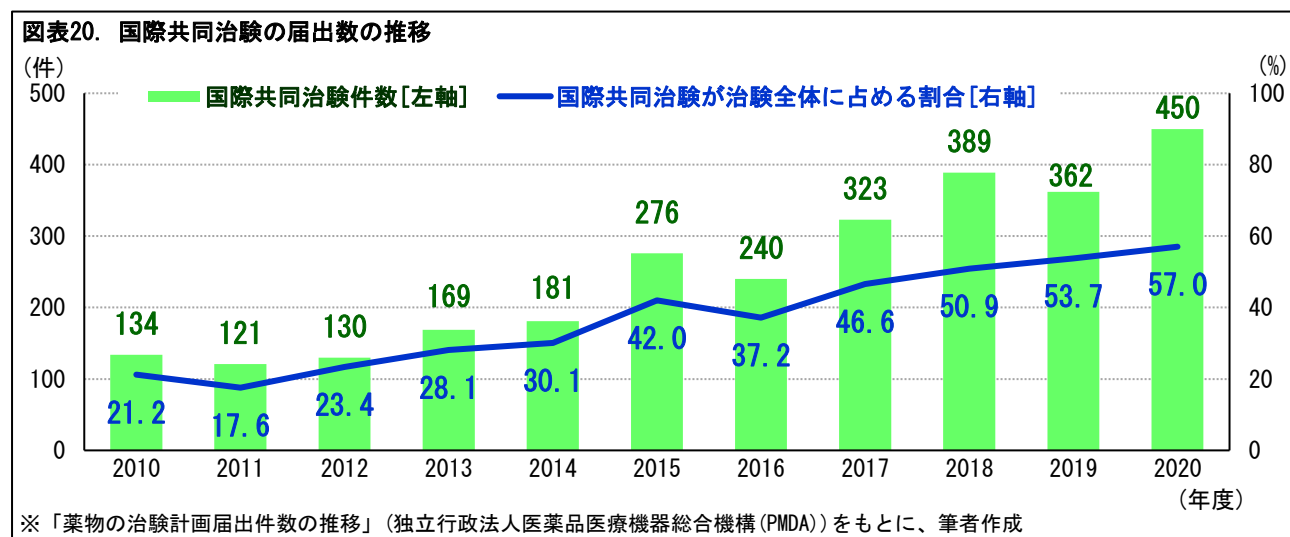
6—国際共同治験

一般に、有効性や安全性が確認された医薬品は、日本のみならず、世界各国で承認申請される。つまり、医薬品開発はグローバルに進められる。その際に行われるのが、国際共同治験だ。本章では、国際共同治験について、簡単にみていこう。

1 | 第Ⅲ相試験は、国際共同治験として行うことが一般的

通常、第Ⅲ相試験は、数百人~数千人規模の患者を被験者として登録して行われる。もし承認を得ようとする国ごとに、これだけの数の被験者を確保して治験を進めようとするれば、多くの時間や費用がかかる。そこで、近年、第Ⅲ相試験は、国際共同治験として行うことが一般的となっている。

この10年で、日本で届け出のあった国際共同治験の数は、大きく増加している。国際共同治験の2020年度の届出数は450件で、治験全体の57%を占めている。

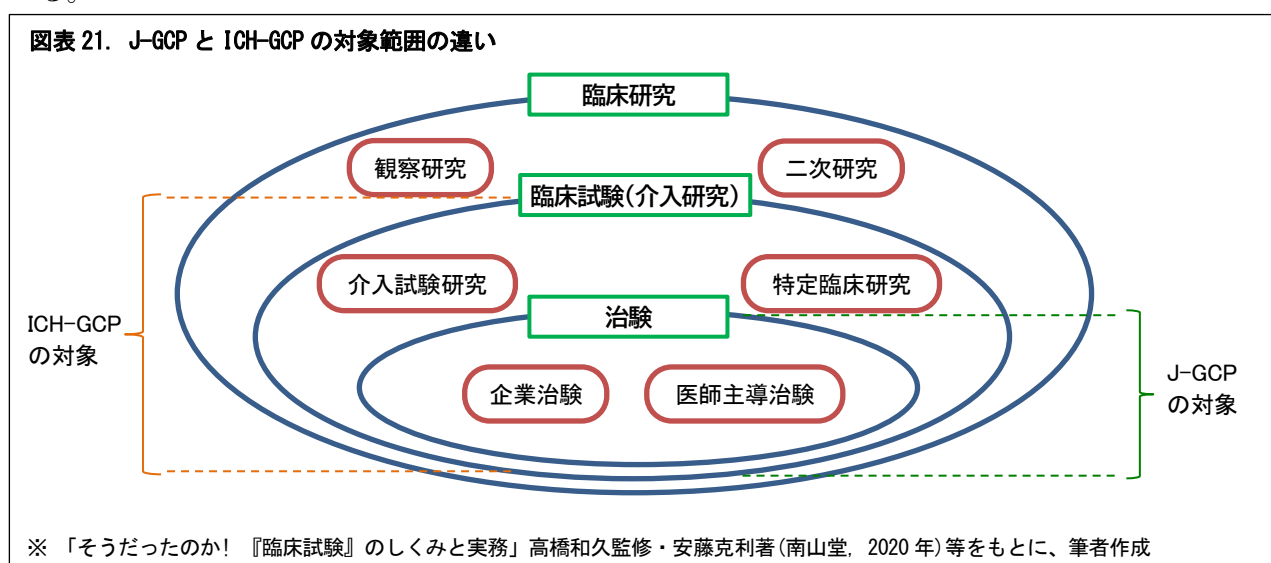


日本での承認申請で、国際共同治験で得られた結果を用いる場合は、国際共同治験で用いる用法・用量が日本人の被験者にとって安全性上の問題がないことを、第Ⅱ相試験のなかで、ブリッジング試験を行うことで確認する必要がある。

2 | 国際共同治験には日本の治験では対象外の臨床試験も含まれる

国際共同治験を行う際のルールは、国際的に定められている必要がある。医薬品規制調和国際会議(ICH²⁰)が国際的に共有化したGCP(Good Clinical Practice (臨床試験の実施基準))がそのベースとなる。日本から国際共同治験に参加して、日本の承認申請にそのデータを用いる場合、GCP省令(J-GCP)とともに、ICHが定めたGCP(ICH-GCP)も遵守することが必要となる。

J-GCPとICH-GCPでは、対象となる臨床試験の範囲が異なっている。J-GCPの対象は、治験と製造販売後臨床試験のみであるのに対して、ICH-GCPは、承認申請を目的としない臨床試験も対象としている。



3 | 海外の臨床データを受け入れる際に、民族的要因の考慮が必要となる

国際共同治験に日本から参加する場合、J-GCPとICH-GCPの要件をともに満たす必要がある。このため、参加要件として、つぎの4点が求められることとなる。

図表 22. 国際共同治験への参加要件

- ① 参加するすべての国、医療機関がICH-GCPを遵守した臨床試験を実施可能であること
- ② 参加するすべての国、医療機関で日本からのGCP実地調査を受け入れ可能であること
- ③ 得られたデータに対して、人種、地域、患者背景などの目的に基づいて、医薬品の有効性・安全性の部分集団解析が実施可能であること
- ④ 臨床試験の管理・運営等に関する各国あるいは各施設での差異とその評価に与える影響を説明できること

※ 「そうだったのか! 『臨床試験』のしくみと実務」高橋和久監修・安藤克利著(南山堂, 2020年)をもとに、筆者作成

国際共同治験において、海外の臨床データを受け入れる際には、民族的要因を考慮することが必要とされる。

²⁰ ICHは、International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use の略。

民族的要因は、大きく、内因性要因と、外因性要因(気候、環境など)に分けられる。さらに内因性要因は、遺伝的要因(性別、人種など)と、生理的・病理的要因(年齢、既往症など)に分けられる。

要因の中には、身長、体重、レセプターの感受性のように、遺伝的要因と生理的・病理的要因にまたがるものもある。また、喫煙、飲酒、食事習慣、ストレスのように、内因性要因と外因性要因にまたがるものもある。こうした民族的要因の有無や程度を考慮したうえで、海外の臨床データを用いることの妥当性を判断することが必要といえる。

図表 23. 民族的要因の分類

内因性要因		外因性要因
遺伝的要因	生理的・病理的要因	環境要因
性別 人種、遺伝病、代謝の遺伝多型	年齢(小児・高齢者等) 既往症(肝・腎・心疾患等)	気候、日照、環境汚染 文化、社会経済的要因、教育水準 医療習慣、疾患の定義・診断、治療法 服薬遵守の程度 治療方法、臨床試験実施方法、GCP、ガイドライン
<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">身長・体重、レセプターの感受性</div>		
<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">喫煙、飲酒、食事習慣、ストレス</div>		

※ 「そうだったのか! 『臨床試験』のしくみと実務」高橋和久監修・安藤克利著(南山堂, 2020年)等をもとに、筆者作成

7—おわりに

本稿(前編)では、治験の概要をみていった。近年、治験の届出数が増加してきたこと。治験では、被験者の人権保護が重視されること。用量設定試験を通じて、有効性と安全性が両立する「有効量」を明らかにすることなどを、ご理解いただけたかと思う。

次稿(後編)では、治験の実務について概観していく。そして最後に、治験についてのまとめと私見を述べることにしたい。

【参考文献・資料】

(下記1～5の文献・資料は、包括的に参考にした)

1. 「そうだったのか! 『臨床試験』のしくみと実務」高橋和久監修・安藤克利著(南山堂, 2020年)
2. 「治験薬学(改訂第2版)ー治験のプロセスとスタッフの役割と責任」亀井淳三・鈴木彰人編(南江堂, 2020年)
3. 「医師主導治験 START BOOK」内田英二編, 須崎友紀・川村芳江著(南山堂, 2016年)
4. 「CRCのための治験業務マニュアル 第3版」亀山周二監修・CRCのための治験業務マニュアル作成委員会編(じほう, 2020年)
5. 「徹底研究『治験』と『臨床』ー運用の視点・患者の視点で読み解く」公益財団法人 医療科学研究所監修(法研, 2018年)

(下記の文献・資料は、内容の一部を参考にした)

6. 「治験って何のこと?」(エン転職 「転職大辞典」)
<https://employment.en-japan.com/tenshoku-daijiten/15017/>
7. 「治験管理室だより」(東京慈恵会医科大学附属第三病院 治療管理室, 2005年夏号)
8. 「広辞苑 第七版」(岩波書店)
9. 「薬物の治験計画届出件数の推移」(独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA))
10. 「厚生労働白書(平成24年版)」(厚生労働省)
11. 「「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」のガイダンスについて」の改正について」(厚生労働省, 薬生薬審発0831第15号, 令和2年8月31日)
12. “「ニュルンベルク綱領(翻訳)」(福岡臨床研究倫理審査委員会ネットワーク)
https://www.med.kyushu-u.ac.jp/recnet_fukuoka/houki-rinri/nuremberg.html
13. 「ヘルシンキ宣言ー人間を対象とする医学研究の倫理的原則」(日本医師会訳)
<https://www.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>
14. 「本当にわかる 精神科の薬はじめの一步 改訂版」稲田健編(羊土社, 2018年)
15. 「『感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン』について」(厚生労働省, 薬食審査発0527第5号, 平成22年5月27日)
16. 「麻疹の現状と今後の麻疹対策について」(国立感染症研究所 感染症情報センター, 平成14年10月)
17. 「医療関係者のためのワクチンガイドライン第2版」(一般社団法人日本環境感染学会, 環境感染誌 Vol. 29 suppl. III, 2014年)
18. 「今後の新型コロナワクチンの接種について」(第19回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会, 資料1, 2021年2月15日)
19. 「新型コロナワクチンの接種について」(第21回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会, 資料1, 2021年5月21日)

(なお、下記2編の拙稿については、本稿執筆の基礎とした)

20. 「医薬品・医療機器の現状(前編)－後発薬（ジェネリック医薬品）への切り替えは、医療費削減の切り札となるのか？」篠原拓也(ニッセイ基礎研究所 基礎研レポート, 2015年7月28日)

<https://www.nli-research.co.jp/report/detail/id=42615?site=nli>

21. 「医薬品・医療機器の現状(後編)－患者の残薬問題解消のために、かかりつけ薬局は何をすべきか？」篠原拓也(ニッセイ基礎研究所 基礎研レポート, 2015年8月3日)

<https://www.nli-research.co.jp/report/detail/id=42630?site=nli>