

# 基礎研 レポート

## 治験の実務 臨床試験の現状（後編）

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

[前稿\(前編\)](#)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いること。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らう。

本稿では、治験の実務運営をテーマとする。治験を支えるさまざまなスタッフの役割、被験者への配慮、医師主導治験、安全性対策などをみていく。

これらを通じて、読者に、治験への理解と関心を深めていただければ、幸いである。

## [目次]

<b>0</b> —はじめに .....	1
<b>1</b> —治験の実際 .....	3
1   治験は対象となる患者や施設が限定される .....	3
2   治験は GCP 等のルールを遵守して行われる .....	3
3   治験は医薬品メーカー、医療機関、被験者の協力のもとで行われる .....	3
<b>2</b> —治験を支えるスタッフ（治験依頼者側） .....	4
1   治験依頼者側では、臨床開発企画担当者(CRS) と 臨床開発モニター(CRA) が中心的 .....	4
2   CRS は治験を企画し、業務を管理する .....	4
3   CRA はモニタリングを通じて治験の品質を保持する .....	6
4   治験依頼者側では CRS、CRA のほかにも、さまざまな専門職が活躍 .....	7
5   登録センターは無作為化二重マスク試験の、ランダム化とブラインド化を担う .....	8
<b>3</b> —治験を支えるスタッフ（実施医療機関側） .....	8
1   実施医療機関側では、治験責任医師が中心的 .....	8
2   治験分担医師は治験責任医師に協力して治験を進める .....	9
3   実施医療機関の長は、標準業務手順書（SOP）を作成・設置する .....	9
（参考）標準業務手順書（SOP） .....	10
4   治験コーディネーター（CRC）は実施医療機関で、さまざまな調整を行う .....	10
5   治験審査委員会（IRB）は、治験実施の適否判断や、治験に関する調査・審議を行う .....	10
6   治験事務局は事務的な業務を行う .....	11
<b>4</b> —被験者への配慮 .....	11
1   治験には被験者のインフォームド・コンセントが必須 .....	11
（参考）インフォームド・アセント .....	13
2   保険が適用されない医療費は治験依頼者が負担（企業治験の場合） .....	13
<b>5</b> —医師主導治験 .....	14
1   医師主導治験が治験全体に占める割合は 1 割程度 .....	14
2   医師主導治験では、治験の準備や管理業務を医師が行う .....	15
3   医師主導治験は、企業治験と異なる点が多い .....	15
4   医師主導治験の場合、治験保険への加入が推奨される .....	15
<b>6</b> —安全性対策 .....	16
1   副作用は、有害事象のうち因果関係が否定できないもの .....	16
2   重篤な有害事象（SAE）は、死亡、障害などを指す .....	16
3   副作用に該当する死亡や死亡のおそれは、規制当局への報告が必要 .....	17
4   SAE 発生時には、迅速な緊急報告や報告書による詳細報告が必要 .....	18
5   日本から報告される副作用には、欧米では報告対象とならないものが含まれる .....	18
6   安全性は定期報告や医薬品リスク管理計画（RMP）で担保される .....	19
<b>7</b> —おわりに（私見） .....	20

## 1— 治験の実際

治験は、どのように行われているのか。まずは、一般診療との違いから、みていくこととしたい。

### 1 | 治験は対象となる患者や施設が限定される

治験も一般診療も、医師・歯科医師をはじめ、医療従事者が医療施設で実施するという点は同じだ。だが、治験は、一般診療と異なり、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主たる目的としている。そのため、対象となる被験者や、治験が実施される医療機関は限定される。また、治験結果の評価のために、一般診療よりも、詳細な診察や検査が行われる場合もある。

図表 1. 一般診療と治験の比較

	一般診療	治験
主たる目的	患者の健康の維持・回復を図る	法令に基づき新薬や新たな治療法の承認を得る
対象者	すべての人	治験の参加条件を満たす人のみ
対象医療機関	どの医療機関でも可	指定された医療機関のみ
診察や検査の内容	原則として、公的医療保険制度の適用範囲内で、必要に応じて実施	治験結果の評価のために、より詳細な診察・検査を実施する場合もある
使用される薬剤	承認済の医薬品	未承認の被験薬（製造販売後臨床試験の場合は承認済の医薬品）

※「一般診療と治験の違い」(社会医療法人博愛会ホームページ, ライブラリー)等を参考に、筆者がまとめた

### 2 | 治験は GCP 等のルールを遵守して行われる

治験は、参加する患者等の被験者に対する倫理的な配慮を最優先し、科学的に適正な方法で行われなくてはならない。また、結果を評価するために、実施条件や手続きを明確化することも必要となる。そのため、治験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(Good Clinical Practice, GCP 省令)等のルールを遵守して行われる。

ルールには、診察手順や診療記録の内容などが厳密に定められている。たとえば、一般診療の場合、検査や点滴投与に用いる注射針やシリンジの種類は、原則として医師が自由に決める。一方、治験の場合は、使用する注射針やシリンジの種類が、あらかじめ詳細に定められており、医師の裁量の余地はほとんどない。これは、注射針・シリンジの違いによる被験薬<sup>1</sup>の投与速度や、注射針・シリンジとの接触に伴う化学変化など、治験結果に影響を与え得る要素をできるだけ排除するためとされる。

治験を担当するスタッフは、こうした細かいルールを十分に理解しておくことが必要となる。

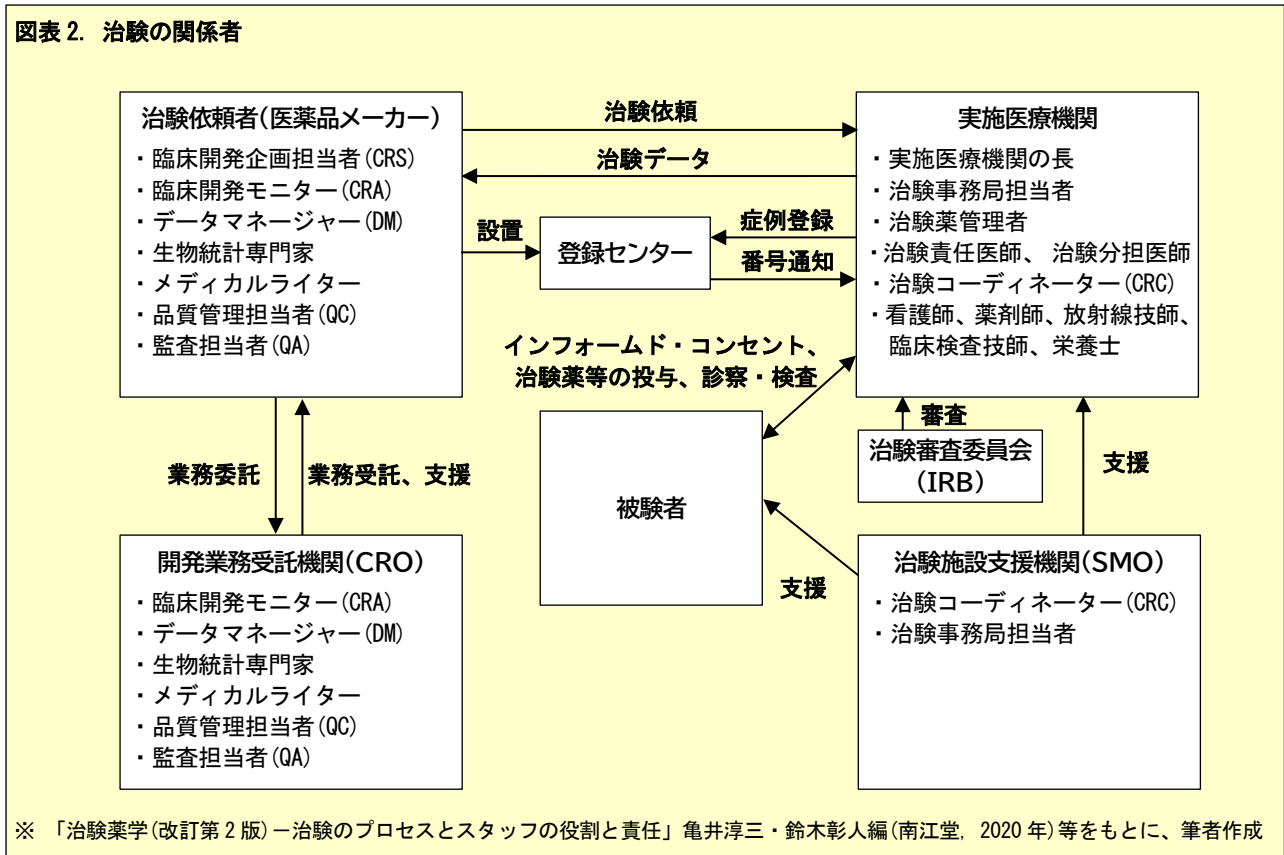
### 3 | 治験は医薬品メーカー、医療機関、被験者の協力のもとで行われる

治験を円滑に進めるためには、治験依頼者である医薬品メーカー、治験を行う実施医療機関、治験に参加する被験者の協力が欠かせない。近年、治験の内容が複雑化していることもあり、これらをサポートしたり、治験業務の一部を受託したりする機関の役割も重要となっている。このうち、開発業務受託機関(Contract Research Organization, CRO)は、治験依頼者を支援する。一方、治験施設支援機関(Site Management Organization, SMO)は、実施医療機関や被験者をサポートする。

治験依頼者、実施医療機関、CRO、SMO には、多くのスタッフが存在する。治験がスムーズに進むか否かは、これらのスタッフの活躍しだいといえる。各機関の関係を図示すると、つぎのとおりとなる。

<sup>1</sup> 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。

図表 2. 治験の関係者



## 2—— 治験を支えるスタッフ（治験依頼者側）

治験を担う職種について、みていこう。まず、本章では、治験依頼者である医薬品メーカーと、それを支援する開発業務受託機関(CRO)に所属する職種をみていく。

### 1 | 治験依頼者側では、臨床開発企画担当者(CRS) と 臨床開発モニター(CRA) が中心的

一般に、1つの新薬の開発を企画してから、非臨床試験、臨床試験を行い、厚生労働省への承認申請、承認取得を経て、製造・販売に至るまでには、9～17年もの長期間を要し、開発成功の確率は、3万分の1などと小さい。一連の開発プロセスには、数十億～数百億円に及ぶ費用が必要となることもある。このうち、最も費用がかかるのが治験であり、その成否は新薬成功のカギともいえる。

治験依頼者側では、治験を企画・実行して承認申請・取得まで進める臨床開発企画担当者(Clinical Research Scientist, CRS)と、治験データをルールに従って正確かつ完全な形で確保する臨床開発モニター(Clinical Research Associate, CRA)が中心的な役割を担う。通常、CRS と CRA は、医薬品メーカー内の治験実施部門に所属している。

### 2 | CRS は治験を企画し、業務を管理する

CRS は、医薬品候補薬に対して、法令を遵守した治験により有効性・安全性の評価・検証を行ない、当局への承認申請、承認取得までの業務を担当する。治験においては、被験者の人権の保護、安全性の確保、法令遵守、科学的な品質の保持、倫理性と信頼性の確保などが求められる。CRS は、これらの治験業務について、さまざまな調整や管理を担う。医薬品メーカー内では、治験チームのプロジェクトリーダーを務めることが多い。

**図表 3. 臨床開発企画担当者 (CRS) の業務 (主なもの)**

- ・ 開発品目に関する開発戦略の企画立案および推進
- ・ 開発プロジェクトのマネジメント (進捗管理・調整等)
- ・ 薬事戦略相談・治験相談の企画、面談への出席および資料作成
- ・ 規制当局との面談等の出席
- ・ 治験相談戦略や資料の作成
- ・ その他各種の申請
- ・ 協業他社等との折衝 など

※ 「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) をもとに、筆者作成

CRS の具体的な業務として、治験実施計画書 (Protocol, PC) と治験薬概要書 (Investigator's Brochure, IB) の作成があげられる。PC は、GCP 省令に基づいて、治験の目的、治験使用薬<sup>2</sup>の概要、治験の方法、被験者の選定に関する事項などを定めるもので、治験関係者が業務を行う上での知識や理解のベースとなる。PC には、それぞれの項目内容を、明瞭に記載することが求められる。

**図表 4. 治験実施計画書 (PC) の記載内容 (GCP 省令より)**

- ① 治験の依頼をしようとする者の氏名、住所
- ② 治験に係る業務の一部を委託する場合、当該業務を受託した者の氏名、住所、当該委託に係る業務の範囲
- ③ 実施医療機関の名称、所在地
- ④ 治験責任医師となる者の氏名
- ⑤ 治験の目的
- ⑥ 治験使用薬の概要
- ⑦ 治験の方法
- ⑧ 被験者の選定に関する事項
- ⑨ 原資料の閲覧に関する事項
- ⑩ 記録 (データを含む) の保存に関する事項
- ⑪ 治験調整医師に委嘱した場合、その氏名
- ⑫ 治験調整委員会に委嘱した場合、委員会を構成する医師または歯科医師の氏名
- ⑬ 効果安全性評価委員会を設置したときは、その旨

\* 企業治験の場合。

※ 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」 (平成 9 年厚生省令第 28 号) 第 7 条 (治験実施計画書) をもとに、筆者作成

一方、IB は、被験薬の品質等についてまとめたもので、その編集にあたり医師が参加することが望ましいとされる。治験関係者は、IB を参照することで、被験薬の特性を理解し、用法・用量設定の根拠、起こり得る副作用などを把握する。IB は、被験薬に関連する新たな情報が国内外から得られた場合等には、少なくとも年に 1 回は見直して、必要に応じて改訂することとされている。

<sup>2</sup> 本稿では、「治験使用薬」は、被験薬並びに被験薬の有効性及び安全性の評価のために使用する薬物をいう。具体的には、被験薬、対照薬、併用薬、レスキュー薬、前投与薬等が該当する。



図表 5. 治験薬概要書 (IB) の記載内容 (一般的なもの)

- ・ 要約 : 被験薬の品質、非臨床試験成績、臨床試験成績の要約
- ・ 序文 : 被験薬の化学名または識別記号、薬理学上の分類と期待される効果、治験実施の根拠、治験における留意事項
- ・ 物理・化学的性質、薬学的性質、製剤組成 :  
原薬の化学式、構造式、物理・化学的性質、薬学的性質の要約。被験薬の保存条件・保存期間等の取扱い方法
- ・ 品質、薬理、毒性、薬物動態、薬物代謝 :  
各非臨床試験の方法、結果。検討された治療効果と起こり得る不都合な意図しない作用との関連についての考察
- ・ 臨床試験成績 : すでに治験が実施されている場合、個々の治験成績の要約
- ・ データの要約と治験責任医師に対するガイダンス :  
有効性・安全性の観点から、非臨床試験と臨床試験の成績を総合的に考察した結果、治験を担当する医師の治験実施における安全管理や問題点、留意事項の理解に役立つ情報

※ 「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)等をもとに、筆者作成

### 3 | CRA はモニタリングを通じて治験の品質を保持する

CRA はモニタリングを通じて、治験を支える。モニタリングとは、治験の品質を保持するために、実施医療機関で、治験が GCP や PC にしたがって適正に行われていることを監視する業務を指す。モニタリングは、実施医療機関が設置している標準業務手順書(Standard Operating Procedure, SOP)に従って行われる。CRA は、情報提供や確認作業のために、医師や治験コーディネーター(CRC)のもとを頻繁に訪れる必要があり、医療機関に出向くことが多い。

モニタリングにおいては、被験者の組入れや治験薬の交付量・投与用量の確認、医師が作成した症例報告書(CRF)とカルテなどの原資料の照合・検証(Source Data Verification, SDV)などが行われる。CRA は、実施したモニタリングの結果をモニタリング報告書にまとめて、治験依頼者に提出する。

CRA は、薬剤に関する知識が豊富な薬剤師資格の取得者が就くケースが多い。なお、治験依頼者が CRO にモニタリングの業務を委託した場合、CRO に所属する CRA がモニタリングを行うこととなる。

図表 6. 臨床開発モニター (CRA) がモニタリングで実施すべき事項 (主なもの)

- CRA は、治験依頼者と、治験責任医師・実施医療機関・治験に関わるその他の施設との間の情報交換の主導を務める
- CRA は、つぎの事項を確認する

- ・ 実施医療機関と治験責任医師の要件
- ・ GCP、SOP、PC を遵守した治験の実施
- ・ 治験の適切な進捗
- ・ 適格な被験者の選択と文書による同意取得
- ・ 有害事象の有無および規定期間内の報告
- ・ 実施医療機関の長・治験責任医師・その他治験関係者への十分かつ最新の情報の伝達
- ・ 治験薬の適切な取り扱い・保管・記録
- ・ 被験者に対する治験薬の適正な使用・取扱いの指示
- ・ 治験関係者の役割遂行や指名者以外の治験従事者がいないこと
- ・ 症例報告書の入手
- ・ 症例報告書と原資料との照合による症例報告書の正確性
- ・ 治験関連記録・文書の保管

- モニタリングの結果、治験が GCP、SOP、PC に従って行われていない場合には、直ちに、その旨を治験責任医師に報告
- モニタリングごとに、モニタリング報告書を治験依頼者に提出

※ 「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)等をもとに、筆者作成

## 4 | 治験依頼者側では CRS、CRA のほかにも、さまざまな専門職が活躍

一般に、治験依頼者(医薬品メーカー)には、治験実施部門の他に、治験薬の製造を担う治験薬製造部門、薬事部門や、治験データを処理して報告書を作成し、その品質を保証する、データマネジメント部門、統計部門、メディカルライティング部門、品質管理部門、監査部門などの部門がある。なお、治験依頼者が CRO に治験データの処理等の業務を委託した場合、CRO に所属する専門職が、その業務を行うこととなる。以下、それぞれ簡単にみていこう。

### (1) データマネージャー(Data Manager, DM)

データマネジメント部門に所属して、治験データを正確に反映した解析用のデータベースを構築する。そのためには、まず、症例報告書(Case Report Form, CRF)のフォームの作成がポイントとなる。

CRF のフォームは、治験で得ようとする評価項目をもとに CRS がデザインする。DM は、評価項目に関する種々のデータを記録するために、CRF の具体的な記載項目を定め、CRF のフォームを作成する。

治験が進み、実施医療機関から CRF が送られてきたら、それをもとにデータ入力を行う。入力したデータには、ロジカルチェック(機械的に不合理なデータの検出)や、マニュアルチェック(チェックシートを用いた目視による異常データの検出)により、データクリーニング(データの点検・修正)が行われる<sup>3</sup>。そのうえで、データベース仕様書を作成して、データベースを設計することとなる。

### (2) 生物統計専門家

統計部門に所属して、データベースを解析したうえで、解析報告書を作成する。そのためには、CRS による PC 作成段階で、解析方法や目標症例数を設定して、解析計画書に記載しておく必要がある。

なお、解析開始後に、被験薬に有利な部分だけを後付けで解析するような事象を防ぐために、解析計画書を改訂する場合には、解析開始の前に行ったか、後に行ったかを明確にすることが必要となる。

解析報告書は、ICH E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」に基づいて作成することが求められる。

### (3) メディカルライター

メディカルライティング部門に所属して、治験の最終成果物である「総括報告書」や、承認申請書類となる「コモン・テクニカル・ドキュメント」(Common Technical Document, CTD)を作成する。総括報告書は、ICH E3 ガイドライン「治験の総括報告書の構成と内容」に、また CTD は、ICH M4 ガイドライン「コモン・テクニカル・ドキュメント」に、それぞれ従って作成される。

総括報告書は、治験に関与したすべての部門でレビューされることが一般的である。通常、本文は 100~300 ページ、付録部分は数百~数千ページにも及ぶ長大な報告書となる。一方、CTD は、承認申請文書構成の国際的共通化を図るべく、2001 年より新薬の承認申請に用いられるようになった<sup>4,5</sup>。

### (4) 品質管理担当者(Quality Control, QC)

<sup>3</sup> データチェックの結果、問い合わせや確認が生じた場合、CRA に対して、クエリという質問用紙を用いた照会が行われる。CRA は、治験責任医師や治験コーディネーター(CRC)に確認が必要な場合、実施医療機関を訪問して照会対応を行う。

<sup>4</sup> CTD は 5 つのモジュールから構成される。モジュール I (申請書等行政情報及び添付文書に関する情報)は、申請する国により特異。モジュール 2~5(CTD の概要(サマリー)、品質に関する文書、非臨床試験報告書、臨床試験報告書)は、外国の申請で共通とされている。(「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)より)

<sup>5</sup> 日本では 2005 年に、XML ファイルや PDF ファイルなどからなる電磁ファイル形式の CTD (eCTD) による承認申請が導入されている。現在は、ほぼすべての申請が、eCTD の形式で行われている。PMDA は、2020 年 4 月以降、原則として、eCTD の形式での申請を求めている。海外でも、欧米をはじめ、各国で、eCTD の形式での承認申請の動きが進められている。

品質管理部門に所属して、各文書の記載内容や治験の手順が SOP に従っているか、チェックを行う。原則として、全数調査を行う。たとえば、治験依頼者と実施医療機関の間で締結された、治験の契約締結日と、治験薬受領日の記録を参照して、契約締結前に治験薬が交付されていないか。被験者の同意日と登録日の記録をチェックして、同意取得前に被験者登録をしていないか、といった確認を行う。

#### (5) 監査担当者(Quality Assurance, QA)

監査部門に所属し、治験システムの監査や、個々の治験の監査を担う。治験システムの監査では、治験薬保管、資料保管、会議運営などの治験組織体制が正しく機能していることなどが確認される。個々の治験の監査では、治験が GCP、SOP、PC などを遵守しているか等が確認される。監査は、抽出調査で行われることが一般的であり、監査結果は、監査報告書にまとめられる。監査を実施したことの証明書として監査証明書が総括報告書に添付されて、承認申請時に PMDA に提出される。

### 5 | 登録センターは無作為化二重マスク試験の、ランダム化とブラインド化を担う

治験依頼者は、被験者を登録するために、登録センターを設置することが一般的となっている。登録センターは、被験者として組み入れる患者等が、PC に規定された選択・除外基準に適合しているかを、治験実施関係者から独立した第三者の目で確認する。

通常、治験では、「無作為化二重マスク試験」が行われる。被験者を実薬群と対照群(プラセボ群、標準治療群等)に分ける際、被験者自身や治験関係者が割り付けの内容を知ってしまうと、治験結果そのものや、その分析・評価に偏り(バイアス)が生じてしまう恐れがある。こうしたバイアスを避けるために、被験者の無作為な割り付け(ランダム化)と、どちらに割り付けられたかを二重マスク<sup>6</sup>すること(ブラインド化)が必要となる。

登録センターは、実施医療機関の治験責任医師や治験分担医師から送付された症例登録用紙を確認して、適格であれば症例登録する。この症例登録によって治験薬の割付が行われる。登録センターから医療機関に、適格性の判定結果とともに、被験者の登録番号と薬剤番号が通知される。それらの番号をもとに、治験が実施される。

なお、重篤な有害事象(SAE)が発生した場合には、対象の被験者について、ブラインド化を解除(「緊急開錠」という)して、被験薬の投与の有無を確認するかどうか、治験依頼者が審議する。緊急開錠の判断がなされるまでの間は、登録センターで、割り付けの情報が管理される。

## 3—— 治験を支えるスタッフ (実施医療機関側)

本章では、実施医療機関と、それを支援する治験施設支援機関(SMO)に所属する職種をみていく。

### 1 | 実施医療機関側では、治験責任医師が中心的

治験責任医師は、実施医療機関で治験を実際に進めていく、治験の実施責任者としての役割を担う。GCP 省令には、治験責任医師の要件や役割についての定めがある。十分な教育訓練を受け、十分な臨床経験を有すること(①)、PC、IB 等に精通していること(②)、治験に必要な時間的余裕を有すること(③)、とされている。このため、たとえば、「治験のことはよくわからない」、「一般診療等で忙しくて時間が無い」といった医師は、治験責任医師になることはできない。

<sup>6</sup> 被験者と治験関係者のいずれにも割付内容がわからないよう、二重にマスクをかける意味合いから、このように呼ばれる。



**図表 7. 治験責任医師の要件 (GCP 省令より)**

- ① 治験を適正に行うことができる十分な教育および訓練を受け、かつ、十分な臨床経験を有すること
- ② 治験実施計画書(PC)、治験薬概要書(IB)、治療薬の適切な使用方法に精通していること
- ③ 治験を行うのに必要な時間的余裕を有すること

※ 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年厚生省令第28号)第42条(治験責任医師の要件)をもとに、筆者作成

つぎに、治験責任医師の役割をみてみよう。治験開始前は、治験実施計画書(PC)についての協議・合意や同意文書・説明文書<sup>7</sup>の作成など。治験中は、被験者の選定・同意確保や症例報告書(CRF)の作成・提出など。治験終了時は、被験者への適切な医療の提供、記録の保存など、と多岐に渡る。

**図表 8. 治験責任医師の役割 (主なもの)**

- [治験開始前] ① PCについて治験依頼者と協議・合意 ② 履歴書の提出 ③ 同意文書・説明文書の作成 ④ 治験分担医師等のリスト作成・院長の了承。
- [治験中] ① 被験者を選定し、同意を確保 ② CRAのモニタリングへの協力 ③ PCからの逸脱対応 ④ 副作用等の報告 ⑤ 被験者の安全確保 ⑥ CRFの作成・提出
- [治験終了時] ① 院長への文書での通知、被験者への適切な医療の提供 ② 記録の保存

※ 「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

## 2 | 治験分担医師は治験責任医師に協力して治験を進める

治験は、一定数の症例に対して、治験薬を投与することが基本となる。一定数の症例を診るためには、治験責任医師に協力する、治験分担医師が必要となることが多い。

GCPには、治験分担医師の役割について、つぎのような事項が定められている。

**図表 9. 治験分担医師の役割 (主なもの)**

- [治験開始前] ① 分担リストの作成、必要に応じて履歴書の提出
- [治験中] ① 被験者を選定し、同意を確保 ② CRAのモニタリングへの協力 ③ 副作用等の治験責任医師への報告 ④ 被験者の安全確保 ⑤ CRFの作成・提出
- [治験終了時] ① 被験者への適切な医療の提供 ② 記録の保存

※ 「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

## 3 | 実施医療機関の長は、標準業務手順書(SOP)を作成・設置する

実施医療機関の長は、治験に関して、標準業務手順書(SOP)を作成しておかなくてはならない。SOPは、治験に必要な手続きや運営上の規定を、組織体制や人員に応じて整備したもので、個々の治験ごとに作成する必要はない。治験の実施時のSOPの参照はもとより、CRAのモニタリング、QCの品質管理、QAの監査、の各場面で、SOPの遵守が問われることとなる。SOPは、医療機関の組織変更や、GCPなどの規制の変化に応じて、見直しや改訂が必要となる<sup>8</sup>。

<sup>7</sup> 被験者に対して、インフォームド・コンセントを行うために、被験者への説明や、被験者からの同意を取り付ける際に使用する文書。両文書が一体となった「同意説明文書」(Informed Consent Form, ICF)が用いられることもある。

<sup>8</sup> 日本医師会は、SOPの雛型を公開している。

## (参考) 標準業務手順書 (SOP)

SOPは、GCPを遵守したものであることが必要とされる。GCPには、日本で用いられているGCP省令(J-GCP)と、国際的なルールとされているICH-GCPがある<sup>9</sup>。これに応じて、SOPにも、J-GCPを遵守した「ローカルSOP」と、ICH-GCPを遵守した「グローバルSOP」がある。

国内の医薬品メーカーが海外での承認を目指して治験を行う場合、実施医療機関は、既存のローカルSOPに加えて、グローバルSOPも設置しておく必要がある。

## 4 | 治験コーディネーター (CRC) は実施医療機関で、さまざまな調整を行う

治験コーディネーター(Clinical Research Coordinator, CRC)は、1998年に誕生した比較的新しい職種である。実施医療機関で、治験の円滑な実施に向けて、さまざまな調整を行う。主な業務として、①被験者に対するケアと総合窓口機能、②治験責任医師・治験分担医師への支援、③治験依頼者への対応、④治験に関する院内各部門の調整があげられる。

CRCは、病院の仕組みや組織に詳しいことや、被験者とのコミュニケーションが必要となることから、看護師資格の取得者が就くケースが多い。

なお、CRCが治験以外の医療業務に関与可能かどうかは、CRCの所属によって異なる。実施医療機関に所属しているCRCは、看護師等の医療資格を保有していれば、患者の採血等の医療資格に基づく業務ができる。しかし、SMOに所属しているCRCは、治験以外に、医療資格に基づいて医療機関の仕事をすることはできない。これは、SMOに所属しているCRCは、SMOから派遣されてきた、という位置づけのため、受託範囲を超えた仕事ができないことによる。

## 5 | 治験審査委員会 (IRB) は、治験実施の適否判断や、治験に関する調査・審議を行う

治験においては、倫理的規範であるヘルシンキ宣言を遵守して、倫理的・科学的かつ医学的・薬学的な観点から、治験実施の適否の判断や、治験に関する調査・審議を行う必要がある。そのための組織として、治験審査委員会(Institutional Review Board, IRB)が、治験依頼者から独立した第三者機関として設置され、GCPに基づいて公正に審議を行っている<sup>10</sup>。

IRBは、治験依頼者(医薬品メーカー)が作成した治験実施計画書(PC)・治験薬概要書(IB)や、治験責任医師が作成した同意文書・説明文書などの資料をもとに、治験の計画、目的、方法などを審査したり、被験者の人権保護や安全性確保の観点から治験の実施の妥当性について判断したりする。

IRBが治験の実施を承認すると、その治験は社会的に保証された治験とみなされる。IRBが不承認とした場合は、実施医療機関の長などが、その裁量をもとに結果を覆して、承認に変更することはできない<sup>11</sup>。

なお、IRBの構成要件や、審議・採決に参加できない委員については、次表のとおり、GCPで具体的に定められている。

<sup>9</sup> ICHは、医薬品規制調和国際会議の略称。(詳しくは、前編をご参照いただきたい。)

<sup>10</sup> 大病院の場合は、病院独自にIRBを設置することが一般的。一方、小さな病院や診療所の場合は、他の医療機関との共同IRBの設立や、公益法人などの外部IRBに、調査・審議を委託することもある。

<sup>11</sup> IRBが承認しても、実施医療機関の長が、治験の実施を了承しない、とすることはできる。

図表 10. 治験審査委員会（IRB）の構成と審議・採決に参加できない委員（GCP 規定）

構成要件	審議および採決に参加できない委員
① 治験について倫理的および科学的観点から十分に審議を行うことができること	(1) 治験依頼者の役員または職員その他の治療依頼者と密接な関係を有する者
② 5名以上の委員からなること	(2) 自ら治験を実施する者または自ら治験を実施する者と密接な関係を有する者
③ 委員のうち、医学、歯学、薬学その他の医療または臨床試験に関する専門的知識を有する者以外の者が加えられていること	(3) 実施医療機関の長
④ 委員のうち、実施医療機関と利害関係を有しない者が加えられていること	(4) 治験責任医師
⑤ 委員のうち、治験審査委員会の設置者と利害関係を有しない者が加えられていること	(5) 治験分担医師
	(6) 治験協力者
	(7) 審議に参加していない委員

※ 「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

## 6 | 治験事務局は事務的な業務を行う

通常、治験においては、治験事務局が設置される。治験事務局担当者は、実施医療機関の長により選任される。治験依頼者からの申請書類の受付や契約に関する事務、治験に関する諸経費の算出、治験依頼者への請求、記録の保存などが主な業務となる。

また、IRBを運営するために、IRB事務局が設置される場合もある。IRB事務局は、治験事務局が兼ねることもできる。さらに、実施医療機関によっては、CRCが治験事務局やIRB事務局の業務を兼任する場合もある。

## 4—被験者への配慮

治験は、新薬や新たな治療法の承認を主たる目的として行われる。その際、被験者の人権や、安全性の確保を欠くことがあってはならない。本章では、被験者に対する配慮について、みていこう。

### 1 | 治験には被験者のインフォームド・コンセントが必須

治験に限らず、医学研究を行う際の倫理規範として、ヘルシンキ宣言がある。そこでは、新しい医学的な知識を得るといふ医学研究の主たる目的が、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、とされている。また、医学研究の被験者について、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、ともされている<sup>12, 13</sup>。

治験の場合、まず被験者の候補者に対して、治験に関する説明を十分に行う。その際に、説明文書が使用される。そして、候補者が、説明内容を理解し、自由意思に基づいて治験への参加を意思表示することがインフォームド・コンセントである。参加に同意する意思の確認文書が、同意文書となる。

説明文書には、治験の目的、方法、参加する期間、参加に関する秘密の保全、健康被害の補償などの項目について、記載することが必要とされている。

一方、同意文書には、同意の日付と署名の記載が必須となる。記載の対象者は、①治験責任医師または治験分担医師、②被験者となるべき者、③代諾者・立会人<sup>14</sup>がいる場合は当該者、④補足的説明を行った場合は、治験協力者、となる。

<sup>12</sup> ヘルシンキ宣言の内容については、前稿(前編)をご参照いただきたい。

<sup>13</sup> 未成年者、知的障がい者、精神障がい者を被験者とする場合、理解力や判断力の点から同意能力が不十分な場合がある。そのような場合でも、可能な限り、被験者が理解できる説明文書を準備し、本人の意思を尊重する努力が払われなければならないとされている。(後述の「(参考) インフォームド・アセント」もご参照いただきたい。)

<sup>14</sup> 立会人とは、当該治験の実施とは独立した立場にあり、治験に関与する者から不当に影響を受けず、同意取得の過程に立ち合う者を指す。治験責任医師、治験分担医師、治験協力者が立会人になることは認められない。

図表 11. 説明文書に記載が必要な項目

- ① 当該治験が試験を目的とするものである旨
- ② 治験の目的
- ③ 治験責任医師の氏名、連絡先
- ④ 治験の方法
- ⑤ 予測される治験薬による被験者の心身の健康に対する利益(当該利益が見込まれない場合はその旨)および予測される被験者に対する不利益
- ⑥ 他の治療方法に関する事項
- ⑦ 治験に参加する期間
- ⑧ 治験の参加を何時でも取りやめることができる旨
- ⑨ 治験に参加しないこと、または参加を取りやめることにより被験者が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑩ 被験者の秘密が保全されることを条件に、モニター監査担当者および治験審査委員会等が原資料を閲覧できる旨
- ⑪ 被験者にかかわる秘密が保全される旨
- ⑫ 健康被害が発生した場合における実施医療機関の連絡先
- ⑬ 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨
- ⑭ 健康被害の補償に関する事項
- ⑮ 当該治療の適否等について調査審議を行う治験審査委員会の種類、各治験審査委員会において調査審議を行う事項その他当該治験にかかわる治験審査委員会に関する事項
- ⑯ 被験者が負担する治験の費用があるときは、当該費用に関する事項
- ⑰ 当該治験にかかわる必要な事項
  - ・ 治験に参加する予定の被験者数
  - ・ 治験への参加の継続について被験者またはその代諾者の意思に影響を与える可能性のある場合には速やかに被験者またはその代諾者に伝えること
  - ・ 治験への参加を中止させる場合の条件または理由
  - ・ 被験者が費用負担をする必要がある場合にはその内容
  - ・ 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
  - ・ 被験者が守るべき事項

※ 「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

図表 12. 同意文書のイメージ

同意書

私は治験「〇〇〇〇」に参加するにあたり、説明文書に記載された事項について、すべての説明を受け、内容をよく理解しました。自分の意思にもとづいて、治験に参加することに同意します。また、説明文書と署名した同意書の写しを受け取りました。

〈患者さん記入欄〉

同意年月日 年 月 日      ご署名 \_\_\_\_\_

〈代諾者の記入欄〉

同意年月日 年 月 日      ご署名 \_\_\_\_\_ 続柄 \_\_\_\_\_ 年齢 \_\_\_\_\_

〈説明した医師の記入欄〉

説明年月日 年 月 日  
治験責任医師(または治験分担医師) 氏名 \_\_\_\_\_

〈治験協力者の記入欄〉

説明年月日 年 月 日  
説明者 氏名 \_\_\_\_\_

◇◇病院  
治験実施計画書番号 \*\*\*-\*\*\*\*  
作成日 △△年△月△日

※ 諸資料をもとに、筆者作成



## (参考) インフォームド・アセント

小児が被験者となる場合、代諾者である保護者のインフォームド・コンセントを行うことは必須であるが、それだけではなく、小児の被験者本人からも法的規制を受けない同意である「インフォームド・アセント」を得ることが ICH ガイドライン<sup>15</sup>で求められている。アセントとは、治験への参加に対する子どもからの了解(賛意)と解されている。

インフォームド・アセントにあたっては、対象者の年齢等を考慮して、イラスト等を用いながら、わかりやすい言葉や表現で、治験の説明を行うことが求められる。

## 2 | 保険が適用されない医療費は治験依頼者が負担 (企業治験の場合)

被験者は、治験のために医療機関で医療を受ける。治験に参加することで発生する費用の負担についてみてみよう。

### (1) 負担軽減費

一般に、被験者は治験に伴う検査や診察のために、医療機関へ何回も通院することとなる。その結果、通院費用の増加や生活時間の拘束が生じる。また、治験薬の投与に伴う、副作用等の身体的・精神的負担に苦しむケースもある。

こうした費用や負担を軽減するための措置として、企業治験では、1999年に、被験者に負担軽減費が支払われることが制度化された。この費用は、治験依頼者が用意する。金額は通院1回につき、7,000円～10,000円などとされており、被験者に対しては、治験参加時に説明文書のなかで説明される。

なお、医師主導治験の場合には、限られた研究費の中で治験を実施しなければならないため、負担軽減費が支払われないケースもある。

### (2) 治験に関する医療費

治験には、保険診療は適用されない。ただし、治験は、評価療養として認められており、他の保険診療と併用する「保険外併用療養費制度」の対象となる。

企業治験の場合、治験実施期間中<sup>16</sup>、①検査および画像診断、②被験薬の同種同効薬<sup>17</sup>(投薬および注射)、③治験薬の費用は、保険外併用療養費の給付対象外となり、治験依頼者が負担する。

このうち、①については、治験とは無関係の検査や画像診断の費用も、すべて治験依頼者が負担する。それ以外の基本診療料や、処置・手術等の費用は、保険外併用療養費の給付対象となる。

治験実施期間前後の観察期間中は、治験に関するものを含めて、すべて通常の保険給付となる。

一方、医師主導治験の場合、上記①～③のうち、③の治験薬の費用のみが、保険外併用療養費の給付対象外とされている。そこで、③については、自ら治験を実施する者(治験責任医師等)が研究費から負担するか、もしくは治験薬提供者(医薬品メーカー)から提供を受けることとなる。

これを図示すると、つぎのとおりとなる。ピンク色部分が被験者である患者の負担、青色部分が保

<sup>15</sup> ICH E11 「小児集団における医薬品の臨床試験」 および ICH E11 (R1) 「小児集団における医薬品の臨床試験に対する補遺」

<sup>16</sup> 治験実施期間の定義：単回投与かつ治験薬の効果が投与当日限りの場合、投与当日のみ。治験薬の投与が一定期間において繰り返される場合、投与開始日から最終投与日まで。有効成分が一定期間体内に残存し、持続的に効果を生じる場合、治験薬の予定される用法または用量にしたがって設定される。なお、観察期間(治験開始前に、被験者の身体の状態を確認する期間)やウォッシュアウト期間(治験開始前に、被験者が服用している薬の投与をやめる期間)にプラセボを投与する場合、その期間も治験実施期間に含める。

<sup>17</sup> 被験薬で予定される効能・効果と同様の効能・効果を有する医薬品。



険給付、黄色・オレンジ色部分が治験依頼者や治験責任医師等の研究費からの負担となる。

図表 13. 治験と通常診療の医療費負担（医薬品の治験）

企業治験（治験実施期間中）						（凡例）	
基本診療料	検査	画像診断	投薬・注射 (右記以外)	投薬・注射 (同種同効薬)	処置・手術等	治験薬	治験依頼者負担
基本診療料			投薬・注射 (右記以外)		処置・手術等		保険給付(7割等)
							患者負担(3割等)

医師主導治験（治験実施期間中）						（凡例）	
基本診療料	検査	画像診断	投薬・注射	処置・手術等	治験薬	研究費負担・提供	
基本診療料	検査	画像診断	投薬・注射	処置・手術等		保険給付(7割等)	
						患者負担(3割等)	

通常診療（治験実施期間前後の観察期間中を含む）						（凡例）	
基本診療料	検査	画像診断	投薬・注射	処置・手術等		保険給付(7割等)	
基本診療料	検査	画像診断	投薬・注射	処置・手術等		患者負担(3割等)	

※ 「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

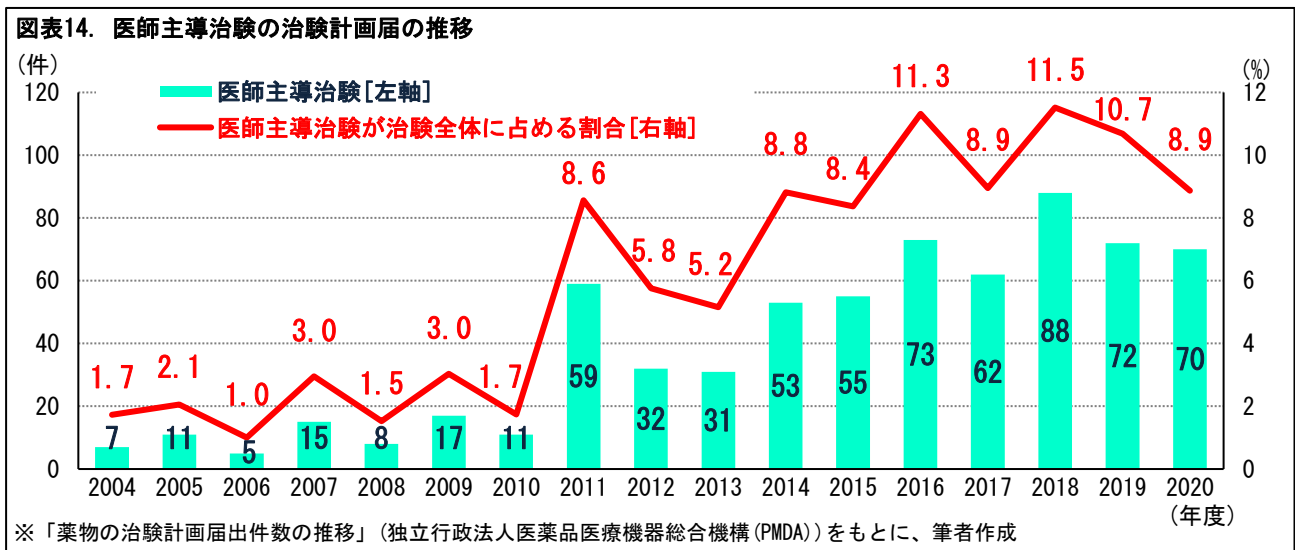
## 5— 医師主導治験

一般に、小児疾患や希少疾患に対する新薬開発では、対象の患者数が限られる。このため、医薬品メーカーにとって採算が合わず、治験が困難となる場合がある。そのような場合、医師が率先して治験を進める「医師主導治験」が行われることがある。本章では、医師主導治験について、みていこう。

### 1 | 医師主導治験が治験全体に占める割合は1割程度

創薬には、医療上の必要性が高くても、経済的な面から、医薬品メーカーが手掛けにくいものがある。特に、小児疾患や希少疾患では、多額の費用がかかる治験で、被験者となる患者を集めにくい。

2002年の薬機法改正と、それを受けた2003年のGCP省令改正により、医師主導治験が可能となった。すでに別の効能効果によって承認された医薬品の適応拡大を目的としたり、海外で製造・販売されている医薬品について日本での承認取得を目指したりする場合などに、医師主導治験が行われることがある。医師主導治験は、2010年代に入って増加傾向となっている。2020年度には、70件の医師主導治験の届出があった。だが、治験全体に占める割合は8.9%と、1割程度にとどまっている。



## 2 | 医師主導治験では、治験の準備や管理業務を医師が行う

GCPの規定における、「自ら治験を実施する者」とは、厚生労働大臣に治験計画を届け出た治験責任医師とされている。この自ら治験を実施する者が、企業治験での治験依頼者にかわって、治験の準備や管理等の、あらゆる業務を担うこととなる。

ただし、実際問題として、1人の医師だけで治験を実施することは極めて困難であるため、通常は、治験の支援体制がとられる。たとえば、モニタリング、統計解析、総括報告書作成等の業務を、開発業務受託機関(CRO)に委託する事例がみられる。また、大学病院での治験の場合、大学等が医薬品開発を支援する組織として、臨床研究センター等の、アカデミック臨床研究機関(Academic Research Organization, ARO)を設けて、支援するケースもある。

なお、医師主導治験の場合でも、厚生労働省への承認申請は、自ら治験を実施する者(治験責任医師)が行うわけではない。承認申請は、医薬品メーカーが行うこととされている。

また、複数の実施医療機関で、同一の治験実施計画書(PC)にもとづいて、治験を実施する場合がある。このような場合は、あらかじめPCの解釈や、治験の実施手順を実施医療機関の間で統一させておく必要がある。その役割を担うのが、「治験調整医師」である。治験調整医師を支援するために、治験調整事務局が設置されることもある。

## 3 | 医師主導治験は、企業治験と異なる点が多い

医師主導治験は、企業治験に比べると、自ら治験を実施する者や、それを支援するCRO等の業務が多くなる。また、つぎのような実務上の相違点もある。

- ・ 厚生労働大臣への治験計画届の提出が、自ら治験を実施する者の業務となる。そのため、提出の前に、実施医療機関の長から、治験実施の承認を取得しておく必要がある。
- ・ モニタリングや監査を実施医療機関で行うため、手順書や報告書の第三者による審議が必須となる。その審議のために、治験審査委員会(IRB)を設置することが必要となる。なお、モニタリングや監査を行う際は、治験の実施に従事しない者のなかから選任しなくてはならない。
- ・ 重篤な有害事象(SAE)が発生した場合、自ら治験を実施する者が、厚生労働大臣への報告を行わなくてはならない。
- ・ 医師主導治験では、研究費が限られているため、被験者に負担軽減費が支払われない場合がある。
- ・ 医師主導治験では、検査・画像診断や、同種同効薬も保険外併用療養費の給付対象となる。

## 4 | 医師主導治験の場合、治験保険への加入が推奨される

医師主導治験では、自ら治験を実施しようとする者は、治験に関連して被験者に生じた健康被害に対する補償に備えて、保険への加入の措置、副作用等の治療に関する医療体制の提供等の措置を講じることとされている<sup>18</sup>。

医師主導治験保険は、補償金に対するもので、一定水準を超える健康被害(死亡または後遺障害)の救済のための準備として利用される。ただし、抗がん剤や免疫抑制剤などでは、疾患や重症度によっては、保険に加入できない場合もある。

なお、過失のある医療行為に起因して生じた健康被害は、医師賠償責任保険がカバーするため、医

<sup>18</sup> GCP 省令第15条の9(被験者に対する補償措置)による。

師主導治験保険では補償されない。このため、治験を実施する者(治験責任医師)は、医師賠償責任保険と医師主導治験保険の両方に加入しておくことが求められる<sup>19</sup>。

企業治験の場合には、治験薬の欠陥に伴う賠償事故に備えて、治験依頼者(医薬品メーカー)が、生産物賠償責任保険(PL保険)に加入していることが一般的である。

## 6—安全性対策

治験には、安全性対策が不可欠である。安全性対策の軸となるのが、有害事象や副作用への対応だ。この章では、治験の安全性対策についてみていこう。

### 1 | 副作用は、有害事象のうち因果関係が否定できないもの

「有害事象」(Adverse Event, AE)とは、医薬品を投与された被験者に生じた、全ての好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状、疫病をいう。「副作用」(Adverse Drug Reaction, ADR)は、有害事象のうち、医薬品との因果関係が否定できないものをいう。

つぎの例で、AEとADRの違いをみてみよう。

- ・薬剤投与を受けた被験者が歩いていたら、自転車が衝突してきて、足を骨折した。この場合は、薬剤投与と衝突の因果関係が否定できるため、副作用とはならないが、有害事象には該当する。
- ・薬剤投与を受けた被験者が自転車に乗っていたら、ふらついて転倒して足を骨折した。この場合は、薬剤投与と転倒の因果関係が否定できない限り、副作用となる。無論、有害事象でもある。

### 2 | 重篤な有害事象(SAE)は、死亡、障害などを指す

重篤な有害事象(Serious Adverse Event, SAE)とは、有害事象のうち、つぎの①～⑦のいずれかに該当するものをいう。重篤性の判断には、死亡、障害、入院、先天異常が判断要素として用いられる。

図表 15. 重篤性の判断要素

- ① 死亡(DE, death) : 有害事象で死亡したもの。異なる理由で死亡した場合は、その有害事象は「未回復」とする
- ② 障害(DI, disability) : 有害事象によって日常生活に影響を及ぼすほどの機能不全が発現した場合
- ③ 死亡のおそれ(LT, life-threatening) : 有害事象発生時に被験者が生命を脅かす状態にあった場合
- ④ 障害のおそれ(DT, disability-threatening)
- ⑤ 新規入院/入院期間延長(IH, hospitalization) : 有害事象の治療のために、新規に入院、または入院期間が延長になった場合
- ⑥ 上記に準じて重篤(MS・IR, medically significant intervention-required) : 即座に死亡や入院には至らなくても、①～⑤の結果にならないように治療を必要とするような重大な事象
- ⑦ 先天異常を来すもの(CA, congenital anomaly)

※ 「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

ここで、有害事象の重篤性と、疾患の重症度は、別の概念であることに注意が必要であろう。通常、疾患の重症度を評価する際は、世界共通の基準として、CTCAEグレード<sup>20</sup>が用いられる。CTCAEグレー

<sup>19</sup> 医師主導治験保険の補償責任条項の範囲は、損保会社により異なる。治験保険に加入した場合、補償の内容を被験者に説明するための「補償概要」を、自ら治験を実施しようとする者が作成することとなる。

<sup>20</sup> CTCAEは、Common Terminology Criteria for Adverse Eventsの略で、有害事象共通用語規準を表す。CTCAEは、アメリカのNational Cancer Institute(NCI, 国立がん研究所)のCancer Therapy Evaluation Program(CTEP, がん治療評価研究

ドでは、5つの段階が示されており、このうちG3～G5が重症と評価される。

図表 16. 重症度の判断基準 (CTCAE グレード) [抜粋]

	G1(軽度)	G2(中等度)	G3(高度)	G4(生命危機)	G5(死亡)
定義	軽症：症状がない，または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症：最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	AE による死亡
食欲不振	摂食習慣の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化；経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例：カロリーや水分の経口摂取が不十分)；静脈内輸液/経管栄養/TPN**を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡
脱水	脱水経口水分補給の増加を要する；粘膜の乾燥；皮膚ツルゴール***の低下	静脈内輸液を要する	入院を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

\* セミコロン (:) は「または」を意味する。 \*\* Total Parenteral Nutrition (中心静脈栄養) のこと。 \*\*\* 皮膚の張りのこと。

\*\*\*\* 「食欲不振」と「脱水」は、多数の評価要素のなかから、例として取り上げたもの

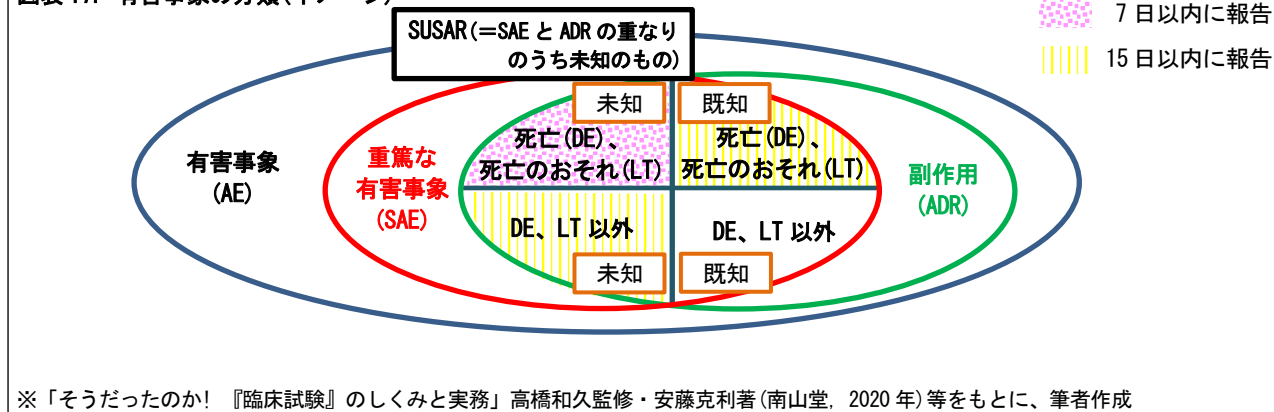
※ 「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 (CTCAE v5.0 - JCOG)」(日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG))をもとに、筆者作成

### 3 | 副作用に該当する死亡や死亡のおそれは、規制当局への報告が必要

一般に、ある SAE の病状が副作用と判断された場合、既知(治験開始前より予測され、IB に記載されている)か、それとも、未知(IB に記載されていない)かの判定が必要となる。

SAE のうち、未知の副作用は、SUSAR(Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction)と呼ばれる。SUSAR のうち、死亡(DE)や死亡のおそれ(LT)の場合は7日以内、その他の場合は15日以内に規制当局に報告することが義務付けられている。一方、DE や LT の既知の副作用については、15日以内に規制当局に報告することが義務付けられている。

図表 17. 有害事象の分類(イメージ)



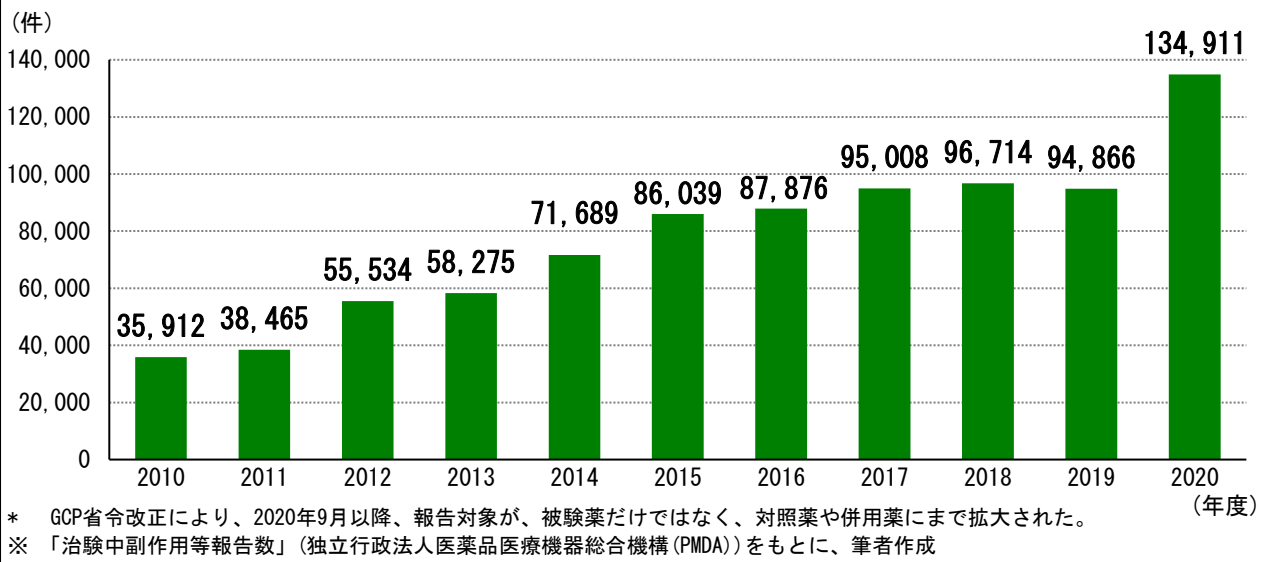
治験中の副作用等の報告の推移をみてみよう。報告数は、近年、増加傾向にある。GCP 省令の改正により、2020年9月以降、副作用報告の対象が、被験薬だけではなく、対照薬や併用薬にまで拡大された<sup>21</sup> こともあり、2020年度には134,911件にまで増加している。

プログラム)が公表しており、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)によって和訳されている。

<sup>21</sup> ただし、従前の例による治験届を提出したのものには、被験薬のみを対象とする経過措置期間(2年間)が設けられている。



図表18. 治験中の副作用等の報告数



#### 4 | SAE 発生時には、迅速な緊急報告や報告書による詳細報告が必要

SAE が発生したときは、医師はただちに被験者に適切な緊急処置を行う。被験者に説明して、経緯をすべてカルテに記す。これに加えて、24 時間以内に電話・FAX により治験依頼者へ、書類により医療機関の長へ報告しなくてはならない。通常は、ただちに、まず CRA に連絡する。これは、「緊急報告」と呼ばれる第一報となる。SAE 発生連絡を受けた CRA は、治験責任医師・治験分担医師から詳細な情報を入手する。そのうえで、治験依頼者の安全性管理担当者に報告する。

その後、医師は、「重篤な有害事象に関する報告書」などの書類を作成し、速やかに治験依頼者と医療機関の長に報告する。これは、「詳細報告」と呼ばれる。CRA は、治験責任医師・治験分担医師のもとを訪問して、「重篤な有害事象に関する報告書」とカルテ等の原資料の整合性を確認する。

その上で、その報告書を治験依頼者に提出する。その報告においては、CRA が医師との面談により、「なぜ SAE に気付いたのか?」、「なぜその検査をしたのか?」、「なぜ投与が延期・再開となったのか?」など、評価において重要となる、原因に係る情報を把握しておくことが重視される。こうして詳細報告された SAE は、治験審査委員会 (IRB) で審議され、今後の治験継続の可否が判断される<sup>22</sup>。

治験依頼者は、SAE の発生を受けて、治験薬との因果関係や、予測可能性の評価を行い、PMDA への報告の必要性を判断する。

ただし、一般に、有害事象は、治験薬との併用治療が原因で起こる場合や、もともとの病気(原疾患)が悪化して起こる場合、合併症が発生して起こる場合などがあり、明確な因果関係の特定や、因果関係の否定ができることは比較的まれとされる。特に、SAE の場合、通常は、発現頻度が少ないため、集団間の比較ではなく、個別症例ごとに医師が検討せざるを得ないといわれる。

#### 5 | 日本から報告される副作用には、欧米では報告対象とならないものが含まれる

因果関係判定の考え方は、日本と欧米で異なっている。日本では、副作用は、「因果関係が否定でき

<sup>22</sup> 医師主導治験で、複数の実施医療機関で治験が行われる場合、SAE 発生時に医師が治験調整医師に報告する。報告を受けた治験調整医師は、SAE と治験薬との因果関係や、予測可能性の評価を行い、PMDA への報告の必要性を判断する。



ない有害事象」とされる。たとえば、医師が CRF を作成する際、CRF のフォーム上で、因果関係について、「関連あり」「関連があるかもしれない」「おそらく関連なし」「関連なし」の4つの選択肢から1つを選ぶ場合では、「関連なし」以外を選ぶと、すべて副作用として取り扱われる。

こうした日本の考え方は、副作用判定において極めて保守的である一方、報告される副作用が多くのノイズ(実は副作用ではないもの)を含むこととなり、シグナル(真の副作用)を検出できない可能性があるとの指摘もある。この考え方は、「Cannot be ruled out (否定できない)型」とされる。

一方、欧米では、「被験薬と有害事象の間に合理的な因果関係が説明できるもの」を「副作用の可能性のあるもの」(Suspected Adverse Reaction, SAR)と定義して、報告対象としている。具体的には、「有害事象は、被験薬に関連しているという合理的な可能性はあるか?」との問いに対して、「はい(または不明)」であれば SAR、「いいえ」であれば SAR ではない、と判断する。

この欧米の考え方は、保守性よりも合理性を重視したものといえる。ただ、過去には、サリドマイド<sup>23</sup>や、エイズ<sup>24</sup>などの薬害問題も発生しており、合理性を重視することを危惧する声もある。この考え方は、「Reasonable possibility (合理的な可能性)型」と呼ばれる<sup>25</sup>。

こうした考え方の違いの結果、日本と欧米にまたがる国際共同治験を行うと、日本から報告される副作用には、欧米では報告対象とされていないものが含まれる、こととなる。

## 6 | 安全性は定期報告や医薬品リスク管理計画 (RMP) で担保される

治験依頼者は、治験中の被験薬について、有効成分ごとに、承認または開発中止となるまで、定期報告として、1年ごとに「治験安全性最新報告」(Development Safety Update Report, DSUR)を作成して、PMDA を通じて、厚生労働省に提出しなくてはならない。DSUR には、医薬品の開発状況、1年間の調査期間中に得られたデータ・情報、それらに基づく分析・評価・結論が記載される。

また、2013年4月より、医療用医薬品とバイオ後続品の承認申請においては、医薬品リスク管理計画(Risk Management Plan, RMP)を提出することが求められるようになった。RMP は、大きく、「安全性検討事項」、「医薬品安全性監視計画」、「リスク最小化活動」の項目から構成される。

このうち、安全性検討事項は、リスク認識に関するもの。重要な特定されたリスク、重要な潜在リスク、重要な不足情報の洗い出しを行う。

医薬品安全性監視計画は、リスク情報の収集活動に関するもの。治験中の副作用症例の情報収集に加えて、市販直後調査、使用成績調査、製造販売後臨床試験によって情報収集が行われる。

リスク最小化活動は、リスクへの対応に関するもの。添付文書や患者向け医薬品ガイドにリスク情報を記載することに加えて、市販直後調査での情報提供、使用条件の各種設定などを通じて、リスクの最小化が図られる。

<sup>23</sup> 1950年代末~60年代初に、世界の40カ国以上で販売された鎮静・催眠薬「サリドマイド」による薬害事件。この薬を妊娠初期に服用すると、胎児の手/足/耳/内臓などに奇形を起こす。世界で数千人~1万人、日本で約千人の胎児が被害にあったと推定されている(死産を含む)。なお、アメリカはFDA(食品医薬品局)がこの薬剤を承認しなかった。アメリカのこのときの関係者は、後に、「アメリカ国民を薬害から守った」として、ケネディ大統領から表彰されている。

<sup>24</sup> 1980年代に、血友病患者の治療において、加熱処理によるウイルスの不活化を行わないまま、血液凝固因子製剤を使用したことにより、多数のHIV感染者およびエイズ患者を生み出した事件。薬害被害は世界的に起こったが、その中でもフランスや日本で被害が拡大し、医薬品メーカーの刑事責任を追及する結果となった。

<sup>25</sup> アメリカは、従来「Cannot be ruled out 型」を用いていたが、2011年9月に「Reasonable possibility 型」に方針転換した。

## 7—おわりに（私見）

[前稿\(前編\)](#)と本稿の2回に分けて、医薬品の治験を巡るさまざまなトピックスを概観してきた。治験には、被験者の人権保護が重視されること。臨床開発モニター(CRA)や、治験責任医師など、多くの専門職が従事していること。有害事象や副作用が起きた場合の報告や審議など、治験の安全性対策は重層的に行われていること、などを、ご理解いただけたかと思う。

本章では、まとめとして、治験について、筆者の私見を述べることにしたい。

### 〔1〕 医師主導治験のハードルを下げるべき

医師主導治験は、2010年代に入って増加傾向となっている。とはいえ、現在の治験の多くは、企業治験である。2020年度の医師主導治験の届出数は、治験全体の1割程度にとどまっている。一般に、小児疾患や希少疾患の場合、患者数が限られるため、医薬品メーカーにとって採算が合わず、治験が困難となる場合がある。こうした疾患では、医師主導治験への期待が大きい。

しかし、医師主導治験は、治験責任医師の業務負担が過重となる。また、費用負担の面では、被験者に負担軽減費が支払われない場合がある。

こうした、医師主導治験のハードルを下げることで、医師が治験を行いやすく、また、患者が治験に参加しやすくなる仕組みづくりが欠かせない、と考えられる。

### 〔2〕 因果関係の判定基準のあり方について議論を始めるべき

新型コロナウイルス感染症の治療薬やワクチンの開発で、注目されたものの1つに国際共同治験がある。国際共同治験は、複数の国の治験データを共有して、効率的に承認申請・審査を行う取り組みである。その届出数は、2000年代に増加し、現在は、日本で行われる第Ⅲ相試験の半数以上が、国際共同治験となっている。

しかし、日本と欧米の因果関係判定の基準が相違しているため、個別症例の副作用の報告内容が異なっている。日本では、集団データに基づいて因果関係を評価する環境は、十分に整備されていない。

まず、集団データを用いた因果関係評価を行うための環境作りが必要とみられる。そのうえで、判定基準のあり方について議論を開始し、国際的な創薬体制の向上につなげるべき、と考えられる。

### 〔3〕 人権保護や安全性対策の実効性を高めるべき

治験は、新薬や新たな治療法の承認を得ることを主たる目的として行われる。その際、被験者の人権や、安全性の確保を欠くことがあってはならない。そのために、被験者の候補者からの自由意思にもとづくインフォームド・コンセントの取得や、未知の副作用に該当する重篤な有害事象(SUSAR)の報告など、さまざまなルールや制度が整備されてきた。

しかし、ルールや制度をいくら充実させても、治験関係者の間で、人権保護や安全性対策の意識が乏しければ、こうした整備は画餅に帰す恐れがある。

新型コロナウイルス感染症の流行を受けて、治療薬・ワクチン開発に対する、社会的な期待は高まっている。それとともに、治験成功への圧力は増しているとみられる。こうした圧力に屈して、人権保護や安全性確保が損なわれることのないよう、治験関係者の意識向上を含めて、対策の実効性を高めることが必要、と考えられる。

## 【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. 「一般診療と治験の違い」(社会医療法人博愛会ホームページ, ライブラリー)  
<http://www.sagara.or.jp/libraries/index.php/01nyusen/727/>
7. 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年厚生省令第28号)
8. 「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))
9. 「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版(CTCAE v5.0 - JCOG)」(日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG))
10. 「治験中副作用等報告数」(独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA))
11. 「医薬品 GCP 省令改正箇所(2020年12月、2021年1月改正)」(日本QA研究会 GCP 部会 特別プロジェクト3, 2021年4月15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)

12. 「医薬品・医療機器の現状(前編)ー後発薬(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>
13. 「医薬品・医療機器の現状(後編)ー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>