

本邦における医薬品開発を目的とする  
臨床試験に関する研究

小 野 俊 介

## 目 次

第 1 章 序論	一本邦の臨床試験の仕組みー	1
第 2 章	医療機関の特性と臨床試験の実施状況	7
第 1 節	目的と背景	7
第 2 節	方法	9
第 3 節	結果	10
第 1 項	選択された多施設試験の特徴	10
第 2 項	各タイプの医療機関において実施された試験の概観	11
第 3 項	医療機関の種類と実施された試験の種類	13
第 4 項	国公立病院と私立病院の比較	13
第 5 項	大学病院と一般病院の比較	15
第 4 節	考察	17
第 1 項	本分析の制約と限界	17
第 2 項	本邦の医療機関の特性及び歴史的役割の観点から	18
第 3 項	試験デザイン変数の結果と経済的インセンティブの可能性	19
第 3 章	本邦の臨床試験の質に関する分析と考察	21
第 1 節	目的	21
第 2 節	本邦の臨床試験における GCP 違反・逸脱	22
第 1 項	試験実施医療機関が関係する違反・逸脱	24
第 2 項	治験実施医師が関係する違反・逸脱	26
第 3 項	インフォームドコンセントに関する違反・逸脱	29
第 4 項	治験薬の管理、資料保管に関する違反・逸脱	30
第 3 節	GCP 査察結果の日米比較	31
第 1 項	日米の査察結果の相違	31

第 2 項	規制としての GCP の日米における目的の相違	33
第 4 節	発見された違反・逸脱の重大さ	35
第 5 節	新 GCP の実施と本邦における臨床試験の質の変化	35
第 1 項	狭義のデータの質の変化	36
第 2 項	臨床試験に対する認識における変化	38
<b>第 4 章</b>	<b>社会全体の視点から臨床試験を捉えるための枠組み</b>	<b>40</b>
第 1 節	臨床試験の実施に伴う費用と便益	40
第 1 項	社会的な費用	42
第 2 項	社会的な便益	42
第 2 節	新 GCP 導入の影響の分析	43
第 1 項	効率性の観点	43
第 2 項	分配的な観点	45
第 3 節	臨床試験の倫理をどう捉えるか	46
<b>第 5 章</b>	<b>総括</b>	<b>51</b>
	<b>引用文献</b>	<b>54</b>
	<b>謝辞</b>	<b>59</b>

## 略語表

CNS	: Central Nervous System, 中枢神経系
CRC	: Clinical Research Coordinator, 治験コーディネーター
CRF	: Case Report Form, 症例報告書
CRO	: Contract Research Organization, 契約による試験実施主体
FDA	: Food and Drug Administration, 米国食品医薬品庁
GCP	: Good Clinical Practice, 医薬品の臨床試験の実施の基準
HIV	: Human Immunodeficiency Virus, ヒト免疫不全症候群ウイルス
ICH	: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 医薬品規制国際ハーモナイゼーション会議
IRB	: Institutional Review Board, 治験審査委員会
OPSR	: Organization for Pharmaceutical Research and Safety, 医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構
PD	: Pharmacodynamics, 薬力学
PK	: Pharmacokinetics, 薬物動態学
SE	: Standard Error, 標準誤差
SOP	: Standard Operating Procedures, 標準業務手順書

## 第1章 序論 -本邦の臨床試験の仕組み-

医薬品の開発は、複数のプレイヤーが参加・貢献することにより成し遂げられるある種の社会的事業である。その開発過程では、当該物質の有する好ましい性質や好ましくない性質に関する情報がさまざまな手法により収集される。

医薬品開発に関する方法論は、医薬品を巡る規制環境及び医療現場の実状の変化を踏まえ、時代とともに発展しつつある[1-3]。特に近年、遺伝子レベルの探索により病因タンパク質を同定し、これを標的として作用するようデザインされた化合物を選択し開発する手法（いわゆるゲノム創薬）の応用に向けての動きには目覚ましいものがある。このような手法の導入により、例えば、効果発現や副作用発現の個人差、ばらつきを予見し、また、コントロールすることが可能になると考えられる。

見出された医薬品候補物質が、動物実験において安全性が確認され、薬理学的に十分な作用を示した場合には、その毒性プロファイルも考慮しつつ、ヒト（最初は、通常、健康成人）においてその安全性、場合によっては有効性に結びつく可能性のある薬理学的作用の発現が確認される第1相試験が実施される。医薬品の開発過程のうち、臨床試験とはこの段階以降を指す。

臨床試験という言葉は、薬剤（被験薬）、医療用具等、さらには外科的手法や介護等も含め、これらをヒトに適用したときの評価を行うための科学的な実験一般に対して用いられる。一方、治験という用語は、薬事法においては特別の意味合いで定義されている。

薬事法における治験とは、医薬品等の承認取得を目的とする試験（薬事法第2条第7項）である。すなわち、厚生労働省に対して、将来、医薬品等の製造承認または輸入承認を申請するためのデータを収集する臨床試験が治験である。なお、医薬品等とは、医薬品と医療用具を指すが、本論文では特に断らない限り、医薬品に焦点を当てた議論を展開する。治験は、その意味では、将来の承認申請を目的意識として有する者（通常は製薬企業）の存在により規定される概念である。

本邦での臨床試験、特に薬事法で規定される治験が現在どのような体制で実施されているかを Fig.1-1 に示す。この仕組みは、直接には、薬事法の下位の

命令である「医薬品の臨床試験の実施の基準」により規定されている[4]。この「医薬品の臨床試験の実施の基準」、いわゆる Good Clinical Practice（以下「新 GCP」と略す。）は、国際ハーモナイゼーション会議（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use。以下「ICH」と略す。）における日、米、欧三極の合意に基づき、平成 9 年（1997 年）4 月に日本に導入され、平成 10 年（1998 年）4 月より全面施行されたルールで、欧米の臨床試験のルールをその基礎とする。

なお本邦においては、この ICH-GCP 導入以前にも（平成 2 年以来）、ICH-GCP よりもはるかに緩やかな GCP（この GCP を以下「旧 GCP」と呼ぶ[5]。）が臨床試験のルールとして存在していたが、薬事法に直接の根拠を有するものではなく、実施上の限界があった。Fig.1-2 に旧 GCP に基づく臨床試験の実施体制を示す。

Fig.1-2 に示す旧 GCP 下の臨床試験の特徴は、治験総括医師が試験の実施主体となっている点である。治験総括医師は、プロトコルの立案、施設の選択から、最終的な総括報告書の作成に至るまでの責任を一手に担うとされていた。多くの場合、個々の試験分野の重鎮とされる大学教授等がその任を引き受けていたのだが、実際上の問題として、多忙を極めるそのような総括医師が臨床試験実施の事実上の牽引車となりうるのかについては疑問視されることもあった。例えば、試験の最終成果である総括報告書の作成にあたって、「案」を製薬企業が作成し、それを総括医師が確認し署名するという慣行が当然のようにあったが、かかる慣行は試験の実施・結果に対する責任の所在を不明確にしていた。

Fig.1-1 に示す新 GCP の下では、日本的な「たてまえ」で成り立っていたそのような仕組みが、より現実的なものに置き換えられた[6]。その特徴としてもっとも重要な点は、プロトコルの立案と総括報告書の作成が治験依頼者の責務として明確に位置付けられたことである。かつての総括医師は、医学専門家として外部から製薬企業にアドバイスをを行うこととなった。また、試験が医療機関で適切に実施されていることを治験依頼者である製薬企業が確認するための仕組み（モニタリング、監査）が実施体制の中に義務として組み込まれている。医療機関の側にもモニタリング、監査を受け入れる義務があるとされる。

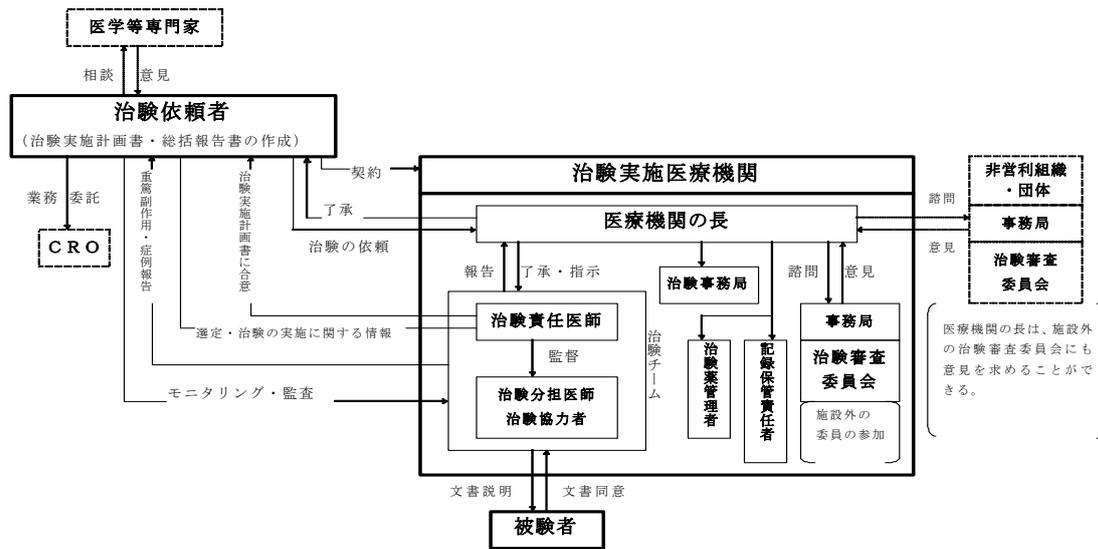


Fig. 1-1 新GCP下の治験実施体制

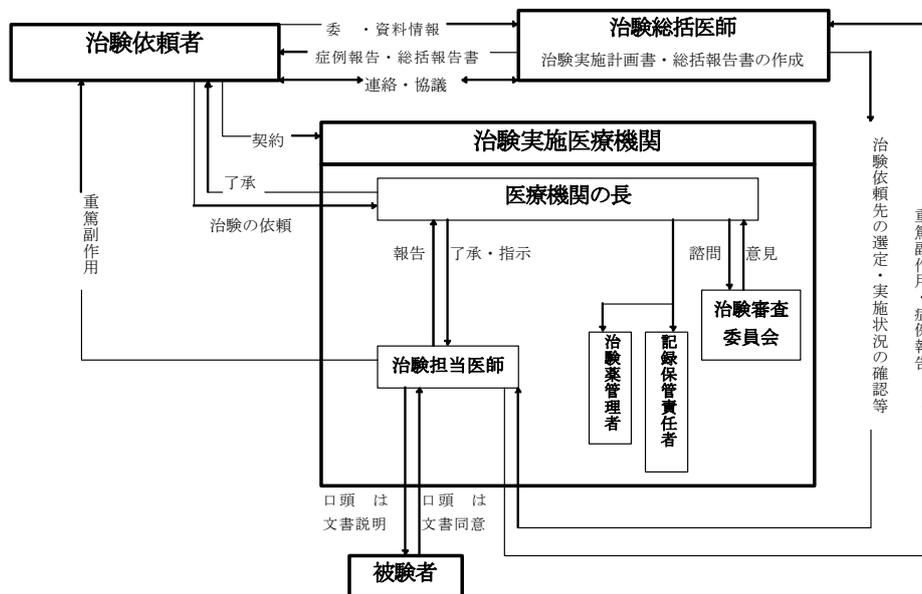


Fig. 1-2 旧GCP下の治験実施体制

被験者（臨床試験に参加する患者や健康人）の権利・健康を守るための仕組みも強化された。インフォームドコンセントを得るプロセスが整備され、より詳細な情報が文書で被験者に伝わるようになった。また、医療機関ごとに設置が義務付けられている治験審査委員会（Institutional Review Board。以下「IRB」という。）による事前の審査プロセスも、旧 GCP 下に比べて強化されている。

このように、臨床試験を実施する仕組みは、欧米のシステムを日本の医療システムに一見うまく組み込んだものとなった。しかし、注意すべきは、臨床試験の仕組みの世界共通化は、臨床試験の目的や開発における位置づけ、社会における臨床試験の価値の共通化を必ずしも意味しない点である。すなわち、本邦の試験には、実施医師、製薬企業、被験者を取りまく社会・医療環境を反映して、欧米とは異なる評価方法が採用され、また、特定の試験形態が好まれる等の特徴がある。

新医薬品の承認の取得を目的とした臨床試験は、多くの場合、私的企業の長期的な利潤追求のための新薬開発の一段階であるが、その実施を一つの社会的事業と捉えた場合、公的分野の直接的な厳しい規制の下で実施されている点が一般的な私的事业との大きな相違点である。すなわち、臨床試験がどのように実施されているか、そして、臨床試験がどうある「べき」かを論じるには、関係者のモチベーション及び関係者に対するインセンティブが歴史的背景に基づく公的規制あるいは支援策にどう影響されているのかという観点が必要である。（なお、本 では、臨床試験関係者の内的な動機をモチベーション、例えば金銭等による外的 引をインセンティブと使い分ける。）

施策としての平成 9 年（1997 年）の新 GCP の導入は、結果として規制環境の 的な変化となった。この変化に対応して、関係者は各々合目的な選択を行い、試験に参加（あるいは不参加）しているが、果たしてその結果は「好ましい」と考えられるものであったのかが政策評価の観点からの問題である。

この問題に答えることは容易ではない。例えば、「好ましい」かどうかの判断の基準を何に求めるのか、観点としては社会全体からのそれだけで良いのか、「好ましい」の判断基準との関係において、どのような分配的正義を妥当とし

て採用するのか、代案との関係で実現可能性はどうか等の公共政策論における重要かつ難解な諸問題がいくつもある。

さらに、臨床試験に関する政策を論じる際には、実務的な問題として、入手可能な情報の質・量がきわめて限定されていることも前提とする必要がある。臨床試験の実施状況は、製薬企業にとって秘性のある情報であり、通常は公開情報として得られることはない。近年、十分な数の被験者を確保するために新聞等で試験の実施が広告されているが、具体的な医療機関に関する情報はそこには盛り込まれない[7]。厚生労働省に提出が義務付けられている治験届の情報も、特に激しい開発が行われている分野におけるへの影響、情報公開法における対応との一貫性を考えると、現時点では、医療機関の情報を含む詳細なデータが開示されることはないと考えられる。

本研究には大きく二つの目的がある。一つは、上述した困難、制約の中で臨床試験に関する政策の評価を行うための前提となる基本データを分析し、整理して提示することである(第2章、第3章)。もう一つの目的は、政策評価を行う際に必要な視点について論じ、一般的に適用可能で理解し易い考え方の枠組みを提示することである(第4章)。これらはいずれも本分野の政策評価における必須の論点であるにもかかわらず、例えば、本邦において新GCPが導入された際に十分な議論が行われたとは考え難い点である。

政策評価に関して、政府は必要性、効率性、公平性といった観点から具体的な評価を行うこととしており、そのガイドラインも平成13年(2001年)に公表されている[8]。本研究の結果は、現実の医薬品政策を評価するに際しての評価のエンドポイント、視点、機会費用の考え方等を示す一つの道標となりうるものとする。

なお、本研究において示す論考は、基本的に、近年広く用いられている医療経済学の発想に基づく。その意味で著者は、治験を実施する医師、医療機関、患者、規制当局たる厚生労働省のいずれの立場をも *a priori* に定、あるいは、否定するものでない。国の機関が社会厚生のみをその行動原理にしているのではないことは、これらの機関の「合理的」行動に関する歴史的な

研究が明らかにしている。また、特に倫理を論ずる場合には、経済学的な考え方自体に興味を示さない立場、あるいはそれを 極的に否定する立場もあることに注意が必要である。

## 第2章 医療機関の特性と臨床試験の実施状況

最初に、1990年代の本邦において、様々なタイプの臨床試験がどのような医療機関で実施されていたかを、医療機関の特性に注目して分析を行った。本章の目的は、臨床試験の政策評価の基礎的データを収集・解析し、その結果が、これまでエピソードとして論じられている本邦の臨床試験の歴史的背景、経済的インセンティブ等とどう合致しているか、合致していない場合にはその理由を考察することである[9]。

### 第1節 目的と背景

臨床試験が本邦でどのように実施されているかをマクロ的に観察することは、すなわち、治験依頼者たる製薬企業がどのような医療機関に試験の実施を依頼しているかを観察することであり、同時に、様々なタイプの医療機関がどのような試験を引き受けているかを観察することでもある。

こうした構造を理解することは、次の三つの目的に資する。

第一に、臨床試験に注がれた資源 *resources* に見合った研究成果 *outcome* を各医療機関が産出しているかについての一つの手がかりとなる。臨床試験の成果は、結果が *positive* であれ *negative* であれ、総括報告書という最終成果物に集約され、また、実際に収集された症例数といった数的な指標が、一般的な科学研究成果と比べるとはるかに容易に得られるという特徴がある。

第二に、医療機関ごとの試験の分布を明らかにすることにより、分配 *distribution* (すなわち公平 *equity*) に関する手がかりを提供できる。例えば、税金が注入されている公的医療機関の存在意義や被験者の治験実施医療機関へのアクセスの問題は、このような基礎的データなしには議論できない。

第三に、このようなデータは日本の臨床試験の質を議論する上で必須である。本邦の試験は、科学的な信頼性、倫理的な妥当性の両方について、いくつかの問題を抱えているとされる[10,11]。どのタイプの医療機関がどのような種類の試験を実施しているかを調べることで、医療機関の属性と試験の質の関係が明らかになる。また、分析の結果は試験の質を向上させるための具体的な方策の手がかりにもなる。

臨床試験を実施する医療機関は、医療法上の開設者、及び、その主たる目的という二つの観点から Table 2-1 のように分類可能である。

**Table 2-1. Japanese hospitals categorized by the founder**

	Academic hospital	Number <sup>a</sup>	Non-academic hospital	Number <sup>a</sup>
Public hospital	National university hospitals (Ministry of Education) <sup>b</sup>	65	National hospitals (Ministry of Health and Welfare) <sup>b</sup>	242
	Prefectural or municipal university hospitals (Prefectures, cities, towns) <sup>b</sup>	10	Prefectural or municipal hospitals (Prefectures, cities) <sup>b</sup>	1,078
	Private university hospitals	96	Private hospitals	>8000
Private hospital				

a These numbers are those of 1995.

b In parentheses are the founders for each category of hospitals.

まず、医療法上の開設者の観点から、医療機関は、国、都道府県、市町村がその開設者である場合（国公立病院）とそれ以外の場合（私立病院）とに分類できる。なお、本章では、赤十字病院等のいわゆる公的病院と呼ばれる医療機関は私立病院に便宜上分類している。医師が医療機関の「雇用者」として扱われる本邦の医療制度においては、この分類に基づく分析は、次の点から興味深い結論を導く可能性がある。一つには、医療機関及び治験を行う医師へのインセンティブである。医療機関の経営の原資が予算制度により賄われているのか、研究の資金が予算により供出されるのか、臨床試験による収入が医師の（臨床試験以外の）研究にどのように充てられるのかが、国公立病院と私立病院では大きく異なる。また、単年度予算制度の弊害であるが、試験の契約等に関わる事務的な制約が大きいのも国公立病院の特徴である[12]。

一方、医療機関の目的の観点からは、大学に附属する病院とそれ以外の病院という分類が可能である。もちろん、大学病院以外にも研究施設は多数あるが、研究・教育・先進的な医療の供給における大学病院の存在意義は、やはり他の病院のそれとは異なるものと考えべきであろう。

本章では、医療機関をこれら二つの観点から分類し、それぞれのタイプの医療機関で実施されている臨床試験の特徴を探索的に検討した。

## 第2節 方法

本邦における1990年代の試験を検討対象とし、いわゆる第2相、第3相試験217試験からなるデータベースを構築した。これらの試験は、商業ベースの臨床試験結果を定常的に掲載している代表的な2誌、「臨床評価」(1972年創刊)、「臨床医薬」(1985年創刊)に加えて、これらの雑誌に公表されることが少ない抗悪性腫瘍薬及び抗感染症薬の試験を補うために、「癌と化学療法」、「日本化学療法学会雑誌」の2誌、計4誌が1991年から1999年までに掲載した試験から抽出した。有効性・安全性を検証するための第2相、第3相試験は基本的に全て抽出することとし、サンプルサイズ等による取舍選択は行わなかった。耐薬性をみる試験、薬物動態 (pharmacokinetics, PK) /薬力学

(pharmacodynamics, PD) 試験、長期投与試験はデータベースに含まれていない。ただし、第2相試験等と長期投与試験とが分離できない場合は、可能な限り分離してデータベースに含めることとした。

上記の基準により、この期間に4誌に掲載された総臨床試験文献785報のうち217報(試験)が抽出された(抽出率28%)。なお、試験は全て旧GCP下で行われている。

試験に関する情報として、試験デザインに関する変数、及び、被験薬の種類・試験の実施診療科に関する変数を収集した。

分析は、被説明変数として試験あたりの国公立病院の数、または、試験あたりの大学病院の数とし、説明変数としては文献から収集された各種変数を用いた重回帰分析を行った。説明変数のうち、被験薬の種類と試験の実施診療科とは強い相関(一致)が見られたので、これら二つのグループの変数をそれぞれ含んだ二つのモデル(Table 2-4及び2-5におけるModel 1及びModel 2)で検討を行い、結果に大きな相違が生じないことを確認した。

統計解析ソフトウェアとしてはStata (ver.5.0, Stata corporation)を用いた。

本分析は説明的なものであり、なんら検証を意図するものではないが、説明

の便宜上 p 値 0.05 を統計学的有意性の基準にした。

また、臨床試験の分布状況については、文献 4 誌を選択したことの選択バイアスの可能性を考慮して、1995 年時点で臨床試験が実施されていた被験薬の種類と数を用いた補正を試みた [13]。

### 第 3 節 結果

#### 第 1 項 選択された多施設試験の特徴

Table 2-2 にデータベースに抽出した試験の記述的な特徴を示した。

**Table 2-2. Descriptive characteristics of the multicenter phase II/III studies in the database (n=217)**

Characteristics	Mean	(Ratio) <sup>a</sup>	(Min – Max) <sup>b</sup>
Number of subjects per study	177		(15-570)
Number of institutions per study	51.7		(7-148)
Number of subjects per institution	3.99		(0.4-22.3)
Number of national university hospitals per study (a)	14.4	(27.8%)	(0-50)
Number of municipal university hospitals per study (b)	2.5	(4.9%)	(0-11)
Number of private university hospitals per study (c)	11.3	(21.8%)	(0-35)
Number of national hospitals per study (d)	3.4	(6.6%)	(0-14)
Number of municipal hospitals per study (e)	6.4	(12.4%)	(0-33)
Number of private hospitals per study (f)	13.7	(26.5%)	(0-64)
Number of public hospitals per study (a,b,d,e)	26.7	(51.7%)	(0-84)
Number of university hospitals per study (a,b,c)	28.2	(54.5%)	(1-89)

a The ratio of the number of each type of hospital to the total number of institutions per study (i.e., 51.7).

b The range of each number (minimum – maximum).

本邦の試験の特徴として、1 施設あたりの被験者数が欧米に比して少なく (3.99 人/施設)、試験参加施設数が非常に多いこと (51.7 施設/試験) が、

これまでの報告と同様に見て取れた[14,15]。統計学的推論を行う上で、この特徴は、施設と薬効の交互作用を検出することを困難にする等の問題を生む可能性があるとする見方がある一方で、日米の違いは技術的な違いであり、排他的に一方のみが正しいという性質のものではないとする見方もある[14]。

## 第2項 各タイプの医療機関において実施された試験の概観

同じく Table 2-2 にデータベースの試験を引き受けた各タイプの医療機関の試験への参加数を掲げた。

また、Table 2-3 に 1995 年時点で実際に試験されていた被験薬の種類と数で補正した同様の推計を示した[13]。Table 2-3 における推計は、データベース (217 試験) の試験について被験薬の薬効分類毎に各タイプの医療機関の構成比率を計算し、その比率を実際に行われていた被験薬の薬効分類毎の数の比率に掛け合わせることにより行った。

試験の引き受け数 (契約数) で見ると、国立大学病院が全体の 27.8% と最も高く、次いで私立病院 26.5%、私立大学病院 21.8% であった。総体として、これらのタイプの施設が本邦の試験実施に中心的な役割を果たしていることがわかる。

国公立病院と私立病院という分け方でみると、それぞれの寄与は Table 2-2 ではほぼ半々 (51.7% と 48.3%) であり、Table 2-3 でもその結果は変わらなかった (51.8% と 48.2%)。この結果は、試験への参加数という指標で見ると、両タイプの医療機関がほぼ等しく本邦の試験の実施に貢献していることを示す。

一方、大学病院と一般病院という分け方においても、試験参加数でみたときの両者の寄与はほぼ半々であった (Table 2-2 で 54.5% と 45.5%、Table 2-3 で 53.5% と 46.5%)。臨床研究に期待される大学病院の役割を考えると、この数値は決して高くない印象を受ける。しかし、Table 2-1 に示したとおり、日本に存在する大学病院の数は一般病院の数よりはるかに少ないのであり、各タイプの医療機関の「平均的な姿」を見誤ってはならない。さらに、医師の人事・派遣を介した大学の影響力の大きさは良く知られており、当然臨床試験の実施

にもその影響があることは予想される。

大学病院のそのような影響力が背景にあるにせよ、私立病院、一般病院において非常に多くの試験が実施されているのは事実である。この理由として、国民皆保険、及び、地理的な要因（すなわち国土が狭いこと）に由来する将来の販売促進の意図があるのではないかと考える[11]。将来市販されるかもしれない薬剤のプロファイルを、病院の首脳陣に治験審査委員会（IRB）等の審査を通じて知ってもらうことは、企業にとって非常に大きな潜在的利益である。特に日本では、従来、IRB と薬剤選択に係る委員会（例えば薬事委員会）のメンバーが重なっている医療機関が多かったため、なおさらそのような戦略が有効であったと考えられる。

**Table 2-3. Estimated compositions of studies implemented in different types of institutions (1995)**

	Public vs. private		Academic vs. non-academic	
	Public hospitals <sup>a</sup>	Private hospitals <sup>a</sup>	Academic hospitals <sup>a</sup>	Non-academic hospitals <sup>a</sup>
Ratio to total contracts (%)	51.8	48.2	53.5	46.5
<Category>				
CNS	8.4	9.5	9.6	8.2
Cardiovascular	13.0	9.9	13.2	9.7
Respiratory	1.0	0.7	1.2	0.5
Gastrointestinal	4.6	3.8	4.6	3.8
Hormone	2.9	3.0	3.0	2.9
Metabolism	5.3	4.1	5.5	3.9
Allergy	2.6	1.9	2.7	1.8
Antineoplastics	3.1	1.6	2.3	2.4
Anti-infectives	2.7	3.9	3.2	3.5
Others	8.3	9.7	8.3	9.7

CNS = central nervous system.

<sup>a</sup> Each type of hospitals was defined in Table 2-1.

### 第 3 項 医療機関の種類と実施された試験の種類

どのタイプの医療機関が具体的にどのような疾患領域の試験を実施しているかについて、次の二つの方法で分析した。

まず、既に説明したとおり、得られたデータベースの結果を 1995 年時の本邦の臨床試験の分布で補正した数字が Table 2-3 である。この結果は医療機関の臨床試験への参加の延べ数による推計にあたる。

さらに、本章第 2 節に記した重回帰分析により、国公立病院の試験参加数と臨床試験の属性変数との関係をみたのが Table 2-4、また、大学病院の試験参加数と臨床試験の属性変数との関係をみたのが Table 2-5 である。Table 2-4 と Table 2-5 については次項以降で説明する。

Table 2-3 から、医療機関のタイプにより、参加する試験領域の選択に若干の違いがあることがわかる。循環器系薬、消化器系薬、代謝系、抗アレルギー薬等の試験では国公立病院の参加比率が高く、中枢神経系薬、抗感染症薬では私立病院の参加比率が高かった。また、抗悪性腫瘍薬と抗感染症薬を除くほとんどの領域で、一般病院よりも大学病院の参加比率が高かった。

### 第 4 項 国公立病院と私立病院の比較

Table 2-4 に国公立病院の試験参加数と試験の属性変数との関係を示した。

試験デザイン変数では、総括医師が私的セクターにいること（すなわち公務員でないこと。Table 2-4 の 'Type of principal investigator'）と試験参加国公立病院数は負の関係にあった。旧 GCP 下の治験総括医師が参加医療機関を決定する際に、自らの大学・立場に近い系列の病院を選択することが多いだろうことは容易に想像できる[16]。

**Table 2-4. Characteristics of clinical trials preferred by public institutions**

<b>Model</b>	<b>Model 1 (Variables A+B)</b>			<b>Model 2 (Variables A+C)</b>		
Number of observations	217					
Dependent variable	Number of public institutions in a study					
Explanatory variables	25 variables			16 variables		
Adjusted R <sup>2</sup>	0.90			0.91		
P-value (F-test)	<0.0001			<0.0001		
<b>Explanatory variables</b>	<b>Coeff.</b>	<b>(SE)</b>	<b>p<sup>a</sup></b>	<b>Coeff.</b>	<b>(SE)</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
<b>Variables related to study design (A)</b>						
Study length (month)	0.12	(0.06)	*	0.03	(0.05)	
Phase (0: phase II, 1: phase III)	-2.19	(0.90)	*	-1.27	(0.83)	
Double blind (1: double blind design)	0.60	(1.20)		-1.19	(1.12)	
Placebo use (1: placebo used)	1.26	(1.30)		1.18	(1.20)	
Length per subject (week)	0.07	(0.04)	#	0.06	(0.04)	
Type of principal investigator (0: public sector, 1: private sector)	-2.53	(0.95)	**	-3.48	(0.81)	**
Number of subjects	0.00	(0.01)		0.01	(0.01)	
Number of institutions	0.49	(0.02)	**	0.50	(0.02)	**
<b>Variables related to specialty<sup>b</sup> (B)</b>						
Psychiatry	-4.41	(1.92)	*			
Neurology	1.59	(1.66)				
Gastrointestinal medicine	2.44	(1.78)				
Endocrinology	6.68	(1.81)	**			
Cardiology	3.15	(1.76)	#			
Dermatology	2.80	(1.94)				
Anesthesiology	6.64	(2.30)	**			
Ophthalmology	-0.15	(3.04)				
Obstetrics and gynecology	1.59	(2.05)				
Nephrology	-3.66	(2.08)	#			
Otorhinolaryngology	4.12	(2.22)	#			
Orthopedics	-0.43	(2.20)				
Pediatrics	6.38	(2.69)	*			
Urology	0.12	(3.55)				
<b>Variables related to drug category<sup>b</sup> (C)</b>						
Central nervous system				-0.71	(1.35)	
Cardiovascular				5.27	(1.25)	**
Allergy				3.21	(1.51)	*
Metabolism				0.46	(1.61)	
Antineoplastics				7.14	(1.61)	**
Anti-infectives				-4.72	(1.65)	**

Coeff. = regression coefficient for each variable; SE = standard error.

a P values for each t-test. \*\* p<0.01; \* p<0.05; # p<0.1.

b All these variables are dummy variables.

開発の相の進行（'Phase'）の係数も負であった。これは、第3相試験では国公立病院の参加数が減り、私立病院の参加数が増えることを示す。今回のモデルには試験の規模（医療機関数、被験者数等）を表す変数も含まれていることから、第3相試験の方が医療機関の参加数が多いことが単純に私立病院の参加数を増やしているとは考え難い。この理由としては、大学病院を含む国公立病院の技術的優位性等の可能性、あるいは企業の側のプロモーション目的が考えられる。

また、モデル1、2ともに、総参加医療機関数（'Number of institutions'）の係数は約0.5であり、他の変数の影響を考慮した上での偏りは見られなかった。

試験薬剤・診療科を示すダミー変数では、精神科（'psychiatry'）、抗感染症薬（'anti-infectives'）において負の関係が見られた。これらの診療科の試験は、私立病院において多く実施されていることが示唆された。逆に、循環器科（'endocrinology'と'cardiovascular'）、麻酔科（'anesthesiology'）、小児科（'pediatrics'）、抗腫瘍薬（'antineoplastics'）は正の係数を示した。これらの理由は次節で検討する。

## 第5項 大学病院と一般病院の比較

Table 2-5 に大学病院の試験参加数と臨床試験の属性変数の関係に係る回帰分析の結果を示す。

開発の相の進行（'Phase'）は大学病院数と負の相関にあった。モデル1で1%レベルで有意であった総参加医療機関数（'Number of institutions'）の係数は0.44であった。モデル2において被験者数（'Number of subjects'）の係数が有意であったが、その大きさは小さかった。Table 2-4 の結果と異なり、総括医師の所属との関係は観察されなかった。

**Table 2-5. Characteristics of clinical trials preferred by academic institutions**

<b>Model</b>	<b>Model 1 (Variables A+B)</b>			<b>Model 2 (Variables A+C)</b>		
Number of observations	217					
Dependent variable	Number of academic institutions in a study					
Explanatory variables	25 variables			16 variables		
Adjusted R <sup>2</sup>	0.82			0.82		
P value (F test)	<0.0001			<0.0001		
<b>Explanatory variables</b>	<b>Coeff.</b>	<b>(SE)</b>	<b>p<sup>a</sup></b>	<b>Coeff.</b>	<b>(SE)</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
<b>Variables related to study design (A)</b>						
Study length (month)	-0.02	(0.08)		0.02	(0.74)	
Phase (0: phase II, 1: phase III)	-2.44	(1.12)	*	-2.34	(1.17)	*
Double blind (1: double blind design)	1.92	(1.59)		0.03	(1.60)	
Placebo use (1: placebo used)	-0.77	(1.74)		-0.85	(1.71)	
Length per subject (week)	-0.00	(0.05)		-0.03	(0.05)	
Type of principal investigator (0: public sector, 1: private sector)	-2.30	(1.27)	#	-1.16	(1.15)	
Number of subjects	0.02	(0.01)		0.02	(0.01)	**
Number of institutions	0.44	(0.03)	**	0.45	(0.02)	**
<b>Variables related to specialty<sup>b</sup> (B)</b>						
Psychiatry	-3.52	(2.55)				
Neurology	5.80	(2.21)	**			
Gastrointestinal medicine	0.65	(2.36)				
Endocrinology	7.05	(2.41)	**			
Cardiology	7.60	(2.34)	**			
Dermatology	7.50	(2.57)	**			
Anesthesiology	0.43	(3.05)				
Ophthalmology	-3.47	(4.04)				
Obstetrics and gynecology	0.73	(2.72)				
Nephrology	-2.76	(2.76)				
Otorhinolaryngology	1.48	(2.94)				
Orthopedics	-2.78	(2.92)				
Pediatrics	0.34	(3.57)				
Urology	-2.86	(4.71)				
<b>Variables related to drug category<sup>b</sup> (C)</b>						
Central nervous system				3.38	(1.92)	#
Cardiovascular				7.01	(1.78)	**
Allergy				3.69	(2.15)	#
Metabolism				0.90	(2.28)	
Antineoplastics				-0.81	(2.28)	
Anti-infectives				-4.58	(2.35)	#

Coeff. = regression coefficient for each variable; SE = standard error.

a P values for each t-test. \*\* p<0.01; \* p<0.05; # p<0.1.

b All these variables are dummy variables.

ダミー変数では、モデル1で、神経科（'neurology'）、循環器科（'endocrinology'と'cardiology'）、皮膚科（'dermatology'）が正の係数となり、モデル2で循環器系の薬剤（'cardiovascular'）がやはり正の係数となった。

## 第4節 考察

### 第1項 本分析の制約と限界

これまでの結果は、日本の医療機関を総体としてみたときに、実施された臨床試験の種類・属性に応じて、試験への参加状況が異なっていることを示唆するものである。

詳細な考察に入る前に、本分析における制約及び限界を示す。

まず、いわゆる出版バイアス *publication bias* を含め、選択バイアスの可能性は否定できない[17]。例えば、期待した結果が出なかった試験が公表されていない可能性は常に指摘されている。ただし、今回選択した「臨床評価」誌のように、失敗した試験から得られる情報も重要とするスタンスで結果を掲載する雑誌もあることも事実である。また、文献を4誌のみから抽出したのでは不十分である可能性もある。しかし、本邦における主要薬効分野における著名な総括医師の数はそれほど多くはないこと、また、主要な薬効分野の試験はこれら4誌でほぼカバーされていることから、主要な薬効群に関しては、今回の217試験の抽出に大きな問題があるとは考えられない。いわゆるオフファン薬等の小規模な試験に関しては、全く別のアプローチが必要である。

分析モデル自体の妥当性に関して、単純な回帰分析を採用した本モデルでは、*multicollinearity*の問題が、特に試験規模を示す変数によるそれが分析の効率を下げていることは否定できない。しかし、本章での分析の目的は各変数の係数の正負、サイズを大まかに論じることであること、変数を増減した回帰分析を行っても結果に大きな変化は見られないことから、重大な問題はないと考えた。

また、今回適用したモデルは、実施医療機関の種類・数と試験の属性を関連

付けるものであり、試験の実際の選定プロセスに参加するプレイヤー（医療機関の長、試験実施医師、製薬企業）の嗜好、モチベーションやインセンティブを直接に変数として盛り込んだモデルではない。さらに、因果関係を厳密に論じるには、複数のプレイヤーの行動を同時に盛り込んだ、より複雑なモデルが必要である。

## 第 2 項 本邦の医療機関の特性及び歴史的役割の観点から

Table 2-4 及び 2-5 の分析結果は、本邦の医療機関が歴史的にどのように発展したか、また、どのタイプの医療機関がどのような役割を果たしてきたかを反映していると考えられる。回帰分析の結果のうち、こうした役割を比較的明確に示していると考えられるのは次の変数に関するものである。

まず、抗腫瘍薬の試験において国公立病院の参加（寄与）が高いことは、国立・県立がんセンターが臨床試験分野において期待されている役割を果たしていることを示す。

国の政策実現の一貫として設置されている国立病院には、がんの他にも、進行性神経疾患、循環器系疾患、小児疾患、アレルギー等の国民の健康状態に重要な影響を与える疾患を研究・治療ターゲットにした病院が存在する[18]。筆者らは、試みに国立病院数のみを目的変数にした重回帰分析を行ったが、これら疾患固有の国立病院が存在している領域の変数（'pediatrics'、'CNS'、'allergy'、'antineoplastics'）の係数はいずれも有意な正の値を示した。

麻酔科の試験で国公立病院の参加が多いことは、本邦における麻酔科領域の発展が、高価な機器を導入し易い国公立病院から起こったという歴史的な事実を反映していると思われる[16]。

これら以外に観察された関係、例えば循環器系薬の試験で国公立病院の参加が多いことについては、国公立大学病院のこの領域での寄与が高いことによる可能性がある。また、抗感染症薬の試験で国公立病院の参加が少ないことについては、この領域の試験には、小規模な私立病院やクリニックの方が症例数を集め易いものがあることを示す可能性がある。しかし、これらの関係は本分析で明確に示されたものではなく、検証にはさらに詳細な分析が必要である。

大学病院の役割・寄与に関しては、循環器系薬、中枢神経系薬といった臨床試験が数多く実施される領域においてこれらの病院の役割が大きいことは明らかである。しかし、大学に期待されている役割、すなわち最先端の医療の研究・提供、教育を行うこととの関係においては、本研究で対象としている商業的臨床試験の目的が、それらの目的と完全に合致するものではない場合もあり（例えば、類薬が多数存在する領域での臨床試験や効能追加のための試験）、本分析の結果を先進的な研究の実状に過大に外挿しないよう注意が必要である。

例えば、皮膚科の試験においては大学病院の参加数が多いとの結果が得られたが（Table 2-5）、今回分析対象とした試験の内容をみると、必ずしも全てに高い医学水準が求められるものではなかった。もちろん、大学病院でしか実施できない特殊な試験（例えば、アイソトープを使用する試験等）があることも事実である。

### 第3項 試験デザイン変数の結果と経済的インセンティブの可能性

試験デザイン変数については、国公立病院参加数と試験の相及び総括医師が私的セクターに属することが負の関係を示し（Table 2-4）、大学病院参加数と試験の相が負の関係を示した（Table 2-5）。それ以外の変数については、それぞれの係数の大きさを考えると、明確な関係が示唆されたとは考え難い。

試験デザイン変数のうちのいくつかは、試験のコストを反映する。例えば、より複雑なデザインの試験（例えば二重盲検無作為化比較試験 double-blind randomized controlled trial）の実施には、モニタリングの実施や解析も含めて、より費用がかかることは予想できる。試験の規模を表す変数（例えば被験者数、試験期間）は、試験の総費用と直接結びつく。

経済的インセンティブが試験実施医療機関の選択に果たす役割は、次の三つの観点から興味深い。

第一に、医療機関が商業的試験を実施する理由として、金銭的なメリットがまず挙げられるのは厳然たる事実である[19]。国立大学病院と私立大学病院で臨床試験からの「収入」への依存状況が異なることも知られている[20, 21]。

第二に、歴史的に、被験者一人あたりの病院への表面的な支払い額は、国公立病院が私立病院よりはるかに低かったという事実がある[11]。ただし、奨学寄付金の名目で国立大学病院に別途金銭が支払われており、契約上の支払額が、試験の被験者あたり単価とはなっていない点には注意が必要である[22]。

第三に、仮に国公立大学の単価が低かったとしても、本邦の国公立施設一般にみられる予算制度上の制約の影響は無視できない。例えば、契約した症例数のデータを契約年度に収集できなかった場合に、次年度にその契約・支払いを繰り越すことが「実務上」困難であったこと等は知られている[23]。こうした不便さは、当然、国公立病院で試験を実施することの隠れた費用になる。

Table 2-4、Table 2-5 に見られるように、試験の経済的側面を反映すると考えられる試験デザイン変数は、いずれも、国公立病院及び大学病院の試験参加数と明らかな関係が認められなかった。このことは、臨床試験の参加施設を治験依頼者が選択する（制度上は治験総括医師の参加施設選択の結果を受け容れる）上で、金銭的な支払いや費用（隠されたものも含む）が、決定的な要因とはなっていないことを示唆している。

では、何が試験施設選択の要因となるのかが問題であるが、例えば、先述した総括医師の系列（大学の系列）、技術的制約（専門性の高い医師の存在を含む）、地理的条件（例えば、特定の地域でのみ実施される試験もある）等が想像される。

これらの要因を明らかにすることは、しかし、今後の研究課題である。

### 第 3 章 本邦の臨床試験の質に関する分析と考察

第 2 章では、臨床試験を実施する医療機関に焦点を当て、医療機関の特徴と臨床試験の属性との関連付けを試みた。本章では、臨床試験そのものに焦点を当て、その質に関する議論を展開する[24]。

#### 第 1 節 目的

臨床試験の特徴を記述的に示す方法はいくつかあるが、本章では、その特徴を「欠陥」の観点から探ることを試みる。すなわち、国内試験がどの程度 GCP を遵守して実施されていたか、違反・不遵守があるとすればその内容はどのようなものか、違反・不遵守の原因は何に求められるかを詳細に分析する。

また、その特徴が我が国固有のものか、あるいは海外でも共通に見られるのかも興味深い点である。第 3 節においては、米国の規制当局である米国食品医薬品庁 US-FDA (United States-Food and Drug Administration) の GCP 査察の実状と結果を提示し、本邦の調査結果との比較を試みる。

第 1 章で述べたとおり、本邦において承認審査資料を作成するための臨床試験の実施は薬事法の規制下にある。平成 13 年 (2001 年) 現在、詳細な規定は厚生省令としての「医薬品の臨床試験の実施の基準」すなわち新 GCP に定められているが、平成 9 年 (1997 年) 以前は薬務局長通知である旧 GCP が試験の実施の手順を定めたガイドラインであった。

GCP は、その基本的に性格からみて、「何かをしてはならない」という規則ではなく、「適切な試験の実施はこのようにあるべき」を具体的に定めたガイドラインである。GCP は巨大な手続きの体系であり、また、膨大な paper work を関係者に求めることにより、臨床試験の科学的・倫理的な質を一定水準以上のものとするのがその究極の目的である[4,5,11]。手続き的な逸脱や paper work における違反は、単独で、あるいはいくつかを組み合わさって、科学的データの価値を疑わせる原因となり、また、直接・間接に被験者の権利や健康を侵害する行為となりうる。

GCP 査察を実施して GCP 違反・逸脱を見出すことには、申請データの科学的

信頼性の保証（将来の患者のため）と、そのような査察が（事後的にはあるが）行われることを医療機関・医師に認識してもらうことにより、現に試験に参加している被験者に違反・逸脱が起こらないよう予め注意を促すという二つの大きな意義がある。

本邦の GCP 調査は、医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構（以下「医薬品機構」とする。）により実施される[24,25]。調査対象試験は、厚生労働省に承認申請された医薬品の申請資料に含まれる臨床試験である。調査対象施設は、通常、2-4 施設で、症例数、プロトコルの申請資料における重要性、過去にその施設の調査を行ったか等の観点から選択される。発見された逸脱・違反をまとめた調査報告書は厚生労働省に送られ、そこで逸脱、違反の程度が吟味される。その結果、重大な違反があると判断されると、その違反を含む試験自体を「GCP 不適合試験」と認定して、申請資料として認めない場合や、一部の医療機関のデータを試験データから削除させる等の措置がとられる場合がある。

なお、調査の結果発見された重要な逸脱・違反は、最終的な申請資料上の取扱いにかかわらず、申請者（製薬企業）と調査対象となった医療機関には文書で伝えられ、後の業務手順書の改善等に役立てられることとなっている。

本邦の GCP 調査実施の基本スキームは、組織的な違いはあるものの、システム全体の考え方は米国 FDA のそれと類似している[26,27]。

## 第 2 節 本邦の臨床試験における GCP 違反・逸脱

Table 3-1 に医薬品機構が 1997 年 4 月から 2000 年 3 月の間に医療機関を訪問して実施した GCP 調査の実施状況を示す[24]。

この観察時期に、医薬品機構は延べ 331 の医療機関の調査を実施した。医療機関のタイプでみると、私立病院が 155 施設と最も多く、公立病院 63 施設、私立大学病院 52 施設と続く。この 331 調査は 775 プロトコルを対象に行われた。つまり、平均すると、医薬品機構は一つの医療機関を訪問して（通常、調査は 1 日）、2.3 プロトコルの試験実施状況を調査したことになる。また、調査対象品目数は 125（成分数ベース）であった。

**Table 3-1. Hospitals audited by the OPSR from FY 1997 to FY 1999<sup>a</sup>**

	FY1997 <sup>b</sup>	FY1998	FY1999	Total
National university hospitals	3	11	15	29
Municipal university hospitals	2	1	4	7
Private university hospitals	13	20	19	52
National hospitals	1	8	16	25
Municipal hospitals	6	15	42	63
Private hospitals	29	41	85	155
Total	54	96	181	331

a Japanese fiscal year (April-March).

b The OPSR started routine GCP inspections in 1997.

Table 3-1 の調査により発見された GCP 違反・逸脱の内容が Table 3-2 である。Table 3-2 の件数は、医薬品機構の調査報告書における 1 つの指摘を 1 件と数える。例えば、「プロトコル番号 6 の症例番号 5 の血圧の記載に誤りがあった」、「プロトコル番号 8 に関する治験審査委員会の審議の議事録が作成されていなかった」等はすべて 1 件と数えられる。指摘は GCP の条文単位・症例単位で行われることが多いが、いくつかの症例についてまとまった記載となることもある。

Table 3-2 の詳細な分析に入る前に、今回の調査結果の解釈、特に一般化可能性（この分析が日本の試験全体に当てはまるか）についての制約・限界について述べる。

第一に、今回の調査は厚生労働省に承認申請があった医薬品の臨床試験に対するものである。つまり、これらのほとんどは予期した目的が達成された試験である。期待した成績が得られなかった試験の質は、総体的にこれよりも低い可能性があるが、これについての知見は今のところ入手不可能である。また、調査を行う医療施設はランダムには抽出されていない。抽出には政策的意図が働いており、本邦の医療機関を万遍なくカバーするものではない。

第二に、Table 3-2 に示す件数がそのまま試験の質の指標とはなりえない。違反発見件数は、実際の違反発生状況のみならず、GCP 調査を行なう担当者の問題意識、規定条文の詳細さにも依存する。

第三に、個々の違反・逸脱の程度（重大さ）は、Table 3-2 からは読み取ることができない。先述のとおり、非常に深刻な GCP 違反が生じた場合には、申請資料からその臨床試験成績が削除されることになるが、Table 3-2 の違反のほとんどはそのような深刻なものではない。なお、違反の重大さ・深刻さについては第 4 節で分析する。

**Table 3-2. Deficiencies from the GCP guideline found by the OPSR (April 1997 – March 2000)**

Deficiencies	Number of findings in 331 audits/ 775 trials <sup>a</sup>	Responsible players <sup>b</sup>
a. Qualification requirements of hospitals were not met	3	Institution
b. Lack of appropriate standard operating procedures for hospitals and IRBs	41	Institution, IRB
c. IRB did not appropriately work	244	IRB, (institution)
d. Inappropriate contract	81	Institution
e. Deviations from the protocol	225	Investigator, (subject)
f. CRFs filled incorrectly and/or insufficiently	666	Investigator
g. Inappropriate informed consent	28	Investigator, (subject)
h. Unsatisfactory investigational drug accountability	72	Pharmacy, (investigator)
i. Problems related to archives	169	Institution, investigator
Total	1,529	

a Number of findings from the OPSR's audits conducted between April 1997 and March 2000 that targeted 331 hospitals and 775 trials.

b 'X' indicates the player is primarily responsible; '(X)' indicates the player is secondarily or indirectly responsible.

## 第 1 項 試験実施医療機関が関係する違反・逸脱

Table 3-3 に試験を実施する医療機関に關係する違反・逸脱を示す。本邦の試験の契約は、医療機関の長（病院長）と製薬企業の間で締結される（Fig.1-1、

1-2)。つまり、病院における試験実施の最終的な責任は、その意味では病院長にある。治験審査委員会の設置も病院長の義務である。

**Table 3-3. Deficiencies ascribed to the institution and IRB**

Deficiencies	Number of findings in 331 audits/ 775 trials <sup>a</sup>	Timing of occurrence	
		Before the trial <sup>b</sup>	During the trial <sup>c</sup>
<Institution (a, b, d)>			
a. Qualification requirements of the hospital were not met	3	X	
b-1. Lack of appropriate SOP for the hospital	5	X	
d-1. All investigators were not identified in the contract	62	X	
d-2. Deficiencies in the contracts (other than d-1)	19	X	
<IRB (b, c)>			
b-2. Lack of appropriate SOP for the IRB	36	X	
c-1. Inappropriate composition and/or a quorum	18	X	X
c-2. Insufficient review	38	X	
c-3. Insufficient review of ongoing trials	37		X
c-4. Insufficient minutes of meetings	151	X	
Subtotal	369		

a Number of findings from the OPSR's audits conducted between April 1997 and March 2000 that targeted 331 hospitals and 775 trials.

b 'X' indicates items that occur before the contract of a specific trial (i.e., before the actual entry of study subjects).

c 'X' indicates items that occur during a specific trial in research institutions.

Table 3-3 では、試験契約に係る逸脱が多く見られる (d-1、d-2)。これらの逸脱は、試験結果の質に悪影響を与えるものは少なく、むしろ、日本の予算制度の融通のなさ、手続き的な非効率に由来するものが多いようにも思われる。医療機関が試験を実施する適格性を有するか (a) は、スタッフや設備の観点で不十分な施設で試験が実施されたとの指摘である。例えば、パートタイム勤務の医師を試験担当医師として、当該医師が到底遵守不可能なプロトコルを医療機関が契約することも本項の違反となる。

治験審査委員会（IRB）に関して観察された違反には、旧 GCP から新 GCP への移行期であることに由来するものも含まれる。なお、対象となる試験の実施時期は旧 GCP 下であっても、IRB に関しては、新 GCP の施行に合わせて、GCP 調査の時点で行われている試験にも規定が適用されている点に注意が必要である。例えば、IRB の標準業務手順書（SOP）に関する指摘（b-2）は、そのような SOP 文書が本邦では初めて導入されたことを考えると、移行期の準備不足の反映とも言えそうである。IRB の委員構成が不適格（c-1）という点も同様である。

IRB での審議が不十分という点（c-2）は昔から指摘されている[28]。医療機関があまりにも多くの試験を引き受けていることがその主たる原因である[29]。IRB の議事録が不十分であること（c-4）も数多く指摘されているが、IRB 事務局が充実するにつれてこのような指摘は減ることが予想される。実施中の試験の継続的なフォローアップを IRB が怠っているケースも多かった（c-3）。

## 第 2 項 治験実施医師が関係する違反・逸脱

Table 3-4 に試験を実施する医師に関係する違反・逸脱を挙げた。もちろん、これらの逸脱全てについて治験実施医師に主たる責任があるわけではなく、被験者側の要因やプロトコル自体の欠陥に起因する逸脱も多い。

多く見られる登録基準違反（e-1）としては、年齢違反、既往歴に関する逸脱から、倫理的見地から格段の配慮が必要な被験者の登録に関する違反（例えばアルツハイマー病患者、自社製品の試験に参加する企業社員等）が挙げられる。

プロトコルで使用が禁止されている併用薬を使用すること（e-2）は試験の質を著しく低下させるが、本邦ではこのような違反がきわめて多く発生する。これは、日本の臨床試験が、基本的にあらゆる薬剤を処方可能な国民皆保険の医療制度下に組み込まれていること、日本の医師が、一般的に、多剤処方を好むことによると思われる[30]。また、臨床検査がプロトコルどおりに実施されない点（e-3）も、試験データの質及び被験者の安全確保の観点から問題である。

**Table 3-4. Deficiencies ascribed to the investigator**

Deficiencies	Number of findings in 331 audits/ 775 trials <sup>a</sup>	Timing of occurrence	
		Before the trial <sup>b</sup>	During the trial <sup>c</sup>
<Protocol violation and deviation (e)>			
e-1. Selection criteria were not met	105		X
e-2. Prohibited concomitant therapies	53		X
e-3. Clinical tests were not done as the protocol defined	67		X
<CRF problems (f)>			
f-1. Incorrect descriptions on concomitant therapies	329		X
f-2. Incorrect descriptions on clinical test results	167		X
f-3. Incorrect descriptions on adverse events (AE)	107		X
f-4. Other problems related to CRF descriptions	63		X
Subtotal	891		

a Number of findings from the OPSR's audits conducted between April 1997 and March 2000 that targeted 331 hospitals and 775 trials.

b 'X' indicates items that occur before the contract of a specific trial (i.e., before the actual entry of study subjects).

c 'X' indicates items that occur during a specific trial in research institutions.

Table 3-2 及び Table 3-4 からわかるとおり、指摘の中で最も多いのが症例報告書 (case report form。以下「CRF」とする。) の記載内容が不正確というものである。その中で最も多いのが実際に使用された併用薬等の不記載 (f-1) である。先述の多剤処方傾向が背景にあるのはもちろんであるが、加えて、「薬効に影響を与えない薬剤の投与は CRF に記載する必要がない」という誤解を有する医師がかつては多数いたことも事実である。例えば、胃粘膜保護剤等の記載漏れは多くの場合この誤解に基づいていた。言うまでもなく、このような投薬は安全性評価上の重大なバイアスとなる可能性がある。

臨床検査値 (f-2) や有害事象の誤記載 (f-3) は、医師の不注意が直接の理由ではある。しかし、こうした CRF の記載ミスは単に医師の不注意のみに帰することは明らかに誤りである。真の原因は、本邦の臨床試験に見られた次の三つの決定的な欠陥である。

第一に、旧 GCP 下では、治験依頼者たる企業の開発担当者が、医療機関の原データ（カルテ等に記入されている生データ）を閲覧し、試験が実際に適切に行われていることを確認することが許されていなかった。正確には、これは GCP ではなく薬事法の守秘義務に関する欠陥であったが、この欠陥は 1996 年の薬事法改正で修正されている。

第二に、本邦の試験の現場には、欧米で research nurse と呼ばれる試験実施医師をサポートする職種が存在していなかった。本邦において research nurse、clinical research coordinator (CRC) と呼ばれる治験協力者が広く活動を始めるのは、新 GCP の実施以降である。

第三に、上記二つの欠陥の結果として、医師が正確に、かつ、適切なタイミングで CRF を作成し、提出するインセンティブが存在しなかった。CRF は一覧表形式のものが主流で、医師は試験終了時に実施した症例の CRF をまとめて作成することも多かった。

この三つのうち、第一の欠陥が第二、第三の欠陥を生み出す背景となっていたという意味で、最も重大であったと考える。新 GCP においてモニタリング・監査の実施の義務が依頼者に、また、その受け入れ義務が医療機関に課されたことにより、第二、第三の欠陥もその対応の一環として次々に改善されている事実がそれを裏付ける。

第二の欠陥に関連して、日本ではチーム医療の概念が歴史的に欠如していた点も知られている[31]。また、従来は、原因・結果の議論は別にして、試験から得られる金銭的メリットの多くが医師（医局）に向かい、看護婦や薬剤師の試験関連業務に対して適切な報酬が支払われるメカニズムがなかったことも事実である。

なお、医療機関の側から治験実施医師に係る問題点に対応するためには、さらに、大学・医療機関の教育・研修過程における臨床研究全般（臨床試験を含む）についての教育の充実が必要である。特に、臨床経験等が比較的浅い医師が、試験責任医師の指導・監督の下、試験分担医師として初めて試験に参加するような場合には、臨床試験の科学（方法論）・倫理の十分な理解を得るための何らかの研修が必要であり、また、有用であろう。

本邦における CRF の不正確さが具体的にどのような帰結をもたらすかについては、有効性に関する結論を期待する試験における分析感度 assay sensitivity の観点からの議論が可能である[32]。プラセボの使用が歴史的に好まれない日本では、有効性の検証目的の試験として同等性試験（厳密には非劣性試験）が実施されることが多かった。そのような試験で、CRF の作成が不正確に行われているとすれば、それは試験の分析感度を失わせる方向に作用し、被験薬が有効であるとの結論を疑わせることとなる[33]。

プラセボの使用を好まないという被験者・医師の嗜好自体が当面変わらないとすれば、CRF の不正確さは薬効評価における重要な問題として今後も強く監視されるべき事項である。

### 第 3 項 インフォームドコンセントに関する違反・逸脱

患者からインフォームドコンセントを得る際の違反・逸脱を Table 3-5 に示す。

**Table 3-5. Deficiencies related to informed consent**

Deficiencies	Number of findings in 331 audits/ 775 trials <sup>a</sup>	Timing of occurrence	
		Before the trial <sup>b</sup>	During the trial <sup>c</sup>
<Inappropriate informed consent (g)>			
g-1. Lack of legal representatives' consent	12		X
g-2. Insufficient explanations provided for subjects	8		X
g-3. Informed consent records were not maintained	8		X
Subtotal	28		

a Number of findings from the OPSR's audits conducted between April 1997 and March 2000 that targeted 331 hospitals and 775 trials.

b 'X' indicates items that occur before the contract of a specific trial (i.e., before the actual entry of study subjects).

c 'X' indicates items that occur during a specific trial in research institutions.

Table 3-5 の指摘のほとんどは、重大な倫理的な問題点が見出されたという

ものではなく、手続き上の逸脱であった。第 3 節において述べるとおり、日本のインフォームドコンセント関係の違反の数は、米国のそれと比較してかなり少ないように思われるが[34,35]、そのことは必ずしも本邦の試験に倫理面の問題がないことを示すものではない。例えば、老人養護施設のアルツハイマー病の患者を適切な同意なしに試験に参加させたことが判明した事件等が最近の例として挙げられる[36]。

小児の試験等で適切な代諾者の同意が得られていなかったケース (g-1)、同意の際に説明が義務付けられている「治験に参加しない場合の治療上の選択肢」が十分に説明文書に盛り込まれていないこと (g-2) 等の逸脱も見られている。これらも、我が国の一般医療の特徴を反映したものと考えられる。

#### 第 4 項 治験薬の管理、資料保管に関する違反・逸脱

新 GCP 下の試験だけでなく、旧 GCP 下においても、医師が直接治験薬を管理する場合を除いて、病院の薬剤部 (科) が試験薬の管理を行うことが多かった。また、薬剤部は、多くの場合、事実上の臨床試験の事務局を兼ねていることも多く、その働きが試験の円滑の実施の鍵を握っていた。

Table 3-6 に薬剤の取扱いと資料保管に関する違反・逸脱の件数を示した。

不適切な薬剤管理 (h-1) の例としては、試験中に薬剤が不適切な場所 (例えば医師の個人的な机) に保管されていたり、紛失したりするケースが挙げられる。治験薬管理票の作成が行われていないことも多く、特に医師が自ら治験薬を管理していた医療機関では、治験薬の出納の記録が全く残っていないこともあった (h-2)。

原資料 (カルテ、検査結果、説明同意文書等) の保管・管理にも問題が見られた。GCP 調査に訪問した医療機関で、原資料の根幹となるカルテが廃棄されて存在しないことが時としてあった (i-1)。これは医療法で定められたカルテの保管義務 (5 年間) を超える期間の保管について、臨床試験の資料保管を定める薬事法に明確な定めがなかったことが主たる原因である。この矛盾も新 GCP の策定とともに修正された。

カルテに挟んであったインフォームドコンセント文書が紛失してしまったと

いうミスも散見された (i-2)。

こうした違反を減らすためには、多忙な医師に文書管理の全ての責任を負わせるのではなく、CRC や治験事務局が責任の一部を分担する仕組みが必要であろう。

**Table 3-6. Deficiencies ascribed to the pharmacy and the archive**

Deficiencies	Number of findings in 331 audits/ 775 trials <sup>a</sup>	Timing of occurrence	
		Before the trial <sup>b</sup>	During or after the trial <sup>c</sup>
<Drug accountability (h)>			
h-1. Investigational drugs were not properly handled	23		X
h-2. Lack of adequate records concerning drug handling	49		X
<Archives (i)>			
i-1. Medical records of patients were not maintained	21		X
i-2. Informed consent document were not maintained	51		X
i-3. Other record keeping problems	97		X
Subtotal	241		

a Number of findings from the OPSR's audits conducted between April 1997 and March 2000 that targeted 331 hospitals and 775 trials.

b 'X' indicates items that occur before the contract of a specific trial (i.e., before the actual entry of study subjects).

c 'X' indicates items that occur during or after a specific trial in research institutions.

### 第 3 節 GCP 査察結果の日米比較

#### 第 1 項 日米の査察結果の相違

前節で観察された GCP 違反・逸脱の特徴は本邦の医療の特色を反映したものであった。こうした特徴をさらに明らかにするため、個々のエピソードによる

説明に加えて、米国 FDA の査察結果と本邦の調査結果の比較を試みた。

Table 3-7 に、文献において報告されている米国の GCP 違反の発見状況と第 2 節で詳述した本邦の調査結果を示した [24, 34, 37]。

**Table 3-7. Reported inspection findings in the US and Japan**

(A) US	FDA		(B) Japan
	(1977-1995) <sup>a</sup>	(1997) <sup>b</sup>	OPSR (1997-2000) <sup>c</sup>
Group of findings	Percentage of audits with findings <sup>d</sup>	Percentage of audits with findings <sup>d</sup>	Number of findings in 331 audits <sup>e</sup>
Informed consent	54	21	28
Protocol non-adherence	30	25	225
Records inadequate/inaccurate	25	20	666
Drug accountability inadequate	21	13	72
IRB not informed of changes	8	NA	37
IRB approval not obtained	3	NA	0
Concomitant therapy unapproved	3	NA	53
Records not available	3	NA	169
Subinvestigators not listed	3	NA	62

NA = Not available.

a Data from June 1977 to October 1995.

b Data for FY 1997.

c Data from April 1997 to March 2000.

d Proportions of the number of audits with particular findings to the number of total audits.

Table 3-7 の数値を解釈するにあたって、査察結果の示し方（数値の単位）が異なることに注意しなければならない。米国の数値は、全査察件数（査察対象になった試験実施医師の数）中のそれぞれの違反が発見された査察の件数の比率（%）である。つまり、多数の試験実施医師を査察した中で、例えば、インフォームドコンセント関係の違反・逸脱が発見された査察が 1997 年に 21% 程度あったことになる。一方、日本の数値は、3 年間に医薬品機構が実施した 331 施設、775 プロトコル対象の調査報告書において指摘された違反・逸脱の件数である。

本邦のように、調査でほぼ必ず何らかの違反が発見されていた状況では、米国のような統計はあまり興味深いものではなくなる（つまり、全ての項が 100% 近くなる）ため、医薬品機構がそのような数え方で違反の結果を公表したことは理解できる[25]。

上述の理由から、厳密な意味で日米の査察結果の詳細な定量的比較を行うことは不可能だが、これまで述べてきた本邦の試験の特徴のうち、少なくとも次の二点を Table 3-7 が支持していることは否定できないと考える。

第一に、本邦における CRF 関係のエラーの発生率が高い点である。筆者らの GCP 査察の経験では、従来、ほぼ全ての査察において軽微とは言い難い CRF の記載の誤りが発見された。これは、米国の数え方では 100% に近い結果となる。

第二に、インフォームドコンセント関係の違反・逸脱の数は、見かけ上、やはり米国よりも少ない点である。仮に日本の結果を米国の数え方に直した場合、この値は最大でも 8.5% 程度（331 件の査察中 28 件指摘）であり、この数字は米国の結果に比して低いものである。

## 第 2 項 規制としての GCP の日米における目的の相違

Table 3-7 で見られた査察結果の相違を、臨床試験の実施状況の違いのみに単純に帰結させることはできない。なぜなら、これらの結果はあくまで各国の査察システムの中で発見されたものであり、査察システムはその目的、方法が世界共通ではないからである。

何よりも、法律上の GCP の目的自体が日米では大きく異なる点に注意が必要である。

米国における GCP 査察の目的は、申請資料の妥当性を確認することであることは確かであるが、その調査対象は主として治験実施医師である[26, 38]。米国では、重大な GCP 違反が医師を対象にした査察で発見されると、当該医師は「ブラックリスト（試験の実施が制限される医師のリスト）」に掲載され、また、場合によっては刑事訴追を受ける可能性もある。

一方、日本の通常の GCP 調査は、申請資料が適切に実施された臨床試験により収集・作成されたことの確認のために実施されるという意味では目的は米国

と同じだが、製薬企業への調査をルーチンで実施していること等、調査の力点の置き方が米国と異なる。さらに、医療機関で重大な違反が発見されても、医療機関・医師はなんら薬事法上のペナルティを受けないのも日本の査察システムの大きな特徴である。そのような違反が発見された場合、規制当局たる厚生労働省は、違反行為を行った医療機関・医師に対してではなく、そのような違反が生じた試験を申請資料として提出した申請者（企業）に対して、当該試験資料の拒絶等によりペナルティを科すことになる。

もちろん、企業が試験期間中にモニタリングを十分に行わなかったことが医療機関での違反発生につながった場合も多く、その場合の責任の一部は企業側にある。しかし、本邦での医療機関・医師と企業の伝統的な力関係を考慮すると、企業の側にのみペナルティを科してきたことが、試験実施医師から試験の質をコントロールするモチベーションを失わせてきた一つの大きな要因であることは明らかと考える。

日米における GCP 規制の目的の違いは、違反・逸脱を発見する GCP 査察官側のインセンティブ（どのような場合に手柄が立てられるか）の違いとなっている可能性も高い。

米国の GCP 査察官が、より医師の行為に対する違反を重く見るスタンスで査察を行い、また、歴史的にそのような違反の発見が「手柄」となっているとすれば、必然的に査察官はそのような違反により注意を払って査察を実施するであろう。

一方、日本の GCP 調査官が、申請資料のデータに関する整合性の確認により注意を払い、並行して進行している承認審査プロセスに役立つ資料を収集するというスタンスで査察を行うとすれば、日本の調査官にとっては CRF 上のエラーへの注意がより優先するであろう。

これらのインセンティブの相違は、法規制の体系としてのシステムの理念に基づいて生じるもので、どちらかのシステムが優れる、あるいは劣るというものではない。重要なのは、これらの調査結果を解釈する場合に、数値を鵜呑みにすることなく、具体的な規制の仕組みに基づき各プレイヤーがどのようなインセンティブに基づき行動するかを念頭におく必要があるという点である。

## 第4節 発見された違反・逸脱の重大さ

第2節で説明したGCP違反・逸脱の程度・重大さについて考察する。

医薬品機構によって発見されたGCP違反・逸脱は厚生労働省に報告され、同省は違反等の深刻さ、重大さを考慮して、最終的に当該試験に関するデータを申請資料として受け容れるかどうかを決定する。

最終的な判断の結果は定期的に報告されているわけではない。公表されているところでは、1996年7月から1997年6月までの1年間に、18成分中3成分(17%)が「GCP不適合」、つまり査察対象となったプロトコルに関する資料の受け容れが拒絶されている[39]。残りの15成分については受け容れ可能と判断されているが、15成分のうち3成分については、データの一部(例えば特定の医療機関で収集されたデータ)を削除することが資料受け容れの条件とされている。

一方、米国での査察で発見された違反の重大さについても、いくつかの文献で報じられている[26,34]。

文献によると、1977年7月から1983年9月までに実施された964件の申請に対応してルーチンに実施される査察のうち、重大な違反が発見されたのが11%(111件/964件)、5%(50件/964件)に原因を追求するための追加査察(for-cause inspection)が実施されたとされている[34]。

別の文献では、1994年の査察報告書のうち、4%について'Official Action Indicated (OAI)'、つまり重大な違反が発見されたため警告書や追加査察が実施され、73%が'Voluntary Action Indicated (VAI)'、つまり何らかの自発的な改善が必要とされ、残りの24%が'No Action Indicated (NAI)'、つまり特段の対応は必要ないとされた[26]。

## 第5節 新GCPの実施と本邦における臨床試験の質の変化

第4節まで、主として旧GCP下で実施された臨床試験の特徴を、欠点を具体的に挙げることにより説明した。本節では、これらの特徴を有する日本の臨床試験が、新GCPの実施で今後どのように変わっていくのかを予想する。

臨床試験の「質」を定義するのは容易なことではない。質を構成する次元（側面）には、データの狭義の質が優れていること、法律を遵守していること、経済学的効率の達成、公正・公平であること、道徳的であること等が挙げられる[40,41]。

新 GCP の実施が、こうした多次元的な側面からなる臨床試験の質にどう影響するかは興味深い問題である。しばしば、「新 GCP の実施により日本の試験の質は高くなる」との漠然とした期待を耳にするが、そもそもこの期待を具体的に定義することは難しく、また、この期待が現実のものとなるかは自明とは言い難い。より一般的な政策評価の言葉を用いるとすれば、問題は、新 GCP という規制の強化が、それに伴い生じる費用の増加を上回る便益を生み出すかどうかと定義されるべきである。

費用と便益の経済学的な観点からの考察は次章で行うこととし、臨床試験の特徴に焦点を当てた本章の締め括りとして、本節では、本邦の臨床試験の質の二つの側面、すなわちデータの狭義の質と臨床試験に対する認識に対して新 GCP が与える影響を考察する。

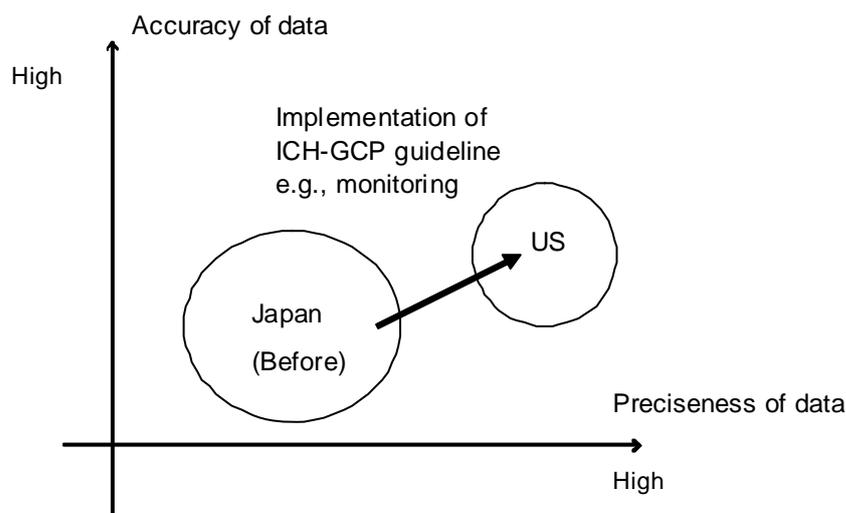
## 第 1 項 狭義のデータの質の変化

科学的データの質の定義に関しては、正確度 accuracy と精度 precision の視点からの評価はさまざまな領域で行われており、臨床試験のデータに関してもかかる視点は適用可能である。これらに加えて、臨床試験データについては、GCP 適合性やデータマネージメントの適切性を踏まえたデータの信頼性 reliability という概念もしばしば適用される。

前節までに示した GCP 違反例の多くは、accuracy と precision の両方に悪影響を与えるが、どちらか一方への影響が「概念的に」大きいと考えられるものもある。例えば、被験者の登録基準違反は明らかに accuracy に悪影響を与えるものであり、併用薬違反も accuracy への影響が心配である。全般改善度評価における曖昧な評価基準については、直接にはばらつきへの影響が懸念されるが、試験の金銭的なインセンティブがある場合には、そのようなインセンティブの存在により何らかの系統的な upward bias (効果が高く見える方向) が生じている可能性も否定できない。

我が国の臨床試験に蔓延していた CRF 上のケアレスミスは、一般的に、precision に悪影響を与える要因であると考えられる。各症例の投薬・観察終了後数ヶ月も経過してから過去の記憶を頼りに CRF の全般改善度等を記入するといった過去の慣例は、precision のみでなく、accuracy にも当然影響を与えうる。また、上述の upward bias が入り込む余地も高いと考えられる。

Fig.3-1 に狭義のデータの質に新 GCP の導入が与える影響を概念的に示す [11]。新 GCP の実施は、accuracy、precision 両方を改善するが、特に CRF 等の文書の扱いに関する改善が予想どおりに起これば、precision への影響がより大きいと考える。Accuracy の改善には、新 GCP の実施だけでなく、例えば評価基準の明確化・客観化といった臨床試験の方法論自体の改善も同時に起こらなければならない [14]。

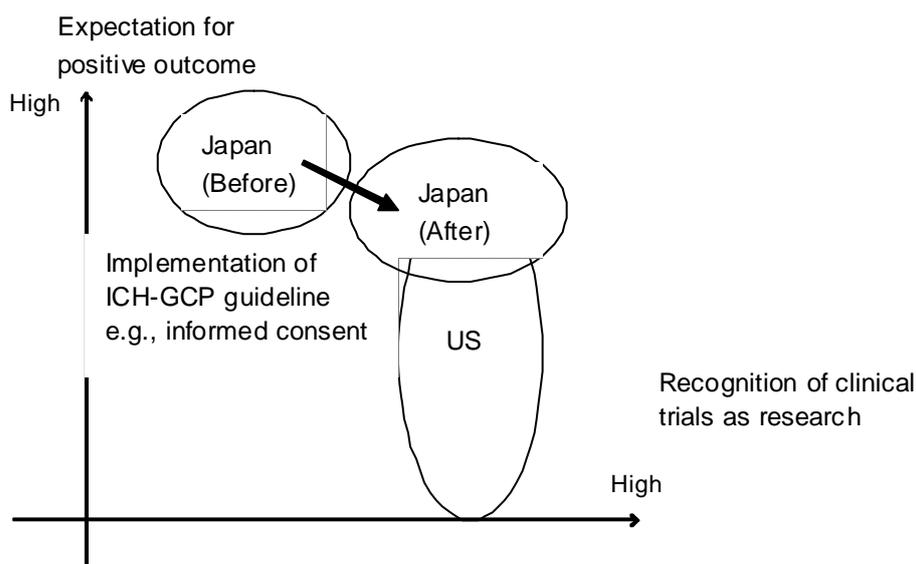


**Figure 3-1. Schematic representation of the difference in scientific quality of clinical trials between Japan and US. The arrow indicates the possible direction of changes in quality**

## 第 2 項 臨床試験に対する認識における変化

次に、倫理的側面から見た本邦の臨床試験の特徴と新 GCP の導入の影響を Fig.3-2 に示す。

Fig. 3-2 の横軸は「臨床試験を研究と認識しているかどうか」である。試験を実施している医師は、もちろん、臨床試験が通常の治療とは異なる科学的動機に基づくものであることを（程度の差はあれ）認識しているが、従来、被験者がそのような認識を十分に有していたかどうかについては疑問があった。さらに自らが参加している臨床試験の方法論（例えばランダム化、プラセボ使用の意義）の理解に至っては、アンケート調査で患者の 50%が「理解していない」と回答している[42]。



**Figure 3-2. Schematic representation of the difference in ethical quality of clinical trials between Japan and US. The arrow indicates the possible direction of changes in quality.**

Fig. 3-2 の縦軸は「被験者（医師）が参加に伴うメリットを求めるかどうか」という視点である。これは、試験に参加する被験者（場合によっては医

師)の特性である。日本の臨床試験は国民皆保険の医療制度の中で実施されているという背景もあり、本邦では、一般にプラセボを使用する試験やリスクの高い試験が好まれない。例えば、先のアンケート調査では、回答した87%の被験者が試験に参加することにした理由として「薬が有効であること」を挙げ、また、92%の被験者が「副作用が少ないこと」が重要と答えている[42]。

この視点に関して、米国においては、加入する保険の制限から（あるいは保険自体に未加入であるため）、特に低所得層の患者にとっては臨床試験が唯一の治療の手段となっていることがしばしば報じられている[43]。

さらに、臨床試験に関する広告が事実上禁じられていたことを背景として、本邦において臨床試験に関係する情報が被験者に十分に伝わっていなかったことも事実である。ここでの「情報」とは、個々の患者に対する情報と社会一般の啓蒙的情報の両方を意味する。このような情報の欠如は、被験者に臨床試験を治療と誤解させる（Fig. 3-2の横軸で左側方向に位置させる）のみでなく、被験者の態度をより保守的にし、直接の治療上の利益をより重視させる可能性がある（Fig. 3-2の縦軸で上方向に位置させる）[11]。

臨床試験であれ治療であれ、患者には利益が生じる「べき」であり、確実に不利益が生じるプラセボの使用等を行う「べき」ではないとするスタンスをとる治験実施医師も存在する。後述するように、世界医師会のエジンバラ改訂ヘルシンキ宣言（2000年）も、基本的にそのようなスタンスに立っており、そのような医師の存在は我が国に固有の話ではない[44]。しかし、実際にプラセボ対照試験がどの程度実施されているかは、FDAと厚生労働省の承認審査上のスタンスの違いを反映してか、日本と米国では大きな違いがある。これも本邦の位置付けをFig. 3-2の縦軸方向に向かわせる要因である。

新GCPの実施により、被験者は従来必ずしも十分に詳細には伝えられなかった試験の諸条件、例えばランダム化により一定の確率でプラセボ群に割付けられること等をはっきり認識することになり、Fig. 3-2の矢印のような横軸の動きが起こると予想される。一方で、被験者（医師）が試験に直接に治療上の利益を求めなくなるかどうかは、臨床試験の保険医療一般における位置付けが変わらない以上、新GCPの実施に伴ってそれほど大きな動きは起こらない可能性が高いと考える。

## 第4章 社会全体の視点から臨床試験を捉えるための枠組み

前章までの分析で、本邦の臨床試験の特徴を、試験を引き受ける医療機関との関係（第2章）と試験実施上の欠点・特徴（第3章）の観点から説明した。本章では、医薬品政策に求められる社会全体の視点から、臨床試験のあり方に関する議論を行う[11]。

### 第1節 臨床試験の実施に伴う費用と便益

臨床試験の実施を、製薬企業、医師・医療機関、患者（被験者）の共同プロジェクトと捉える時、その費用をどのプレイヤーがどのように負担しているのか、それぞれの便益はどのようなものでどのくらいの大きさなのかを知ることが、そのプロジェクトの実施可能性を考える上で重要である。臨床試験は医薬品開発計画全体の中の一部であり、その最終的・一義的な成果は、開発が成功した場合に生まれる市販医薬品である。そこから得られる便益をどのように測るかの方法論は別にして、その最終成果の社会的な便益は当然プロジェクトに（全部あるいは一部）帰せられるべきである。もちろん、通常の商業的試験の最終成果が市販医薬品であったとしても、試験から得られる科学的知見やノウハウも当然評価されるべき成果である。

各プレイヤーについて、臨床試験の実施に伴って考慮すべき費用と便益の構成要素を網羅的に示したのが Table 4-1 である。なお、本表では費用と便益の要素を別々に示しているが、個々のプレイヤーの主観的評価を考える場合にはこれらの要素を個別に考察することが困難であることも多いと考えられる。また、医薬品を開発し、上市するためには、その時点での規制・方法論に従って臨床試験を実施することが必要であることを議論の前提とする。

以下に、個々の構成要素をどう考えるべきかを述べる。

**Table 4-1. Costs and benefits of conducting a clinical trial**

Party	Costs	Benefits
Study subject	-Direct costs Changes in use of health care resources (e.g., consumption of substances, drugs and services, treatment of possible ADR) Changes in use of patient time (e.g., travel and waiting time due to frequent visits, time for informed consent)  -(Productivity costs)	- Value of volunteerism  - Value of positive outcome ( <i>ex post</i> ) Life-saved Productivity saved  -Value of closer relationship with medical staff
Sponsor	-Resources allocated to a clinical trial (e.g., monitors, auditors)	-Value of clinical data <sup>a</sup> Study reports Published articles  -(Know-how or positive externality)
Investigator	-Direct costs (Changes in use of health care resources <sup>a</sup> ) Changes in use of investigator time  -(Productivity costs)	-Value of clinical data <sup>a</sup> Study reports Articles  - ('Prestige')
Public (Patients)		-(Value of therapeutic effects of marketed drugs (occurred downstream; should be discounted; determines the value of data for the sponsor and the investigator)) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> These values should not be double-counted.

Table 4-1 の視点は社会全体のそれであり、個々の企業のそれではない。それゆえ、医薬品の売上高や企業利潤の増加といった指標は、直接の社会全体の便益の指標とは必ずしもなりえない。金銭の交換も試験中には当然起こるが、そのような交換自体は費用、便益のいずれでもないことにも注意する必要がある[45]。

## 第1項 社会的な費用

開発対象である医薬品の有効性・安全性に関する情報を得るための試験においては、様々な資源が消費される。臨床試験で資源を消費するのは三者、すなわち、被験者、治験依頼者、試験実施医師（治験協力者等を含む）である。

被験者（患者を想定する）にとって試験に参加する費用は、試験に参加することによる追加的な費用となる。日本では国民皆保険下で標準的な治療を受けることが保証されているので、追加的な費用はそのような選択肢との比較の観点から評価されることになる。

治験依頼者たる製薬企業の費用は、臨床試験の実施のために消費される全ての資源である。ある統計によると、医薬品の全開発費用の中で臨床試験（第1相から第3相まで）において平均して27%が費やされるとされる[46]。

試験実施医師の費用も大きい。その機会費用は、標準的な医療の提供、他の研究プロジェクト、あるいは多忙な医師にとっては余暇の価値かもしれない。

日本の大学・研究機関の医師は、商業的な臨床試験を軽視する傾向があり、その結果として、そのような試験に対して本来必要な時間、配慮を注いでいない可能性が指摘されている[10,47]。

## 第2項 社会的な便益

臨床試験の社会的便益は、臨床試験の成果物をどのように捉えるかによって変わってくる。ここでは得られる便益を三種に分類した。

第一のタイプは、試験の実施に伴う直接の便益である。第3章第5節で述べたとおり、試験により患者に生じる治療上の利益（必ず生じるとは限らないが）

や医師や治験スタッフと患者の関係が深まることの価値である。被験者に対するアンケート調査では、被験者は、医療スタッフとの関係が深まることにより「濃厚なサービス」が提供されることを患者側のメリットとして期待していることがわかる[42]。一方、同じ調査で、医師は患者のメリットとして「謝金、交通費、医療費全額免除」といった金銭的な支払いを想定している点は、医師と患者の意識の違いとして興味深い[42]。

第二のタイプの便益は、臨床試験の成果である総括報告書や論文の価値である。これらの科学的価値は、本来、公表の有無にかかわらず社会全体に帰属していると考えられる。これらの成果は、将来の医薬品開発や治療の現場における不確実性 *uncertainty* を減らす（例えば、有効でない医薬品を有効と誤って判断する可能性等を減らす）ことにより便益を生む可能性がある。

第三のタイプの便益は、開発に成功して上市された医薬品の価値である。ある医薬品の治療上の価値については、例えば医薬品に関する費用便益分析により示されたプロファイルが一つの目安となる可能性はある。なお、このタイプの便益で、時間的に「将来」生じる便益については、臨床試験の時点で評価を行う場合には、*discounting* を行うべきことは当然である。

## 第2節 新GCP導入の影響の分析

### 第1項 効率性の観点

Table 4-1 の枠組みを用いて、新GCP導入の社会への影響を議論することができる。

新GCPの実施は、費用負担者（被験者、企業、医師）の全てに追加的な費用負担（資源の消費）を強いる。被験者にとっても、例えば、新GCPにより要求される時間のかかる事務手続きは一種の負担となる。医師や患者に発生する追加的な時間費用は、理論的には適切な方法で推計することも可能である[48]。費用の中には、最初の数年だけに発生する、いわゆる‘*first-copy cost*’もあるが、これを分析に含めるべきかどうかには議論がある[48]。

一方、便益に目を向けると、新GCPの導入は、被験者に生じる臨床試験の直接の便益（本章第1節第2項に示した第一の便益）、特に医療従事者と患者の関

係を深め、患者の満足度を高めることによる価値が期待される。一般的な意味での被験者の権利の尊重の向上も評価する必要があるが、その評価は、被験者のみでなく、将来被験者になりうる全ての国民が行うべきであろう。第二の便益たる試験の成果の総括報告書や論文の価値は確かに上がるだろうが、その大きさをどう評価するかは難しい。新 GCP が将来の医薬品市場に医療上有用な医薬品を多数導くことになるかについては確かではない。しかし、1997 年前後に著しく落ち込んだ治験届の件数をみると、特に短期的には、新 GCP の導入は新薬の開発を一時停滞させることにより、医薬品開発の「障壁」となっている可能性が高い[11]。

歴史的に、日本の保険薬価制度における新薬の薬価の付け方が、いわゆる 'me-too drug' を次々に市場に送り出すインセンティブとなっている可能性はたびたび指摘されているが[30]、もし、この開発トレンドが今後も続くようであれば、新 GCP の導入の有無にかかわらず本章第 1 節第 2 項に示した第三の便益はあまり大きいものではなくなる。

1960 年代の米国においては、いくつかの法律が導入され、医薬品規制が強化された。FDA 長官は、そのような規制強化の意図を「企業が 'me-too variants' を開発することを妨げるため」と明言している[49]。しかし、日本の厳しい薬価規制の中では、医薬品の開発段階における同様な意図がどの程度達成されるかは明らかではなく[50]、「'me-too drug' の開発が新 GCP の実施により減る」とする論調は、やや希望的すぎると考えられる。

以上の考察を踏まえると、特に便益をめぐる不確かさから、少なくとも経済学的な枠組みから新 GCP の導入の便益が費用を上回るかについての明確な結論は得ることは現時点では困難である。また、そうした結論を得るためには、今後の長期的な医薬品市場の観察が必要であろう。

無論、経済学的なスタンスからの議論のみならず、別の観点、例えば、倫理や道徳上の価値観から新 GCP の意義を評価することはきわめて重要であり、その際にどのような方法論が採用されるべきかは興味深いところであるが、本論文ではこれ以上の言及は行わない。ただし、Table 4-1 に示した枠組みが臨床

試験の倫理を議論する上でも有用な道標たりうることは、第 3 節において述べる。

## 第 2 項 分配的な観点

新 GCP の実施による分配的な帰結を調べることは、すなわち、その政治的な影響に光をあてることである。

Table 4-1 に出てくるプレイヤーのうち、治験実施医師は、新 GCP により課せられた追加的な負担が十分に補償されない限り 'loser' である。新 GCP の遵守が臨床試験の科学的・倫理的最低ラインとなったとすれば、医師の新 GCP の遵守のための限界的な努力が科学論文等の価値を高めるとは考え難い。この点については、医師（医療機関）グループは、直接・間接的な補償を求める姿勢を様々な機会に明らかにしている。

これに対応して、例えば、国立大学病院等に治験コーディネーターを配置すること等の援助が国から行われている。これは、納税者たる国民から医師・医療機関への補償にあたる。一方、公務員である大学病院医師等に対しては、個人レベルの直接の補償は行われていない。

治験依頼者たる製薬企業が 'gainer' か 'loser' かは現時点でははっきりしないが、医療機関に対する金銭的支払いという視点でみると、新 GCP の導入後、明らかに支払い総額は大きくなった[51]。これは、直接には、臨床試験の「価格」を、費用の構成要素を文部省が定めたポイント表で計算することとしたためである。ポイント表は、試験における資源の消費に対応する要素、例えば、対象疾患の重篤度、試験デザイン、実施期間等を盛り込んでいる。

試験の「価格」が上がったとき、試験の売り手である医療機関の総収入が増えるか減るかは、買い手（製薬企業）の需要の価格弾力性により決定される。定性的には、我々が観察している短期では、第 2 章における観察も踏まえると inelastic ではないかと予想されるが、これを確認するためには数量的な分析が必要である。ただし、1990 年代後半から海外で実施された試験データの受け入れが進んでいることから、分析においては国内の試験に対する需要曲線自体が変化していることも考慮しなければならない。

被験者は新 GCP の導入による 'gainer' だと考えられるが、日本の患者の反応は単純ではない。1998 年に新 GCP が導入された後での調査では患者は試験に参加することを以前にも増して躊躇していることが判明している。直接の理由は、インフォームドコンセントの過程で、被験者に文書による詳細な説明、特に薬剤の副作用の可能性等についての説明を行うようになったことである。近年、一般的な医療の場で、処方される薬剤等について情報を得る機会が増えたとは言え、薬剤に関してこれほど詳細な危険性の説明を受けることは臨床試験以外の場ではまずあり得ない。被験者を驚かせるのは、一般医療におけるインフォームドコンセントと臨床試験におけるインフォームドコンセントの落差である。これは、また、旧 GCP におけるインフォームドコンセント（口頭同意でも可とされた）との落差でもある。第 3 章第 5 節でも述べた臨床試験に関する情報の不足と相まって、被験者が「最近、臨床試験が危険になった」かのような誤った認識が広がることも危惧される。

このような被験者の臨床試験に対する否定的な反応に対する配慮として、厚生省、文部省は 1999 年に通達の形で、被験者に 7000 円程度の金銭を支払うことを是とする立場を明確に示している[52]。この支払いの背景にあるものは、治験参加により被験者に生じた直接的な追加的な費用（例えば、交通費、食費）を支払うというもので、被験者の lost wage の補償、あるいは被験者に対するボーナスの発想があるとは説明されていない[53]。しかし、当然のことではあるが、役所の通達で「謝礼を受け取る側」の受け止め方の問題までは規定できるはずがない。「7000 円」を巡っては、被験者の側のインセンティブを考慮した議論が不可欠である。

### 第 3 節 臨床試験の倫理をどう捉えるか

本章の締め括りとして、費用・便益の構成要素を明確にすることで、臨床試験を巡る倫理に関する議論が分かり易いものになることを示したい[54]。ここでは特に、有効性の検証のためにプラセボ対照試験を実施することの是非について整理して議論する。

臨床試験の主たる目的である有効性と安全性の検証のために、適切な対照群を設けた比較対照試験を実施することは、過去の（時に手痛い）経験を踏まえての大原則の一つである。個々の薬効領域でどのような対照群を設けて比較試験を実施するかについては、従来、薬効群ごとに作成されたガイドライン等において考え方が述べられていたが、今般、厚生労働省の通知として周知されるに至った ICH E10 ガイドライン「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」においては、薬効群ごとにではなく、一般的な意味での対照群選択の注意点が盛り込まれている[55]。

一方、臨床試験における対照群、特にプラセボ対照の倫理的な妥当性については、2000年10月修正のヘルシンキ宣言において世界医師会のスタンスが明確に示された。ヘルシンキ宣言のスタンスは、プラセボ対照試験の実施に対して厳しいものであり、有効性評価の目的でプラセボ対照を比較的強く求めている米国 FDA のスタンスとの不整合が報じられている[44]。

E10 作業グループの中心メンバーである FDA Temple 氏らは、ICH E10 ガイドラインに述べられている考え方とヘルシンキ宣言における規定との齟齬に関する意見を述べている[32,56]。その中で、最も注目を集めているのが、「現に有効とされる治療が存在している状況でプラセボ対照試験を実施することを倫理的に許容しうるかどうか」という点についての両者の隔たりである。

狭義の医師・患者関係のみに注目する限りは、両文書の溝は埋まりそうがない。Temple 氏らは、発毛薬の例や短期のアレルギー性鼻炎、不眠症、頭痛等の治療薬の例を挙げて、これらの試験における患者の不利益は（常識に照らして）受け容れ可能なものではないかと主張する[32]。一方、改訂されたヘルシンキ宣言では「新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考量されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、プラシーボまたは治療しないことを選択を排除するものではない。（第 29 項）」とし、報じられているところでは、上述の例のような分野でのプラセボ対照試験さえも許容できないとしている[44]。

ここでの両ガイドラインの立場の違いは、Table 4-1 における被験者の直接

の費用はどうあるべきか、特にその機会費用をどのように捉えるべきかという論点に集約される。すなわち、世界医師会のスタンスは、患者の機会費用をその時点での最善の医療とし、患者はその時点での最善の医療を保証される「べき」であること、つまり、医師が提供する医療に関しては患者の負担（費用）が発生してはならないとするきわめて厳しいものである。

このスタンスは、途上国での Human Immunodeficiency Virus (HIV) 垂直感染の予防に関する抗ウイルス薬の短期使用の臨床試験の是非についてのよく知られた議論においてさらに明らかになる[57,58]。世界医師会は、発展途上国の患者における機会費用も、先進国の患者と同様に、その時点での最善の医療である「べき」とし、患者をはじめとする登場人物の間での（概念的な、あるいは、現実の）交渉により効率を達成するという utilitarian 的な考え方は受け容れられないとするスタンスを、世界医師会側の根拠に基づいて明確に示したのである。

一方、Temple 氏らの側のスタンスは、Table 4-1 の費用・便益の全体を考慮するものである。特に、Table 4-1 の将来の患者に生じる医薬品の便益を重く見る。Temple 氏の示すきわめて現実的な立場に立つと、「有効と証明された治療が存在している状況」でプラセボ対照試験を行ってはいけないとし、さらに、世界医師会の Human 氏が言うように「新薬はその時点での最高の治療と（比較）試験しなければならない」とすると、例えば次のような問題が生まれる可能性があるとする[56]。

まず、そうした治療領域での薬剤治療の進歩が止まってしまうおそれがあるとする。もし、最高の治療と同等あるいはそれ以上の有効性の薬剤のみしか承認されないとすると、過去数多ある breakthrough 医薬品のうち、有効性以外の観点から優れた特性を示すもの（例えば、セロトニン選択的再取り込み阻害剤、シクロオキシゲナーゼ-2 阻害薬等）は世の中に出なかったのではないかという懸念である。もっともこの懸念に対しては、「ヘルシンキ宣言での「最善」の概念は、当然、有効性と安全性の両面からのものである」という回答が示されることになるかもしれない。しかし、一般に、そのような目的の信頼できる複合的評価項目が常に存在しうるかは疑問である。

もう一つ重大な懸念は、新たな医薬品を承認するためのハードルをどこに設定するかという点である。仮に、ある新薬の有効性が既存の最善の治療と「同

等以上」なら承認するとすれば、それを検証する試験は、現実問題としては、実薬対照非劣性試験ということになる。その場合には、ICH E10 ガイドラインが唯一規範的に問題にしている「無効な薬剤が有効として承認され、市販される可能性」が高くなるおそれがある。

人間は、ときに判断を誤る。その割合・率が高くなることを限界的に受け容れるかどうか、また、どのような分野で無効な薬剤が発生することを受け容れるか（例えば、アレルギー性鼻炎の患者では無効な薬剤が許されるが、がん患者や風邪の患者では許されないとする）は、そもそも、プラセボ対照試験を許せないとするまさに同じ理由から許容できないはずである。あるいはここまで原理原則に厳しい立場を採らないにせよ、ヘルシンキ宣言の信奉者があまり好むとは思えない utilitarian 的な限界的な価値判断が必要になるだろうし、また理想を実現するためには現実的な交渉が必要かもしれない。

ここまでの議論は、しかし、ヘルシンキ宣言の真の理想を反映していない可能性がある。仮にではあるが、「有効性（あるいは安全性）について同等な薬剤には存在価値が全くなく、世の中には必要ない」とするスタンスが同宣言の真のスタンスであったとしたらどうか。過激な主張だが、決してありえないものではない。先に述べたとおり、現にヘルシンキ宣言には「ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行われるべきである（第 18 項）」という規定があり、そこで「目的の重要性」がゼロと判断される可能性がある場合として utilitarian なら最も容易に思い浮かぶのが、全く同等の薬剤の新規参入という例なのである。

Utilitarian であれば、例えば、独占の社会厚生的損失等を挙げて、そのような社会の非効率性を論じるであろう。そして、そのような考え方は、ある意味で utilitarian 的な Levine 氏らのスタンスを「倫理的でない」としたのと同じ理由により、結局、世界医師会に退けられることになることが予想される[56]。しかし、医師と患者の倫理的なあり方から導かれる帰結として、「アレルギー性鼻炎に効果を示す薬剤は世の中に一つだけでも良い」、「発毛薬は〇×スプレーのみで良い」という規範的判断を下す社会が健康な社会と言えるかどうかについて、世の中の大多数の人々がそれを是とするかについては疑問ではある。

さらに、世界医師会のスタンスは、被験者自身の integrity を無視しているおそれがあるのではないか（すなわち、Table 4-1 の被験者の主観的な便益をどう考えるか、医師会が倫理的でないとする試験を被験者自身が求めることをどう考えるか）という懸念がある。「本人が了承しているのであれば、身体の売買も許される」のかどうかについては、例えば libertarian の観点から興味深い議論があることは事実である[59]。

倫理を論ずる際に、時として「非人間的」と槍玉に挙げられる utilitarianism ではあるが、「一人の人間は一人の人間として評価する。患者も、医師も、企業の株を有する人も、悪人も、善人も、皆、一人と数える」という費用便益分析における考え方は、必ずしも全ての場合に非人間的とは思われないというのが筆者の見解である。

なお、ICH E10 ガイドラインとヘルシンキ宣言のスタンスが一致しない理由は、Table 4-1 のどの要素を重視して倫理を唱えるかという上述の論点のみならず、そもそもの両ガイドラインの目的の違いにも求められることは明らかであるが、本論文の主旨から外れるので議論はこれに留める。

## 第5章 総括

著者は、本研究において本邦における臨床試験の特徴を公表された数値データ等に基づいて分析した。さらに、本邦の臨床試験のあり方に影響を与える政策が実施される場合に、そのような政策の評価をどのような観点から行うべきかについての枠組みを提案した。

第1章では、本邦における臨床試験の制度的枠組みを説明するとともに、本研究全体の視点、目的を提示した。

第2章では、1990年代の本邦において臨床試験がどのように分布していたかを医療機関に焦点を当てた分析を行った。その結果、我が国の医療機関の臨床試験の引き受け方はその医療機関が属する施設のタイプによって異なることがわかった。医療機関が一般医療において歴史的に果たしてきた役割は、臨床試験においても、比較的是っきりと保持されている例があることが明らかになった。一方、試験自体の属性のうち、特に経済的なインセンティブにつながると考えられる変数と医療機関のタイプとの間に明確な関係は見出せなかった。この結果は、本邦における医療機関の選択（医療機関の試験への参加）が、試験の費用的な側面ではなく、試験実施の実際的な側面、例えば医師のネットワーク、技術的制約等により決定されている可能性を示唆するものと考えられた。

第3章では、本邦の臨床試験の特徴及び質を「欠陥」の観点から探ることを試みた。すなわち、国内試験がどの程度GCPを遵守して実施されていたか、違反・不遵守があるとすれば、その原因は何に求められるかを、公表されたデータに基づいて詳細に分析した。その結果、旧GCP下の試験における致命的な欠陥である製薬企業のモニタリング、監査が実施されていなかったことに起因すると思われる症例報告書(CRF)のエラーがきわめて多く発生していること等が明らかになった。米国の規制当局FDA (Food and Drug Administration) のGCP査察結果との比較においても、そのような特徴は際立っており、今回分析されたGCP違反・逸脱のパターンは、過去の試験システムの欠陥に由来する我が国固有のものである可能性が示唆された。

さらに試験の質に関して、新GCPの実施が狭義の試験の質及び臨床試験に対

する認識に与える影響を分析した。その結果、試験の質に係る一部の側面は米国のそれに近づくが、バックグラウンドの医療制度の違いから、必ずしも全ての面で同一になることはないと考えられた。

第 4 章では、医薬品開発政策を評価するためのいくつかの観点を論じた。まず、臨床試験実施に関係する費用と便益を、登場するプレイヤーごとに整理して提示し、これをさまざまな評価の前提となる枠組みとして提案した。さらに、新 GCP の導入という政策を例にとり、本枠組みを効率性及び分配的な観点の議論に適用して、それぞれの観点からの政策実施の評価を試みた。また、プラセボ対照試験を巡る倫理に関する近年の議論に関して、本枠組みからの分かり易い分析を試みた。

今後の研究の方向としては、次のようなものが挙げられる。

本研究における分析の結果は、本邦において収集可能な公開データがきわめて限定されていることから、選択バイアスの可能性等を否定できないものである。データの限界を踏まえつつ、さらに有用な成果を得るためには、定量化の方向をマクロのレベルからミクロのレベルに向けること、例えば、選択された患者集団、一般国民集団における臨床試験の便益や費用に関する評価を行うことが考えられる。

また、因果関係を踏まえつつ、個々のプレイヤーへのインセンティブを分離して詳細な検討を行うことも今後の課題である。第 2 章においては、例えば、製薬企業の行動と医療機関・医師の行動を明確に区別することなく、契約に至った結果を総体として分析している。収集可能な変数の制約からやむを得ない面はあるが、異なるモデルを用いた分析はさらに可能であると考えられる。

政策評価の観点からは、今回主たる検討対象にした新 GCP の実施という政策の長期的な performance を評価する研究が必要である。例えば、長期的に、開発成功に至る新医薬品の数はどのように変化するのか、それらの質はどう変わるのか、さらに、今回提示した枠組み・観点から社会全体の費用・便益のプロファイルは正であると主張しうるかどうか等を明らかにすることが主たる今後の課題である。

歴史的にみて、これまでの日本には、政策を実施する前に「その政策を実施することで誰がどのくらい得をして、誰がどのくらい損をするか」という具体的な数字を踏まえた議論が起りにくいという常識があった。また、国民（あるいは利害グループ）一人一人の得失からあえて目を逸らし、「タテマエ」で事を運ぶことを美德と受けとめる風潮があったことも事実であろう。

国、政府の無謬性の神話を信じる者はもはやいない。今こそ、こうした利害関係を明らかにした上での損得勘定を踏まえた政策評価が必要である。

## 引用文献

1. Pocock SJ. *Clinical Trials*. New York: John Wiley & Sons, 1983: 14-27
2. 藤井基之. 創薬論. 東京: 薬事日報 1995: 7-32
3. Lesko LJ, Rowland M, Peck CG, Blaschke TF. Optimizing the science of drug development: opportunities for better candidate selection and accelerated evaluation in humans. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 803-814
4. 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令. 平成9年3月27日厚生省令第28号
5. 医薬品の臨床試験の実施に関する基準について. 平成元年10月2日薬発第874号
6. 小野俊介. 改正GCPの要点. 月刊薬事 1997; 39(10): 65-67
7. 斉藤宏暢. 被験者募集に係わるアンケート調査. ミクス Feb.2001: 53-58
8. 政策評価各府省連絡会議. 政策評価に関する標準的ガイドライン. 平成13年1月15日
9. Ono S, Kodama Y, Nagao T. Infrastructure of pharmaceutical research and development in Japan. *Ann Pharmacother* (in press)
10. Fujiwara Y. Current status of oral anticancer drugs in Japan. *J Clin Oncol* 1999;17: 3362-3365
11. Ono S, Kodama Y. Clinical trials and new good clinical practice guideline in Japan. *Pharmacoeconomics* 2000;18:125-141
12. 臨床試験から承認審査までの新潮流. ミクス Sep. 1999: 57-58
13. 新薬・治験薬要覧. 東京: テクノミック 1996
14. 広津千尋. 比較臨床試験解析—最近の話題から—. 臨床評価 1995;23: 489-521
15. Fukuhara S, Tanabe N, Sato K, Ohashi Y, Kurokawa K. Good

clinical practice in Japan before and after ICH: Problems and potential impacts on clinical trials and medical practice. *Int J Pharmaceut Med* 1997;11:147-153

16. 池上直巳, キャンベル JC. 日本の医療. 東京: 中公新書 1996:64
17. Bodenheimer T. Uneasy alliance. Clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000; 342: 1539-1544
18. 厚生統計協会. 国民衛生の動向 1998;45:210
19. 最近の本邦の臨床試験の状況. ミクス July 1997: 44-66
20. 薬事日報, 平成 11 年 5 月 12 日:8
21. 治験の経費と費用に関するシンポジウム. 日刊薬業, 平成 11 年 10 月 5 日:6
22. Tominaga T. History of Japanese GCP. In: Tominaga T, ed. Japan's New GCP and other Rules on Clinical Trials. Tokyo: Yakuji Nippo, 1997:1-22
23. 中島光好. 治験の質的レベルアップのための提案. In: 中野重行編. 医薬品開発と臨床試験. 東京: ライフサイエンス出版, 1995: 154-160
24. Ono S, Kodama Y, Nagao T, Toyoshima S. The quality of conduct in Japanese clinical trials: deficiencies found in GCP inspections. *Controlled Clinical Trial* (in press)
25. 児玉庸夫. GCP 適合性実地調査の現状. 大阪医薬品協会会報 平成 12 年 9 月; 620: 25-45
26. Horowitz AM. Fraud and scientific misconduct in the United States. In: Lock S, Wells F, eds. Fraud and misconduct in medical research 2nd ed. London: BMJ Publishing Group; 1996
27. Huddleston RD. FDA clinical investigator site inspections: the sponsor's role. *Drug Information Journal* 1999; 33: 965-968
28. Fukuhara S, Tanabe N, Kurokawa K. Background issues in Japan affecting the ethical review process for clinical trials. *Int J Pharmaceut Med* 1999;13:25-28
29. 上田慶二, 福原俊一, Glickman P, 田邊昇, 黒川清. 新 GCP 導入がわ

- が国の臨床試験に与えた影響と問題に関する調査. 臨床評価 1999; 27: 371-378
30. Ikegami N, Mitchell W, Penner-Hahn J. Pharmaceutical prices, quantities and innovation. Comparing Japan with the US. *Pharmacoeconomics* 1994; 6: 424-433
  31. Tominaga T. Japan's New GCP regulations and their impact on clinical trials. In: Tominaga T, ed. *Japan's new GCP and other rules on clinical trials (Part 3)*. Tokyo: Yakuji Nippo; 1999
  32. Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatment. *Ann Intern Med* 2000; 133: 455-463
  33. International Conference on Harmonisation (ICH) Harmonised Tripartite Guideline. Choice of control group and related issues in clinical trials. Geneva: ICH-secretariat, 2000
  34. Shapiro MF, Charrow RP. Scientific misconduct in investigational drug trials. *N Engl J Med* 1985; 312: 731-736
  35. Weiss RB, Vogelzang NJ, Peterson BA, Panasci LC, Carpenter JT, Gavigan M, Sartell K, Frei E, McIntyre OR. A successful system of scientific data audits for clinical trials: a report from the Cancer and Leukemia Group B. *JAMA* 1993; 270: 459-464
  36. 朝日新聞, 1997 Jan 22:30
  37. Lepad DA. GCP compliance: FDA expectations and recent findings [on line]. Available from: URL: <http://www.fda.gov/cder/present/dia698/diafda2/index.htm> [Accessed on 2001 May 24]
  38. Lisook AB. FDA audits of clinical studies: policy and procedure. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 296-302
  39. 小野俊介. GCP 調査と承認審査の好ましいあり方について. 日本 QA 研究会会報 1998 May; 10: 77-88
  40. 小野俊介. 治験の「質」の定義に関する考察. 臨床薬理 1998; 29(3):

591-592

41. 小野俊介. 治験現場からみたモニタリングおよび監査. 行政の立場から. 臨床医薬 1998; 14(14): 2510-2512
42. 中野重行. 日本の治験におけるインフォームド・コンセントの実態. 薬理と治療 1997; 25(9): 2223-2247
43. Kolata G, Eigenwald K. For the uninsured, experiments may provide the only treatment. New York Times 1999 Jun 22 [on line]
44. Helsinki's New Clinical Rules: Fewer Placebos, More Disclosure. *Science* 2000; 290: 418-419
45. Layard R, Glaister S, editors. Cost-benefit analysis. Cambridge University Press, 1994
46. PhRMA. Pharmaceutical Industry Profile, 1999 [on line]
47. 西條長宏. 新しいGCPと癌治療薬の開発. 癌と化学療法 1998; 25(5): 671-684
48. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, et al., editors. Cost-effectiveness in health and medicine. Chapter 21. Oxford: Oxford University Press, 1996: 188-208
49. Scherer FM. Industry structure, strategy, and public policy. New York (NY): HarperCollins, 1996
50. 南部鶴彦. 医薬品の産業組織: 薬価規制の経済的効果. 医療と社会 1997; 7(1): 3-15
51. 文部省調査. 日経新聞 平成10年6月1日: 19
52. 文部省通知. No.11-20. 平成11年7月2日
53. Dickert N, Grady C. What's the price of a research subject? Approaches to payment for research participation. *N Engl J Med* 1999; 341:198-203
54. 小野俊介. ICH-E10ガイドラインにおける倫理とヘルシンキ宣言について. 臨床評価 2001; 28(3): 397-408
55. 厚生労働省医薬局審査管理課長通知. 「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について (平成13年2月27日)

56. Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: Practical issues and specific cases. *Ann Intern Med* 2000; 133: 464-470
57. Brennan TA. Proposed revisions to the Declaration of Helsinki. Will they weaken the ethical principles underlying human research? *N Engl J Med* 1999; 341: 527-531
58. Levin RJ. The need to revise the Declaration of Helsinki. *N Engl J Med* 1999; 341: 531-534
59. 森村進. 自由はどこまで可能か. 東京: 講談社, 2001

## 謝 辞

本研究をまとめるにあたり、終始御懇切な御指導、御校閲を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 津谷 喜一郎 教授に心より感謝の意を表します。

また、本論文のまとめに際し御校閲を頂きました東京大学医学部附属病院 伊賀 立二 教授、東京大学大学院薬学系研究科 松木 則夫 教授、東京大学大学院薬学系研究科 福田 敬 助教授、並びに、東京大学薬学系研究科 夏 莉 英昭 助教授に謹んで感謝致します。

本論文の作成、提出に際しては、東京大学大学院薬学系研究科教授（現国立医薬品食品衛生研究所 副所長） 長尾 拓 先生の御指導、御助言を頂きました。また、本研究の実施は、国立医薬品食品衛生研究所 所長 首藤 紘一 先生、同研究所医薬品医療機器審査センター センター長 豊島 聡 先生の御理解なくしてはありえませんでした。ここに深く感謝の意を表します。

本研究の遂行の詳細にわたり御協力を頂きました医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構 児玉 庸夫 薬学博士に深く感謝致します。

著者の学部及び修士課程における指導教官であり、薬学のアイデンティティについて一から御指導頂きました東京大学名誉教授 福田 英臣 先生に謹んで感謝の意を表します。