

200622036A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前Trastuzumab化学療法の
ランダム化第Ⅱ相比較試験に関する研究

平成18年度 総括研究年度終了報告書

主任研究者 安藤正志

平成 19 (2007) 年 4 月

目 次

I. 総括研究年度終了報告

HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前Trastuzumab化学療法のランダム化第II相比較試験に関する研究

主任研究者 安藤正志

----- 3

(添付資料) HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前Trastuzumab化学療法のランダム化第II相比較試験を医師主導治験として実施するために必要な文書一覧：I部のみ添付

II. 分担研究報告

HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前Trastuzumab化学療法のランダム化第II相比較試験の実施準備に関する研究

分担研究者 竹内 正弘

青儀 健二郎

麻賀 太郎

岩田 広治

徳田 裕

中村 清吾

増田 慎三

山本 尚人

----- 10

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 14

IV. 研究成果の刊行物・別刷

----- 15

平成 18 年度厚生科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

総括研究年度終了報告書

「HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab 化学療法の
ランダム化第 II 相比較試験に関する研究」

総括研究者 安藤 正志 国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 乳腺科 医師

研究要旨

予後不良な HER2 過剰発現の乳癌術前化学療法(臨床病期 II-III A)において治療効果の向上を目指し、アンスラサイクリン系薬剤併用化学療法に引き続いてトラスツズマブと併用下で、パクリタキセル週 1 回投与とドセタキセル 3 週 1 回投与の病理学的完全奏効(pCR)率をランダム化比較する第 II 相試験を計画した。同時に分子生物学的手法により pCR の予測因子を検討する。さらに、本臨床試験は医師主導型治験の形式で多施設共同試験として実施され、試験の質の担保と試験結果の薬事行政への貢献を目指す。また、医師主導型治験の実施を通じてこの形式の治験の現状での問題点を挙げ、規制当局へそれらの問題点を提示することにより医師主導型治験の円滑な実施と普及を目指した。

A. 研究目的

現在、わが国の女性乳癌は増加傾向にあり、2020 年の年間罹患患者数は約 50,000 人に上ると推定され、乳癌は女性悪性腫瘍のうち、罹患数が最も多い疾患となると予想されている(癌の統計 2005 年版、癌研究振興財団編)。また、わが国の好発年齢は 40 歳代であり、この年代の女性が罹患し、育児や就労などの活動を阻まれることによる損出は大きいと考えられる。

乳癌は手術可能例の約 1/2 が遠隔転移再発を来し、診断時、既に微小病変が全身に広がっている可能性の高い疾患である。手術可能乳癌の治療は、局所治療である手術療法、および放射線療法、全身治療である薬物療法(化学療法、および内分泌療法)を、症例の予後/予測因子に応じて組み合わせている。薬物療法の進歩に伴い手術可能乳癌の治療成績が改善されてきた。一方、

術前化学療法は、術前に腫瘍縮小をはかり従来の手術+術後化学療法と比べて再発抑制効果は同等で乳房温存率の向上が可能な治療法である。さらに、術前化学療法は手術後の病理学的検索により化学療法の効果をより厳密に評価することが可能である。また、術前化学療法によって原発巣の病理学的完全奏効(pCR)例は非 pCR 例と比較して再発率が低い(5 年無再発生存率(DFS) 85% vs 70%、SABCS2004#026)。このため、現在、pCR 率のより高い化学療法の検索が行われている。

増殖因子の一つである HER2 蛋白は乳癌の 30%で過剰発現が認められ、予後不良因子である(5 年 DFS HER2(+)50% vs (-)65%、NEJM354,2006)。最近では HER2 蛋白のモノクローナル抗体であるトラスツズマブ(Tmab)が臨床導入され、従来 of 抗癌剤との併用により治療成績の向上が得られている。

さらに、HER2 過剰発現の乳癌術後に化学療法→Tmab1 年間投与により再発の抑制効果の増強が認められている（2 年 DFS Tmab1 年 85.8% vs 観察群 77.4%、NEJM353, 2005）。乳癌の術前化学療法において、現在、最も高い pCR 率が得られる治療レジメンはアンストラサイクリン系薬剤とタキサン系薬剤を順次投与するレジメンである。手術可能乳癌に対する術前化学療法におけるアンストラサイクリン系薬剤の併用療法であるアドリアマイシン/シクロフォスファミド(AC療法) x 4 コースと AC x 4 コース→ドセタキセル x 4 コースの比較では、pCR 率は、12.9%と 26.1%であり、ドセタキセルの追加効果が認められた。さらに、乳癌の術前化学療法においてアンストラサイクリン系薬剤の併用療法との組み合わせにおいて、パクリタキセルは 3 週 1 回投与よりも週 1 回投与の pCR 率が高いことが示されている(17 vs 28%)。これらの臨床試験結果より、現時点で乳癌の術前化学療法において最も高い pCR が得られる可能性のあるレジメンは、アンストラサイクリン系薬剤の併用療法→パクリタキセル(週 1 回)、あるいはアンストラサイクリン系薬剤の併用療法→ドセタキセル(3 週 1 回)である。また、これら 2 つのレジメンについて、比較試験が行われておらず、現時点でいずれの pCR 率が優れているのか不明である。

さらに、最近では、HER2 過剰発現乳癌の術前化学療法において Tmab と化学療法の併用が行われている。HER2 過剰発現乳癌の術前化学療法において、アンストラサイクリン系薬剤の併用療法→パクリタキセルと化学療法と Tmab の比較試験が行われ、pCR 率は、化学療法単独群 26.3%と Tmab

併用群 65.2%であり、Tmab 併用群の pCR 率が優れていた。今後、HER2 過剰発現乳癌の術前化学療法における Tmab の導入が予想される。

今回、予後不良な HER2 過剰発現の乳癌術前化学療法(臨床病期 II-III A)において治療効果の向上を目指し、アンストラサイクリン系薬剤併用化学療法に引き続いて Tmab と併用下で、パクリタキセル週 1 回投与とドセタキセル 3 週 1 回投与の pCR 率をランダム化比較する第 II 相試験を計画した。この試験により、より治療効果の高いレジメンを選択することを目的としている。

本研究の意義は、手術可能な HER2 過剰発現乳癌の術前化学療法においてより有効性の高いレジメンを検索することで乳房温存率の向上、および無増悪生存期間の延長をはかることである。乳癌の術前化学療法において、現時点で最も治療効果の高いレジメンと考えられるアンストラサイクリン系薬剤併用に引き続くタキサン系薬剤を選択した。タキサン系薬剤に Tmab 併用し、パクリタキセル週 1 回投与とドセタキセル 3 週 1 回投与を比較し pCR 率の高いレジメンを検索することとした。また、腫瘍の遺伝子解析による pCR の予測因子を検索し、乳癌術前化学療法における治療の個別化を目指した。さらに、本試験は医師主導型試験の形式で実施され、試験の質の担保と試験結果の薬事行政への貢献を目指した。

B. 研究方法

以下の試験計画を立案した。

1) 評価項目：主要評価項目は pCR、副次評価項目は、無再発生存期間、有害事象、臨床的腫瘍縮小効果、各種遺伝子発現状況

(cDNA アレイによる pCR 予測の検索)、Tmab を 30 分で投与した際の安全性である。

2) 対象症例：(a) 組織診で浸潤性乳癌と診断された症例、(b) 臨床病期 II 期または IIIA 期で次のいずれかに該当する症例・乳腺超音波検査にて腫瘍径 2cm 未満、かつ乳腺超音波にて腋窩リンパ節転移陽性と判断できる症例・乳腺超音波にて腫瘍径 2cm 以上の症例、(c) HER2 過剰発現を認める乳癌、(d) 18 才以上 65 才以下の症例、(e) PS 0-2 の症例、(f) 適切な骨髄、肝、および腎機能を有する症例、(g) 心駆出率が 60%以上、(h) 本人より文書による同意が得られた症例。

3) 治療レジメン：術前に以下の 2 群のいずれかにランダム化割付を行う。

(1) シクロフォスファミド 500 mg/m²/エピルビシン 100 mg/m²/5-フルオロウラシル 500 mg/m² 併用(CEF)療法(3 週 1 回) x 4 コース→パクリタキセル 80 mg/m² 週 1 回 x 12 コース+Tmab 8→6 mg/kg/3 週 1 回 x 4 コース

(2) CEF 療法((1)と同じ) x 4 コース→ドセタキセル 75 mg/m² 3 週 1 回 x 4 コース+Tmab 8→6 mg/kg/3 週 1 回 x 4 コース
いずれの治療群も術後に HCN 8→6 mg/kg/3 週 1 回 x 14 コース施行する。術後に適応がある場合は、放射線治療、あるいは内分泌療法を行う。

4) 予定登録症例数および試験期間予定症例数は 100 例で、症例集積期間 2 年、観察期間は 1 年、総試験期間は 3 年である。

今までの報告よりベースラインの期待 pCR 率は 30%と予想され、さらにそれよりも 10%上回れば臨床的に有用と判断されるため、検出力 80%での必要症例数を各群 50

例と設定した。

5) 本研究の倫理面の配慮について

本臨床試験は、治験として「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令(改正 GCP)」を遵守して実施されるため、被験者の保護や安全性情報の取り扱いなどの倫理面に対する適切な配慮がなされていると考えられる。

C. 研究結果

1) 本研究の実施体制

本研究の実施に関して以下の体制を組織した。

(a) 実施医療機関、および治験責任医師(本研究の分担研究者)

・千葉県がんセンター

乳腺外科 部長 山本尚人

・聖路加国際病院

乳腺外科 部長 中村清吾

・神奈川県立がんセンター

乳腺外科 部長 麻賀太郎

・東海大学 医学部外科学系

乳腺・内分泌外科 教授 徳田 裕

・愛知県がんセンター中央病院

乳腺科部 部長 岩田広治

・独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター

外科 医師 増田慎三

・独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター

乳腺科・臨床研究部 室長 青儀健二郎

・国立がんセンター中央病院

第一領域外来部乳腺科 医師 安藤正志

(b) 治験調整医師

国立がんセンター中央病院

臨床試験管理・推進室

通院臨床検査部 部長 藤原康弘

医師主導型治験を多施設共同で実施する際の治験調整業務を担当（安全性情報の取り扱い、規制当局への報告、治験届の提出、治験薬提供や業務の外部委託に関する契約など）

(c) 治験薬提供者

中外製薬株式会社

治験薬の提供、および安全性情報の提供

(d) 本治験に係わるデータマネジメント業務（外部委託）

北里研究所 臨床薬理研究所

治験の登録業務、CRFの作成、およびデータマネジメントを担当

(e) モニタリング

国立がんセンター中央病院

<モニタリング責任者>

通院治療センター医長 藤原康弘

<モニタリング担当者>

臨床試験管理・推進室

後澤乃扶子

笠井宏委

治験開始に必要な必須文書のモニタリングを担当

(f) 監査（外部委託）

中外製薬株式会社

薬事監査部

治験開始時、治験実施中、および終了時の監査を担当

(g) 効果・安全性評価委員会（外部委託）

・自治医科大学附属病院

腫瘍センター センター長 藤井博文

・栃木県立がんセンター

化学療法科 山中康弘

・静岡県立 静岡がんセンター

呼吸器内科 高橋利明

当該治験における重篤な有害事象に対する審査、治験の中止や終了に関する助言を担当

(h) 病理診断パネル（外部委託）

・防衛医科大学校

病態病理学講座 助教授 津田 均

・埼玉県立がんセンター

病理科 科長兼部長 黒住昌史

・癌研究会癌研究所

乳腺病理部 副部長 秋山 太

病理中央診断に関する標準業務手順書の作成、pCR 例の病理中央診断を担当

(i) 生物統計学的検討

北里大学大学院

薬学部 教授 竹内 正弘

治験計画の立案時の統計学的検討、および症例登録の際のランダム化に関する事項を担当

2) 本年度（平成 18 年度）に実施した業務

(a) 臨床試験の実施に必要な文書の作成

・「HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab (Herceptin®)/化学療法のランダム化第 II 相比較試験」治験実施計画書

・説明同意文書

・症例登録用紙・登録結果確認表

・Case report form

・術後治療におけるトラスツズマブ投与の安全性の検討試験(概略)

(b) 医師主導型治験として実施に必要な文書の作成

・補償に関する標準業務手順書、および補償制度の概要説明文書

・治験の費用に関する書類

・標準業務手順書(6 種類)

モニタリング、監査、治験薬取扱い、安全

性情報取扱い、効果・安全性評価委員会、
治験調整業務

(c) 治験薬概要書の受領

治験薬提供者(中外製薬株式会社)からの治
験薬概要書の提供を受けた。

(d) 治験に関する業務の契約の締結

- ・ 治験薬提供に関する契約
- ・ 治験の登録・データマネージメントに関
する契約

・ 治験参加施設との治験調整業務に関する
契約

・ 効果・安全性評価委員の委任に関する契
約

・ 病理診断パネル病理医の委託に関する契
約

(e) 本研究の実施に関する参加各施設との
打ち合わせ

平成 18 年 6 月 26 日 第 1 回班会議 (プロ
トコールの概要、医師主導型治験の実施体
制に関する話し合い)

8 月 28 日 治験調整業務を担う国立がんセ
ンターにおける受託研究審査予備調査会へ
本研究の審査依頼

10 月 11 日 治験薬提供者との打ち合わせ
(Tmab 投与時間の変更、術後治療の取扱
い、および治験薬の提供手順)

10 月 23 日 国立がんセンター受託研究審
査委員会へ審査提出(治験審査委員会に相
当)

10 月 30 日 標準業務手順書 (Tmab 投与
時間の変更、および術後治療における安全
性情報収集)

11 月 1 日 国立がんセンター受託研究審
査委員会承認(整理番号 2739)

11 月 8 日 第 2 回班会議 (プロトコール
の変更、附随研究案の提示、および各種必

須文書の説明)

11 月 13 日 治験薬提供者との打ち合わせ
(治験薬の提供手順、および監査)

11 月 15 日 研究参加各施設へ治験審査委
員会への提出資料案発送。

平成 19 年 1 月 27 日 治験実施に関する
kick off meeting 開催

(f) 治験実施計画書の改定

平成 18 年 8 月 21 日 初版作成

11 月 8 日 第 1 回改訂 (研究参加施設から
の意見を受け、記載表現の変更、誤字・脱
字の訂正)

11 月 29 日 第 2 回改訂 (Tmab 投与方法
の変更)

(g) 医薬品医療機器総合機構への治験届提出
平成 19 年 3 月 12 日 (神奈川県立がんセン
ターを除く 7 施設)

神奈川県立がんセンターにおける治験実施
体制の準備が整えば、平成 19 年 5 月に施設
追加のための治験届を提出予定。

(h) 試験への登録の開始

平成 19 年 3 月 27 日

D. 考察

今回、医師主導型治験の実施の準備を
行うことにより、以下に述べる問題点を
指摘することができた。今後、医師主導
型治験の普及を目指してこれらの問題
点を一つずつ解決してゆくことが必要
と考える。

①信頼性の高いデータ確保

企業主導の治験と異なり、治験の依頼者
と実施者が同一なため、試験結果(有効性、
および安全性)に偏り(研究者に有利な)が生
じる可能性が懸念される。さらに、治験の
質を向上させるためにモニタリング・監査

の実施回数を増やせば、それらの業務にかかる経費がかさむこととなり、治験に必要な研究費の確保が困難な状況でモニタリング・監査の実施回数を増やすことはできない。これらの問題点を解消するために、治験調整事務局による治験参加施設に対する定期的な視察を行い、臨床研究に関する教育を行ってゆくことが必要であると思われる。

②健康被害発生時の対応

医師主導治験における被験者に対する補償措置について、改正 GCP では、「自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、治験に係る被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。」と規定されているが、被験者への補償については、現時点で医師自らが加入できるような保険制度は存在しない。医師賠償保険は、「過失が前提条件である」ため、治験中に認められた副作用に対応するには限界がある。

③安全性情報の収集・整理・報告、モニタリング、監査に必要な人材の確保

治験中の有害事象収集やデータベース化は、医師個人や治験実施だけでは不可能であり、特に、医師主導の治験では、当該治験薬で発生した有害事象報告は国内だけでなく、海外で生じた有害事象も薬事法で定める報告義務のある事象は規制当局へ報告しなければならない。このため、有害事象の取扱い業務のみでも非常に手間がかかる。安全性情報の収集・整理・報告、モニタリングや監査の要員を実施医療機関内からどうやって確保するかについて事前によく検討しておく必要がある。特に監査（臨床試験の品質保証）は、被験者保護の観点から

見ても、医師主導治験だけでなく、あらゆる臨床研究において、その重要性は今後も増すと考えられる。このため、医療機関内の体制をしっかりと整えておく必要があると思われる。また、人員の継続的な教育も将来的な課題と考えられる。

④治験実施に必要な研究費の捻出

治験のデータマネージメント、モニタリング、あるいは監査を外部委託する際には、膨大な費用がかかるため、治験を行う際に研究費をどのように捻出するか大きな問題となる。また、現行の厚生労働科学研究費の制度では、外部委託に必要な経費は総研究費の 1/2 以下に抑えなければならないことが規定されている。医師主導治験の実施に要する経費の大半は外部委託費用であるため、現行の制度では、研究費による外部委託費用の捻出は困難である。さらに、厚生労働科学研究費などの公的な研究費は、現時点での研究費支給の継続期間は 3 年間なので膨大な手間のかかる医師主導治験においては、治験の準備から実施まで全てを 3 年間で終了させることは現実的に無理と考えられる。このため、5 年程度の長い期間支給される研究費の制度の変更が望まれる。

今後、医師主導型治験の実施を通じて、現行の薬事法による規制との不整合を生じた事項について、その改善に関して規制当局への積極的な働きかけを行ってゆく必要があると思われる。

E. 結論

今回、HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab 化学療法のラ

ンダム化第Ⅱ相比較試験を医師主導型治験による 8 施設が参加する多施設共同試験の形式で実施する体制整備を行った。今後、医師主導型治験の普及のために、治験実施施設における臨床試験実施体制の整備、安全性情報に係わる手続きの簡略化、治験審査委員会への審査等の手続きの簡略化などを目指した治験実施に係わる体制整備が必要であると思われた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

後澤乃扶子、笠井宏委、安藤正志、藤原康弘：新薬展望 2007 第 I 部 治験を取り巻く環境変化医師主導型治験の今後のあり方。医薬ジャーナル 43, S-1, : 241-248, 2007

2. 学会発表

第 65 回 日本癌学会学術総会 シンポジウム (横浜) 「医師主導治験は希少がんの新規治療開発を実現できるか？」安藤正志 (2006 年 9 月)

H. 知的財産の出願・登録状況

該当なし。

平成 18 年度厚生科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

分担研究年度終了報告書

「HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab 化学療法の
ランダム化第Ⅱ相比較試験の実施準備に関する研究」

分担研究者

竹内 正弘 北里大学大学院 薬学部 教授
青儀健二郎 独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター
乳腺科・臨床研究部 室長
麻賀 太郎 神奈川県立がんセンター 乳腺外科 部長
岩田 広治 愛知県がんセンター中央病院 乳腺科部 部長
徳田 裕 東海大学 医学部外科学系乳腺・内分泌外科教授
中村 清吾 聖路加国際病院 乳腺外科 部長
増田 慎三 独立行政法人 国立病院機構 大阪医療センター
外科 医師
山本 尚人 千葉県がんセンター 乳腺外科 部長

研究要旨

予後不良な HER2 過剰発現の乳癌術前化学療法(臨床病期 II-III A)において治療効果の向上を目指し、アンスラサイクリン系薬剤併用化学療法に引き続いてトラスツズマブと併用下で、パクリタキセル週 1 回投与とドセタキセル 3 週 1 回投与の病理学的完全奏効(pCR)率をランダム化比較する第Ⅱ相試験を計画した。さらに、本臨床試験は医師主導型治験の形式で多施設共同試験として実施されるため、治験実施施設において医師主導型治験の実施体制整備を行った。

A. 研究目的

医師主導型治験の実施体制を整備する。

B. 研究方法

HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab 化学療法のランダム化第Ⅱ相比較試験を医師主導型治験で実施するにあたり、各治験実施施設において改正 GCP 第 15 条の 7 に規定する以下の文書を治験審査委員会にて治験実施に関して審査を行った。

1) 治験実施計画書

2) 治験薬概要書

3) 症例報告書(CRF)の見本

4) 説明・同意文書

5) モニタリングに関する手順書

6) 監査に関する計画書、および業務に関する手順書

7) 治験分担医師を記載した名簿

8) 治験薬管理に関する手順書

9) 治験責任医師および実施医療機関が遵守する省令の事項を記載した書類

10) 各施設における治験の費用の概算書

11) 被験者の健康被害の補償に関する事項

を記載した文書（説明文書、および手順書）

12) 実施医療機関が治験責任医師の求めにより、モニタリング、監査の際に直接閲覧を行う旨を記載した文書

13) 実施医療機関が遵守すべき省令や治験責任医師が必要と判断する場合治験を中止できる旨を記載した文書

14) その他治験の適正かつ円滑な実施が確保するための必要事項を記載した文書

これらの文書の審査により当該施設における本治験の実施の可否を検討した。

C. 研究結果

本研究の分担研究者が所属する各施設における本治験の治験計画に関する審査・承認状況は以下のとおりであった。

・独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター

審査依頼日：平成 19 年 1 月 22 日

治験に関する指示・決定通知日：平成 19 年 3 月 15 日

・神奈川県立がんセンター

審査依頼日：平成 18 年 12 月 27 日

治験に関する指示・決定通知日：平成 19 年 2 月 6 日

・愛知県がんセンター中央病院

審査依頼日：平成 19 年 1 月 25 日

治験に関する指示・決定通知日：平成 19 年 2 月 9 日

・東海大学 医学部付属病院

審査依頼日：平成 18 年 12 月 21 日

治験に関する指示・決定通知日：平成 19 年 3 月 9 日

・聖路加国際病院

審査依頼日：平成 19 年 1 月 24 日

治験に関する指示・決定通知日：平成 19 年

2 月 1 日

・独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター

審査依頼日：平成 19 年 1 月 26 日

治験に関する指示・決定通知日：平成 19 年 2 月 13 日

・千葉県がんセンター

審査依頼日：平成 18 年 12 月 15 日

治験に関する指示・決定通知日：平成 19 年 2 月 20 日

本治験に関して各施設における上記の承認審査状況より、平成 19 年 3 月 20 日に医薬品医療機器総合機構へ治験届を提出した。

ただし、神奈川県立がんセンターは施設の都合により、今回は治験届の提出を行わなかった。なお、治験実施体制の準備が整えば、神奈川県立がんセンターにおいては、平成 19 年 5 月に施設追加のための治験届を提出予定である。

D. 考察

今回、医師主導型治験の実施の準備を行うことにより、以下に述べる問題点を指摘することができた。今後、医師主導型治験の普及を目指してこれらの問題点を一つずつ解決してゆくことが必要と考える。

①信頼性の高いデータ確保

企業主導の治験と異なり、治験の依頼者と実施者が同一なため、試験結果(有効性、および安全性)に偏り(研究者に有利な)が生じる可能性が懸念される。さらに、治験の質を向上させるためにモニタリング・監査の実施回数を増やせば、それらの業務にかかる経費がかさむこととなり、治験に必要な研究費の確保が困難な状況でモニタリン

グ・監査の実施回数を増やすことはできない。これらの問題点を解消するために、治験調整事務局による治験参加施設に対する定期的な視察を行い、臨床研究に関する教育を行ってゆくことが必要であると思われる。

②健康被害発生時の対応

医師主導治験における被験者に対する補償措置について、改正 GCP では、「自ら治験を実施しようとする者は、あらかじめ、治験に係る被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。」と規定されているが、被験者への補償については、現時点で医師自らが加入できるような保険制度は存在しない。医師賠償保険は、「過失が前提条件である」ため、治験中に認められた副作用に対応するには限界がある。

③安全性情報の収集・整理・報告、モニタリング、監査に必要な人材の確保

治験中の有害事象収集やデータベース化は、医師個人や治験実施だけでは不可能であり、特に、医師主導の治験では、当該治験薬で発生した有害事象報告は国内だけでなく、海外で生じた有害事象も薬事法で定める報告義務のある事象は規制当局へ報告しなければならない。このため、有害事象の取扱い業務のみでも非常に手間がかかる。安全性情報の収集・整理・報告、モニタリングや監査の要員を実施医療機関内からどうやって確保するかについて事前によく検討しておく必要がある。特に監査（臨床試験の品質保証）は、被験者保護の観点から見ても、医師主導治験だけでなく、あらゆる臨床研究において、その重要性は今後も増すと考えられる。このため、医療機関内

の体制をしっかりと整えておく必要があると思われる。また、人員の継続的な教育も将来的な課題と考えられる。

④各施設における治験実施に必要な研究費の捻出

治験実施施設においては、医師主導型治験の準備、および実施のために、人材が必要である。このため、医師主導型治験の実施に際しては新たな人材の雇用や治験の業務に関する外部委託費用が必要とされる。このため、厚生労働科学研究費などの公的な研究費において、外部委託費用、および人件費に関して柔軟に運用できることが望まれる。

今後、医師主導型治験の実施を通じて、現行の薬事法による規制との不整合を生じた事項について、その改善に関して規制当局への積極的な働きかけを行ってゆく必要があると思われる。

E. 結論

今回、HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab 化学療法のランダム化第Ⅱ相比較試験を医師主導型治験による 8 施設が参加する多施設共同試験の形式で実施する体制整備を行った。今後、医師主導型治験の普及のために、治験実施施設における臨床試験実施体制の整備、安全性情報に係わる手続きの簡略化、治験審査委員会への審査等の手続きの簡略化などを目指した治験実施に係わる体制整備が必要であると思われた。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

該当なし。

F. 知的財産の出願・登録状況

該当なし。

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
後澤乃扶子、笠井宏委、安藤正志、藤原康弘	新薬展望2007 第I部 治験を取り巻く環境 変化医師主導型治験の 今後のあり方	医薬ジャーナル	43号	241-248	2007年

第 I 部 治験を取り巻く環境変化

医師主導型治験の今後のあり方

国立がんセンター中央病院臨床試験管理・推進室 臨床研究コーディネーター	後澤乃扶子
国立がんセンター中央病院臨床試験管理・推進室 臨床研究コーディネーター	笠井 宏委
国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科 医師	安藤 正志
国立がんセンター中央病院通院治療センター医長, 臨床試験管理・推進グループ長, 治験管理室長	藤原 康弘

医薬ジャーナル 43 巻増刊号 別刷
(2007 年 1 月)

新薬展望 2007

第1部 治験を取り巻く環境変化

医師主導型治験の今後のあり方

後澤乃扶子*¹⁾・笠井 宏委*²⁾・安藤 正志*³⁾・藤原 康弘*⁴⁾

平成15年7月、いわゆる改正薬事法の施行により、医師主導型治験の実施が可能となった。医師による厚生労働大臣への治験計画届の提出が許可されたことにより、これまで承認後の市場の小ささにより医薬品・医療機器メーカーが開発に着手しなかったものの医学的には必要性の高い治療法の導入を、医師が主導して行うことが可能となった。一方、治験計画届を提出する医師には薬事法上の責務も加わり、医療機関の負担も大きくなった。

本稿では、医師主導治験で新たに生じる責務と業務について概説し、医療機関における今後の課題について紹介する。

■キーワード 医師主導治験、GCP、薬事法、CRG

1 はじめに

従来の薬事制度においては、医薬品・医療機器メーカーが医療機関に依頼して治験（薬事法第2条に定義される用語）を行う場合のみ、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP: good clinical practice）」（平成9年厚生省令第28号）の遵守のもとで、未承認の医薬品や医療機器の医療機関への提供が認められていた。一方、旧厚生省は平成11年に「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（研第4号医薬審第104号：いわゆる2課長通知）の中で、「公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合」は、その結果を承認申請の際に提出する資料とできるという姿勢を示しながらも、医師が臨床試験の計画の時点から未

承認の医薬品や医療機器の承認申請を目指し、厚生労働大臣への治験計画届等を提出して自ら治験を実施することは認められなかった。

しかし、平成15年7月30日に「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律（平成14年法律第96号：いわゆる「改正薬事法」）」が施行となり、「医師主導型治験」の実施が可能となった。つまり、医師自ら（以下、自ら治験を実施する者）による厚生労働大臣への治験計画届等の提出が認められ、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の一部を改正する省令（平成15年6月12日 厚生労働省令第106号）（以下、改正GCP）を遵守すれば、未承認の医薬品または医療機器の提供を受けて（あるいは購入して）、国内未承認薬もしくは新たな効能・効果の追加を目的とした臨床試験が可能となったのである。

*国立がんセンター中央病院 ¹⁾ 臨床試験管理・推進室 臨床研究コーディネーター（うしろざわ・のぶこ）

²⁾ 臨床試験管理・推進室 臨床研究コーディネーター（かさい・ひろい）

³⁾ 乳腺・腫瘍内科 医師（あんどう・まさし）

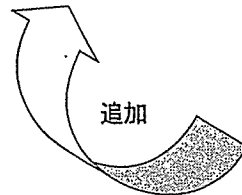
⁴⁾ 通院治療センター医長、臨床試験管理・推進グループ長、治験管理室長（ふじわら・やすひろ）

企業治験での責任医師の責務

- ✓ 被験者の選定
- ✓ 被験者の同意の取得
- ✓ 被験者に対する医療
- ✓ 治験実施計画書の合意及びその遵守
- ✓ 治験審査委員会への文書提出
- ✓ 医療機関の長の指示、決定の遵守
- ✓ 適正な治験薬の使用
- ✓ 治験実施計画書からの逸脱等の報告
- ✓ 症例報告書等の記録及び報告
- ✓ 治験中の治験の現況の概要報告(年1回以上)
- ✓ 重篤な有害事象の報告
- ✓ 治験の中止又は中断の通知
- ✓ 治験の終了の報告
- ✓ 記録の保存

治験依頼者にかかる責務

- ✓ 治験の品質保証及び品質管理
- ✓ 治験実施のための適切な体制整備
- ✓ 治験責任医師及び医療機関の選定
- ✓ 治験実施計画書の作成
- ✓ 治験薬概要書の作成
- ✓ 治験計画届の提出
- ✓ 治験の依頼に当たって医療機関への文書の提出
- ✓ 治験審査委員会による審査結果の確認
- ✓ 治験薬の製造、包装、表示及びコード化
- ✓ 治験薬の交付及び適切な取扱いのための手順書の制定
- ✓ データの管理
- ✓ 多施設共同治験における施設間の調整
- ✓ 被験者に対する補償
- ✓ 安全性情報の管理
- ✓ 副作用報告の取扱い
- ✓ 開発の中止、治験の中止又は中断並びに製造(輸入)承認の医療機関への通知
- ✓ 原資料の閲覧
- ✓ 総括報告書作成
- ✓ モニタリングの方法、手順の作成
- ✓ 適切なモニターの選定
- ✓ モニタリング報告者の作成
- ✓ 監査の方法、手順の作成
- ✓ 監査報告書の作成
- ✓ 監査証明書作成
- ✓ 記録の保存



(医薬品の臨床試験の実施の基準[中央薬事審議会答申] 平成9年3月13日付より抜粋,一部改変)

図1 自ら治験を実施する者の責務

自ら治験を実施する者の責務には、企業治験における責任医師の責務に加えて、治験依頼者の責務も加わる。

医師主導型治験が制度化され、それまで、承認後の市場の小ささなどにより医薬品・医療機器メーカーが開発に興味を示さなかった、がん領域などの罹患数の少ない領域にも、医学的には必要性の高い治療の導入を医師自らが推進していくことが可能となった。しかし、一方では、自ら治験を実施する者は薬事法上の責務を負うことになった。(図1)。

国立がんセンター中央病院の医師が自ら治験を実施する者として実施している医師主導型治験は、平成16年11月2日に治験計画届を提出した「再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは

PDGFR^{陽性}陽性肉腫に対するイマチニブの第II相試験」(以下、医師主導型治験イマチニブ)を始めとして、現在実施中の治験2本、準備段階の治験4本である。筆者らは、これら6本の医師主導型治験に、治験調整医師として、また治験調整事務局や自ら治験を実施する者をサポートする臨床研究コーディネーター(CRC)として携わっている。そこで、本稿では、筆者らが行っている医師主導型治験に関連する業務を紹介するとともに、医薬品あるいは医療機器メーカーから依頼を受けて実施する治験(以下、企業治験)と比べて新たに生じる医師の責務、それに伴う業務のいくつかについて

PDGFR: platelet-derived growth factor receptor; 血小板由来増殖因子受容体

表1 医師主導型治験に関連する法令・通知(抜粋)

(平成18年12月末現在)

- 1) 薬事法
(昭和35年法律第145号)
- 2) 薬事法施行規則
(昭和35年厚生省令第1号)
治験の届出、副作用報告等に関して薬事法の詳細を定めたもの
薬事法施行規則の一部を改正する省令
(平成17年12月28日付 厚生労働省令第178号)
医師主導治験の副作用等の報告に係る改正(薬事法施行規則第273条)
- 3) 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)
いわゆる「GCP省令」
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令
(平成18年4月1日薬食発第0401001号)
いわゆる「改正GCP」と呼ばれているもの「医師主導型治験」に関するGCPの規定、治験審査委員会の質及び機能の向上が記述されている。
- 4) 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について
(平成18年9月21日付 薬食審査発第0921001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
改正GCPの運用に関する詳細な規定。
- 5) 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用における必須文書の構成について
(平成16年10月18日付厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)
GCPでの必須文書に関する説明と合理化の例を示したもの
- 6) 薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行について
(平成15年5月15日付医薬発第0515017号厚生労働省医薬局長通知)
治験計画届書などの記載要領について説明
- 7) 「薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」の一部改正について
(平成15年6月12日付医薬審発第0612004号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
上記6)の医薬発第0515017号の解説
- 8) 自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて
(平成15年6月12日付医薬審発第0612001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
自ら治験を実施しようとする者の治験の計画の届出に関する規定
「自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」の一部改正について
(平成17年10月25日薬食審査発第1025001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 9) 治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準(治験薬GMP)について
(平成9年3月31日付薬発第480号厚生省薬務局長通知)
いわゆる「治験薬GMP」
自ら治験を実施する者は、使用する治験薬が「治験薬GMP」に準拠したものであることを証明する必要がある。
- 10) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について
(平成16年3月30日付薬食発第0330001号厚生労働省医薬食品局長通知)
自ら治験を実施した者による治験副作用等報告の取扱いについて
(平成17年10月25日付薬食審査発第1025017号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後の自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」の改正について
(平成17年10月25日付薬食審査発第1025005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について」の改正について
(平成17年10月25日付薬食審査発第1025013号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

■表1 医師主導型治験に関連する法令・通知(抜粋) (つづき)

治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について

- (平成18年4月26日付 薬食審査発第0426001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 11) 薬物に係る治験に関する副作用等の報告に係る薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行について
(平成17年12月28日付 薬食発第1228001号 厚生労働省医薬食品局長通知)
- 12) 「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」及び「選定療養及び特定療養費用に係る厚生労働大臣が定める医薬品等」の制定に伴う実施上の留意事項について」の一部改正について
(平成17年3月31日付保医発第0331011号 厚生労働省保険局医療課長通知)
- 13) 自ら治験を実施する者による医薬品の臨床試験の実施の基準に関するQ&Aについて
(平成17年10月25日 付事務連絡)
- 14) 医薬品GCP実地調査の実施要領について
(平成18年1月31日付 薬食審査発第0131006号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 15) 新医薬品の承認申請資料に係るGCP実地調査の実施手続きについて
(平成18年2月15日付 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部長 事務連絡)
- 16) 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて
(平成8年5月1日付薬審第335号 厚生省薬務局審査課長通知)

て紹介してみたい。

2 医師主導治験における自ら治験を実施する者の責務

医師主導型治験では改正GCPの中で、自ら治験を実施する者に、企業治験における治験依頼者(医薬品・医療機器メーカー)と全く同じ事務手続きと品質保証(監査)・品質管理(モニタリング)を要求されており、実施に際しては表1に一部抜粋したような、医師主導型治験に係る法律(薬事法)、政令(薬事法施行令)、省令(薬事法施行規則、改正GCP)、通知(局長通知、課長通知)、事務連絡に十分に目を通して、その内容を理解しておく必要がある。以下に医師主導型治験において新たに加わる責務の概略を紹介する。

1. 治験薬の確保(改正GCP第26条の2)

医師主導型治験の法制上の整備はされたが、実際にひとつの治験を実施するためには当然のことながら対象となる治験薬(または医療機器)の確保が必須である。しかし、製造工場を持たない医師には製造管理及び品質管理規則(GMP)を遵守した治験薬の製造は不可能である。実際には、医薬品メーカーから提供(もしくは購入)をうけることが必要となる。医師主導型治験イマニブでは、まず、プロトコールコンセプトの策定とイマニブ

を製造・販売している日本法人との接触を開始し、海外本社のProtocol Review Committeeによるプロトコールコンセプトの審査をパスし、ようやく治験薬の提供を受けることができた。また、他の治験では、すでに当該医薬品の国内承認から長い年月が経過しており当該治験薬を保有する医薬品メーカー内でも企業治験は実施していないため、治験薬製造ラインが確保できず、改正GCP第26条の2の要求を満たす治験薬の提供(いわゆる自箱提供)を受けることができなかった。対応策として、市販薬の容器および被包を変更をして提供を受ける方法を検討中である。

2. 治験の準備段階(改正GCP第2章第2節)

1) 標準業務手順書(SOP)作成

準備段階で、最も大変な作業は、改正GCP第15条の2に規定される各種のSOPの作成である。医師主導型治験イマニブ開始前に作成したSOP一覧を表2に示す。このSOPの作成は病院の体制に関するSOPから当該治験特有のSOPまで多岐にわたる。筆者の着任前であるが、当院においても医師主導型治験イマニブ開始前に、当時の病院長である野村和弘院長の指示により「医師主導型治験に対する国立がんセンターの対応に関する検討会」が設置され(事務局長は西條長宏薬物療法部長〔当時〕が担当)、運営部、看護部、

表2 医師主導治験イマチニブの研究申込前に作成した業務手順書一覧

医療機関における業務手順書(1~6)は、当院最初の医師主導治験実施前に作成し、その後の医師主導治験では共通の手順書として使用している。個々の治験のために作成する業務手順書は、治験実施計画書に合わせて作成する(7~22)。

研究申込前に作成した業務手順書一覧

【医療機関における業務手順書等】

- ① 国立がんセンター医師主導治験取扱規程
- ② 国立がんセンター医師主導治験標準業務手順書
- ③ 医師主導治験における監査の受入に関する標準業務手順書
- ④ 医師主導治験におけるモニタリングの受入に関する標準業務手順書
- ⑤ 医師主導治験における国立がんセンター治験審査委員会標準業務手順書
- ⑥ 国立がんセンター医師主導治験審査予備調査会規定

【医師主導治験イマチニブのために作成した業務手順書】

- ⑦ 治験実施計画書および症例報告書の作成に関する標準業務手順書
- ⑧ 治験薬概要書の作成に関する標準業務手順書
- ⑨ 安全性情報に関する標準業務手順書
- ⑩ 被験者の補償に関する標準業務手順書
- ⑪ 治験薬の取り扱い標準業務手順書
- ⑫ モニタリングに係る標準業務手順書
- ⑬ 監査に関わる標準業務手順書
- ⑭ 自ら治験を実施する者に係る標準業務手順書
- ⑮ 治験調整医師に係る標準業務手順書
- ⑯ 効果安全性評価委員会に係る標準業務手順書
- ⑰ 効果判定委員会に係る標準業務手順書
- ⑱ 病理中央診断実施手順書
- ⑲ 登録業務に関する標準業務手順書
- ⑳ データ取扱いに関する標準業務手順書
- ㉑ 記録の保管に関する標準業務手順書
- ㉒ 総括報告書の作成に関する標準業務手順書

薬剤部も含めたメンバーにより医師主導型治験実施をめぐる実務的な問題点の洗い出しと、それらへの対応策の検討を行ったと聞いている。次に続く医師主導型治験からは、これらのSOPを雛型とするそれぞれの治験特有の手順書作成に作業は絞られ負担は軽減した。とはいえ、自ら治験を実施しようとする者は、医師主導型治験の実施は初めてのケースが多く、これらのSOPを臨床現場で働く医師自らが作成することは大変な作業である。

2) 医療機関の長への研究申込

医師主導型治験の特徴のひとつに、薬事法第80条の2の2に規定されている厚生労働大臣への治験計画の届出に先だて、自ら治験を実施する者が、あらかじめ改正GCP第15条の7に規定

された文書を実施医療機関の長に提出し、治験の実施の承認を得なければならない点がある。当院で、医療機関の長への研究申込の際に提出した資料の一覧を表3に示す。企業治験では、治験審査委員会とのやり取りにおいて、審議資料の作成から申請までを企業の臨床開発担当者に大きく依存してしまうのが常であるが、医師主導型治験では、医師やCRC、治験事務局等の医療機関で医師主導型治験実施に携わる者たち自身がすべてその業務を担うことになる。文書の作成が最も大変な作業であることは当然であるが、表3で示した文書を体裁を整えて一塊の資料を作成するにも、相当な作業が発生する。実際、当院では、研究申込時には、数名のCRCと事務担当者が1日ばかり