

ではなくて、保険もつきますし、通勤手当も住居手当もちゃんとつくという研究費の運用ができるお金になっています。また、システム開発もこの研究費できちっとできます。この8000万円から1億円が3年間続きますので、これを獲得した医療機関にとっては、20～30%の間接経費を上乗せしたとしても、かなりインフラの整備ができると思います。

もう一方でこの研究事業のなかには教育に関する研究費がついています。昨日から議論されているように、たとえば医師のインセンティブ等を含めて、まだまだ日本の医療機関に勤める医師、看護師、薬剤師というのは、臨床試験の重要性をほとんど認知していません。それをきちっと認知させるためには、教育というシステムは非常に大事なので、その教育プログラムをしっかりと作っていかうという研究費も、年間1000万円から3000万円です。

初年度このグラントにあたられた方々は、演者のなかにも含まれている慶應義塾大学の池田康夫先生、国立病院機構の伊藤澄信先生、国立成育医療センター病院の中村秀文先生、国立循環器病センター病院の山本晴子先生、そして私ども国立がんセンター中央病院、藤原康弘の五名、五つの機関です。これから3年間で、きちっと臨床試験が国内で進むような拠点化に邁進していきたいと考えています。

教育に関していえば、京都大学大学院医学研究科の福原俊一先生、私ども国立がんセンターのがん対策情報センターの山本精一郎先生が獲得しています。うちの国立がんセンターの場合は、臨床研究に関するeラーニングのソフト開発をいまやっています。3年の間にだれがどこからでもアクセスして、臨床研究の基本を学べる体制を作りたいと思っています。

Fig. 1はFDAのクリティカルパスとよく似ていますが、私が10年ほど前から使っているスライドです。日本で足りないのはこのブロードのところ。よく文科省や厚生労働省が昔やっていたトランスレーショナルリサーチというのは、フェーズIに入る前のフィジビリティスタディだけをやって、ペーパーだけを出して、NatureやScienceに出た。よかったということで終わっていました。しかし、実際に大切なのは患者にどこまで還元されるかということなので、この全体をサポートするのが本来の筋でしょうといつも申しあげていました。FDAもそう考えているのだと思います。これを日本で実現していかないと、いくらお金を注ぎ込んでも患者は報われないという現状は変わっていかないと思います。

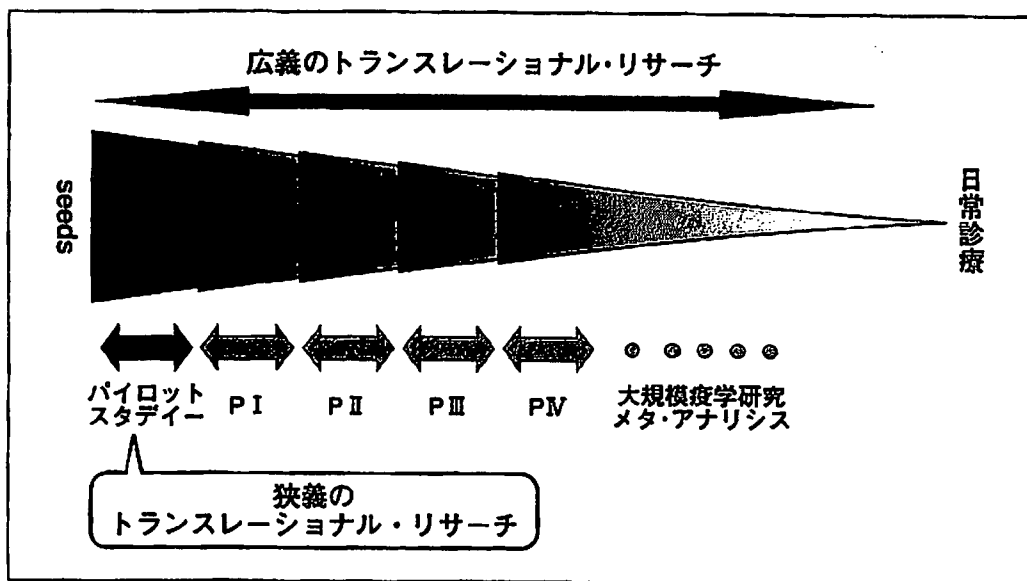


Fig. 1 広義のトランスレーショナル・リサーチ

これに加えて、治験のあり方に関する検討会、あるいは現在検討している次期治験活性化5カ年計画検討会と、ようやく日本のなかでもインフラの整備に関するいろいろなディスカッションが、厚生労働省のなかの検討会で進んでいるのが実態です。

3. 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

少し話は変わりますが、そういう時代の流れのなかで、抗がん剤をめぐる治験に関するいろいろなガイドラインも、この1年で大きく変わりました。昨年11月に出たガイドラインですが、これは課長通知というかたちで出ています (Table 2)。いちばん大きな点は何かというと、これまで明示的に求めてこなかった承認申請時の第Ⅲ相比較試験の実施を、明示的にしっかり求めたということです。明示的に求めなくても、企業さんがちゃんとやってくれば問題なかったんですが、これまでの日本の抗がん剤の承認申請を見てみると、第Ⅱ相試験をやって、あとは知りませんというのが通常のパターンでした。医者も企業も、第Ⅲ相試験でハードなエンドポイントでの薬の効果の検証というところには注目してこなかったんですが、このガイドラインできちっとうたったので、少しは第Ⅲ相試験によるハードなエンドポイントの検証が行われるようになるのではないかと期待しています。

4. 未承認薬と例外的使用

こういういろいろなシステムの整備が進んで、新薬の臨床開発が進んでいくなかで、私ども医師というよりも、その処方を受ける患者さんが今後どういうことに直面するかについて、簡

Table 2 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン
(平成17年11月1日薬食審査発第1101001号)：“最大の改訂点”

概要 承認申請時の第Ⅲ相試験成績の提出

患者数が多い癌腫を対象とした抗悪性腫瘍薬では、延命効果等の明確な臨床的有用性の検証が必須と考えられる。このため、今回のガイドライン改訂では、非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等で、取得を目的とする効能・効果の癌腫のうち、その患者数が多い癌腫では、それぞれの癌腫について延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。

ただし、上記癌腫であっても、科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が著しく限定される場合はこの限りではない。

また、第Ⅱ相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第Ⅲ相試験の結果を得る前に、承認申請し承認を得ることができる。その際は、承認後一定期間内に、第Ⅲ相試験の結果により速やかに、当該抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性及び第Ⅱ相試験成績に基づく承認の妥当性を検証しなければならない。

当該第Ⅲ相試験の実施場所に関しては国内外を問わない。また、海外に信頼できる第Ⅲ相試験成績が存在する抗悪性腫瘍薬は、承認申請前に国内で実施する臨床試験数を最小限とし、効率よく、かつ迅速に当該薬剤の導入が図れるように臨床開発計画を立案すべきである。

新たに開発される医薬品は、がん治療成績の現状を考慮すると既承認薬と比較して何らかの優れた特長を示すことが必要である。

単にお話ししたいと思います。未承認薬と Compassionate use という話です。ご存じのように、厚生労働省のなかには未承認薬使用問題検討会議というものが昨年来立ち上がって、いろいろな仕事をしてありますが、これはあくまでも治験、あるいは医師主導治験、あるいは承認申請をしてくださいというお願いベースのことを検討する会議であって、ここの会議を通ったものがすべて承認されるわけではないという問題点が一つあります。さらに、昨年末非常にホットな話題になった混合診療問題をめぐる追加的治験や安全性確認試験という問題があります。未承認薬の提供機会を患者さんに維持するという名目の下に導入されたシステムですが、このシステムでは本当に抗がん剤が欲しい患者さん、臨床試験に入れられないような弱った患者さんが、未承認薬の提供の機会を受けられないという実態が残っており、このシステムではいけないと考えています。

今年の3月にEUで、Compassionate useのガイダンスが出ていますが、フランスのATUという Compassionate use のシステムにのっかって、EU全体で Compassionate use のシステムを導入しましょうということになったものです (London, 20 March 2006. EMEA/27170/2006/Draft)。つまり未承認薬を何としても使いたいという日本の患者さんに、いつまでも個人輸入に頼った体制で薬を提供するということには決別して、臨床試験には入れられないような非常にPSの悪い、あるいは臓器機能が落ちた人でも、その人の個人の価値観によって欲しいという人がいれば、未承認薬を政府の管理下で提供するという制度を、日本に導入しないといけないという時期に来ていると思います。

ただ、提供機会があったとしても、クリアしないといけない大きな問題があるというのが、これです。日本のなかではマスコミ等も含めて、いかに最近の抗がん剤が高いかということとはほとんど議論されていませんし、それが国民皆保険制度にどう影響を与えるかということも議論されていません。新薬先進国のアメリカでは弱肉強食の世界、お金持ちがいい医療を受けられる世界ですから、ようやく去年ぐらいからいろいろな議論がされるようになりました。

これは2月15日のニューヨークタイムズに出た記事ですが、「A Cancer Drug Shows Promise, at a Price That Many Can't Pay」とあります。いい薬はたくさん出てくるけれども、あまりにも高く支払えない人が増えるということが、如実に書かれています。Table 3はその値段を調べた記事です。

日本の方々はいいい薬が非常に欲しいとおっしゃいますが、それがどれだけ高いものになるかということがまだあまりきちっと伝わっていないという現状があります。また、患者負担については、高額療養費制度によって15万円ぐらいで抑えられたとしても、国の財政全般に対して非常に高い薬が及ぼす影響というのはほとんど議論されていないのが、日本の現状です。これからいろいろな薬が世の中に出てきますが、年間1000万円近い薬剤費が患者ひとりあたりに発生して、しかもそれが手術のあとに非常に漫然と使われる可能性のある薬が多数あるなかで、どのように逼迫する医療保険財政に対処していくかというのは非常に真剣にこれから考えないといけないと思います。

Table 4は、私どもの国立がんセンター病院の島田先生が *New England Journal of Medicine* のペーパーに少し追記したのですが、大腸がんの治療法に関していえば、数年前までは2カ月あたりの医療費が3万円ぐらいだったのが、2カ月あたりの医療費が100万円になっています。最近アバスタチンのような新しい薬が出てからは2カ月に200から300万円かかります。こういう医療費の高騰を日本の政府が国民皆保険として乗り切れるのかということは、非常に危惧します。

そういうなかで、cost effective analysis が非常に進んできていますので、その一つの例として

Table 3 Putting a Price on Treatment

Putting a Price on Treatment			
Avastin is one of the most expensive drugs used to fight cancer. Here is how it stacks up against some others.			
TARGETED THERAPIES <i>Drugs that aim at tumors' blood supply; they are used in conjunction with chemotherapy</i>			
	MANUFACTURER	CANCER TYPE	MONTHLY COST
Erbix	ImClone Systems; Bristol-Myers	Colon	\$9,600
Avastin	Genentech	Lung	8,800
		Breast	7,700
		Colon	4,400
Gleevec	Novartis	Stomach	3,816
Herceptin	Genentech	Breast	3,195
Tarceva	Genentech; OSI Pharmaceuticals	Lung	2,679
CHEMOTHERAPIES <i>Drugs that directly fight tumor cells; they are often highly toxic</i>			
Alimta	Eli Lilly	Lung	\$5,571
Complesor	Pfizer	Colon	4,421
Gemzar	Eli Lilly	Lung	3,638
Source: Genentech			

NY Times Feb 15, 2006

Table 4 The Price Tag on Progress - Chemotherapy for Colorectal Cancer

NEJM 351:317-319, 2004		
Table. Estimated Drug Costs for Eight Weeks of Treatment for Metastatic Colorectal Cancer.		
Regimen	Drugs and Schedule of Administration	Drug Costs*
治療開始 2ヶ月の薬剤費の比較		
3万円 / 2ヶ月		\$
Regimens containing fluorouracil		
Mayo Clinic	Monthly bolus of fluorouracil plus leucovorin	63
Roswell Park	Weekly bolus of fluorouracil plus leucovorin	304
LV5FU2	Biweekly fluorouracil plus leucovorin in a 48-hr infusion	263
100万円 / 2ヶ月		
Regimens containing irinotecan or oxaliplatin		
Irinotecan alone	Weekly bolus	9,497
IFL	Weekly bolus of fluorouracil plus irinotecan	9,539
FOLFIRI	LV5FU2 with biweekly irinotecan	9,381
FOLFOX	LV5FU2 with biweekly oxaliplatin	11,889
200 - 300万円 / 2ヶ月		
Regimens containing bevacizumab or cetuximab		
FOLFIRI with bevacizumab	FOLFIRI with fortnightly bevacizumab	21,399
FOLFOX with bevacizumab	FOLFOX with biweekly bevacizumab	21,033
Irinotecan with cetuximab	Weekly irinotecan plus cetuximab	30,790
FOLFIRI with cetuximab	FOLFIRI and weekly cetuximab	30,675

* Costs represent 95 percent of the average wholesale price in May 2004.

By National Cancer Center Hospital Dr. Y Shimada

紹介したいのが、この8月に出たUKのNICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) のレポートです (UK NICE Report 2006/08/21)。アバスタチン (Avastin®, bevacizumab) やエルビタックス (Erbix®, Cetuximab) については cost effective ではない。これは NHS のシステムのなかでは cost effective ではないという判定をしているものです。今後、日本の医療のなかで、新薬の cost effectiveness をこういう NICE のような機関の経済学者が判定するのが正しいのか。あ

るいは患者さんの価値観によるのが正しいのか、あるいは医療従事者である私どもが考えていくのがいいのか、これは真剣に考えておかないと、いい薬が入ってきても国民皆保険のなかでは使い切れないという事態になってしまいます。したがって、私どもとしては、今後これをみんなですっきりとディスカッションしていかなければいけないと考えています。

フロアー：がんの治験のプライマリーエンドポイントとして、台湾ではセカンダリーエンドポイントなどによっても、一時的な承認を受けて追加的な治験を行うようになっています。いまアメリカのFDAなどの審査機構もそういう観念がありますが、日本政府の考え方、取り組み方をお聞きしたいと思います。

藤原：ご心配無用です。日本はFDAさんがそういう accelerated approval というシステムを導入するずっと前から、早くフェーズⅡで承認するという体制は確立しています。ですから、FDAが遅いだけで、厚生労働省はそういうものを曾てから採用しているので、ご心配ありません。

また、このガイドラインでも、非常にいい有効性の高い薬については、第Ⅱ相試験でサロゲートエンドポイントである tumor shrinkage のようなものがちゃんとしていれば承認されるということが、きちっと書いてあります。Ⅲ相試験のところを明示的に書いただけで、海外の accelerated approval というのは日本では昔から伝統的に採用されている承認審査プログラムです。

* * *



解説

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン*

米盛 勸** 安藤 正志*** 藤原 康弘****

Key Words : guideline, cancer, drug

はじめに

医薬品、とくに新薬の開発に際して、薬剤の品質、有効性、および安全性を確保するために薬事法¹⁾で定めるさまざまな基準を遵守することが求められている。その際に行われる臨床試験については、試験の対象がヒトであるため、科学的合理性、および倫理面についての配慮が必須である。そのような観点から、新薬の承認申請を目的として行われる臨床試験(治験)を実施する際には「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(Good Clinical Practice ; GCP)^{2)~4)}が厚生労働省により策定され、このGCP遵守が薬事法上で義務づけられている。さらに、薬効群別にそれぞれ、対象疾患や薬剤の特性に考慮した「臨床評価ガイドライン」が厚生労働省より通知されている。この臨床評価ガイドラインには、臨床試験の一般指針、新医薬品の承認に必要な用量・反応関係の検討のための指針、医薬品の薬物動態試験などについてそれぞれ薬効群別に基本的な考え方が提示されている。本稿においては、悪性腫瘍治療薬の開発の臨床評価指針となるガイドラインについて概要を説明する。

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン策定の経緯について

1991年2月に厚生省(現厚生労働省)より「抗悪

性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(旧ガイドライン)が通知されてから⁵⁾、10年以上の歳月が経過した。この間、①抗悪性腫瘍薬においては、遺伝子組み換えモノクローナル抗体や分子標的薬などの新規作用機序を有する薬剤の開発、および臨床への導入、②国内における臨床試験に関する知識の普及、および臨床試験を行うための基盤整備、③国内の規制当局における医薬品審査体制の整備、④GCPの改正^{2)~4)}、⑤新薬の承認申請において海外臨床試験成績の積極的な利用が可能となったこと^{6)~8)}、⑥がん領域の治療に関する臨床試験における国際的な評価基準であるRECIST [response evaluation criteria in solid tumors (腫瘍縮小効果の評価)]⁹⁾、およびNCI-CTCAE [national cancer institute-common terminology criteria for adverse events (有害事象の評価)]¹⁰⁾が作成されたこと、⑦薬事法の改正により、医師・医療機関が主体となって行う臨床研究のうち承認申請を目的とするものは未承認の薬物・機械器具などを企業より提供を受け、現行の企業が行う治験制度と同様に取り扱われる医師主導型治験として実施することが可能となったこと^{1)~3)}、など抗悪性腫瘍薬を取り巻く状況に大きな変化が認められた。一方で、海外での大規模臨床試験により臨床的有用性の検証された薬剤で、国内への導入が大幅に遅れ、国内の臨床現場において国際的標準薬が使用できないという状況が認められた。また、がん治療を

* Guideline for clinical evaluation of anti-cancer drug.

** Kan YONEMORI, M.D.: 国立がんセンター中央病院第一領域外来部乳腺・腫瘍内科[〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1]; Division of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

*** Masashi ANDO, M.D.: 国立がんセンター中央病院第一領域外来部通院治療センター

**** Yasuhiro FUJISAWA, M.D., Ph.D.: 国立がんセンター中央病院臨床検査部

表1 改訂された「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の構成内容

-
- I. 緒言
 - II. 背景
 - III. 概要
 - IV. 第I相試験
 - 1. 目的
 - 2. 試験担当者および試験施設
 - 3. 対象患者
 - 4. 第I相試験のデザイン
 - 5. 第I相試験結果のまとめ
 - V. 第II相試験
 - 1. 目的
 - 2. 試験担当者および試験施設
 - 3. 対象患者
 - 4. 対象患者の選定と症例数の設定
 - 5. 用法・用量
 - 6. 統計解析
 - 7. 薬物動態と副作用の関連の検討
 - 8. 効果判定規準
 - 9. 有害事象の評価規準
 - 10. 誘導体および併用療法での評価
 - VI. 第III相試験
 - 1. 目的
 - 2. 試験担当者および試験施設
 - 3. 対象患者
 - 4. 対象患者の選定と試験計画
 - 5. 統計解析
 - 6. 効果判定規準
 - 7. 有害事象の評価規準
 - VII. ガイドラインの改訂
-

2005年11月通知.

受ける患者の意識も大きく変わり、海外で承認された新薬を国内でより早期に承認されるよう行政当局へ強く働きかけるようになった。抗悪性腫瘍薬を取り巻くこれらの状況の変化に対応するために1991年に制定されたガイドラインを改訂し、現実的、かつ迅速な開発と審査承認を目指すこととなり、厚生労働省は日本癌治療学会に対してガイドラインの改訂作業を2003年1月に委託した。これを受けて日本癌治療学会では、「抗悪性腫瘍薬臨床評価ガイドライン改訂委員会」(加藤治文委員長)を設置した。各領域のがん腫の専門家、および厚生労働省での審査経験者を含めた委員により、今回の改訂に際して取り入れるべき事項、および変更することが好ましい事項、および新規作用機序の薬剤の評価などについて議論が重ねられた。また、米国食品医薬品局(FDA)や欧州連合(EU)の規制当局における抗悪性腫瘍薬の臨床評

価ガイドラインを改訂の参考とした。改訂原案に対して数回の会議が開催された後、最終案が加藤委員長より日本癌治療学会理事会へ2004年7月に報告されたが、一部修正の指示があり、その後の検討は学会内の臨床試験委員会(高後裕委員長)において追加検討が行われた。2004年11月日本癌治療学会より厚生労働省へガイドライン改訂案の答申が行われた。さらに、厚生労働省により学会で作成された改定案に対するパブリックコメントが募集された後、修正が行われ、2005年11月に「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について(以下、「改訂ガイドライン」と略す)が通知された¹⁾。改訂ガイドラインの構成内容を示す(表1)。改訂ガイドラインは2006年4月1日より、新有効成分含有医薬品の承認申請および、効能・効果および用法・用量に関する製造販売承認事項一部変更承認申請も含めて適用されている。ガイドラインに関する質疑応答集についても、厚生労働省医薬品食品局審査管理課でまとめられており参考にされたい²⁾。

今回のガイドラインの改訂内容

今回のガイドラインの変更内容は以下に示すとおりである(表2)。

1. 抗悪性腫瘍薬の定義

抗悪性腫瘍薬を「悪性腫瘍病変の増大や転移の抑制、または延命、症状コントロールなどの何らかの臨床的有用性を悪性腫瘍患者において示す薬剤」と定義した。

2. 抗悪性腫瘍薬の評価に必要な臨床試験の種類と評価方針

抗悪性腫瘍薬の臨床評価に必要な第I相から第III相までの臨床試験の目的は、第I相試験は主として安全性、第II相試験は腫瘍縮小効果などの有効性と安全性、第III相試験は延命効果などを中心とした臨床的有用性の検討である。さらに、薬剤承認後の製造販売後臨床試験を通じて、当該薬剤を系統的に評価するために、対象疾患、治療体系における当該薬剤の位置づけや海外での開発状況を十分に検討した上で、どのような目的の試験をどのような順序で実施するのかを開発者自身が判断しなければならないことが明記された。

表2 ガイドラインの改定内容(まとめ)

-
- ・ 抗悪性腫瘍薬の定義の明確化
 - ・ 前期第II相試験の削除
 - ・ 非小細胞肺癌、胃癌、大腸がん、乳がんなど罹患数の多いがん腫では、延命効果を中心に評価する第III相試験の成績を承認申請時に提出しなければならないことを明記
 - ・ 海外臨床試験成績の利用についての記載を追加
 - ・ 改正GCP(Good Clinical Practice)の記載の追加
 - ・ 国際的な評価基準であるRECIST(腫瘍縮小効果の評価)、およびNCI-CTC(有害事象の評価)の使用に関する記載の追加
 - ・ 誘導体および併用療法での評価に関する記載の追加
 - ・ 分子標的薬剤についての記載の追加
 - ・ 統計学的事項の記載内容の変更
-

3. 海外での臨床試験成績の導入

日・米・EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH)により臨床試験の一般指針(ICH E8ガイドライン)、および外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について(ICH E5ガイドライン)、それらにかかわる外国で実施された医薬品の臨床データの取り扱いに関する通知が1998年に厚生労働省より行われた^{6)~8)}。これらの通知により、国外ですでに承認されている抗悪性腫瘍薬、または信頼できる国外での臨床試験成績が得られている治験薬については、科学的に妥当であれば、海外での臨床成績を積極的に導入し、国内臨床成績とあわせて、国内における承認申請資料を作成することが可能となった。海外で臨床開発が先行している抗悪性腫瘍薬については、海外臨床成績の導入を考慮し、迅速に国内開発が進むような臨床開発計画の立案を検討すべきである。

4. 承認申請時の第III相試験成績の提出

今回の改訂におけるもっとも大きな変更事項は、対象疾患に応じて承認申請時に第III相試験成績の提出が必須であることを明記したことである。改訂前のガイドラインでは、複数の第II相試験成績をまとめ、承認申請、および審査が行われ、承認後に製造販売後臨床試験として第III相試験を実施し、その試験成績を提出するように記述されていた。しかし、1990年後半以降に国内第II相試験の成績によって承認が得られた新薬で、今までに第III相試験成績が報告され

た薬剤は少数であり、さらに、国内での承認後に海外の第III相試験によって臨床的有用性が検証できなかった薬剤も存在する。

最近の臨床試験の国際化、臨床開発の迅速化、国内での臨床試験実施体制の整備の状況を考慮すると、新規の抗悪性腫瘍薬の評価において重要な指標である生存期間の延長などをエンドポイントとした第III相試験による臨床的有用性の評価成績は承認申請時まで提出可能であると考えられた。しかし、多くの症例数を必要とし、評価に時間のかかる第III相試験を海外と比べて臨床開発に時間を要する国内のみで実施し、試験成績を承認申請時に提出することは一部のがん腫以外では困難であることも事実である。このため、承認申請時に第III相試験成績の提出が必須となる薬剤の対象疾患は、すべてのがん腫ではなく、国内で罹患数の多い非小細胞肺癌、胃癌、大腸がん、乳がんなどのがん腫としており、罹患数が少なく比較試験の実施が困難ながん腫では承認申請時に第III相試験成績の提出が求められることはない。ただし、これらの非小細胞肺癌、胃癌、大腸がん、乳がんなどのがん腫でも、サルベージ治療の対象患者、特定の分子を標的とした分子標的薬などであらかじめ効果が期待できる患者を対象とするなどで対象患者数が特定できることが科学的に妥当と示される場合は承認申請時に第III相試験成績の提出は必須とされない。また、生存期間が長く比較試験により延命効果を確認するのに長期間の観察を必要とするがん腫(術後化学療法など)では、合理的な理由がある場合には一律に全生

存期間をエンドポイントとした比較試験が求められることはない。さらに、第II相試験終了時においてきわめて高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第III相試験成績を得る前に、承認申請を行い、承認を得ることができること記載されている。これは、対象疾患に対する治療の現状を踏まえた上で、奏効率、生存期間に関連する代理指標、QOL(quality of life)などで、きわめて高い効果が認められる場合や、きわめて優れた安全性が認められる場合などを指す。信頼できる海外の第II相試験の成績があり、日本人における用法・用量に懸念がない場合は、海外成績を基づく承認申請が可能とされている。

今回のガイドライン改訂にあたり、承認申請時に第III相試験成績の提出を必須とすることにより国内発の新薬開発が事実上不可能となるのではとの懸念も示された。しかし、高い臨床的有用性が期待できる新薬であれば、第III相試験の実施により臨床的有用性を示すことは新薬が治療成績向上を目的とするという観点から国内での第III相試験の実施は妥当であると考えられる。さらに、新薬の薬価が高騰していることから、医療経済的にも第III相試験により生存期間の延長などの臨床的有用性を評価することは妥当と思われる。

最近、多くの新薬は海外において臨床開発が先行し、国内での開発開始は早い薬剤でも海外で第I相試験が終了していることが多い。さらに、国内での臨床開発開始時に海外ですでに第III相試験成績が公表されている薬剤は決して少なくない。このため、海外で臨床開発が先行している新薬を国内で開発する際には、国内で第I相試験を実施し、海外の第II相、あるいは第III相試験への参入により開発が進められる場合が多い。このような状況下で、製薬企業の新薬開発担当者は、海外の臨床試験成績と国内で実施する試験より、時間的、および経済的にもっとも効率的な臨床試験成績の構成を組み立てることが必要である。さらに、臨床的有用性について、当該疾患の標準的治療の状況、当該新薬の海外臨床試験成績の解釈、および当該疾患に対する国内の臨床現場の状況などを開発担当者

へ適切に伝えるように研究者は努力する必要があると思われる。

5. 臨床開発計画を立案するために従うべき指針
旧ガイドラインが1991年2月に通知されてから、いくつかの臨床開発計画を立案するために従うべき指針が発出された。1997年10月よりGCPが施行され、さらに2003年7月と2005年4月に一部改正された(改正GCP)²⁾⁻⁴⁾。これらの省令や関係するその他のガイドラインに従い、治験実施計画書の立案を行う必要がある。また、臨床薬物動態の検討は、2001年6月通知の「医薬品の臨床薬物動態試験について」¹³⁾、さらに、統計学的事項に関しては、1998年11月通知の「臨床試験のための統計的原則について」¹⁴⁾、に基づき、治験実施計画書の立案を行う必要がある。

希少疾病用医薬品(薬事法第77条の2)に該当する疾患の場合は収集可能な症例数を用いて臨床試験を行うことが可能である。さらに、2004年2月に通知された「優先審査等の取扱いについて」に基づいて¹⁵⁾、対象疾患の重篤性、および医療上の有用性を総合的に評価された抗悪性腫瘍薬は、より迅速で適切な国内への導入をはかるために、一層慎重な臨床開発計画を行うべきである。

6. 臨床開発に関する規制当局との相談について
国内における抗悪性腫瘍薬の適切な臨床開発を促進するために、臨床試験開始前、および試験の実施中に開発方針に関する規制当局との相談を積極的に利用することが望ましいと記載された。これは、当該新薬を最短期間で承認申請を行い、臨床現場への導入を目指すことを目的としたものである。

7. 第I相試験に関する記載について

第I相試験に関する記載は、旧ガイドラインと比較して大きな変更は行われていない。目的に分子標的薬などの治療効果を予測するマーカーの検討が追加された。対象患者について、年齢制限はとくに設けず、臓器機能や同意取得能力を考慮して決定するように記載されている。試験デザインに関して、薬剤の増量計画はFibonacciの変法以外の新しい適切な増量デザインの採用も可能であること、併用療法では、第一段階より単独薬剤以上の有効率を確保することを前提として組み合わせる薬剤の毒性の重複の程度、

予想されるDLT(dose limiting toxicity), および薬剤相互作用を予測して用量設定を行うことが記載された。海外においてすでに臨床試験成績が示されている薬剤の初回投与量に関して, ICH E5ガイドラインに基づき海外第I相試験成績を参考にして決定することも可能であると記載された。

8. 第II相試験に関する記載について

第II相試験に関する記載は, 開発する薬剤が対象とするがん腫の治療法の現状を判断して適切な試験対象を設定し試験を行うことが明記されている。対象患者について, 従来の標準的治療法ではもはや無効か, またはその疾患に対して確立された適切な治療法がない症例を対象とすることが記載されている。また, 年齢制限は設けられていない。開発する薬剤が対象とするがん腫に対して目標とする期待有効率を設定し, その治療効果を評価するために十分な精度で評価可能なように統計学的に症例数を設定する。この期待有効率より容認できる閾値有効率以上の効果が示されなければ有用な抗悪性腫瘍薬としては認められないと明記され, 他の薬剤との併用試験や第III相試験への移行は難しいと判断する。これに伴い, 旧ガイドラインでの第II相試験における前期, 後期の記載は削除され, がん腫ごとに適切な症例数により第II相試験を実施するよう変更された。これらの改訂により, 期待する効果・活性のない治験薬は治験を早期に中止でき, さらに期待する有効率以上の効果を示した治験薬は早期に治験を中止し, 次の開発段階へ効率よく移行可能となることが期待される。従来, 旧ガイドラインの記載より, 前期第II相試験での奏効率20%を目安として後期第II相試験へ移行することが慣例的に行われていたが, 改訂ガイドラインにより, 新薬を開発する企業は独自に開発方針を設定しなければならない。また, 効果判定規準, および有害事象評価規準は, 現時点での国際的な評価規準であるRECIST, およびNCI-CTCAEを用いることを推奨した。RECIST規準を用いて有効性を評価することができないがん腫は科学的に適切な評価規準を用いる。臨床的に意義のある治療効果は薬剤により評価指標も異なる場合があり, 科学的に

適切な評価指標であれば腫瘍縮小効果以外の指標を用いてもよいとされる。なお, 既承認の抗悪性腫瘍薬の誘導体の場合は, 申請時に当該既承認薬などとの比較試験により新薬の臨床的有用性の高いことを示した臨床試験成績の提出が必要なこと, および単独療法で評価することが困難な治験薬の場合は, 治験薬を含む併用療法による上乗せ効果で評価が可能であることが記載されている。

9. 第III相試験に関する記載について

すでに示したように, 第III相試験における主な変更点は, 国内での罹患率の高い疾患に対する新規の抗悪性腫瘍薬は, 単独または併用療法と適切な対照群(標準治療群)との比較試験を国内または海外で実施し, その成績を承認申請時に提出する必要性が明記されている点である。第III相試験では, 生存率, 生存期間などをプライマリーエンドポイントとし, 他の適切なエンドポイントとして安全性, 妥当性が評価された指標による症状緩和効果やQOLなどに関する評価を行い, これらにおいてなんらかの臨床的有用性が示される必要がある。ただし, 第III相試験のプライマリーエンドポイントとして, 当該治験薬や対照薬の特性, および対象とするがん腫, または対象患者群において試験計画時点で求められている臨床的有効性と臨床的有効性に対する代替エンドポイントの有無を勘案し, 適切と考えられるエンドポイントを選択することが重要である。がん腫によっては, 全生存期間に代えて, 無増悪生存率, 1年生存率などをプライマリーエンドポイントに設定することは可能である。

おわりに

今回の改訂においては, 国際的評価基準であるRECIST(response evaluation criteria in solid tumors(腫瘍縮小効果の評価))やNCI-CTC(national cancer institute-common terminology criteria for adverse events(有害事象の評価))の導入, 薬剤開発の国際化に伴う海外臨床試験成績の利用, 分子標的薬剤についての記載など, 現時点で妥当と思われる方法と一般的な指針が示された。

本ガイドラインはあくまでも一般的な指針であり、企業主導の薬剤開発である臨床試験(治験)における臨床的有用性の評価に関して科学的に妥当な開発を行う責任が開発企業にあることが明記されている。従来は企業から依頼を受けて治験を実施するだけであった医師が、薬事法の改正により抗悪性腫瘍薬の承認取得目的の医師主導型治験を実施することが可能になった。したがって、医師主導型治験についても、合理的で質の高いものとするために、研究者たる医師が本ガイドラインの内容に精通し医薬品開発に積極的な関与をすることを期待したい。

本ガイドラインが適用されてわずか1年半足らずであるが、医学・医薬品の急速な進歩、国際化の波、新しい臨床試験デザイン(adaptive design, seamless design)など、新薬の開発を取り巻く検討課題は多い。これら検討課題を含め、科学的に妥当な開発を迅速に行うため、医師・企業・行政の連携を高めていく必要がある。それらの効果的な共同作業の結果、有効な薬剤がより早くがん患者のもとへ届けられることを今後も期待したい。

文 献

- 1) 厚生労働省. 薬事法および採血およ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.
- 2) 厚生労働省. 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. 厚生労働省令第106号(平成15年6月12日).
- 3) 厚生労働省. 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の施行について. 医薬発第0612001号(平成15年6月12日).
- 4) 厚生労働省. 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の施行について. 薬食発第1221001号(平成16年12月21日).
- 5) 厚生省. 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について. 薬新薬第9号(平成3年2月9日).
- 6) 厚生省. 臨床試験の一般指針. 医薬審第380号(平成10年4月21日).
- 7) 厚生省. 外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について. 医薬審672号(平成10年8月11日).
- 8) 厚生省. 外国で実施された医薬品の臨床データの取扱いについて. 医薬発第739号(平成10年8月11日).
- 9) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Reserch and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 205.
- 10) Common terminology criteria for adverse events (CTCAE v3.0), 2003(日本語訳JCOG/JCSP版, 2004). Int J Clin Oncol 2004; 9 Suppl 3: 1.
- 11) 厚生労働省. 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について. 薬食審査発第1101001号(平成17年11月1日).
- 12) 厚生労働省. 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集について. 医薬審発, 事務連絡(平成18年3月1日).
- 13) 厚生労働省. 医薬品の臨床薬物動態試験について. 医薬審発第796号(平成13年6月1日).
- 14) 厚生省. 臨床試験のための統計的原則について. 医薬審発第1047号(平成10年11月30日).
- 15) 厚生労働省. 優先審査等の取扱いについて. 薬食審査発0227016号(平成16年2月27日).

* * *

治験推進のためのインフラストラクチャー整備

—国立がんセンター中央病院の取り組みについて—**

藤原 康弘*

Infrastructure Development and Human Resources Training
for Clinical Trials

—The National Cancer Center Hospital as an Example—

Yasuhiro FUJIWARA*

Summary

“Research That Serves as a Bridge Between Clinical Research and Clinical Practice” was selected as a strategic science and technology priority in the life sciences field, for the Third Science and Technology Basic Plan that was initiated in 2006 against a background of demands 1) to develop and strengthen the support system, etc., and 2) to prepare a suitable environment to secure and train clinical investigators and clinical research support personnel. With voices warning of the risk of reducing Japan’s international competitiveness in regard to clinical research growing louder, in 2006 the Health and Labour Sciences Research Grants, Research on Clinical Trials’ Infrastructure Development were inaugurated to support “framework development to promote clinical trials”. A study on the “Development of individual health care institution infrastructure models aimed at equally sharing cancer research infrastructure development” (principal investigator: the speaker) at our center was selected in the first year of the project, and as a result it became possible to institute infrastructure development and human resources training for clinical research in our hospital.

Thinking that the training and adequate deployment of co-medical personnel who were clinical trial specialists was essential to the promotion of clinical research, we first attempted to fully implement the operations of a Clinical Trial Coordinating Office (CTCO) that had started out as a virtual in-hospital organization in the fall of 2004. The CTCO is composed of 4 parts: 1) the Data Center Division, 2) various committees, namely, i) the Protocol Review Committee, ii) the Auditing Division, iii) Safety Information Gathering Division, iv) Education Division, and v) Ethics Review Committee Office, 3) the Group Coordinating Division, and 4) the Administrative

* 国立がんセンター中央病院臨床検査部 東京都中央区築地 5-1-1 (〒104-0045)
Department of Laboratory Medicine, National Cancer Center Hospital Tsukiji 5-1-1, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

** 第三回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム「日本における抗がん剤の臨床開発～治験推進のためのインフラストラクチャー整備～国際共同試験における日本法人の取組」(平成 19 年 7 月 21 日：癌研究会癌研究所内吉田富三記念講堂)における講演による。

Division.

Based on this project, we hope to complete the development of a system that enables smooth and rapid implementation of clinical trials of an advanced and challenging nature by the time the Center becomes an independent administrative institute (“Dokuritsu-gyousei-hojin”) in 2010.

Key words

Third Science and Technology Basic Plan, Health and Labour Sciences Research Grants, Clinical Trial, Clinical Trial Coordinating Office

はじめに

これまで国立がんセンター中央病院（以下、当院）では、国内における抗悪性腫瘍薬の開発を推進する製薬企業による多くの治験（以下、企業治験）を実施してきた。平成18年度には113件の治験を実施し、その内訳は第I相試験26件、第I/II相試験13件、第II相試験43件と早期開発の開発を担っている。また、国際共同治験は6診療科14件に携わっている。

一方、商業的な恣意の入らない質の高いエビデンス作りに貢献する多施設共同臨床試験の多くは、がん研究助成金等による日本臨床腫瘍グループ（JCOG）データセンターの充実により質の向上が図られてきたところである。しかし、そのように恒常的なデータセンターの支援を受けて行う臨床試験は当院における臨床試験の1/4程度と割合としてはまだ少なく、また、臨床研究コーディネーター（CRC）や担当事務職員がいないことで、多忙な日常診療の合間に試験を行う医師の献身的な努力に支えられている。

最近のライフサイエンスの急速な進歩の元では、治験が担う臨床開発早期から Proof of Concept 試験をはじめとする後期開発への移行判断に大きな影響を与える“小規模だが複雑な試験デザイン”の臨床試験を迅速かつ倫理的に行うことが求められるようになってきている。現時点では当院でも企業主導の治験については対応可能であるが、前述のような臨床試験に関しては、臨床研究コーディネーター等の人員不足により十分な対応ができていない。また、政策医療実施機関としてのナショナルセンターに求められる開発リスクの高い研究分野での小規模臨床試験体制についても貧弱と言わざるをえない現状で

ある。特に、データ管理体制と倫理委員会によるモニタリング・監査機能については早急な改善が必要であると考えている。更に今後は、前述した小規模試験の実施ノウハウをがん政策医療ネットワーク形成医療機関群への教育・啓発活動を系統的に行うことも求められてくると考えている。

当院では平成18年度厚生労働科学研究費補助金臨床研究基盤整備推進研究事業「がん臨床研究基盤整備の均てん化を目指した個別医療機関基盤モデルの開発」（主任研究者 筆者）の交付を受けて、治験を含む臨床研究推進のためのインフラストラクチャー整備を開始しており、本稿では、その活動について紹介する。

臨床試験支援組織の構築

従来からある企業治験をサポートする治験管理室とは別に、主に単施設内で行う小規模臨床研究の円滑な遂行の促進を目指し、“小規模だが複雑な試験デザイン”の臨床試験を支援することを目的とした臨床研究管理・推進室（Clinical Research Coordinating Office）（以下、CTCO）を整備しつつある（Fig.1 参照）。

このCTCOは、臨床試験を支える3つの柱である「研究者」「第3者監視機構」「データ管理部門」を支援、実施する部門を有し、以下のような機能を担うことを目指している。

1) 研究者支援（診療グループ調整部門）

業務内容：研究者主導臨床試験・臨床研究の支援、医師主導治験調整事務局業務の支援、研究グループ内の調整業務

なお、診療グループとは、治験及び臨床試験・臨床研究を積極的に実施している①呼吸器グループ、②薬物療法開発グループ、③遺伝子・細胞医療開発

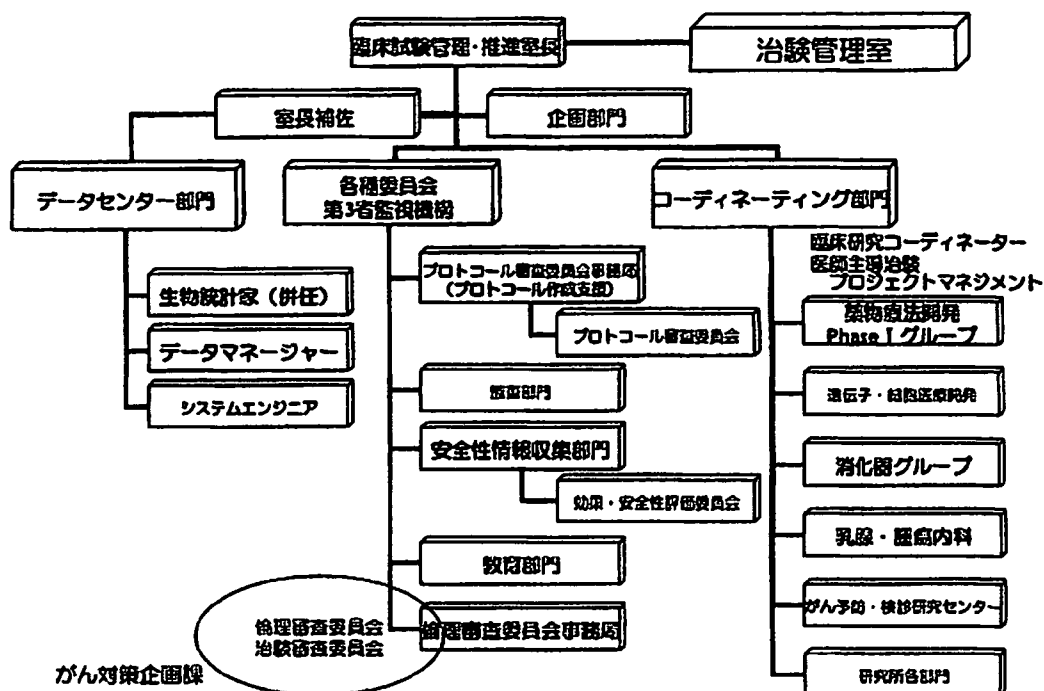


Fig. 1 CTCO 組織図 (計画案)

グループ、④消化器グループ、⑤肝胆膵グループ、⑥血液グループ、⑦乳腺・腫瘍内科グループ；⑧研究支援施設、⑨がん予防・検診研究センター、及び⑩研究所 各部門、などを指す。

人員構成：医師 1 名 (人材育成対象者)、CRC 8 名

2) 第三者監視機構 (各種委員会)

① プロトコール審査委員会

業務内容：研究コンセプト、及びプロトコールの審査 (プロトコール検討会議を定期開催)、プロトコール作成支援

人員構成：医師 6 名 (各臓器グループより選出)、生物統計家 3 名 (データセンター部門と兼任)、データマネージャー 5 名 (データセンター部門と兼任)

② 監査部門

業務内容：臨床研究の監査業務

人員構成：医師 1 名、臨床研究コーディネーター (以下 CRC) 1 名

③ 安全性情報収集部門

業務内容：研究者主導臨床試験における安全性情報収集、臨床試験の安全性情報を各研究者へ伝達、医師主導治験における安全性情報収集、及び規制当局への報告業務

人員構成：医師 1 名、CRC 1 名

④ 教育部門

業務内容：データセンター部門、研究コンセプト・プロトコール審査委員会、倫理審査委員会と共同で臨床研究の方法論、規制当局のガイドライン、GCP 省令、倫理などに関する教育・啓蒙活動 (院内の CRC、医師など臨床試験に関わるスタッフに対する講義を定期的に開催)、倫理審査委員に対する教育活動

人員構成：薬剤師 1 名、人材育成対象者 1 名

⑤ 倫理審査委員会事務局

業務内容：運営局政策医療企画課により組織され、2つの審査委員会の調整業務を行う。

- ・受託研究審査委員会 (治験などの受託研究の倫理性を審査)

- ・倫理審査委員会 (研究者主導臨床試験・臨床研究の倫理性を審査)

人員構成：薬剤師 1 名、事務 3 名

3) データセンター部門

業務内容：研究者主導臨床試験・臨床研究、医師主導治験におけるデータ管理、及び登録・モニタリング業務、研究コンセプト・プロトコール審査委員会と共同でプロトコール作成支援及び審査、各臓器

グループ調整部門と共同での研究進捗状況管理

人員構成：生物統計家3名（併任）、システムエンジニア1名、データマネジャー5名

4) 事務部門

業務内容：データセンター部門、各種委員会事務局、各グループ調整部門における事務業務

人員構成：2名

臨床試験支援の実際

平成18年度に開始したCTCOの活動は、人材の確保から始まり各部門の業務を徐々に開始し始めているところである。計画通りの組織化には優秀な人材の確保が必須であるが、現行の科学研究費の取り扱い規定等では雇用条件などが硬直的で、人材確保は困難を極めている。その中で、いまだ発展途上ではあるものの、可能な範囲で臨床研究支援を始め、現在では24課題の臨床研究にいずれかの部門が携わっている。各部門が平成18年度に行った活動の一端は：

1) 各グループ調整部門

- ・医師主導治験調整事務局業務
- ・がん領域の医師主導治験における標準業務手順書の一般化
- ・臨床研究の研究者支援業務
 - ✓ プロトコール、説明同意文書等の作成支援
 - ✓ インフォームドコンセントの補助（説明の補助、同意書取得）
 - ✓ 被験者ケア（有害事象観察、投薬状況観察、スケジュール管理）
 - ✓ 薬物動態採血処理
 - ✓ 症例報告書作成、問い合わせ等の対応

これまで当院における治験コーディネーターは治験協力者として製薬企業からの受託研究のみを担当してきたが、臨床研究全体の信頼性を高めるためには治験同様に研究者を支援し臨床現場のコーディネーションを行うCRCの存在は欠かせないと考え、臨床研究における研究者支援、及び医師主導治験における調整事務局業務のCRCによる支援を開始した。具体的にはプロトコール作成への参画、説明同意文書作成支援、また医師主導治験においては多施設間の連絡調整を行い各参加施設内での医師主導治験の実施体制整備を遠隔地から支援を行っている。また、治験コーディネーターを含む院内CRCの導

入研修の見直しもを行い、継続教育の方法を検討している。

2) 各種委員会

- ・臨床研究管理システムの構築
- ・臨床試験における重篤な安全性情報報告体制の構築
- ・CRC導入研修プログラムの構築
- ・CRP継続教育プログラムの構築

当センター内の臨床研究管理のシステム化を図るため、治験事務局、倫理審査委員会事務局を有するがん対策企画課及びCTCOのメンバーにより構成されるプロジェクトチームを発足し、要件調査を実施した。その結果をふまえ、システム化の優先順位を検討し、各種倫理審査委員会事務局業務及び当センター内臨床研究全般の進捗管理システムの開発を検討している。平成18年度は、今後のシステム開発後のデータ移行を円滑に進めるため、過去3年間の倫理審査委員会審査課題情報の電子化を行った。

また同じく平成18年度より厚生労働科学研究費補助金臨床研究基盤整備推進研究事業「臨床研究基盤整備の均てん化を目指した多目的教育プログラムと普及システムの開発」研究班（主任研究者：山本精一郎）が開催している「ICR臨床研究入門—Introduction to Clinical Research—」を通して、臨床研究を行う研究者のみならずCRCや事務担当者も含めたすべての臨床研究関係者を対象とする教育活動も行っている。

3) データセンター部門

- ・臨床試験データ管理システムのプロトタイプ作成
- ・施設内のプロトコールを収集し、臓器毎の標準的な症例管理データベースの構築
- ・少人数で行えるデータマネジメントを行う体制の整備

当院内で臨床研究を積極的に実施している診療グループから臨床研究支援に対する要望について調査を行い、胃がん、及び食道がんの臨床試験に対する臨床試験データ管理システム（以下、CDMS）をプロトタイプとして作成した。また、同一臓器の同様なデザインの試験では、統計解析の目的も同様であると考え、統計解析を見越したデータベースづくりをしている。一方、異なる臓器、試験デザインの試験においても同じ質で、データマネジメントや統

計解析が行えるよう変数，またはフォーマットの標準化をしたシステム開発を計画している。

ま と め

治験推進のためのインフラストラクチャー整備の一環として，当院では治験のみならず臨床研究全般を支える基盤に必要な体制について検討し，データ管理部門，診療グループ調整部門，各種委員会部門

の組織化を行っている。臨床研究を行う院内各診療グループからの要望も強く，それぞれの部門が臨床研究の支援を開始し，現状の問題点がより具体的になり今後の基盤整備の体制の目指す方向性が明らかになってきている。今後はその問題点の解消のために組織力を強化していくことが必要であり，そのための人材確保が最重要課題と考えている。

多施設共同臨床試験支援機能について

国立がんセンター がん対策情報センター
臨床試験・診療支援部長

JCOGデータセンター センター長

福田 治彦 氏



「がん対策情報センター」シリーズインタビューでは、第2回目として、「エビデンスデータベースの構築とその評価、発信について」お話をお伺いしました。今回は最終回として「多施設共同臨床試験支援機能」の中心であるJCOGの話題を中心に国立がんセンター がん対策情報センター 臨床試験・診療支援部長 福田治彦 先生にお話をお伺いしました。

—— JCOG (ジェイコグ) は、がん患者さんの治療率の向上を目指して発足した多施設共同研究グループで、研究活動を行っているとお聞きしますが、まずは概略についてお聞かせください。

(成立について)

1978年ですから約30年前に開始された厚生労働省のがん研究助成金指定研究「がんの集学的治療の研

究」班 (主任研究者は末舛恵一現名誉総長) が JCOGの前身になります。その末舛班の事務局をされていた下山正徳先生が、もっと組織立って取り組まないとがんの治療は進歩していかないと考えられて、がん臨床研究の進んでいた欧米の多施設共同研究グループ (Cooperative Group) のやり方を導入されました。まず研究実施計画書 (プロトコール) の審査を行う「臨床試験審査委員会」と、研究実施中の監視や中間解析の審査を行う「効果・安全性評

働委員会」という2つの恒常的な委員会を作られます。その後1987年からは、下山先生が末舛班の後継班である「固形がんの集学的治療研究」班（下山班）の主任研究者となられ、1990年に下山班の研究を実施する研究グループとして「日本臨床腫瘍研究グループ：Japan Clinical Oncology Group (JCOG)」と命名されました。このがん研究助成金の指定研究というのは国立がんセンター総長が課題と主任研究者を「指定」するタイプの研究費であり、他の完全公募型の研究に比して恒常的な枠組みを作りやすいと言えます。指定研究班は3年ごとに更新していくのですが、当時の日本の枠組みの中でCooperative Groupのようなものを作ろうと思うと、やはりこの指定研究班でやるのが一番よかったと思います。下山班は1999年に4分割されて、乳がんとリンパ腫の堀田知光班（現17指-1）、呼吸器の西條長宏班（現17指-2）、消化器の吉田茂昭班（現17指-3 大津敦班）、データセンターと委員会機能を担う（新）下山班（現17指-5 福田班）がJCOGを構成することになりました。2005年には4班を5つに再分割して17指-4「希少悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同試験」が設けられて今日に至っています。

2006年度現在、上記の指定研究班を核として、がん研究助成金の計画研究班6班と厚生労働科学研究費第3次対がん総合戦略研究事業がん臨床研究事業の22班を合わせて33の研究班の集合体がJCOGということになります。

（目的と目標について）

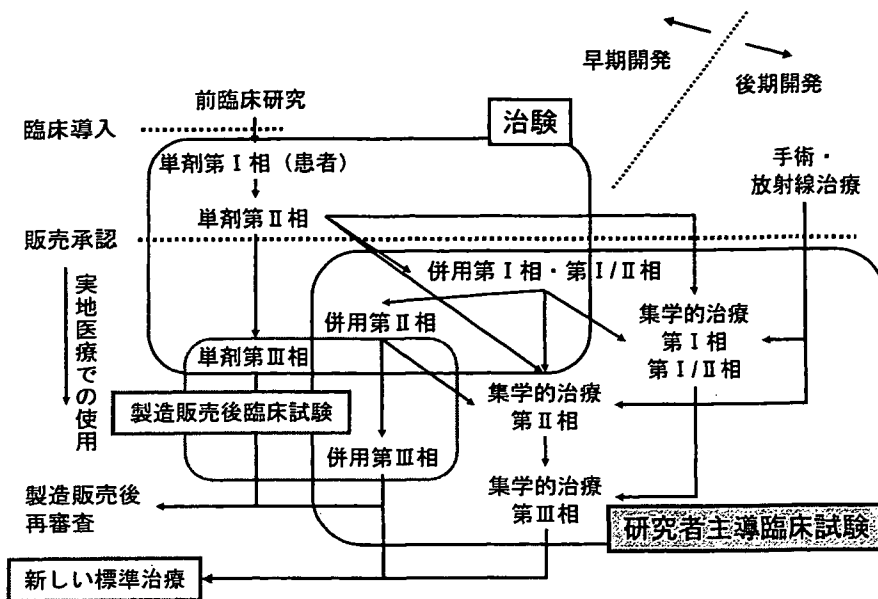
JCOGの目的は、「各種悪性腫瘍に対する有効な治療法を開発し、これを適正な臨床試験により評価し、患者さんに対する最善の治療法や標準治療法を確立すると共に、証拠に基づいた医療（EBM）を確立するために必要な証拠（エビデンス）を創ること」としています。そして、研究活動を通じて、個々の悪性腫瘍に対するEBMを普及させると共に、各悪性腫瘍の治癒率向上とがん治療の質の向上を図ることを目標にしています。

（がんの治療とがん以外の一般的な疾患の治療との違いについて）

がんの治療は、大きく分けて薬物療法（化学療法・抗がん剤治療）、手術療法と放射線療法という3種類の治療法（三本柱）からなりますが、それぞれ1つの治療法で治るがんというのはごく一部で、ほとんどのがんは複数の治療法を組み合わせた「集学的治療」をやらないといけないという状況にあります。

製薬企業は当然のことながら自社の医薬品候補の治験を行うわけですから、一般的にその医薬品候補1剤（単剤）の治験を行います。がん以外の多くの疾患ではそれで「新しいよい薬」が世の中に出されるわけですからよいのですが、がんでは抗がん剤候補単剤の有効性と安全性が示されて市販が承認されたとしても、それがすぐに「新しいよい治療法」となるわけではありません。化学療法の場合は複数の抗がん剤を組み合わせることが一般的ですから、新しい抗がん剤を組み込んだ新しい併用化学療法が、本当に従来の標準治療である併用化学療法に比べて、有効性と安全性のどちらかまたは両方が優れていることがわかって初めて「新しいよい治療法（新しい標準治療）」となるわけです。同様に、手術と抗がん剤を組み合わせる補助化学療法や、放射線治療と抗がん剤を組み合わせる化学放射線療法が標準治療となっているがんに対しては、新しい抗がん剤を組み込んだ補助化学療法や化学放射線療法として従来の標準治療よりも優れていて初めて「新しい標準治療」となるのです。従って、世に抗がん剤を出す、製薬企業が行う治験はとても重要ですが、それだけではがんの治療は必ずしも進歩せず、がんの治療開発全体でいうと製薬企業が担う部分は「早期開発」と位置づけられます（図1）。

図1 がんの治療開発全体像



そうしますと、「早期開発」の後を受けて、併用化学療法や補助化学療法、化学放射線療法を開発する「後期開発」は誰が行うか？ということになります。製薬企業は行いませんから医師（研究者）が行うことになります。そのため、がんの治療開発においては、（もちろん医療機関が実施施設となるわけですが）早期治療開発は製薬企業が主体となって行い、後期治療開発を医師（研究者）が行うという役割分担および両者の協調が必要なのです。

医者（研究者）が主体的に行う臨床試験を「研究者主導臨床試験（investigator-initiated clinical trial）」と呼びます。ただし、「医者（研究者）が主体的に行う」と言っても「後期治療開発」の臨床試験は多施設共同で行われる第II相試験～第III相試験が多いわけですから「組織」が必要であり、そのため欧米では恒常的な組織としてのCooperative Groupが生まれ、活動してきたわけです。

——JCOGの組織についてお聞かせください。

（JCOGの機構について）

JCOGは、厚生労働省の33の研究班の集合体で、法人格を持っていない任意団体です。33の研究班が

専門領域別の13のサブグループに所属し、グループ単位で臨床試験を行っています。参加医療機関数は多少増減がありますが、北海道から沖縄まで計200弱の病院が参加しています。臨床試験を行う病院のネットワークみたいなものと言えるでしょう。

JCOG全体でどれぐらいの臨床試験をやっているかという点、合計では90ぐらいで、内訳としては患者さんを登録しているのはだいたい25前後、終わって追跡中や解析中なのが45ぐらい、あと試験を始める前の準備中のものが20ぐらいです。

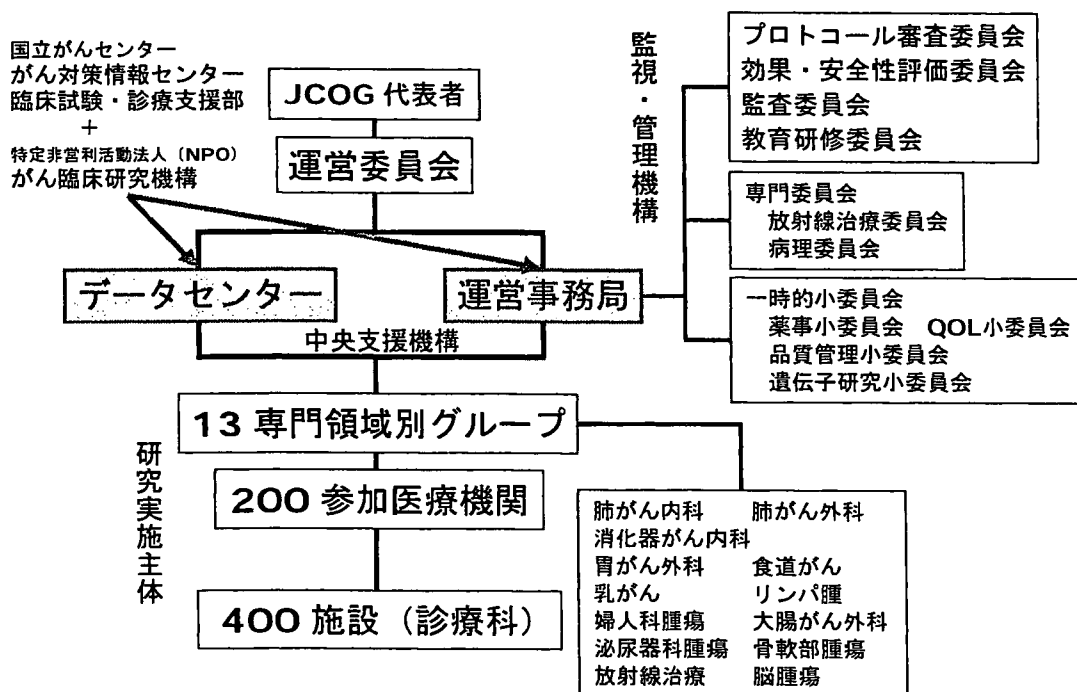
（中央機構について）

図2の中で、データセンターと運営事務局がJCOGの中央機構です。これらは、基本的に厚生労働省の研究費に基づいて運営されています。私が関わった11年前には、公務員である国立がんセンター正職員は、私ともう一人（兼務）だけでしたが、少しずつ増やしていただいて、現在は中央機構を担っている国立がんセンター職員は6人になりました。平成13年度から5年間は、国立がんセンターと財団法人日本公定書協会の築地分室とで連携してJCOG中央機構を運営してきました。この6人も正式所属は研究所や中央病院など様々な部署であり、本業を

ほかに持ちながら兼務としてやっている位置づけでしたので、国立がんセンター上層部もいずれ公式化しないといけないと考えてくれました。その動きと、今回のがん対策情報センター設置の流れが一致して、今回がん対策情報センター臨床試験・診療支援部の中に一本化され公式化されたこととなります。また、日本公定書協会との連携は平成18年度までで終了することになりましたので、日本公定書協

会築地分室の機能を継承する法人として特定非営利活動法人（NPO法人）「がん臨床研究機構」を2006年10月に発足させました。、今後は当面、国立がんセンターのがん対策情報センター臨床試験・診療支援部と「がん臨床研究機構」が共同でJCOGの中央機構を担うこととなります。2007年現在、データセンターと運営事務局合わせて40名の陣容です。

図2 JCOGの組織図



——世界的にはがん治療についてアメリカが最も進んでいるとお聞きしますが、アメリカの抗がん剤開発体制についてお聞かせください。

抗がん剤の開発に関してアメリカが一番進んでいると思います。がんの治療開発は、図1で示したように「早期開発」と「後期開発」に分かれます。早期開発は基本的に個々の試験は小規模で行われる第I相試験から第II相試験であり、後期開発は多施設共同試験として行われる第II相試験から第III相試験です。アメリカでは、早期開発の臨床試験は、大学病院や大規模病院が、国の機関であるNational Cancer Institute（以下NCI）の補助金を受けて設

置している病院内の「がんセンター（Cancer Center）」を中心に行われます。後期開発はCooperative Groupが中心です。

(NCIについて)

アメリカの統計ですが、臨床導入すなわち第I相に入ってくる医薬品の候補物質の中でFDAの販売承認を得る成功確率は11%で、ほぼ10個に1つが医薬品となるわけです。しかし抗がん剤はこれが5%ととっても低い成功確率で、20個に1つしか抗がん剤にならない。また、日本のデータですが抗がん剤のマーケットシェアは医薬品市場全体の2%と小さ