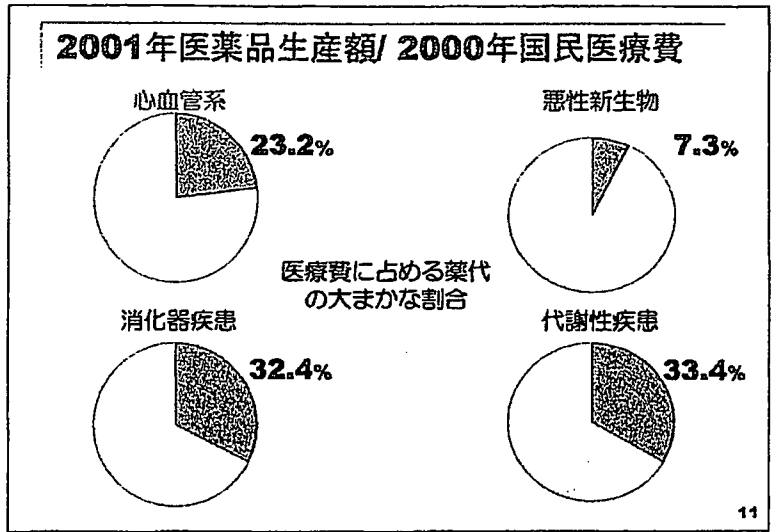
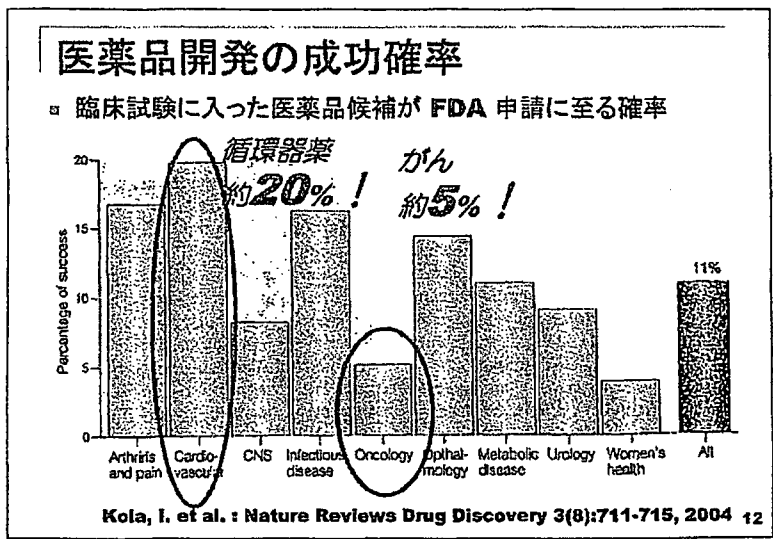


一方、医薬品の生産金額で内訳を見ても、これはいわゆるマーケットシェア、市場規模であります。循環器用薬は2割、医療費全体に対する割合ととんとんですね。全体の医療費と薬の市場規模とが一致しているわけですが、癌はここにありますように2%ですので、抗癌剤は売れていないということですね。それから消化管薬、糖尿病薬を含む代謝性医薬品、このあたりがメジャーな医薬品の領域ということになります。



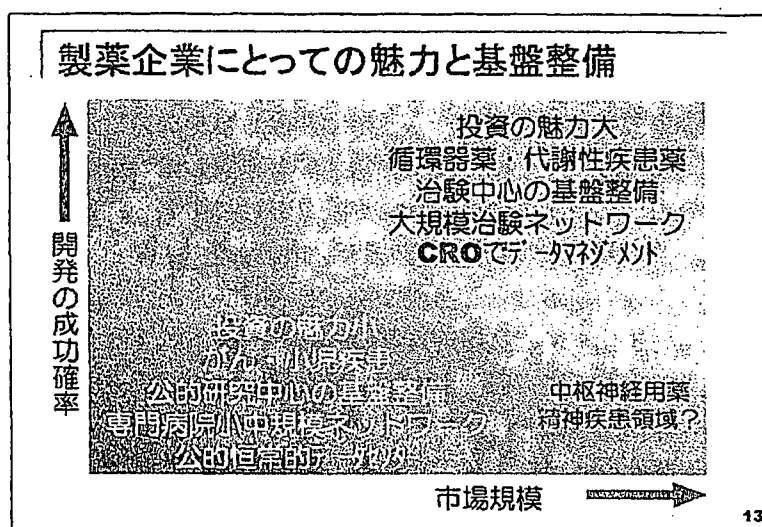
これを強引に分母・分子で割ってみますと医療費に占める薬代の大きな割合が出るわけですが、代謝性疾患、消化器は3分の1が薬代、循環器では4分の1が薬代、癌は7%が薬代ということになります。癌では、薬以外で手術や放射線治療や緩和ケアにお金が使われているという状況にあります。



当然皆さんのほうがよくご存知と思いますが、もう一つのファクターとして医薬品開発の成功確率というものもポイントであります。これはアメリカの例ですが、臨床試験に入った医薬品、すなわち第I相に入った医薬品が実際にFDA申請まで至る確率です。全体でいくと11%ですが、

癌はここにある5%ですね。20個に1個しかものにならない。循環器薬はヒット率が高くて2割ですから、5個に1個がものになるわけで、製薬企業から見るとこっちがおいしいに決まっています。製薬企業にとっての魅力と基盤整備を考えてみますと、市場規模をこっち軸に取って縦軸に開発の成功確率を取りますと、循環器薬はここにきます。投資の魅力が大で、循環器薬、代謝性疾患薬が代表ですが、そういう領域では、製薬企業は基盤整備に投資してくれますから、治験中心の基盤整備をやるというのは当然効率的であります。大規模治験ネットワーク、開業医さんや外来クリニックを中心とした大規模治験ネットワークで投資をしてどんどん治験をやって医薬品を開発するというのは、非常に正しい戦略であります。CRC確保のために費用が高くついても、そこでデータマネジメントをがっちりやるほうが得なわけです。

しかし、我々のようなマイナーな領域、癌や小児疾患というのは市場規模も小さいですし、開発の成功確率が低いですから、放っておけば製薬企業は投資してくれないわけです。開発課長さんが出されていたグラフの製薬企業の中で、抗癌剤を持っているのはグラフの右端しかありません。中外さんがようやく出てくるぐらいで、大鵬さんや万有さんは全然出てこない。マイナーな製薬企業さんが一生懸命抗がん剤をけなげに作っているというのが、癌領域の医薬品開発です。

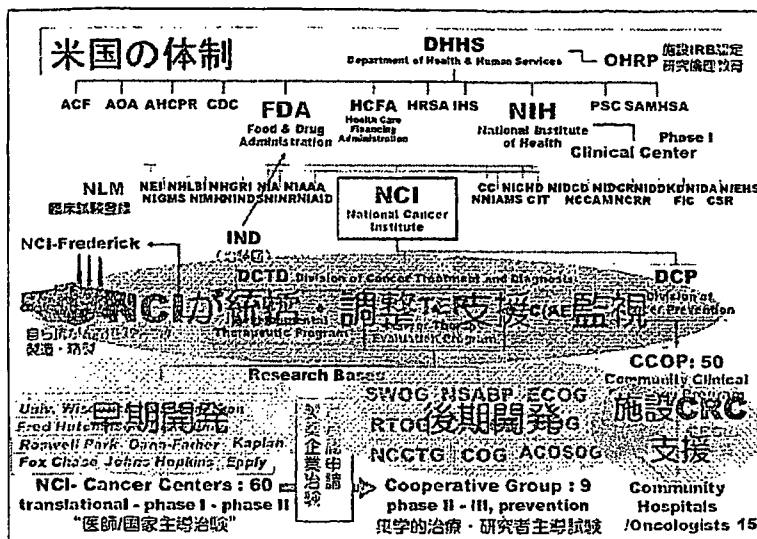


そういうことですから、治療開発では公的な研究が中心にならざるを得ないですし、基盤整備も公的な研究費、あるいは公的な事業の枠組みでやらないと進まないというのは当たり前であります。もう一つはやはり亡くなる病気ですので、癌では小児のようにある程度患者さんを特定の病院に集中しないといけない状況と言えますから、専門病院を中心とした小規模ないし中規模のネットワークで恒常的にコツコツとやっていくというのが合っていると。そうすると、やはり公的あるいは恒常的なデータセンターを中心とした基盤整備がよろしかろうという話になると思います。中枢神経疾患の領域はあまりよく分からないのですが、恐らく市場規模は大きい成功確率は低いという特徴がありますので、これはまた別のモデル、第3のモデルを考えないといけないかもしれません。この軸（市場規模と成功確率）で基盤整備を考えることを提唱したいと思います。

単施設試験(早期開発) vs. 多施設試験(後期開発)		
○ 臨床的マネージメントとデータマネージメント		
	単施設試験 早期開発: Phase I - II	多施設試験 後期開発: phase II - III
1試験あたりの患者数	少ない 10~30例	多い 40~100例(II) 数百~数千例(III)
担当医間の患者情報の共有(毒性・効果)	空間的・時間的に容易 即時的・視覚的・網羅的 →データ以外の情報共有可能	空間的・時間的に困難 文字・数字・画像を介して →文書・データのみ共有が基本
試験開始前の蓄積情報	少ない 参加患者のリスク大 プロトコルに必要な情報少ない	多い 参加患者のリスク小 プロトコルに必要な情報多い
臨床的専門性	毒性/合併症管理・薬剤の専門家	疾患の専門家~非専門家
情報発生源での情報蓄積	1つのデータベース (病院情報システム)	数十以上のデータベース データ定義・コードはさまざま
データの質	きれい・クリーニング容易	きたない・エラーの予防がより重要
効率的なデータマネージメント	病院情報システムを有効活用 すべてをデータ・紙にする必要なし	まだ紙ベースのデータマネージメントが 現実的・効率的

早期開発のリソースと後期開発のリソースは分けた方が効率的 14

もう一つが、よく混同されて話をされているのが単施設の試験のリソースと多施設の試験のリソースです。単施設の臨床試験はすなわち早期開発、多施設の臨床試験は後期開発です。単施設での第 I 相試験から第 I/II 相試験（癌の場合はよく第 I/II 相試験というのをやるのですが）が早期開発、多施設での第 II 相試験、第 III 相試験が後期開発に相当します。考えてみると当たり前ですが、1 試験あたりの患者数というのはこっち（早期開発）は少ない、数十例で、一方、後期開発ではケタが 1 けた 2 けた違って多いわけです。情報共有に関しては、単施設の試験では、その医療チームは全員で協力して数十人の患者さんを診るわけですから、担当医間の患者さんの情報の共有は空間的・時間的に極めて容易で、即時的かつ視覚的ですから、わざわざデータにしなくてもデータ以外の情報で共有することが可能です。しかし、多施設試験になりますと、当然空間的・時間的に離散していますので、文書データのみ共有が基本となります。早期開発では試験開始前の蓄積情報は当然少なく、患者さんのリスクは大きい。一方、後期開発では蓄積情報が多くて患者さんのリスクは小さいわけですから、データマネージメントのやり方は当然違ってくるはず。臨床的な専門性も、早期開発では薬剤の専門家、あるいは、副作用の専門家が必要ですから、臨床薬理の先生方が主力となると思いますが、後期開発になりますと、やはり疾患の専門家になる。癌であれば胃癌、肺癌、乳癌の専門家が担当するということになります。データの質も、これは経験的ですが、単施設であれば同じフォーマットでデータが取られていますのできれいですし、データクリーニングが極めて容易ですが、多施設共同試験のデータは、実際扱ってみますと相当に汚いですね。したがって、エラーの予防が重要で、データマネージメントのスキルに関しても、多施設試験のほうがより高いレベルのものが必要であります。効率的なデータマネージメントも、いわゆる EDC (Electronic Data Capturing) に適しているのは単施設試験で、病院情報システムに作りこんでしまえばいいわけですから非常に簡単ですが、多施設試験ではなかなか難しいですね。まだまだ紙ベースのデータマネージメントが現実的には効率的だろうというふうに考えます。



これが最後のトピックスです。癌は特殊なのですが、アメリカでは抗癌剤がどんどん出てきているというのはご存知のとおりで、それがなぜアメリカではあれほど抗癌剤が山のように出てくるのかという仕組みを最後にお示しします。NIHのお話は既に出てきましたが、NIHの下部組織の26の研究機関のうちの一つがNCI, National Cancer Instituteですが、予算はNIH全体の5分の1を持っていて最大です。アメリカは癌に最もたくさんの投資をしています。その下にCTEP, Cancer Therapy Evaluation Program という部門がありますが、それがすべての癌の治療開発を仕切っています。実は、NCIは世界最大の抗癌剤のスポンサーでありまして、治験届を150以上の品目で持っていて、どの製薬企業よりもたくさんの抗癌剤のスポンサーであります。自分で作っていて、自分で作った抗癌剤を、NCI指定キャンサーセンターと呼ばれる全米で60の癌の専門病院に配って、ここで医師主導治験、言わば国家主導治験をやらせています。ここでいい抗癌剤が出てきますと、つまり第II相試験までいっていきそうということになりますと、それを製薬企業に無償で譲渡します。無償で譲渡して、それをもらった製薬企業が第III相試験をやって、結果がよければFDAに販売承認申請をします。これの最も成功したのがタキソールであって、ブリストルマイヤーズに無償で提供されました。

そこで、企業の第III相の承認申請のプロセスがはさまるのですが、そこから後、再び公的な枠組みが前面に出ます。抗がん剤が市販されると、その市販された抗癌剤をコオペラティブグループが待ち受けていて、外科や放射線治療と組み合わせる集学的治療として開発をしていくという構造になっています。早期開発はキャンサーセンターが単施設の試験として行い、後期開発を多施設共同の臨床試験グループが行い、今日はお話しませんが、別にCRCの支援の仕組みも持っており、これを全体にNCIが統括、調整、支援、監視をしているという構造です。これを日本では誰もやってこなかったわけですから、がん難民と言われる状況になっているとも言えると思います。国立がんセンターでは先月10月1日にがん対策情報センターが出来ました。がん対策情報センターの主力のミッションは患者さんに対する情報提供であります。恐らく2番目くらいの重要なミッションが、このNCIがやっているような治療開発の調整役というようなことを担うことだと思います。私の臨床試験・診療支援部はその役割を将来担うということで体制整備を進めているところであります。

まとめ: 基盤整備の議論の際には区別

- ▣ ローカル と セントラル
- ▣ 製薬企業に魅力的な領域 と そうでない領域
- ▣ 早期開発のリソース と 後期開発のリソース
- ▣ 単施設の試験 と 多施設の試験

16

これは最後のまとめです。今日、議論の際に区別して頂きたい点です。ローカルの話とセントラルの話に分けましょう。製薬企業に魅力的な領域とそうでない領域は、基盤整備の考え方は変えましょう。早期開発のリソースと後期開発のリソースを区別して議論しましょう。単施設の試験と多施設の試験では、必要なリソース、ノウハウ、スキルは違うということを踏まえて議論して頂きたいと思います。どうもご清聴ありがとうございました。(拍手)

(野口先生)

どうもありがとうございます。後のディスカッションに多大な宿題を頂いたようで、今から頭を悩ましながら考えさせられる内容でございました。

講演まとめ

臨床研究セミナー 第1部 臨床研究の基礎講座

米国のがん治療開発の臨床試験の全体像

(臨床研究セミナー 2007年4月12日受付)

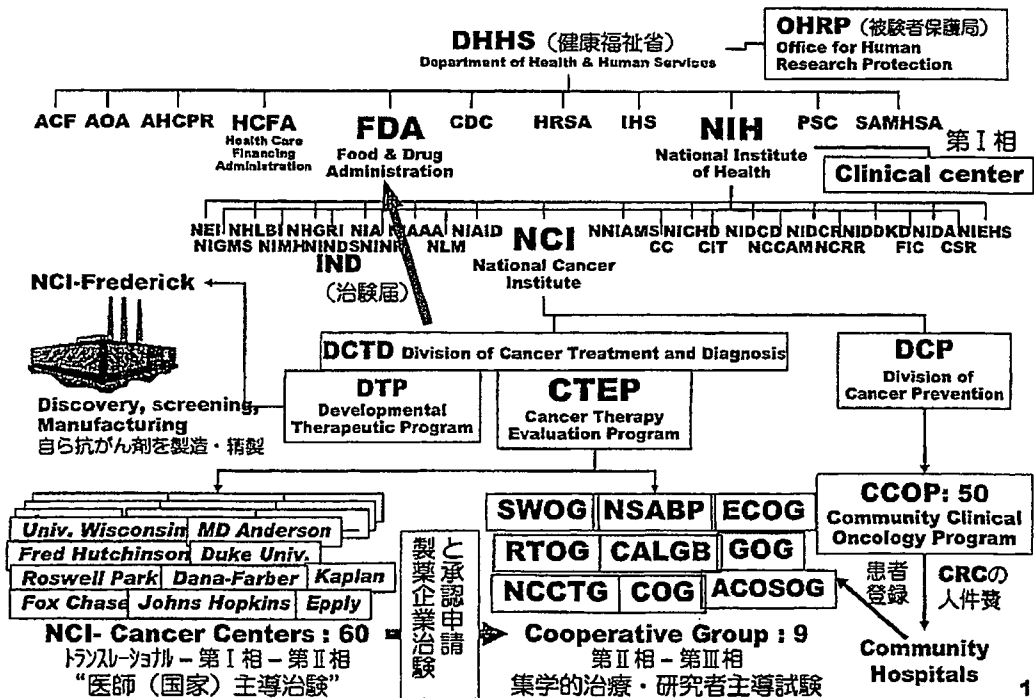
国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部/JCOGデータセンター

福田 治彦

米国での統計であるが、第I相試験で臨床導入される新規抗がん剤候補が最終的に販売承認を得る確率は5%であり、これは全医薬品における成功確率11%の半分、もっとも高率な循環器薬における20%の4分の1である。つまり第I相、第II相、第III相と進められる、がん治療開発のための臨床試験とは、20の抗がん剤候補や新しい標準治療の候補のうちダメな19をふるい落とすスクリーニングのプロセスであると言える。1つの成功した第III相試験の裏には、ネガティブに終わった2~3の第III相試験、9つ前後の第II相試験、9つ前後の第I相試験がある計算になる。対象が患者である臨床試験においては、結果的に

は失敗に終わるこうした試験を最小化してプロセスを効率化することは、がん治療開発全体の倫理性を向上させることでもある。プロセスの効率化には無駄な重複を避ける必要があり、そのためには情報の一元化と調整をする者が必要であり、米国ではNational Cancer Institute (NCI) がその役割を担ってきた。

米国NCIの体制を図に示す。NCIは26の国家機関の集合体であるNational Institute of Health (NIH) に属する機関であり、NCIの中で治療法や診断法の開発の支援・調整役を担うのがDivision of Cancer Treatment and Diagnosis (DCTD)、その一部で治療開発を担当するのがCancer Therapy Evaluation Pro-



図

gram (CTEP) という部門である。Developmental Therapeutic Program (DTP) は前臨床での抗がん剤開発を直接行ったり間接的に支援し、NCI-Frederick という抗がん剤の製造工場を有する機関を指揮監督している。世界中から集められた動植物や、国内外の製薬企業や研究機関が持ち込む抗がん剤候補の抗がん活性をスクリーニングし、抗がん剤になりそうな物質の前臨床試験を実施する。有望な候補物質は Food and Drug Administration (FDA) に DCTD がスポンサーとなって治験届を提出し、CTEP の調整・支援・監視の下、全米で 60 ある NCI-sponsored Cancer Center で第 I 相試験と第 II 相試験が実施される。第 II 相試験で有望な抗がん剤候補は製薬企業に無償で払い下げられ、製薬企業が第 III 相試験を行う。第 III 相試験でよい結果が得られた場合、製薬企業が FDA に販売承認申請を行い、承認が得られれば、めでたく新しい抗がん剤の登場となるのである。市販された抗がん剤は、NCI-sponsored Cooperative Group という多施設共同研究グループが、併用化学療法や手術・放射線と

組み合わせる集学的治療としての治療開発を引き継ぎ、標準治療の進歩のための多施設第 II 相試験・第 III 相試験を行ってエビデンスを産み出していく。また、これとは別に、地方の一般病院で働く腫瘍内科医と地方のがん患者の臨床試験への参加を促すために Community Clinical Oncology Program (CCOP) という仕組みを使って治療開発の臨床試験や予防研究を推進している。

このように、NCI は、がん治療開発に特化した“巨大な国営製薬企業”とも言うべき機能・役割を持っており、今日、日欧に先駆けて、米国で次々と新規抗がん剤が産み出され続けているのは、こうした NCI の戦略的ながん治療開発の一元管理と支援調整機能があるためである。日本独自でこの機能のすべてを持つ必要はないであろうが、がん治療開発の低い成功確率を考えれば、今の日本のように支援調整役が居ないことは、がん患者および国民にとって大きな不利益になっていると言えよう。

《悪性腫瘍(がん)診療を取り巻く環境を知る》 臨床試験

佐藤 暁洋 福田 治彦*

要 旨

- がんの治療開発では、新治療は第Ⅰ相～第Ⅲ相へとスクリーニングされながら最終的に現在の標準治療に代わりうるかどうかを評価される。
- 開発の相(フェーズ)によって、被験者がさらされるリスクやデータ管理の難易度などは異なっており、臨床試験は開発フェーズに適した組織で実施されなければならない。
- 治験と研究者主導臨床試験では規制要件が大きく異なっている。
- 被験者の安全を確保し被るリスクを妥当なものとするためには、各種倫理ガイドラインの要件を満たし、科学的かつ倫理的な試験を実施する必要がある。

臨床試験とは？

1. 臨床試験の定義

わが国における臨床試験の倫理ガイドラインである「臨床研究に関する倫理指針」¹⁾では、臨床研究を「医療における疾病の予防方法、診断方法および治療方法の改善、疾病原因および病態の理解ならびに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、人を対象とするもの(個人を特定できる人由来の材料およびデータに関する研究を含む)をいう」と定義している。現在の医学では、有効性と安全性が正しく評価されたより優れた治療法を患者に届けるためには、治療開発の最終段階でヒトを対象とした実験である臨床試験が不可欠である。しかし、新しい治療法は有効性・安全性に関する情報が少なく、このような臨床試験に参加する被験者は高いリスクを負うことになる。

臨床試験を実施するうえでは、新治療によるリスクを最小化して安全性を担保し、かつ被験者のベネフィットを最大化すること、安全性・有効性

などを正しく評価すること、リスクを負う患者の数を最小限にすることなどが必要である。そのためには、臨床試験の正しい方法論、臨床試験のフェーズごとに適切な組織・体制を構築すること、各種倫理ガイドラインを遵守することなどが求められる。

本稿では、がん分野における治療開発の流れと、それぞれの治療開発フェーズ(相)に必要な組織・ヒト(専門職)、臨床試験を行ううえで守るべき倫理ガイドラインについて概説する。

2. がん領域での治療開発の流れ

抗がん薬がはじめてヒトに投与されてから標準治療となるまでには、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験の順にスクリーニングが行われていく(Fig. 1)が、それぞれの開発フェーズごとに試験の目的は異なっており、そのために試験のデザイン・エンドポイント・被験者数なども異なってくる。開発フェーズは「その新しい治療について、どの程度の情報(安全性・有効性)が得られているのか?」によって、大きく早期開発(第Ⅰ相～早期第Ⅱ相)と後期開発(後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験)に分けることもできる。

第Ⅰ相試験は、一般薬では健常男子を被験者とするが、毒性が不可避の抗がん薬においては第Ⅰ

* A. Sato(室長; 企画管理室), H. Hukuda(部長): 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(〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1)。

phase I

目的：毒性によるスクリーニング
用量設定
被験者数：10～30名程度

phase II

目的：有効性によるスクリーニング
毒性評価
被験者数：40～80名程度

phase III

目的：標準治療の決定
被験者数：数百～数千名規模

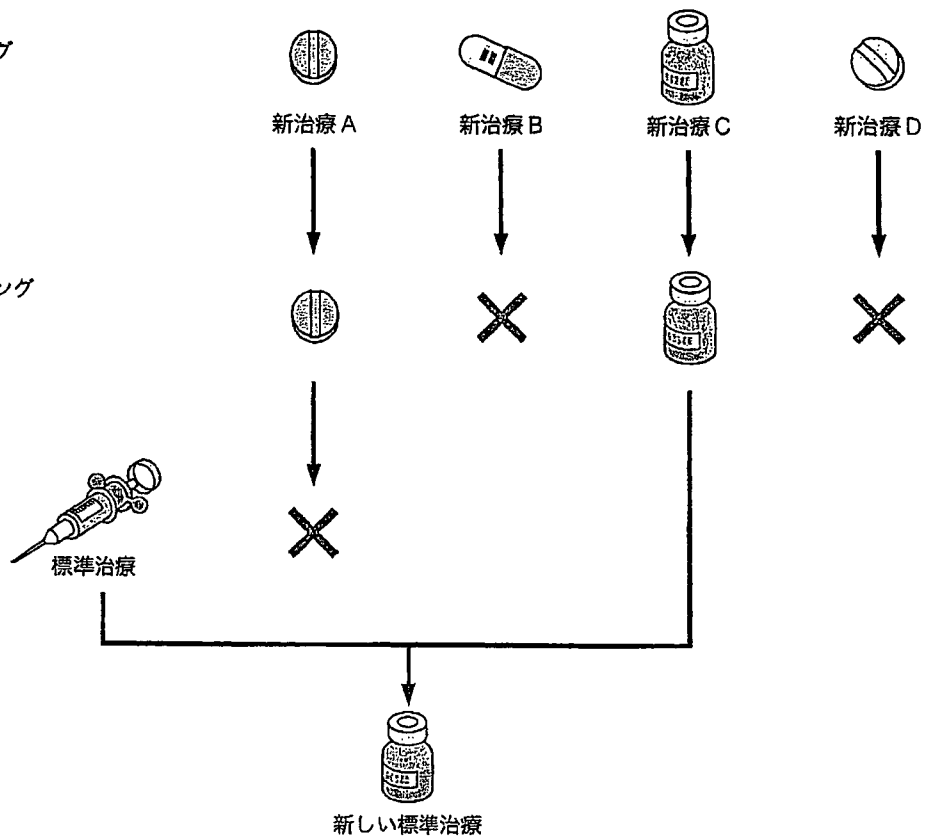


Fig. 1. 抗がん薬開発の流れ

相試験段階から患者を被験者として試験が行われる。第Ⅰ相試験は1試験当たり10～30名程度で行われる安全性試験であり、主に毒性によるスクリーニングおよび第Ⅱ相試験以降で用いられる投与量の決定を目的とする。ただし、抗がん薬であっても比較的毒性の弱い分子標的薬の登場によって必ずしもこれまで行われてきたような、各投与レベル3名(6名)ずつの増量デザインが用いられるとは限らなくなっている。

第Ⅱ相試験は1試験当たり40～80名程度で行われ、さらに、少数の被験者で限定された1～数施設で行う早期第Ⅱ相試験と、多施設共同で行う後期第Ⅱ相試験に分けられる場合もある。第Ⅱ相試験では、多くの場合は対照群をおかない単アームの試験として、短期間で評価可能な代替エンドポイントを用いた有効性によるスクリーニングと、第Ⅰ相試験に引き続いてより多数の患者における毒性の評価が行われる。第Ⅱ相段階で有望な

新治療が2つ以上ある場合には、どちらの治療を第Ⅲ相試験の試験治療とするかを目的として、ランダム化第Ⅱ相試験というデザインが選択される場合もある。

そして、第Ⅲ相試験では、第Ⅰ相・第Ⅱ相試験でのスクリーニングを勝ち残った新治療とこれまでの標準治療とが、1試験当たり数百～数千名規模の多施設共同研究にて、真のエンドポイント(多くの場合は全生存期間)を用いて直接比較(ランダム化比較)されることとなる。第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験を勝ち抜いて最終的に標準治療として選択される成功確率は、抗がん薬においては1/20程度といわれている。

このように、第Ⅰ相試験はその新治療が第Ⅱ相試験に進むことができるかを判断するため、第Ⅱ相試験はその新治療が第Ⅲ相試験で標準治療と比較する価値があるかどうかを判断するための試験であり、必ず次のフェーズの試験を想定しながら

計画・実施されなければならない。すなわち、第Ⅲ相試験を想定していない第Ⅱ相試験や、第Ⅰ/Ⅱ相試験は、例外的な状況を除き、実施する根拠がない試験であるといえる。

3. 治験と研究者主導臨床試験の違い

臨床試験は、製薬企業が行うものであれ、研究者主導で行うものであれ「新しい標準治療を確立する」という最終目的においては本来的には同じ意味をもつものである。しかし、製薬企業が規制当局への承認申請を目的として行う治験と、臨床研究者が主導して行う研究者主導臨床試験では、従うべき規制要件とそれに伴って必要となる人的・金銭的コストが大きく異なるのがわが国の現状である。

製薬企業が行う治験は、ICH-GCP²⁾の日本版である「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」³⁾(以下 GCP)に従って実施することが求められており、治験中に生じた重篤な有害事象のタイムリーな規制当局への報告、(多くの場合は施設訪問による)モニタリングの実施、監査の実施、GCPで定められた各種必須文書の管理、治験審査委員会への報告、これら各業務についての標準業務手順書(SOP)の整備と遵守、付録を含めると膨大な量になる総括報告書の作成など、さまざまな要件を満たす必要がある。そのため、製薬企業が治験を実施するためには億単位での費用が必要となっている。一方、研究者主導の臨床研究については、資金源として公的研究費を取得したとしても1試験当たり数千万円が上限であり、実際には特定の資金源をもたず研究者の「手弁当」で行われている臨床試験も数多く存在するのがわが国の現状である。また、研究者主導の臨床試験に関する公的なガイドラインとしては「臨床研究に関する倫理指針」が定められているが、法的強制力のないガイドラインという位置づけであり、これに違反した場合の罰則規定はなく、規制当局による遵守状況の調査なども行われていない。ただし、「臨床研究に関する倫理指針」については現在、法制化も視野に入れた見直しが行われているところであり、今

後は研究者主導の臨床試験についても治験により近い形で実施が求められる可能性がある。

抗がん薬の場合、これまでは国内での承認申請は治験として単剤での第Ⅱ相試験までのデータで行われ、企業の販売承認後臨床試験(従来の市販後臨床試験)を除けば基本的には市販後に、研究者主導臨床試験として、併用化学療法や、手術や放射線治療などとの組み合わせの第Ⅱ相試験や第Ⅲ相試験が行われるという、治験と研究者主導臨床試験の「棲み分け」が行われていた。しかし、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」⁴⁾の改訂によって、非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、乳がんなど頻度の高いがん種については、承認申請に第Ⅲ相試験の結果が必要とされるようになり、状況が変わりつつある。

また、2003年の薬事法改正によって、製薬企業ではなく研究者である医師が、承認申請を目的とする治験である「医師主導治験」を行うことが可能となった(承認申請自体は企業が行う)医師主導治験によって、製薬企業が収益の観点から治験をなかなか実施できない希少疾患への適応拡大目的の試験を医師自らが行うことが可能となった。しかし、医師主導治験においても、企業主導の治験と同様にGCPを遵守して実施する必要があり、ともすれば治験とほぼ同等となってしまうコストをいかに低く抑えていくことができるかが今後の問題の1つと考えられる。抗がん薬の分野でもすでに複数の医師主導治験が実施されており、筆者らの所属する日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group)でも食道がんを対象とした医師主導治験を実施中である。

臨床試験に必要な組織・ヒト

前章で述べたように、臨床試験による治療開発プロセスは早期開発(第Ⅰ相～早期第Ⅱ相)と後期開発(後期第Ⅱ相～第Ⅲ相)に大きく分けられる。早期開発と後期開発では、試験の目的、必要な品質管理体制が異なるため、必要な組織はそれぞれ異なる。

1. 治療開発のフェーズと必要な組織

早期開発では、治療法に関する安全性・有効性に関する情報の蓄積が少ないため、予期していない・重篤な有害事象が起こる可能性が高く、被験者は高いリスクを負うことになる。これらのリスクの最小化のためには担当医のあいだでの緊密な情報共有が必要であり、担当医間での意思疎通・データにならない情報も含めた情報共有が容易な単施設(もしくは緊密な連携が可能な数施設)のがん専門病院にて実施されるべきである。

米国においては、こうした早期開発の臨床試験はNCI(National Cancer Institute)が指定するがん専門病院(Cancer Center)が単施設で行う体制が取られている。また、単施設で行う臨床試験でのデータ管理は、担当医が少ない・同一の病院情報システムや同じ形式の病歴など、情報の保存・管理形式が均一であることから、元々のデータのばらつきが少なくデータクリーニングも容易であり、少ないコストリソースでデータ管理を行うことができる。そのため、基本的にはその施設単位で臨床試験を管理する組織を構築することになる。しかし、単施設の院内組織といっても、米国のCancer Centerでは常時数百の試験が同時並行で実施されており、後述するCooperative Groupの中央機構に匹敵する規模の臨床試験支援のための院内組織をもつCancer Centerも存在する。

後期開発では、すでに早期開発段階である程度の安全性・有効性の情報が得られているために早期開発に比べると試験参加患者のリスクは低く、早期開発よりは担当医間での情報共有が緊密でなくとも試験が実施可能といえる。そのため、数十～数千名規模で行われる後期開発の臨床試験では、患者集積の必要性・一般臨床への一般化可能性の観点からも、数十施設での多施設共同試験として実施される場合が多い。多施設共同試験はデータ管理という観点からは、多数の担当医が関与する・施設間で病院情報システムが異なる・院内の臨床試験管理体制が異なることなどから、収集されるデータのばらつきが大きく、データクリーニ

ングもよりむずかしくなるため、データ収集項目の標準化やデータ収集段階からのデータエラーの予防といった高度なデータマネジメントが要求される。また、研究者情報・施設基準値の管理、有害事象に関する情報共有、試験進捗管理、プロトコル改訂の管理など、多施設であるがゆえに必要となってくる管理体制を構築する必要がある。そのため、多施設共同臨床試験による後期開発ではデータマネジメント、統計解析、各種管理業務などの中央支援(セントラル)機能をもつ組織が構築される。とくにがん分野では、一般薬に比べて有害事象が多数発生するために試験参加患者のリスクが高く、その最小化のためのノウハウもより高度なレベルでの蓄積が必要なこと、循環器疾患などで行われる数千～数万人規模のメガトライアルに比べれば小規模な試験ががん種・stageごとに数多く同時並行で実施されるために試験ごとに組織を構築することが非効率であることなどから、主に後期開発を行う恒常的な中央機構をもつ多施設共同試験グループ(Cooperative Group)というシステムが米国を中心として発達してきた。

2. Cooperative Groupの組織と構造

Cooperative Groupは、最高意思決定機関である運営委員会(Steering Committee/Executive Committee)等の下に、①医療機関で実際の患者の治療・登録を行う「研究主体」、②データ管理・統計解析・運営支援などを行う「中央支援機構」(データセンター/統計センター、運営事務局)、③これらの「監視組織」である各種委員会、という恒常的に維持される三極構造をもち、後期開発を中心に複数の試験を同時並行で実施している(Fig. 2)。Cooperative Groupは、あるがん種や臓器領域に特化したGroupや、多臓器の試験を広く実施するGroupがあり、前者の代表格がNational Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project(NSABP)であり、後者の代表格はSouthwest Oncology Group(SWOG)やEastern Cooperative Oncology Group(ECOG)である。筆者らの所属する日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group:

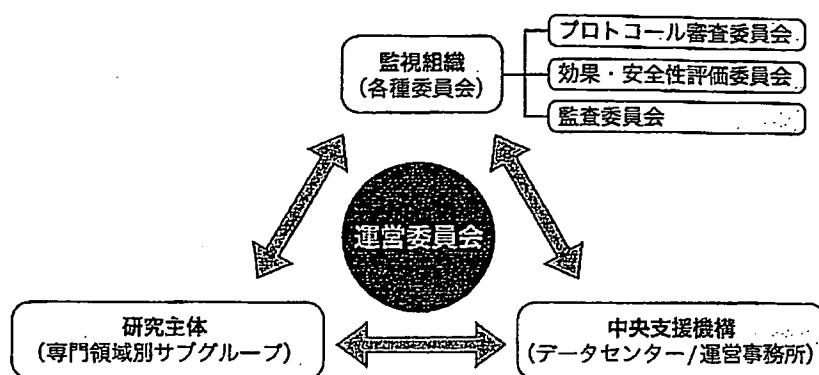


Fig. 2. Cooperative Group の3極構造

JCOG)は後者に属し、13の専門領域別サブグループをもつ Cooperative Group である。

研究支援や管理を担当する Cooperative Group の中央支援機構としては、データ収集・解析・品質管理を行う「データセンター/統計センター」と、グループ全体の運営・管理支援を行う「運営事務局」がある。これらはまとめて「Coordinating Center」と呼ばれる場合もある。データセンターは、データの収集・管理や統計解析などの試験関連業務を行う組織である。データセンターは臨床研究者との緊密な協力の下に試験実施の当事者として機能するが、品質管理や品質保証の役割を担うことから、支援と管理という二面的性格を有する。運営事務局は、グループの円滑な運営をサポート⁵⁾し、グループ運営のサポート(各種会議の企画・開催、グループ内のリソースの適正な配分、施設・メンバー管理、ポリシーの作成など)、プロトコール作成支援、各種委員会の運営、グループ内・外との情報共有のハブ機能などを担う。

また、監視機構である各種委員会としては、試験開始前に peer review によってグループ内でのプロトコール審査を行うプロトコール審査委員会 (Protocol Review Committee : PRC)、試験開始後に試験が適切に実施されているかどうかを監視する効果・安全性評価委員会 (Data and Safety Monitoring Committee : DSMC)、主に各施設で試験が適切に行われているかどうかをチェックして、試験の品質保証を行う監査委員会 (Audit Commit-

tee)などが設置される。実際の各種委員会の名称、構成および守備範囲については、各国の規制要件や Cooperative Group ごとの事情によって少しずつ異なっている。

Cooperative Group では上記のような三極構造を有しており、それぞれで各種の専門職が互いに協力し合いながら Cooperative Group の活動を支えている。

3. 臨床試験に必要なヒト(専門職)

臨床試験を支える代表的な専門職としては、臨床研究コーディネーター (Clinical Research Coordinator : CRC)、データマネージャー、生物統計家、メディカルライターなどがあげられる。

主に治療を実施する医療機関において、患者のリクルート、治療・検査のプロトコールに従った実施、症例報告書 (Case Report Form : CRF) の記入など、臨床試験に関わるすべての関係者の調整・支援および施設内でのデータマネージメントを担うのが CRC である。施設での臨床試験が円滑に行われるうえでの要(かなめ)であり、製薬企業が行う「治験」では一般的になってきているが、「研究者主導の臨床研究」では CRC の支援を得られない場合も多い。

データマネージャーは、データ定義、CRF デザイン、CRF の収集・問い合わせ、中央モニタリングの実施、収集したデータの入力・集計などのデータ管理を通じて、セントラルでの品質管理の中心となる。CRF に記載されてくる適格性や有害

Table 1. 臨床研究のガイドライン

<ul style="list-style-type: none"> ・ニュルンベルグ綱領(1947年) 「インフォームドコンセント」, 「適切なリスク/ベネフィットバランス」に言及 ・ヘルシンキ宣言(1964, 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002年) ニュルンベルグ綱領を基に世界医師会が作成 「生物医学研究の倫理に関する基本文書」とされる ・ベルモント・レポート(1979年) 研究倫理の3原則を提唱 ・CIOMS (国際医科学評議会) WHO ガイドライン (1982, 1993, 2002年) ヘルシンキ宣言を発展途上国に適応する目的で作成 補償の明言, 弱い立場にある人々に配慮などが特徴 ・ICH-GCP(1995) 日・米・欧の医薬品開発の統一規準として制定 ヘルシンキ宣言などを取り入れている

事象などに関する担当医のコメントのチェック, 患者の治療経過を追いながらのプロトコル遵守/逸脱のチェックなど臨床情報を扱う必要があり, データマネジメントの知識に加えて一定以上の医学知識も求められる。

生物統計家は, 生命科学分野に特化した知識を有し, 試験計画時の研究デザインや得られたデータの統計解析を担当する専門職であり, 欧米においては, 臨床試験への生物統計家の関与は当然のことであり, とくに生物統計家が関与しない多施設共同試験はありえないが, 欧米に比べ生物統計家の数は極端に少ないのがわが国の現状である

メディカルライターは, わが国では治験における総括報告書の作成業務を行う職種と認識されているようであるが, 本来は医療関連のすべての文書作成に携わりうる専門職であり, 欧米の Cooperative Group ではプロトコル作成支援をメディカルライターが行っている。

その他, 主に治験において施設訪問にて CRF と原資料との照合 (Source Document Verification : SDV) や必須文書, 治験薬の管理状況の確認などを行うモニターや, 監査を実施する監査担当者, 安全性情報の担当者, システム・ネットワークを管理するシステム担当者など多種多様な専門職が必要である。

Table 2. 研究倫理の7要件

倫理要件	詳細要件
social or scientific value 社会的/科学的価値	診断・予防・治療の向上に貢献, 疾患・健康に有用な知識を得る, すでにある知識や無駄な重複ではない
scientific validity 科学的妥当性	一般的に認められた科学的方法論 適切な統計手法・正しいデータ
fair subject selection 適正な被験者選択	社会的弱者の保護・過大なリスクのある被験者の除外 利益を受ける集団とリスクを受ける集団が解離しない
favorable risk-benefit ratio 適切なリスク/ベネフィットバランス	リスクの最小化・ベネフィットの最大化 被験者のリスクに見合う被験者/社会のベネフィット
independent review 第三者審査	研究と利害関係を持たない独立した第三者による デザイン・対象・リスク/ベネフィットの評価
informed consent インフォームドコンセント	研究目的・方法・リスク・ベネフィット・代替治療の 十分な説明 (information), 理解 (comprehension), 自発同意 (voluntariness)
respect for potential and enrolled subjects (候補者を含む) 被験者の尊重	同意撤回の自由, プライバシー保護 開始後の新知見や研究結果の説明 継続的な被験者保護の監視

臨床試験を実施するうえで知っていなければならないガイドライン

臨床試験は「ヒトを対象とする実験」であり、ヒトを対象とする以上は倫理性が担保されていなければならない。臨床試験の倫理に関するガイドラインには、ベルモントレポート、ヘルシンキ宣言⁶⁾、CIOMS ガイドライン⁷⁾などがある (Table 1)。また、Emanuel らは、これらのガイドラインを整理・統合した 7(8)要件^{8,9)}を提唱している (Table 2)。

米国では治験、研究者主導臨床試験の両方を含む臨床試験全体に対して、法的な強制力をもつ連邦規則 (連邦行制令第 45 編第 46 部 : 45CFR46) が規制しているのに対して、わが国では治験に関してのみ「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)³⁾が定められているが、研究者主導臨床試験に関しては法的強制力をもたない「臨床試験に関する倫理指針」¹⁾が定められているのみである。しかし、倫理性を確保し安全に臨床試験を実施するためには、臨床試験を実施する研究者やその審査を行う IRB 委員は上記の各種倫理ガイドラインに精通し、その臨床試験がそれらの要件を満たしているかどうかを判断する必要がある。

いずれのガイドラインも研究が倫理的であるための条件の一つに「科学的に妥当な方法で試験が計画・実施されること (科学的妥当性)」をあげており、「科学」は「倫理」の前提条件といえる。間違った結論や意味のない結論を導く研究はそもそも実

施する価値がなく、倫理的かどうかを検討する必要もないからである。科学的に妥当な方法で「計画する」には正しい統計的方法論が必要であり、科学的に妥当な方法で「実施する」には正しいデータマネジメントの方法論とそれに基づく品質管理や品質保証が必要である。そして、それらを行うためには臨床試験のフェーズごとに適切な「組織」を構築することが必要である。本稿が「科学的」かつ「倫理的」な臨床試験を計画・実施するうえでの一助になれば幸いである。

文 献

- 1) 臨床試験に関する倫理指針 (厚生労働省告示第 255 号 <<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>>
- 2) 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 <http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html>
- 3) 厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」
- 4) 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン <<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/171101-b.pdf>>
- 5) NCI CLINICAL TRIALS COOPERATIVE GROUP PROGRAM GUIDELINE VI.1. HEADQUARTERS <<http://ctep.cancer.gov/resources/trialguide.html>>
- 6) ヘルシンキ宣言 (日本医師会) <<http://www.med.or.jp/wma/>>
- 7) Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) : International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, Geneva Swiss, 2002, ISBN 9290360755
- 8) Emanuel EJ et al : What makes clinical research ethical ? JAMA 283 (20) : 2701, 2000
- 9) Emanuel EJ et al : What makes clinical research ethical ? J Infect Dis 189 (5) : 764, 2004

連載「がん臨床試験の実践～JCOGを例に～」第1回

試験計画の立案 —— 試験デザインの基本要素

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

福田 治彦

「がん臨床試験の実践」連載第1回の今回は、臨床試験という多くが年余に及び、多くの人の手を必要とする一大プロジェクトのスタート点である「試験計画の立案」を取り上げる。まずはそれに先立ち、本連載のトピックスの題材とするJCOGの組織について簡単に紹介する。

JCOGの概要

日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group : JCOG) は、厚生省がん研究助成金指定研究「固形がんの集学的治療の研究」班 (主任研究者：下山正徳) を中心として、1980年代半ばに組織された多施設共同臨床研究グループ (欧米では Cooperative Group と呼ぶ) である。2007年現在では、厚生労働省の33研究班 (がん研究助成金11班、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22班) の任意の集合体となっている (図1)。

13ある専門領域別グループには、全国で約200の医療機関、約400の診療科が所属しており、臨床試験は研究実施主体である専門領域別グループで計画・実施される。中央支援機構である「JCOGデータセンター」と「JCOG運営事務局」は、国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部とNPO法人「がん臨床研究機構」が共同で運営しており、常時約90試験 (登録中25試験、準備中20試験を含む) を支援・管理している。監視・管理機構である各委員会は、グループに所属

しない外部委員もいるが、基本的には専門領域別のグループ同士で審査する peer review であるため、まったくの第三者組織ではない。プロトコル審査、定期モニタリング (データセンターによる中央モニタリング)、副作用報告 (有害事象報告)、施設訪問監査、放射線治療品質管理等の品質管理・品質保証の体制は、1990年代半ばから本格的な整備が行われ、2000年頃にほぼ現行の体制が構築された。

試験計画の提案は、年2～3回開催されるグループ会議で行われ、発案者、もしくはグループ代表者から指名された施設の研究者 (臨床医) が、原案を提示する。グループによっては、会議とは別に少人数のプロトコル検討会を開き、試験計画の議論を行う。グループ会議には、当該グループ担当であるデータセンターのメンバー (筆者、グループ担当の統計家、およびデータマネージャー) が出席しており、その場で統計的なアドバイスや臨床試験方法論に基づくアドバイスをを行っている。

本稿では、このようなプロセスにおける筆者の経験を元に、試験計画の立案における tips (コツ) と pitfalls (落とし穴) について概説する。

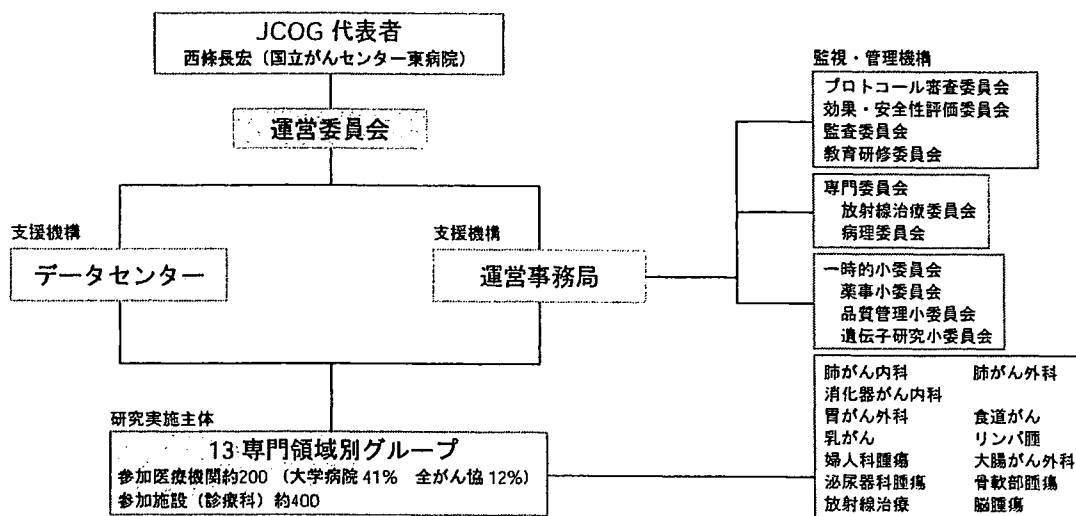


図1: JCOGの機構

試験デザインにおける3つの基本要素

既に「古典」と呼ぶべき教科書である S. J. Pocock の「Clinical trials: a practical approach」(1984, John Wiley & Sons Ltd.) には、試験計画の早期に明確化すべき、試験デザインの基本要素として、

- (a) どんな「患者」に対して (which patients are eligible)
- (b) どんな「治療」を (which treatments are to be evaluated)
- (c) どうやって「評価」するか (how each patient's response is to be assessed)

の3つが挙げられている (この教科書はがんに特化したものではないため、ここでの「patient's response」とは腫瘍縮小に限らず、生存期間の延長や QOL スコアの改善、平均拡張期血圧の低下等、より広い意味であることから、筆者は「評価」と訳している)。

試験デザインとは、「患者」「治療」「評価」の3

要素を明確化していくプロセスにほかならない。図2に、仮定の第II相試験を例とする3要素の関係を示した。基本的には「患者」→「治療」→「評価」の順に具体化していくが、3要素は互に関連しているため、1つの要素に変更を加えた場合、他の要素も変更が必要になることが多い。したがって、実際には各要素の内容を検討しながら、不整合がないように収束するプロセスになる。

さらに、臨床試験の目的は「よりよい治療」の開発であり、新治療が“よりよい”ことを示すことから、「比較する相手」は「標準治療」になる。つまり、3要素の検討を行うには、常に試験対象患者集団に対する「標準治療」を念頭に置くことが重要である。

「評価」に関する方法については、「何で評価 (比較) するか」という“ものさし”であるエンドポイントと「どれくらい良くなったら、効果があると判断するか」という判断規準から構成される。エンドポイントと判断規準が決まれば、評価方法が決まったと言える。3要素間の関連について少し掘り下げてみよう。

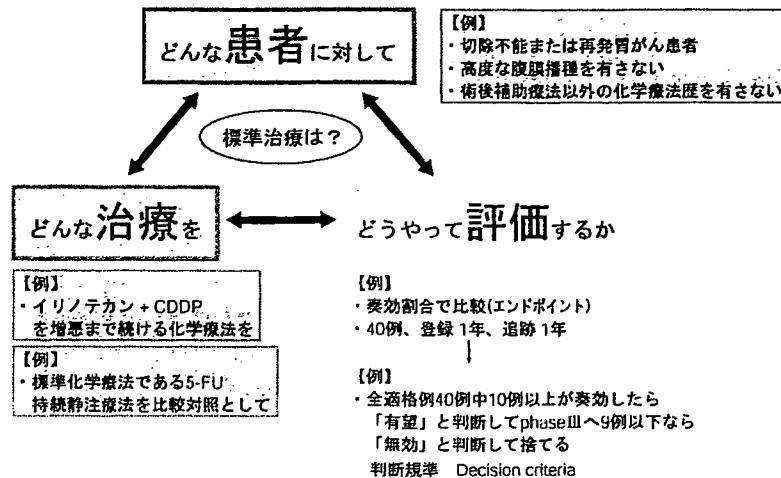


図2: 試験デザイン3要素とその関係

(1) 「患者」によって「評価」がかわる

対象とする患者集団によって評価方法や判断規準が変わることは、最もわかりやすいと言える。同じ奏効割合をエンドポイントにしても、がん腫によって判断規準は異なる。したがって、対象患者集団ごとに、判断規準が設定されなければならない。

試験治療が上回らねばならない奏効割合の閾値は、対象患者集団における標準治療の奏効割合を参考にして決められるべきである。実際は、標準治療の奏効割合、もしくは奏効割合より少し低い値を閾値にすることが多い。

(2) 「治療」によって「評価」がかわる

治療によってエンドポイントが変わる例を、JCOG試験の実例で説明しよう(図3)。JCOG0210は終了した第II相試験であり、JCOG0501はJCOG0210の結果を踏まえて開始された第III相試験(現在登録中)である。両者は、根治切除可能だが予後が悪い進行胃がんを対象として、標準治療である手術単独療法に対してTS-1とシスプラチンの2剤併用化学療法を術前に2コース施行す

ることがよりよい治療であるかどうかを評価することを目的としている。

次の標準治療を決める検証的試験である第III相試験では、真のエンドポイントである全生存期間(すべての死亡がイベント)をプライマリーエンドポイントとするが、試験治療レジメンを第III相試験に進めるかどうかを決める第II相試験では、早急に結果を得るため、短期的に結果が得られる代替指標(surrogate endpoint)を用いた。化学療法のための第II相試験の場合、通常は有効性の代替指標として奏効割合(奏効率)が用いられる。ただし、仮想試験の場合、最終目的は標準治療である手術単独療法との比較であるが、化学療法の奏効割合で「術前化学療法+手術」が「手術」よりも、生存期間で上回るかどうかは判断できない。比較する相手にデータが存在しないからである。そのため、「手術」単独療法でも評価が可能であり、生存期間を反映すると思われる代替指標を用いて、手術単独療法よりもよいかどうかを評価することになる。手術単独療法よりもよいデータが出る可能性があるかと判断して、はじめて手術単独療法とのランダム化比較第III相試験の試験治療レジメン

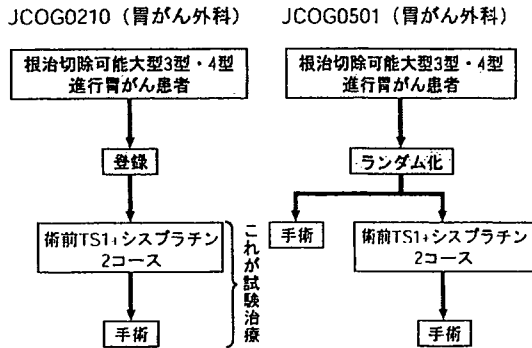


図 3 : JCOG 試験 JCOG0210 と JCOG0501

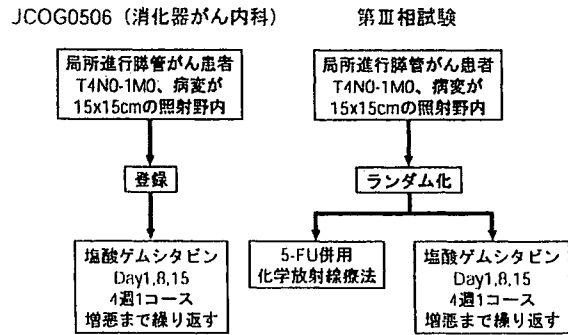


図 4 : JCOG 試験 JCOG0506 と計画中の第Ⅲ相試験

とすることができる。

そこで我々は、「手術単独」「術前化学療法＋手術」のどちらでも同じ規準で評価できる「根治切除割合」を JCOG0210 のプライマリーエンドポイントとした。その結果、「TS-1 とシスプラチンの 2 剤併用化学療法を術前に 2 コース施行してから手術を行う治療」のほうが、過去の「手術単独」の根治切除割合（予めプロトコールに判断規準として明記）よりも高かった。また、術前化学療法による手術合併症の増加等の不都合も生じなかったため、JCOG0501 を計画して開始した。

ポイントは、第Ⅱ相試験のデザインにおいて、次の第Ⅲ相試験で比較する標準治療を明確化したこと、そして標準治療と試験治療の比較対象（全体か部分か）を考え、評価できるエンドポイントを選択したことである。

(3) 「治療」によって「患者（選択規準）」がかわる変則的な例ではあるが、治療によって患者集団（患者選択規準）が変わることがある。具体例で説明しよう（図 4）。JCOG0506 は、消化器がん内科グループによる、局所進行膵管がん患者に対する

ゲムシタピン単剤の化学療法を評価する第Ⅱ相試験である。膵がんでは、腫瘍の縮小や増大を画像検査で評価することが困難であるため、プライマリーエンドポイントを奏効割合ではなく、1 年生存割合とした。また、化学療法のための試験にもかかわらず、適格規準に「原発巣とリンパ節転移をすべて 15cm × 15cm の照射野に含めることが可能」という条件が含まれている。これは図 4 の“第Ⅲ相試験”で示したように、第Ⅲ相試験で比較する標準治療が 5-FU を併用した化学放射線療法であり、JCOG0506 の 1 年生存割合を標準治療である化学放射線療法の 1 年生存割合と比較するには、患者を化学放射線療法を受け得る集団にする必要があった。やはりこの例でも「何と比べるのか」が重要であることが理解されよう。

ちなみにこの試験では合併症がない分、ゲムシタピン単剤療法のほうが放射線治療より患者負担が少ないことが期待される。したがって、ゲムシタピン単剤療法は生存期間で化学放射線療法を上回る必要はなく、劣らなければよりよい治療と言えることから「劣らない」ことを検証する「非劣性デザイン」の第Ⅲ相試験が計画されている。

第Ⅱ相試験デザインの進め方

筆者は第Ⅱ相試験のデザインの進め方およびその“コツ”について、以下のように考えている。

- ①常に「標準治療は何か」を念頭に置く
- ②次に行うべき第Ⅲ相試験のデザインを意識する
- ③対象集団を決める（新治療のメリットが期待できる集団の条件を具体化）
- ④試験治療レジメンを決める〔ベネフィットの最大化（maximize benefit）、リスクの最小化（minimize risk）を考慮する〕
- ⑤評価の方法を決める（エンドポイント、登録のタイミングと解析対象集団の定義、解析方法と判断規準を決める）

基本的には①→⑤の順に進めるが、実際には②～⑤は相互調整しながら、具体化することになる。

このステップについては、切除不能の肝転移を有する大腸がん患者に対する5-FU肝動脈注入療法（肝動注）の第Ⅱ相試験を仮想例として、具体的に考えてみよう。治療レジメンは、イリノテカンの静脈投与を併用する治療とした。

（1）常に「標準治療は何か」を念頭に置く

標準治療について、最近では5-FU＋ロイコボリンにイリノテカンを加えるIFL療法やFOLFIRI療法、オキサリプラチンを加えるFOLFOX療法がある。

ここでは5-FU＋ロイコボリン＋イリノテカンの静脈投与のIFLを標準治療レジメンとする。

（2）次に行うべき第Ⅲ相試験のデザインを意識する

標準治療はIFLなので、次の第Ⅲ相試験ではIFL療法と5-FU肝動注＋イリノテカン療法をラン

ダム化比較するデザインとなる。

（3）対象集団を決める

試験を行うにあたっては、参加患者のベネフィットの最大化、およびリスクの最小化が重要である。まず、ベネフィット最大化の観点から、新治療のメリットが期待できる患者集団を考える。

仮想試験で考えると、肝動注療法は肝転移単に高濃度の5-FU曝露が起きることから、特に肝転移単に対して強い抗腫瘍効果が期待される。逆に肝以外の転移単に対しては、静脈内投与されるイリノテカンによる肝経路で全身に回る5-FUによる抗腫瘍効果のみであり、標準治療のIFL療法に優る効果が期待できない。むしろ5-FUが肝経路で全身に回ることから、肝以外の転移単に対する効果はIFL療法よりも劣る可能性がある。したがって、この試験の対象は、肝以外に有意な（生命予後を規定するような）病巣がない、すなわち原発巣は既に切除されていて、肺転移や脳転移を有さない患者が適切であろう。

次に、リスク最小化の観点から、新治療によって逆にリスクが高くなると思われる患者を除外する。仮想試験では、肝動注が危険となり得る門脈閉塞、肝動脈奇形、肝硬変を有する患者を除外するといった選択規準が必要となる。

（4）試験治療レジメンを決める

まず薬剤の用量だが、第Ⅱ相試験の段階ではすでに決定されているはずであるため、本稿では割愛する。第Ⅱ相試験で考慮することは、第Ⅲ相試験で比較すべき標準治療のレジメンと同じにしたほうがよいかどうかの検討である。薬物の代謝や体内動態、併用薬剤との相互作用等から、効果を最大化する用法・用量が決まっている場合はそ

れを優先させるべきだが、そうでない場合は、標準治療のレジメンに出来るだけ合わせておくことで、第Ⅲ相試験の計画を行うことが容易になる。仮想試験では、5-FUの静注、肝動注の相違以外の部分、つまり併用するイリノテカンの用法・用量、1コースの長さ、共通する支持療法等については、標準治療であるIFLと同様にしておく。それによって、第Ⅲ相試験を実施する際、施設の臨床医の混乱を防ぎ、プロトコルの逸脱を減らすことができる。その結果、本来比べたい治療法を適正に比較することにつながる。

(5) 評価の方法を決める

(3)でも述べた考察により、肝転移しかない患者を対象とした場合は当てはまらないが、もし、肝以外にも転移巣を有する患者を対象とした場合を想定して、奏効割合について考察してみよう。

仮想試験における試験的部分は、5-FUを「肝動注」することである。研究者は「肝転移巣にどれだけ効くか」に強い興味を抱くかもしれないが、「肝転移巣の奏効割合」をプライマリーエンドポイントにしてよいだろうか。標準治療であるIFLは全身化学療法のため、肝転移巣の奏効割合について、信頼できるデータがあるかどうかは疑問である。もっと重要なことは、肝転移巣の奏効割合がIFL療法を大きく上回っていたとしても、肝以外の病変に対する奏効が劣っていれば、肝動注療法はIFLよりも有望な治療であるとは言えないであろう。

したがって、比較する相手は全身化学療法としてのIFLにおける全病変に対する通常の奏効割合であり、肝動注療法の奏効割合も同じように求めたものでなくては比較する意味がない。奏効割合をプライマリーエンドポイントにするなら、全病

変の奏効割合を用いることになる。

集学的治療や特殊技術を要する治療の第Ⅱ相試験で、意外と重要なのが患者登録のタイミングとそれによって定まる解析対象である。仮想試験で考えると、5-FUの肝動脈内注入に先立ち、肝動脈へのカテーテル留置とリザーバー(動注ポート)の埋込みがなされるが、必ずしも100%成功するとは言えない。そのため、肝動注療法の有効性に関心がある研究者は、患者登録・解析対象の設定を肝動脈へのカテーテル留置とリザーバーの留置に成功(カテ・ポート留置成功)した時点で行うかもしれない。

しかし、ここで「次に行うべき第Ⅲ相試験のデザインを意識する」技術が活きてくる。第Ⅲ相試験(図5)を行う場合、(a)、(b)のどちらになるかという、当然、(b)になる。全身化学療法を行う患者に、カテ・ポート留置は不要である。全身化学療法、動注化学療法の選択のタイミングは、カテ・ポート留置前であり、比較可能な対象は全身化学療法を選択した患者集団(実際に行ったかどうかは問わない)とカテ・ポート留置を試みた患者集団(留置の成功・失敗は問わない)である。

このように、治療方針の選択という医学的意思決定を行うタイミング(ランダム化試験の場合のランダム化時点)で患者登録を行うべきであり、タイミングを明確化する上でも第Ⅲ相試験のデザインを意識することは第Ⅱ相試験のデザインにおいて有用である。

以上を踏まえると、この仮想試験のデザインは自ずと決まる(図6)。奏効割合の分母に、カテ・ポート留置を試みたがうまくいかなかった患者を含めることで、初めて全身化学療法での奏効割合と比較できる。