

は、摩擦により擦れが生じやすく、発汗による症状悪化のリスクが高いため、このような場合は乳房を挙上させ、摩擦を最小限にするために、積極的にブラジャーの着用を勧める。特に乳房のボリュームのある患者には、十分に乳房を挙上するために、ボディスーツの着用を勧めることもある。

反対に乳切後や乳房にボリュームのない場合は、ブラジャーを着用しなくてもよいが、乳頭の摩擦を予防するために、伸縮性のあるタンクトップやキャミソールなど、肌着の着用を勧める。また、肥満体型では、歩行時など上腕の動きにより腋窩部分の摩擦が生じやすいため、表皮剥離のリスクが高い。このような場合には、腕を開き気味とし、腋窩に空間をもたせ、その部分を意識しながら生活するようアドバイスすることで、放射線皮膚炎の発症リスクを低減できる。

### (3) 照射時の留意点

毎回同部位に照射できなければ治療効果に影響を及ぼす。また、治療台は柵のない幅の狭い台であり、高く上昇するため、転落などの危険性を予測し、照射時は動かないようあらかじめ説明する。

照射時は上半身を露出しなければならない。治療を担当する技師は男性も多いため、必要時は看護師が付き添うなど、羞恥心への配慮も必要である。

乳房への照射は、肺への照射を避けるために通常接線照射で行われる。マンモリクスは、上肢への不要な照射を避けたうえでの接線照射を可能にし、また、常に同じ角度での上肢挙上を可能にするため、同一体位が保持される。

上肢挙上が不十分であるために、放射線療法の開始が延期される不利益が生じないためにも、患者は上肢挙上の必要性を理解する必要がある。退院時挙上が不十分な患者には、病棟看護師—外来看護師・放射線治療部の看護師間で情報を共有し、退院後のリハビリテーション状況を把握し、継続できるよう支援する。

## 4 局所進行乳がんの集学的治療と看護

### 1) 治療の実際

Ⅲ期の乳がんを局所進行乳がんという。Ⅲ期乳がんのなかでもⅢA期の乳がんには手術可能な乳がんが含まれる。手術可能なⅢ期乳がんに対しては、Ⅰ、Ⅱ期の乳がんと同様、手術を先行し術後薬物療法と放射線療法を行うか、術前化学療法に引き続き局所療法を行う。ここでは主に初診時に定型的な手術（両胸筋温存乳房切除術や胸筋合併乳房切除術）による根治切除が不可能な局所進行乳がんについて述べる。

初診時、根治切除不可能な局所進行乳がんに対しては、全身薬物療法と局所療法（手術 and / or 放射線療法）による「治癒」を目的とした集学的治療が行われる。

局所療法を可能とするため、あるいは局所療法による侵襲を低減するため、局所療法に先行して、まず薬物療法を行う。手術可能乳がんと同様、薬物療法の開始前には針生検を行い、ホルモン受容体やHER2発現状況など腫瘍の生物学的性質を確認する。局所での腫瘍縮小をできるだけ速やかに得るために、薬物療法としては化学療法が選択される。化学療法の内容についてはアントラサイクリン系薬剤を用いたレジメンが標準的であり、これにタキサン系薬剤を加えることもある（表2-9参照）。HER2陽性乳がんの場合にはトラスツズマブを併用することにより治療効果が高まる。

局所療法の内容は、化学療法に対する原発巣の効果によって選択され、個々の患者によって異なる。化学療法が奏効し手術が可能となった場合には、局所コントロール目的に、乳房と腋窩に対する手術を行い、さらに胸壁および鎖骨上領域に対して術後放射線療法を追加する（60～66Gy/30～33Fr）。治療前のステージングで内胸リンパ節転移の存在が疑われる場合には内胸リンパ節領域にも照射を行う。局所進行乳がん術前化学療法が奏効した場合、手術としては乳房切除が行われることが一般的である。ステージⅢB以上の局所進行乳がんに対する化学療法後の局所療法として乳房温存手術が妥当かどうか、また化学療法が著効した場合に手術を省略してもよいかどうかについては明らかでない。

化学療法後も手術が困難な状態が続く場合、別のレジメンを試すか、乳房・胸壁および鎖骨上領域に対して放射線療法を行う。放射線治療後の手術に適さないと思われるような症例には、周辺臓器への影響を考慮しながら、放射線の線量を70Gy/35Frまで増やすこともある。このように放射線が手術に先行する場合、放射線療法の照射線量や時期によっては縫合不全などの手術合併症が懸念されるため、あらかじめ外科医、放射線治療医の間で局所の治療方針についての合意を形成しておく必要がある。また化学療法中に腫瘍が増大をきたした場合、遠隔臓器に転移病変が出現している可能性があるため、適宜全身検索のための検査を行い、遠隔臓器転移が明らかとなった場合には、局所療法の目的は「治癒」ではなく「症状緩和」となるため、薬物療法医、外科医、放射線科医により局所療法の必要性や内容について再吟味を要する。

局所療法終了後、ホルモン受容体陽性乳がんの場合、卵巣機能（閉経状況）に応じた内分泌療法を早期乳がん準じて行い、HER2陽性乳がんの場合にはトラスツズマブの投与を検討する（本章Ⅲ-B-②-1）「治療の実際」参照）。

## 2) 治療に伴う副作用

術前化学療法・術後薬物療法と同様（本章Ⅲ-B-②-2）「治療に伴う有害事象」参照）

## 3) 治療に伴う看護

乳がんの皮膚転移は、連続性・血行性・リンパ行性に転移する。以下では皮膚転移による自潰部のケアについて述べる。

### a) ケアの実際

皮膚転移による自潰部のケアでは、滲出液、臭気、出血量などに応じて、洗浄やガーゼ交換の回数やタイミングを調整することが必要である。ケア方法の一例を以下に示す。

ケアのポイントは、皮膚の保護と保清、出血予防、臭気対策である。手順は、洗浄→軟膏塗布→ガーゼ保護である。

#### (1) 滲出液のケア

滲出液が多い場合は、寝衣の汚染を防止するために、尿吸収パッドや防水性のパッドで覆う。テープ固定は剥離刺激によるびらん形成の予防のため、粘着力の弱いテープを創部周囲の健常皮膚に貼付する。テープ除去時は皮膚剥離に注意し、ゆっくりと行う。下着は片胸帯やソフトブラジャーなど、締めつけすぎないものを選択する。

シャワーでの洗浄後、皮膚のケアを行う。シャワーが使用できない場合は、水道水を人肌程度に温め洗浄し、刺激を感じる時はややぬるめに温めた生理食塩水を使用する。臭気対策や皮膚の保護・保清のためにも十分な洗浄を行う必要がある。洗浄時は疼痛や出血予防のため、シャワーや微温湯が自潰部に直接かからないように行う。

#### (2) 出血予防

滲出液や出血によりガーゼが自潰部に貼りつき、剥離刺激になり出血の原因になるときは、ガーゼの代わりに非固着性シリコンガーゼに軟膏を塗布し使用することもある。ガーゼ除去時にも、湿らせながら行うことで出血の予防につながる。また、出血が多い場合は、吸収力・吸収速度に優れているアルギン酸カルシウム材を使用することもある。

#### (3) 臭気対策

臭気対策としては、患者の同意を得て空気清浄機をベッドサイドに設置したり、消臭材をベッド下に設置する。しかし、これらだけでは臭気対策は不十分であり、最も効果的なのは洗浄回数を増やすことである。また、微温湯での洗浄のほかに、オキシドール<sup>®</sup>を使用した洗浄も臭気には有効である。

オキシドール<sup>®</sup>は、刺激を感じることもあるので、患者と相談しながら使用を検討する。また、臭気が強いときには個室管理での対応をすることもある。臭気は、患者のQOLを低下させる要因ともなるので、十分な対策が必要である。

#### b) セルフケア支援

継続してケアが行えるよう患者や家族にもケアに参加してもらい、主体的にセルフケアが行えるよう支援する。患者や家族でのケアが難しい場合は、社会的資源（訪問看護）を活用する。また、必要物品の購入方法なども併せて紹介をしていく。

家族がケアを行う場合、ケア提供者への支援やケア提供者と患者との関係を調整する必要がある。患者自身が家族に見せたくないという思いがある場合、その思いを十分理解し、これまでの家族関係を考慮した状況に応じた対応が求められる。

#### c) 受容について

乳がんの進行に伴い、自潰した皮膚転移を受容できず、そのまま家で放置していたというケースもある。多くの場合、適切なケアが行えていなかったために、滲出液も多く、悪臭を伴う場合が多い。自潰部からの出血を放置していたケースでは、貧血を伴う場合もあり、入院下での管理が必要になることもある。

異常に気づいても、一概に怖くて受診できなかった、できものができているだけだと思ったととらえている患者もいれば、家族の介護に追われて来院する時間がなかったなど、自分のことが二の次になってしまい受診が遅れたという場合もある。

受容が難しく、自潰部を見ることができない患者には、少しずつできることからケアに参加してもらおう。たとえば、物品の準備を一緒に行うことから始め、徐々に参加を促し、患者の受容のペースに合わせて支持的にかかわりをもっていく。また、継続した介入が必要と判断したときには、継続したセルフケアへの支援が行えるよう外来看護師と連携をもち、患者がいつでも相談できる環境を整える必要がある。

## 5 転移性乳がんの治療と看護

### 1) 治療の実際

#### a) 治療の目的

転移性乳がんは乳房に発生したがん細胞が血液やリンパの流れを介して全身に広がり肉眼的に肝臓、肺、骨などの遠隔臓器に転移病巣を形成した状態である。このため、転移性乳がんは全身性の疾患であり、現時点で治



## 今, 求められている腫瘍内科

### 臨床試験と実地臨床\*

中村 健一\*\*  
佐藤 暁洋\*\*  
福田 治彦\*\*

**Key Words :** clinical trial, clinical practice, cooperative group, standard treatment, standardization

#### はじめに

1990年代以降, 医薬品の承認申請を目的とする企業主導治験のインフラ整備が先行して進められた日本では, 実地臨床により近い形で行われ日常診療の進歩に直接つながる研究者主導臨床試験のインフラ整備が相対的に遅れてしまった。とくに, 薬物療法だけでなく, 手術や放射線治療との組み合わせである集学的治療が標準治療であることが多い「がん」の治療分野においては, 研究者主導臨床試験の体制整備の遅れは, 患者に最新かつ最善の治療を提供するためのエビデンスづくりの遅れに直結することから, 実地臨床に及ぼす影響は深刻である。

筆者らは, こうした研究者主導の臨床試験を行い, 「すべてのがん患者に最善の治療のエビデンスを提供すること」を目標に掲げている「日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group : JCOG)」(<http://www.jcog.jp/>)のデータセンターおよび運営事務局の一員としてJCOG試験の支援や管理に携わっている。本稿では, 筆者らの日常の経験を通じて, とかく「実地臨床とは異なる」と捉えられがちな臨床試験が, 多くの臨床医が考えている以上に, 実は実地臨床と密

接に関連し相互に影響し合うことを示したい。

#### JCOGについて

がんの治療開発は一般に, 単施設もしくは限定された少数施設により行われる早期開発(第I相・早期第II相)の臨床試験と数十~数千名規模の患者登録が必要となる後期開発(後期第II相・第III相)の臨床試験からなるが, 後期開発においては多数の患者登録が必要であることと, 一般化可能性を確保するために多施設共同での臨床試験が行われる。これらの後期開発のための大規模な多施設共同臨床試験は, 欧米でも歴史的に(米国では1950年代半ばから), 恒常的な機構としての多施設共同研究グループ(Cooperative Group)が中心となって行われてきている。とくに米国では治験やトランスレーショナルリサーチを含むすべてのがん臨床試験参加患者の約6割が, 現在9つあるCooperative Groupの試験に参加しており, 非常にポピュラーな存在と言える。JCOGも欧米のCooperative Groupをモデルとして構築された<sup>1)~3)</sup>。

JCOGは厚生労働省がん研究助成金の5つの指定研究班(17指-1~5)を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。JCOGは, 専門領域ごとの13の「研究グループ」とそれに所属する医療機関, 「データセンター」と「運営事務局」の中央支援機構, および監視機構としての「各種委員

\* Clinical trial and clinical practice.

\*\* Kenichi NAKAMURA, M.D., Akihiro SATO, M.D. & Haruhiko FUKUDA, M.D.: 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); Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Service, National Cancer Center, Tokyo 104-0045, JAPAN

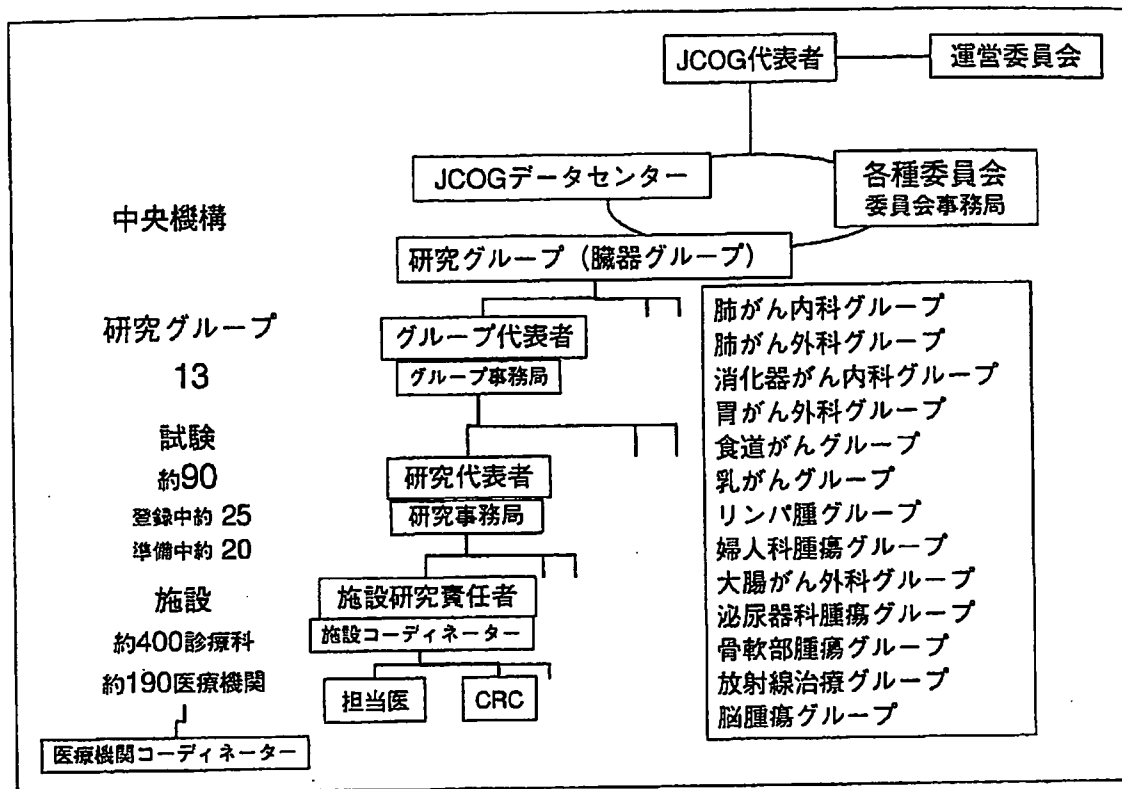


図1 JCOGの機構

会」の3要素からなっている。JCOGの機構を図1に示す。各研究グループはそれぞれ「グループ代表者」によって統括され、試験ごとの統括責任者である「研究代表者」と実務責任者である「研究事務局」がJCOG臨床試験の計画から実施、公表までの責任を負う。現在JCOGに参加しているのは、医療機関単位では約190、同一医療機関内で異なる研究グループに所属するチームを参加「施設」と定義しているため、「JCOG参加施設」とは診療科もしくは診療グループであり、「施設」数としては約400となる。管理中の試験は約70であり、うち登録中の試験は約25で、準備中の約20試験を含めると合計約90の試験の支援と実務管理を行っている。13の研究グループでほとんどの臓器がんをカバーしているが、ほかに国内のグループが存在する白血病と小児がん、およびわが国では稀少がん種である皮膚がんはカバーしていない。各グループの活動性を患者登録数で見ると、従来は肺がん内科グループとリンパ腫グループが双璧をなしていたが、ここ数年、消化器系のグループの登録数が多く、年間登録数の約7割を「大腸がん外科グループ」、「消化器がん内科グ

ループ」、「胃がん外科グループ」、「食道がんグループ」の4つの消化器系グループで占めている。

### 実地臨床から臨床試験へ

JCOGでは、現在JCOGとしての第1号となる医師主導治験を準備中であるが、これまでは未承認薬の治験はもちろんのこと、適応拡大(未承認効能取得)のための治験といった「早期開発」の臨床試験は行ってこなかった。そのかわり、主として「後期開発」に位置づけられる併用化学療法の臨床試験や、薬物療法・手術・放射線治療のうち複数の治療法を組み合わせた「集学的治療(multi-modality therapy)」の臨床試験を行い、がんの標準的治療法を確立・改善することを目的としてきた。

登録患者数の治療法(modality)別の内訳をみると、化学療法のための試験に約25%、術前または術後の(補助)化学療法の試験に約30%の患者が登録されており、あとの45%の患者は、手術手技の評価の試験や化学放射線療法の試験、治療方針の決定に用いる画像診断の妥当性研究などに登録されている。一般的な抗がん剤開発戦略

に沿った後期開発のための臨床試験はもちろんであるが、とくに外科手術手技の比較や放射線照射方法の比較など、実地臨床から出された疑問(clinical question: 研究仮説)が臨床試験のコンセプトにつながることもしばしばあり、研究者主導臨床試験ならではの臨床試験が計画され実施される。これらのタイプのJCOG試験の例として最近のものでは、JCOG0110(上部進行胃癌に対する胃全摘術における脾合併切除の有無をランダム化比較する第III相試験)、JCOG0201(胸部薄切CT所見に基づいて肺野型早期肺癌に対する手術が肺葉切除ではなく侵襲の小さい縮小切除で充分かどうかを検討する診断の妥当性研究)、JCOG0404(進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術と開腹手術をランダム化比較する第III相試験)などがある。興味のある読者はJCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)の「研究グループ」からグループ別の「研究一覧」をたどっていただきたい。

こうした実地臨床の現場から提案される研究仮説に答を出すべくデザインされる臨床試験は、われわれ中央機構の研究支援の専門家にとっては応用問題として学問的にもおもしろく、研究者主導臨床試験の醍醐味と言える。同時に、興味深く、かつ将来の多くの患者に貢献するであろう意義の大きな研究仮説を提案する臨床医には、常に「最善・最新の治療が何か?」を踏まえて日々その実施に心を配りつつ実地臨床に取り組む姿勢が要求される。なぜなら、「何が最善かつ最新か?」を知っていなければ、いかに独創的な発想を産む能力をもっていても、それはすでに誰かが発案してすでに臨床研究によって解決されている疑問かもしれないからである。世界および国内の最新のエビデンスを踏まえた上で、現在進行中の臨床試験や次の臨床試験の計画を日常茶飯事として議論しているその道のエキスパートからなる多施設共同臨床研究グループの一員となり、実際にその臨床試験に参加することは、日常の実地臨床に取り組む上でも、ほかに謙虚に学ぶ姿勢と常に最善をつくすという臨床医の姿勢に対して自然と影響することは想像に難くない。このことはプラスになることはあってもマイナスになることはないであろう。実地臨床に真摯に取り組む姿勢は研究者主導臨床試

験の参加と不可分と言える。

### 臨床試験から実地臨床へ ～臨床試験参加によるメリット

臨床試験を成功に導くうえでは、参加施設が積極的に患者登録することが不可欠である。しかし、医療機関や研究者に経済的なメリットや対価の支給がある企業治験とは異なり、目に見える形でのメリットがない研究者主導臨床試験においては、参加施設の臨床医が臨床試験に参加することの意義を感じていなければ、患者登録に消極的となり登録遅延により場合によっては試験そのものの中止にもなりかねない。臨床試験にいったん参加すると、長時間のInformed Consent(IC)取得のための説明、煩雑な症例報告用紙(Case Report Form: CRF)への記入、プロトコル規定どおりの検査指示など、臨床医にとってプラスアルファの業務が生じる。最前線で活躍している多忙な臨床医であるほど、これらの業務は大きな負担となるであろう。JCOGでは年間1,300～1,800名の患者登録がなされており、多くの施設が積極的に患者登録を行っている。しかし実際に、JCOGの臨床試験に参加することで施設にとって実地臨床にもたらされるメリットは果たしてあるのであろうか?

もちろん、臨床試験のテーマに関する問題意識や治療開発に対する使命感も重要であるが、本稿で以下に述べる、筆者らが考える臨床試験参加に伴うメリットはより実践的なものである。まず試験計画段階のメリットと、試験開始後のメリットに大別して考察してみよう。

#### 1. 試験計画段階～標準治療のコンセンサス形成

##### (1)「標準治療とは何か?」を踏まえざるを得ないこと

近年、各疾患領域でガイドラインが整備され、日本における標準治療の普及をはかろうとする動きが広がっているが、国内の臨床試験のエビデンス発信が少ないため、やむを得ず臨床試験のエビデンスがなくとも国内で広く行われてい

る治療法が標準治療とされている場合 (community standard) が多い。臨床腫瘍学の世界最大の学会として「がん」の領域では高い評価を受けている米国臨床腫瘍学会 (American Society of Clinical Oncology: ASCO)<sup>4)</sup> は、最新の臨床試験のエビデンスの公表をメインとしているが、それと同様に重視しているのが「教育」であり「標準治療の普及」である。これは民間医療保険が主体である米国では、ASCOでの発表によって医療費に保険が適用されるかどうかが決まり得るという背景を無視はできないものの、日本の多くの臨床医学系の学会と大きく異なる点として注目に値しよう。また、ASCOでは、臨床試験の結果が新しく発表される時にも、必ず「これまでの標準治療に対して何が進歩したのか？」という視点で議論がなされている。振り返って、果たしてわが国の学会では、少なくともEvidence-Based Medicine (EBM) が流行して診療ガイドラインが盛んに作られるようになってきた1990代後半まで「何が標準治療か？」という議論が充分になされてきたと言えるだろうか？国内学会での議論を「標準治療」にもっと重点を置くようにしていくことは分野を超えた今後の課題であり、学会主導の診療ガイドライン作成は今後も促進されるべきと思われるが、診療ガイドライン作成のプロセスに匹敵して「何が標準治療か？」の議論なしには成り立たないのが臨床試験の計画段階での議論である。

「相」を問わず、よりよい治療を産み出すことが臨床試験の第一の目的であるが、「よりよい」と言えるには「現時点でもっともよい治療 (本稿ではこれを「標準治療」と定義して用いる)」と比べてよい (可能性が充分にある) と言えなければならず、臨床試験の計画段階では「その患者 (試験の対象集団)」にとって「標準治療が何か？」を踏まえなければ話が始まらないのである。しかし、上述のごとく国産のエビデンスに乏しく、かつ臨床医が学会での標準治療の議論に慣れていないわが国であるから、経験的にも、提案される試験計画で対象とする患者集団に対する「標準治療」が明確に提示されることは決して多くない。わが国の現状を考えると、「標準治療は何か？」を議論するそう多くない機会として、臨床試験

を真摯に考える最初の段階が貴重と言わざるを得ないのである。JCOGにおいても、提案される試験計画の中で「標準治療」と扱われている治療として「国内で広く行われている治療法」があげられることも多く、その際、後述するpeer reviewの過程の中で実は海外にしかエビデンスがないことが明らかになったりすることは稀ではない。臨床試験の計画段階から議論に加わることは、日常診療においても「標準治療」を意識する動機づけに充分なり得る機会であると言える。

## (2) 「標準治療」のコンセンサスはなぜ必要か？

「標準治療」の議論の中で次に困難なのは、試験に参加する研究者 (臨床医) の中で、具体的なプロトコル治療レジメンとしてのコンセンサスの形成である。たとえば、ある対象に対する標準治療が「シスプラチンをベースにした化学療法」であり、評価したい試験治療コンセプトが「カルボプラチンをベースとした化学療法」であったとしても、そのままでは研究仮説の要件である「答の出る問 (answerable question)」にはならない。Answerable questionとして臨床試験の研究仮説とするには、より具体的に、シスプラチンの投与量とスケジュールや、併用する薬剤の投与量とスケジュールをある「一つの治療法」とみなせるレベルまでの詳細度で具体的に決定しなければならない。なぜなら、施設ごと、担当医ごと、患者ごとに、シスプラチンが3週1回投与だったり毎週少量投与だったりバラバラで、併用する抗がん剤もエトポシドであったりイリノテカンだったりゲムシタピンだったりしたとすると、もし、その試験で「シスプラチンをベースにした化学療法」に対して「カルボプラチンをベースとする化学療法」が生存期間で優ったとしても、それは「カルボプラチンをベースとする化学療法」が「シスプラチンをベースにした化学療法」よりも本当によりよい治療であるからと言えるわけではない。3週投与のシスプラチンだったら負けなかったのに毎週投与の治療を受けた患者が多く混在したために負けたかもしれないし、カルボプラチン群の方により有効な抗がん剤が多く併用されたためかもしれない。われわれが欲



しいのは「統計的に有意な結果(P値)」ではなく、当該疾患の患者にとって「真によい治療」であり、試験結果を一般化するためにも具体的な治療レジメンを統一しておくことは重要である。

しかし、臨床試験といえども、一人一人違う患者に多くの担当医が治療を行うわけであるから、細部にわたって完全に同じ治療を行うことは不可能であるが、やはり「一つの治療法」とみなせる範囲には具体化しないと、「どういう治療」が「何と比べて」どれくらい「よい」と言っているのかが不明となり、患者に貢献できるエビデンスを産み出すことにはつながらない。このことは標準治療群の治療だけでなく、試験治療群の治療にも当てはまるが、臨床医は新しい「試験治療」には関心が高いためか自然とある程度決まったレジメンとして提案された新しい治療レジメンを抵抗なく受諾する傾向があり、経験的にも、試験治療レジメンの細部の決定よりも「標準治療」のコンセンサス作りの方が実は難しい。

さらに、臨床試験の「相」別に考えた場合に、標準治療(レジメン)のコンセンサスが曖昧なまままだどのような不都合が生じるのだろうか? 「標準治療」は、臨床試験で検証しようとする有望な新治療の比較相手であり、比較相手が不明確なままでは正しい評価ができないことは、第III相試験の場合はもちろんのこと、単アームで行う第I相試験や第II相試験でも同じである。なぜなら第I相試験や第II相試験はあくまで第III相試験に先だって標準治療と比べ得る治療法(most promising regimenかどうか)をスクリーニングする段階である。第III相試験で比較する標準治療が曖昧なまま第I相試験と第II相試験で有望な新治療が選択されたとしても、第III相試験を計画する段階になって適切な比較対照が見つからず治療開発がストップしてしまいかねない。経験的にも、第II相試験の結果を発表しているのに次の第III相試験の比較相手について質問に答えられない発表に遭遇することはとくに珍しい話ではない。個々の臨床試験(とくに第I相試験と第II相試験)を見様見真似で行おうとする姿勢は、臨床試験が「治療開発」のプロセスの一部であることを理解していないことに起因する。

このように早期開発の段階から常に標準治療

を明らかにしておくことは治療開発のための臨床試験の基本である。曖昧な標準治療の認識に基づく治療開発は、限られた人的・経済的リソースの無駄遣いであり、そうした研究は、第III相試験を経て日常診療としての「よりよい治療」に結びつかないのだから、「study for study」や「study for paper」, 「study for doctor」と言われてもしかたがない。「標準治療」を明確にして治療開発を行うことは「患者のための研究を行うこと」と不可分である。

また、「標準治療」の明確な共通認識をもつことは、臨床試験参加に関するInformed Consent(IC)取得のための患者への説明を行う上でも重要である。ランダム化比較試験において「標準治療」とはその時点でもっとも有効で安全とされている(リスク/ベネフィットバランスが最適である)治療法であり、試験治療法はその時点で標準治療よりも有望ではあるがまだ不確実な治療法である。ランダム化比較試験のIC取得の際にはこれら両治療(3群以上の試験の場合はすべての群の治療)のリスク/ベネフィットバランスの等価性(equipoise)を適切に説明することが不可欠である。いずれかの治療が他方よりも明らかにリスク/ベネフィットバランスが優れていると確信する十分な根拠があるならば、臨床試験をするまでもなく優れている方の治療を行えばよい。リスクとベネフィットのバランスを考えた場合に、「いい面、悪い面、両方加味するとどっちが本当によい治療かはわからない(なので私たちはそれを明らかにしたい)。しかし、どっちの治療を受けても“一番よい治療”か“二番目によい治療”のどちらかですよ」と担当医が言えるからこそ、「ランダム化」という(機械で決められる)気持ちの悪い方法で治療法を決められることに患者が同意してくれると考えるべきである。ランダム化比較試験のIC取得の説明を行う上でも、比べる相手が「標準治療」であるという認識とそのコンセンサスが重要であることを強調したい。

### (3) 標準治療のコンセンサス形成までの過程

では、実際の臨床試験で「標準治療」を決める過程はどのようなものであろうか。

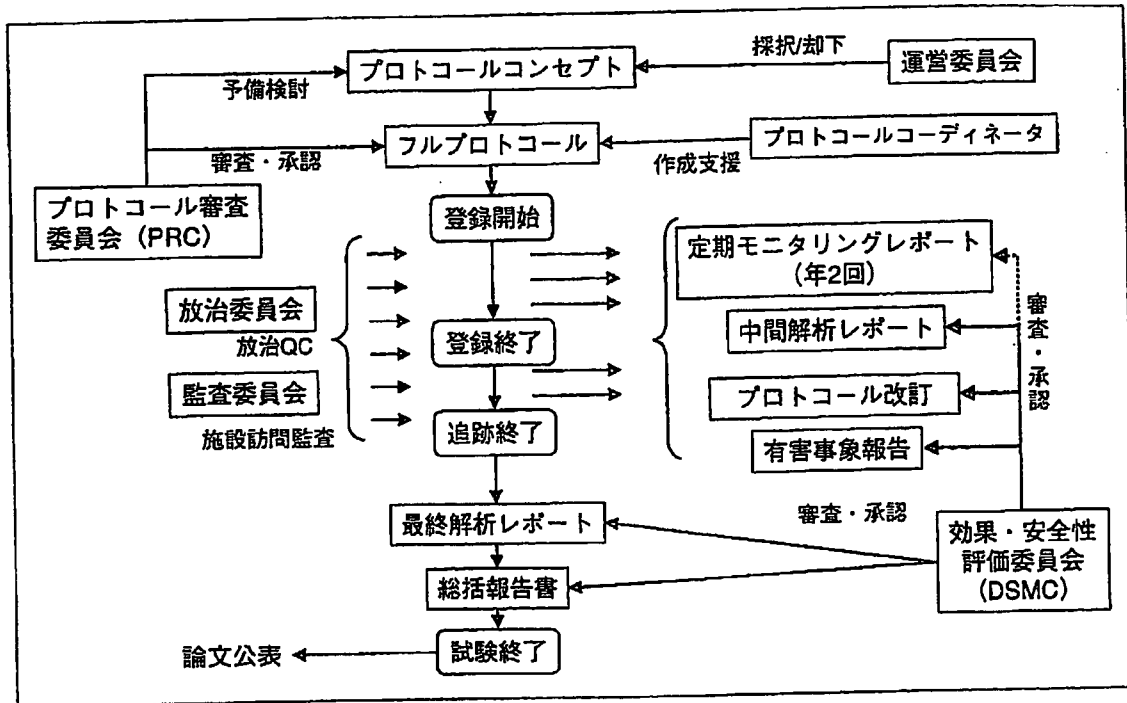


図2 JCOG 臨床試験のプロセスと委員会機能

JCOGで臨床試験が企画され、終了するまでのプロセスを図2に示した。「標準治療」はこの過程の前半部分、試験開始前のプロトコール作成段階で決定される。新しい臨床試験コンセプトはまず研究グループごとの会議でグループメンバーにより議論、検討される。その後正式なプロトコールコンセプトをプロトコール審査委員会(Protocol Review Committee: PRC)へ提出するが、グループ側は①プロトコール審査委員による書面でのレビュー、②プロトコール審査委員会会議での審査、③運営委員会会議での審査をクリアしなければならない。この各段階において、「対象」「標準治療」「試験治療」「デザイン」「実施可能性」の5つの点でさまざまな問題点が指摘されるが、われわれがもっとも重視し、かつ実際に多くの時間が議論に費やされているのは「対象」と「標準治療」である。この2つがうまく整理されると他の事項の決定もスムーズに進むし、逆にこの2つが明確に定まっていなと、審査委員に試験の必要性を納得させるのは困難である。グループ側は審査側から出された問題点に対してすべて回答する必要があるため、メーリングリストやグループ会議で議論し、グループ内のコンセンサスをまとめて回答しなければな

らない。これらは大変な作業ではあるが、各施設の臨床医はさまざまな角度からの審査意見に耐えうる「標準治療」を決定する過程に参加することで、その領域の問題点を把握することができる。その経験は新たなclinical questionを形成するうえでも有益であろう。

プロトコールコンセプトの承認後のフルプロトコール作成段階ではさらに細かい点まで共通認識を形成することが必要となる。具体的には検査間隔、中止・変更規準、毒性により減量する場合の減量レベル(用量)、支持療法などである。たとえば、支持療法でG-CSFの使い方などは実地臨床では施設ごとで適応や使い方もまちまちであるが、フルプロトコール作成段階において、他施設のやり方を知り、最適な使用法を共有化していくこともまた有益であろう。これらの中には臨床試験以外の実地臨床の場面で援用可能な知識もあるであろう。ただし、経験的には、試験に参加する臨床医は「試験治療」の実施経験は乏しくて当たり前なので、試験治療の細部における設定は提案者である研究事務局まかせになるが、すでに一定以上の実施経験をもっている「標準治療」については自分たちが慣れたやり方やポリシーをもっていることから、むしろ

る「標準治療」レジメンの細部を決める議論が会議でも意見百出してまとまらないことが多い。その意味でも、会議の際には先に標準治療の議論をしておくことをお勧めする。参加者が疲れてくる会議の後半で標準治療を取り上げると議論が表面的になって、試験が始まってから逸脱が多発したり会議で異論が出たりすることになりかねない。

#### (4) 標準治療のコンセンサス形成によるメリット

以上のコンセンサス形成の過程においてエビデンスを把握することや、実践的な治療法を知ることが臨床医にとって大きな魅力であろう。また、これらの過程において「標準治療レジメン」はさまざまな意見に耐えて形成されたものであるため、臨床試験以外で当該領域の患者に説明を行う際にも、客観的な根拠をもって「標準治療」をお勧めすることができるであろう。JCOG参加施設はさまざまな学会で主導的立場にある施設が多いが、グループ内でコンセンサスが得られた「標準治療」を土台に議論することは、議論の効率化につながり、グループ内での「標準治療」の共通認識を全国に広げることにも役立つであろう。

### 2. 臨床試験開始後～治療の標準化

プロトコール作成段階で十分に標準治療について話し合ったとしても、試験開始後に実際にプロトコール治療を行ってみると、往々にして施設間でのバラツキが顕在化する。「治療の標準化」とはこれらのバラツキを減らす作業のことを指し、臨床試験進捗中のさまざまな段階で行われる(データベースの標準化や解析方法などの標準化は本稿では割愛する)。適切に「治療の標準化」が行われれば、参加施設にとっても不適切な治療を行っていることを自覚するきっかけになり、結果的にバラツキの少ない安定した治療を実施できることは大きなメリットであろう。評価の定まっていない試験治療群の治療をプロトコールを参考に試験参加患者以外の患者に行うことは倫理的ではないが、逆に、標準治療群の

プロトコール治療レジメンであれば、それを参考として、試験参加患者以外の患者に実地診療を行うことは許容される。そして、それを通じて自ずと異なる施設が共通のやり方で治療を行うことになり、多施設共同臨床試験への参加を通じて「治療の標準化」は促進されると考えられる。さらにJCOGでは、プロトコールに「標準化した治療」内容を記述するのみでなく、さまざまな品質管理/品質保証活動を行っている。以下では具体的に、これらの活動がどのように実地臨床に「治療の標準化」を促しているかを述べる。

#### (1) 治療経過のモニタリング

JCOGでは年2回、登録中、追跡期間中の試験について症例報告用紙(Case Report Form: CRF)からの情報をもとに中央モニタリングを行っている(定期モニタリング)。定期モニタリングの目的は試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認することである。定期モニタリングレポートは研究事務局などに提出され問題点が検討される。研究事務局はモニタリングレポートから読み取れる問題点を施設の臨床医と共有し、施設側に問題がある場合にはグループ会議での検討などを通してフィードバックをかけ、プロトコール記載が実地臨床とかけ離れているなどの問題がある場合はプロトコール改訂を検討する。これらの作業を通じて施設間で「治療の標準化」をはかり、臨床試験の質(科学的妥当性)を向上させることが定期モニタリングの目的である。

たとえば、多くの施設で特定の種類の化学療法中止規定の不遵守が多かったとする。この場合には多くの施設が単にプロトコールを理解していないのか、もしくは不注意で守っていないだけなのか、中止規定自体に無理があるのか、プロトコールの記載が誤解を招くようになっていかなどをグループ内で検討する必要がある。単なる不注意が頻発するようであれば、施設の臨床医に注意を促したり、プロトコールの記載を見直したりすればよいし、逆に中止規定自体に臨床的に問題があるのであれば、プロト

コール改訂を行って多くの施設が遵守できるような無理のない、かつ臨床的に妥当な規定に改めればよいのである。

また、レポート上の個別の項目には施設名も明示されるので、特定の施設に問題が集中していないかどうかモニタリングレポートで検討可能である。たとえば開腹手術 vs. 腹腔鏡下手術の臨床試験で、ランダム割付の説明を行い登録した場合を考えてみよう。1つの施設で開腹群に割り付けられた患者のうち少なくとも1人が割付群での治療を拒否し、腹腔鏡下手術を希望したとすると、これは開腹手術と腹腔鏡手術のリスク/ベネフィットの等価性をうまく説明できていないことが示唆され、その施設でのICのプロセスに問題があることが伺えることになる。ちなみに、実際のこのJCOG試験(大腸がん外科グループJCOG0404)では、試験参加に同意されなかった患者のその後の治療法を研究事務局が調査しており、同意されなかった患者の治療はほぼ半々に開腹手術と腹腔鏡下手術に分かれており、むしろICが適切になされているよい見本となっている。

## (2) 有害事象/治療関連死のモニタリング, 有害事象報告

臨床試験で通常行われる試験治療は安全性が十分に確立されているとはいえないため、とくに重篤な有害事象や予期されない有害事象の情報を迅速、詳細に施設間で共有することが、次の患者に同様のリスクが生じることを避ける上できわめて重要である。JCOG試験において参加施設は自施設の登録患者で有害事象が起こった場合、重大な有害事象であった場合は有害事象報告を行って迅速に情報を共有する仕組みになっている。一方で、比較的軽いもの、急がなくてもよいものはCRFに記入することで、定期モニタリングレポート上で他施設と情報を共有する。単施設で試験的治療を行った場合には得られない広範な有害事象の情報も多施設共同試験では得ることができ、その対策を多施設で検討することも、単施設試験では得られないメリットであるだろう。1%の患者にしか生じない有害事

象は数百名の臨床試験を行って初めて経験することになる。JCOGでも第III相試験を行って初めて有害反応(治療と因果関係のある有害事象: 毒性と同義)が判明したこともある。

有害事象対策はグループ会議の主要な議題となる。臨床試験に限ったことではないが、日常診療でもしばしば予期されない有害事象は起こり得る。有害事象への対策、支持療法はもっとも臨床経験の豊富さに依存した知識の一つであろうが、グループ会議は、豊富な経験をもつ施設からこの種の知識を学ぶことができる貴重な機会である。たとえば、あるグループの会議で、大動脈浸潤がんの治療後に大動脈穿破により早期死亡に至った例が報告された。当初は大動脈浸潤がん自体の適格性について問題となったが、他施設から大動脈ステントを事前に留置すれば比較的 safely 治療を行えるという意見が出された。ステント留置は技術的な問題があり、全施設で可能な手技とは言えないが、議論の結果、ステントの有用性を認める他の意見も出され、類似の症例では事前のステント留置を考慮することとなった。このようにグループ会議での合併症対策の議論は、臨床試験のみならず実地臨床にも有用な知識が得られる場となっている。

## (3) 治療手技の品質管理

### i) 手術などの治療手技の品質管理

手術や内視鏡治療などの医療技術の評価を行う臨床試験では、とくに手技レベルのバラツキが結果に与える影響が大きいため、手術を初めとする手技の品質管理は非常に重要である。詳細は割愛するが、①プロトコル上での細かい手順の規定、②グループ会議での手術ビデオ閲覧、③経験症例数などによる術者の制限などにより治療手技の品質管理をはかっている。事実、leading hospitalといわれる施設の手術手技をビデオなどで実際に目にできる機会はそう多くなく、手術のビデオ閲覧は外科系のグループ会議ではもっとも活気のあるセッションとなっている。

### ii) 放射線治療の品質管理・品質保証

1990年代のJCOGでは放射線治療の系統的な品

質管理はなされておらず、1999年より放射線治療委員会を設置して品質管理を開始した。その結果、その時点で実施中だった1つの試験において照射線量、照射範囲などの逸脱/違反が多く生じていることが判明し、それが重篤な有害事象につながっている可能性が示唆された。そのため2000年より、放射線治療計画の資料・画像や照射録を用いる放射線治療の品質管理・品質保証活動が開始され今日に至っている。これらの活動が試験参加患者の安全性と有効性を確保するのみならず、各施設の放射線治療のレベル向上と標準化の一助となればより望ましいと考えている。

#### (4) 監査

これら一連の品質管理を包括的に保証する活動として、施設訪問監査がある。具体的には専門の監査責任者とともに、監査委員会が指名した各施設の医師が自施設とは別の施設を訪問し、施設IRB承認文書や患者同意文書の確認およびCRFとカルテとのデータや記載内容の照合を行っている。監査により逸脱や違反が見つかった場合には施設に対して教育的な指導がなされる。データの信頼性や倫理性の担保のみならず、施設側の治療の標準化につながることもメリットであるが、さらに監査担当となった医師が他施設のカルテやシステムを実際に目にすることで、そ

の長所を自施設に取り入れることもできる機会でもある。

#### まとめ

臨床試験への参加は研究者の問題意識のみが motivation となっていると思われるがちであるが、臨床試験のさまざまなシステムを整備することによって「標準治療」のコンセンサス形成や「治療の標準化」といったメリットを実地臨床に与えることができると考えている。臨床試験への参加は未来の患者によりよい治療を提供するためであるのみならず、自施設の治療レベルの向上につながり、現在治療中の患者に対してもメリットがあり得ることも知ってもらえれば幸いである。

#### 文 献

- 1) Shimoyama M, Fukuda H, Saijo N, et al.; members of the Committees for the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Jpn J Clin Oncol 1998; 28(3): 158-62.
- 2) 佐藤暁洋, 福田治彦. 多施設共同臨床研究グループの組織構築と運営. Surgery Frontier 2004; 11(2): 114-8.
- 3) 福田治彦, 山下紀子. JCOGを通じてかんがえること. 臨床研究・生物統計研誌 2005; 25(1): 40-50.
- 4) American Society of Clinical Oncologyホームページ (<http://www.asco.org>)

\* \* \*

## 【シンポジウム 日本の治験活性化に向けた医療機関の挑戦】

福田治彦先生 国立がんセンター

(野口先生)

それでは引き続き、国立がんセンターの福田先生からお話を頂きたいと思います。「臨床試験に関する関係職員等の養成・確保ー医療機関のデータマネージメント担当者の現状と課題ー」という内容で、最初の演題でもありましたが、試験に関する関係職員の養成・確保、などを中心にお話し頂けると存じます。福田先生、よろしくお願い致します。

(福田先生)

よろしく申し上げます。国立がんセンターの福田と申します。私自身は、医薬品開発からするとマイナーな領域である癌の領域で臨床試験の仕事をしております。JCOG という厚生労働省の研究班を中心とする多施設共同の研究グループのデータセンターの責任者をしています。こういうタイトルで頂いたのですが、ちょっと門外漢ですし、何を話すかかなり迷ったところがあります。ここまでの演者の先生方は、基本的に臨床試験の基盤整備の共通事項をお話しされるだろうと思いましたので、私はむしろ違えて議論しないといけない点について私の経験に基づいてお話しさせて頂こうと思っております。

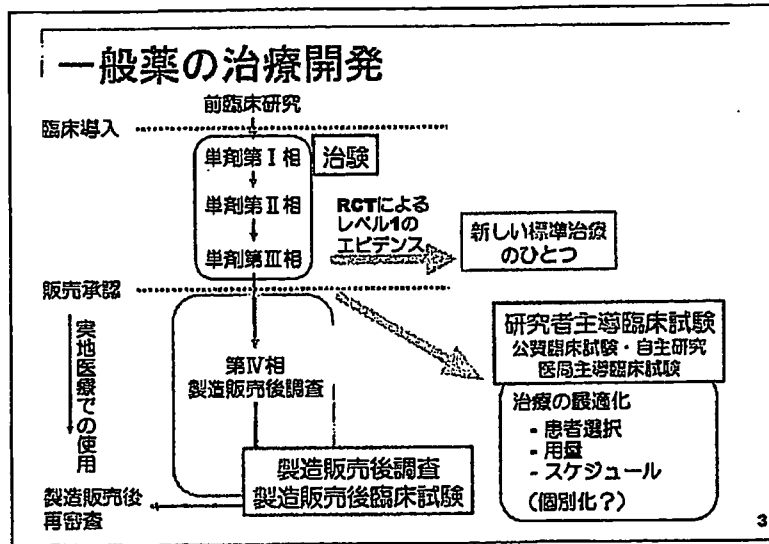
## 治験と臨床試験：用語は正しく

- 臨床研究
  - 観察研究
    - 横断研究：地域相関研究など
    - 縦断研究：コホート、ケースコントロールなど
  - 介入研究
    - 地域介入研究：水道水フッ素添加 → う歯が減るか
    - 個人・集団に対する介入研究 = 臨床試験
      - 企業主導臨床試験
        - ・ 治験
        - ・ 製造販売後臨床試験 など
      - 研究者主導臨床試験

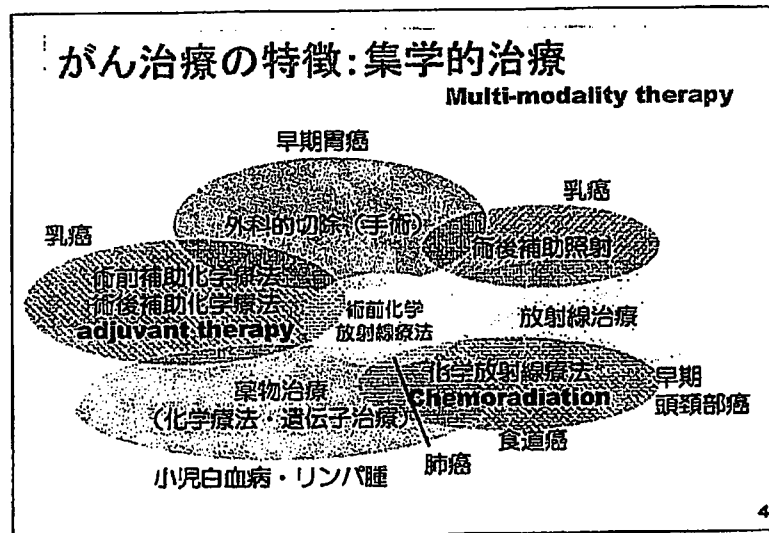
↑  
これを「臨床試験」と呼ぶのは誤用・患者/国民の混乱の元

2

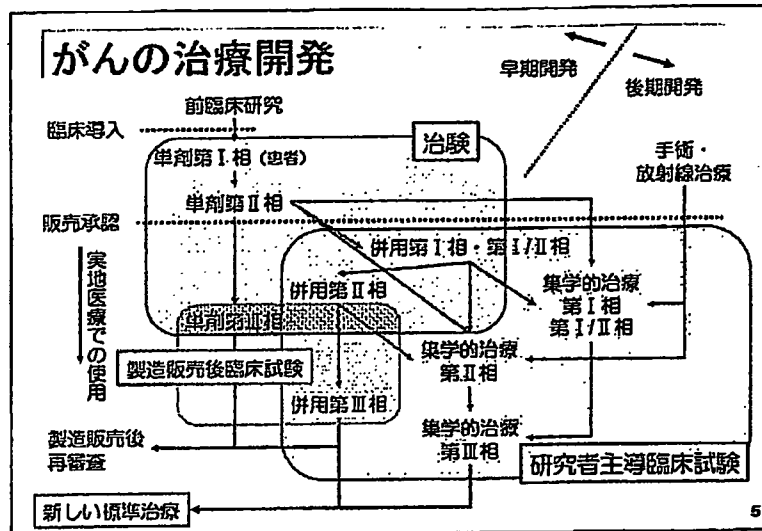
まず、言葉ですが、多少気になるところからいきます。「治験」、「臨床試験」、「臨床研究」はかなり混乱して使われていると思います。先ほどお話しされた新木研発課長さんや研発課の皆さんは大丈夫なのですが、他の部門の本省の方とお話しているとどうも話が通じないところがありますので、まずここから押さえていきたいと思っております。臨床研究には観察研究と介入研究があり、介入研究の中には水道水にフッ素を入れるといった地域介入研究と、個人や集団・人単位で行う介入研究があり、後者のことを臨床試験、クリニカルトライアルと呼びます。また、そのスポンサーによって、企業主導の臨床試験と研究者主導臨床試験があるというのはご存知のとおりです。企業主導の臨床試験の中に「治験」があります。いろいろなコミュニティでお話をしていると、研究者主導の臨床試験が単に臨床試験と呼ばれているので、これは違うだろうと思っております。正しく研究者主導臨床試験と呼ぶ形で整理したいと思っております。



まず、癌の領域のお話を多少出していきますので、一般薬（我々は癌以外の領域の薬剤のことを一般薬と呼んでいるのですが）と癌の対比からお話をしていきます。ご存知のとおり、私が言うまでもなく、治験は第III相まで製薬企業の治験で行われますので、エビデンスレベルでいくとレベルIの高いレベルのエビデンスとともに新しい標準治療の一つが出てきます。そのため、研究者主導の臨床試験というのは、それらをよりうまく使うための研究と言えます。ですから、一般薬の開発においては治験と臨床試験という呼び方をしても全然混乱はないわけですね。それはいいわけですが、それはすべての疾患に共通する状況ではないということをご理解頂く必要があるかと思えます。



癌に関してはご存知のとおり、抗癌剤の薬物治療というのは一つの柱でありまして、手術、放射線治療を含めて三つの大きな柱があり、多くの癌種における標準治療がこれらを組み合わせた集学的治療と呼ばれる治療になっています。我々はこれら三つの治療法全部を開発しないといけません。



そうしますとどういう状況になるかといいますと、メジャーな癌を除いて第II相で承認され、一部第III相までが企業治験として行われますが、企業治験でカバーされるのは、基本的には単剤での開発のパスウェイであり、市販後でもせいぜい抗癌剤の併用ぐらいまでです。そのため、癌治療開発全体で見ますと、企業主導の臨床試験というのは「早期開発」と呼ぶべきこの左上半分を担っていることとなります。それだけでは必ずしも新しい標準治療に結び付いていくわけではありませぬので、「後期開発」にあたる集学的治療の開発は研究者主導の臨床試験として実施しないといけぬわけですね。そのため、治験と研究者主導臨床試験はかなりのオーバーラップがあり、癌の領域では「治験」と（研究者主導臨床試験を）「臨床試験」と呼び分けるとわけが分からなくなりますので、日ごろから使い分けることとなります。そこで、今日は、（企業）治験と研究者主導臨床試験という呼び分けでお話ししたいと思います。

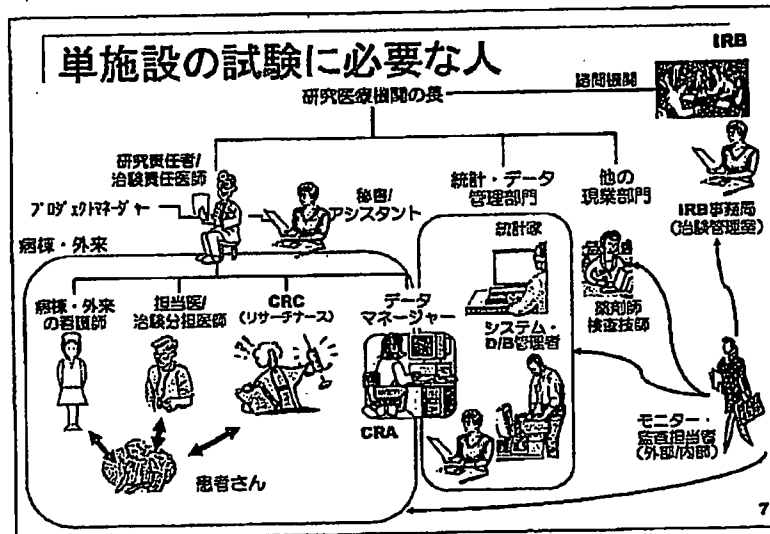


では、この、企業がカバーしない、研究者主導臨床試験でやらないといけぬ部分は誰がやっているのか？というところ、コオペラティブグループ（Cooperative Group）と呼ばれる共同研究グループがやっています。おおむね公的な研究費に基づいて活動していて、アメリカにはどっさりあり、



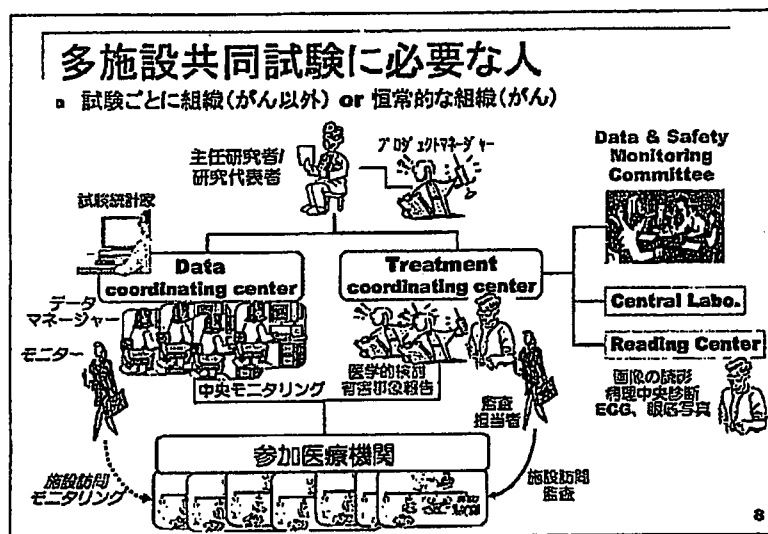
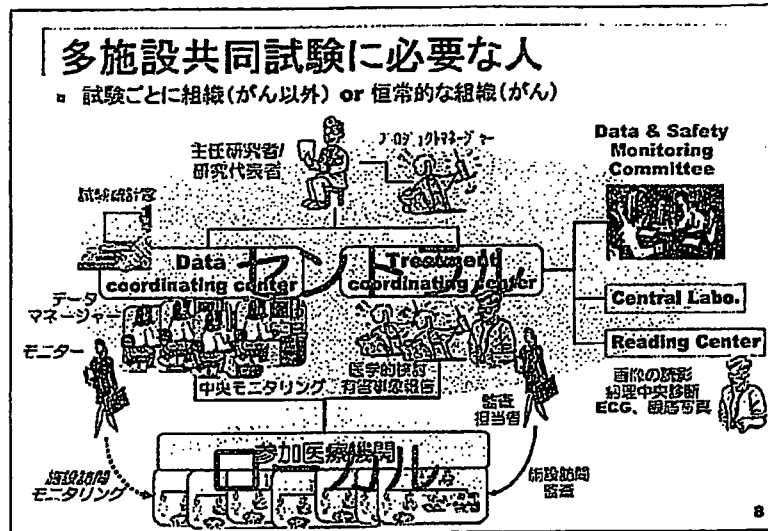
ヨーロッパにも小さいものを入れるとたくさんあるのですが、いずれも1950年代～60年代から活動していて、恒常的な機構を持っています。かれこれ50年以上の歴史を持っていますので、恒常的な機構を持った共同研究グループと言え、これらが後期治療開発を担っています。日本も90年代ぐらいから、私の所属する JCOG を初めとして幾つか公的なグループが出来てきています。JCOG と言ったり ECOG と言ったり SWOG と言ったり、こういう略号で呼ぶ慣習になっています。

何をしているかという、集学的治療、後期治療開発の研究者主導の臨床試験を行っているわけですが、癌の領域の中でどれくらいメジャーかといいますと、すべての癌臨床試験、治験もトランスレーショナルリサーチも含めた癌のすべての臨床試験の参加患者さんのうち6割が、これらのうちのどれかのコオペラティブグループの試験に参加しています。あとの2割がそれ以外の公的な研究。残りの2割が企業治験です。だから、製薬企業主導の癌の臨床試験に参加する患者さんは、全体の癌の臨床試験に参加する患者さんの2割しかいない。6割がこのコオペラティブグループなので、癌に関しては非常に一般的です。ただし、癌以外では一般的ではないというのはご存知のとおりであります。癌の治療開発にはこういう特殊性があります。



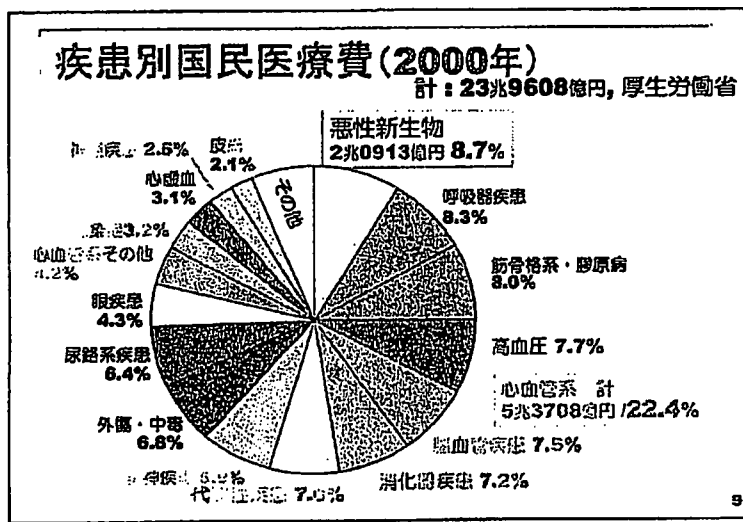
さて、癌や小児といったマイナーな疾患領域とメジャーな疾患領域とでは、基盤整備の考え方が違うであろうということをお話しました。二つ目が、単施設の臨床試験と多施設の臨床試験の違いです。必要な「人」は、今日も盛んに話が出ていますが、現場ですね。病棟、外来という医療現場におられて患者さんを直接診る人が必要です。日本では CRC (Clinical Research Coordinator) と呼ばれていますが、アメリカではリサーチナース、看護師がずっとやってきたわけです。それに対して、患者さんに直接触れない、いわゆるローカルデータマネージャーと言われる人は CRA (Clinical Research Associate) とアメリカでは呼ばれています。ヨーロッパではモニターのことを CRA と呼びますのでターミノロジーには多少混乱がありますが、要は、患者さんを診る CRC の人と、患者さんを直接診ないデータマネージメントを主力とするデータマネージャーという職種が医療機関に居ります。単施設の場合は、大きなメディカルセンターはそこにちゃんと統計家がいるので統計データ管理部門というのがあって、単施設の臨床試験の医療機関のローカルデータマネージャーというものは、医療現場のその施設の患者さんのデータを扱うのでローカルデータマネージャーでもありますが、統計家とやり取りするセントラルのデータマネージャーの役割を持っているという、中間にいるような職種ですね。だから、研究補助者の育成とい

うことを考えると、CRC とこのローカルデータマネージャーと両方考えないといけないということになります。

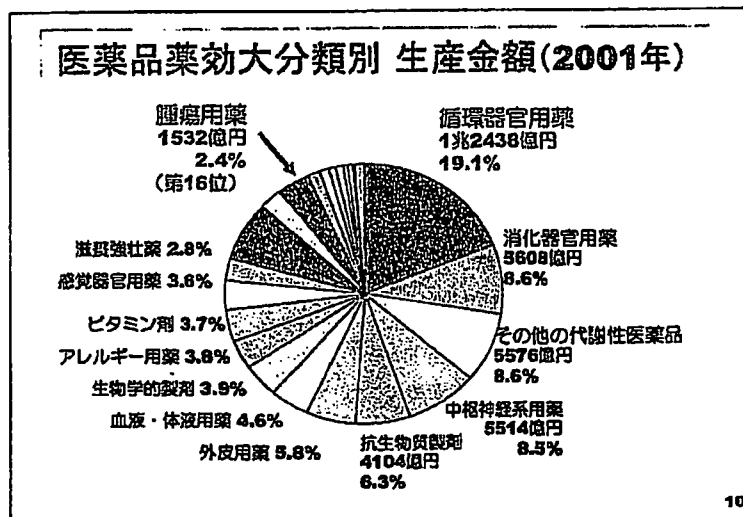


では、多施設になるとどうなるかと言いますと、先ほどの医療機関のユニット、ここのユニットがたくさんあるわけですね。たくさんあって、参加医療機関の集団として多施設のネットワークがあります。これは癌に限らず、1970年代から多施設共同試験に必要な仕組みとして教科書にも載っている仕組みです。二つの中央機構、すなわちコーディネーティングセンターを置くというのが一般的になっています。一つがデータコーディネーティングセンター (data coordinating center) で、もう一つがトリートメントコーディネーティングセンター (treatment coordinating center) です。データコーディネーティングセンターというのはいわゆるデータセンターで、統計家とデータマネージャーとモニターが所属します。トリートメントコーディネーティングセンターは、監査担当者や有害事象報告や医学的検討を担う医療職の集団ですね。こちらが医療職の集団で、こちらが統計家、データマネージャーの集団で、この二つのヘッドクォーターをもって多施設共同試験を動かしていくというのが、1970年代からアメリカでは確立しています。施設訪問モニタリングはデータコーディネーティングセンターから行きますし、監査はトリートメントコーディネーテ

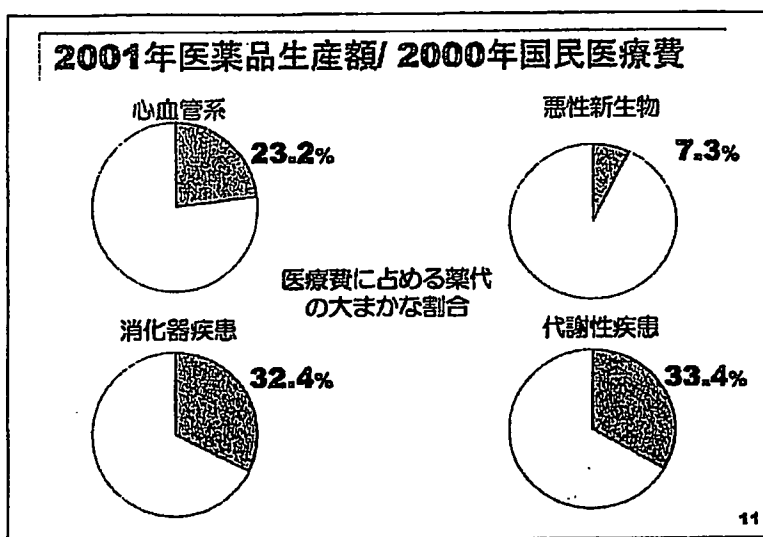
リングセンターから行くというのが一般的です。逆の場合もありますが、これが基本形です。このトリートメントコーディネーティングセンターがコーディネートして、いわゆる効果安全性評価委員会ですね、DSMC (Data and Safety Monitoring Committee) を率いたり、中央判定を行うリーディングセンター (Reading Center) と言われるような組織を調整したりします。これが多施設共同試験に必要な仕組みであり、癌以外の領域ではこれが1個の試験ごとに組織されて、例えば10年間で10万人の循環器の試験をやって終わったら解散というのが一般的ですが、癌の場合は、これを50年間継続的にやっているという特徴があります。この医療機関のリソースのことをローカルと呼び、コーディネーティングセンターのリソースのことをセントラルと呼びますが、臨床試験の基盤整備を考えていく時には、セントラルの話をしているのかローカルの話をしているのかを区別して議論をしないと話がぐちゃぐちゃになります。



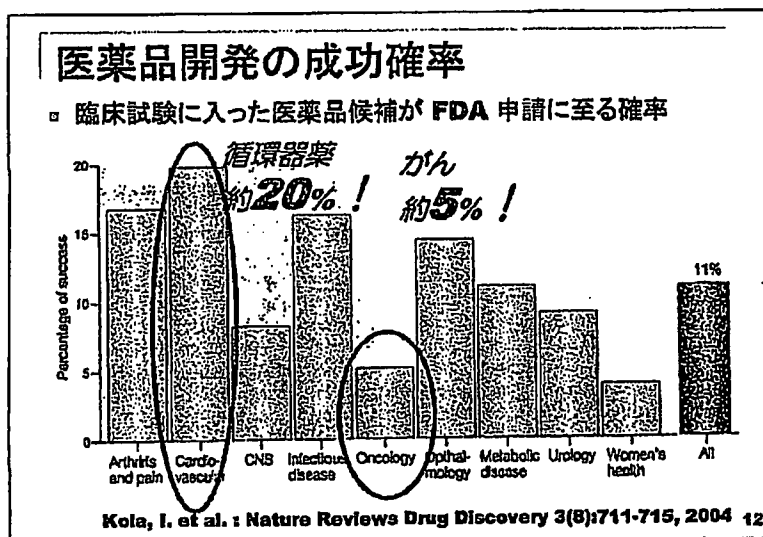
さて、医療経済の点からの違いをお示ししたいと思います。これはちょっと古い数字ですが、医療費です。日本人の国民医療費で、一番たくさん使われているのは癌でありまして、約9%の医療費を日本国民は癌の診療に対して支払っているわけでありまして。高血圧、脳血管疾患、心血管系、心虚血あわせると、心血管系として2割ですね。最大の医療費を循環器系の病気に払っているということになります。



一方、医薬品の生産金額で内訳を見てみます。これはいわゆるマーケットシェア、市場規模であります。循環器官用薬は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が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まか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、