

### III. 研究成果の刊行物・別刷

20



# トランスレーショナル・ リサーチの体制整備 — 医師主導治験を例として —

藤原 康弘 (国立がんセンター中央病院通院治療センター医長,  
治験管理室長・臨床試験管理・推進グループ長,  
乳腺・腫瘍内科グループ長)

## はじめに

トランスレーショナル・リサーチ (以下 TR) は、「基礎研究の臨床への最初の導入というパイロットスタディ的臨床研究である」(狭義の TR) と解釈されがちである。しかし、「TRとは基礎研究で得られた成果を、臨床研究の各種段階 (Phase)、さらには複数のランダム化比較試験やメタ・アナリシス等を経て、日常診療レベルにまで普及させていくプロセスである」という広義の捉え方 (広義の TR) をすべきだと著者は常々考えている<sup>1,2)</sup>。(図 20-1) 医学・ライフサイエンス研究領域では、基礎研究の成果が臨床研究を通じて一般社会へ還元されて初めて、その基礎研究は成功したといえるのではないかと思う。しかし、現在の日本の現状をみた場合、狭義の解釈での TR を振興する体制整備は進みつつあり、一定の成果をあげつつあるといえるが、広義の TR を振興させる体制整備は心許なく、世界の診療体系にインパクトを与える臨床研究成果は皆無に近いといえる<sup>3)</sup>。本章では、著者らが 2004 (平成 16) 年 11 月から実施している医師主導治験の準備段階から実施までの経験を踏まえ、広義の TR 振興策への提言を試みたい。

## 20-1



### 我々の行っている医師主導治験

#### 20-1-1 準備

2003 (平成 15) 年 7 月 30 日をもって「改正薬事法」(薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律 2002 (平成 14) 年法律第 96 号) が施行となり、いわゆる「医師主

## 広義のトランスレーショナル・リサーチ

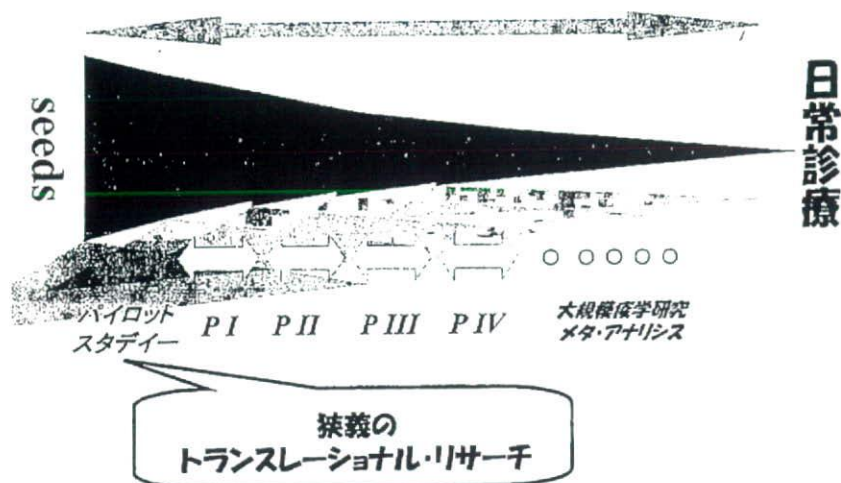


図 20-1 トランスレーショナル・リサーチの捉え方

導治験”の実施が可能となった。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条に定義されるもの）を行う場合には、GCP（1997（平成9）年）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」の遵守を条件に、未承認の薬物・機械器具を医療機関に提供することが薬事法上認められていた。しかし、医師等が主体となって行う臨床研究（臨床試験を含む）の実施に際して、医薬品・医療機器メーカーが未承認の薬物・機械器具を提供することは認められていなかった（既承認品についてメーカーからの無償提供を受ける場合、医薬品であれば医療用医薬品製造業公正取引協議会（“メーカー公取協”）の基準のうち「公益的研究活動に提供する医療用医薬品」に記載されている内容を満たすことが要求されている）。そこで、医師等が企業とは独立して行っている臨床研究の成果をもう少し医薬品・医療機器の承認申請に生かす方策はないものだろうかと考えられ、導入されたのが、いわゆる医師主導治験である。つまり、厚生労働大臣への治験計画届等の提出といわゆる“改正GCP”（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2003（平成15）年6月12日 厚生労働省令第106号）を遵守すれば、未承認の薬物・機械器具のメーカーからの提供が可能となったのである。

国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科グループでは、2002（平成14）年7月31日に“改正薬事法”が公布されたのを受けて医師主導治験の実施にチャレンジすることを決め、「再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験」をその課題とするべく準備を開始した。まず、プロトコルコンセプトの策定とイマチニブを製造・販売している日本法人との接触を開始、海外本社のProtocol Review Committee（PRC）によるプロトコルコンセプトの審査をパスし、治験薬提供に向けての協力を製薬企業から頂けることになったのは2002（平成14）年10月末であった。その後、プロトコル本体、症例記録（CRF）、同意説明文書の作成を開始した（プロトコル本体；海外本社用に英文プロトコル、国内治験用に日本語プロトコルをそれぞれ作成；海外本社のPRCによりプロトコル本体への承認が

出たのは2003（平成15）年10月である）。一方、この作業の過程で平成15年6月“改正GCP”が発出されたことを受け、国立がんセンター中央病院に野村和弘院長の指示により「医師主導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、薬剤部も含めたメンバーにより医師主導治験実施を巡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開始した。この検討の中であがった多くの問題点のうち対応に苦慮したのは、補償問題への対応措置と特定療養費制度への対応を含む臨床試験実施に伴う諸経費の捻出であった。このような中、2003（平成15）年度厚生労働科学研究費「治験推進研究事業」の治験薬のひとつに「メシル酸イマチニブ」（肉腫に対する効能追加：推薦学会 日本小児科学会、日本整形外科学会）が選定され、2004（平成16）年2月3日づけで筆者が当該薬を使用した治験の治験調整医師となることを日本医師会治験促進センターから依頼されたことを受けて、大規模治験ネットワーク<sup>4)</sup>傘下で我々が計画していた医師主導型治験を実施できることとなり、前述の問題（とくに資金面）解決が大きく前進した。

## 20-1-2 治験の概略

### A 試験デザイン

試験の主評価項目は腫瘍縮小率、副評価項目は無増悪生存期間、有害事象の頻度である。また、附随研究として青年期症例（12～18歳）におけるイマチニブの薬物動態の解析（血中濃度測定を米国Pittsburg大学 Egorin教授（Medicine and Pharmacology）へ委託）、およびc-kit関連の遺伝子発現状況と腫瘍縮小効果の相関の検討を行うこととしている。

症例選択基準は、①組織学的に転移性あるいは切除不能の局所進行肉腫であることが確認されている、②組織免疫学的検査にてc-kitあるいは、PDGFR陽性が確認されている、③対象組織型は、ユーイング肉腫/PNET、滑膜肉腫、神経芽細胞腫、線維性小円形細胞腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、血管肉腫、悪性線維組織球腫、悪性末梢神経鞘性腫瘍、骨肉腫、胞巣状軟部肉腫、類上皮肉腫および明細胞肉腫、④免疫染色の検討が可能な病理組織ブロックが得られる症例、⑤各組織型に応じた標準的化学療法に治療抵抗性、あるいは治療後の再発例、⑥計測可能病変を有する症例、⑦Performance status 0～2、⑧年齢は12以上75未満、である。治療レジメンは、イマチニブ600mg/日、1日1回内服を28日間継続し、6か月間まで継続する。600mg/日を内服中に腫瘍増悪を認めた場合、800mg/日、1日2回へ増量することとしている。

評価基準は、腫瘍縮小効果はRECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216, 2000）で評価し、さらに有害事象はNCI-CTC version 2.0日本語版（National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, 癌と化療2001; 28: 1993-2027）を用いて評価する。

遠隔転移を来した肉腫に対する既存の抗がん剤単剤の奏効率は10～30%であることから、本試験では、期待奏効率を30%、閾値奏効率を10%と設定し、必要症例数を35例と算出。若干の不適合例を見込んで、目標症例数は最終的に40例と設定した。また、本試験の対象となる症例は少ないため、多施設共同試験で行うこととし、実行可能性の観点から症例集積帰還を2年、

追跡期間を1年、総試験期間3年と設定した。

## B 治験の実施体制

本治験の実施体制は以下に示すとおりである。

- 1) 治験調整業務（国立がんセンター中央病院）：治験実施計画書の作成，各種標準手順書の作成，有害事象報告の受領，およびその対応の判断，治験薬管理，病理検体の受領，業務の外部委託（データマネージメント，モニタリング，監査，および治験総括報告書作成）に関する契約，治験薬提供に関する契約，治験実施施設との連絡，および契約業務など。
- 2) 治験実施施設9施設（新潟大学医歯学総合病院，慶應義塾大学病院，日本大学医学部附属病院板橋病院，千葉県がんセンター，神奈川県立がんセンター，愛知県がんセンター，岡山大学医学部・歯学部附属病院，国立病院機構九州がんセンター，および国立がんセンター中央病院）
- 3) 治験薬提供者（ノバルティス株式会社，安全性情報の提供も行う）
- 4) データマネージメント業務（社団法人北里研究所 臨床薬理研究所）：試験への登録，安全性情報の各施設への重篤な有害事象の規制当局への報告業務，試験に関するデータ管理，CRF（Case Report form）作成，説明・同意文書作成，モニタリング業務の補助および有害事象/治験届の規制当局への提出の業務
- 5) モニタリング業務：CRO（Contract Research Organization）へ外部委託
- 6) 監査業務：公立機関へ外部委託
- 7) 治験総括報告書の作成業務：CROへ外部委託
- 8) 病理中央診断パネル（国立がんセンター中央病院外の病理医3名）：病理組織，c-kit，およびPDGFRの染色状況の中央診断
- 9) 効果・安全性評価委員会（国立がんセンター中央病院内の医師1名，および外部の医師2名）：重篤な有害事象に関する審査，治験の継続，変更，および中止に関する助言
- 10) 効果判定委員会（国立がんセンター中央病院内の医師1名，および外部の医師1名）：腫瘍縮小効果に関する画像評価
- 11) 日本医師会 治験促進センター：研究費の配分，業務の外部委託に関する公募など

## C 治験の進捗状況

2004（平成16）年5月19日治験調整業務を担う国立がんセンター中央病院 受託研究審査委員会へ本治験の審査申請を提出し，2004（平成16）年6月28日同委員会の承認を取得した。その後，本治験の参加各医療機関における倫理審査委員会への審査申請手続きが行われ，平行して各種の業務手順書（SOP）の作成や業務の外部委託内容や委託先の選定を行った。2004（平成16）年11月2日 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構へ7施設分の治験届を提出，国立がんセンター中央病院が治験薬提供者より海外での有害事象報告（CIOMS form）の受領とそのハンドリングを開始した。その後，2004（平成16）年12月14日 治験変更届の提出（2施設分追加）を行い，2005（平成17）年1月18日 国立がんセンター中央病院薬剤部への治験薬の搬入が行われ，同年3月9日 国立がんセンター中央病院より他施設へ治験薬の納入が完了，同年

3月14日 第1例目の登録が行われた。平成17年12月現在で、登録例は14例である。

### 20-1-3 医師主導治験の実施上の問題点・検討課題

医師主導治験は製薬企業が行っている治験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20-1に示すような法律（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。以下に改正GCPの条文に沿って医師主導治験の実施にあたり各医療機関で対応・準備すべき事項を紹介する。なお表20-2に自ら治験を実施しようとする者（治験責任医師）に求められている作業をまとめたものを示す。

表20-1 医師主導型治験に関連する法令・通知（2005(平成17)年12月末現在）

- 1) 薬事法  
(1960(昭和35)年法律第145号)
- 2) 薬事法施行規則  
(1960(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  
(2005(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  
(1997(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  
(2003(平成15)年6月12日付厚生労働省令第106号)  
「改正GCP」と呼ばれているもので、「医師主導型治験」に関するGCPの規定が記述されている。
- 4) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について  
(1997(平成9)年3月27日付薬発第430号厚生省薬務局長通知)  
いわゆる「局長通知」とよばれるもの。企業主導の治験に対する規定であるが、その趣旨は医師主導治験においても適用されるため、下記6)の運用通知においても医師主導治験に対する規定として引用されている。
- 5) 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  
(2003(平成15)年6月12日付医薬発第0612001号厚生労働省医薬局長通知)  
いわゆる「改正局長通知」と呼ばれているもので、上記4)の局長通知に加え、医師主導治験に対する規定が記載されている。
- 6) 「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」の改正について  
(2005(平成17)年10月25日付薬食審査発第1025009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。
- 7) 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  
(2004(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。
- 8) 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  
(2003(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。
- 9) 「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  
(2003(平成15)年6月12日付医薬発第0612004号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)  
上記8)の医薬発第0515017号の解説。

表20-1 つづき

- 
- 10) 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  
(2003(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)  
上記8)及び9)の詳細を規定したもの。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。
  - 11) 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  
(1997(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」とよばれるもの。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。
  - 12) 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  
(1996(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)  
総括報告書の作成ガイドライン。医師主導治験においても本ガイドラインに準拠した総括報告書の作成が求められる。
  - 13) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法による薬事法の一部改正等について  
(2004(平成16)年3月25日付薬食発第0325013号厚生労働省医薬食品局長通知)  
医薬品医療機器総合機構(略称“総合機構”)への各種薬事関連業務の移管に関する通知別添として、薬事法施行令の一部を改正する政令(2003(平成15)年12月17日 政令第520号)および薬事法施行規則の一部を改正する省令(2004(平成16)年3月25日 厚生労働省令第39号)が添付。
  - 14) 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  
(2004(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)
  - 15) 「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  
(2005(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)
  - 16) 「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  
(2005(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)
  - 17) 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  
(2005(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)
  - 18) 「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  
(2005(平成17)年10月25日付薬食審査発第1025001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
  - 19) 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  
(2005(平成17)年10月25日付事務連絡)
  - 20) 「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  
(2005(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)
  - 21) 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  
(2005(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)
-

表 20-2 自ら治験を実施しようとする者（治験責任医師）に  
求められている作業

- 
- 治験実施計画書（プロトコル）の作成
  - 治験の実施の準備及び管理の業務手順書の作成
  - モニタリング、監査の業務手順書の作成
  - 補償に関する準備（医療費・医療手当の捻出）
  - 特定療養費の企業負担分の捻出
  - 治験の計画の届出に先立ち、実施医療機関の長の承認を得る（治験審査委員会での審査も必要）
  - モニタリング、監査の実施
  - 副作用報告（治験薬副作用・感染症症例報告書、医療機関の長へ）
- 

### A 治験の準備段階（改正 GCP 第2章第2節）

準備段階で、もっとも大変な作業は、改正 GCP 第15条の2に規定される各種の業務手順書（SOP）（治験実施計画書の作成、治験薬の管理、副作用情報等の収集、記録の保存その他の治験の実施の準備および管理に係る業務に関する手順書）の作成である。しかし今後は、著者らの作成した SOP をひな形として各医療機関に合った SOP を作成すれば、それほど大変な作業とはならないと思われる。

治験実施計画書の内容（改正 GCP 第15条の4）は、従来からある製薬企業から依頼されて医師が行っている治験の治験実施計画書と同一であるので、作成にあたって参考にできるし、従来から臨床試験を行ってきた医師にとっては、さほど負担にはならないと思われる。

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の計画の届け出に先だて、自ら治験を実施しようとする医師が、あらかじめ種々の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（改正 GCP 第15条の7）。企業から依頼される治験では、治験審査委員会とのやりとりにおいて、企業の臨床開発担当者に大きく依存しているのが常であるが、医師主導治験では、医師や CRC 等の医療機関で治験に参画する人たち自身が、それらの業務を担うことになる。治験責任医師（自ら治験を実施しようとする者）のみならず、治験事務局等の事務官や CRC の協力と、皆が「自ら治験を実施する」という意識をもっていないと、これらの業務を完遂することは不可能である。

実施医療機関の長へ提出すべき文書の中で、その作成について頭を悩ませるものとして注目すべきは、被験者の健康被害の補償措置（改正 GCP 第15条の9）について説明した文書である。

医師主導治験において、被験者に対する補償（賠償ではないことに注意：補償の内容は、「医療費」、「医療手当」「補償金（障害補償金、障害児補償金、遺族補償金、葬祭料）」から構成されている<sup>5)</sup>が、企業の加入している治験保険はこれらのうちの補償金部分をカバーするものであることに注意が必要である。また、補償の金額は通常、医薬品副作用被害救済制度の給付額（<http://www.pmda.go.jp/help/benefit.html> になっている。）にどう対応するかは、「自ら治験を実施しようとする」医師にとって最も大きな課題である。日本医師会治験促進センター傘下で行われる医師主導治験については、補償金部分をカバーする保険が原則的にはついているものの、抗がん剤を巡る治験については当該保険の対象とはならないことに留意しておかねばならない。



表 20-3 国立がんセンター中央病院での同意説明文書中の補償に関する記載

## 14. 健康被害（病気や障害など）が発生した場合の対応について

この治験に参加することにより、予想されない副作用や健康上の不利益な症状が出現した場合には、通常の診療と同様に適切に対処いたします。その際の医療費は、あなたが加入している健康保険が使用されますので一部ご負担いただくことになります。  
今回の治験に参加することにより補償金が支払われることはありません。

したがって、改正 GCP 第 15 条の 9 にある「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」の規定への対応において、著者らは平成 16 年 7 月 22 日 薬食審発第 0722014 号（表 20-1）の第 15 条の 9 部分の注 2 において「治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合の補償措置については、必ずしも自ら治験を実施する者による保険への加入に基づく金銭の支払いに限られるものではなく、副作用の治療に対しては、医療の提供及びその体制の提供という手段も考慮しうるものである。また、障害手当、葬祭料等の金銭的な補償を行うか否か及び行う場合に許容される程度については、治験の計画の内容に応じて、当該治験に係る薬物の種類、対象疾患の特性、治験による被験者の便益及びリスク等を評価し、個別に自ら治験を実施する者が考慮すべきものであるが、被験者に対し予め文書により具体的に説明するとともに文書により同意を得ておくことは最低限必要と考えられる。」とされていることをふまえ、表 20-3 に示すような説明同意文書（国立がんセンター中央病院版）を作成し、治験を実施している。

さらに、医療費、医療手当をいかなる方法で負担するかについて、治験を実施しようとする医師あるいは実施医療機関（治験の開始にあたっては実施医療機関の長の承認が要求されているため、対応は必要と思われる）内で事前に十分に打ち合わせておく必要がある。

治験薬概要書の作成も大きな課題である。2003（平成 15）年 6 月 12 日 医薬発第 0612001 号（表 20-1）Ⅱ（4）においては、「治験薬提供者は必要に応じ、必要な資料又は情報を提供すること。」と記述されているため、既存の医薬品を用いる治験の場合には、製薬企業からの治験薬概要書の提供をお願いするのが得策であろう。ただし、その場合であっても、被験薬の物理的、化学的および製剤学的性質、製剤組成、薬理、毒性、薬物動態、薬物代謝に関連する非臨床試験の成績をまとめて治験薬概要書を作成する作業は、多くの職種の人たちの協力が必要な大変な作業であることを医師は心得ておかなければならない。

## B 各種届出業務（薬事法第 80 条の 2 第 2 項、薬事法施行規則第 268、269、270 条）

厚生労働大臣宛（実際には総合機構に提出する）に治験の計画の届出（「治験計画届書」の提出）のみならず、治験計画変更届書（これが頻回に必要）、治験中止届書、治験終了届書、開発中止届書の提出も、医師主導治験においては自ら治験を実施しようとする（実施する）者が担当する。各医療機関内では事前に誰がどう担当していくのか、入念な打ち合わせが必要となる。

## C 治験の実施段階（改正 GCP 第 3 章第 2 節および第 4 章）

治験の実施中に医師の業務上の負担として最も大きなものは、モニタリング（改正 GCP 第 26

条の7, 第26条の8, 第37条), 監査(改正GCP第26条の9, 第37条), 副作用情報の取扱い(薬事法第80条の2第6項, 薬事法施行規則第253, 273条, 改正GCP第26条の6, 2003(平成15)年5月15日医薬発第0515017号(表20-1)記Ⅲ(2)ウ)であろう。

モニタリングや監査の要員を実施医療機関内でいかに確保するかは大きな課題である。

また薬事法第80条の2第6項にある「当該治験の対象とされる薬物又は機械器具等について, 当該薬物又は機械器具等の副作用によるものと疑われる疾病, 障害又は死亡の発生, 当該薬物又は機械器具等の使用によるものと疑われる感染症の発生その他の治験と対象とされる薬物又は機械器具等の有効性及び安全性に関する事項で厚生労働省令(前出 薬事法施行規則のこと)で定めるものを知ったときは, その旨を厚生労働省令で定めるところにより厚生労働大臣に報告しなければならない」への対応も問題ではあるが, 2005(平成17)年10月25日付の各種通知により, 医師主導治験であり, 国内既承認医薬品を使用する場合には, 海外で発生した有害事象に関する副作用報告を規制当局に行く必要はなく, また国内発生事例についても, 自分たちの行っている治験で発生した有害事象以外は規制当局への報告対象とはならないので, 医療機関の体制整備は比較的, 現実可能な範囲となっている。ただし, 自らが所属する医療機関の長や治験審査委員会に対して治験薬提供者(通常は製薬企業)から提供される副作用情報・措置報告等の報告義務は, 通常の治験通り行うことを忘れないようにしなければならない。

さらに, これまでの製薬企業主導の治験においては, 特定療養費の保険給付と患者自己負担(保険診療の自己負担分相当)を除いた部分については, 企業負担で診療がなされてきたが, 医師主導治験において, この従来の企業負担部分の経費(ナショナルセンター等では, “特定療養費支給対象外経費”と呼称している)をどう捻出するかも大きな問題である。この点については, 表20-1の16)の通知の発出により, 治験のために行う検査および画像診断に係る費用を特定療養費でカバーできるようになったことは, 自ら治験を実施する者にとっては福音である。

これら本来の医療機関業務ではない業務を外機関(たとえば開発業務受託機関(CRO))に委託する場合には(改正GCP第39条の2), その莫大な経費の捻出にも頭を悩ますこととなる。事実, 我々の治験(症例登録期間2年, 観察期間1年, 予定登録症例数40例, 参加医療機関10

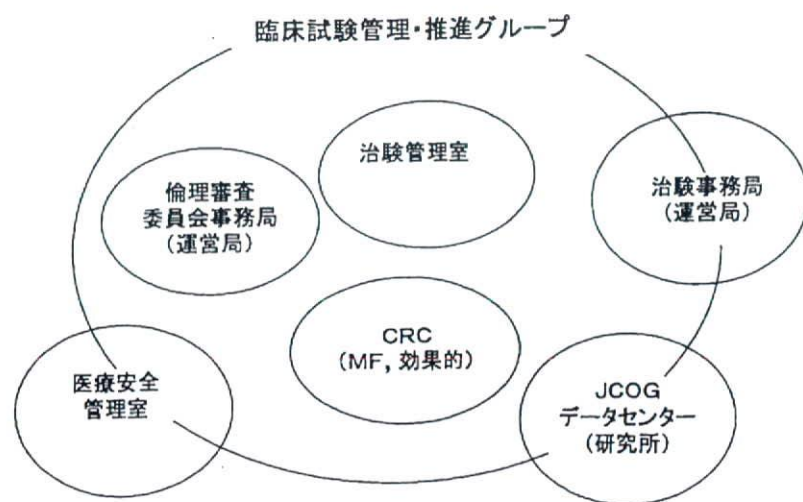


図 20-2

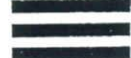
施設)では2億円弱を必要としている(日本医師会治験促進センターからの研究費なしでは委託不可能であった)。

また治験の終了もしくは中止時に作成すべき総括報告書(改正GCP第26条の11)についても、1996(平成8)年5月1日 薬審第335号 厚生省薬務局審査課長通知 治験総括報告書の厚生と内容に関するガイドライン(ICH E3ガイドラインの日本版: <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/eindex.html>)にしたがった作成を求められるので、医師の負担は大きいと思われる。

さらに治験に関する記録の保存(改正GCP第26条の12)についても、その期間と保管場所の確保についても医療機関内での入念な打ち合わせが必要となる。

以上述べてきたように医師主導治験の実施にあたっては医師自身のスキルアップのみならず、医療機関の体制整備(人員、教育、設備)も不可欠である。国立がんセンター中央病院では、上記の治験実施にあたり、図20-2に示すようなセンター内既存組織のバーチャルな連携(臨床試験管理・推進グループ)の設立を行った。

## 20-2



### トランスレーショナル・リサーチの体制整備

前項で述べた我々の医師主導治験の準備・実施の中で明らかにした医療機関の体制整備の必要事項に加え、臨床研究・臨床試験一般をスムーズに実施する(広義のTR実現)ために必要と筆

表 20-4 トランスレーショナル・リサーチを成功させるために必要なインフラストラクチャー

1. ヒト被験者保護: 臨床研究の透明性確保と社会への説明責任の完遂  
ヒト被験者保護法の制定(以下の項目を網羅)
  - ・ IRBにおけるプロトコル(臨床試験実施計画書)及び患者説明文書の審議の義務化
  - ・ IRBの組織定員化, 規制当局への登録の義務化ならびにIRBメンバーの教育制度の導入
  - ・ 研究資金提供先と研究者との関係の十分な開示(Conflicts of Interest(利益相反); Financial Disclosure)
  - ・ 有害事象や副作用の規制当局およびIRBへの報告の義務化
  - ・ 第三者機関(あるいは同僚医師)による臨床試験進捗状況のモニタリング及び試験終了後の監査の実施
  - ・ 健康被害に対する補償制度
2. 人材育成と施設基盤整備(人材育成は施設整備よりも重要)
  - ・ 生物統計家, 臨床疫学専門家の育成
  - ・ クリニカルトライアルユニット(生物統計家, リサーチナース, データマネージャー, 情報工学専門家, 臨床薬理学専門家を定員化, 経理・法務・薬事担当事務部門の充実)の設置と関連人材の養成
  - ・ 臨床研究の基本と実際に関する教育を医師の卒前・卒後教育において重点的に実施
  - ・ 臨床研究教育プログラムを振興する公募型・競争的資金の新設
  - ・ 若手や中堅の医師が患者志向型の臨床研究(とくに臨床試験)を実施できる公募型・競争的資金の新設
3. 国民皆保険制度下での研究的診療の制度化
  - ・ 臨床試験における診療経費を健康保険でカバー(特定療養費制度の拡充)
  - ・ 未承認薬・医療機器の研究的使用にあたっての条件整備(日本版IND(Investigational New drug Application)の導入)

者が考える社会全般の体制整備に関する提言を以下に述べる（表 20-4）。

### 20-2-1 ヒト被験者の保護

広義 TR の推進にあたりわが国で、まず必要なのは、患者あるいは被験者の権利を守る法律（米国における、いわゆる“コモン・ルール”（45CFR46；連邦規則集第 45 編第 46 部）<sup>6)</sup>、EU の臨床試験指令<sup>7)</sup>は参考になる）であると筆者は考えている。現在、わが国において臨床研究のうち、その倫理性やデータの品質保証について、法的な規制がなされているのは治験（薬事法に基づく承認申請を目的とした臨床試験）だけである。治験以外の臨床試験については厚生労働大臣告示「臨床研究に関する倫理指針」<sup>8)</sup>が、被験者の権利擁護につながると思われるが、「根拠法のない」告示がどこまで各医療機関や研究者の行動に影響を与えるかは未知である。日本以外の欧米先進国では、治験と臨床試験は法制上区別されていないことには留意しておく必要がある。

① インフォームド・コンセント（文書同意を含む）の徹底、② IRB におけるプロトコルや患者説明文書の審議の必須化、③ 研究資金提供先と研究者との関係の十分な開示（Conflicts of Interest（利益相反）、Financial disclosure への十分な配慮）、④ 臨床試験で発生する有害事象・副作用に関する情報の国あるいは IRB 等への報告の義務化（2002（平成 14）年の薬事法改正により、医師等には厚生労働大臣への副作用報告義務が第 77 条の 4 の 2 の 2 において規定された\*）、⑤ 第 3 者機関あるいは同僚による臨床試験の進捗状況のモニタリング（データの品質保証）・監査の義務化、などを法律として規定し、臨床研究の透明性を確保するとともに社会への十分な説明責任を果たすことにより、はじめて臨床研究、とくに臨床試験が社会に受容され、その社会的地位が向上すると思う<sup>9~11)</sup>。

さらに、ここで忘れてならないのは、インフォームド・コンセントや IRB の形骸化を防ぐ手段を、一方で予め講じておく必要のあることである。すなわち、後述するような施設基盤整備・人材育成の中で、たとえばインフォームド・コンセントを実施しやすいように医療機関内に専用のスペースを確保したり、また IRB 運用の財政的な裏付け、IRB のメンバーの定員化、資格認定・教育システム構築などにも十分な配慮をしておかなければ、「仏作って魂入れず」の状況に陥るように思う<sup>12)</sup>。

### 20-2-2 人材育成と施設基盤

次に、臨床研究実施のために必要な施設基盤の内容と人材育成の在り方についての提言を述べ

\*薬事法第 77 条の 4 の 2 の 2「薬局開設者、病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者又は医師、歯科医師、薬剤師、獣医師、その他の医薬関係者は、医薬品又は医療機器について、当該品目の副作用その他の事由によるものと疑われる疾病、障害若しくは死亡の発生又は当該品目の使用によるものと疑われる感染症の発生に関する事項を知った場合において、保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるときは、その旨を厚生労働大臣に報告しなければならない。」

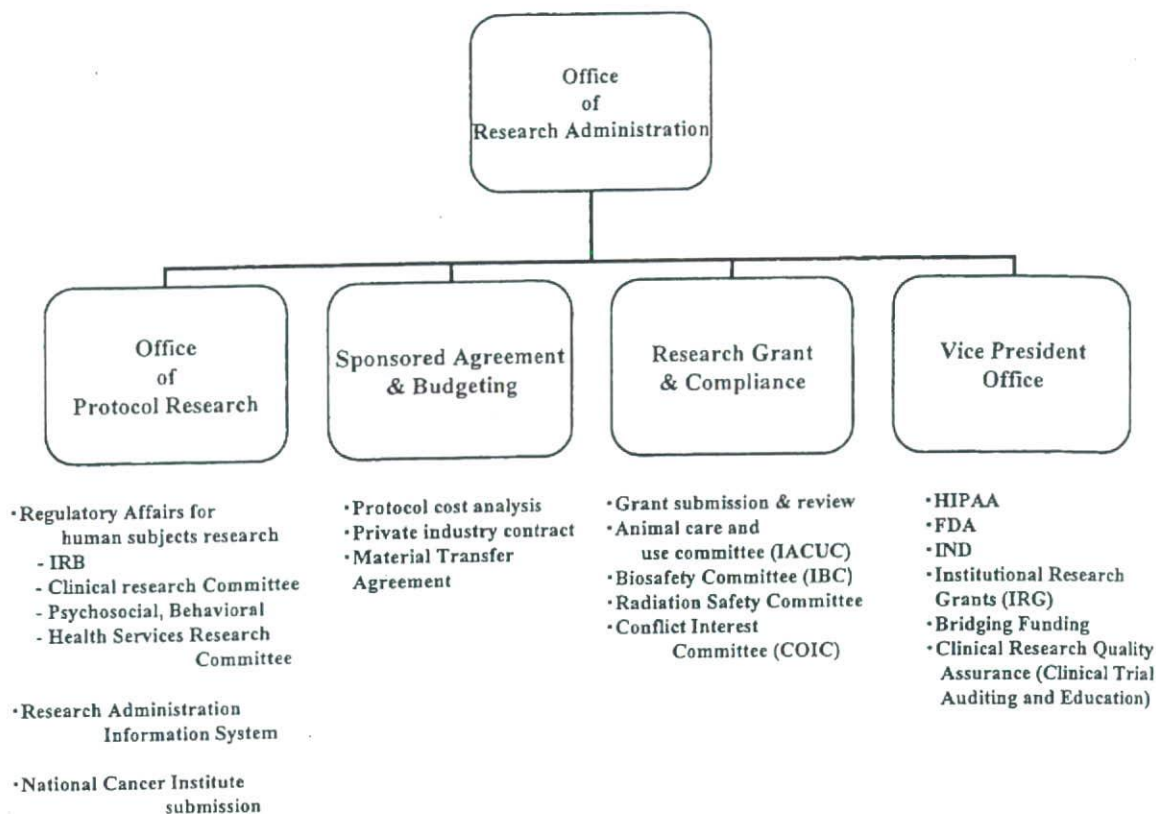


図 20-3 米国 MD アンダーソンがんセンターの臨床研究を支える管理部門の組織図

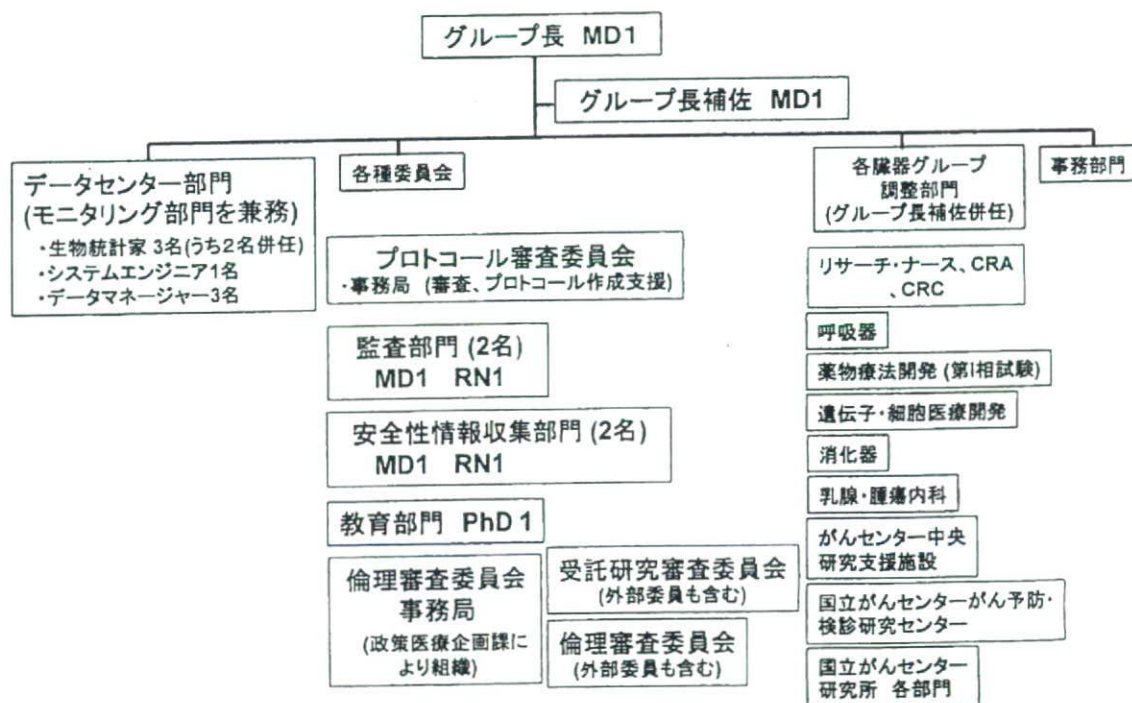


図 20-4 国立がんセンター中央病院 臨床試験管理・推進グループ組織図 (将来構想)

る。現在、大学には臨床試験のプロトコール作成において重要な役割を果たす生物統計家を養成する講座や、臨床研究結果の批判的吟味の手法を研究したり、敷衍化する役割をもつ臨床疫学の専門家を養成する講座を有しているところは数えるほどしかない。この現状は、ライフサイエンス分野の国際競争力獲得に向けて解決すべき課題のうちの大きなものである。

また、いくつかの大学で臨床試験部あるいは先端医療センター等を銘打った施設整備が、また大規模病院では治験管理室の立ち上げが広範になされつつあるが、「治験」あるいは「先端医療」の領域に限ったものではなく、広く臨床研究、研究者主導の臨床試験全般の質向上をこれら組織（クリニカルトライアル・ユニットあるいはクリニカルリサーチセンターとでも呼称すればよい）は担うべき体制にすべきである、と著者は考えている。国立病院に置かれている臨床研究部の役割も、本来であれば、臨床試験の推進にあるので、米国の General Clinical Research Center (GCRC) プログラムを参考に、今後、組織の改変を考える必要があると思う<sup>13)</sup>。このクリニカルトライアル・ユニットには、生物統計家に加えて、医師とともに臨床試験実施の中核的役割を果たすリサーチ・ナース（「治験」の領域では治験コーディネーターあるいはCRCなどと呼ばれる職種である）やデータの品質管理を担当するデータ・マネージャーを複数定員化し、さらには経理、法務、薬事等を専門とする事務担当スタッフ（日本の現行システムでは事務担当スタッフが数年おきに担当部署を変わったり、退職（非常勤職員であるため）したりするため専門性の維持が難しい）、生命倫理学、情報工学（あるいはシステムエンジニア）、臨床薬理学の専門家の配置が望まれる。図 20-3 に、米国 MD アンダーソンがんセンターの臨床研究を支える管理部門（Office of Research Administration）の組織図（2003年3月現在）を紹介するが、65名ものスタッフを擁し、IRB や個人情報管理（HIPAA）、動物使用における倫理問題（IACUC）、利益相反等の生命倫理関係の問題をそれぞれ専任のスタッフが担当、また FDA への IND（Investigational New Drug）届けや副作用報告、米国国立がん研究所等への各種研究費申請、民間企業との各種契約をサポートする部門、さらには院内の各種臨床試験の品質保証（Clinical Research Quality Assurance）を担当するスタッフまで抱えている体制をみると、わが国の体制の未熟さを思い知らされる。国立がんセンター中央病院でも、今後、図 20-4 に示すような臨床試験を下支えする院内体制構築を計画しているところである。

一方、人材育成については、まず、医師の卒前・卒後教育において臨床試験に対する理解を深める努力を教官ならびに臨床研修の指導医は心がけるべきである。米国 NIH では、臨床研究を開始する前に、研究者は臨床研究に関する倫理、生物統計の基本、プロトコール立案の基本等を教育するコースの受講を求められる<sup>14)</sup>。このコースに倣い国立がんセンター中央病院では臨床試験管理・推進グループが主催して 2005（平成 17）年 4 月 19 日から 7 月 26 日まで、週 1 回 2 時間、合計 11 回の「臨床研究入門」（略称 ICR <http://www.cancerinfo.jp/ICR/>）を開催した。講義は、

第 1 回「臨床研究概論」

第 2 回「研究方法論 1：臨床試験・介入研究（デザイン、プロトコール作成、研究組織、QA/QC も含む）」

第 3 回「研究方法論 2：疫学研究・観察研究（デザイン、アンケート調査、診断評価、予後因子研究も含む、プロトコール作成）」

第4回「生物統計学1：(a) 仮説検定について (b) サンプルサイズと検出力」

第5回「生物統計学2：交絡と因果推論入門 (c) 交絡因子の調整 (d) 因果推論とランダム化」

第6回「生物統計学3：(e) 生存時間解析 (f) メタアナリシス」

第7回「臨床研究のインフラストラクチャー：(a) がん登録について (b) 臨床研究支援環境の日米比較, 研究費について」

第8回「臨床研究の倫理とガイドライン1：(a) 臨床研究の倫理」,

第9回「臨床研究の倫理とガイドライン2：(b) 倫理審査委員会について (c) 倫理的問題に関する法律について (ガイドラインなど) (d) 国立がんセンターにおける倫理審査について」,

第10回「臨床研究の倫理とガイドライン3：(e) 治験とGCP (f) 製薬企業から見た治験の問題点 (g) 新薬の承認審査について」

第11回「臨床研究の公表とEBM：(a) 臨床研究とEBMについて (b) 研究発表の方法」として、臨床研究の方法論から規制に至るまで網羅的な内容とした。

日本でも、今後、同様な講義・研修システムの導入が広く求められると思われる。その点、2006(平成18)年度厚生労働科学研究費で創設された医療技術実用化総合研究事業「臨床研究基盤整備推進研究「臨床研究基盤をつくる教育プログラムの開発」の展開が期待される。

### 20-2-3 国民皆保険制度下での研究的診療の制度化

ここまで述べてきた、施設整備と人材育成に加えて、日本の臨床試験を巡るインフラ整備として必要な事項として、研究的診療を禁止している\*健康保険診療の枠内で、なんとなく臨床試験や臨床研究を実施している現状を改め、保険医療制度の枠組みの中でしっかりと研究的診療を行える新たな制度の創設がある。米国でも、臨床試験推進を目的の一つとして、公的健康保険 Medicare が米国政府の研究費で実施される臨床試験においては Routine Costs をカバーする仕組みを2000年9月に導入しており、国策としてライフサイエンス振興を行っている国家の気概を感じさせられるとともに、わが国のシステム作りに参考になるとと思われる<sup>15, 16)</sup>。

薬事法上、未承認の医薬品・医療用具の保険診療下での研究的使用は、現行では医師主導治験でしか可能ではないが、適応外使用医薬品(ある効能・効果あるいは用法・用量等では既承認の部分がある場合)には臨床試験という環境下で研究的診療を行うことを許容し、その試験については規制当局への届け出・許可制とする(米国の Investigational New Drug Application (IND) 制度<sup>17)</sup>あるいはEUの EudarCT<sup>18)</sup>が参考になる)条件をつけて、保険診療が通常診療部分をカバーする(特定療養費制度の対象を治験以外にも広げる)システムにすることで、研究的診療の

\* 保険医療機関及び保険医療費担当規則(1957(昭和32)年4月30日 厚生省令第15号)第18条では「保険医は特殊な療法又は新しい療法等については、厚生大臣の定めるもののほか行ってはならない」とあり、同規則第19条には「保険医は、厚生大臣の定める医薬品以外の薬物を患者に施用し、又は処方してはならない。ただし、薬事法(1960(昭和35)年法律第145号)第2条第7項に規定する治験に係る診療において、当該治験の対象とされる薬物を使用する場合には、この限りでない。」とされている。

制度化が可能であるように思う。ただし、この場合、特定療養費支給対象外経費（治験の場合の企業負担部分）を研究費で賄えることを許容したり、併用薬に関しては特定療養費からの拠出を許容するなどの改訂が必要になると考える。

## おわりに

21世紀に日本のライフサイエンス分野が国際競争力を獲得できるか否かの正念場を迎えようとしている今、臨床研究、とくに大規模臨床試験、大規模疫学研究のインフラ整備の重要性を産・官・学そして民が認知し、その整備を推進しなければ、将来、自国民の健康に関する種々判断を外国データに依存しないとできない悲惨な状況を迎えることは必定である。

## 参考文献

- 1) 藤原康弘. トランスレーショナルリサーチを成功させる秘訣—臨床研究のインフラストラクチャー整備—. 医学のあゆみ 2002; 200: 544-8.
- 2) 藤原康弘. Translational Research を成功させるために—臨床試験の体制整備—. 臨床薬理 2004; 35: 129-33.
- 3) 藤原康弘. 維持できない自国民の健康 求められる臨床試験の充実. スキエンティア 2002; 12-8.
- 4) 星 北斗, 小林史明, 内田毅彦. 治験ネットワークの構築と医師主導型治験. 月刊 薬事 2004; 46: 907-10.
- 5) J&T研究会 編著. 治験に係る補償・賠償の実務 Q & A 110. 東京: 株式会社じほう; 2000.
- 6) Code of Federal Regulations Title 45 Part 46 Protection of Human Subject. (日本語訳は丸山英二 平成9年度～平成11年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))研究成果報告書「臨床試験をめぐる倫理的・法的諸問題の比較法的研究」を参照: <http://www2.kobe-u.ac.jp/~emaruyam/medical/work/papers/monbu/99monbu1.pdf>)
- 7) DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use (EU 臨床試験指令) (当該指令に関する解説ならびに邦訳は, 栗原千絵子. EU 臨床試験指令とイギリス臨床試験規則. 臨床評価 2004; 31: 351-422 を参照されたい.)
- 8) 臨床研究に関する倫理指針ホームページ <http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>
- 9) Gelband H. Prepared for the National Cancer Policy Board, Institute of Medicine, National Research Council: A report on the sponsors of cancer treatment clinical trials and their approval and monitoring mechanisms. National Academy Press, Washington, D.C., 1999. (<http://www.nap.edu/books/NI000611/html/>)
- 10) National Bioethics Advisory Commission: Ethical and policy issues in research involving human participants. U.S. Department of Commerce, Technology Administration, National Technical Information Service, Springfield, 2001. (<http://bioethics.georgetown.edu/nbac>)
- 11) 松村真司, 福原俊一, 黒川清. 臨床試験に関する一般住民の全国意識調査. 日本医事新報 2000;



3962: 14-9.

- 12) Committee on Assessing the System for Protecting Human Research Subjects. Board on Health Science Policy, Institute of Medicine: Preserving public trust. National Academy Press, Washington D.C., 2001. (<http://www.nap.edu/books/0309073286/html>)
- 13) National Center for Research Resources. Guidelines for the General Clinical Research Centers Program (October 2005). ([http://www.ncrr.nih.gov/clinical/DCRRguidelines2005/GCRC\\_Guidelines\\_October2005.pdf](http://www.ncrr.nih.gov/clinical/DCRRguidelines2005/GCRC_Guidelines_October2005.pdf))
- 14) John I Gallin 編, 井村裕夫監修, 竹内正弘・藤原康弘・渡辺亨監訳. NIH 臨床研究の基本と実際. 東京: 丸善出版事業部; 2004.
- 15) Committee on Routine Patient Care Costs in Clinical Trials for Medicare Beneficiaries, Institute of Medicine: Extending Medicare reimbursement in clinical trials. National Academy Press, Washington, D.C., 2000. (<http://www.nap.edu/books/0309068894/html/>)
- 16) <http://www.cms.hhs.gov/coverage/8d2.asp>
- 17) Code of Federal Regulation Title 21 Part 312 Investigational New Drug Application.
- 18) <http://eudract.emea.eu.int/>

# 6

## 悪性腫瘍の治験

土井美帆子・藤原康弘



抗悪性腫瘍薬とは、がん細胞に直接あるいは間接的に作用し、がん細胞の増殖を抑えるか死滅させる薬物を指し、それらの作用により症状の緩和や延命など何らかの臨床的有用性を患者にもたらす薬剤を示す。一般薬と抗悪性腫瘍薬は、その効果と副作用を示す用量反応曲線の相互関係に大きな違いがみられる。一般薬の場合、効果の用量反応曲線と副作用の用量反応曲線が離れており、治療域が広い(図1a)。一方、抗悪性腫瘍薬は図1bのように、効果と副作用の用量反応曲線がきわめて近接あるいは逆転しており、副作用の出現は避けられない。このため、抗悪性腫瘍薬の治験の対象は、悪性腫瘍患者に限られる。

### 薬剤承認までの流れ

抗悪性腫瘍薬の治験は、厚生労働省医薬食

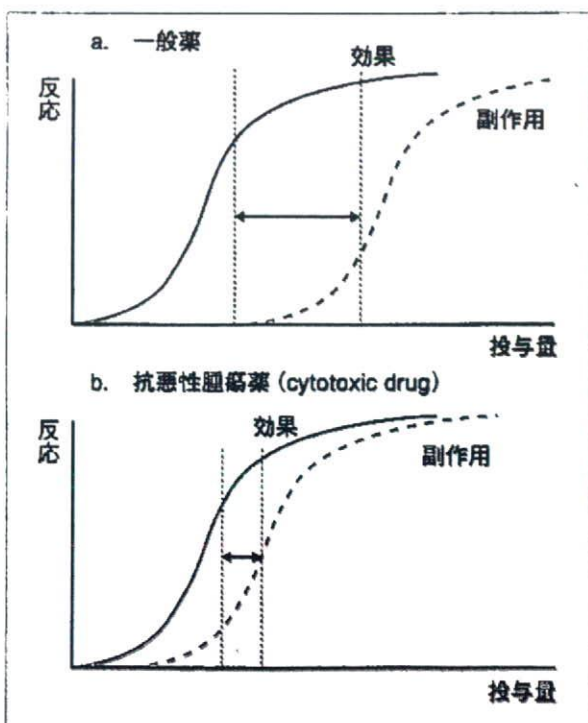


図1 治療域

品局審査管理課から通知された「抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドライン」を指針として行われる。本ガイドラインは、薬事法〔昭和35(1960)年法律第145号〕第2条で定義された臨床試験(治験)の計画、実施、評価方法等について、現時点で妥当と思われる方法と、その一般的指針をまとめたものであり、当該薬剤や対象疾患、科学的なエビデンスの蓄積状況に応じて、臨床的有用性(clinical benefit)の評価方法の妥当性を科学的に判断する指針である。

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドライン」が平成3(1991)年2月に通知されてから15年が経過し、この間に、抗体治療薬や分子標的薬など新しい作用機序をもつ薬剤の開発、臨床試験を行ううえでの国内体制整備、臨床試験に関する知識の普及、規制当局における医薬品審査体制の整備、医薬品の臨床試験の実施の基準(Good Clinical Practice ; GCP)の改正および海外臨床試験成績の積極的な利用など、新薬の開発・審査をめぐる状況に大きな変化が認められた。

一方、海外大規模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、臨床現場で国際的標準薬が使用できないという状況も認められた。

こういった状況を踏まえ、欧米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との共通化も念頭におき、平成18(2006)年4月より新ガイドラインに改訂され、とくに次に述べるような点が変更された。

- 分子標的薬やいわゆる生物由来製品でも腫瘍縮小効果を示すものは、抗悪性腫瘍薬として取り扱うこと
- 延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成

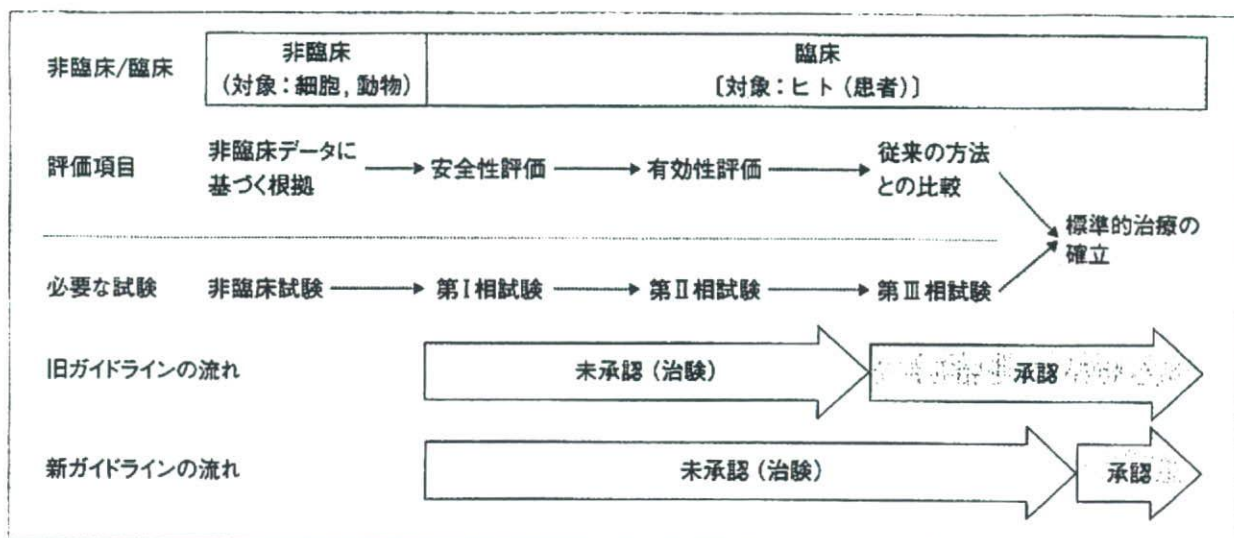


図2 抗がん薬の開発と臨床試験

績を承認申請時に提出することが望ましいこと

- 新たに開発される医薬品が、既承認薬より何らかの優れた特徴をもつことを示すこと
- 国外ですでに承認されている、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では、これらの成績および国内臨床試験成績をもとに承認申請資料の作成が可能であること
- 第II相試験についての変更点
  - ・ 前期・後期第II相試験の記述の削除
  - ・ 期待有効率の設定根拠の明確化
  - ・ 腫瘍縮小率算出法の明記
  - ・ 効果判定基準、有害事象の評価基準の明記
  - ・ 誘導体および併用療法での評価に関する明記

図2に薬剤承認までの流れを示す。第I相試験では主として安全性を、第II相試験では腫瘍縮小効果などの有効性と安全性を、第III相試験では延命効果などを中心とした臨床的有用性を検討する。

### 第I相試験

#### 1. 目的(表1)

第I相試験は非臨床試験成績をもとに治験

薬を初めてヒトに投与する段階である。非臨床試験で観察された事象に基づき、用量に依存した治験薬の安全性を検討するのが主な目的である。また、海外においてすでに臨床成績が示されている治験薬の場合、これらの成績を利用して初回投与量、用法および増量計画を設定することが可能である。

#### 2. 試験担当者および試験施設

ヒトに初めて投与するという性質上、薬理作用や有害事象などを逐次モニターし、速やかに試験の進行に反映させる必要がある。非臨床試験成績について十分な知識を有する研究者、臨床薬理学に精通した研究者、抗悪性腫瘍薬について十分な知識と経験を有する治験担当医師の3者の緊密な共同実施が推奨さ

表1 第I相試験での検討項目

- 治験薬の投与経路、投与スケジュール
- 最大耐用量 (Maximum Tolerated Dose ; MTD) または最大許容量 (Maximum Accepted Dose ; MAD)
- 用量制限毒性 (Dose-Limiting Toxicity ; DLT)
- 薬物動態と毒性の関連性  
Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD)
- 第II相試験における推奨用量
- 副作用の発現を回避、または軽減する予防法
- 治療効果を予測するマーカーの探索(分子標的薬など)

れる。可能であれば単一施設での実施、あるいは必要最小限の施設数での実施が望ましい。

### 3. 対象患者

第I相試験に導入されてきた薬剤は、毒性がかなり出現することはほぼ確実で、予想していない毒性が出現する可能性も高い。一方で、治療効果があるかどうかはまったく不確実で、効果が出る用量より先に致死量に達する可能性もある。このため、一般的に認められた標準的治療法によって延命や症状緩和が得られる可能性のある患者を対象とすべきではなく、患者自身が希望する場合にのみ行うことが最低条件である。その他の条件として、適当な年齢であること、毒性の評価に十分な全身状態および各臓器機能をもつこと、評価に必要な期間(通常2~3か月程度)の生存が見込めること、前治療の影響が残っていないことなどである。

### 4. 有害事象の評価基準

国際的に認知されている基準[米国国立がん研究所(National Cancer Institute; NCI)の「有害事象共通用語規準 v3.0(Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0; CTCAE)」(以下、CTCAE)を用い、その規準に従い有害事象の内容および重症度を評価する。有害事象のうち、治験薬との因果関係がある、または否定できないものを副作用(薬物有害反応)とする。

### 5. 初回投与量の決定

原則として、マウスに対する10%致死量(LD<sub>10</sub>)値の1/10量を使用する。ただし同量で他の動物種で毒性を示した場合、最も感受性の高い動物種に対し、最小で可逆性の作用しか示さない用量よりも低い用量を初回投与量とする。

### 6. 薬物動態学的検討

治験薬の吸収、分布、代謝、排泄に関する諸性質、さらに毒性出現との関係[Pharmacokinetics/Pharmacodynamics(PK/PD)], 用

量-濃度時間曲線下面積(AUC)曲線の勾配などについて検討し、適切な投与量および投与間隔を決めるための参考とする。

## 第II相試験

### 1. 目的(表2)

第II相試験は薬剤の特定のがん腫に対する抗腫瘍効果の評価である。第I相試験により決定された用法・用量に従って、対象とするがん腫における臨床的意義のある治療効果[腫瘍縮小効果や生存率の上昇、臨床的意義が公知である腫瘍マーカーの変化、生活の質(QOL)の改善など]および安全性を評価する。

### 2. 試験担当者および試験施設

新GCPに規定される実施医療機関としての条件を満たす複数の施設で行う。

### 3. 対象患者

十分な全身状態および臓器機能を有するという点においては第I相試験の対象の選択状況と同様であるが、第II相試験では、がん腫が特定のものに限定される。当該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する。たとえば、標準的治療法の存在しないがん腫(進行胃がん、肝臓がん、膵臓がん、非小細胞肺癌など)では、未治療例に対しても、新薬の第II相試験は倫理的に問題が少ないと考えられているが、標準的治療が存在するがん腫(乳がん、小細胞肺癌、大腸がん、悪性リンパ腫、白血病、精巣腫瘍、卵巣がん

表2 第II相試験での検討項目

- 第I相試験により決定された用法・用量に従い、対象とするがん腫における臨床的意義のある治療効果(腫瘍縮小効果など)、および安全性を評価する
- 第III相試験などでさらなる評価を行うべきかの判断
- 第I相試験で示唆された薬物動態と毒性の関連性についての再評価
- 治療効果を予測するマーカーの再探索(分子標的薬など)