

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^{15,16)}。

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¹⁷⁾ あるいはEUの EudarCT¹⁸⁾ 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おいては、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/~emaryam/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)
- 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し薬剤を示す。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

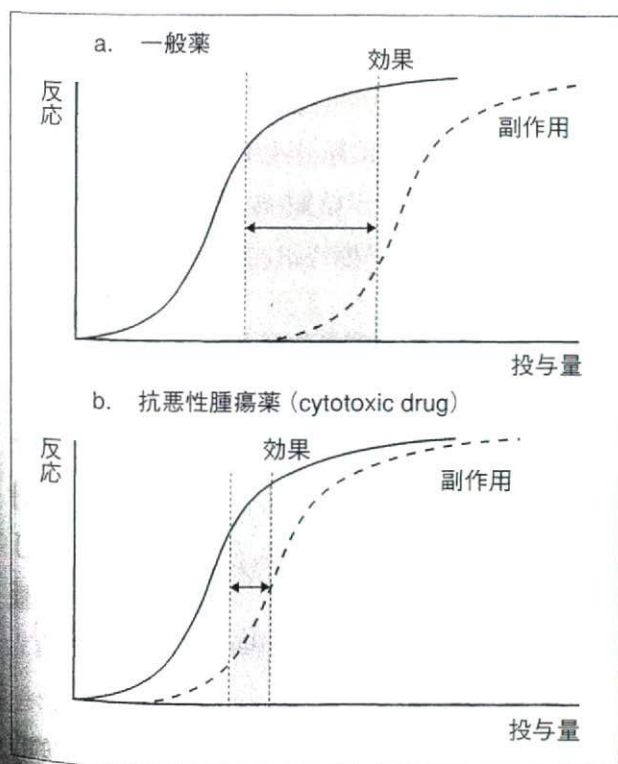


図1 治療域

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

3

医薬品と特殊領域における開発フェーズ

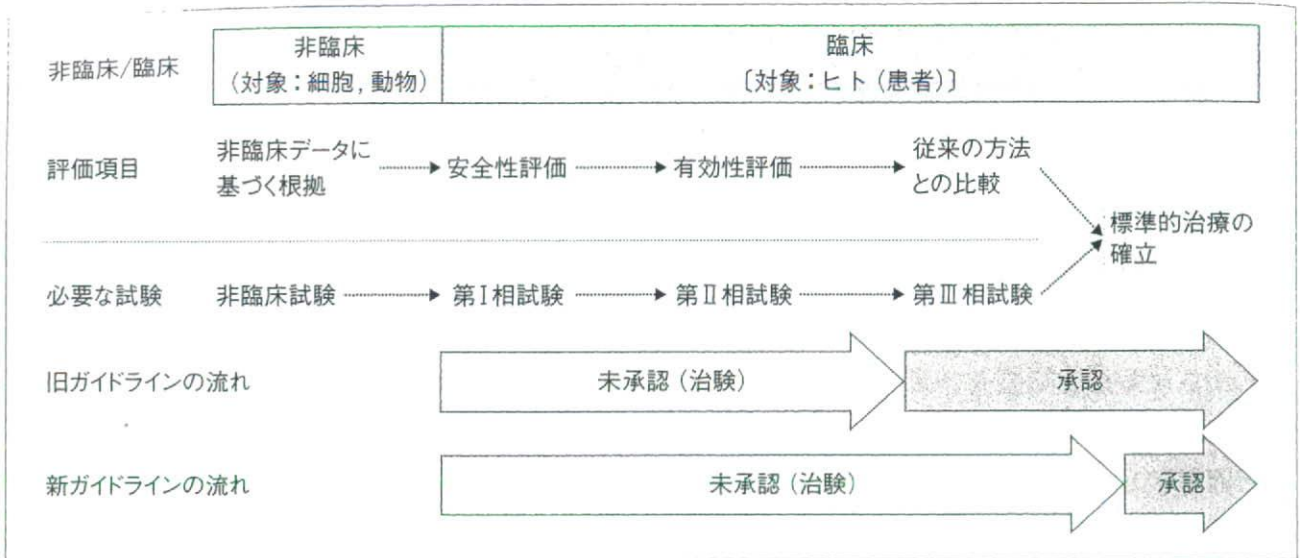


図2 抗がん薬の開発と臨床試験

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(LD₁₀)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、非小細胞肺がんなど)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、小細胞肺がん、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)

など)では、標準的治療が無効であったかまたは再発した症例を対象とする。初回治療例を対象とする場合は、既存の標準的治療法に併用することによる上乗せ効果で評価する。

4. 効果判定規準

腫瘍縮小効果のみに基づく有効性を表現する場合には「奏効率(割合)」とし、腫瘍縮小以外の有効性評価も考慮に入れた効果を表現する場合には「有効率」を用いる。「奏効率」「有効率」の解釈は、薬剤の特性、がんの種類、対象患者の状態などにより変わりうる。たとえば、固形がんの腫瘍縮小効果判定には Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) の使用が一般的である。一方、白血病などの血液腫瘍においては RECIST 以外の判定規準も用いられ、完全寛解 (Complete Remission ; CR) のみを有効とすることがある。

5. 症例数の設定

閾値有効率および期待有効率は、がん腫、対象となる症例の状況によっては異なるので、それぞれの設定根拠を科学的に明確にすることが必須である。

治療効果を評価するために科学的に十分な精度で評価を行うことが可能な症例数となるよう医学統計学的な推論に基づいて症例数を設定する。

期待する効果・活性のない治験薬であれば治験を早期に終了できるよう十分に倫理面を配慮した試験計画を立案すべきである。

■ 第Ⅲ相試験 (表3)

第Ⅲ相試験は、より優れた標準的治療法を確立するために行われる比較試験である。第Ⅱ相試験で有効性と安全性が確認された場合は、そのがん腫について新規抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性を適切な対照群と比較検討する。主な評価項目(エンドポイント)は、生存期間、無進行期間 (Time to Progression ;

表3 第Ⅲ相試験での検討項目

- 新しい治療法が、現在の標準的治療法に比べ優れているかどうかを評価する
- 対象がん腫に対する標準的治療法が存在しない場合は、無治療(自然経過)と比較
- 支持療法

プライマリーエンドポイント：生存率、生存期間、無進行期間 (TTP)、無増悪生存期間 (PFS) など
他のエンドポイント：症状緩和効果、QOL

TTP)、無増悪生存期間 (Progression Free Survival ; PFS)、QOL などである。

承認申請時には、新規抗悪性腫瘍薬の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た成績を提出する必要がある。しかし、1990年代後半以降に国内臨床第Ⅱ相試験成績において承認された新薬で、第Ⅲ相試験成績が報告された薬剤は少数である。臨床開発に時間のかかっている国内環境の実情から、対象となるがん腫は、国内罹患率の高い非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、乳がんなどのがん腫に限られている。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場合には、第Ⅲ相試験成績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相試験成績を報告し、臨床的有用性を検証しなければならない。

◆◆◆ 今後の課題 ◆◆◆

最新の科学技術レベルを反映させた新薬の有効性・安全性評価を行うために、ガイドラインの改訂をはじめとする取り組みが行われているが、今後解決すべき以下のような課題も残されている。

■ 分子標的薬の評価

20世紀は分子生物学の飛躍的な進展がみられた世紀であり、ヒトの死亡原因の1位となった悪性腫瘍における研究も、とくにその

生物学的解明について多くの新しい知見をもたらした。これにより、特定の分子標的に作用することを目指したいわゆる分子標的治療の創薬が進んでいる。21世紀に入り、日本の実地医療でもいくつかの新しい分子標的薬が承認され、日常のがん診療において重要な役割を果たしている。

分子標的薬においても、臨床試験による評価の積み重ねにより、その有効性、安全性、臨床的有用性が明らかになっていくという点で、従来の医薬品と同様である。しかし、その臨床的評価の方法論はまだ開発段階で確立されていない。これまでの cytotoxic な効果を示す薬剤と同様に有効性・安全性の評価が必要であるが、同時に、関連するバイオマーカーにより投与対象を層別化し、治療の個別化を目指した評価を行うことが重要である。また、その選択の根拠となった代替マーカーの妥当性・必要性といった観点からの評価も必要である。分子標的薬を用いた臨床試験をすすめていくうえで、分子標的と臨床的有用性との相関性の研究は常に必要であり、両者の研究体制の整備が不可欠である。

海外の第Ⅲ相試験データの外挿

迅速な臨床開発と審査承認を目指し、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を作成することが可能となった。しかし、海外と日本の医療の背景には、たとえば同じ病期の手術法にしても違いがみられ、術前・術後化学

療法を受けた集団における化学療法の成績が必ずしも同じ population を対象としているとは限らないため、データの解釈には注意が必要である。

まれな病気に対する治験

新薬の開発には数十億円といった多額な費用がかかる。治験のほとんどは、製薬企業が主体となって行われており、このためまれな病気に対する治験の推進は困難である。平成15(2003)年7月から、医師主導治験が認められ、医師が「未承認」「適応外使用」の承認申請を目的とした治験を自由に行うことが可能となったが、企業から依頼される治験業務に携わる治験コーディネーターが、医師主導治験に携わることはほとんどなく、現状ではプロトコル作成からモニタリング、補償・特定療養費、対象外経費の捻出まですべてを医師が行っている。社団法人日本医師会に治験促進センターが設置され、厚生労働省からの補助金をもとに「治験推進研究事業」が行われることとなったが、今後こういった準公的なインフラの整備が医師主導治験には必要不可欠である。

近年の分子生物学における研究の急速な進歩は、がん化学療法を大きく変えつつある。分子標的薬の開発や、ゲノム研究の進歩により、抗悪性腫瘍薬の効果・副作用を予測し、個々の症例ごとに最適の治療法を決定する個別化治療への流れがみられる。次々と現れる新薬に迅速に対応し、真にがん患者の役に立つ薬を世の中に送り出すために、より医学的、科学的かつ倫理的な臨床試験が必要である。

今後、医療者(臨床研究者)、行政(厚生労働省)、企業(製薬会社)が共同し質のよい臨床試験を実現させ、がんの治療成績を向上させる新薬を世界に送り出すことが、日本における治療成績を向上させることにつながる。

* 日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH), ICH E8「臨床試験の一般指針」(平成10年4月21日医薬審第380号), ICH E5「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」(平成10年8月11日医薬審第672号), 「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」(平成10年8月11日医薬発第739号)に基づく。

5 治験（治験責任医師・分担医師の責務/医師主導治験の実際）

1. 医師と薬事法

自ら治験を実施するあるいは治験責任医師や治験分担医師となって治験に参加するということは、治験に関わる各種法令を遵守することが肝要であるということを医師は理解しておかねばならない。日本の法令には立法機関である国会が制定する「法律」と行政機関が制定する「行政立法」がある。行政立法は内閣が定める「政令」、厚生労働大臣などの各省大臣などが定める「府令・省令」、各大臣がその所掌事務について公示するための「告示」、各大臣などがその所掌業務について所管の諸機関および職員に対して法令の解釈や運用方針を示す「訓令・通達」などから構成される。いわゆる行政指導というものは、このうち局長通知、課長通知といった「通達」に基づいてなされている。

治験を規制する最も重要な法令は法律である薬事法であり、治験における医師の行為は、薬事法に加え、特に省令であるGCP（医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令）によって規制されている。ただしこれらに医師に対する罰則は規定されていない。治験とは薬事法第2条にその定義が記述されている。すなわち治験とは医薬品・医療機器などの製造販売承認を厚生労働大臣から受ける際に提出すべき資料のうち、臨床試験の試験成績に関する資料の収集を目的とする試験の実施と定義されているのである。したがって、市販後に製薬企業が実施する抗がん剤の臨床試験〔製造販売後臨床試験（製販後臨床試験：以前は市販後臨床試験と呼ばれていた）〕は治験ではない。ただし、市販後であっても、新たな効能・効果や用法・用量の承認取得を目指す場合には治験の実施が必要となる。また製造販売後臨床試験は治験ではないが、GCPを遵守して実施することが法令上求められていることには留意する必要がある。治験に関わる診療は選定療養に含まれており、特定療養費

（保険外併用療養費）の適用対象となっている。しかし、製販後臨床試験は特定療養費の適用対象とはならない。なお特定療養費の給付に際しては、患者への情報提供、自由な選択と同意が求められていること、検査や画像診断の費用は特定療養費の支給対象とは原則としてならないこと（例外は医師主導治験）に留意しておく必要がある。

また医師にとって重要な薬事法の規定に第77条の4の2第2項がある。ここでは、医師に対して「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」となっており、医師は必要に応じて市販薬の副作用などを厚生労働大臣に報告する義務がある（実際に報告する際は、<http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html> に実施の詳細が掲載されているので参照されたい）。

2. 治験責任医師の責務

製薬企業から依頼されて治験を実施するに当たっては、GCP〔さらに詳細な規定を知っておきたければ、「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、という通達（課長通知）に目を通すことを薦める〕のうち第4章 治験を行う基準のうち第3節 治験責任医師 の理解が肝要である。

第42条と43条では、治験責任医師の要件と治験分担医師や治験協力者への責務が記述されている。GCP本文にはないが、課長通知において治験責任医師は自分や分担医師の最近の履歴書や過去の治験参加経験を治験依頼者である製薬企業に提

出しなければならないこと，モニタリング及び監査ならびに治験審査委員会ならびに規制当局による調査を受け入れなければならないこと[最近，国際共同治験が増加しつつあるが，米国に承認申請が行われた場合，同国の規制当局であるFDA (Food and Drug Administration) が日本の医療機関に対してGCP 実地調査を行うこともあることに留意しておく必要がある]，原資料などの全ての治験関連記録を直接閲覧に供しなければならないこと，同意説明文書の作成とその改訂を行うこと(インフォームド・コンセントは製薬企業が作成・改訂するものであるとの誤解が多いので注意する必要がある)，治験を合意された期間内で適正に実施することが規定されている。なお第42条の2)で言及されている文書とは「治験薬の許容される保存条件，使用期限，溶解液及び溶解方法並びに注入器具等取扱い方法を説明した文書」(第16条は企業主導治験，第26条の2は医師主導治験)のことである。

第44条と第46条は被験者との関係についての規定であるが，GCP 第4章第4節「被験者の同意」を必ず参照する必要がある。同節は第50条(文書による説明と同意の取得)，第51条(説明文書)，第52条(同意説明文書等への署名等)，第53条(同意文書の交付)，第54条(被験者の意思に影響を与える情報が得られた場合)，第55条(緊急状況下における究明的治験)から構成されている。

第47条はプロトコルからの逸脱に関する規定である。プロトコルからの逸脱した行為については理由のいかんによらず全て記録し，治験責任医師は逸脱した理由などを説明した記録を作成して(この作業はCRCやモニターさんの本来業務ではないことに注意)，製薬企業依頼の治験については製薬企業と実施医療機関の長へ，医師主導治験においては実施医療機関の長に対して提出し，その写しは治験責任医師が保存することに留意しておく必要がある。また，課長通知においては「医療上やむをえない事情のために，治験依頼者との事前の文書による合意及び治験審査委員会の事前の承認なしにプロトコルからの逸脱または変更を行うことができる」の記述とその手順の記載，「盲検法による治験において予め定められた時期よ

りも早い段階での開封[筆者注：割付表(キーコード)の開封]を行った場合の手順の記載がなされていることに留意しておきたい。さらに，当たりまえのことではあるが，治験責任医師は「治験の実施に重大な影響を与え，又は被験者の危険を増大させるような治験のあらゆる変更について，治験依頼者，実施医療機関の長及び実施医療機関の長を経由して治験審査委員会に速やかに報告書を提出しなければならない」と課長通知に記載されている。

なお第47条の第2項で言及している第10条の規定とは，電子情報処理に関する記述である。

第47条は症例報告書(CRF)に関する規定である。症例報告書の記載の第一義的な責任は治験責任医師にあることを忘れてはならない。

第48条は治験中の副作用等報告に関する規定，第49条は治験の中止等に関する規定であるが，GCP 第54条(被験者の意思に影響を与える情報が得られた場合)とも密接に関連するので当該条文にも留意しておきたい。第48条に関連して臨床医師が困惑するのは，薬事法関連の各種法令における副作用や有害事象の取扱い(既知・未知の判断，報告期限)である。第48条は薬事法第80条の2(治験の取扱い)第6項を背景としており，治験薬の副作用等の報告手順における各種説明は表1に示す省令である薬事法施行規則第273条(薬物に係る治験に関する副作用等の報告)と副作用報告関係の課長通知に詳しいので，医師主導治験に携わろうとする医師は必ず目を通しておく必要がある。

以上の他にも，GCP 上留意すべきこととして，治験の契約は実施医療機関の長が行うものであること(第13条)，治験審査委員会に審査を依頼するのは製薬企業ではなく，実施医療機関の長であること(第30条)などがある。

3. 医師主導治験の実際

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 平成14年法律第96号)が施行となり，医師主導治験の実施が可能となった。従来の

表1 医師主導治験の実施に際して読んでおくべき関連法令

薬事法関連

- ・薬事法 (昭和35年法律第145号)
- ・薬事法施行規則 (昭和35年厚生省令第1号)
- ・薬事法施行規則の一部を改正する省令 (平成17年12月28日 厚生労働省令第178号)

GCP関連

- ・医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成9年3月27日厚生省令第28号 最終改正：平成16年12月21日厚生労働省令第172号)
- ・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 (平成15年6月12日 医薬発第0612001号厚生労働省医薬局長通知)
- ・「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 (平成17年10月25日 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)
- ・医薬品の臨床試験の実施の基準の運用における必須文書の構成について (平成16年10月18日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡)
- ・自ら治験を実施する者による医薬品の臨床試験の実施の基準に関するQ&Aについて (平成17年10月25日 事務連絡)
- ・医薬品GCP実地調査の実施要領について (平成18年1月31日 薬食審査発第0131006号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

治験届関係

- ・薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の一部の施行について (平成15年5月15日 医薬発第0515018号厚生労働省医薬局長通知)
- ・「薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」の一部改正について (平成15年6月12日 医薬審発第0612004号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
- ・自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて (平成15年6月12日 医薬審発第0612001号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
- ・「自ら実施する薬物に係る治験の計画の届出等に関する取扱いについて」の一部改正について (平成17年10月25日 薬食審査発第1025001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

副作用等報告関係

- ・独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告について (平成16年3月30日 薬食発第0330001号厚生労働省医薬食品局長通知)
- ・「独立行政法人医薬品医療機器総合機構設立後の自ら治験を実施した者による治験副作用等報告について」の改正について (平成17年10月25日 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)
- ・自ら治験を実施した者による治験副作用等報告の取扱いについて (平成17年10月25日 薬食審査発第1025017号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- ・「独立行政法人医薬品医療機器総合機構に対する治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について」の改正について (平成17年10月25日 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)
- ・薬物に係る治験に関する副作用等の報告に係る薬事法施行規則の一部を改正する省令の施行について (平成17年12月28日 薬食発第1228001号厚生労働省医薬食品局長通知)

特定療養費関係

- ・「療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等」及び「選定療養及び特定療養費用に係る厚生労働大臣が定める医薬品等」の制定に伴う実施上の留意事項について」の一部改正について (平成17年3月31日 保医発第0331011号厚生労働省保険局医療課長通知)

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を行う場合には、GCP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。しかし医師などが主体となって行う臨床研究の実施に際して、医薬品・医療機器メーカーが未

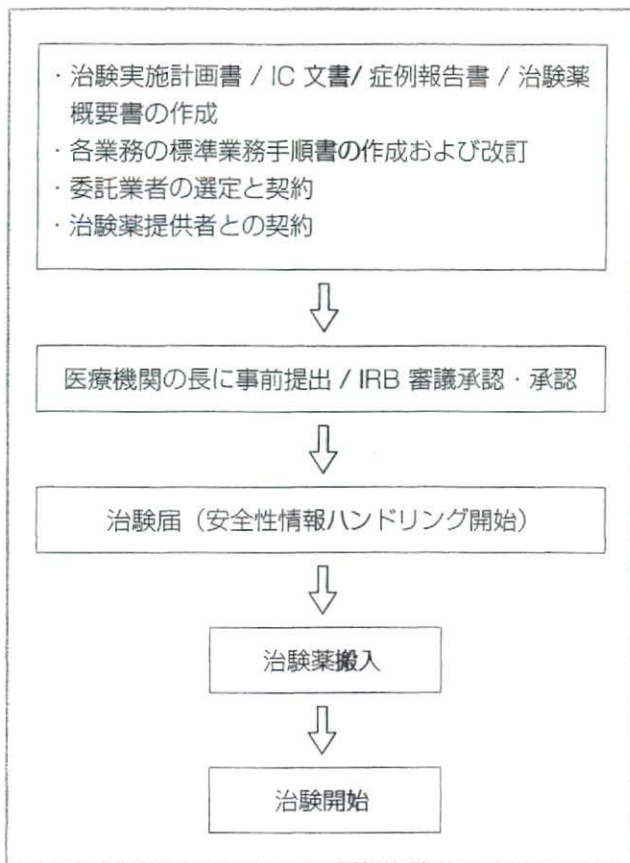


図1 医師主導治験実施までの流れ

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)。そこで医師など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などの提出とGCP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。

医師主導治験を開始するまでの流れは図1に示す通りであるが、自ら治験を実施しようとする者(医師)あるいは実施する者(医師)は、治験に関する各種の手順書を作成し(GCP第15条の2)、治験薬の管理(治験薬の容器又は被包に適切な記載を行うなど)(同第26条の2)も担当し、副作用などの情報収集も行い(同第26条の6)、モニタリ

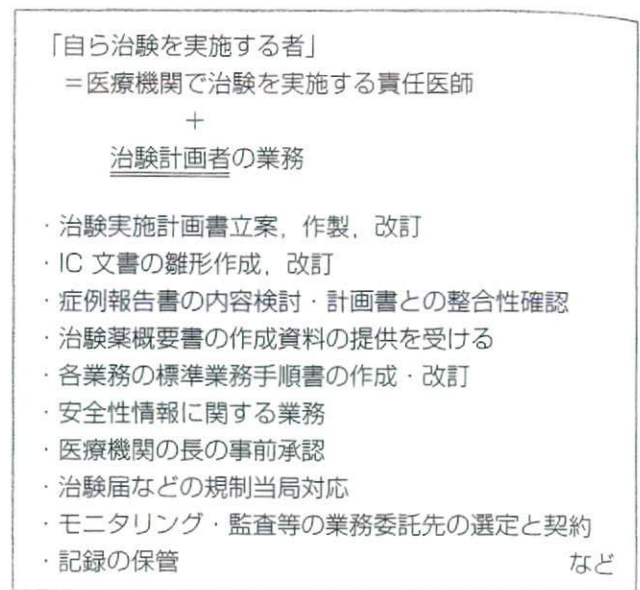


図2 「自ら治験を実施する者」の責務

ング(同第26条の7)や監査(同第26条の9)を実施させ、治験が終了した場合だけでなく中止となった場合であっても総括報告書を作成するなどの種々の業務を担うこととなる(図2)。したがって、医師主導治験を実施するに当たっては、医師だけでなく治験事務局、CRC、薬剤部などの広範な職種により構成されるチームの整備が成功のカギを握っていることに留意しておきたい。なお、医師主導治験の実際の詳細については、参考文献に示すマニュアルを参照する。

■文献

- 1) 辻 純一郎: 治験に係る補償・賠償と個人情報保護法対応の実務 Q&A, じほう, 東京, 2005
- 2) 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 46: 907-910, 2004
- 3) 藤原康弘(編): 医師主導治験マニュアル, じほう, 東京, 2006 (印刷中)
- 4) 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 200: 544-548, 2002
- 5) 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 35: 129-133, 2004
- 6) John I Gallin(編), 井村裕夫(監), 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺亨(監訳): NIH 臨床研究の基本と実際, 丸善出版事業部, 東京, 2004

Part 6 実践レポート

7. 臨床試験の現状と展望

外来での治験実施の実際

患者の安全性を保ちQOLを重視した治験実施計画が熟慮され、必要最小限の入院、外来通院で治験が実施できるものが増えている。ここでは当施設の外來での治験実施の現状を概説する。

はじめに

患者の負担がより少ないさまざまな薬剤開発がなされ、積極的に外来での治験薬投与がおこなわれている。ここでは、当施設において臨床試験コーディネーター（clinical research coordinator：CRC）が外来・通院治療センターで実施する治験の現状について述べる。

1. 外来投与

まず、当院において注射剤の治験を実施している通院治療センターについて述べる。



1) 治療環境

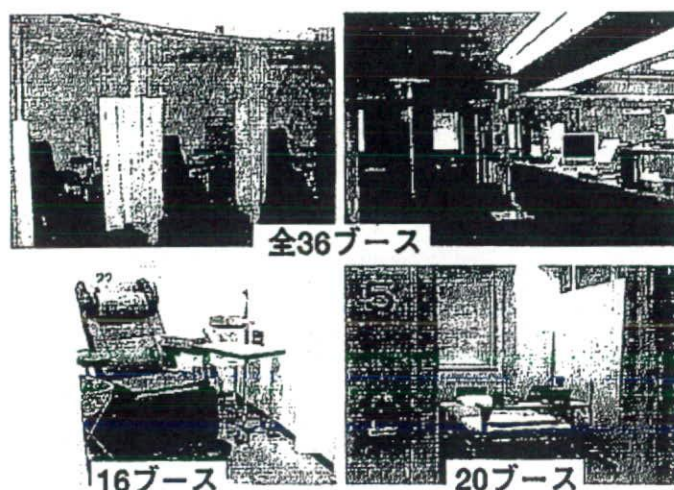
651.7m²の敷地にベッド20床、リクライニングチェア16床の計36床からなる（図①）。外来担当医と連携を図りながら、内科医の注射当番が2交代制で対応している。

施設概要

施設名称	国立がんセンター中央病院
所在地	東京都中央区築地5-1-1
開設年	1962年2月
施設規模	600床
施設の特徴など	がんの診断と治療を希望する患者のための国立の専門医療機関。

外来化学療法室概要

名称	通院治療センター
開設年	1998年12月
施設規模	ベッド：20床 リクライニングチェア：16台 その他：3(検査室)
スタッフの構成	医師：0名(専) 3名(兼) 看護師：8名(専) 0名(兼) 薬剤師：0名(専) 0名(兼) その他：点滴当番医師 午前・午後各1名 常駐 看護師8名中がん化学療法看護認定看護師2名
利用者数	月平均：約2,000名
おもな疾患(療法名など)	乳癌内科(AC, タモソーム, CEF) 消化器内科(MF, FOLFIRI, FOLFOX, 5FM/LV療法), 婦人科(TJ, OJ療法) 血液内科(CHOP療法)



図① 通院治療センターの設備

2) 利用人数

1日利用者数は120～130名にのぼり、連休前後は約150名にのぼることもある。そのうち、がん化学療法を受ける患者は1日当たり90～100名である。治験件数は全体の約3%である(図②)。

3) 看護体制

がん化学療法看護認定看護師2名を含む常勤専任看護師8名、事務受付非常勤職員1名からなり、化学療法に精通した専門的なスタッフが配置されている。

4) 薬剤のミキシング

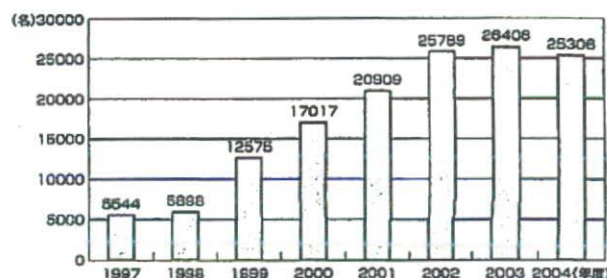
治験薬も含む化学療法薬剤は、薬剤部にてミキシングされる。

2. 当施設外来治験の現状

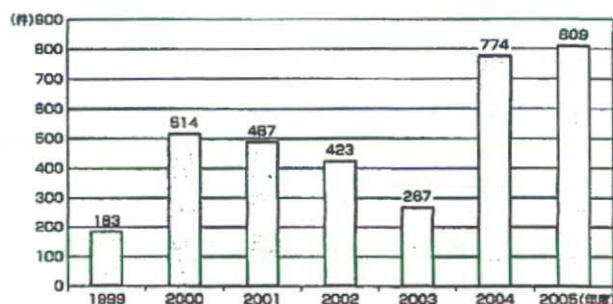
年間約100件の治験がなされており、薬剤師もしくは看護師の資格を有する16名のCRCが支援している。

1) 治験患者の通院治療センター利用数

治験患者も通院治療センターを利用し、利用件数は年々増加している。1日平均3件の治験薬投与があり、多いときで10件の投与がある(図③)。



図② 通院治療センター利用者数



図③ 通院治療センター治験利用件数

2) 治験薬投与実施の分担

すでに承認されている薬剤の治験に関しては通院治療センター看護師が、未承認薬剤については看護師資格を有したCRCもしくは担当医師が投与を実施している。

3) 治験実施計画書作成時

新規治験が計画される段階から、CRCは当施設外来で実施可能なスケジュール・投与方法である

か否かを確認し作成に参画する。

4) 通院治療センター説明会

治験依頼者から治験の概要、意義・目的、投与方法、予想される有害事象や注意点などを説明する通院治療センター説明会を実施している。治験にかかわるスタッフへの理解と、当該治験での業務分担などを決定していく場ともなっている。

5) 通院治療センター治験一覧

ナースステーションに、CRCの連絡先とともに、通院治療センターにて実施されている治験の一覧表が掲示されている。治験名、担当CRC、通院治療センターへの依頼内容が記され、容易に確認できるように工夫されている。

3. 治験投与の実際

1) ICから外来の流れ(おもに消化器内科の事例)

初回投与を入院で実施することが多いため、登録などは入院にて実施される。外来にて治験の説明(同意)⇒入院(同意)・検査⇒登録⇒初回投与⇒規定の検査、観察を実施⇒安全を確認し退院⇒外来通院となる。インフォームド・コンセント(IC)のなかでは、規定の通院回数や間隔、外来での薬剤投与にかかる時間、自宅での自己管理の必要性に関しても十分な理解を得るようにしている。また、入院中に、スケジュールや起こりうる有害事象の内容や対応、規制事項の理解など、家族も含め自己管理ができ安全に外来通院が継続できるよう、病棟看護師とCRCとが連携を図りながら患者指導を実施することが重要である。さらに、仕事などの社会生活を調整できるよう、長期的なスケジュールを説明し、患者や家族が自分の生活の目途を立てることができるよう調整することも大切である。

2) 外来診察から投与の流れ

規定の検査を実施し、検査結果が出る時間を利

用しCRCと面談をおこなう。併用薬の確認や有害事象の観察、自宅での様子など確認するだけでなく、外来通院で遭遇する生活上の問題点の相談や、有害事象に対する不安の傾聴などの対応も重要となる。診察では限られた時間となるため、患者と医師間で有効なコミュニケーションが図れ、効率よく有害事象などを観察できるよう調整しなければならない。このとき減量基準や投与量再計算、さらに投与延期や中止など予定が変更となる場合、迅速に対応をしなければならない。検査結果と有害事象の確認のうえ、担当医にて治験投与の可否が決定され、その後患者が通院治療センターで受付をおこない、治験薬の調整が開始される。投与開始までの待ち時間は、治験薬調整時間と治療ブースの混雑状況にて30～120分程度になる。治験で規定された資材を使用し、規定の方法で投与を確認し開始する。点滴ルートは通院治療センター当番医が確保し、投与中は可能な限り担当CRCが常在し患者観察をおこなう。この時間を利用し、患者自身や家族の相談、不安の対応にあたることも多い。さらに血管外漏出や過敏反応出現時など、即座に担当医に連絡し規定された対応ができるよう整えておくことも重要である。また、定期的な見まわりを実施している通院治療センター看護師との連携を図ることが、治験薬投与の安全な実施につながる。

これら外来投与の流れは図④に詳しく示す。

4. 現在の問題点と課題

当施設では外来患者数の著しい増加と、外来治療の複雑化に伴い、治験も含む外来診療体制が危機的状況にある。外来治験数の増加に伴い、CRCは他業務に追われ通院治療センターに常在しながらの治験薬投与が困難になっている。また、通院治療センター看護師も他の患者対応で目一杯である。そのようななか、①リスクマネジメント対策、②緊急時の対応などの業務分担、③連携を図り情報を共有化、④マンパワー不足を解決し体制を整

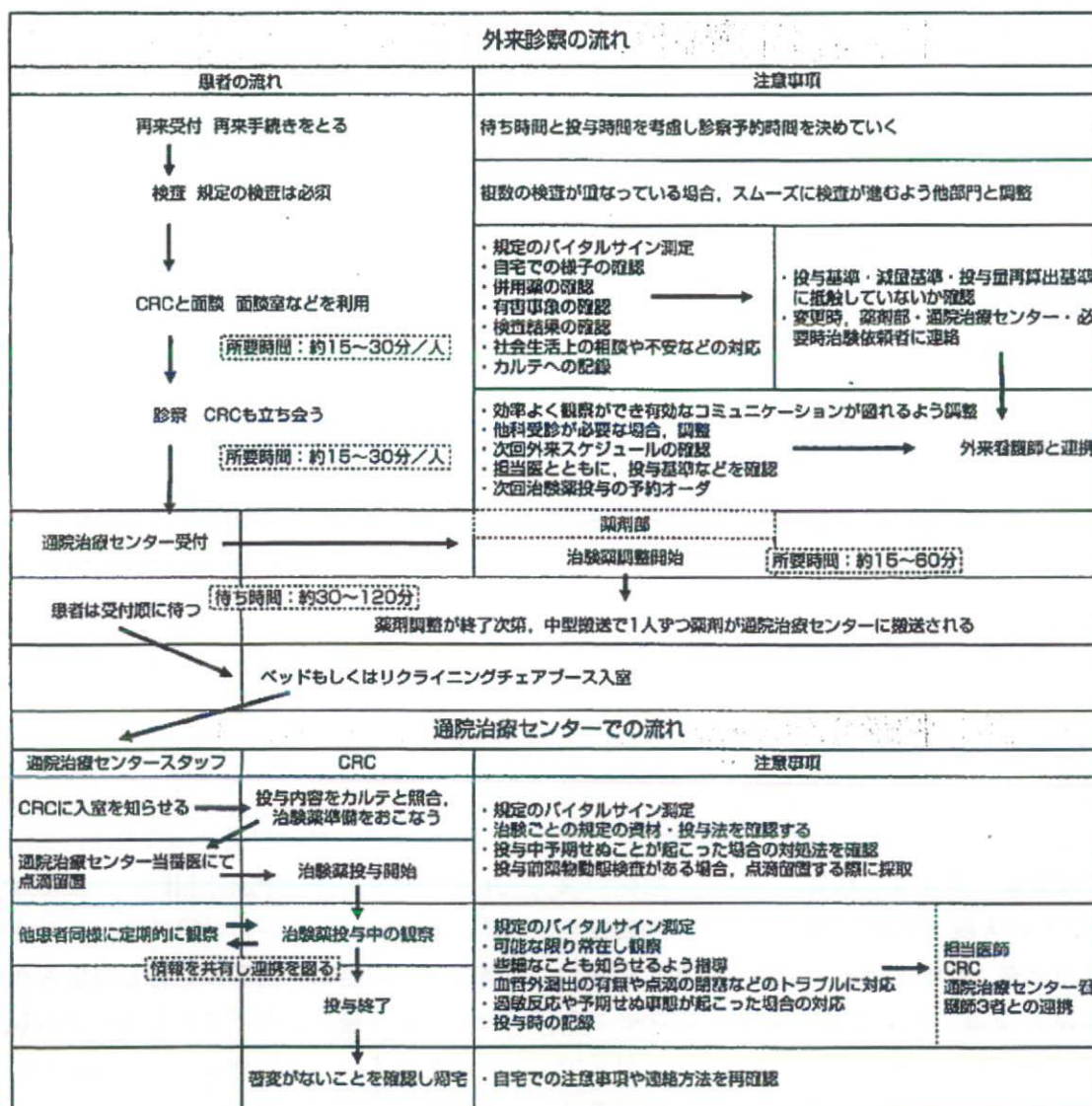


図4 外来の流れ

えることが今後の課題であるといえる。

お 祈 り に

施設ごとに治験の件数やマンパワーも異なり状況も多様であると思われる。いずれにせよ、限られた外来での滞在時間のなかで、患者が安全に治験を受けられる体制を整え実施していかなければならない。外来治療が増加している現状では万全なリスクマネジメント対策を講じ、治験にかかわ

る部門と通院治療センターとの密接で十分な連携が重要となる。

(中濱洋子/玉置一栄/藤原康弘)

文 献

- 1) 土淵真紀子：外来化学療法を実施するためのシステムと看護体制。看護技術 49：103-108, 2003
- 2) 高島教子, 土淵真紀子：外来通院治療センターでの継続治療と患者指導。大腸がん標準化学療法の実践, 島田安博編, 金原出版, 東京, 2006, pp.48-53

第 22 講座

臨床研究を巡る 各種基盤整備の必要性

国立がんセンター中央病院 通院治療センター 医長
藤原康弘

1

未承認薬から日本の医療の問題を探る

■「未承認薬」は国によって異なる

日本では、欧米で使用されている治療標準薬が思うように使えないと言われますがこれは本当でしょうか。

アメリカでも患者さんに必要な未承認薬や新薬が手に入らないことが大きな社会問題になっています。『The New Yorker』2006年12月18日号に、ある患者団体がFDA（米国食品医薬品局）を相手取って未承認薬へのアクセス権に関する訴訟を起こした経緯と現状の紹介記事が掲載されていますので参考になるでしょう。

さて今日の話の中では、未承認薬とは、日本国内で法律による販売承認を正式に受けていない医薬品のことと定義します。また標準治療とは、ガイドラインに掲載された治療とします。

ガイドラインとは、第三者によって評価され、リスクアンドベネフィットの観点から今もっとも患者さんにふさわしいとされる薬、放射線、外科的治療に関する一定基準です。

私たち医師が診察の際に見るガイドラインは、アメリカのNCI（米国立癌研究所）や、NCCN（米国包括がんセンターネットワーク）のもの、あるいは民間のものならUp To Dateというサイトに載るものです。

FDAの「Oncology Tools」というサイトを見れば、FDAが承認している抗がん剤がすべて把握できます。日本では、抗がん剤をはじめすべての医薬品の承認状況は、医薬品医療機器総合機構という独立行政法人のサイトを見れば分かります。

さて、日本と欧米の医療に関するもっとも大きな違いは、日本は保険診療を非常に大事にするという点です。皆さんは病院に保険証をもって行って3割自己負担で受診していると思いますが、この医療体制は他国に比べて非常に珍しく、どの国でも医薬品の承認と保険で使える薬かどうかは区別して医療を運営しています。

アメリカの場合、FDAが承認する薬の効能・効果、用法・用量は非常に限定されています。しかし医療従事者は保険診療の中で、その承認内容に厳しく制約されることはありません。病院や保険者は『AHFS Drug Information』などのアメリカの保険償還可能薬の一覧が載っている本を見て保険診療の可否を判断します。この本をコンペンディアと呼びます。コンペンディアには、FDAの承認内容に加えて、さまざまな臨床試験成績に基づいて保険償還可能と科学的に判断された使い方が掲載されています。FDAの承認内容に加えてコンペンディアを重視するのがアメリカの医療の特徴です。

ところが日本のマスコミは、それが保険適用をうまく運用すれば使える薬なのか、未承認で誰も使えない薬なのかをごちゃまぜにして「欧米の治療標準薬は日本では使えない」と報道します。

「未承認」の判断は、保険上の判断やガイドライン上の判断、それから各国の薬事法を踏まえた上での判断など、国によってさまざまです。「未承認」という言葉をマスコミで見聞きしたときは、非常に注意しなければならないのです。

②未承認薬がなければ日本の医療は危ないのか

たとえば日本の乳がん治療関連の未承認薬では、アブラキサンというDDS製剤、フルベストラントというホルモン療法薬、アバスチンという分子標的薬がもっともポピュラーです。しかし、この3つがなくても臨床の現場では世界標準の治療を実現する上でそれほど困りません。

アブラキサンにはタキソールという既存の薬もありますし、フルベストラントに代わるホルモン療法薬もたくさんあるからです。アバスチンについても、アメリカでの乳がんに関する承認が2006年9月から1年先に延期されたことから分かるように、それほど高い評価を得ているわけではなく、それが無いことが著しい問題とは言えません。ちまたでは「未承認が多い、未承認が多い」と言われますが、患者さんには他の武器できちんとした治療ができることの方が多いのです。

つまり、未承認薬の論議をする際に注意しなければならないのは、薬が手元になくても、今ある薬や治療法でベストな治療、世界標準の治療ができるのではないかとまず考えることです。薬がないから危ない、のではなく、日本はむしろそれほど危険な状態にないことを知ることです。

ただし、例外もあります。2006年1月、12月に承認されたネクサバールとスーテントという腎臓がんの効果ありと評価されて世界に販売された分子標的薬は、日本ではまだ治験が終わったばかりで、承認審査中です。こうした分子標的薬がないと、日本の患者さんには不利益です。

標準薬が未承認であるために治療に難渋している領域と、未承認薬はあるがそれほど困っていない領域があることを、皆さんには認識してほしいと思います。

③医療と文化のせめぎ合い

さて今後、未承認薬でおそらく日本の文化に一番大きなインパクト

を与えることが予想されるのは、子宮頸がんの予防ワクチンです。子宮頸がんはHPV（パピローマウイルス）というウイルスによって起きることがよく知られています。性的にアクティブになる年齢になると、HPVが感染して、それが原因となって子宮頸がんになります。

アメリカでは、2006年6月にメルクが開発したHPVワクチンが9歳から26歳の人に使えるようになりました。たとえばニューハンプシャー州では、11～18歳の少女を対象に無料でこのワクチンが接種できるプログラムが開始されています。

こうした取り組みが将来日本の医療にどのくらい根付くかどうか。皆さんの子どもが小学生になったら、性交渉を経験する前に麻疹と同じようにHPVワクチンを打つ、そんな時代が来るのです。私たちの文化が本当にこのことを素直に受け入れられるかどうか、今から考える必要があります。

日本で長らく低用量ピルが入らなかったことと同じような文化流入の問題がすぐそこまで迫っていることを認識しておかないといけないのです。未承認薬の問題は、ある、なしの二元論では解決できない非常に複雑な背景があることを知っておいてください。

④ 誰のためのトランスレーショナルリサーチか

未承認薬の問題は、皆さんがいざ病気になったときに恐らく最初にぶち当たる壁です。それではこの問題はどうか解決すればよいでしょう。優れた企業がそれを治験として開発し、早く日本の市場に投入するのも一つの解決策ですし、治験以外の臨床試験の環境を整備するのも重要です。

数年前から「トランスレーショナルリサーチ（以下TR）」という言葉が非常に盛んに使われるようになりました。しかし、日本政府のこれまでの投資のあり方や、大学の先生方の見解を見ると、TRはご自分の研究領域のごく近視眼的な開発だけにしか目を向けていない、あるいは論文や特許を出すことにしか主眼を置いていない向きがあります。つまり、