

るいはそれ以下で設計できる組み合わせがある。つまり、治療効果の差に対して、 $\alpha$ ,  $\beta$  を注意深く設定することによって100以下のサンプルサイズ設計が行えるケースがある。たとえば、治療効果をハザード比で表した表1より、 $\Delta > 1.4$ であれば $\alpha$ ,  $\beta$  がともに20%の場合必要イベント数は100以下となる。 $\alpha$  が大きすぎるとスクリーニング能力がない、つまりphase II を実施せずにphase I から一足飛びにphase III を実施することと同じになってしまう、逆に $\beta$  が大きすぎると有効な薬剤の開発を誤って中止してしまうことになる。過度に楽観的な治療効果の差 $\Delta$  を考えることも $\beta$  を大きくすることと同じである。これらから、スクリーニングには $HR=1.5$  (レスポンスでは差が20%) に対して $\alpha=\beta=0.2$  程度が一つの目安といえるだろう。

ランダム化スクリーニング試験の他の特徴として、同じ薬剤を用いて実施されるスクリーニング試験の数が多くなるとfalse positiveの確率が高くなることがあげられる。たとえば、同じ薬剤を用いて異なる3つの対象に試験を実施したとすると、 $\alpha=\beta=0.2$  の場合には、その薬剤が3つの対象すべてに治療効果がある場合に1つも治療効果があることを見出せない確率が5%以下となる一方、3つの対象すべてに治療効果がない場合に少なくとも1つの対象で効果ありと判断してしまう確率は約50%となってしまう。

ランダム化スクリーニングデザインでの重要な点は、得られた結果がdefinitive phase III から得られたものとは違うことをしっかり意識するという点である。とくにOSをエンドポイントにしているときは、研究者がsubstantial evidence と思ってしまうことが問題である。そのため、PFS, response rate, %PFSといった、できるだけOSと異なるエンドポイントを用いることも必要であろう。このようなデザインで実施された試験結果をdefinitive phase III と考えてはならないのは、何度もランダム化スクリーニング試験を実施する状況では検定の多重性の問題と同様の状況が生じ、 $\alpha=0.05$  が判断の基準として大きすぎるためである。Phase III をやるにはかなりの証拠が必要だが、phase II はそうでもない。したがって、通常のphase II-phase III sequence

と同じような証拠を与えるためには、phase III の中間解析と同じように考えて、たとえば $\alpha < 0.005$  などといった極端な結果が得られた場合にのみsubstantial evidence と考え、そのあとのphase III を行う必要がないといった判断の方針を採用するのがよいかもしれない。また、サンプルサイズが小さいことを考えると、有意な結果が得られたとはいっても大きな治療群間差が大きな信頼区間を伴っているはずであり、より精確な推定値、すなわちより精確な治療効果の見積もりを得るためにも、さらなる研究が必要といえる。

具体的に考えてみよう。ランダム化スクリーニングデザインが使えるシナリオとして、

(1) ある製薬企業は、多くの臓器で標準化療に対してadd onできるような分子標的薬 X を開発中であるが、薬剤 X は単剤ではinactiveである。しかし、薬剤 X + 標準化療をヒストリカルコントロールと比較するsingle arm phase II はあまり信頼できない。このような場合には、複数のスクリーニング試験を行うというストラテジーが提案できるだろう。それぞれの臓器で実施する一つ一つの試験に対して比較的大きな $\beta$  エラーを設定しても、どれかの試験では差を検出できる可能性が高まるからである。そのほかのシナリオとして、

(2) 研究者はある特定の疾患の標準化療にadd onできるような分子標的薬 $Y_1, Y_2, \dots$  に優先順位をつけなければいけないが、single arm phase II は毒性やfeasibility程度のデータしか与えないし、薬剤の開発状況の違いや製薬企業のreluctanceによって、複数の分子標的薬のrandomized selection designはやり難い。そこで、複数のスクリーニング試験を行うというストラテジーが提案できるかもしれない。この場合も、それぞれの試験に対する比較的大きな $\beta$  エラーが許容できるからである。

## ま と め

本稿ではさまざまなrandomized phase II design について議論してきた。最後にphase II でどのデザインを選ぶかを簡単にまとめてみたい。

①Responseで評価が可能な場合はconventional

phase II design.

- ②複数の試験治療に優先順位をつけたい場合 randomized selection phase II design.
- ③次にphase IIIに進むことがほぼ確実な場合は phase II/III design.
- ④ヒストリカルコントロールとの比較が行いにくい場合は randomized screening design.

とくに新規分子標的薬を標準治療に add on する場合には, definitive phase III を実施可能でかつ研究者が治療効果と  $\alpha$  エラーと  $\beta$  エラーをバランスと分別をもって設定できるのなら, ランダム化スクリーニングデザインはよいデザインといえるだろう.

もちろん, デザインが先にあるわけではなく, 治療開発全体のストラテジーの中で適切なデザインを選ぶということが基本である. 最近 randomized phase II が多く議論されているということは, 数少ないが一発逆転狙いの cytotoxic drug の開発という時代から, 単剤での治療効果は必ずしも高くないが, 分子標的薬という数多くの候補薬剤の中から有効なものを選んで開発していくという時代へと世の中が変わっていることを意味している. これは製薬会社や臨床研究者のみならず, 臨床試験に携わる統計家にとっても大きなチャレンジといえる. ぜひ協力してよい治療を開発していきたいと思う.

#### 文 献

- 1) European Organisation for Research and Treatment of Cancer. Phase II trials in the EORTC. The Protocol Review Committee, the Data Center, the Research and Treatment Division, and the New Drug Development Office. *Eur J Cancer* 1997; 33 : 1361.
- 2) Van Glabbeke M, Steward W, Armand JP. Non-randomised phase II trials of drug combinations : Often meaningless, sometimes misleading—Are there alternative strategies? *Eur J Cancer* 2000; 38 : 635.
- 3) Rubinstein LV, Korn EL, Freidlin B, et al. Design issues of randomized phase II trials and a proposal for phase II screening trials. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 7199.
- 4) Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trials. *Cancer Treat Rep* 1985; 69 : 1375.
- 5) Herson J, Carter SK. Calibrated phase II clinical trials in oncology. *Stat Med* 1986; 5 : 441.
- 6) Schaid DJ, Ingle JN, Wieand S, et al. A design for phase II testing of anticancer agents within a phase III clinical trial. *Control Clin Trials* 1988; 9 : 107.
- 7) Storer BE. A sequential phase II/III trial for binary outcomes. *Stat Med* 1990; 9 : 229.
- 8) Ellenberg SS, Eisenberger MA. An efficient design for phase III studies of combination chemotherapies. *Cancer Treat Rep* 1985; 69 : 1147.
- 9) Schaid DJ, Wieand S, Therneau TM. Optimal two-stage screening designs for survival comparisons. *Biometrika* 1990; 77 : 507.
- 10) Scher HI, Heller G. Picking the winners in a sea of plenty. *Clin Cancer Res* 2002; 8 : 400.

\* \* \*



特集

臨床試験

## 第I相試験\*

山本精一郎\*\*

Key Words : phase I trial, non-cytotoxic drug, cancer study design

## 臨床試験のデザイン概説

臨床試験はスクリーニングである。薬剤であれば非臨床段階を経て、臨床導入から徐々に安全性や有効性、実施可能性などを調べながら、多くの候補治療がそれぞれの段階でふるい落とされる。最終的に標準治療と決勝戦を行うことによって、新しい標準治療として取って代わる治療を見つけることが臨床試験を実施するもっとも大きな目的である。臨床開発の段階は「相(phase)」としてとらえられることが多いが、これはスクリーニングである治療法の開発段階を便宜的に「呼び名」として、逐次的な複数の相に分けただけである(ICH-E8)<sup>1)</sup>。慣用としてよく用いられているものの、開発の相という概念は臨床試験の分類の基礎としてふさわしくなく、試験の目的による分類のほうが望ましい。ICH-E8では、臨床試験は、その試験の臨床開発期間における実施時期および目的によって、臨床薬理試験、探索的試験、検証的試験、治療的使用のように分類可能だとしている。Piantadosiの提案する分類も、これに準ずるものである<sup>2)</sup>。つまり、臨床導入から標準治療になるまでには必然的にそれぞれ満たすべき・調べるべき要件があり、

それを調べるのが各試験の目的となる。たとえば、まずは安全性をみながら用量反応研究を行い、推奨用量が決まったら、その用量で探索的に効果を検討し、標準治療以上の効果が期待できそうであれば、次に標準治療とのランダム化比較試験を行う。めでたく標準治療に勝れば、新しい標準治療となる。目的が決まれば、それに応じてデザインは決まってくる。とはいえ、相という概念は慣習的に用いられ、今となってはもともとの「段階」以上に内容を伴う用語として用いられることも多い。本稿の目的は第I相試験に用いられるデザインを紹介することであるが、本筋に立ち戻り、臨床導入第一段階で必要なこと、すなわち安全性を検討して、その後の開発用量を決定するという観点からデザインについて考えてみたい。

## 第I相臨床試験の標準的な臨床試験デザイン

人間に新しい治療(候補)を行う最初の段階では、それがどのような有害事象(種類と程度)をもたらすかを調べる必要がある。また、どのくらいの治療強度(薬剤の投与量など)がもっとも治療効果をもたらすかも調べる必要がある。効果や有害事象、適した治療スケジュールを調べるためには、薬理作用も調べる必要がある。これらを調べる試験を第I相試験(phase I trial)と

\* Study design of phase I clinical trial for non-cytotoxic drug.

\*\* Seiichiro YAMAMOTO, Ph.D.: 国立がんセンター がん対策情報センター がん情報・統計部(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo 104-0045, JAPAN



呼ぶ。最初にヒトに薬剤を投与する場合だけでなく、複数薬剤の併用のレジメンを検討する場合にも同様の手順が必要となる。単剤の場合、毒性と効果が比例していると考えられるcytotoxic drugの場合には、耐えられる最大の投与量が最大効果をもたらすという考え方から、想定される毒性(用量制限毒性, Dose limiting toxicity: DLT)に対して、最大耐用量(Maximum Tolerated Dose: MTD)を調べ、推奨用量を決定する試験を第I相試験として行うことが一般的である(簡便のために、本稿ではこの考え方を「MTDに基づく用量探索」と呼ぶことにする)(図1)。新治療(候補)をヒトに初めて行うという性質上、薬理作用や有害事象などを逐次モニターし、それをすぐに試験の進捗に反映させる必要があるため、少数の施設(できれば単施設)で行うことが望ましい。

単剤のcytotoxic drugを例に、標準的な第I相臨床試験デザインを紹介する。わが国の抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン<sup>3)</sup>をはじめ、海外の教科書<sup>4)</sup>に紹介されているデザインは、以下のものである。まず、原則として、マウスに対する10%致死量の用量レベル(LD10)の1/10を試験開始用量として各用量を定め、低い方から順にそれぞれの用量を一定数の患者(多くの場合3例)に投与する。もし、ある用量で初めの3例に対しDLTが現れなければ次の用量へ進み、DLTが現れればさらに3例に対し同じ用量を投与する。結果として6人中1人までの毒性発現なら次の用量レベルへ進み、6人中2人以上ならそこで試験を終了し、その用量をMTDとする方法である。増量幅に関する用量レベルの設定はModified Fibonacciの方法が用いられることが多かった。この方法は、6人中2人で終了するため、直感的には33%の毒性が出る用量をMTDとしているように思えるが、実際は33%の毒性が出るより低い用量で止まることが多い。33%発現用量より低い用量でも6人中2人が発現することは十分あるからである。慣習的にこの方法が用いられることが多いが、ストップングルール、増量幅ともにとくに科学的な根拠はなく、許容できる毒性の程度を変更できない、試験開始用量が低すぎる場合には効果のまった

くない用量を多くの患者に投与してしまう、といった問題がある。これに対し、まず用量反応曲線を想定し、それを逐次推定した上で、曲線から推定される推奨用量付近(あるいは試験実施者が決定した許容できる毒性に対応する用量付近)を投与し、これを繰り返すBayes流の方法(Continuous Reassessment Method: CRM)<sup>5)</sup>が提案され<sup>5)</sup>、利用されている場合もあるが、いまだそれほど一般的とはなっていない。Cytotoxic drugの第I相試験で用いられるデザインである3例コホート、CRMともにMTDに基づく用量探索という考え方に基づいている。

### 分子標的薬の開発に 現在用いられているデザイン

ところが、近年では分子標的薬などのさまざまな作用機序の新薬が開発の中心となってきた。単剤のcytotoxic drugが開発の中心であった時代には、MTDに基づく用量探索が第I相試験の役割であった。MTDが探索できると、MTDあるいはその下の用量を至適用量(optimal dose)として、プライマリエンドポイントを腫瘍縮小効果(たとえば奏効割合)などとした第II相試験を行う。さらに、腫瘍縮小効果としてよい成績を残した薬剤を用いて、標準治療を対照とした第III相試験を行うというのが標準的な開発ステップであった。

これに対し、分子標的薬は毒性と効果が必ずしも比例しないため、第I相試験でMTDに基づく用量探索という考え方をを用いることが最適とはいえない。しかも、これらの薬剤は必ずしも腫瘍縮小効果が高くないため、第II相試験において腫瘍縮小効果をエンドポイントとすることも常に最適とはいえない。このような場合、全生存期間や無増悪生存期間などをエンドポイントとして第II相試験を行うこともあるが、これらのエンドポイントは薬剤の効果だけでなく、試験に登録される患者によって大きく異なってしまう。つまり、用量選択が適切でなかったり、延命効果のない薬剤であっても、同じ適格規準の中で比較的予後の良い患者を登録することによって、よりよい成績を得てしまう場合がある。恣意的でなくてもこのようなことが生じてしまえ



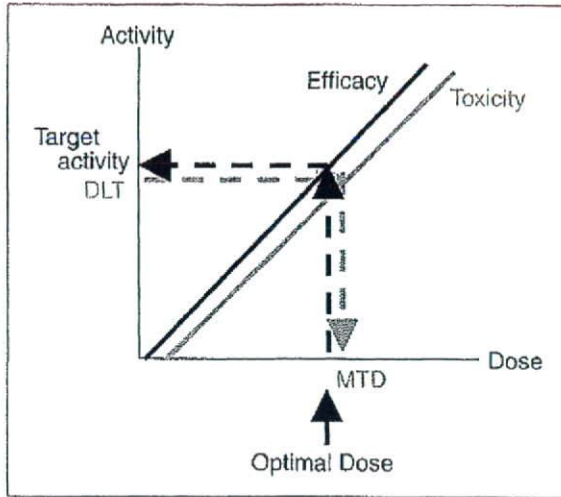


図1 用量-毒性-効果の関係(毒性と効果が比例)

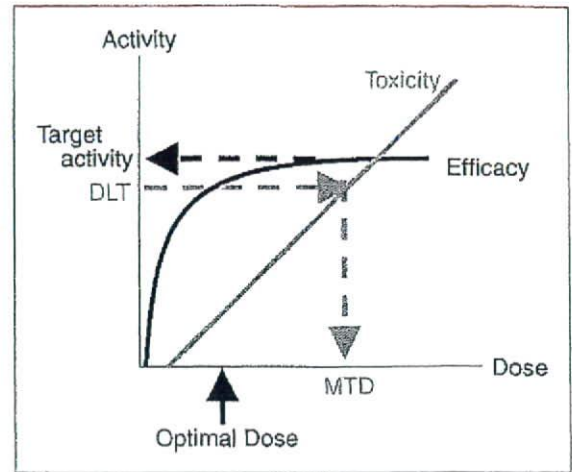


図2 用量-毒性-効果の関係 (MTDより前に効果がプラトー)

ば、その後の第III相試験はnegative resultsに終わってしまう。これらの薬剤に対する第II相以降の臨床試験デザインは別稿に譲るが、臨床試験のデザインを考える上で、開発のすべての段階において、cytotoxic drugとは異なるポイントを考慮する必要がある。

第I相試験のデザインに話を戻そう。分子標的薬の開発のためには、MTDに基づいた用量探索に基礎を置いたこれまでの第I相試験のデザインと同じデザインを用いることができないのか。もしそうなら、どのようなデザインがよいのであろうか。残念ながら、これまでに実現可能性も含めて分子標的薬開発に対するベストなデザインはいまだ提案されていない。NCI sponsored trialのプロトコルをすべてレビューしている米国National Cancer InstituteのClinical Trial Evaluation Program (CTEP)の統計家に尋ねたところ、毒性と効果が必ずしも比例しないような場合でも、大多数の第I相臨床試験で、これまでと同様MTDに基づいた用量探索に基づく3例コホートを用いたデザインが用いられているとのことであった(personal communication)。

そこで、分子標的薬開発において、3例コホートに代表されるMTDに基づく用量探索法に基づくデザインを用いた場合にどのようなことが生じるのか検討してみる。MTDに基づく用量探索法によってOptimal doseが正しく得られるためには以下の条件が満たされていることが必要である<sup>6)</sup>。

- 1) 用量が増加すれば、臨床的なベネフィット(効果)が増加する。
- 2) 用量が増加すれば、毒性が増加する。
- 3) 毒性が許容範囲で、効果が得られる用量が存在する。

最近開発が進んでいる分子標的薬では、1)に関して、用量-効果曲線にプラトーがあり、必ずしも高ければ高いほど臨床的なベネフィットが大きくない、あるいは少なくとも用量を上げても少ししか効果が増加しないという場合が考えられる。2)に関して、用量が増加しても必ずしも毒性は増加しない、あるいは毒性が発現するのは十分な効果がみられる以上の用量である場合もある。いくつか具体的に例をあげて考えてみよう。

まず、毒性は用量依存的に増加するが、効果はMTDよりも前にプラトーに達する場合である(図2)。この場合、MTDから推定した用量はsuboptimalといえる。MTDよりも前の時点から効果はプラトーに達しているため、より低い用量のほうが毒性に対する効果のバランスが高いためである。しかし、この場合でもsuboptimalな用量が得られるという意味において、MTD探索デザインはある程度有用であるといっていよう。次に、毒性は用量依存的に増加するが、効果はMTDよりも後にプラトーに達する場合である(図3)。この場合、MTDまでの用量で効果が用量依存的に増加するならばMTDに基づく用量

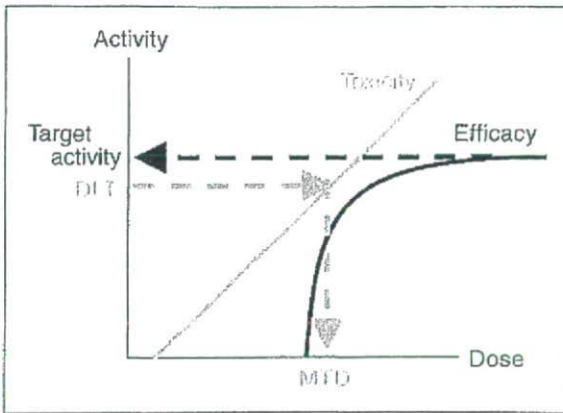


図3 用量-毒性-効果の関係 (MTDより後に効果がプラトー)

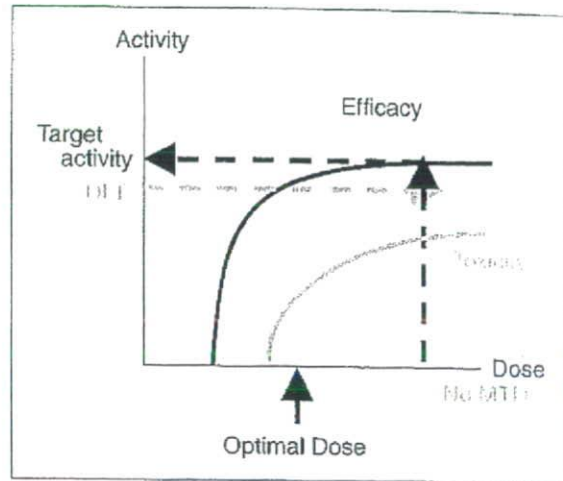


図5 用量-毒性-効果の関係 (毒性がプラトー, 効果もプラトー)

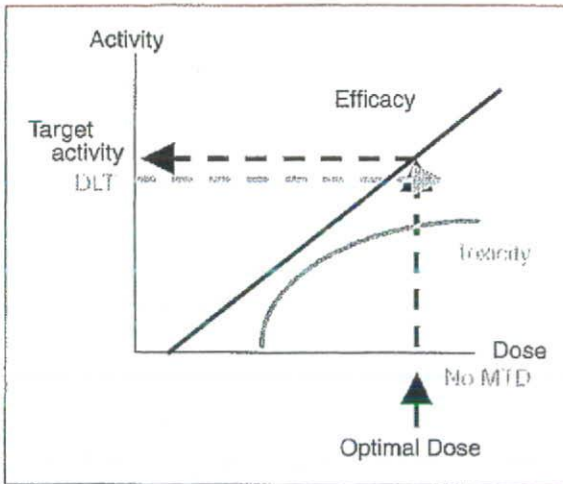


図4 用量-毒性-効果の関係 (毒性がプラトー, 効果が直線的に増加)

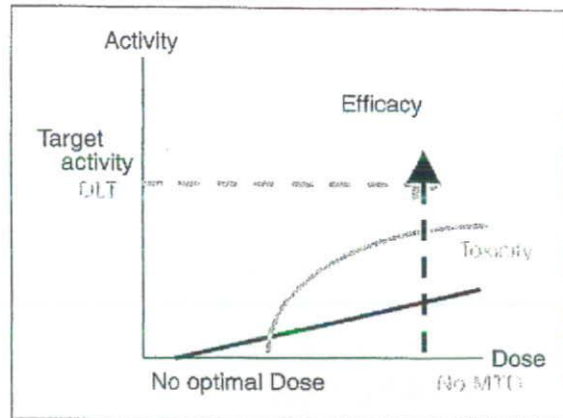


図6 用量-毒性-効果の関係 (毒性がプラトー, 効果が十分でない)

探索法によって optimal dose を得ることができ  
 が、効果が target activity に達しない場合(効果  
 が 出 始 め る の が MTD より も 高 い 用 量 の 場 合 など) に  
 は 上 記 3) の 条 件 を 満 た さ ない こと に な り、optimal  
 dose を 見 つ け る こと は で き ない。第 I 相 試 験 で  
 も 効 果 を モ ニ タ ー で き れ ば 効 果 に つ い て あ る 程 度  
 情 報 が 得 ら れ る で あ ろ う。こ の 場 合、よ く デ  
 ザ イン さ れ た 第 II 相 試 験 を 行 う こ と が で き れ ば、  
 や は り そ の 結 果 で 開 発 を 中 止 す る こと に な る で  
 あ ろ う。

効 果 が 用 量 依 存 的 に 増 加 し、毒 性 が プ ラ ト ー  
 に 達 す る よ う な 場 合 を 考 え て み よ う (図 4~6)。  
 こ の 場 合、毒 性 に よ る MTD が 見 つ け ら れ ない の  
 で、そ れ 以 外 の 条 件 で 用 量 増 加 を 中 止 す る こと  
 に な る。効 果 を 理 想 的 に モ ニ タ ー す る こ と が で

き れ ば、効 果 が Target activity に 達 し た 用 量 を 見  
 つ け る こ と が で き る が、そ う で ない 場 合 に は、  
 用 量 - 効 果 曲 線 が Target activity を 越 え て 直 線 的  
 に 増 加 す る 場 合 (図 4) を 除 い て、optimal な 用 量  
 を 選 択 で き ない。た と え ば、用 量 が target activity  
 に 達 し た 後 プ ラ ト ー に な る よ う な 場 合 に は、効  
 果 を み な い で 選 択 す る と suboptimal な 用 量 を 選 択  
 す る こ と に な る (図 5)。こ の 場 合 は ま だ よ い が、  
 効 果 が Target activity に 達 し ない よ う な 場 合 に は、  
 ど の よ う な 用 量 を 選 ん で も optimal な 用 量 と は い  
 え ない (図 6)。こ の 場 合 も、よ く デ ザ イン さ れ た  
 第 II 相 試 験 を 行 う こ と が で き れ ば、そ の 結 果 で  
 開 発 を 中 止 す る こと に な る で あ ろ う。

こ れ ら の 検 討 か ら わ か る こ と は、毒 性 と 効 果  
 が 必 ず し も 比 例 関 係 に な く て も、あ る 程 度 MTD



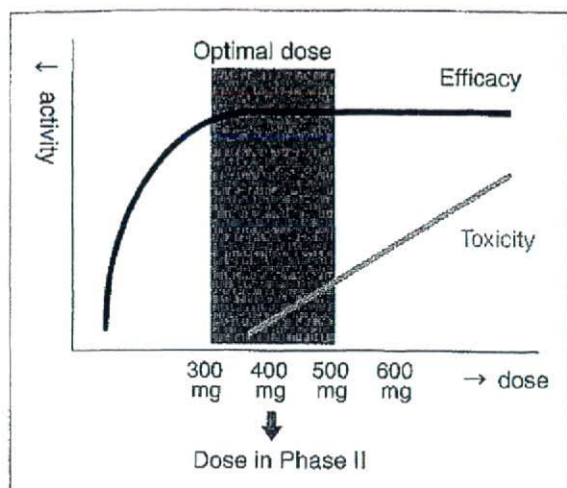


図7 Imatinib trialでの用量-毒性-効果の関係

に基づく用量探索法が有効であることである。しかしながら、いくつかの場合においてうまく働かない場合がある。その場合でも効果をうまくモニターできればoptimalに近い用量を探索することができる。いくつか実例を示そう。図7はimatinib trialの第I相試験における用量-毒性-効果の関係を模式的に表したものである<sup>7)</sup>。1,000mgまで用量を上げて毒性はMTDの規準に達せず、効果(Hematologic response)はその用量の範囲内でプラトーに達しており、phase 2では400~600mgを中心として検討が行われた。図8はgefitinibに対する臨床試験であるIDEAL1における用量-毒性-効果の関係を模式的に表したものである<sup>8)</sup>。IDEAL1は第I相試験でなく第II相試験である。効果(response)は250mg/dayで18.4%、500mg/dayで19.0%とあまり変わらなかったのに、Grade 3/4の毒性は500mg/dayで多く発現した。結果として(もちろんそれだけが理由ではないだろうが)、日本における申請用量として250mg/dayが用いられた。

しかしながら実際の問題として、各用量に数例しか対象者がいないような第I相試験で効果をモニターするのは難しい。IDEAL1のように毒性プロファイルがある程度わかれば効果も調べられるような第II相試験へ早めに進むか、第I相試験の対象者数をもう少し増やすか、第I相試験のPKやPDなどからtarget inhibitionの情報を得ることによって効果のあたりをつけて複数の候補用量の選択を行う、などいろいろな方法が考

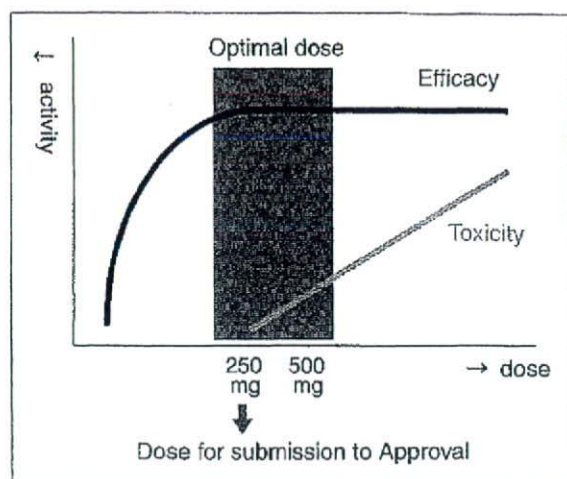


図8 Gefitinib trialでの用量-毒性-効果の関係

えられるが、単純かつ決定的な方法は現在までのところ提案されていない。

#### まとめに代えて

研究デザインは研究の目的が決まれば、おのずと決まると説明した。まず、第I相、第II相、第III相というデザインがあるというのではなく、治療法開発の段階に従って調べるべき目的があり、それにあわせてデザインをたてることになる。毒性と効果が比例するcytotoxic drugでは比較的単純であった各段階での研究デザインに対し、毒性と効果が必ずしも相関しないといわれている分子標的治療薬の評価はその応用問題といえる。分子標的薬に対して、ベストと考えられる第I相試験のデザインがない現在、基本的にはこれまでに十分経験を積んだMTDに基づく用量探索方法に基づくデザインをもとに、効果をみる工夫を盛り込んだ開発デザインを採用する必要がある。効果と毒性の両方が測定できるような場合には、統計的な定式化によりいくつかのデザインが考えられるが(たとえばHunsburger S. 2005<sup>9)</sup>)、それぞれ検証の難しい仮定を含んでおり、たとえ両方がわかる場合にでも、まだまだ実際の適用場面とのすり合わせが必要と思われる。実際には、薬剤と腫瘍の性質によって最適なデザインを頭を絞って考え、結果に対して慎重に検討し、思い切って判断するという時代が当分続くことが予想される。第I相、第II相、第III相それぞれで何をしようというのが決まって

いると考えるよりも、ヒトへの導入段階から標準治療とのマッチアップまでをトータルで考えた開発戦略がより有効となるであろう。

### 文 献

- 1) ICH-E8 臨床試験の一般指針について. ICHガイドラインホームページ. (<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/eindex.html>)
- 2) Piantadosi S. Clinical Trials. A Methodologic Perspective. John Wiley & Sons, Inc ; 1997.
- 3) 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>)
- 4) Crowley J. Handbook of statistics in clinical oncology. Marcel Dekker ; 2001.
- 5) Ishizuka N, Ohashi Y. The continuous reassessment method and its applications : a Bayesian methodology for phase I cancer clinical trials. *Statistics in Medicine* 2001 ; 20 : 2661-81.
- 6) Hunsberger S, Rubinstein LV, Dancey J, et al. Dose escalation trial designs based on a molecularly targeted endpoint. *Stat Med* 2005 ; 24 : 2171-81.
- 7) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1031-7.
- 8) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. A multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2237-46.

\* \* \*



## 分子標的治療臨床試験の方法論

山本 精一郎\*

### 要 旨

臨床試験のアザインという点から考えた場合、分子標的治療薬開発の臨床試験はこれまで開発されてきた薬剤、特にがん分野以外の薬剤開発と比べてそれほど新しいものではない。しかし、がん分野ではこれまで cytotoxic drug が中心だったために、cytotoxic drug 開発と比べると用いる研究アザインに若干の違いがある。Cytotoxic drug の場合と比べながら、第Ⅰ相臨床試験から第Ⅲ相臨床試験まで順を追って議論したい。

### はじめに

臨床試験のアザインという点から考えた場合、分子標的治療薬開発の臨床試験は、これまで開発されてきた薬剤、特にがん分野以外の薬剤開発と比べてそれほど新しいものではない。しかし、がん分野ではこれまで cytotoxic drug が中心だったために、cytotoxic drug 開発と比べると用いる研究アザインに若干の違いがある。本稿はこの点からまとめてみたい。

### 第Ⅰ相臨床試験デザインの特徴

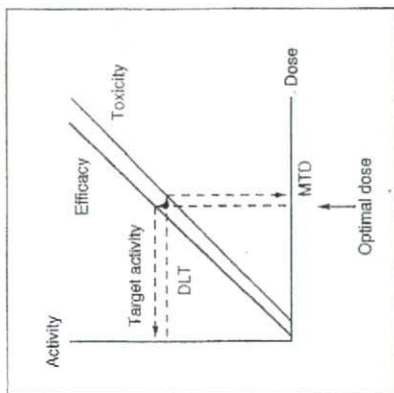
Cytotoxic drug と分子標的薬の概念的な違いは、後者のほうが治療ターゲットが明確ということであろう。ターゲットでのがん細胞の活性阻害などを作用機序としているため

\* 国立がんセンター がん対策情報センター

がん情報・統計部 室長

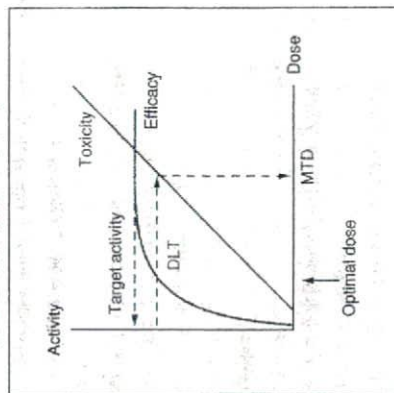
キーワード：がん、分子標的薬、臨床試験デザイン、個別化医療

図1 用量-毒性-効果の関係  
(毒性と効果が比例)



DLT: 用量制限毒性, MTD: 最大耐用量

図2 用量-毒性-効果の関係  
(MTDより前に効果がプラトー)



or 用量依存的に増加する)

- ② 位置 (立ち上がり始めの用量)
- ③ 大きさ (傾きやプラトーの高さ)

などの組み合わせによって、3例コホートデザインがどれくらい有用かが決まってくる。図1のような cytotoxic の場合は3例コホートの用量反応関係がプラトーに達せず用量依存的に増加する場合には、3例コホートデザインがある程度機能する。なぜなら、この場合には3例コホートによりMTDが設定できるため、それより前に効果が発現する場合には、効果がプラトーな場合にも suboptimal な用量を決定できるからである(図2, 3)。それ以上詳細に決定するためには有効性の評価ができないと不可能なので、倫理的な問題を最小化できれば、第Ⅰ相試験で有効性が観察できるように対象者数を増加する。第Ⅱ相、第Ⅲ相で複数の用量を試すことによって用量を決定する、などの方法をとることができるだろう。有害事象発現がプラトーに達するような用量反応関係がある場合にも同様である。実際、私信であるが、米国立がん研究所(NCI) sponsored trial のプロトコルをすべてレビューしている NCI/Clinical Trial Evaluation Program (CTEP) の統計家に尋ねたところ、毒性と効果が必ずしも比例しないような場合でも、大多数の第Ⅰ相試験で、これまでと同様 MTD に基づいた用量探索に基づく3例コホートを用いたデザインが用いられているとのことであった。

されるまで繰り返す。分子標的薬の場合には有効性と有害事象の発現の用量依存性が必ずしも高くはないと考えられるので、治療最適用量設定のためにこの研究デザインが使えるかどうか検討が必要となる。

具体的に考えてみると、有効性、有害事象発現ともに、

- ① 用量反応関係の形(プラトーに達する

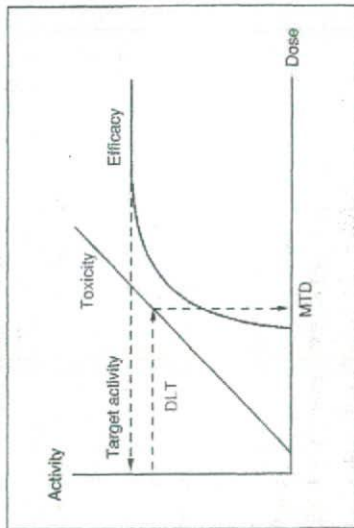
### 第Ⅱ相臨床試験デザインの特徴

治療ターゲットが明確であるということ、薬剤開発の方針が立てやすいため、そうでない場合に比べて開発がしやすいということになる。開発がしやすいければ、参入企業が多くなることも手伝って、相対的に開発薬剤が多くなる。それに伴って早期開発の臨床試験



図3 用量-毒性-効果の関係

(MTD より後に効果がプラトー)



(特に第I相試験)の数は増加するが、後期開発の臨床試験、特に第III相試験の数はそれほど増やせない。第III相試験は多くの患者を必要とし、長い年月がかかるからである。その結果、(他の治療法との組み合わせも含めて)多くの候補薬剤・候補治療が競合するたため、たくさんの候補の中から後期開発に進める候補薬剤・治療を選択する方法を洗練させる必要がある。ほかにも有望な薬剤があるのに選んだ薬剤が第III相試験で標準治療に負けてしまうと治療開発が遅れることになるので、開発者にとつてだけでなく患者にとつても非常に不利益となるからである。このため、第III相試験に進める前の段階、すなわち第II相試験の段階でできるだけ有効な候補薬剤を絞り込む必要がある。

そのためにデザイン上工夫できる点は、主に次の2つであろう。1つはより真のエンドポイントに近いエンドポイントを用いることである。分子標的薬は必ずしも腫瘍縮小を伴う形で治療効果が発現するわけではないために、cytotoxic drugの開発のように腫瘍縮小効果が第II相試験のスクリーニング目的のため良いエンドポイントとは言えない。このような場合、代わりに全生存期間や無増悪生

存期間とより真に近いエンドポイントを用いることが有用である。

2つ目の工夫できる点として、ランダム化比較を伴ったデザインを用いることが挙げられる。生存期間など time-to-event のエンドポイントの成績は、試験に登録される患者によって大きく異なってしまう。つまり、抗腫瘍効果のない薬剤であっても、同じ適格標準の中で比較の予後の良い患者を登録することによってより良い成績を得ることができ、恣意的にあるいは恣意的でなくもこのようなことが生じてしまえば、その後の第III相試験は negative results に終わることになる。現在のようによく多くの新規薬剤が開発され、そのレジメンもたくさん考えられる状況では、幾つかの候補の中から良い薬剤、良いレジメンを選択することが必要であり、そのためには single arm の第II相試験よりランダム化第II相試験が選んでいると言える。ランダムな比較であれば、腫瘍縮小効果でなく真の有効性のエンドポイントであっても、スクリーニングや selection を行うことができる。ランダム化第II相試験のデザインは、大きく分けて3種類提案されている。

(1) ランダム化選択デザイン (randomized

selection design) は、毒性のプロファイルが同じような場合に有効性で勝っているものを高い確率で選ぶためのデザインであり、新規薬剤、新治療法とうしを比べるものである。数十例でできることが多いが、全く同じような成績であっても無理やりどちらかを選択することになる。この変形として、それぞれのアームが single arm と同じサンプルサイズを持つことによりヒストリカルコントロールと比べることができるようにする方法も提案されているが、そのサンプルサイズが大きく異なる。いずれにしても、異なる製薬会社の

negative results になる確率が減ることが期待されるため、結果的には効率が良いとも言え、個別化治療時代に対応したランダム化第II相試験デザインと言える。注意すべき点は、第II相試験での結果はあくまで  $\alpha$ ,  $\beta$  エラーとも大きな探索的なものであり、統計的に有意になっただけと早とちりしないことである。有意な結果が得られても必ず第III相試験を行わなければならないし、その担保がないと危険である。第III相試験の結果、差がないとなる場合ももちろんある。

3つのデザインを紹介したが、それぞれのデザインにおいて目的や長所・短所が異なるので、十分吟味してデザインを決定する必要がある。

### 第III相臨床試験デザインの特徴

分子標的薬治療の臨床開発において、第III相試験で cytotoxic drug と異なるために注意しなければならない点は、特には存在しない。治療ターゲットがはっきりしている分子標的薬治療としての治療開発の特徴は、治療対象の個別化である。つまり、対象を広く特定せずに臨床試験を行うことによって標準治療との治療効果の差を検出できず、ある対象に対して非常に効果のある薬剤の開発を中止してしまうということがないようにしなくてはならない。逆に言うと、効果のある対象でなく効果のない対象をうまく除外することによって、薬剤の力を適切に評価するということが重要であると言えるかもしれない。しかし、効果のある対象を除外しないことも重要である。

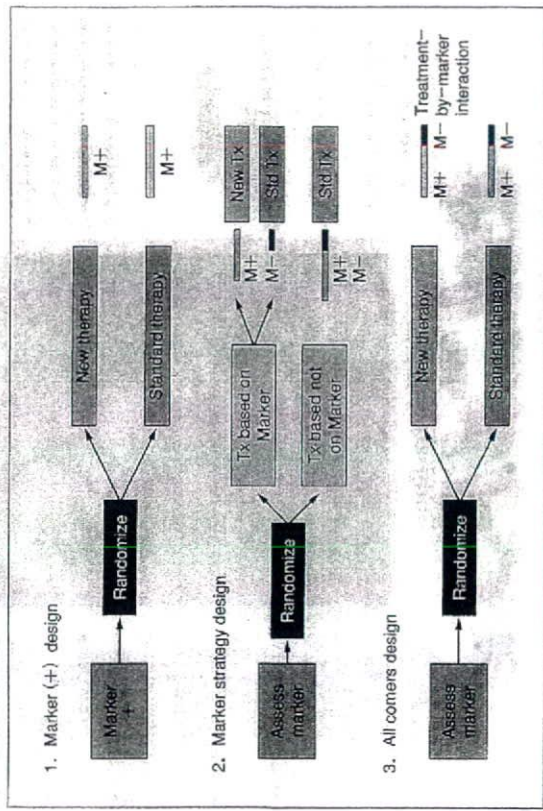
いずれにしても、治療効果の異なる集団を同一とするというステップが必要となるが、これは治療効果の予測因子であるマーカーを同一化する作業と切り離すことができない。このようなマーカーを予測因子(または治療効果予

選) 2/3 design) は、標準治療を対照として新規治療との間でランダム化を行い、勝てそうであればシームレスに第III相につなげるデザインである。第II相部分の対象者を第III相試験でも含めることができるために効率がよいが、第III相とつながつているために selection 目的とつながつている第III相試験の間解折を行っていると考えたほうが良いとも言える。統計的な厳密性を確保するのが難しい。第III相に進むことを前提としているので第III相試験が実施できるような組織でない第II相試験部分も実施できない、などといったデメリットもあるが、これらを解決できるのであれば効率の良いデザインとも言える。

(3) ランダム化スクリーニングデザイン (randomized screening design) は、新治療と標準治療の間でランダム化第II相試験を行うもので、より確実に第III相試験の候補治療を選ぼうというものである。100例前後のデザインとってしまおうが、第III相試験で



図4 個別化治療開発の臨床試験デザイン



測因子)と呼ぶことが一般的になりつつある。予測因子を探ることが個別化治療を確立することであるとも言える。これに対して、治療にかかわらず予後を予測するマーカーを予後因子と呼ぶ。予後因子、予測因子の区別はこれまででも暗に行われてきたが、個別化治療を考へるうえでの助けとなるので意図して使い分けたいほうが良いであろう。

予測因子を探すとこのように考え、個別化治療開発に対して、大きく分けて3種類の臨床試験デザインが提案されている(図4)<sup>2)</sup>。まず1つ目は「marker(+) design」と言えるもので、マーカーを測定し、(+)の人だけをランダム化して新治療と標準治療を行う、いわゆる enrichment design である。大きな効果の予測できるマーカー(+)の集団のみ臨床試験を行うというものであるため、試験を行う費用は得られやすいかもしれない。このデザインはマーカー(-)の集団には治療効果が無いことを想定しているが、あつて

も小さいであろうことを想定している。マーカー(+)の集団で治療効果が観察されてもマーカー(-)に対しては情報が得られないので、本来の意味でマーカーが予測因子かどうか分からないうち、もしマーカー(-)のサブグループで治療効果がある場合にはその対象の患者に有効な治療を提供できないことになる。最初の比較試験では enrich した対象で比較し、治療効果が証明されればマーカー(-)の集団で開発を行うことになるが、その分開発が遅れることになる。

2つ目のデザインは「marker strategy」と言えるもので、まずはじめにマーカーを測定し、ランダム化後、片方の群はマーカー結果に基づいて治療を決定し(marker-based)、もう1つの群はマーカーとは関係なく標準治療を行う(not marker-based)というものである。プライマリな解析は marker-based or not の strategy を比較する、つまり試験に参加した対象者全体を比較することになる。

このデザインは、マーカーによって規定されるそれぞれのサブグループに対して異なる治療を行うという「個別化治療ストラテジー」のものを評価できるデザインと考えられる。ただし、効果のある集団を同定する=予測因子マーカーを同定する(=Proof Of Principle)という意味では不十分である。なぜなら、マーカー(-)のサブグループには marker-based の群でもそうでない群でも同じ治療が行われているため、プライマリな解析で有意に差があった場合でもマーカー(-)に対する治療効果が分からないからである。プライマリな解析で有意な差が見られなかった場合には、マーカー(+)サブグループでの治療効果も不明である。なぜなら、マーカー(+)サブグループで差がありマーカー(-)で差がなかった場合、マーカー(+)サブグループの割合が多ければ全体として有意差あり、少なければ有意差なしというように、結果が試験参加者の中のマーカーの割合に依存してしまうからである。

3つ目は「all comers」とでも呼べるデザインで、まずはじめにマーカーを測定するが、その結果によらずランダム化して、一方には新治療、もう一方には標準治療を行うものである。プライマリな解析を行い、セカンダリーな解析としてマーカー(+) / (-) それぞれで治療効果の群間比較を行うものである。これであれば、広い集団に対し治療効果があるかどうか調べるし、マーカー間で治療効果が異なるかどうか調べられるので、マーカーが治療効果の予測因子であるかどうかを調べることもできる。最初にマーカーを測定しないで、試験終了後(ランダム化後)にマーカーを測定するのと同じではないかと考えられるかもしれない。ランダム化前の測定とランダム化後の測定を全く同様に扱うことができれば基本的に同じとも言えるが、ラン

ダム化後に一部対象者の測定ができないうような事態が生じた場合には厳密にはランダム化比較ができなくなる。また、事前に特定しないマーカーをいろいろと測定しそれぞれ群間比較してしまうと、統計的多重性、つまり $\alpha$ エラーの調整ができないう問題も生じる。 $\alpha$ エラーの調整ができないう結果を探索的にしか解釈できないう、治療効果の差が見られたマーカー-サブグループに対して一度検証的な臨床試験を行わなければならないというランダム化比較試験は稀な機会であるし、不必要な臨床試験を何度も行うことは倫理的な観点からも望ましいことではない。しかしながら、試験前にしっかりと研究デザインを立てれば一度の臨床試験で全体比較とマーカー-サブグループ内での比較の両方を検証的に行うことができる<sup>3)</sup>。さらに、試験前にマーカーを特定できない場合でも、「全体で比較+臨床試験のデータを用いてマーカーを特定+さらにその対象に対してサブグループ比較」を1つの臨床試験の中で検証的に行うようにデザインすることも可能である<sup>4)</sup>。マーカーが特定されている場合にマーカー(-)のサブグループをランダム化する臨床試験を実施するのが困難であると考へるかもしれないが、マーカー(+)のグループに治療効果がある確信よりもマーカー(-)のグループに治療効果がない確信のほうが高いのであれば、根拠のない除外は倫理的でないとも考へられ、マーカー(-)の対象者を含めたランダム化比較試験を行うことは十分 rationale があると考へる。この応用として、1つの臨床試験で予測因子としてのマーカーの閾値を探索しようというデザインも提案されている<sup>5)</sup>。これも私信であるが、これらのデザインに対し大手製薬会社も興味を示している。当該論文の著者らからも伺っている。治療開発の効率化は、開発スピードの向上や試験参加者の数を減らせるの



で、科学的に妥当な方法であれば新しい試みは取り入れるべきであろう。

まとめにかえて

がんの個別化治療開発は全世界的に精力的に取り組まれている。これまでにいろいろなデザインで臨床試験が行われているが、治療効果の高いサブグループの同定と、そのサブグループでの治療効果の検証がその基本的な考え方である。個別化治療開発においても、治療効果の検証にはランダム化比較試験が必須である。ランダム化比較試験の中で付随研究としてマーカーを測定し、それをもとに次の仮説を立て、さらに検証していくことが個別化治療開発の王道であるが、ランダム化比較試験と single arm の研究をうまく組み合わせながら、効率良い開発を行っていく努力も引き続きいってなされるべきである。

文 献

1) Rubinstein L V, et al: Design issues of random-

ized phase II trials and a proposal for phase II screening trials. J Clin Oncol 23: 7199-7206, 2005.

2) Sargent D J, et al: Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. J Clin Oncol 23: 2020-2027, 2005.

3) Simon R: Roadmap for developing and validating therapeutically relevant genomic classifiers. J Clin Oncol 23: 7332-7341, 2005.

4) Freidlin B, et al: Adaptive signature design: an adaptive clinical trial design for generating and prospectively testing a gene expression signature for sensitive patients. Clin Cancer Res 11: 7872-7878, 2005.

5) Jiang W, et al: Biomarker-adaptive threshold design: a procedure for evaluating treatment with possible biomarker-defined subset effect. J Natl Cancer Inst 99 (13): 1036-1043, 2007.

6) Taguchi F, et al: Mass spectrometry to classify non-small-cell lung cancer patients for clinical outcome after treatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: a multi-cohort cross-institutional study. J Natl Cancer Inst 99 (11): 838-846, 2007.

Clinical Trial Design for Target-based Drugs

Seiichiro Yamamoto  
Cancer Information Services and Surveillance Division,  
Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center

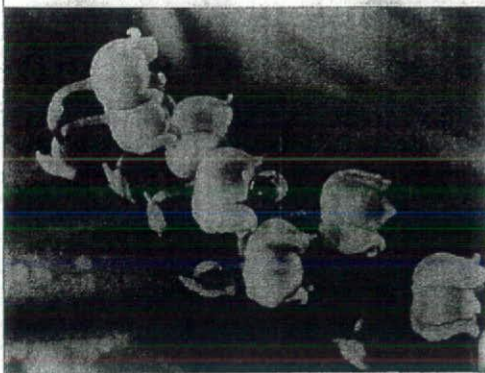
セルニルトン錠は、植物花粉のエキスを主成分とする製剤で、薬理学的に抗炎症作用、排尿促進作用、抗前立腺肥大作用を有し、慢性前立腺炎及び初期前立腺肥大症に効果が認められています。

セルニルトン錠

販売元  
扶桑薬品工業株式会社

製造販売元  
東亜製薬工業株式会社

薬剤師  
東亜製薬工業株式会社 牛嶋 肇  
〒106-0035  
東京都千代田区有明1-10-1



【組成】セルニルトン錠363mg錠  
セルニルトン錠の構成  
【用法・用量】  
1日2回、1錠(120mg)経口投与  
【禁忌・注意】  
1) 慢性前立腺炎  
2) 初期前立腺肥大症による尿の閉塞は、排尿促進作用、抗炎症作用、抗前立腺肥大作用を有し、慢性前立腺炎及び初期前立腺肥大症に効果が認められています。  
【副作用】  
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していません。そのため、発現頻度については承認時及び1997年6月の文献調査を参考に記載した。  
副作用の可能性は49.84例で、副作用発現率は28例(2.05%)です。そのうち、軽微な副作用は16例(1.18%)、中等症副作用は8例(0.59%)、重症副作用は4例(0.29%)、死亡例は0例です。また、重篤な副作用は認められませんでした。  
【その他の使用上の注意】については薬剤師に相談して下さい。

Table with 2 columns: 項目 (Item) and 内容 (Content). Rows include 用法・用量 (0.1-0.3錠/日), 禁忌 (慢性前立腺炎, 初期前立腺肥大症), 副作用 (慢性前立腺炎, 排尿促進作用, 抗炎症作用, 抗前立腺肥大作用), 成分 (セルニルトン錠), 製造販売元 (東亜製薬工業株式会社), 販売元 (扶桑薬品工業株式会社).

前立腺疾患治療剤  
セルニルトン錠

2005年7月作成

緩和ケアマニユアル

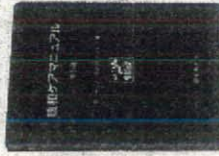
第5版

【緩和ケアマニユアル改訂第4版】の内容を時代に合せ全面的に刷新しました。新規薬剤も網羅し、さらに充実した内容になっています。緩和医療に携わる方のみならず、一般臨床医ならびにコメディカルの方々にとっても価値ある実践的マニユアルです。

【監修】 柏木拓夫 名城大学 学長・京大リリスト教授 名譽ホスピス長  
恒藤 隆 大阪大学大学院医学部研究科 教授  
【執筆】 池水昌之、藤助直子、今井聖吾、田村恵子

内容特長

- 臨床に即応した具体的解説
- コミュニケーション、スピリチュアルケア、新規薬剤など新たな実践方法を追加、解説
- 基疾患マネジメントとケアの実践的解説
- 精神的ケアから家族へのケア、そしてインフォームドコンセントと告知の実践まで、小冊子ながら網羅的に解説
- 携帯に便利なA6変形版ビニールクロコロ表紙



280頁・定価 2,625円 (本体価格 2,500円) ISBN 978-4-914909-36-9  
大阪府中央区道修町4丁目7-6 電話 (06) 6222-2876 FAX (06) 6233-8318  
シオン平道修町ビル http://www.saihin-igaku.co.jp/  
〒541-0045 振替口座 00590-1-143478

株式会社 最新医学社



## 医師主導型研究の実施に向けて

藤原康弘\*



- ①臨床研究を巡る被験者保護の法制化がわが国では求められている。
- ②医師主導治験を実施する場合には、関連法令を十分理解したうえで臨むべきである。
- ③抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインの改訂がなされた。
- ④臨床試験をめぐる医療機関のインフラ整備を今後、推進する必要がある。

Key Words: GCP (Good Clinical Practice), 医師主導型, 臨床試験

## ● はじめに

本稿では、医師主導型研究のうち臨床試験の実施に関連して発出されている各種の国の指針やガイドラインを紹介する。学会などの学術団体の出している各種のガイドラインには言及しない。

また、わが国における臨床試験に関連した指針、ガイドラインは、欧米のように、その根拠となる法令(とくに法律)が存在しないことに注目しておく必要がある。米国の場合、国家研究法(National Research Act)、臨床研究推進法(Clinical Research Enhancement Act)、さらには、いわゆる“コモンルール”(国からの研究費助成を受けておこなわれる臨床研究における被験者保護を規定した法令(Code of Federal Regulations, Title 45 Part 46)<sup>1)</sup>といったものが存在し、欧州では、欧州共同体 臨床試験指令(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)<sup>2)</sup>が存在していることと大きく異なる点である。と

くに、臨床研究に参加する被験者の保護が、薬事法で規制される治験でのみ法律的になされており、ほかの一般的な臨床研究については法的な規制のないことは大きな問題であり、今後、その制定に向けて臨床研究・臨床試験に携わる者は声を大にして、その必要性を欠く方面に訴えていく必要があると思われる。

## ① 医師主導治験を巡るガイドライン

平成15年7月30日をもって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:いわゆる“改正薬事法”)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条に定義される用語)をおこなう場合には、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」(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。しかし医師が主体となっておこな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承認の薬物・機械器具をその実施者に提供することは認められていなかった。そこで医師が企業とは独立しておこなっている臨床研究の成果を医薬品・医療機器の承認申請に生

\*FUJIWARA Yasuhiro/国立がんセンター中央病院通院治療センター



表① 医師主導型治験に関連する法令・通知(筆者作成)

- 1) 薬事法  
(昭和 35 年法律第 145 号)
- 2) 薬事法施行規則  
(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
- 3) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令  
(平成 9 年厚生省令第 28 号)  
いわゆる「GCP 省令」
- 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  
(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  
(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  
・ (平成 16 年 7 月 22 日付薬食審査発第 0722014 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。「運用通知」、「運用マニュアル」などと呼ばれる。
- 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  
(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っ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  
(平成 15 年 6 月 12 日付医薬審査第 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
- 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  
(平成 15 年 6 月 12 日付医薬審査第 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  
(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  
(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  
(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(平成 15 年 12 月 17 日 政令第 520 号)および  
薬事法施行規則規則の一部を改正する省令(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  
(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  
(平成 16 年 3 月 30 日付薬食審査発第 0330011 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  
(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  
(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  
(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  
(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  
(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)



表② 治験を巡る主な規制とガイドライン(筆者作成)

平成 17 年 11 月 1 日現在

規制・ガイドライン名	通知名
治験のデザイン等に関連するもの	
抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン(改訂) (この他にも各種の薬効群別に臨床評価に関するガイドラインが通知として発出されている)	平成 17 年 11 月 1 日 薬食審査発第 1101001 号
「高齢者に使用される医薬品の臨床評価に関するガイドライン」について (ICH E7)	平成 5 年 12 月 2 日 薬新薬第 104 号
新医薬品に必要な用量-反応関係の検討のための指針 (ICH E4)	平成 6 年 7 月 25 日 薬審第 494 号
致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において 安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について (ICH E1A)	平成 7 年 5 月 24 日 薬審第 592 号
治験総括報告書の構成と内容に関するガイドライン (ICH E3)	平成 8 年 5 月 1 日 薬審第 335 号
臨床試験の一般指針について (ICH E8)	平成 10 年 4 月 21 日 医薬審第 380 号
外国で実施された医薬品の臨床試験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
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の指針 (ICH E5)	平成 10 年 8 月 11 日 医薬審第 672 号
「臨床試験のための統計的原則」について (ICH E9)	平成 10 年 11 月 30 日 医薬審第 1047 号
医薬品の承認申請後の臨床試験の実施の取扱いについて	平成 10 年 12 月 1 日 医薬審第 1061 号
小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス (ICH E11)	平成 12 年 12 月 15 日 医薬審第 1334 号
臨床試験における対象群選定の選択とそれに関連する諸問題について (ICH E10)	平成 13 年 2 月 27 日 医薬審第 136 号
	など

薬審, 厚生省薬務局審査課課長通知; 薬発, 厚生省薬務局長通知; 医薬発, 厚生省医薬局長通知あるいは厚生労働省医薬安全局長通知; 医薬審, 厚生省医薬局審査管理課長通知; 薬新薬, 厚生省薬務局新薬課長通知; 文科振, 文部科学省研究振興局長通知; 科発, 厚生省大臣官房厚生科学課長通知

かす方策として導入されたのが「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「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 平成 15 年 6 月 12 日 厚生労働省令第 106 号」(改正 GCP)などを遵守すれば、未承認の薬物・機械器具の提供を受けて(あるいは購入して)の臨床試験が可能となったのである。

医師主導治験は当初、製薬企業がおこなっている治験事務手つづきと同じ品質保証(監査)・品質管理(モニタリング)を要求されていたが、平成 17 年 10 月 25 日付けの各種通達(表①)により、副作用報告の内容の見直しや、セントラルモニタリングの活用などが可能となり、実行可能性の高い臨床試験となった。なお医師主導治験の実施に際しては表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。

## ② 治験一般を巡るガイドライン

従来型の治験については、表②に示すような ICH (International Conference on Harmonisation of Techni-

cal Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: 日・米・EU 医薬品規制調和国際会議)の各種ガイドラインが発出されている (<http://www.nih.go.jp/dig/ich/ichindex.html>)。さらに、平成 17 年 11 月 1 日付けで、抗がん剤の治験を巡るガイドライン(「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」)が 14 年ぶりに改訂されたことに注目すべきである(表②)。このガイドラインでは、あたかも奏効率 20% が厚生労働省の抗がん剤承認の基準であるかのごとく受け取られていた旧ガイドラインと訣別し、患者数の多いがん腫(非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、乳がんなど)については生存に関するエンドポイントを主要評価項目とした第Ⅲ相比較試験を申請時に求められることになっていることに着目すべきである。また、新ガイドラインでは、製薬企業が臨床開発にあたってクスリの特性を十分に考慮した開発をおこなうことを求めている(あたりまえのようなことであるが、従来よくおこなわれていた画一的な開発方法では、開発のスピードが遅くなりがちで、国際共同治験にも乗り遅れることが多かったことを反省すべきである)。また、そのクスリの導入が診療にもたらすメリットが非常に高い場合、第Ⅲランダム



化比較試験(海外で実施した第Ⅲ相比較試験の成績などを利用)を省略することができる旨の記載があることにも注目しておくべきである。

### ③ 治験以外の「臨床試験」を巡るガイドライン

これまで述べてきたもの以外にも、臨床試験一般の実施を巡るガイドライン(倫理面への配慮を求めるもの)が種々、国から出ているが<sup>21)</sup>、欧米と異なり根拠となる法律がないことが問題である。これらガイドラインについては厚生労働省のホームページ「医学研究に関する指針一覧」(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)や文部科学省のホームページ「生命倫理・安全に対する取組」([http://www.mext.go.jp/a\\_menu/shinkou/seimei/main.htm](http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/main.htm))を参考にしていたきたい。

また、今後、いわゆる「トランスレーショナル・リサーチ」が発展するなかで必要な産学官連携を巡る利益相反や知的財産権関連のガイドラインの整備は、まだ発展途上といえる<sup>22)</sup>。知的財産権や産学官連携については文部科学省のホームページ([http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/gijyutu/gijyutu8/index.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu8/index.htm))および厚生労働省のホームページ(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/sangakukan/index.html>)が参考となる。

#### ● おわりに(インフラ整備に向けて)

以上、臨床研究を巡る指針・ガイドラインの紹介をしてきたが、これらに沿って臨床試験を、ただおこなえばよいわけではなく、各医療機関の医師は、いかに臨床的に意義のある臨床試験・臨床研究を計画するかに腐心すべきである。診療体系の変革・改善につながる研究をおこなうことが肝要である。さらに、臨床試験の実施にあたっては、リサーチナース、データマネージャー、生物統計家などの人材やデータセンターなどのインフラ整備が不可欠であることも忘れてはならない<sup>23)</sup>。

## 文 献

- 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/99monbul.pdf>)
- 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 31: 351-422, 2004
- ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針  
(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/genome/0504sisin.html>)
- 疫学研究に関する倫理指針  
(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html>)
- 遺伝子治療臨床研究に関する指針  
(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/idenshi/0504sisin.html>)
- 臨床研究に関する倫理指針  
(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>)
- 科学技術審議会 技術・研究基盤部会 産学官連携推進委員会 利益相反ワーキンググループ報告書 2002年11月11日  
([http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/gijyutu/gijyutu8/toushin/021102.htm#sankou](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu8/toushin/021102.htm#sankou))
- 文部科学省 産学官連携関連通知 2005年10月30日アクセス  
([http://www.mext.go.jp/b\\_menu/shingi/gijyutu/gijyutu8/toushin/021102.htm#sankou](http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu8/toushin/021102.htm#sankou))
- 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
- Zerhouni EA: Translational and Clinical Science-Time for a New Vision. *N Engl J Med* 353: 1621-1623, 2005



## トピックス

## 本邦における医師主導の臨床研究

藤原 康弘\*

## はじめに

世界中の臨床家が毎週あるいは月に数度は目を通し、日常診療への応用を考える材料として使用していると思われる、世界の臨床医学をリードする学術雑誌に、日本発の研究結果が一体どのくらい掲載されるかを調べることで、日本の影響度を間接的であるにしる推測できるのではないかと考えて、MEDLINEでの検索を以前試みたことがある(表1)<sup>1)</sup>。1990年1月から2000年8月の約10年間に「Cell」, 「Nature」, 「Science」各誌に日本の施設から発表された学術論文総数は、同期間に各誌に掲載された学術論文総数のおおの2%前後を占めていた。一方、臨床医学領域で前述の3誌に匹敵する世界的評価を与えられている「New England Journal of Medicine」, 「Lancet」, 「Annals of Internal Medicine」各誌における同期間の日本からの学術論文総数は、これら各誌に同期間に掲載された学術論文総数のおおの0.4%弱しか占めていない状況であった。しかも日本からの論文では、ヒトから採取した検体を解析して結果を報告する形が大半であり、臨床試験や疫学研究といった日常診療における医師の判断プロセスに最も大きな影響を与える領域での論文が日本から発表されることは皆無(年に1報出れば良いほう)に近いものであることを見いだした。以降、複数の研究者が同様の指摘をする中で、平成18年度から開始される第3期科学技術基本計画において重点推進分野となった「ライフサイエンス分野」において、戦略重点科学技術として「臨床研究・臨床への橋渡し研

究」が選定され<sup>2)</sup>、その理由に「…基礎研究では欧米に伍しているものの、新規の医薬品や医療機器の産業化に向けた実用化研究の基盤が十分に整備されていない現状がある。」等が挙げられたことは、本邦における臨床研究基盤の整備が今後飛躍的に改善され、日本発の臨床研究成果が世界の日常診療へのインパクトを与える時代の到来を予見させるものである。そこで本稿では、今後改善していくべきと考えている臨床研究基盤について私見を紹介してみたい。

## 臨床研究とは

臨床研究と一言と言っても、幅広い研究領域(表2 Ahrensによる分類)を含むものであることから<sup>3)</sup>、1995年から1997年にかけて、米国国立衛生研究所(NIH)がとりまとめた「臨床研究を巡る報告書(研究費、施設整備、人材育成、品質保証、産(官)学連携策、社会的認知向上策などについて提言)」の中で用いられた臨床研究の用語定義をもって本稿の論を進めてみたい(表2)<sup>4-8)</sup>。

ライフサイエンス分野において世界との競争力に日本が最も劣っている領域は、ゲノム解析、タンパク質構造・機能解析といった基礎的研究領域ではなく、実は表2に定義するところの臨床研究(Clinical Research)、中でも臨床試験(Clinical Trial)の結果集積に基づき、医療を徐々にではあるが確実に進歩させていく患者指向型研究(patient-oriented research: POR)の領域であると、筆者は思っている。

先端医療をめぐる臨床研究成果が、日常診療レベルへと還元される道筋(広義の「トランスレーショナルリサーチ」と筆者は呼んでいる<sup>9)</sup>)で、その成功の鍵を最終的に握っているのは実

\* 国立がんセンター中央病院 通院治療センター 医長



表1 臨床医学への日本の貢献

雑誌名	(A) 日本からの論文数/ 掲載全論文数	(B) 日本からの論文数/ 掲載全論文数
General Internal Medicine		
Ann Intern Med	3/490 (0.61%)	26/6030 (0.43%)
BMJ	0/688	20/26346 (0.07%)
Lancet	9/1769 (0.51%)	98/28063 (0.35%)
N Engl J Med	4/1136 (0.35%)	54/13647 (0.40%)
Pulmonary & Allergy Medicine		
Am J Respir Crit Care Med	18/484 (3.72%)	261/4412 (5.91%)
Chest	24/745 (3.22%)	492/10260 (4.79%)
Clin Exp Allergy	8/193 (4.14%)	152/2301 (6.60%)
J Allergy Clin Immunol	13/503 (2.58%)	215/3570 (6.02%)
Thorax	14/334 (4.19%)	81/3175 (2.55%)
General Basic Science		
Cell	-	98/4767 (2.05%)
Nature	-	265/14493 (1.83%)
Science	-	254/13685 (1.86%)
Specific Basic Science		
Cancer Res	-	1167/11230 (10.39%)
Immunology	-	391/3038 (12.87%)
J Biol Chem	-	3871/49288 (7.85%)

1990年1月1日から2000年8月31日までの期間でMEDLINEを検索した。

(A) 検索を“human”と“clinical trial”に限定した場合、(B) 検索に限定を加えなかった場合

はランダム化比較試験や大規模疫学研究なのである。あえて極論すれば、ランダム化比較試験や大規模疫学研究の結果なくして、あるいはそれらをスムーズに実施できる基盤の整備なくして、研究成果を日常診療へ導入することは不可能なのである。欧米、特に米国がライフサイエンス分野で世界のリーダーたり得ている背景には、膨大な基礎研究分野への投資に加えて、大規模臨床試験や大規模疫学研究を確実に実施できるインフラの整備を過去十二分に行ってきた歴史があることを忘れてはほしい。そもそも日本にはそのような基盤が整備されていないのである。一見地味な臨床研究、特にPORを着実に実施できるシステム作りは、現在の日本には緊急の課題なのである。

また、米国と比べて日本で実施されている良

質な臨床研究の数は少なく、しかもトランスレーショナルリサーチの発展を支えると思われる臨床試験の大半が、日本においては製薬企業が新薬の承認を取得するために行う「治験」として実施されている現状(図1)は、憂うべきものである<sup>10)</sup>。国民の利益に直結する臨床研究、特に広義のトランスレーショナルリサーチの振興には、治験の推進のみならず、治験以外の臨床試験の推進が非常に重要であると筆者は考えている。

#### 臨床研究に必要な社会基盤整備(表3)

そこで、企業主導の治験のみならず医師主導治験、研究者主導臨床試験の推進には、いかなる基盤整備が必要となるかを以下に紹介する。



表2 臨床研究とは

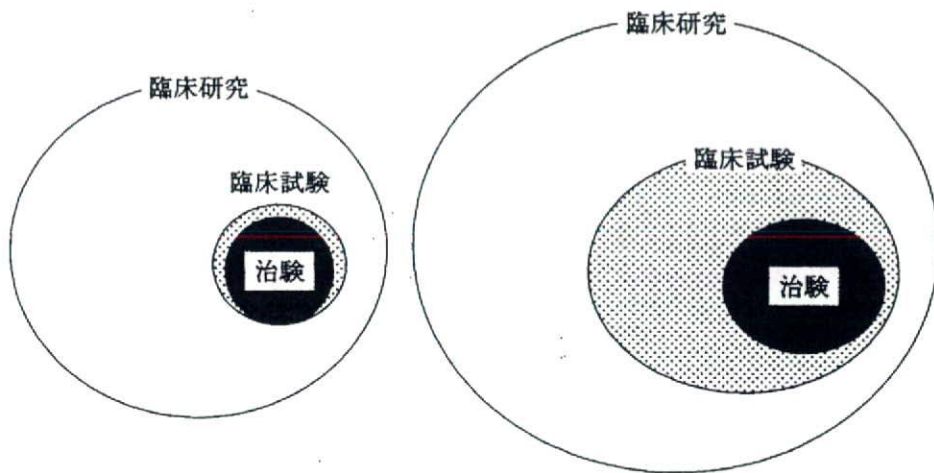
Ahrens による臨床研究の7分類

1. ヒト疾病のメカニズム研究 (基礎的的患者指向型研究)
2. 疾病管理の研究 (応用型の患者指向型研究)
3. ヒト由来の検体を用いた *in vitro* 研究
4. ヒトの健康あるいは疾病にかかわる動物モデル
5. フィールド調査
6. 新技術の開発
7. ヘルスケア提供の評価

The NIH Director's Panel on Clinical Research による臨床研究の分類

1. 患者指向型研究
  - ヒト疾病のメカニズム
  - 治療的介入
  - 臨床試験
  - 新技術の開発
2. 疫学ならびに行動科学研究
3. アウトカムリサーチならびにヘルスサービスリサーチ

図1 日米の臨床研究の現状



1. ヒト被験者の保護

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>11)</sup>, EUの臨床試験指令<sup>12)</sup>は参考になる]の制定は,被験者保護の観点のみならず臨床試験を実施する研究者を保護する観点からも,我が国においても早急に実現されるべきであると筆者は考えている。現在,本邦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を受けているのは治験だけである。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>13)</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。なお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も留意しておく必要がある。



表3 日本における臨床研究振興に必要なインフラストラクチャー

1. 臨床試験に参加することに対する不安感が強い → 統括的な被験者保護制度が必要
  - ◎ ヒト被験者保護法の制定：欧米では既に法律が存在，ないのは日本だけ
    - ・倫理委員会における臨床試験実施計画書および患者説明文書の審議の義務化
    - ・倫理委員会の規制当局への登録制度（倫理委員会のレベル保持）
    - ・研究資金提供先と研究者との関係の十分な開示（利益相反の開示）
    - ・第三者による臨床試験データの信頼性保証と管理（データねつ造防止）
    - ・健康被害に対する補償制度の確立 など
2. 医療機関の臨床試験実施体制が未熟 → 人材育成と施設基盤整備が必要
  - ◎ 病院に臨床試験を下支えする医療スタッフを正規職員として多数雇用すべき
    - 【クリニカルリサーチユニットの設置】
    - 生物統計家：欧米と比べて日本には絶対的に不足！
    - リサーチナース
    - データマネージャー
    - 情報工学専門家
    - 生命倫理専門家
    - 臨床薬理学専門家
    - 経理・法務部門：国際臨床試験や海外企業との直接契約の際に必要
3. 国民皆保険制度下での研究的診療を実施する制度と「例外的使用」制度の導入
  - ・すべての臨床試験を国への届出，許可制とし，許可を受けた臨床試験は診療経費を健康保険でカバーする制度の創設（特定療養費制度の拡充）：私的健康保険優位の米国でさえ，ライフサイエンスの根幹となる臨床試験については保険が診療経費を負担。日本では研究的診療に相当する臨床試験は法令上保険診療で行うことを禁止されている。一方で，研究費で診療費を支払うことは制度的に許されない。臨床試験に参加する被験者の費用負担がカバーできない現状。
  - ・“compassionate use”（例外的使用）制度の創設：臨床試験以外で未承認医薬品を患者さんに投与するために医薬品を製造している企業の協力のもと，個別に投与の是非を判断し，投与する場合は登録して実施。現在の日本の個人輸入野放し状態は禁止すべき

その法律ではすべての臨床研究について，① 倫理委員会におけるプロトコル（臨床試験実施計画書）および患者説明文書の審議の必須化，② 倫理委員会（治験審査委員会も含む）を規制当局へ登録し，適宜倫理委員会への監査も実施する体制を整備するとともに，倫理委員会メンバーの教育・認証体制も確立，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 第三者機関あるい

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）・監査の義務化とともに，⑤ 臨床試験で発生する重篤な有害事象・副作用に関する情報の国および倫理委員会への報告の義務化，⑥ 健康被害に対する補償（無過失責任への対応）制度の確立などを規定し，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，初めて臨床研究特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。