

もう一つ困ったのは、現場の医療機関のCRCさんや治験事務局から、患者さんにメリットがないのになぜこんな負担をさせるのかということも言われました。本来これは混合診療、あるいは全額自費でやる試験において、グリベック®という非常に高い薬を何カ月も飲むのが全部ただになる、そういうメリットが患者さんに与えられます。しかし、患者協力費が必要ではないかとか、画像診断で患者さんに3割負担をさせるのは酷ではないかとか、いろいろな的外れの話が、現場の方々から出てきました。

このようなクレームを聞いていると、医師主導治験を根づかせる土壌が日本では難しいのではないかと当初は思いました。しかし、昨今はそれもなくなくてきつつあります。いかに未承認薬を臨床試験の環境下で使うシステムを根づかせるかというのが、今後の日本の医療機関の課題だろうと思います。

3. そのための解決策は？

話は変わりますが、モニタリングや監査というのは非常にお金がかかります。私どもは競争入札に入る前に数社の方々にとれぐらいかかるかを聞きました。数億円でしょうと簡単に言われてしまいました。大型の厚生労働科学研究費でも年間2,000万円とか5,000万円なのに、どうやって自分で臨床試験ができるのかと思いました。

これは無理かなと思ったところに、ちょうど日本医師会の治験促進センターの医師主導治験の研究費が出てきて、応募したところ採択されたので

す。日本医師会の治験促進センターの管轄する研究費に関しては数億円の単位で研究費をもらったので、何とか初年度委託費としてモニタリング、データマネジメント、統計解析、メディカルライティングを含めてCROに委託をしました。1億8,000万円かかりました。医師主導治験はこういうところに膨大な経費がかかります。

今後の日本のなかで、厚生労働科学研究費、あるいは文科省の科学研究費で臨床研究を推進する際に、必要な業務の外部委託に関する費用をいかにカバーするかがいちばんネックになると思います。大学でやっているようないわゆるトランスレーショナルリサーチ、数例から十数例の間の臨床試験の規模であれば、何とかそういう研究費で実施可能だと思います。しかし、本来、患者さんに対してエビデンスを提供するためには、もっと大きなサンプルサイズでの臨床試験をやる必要があります。

日本の製薬企業は大規模試験をほとんどやりません。そういうものはもうありません。だから、二十何個のカルシウム拮抗剤とか、十何個のHMG-CoA還元酵素阻害薬などが国内で承認されているように、とんでもない状況になってくる。そこに対してちゃんとしたエビデンスを示して、こんな薬はいりません、こんな薬は将来必要ですということを出すためには、医師主導治験をやらざるをえないと私は思っています。

では、その数百例規模から数千例規模の医師主導治験、あるいは医師主導治験をもう少しクオリティを落としたような臨床試験をやるためにはどうすればいいかということを考えると、この経費

Table 6 煩雑な手続きや報告、モニタリングなんて委託すれば？

▶ CRO や SMO に業務委託すると第Ⅱ相試験規模のもので数億円は要求される。

我々の医師主導治験での

初年度の委託費：約1億8千万円

(モニタリング、データマネジメント、統計解析、治験届け作成、安全性情報取り扱い補助、メディカルライティング、(監査))

誰がそんなお金を用意するの？

というのは非常に大事になります (Table 6)。

イギリスのMRCなどは、MHRAという規制当局と相談しながら、MRCがやっている臨床試験のモニタリングに関してはリスクベース・モニタリングとあって、サンプルサイズや臨床試験の大きさ、あるいはその抱えているリスクに応じて、モニタリングの中身を変えてもいいという勧告を出しています。日本のなかで臨床試験にかかわるQA/QCを今後どうやって適正化していくかということが、大きな課題になると思っています。

唯一、治験のあり方に関する検討会で出てきた結果としては、オンサイト・モニタリングというのは非常に大事だけれども、そればかりやっていて治験にかかる費用が高騰するため、セントラルでのモニタリングを許容してもいいのではないかという方向に、現在変わりつつあります。

さらに大変なのは、まったくの未承認薬です。大学で発見された、あるいは合成したものについて医師主導治験をやるというのは、本当に大変だと思います。GMP対応、GLP対応は当然要求されますし、日本のアカデミックの人たちのなかでは、こういう厳しいGMP、GLPへの対応を大学にさせるのはおかしいのではないかという議論もあります (Table 7)。

FDAも当初、フェーズ0スタディとか、新しいフェーズIのCMCの部分に関して、少しやさしいGLPやGMPをやってはどうかという官報告示をしかけましたが、非常に大きな反発がありました。このため、結局それを取り下げて簡略なGLP対応、GMP対応というのはいまペンディングになっています。

患者さんに薬を投与する場合にはこういう品質管理が非常に要求されますので、今後、医師主導治験にかかわる人たちはこのところをしっかりと認識してやっていかないといけない。どこの病院でもこんなことをやる必要はなくて、ごく限られた施設にGMP、GLMに対応できる体制をきちっと整備して、この専門家がフォローするという体制を作っていく必要があると思っています。

4. 医師主導治験の進むべき方向

医師主導治験の今後の進むべき方向性としては、臨床医は医療技術開発の真のプレーヤーになるべきであると思います。私がなぜプレーヤーにこだわるかということ、批判するのは簡単ですが、承認審査が遅い、市販後臨床試験をやっていないのはおかしい、企業が何かしろ、そういうことを言うのは勝手です。しかし、そんなに文句があるのなら、自分で医師主導治験をやってみればいいと思うのです (Table 8)。

自分で医師主導治験をやってその薬を世に出す。あるいはその薬の評価をしてあげる。あるいは患者さんへの提供の機会を与える、それらの実現に向けて努力するのが医者のあるべき姿だと思います。個人輸入した薬を使って患者さんに投与するというのは言語道断です。

ですから、日本で混合診療論議のときにいちばん欠けていたのは、Compassionate Useということちゃんとスクリーニングの入った未承認薬の使用システムを整備せずに、追加的治験とか、安全性確認試験というお茶を濁すような臨床試験制度を

Table 7 まったくの未承認薬 (たとえば自分で発見・合成したもの) を医師主導型治験で行うのは更に大変

<ul style="list-style-type: none"> ● GMP (「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 薬発第480号) ● GLP (「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」 平成9年3月26日 厚生省令第21号)

導入してしまったことが間違いだと思います。Compassionate Useで患者さんに提供機会をしっかりと与えて、個人輸入とは別のシステムで未承認薬の提供機会を維持するとともに、エビデンスづくりのためには医師主導治験、あるいはそれよりも少しQA/QCをやさしくしたレベルの臨床試験を導入すべき時期だと思います。

また、治験を特別視するのは日本だけです。いまの日本は本当に瀬戸際です。外資系企業は別に日本で治験する義理はないと思っていますし、国内の製薬企業もここでやっても文句ばかり言われるから海外でやればいいと思っています。それを食い止めるのは、この1年が勝負だと思います。国家のレベルで臨床研究全体の体制整備をする必要があります。

私が医師主導治験をやっているいちばん思ったのは、医療機関のレベルが低すぎるというか、自覚が少なすぎることです。事務局も何も考えていないし、医師も何も考えていない。そこを解決しないと、いくら規制当局がよくなっても、企業がよくなっても、何も解決しません。このため、まさに各医療機関の体制整備をこの1年以内に終わらせないとと思っています。

最後にもう一つ考えているのは、こういう鉈をあげると医者は必ず暴走するので、鞭が必要になります。いまの日本の法体系のなかでは、参加していただく被験者の保護はきちっとできていません。GCPという薬事法の対応での被験者の保護はできているかもしれませんが、いわゆる医師主導の臨床試験と呼ばれる範疇に入るものは、何も被験者保護の規定はありません。倫理指針がありますが、あれは根拠法のない大臣告示ですから、裁

判になってみないとわからないという状況です。

それは許されないで、被験者保護の法律を制定して、患者さんを守る。実際にイノベーティブな治療にタッチしようとする医者も守る。これは両方の側面がありますから、そういうものを早急に整備したほうがいいと思います。

最後に、国立がんセンターは、平成18年度から、総合科学技術会議等の勧告を踏まえて、臨床研究基盤の整備に着手しておりますことを紹介します。「ネイチャー」「サイエンス」「セル」というような雑誌にペーパーが出なくてもいい、しっかりと臨床試験成績を出せる研究者を下支えするインフラの整備が日本でも必要なのではないかと、いうことを厚生労働省の方々に言っていただいて、1施設6,000万円から8,000万円の研究費を出していただくことになりました (Fig. 5)。

私ども国立がんセンターでは、病院幹部も含めて、FDAやEMAに直接届け出が出るような体制にしようと考えております。要するに厚生労働省に治験届を出すだけがナショナルセンターの義務ではなくて、患者さんが欲している薬があれば、ベンチャーであろうと、外資の本社であろうと、薬を導入してきて、それをEMA対応、あるいはFDA対応で臨床試験のできるような体制に整備する。将来的に監査、モニタリング、データマネジメント部門などを持った機能を作る。独法化の22年までの4年間、このような体制整備を目指してやっけていこうといま準備を始めているところです (Fig. 6)。

その背景になるのがこの基盤の研究費になりますが、たとえばアメリカのMDアンダーソンという全米ナンバー2レベルのがんセンター病院では、

Table 8 医師主導治験の進むべき方向は？

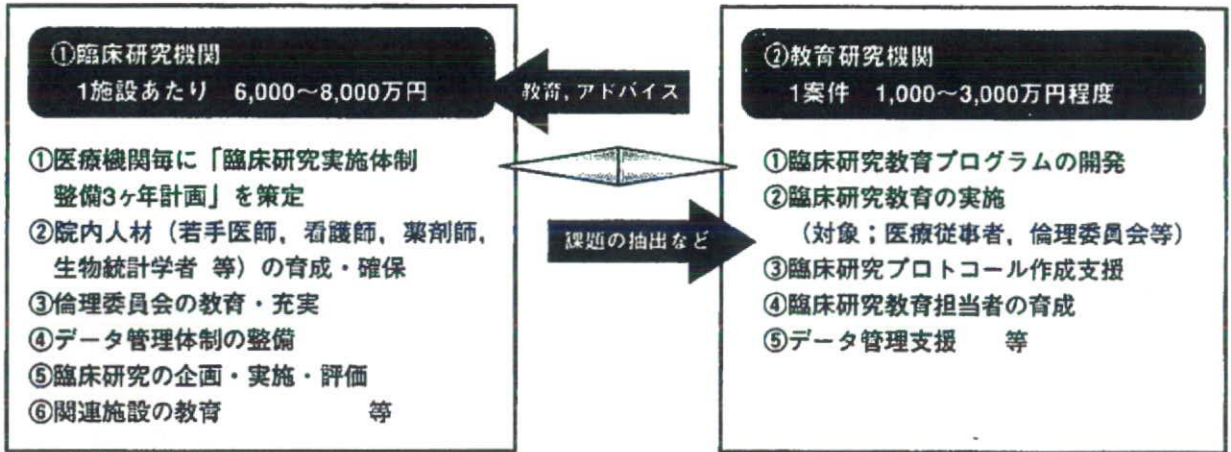
- | |
|---|
| <input type="checkbox"/> 臨床医は医療技術開発の真の「プレーヤー」になるべき
<input checked="" type="checkbox"/> 「開発・承認が遅い」と批判するより、自ら開発に貢献すべし
<input type="checkbox"/> 「治験」を特別視するのは日本だけ。欧米各国は国家レベルで臨床研究全体の体制整備に取り組んでいる
<input type="checkbox"/> 「被験者保護」の法の制定が、今まさに必要 |
|---|

Fig. 5 臨床研究基盤整備推進研究

目標 世界水準の臨床研究基盤の整備

- ・国民に提供する医療の質の向上 (EBMの実践)
- ・新規治療法, 新規医薬品・医療機器の開発促進 (治験環境の整備)

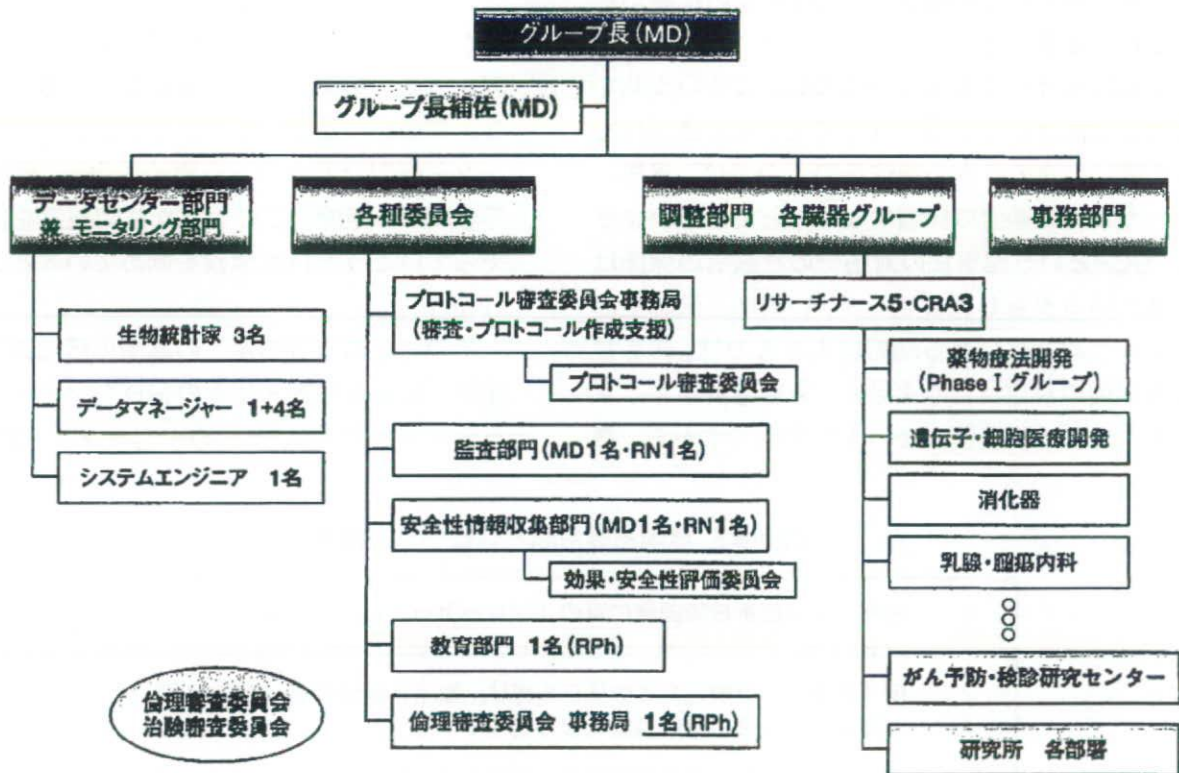
実施形態: 公募型



留意事項

①, ②ともに, 研究期間終了後においても, 本研究事業で得られた成果 (育成した人材, 構築したシステム) を継続して活用するビジョンを計画すること

Fig. 6 国立がんセンター中央病院 臨床研究管理・推進グループ組織図 (案)



こういう臨床研究のインフラを整備するのに65名のスタッフがいます。その人たちの名前は「セル」や「ネイチャー」に出てきませんが、その人たちがいるからFDAの対応もちゃんとできるし、NCIの対応もきちっとできる。政府のいろいろなところへの細かい対応もできているわけです。だからこそ、研究者は安心して臨床試験に臨むことができる。

いまの日本で必要なのは、頭のいい基礎の研究者、あるいは臨床試験をがんばってやっている医師たちを黙々と支えるこういうグループをしっかりと整備することだと思います。これを何とか国立がんセンターとしては整備していこうと考えています。

まさに医師主導治験に関しては、この何年間か経験させていただいて、非常にいい経験でした。皆様方もぜひ一度修行だと思ってチャレンジしていただければと思います。それを経験すると必ず生かされますから、その上で未承認問題に取り組んでいただきたいと思います。

<質疑応答>

福島 どうもありがとうございました。まったく同じ考え方で取り組んでおられるのを聞いて、非常に意を強くしました。被験者保護法の制定についてもまったく同感です。ぜひ実現すると思います。

医師主導治験については、ご承知のように京大で国内外未承認のHGFとかPGE₂レセプターのアゴニストについていま治験届を出してスタートしていますが、一つにはこういう医師主導治験をやっていくと、結局ボールは医者の手元に返って

くる。日常診療に戻ってきます。エントリーを促進するには、医者マインドもさることながら、日常診療の基盤が強固でないといけない。多くの大学はいままであまりにも研究にシフトしていて、ややもすると日常診療をおろそかにしてきた嫌いがあります。

そのツケが、トランスレーショナルリサーチ、さらに本格的な創薬・開発研究をやろうとすると、全部戻ってきます。日常診療の質と量、患者さんをどれだけたくさん診ているか、どれだけ高い品質で診ているか、それがカギになります。開発はまさにそこで、結局、大きいメーカーが治験を依頼するところは患者さんをたくさん持っているところで、1年間にどれだけエントリーできるか。そういうところをみて契約をする。そこが勝負になります。

私が先ほど非常に危機感を募らせていると申しあげたのは、中国が整備をすすめて強気にやりだしたときに、日本全国でやるだけの患者数を1施設が1年間で集められます。だから、そこに集中するに決まっています。ですから、10年後について非常に危機感を持って考えています。あるいは韓国もそうです。われわれは太刀打ちできなくなります。いま日本ではバラバラと臨床試験グループを作ってやっていますが、国として戦略的にすすめないといけないと思います。

先生は非常にいいことをおっしゃってくださいました。私からは、研究者のマインドだけではなく、実際の日常のプラクティスの量と質が最終的な勝負になるということ、あらためてコメントさせていただきました。どうもありがとうございました。

* * *

京都大学薬剤疫学 第2回シンポジウム

「新しい創薬を支援する薬剤疫学の役割」

日 時：2006年7月10日(月) 13時30分～17時30分

場 所：京都大学医学部創立百周年記念施設「芝園会館」

- 13時30分～13時35分 シンポジウム御案内
- 13時35分～13時40分 「開会の辞」
独立行政法人科学技術振興機構・元京都大学総長 井村 裕夫 先生 … 438
- 13時40分～14時00分 基調講演「医薬品審査と市販後安全管理についての取り組み」
独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事(技監) 岸田 修一 先生 … 440
- 14時00分～14時20分 「バイオ医薬品のCMC審査」
独立行政法人医薬品医療機器総合機構 生物系審査部長 田中 克平 先生 … 454
- 14時20分～14時40分 「薬剤疫学と医薬品安全性監視—開発から施薬まで」
京都大学医学部附属病院探索医療センター 検証部長・教授 福島 雅典 先生 … 472
- 15時00分～15時20分 「製薬企業における開発薬事の役割と安全性評価」
ファイザー株式会社 開発薬事統括部長 松森 浩士 先生 … 481
- 15時20分～15時40分 休憩
- 15時40分～16時00分 「医薬品開発と臨床試験支援」
シミック株式会社 代表取締役社長 中村 和男 先生 … 491
- 16時00分～16時20分 「臨床試験(医師主導治験)遂行の課題」
国立がんセンター中央病院 治験管理室長・臨床試験管理推進グループ長 藤原 康弘 先生 … 503
- 16時20分～16時40分 「先端医療振興財団における創薬開発・臨床試験支援の取り組み」
財団法人先端医療振興財団 常務理事 村上 雅義 先生 … 514
- 16時40分～17時20分 「日本型バイオ創薬・トランスレーショナル研究の開発薬事人材養成」
京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野 教授 川上 浩司 先生 … 526
- 17時20分～17時30分 「閉会の辞」
京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻議長・医療倫理学分野教授 小杉 眞司 先生 … 536
- 司会進行：京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野

Session 4 : Japan's Critical Path Opportunities-3
New Challenges in Disease Areas

**Cancer Therapy: Recent Topics on Health Policy
and Pharmaceutical Affairs in Japan**

藤原 康弘
Yasuhiro Fujiwara

In the session I will talk about the recent Japanese clinical trial infrastructure improvement for fostering international competitiveness of oncology clinical research:

- 1) A Bill of the Basic Act for Anti-cancer Measures
- 2) The Third-term Basic Program for Science and Technology (Council for Science and Technology Policy, Cabinet Office)
- 3) The Ministry of Health, Labour and Welfare's Health and Labour Science Research Grant for "Research on Promotion of the Base for Clinical Research"
- 4) Council of Ideal Clinical Trial, Specialist Working Group for Promotion of the Base for Clinical Research, including registration-directed clinical trial "Chiken"
- 5) Investigator-initiated Registration-directed Clinical Trial -up date-
- 6) Guidelines on Methods of Clinical Evaluation of Anticancer Agents

はじめに

がん治療をめぐる最近の話題ということで、主に臨床研究をめぐる日本での最近の話をしてします。この1年ぐらいの『*New England Journal of Medicine*』や『*Lancet*』を見ても、日本から診療体系を変えるようなペーパーは少ないんですが、これから先、日本が世界の診療体系を変えるインパクトを与えるような体制を整備する環境が、この1年でたぶん整うだろうということで、その環境整備が進んでいるという話をします。日本のシステムの変革期にあたりますので、その紹介をします。

最初は科学技術基本計画の話をして、がん対策基本法の話をしてします。そのあと、医療機関のいろいろな臨床研究のインフラの整備に対する研究費が厚生労働省から出はじめていますし、たぶん来年からは文科省からも出るだろうという話をします。

そして、抗がん剤の臨床評価ガイドラインの話をしてします。規制当局が抗がん剤を治験として評価する場合の方法に関するガイドラインですが、それも昨年末に変わったので、その話をしたいと思います。最後に、今後いろいろな新薬が出てくるなかで、日本の患者さんが経済的につらい思いをすることになるかもしれないという話を、話を締めくくりたいと思います。

1. 第3期科学技術基本計画とがん対策基本法の成立

この1年の間でいちばん大きな進歩は、これから話す二つの話題です。これから先、3年、5年をかけて日本の科学技術行政の予算案を決める第3期の科学技術基本計画が、この春に策定されました。もう一つは、がん対策基本法ができたということが、がんをめぐる臨床研究者にとっては大きなインパクトがあったと考えています。このなかで言われているのは、科学技術基本計画のなかではじめて臨床研究という言葉が盛り込まれて、正式に臨床試験が科学技術の研究分野として大事だということが認知されたということは、非常に大きいと思います。

そういうなかで、ライフサイエンス分野の戦略重点科学技術として、臨床研究、あるいは臨床への橋渡し研究というものが選定されており、臨床研究推進のための体制整備として①、支援体制等の整備・増強、②臨床研究者・臨床研究支援人材の確保と育成、③研究推進や承認審査のための環境整備を行うように求められている。橋渡し研究はトランスレーショナルリサーチと言ってもいいでしょうし、昨日からいろいろ話題になっているクリティカルパスの一連の流れと考えてもいいと思います。これが一つの大きな変革です。

もう一つは、今年の6月に参議院で可決・成立したがん対策基本法があります。これも実際には来年の4月から施行されますが、がんの臨床研究をめぐるには非常に大きな法的なサポートになると考えています。

法律案の骨子はこの真ん中の三つですが、主のがんの予防、早期発見を推進しよう。それを法律的にきちっと担保しようということが、第1節ではうたわれています。2節目はがん医療の均てん化の促進です。要するに日本全国いろいろなところで均質ながんに関する医療を受けられるような体制を整備しよう。こういうことを法律のなかでうたったということになります。3節目は、がんの研究に関するプロモーションをしっかりとしましようということがうたわれています。この3点を法律のなかでうたっているということは、かなりの重みだと思っています。

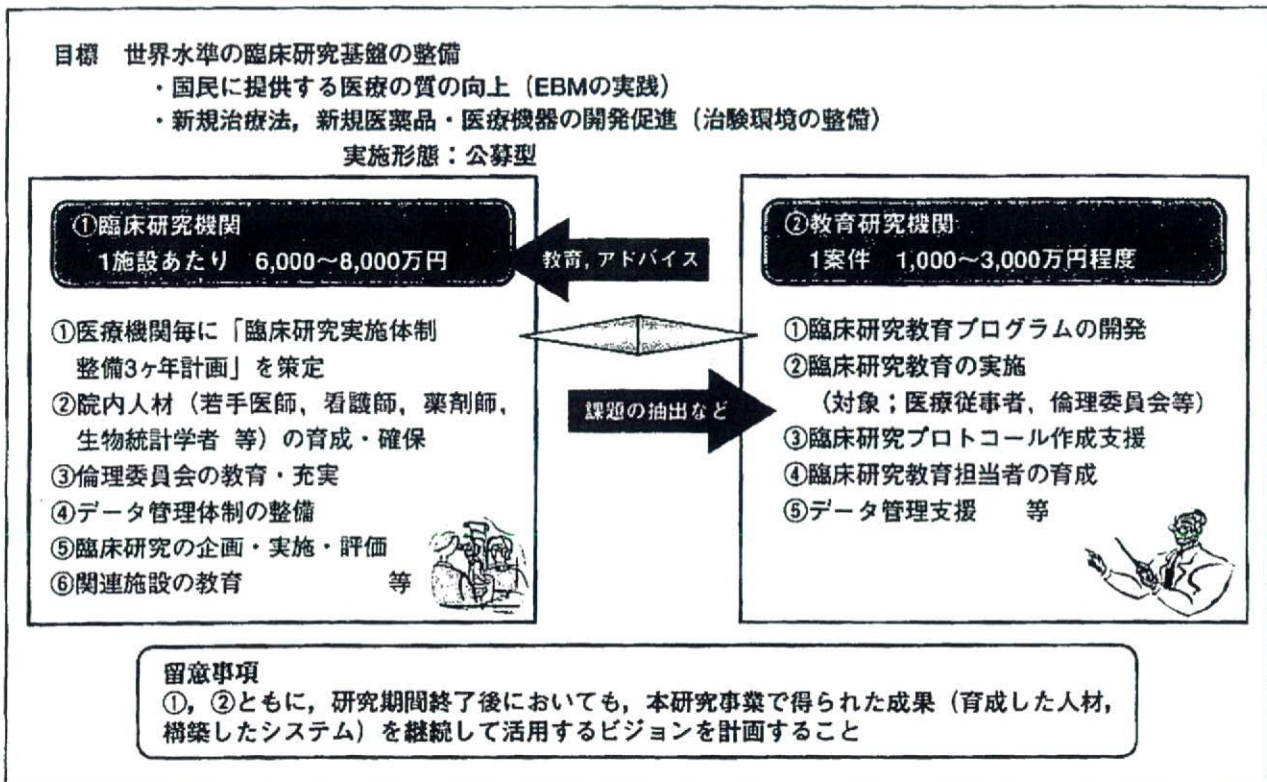
臨床研究に関していえば、これもやはりがん対策基本法のなかできちんとうたわれています。

第18条のなかで、治験をきちんと推進しましょうということがうたわれていますし、治験以外の臨床研究についても推進していこう。こういうことががん対策基本法のなかでうたわれていますので、私どもががんの診療を行っている臨床研究者にとっては非常にありがたい文言ではないかと思えます（第18条第2項：国及び地方公共団体は、がん医療を行う上特に必要性が高い医薬品及び医療機器の早期の薬事法（昭和35年法律第145号）の規定による製造販売の承認に資するようその治験が迅速かつ確実に行われ、並びにがん医療に係る標準的な治療方法の開発に係る臨床研究が円滑に行われる環境の整備のために必要な施策を講ずるものとする。）。

2. 臨床研究基盤整備推進研究

こういうものが作られる過程で、おそらく厚生労働省のなかで考えられたのだと思いますが、臨床研究基盤整備推進研究（厚生労働科学研究費：平成18年度～）というものが今年から始まりました（Table 1）。くしくも昨年の年末、NIHもClinical Translational Research Science Awardが新しく始まりました。いままでアメリカでジェネラルクリニカルリサーチセンターを整備している研究費がついていましたが、必ずしもうまく機能していないということから、もう一度オーバーホールして、いろいろなクリニカルリサーチセンターを整備する研究費が始まりました。これにほぼ対応するものとして考えていただいていると思います。額はアメリカほどではありませんが、これまでのインフラ整備に関する研究費としては破格だと思っています。主に医療機関に関しては、年間だいたい8000万円から1億円ぐらいの研究費が出ます。しかも、この特筆すべきところは、人材に関するサラリーをかなり面倒見てくれる。従来の厚生科学研究費の人件費のように、非常勤の雇用で保険や住宅手当などもつかないというような雇用の手段

Table 1 臨床研究基盤整備推進研究



ではなくて、保険もつきますし、通勤手当も住居手当もちゃんとつくという研究費の運用ができるお金になっています。また、システム開発もこの研究費できちっとできます。この8000万円から1億円が3年間続きますので、これを獲得した医療機関にとっては、20～30%の間接経費を上乗せしたとしても、かなりインフラの整備ができると思います。

もう一方でこの研究事業のなかには教育に関する研究費がついています。昨日から議論されているように、たとえば医師のインセンティブ等を含めて、まだまだ日本の医療機関に勤める医師、看護師、薬剤師というのは、臨床試験の重要性をほとんど認知していません。それをきちっと認知させるためには、教育というシステムは非常に大事なので、その教育プログラムをしっかりと作っていくという研究費も、年間1000万円から3000万円です。

初年度このグラントにあたられた方々は、演者のなかにも含まれている慶應義塾大学の池田康夫先生、国立病院機構の伊藤澄信先生、国立成育医療センター病院の中村秀文先生、国立循環器病センター病院の山本晴子先生、そして私ども国立がんセンター中央病院、藤原康弘の五名、五つの機関です。これから3年間で、きちっと臨床試験が国内で進むような拠点化に邁進していきたいと考えています。

教育に関していえば、京都大学大学院医学研究科の福原俊一先生、私ども国立がんセンターのがん対策情報センターの山本精一郎先生が獲得しています。うちの国立がんセンターの場合は、臨床研究に関するeラーニングのソフト開発をいまやっています。3年の間にだれがどこからでもアクセスして、臨床研究の基本を学べる体制を作っていくと思っています。

Fig. 1はFDAのクリティカルパスとよく似ていますが、私が10年ほど前から使っているスライドです。日本で足りないのはこのブロードのところ。よく文科省や厚生労働省が昔やっていたトランスレーショナルリサーチというのは、フェーズIに入る前のフィージビリティスタディだけをやって、ペーパーだけを出して、*Nature*や*Science*に出た。よかったということで終わっていました。しかし、実際に大切なのは患者にどこまで還元されるかということなので、この全体をサポートするのが本来の筋でしょうといつも申しあげていました。FDAもそうに考えているのだと思います。これを日本で実現していかないと、いくらお金を注ぎ込んでも患者は報われないという現状は変わっていかないと思います。

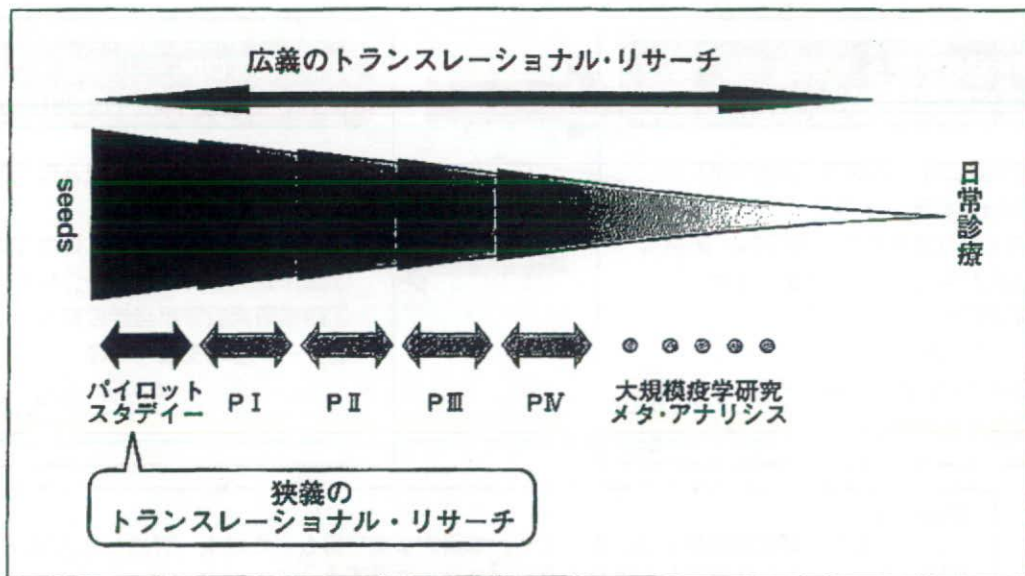


Fig. 1 広義のトランスレーショナル・リサーチ

これに加えて、治験のあり方に関する検討会、あるいは現在検討している次期治験活性化5カ年計画検討会と、ようやく日本のなかでもインフラの整備に関するいろいろなディスカッションが、厚生労働省のなかの検討会で進んでいるのが実態です。

3. 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

少し話は変わりますが、そういう時代の流れのなかで、抗がん剤をめぐる治験に関するいろいろなガイドラインも、この1年で大きく変わりました。昨年11月に出了たガイドラインですが、これは課長通知というかたちで出ています (Table 2)。いちばん大きな点は何かということ、これまで明示的に求めてこなかった承認申請時の第Ⅲ相比較試験の実施を、明示的にしっかり求めたということです。明示的に求めなくても、企業さんがちゃんとやってくれば問題なかったんですが、これまでの日本の抗がん剤の承認申請を見てみると、第Ⅱ相試験をやって、あとは知りませんというのが通常のパターンでした。医者も企業も、第Ⅲ相試験でハードなエンドポイントでの薬の効果の検証というところには注目してこなかったんですが、このガイドラインできちとうたったので、少しは第Ⅲ相試験によるハードなエンドポイントの検証が行われるようになるのではないかと期待しています。

4. 未承認薬と例外的使用

こういういろいろなシステムの整備が進んで、新薬の臨床開発が進んでいくなかで、私ども医師というよりも、その処方を受ける患者さんが今後どういうことに直面するかについて、簡

Table 2 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン
(平成17年11月1日薬食審査発第1101001号)：“最大の改訂点”

概要 承認申請時の第Ⅲ相試験成績の提出

患者数が多い癌腫を対象とした抗悪性腫瘍薬では、延命効果等の明確な臨床的有用性の検証が必須と考えられる。このため、今回のガイドライン改訂では、非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等で、取得を目的とする効能・効果の癌腫のうち、その患者数が多い癌腫では、それぞれの癌腫について延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。

ただし、上記癌腫であっても、科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が著しく限定される場合はこの限りではない。

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相当の理由が認められる場合には、第Ⅲ相試験の結果を得る前に、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相試験の結果により速やかに、当該抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性及び第Ⅱ相試験成績に基づく承認の妥当性を検証しなければならぬ。

当該第Ⅲ相試験の実施場所に関しては国内外を問わない。また、海外に信頼できる第Ⅲ相試験成績が存在する抗悪性腫瘍薬は、承認申請前に国内で実施する臨床試験数を最小限とし、効率よく、かつ迅速に当該薬剤の導入が図れるように臨床開発計画を立案すべきである。

新たに開発される医薬品は、がん治療成績の現状を考慮すると既承認薬と比較して何らかの優れた特長を示すことが必要である。

単にお話ししたいと思います。未承認薬と Compassionate use という話です。ご存じのように、厚生労働省のなかには未承認薬使用問題検討会議というものが昨年来立ち上がって、いろいろな仕事をしてありますが、これはあくまでも治験、あるいは医師主導治験、あるいは承認申請をしてくださいというお願いベースのことを検討する会議であって、ここの会議を通ったものがすべて承認されるわけではないという問題点が一つあります。さらに、昨年末非常にホットな話題になった混合診療問題をめぐる追加的治験や安全性確認試験という問題があります。未承認薬の提供機会を患者さんに維持するという名目の下に導入されたシステムですが、このシステムでは本当に抗がん剤が欲しい患者さん、臨床試験に入れられないような弱った患者さんが、未承認薬の提供の機会を受けられないという実態が残っており、このシステムではいけないと考えています。

今年の3月にEUで、Compassionate useのガイダンスが出ていますが、フランスのATUという Compassionate useのシステムにのっかって、EU全体でCompassionate useのシステムを導入しましょうということになったものです(London, 20 March 2006. EMEA/27170/2006/Draft)。つまり未承認薬を何としても使いたいという日本の患者さんに、いつまでも個人輸入に頼った体制で薬を提供するということには決別して、臨床試験には入れられないような非常にPSの悪い、あるいは臓器機能が落ちた人でも、その人の個人の価値観によって欲しいという人がいれば、未承認薬を政府の管理下で提供するという制度を、日本に導入しないといけないという時期に来ていると思います。

ただ、提供機会があったとしても、クリアしないといけない大きな問題があるというのが、これです。日本のなかではマスコミ等も含めて、いかに最近の抗がん剤が高いかということはほとんど議論されていませんし、それが国民皆保険制度にどう影響を与えるかということも議論されていません。新薬先進国のアメリカでは弱肉強食の世界、お金持ちがいい医療を受けられる世界ですから、ようやく去年ぐらいからいろいろな議論がされるようになりました。

これは2月15日のニューヨークタイムズに出た記事ですが、「A Cancer Drug Shows Promise, at a Price That Many Can't Pay」とあります。いい薬はたくさん出てくるけれども、あまりにも高く支払えない人が増えるということが、如実に書かれています。Table 3はその値段を調べた記事です。

日本の方々はいいい薬が非常に欲しいとおっしゃいますが、それがどれだけ高いものになるかということがまだあまりきちっと伝わっていないという現状があります。また、患者負担については、高額療養費制度によって15万円ぐらいで抑えられたとしても、国の財政全般に対して非常に高い薬が及ぼす影響というのはほとんど議論されていないのが、日本の現状です。これからいろいろな薬が世の中に出てきますが、年間1000万円近い薬剤費が患者ひとりあたりに発生して、しかもそれが手術のあとに非常に漫然と使われる可能性のある薬が多数あるなかで、どのように逼迫する医療保険財政に対処していくかというのは非常に真剣にこれから考えないといけないと思います。

Table 4は、私どもの国立がんセンター病院の島田先生が *New England Journal of Medicine* のペーパーに少し追記したのですが、大腸がんの治療法に関していえば、数年前までは2カ月あたりの医療費が3万円ぐらいだったのが、2カ月あたりの医療費が100万円になっています。最近アバスタチンのような新しい薬が出てからは2カ月に200から300万円かかります。こういう医療費の高騰を日本の政府が国民皆保険として乗り切れるのかということは、非常に危惧します。

そういうなかで、cost effective analysisが非常に進んできていますので、その一つの例として

Table 3 Putting a Price on Treatment

Putting a Price on Treatment			
Avastin is one of the most expensive drugs used to fight cancer. Here is how it stacks up against some others.			
TARGETED THERAPIES			
<i>Drugs that aim at tumors' blood supply; they are used in conjunction with chemotherapy</i>			
	MANUFACTURER	CANCER TYPE	MONTHLY COST
Erbix	ImClone Systems; Bristol-Myers	Colon	\$9,600
Avastin	Genentech	Lung	8,800
		Breast	7,700
		Colon	4,400
Gleevec	Novartis	Stomach	3,816
Herceptin	Genentech	Breast	3,195
Tarceva	Genentech; OSI Pharmaceuticals	Lung	2,579
CHEMOTHERAPIES			
<i>Drugs that directly fight tumor cells; they are often highly toxic</i>			
Alimta	Eli Lilly	Lung	\$5,571
Camptosar	Pfizer	Colon	4,421
Gemzar	Eli Lilly	Lung	3,638
Source: Genentech			

NY Times Feb 15, 2006

Table 4 The Price Tag on Progress - Chemotherapy for Colorectal Cancer

Table. Estimated Drug Costs for Eight Weeks of Treatment for Metastatic Colorectal Cancer.		
Regimen	Drugs and Schedule of Administration	Drug Costs*
治療開始 2ヶ月の薬剤費の比較		
3万円 / 2ヶ月		\$
Regimens containing fluorouracil		
Mayo Clinic	Monthly bolus of fluorouracil plus leucovorin	63
Roswell Park	Weekly bolus of fluorouracil plus leucovorin	304
LV5FU2	Biweekly fluorouracil plus leucovorin in a 48-hr infusion	263
100万 / 2ヶ月		
Regimens containing Irinotecan or oxaliplatin		
Irinotecan alone	Weekly bolus	9,497
IFL	Weekly bolus of fluorouracil plus irinotecan	9,539
FOLFIRI	LV5FU2 with biweekly irinotecan	9,381
FOLFOX	LV5FU2 with biweekly oxaliplatin	11,889
200 - 300万円 / 2ヶ月		
Regimens containing bevacizumab or cetuximab		
FOLFIRI with bevacizumab	FOLFIRI with fortnightly bevacizumab	21,399
FOLFOX with bevacizumab	FOLFOX with biweekly bevacizumab	21,033
Irinotecan with cetuximab	Weekly irinotecan plus cetuximab	30,790
FOLFIRI with cetuximab	FOLFIRI and weekly cetuximab	30,675

* Costs represent 95 percent of the average wholesale price in May 2004.

By National Cancer Center Hospital Dr. Y Shimada

紹介したいのが、この8月に出たUKのNICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) のレポートです (UK NICE Report 2006/08/21)。アバスタチン (Avastin®, bevacizumab) やエルビタックス (Erbix®, Cetuximab) については cost effective ではない。これは NHS のシステムのなかでは cost effective ではないという判定をしているものです。今後、日本の医療のなかで、新薬の cost effectiveness をこういう NICE のような機関の経済学者が判定するのが正しいのか。あ

るいは患者さんの価値観によるのが正しいのか、あるいは医療従事者である私どもが考えていくのがいいのか。これは真剣に考えておかないと、いい薬が入ってきても国民皆保険のなかでは使い切れないという事態になってしまいます。したがって、私どもとしては、今後これをみんなですっかりとディスカッションしていかなければいけないと考えています。

フロアー：がんの治験のプライマリーエンドポイントとして、台湾ではセカンダリーエンドポイントなどによっても、一時的な承認を受けて追加的な治験を行うようになっています。いまアメリカのFDAなどの審査機構もそういう観念がありますが、日本政府の考え方、取り組み方をお聞きしたいと思います。

藤原：ご心配無用です。日本はFDAさんがそういう accelerated approval というシステムを導入するずっと前から、早くフェーズⅡで承認するという体制は確立しています。ですから、FDAが遅いだけで、厚生労働省はそういうものを曾てから採用しているので、ご心配ありません。

また、このガイドラインでも、非常にいい有効性の高い薬については、第Ⅱ相試験でサロゲートエンドポイントである tumor shrinkage のようなものがちゃんとしていれば承認されるということが、きちっと書いてあります。Ⅲ相試験のところを明示的に書いただけで、海外の accelerated approval というのは日本では昔から伝統的に採用されている承認審査プログラムです。

* * *



解説

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関する ガイドライン*

米盛 勲** 安藤 正志*** 藤原 康弘****

Key Words: guideline, cancer, drug

はじめに

医薬品、とくに新薬の開発に際して、薬剤の品質、有効性、および安全性を確保するために薬事法¹⁾で定めるさまざまな基準を遵守することが求められている。その際に行われる臨床試験については、試験の対象がヒトであるため、科学的合理性、および倫理面についての配慮が必須である。そのような観点から、新薬の承認申請を目的として行われる臨床試験(治験)を実施する際には「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(Good Clinical Practice; GCP)^{2)~4)}が厚生労働省により策定され、このGCP遵守が薬事法上で義務づけられている。さらに、薬効群別にそれぞれ、対象疾患や薬剤の特性に考慮した「臨床評価ガイドライン」が厚生労働省より通知されている。この臨床評価ガイドラインには、臨床試験の一般指針、新医薬品の承認に必要な用量・反応関係の検討のための指針、医薬品の薬物動態試験などについてそれぞれ薬効群別に基本的な考え方が提示されている。本稿においては、悪性腫瘍治療薬の開発の臨床評価指針となるガイドラインについて概要を説明する。

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関する ガイドライン策定の経緯について

1991年2月に厚生省(現厚生労働省)より「抗悪

性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(旧ガイドライン)が通知されてから⁵⁾、10年以上の歳月が経過した。この間、①抗悪性腫瘍薬においては、遺伝子組み換えモノクローナル抗体や分子標的薬などの新規作用機序を有する薬剤の開発、および臨床への導入、②国内における臨床試験に関する知識の普及、および臨床試験を行うための基盤整備、③国内の規制当局における医薬品審査体制の整備、④GCPの改正^{2)~4)}、⑤新薬の承認申請において海外臨床試験成績の積極的な利用が可能となったこと^{6)~8)}、⑥がん領域の治療に関する臨床試験における国際的な評価基準であるRECIST〔response evaluation criteria in solid tumors(腫瘍縮小効果の評価)]⁹⁾、およびNCI-CTCAE〔national cancer institute-common terminology criteria for adverse events(有害事象の評価)]¹⁰⁾が作成されたこと、⑦薬事法の改正により、医師・医療機関が主体となって行う臨床研究のうち承認申請を目的とするものは未承認の薬物・機械器具などを企業より提供を受け、現行の企業が行う治験制度と同様に取り扱われる医師主導型治験として実施することが可能となったこと^{1)~3)}、など抗悪性腫瘍薬を取り巻く状況に大きな変化が認められた。一方で、海外での大規模臨床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、国内の臨床現場において国際標準薬が使用できないという状況が認められた。また、がん治療を

* Guideline for clinical evaluation of anti-cancer drug.

** Kan YONEMORI, M.D.: 国立がんセンター中央病院第一領域外来部乳腺・腫瘍内科[〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1]; Division of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

*** Masashi ANDO, M.D.: 国立がんセンター中央病院第一領域外来部通院治療センター

**** Yasuhiro FUJISAWA, M.D., Ph.D.: 国立がんセンター中央病院臨床検査部

表1 改訂された「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の構成内容

- | |
|--------------------|
| I. 緒言 |
| II. 背景 |
| III. 概要 |
| IV. 第I相試験 |
| 1. 目的 |
| 2. 試験担当者および試験施設 |
| 3. 対象患者 |
| 4. 第I相試験のデザイン |
| 5. 第I相試験結果のまとめ |
| V. 第II相試験 |
| 1. 目的 |
| 2. 試験担当者および試験施設 |
| 3. 対象患者 |
| 4. 対象患者の選定と症例数の設定 |
| 5. 用法・用量 |
| 6. 統計解析 |
| 7. 薬物動態と副作用の関連の検討 |
| 8. 効果判定規準 |
| 9. 有害事象の評価規準 |
| 10. 誘導体および併用療法での評価 |
| VI. 第III相試験 |
| 1. 目的 |
| 2. 試験担当者および試験施設 |
| 3. 対象患者 |
| 4. 対象患者の選定と試験計画 |
| 5. 統計解析 |
| 6. 効果判定規準 |
| 7. 有害事象の評価規準 |
| VII. ガイドラインの改訂 |

2005年11月通知.

受ける患者の意識も大きく変わり、海外で承認された新薬を国内でより早期に承認されるよう行政当局へ強く働きかけるようになった。抗悪性腫瘍薬を取り巻くこれらの状況の変化に対応するために1991年に制定されたガイドラインを改訂し、現実的、かつ迅速な開発と審査承認を目指すこととなり、厚生労働省は日本癌治療学会に対してガイドラインの改訂作業を2003年1月に委託した。これを受けて日本癌治療学会では、「抗悪性腫瘍薬臨床評価ガイドライン改訂委員会」(加藤治文委員長)を設置した。各領域のがん腫の専門家、および厚生労働省での審査経験者を含めた委員により、今回の改訂に際して取り入れるべき事項、および変更することが好ましい事項、および新規作用機序の薬剤の評価などについて議論が重ねられた。また、米国食品医薬品局(FDA)や欧州連合(EU)の規制当局における抗悪性腫瘍薬の臨床評

価ガイドラインを改訂の参考とした。改訂原案に対して数回の会議が開催された後、最終案が加藤委員長より日本癌治療学会理事会へ2004年7月に報告されたが、一部修正の指示があり、その後の検討は学会内の臨床試験委員会(高後 裕委員長)において追加検討が行われた。2004年11月日本癌治療学会より厚生労働省へガイドライン改訂案の答申が行われた。さらに、厚生労働省により学会で作成された改定案に対するパブリックコメントが募集された後、修正が行われ、2005年11月に「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について(以下、「改訂ガイドライン」と略す)が通知された¹¹⁾。改訂ガイドラインの構成内容を示す(表1)。改訂ガイドラインは2006年4月1日より、新有効成分含有医薬品の承認申請および、効能・効果および用法・用量に関する製造販売承認事項一部変更承認申請も含めて適用されている。ガイドラインに関する質疑応答集についても、厚生労働省医薬品食品局審査管理課でまとめられており参考にされたい¹²⁾。

今回のガイドラインの改訂内容

今回のガイドラインの変更内容は以下に示すとおりである(表2)。

1. 抗悪性腫瘍薬の定義

抗悪性腫瘍薬を「悪性腫瘍病変の増大や転移の抑制、または延命、症状コントロールなどの何らかの臨床的有用性を悪性腫瘍患者において示す薬剤」と定義した。

2. 抗悪性腫瘍薬の評価に必要なとされる臨床試験の種類と評価方針

抗悪性腫瘍薬の臨床評価に必要な第I相から第III相までの臨床試験の目的は、第I相試験は主として安全性、第II相試験は腫瘍縮小効果などの有効性と安全性、第III相試験は延命効果などを中心とした臨床的有用性の検討である。さらに、薬剤承認後の製造販売後臨床試験を通じて、当該薬剤を系統的に評価するために、対象疾患、治療体系における当該薬剤の位置づけや海外での開発状況を十分に検討した上で、どのような目的の試験をどのような順序で実施するのかを開発者自身が判断しなければならないことが明記された。

表2 ガイドラインの改定内容(まとめ)

- ・抗悪性腫瘍薬の定義の明確化
- ・前期第II相試験の削除
- ・非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、乳がんなど罹患数の多いがん腫では、延命効果を中心に評価する第III相試験の成績を承認申請時に提出しなければならないことを明記
- ・海外臨床試験成績の利用についての記載を追加
- ・改正GCP(Good Clinical Practice)の記載の追加
- ・国際的な評価基準であるRECIST(腫瘍縮小効果の評価)、およびNCI-CTC(有害事象の評価)の使用に関する記載の追加
- ・誘導体および併用療法での評価に関する記載の追加
- ・分子標的薬剤についての記載の追加
- ・統計学的事項の記載内容の変更

3. 海外での臨床試験成績の導入

日・米・EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH)により臨床試験の一般指針(ICH E8ガイドライン)、および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(ICH E5ガイドライン)、それらにかかわる外国で実施された医薬品の臨床データの取り扱いに関する通知が1998年に厚生労働省より行われた^{6)~8)}。これらの通知により、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については、科学的に妥当であれば、海外での臨床成績を積極的に導入し、国内臨床成績とあわせて、国内における承認申請資料を作成することが可能となった。海外で臨床開発が先行している抗悪性腫瘍薬については、海外臨床成績の導入を考慮し、迅速に国内開発が進むような臨床開発計画の立案を検討すべきである。

4. 承認申請時の第III相試験成績の提出

今回の改訂におけるもっとも大きな変更事項は、対象疾患に応じて承認申請時に第III相試験成績の提出が必須であることを明記したことである。改訂前のガイドラインでは、複数の第II相試験成績をまとめ、承認申請、および審査が行われ、承認後に製造販売後臨床試験として第III相試験を実施し、その試験成績を提出するように記述されていた。しかし、1990年後半以降に国内第II相試験の成績によって承認が得られた新薬で、今までに第III相試験成績が報告され

た薬剤は少数であり、さらに、国内での承認後に海外の第III相試験によって臨床的有用性が検証できなかった薬剤も存在する。

最近の臨床試験の国際化、臨床開発の迅速化、国内での臨床試験実施体制の整備の状況を考慮すると、新規の抗悪性腫瘍薬の評価において重要な指標である生存期間の延長などをエンドポイントとした第III相試験による臨床的有用性の評価成績は承認申請時まで提出可能であると考えられた。しかし、多くの症例数を必要とし、評価に時間のかかる第III相試験を海外と比べて臨床開発に時間を要する国内のみで実施し、試験成績を承認申請時に提出することは一部のがん腫以外では困難であることも事実である。このため、承認申請時に第III相試験成績の提出が必須となる薬剤の対象疾患は、すべてのがん腫ではなく、国内で罹患数の多い非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、乳がんなどのがん腫としており、罹患数が少なく比較試験の実施が困難ながん腫では承認申請時に第III相試験成績の提出が求められることはない。ただし、これらの非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、乳がんなどのがん腫でも、サルベージ治療の対象患者、特定の分子を標的とした分子標的薬などであらかじめ効果が期待できる患者を対象とするなどで対象患者数が特定できることが科学的に妥当と示される場合は承認申請時に第III相試験成績の提出は必須とされない。また、生存期間が長く比較試験により延命効果を確認するのに長期間の観察を必要とするがん腫(術後化学療法など)では、合理的な理由がある場合には一律に全生

存期間をエンドポイントとした比較試験が求められることはない。さらに、第II相試験終了時においてきわめて高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第III相試験成績を得る前に、承認申請を行い、承認を得ることができること記載されている。これは、対象疾患に対する治療の現状を踏まえた上で、奏効率、生存期間に関連する代理指標、QOL(quality of life)などで、きわめて高い効果が認められる場合や、きわめて優れた安全性が認められる場合などを指す。信頼できる海外の第II相試験の成績があり、日本人における用法・用量に懸念がない場合は、海外成績を基づく承認申請が可能とされている。

今回のガイドライン改訂にあたり、承認申請時に第III相試験成績の提出を必須とすることにより国内発の新薬開発が事実上不可能となるのではとの懸念も示された。しかし、高い臨床的有用性が期待できる新薬であれば、第III相試験の実施により臨床的有用性を示すことは新薬が治療成績向上を目的とするという観点から国内での第III相試験の実施は妥当であると考えられる。さらに、新薬の薬価が高騰していることから、医療経済的にも第III相試験により生存期間の延長などの臨床的有用性を評価することは妥当と思われる。

最近、多くの新薬は海外において臨床開発が先行し、国内での開発開始は早い薬剤でも海外で第I相試験が終了していることが多い。さらに、国内での臨床開発開始時に海外ですでに第III相試験成績が公表されている薬剤は決して少なくない。このため、海外で臨床開発が先行している新薬を国内で開発する際には、国内で第I相試験を実施し、海外の第II相、あるいは第III相試験への参入により開発が進められる場合が多い。このような状況下で、製薬企業の新薬開発担当者は、海外の臨床試験成績と国内で実施する試験より、時間的、および経済的にもっとも効率的な臨床試験成績の構成を組み立てることが必要である。さらに、臨床的有用性について、当該疾患の標準的治療の状況、当該新薬の海外臨床試験成績の解釈、および当該疾患に対する国内の臨床現場の状況などを開発担当者

へ適切に伝えるように研究者は努力する必要があると思われる。

5. 臨床開発計画を立案するために従うべき指針

旧ガイドラインが1991年2月に通知されてから、いくつかの臨床開発計画を立案するために従うべき指針が発出された。1997年10月よりGCPが施行され、さらに2003年7月と2005年4月に一部改正された(改正GCP)^{2)~4)}。これらの省令や関係するその他のガイドラインに従い、治験実施計画書の立案を行う必要がある。また、臨床薬物動態の検討は、2001年6月通知の「医薬品の臨床薬物動態試験について」¹³⁾、さらに、統計学的事項に関しては、1998年11月通知の「臨床試験のための統計的原則について」¹⁴⁾に基づき、治験実施計画書の立案を行う必要がある。

希少疾病用医薬品(薬事法第77条の2)に該当する疾患の場合は収集可能な症例数を用いて臨床試験を行うことが可能である。さらに、2004年2月に通知された「優先審査等の取扱いについて」に基づいて¹⁵⁾、対象疾患の重篤性、および医療上の有用性を総合的に評価された抗悪性腫瘍薬は、より迅速で適切な国内への導入をはかるために、一層慎重な臨床開発計画を行うべきである。

6. 臨床開発に関する規制当局との相談について

国内における抗悪性腫瘍薬の適切な臨床開発を促進するために、臨床試験開始前、および試験の実施中に開発方針に関する規制当局との相談を積極的に利用することが望ましいと記載された。これは、当該新薬を最短期間で承認申請を行い、臨床現場への導入を目指すことを目的としたものである。

7. 第I相試験に関する記載について

第I相試験に関する記載は、旧ガイドラインと比較して大きな変更は行われていない。目的に分子標的薬などの治療効果を予測するマーカーの検討が追加された。対象患者について、年齢制限はとくに設けず、臓器機能や同意取得能力を考慮して決定するように記載されている。試験デザインに関して、薬剤の増量計画はFibonacciの変法以外の新しい適切な増量デザインの採用も可能であること、併用療法では、第一段階より単独薬剤以上の有効率を確保することを前提として組み合わせる薬剤の毒性の重複の程度、

予想されるDLT(dose limiting toxicity), および薬剤相互作用を予測して用量設定を行うことが記載された。海外においてすでに臨床試験成績が示されている薬剤の初回投与量に関して、ICH E5ガイドラインに基づき海外第I相試験成績を参考にして決定することも可能であると記載された。

8. 第II相試験に関する記載について

第II相試験に関する記載は、開発する薬剤が対象とする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し試験を行うことが明記されている。対象患者について、従来の標準的治療法ではもはや無効か、またはその疾患に対して確立された適切な治療法がない症例を対象とすることが記載されている。また、年齢制限は設けられていない。開発する薬剤が対象とするがん腫に対して目標とする期待有効率を設定し、その治療効果を評価するために十分な精度で評価可能なように統計学的に症例数を設定する。この期待有効率より容認できる閾値有効率以上の効果が示されなければ有用な抗悪性腫瘍薬としては認められないと明記され、他の薬剤との併用試験や第III相試験への移行は難しいと判断する。これに伴い、旧ガイドラインでの第II相試験における前期、後期の記載は削除され、がん腫ごとに適切な症例数により第II相試験を実施するよう変更された。これらの改訂により、期待する効果・活性のない治験薬は試験を早期に中止でき、さらに期待する有効率以上の効果を示した治験薬は早期に試験を中止し、次の開発段階へ効率よく移行可能となることが期待される。従来、旧ガイドラインの記載より、前期第II相試験での奏効率20%を目安として後期第II相試験へ移行することが慣例的に行われていたが、改訂ガイドラインにより、新薬を開発する企業は独自に開発方針を設定しなければならない。また、効果判定規準、および有害事象評価規準は、現時点での国際的な評価規準であるRECIST, およびNCI-CTCAEを用いることを推奨した。RECIST規準を用いて有効性を評価することができないがん腫は科学的に適切な評価規準を用いる。臨床的に意義のある治療効果は薬剤により評価指標も異なる場合があり、科学的に

適切な評価指標であれば腫瘍縮小効果以外の指標を用いてもよいとされる。なお、既承認の抗悪性腫瘍薬の誘導体の場合は、申請時に当該既承認薬などとの比較試験により新薬の臨床的有用性の高いことを示した臨床試験成績の提出が必要なこと、および単独療法で評価することが困難な治験薬の場合は、治験薬を含む併用療法による上乗せ効果で評価が可能であることが記載されている。

9. 第III相試験に関する記載について

すでに示したように、第III相試験における主な変更点は、国内での罹患率の高い疾患に対する新規の抗悪性腫瘍薬は、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、その成績を承認申請時に提出する必要性が明記されている点である。第III相試験では、生存率、生存期間などをプライマリーエンドポイントとし、他の適切なエンドポイントとして安全性、妥当性が評価された指標による症状緩和効果やQOLなどに関する評価を行い、これらにおいてなんらかの臨床的有用性が示される必要がある。ただし、第III相試験のプライマリーエンドポイントとして、当該治験薬や対照薬の特性、および対象とするがん腫、または対象患者群において試験計画時点で求められている臨床的有効性と臨床的有効性に対する代替エンドポイントの有無を勘案し、適切と考えられるエンドポイントを選択することが重要である。がん腫によっては、全生存期間に代えて、無増悪生存率、1年生存率などをプライマリーエンドポイントに設定することは可能である。

おわりに

今回の改訂においては、国際的評価基準であるRECIST(response evaluation criteria in solid tumors(腫瘍縮小効果の評価))やNCI-CTC(national cancer institute-common terminology criteria for adverse events(有害事象の評価))の導入、薬剤開発の国際化に伴う海外臨床試験成績の利用、分子標的薬剤についての記載など、現時点で妥当と思われる方法と一般的な指針が示された。

本ガイドラインはあくまでも一般的な指針であり、企業主導の薬剤開発である臨床試験(治験)における臨床的有用性の評価に関して科学的に妥当な開発を行う責任が開発企業にあることが明記されている。従来は企業から依頼を受けて治験を実施するだけであった医師が、薬事法の改正により抗悪性腫瘍薬の承認取得目的の医師主導型治験を実施することが可能になった。したがって、医師主導型治験についても、合理的で質の高いものとするために、研究者たる医師が本ガイドラインの内容に精通し医薬品開発に積極的な関与をすることを期待したい。

本ガイドラインが適用されてわずか一年半足らずであるが、医学・医薬品の急速な進歩、国際化の波、新しい臨床試験デザイン(adaptive design, seamless design)など、新薬の開発を取り巻く検討課題は多い。これら検討課題を含め、科学的に妥当な開発を迅速に行うため、医師・企業・行政の連携を高めていく必要がある。それらの効果的な共同作業の結果、有効な薬剤がより早くがん患者のもとへ届けられることを今後も期待したい。

文 献

- 1) 厚生労働省. 薬事法および採血および供血あつ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.
- 2) 厚生労働省. 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. 厚生労働省令第106号(平成15年6月12日).
- 3) 厚生労働省. 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. 医薬発第0612001号(平成15年6月12日).
- 4) 厚生労働省. 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. 薬食発第1221001号(平成16年12月21日).

- 5) 厚生省. 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について. 薬新薬第9号(平成3年2月9日).
- 6) 厚生省. 臨床試験の一般指針. 医薬審第380号(平成10年4月21日).
- 7) 厚生省. 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. 医薬審672号(平成10年8月11日).
- 8) 厚生省. 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. 医薬発第739号(平成10年8月11日).
- 9) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205.
- 10) Common terminology criteria for adverse events (CTCAE v3.0), 2003(日本語訳JCOG/JCSP版, 2004). *Int J Clin Oncol* 2004; 9 Suppl 3: 1.
- 11) 厚生労働省. 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について. 薬食審査発第1101001号(平成17年11月1日).
- 12) 厚生労働省. 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集について. 医薬審発, 事務連絡(平成18年3月1日).
- 13) 厚生労働省. 医薬品の臨床薬物動態試験について. 医薬審発第796号(平成13年6月1日).
- 14) 厚生省. 臨床試験のための統計的原則について. 医薬審発第1047号(平成10年11月30日).
- 15) 厚生労働省. 優先審査等の取扱いについて. 薬食審査発0227016号(平成16年2月27日).

* * *