

**HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前
Trastuzumab (Herceptin[®]) /化学療法のランダム
化第 II 相比較試験に続く術後治療における
trastuzumab 投与の安全性の検討試験
(概 略)**

Appendix 8

目次

1. 術後放射線治療.....	3
2. 術後内分泌療法.....	3
3. 術後 trastuzumab 投与.....	4
3.1. Trastuzumab 投与開始時期.....	4
3.2. Trastuzumab 投与開始規準.....	4
3.3 投与スケジュール.....	4
3.4. 治療開始後の体重変動による投与量補正について.....	4
3.5. 術後 trastuzumab 投与の変更規準.....	5
3.6. スケジュール通りに術後 trastuzumab が投与されなかった場合の投与量の変更.....	7
3.7. 術後 trastuzumab 投与の中止規準.....	7
3.8. 術後 trastuzumab 投与前での必要な検査・観察項目.....	7
3.9. 術後 trastuzumab 投与開始後の必要な検査・観察項目.....	8
付録 1 : NYHA(New York Hart Association)による心機能分類.....	9
付録 2 : 術後 trastuzumab 投与前か投与後までの必要な検査・観察項.....	10

本 Appendix は「HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab (Herceptin[®]) / 化学療法のランダム化第 II 相比較試験」に続く、HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 Trastuzumab (Herceptin[®]) / 化学療法のランダム化第 II 相比較試験に続く術後治療における trastuzumab 投与の安全性の検討試験の概略を示したものである。術後に適応の場合には放射線療法、内分泌療法を行い、その後 trastuzumab 投与と続く。

1. 術後放射線治療

下記に示すように放射線治療の適応のある症例は、最終手術療法施行日より、**3～10 週目(21～70 日目)以内**に放射線療法を開始する。

- 1) 乳房温存術→温存乳房への照射は必須。
- 2) 乳房温存術施行症例で、切除断端陽性で追加切除や乳房切除などを行わない症例→断端陽性部位への boost 照射は必須。
- 3) 術式を問わず、腋窩リンパ節転移が 4 個以上認められる。→胸壁+腋窩への照射を推奨。
- 4) 術式を問わず、病理学的に皮膚浸潤、あるいは胸筋への浸潤を認める(pT4)。→胸壁+腋窩への照射は必須。

照射野の範囲、照射線量、boost 照射線量、および線源は、各施設で通常実施している方法を用い、規定しない。

また、放射線治療の治療変更規準についても特に規定しない。

2. 術後内分泌療法

術前化学療法前の CNB 標本、あるいは術後の切除標本のいずれかでホルモン受容体陽性(ER / PgR のいずれかが陽性、あるいは両方陽性)の症例は、術後の放射線治療の有無に関わらず、手術施行日より、**2～8 週間目(14～56 日目)以内**に以下に従って内分泌療法を実施する。

- ・ 閉経前：Tamoxifen 20 mg / 日 x 5 年間内服 ± LHRHagonist x 2～5 年間皮下投与
- ・ 閉経後：Tamoxifen 20 mg / 日 x 5 年間内服
 Tamoxifen 20 mg / 日 x 2 年間内服、引き続いて Aromatase Inhibitor x 3 年間内服
 Aromatase Inhibitor x 5 年間内服
 のうちいずれかを選択。

Aromatase Inhibitor は、Anastrozole (アリミデックス[®]) 1 mg / 日、Exemestane (アロマシン[®]) 25 mg / 日、あるいは Letrozole (フェマーラ[®]) 2.5 mg / 日のいずれかを選択。

3. 術後 trastuzumab 投与

下記のスケジュールに従い、術後に trastuzumab の投与を開始する。

3.1. Trastuzumab 投与開始時期

- 1) 術後に放射線治療を必要としない症例
最終手術施行日より、4～10 週間目(28～70 日目)以内
- 2) 術後に放射線治療を施行した症例
放射線治療の最終照射日より、4～10 週目(28～70 日目)以内

3.2. Trastuzumab 投与開始規準

- 1) 術後 trastuzumab 投与前において、心機能検査で左心駆出率(EF)が 50%以上であり、かつ術前化学療法前より 15%以上の低下を認めない。
- 2) 心電図検査で治療を必要とする異常がない。

3.3 投与スケジュール

生理食塩水		250 mL
Trastuzumab	初回投与时	8 mg/kg
	2 コース目	6 mg/kg
		1 コース目 <u>90 分</u> で点滴
		2 コース目 <u>以降 30 分</u> で点滴 ^x

上記のスケジュールで 18 コース施行する。2 コース以降の投与日については、規定された日の ±3 日以内を許容する。

なお、スケジュール通りに trastuzumab 投与が行われなかった症例で投与を再開する際には 1 回投与量を **3.3.**の規準に従って変更する。

^x 1 コース目（初回）投与時に、infusion reaction などの trastuzumab 投与に関連する有害事象を認めた場合は、2 コース目以降の投与時間は 90 分とする。

3.4. 治療開始後の体重変動による投与量補正について

治療開始後の体重変動については、治療前の体重に比して $\pm 5\text{kg}$ 以内の場合は投与量の補正は行わないが、 $\pm 5\text{kg}$ を超える体重変動が生じた場合は、投与量を再計算して投与量を再度決定する。

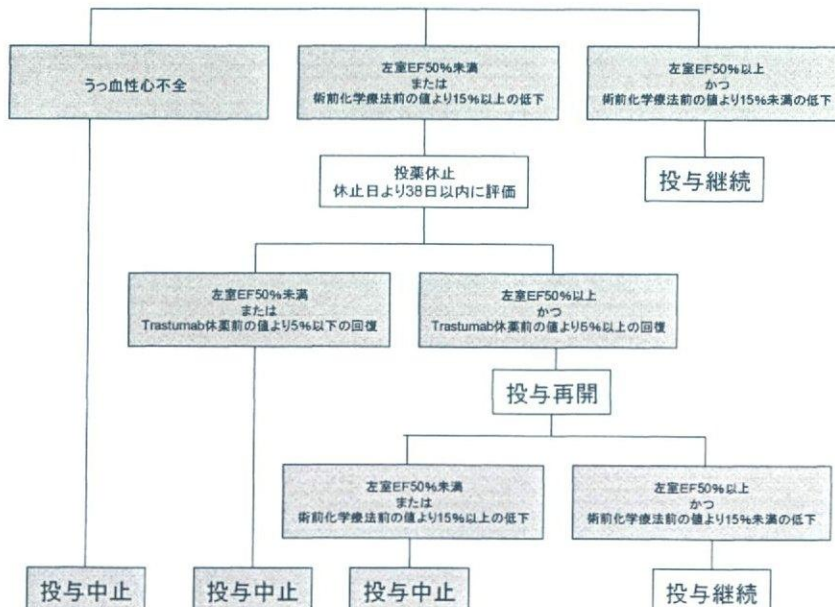
3.5. 術後 trastuzumab 投与の変更規準

3.5.1. 左室収縮機能による投与継続、中止・休止規準

術後 trastuzumab 投与開始後は、3.9. 術後 trastuzumab 投与後の必要な検査・観察項目のスケジュールに従い、心エコーにより心機能評価(左心駆出率)を行い、以下の規準を満たした場合は、trastuzumab の投与を中止、または休止する。また、投与中に心機能異常を疑う臨床症状を来した場合も、適宜、心機能評価を行い、以下の規準を満たした場合には中止、または休止する。

- ① 左室 EF が 50%を越えており、かつ術前化学療法前の値よりも 15%未満の低下の場合、trastuzumab 投与を継続する。
- ② 左室 EF が 50%未満、あるいは術前化学療法前の値よりも 15%以上の低下の場合、trastuzumab 投与を休止する。
*Trastuzumab 投与を休止した場合、休止日より 38 日以内に、心機能評価を行い、左室 EF が 50%以上、かつ trastuzumab 休薬前の値よりも 5%以上の回復が認められれば、trastuzumab 投与を再開する。
- ③ Trastuzumab 投与を休止後、休止日より 38 日を越えても左室 EF が 50%以上、あるいは trastuzumab 休薬前の値よりも 5%以上の回復が認められない場合は、trastuzumab 投与を中止する。
- ④ Trastuzumab 投与を休止後、再開した症例で、左室 EF が 50%未満、あるいは術前化学療法前の値よりも 15%以上の低下を再度来した場合は、trastuzumab 投与を中止する。
- ⑤ Trastuzumab 投与中に症状を有するうっ血性心不全を来した症例 (NYHA III~IV→付録参照)は trastuzumab 投与を中止する。この場合、trastuzumab 投与を休止して心機能が回復しても投与の再開は行わない。

Figure1: 左室収縮機能による変更規準

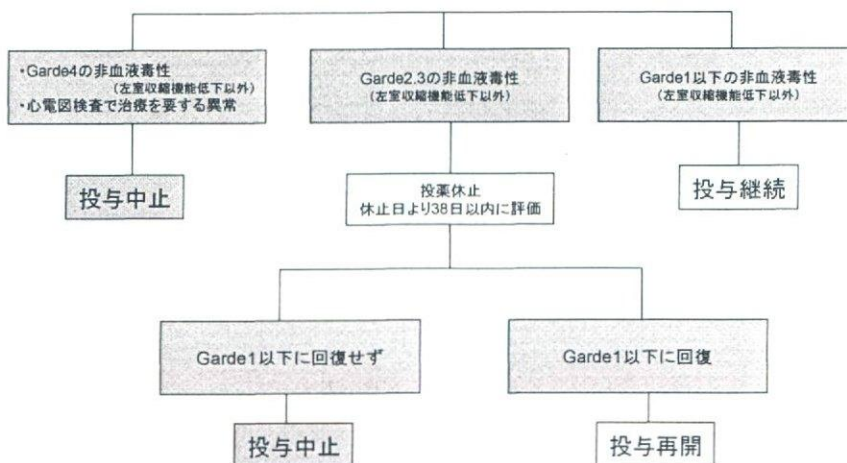


3.5.2. 左室収縮機能低下以外の非血液毒性による投与継続、中止・休止規準

Trastuzumab 投与中に左室収縮機能低下以外の非血液毒性(非血液毒性とは CTCAE「血液/骨髄」区分以外の有害事象を示す)を認めた場合、以下の規準に従い、trastuzumab 投与の中止、または休止を行う。なお、血液毒性による trastuzumab の中止、休止は行わない。

- ① Grade 1 の非血液毒性（左室収縮機能低下以外）を認めた場合は、trastuzumab 投与を**継続**する。
- ② Grade 2～3 の非血液毒性（左室収縮機能低下以外）を認めた場合は、trastuzumab 投与を**休止**する。
* Trastuzumab 投与を休止した場合、休止日より 38 日以内に、非血液毒性（左室収縮機能低下以外）が grade 1 以下に回復すれば、trastuzumab 投与を**再開**する。
- ③ Trastuzumab 投与を休止した場合、休止日より 38 日を越えても、非血液毒性（左室収縮機能低下以外）が grade 1 以下に回復しない場合、trastuzumab 投与を**中止**する。
- ④ Grade 4 の非血液毒性（左室収縮機能低下以外）を認めた場合は、trastuzumab 投与を**中止**する。この場合、trastuzumab 投与を休止して有害事象が grade 1 以下に回復しても投与の再開は行わない。
- ⑤ 術後 trastuzumab 投与開始後に、**3.9.術後 trastuzumab 投与後の必要な検査・観察項目のスケジュールに従い**施行された心電図検査で治療を必要とする異常を認めた場合は、trastuzumab 投与を**中止**する。

Figure2: 左室収縮機能低下以外の非血液毒性の変更規準



3.6. スケジュール通りに術後 trastuzumab が投与されなかった場合の投与量の変更

術後 trastuzumab の投与が規定されたスケジュール通りに投与されなかった場合、投与再開時の1回投与量は以下のように変更する。

- 1) 投与延期が **1～16日**までの間
Trastuzumab の1回投与量は **6 mg/kg** にて継続。
- 2) 投与延期が **17～38日**までの間
Trastuzumab の1回投与量は **8mg/kg** にて再開し、以後 6 mg/kg にて継続。

3.7. 術後 trastuzumab 投与の中止規準

以下のいずれかの場合、術後 trastuzumab 投与を中止する。

- 1) 治療開始後に原病の増悪が認められた場合。
原病の増悪とは、効果判定による PD と明らかな原病の臨床的増悪のいずれも含む。
- 2) 有害事象により術後 trastuzumab 投与が継続できない場合。
 - ① Grade 4 の非血液毒性(左室収縮機能不全を除く)が認められた場合(非血液毒性とは CTCAE「血液/骨髄」区分以外の有害事象を示す)。
 - ② 有害事象、あるいはそれ以外の理由により術後 trastuzumab 投与の次コース開始が **38日**を越えて遅延した場合。
 - ③ 心電図検査で治療を必要とする異常を認めた場合
 - ④ NYHA III～IV の症状を有するうっ血性心不全を来した症例
 - ⑤ **3.5** 術後 trastuzumab 投与の変更規準において術後 trastuzumab 投与中止の規準に該当した場合。

3.8. 術後 trastuzumab 投与前での必要な検査・観察項目

・安全性評価項目：術後 trastuzumab 投与開始前日までに行う。

- 1) 全身状態：PS (ECOG)、体重
- 2) 末梢血：白血球数、好中球数(桿状核+分節核数)、ヘモグロビン、血小板数
- 3) 血液生化学：総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、ALP、Na、K、Ca
- 4) 心電図
- 5) 心臓エコー(左室駆出率の測定)
- 6) 胸部レントゲン(2方向)
- 7) 自覚症状 (特に以下の内容に注意する)
 - 全身症状：体重増加、体重減少
 - 皮膚科/皮膚：爪の変化
 - 心悸亢進
 - 呼吸困難
 - 末梢性浮腫
 - 神経障害(知覚性、運動性)

3.9. 術後 trastuzumab 投与開始後の必要な検査・観察項目

3.9.1. 術後 trastuzumab 投与中

・安全性評価項目：術後 trastuzumab 投与の2コース目以降の各コース投与当日、または前日に行う。

- 1) 全身状態：PS (ECOG)、体重
- 2) 自覚症状 (特に以下の内容に注意する)
 - 全身症状：体重増加 / 減少
 - 心悸亢進
 - 呼吸困難

3.9.2. 心機能評価

術後 trastuzumab 投与開始日より、①13週目(3ヶ月)、②25週目(6ヶ月)、③37週目(9ヶ月)、④52週目(13ヶ月)、⑤77週目(18ヶ月)にそれぞれ、以下の検査を行う。検査実施日は、規定された週の最初の日±14日とする。

- 1) 心電図
- 2) 心臓エコー(左室駆出率の測定)

3.9.3. 必要に応じて実施する安全性評価項目

呼吸困難、心悸亢進が認められた場合

- ・動脈血ガス：PaO₂
- ・心電図
- ・心臓エコー
- ・胸部レントゲン検査

3.9.4. 術後の転移・再発診断のための検査について

術後の転移・再発診断のための検査については、適宜、視診、触診を行い、年1回のマンモグラフィーを定期的実施する。転移・再発が疑われる場合には、胸部レントゲン、骨シンチや腹部エコーなどを適宜実施する。

付録 1 : NYHA(New York Hart Association)による心機能分類
(1964年)

I 度	心疾患があるが、身体活動には特に制約がなく日常労作により、特に不当な呼吸困難、狭心痛、疲労、動悸などの愁訴がしょうじないもの。
II 度	心疾患があり、身体活動が軽度に制約されるもの； 安静時または軽労作時には障害がないが、日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）によって、上記の愁訴が発言するもの。
III 度	心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの； 安静時には愁訴はないが、比較的軽い日常労作でも、上記の主訴が出現するもの。
IV 度	心疾患があり、いかなる程度の身体労作の際にも上記愁訴が出現し、また、心不全症状、または、狭心症症候群が安静時においてもみられ、労作によりそれらが増強するもの。

付録 2 : 術後 trastuzumab 投与前か投与後までの必要な検査・観察項目

コース 週	治療前	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	追跡		
		1	4	7	10	13 3M	16	19	22	25 6M	28	31	34	37 9M	40	43	46	49	52 13M	77 18M		
Trastuzumab		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			
全身状態 (体重、PS)	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		
末梢血 血液生化学	● 必要に応じて実施																				
胸部 x-p	● 必要に応じて実施																				
心臓工コー、安 静時心電図	●	△	△	△	△	◎	△	△	△	◎	△	△	△	◎	△	△	△	△	△	◎	◎	◎
動脈血液ガス	 必要に応じて実施																				
毒性評価(自覚、 他覚症状)	●	←-----→ ◆																				

●: Trastuzumab 投与前日までに実施。

○: 予定日、またはその前日に施行。

◎: 規定された週の最初の日±14 日以内に施行。

△: 必要に応じて施行。

◆: 6 ヶ月に 1 回施行。

末梢血: 白血球、好中球、血小板、Hb

血液生化学: T-Bil、総蛋白、Alb、GOT、GPT、Cre、ALP、Na、K、Ca

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
増田慎三	術前薬物療法のモニタリング		実践乳房超音波診断－基本操作、読影、最新テクニック(植野映編集)	中山書店	東京	2007	249-254
安藤正志	4. 医師主導治験の実施の実際	藤原康弘	医師主導治験業務の実際.	じほう	東京	2008	28-33

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
後澤乃扶子、笠井宏委、安藤正志、藤原康弘	新薬展望2007 第I部 治験を取り巻く環境変化 医師主導型治験の今後のあり方	医薬ジャーナル	43号	241-248	2007
増田慎三、戸井雅和、高塚雄一、中村清吾、岩田広治、他	乳癌周術期化学療法の現状およびSupportive Careの工夫-JBCRG01試験アンケートより・	癌と化学療法	34	1609-1615	2007
増田慎三	Current Organ topics-乳癌・乳がん治療における最近の進歩－個別化治療への挑戦	癌と化学療法	34	2228-2235	2007
米盛勲、安藤正志、藤原康弘	抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン	呼吸器科	12	371-376	2007
山本尚人、鈴木正人、田辺直人	【乳癌 基礎・臨床研究のアップデート】 臨床研究 治療 各論 化学療法 術前化学療法の適応と限界	日本臨床	65 増刊 6	500-506	2007

Miyoshi Y, Kurosumi M, Kurebayashi J, Matsuura N, Takahashi M, Tokunaga E, Egawa C, <u>Masuda N</u> , Kim S J, Okishiro M, Yanagisawa T, Ueda S, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi	Topoismerase II alpha-positive and BRCA1-negative phenotype: Association with favorable response to epirubicin-based regimens for human breast cancers	Cancer Letters	264	44-53	2008
Masakazu Toi , <u>Seigo</u> <u>Nakamura</u> , Katsumasa Kuroi, <u>Hiroji</u> <u>Iwata</u> , Shinji <u>Ohno</u> , <u>Norikazu</u> <u>Masuda</u> , et al and for Japan Breast Cancer Research Group (JBCRG)18	Phase II study of pre-operative sequential FEC and docetaxel predicts of pathological response and disease free survival	Breast Cancer Res Treat	110	531-539	2008
<u>中村清吾</u> 、 <u>増田</u> <u>慎三</u> 、 <u>岩田広治</u> 、 <u>戸井雅和</u> 、他	原発乳癌に対するFEC followed by docetaxel 100mg/m ² 併用療法による 術前化学療法の検討 -JBCRG02-	乳癌の臨床	23	111-117	2008
Kurosumi,M., Akashi-Tanaka, S., Akiyama,F., Komoike,Y., Mukai,H., <u>Nakamura,S.</u> , et.al	Histopathological criteria for assessment of therapeutic response in breast cancer (2007version).	Breast Cancer	15	5-7	2008
<u>中村清吾</u>	薬物療法の効果判定にお ける諸問題.	乳癌の臨床	23	345-350	2008

III. 研究成果の刊行物・別刷

第 I 部 治験を取り巻く環境変化

医師主導型治験の今後のあり方

国立がんセンター中央病院臨床試験管理・推進室 臨床研究コーディネーター	後澤乃扶子
国立がんセンター中央病院臨床試験管理・推進室 臨床研究コーディネーター	笠井 宏委
国立がんセンター中央病院乳腺・腫瘍内科 医師	安藤 正志
国立がんセンター中央病院通院治療センター医長, 臨床試験管理・推進グループ長, 治験管理室長	藤原 康弘

医薬ジャーナル 43 巻増刊号 別刷
(2007 年 1 月)

新薬展望 2007

第1部 治験を取り巻く環境変化

医師主導型治験の今後のあり方

後澤乃扶子*¹⁾・笠井 宏委*²⁾・安藤 正志*³⁾・藤原 康弘*⁴⁾

平成 15 年 7 月、いわゆる改正薬事法の施行により、医師主導型治験の実施が可能となった。医師による厚生労働大臣への治験計画届の提出が許可されたことにより、これまで承認後の市場の小ささにより医薬品・医療機器メーカーが開発に着手しなかったものの医学的には必要性の高い治療法の導入を、医師が主導して行うことが可能となった。一方、治験計画届を提出する医師には薬事法上の責務も加わり、医療機関の負担も大きくなった。

本稿では、医師主導型治験で新たに生じる責務と業務について概説し、医療機関における今後の課題について紹介する。

■キーワード 医師主導型治験、GCP、薬事法、GRC

1 はじめに

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）を行う場合のみ、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP: good clinical practice）」（平成9年厚生省令第28号）の遵守のもとで、未承認の医薬品や医療機器の医療機関への提供が認められていた。一方、旧厚生省は平成11年に「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（研第4号医薬審第104号：いわゆる2課長通知）の中で、「公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合」は、その結果を承認申請の際に提出する資料とできるという姿勢を示しながらも、医師が臨床試験の計画の時点から未

承認の医薬品や医療機器の承認申請を目指し、厚生労働大臣への治験計画届等を提出して自ら治験を実施することは認められなかった。

しかし、平成15年7月30日に「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（平成14年法律第96号：いわゆる「改正薬事法」）」が施行となり、「医師主導型治験」の実施が可能となった。つまり、医師自ら（以下、自ら治験を実施する者）による厚生労働大臣への治験計画届等の提出が認められ、「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）（以下、改正GCP）を遵守すれば、未承認の医薬品または医療機器の提供を受けて（あるいは購入して）、国内未承認薬もしくは新たな効能・効果の追加を目的とした臨床試験が可能となったのである。

* 国立がんセンター中央病院 ¹⁾ 臨床試験管理・推進室 臨床研究コーディネーター（うしろざわ・のぶこ）

²⁾ 臨床試験管理・推進室 臨床研究コーディネーター（かさい・ひろい）

³⁾ 乳腺・腫瘍内科 医師（あんどう・まさし）

⁴⁾ 通院治療センター医長、臨床試験管理・推進グループ長、治験管理室長（ふじわら・やすひろ）

企業治験での責任医師の責務

- ✓ 被験者の選定
- ✓ 被験者の同意の取得
- ✓ 被験者に対する医療
- ✓ 治験実施計画書の合意及びその遵守
- ✓ 治験審査委員会への文書提出
- ✓ 医療機関の長の指示、決定の遵守
- ✓ 適正な治験薬の使用
- ✓ 治験実施計画書からの逸脱等の報告
- ✓ 症例報告書等の記録及び報告
- ✓ 治験中の治験の現況の概要報告(年1回以上)
- ✓ 重篤な有害事象の報告
- ✓ 治験の中止又は中断の通知
- ✓ 治験の終了の報告
- ✓ 記録の保存

治験依頼者にかかる責務

- ✓ 治験の品質保証及び品質管理
- ✓ 治験実施のための適切な体制整備
- ✓ 治験責任医師及び医療機関の選定
- ✓ 治験実施計画書の作成
- ✓ 治験実施概要書の作成
- ✓ 治験計画届の提出
- ✓ 治験の依頼に当たって医療機関への文書の提出
- ✓ 治験審査委員会による審査結果の確認
- ✓ 治験薬の製造、包装、表示及びコード化
- ✓ 治験薬の交付及び適切な取扱いのための手順書の制定
- ✓ データの管理
- ✓ 多施設共同治験における施設間の調整
- ✓ 被験者に対する補償
- ✓ 安全性情報の管理
- ✓ 副作用報告の取扱い
- ✓ 開発の中止、治験の中止又は中断並びに製造(輸入)承認の医療機関への通知
- ✓ 原資料の閲覧
- ✓ 総括報告書作成
- ✓ モニタリングの方法・手順の作成
- ✓ 適切なモニターの選定
- ✓ モニタリング報告書の作成
- ✓ 監査の方法・手順の作成
- ✓ 監査報告書の作成
- ✓ 監査証明書作成
- ✓ 記録の保存



(医薬品の臨床試験の実施の基準〔中央薬事審議会答申〕平成9年3月13日付より抜粋、一部改変)

図1 自ら治験を実施する者の責務

自ら治験を実施する者の責務には、企業治験における責任医師の責務に加えて、治験依頼者の責務も加わる。

医師主導型治験が制度化され、それまで、承認後の市場の小ささなどにより医薬品・医療機器メーカーが開発に興味を示さなかった、がん領域などの罹患数の少ない領域にも、医学的には必要性の高い治療の導入を医師自らが推進していくことが可能となった。しかし、一方では、自ら治験を実施する者は薬事法上の責務を負うことになった。(図1)。

国立がんセンター中央病院の医師が自ら治験を実施する者として実施している医師主導型治験は、平成16年11月2日に治験計画届を提出した「再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは

PDGFR^{阻害}陽性肉腫に対するイマチニブの第II相試験」(以下、医師主導型治験イマチニブ)を始めとして、現在実施中の治験2本、準備段階の治験4本である。筆者らは、これら6本の医師主導型治験に、治験調整医師として、また治験調整事務局や自ら治験を実施する者をサポートする臨床研究コーディネーター(CRC)として携わっている。そこで、本稿では、筆者らが行っている医師主導型治験に関連する業務を紹介するとともに、医薬品あるいは医療機器メーカーから依頼を受けて実施する治験(以下、企業治験)と比べて新たに生じる医師の責務、それに伴う業務のいくつかについて

図表 1 医師主導型治験に関連する法令・通知 (抜粋)

(平成 18 年 12 月末現在)

- 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
薬事法施行規則の一部を改正する省令
(平成 17 年 12 月 28 日付 厚生労働省令第 178 号)
医師主導治験の副作用等の報告に係る改正 (薬事法施行規則第 273 条)
- 3) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
(平成 9 年厚生省令第 28 号)
いわゆる「GCP 省令」
医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令
(平成 18 年 4 月 1 日薬食発第 0401001 号)
いわゆる「改正 GCP」と呼ばれているもの「医師主導型治験」に関する GCP の規定, 治験審査委員会の質及び機能の向上が記述されている。
- 4) 医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について
(平成 18 年 9 月 21 日付 薬食審査発第 0921001 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。
- 5) 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
- 6) 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 日付医薬発第 0515017 号厚生労働省医薬局長通知)
治験計画届審などの記載要領について説明
- 7) 「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 日付医薬審発第 0612004 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
上記 6) の医薬発第 0515017 号の解説
- 8) 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 日付医薬審発第 0612001 号厚生労働省医薬局審査管理課長通知)
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
「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)
- 9) 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」
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。
- 10) 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)
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)
「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 日付薬食審査発第 1025005 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
「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)

図表1 医師主導型治験に関連する法令・通知(抜粋)(つづき)

治験副作用等報告に関する報告上の留意点等について

(平成18年4月26日付 薬食審査発第0426001号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

11) 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日付 薬食発第1228001号 厚生労働省医薬食品局長通知)

12) 「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)

13) 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 付事務連絡)

14) 医薬品GCP実地調査の実施要領について

(平成18年1月31日付 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)

15) 新医薬品の承認申請資料に係るGCP実地調査の実施手続きについて

(平成18年2月15日付 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 信頼性保証部長 事務連絡)

16) 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)

て紹介してみたい。

2 医師主導型治験における自ら治験を実施する者の責務

医師主導型治験では改正GCPの中で、自ら治験を実施する者に、企業治験における治験依頼者(医薬品・医療機器メーカー)と全く同じ事務手続きと品質保証(監査)・品質管理(モニタリング)を要求されており、実施に際しては表1に一部抜粋したような、医師主導型治験に関係する法律(薬事法)、政令(薬事法施行令)、省令(薬事法施行規則、改正GCP)、通知(局長通知; 課長通知)、事務連絡に十分に目を通して、その内容を理解しておく必要がある。以下に医師主導型治験において新たに加わる責務の概略を紹介する。

1. 治験薬の確保(改正GCP第26条の2)

医師主導型治験の法制上の整備はされたが、実際にひとつの治験を実施するためには当然のことながら対象となる治験薬(または医療機器)の確保が必須である。しかし、製造工場を持たない医師には製造管理及び品質管理規則(GMP)を遵守した治験薬の製造は不可能である。実際には、医薬品メーカーから提供(もしくは購入)をうけることが必要となる。医師主導型治験イマチニブでは、まず、プロトコルコンセプトの策定とイマチニブ

を製造・販売している日本法人との接触を開始し、海外本社のProtocol Review Committeeによるプロトコルコンセプトの審査をパスし、ようやく治験薬の提供を受けることができた。また、他の治験では、すでに当該医薬品の国内承認から長い年月が経過しており当該治験薬を保有する医薬品メーカー内でも企業治験は実施していないため、治験薬製造ラインが確保できず、改正GCP第26条の2の要求を満たす治験薬の提供(いわゆる白箱提供)を受けることができなかった。対応策として、市販薬の容器および被包を変更して提供を受ける方法を検討中である。

2. 治験の準備段階(改正GCP第2章第2節)

1) 標準業務手順書(SOP)作成

準備段階で、最も大変な作業は、改正GCP第15条の2に規定される各種のSOPの作成である。医師主導型治験イマチニブ開始前に作成したSOP一覧を表2に示す。このSOPの作成は病院の体制に関するSOPから当該治験特有のSOPまで多岐にわたる。筆者の着任前であるが、当院においても医師主導型治験イマチニブ開始前に、当時の病院長である野村和弘院長の指示により「医師主導型治験に対する国立がんセンターの対応に関する検討会」が設置され(事務局長は西條長宏薬物療法部長[当時]が担当)、運営部、看護部、

図表2 医師主導治験イマチニブの研究申込前に作成した業務手順書一覧

医療機関における業務手順書(1~6)は、当院最初の医師主導治験実施前に作成し、その後の医師主導治験では共通の手順書として使用している。個々の治験のために作成する業務手順書は、治験実施計画書に合わせて作成する(7~22)。

研究申込前に作成した業務手順書一覧

【医療機関における業務手順書等】

- ① 国立がんセンター医師主導治験取扱規程
- ② 国立がんセンター医師主導治験標準業務手順書
- ③ 医師主導治験における監査の受入に関する標準業務手順書
- ④ 医師主導治験におけるモニタリングの受入に関する標準業務手順書
- ⑤ 医師主導治験における国立がんセンター治験審査委員会標準業務手順書
- ⑥ 国立がんセンター医師主導治験審査予備調査会規定

【医師主導治験イマチニブのために作成した業務手順書】

- ⑦ 治験実施計画書および症例報告書の作成に関する標準業務手順書
- ⑧ 治験薬概要書の作成に関する標準業務手順書
- ⑨ 安全性情報に関する標準業務手順書
- ⑩ 被験者の補償に関する標準業務手順書
- ⑪ 治験薬の取り扱い標準業務手順書
- ⑫ モニタリングに係る標準業務手順書
- ⑬ 監査に関わる標準業務手順書
- ⑭ 自ら治験を実施する者に係る標準業務手順書
- ⑮ 治験調整医師に係る標準業務手順書
- ⑯ 効果安全性評価委員会に係る標準業務手順書
- ⑰ 効果判定委員会に係る標準業務手順書
- ⑱ 病理中央診断実施手順書
- ⑲ 登録業務に関する標準業務手順書
- ⑳ データ取扱いに関する標準業務手順書
- ㉑ 記録の保管に関する標準業務手順書
- ㉒ 総括報告書の作成に関する標準業務手順書

薬剤部も含めたメンバーにより医師主導型治験実施をめぐる実務的な問題点の洗い出しと、それらへの対応策の検討を行ったと聞いている。次に続く医師主導型治験からは、これらのSOPを雛型とするそれぞれの治験特有の手順書作成に作業は絞られ負担は軽減した。とはいえ、自ら治験を実施しようとする者は、医師主導型治験の実施は初めての場合が多く、これらのSOPを臨床現場で働く医師自らが作成することは大変な作業である。

2) 医療機関の長への研究申込

医師主導型治験の特徴のひとつに、薬事法第80条の2の2に規定されている厚生労働大臣への治験計画の届出に先だって、自ら治験を実施する者が³、あらかじめ改正GCP第15条の7に規定

された文書を実施医療機関の長に提出し、治験の実施の承認を得なければならない点がある。当院で、医療機関の長への研究申込の際に提出した資料の一覧を表3に示す。企業治験では、治験審査委員会とのやり取りにおいて、審議資料の作成から申請までを企業の臨床開発担当者に大きく依存してしまうのが常であるが、医師主導型治験では、医師やCRC、治験事務局等の医療機関で医師主導型治験実施に携わる者たち自身がすべてその業務を担うことになる。文書の作成が最も大変な作業であることは当然であるが、表3で示した文書を体裁を整えて一塊の資料を作成するにも、相当な作業が発生する。実際、当院では、研究申込時には、数名のCRCと事務担当者が1日ばかり