

図2 PROSTVAC-VF ワクチンの免疫学的反応を評価するために実施されたランダム化第Ⅱ相試験

免疫学的反応の評価を主たる目的として、4つの治療法へのランダム化を伴う試験として計画された。

て開発する場合にも同様に考えるべきであるかもしれない。

## 第Ⅱ相試験

がん第Ⅱ相試験の主たる目的は、次相となる①第Ⅲ相試験における標準治療との直接対決に値する有望な治療法であるかを主たる目的として有効性において評価すること、②第Ⅲ相試験で評価すべき治療法を最適化すること、③第Ⅲ相試験を実施する集団(治療のターゲットとなる集団)を決めることである。便宜的に試験に登録可能な症例数が少ないなどのみを根拠として、小

規模な第Ⅱ相試験を実施することには倫理的な観点から問題が生じうる。歴史的背景からも強く示唆されるが、小規模な第Ⅱ相試験のデータを積み重ねていったとしても、それらから最終的に検証的な結果を産み出すことは困難を極める。

前述の通り、免疫療法であっても、治療開発の過程において最終的に実施するものが第Ⅲ相試験であることには変わりがないため、第Ⅱ相試験の目的とする①～③は免疫療法の開発においても共通するものである。これより、従来型のがん第Ⅱ相試験デザインを基本として、免疫療法の特徴をどのように考慮すればより効率的な第Ⅱ相試験

となるかを考えることこそ、ここでの議論の中心となる。

## 第Ⅱ相試験のエンドポイント

第Ⅱ相試験の目的が前述の②にあり、複数の処置の比較などによって免疫療法の最適化を行いたい場合、免疫学的反応を評価することは自然であるのみではなく効率的とも考えられ、これにより有用な情報が得られることになるかもしれない。Gulleyら(2010)<sup>8)</sup>は、32例のホルモン療法抵抗性転移性前立腺がんを対象とし、主要エンドポイントを免疫学的反応としたうえで

4つの治療法へのランダム化を伴う第Ⅱ相試験を実施している(図2)。

また目的を③とする場合にも、評価する免疫療法が特定のサブ集団においてのみ免疫学的反応をもたらすことが生物学的にも説明づけられる状況であれば、免疫学的反応を評価することが自然であるかもしれない。例えば特定のサブグループに属する対象者においてのみ免疫学的反応が生じることが生物学的に期待されるものの、特定方法が未知である状況では、免疫学的反応等を第Ⅱ相試験のエンドポイントとして、サブグループの特定に用いるバイオマーカーの開発を行うことは十分に考えられる。ただし、免疫学的反応などのエンドポイントにおいて個人間、あるいは測定施設間で大きなバラツキが存在する場合、ヒストリカルコントロールや他の研究との比較はしばしば困難となる。測定値の個体間差や施設間差が大ききような状況において、Rubinsteinら(2010)<sup>9)</sup>は、“第0相”試験を例としているものの、生物学的効果を評価するためのエンドポイントとして自己をコントロールとして個体レベルでの有意な反応を定義することを

提案している。免疫学的反応などの試験で評価したいエンドポイントに大きなバラツキを有する状況でも有用であろう。

一方、第Ⅱ相試験の目的を①とする場合、第Ⅲ相試験では真のエンドポイントである全生存期間を評価することになるため、効率的な観点からより早期に評価することができる代替エンドポイント(surrogate endpoint)を評価することになる。これより代替エンドポイントは、真のエンドポイントと相関を有するものである必要がある。免疫療法を評価する際に免疫学的反応を代替エンドポイントとしたいならば、第Ⅲ相試験の実施に値する有望な治療であるかの判断を免疫学的反応における評価に委ねることに関して十分な妥当性が求められる。例えば、免疫学的反応が真のエンドポイントである全生存期間との相関を有さないならば、この免疫学的反応をもって有望な治療であると判断してしまうことは、目的①に照らし合わせると必ずしも適切でない。

測定可能病変を有する集団を対象とできる状況では、従来型のがん第Ⅱ

相試験と同様に、積極的に腫瘍縮小効果(tumor shrinkage)や奏効をエンドポイントとすることができる。選択バイアスの影響を受けにくい腫瘍縮小効果や奏効を評価する場合、ヒストリカルコントロールとして標準治療に関する先行試験データなどが利用可能である限り、単群試験でも適切な解釈が可能となる。なお、奏効した患者の生存期間が奏効しなかった患者のそれに比べて長いことをもって、その治療法が生存期間の延長に寄与することを主張する報告も散見されるが、この結果の解釈の仕方は決して適切ではないので行うべきでない(Anderson, 1983<sup>10)</sup>)。

増悪までの期間(time-to-progression; TTP)や無増悪生存期間(progression-free survival; PFS)などのいわゆる無イベント生存期間は、その程度は疾患臓器にもよるものの、真のエンドポイントである全生存期間とのより直接的な関連を有するものとして位置付けられる。これらは、その目的を①とする第Ⅱ相エンドポイントとして適切な状況も多いかもしれない。ただし、TTPやPFSは選択バイアスに対して一般に脆弱である状況が多く、試験に実際に登録された症例の属性分布に大きく左右されうる。選択バイアスの影響を減じるためには、対照群を伴うランダム化試験を実施する必要がある。ランダム化試験を実施しようとする場合、一般に必要な症例数は大きく増大する。

\*1... $\alpha$ エラー

真には帰無仮説が正しいという状況の下で仮説検定の結果として帰無仮説を否定してしまう誤り。試験デザインに沿った適切な統計解析法を用いる限り、 $\alpha$ エラーを犯す確率は有意水準以下に抑えられる。その定義から、帰無仮説が真には誤っている状況(あるいは対立仮説が正しい状況)ではこのエラーは生じない。また同様にその定義から、事後的に帰無仮説を否定できなかった状況でも生じない。

\*2... $\beta$ エラー

真には帰無仮説が誤っている(対立仮説が正しい)という状況の下で仮説検定の結果として帰無仮説を否定できない(対立仮説を採択できない)誤り。また同一の状況の下で仮説検定の結果として帰無仮説を正しく否定できる確率(1から $\beta$ エラーの確率を減じたもの)を検出力とよぶ。その定義から、真には帰無仮説が正しい状況ではこのエラーは生じない。また同様にその定義から、事後的に帰無仮説を否定できた状況でも生じない。

## 単群第Ⅱ相 試験デザイン

単群試験のデザインは、エンドポイントが何らかの反応の有無などを表す二値変数(二値エンドポイント)である場合、通常用いられるものをそのまま利用できる。二値エンドポイントを用いた単群第Ⅱ相試験デザインの詳細な解説は前述した成書<sup>1,2)</sup>に委ねるが、例えば、ある二値エンドポイントに関して当該試験で否定したい割合(閾値という)を5%、試験治療に期待する割合、または有望と判断するにあたって必要とする割合(期待値という)を20%とそれぞれ設定する状況を考える。この設定の下で、従来型の第Ⅱ相試験でよく用いられるSimon (1989)<sup>11)</sup>の最適2段階デザインにより、片側有意水準10%、検出力90%として評価を行う場合、まず第1段階で12例を登録し、その12例のうち1例でも反応が観察されれば第2段階としてさらに25例を登録し、最終的に第1段階の症例も含めた全37例のうち4例以上の反応が観察された場合にその試験治療を有望と判断することになる。第1段階で1例の反応も観察されない場合や、第2段階に進んだとしても最終的に全37例のうち3例以下しか反応が観察されなかった場合には試験治療が有望でないと判断することになる。ここでは一例を示したが、特定の閾値および期待値にあわせて適切な必要症例数および判断基準をそれぞれ求めることができる。

このデザインの特徴は2段階で実施することにあり、試験治療が有望なも

のでないならば早期に試験を無効中止することができる。例えば、この例において、残念ながら試験治療における真の割合が閾値以下となる場合、54%以上の確率により第1段階で試験を早期無効中止することができる。無意味な試験を早期に中止することは倫理的観点から好ましい。エンドポイントが二値以外の場合にも同様に考えることができる。免疫学的反応などのエンドポイントが連続的な値(連続変数)として測定されている場合には、二値化によって情報損失が生じる。このため、安易に二値化すべきではないかもしれない。一般に、連続変数は二値化するよりも連続量変数のまま評価するほうが高い精度を期待できる(Karrisonら, 2007<sup>12)</sup>)。対象とする患者集団や治療法の性質などの状況にも大きく依存するが、免疫学的分析試料からもたらされるものが連続変数である場合にも同様に効率的な試験デザインを採用できる可能性が考えられる。

## ランダム化第Ⅱ相 試験デザイン

第Ⅱ相試験でランダム化試験デザ

インを採用する典型的な状況として、(A)新治療の候補が同時に複数存在する状況でそのなかで開発の優先順位をつけたい場合(選択の問題)、(B)複数の用量や投与スケジュールの候補が存在する状況でそのなかで最適化を行いたい場合(最適化の問題)、(C)単群試験の結果と比較可能となる適切なヒストリカルコントロールが存在しない場合(コントロールの問題)があげられる。

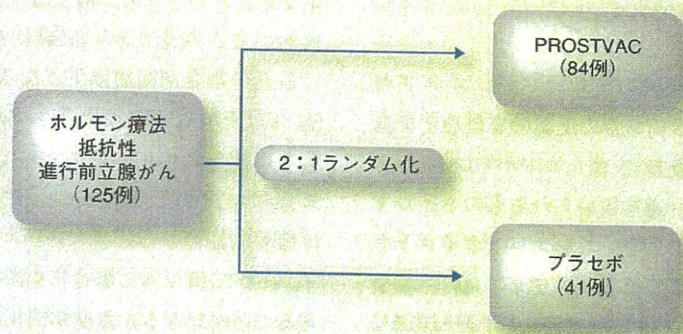
それぞれの目的に応じて適切な試験デザインが用いられる。(A)および(B)の場合、標準治療を含まず、複数の候補治療法にランダム化するデザインが用いられる。特に(A)の場合には、優先順位をつけるという目的に対して適切となる選択デザイン(selection design)を用いることができる。(B)の場合、主たる目的に応じて、選択デザイン、用量反応性を評価するデザインなどを用いることができる。(C)の場合には、標準治療を含めてランダム化する同時対照デザインが用いられることになる。特に先にあげたTTPやPFSなどのいわゆる無イベント生存期間を評価する状況、あるいはそもそも代替エンドポイントとして適切なものが存在せずにスクリーニングが目的の第Ⅱ相試

### \*3…p値

実際に観察された結果の、帰無仮説が正しいという状況の下での不自然さを表したものであり、0から1の範囲の値をとる。値が0に近づくほどより不自然であるように構成されている。仮説検定の枠組みではこの値が事前に設定した有意水準を下回るか否かによって帰無仮説を否定するか否かを判断する。帰無仮説を否定した際に生じる最小の $\alpha$ エラー(smallest  $\alpha$  error)。

### \*4…有意水準

試験結果から算出したp値がこれを下回った場合に帰無仮説を否定するために事前設定された閾値。実験デザインに沿った適切な統計解析法を用いて検定を行う限り、 $\alpha$ エラーを犯す確率はこの有意水準以下に抑えられることが保障される。医薬分野では多くの領域・臨床試験において、片側有意水準5%或いは両側有意水準5%(片側有意水準2.5%に対応する)が慣習的なコンセンサスとして用いられることが多い。



**図3 PROSTVAC-VF ワクチンの同時対照ランダム化第Ⅱ相試験**

第Ⅲ相試験における標準治療との直接対決に値する有望な治療法であるかを主たる目的とし、有効性の代替エンドポイントである無増悪生存期間を主要エンドポイントとして計画された。

主要エンドポイント：progression-free survival HR=0.884、 $p=0.60$   
 副次エンドポイント：overall survival HR=0.56、 $p=0.0061$

験においても全生存期間を評価せざるをえないような状況では、前述の通り、一般に選択バイアスの問題があることから(C)に該当する。ホルモン療法抵抗性進行前立腺がん症例を対象として実施されたPROSTVAC-VF ワクチンの第Ⅱ相試験は、主要エンドポイントをPFSとし、プラセボをコントロール群としたランダム化比較試験デザインを採用している(図3)。本試験では、副次エンドポイントとしていたOSでは比較的大きな差が観察されたものの、残念ながら主要エンドポイントであるPFSでは差が観察されなかった(Kantoffら, 2010<sup>7)</sup>)。

(A)~(C)のいずれの状況のデザインであっても、従来の臨床試験でも用いられてきたものと同様であり、エンドポイントと評価したい仮説に応じて、従来の症例数設計法をそのまま用いる

ことができる。群間比較を行うのであれば、効率性及び検出力の観点から、症例数が均等(例えば1:1)になるようにランダム化するのが好ましい。不均等(例えば2:1)となるようなランダム化を行う際にはその必要性について十分な検討を要する。

第Ⅱ相試験でランダム化試験デザインを採用する場合のデメリットとして、第Ⅲ相試験とは異なり検証的試験では決していないにもかかわらず、検証的試験に準ずる結果として過大に解釈されてしまうことがよく指摘される。試験規模が小さく、検証的試験でないということは、本当は治療効果がそれほどないような場合にも、偶然の影響により大きな差が観察されてしまう可能性が高いということを意味する。ランダム化第Ⅲ相試験に先立つスクリーニングとして計画・実施された第

Ⅱ相試験の結果を過信して、検証的な第Ⅲ相試験の計画・実施にブレーキがかかってしまうのであれば、結果的には積根灌枝となる。第Ⅱ相試験で標準治療を同時対照とする2群試験を計画する際には、このような實際上生じうるデメリットに対しても十分に配慮する必要がある。

## おわりに

がん患者を対象とした治療法を効率的に開発し、その有用性を検証することを考えると、免疫療法の開発および評価においても、これまでに発展してきたがん臨床試験の方法論の多くが引き続き有用であると考えられる。これらの方法論には、以上では詳細を述べなかつたが、近年注目され、徐々に

整理されてきている個別化医療の開発なども含まれる。

免疫療法に対して有用性を期待するならば、適切にデザインされた臨床

試験により効率的にその有用性をできる限り早期に検証することこそが求められる。

## 文献

- 1) Green S, Benedetti J, Crowley J. *Clinical Trials in Oncology*, 2nd ed. CRC Press; 2002. [福田治彦, 新美三由紀, 石塚直樹, 訳. 米国SWOGに学ぶ がん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協力をめざして. 東京: 医学書院; 2004]
- 2) Piantadosi S. *Clinical Trials -A Methodologic Perspective*, 2nd ed. Wiley; 2005.
- 3) Salgaller ML, Marincola F, Cormier, JN, Rosenberg, SA. Immunization against epitopes in the human melanoma antigen gp100 following patient immunization with synthetic peptides. *Cancer Research* 1996; 56: 4749-57.
- 4) Cormier JN, Salgaller ML, Pevette T, Barracchini KC, Rivoltini L, Restifo NP, et al. Enhancement of cellular immunity in melanoma patients immunized with a peptide form MART-1/Melan A. *The Cancer Journal from Scientific American* 1997; 3: 37-44.
- 5) DiPaola RS, Plante M, Kaufman H, Petrylak DP, Israeli R, Lattime E, et al. A phase I trial of pox PSA vaccines (PROSTVAC-VF) with B7-1, ICAM-1, and LFA-3 co-stimulatory molecules (TRICOM) in patients with prostate cancer. *J Transl Med* 2006; 4:1.
- 6) Arlen PM, Skarupa L, Pazdur M, Saetharam M, Tsang KY, Grosenbach DW, et al. Clinical safety of a viral vector based prostate cancer vaccine strategy. *J Urol* 2007; 178: 1515-20.
- 7) Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, Glode LM, Bilhartz DL, Wyand M, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*; 2010 28: 1099-105.
- 8) Gulley JL, Arlen PM, Madan RA, Tsang KY, Pazdur MP, Skarupa L, et al. Immunologic and prognostic factors associated with overall survival employing a poxviral-based PSA vaccine in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2010; 59: 663-74.
- 9) Rubinstein LV, Steinberg SM, Kummar S, Kinders R, Parchment RE, Murgu AJ, et al. The statistics of phase 0 trials. *Stat Med* 2010; 29: 1072-6.
- 10) Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response. *Journal of Clinical Oncology* 1983; 1: 710.
- 11) Simon R. Optimal Two-Stage Designs for Phase II Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1989; 10: 1-10.
- 12) Karrison TG, Maitland ML, Stadler WM, Ratain MJ. Design of phase II cancer trials using a continuous endpoint of change in tumor size: application to a study of sorafenib and erlotinib in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1455-61.

## ①改正された臨床研究に関する倫理指針の基本理念

国立がんセンター中央病院  
臨床試験・治療開発部

山下 紀子 Noriko YAMASHITA

藤原 康弘 Yasuhiro FUJIWARA

### はじめに

より良い治療法、診断方法、予防方法を開発するため、また、病因を解明したり患者の生活の質を向上するために、日々様々な医学研究が行われている。医学研究に関する本邦の研究倫理指針や治験に関する規制が、近年、相次いで改正された。その1つが平成21年4月1日に施行された「臨床研究に関する倫理指針」(以下、臨床指針)<sup>1)</sup>である。その改正内容は、研究者のみならず、研究機関の長や倫理審査委員会に対しても及ぼす影響が大きく、各研究機関の長は研究実施体制の大幅見直しに迫られた1年間であったのではないだろうか。

体制整備を行うためには、改正された臨床指針の変更点の表面的な記述のみならず、その記述の根拠、本質を理解することが必要となる。よって、本稿では改正された臨床指針の基本理念を概説する。

なお、医学研究は臨床の場で行われる臨床試験や観察研究に限らず、研究所等で行われる基礎研究やフィールドで行われる疫学研究もあり、研究の種類は多岐にわたる。本稿では、世界医師会のヘルシンキ宣言<sup>2)</sup>が適用される「個人を特定できるヒト由来の試料およびデータの研究を含む、人間を対象とする医学研究」を臨床研究と同義語として扱うこととし、以下、臨床研究と呼ぶ。

### 近年の臨床研究に関する規制・倫理指針の改訂

ここ数年の間に改訂がなされた臨床研究関係の倫理指針、規制は以下の通りである。また、これら倫理規範に基づいているヘルシンキ宣言も平成20年10月に改訂され、日本語訳が同年12月に公開されている。

- ・疫学指針に関する倫理指針(以下、疫学指針)<sup>3)</sup>  
(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)  
(平成19年8月16日告示, 平成19年11月1日施行)
- ・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(以下、改正GCP省令)<sup>4)</sup>  
(平成20年厚生労働省令第24号)

(平成20年2月29日公布, 平成20年4月1日施行(一部、平成21年4月1日施行))

- ・臨床研究に関する倫理指針  
(平成20年厚生労働省告示第415号)  
(平成20年7月31日告示, 平成21年4月1日施行)
- ・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(以下、三省指針)<sup>5)</sup>  
(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)  
(平成20年12月1日一部改正)

これらのうち、法令の位置づけであるものはGCPのみであり、根拠法として薬事法がある。一方、臨床指針、疫学指針、三省指針は根拠法をもたない「ガイドライン」である。そのため、いずれも「ヘルシンキ宣言」に基づいた倫理規範であり、研究の倫理性と科学性を確保することにより被験者を保護するための文書という位置づけは共通しているにもかかわらず、これまで内容と拘束力が大きく異なっていた。しかし、今回のGCPと臨床指針の改正により、その差は縮まったといえる。根拠法をもつか否かの違いはあるが、倫理規範を遵守しないことにより問われる道義的な責任は同じであろう。どのような研究であっても、人を対象として研究を行う以上、研究者は被験者保護に留意し、適用となる倫理規範を遵守することが求められる。

### 臨床指針改正のポイント

臨床指針の主な改正内容としては、以下の7項目が挙げられる。

- ① 倫理審査委員会関係
- ② 健康被害に対する補償について
- ③ 研究者等の教育の機会の確保について
- ④ 臨床研究計画の事前登録について
- ⑤ 臨床研究の適切な実施確保について
- ⑥ 観察研究、試料等の保存およびほかの機関等の試料等の利用について
- ⑦ その他、用語等について

このうち、②～④そして⑤に含まれる重篤な有害事象に関する責務の強化、実施状況報告や終了報告の義務化

等、研究者、臨床研究機関の長、倫理審査委員会の責務が強化され、研究者や研究機関の長の負担がGCP並みに増えると思われる事項に注目が集まっている。しかし、あまり注目されていないが、研究の種類によっては迅速審査が可能になったり、一定の条件を満たせば倫理審査委員会への付議を必要としないスキーマが盛り込まれたこと等、審査の迅速化、簡略化につながる内容も盛り込まれており、今回の改正には研究促進の側面もある。

このような改正がなされた背景を次項で説明する。

なお、臨床指針の改正のポイントと運用上の注意点は、局長通知「臨床研究に関する倫理指針の改正等について」（医政発第0731001号、平成20年7月31日）<sup>9)</sup>にわかりやすくまとめられているので参考にされたい。

### 各種倫理指針やGCPが改正された背景と臨床指針改正の基本理念

今回の臨床指針の改正は、当初より予定されていた見直しの時期にあたるため行われたことではあるが、改正の際の局長通知には、以下のように改正理由が記載されている。

近年の生命科学等の科学技術の進展に伴い、その実用化のための応用研究の重要性が一段と増している背景の下で、臨床研究において被験者を保護し、その尊厳及び人権を尊重しつつ臨床研究について、一層の適正な推進を図ることが求められてきたところである。

（中略）

臨床研究をとり巻く環境の変化に対応し、研究倫理や被験者保護の一層の向上を図るため全面的な見直しを行い、（後略）

ここでいう「臨床研究をとり巻く環境の変化」とは、新しいより良い医療を早く受けたいという国民の声が高まり、具体的には患者団体がドラッグラグや未承認薬問題の解消を求める活動を活発に行う等の世論の動きがあり、患者視点でも臨床研究にスピードを求めるようになってきたことと、その一方で、患者を含む研究参加者（以下、被験者）に対する保護の法制化を求める動きがあることを指していると思われる。

新しい治療方法の候補に、本当に期待する効果があるかどうかを実際に患者で試すことなく調べられる方法があり、患者の情報や採取した組織を用いることなく新しい治療開発につながる新たな知見が見出せるような研究手法があれば、そのような研究においては被験者は存在せず、被験者保護の必要性は発生しない。しかしな

がら、ヘルシンキ宣言の5条に「医学の進歩は、最終的に人間を対象とする研究を要するものである」とあり、また、臨床指針の前文に「医療の進歩は、最終的には臨床研究に依存せざるを得ない」とあるように、実際にはそのような方法はなく、臨床研究には被験者の理解と協力が不可欠である。

であれば、被験者が安心して研究に参加できるように被験者保護を強化しつつ、研究のスピードを上げるしかないが、その実現のためにはどうすればいいのであろう。「はじめに」の項で述べたように臨床研究は多様である。それぞれの研究の属性に応じて求められるレベルの被験者保護に配慮して研究が適正に行えるように、つまり、被験者が身体的リスクを負う臨床試験ではしっかり被験者保護に配慮して研究を行い、その実施に先立ち倫理審査もしっかり行う、それ以外については、被験者が負うリスクの内容や大きさ、取り扱う個人情報や診療情報の利用の範囲、利用方法に応じて研究や倫理審査が行えるようにする等、適切に緩急つけた取り扱いができるように基準を定め、手順を明確にすることが必要である。今回の臨床指針の改正では、その基準を規定し、手順の「方針」を定めたといえるのではないだろうか。

ただし、臨床指針はGCPのように別途運用通知が発出されて基準や手順が明確に示されている訳ではなく、研究機関内での実務に落とし込む際に判断に迷う記述がある。その点について臨床指針を作成した厚生労働省医政局研究開発振興課の担当者は、臨床指針の説明会において質問を受けた際に、「philosophyを理解して各研究機関で判断して決めてください」と回答していた。つまり、各研究機関が臨床指針に基づき研究実施体制を整備する際には、臨床指針のphilosophy、言い換えれば各基準や手順が規定された本質的な理由、基本理念を理解し、自ら判断して決めるしかないのである。

臨床指針のphilosophy/基本理念は、臨床指針の前文にあるように「被験者の人間の尊厳及び人権を守るとともに、研究者等がより円滑に臨床研究を行う」ことであろう。そのために必要となる被験者保護について、次項で解説する。

### 臨床研究の被験者保護のレベルを規定する判断基準（研究の属性等）

臨床研究に求められる被験者保護のレベルを規定する研究の属性の主なものを以下に挙げ、臨床指針におけるそれぞれの定義を表1に、研究の属性に応じて求められる被験者保護対応を表2（介入研究の場合）、表3（観察

表1 臨床研究に関する倫理指針における用語の定義

用語	定義
介入	<p>【介入の定義】                      予防、診断、治療、看護ケアおよびリハビリテーション等について、次の行為を行うことをいう。                      ① 通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施するもの                      ② 通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えると考えられる要因に関する作為または無作為の割り付けを行って、その効果等をグループ間で比較するもの</p> <p>【介入の種類】                      ① 医薬品または医療機器を用いた予防、診断または治療方法に関するもの                      ② ①に該当するもの以外の介入</p>
侵襲性	<p>① 被験者に対する危険性の水準が一定程度以上の医療行為を行うものとして、投薬、医療機器の埋め込み、穿刺、外科的な治療、手術等                      ② 被験者から試料等の採取のために行われる採血や穿刺を伴う行為</p>
試料等	<p>臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物およびこれらから抽出したDNA等の人の体の一部、並びに被験者の診療情報（死者に係るものを含む）をいう。ただし、学術的な価値が定まり、研究実績として十分認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ、一般に入手可能な組織、細胞、体液および排泄物並びにこれらから抽出したDNA等は含まれない。なお、診療情報とは、診断および治療を通じて得られた疾病名、投薬名、検査結果等の情報をいう。</p>
匿名化	<p>個人情報から個人を識別することができる情報の全部または一部を取り除き、代わりにその人とかかわりのない符号または番号を付すことをいう。試料等に付随する情報のうち、ある情報だけでは特定の人を識別できない情報であっても、各種の名簿等の、ほかで入手できる情報と組み合わせることによりその人を識別できる場合には、組み合わせに必要な情報の全部または一部を取り除いて、その人が識別できないようにすることをいう。</p>
連結可能匿名化	<p>必要な場合に個人を識別できるように、その人と新たに付された符号または番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。</p>
連結不可能匿名化	<p>個人を識別できないように、その人と新たに付された符号または番号の対応表を残さない方法による匿名化をいう。</p>
最小限の危険	<p>日常生活や日常的な医学検査で被る身体的、心理的、社会的危害の可能性の限度を超えない危険であって、社会的に許容される種類のもの。                      ※アンケートやインタビューによる身体的負荷（長時間の拘束）、心理的負荷（不快な質問内容）も含む。</p>

表2 介入研究の場合に研究の属性に応じて求められる被験者保護対応（予期しない重篤な有害事象・臨床試験登録・補償）

介入の種類	侵襲性	求められる被験者保護対応
医薬品 医療機器 ※対外診断目的を除く	有	<ul style="list-style-type: none"> <li>予期しない重篤な有害事象の対応（公表、厚生労働大臣への報告）</li> <li>臨床試験登録</li> <li>補償措置</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>医薬品、医療機器以外の介入（手術等の外科処置、放射線治療、看護、リハビリほか）</li> <li>体外診断目的の医薬品、医療機器</li> </ul>	有	<ul style="list-style-type: none"> <li>予期しない重篤な有害事象の対応（公表、厚生労働大臣への報告）</li> <li>臨床試験登録</li> <li>補償の有無を研究計画書に記載</li> </ul>
	無	<ul style="list-style-type: none"> <li>補償の有無を研究計画書に記載</li> </ul>
※看護やリハビリは、侵襲性を伴う試料の採取等がなければ侵襲性なしとして扱う。		

表3 観察研究の場合に研究の属性に応じて求められる被験者保護対応（審査方法、インフォームドコンセントの簡便化・免除等）

利用する試料等の内容	個人情報保護のレベル（匿名化の方法）	侵襲性	単施設研究/多施設協同研究	求められる被験者保護対応
診療情報のみ	連結不可能匿名化	/	単施設/多施設によらない	臨床指針、疫学指針の対象外
	連結可能匿名化		単施設研究 多施設研究	<ul style="list-style-type: none"> <li>倫理審査委員会への付議が不要な場合がある（既存資料の後ろ向き調査）</li> <li>条件*を満たせばインフォームドコンセント不要</li> <li>迅速審査が適用になる場合がある</li> <li>条件*を満たせばインフォームドコンセントを免除できる</li> </ul>
人の体の一部（人体から採取された試料等）±診療情報	匿名化の方法によらない	有	単施設/多施設によらない	<ul style="list-style-type: none"> <li>最小限の危険を超えなければ迅速審査が適用となる場合がある</li> <li>文書での説明と同意が必要</li> </ul>
		無	単施設/多施設によらない	<ul style="list-style-type: none"> <li>最小限の危険を超えなければ迅速審査が適用になる場合がある</li> <li>インフォームドコンセントを簡便化できる（文書説明、文書同意に代えて、内容説明と同意の記録）</li> </ul>

\*条件：既存資料のみの場合：情報公開、既存資料以外を含む場合：情報公開＋拒否の機会



研究の場合)に示す。

- ・介入の有無 (介入研究か観察研究か)
- ・介入の種類 (医薬品, 医療機器, 他)
- ・侵襲性 (有・無)
- ・利用する試料等の内容 (診療情報のみか, 人の体の一部を含むか)
- ・個人情報保護のレベル (匿名化の方法)
- ・研究組織 (単施設研究か多施設共同研究か)

これらの属性から, 被験者が負うリスクが最小限以下か否かを勘案して審査方法が決まる。最小限以下の危険とは, 「日常生活や日常的な医学検査で被る身体的, 心理的, 社会的危害の可能性の限度を超えない危険であって, 社会的に許容される種類のもの」と定義され, 例えば侵襲が採血の場合, 患者であれば日常診療で行われるタイミングで行う少量の採血であれば最小限以下と判断されるが, 患者でなければ採血すること自体が最小限の危険を超えると判断する。

このように, 臨床指針の改正により, 臨床研究に求められる被験者保護のレベルにあわせた要件, 手順がある程度明確となり方針が示されたことは, 倫理審査においても委員会, 研究者双方にとって審査の迅速化, 標準化につながり, 意義深い。

なお, 薬剤師がかかわり, また自ら行う研究は, 臨床試験から診療情報のみを用いた調査研究まで幅広い。実施しようとする研究の属性にあわせて適切に被験者保護に配慮されたい。

### おわりに

以上のように, 今回の臨床指針の改正は, 責務強化面の改正はGCPに歩み寄る方向の改変といえ, これにより“治験だけが特別”という我が国独自の風潮は終息に向かうかもしれない。また, 観察研究への対応も考慮した今回の改正は, 研究全体の推進促進に貢献することが大いに期待される。

なお, あまり認知されていないが, 実は観察研究の多くは疫学指針の対象である。平成19年8月16日に全部改正され, 同年11月1日に施行された改正疫学指針は, 今回改正された臨床指針の観察研究に関する規定の基となっており, 観察研究を行う場合は, いずれの指針を適用しても同様の責務が課されるようになっている。ただし, 臨床指針には適用除外として「他の指針の適用範囲

に含まれる研究」という記載があるため, 厳密に言えばこの部分は論理的には矛盾しているし, わかりにくい。現実的対応としては, 疫学指針を適用して支障がない観察研究は, 疫学指針の適用対象として計画して審査を受ける仕組みにするのがよいと思われる。

最後に, 臨床指針の主たる適用対象である介入研究, すなわち臨床試験は“人を対象とした実験”である。このことは, 1984年にポコック (Stuart J. Pocock) が書いた臨床試験の教科書「Clinical Trials」<sup>7)</sup>に以下のように定義されている。

「患者を用いて行われ, かつ, ある特定の医学的条件に合致する将来の患者に対して最適な治療法を明らかにすべく企図された『計画的実験』」

すなわち, 臨床試験は将来の患者にメリットをもたらすために行われるが, 多くの場合, 被験者には研究参加によるメリットはほとんどない。このように, メリットはないのにリスクがある研究に参加してくださる被験者の存在があって成立する仕組みである以上, 臨床試験を行う研究者・組織は責任を持って被験者を保護しなければならない。研究者, 特に研究責任者は, 臨床指針で課される責務の意味, 基本理念を十分に理解し, 被験者保護に努めながら研究を実施しなければならない。

本稿が, 研究者や臨床研究機関の長の改正臨床指針に対する理解を深め, また体制整備の参考となることで, ひいては被験者保護と研究促進の一助となれば幸いである。

### 引用文献

- 1) 臨床研究に関する倫理指針 (平成20年厚生労働省告示第415号)。
- 2) ヘルシンキ宣言 (平成20年10月ソウル総会で修正)。
- 3) 疫学研究に関する倫理指針 (平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)。
- 4) 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20年2月29日厚生労働省令第24号)。
- 5) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針 (平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)。
- 6) 「臨床研究に関する倫理指針の改正等について」 (平成20年7月31日医政発第0731001号)。
- 7) ポコック, コントローラー委員会翻訳: クリニカルトライアルよりよい臨床試験を志す人々へ, 篠原出版, 1989, p. 2 (原著Stuart J. Pocock: Clinical Trials, Wiley Medical Publication, 1984)。

## 第6回 DIA 日本年会

### ●Global Development : 実践上の課題—臨床上のオペレーション上の問題点(1)

#### ケーススタディ : 施設の取り組み

#### CRC の立場から

国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 治験専門官 (主任薬剤師) 寺門 浩之  
臨床研究コーディネーター 中濱 洋子  
部長 藤原 康弘

ご紹介ありがとうございました。国立がんセンター中央病院の寺門です。

さて、私に与えられました課題ですが、CRCの立場からみた国際共同治験ということで、本日は主に国立がんセンター中央病院のケースについて話をさせていただきます。

話の内容は、最初に国立がんセンター中央病院の現状を説明をさせていただいて、その後、当院で国際共同治験を実施してCRCが困っていること、また解決したこと、それと現在取り組んでいること、さらには将来の目標などの話をしたいと思います(表1)。

最初に、簡単に国立がんセンター中央病院の紹介をさせて下さい。当院は、東京の中央区築地にありますががん治療の専門病院です。病床数が600床、病棟数が17病棟で、1日平均の外來患者数が約1,000名、入院患者数が約550名です。がん専門病院ということもありまして、従来より抗がん剤の臨床開発に積極的に取り組んできています。

図1は過去4年の当院における治験実施状況のグラフです。左側のグラフはタイトルが“Local Trials”となっておりますが、当院で実施した2006年から2009年8月までの治験全体の数字を示しています。

2008年は合計144プロトコルの治験を実施し、2009年は8月までで137プロトコルを実施しています。今年度末には160プロトコルくらいになることを予想をしています。ここ数年の傾向としては、国際共同治験の実施増加に伴って、フェーズⅢの治験の割合が多くなってきていること、当院の場合には早期の臨床開発に力を入れていますので、フェーズⅠの割合が多くなっていることがあります。

右側のグラフは、当院の国際共同治験の実施数を示しました。4年前は数プロトコルだったのですが、ここ数年、特に昨年くらいから急激に増えてきていて、2009年は8月の段階で47プロトコルになっています。内訳は圧倒的にフェーズⅢの割合が多くなっています。

表1 Topics

- 
- Current conditions at NCCH
  - CRCs issues in Global Trials
  - Matters resolved at NCCH
  - Matters to be resolved at NCCH
  - Issues for the future
-

図2は当院の治験実施体制を示しました。当院では、2008年10月に臨床試験・治療開発部が発足しまして、その中に臨床試験管理室と臨床試験支援室が設けられています。臨床試験管理室には23名のCRCが在職しています。

また、臨床試験支援室には治験事務局がおかれ、IRB事務局や治験の申請業務を行っています。23名のCRCの医療資格は、看護師が14名、薬剤師が6名、臨床検査技師が3名で、CRCは診療科ごとにグループとなって治験を担当しています。最近ではCRC業務を行うには英語の能力が必要となっていますが、CRCの採用に際して「英語ができること」といった条件は設けておりません。一般的なCRCとご理解下さい。

図3はタイトルを「当院での国際共同治験の歴史」としましたが、当院では、2000年に国際共同治験として1プロトコルを開始しています。その後、2005年にEDC (e-CRF) の治験が開始されました。当時はEDC (e-CRF) を導入していた治験のほとんどが国際共同治験だったので、国際共同治験=EDC (e-CRF) といったイメージがありました。現在は、国内の治験でもEDC (e-CRF) を利用するものが大分多くなってきています。

2006年には国際共同治験やEDC (e-CRF) へ対応するため、院内的にインフラの整備にかなり力を入れました。

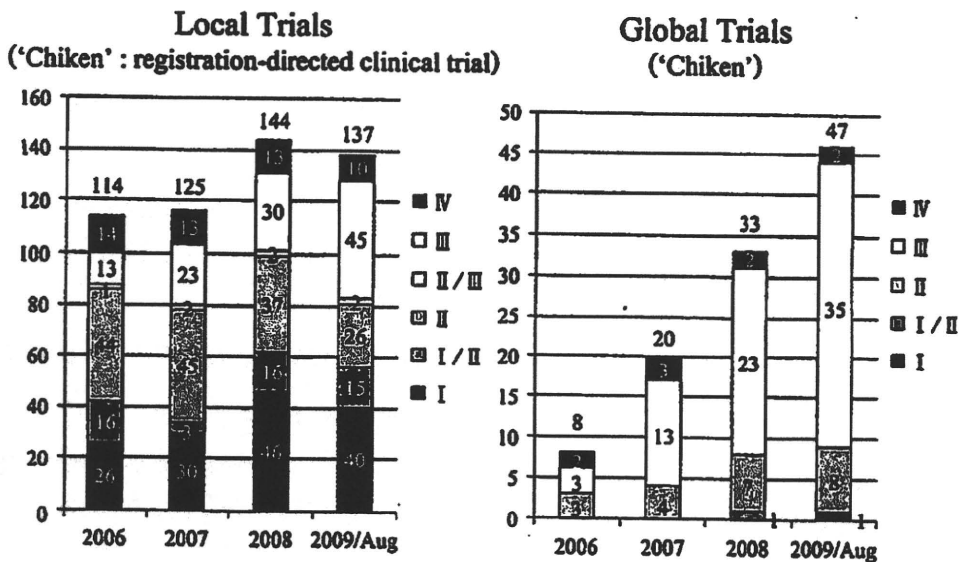


図1 Clinical Trials at NCCH

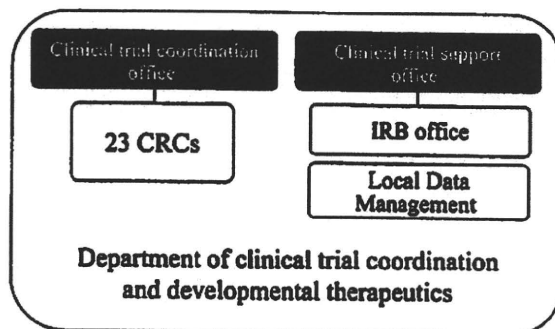


図2 Department of Clinical Trials at NCCH



図3 History of Global Trials at NCCH

表2 Issues of differences in language

- Protocols and study procedure manuals
  - Usage of translated version
- Case Report Form (CRF)
  - Reading and data entry in English
- Applications for IRB
  - Needs for translation into Japanese
- Clinical records
  - Reports both in English and Japanese
- Interactive Voice Response System (IVRS)
  - Interactive Web Response System (IWRS)

また、2008年くらいからは、国際共同治験の実施数がかなり多くなってきて、この頃からすべてのCRCが国際共同治験を担当しているようになり、国際共同治験といっても特別なものではなく、もう当たり前のように実施しています。

国際共同治験では今までの国内治験では行っていなかったような新しい経験がたくさんあり、施設側が不慣れなために、いろいろな問題がありました。それらに対して、今までに様々な対応をしてきていますので、それらの一部を紹介いたします。

まず大きな問題の一つは、言語の違いでした(表2)。当然、原本は英語のプロトコル、英語の手順書になるわけですが、実際は原本ではなくて和訳版を使って治験を実施しているのが現状です。そのために、まれに誤訳やニュアンスの違いによる逸脱などが起こることがありました。英語の原本に基づいて治験を実施するというのが一番良いのですが、すべてのスタッフが英語を理解して治験を実施するのは、現状ではまだ難しいところです。

もう一つ、CRFやEDC(e-CRF)についてですが、当然ながら両方とも英語で対応しています。それらの入力および記載については、最近は電子辞書やWebの翻訳機能等を利用すれば、それほど英語に堪能でないCRCでも対応ができています。

ただ、EDC(e-CRF)等を操作していて、たまに見慣れない警告等が出ますと、やっぱり自分たちではどうしようもなく、モニターに問い合わせをして対応を教えてもらっているというのも現状です。

また、IRBの審査でもやはり和訳で審査をしているという現状があり、和訳が必要なくなるには、もうしばらく時間がかかるものと思っています。

それから、診療録に対して、モニターより日本語の記録にプラスして英語の記録を書いてほしいといわれることがあります。診療録については、日本語のみの対応が良いと思うのですが、医師、CRCともに苦勞しながら対応しております。

最近では登録や治験薬の搬入などに IVRS, IWRS を利用することが多くなっていますが、どの依頼者さんも日本語のガイダンスを作っていただけていますので、大変参考になりますし、扱いやすくて、大きなトラブルはありません。ただ、回線不良や入力の間違いとか、そういうトラブルのときの問い合わせが英語になってしまったりとか、時間の対応がなかなかスムーズにできなかったりということで若干問題になることがあります。言語に対しては、施設側としてももっと慣れていかなければいけないと思っていますし、依頼者側、モニター側にかなりご支援いただいている部分だと思っています。

次は、医療環境の違いによる問題というのがあります(表3)。これもかなり種々問題があります。まず一つは、治験薬の取り扱いに関する違いです。最近では、GCPの改正もありまして、海外からの治験薬の直送も可能ということになり、当院でも受けているものがあります。国際便の配送業者が持ってこられるのですが、当初は病院の受付から直接、責任医師の所に届けられてしまい、保管場所の薬剤部門に届かなくなってしまうことがありました。これは施設側の不慣れというのが大きな原因ですので、院内的な手順をもう少し整備しなければいけないと思っています。

また、治験薬の温度管理についてですが、国際共同治験の薬ですと、日本では通常行われないう常温(15~25℃)での保管を要求されるものがあります。日本の室内では対応できないこともありますので、新たな機材が必要となります。もう一つは、容器ラベルですが、最近では英語表記のみでも可ということになっていますが、海外においてはラベルの判読しやすさとか、取り間違いを防ぐとかといったような医療安全の認識があまりないような気がしています。治験薬名や規格がすぐに判読できないものもありますので、独自に表示をつけたりして対応をしています。

また、被験者への治験薬の提供ですが、海外製造品は当然のことながらボトル入りで、ボトルがチャイルドロック仕様のものになっています。さらに、治験によっては「1回に3ヵ月分の処方が必要です」などといわれることもありますので、医療従事者側も被験者も戸惑ってしまうということがあります。これに対しては、CRCが被験者と密に連絡を取り合いながらケアをしています。

次に、検査等についてですが、国際共同治験の場合には、中央検査——海外に検体を送って、そこで検査をするという仕組みのもの——が多いです。その場合には、検査結果が出るまでに数日かかりますので、診療のために同じような検査項目を院内でも検査することにな

表3 Issues of differences in medical environment

- 
- Investigational products
    - Differences in handling
    - Provided to patients
  - Central laboratory
    - Double samplings and results
    - Differences in methods and machineries for examinations
  - Differences in survival follow-up information
  - Enrollment speed
-

ります。これは被験者にとっては二重の採血が必要になりますし、さらにはPK採血だったり、遺伝子検査だったりということで、一度に10本以上、50ml以上の採血が必要になるケースもあります。被験者の負担がかなり大きくなっています。また、先ほども少しお話ししましたが、検査の結果が出るまでに数日を要しますので、それを待たないと登録ができないとなったときには、投与開始までに時間がかかってしまうこともあります。

さらにまた検査関係では、検査資材が段ボール数箱分をまとめて送ってこられますので、その資材の保管・管理に頭を悩ませています。

心電図測定についても、専用心電計の使用を求められるものが多くあります。治験ごとに心電計が1台ずつ搬入されますので、当院ですと、20台くらいを臨床試験管理室で保管をしています。スペースの確保に苦労しているところです。さらには、海外に心電図データを送るのに、アナログ回線を使用するため国際電話回線を占領してしまうようなケースもありますので、もう少し何か対応を考えなければいけないと思っていますところでは。

もう一つ、検査については、測定方法が海外と同一であることが求められますので、日本ではなじみのない方法だったり、一般の臨床では行われなような方法で行うことがあります。心電図や心エコーで多いのですが、当院のようながん専門病院ですと、循環器の専門医が1人しかおりませんので、その担当医にかなりの負担をかけています。

あとは検査の結果についてもFAXで送られてきますので、時差の関係で、朝、出勤すると、FAX機の中にかかなりの枚数がたまっているという状態になっています。1日で30~50枚くらいが届きますが、それも責任医師名の記載のみで治験名が不明のものがあり、仕分けに困ることがあります。

また、海外に検体を発送するというので、従来の国内試験ではなかった梱包作業というのでもCRCの業務の一つになっています。

CTとかMRIについても、画像の複写をCD-ROMで海外に送るとき、当初はデータが海外で読み取れないなどのクレームがいくつか発生し、院内的なシステムの改築をして対応したということもあります。

検査については以上ですが、もう一つ、抗がん剤の場合には、生存調査というのが行われます。特にフェーズⅢの場合には必須です。欧米等は、ID管理により簡単に生存がわかるようなことを聞くのですが、日本ではそのようなシステムはありませんので、電話や、手紙、または戸籍調査で対応しています。

来院をしなくなった患者さんに電話をかけて状況を聞くというのが結構大変です。

最後のエントリーのスピードということについては、やはり当院でも問題が指摘されています。IRBの審査に若干時間がかかってしまいますので、フェーズⅢでスピードが速い治験だと、契約締結時には、もうエントリー期間が残りわずかなどということがありました。現在IRB審査期間の短縮を検討しています。

次は、規制の違いによる問題です(表4)。

ICH-GCPやFDAの規制に対応するために必要な書類、記録等が求められます。治験によって様々なものが必要といわれますので、教えていただいてその都度対応していますが、治験毎、依頼者毎にバリデーションの記録、温度の記録等、それぞれ違った依頼がありますので、対応が後手後手に回っているというのが現状です。監査等で、「性能の良い機械を使って、精度管理をして、質の高い検査をして、そういうすばらしいシステムを利用して、治験的には問題はないのだけれども、それを担保できる記録が乏しいです」ということをいわれることがありますので、課題として検討しています。

また、サイン、署名についてですが、これはやはり文化の違いでしょうか、様々な記録にサインを求められます。FAXで送られてくる検査結果へも必ずサインをして保管しておくこと

表4 Issues of differences in regulations

- 
- Documents
    - Differences in handling original data
    - Signature
    - Record retention
  - Serious Adverse Event (SAE)
    - Reports both in English and Japanese + eCRF
    - Report within 24 hours
  - Audit
    - Ready for the near future
- 

が求められます。やはり確認をしたという記録が残らないといけないことは理解できますが、1週間で1人の医師で20枚くらいサインをしてもらいますと、うんざりされてしまうことがあります。これも感覚を変えていかなければいけないことと思いつながりながら対応しています。

あともう一つ、保存資料の保管です。日本のGCPですと保管期間は3年ですが、国際共同治験では15年間ということ、当たり前のように要求されます。数年後のことを考えると今のうちに保管場所の対策をしておかないといけないと考えています。

また、SAE報告についてですが、抗がん剤分野では重篤な有害事象が頻発します。SAE報告は、従来は日本の統一様式の報告書を施設長に提出し、それと同じものを依頼者にも提出という形で行ってきたのですが、国際共同治験の場合には、英語の報告書や、EDC入力を要求をされますので、二重に報告を行うことになっています。これが当院の場合にはCRCの大きな負担になっています。

監査については、FDAの監査はかなり大変だとか厳しいとかと聞きます。当院の場合はまだ経験してないのですが、いろいろな情報を収集して準備をしているところです。

かなり細かい話ばかりしてしまいましたが、このような様々な問題に日々対応しながら実施しています。今までに対応してきたことを表5にまとめてみました。海外との通信とか、データの送付とか、検体の搬送とかというところで、どうしても院内的な設備や体制の不備が目立ちましたので、それらの整備に力を入れてきました。光通信で通信ができる部屋や、国際電話の回線を増設し、設備を充実して、さらには国際仕様に対応できるように院内のシステムを変更するといったことも行いました。

また、ソフト面では、治験を実施する前に、薬剤部や検査部、看護部などと打ち合わせをするのですが、国際共同治験の場合には今までの手順ではできないところがありますので、そこを綿密に打ち合わせをして、対応しています。その際にはできるだけ統一的な手順で行えるようにし、事前に役割分担を明確にしています。そういうインフラの整備とか、ハード面、ソフト面を整備することでCRCの手間と煩雑さは大分解消できています。

もう一つ、教育についてです(表6)。なかなか院内で治験に対する理解が得られないことがありますので、職員に教育を行うことが必要です。幸いにも当院では臨床研究に関するセミナーや勉強会が数多く開かれております。その中で製薬企業の方に来ていただいて、国際共同治験の現状や日本での問題点、またPMDAの方に日本の創薬の現況等を説明をいただいたりして、国際共同治験を実施していく役割を当院が担っていることを職員が認識する機会を設けることでできています。

スペシャルユニットについては、当院には治験や臨床研究参加者のための病棟が2病棟あります。また、外来で治験薬を投与するためには、通院治療センターというものがあります。償

表5 Matters resolved at NCCH

- 
- **Infrastructure Maintenance**
    - Data communication environments
    - Correspond to global software
    - Expansion of SDV places
    - Made common methods
      - Cooperation with co-medical staff
      - Management of Investigational Products
      - Management of Examinations
- 

表6 Matters resolved at NCCH

- 
- **Education on clinical research in hospital**
    - Training programs in clinical research
      - For doctors
      - For nurses
      - For co-medical staff
  - **Special units in hospital**
    - Two clinical trial units for inpatients (64 beds)
      - Conducted clinical trials to develop new treatments
    - Outpatient treatment center
- 

れたスタッフによって治験薬が安全に投与できて、適切に観察や検査が実施できますのでCRCの負担が軽減できています。

それから、現在取り組んでいる課題です(表7)。省力化をしていかなければ、手間がかかる国際共同治験を数多くこなしていくことができないと思っておりますので、治験や臨床研究のための支援システムを電子カルテシステム上に構築をしています。被験者のスケジュール管理とか、簡便な記録入力、または将来的にはCDISCでの対応というのを見据えて、今、検討を行っています。

もう一つ、システム化としては、審査のスピードアップ、またペーパーレスのために、申請・審査のためのシステムの構築というのもしております。

さらに、英語に強くならなければいけないというのは日々思っておりますので、CRCも英語のプロトコルを読んで理解ができるように努力をしています。

次は、将来的な課題です(表8)。将来的には英語の原本で試験が実施できるようにしたいと思っております。また、今まではいろいろな経験で対応しているところがあるのですが、その割には知識が若干伴っていない部分がありますので、CRCももっと知識を得ていかなければならないと思っております。

また、今までの経験を集約して、手順を標準化しなければいけないと思っております。さらには、いろいろなケースにあわせたインフラの整備も引き続き行っていかなければいけないと考えています。

今まで話をしてきましたように、当院ではインフラの整備、およびスタッフの経験によって、国際共同治験も普通の治験として一般的に行えるという環境が整ってきています(図4)。

ただ、まだまだ解決できていない問題もあります。依頼者側と施設側とがお互いに協力をし

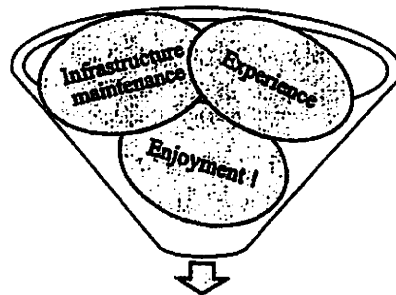


表7 Matters to be resolved at NCCH

- 
- Create an electronic clinical record system for clinical research
    - Management of patients in clinical research
    - Legibility and completeness of original data
    - Output system for CDISC
  - Create an efficient system for IRB
    - Speed up review
    - Move to a paperless system
  - Learn by experience
    - Practice in English
    - Just do it !!
- 

表8 Issues for the future at NCCH

- 
- Try proprietary tools
  - Expand knowledge
    - Difference in regulations
  - Collection of the know-how from experience
    - Standardization
    - Promotion of efficiency
  - Management
  - Further improvement in Infrastructure Maintenance
- 



Do not distinguish  
between Local Trials and Global Trial:

図4 Current CRCs at NCCH

て、日本の新薬開発、ドラッグ・ラグの解消のために取り組んでいきたいと思っていますので、今後ともどうぞよろしくお願いいたします。  
どうもありがとうございました。

# 抗がん剤の開発戦略と承認申請のポイント

小林 典子、寺門 浩之、中村 直子

独立行政法人 国立がん研究センター中央病院

(株)技術情報協会

「抗がん剤」 抜刷

## 第7章

がん臨床試験におけるプロトコールと逸脱防止策

～CRCの立場から～

はじめに

臨床試験は、臨床研究に関する倫理指針<sup>1)</sup>や医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）<sup>2)</sup>において、被験者の倫理的配慮を第一に、科学的な質及び信頼性を確保して進めることが重要であると記載されている。

臨床試験の実施にあたっては、被験者の人権の保護、安全の保持及び福祉の向上を図り、科学的な質及び成績の信頼性を確保するため、プロトコルからの逸脱を最小限にして進める必要がある。

がん臨床試験では、投与方法やスケジュールが複雑であり逸脱を起こしやすいだけでなく、がんに伴う症状の出現や抗がん剤による有害事象が多く発現することから薬剤との因果関係の判断は難しく、被験者の安全性を考慮した判断が求められる。そのため、逸脱の防止策を考えるためには、がん臨床試験のプロトコルの特徴を理解することが必要である。

## 1. がん薬物療法の臨床試験

### 1.1 がん薬物療法とは

がん薬物療法とは薬物によるがん細胞の増殖抑制治療であり、殺細胞性抗悪性腫瘍薬、分子標的薬、ホルモン療法薬などがある。

従来の抗がん剤の多くは殺細胞性抗悪性腫瘍薬であり、これらの薬剤は、効果と副作用を示す用量反応曲線が極めて近接しており、副作用の出現は避けられないことが多い。効果を表す量と副作用が出現する量はほぼ同じ、あるいは、これが逆転している場合さえある。

最近では、がん細胞の分化・増殖に関わる、または、がん細胞に特異的な細胞特定を規定する分子が明らかになり、これらを特異的に阻害する分子標的薬が開発されている。分子標的薬は従来の殺細胞性抗悪性腫瘍薬とは毒性のプロファイルが異なり、生体への影響は標的分子以外には少ないとされる。そして、至適投与量は最大耐用量と必ずしも一致しないことなど従来の抗がん剤と比較して違いがあるとされている<sup>3)</sup>。しかし、一方で、分子標的薬は、肝毒性、皮膚毒性、肺毒性などの必ずしも腫瘍細胞に特異的なものでない毒性発現も少なくなく、その毒性により生命を脅かす可能性もある。

分子標的薬の臨床的評価の方法論はまだ検討段階で確立されていないが、臨床試験による有効性、安全性、臨床的有用性を明らかにする点では従来の抗がん剤の開発と一緒にいるため、抗がん剤の開発過程は殺細胞性抗悪性腫瘍薬、分子標的薬も同様に行われている。

がん臨床試験では評価基準の設定に特徴がある。がんの有効性の評価としては世界共通規準で