

使用される「固形がんの腫瘍縮小効果判定規準（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors；RECIST）」を用いる。安全性の評価としては世界共通規準で使用される「有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events；CTCAE）」を用いる。

1.2 第Ⅰ相試験（臨床薬理試験）

がん臨床試験では第Ⅰ相試験から患者が対象となる。予測できない毒性が発現する可能性も高い中で、治療効果があるかどうかは不確実であるため、対象患者は標準治療が存在しないか、標準治療では効果がなくなった患者に限定される。そして、患者が希望する場合にのみ行うことが必須条件である。また、毒性を考慮すると、前治療の影響が残っておらず、主要な臓器の機能が正常である必要がある。第Ⅰ相試験の主な目的は毒性の種類と程度の検討であり、用量制限毒性（DLT）の発現状況や最大耐用量（MTD）の推定にて次相への推奨量（RD）の決定をする。薬物動態（PK）や薬力学（PD）の検討、治療効果の観察や治療効果の予測マーカーの探索を行う。

1.3 第Ⅱ相試験（探索的試験）

第Ⅱ相試験は第Ⅰ相試験によって決定された用法用量に従い、特定のがん腫に対して臨床的意義のある治療効果の確認、蓄積毒性を含む毒性の評価、PK/PDのさらなる検討であり、通常は第Ⅲ相に進めるかどうかの判断をする。有効性については、一般的に腫瘍縮小効果（奏効率）をみるため対象患者は測定可能病変を有する必要がある。有効性や安全性の評価を正確に実施するためには減量規準や支持療法など十分に規定された上で試験を実施することが重要である。

1.4 第Ⅲ相試験（検証的試験）

第Ⅲ相試験では標準的治療法との比較試験をし、優れた標準的治療法を確立する。この段階でのプライマリ・エンドポイントは「延命効果」である。そのため、試験薬の投与が終わった後の追跡調査が非常に重要となってくる。特定のがん腫を対象とし、ここで得られた結果は臨床の現場に直接反映されるので試験参加の適格除外基準は前相に比べ緩和されることが多い。

1.5 抗がん剤の臨床試験のまとめ

第Ⅰ相試験から第Ⅲ相試験の目的、主な腫瘍評価、実施施設、被験者数、対象疾患を表1にまとめる⁴⁾。

表1 がん臨床試験第Ⅰ相試験～第Ⅲ相試験のまとめ

	第Ⅰ相試験	第Ⅱ相試験	第Ⅲ相試験
目的	主に安全性 用法・用量の検討	有効性と安全性	臨床的有用性と安全性
主な 評価項目	毒性, PK	毒性, 腫瘍縮小効果	毒性, 生存期間, QOL
実施施設	少数施設 (単施設)	中規模 (専門病院が多い)	大規模 (一般病院も含む)
被験者数	少ない	やや多い	多い
対象疾患	広い (特定しない)	狭い (特定する)	狭い (特定する)

2. プロトコールと逸脱

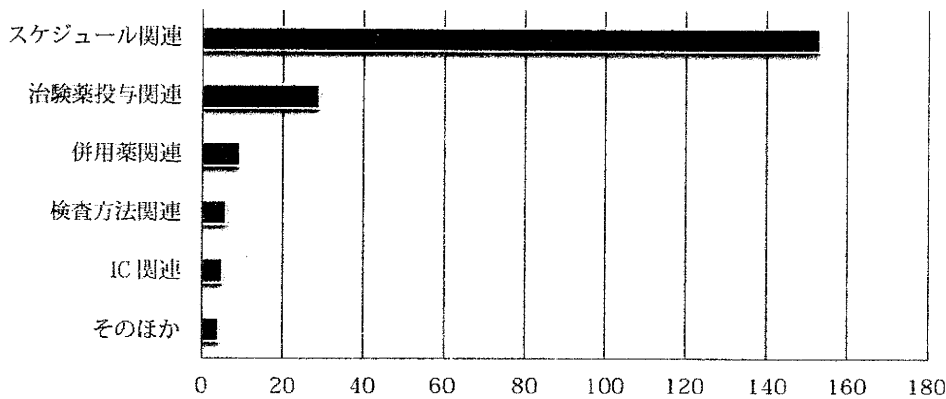
2.1 プロトコール逸脱

プロトコールには計画された試験が科学的、倫理的であるための方法と、その実施手順が記載されている。プロトコールの規定に従って実施されなかったものを逸脱という。

プロトコール逸脱は内容によっては試験の結果に影響を及ぼすことや被験者の安全を脅かすこともあるので単なる人為的ミスによる逸脱は避けなくてはならない。しかし、緊急回避的な逸脱やスケジュール都合などによりやむを得ない逸脱も起こりえることも理解をして、逸脱が発生する（発生した）際には試験結果や被験者の安全性を考慮し適切な対応をすることが必要である。

2.2 逸脱の発生しやすいポイントとその対策

国立がん研究センター中央病院においては、平成21年度に158試験、平成22年度は10月までに137試験の治験を実施しているが、同期間中（平成21年8月～平成22年10月）に206件（図1）の逸脱（緊急回避医以外）が発生した。逸脱の内容は、スケジュール関連153件、治験薬投与関連29件、併用薬関連9件、検査方法関連6件、インフォームドコンセント（IC）関連5件、その他4件である。本章においては臨床試験を実施するにあたり、逸脱が発生しやすいスケジュール関連、治験薬投与関連について紹介する。また、選択・除外基準確認時や登録時は逸脱すると、試験の進行においても、被験者の安全性を確保する上でも大きな影響を与えかねない重要な所であるため、選択・除外基準、登録、試験薬の投与、スケジュールの4項目について紹介する。



	スケジュール 関連	治験薬投与 関連	併用薬関連	検査方法関連	IC 関連	そのほか
■件数	153	29	9	6	5	4

図1 国立がん研究センター中央病院における治験の逸脱内容 (206 件)

2.2.1 被験者の選択・除外基準

選択基準には試験の結果、有効性が示された場合にその治療を適用することが妥当とみなせる対象集団を規定するものや、適格基準で示される対象集団には属するが、試験に組み入れることが倫理的でないか、試験に必要な有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと判断される対象を除外する条件を規定するものが記載されている。

(1) 前治療歴

抗がん剤の前治療について規定されていることが多い。規定されているレジメンのカウント方法に注意する必要がある。例えば、術前・術後補助化学療法は含まれるか、途中で減量したケースや、4剤併用療法が途中から3剤に変更していた場合にどのように取り扱えばよいかなど、悩ましい事例が少なくない。

また、前治療からの wash out 期間の数え方についても注意する。規定日が治療開始日を基準としているか登録日を基準としているか注意が必要である。プロトコル毎に wash out 期間中のスクリーニング検査の可否が違うため確認をして進めていく。

(2) 標的病変の有無

標的病変の有無は、第I相試験では問わないが、第II相試験では標的病変が必要であり、第III相試験では必要な場合と必ずしも必要ではないものがある。RECIST と合わせてプロトコルに記載されている標的病変の定義を確認し、正確に評価する。

(3) 臨床検査値

臨床検査値は一定の臓器機能を有することの確認のために必要である。選択基準において臨床

検査値の規定が設けられているため、その基準に注意が向けられがちだが、臨床検査値データすべてに目を通し、選択・除外基準の見落としを防止するため自他各症状と総合的に判断すると共に、検査値すべてに対してその Grade をチェックしておくといよい。

被験者選定の際に設定されている臨床検査値は、一般的には骨髓機能（好中球，血小板，ヘモグロビン），肝機能（血清総ビリルビン，アラニン・アミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ），腎機能（血清クレアチニン）などである。その中では，ヘモグロビンとクレアチニンは特に注意を要する検査値である。

ヘモグロビン（Hb）については「 $Hb \geq 9.0\text{mg/dl}$ 」の基準が一般的だが，前治療の影響による有害事象がCTCAEの基準でGrade2以上が除外基準になっていることも一般的である。そのような場合には前治療の影響でHbの低下がある時には $Hb \geq 10.0\text{mg/dl}$ でなければならない。

腎機能については，通常血清クレアチニン（血清Cr）の基準が設けられているが，合わせてクレアチニン・クリアランス（CCr）についても確認が必要とされる場合がある。プロトコールに「血清CrまたはCCr」であるか「血清CrかつCCr」であるか注意する。

(4) 併用禁止薬

併用禁止薬の詳細は，選択除外基準には詳細が書かれていないが，プロトコールの別の箇所に記載されていることが多い。そして，併用禁止薬の使用期間について投与開始時から使用不可とされる場合や，投与開始前のある一定期間から使用不可の場合もあるため早めの確認が必要となる。

(5) 病理診断

試験に参加できる患者の「対象疾患」は病理学的に診断されていることが前提だが，通常の診療で既に病理学的診断がされている場合でも，病理中央診断が必要な場合は標本を提出する必要がある。スクリーニング検査にてすべての適格基準を満たしていても標本が提出不可であればエントリーできないため，保管検体があるか，患者が他院から紹介されている場合は標本の取り寄せが可能か早めに確認する必要がある。

(6) その他

不適格な患者が組み入れられることを防ぐためには医療者側の確認のほか，被験者のセルフチェックも有用である。説明文書作成時に，重要な基準を記載することや除外基準に該当する既往歴や家族歴を記載することで，登録時の逸脱を防ぐのに有用である。

2.2.2 症例の登録

ランダム化比較試験の場合には，症例登録において，割り付け因子を元に各被験者の受けるプロトコール治療が割り付けられる。

適格性の判断や割り付けのために必要となる「スクリーニング検査」においては，検査の有効

期限切れに注意する。検査時期は被験者の安全性を確保するためのものからプライマリーエンドポイントに影響するものもある。

(1) 適格性の確認

適格性の確認をする際、医師がその部分に注目して適格であるか否かを確認できるように特徴的な選択除外基準を一覧にしておくといよい。

不適格な症例のエントリーは試験結果に影響を与え、試験の質を問われるだけでなく、不適格の内容によっては被験者が臨床試験を中止せざるをえなくなるため見逃しがないう確認が必要である。

(2) スクリーニング検査

スクリーニングのために実施する検査は、治験開始時期と予約が必要となる検査や検査結果に時間のかかる特殊検査を基準に組み立て、その他の検査のスケジュールを設定することで登録や投与開始が遅れないようにする。また、がん臨床試験のスクリーニング検査は被験者にとって負担のかかる検査も少なくない。そのため、治験開始時期と特殊検査の調整の際、既に実施されている検査データが利用できるようにし、被験者への負担を最小限にするよう努める。

(3) 割り付け因子

割り付け因子は、被験者の状態や前治療歴が必要になることが多い。そのため、背景情報を正確に把握して登録する。割り付け因子の間違いの影響は、試験の質を問われるので注意する必要がある。

2.2.3 試験薬（治験薬）の投与

がん薬物療法は、先に述べたように効果と副作用の用量反応曲線が極めて近接しており、有害事象の出現は避けられない場合や、特有の有害事象が多く発現することがある。そのため、抗がん剤の投与量や投与方法の間違いは被験者にとって致命的になることもあり、細心の注意を払う必要がある。

また、がん薬物療法は有害事象が多く認められることより休薬、減量は頻繁に起こりえる。そのため、投与量の計算ミス、休薬・減量基準の見落とし、コース開始基準の見落としなどがないよう注意する必要がある。

(1) 抗がん剤の投与量



抗がん剤の投与量の計算方法は、体表面積によって投与量を決定するもの（体表面積にも複数計算方法があるので注意）やクレアチニンの値が必要なもの（カルボプラチン：カルバート式）や体重によって投与量を決定するものなどがある。そのため、プロトコール毎に規定された計算方法を確認することが必要である。

また、投与量を算出する際、プロトコルによって体重や算出された投与量に対して小数点以下切り捨て、四捨五入などの規定があり、注意が必要である。投与量をオーダーする前に複数名によるチェックを行うことは逸脱防止に有効である。

(2) コース開始基準、休薬・減量・中止基準

上記3つの基準内に重複している内容、それぞれに設けられている基準があるので注意をする。特にコース開始時には、その日にコース開始基準を満たされているかチェックし、開始ができるようなら次に前コースの有害事象によって減量基準に抵触していないか確認をする。コース開始ができないようなら、コース開始の延長なのか、中止基準に抵触しないか確認する。コース内の休薬基準のチェックはその日に休薬すべきかどうか、また、中止基準に抵触するのか確認をすることが重要となってくる。以下、確認方法を表2にまとめる。

表2

1コース (週1回3週投与, 1週休薬)	2コース (週1回3週投与, 1週休薬)
	
<p>↑ コース開始基準</p> <p>↑ 休薬基準, 中止基準</p> <p>↑ 休薬基準, 中止基準</p>	<p>↑ コース開始基準 減量基準, 中止基準</p> <p>↑ 休薬基準, 中止基準</p> <p>↑ 休薬基準, 中止基準</p> <p>※コース内での減量がないプロトコルの場合</p>

また、有害事象による休薬・減量・中止基準について、有害事象に対する特有の対応が要求されるものもあるので注意する。

がん臨床試験で用いられるCTCAEにて、すべての有害事象に対して一律に「Grade2以上は休薬」など明確な基準としているものもあれば、ある特定の有害事象に対する基準を設けて、その他はGrade2以上の場合休薬などの基準を設けているものもある。特有の有害事象への対応(用量調整や検査など)について表3にて例をあげる。

表3では肝毒性が発生した際の対応を具体的に示している。肝毒性の程度, 発現時期(初発時, 再発時)によって試験薬の対応と必要な検査が詳細に規定されている。分子標的薬では有害事象毎にこのような基準を設けているプロトコルも少なくない。そのため、ひとつでも見落としがないよう慎重に確認する必要がある。

表 3 肝毒性の場合

副作用	用量調整の手順
(A) ALT ≤ 3.0 × ULN	治験薬の投与を現行用量で継続。
(B) ALT が > 3.0 × ULN から ≤ 8.0 × ULN で、ビリルビン値は上昇しておらず（総ビリルビン値 < 2.0 × ULN または直接ビリルビン値 ≤ 35%）かつ過敏症状（発熱、発疹など）がない	<p>肝毒性観察基準</p> <p>(1) 治験薬の投与を現行用量で継続。臨床的に重大とみなされる場合は有害事象として記録。</p> <p>(2) 以下の評価を実施して過敏症およびその他の寄与因子の可能性を排除する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・好酸球 ・血清ウイルス検査（A 型、B 型、および C 型肝炎） ・肝画像診断 <p>(3) 臨床徴候・症状がないか被験者を綿密に観察し、ALT/AST が Grade1 に回復するまで週 1 回または臨床的な必要性に応じより頻繁に肝機能検査を実施。</p>
(C) ALT が > 8.0 × ULN でビリルビン値の上昇がなく（すなわち総ビリルビン値 < 2.0 × ULN または直接ビリルビン ≤ 35%）、かつ過敏症状（発熱、発疹など）がない	<p>初発時—肝毒性中断基準</p> <p>(1) 毒性が Grade1 以下に軽快するか以前の状態に回復するまで治験薬の投与を中断。事象の発現を知ってから 24 時間以内に重篤な有害事象として報告し、EDC に入力する。可能な限り 24 ~ 72 時間以内に被験者を医療機関に来院させ、肝機能検査及び追跡評価を実施する。</p> <p>(2) 薬物動態用の検体を採取するとともに、以下評価を実施して過敏症及びその他の寄与因子の可能性を除外する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・好酸球 ・血清ウイルス検査 A 型、B 型、C 型及び E 型肝炎、サイトメガロウイルス、エプスタイン・バーウイルス（IgM 抗体、異好抗体、または凝集試験） ・肝画像検査 <p>(3) 臨床徴候・症状がないか被験者を綿密に観察し、ALT/AST が Grade1 に回復するまで週 1 回または臨床的な必要性に応じより頻繁に肝機能検査を実施。</p> <p>(4) 治験薬の投与が被験者に効果をもたらしている場合は治験責任者及び医学専門家に連絡し、治験薬投与を再開できるかどうか協議をする。以下の基準がすべて満たされた場合に投与再開を検討してよい。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ALT/AST が Grade1 に回復 ・総ビリルビン値が < 1.5 × ULN または直接ビリルビン値が ≤ 35% ・過敏症の徴候・症状がない ・被験者で治療の効果がある <p>投与再開が承認されたならば、被験者から（肝毒性について具体的に説明したうえで新たな同意書を用いて）同意を再取得しなければならない。投与再開及び／または同意書が地域の規制当局または倫理委員会で拒否された／承認されなかった場合、再投与を要請すべきでない。</p> <p>再発時—肝毒性中止基準</p> <p>治験薬の投与を完全に中止し、事象の発現を知ってから 24 時間以内に重篤な有害事象として報告し、EDC に入力する。可能な限り 24 時間以内に被験者を医療機関に来院させ、肝機能検査を及び追跡評価を実施する。肝毒性が再発した際には、薬物動態用の検体を採取し、EDC に入力する。</p>

副作用	用量調整の手順
(D) ALT が $> 3.0 \times \text{ULN}$ で、同時にビリルビン値の上昇（総ビリルビン値 $\geq 2.0 \times \text{ULN}$ または直接ビリルビン値 $> 35\%$ ）または過敏症状（発熱、発疹など）のいずれかがある	肝毒性中止基準 (1) 治験薬の投与をただちに中止し、事象の発現を知ってから 24 時間以内に重篤な有害事象として報告し、EDC に入力する。可能な限り 24 時間以内に被験者を医療機関に来院させ、肝機能検査及び追跡評価を実施。 (2) 消化器専門医/肝臓専門医と相談し、薬物動態用の採血を採取するとともに、以下の評価を実施し、考えられる寄与因子を明らかにする。 ・好酸球 ・血清ウイルス検査 A 型, B 型, C 型及び E 型肝炎, サイトメガロ・ウイルス, エプスタイン・バーウイルス (IgM 抗体, 異好抗体, または凝集試験) ・抗核抗体, 抗平滑筋抗体, 抗ミトコンドリア抗体 ・血清クレアチニンホスホキナーゼ (肝機能検査値上昇による筋損傷の可能性を検討) ・肝画像検査 ・考えられる化学的/医学的要因を明らかにするための毒性学的血液スクリーニングの実施を検討 (3) 臨床徴候・症状がないか被験者を綿密に観察する。肝炎または過敏症の臨床症状（疲労、悪心、嘔吐、右上腹部の疼痛または圧痛、発熱、発疹または好酸球増加症）の発現または悪化を、重要であれば有害事象として記録する。肝機能検査値が Grade1 に回復するまで週 1 回または臨床的に必要に応じてより頻繁に肝機能検査を実施。
総ビリルビン値の上昇で同時に ALT 上昇がみられない (ALT $< 3 \times \text{ULN}$)	(1) 総ビリルビン値の上昇（すなわち ALT は上昇しておらず、他の肝損傷の徴候・症状もみられない）であれば、用量を変更する必要はない。 (2) ビルルビン値が $> 2 \times \text{ULN}$ で ALT 上昇がみられない場合、ビリルビン分画検査を実施する。ビリルビンの上昇の大半が間接（非抱合型）ビリルビンによるものであるならば、治験薬は現行用量で投与を継続。ビリルビンの 35% 超が直接（抱合型）ビリルビンであるならば、更に検査をして胆汁うっ滞の基本的原因を探る。

(3) その他

有害事象が起きた際には、試験薬（治験薬）の休薬や中止を検討するとともに、被験者に対する適切な治療がされるべきである。被験者の安全を確保するために、プロトコールに記載されている有害事象に対するガイドラインがある場合は、必ず事前に確認しておく必要がある。

有害事象を判断する上で用いられる CTCAE は現在 v3.0 が主流であるが、2009 年 5 月に米国 National Cancer Institute (NCI) の Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) が公表した v4.0 を用いた臨床試験の開始も進められている。v3.0 と v4.0 では事象名や Grading の内容が変更になっているものが多いため注意を要する。例えば、v4.0 において臨床検査値（採血に限る）ではヘモグロビン増加、リンパ球増加、白血球増加が新たに追加となっているだけでなく、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加、INR、心筋トロポニン T 増加、心筋トロポニン I 増加、高トリグリセリド血症などの基準が変更となっている。中でも、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加は最も確認すべき事象に該当する為、より

注意を要する。CTCAE を熟知することも医学的判断による投与基準の逸脱を防止するのに有用である。

2.2.4 観察・検査項目及び実施スケジュール

観察・検査項目及び実施スケジュールにおいて規定される評価項目、検査項目は、適格性確認や安全性・有効性評価のために実施する。

先にも述べたように、がん臨床試験では有害事象の発現が多く、それに伴うスケジュール変更が頻繁に起こる可能性が高い。そのため、観察・検査に関するスケジュールの逸脱は発生しやすいので注意が必要である。

(1) 診療上の都合

観察・検査項目のスケジュールで、祝日、ゴールデンウィーク、年末年始にて検査の実施が困難になることがある。また、許容範囲が狭いことにより調整が困難なこともあるので試験開始前に猶予がある場合にはスケジュールをシミュレーションして開始時期を検討する。観察・検査項目の許容範囲について、規定日の「前後3日」であればほとんどの場合調整が可能である。しかし、「前後2日」である場合は、診察日に対する調整や、週明け・週末に規定日がある場合は調整が難しい。そのため、規定日が連休に重なっているなどあらかじめ逸脱予測される場合は、研究事務局（企業治験の場合は治験依頼者）に報告をし、被験者の安全性に問題がないような対応も検討しておく必要がある。治験開始前に、連休などを考慮しスタート時期を設定することも逸脱を最小限にするために必要なことである。

(2) 被験者の都合

観察・検査項目のスケジュールは、被験者の都合にて逸脱となることは多く発生する。体調不良（副作用や原疾患の悪化など）によるものであればやむを得ないが、被験者の希望によるものでそれが頻繁である場合には臨床試験に対する被験者の認識をもう一度確認する必要がある。試験を始める前のインフォームドコンセントの時のみならず、実施中にも必要に応じてスケジュールを守ることの必要性を再説明して、被験者の理解と協力をいただき進めていく必要がある。

(3) 医療者側のスケジュールミス

医療者側のスケジュールミスとしてはプロトコルの解釈の違い、確認不足、オーダーミス、検査方法のミスがあげられる。これらの理由で逸脱がないように以下のような工夫ができる。

日付の数え方の問題としては、記載されている日付を0日とするか1日とするかあらかじめ確認する。また、類似した問題としては、薬物動態採血ポイントにおいて投与開始以降、投与開始時点を基準とするか、投与終了時点を基準とするかによる解釈の間違いが起りやすい曖昧な記載はないか確認しておく必要がある。

その他、プロトコールの各基準の見落としも起こりうるため、それらの逸脱を防ぐためには、試験を円滑に進めるためのツール（スケジュール表、投与量計算表、チェックリストなど）を作成することは有用である。それらを作成することで、プロトコールの不明点や注意点に気づくこともでき、医師やCRCがこれらを作成・活用することでプロトコールの理解が深まり逸脱が少なくなると考える。

まとめ

「被験者の安全性確保のための逸脱」以外の理由での逸脱を防ぐためには今回紹介したプロトコールの一般的な注意点のほか、各プロトコール特有の注意点も把握することが大事である。注意点を把握するためにはプロトコールの各項目の設定根拠から理解することで試験の特徴や検査の必要性がわかり、必要な対応につながるため逸脱も防ぐことにつながる。防げる逸脱を少なくし、試験の質を保つのはCRCの大きな役割のひとつである。CRCはその役割を果たせるように、常に確認と工夫をしていかなければならない。

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) 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号）
- 3) 新臨床腫瘍学，日本臨床腫瘍学会編集，南江堂，2009
- 4) 抗悪性腫瘍薬の臨床評価ガイドライン（平成 17 年 11 月 1 日付薬食審査発第 1101101 号）

研究者主導臨床試験でのCRCの役割

はじめに

国立がん研究センター東病院（以下、当院）では十数名のCRC（Clinical Research Coordinator：臨床研究コーディネーター）が在籍し、臨床試験の支援を行っており、2008年7月からは治験以外の研究者主導臨床試験に特化したCRC部門が設立され、現在4名のCRCが支援業務を行っている。

本稿では研究者主導臨床試験でのCRC業務について治験と比較しながらその特徴を概説する。

臨床研究とは？

臨床研究（図1）とは、人を対象とし、医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解ならびに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究のことである。その臨床研究の中で、介入を伴う研究が臨床試験である^{1, 2)}。

臨床試験の中で、製造販売承認を得るために主に企業主導で行われるものが治験、製造販売承認後に実施される試験が製造販売後臨床試験であり、これらはGCP（Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令³⁾・GPSP（Good Post-Marketing Surveillance Practice：医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令⁴⁾）に従って実施される。また治験の

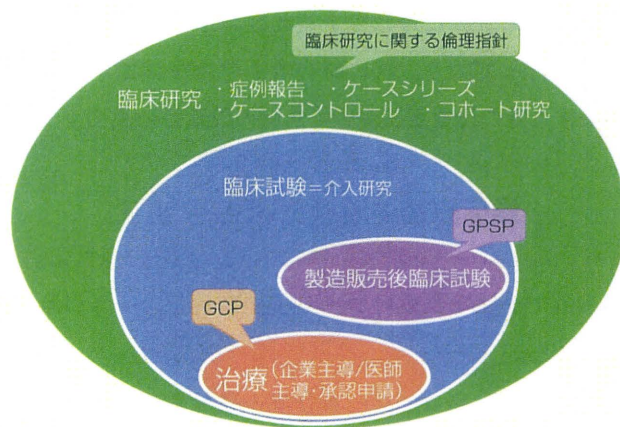


図1 臨床試験の位置づけと該当法/指針

中には製薬企業主体ではなく医師自らが行う医師主導治験もある。これら以外に、研究者が主導する臨床試験が数多く行われており、すべて臨床研究に関する倫理指針に従って実施される。

研究者主導臨床試験の特徴

前述のように、研究者主導臨床試験は臨床研究の倫理指針に従って実施されるが、倫理指針自体は法的な強制力を持たないガイドラインであり、実際の研究者主導臨床試験のクオリティには大きなバラツキがある。また、公的研究費による支援を得ている試験から、完全に研究者の手弁当で行われている試験も存在するため、データセンターの有無や参加施設数など実施体制にも大きなバラツキが存在している。特に治験ではほぼ必須と考えられるCRCによる支援についても、実際にはほとんど行われていないと考えられる（表1）。当院では一部の研究

* 独立行政法人国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床試験支援室CRC薬剤師

** 同室長

表1 治験と研究者主導臨床試験の違い

	治験	研究者主導臨床試験
モニタリング	○施設訪問モニタリング	×一部でセントラルモニタリング実施
データマネージメント	○治験対応のデータベース必要	×研究者が行っている場合も多い
監査	○	×一部で実施
有害事象報告(当局)	○PMDAへ	○厚労省へ
有害事象報告(IRB)	○	○
IRB審査(新規/更新)	○年次更新必要	○年次更新必要
同意取得	○	○
必須文書保管	○GCPIに基づいて必要	×規定なし
CRCの関与	△実質的には必須	×していない試験が大半

○：必須 △：場合によって必須 or 要件が不明 ×：制度上必須ではない

者主導臨床試験に対して企業治験経験者を含むCRCが支援を行っており、次に研究者主導臨床試験をCRCが支援する際の注意点について試験の段階毎に説明する。

臨床試験の流れとCRCの関与

当院での臨床試験におけるCRC業務と、関与の程度を表2に示した。

主な支援内容は、ツール作成・登録業務支援・CRF (Case Report Form：症例報告書) 作成・文書管理である。それ以外も含め治験と比較して必要となる業務にあまり違いはないが、個々にCRCの支援内容を説明する。

開始前準備

開始前準備として以下の業務を行う。

1) 研究代表者との打ち合わせ

研究者主導臨床試験ではモニターの支援がない状況であり、まずはCRCがプロトコル(試験実施計画書)の概略を理解した上で施設の研究責任者等と打ち合わせし、支援内容の合意と試験中のCRCの対応方法を確認する必要がある。当院では、研究者側より提出されたCRC業務支援依頼票(図2)に基づき、CRCがサポートする内容を決定している。また、依頼を受託する際に実際に面談し、細かな支援内容について研究者とCRCで確認作業を行っている。

2) スケジュール確認表作成

スケジュール確認表はプロトコルを元に症例別に作成し、医師が検査項目の欠測・検査時期のズレなどの逸脱を防ぐために診察時に確認できるようにしており、CRC

は被験者の来院検査等のスケジュール管理をするために使用している。

3) AEテンプレート作成

AE (Adverse Event：有害事象) の確認用に電子カルテのテンプレートを作成している。作成時には、プロトコルで確認が必要な項目がわかりやすいように心がける。試験中は特に短期の研修医などが関与する場合など記載漏れが多くなる傾向にあるため、プロトコルで規定されている評価時期に合わせテンプレート使用を促すよう支援することが重要となる。

4) 検体検査セット作成

検体検査セットは必須検査項目の欠測による逸脱がないように作成するが、日常診療での検査セットと項目が変わらない場合はそれらを流用することも多い。逸脱しやすい項目の一例として、空腹時血糖やアルブミン、 γ -GTP、総コレステロール、中性脂肪などがある。

5) 資材セット準備

資材セット(試験実施計画書・説明同意文書・登録票)は、臨床試験を説明するタイミングを考慮して研究者に確認し、外来・病棟などの設置場所を検討する必要がある。

6) 適格性確認票作成

CRC確認用として登録時の適格性確認票を作成している。この適格性確認票には適格除外規準のほか、登録前に必要な検査項目と検査時期の許容範囲、併用薬などが記載できるようにしており、症例登録時には欠かせないものとなっている。

表2 国立がん研究センター東病院におけるCRCの業務と関与

		治験	臨床試験
1. 開始前準備	依頼者とのヒアリング	○	×
	依頼者が主催する研究会への参加	○	×
	ツール作成	○	○
	医師や他部署と調整	○	△
	説明文書・同意文書作成補助	○	×
	処方箋作成	○	×
	スタートアップミーティング	○	×
	審査委員会審議資料作成補助	○	△
	審査委員会との連絡・調整	△	×
	2. 試験中	スクリーニング	○
IC補助		○	△
同意取得文書のカルテ保管		○	○
被験者対応 (QOL調査)		○	△
症例登録		○	○
スケジュール管理		○	○
検体回収 (処置) とデリバリー手配		○	×
臨床検査値異常に対する連絡・調整		○	○
データ収集・管理		○	○
症例報告書作成補助		○	○
症例報告書とカルテとの整合性チェック		○	○
依頼者対応		○	×
モニタリング対応		○	○
被験者負担軽減費の対応		○	×
3. 有害事象関連	報告書作成補助	○	○
	依頼者へ報告	○	×
	病院長へ報告	○	△
	研究代表者・研究事務局へ報告	×	△
4. その他	必須文書保管	○	△
	規制当局への対応	○	×
	追跡調査	○	○

○：必須 △：一部 ×：ほとんどなし

7) その他

研究者主導臨床試験では通常の保険診療内での実施となるため、医師以外の他部署との調整が必要となることは少ない。また、企業治験のようなモニターによるヒアリングや研究会、スタートアップミーティングなどは実施されない場合が多い。

審査委員会審議資料や説明文書・同意文書の作成は主に研究者が行っており、処方箋作成は日常診療に合わせるため、どちらも作成支援することはない。

試験中

試験中の業務として以下の業務を行う。

1) スクリーニング・症例登録・カルテ保管

研究者より候補者の連絡を受けCRCが登録適格性確認を行う。この際には適格基準で問題となることは少ないが、除外基準では見落とされやすい基準もあり注意が必要である。例えば、既往歴（冠動脈疾患の発作時期、糖尿病・高血圧のコントロール状況、重複癌など）や併用禁止薬の使用状況などがあげられる。また、年齢も意外と見落とされがちである。これはプロトコルによって「未満」や「以下」の異なる記載があるためであり注意が必要である。

適格性確認・同意取得終了後、医師の記載した登録票

研究者/代表者 _____ PHS _____

試験概要
 当院登録予定数 _____ 名
 月間登録数(見込み) _____ 名
 登録期間 _____ 年 月 ~ _____ 年 月 予定
 追跡期間 _____ 年
 追跡調査の頻度 _____ 半年ごと/1年ごと/その他 _____

試験内容
 CRFの形式 _____ 紙/EDC
 CRF提出頻度 _____ コース毎/治療終了時/その他
 データセンター _____
 データセンターからの問い合わせ頻度 _____ ほとんどなし/随時/頻回
 SAE報告義務 _____ あり/なし

* CRC業務依頼内容については、不要なものには×をつけてください。
 必要な業務には、優先順位の高いものより、1から番号をつけてください。

CRC業務内容	依頼希望	サポート内容
1 試験準備		
1) 同意説明文書の作成補助		
2) 検体検査セットの作成		
3) AEテンプレートの作成		
4) 企業提供もしくは研究費負担の治験薬の処方 → あり/なし		
5) スケジュール確認ツールの作成		
2 インフォームドコンセントの補助		
6) 登録前、必須検査項目の確認/依頼		
7) 同意説明文書内容について補足説明		
8) 同意書のスキャナ依頼/カルテ保管		
3 登録		
9) 選択・除外基準の確認		
10) 登録(FAX/TEL/WEB)対応 *どれかに○つけてください		
11) 登録確認表の確認/連絡/カルテ保存		
12) QOL調査などの患者対応		
4 CRF作成		
13) CRFの作成、問い合わせに対する対応		
14) SDV対応(依頼者のID申請が必要になります) → あり/なし		
5 その他		
15) スケジュール管理/必須検査項目の依頼		
16) 重要な有害事象など、安全性情報に関する対応		
<その他 希望内容あれば、記載ください>		

図2 国立がん研究センター東病院で使用しているCRC業務依頼票

を再度確認し登録を行い、最後に登録票・登録確認票、同意書のカルテ保管を確認する。

2) スケジュール管理

治療中は、スケジュールの確認、治療開始・減量・中止規準の確認、AEの確認を行う。当院は電子カルテであるため、メッセージ機能(連絡機能)などを利用して、研究者にスケジュールなどの連絡を行っている。

3) CRF作成支援・カルテとの整合性チェック

CRF作成支援としてカルテからの情報をCRCがCRFへ転記しているが、CRCの業務はGCPにて医学的判断を伴わない支援業務と定められているため、転記業務のみとなる。この際に、開始前に作成していたAEテンプレートが重要となり転記業務がスムーズに実施できる。

最終的には研究者の確認(サイン)が必要であり、その際にカルテ内の不整合なども確認する必要がある。

4) その他

当院ではリソースの問題から、研究者主導臨床試験では同意説明文書の補助説明やQOL調査の支援は一部の試験にとどまっている。しかし、被験者保護などの観点からは、可能であればCRCによる支援が望ましいと考えている。

研究者主導臨床試験では画像診断・検査の中央測定(プロトコルで規定された診断・検査の全症例分を判定する機関)はあまり行われなため、検体回収・デリバリー手配は必要がない場合が多い。

また、治験では被験者の交通費等の経済的負担を軽減

するために支払われている被験者負担軽減費の支給は、研究者主導臨床試験においては設定されないことが多いためCRCが対応することはない。

AE関連

緊急報告が必要なAEは試験により規定されている。提出の期日は治験と研究者主導臨床試験では異なり、発現したAEが緊急報告に該当した場合は報告書の作成支援をしている。報告書作成後は、施設研究責任者から研究代表者へ報告するとともに、当該施設の倫理審査委員会へも報告しなければならない。CRCはその報告手順について理解し、必要に応じて研究責任者を支援している。報告が必要なAEの規準/期日については、各試験のプロトコル及び臨床研究の倫理指針を参照されたい。

その他

研究者主導臨床試験では、いわゆる必須文書の保管義務はない。しかし、CRF提出後のクエリー対応等もあるので、実際には症例報告書の写しを保管している。

また、研究者主導臨床試験では生存期間を目的としているものがほとんどで、年1～2回の頻度の追跡調査の依頼を受け対応している。

今後CRCとして

研究者主導臨床試験では、モニタリングや監査が行わ

れる場合もあるが、企業治験のようなモニターによる頻回なモニタリングが行われるわけではないため、各施設で研究者とCRCが協力しながら品質管理を行っていかなければならない。その中でCRCは、逸脱が発生しないようにするだけではなく、科学的・倫理的に問題がないか、被験者の権利は確保されているか、そのような観点でも支援を行っていく必要がある。そのためには、倫理指針やGCPといった規制要件だけではなく、常に疾患や治療法について最新の情報を検索し学ばなければならない。ただし、前述のように研究者主導臨床研究をCRCが支援する体制はわが国では一部の施設に限られており、倫理的・科学的に正しい研究者主導臨床研究が行われていくためには、研究者主導臨床研究に対してCRCが関与する試験の割合を増やしていく必要があると考える。

引用文献

- 1) 厚生労働省. 臨床研究に関する倫理指針. 平成20年7月31日改正.
- 2) 日本医師会. ヘルシンキ宣言. 2008.
- 3) 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.
- 4) 厚生労働省令第171号. 医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令.

特集

分子標的マーカーに基づいた臨床試験

新薬開発における Proof of concept studyの わが国での現状と問題点*

佐藤 暁洋**
土井 俊彦***

Key Words : biomarker, POC study, early development

はじめに

がん分子標的薬の早期臨床開発(第I相~早期第II相試験)では, それ以降の開発(後期開発)を継続するかのgo/no go decisionを判断するために, その新薬が狙った標的に本当に作用しているかどうかをpharmacodynamic markerを用いて評価するproof of concept (POC) studyが後期開発の成功率を高めるために重要となっている。また, 後期開発(後期第II相~第III相試験)段階ではpredictive markerを用いて, その薬の効果がより有効である対象集団に絞り込んで試験を行うenrichment法などの臨床試験デザインなどが採用される場合があり, これらのpredictive markerも早期臨床開発(もしくは前臨床試験段階)段階から探索が行われている。このように, 特にかん分子標的薬の開発では前臨床~早期臨床段階から新薬の治療開発と同時並行でバイオマーカーの開発が行われることが多くなっており, これらのバイオマーカーを用いた新薬開発についてはその方法論や製造販売承認申請資料への適応などについて近年さまざまな取り組みやガイドライン作成が行われてきている。今後の新規医薬品開発においてはますますバイオマーカーの

重要度が増していくことが予想される。

バイオマーカーと治療開発

米国FDA(Food and Drug Administration)の定義では, バイオマーカーは「正常な生物学的過程, 発病の過程もしくは治療介入による薬理学的反応を反映する測定および評価可能な特性: A characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biologic processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention」¹⁾とされており, 必ずしもC-KIT, KRASなどのgenomic biomarkerのみでなく, 客観的に測定・評価可能な生体情報であれば臨床検査値や腫瘍縮小効果などもバイオマーカーとなる。近年の分子生物学などの発展により, genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, molecular imagingなどがバイオマーカーの対象となっている。

バイオマーカーの種類としては, prognostic markers, predictive markers, pharmacodynamic markers, surrogate markers(表1)²⁾などがあり, POC studyではpharmacodynamic markerなどが主に用いられる。また, バイオマーカーはどの程度のエビデンスが蓄積されているかによって, known valid biomarker, probable valid biomarker, exploratory biomarkerに分類される(表2)²⁾。前

* “Proof of concept study” for early drug development in Japan.

** Akihiro SATO, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立がん研究センター東病院臨床開発センター臨床試験支援室(☎277-8577 柏市柏の葉6-5-1); Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa 277-8577, JAPAN

*** Toshihiko DOI, M.D.: 独立行政法人国立がん研究センター東病院消化管腫瘍科

表1 バイオマーカーの分類1 (使用目的)

	Definition	Example
Pharmacodynamic	Provide evidence that there is a direct pharmacological effect of a drug	Drug-related toxicity, modulation of target protein phosphorylation, alteration of vascular permeability, tumor response
Prognostic	Provide evidence about the patient's overall disease outcome independent of any specific intervention	Performance status, OncotypeDX® test
Predictive	Provide evidence about the probability of benefit or toxicity from a specific intervention	HER2 amplification and effectiveness of trastuzumab ; KRAS mutation and ineffectiveness of cetuximab
Surrogate	Subsets of biomarkers that are intended to serve as a substitute for a clinically meaningful endpoint	Progression-free survival

表2 バイオマーカーの分類2 (エビデンス)

Biomarker qualification	Definition	Example
Known valid biomarker	A biomarker that is measured in an analytical test system with well-established performance characteristics and for which there is widespread agreement in the medical or scientific community about the physiologic, toxicologic, or clinical significance of the results	HercepTest™
Probable valid biomarker	A biomarker that is measured in an analytical test system with well-established performance characteristics and for which there is a scientific framework or body of evidence that appears to elucidate the physiologic, toxicologic, or clinical significance of the results	Epidermal growth factor receptor mutations in lung carcinoma
Exploratory biomarker	A biomarker that does not meet the criteria for probable or known valid biomarker	Most biomarkers in early development

項でも述べたようにこれらのバイオマーカー開発は医薬品開発と同時並行で行われ、臨床試験の相が進むとともに各相の臨床試験の中でバイオマーカーの開発、検査キットの開発・評価を行う方法論が提案されている(図1)。

また、規制当局側でもバイオマーカーをどのように医薬品開発に用いていくか?についてのガイドラインの整備が進んでおり、FDAからは'Guidance for Industry Pharmacogenomic Data Submissions(2005)'³⁾などが示されている。この中では(genomic biomarkerの) known valid biomarkerについては申請資料の中に含めるべきと勧告しているのに対して、exploratory biomarkerについては申請資料に含めるかどうかは任意としており、規制当局側の取り扱いがわからない状況でも企業側がバイオマーカーに躊躇せずに取り組めるような配慮を規制当局側でも行って

いる。また、ICH(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)でも、E15「ゲノム薬理学における用語集について」(ステップ5)⁴⁾、E16「薬物応答と関連するゲノムバイオマーカー」(ステップ3)⁵⁾などで、バイオマーカーを治験で用いる際のガイドラインなどの整備が進んでいる。

バイオマーカーの早期開発試験での適応

前臨床試験～早期臨床開発段階では、その後の開発を行うか?の意志決定のために、a)前臨床試験での有効性および安全性評価、b)早期臨床試験でのコンセプトの確認(POC study)、c)早期臨床試験での用法・容量設定、などを目的としてバイオマーカーが用いられている。

早期臨床開発段階でのPOC studyでは、新薬の

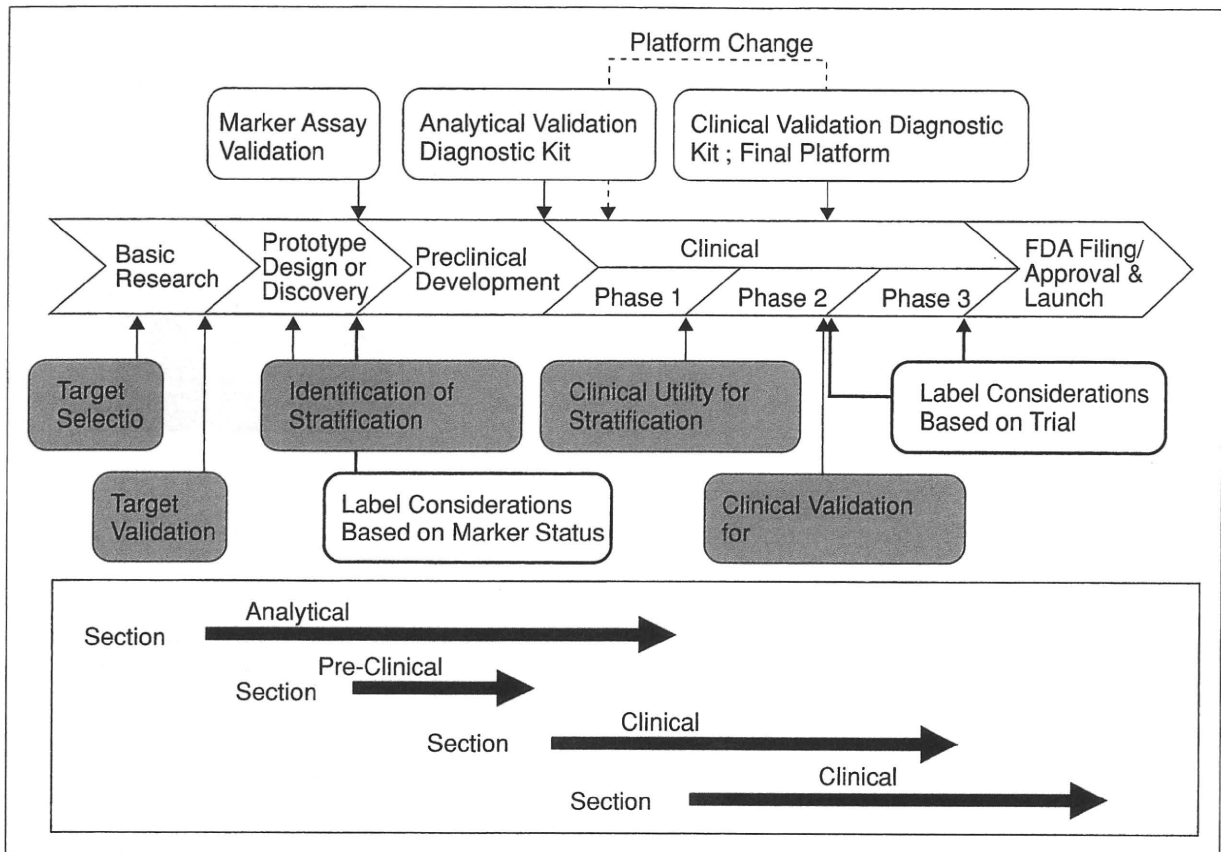


図1 薬剤・バイオマーカー同時開発のプロセス

[Drug-Diagnostic Co-Development Concept Paper (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm116689.pdf>) より引用改変]

投与前後の腫瘍組織を直接サンプリングして標的物質への新薬の作用を直接確認することが理想的であるが、実際には乳腺腫瘍、消化管腫瘍や血液腫瘍などの腫瘍組織が比較的得やすい腫瘍を除くとがん組織からのサンプリングは困難な場合が多く、唾液、尿、血液、皮膚組織、毛根などの非腫瘍性(正常)サロゲート組織を用いたバイオマーカーの評価が行われる場合も多い。また、早期臨床開発段階では測定系が確立していない場合があるなど、POC studyの実施に関しては解決すべき課題も多いのが現状である。これらの問題に関する最近のトピックとしては、循環血液中腫瘍細胞(circulating tumor cells : CTCs)がバイオマーカーの評価・測定に利用可能かどうか注目されている。

バイオマーカーを早期開発試験に適応する場合の理想的な例を次に示す。たとえば、ある新規分子標的薬のPhase I 試験において、①前臨床までのデータを用いて測定するバイオマーカー

の選定および測定系がある程度確立されており、②各投与レベル・投与スケジュールにおける pharmacodynamic marker(たとえば、腫瘍組織もしくはサロゲート組織をサンプリングし、どの程度標的物質に作用しているかなど)を投与前後および投与後の時系列で測定する、③その結果をみてPOC(実際に標的に作用しているかどうか?)を確認するとともに、各容量・投与スケジュールでの標的物質への作用の程度と臨床的な毒性に基づく最大耐用量(maximum tolerated dose : MTD)とを比較する、④そのデータを用いて第II相試験に進むかどうか?第II相試験での推奨容量(recommendation dose : RD)・投与スケジュールをどうするか?などを選択する、といった例が考えられる。ただし、前述のようにバイオマーカーを早期臨床開発に用いるためには、そのバイオマーカーと臨床的な有用性との相関の程度、腫瘍組織・サロゲート組織などのバイオマーカーソース・測定系などのfeasibilityの問

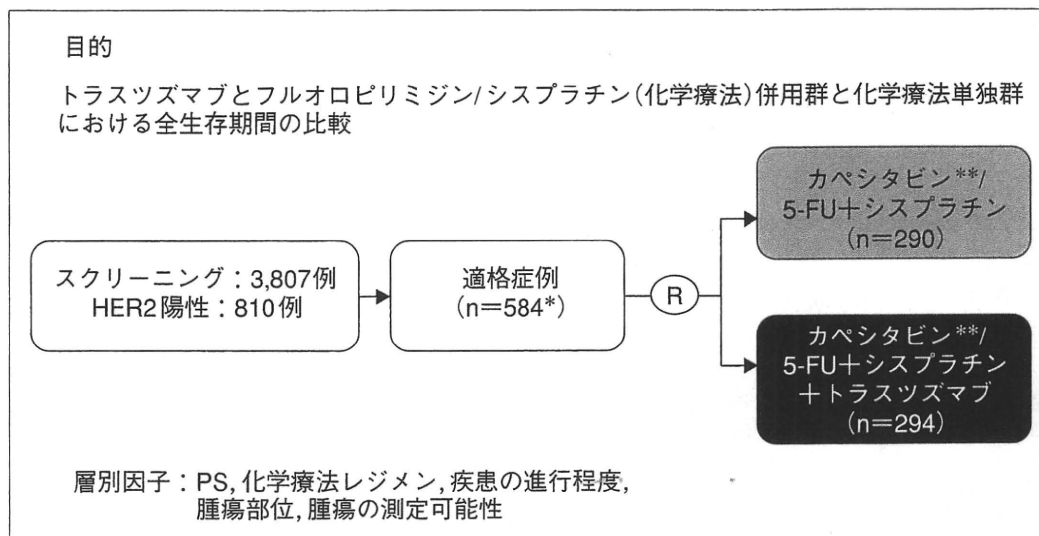


図2 ToGA試験デザイン

* 594例が割付登録, うち10例は治療未施行, ** 国内症例は全例カペシタビンを選択

題, バイオマーカーの測定系の開発に時間がかかるなどの多くの限界が現時点では存在する。

また, 後期開発試験においてはバイオマーカーを用いた3種類の臨床試験のデザイン⁶⁾が提唱されている。バイオマーカーの測定系が確立されていない場合は, 第III相試験のバイオマーカーに関係なく新治療と標準治療にランダム化を行った上でバイオマーカーを測定して評価するデザイン(all comers design)がある。また, バイオマーカーの測定系が確立しているがバイオマーカーによる治療選択が有用であることがわかっていない場合は, バイオマーカーに基づいて新規治療と標準治療を選択する群とバイオマーカーに基づかずに標準治療を行う群にランダム化してバイオマーカーに基づく治療の有用性を比較するデザイン(marker strategy design)がある。さらに, バイオマーカーの測定系が確立されその治療がバイオマーカー(+)の群でのみ有効であることが示されている場合は, バイオマーカー(+)の群のみを新治療と標準治療にランダム化する方法(marker(+) design, enrichment法もこれに含まれる)などがある。

わが国で実施された バイオマーカーを用いた新薬開発の実際

現在わが国では, アカデミアにおいて種々の臨床研究がなされてきたが, 多くの研究は,

retrospectiveな解析が多く, POC試験に組み込まれてエビデンスを確立したものは少ない。その中でもいくつかの第III相臨床試験の結果にバイオマーカーがプロトコルに明確に記載されている試験での成功例が医師主導のみでなく承認申請試験でも認められている。

1. HER2陽性進行再発胃がんに対する1st-line としてのトラスツズマブ+化学療法のラン ダム化第III相試験(ToGA試験)(図2, 3)

HER2陽性胃がんに対する進行再発胃がんは5年生存率が約20%と予後不良であり, 前臨床の結果よりHER2選択的阻害剤の臨床応用が期待されていた。トラスツズマブ(ハーセプチン[®])は, HER2/neu蛋白に特異的に結合するヒト化モノクローナル抗体である。乳がんに対する治療薬として開発されたが, 胃がんにおいてもHER2が過剰発現している症例が認められ, fluorescence *in situ* hybridization (FISH)法, immunohistochemistry (IHC)法により胃がんにおけるHER2陽性率は約20%であることが確認されている。種々の前臨床や基礎研究よりHER2陽性胃がんへの有効性が期待されていた。本試験は, HER2陽性進行再発胃がん, 胃・食道接合部がんに対するフッ化ピリミジン系薬剤とシスプラチン併用レジメンへの上乗せ効果を検討した国際共同ランダム化第III相試験(ToGA試験)であり, 化学療法単独群に比べて併用群では生存期間を有意に延長し

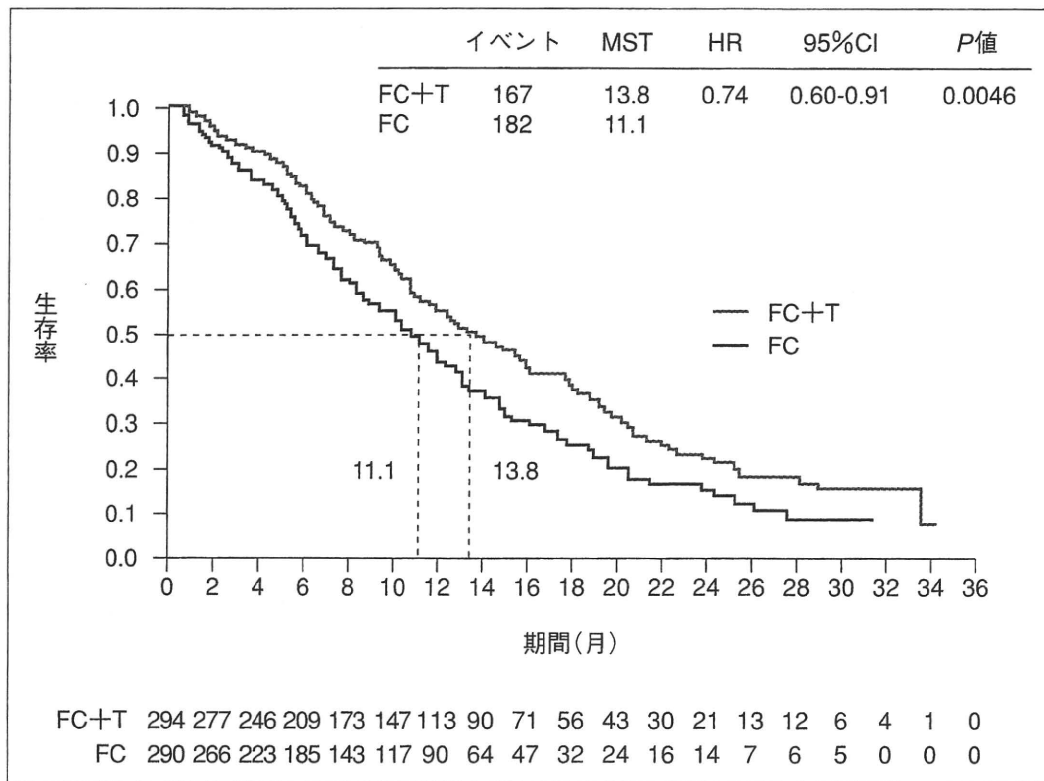


図3 ToGA試験 OS
 F : 5-FU系抗がん剤(5-FU, もしくはカペシタビン), C : シスプラチン, T : トラスツズマブ

た[MST 13.8か月 vs. 11.1か月, ハザード比(HR) =0.74(95%CI : 0.60-0.91), P=0.0046]. さらに, HER2高発現例では, トラスツズマブのより高い延命効果も報告された[MST 16.0か月 vs. 11.8か月, HR=0.65(95%CI : 0.51-0.83)]. 本試験については, すでに乳がんで確立されていたPOCをバイオマーカーを用いて胃がんに展開した臨床試験であり, HER2分子の発現をバイオマーカーとしたenrichment trialの成功例である. また, HER2分子発現については, 本試験の開始前に標準化され, 参加主要国においての一致性・再現性を検証していることもqualityの高い結果として評価されている. しかしながら, 1st approvalを目指した早期臨床試験からの検証試験にはなっていない.

2. EGFR遺伝子変異を有する肺がんに対して gefitinib(ゲフィチニブ/イレッサ®)

ゲフィチニブについては, 非小細胞肺がんやEGFR遺伝子変異症例においての有効性が複数の大規模臨床試験で証明されている. WJTOG3405 第III相臨床試験では, EGFR変異(エクソン19欠失, エクソン21 L858R)があり, 75歳以下, 未治

療でステージ3B/4または術後再発の非小細胞肺がん患者を対象に, ゲフィチニブ群の化学療法群に対する優越性を検証している. PFS中央値はゲフィチニブ群が9.2か月, 化学療法群が6.3か月で, HRは0.489(95%CI : 0.336-0.710, P<0.0001)と, ゲフィチニブ群で有意に延長を認める結果を得ている. 同様に, ゲフィチニブと化学療法を比較したNEJ002試験ではゲフィチニブ群の全生存期間中央値は28.0か月, 化学療法群(カルボプラチン+パクリタキセル)は23.6か月と報告されている. ゲフィチニブについては, pivotal試験において有効であったバイオマーカーを検証する形であり, 後期開発としての成功と考えられる.

今後のわが国でのバイオマーカーを用いたPOC studyの展望

現在, 早期第I相臨床試験においてバイオマーカーの探索的研究を付随するものは9割近く存在する. しかしながら, 第II相臨床試験以降, enrichmentや計画的に層別化されて開発されているものは, 非常に少ない.