

平成9年に欧米と同等の治験の信頼性を確保するための基準が導入された。しかし、我が国の治験にまつわる体制が不十分だったため、治験の空洞化という日本での治験離れが生じた。この問題を解決するために厚生労働省は、平成15年に全国治験活性化3ヵ年計画を実施した。さらに平成19年には、新たな治験活性化5ヵ年計画を策定し、現在実施中である。このような国の後押しもあり、徐々に国内の種々の医療施設での治験が活性化してきている。

治験の種類としては、企業による治験、医師主導型の治験、さらに国内限定の治験、国際共同治験などがある。国立がんセンター中央病院での治験の現状としては、実施件数の増加があげられる。病院の収入面においても Table 1 に示すように現在は、約6%の割合であるが、徐々に治験の占める割合が増加している。

臨床検査部にとっての治験とは何か。臨床検査に関与する医師にとっても臨床検査技師にとっても従来の患者の診断治療のための臨床検査から考えると、治験と正面から向き合うことには、やや違和感があるかもしれない。しかし、医師も臨床検査技師もその最終目的は、患者の病気から生ずる問題解決のお手伝いをすることにあることから考えると、治験も最終的には、薬剤の開発が目的であり、患者のためにその結果が還元されることから考えて、本来業務

Table 1 歳入額に占める治験研究費の占める割合

| 年度 | 治験研究費の占める割合(%) |
|--------|----------------|
| 平成15年度 | 3.7 |
| 平成16年度 | 4.2 |
| 平成17年度 | 4.0 |
| 平成18年度 | 5.3 |
| 平成19年度 | 4.6 |
| 平成20年度 | 5.9 |

国立がんセンター中央病院歳入額全体における治験研究費の占める割合を年度別に示す。

平成20年度は、12月末までの結果を示す。

として正面から取り組むのは理にかなうのではなかろうか。さらに、病院収入の面から考えても、治験を本来業務の一つとして認識すべき状況になったといえよう。

本稿では、上記の背景にかんがみ、品質管理の観点からみた治験業務への臨床検査部の貢献について検討を加え、さらに多くの人々との意見交換を通じて今後の可能性についても考えてみた。

II. 過去および現在の治験業務の比較：臨床検査部が積極的に関わる前と後の違いに特に注目して

平成19年4月より臨床検査技師(非常勤)が専任として治験外部委託検査業務に携わるようになった(Table 2)。この時点をもって臨床検査部が治験業務に積極的に関わるようになったと考えている。院内検査の場合は、以前より治験の検査も日常の検査として行われており、通常の検査と同様の精度管理のもとで検査が行われている。したがって、通常業務と異なる外部委託検査の場合の治験業務の進行具合について以下に述べる。

A. 外来患者の場合

1. 採血前

臨床検査部の関与前も後も変化はない。採血日の前回受診日、CRC(治験コーディネーター)が患者に袋にいった治験検査用採血管を直接渡す。

2. 採血

この時点でも大きな変更はない。当日、患者自身が治験用の採血管をもって中央採血室に行く。院内の採血管を用いての採血が行われるため、採血室では、採血管用のラベルが発行され、臨床検査技師もしくは看護師が採血を行う。

3. 採血後

検査部関与前は、患者は、自身の血液が入った採血管をもって所定の場所に行き、CRCに採血管を手渡していた。CRCは、遠心を含めた検体の処理を自身で行い、必要時は、CRC毎に検体を保存し、その後、検体回収業者に検体を渡していた。検体処理の

Table 2 治験外部委託検査への臨床検査部の関与について

| | 外来患者 | | 入院患者 | |
|-----------|--------|--------|------|------|
| | 採血 | 検体処理 | 採血 | 検体処理 |
| 平成19年3月以前 | 臨床検査技師 | CRC | 医師 | CRC |
| 平成19年4月以後 | 臨床検査技師 | 臨床検査技師 | 医師 | CRC |

CRC: 治験コーディネーター

Table 3 治験外部委託検査における採血数

| 外来患者 | | 入院患者 | | |
|---------|------|-------|----------|-----|
| 平成 20 年 | 採血数 | 採血数 | 平成 21 年 | |
| 5 月 | 54 | 30 | 1 月 13 日 | 火曜日 |
| 6 月 | 58 | 27 | 1 月 14 日 | 水曜日 |
| 7 月 | 56 | 20 | 1 月 15 日 | 木曜日 |
| 8 月 | 74 | 11 | 1 月 16 日 | 金曜日 |
| 9 月 | 78 | 2 | 1 月 17 日 | 土曜日 |
| 10 月 | 76 | 32 | 1 月 19 日 | 月曜日 |
| 11 月 | 61 | 28 | 1 月 20 日 | 火曜日 |
| 12 月 | 74 | 8 | 1 月 21 日 | 水曜日 |
| 平成 21 年 | | 23 | 1 月 22 日 | 木曜日 |
| 1 月 | 68 | 16 | 1 月 23 日 | 金曜日 |
| 2 月 | 74 | 197 | 計 | |
| 3 月 | 68 | | | |
| 4 月 | 81 | | | |
| 計 | 822 | | | |
| 平均採血数/月 | 68.5 | 610.7 | ひと月換算採血数 | |
| 外来：入院 | 1.0 | 8.9 | | |

場所や検体保存用の冷蔵庫冷凍庫もまちまちでしかも、専用の遠心機もなく、研究用や検査部のものを借用しているという状態であった。

検査部関与後 (Table 2) も、患者が治験用採血管をもって採血室に行く点、臨床検査技師もしくは看護師が採血する点は、関与前と変わりはない。採血後、治験担当の臨床検査技師が、検体の処理および保存を行い、検体回収業者に検体を手渡す。すなわち検体の取扱の専門家たる検査技師が、検体を取り扱うことになった。したがって、特殊な事例をのぞいて、CRC の関与なしに治験外部委託検査が動くようになっていく。

入院患者の場合は、検査部関与の影響はない。原則として医師自身が直接採血し、患者を介さずに、検体は、CRC に渡され、CRC 自身による処理もしくは、保存を経て検体回収業者に渡されている。

B. 医師業務の軽減具合

治験責任医師の業務は、担当した治験全般にわたり、さらに多くの場合、治験参加のための説明を患者に行い、同意を得ることおよび入院患者の採血が加わる。これらの業務に関しては、検査部の関与の有無に拘らず大きな変化はない。

III. 考 察

まだ、記録が不備で全期間を通した数値は、把握

できていないが、Table 3 に示すように 2009 年 1 月のある 10 日間の記録では、のべ 72 人の患者から 197 件もの検体採取を行った。この数字をひと月分に換算し、外来患者における採血数と比較すると入院患者における採血数が外来患者のそれに比して、約 9 倍程度多いことがわかる。したがって、当院で行われている治験のごく一部 [約 1/9] を検査部が肩代わりしただけの現状では、目に見えた効果を指摘するのは、難しい状況である。しかし、定量的なデータはないものの、定性的には、以前に比べると、多少は仕事がまわるようになったとの反応を複数の CRC から得ている。まだ、治験責任医師の業務は、改善されておらず、CRC も入院患者の検体処理保存に忙殺されている状況に大きな変化はなく、医師業務が軽減されたとか、CRC が、本来の業務である治験コーディネーション業務 (具体的には、治験プロトコルのより一層の理解、さらにそれにもとづく患者への説明や質の高い臨床情報および臨床検査値への理解と治験依頼側への提供などの領域である。) に専念できるようになったとはいえない状況である。

今後、治験の大部分を占める入院患者の治験業務に関しても、検査部の支援を提供する体制を確立していくことが重要であろう。そのためには、現在の治験担当臨床検査技師 1 人体制では、無理で、Table

3に示した採血数から考えても複数の臨床検査技師が治験専任として加わることが必要であろう。

さらにもう一つ忘れてならないのは、検体の質の検討である。今後臨床検査技師が検体処理保存業務に参加することによりどの程度検体の質が向上したかについても検証していく必要があると考える。具体的方法については、まだ、思案中である。

以下に国立がんセンター中央病院臨床検査部における治験業務の経験を述べる。

IV. 治験業務の現状

A. 治験実施状況

背景の項で述べたように、治験の種類には、企業による治験、医師主導型の治験、さらに国内限定の治験、国際共同治験などがあり、Table 4で示すように、平成20年度に当院で行われているプロトコール総数としては、年間約144件、そのうち医師主導型は、5件、国際共同治験は、32件となっている。

治験が病院内で着実にその存在感を増している証拠として、病院収入の面からみるとTable 1に示すように、この6年間で3.7%から5.9%へとゆるやかではあるが、増加していることがわかる。

B. 治験に関与する部門

治験に関与する部門としては、依頼側の治験側と依頼される方の臨床検査部がある。臨床検査部側の業務としては、治験実務の事務的打ち合わせおよび実際の検体処理がある。当院では、2名体制で治験業務にあたっており、打ち合わせ担当として、常勤臨床検査技師一人、検体処理担当として、非常勤技師一人をあてている。打ち合わせには、二人の技師が出席している。治験側には、患者と直接接触する業務を担っているCRC(治験コーディネーター)と依頼者としての製薬企業の担当者がある。また、必要

に応じて、当該薬剤に関連する医師がプロトコールのうち臨床的な面を見守る形で参加している。

V. 治験業務の紹介

A. 治験に関係する検査項目

治験に関係する検査には、検体検査だけでなく、病理検査や生理検査も含まれるが、当然ながら、内容が異なるため、かなり異なった対応が必要となっており、今回の検討では、検体検査のみに焦点をあてることにする。

治験に関係する検体検査の分け方には、種々のものがある。

1. 外部委託検査と院内検査

外部委託検査には、単に院内で行われていないという理由で外部委託になる検査もあるが、どちらかという検体を中核となる検査室(Central Laboratory)における集中測定に持ち込むという意味で外部委託という形をとるものがある。

2. 外来患者の検査と入院患者の検査

外来であろうと入院であろうと検査という観点からは、差はない。可能性の問題ではあるが、外来では、患者の状態、例えば、食事の有無、来院までの運動状態、服用薬剤に関する情報は自己申告であるのに対して、入院の場合は、自己申告の部分もないことはないが、多くの場合、病棟の医療従事者が患者の状態を把握しており、検査前手順(preanalytical)の面でより質の高い検体が得られる可能性が大きいであろう。

3. 平日、通常勤務帯に行われる検査と夜間休日

という当直帯に行わざるを得ない検査

いわゆる当直帯での検査は、検査前手順(preanalytical)、検査中手順(analytical)、検査後手順(post-analytical)の面からも好ましくないが、採血のタイミ

Table 4 治験実施状況

| 年度 | プロトコール総数 | 医師主導 | 国際共同治験 |
|--------|----------|------|--------|
| 平成15年度 | 79 | NA | NA |
| 平成16年度 | 92 | NA | NA |
| 平成17年度 | 100 | NA | NA |
| 平成18年度 | 111 | 4 | 10 |
| 平成19年度 | 126 | 5 | 21 |
| 平成20年度 | 144 | 5 | 32 |

国立がんセンター中央病院における治験実施状況を示す。

平成20年度は、9月末までの結果を示す。NA: 該当データなし。

ングの関係でどうしても当直帯の時間に採血がずれこむことが稀にある。病棟にも検査部にも十分な人員がいなかったため、例えば、採血法の選択、採血管の使用順序、検体処理と保存などという検体の質に大きな影響を与える検査前手順 (preanalytical) の面で、その質が担保しづらい傾向がある。治験を実施する施設の検査室は、治験検体の提出日時に拘らず平日、通常勤務帯に行われる検査と夜間休日という当直帯の検査精度に関して、十分に一致させておく必要がある。

B. 治験に関する事務的側面

1. 治験側への臨床検査に関する情報の提供

臨床検査に関してできるかぎり多くのことを治験側は把握しておきたいと考えていると認識すべきである。まず、院内で行われている臨床検査の測定法、基準範囲に関する情報の提供が望まれている。時には、上記にかかわる書類の提出も求められることがある。

院内で行われている臨床検査の品質保証を担保するという意味で、院内検査の精度管理維持のためにどのような活動が行われているかに関する情報の提供も重要である。時には、治験事務局自体が、製薬企業による監査を求められ、その際、治験を片方で支えている相方として、立会を求められることもある。

治験側は、臨床検査の素人と考えておく必要があり、検体採取条件、さらには、検体採取の容器などの検査前手順 (preanalytical) に関する情報も提供しなければならない。

2. 治験に関する情報の共有化

治験を円滑にかつ確実にを行うためには、実際の検査にかかわる諸対応や業務に関して、臨床検査側と治験側の意識の共有化が不可欠である。共有化 (share) というよりは、同期化 (synchronization) といってもよいかもしれない。具体的には、院内で検査を行う場合の検査のオーダーに関する事項、外部委託検査を行う場合の検体の集配送付方法に関する事項が重要であり、これらについては、以下に項目を改めて説明する。

3. 検査のオーダーに関して

検査項目セットのデザイン：一つの治験プログラムを遂行するにあたり、対応する検査をひとまとまりにして、セットとして組む必要がある。この一連の作業を臨床検査側と治験側でお互いに確認しなが

ら行う必要がある。

検査項目セットの設定：上記打ち合わせにもとづき、臨床検査側は、検査部門システム上での必要な措置をとる。さらに検査項目セットを新たに設定するので、関連する書類を院内の情報管理部門へ提出しなければならない。これは、臨床検査側で行う。一方、治験側 (CRC) は、オーダーリングシステム上 (院内電子カルテ) で実際の設定を行う。

検査項目セットのテストオーダー：実際に、当該検査項目セットを電子カルテ上でオーダーし、電子カルテと検査部門システム間の通信に不具合がないことを確認する必要がある。

4. 検体の集配および送付方法

外部委託先で検査を行う場合、当院より委託先にむけて検体を送付する必要がある。まず、個々の患者レベルで得られた検体を臨床検査部門へ集める必要がある。さらに、検査部門では、必要に応じた検体の処理を行うことになる。

検体の処理方法に関しては、治験毎といってもよいほど多様な方法が存在する。また、検査部へ集めた検体を委託先へ移送する必要があるため、ここでもまた、個々の検体に適した梱包を行わなければならない。そのほかに、検体送付のための伝票の記載が必要であり、最終的に、処理済み検体と伝票を委託先に引き渡すことになる。

C. 治験に関する臨床検査側の業務

治験に関する検体は、まず患者から採取 (採血) され、臨床検査部に集められ、さらに必要に応じて検体の処理が行われる。院内検査の場合は、院内の検査機器にまわされ、また、外部委託の場合は、伝票とともに処理済み検体として委託先へ引き渡されることになる。臨床検査技師は、外来患者の検査であれば採血からの関与となり、入院患者の場合は、通常、検体処理からの関与になることが多い。

1. 検査前手順 (Preanalytical)

検査自体は、もちろん検査技師の重要な仕事であるが、もっともその関与活躍が期待できるのは、検査前手順 (preanalytical) の面ではなかるうか。採血時の患者の状態の確認、採血自体の質の確保、採血後の検体の移動、保存についての関与が考えられる。採血自体の質の確保としては、専用採血ホルダーを使用するのか、翼状針を使用するのかといったいわゆる採血法の選択、さらに採血管の選択や予備の用意、選択された個々の採血管の使用順序の確認、採

血量の確認、採血時間の確認などが重要である。この段階では、一人の治験対象患者に対して、看護師、臨床検査技師、CRCが混在して活動しているので、たいへん間違いが起きやすい状況が生まれている。このような状況下でこそ検体の取扱の専門家としての検査技師のリーダーシップが期待される。血清、血漿分離のための遠心条件の確認とそれに基づく、検査項目に最も適した検体処理の実施。また、検体をすぐに測定できない場合には、温度が重要な要素となる検体保管などにも技師の関与が考えられる。

2. 検査中手順 (Analytical)

測定法に関して：中核となる検査室 (Central Laboratory) における集中測定を行うことが多い国際治験の場合は、ほとんど問題にならないが、他の場合、外国と日本の検査方法すなわち、測定法の違いが問題となることがある。たとえば酵素活性の違い (例えばホロ酵素とアポ酵素の違いなど)²⁾などは、見過ごされがちな点である。十分考慮しておく必要がある。勧告法の導入、測定方法の標準化、さらには、異なる測定法間の補正などが、今後の課題となてこよう。

基準範囲に関して：院内検査であれ、外部委託検査であれ、当然、基準範囲は、設定されているが、特に院内検査の場合は、できればその設定根拠を公開できるような形で整備しておくことが望ましいだろう。さらに、当然ではあるが、きめの細かい基準範囲すなわち、成人および小児を別として取り扱う基準範囲の設定も検査項目によっては、必要である。治験における有害事象などに該当しかねない臨床検査値異常が発生した場合の報告、さらに、そのような有害事象収集のルールも明確にしておかねばならない。

異なる検査会社、医療機関で測定されたデータが比較できるようになるためにはどうすればよいかという問題がある。これは、測定法だけでなく基準範囲の問題もあり、到底簡単に片が付く話ではない。このような場合、治験自体を滞らせないためにも現実的な対応が必要である。乱暴な意見ではあるが、測定法は、標準化するしか方法がないが、基準範囲の場合は、治験用と一般診療用の2本立てを考慮してみるというのも一つの考え方ではないかと思う。

3. 検査後手順 (Postanalytical)

以外と見過ごされているのが、検査結果の書き換えである。意図的な書き換えは論外であるが、単純

な、たとえば検査結果の入力ミスを訂正するという形での検査結果の書き換えは、残念ながら日常的に行われている。欧米では、データ処理の内容を追跡調査できる記録 (audit trail) の考え方が浸透しつつあり、たとえば、その標準化 (C-DISC の導入) が進行しつつある³⁾。C-DISC 導入という個々の話題は、他に場を譲るとして、臨床検査側でいったん検査値を出力したら、その検査値を入力ミスとして訂正する場合でも上書きといった書き換えではなく、ログをのこした形での検査値の訂正とするように、記録に関与するシステムを改善していかねばならない。さらに検査値の入力にかかわる人間の意識も更新改善していかねばならない。

VI. ま と め

今回の臨床検査部における治験業務の現状分析によると、治験に関する臨床検査の標準化こそが、この領域で最も望まれていると結論できよう。そのためには、まず、日常の臨床検査の標準化がなしとげられなければならない。現在、色々な取り組みが行われているようであるが、一つの例として参考になるのは、福岡県⁴⁾のやり方である。各検査項目に関して、標準物質、基準測定法を定める必要も出てこよう。さらに治験検査を依頼する側と治験検査を引き受ける側のニーズを一致させることも必要であろう。このような大がかりなくわだてを実行するには、臨床検査側として JCCLS (日本臨床検査標準協議会)、JSCC (日本臨床化学会)、JSLM (日本臨床検査医学会)、技師会、検査請負企業、日本臨床検査薬協会、治験側として製薬企業、の足並みをそろえることが必須である。臨床検査側の学会組織の関与として、臨床化学会は標準物質の製造と測定法の制定に役割を果たし、臨床検査医学会は周辺の応用的なところで役割を果たすことが望まれる。ところで、治験施設 (治験をうける側) 自身による治験手順の標準化共通化さらには、治験依頼側による治験施設の評価 (たとえば倫理審査に要する時間など) の動きも最近出てきているようであり喜ばしいことである⁵⁾。

さらに、治験をめぐる昨今の動きとしては、治験に関する情報の公開があげられる。本件に関しては、欧米だけでなく、国内でも徐々に情報公開の場が整備されつつある⁶⁾。情報公開というどうしても治験の主体である薬剤の方に目がいくが、臨床検査の立場に立てば、治験の基盤としての臨床検査も情報

公開されうるということである。もちろん個々の検査値が公開されるわけではないが、臨床検査に関する種々の側面が公開されうるということを覚悟しておかねばなるまい。このような意味において、治験における臨床検査の標準化をめざすということは、たいへん重要なことと考える。

治験が広く受け入れられつつあるとはいっても、日本国内の臨床検査にたずさわる部門もしくは施設がすべて治験に参加することは、不可能である。どのような部門、施設が参加可能なかを明確にする必要がある。治験の側からすれば、精度管理の質や事務処理の煩雑さを考えるとできるだけ少ない施設でできるだけ多くの治験を行えることが望ましいであろう。しかし、これでは、国内でできるだけ多様な患者に治験に参加してもらうことは困難である。これらの要件を満たすには、中核となる検査室(Central Laboratory)とそれ以外の通常の検査室(Local Laboratory)のすみわけが必要と考える。中核となる検査室(Central Laboratory)においては、高い水準の精度管理が行われており、さらに、ISOやCAPといった国際的な認証をもうけていることが望ましいであろう。しかし、限られた数の施設しかこの要件を満たさないことが想像できる。問題は、それ以外の通常の検査室(Local Laboratory)の参加である。いかに多くの施設をそれ以外の通常の検査室(Local Laboratory)として取り込んでいけるかが、今後、臨床検査が治験と上手につきあっていく上で最も重要な点になると思う。臨床検査関連学会が真剣に取り組むべき課題である。色々な工夫があると思うが、たとえば、ある一定の要件を満たした施設を臨床検査関連の学会で治験参加可能施設として認定し、治験参加可能な通常の検査室(Local Laboratory)とするなどの方法も考えられよう。

今回の一病院における治験業務の経験を紹介することが治験と臨床検査の橋渡しになり、治験にかかわる臨床検査の標準化がまず日本国内で促進されることを強く望むものである。

謝辞(敬称略)

橋爪 愛(Table 3 資料の提供), 藤原康弘, 寺門浩之(Table 2-4 資料の提供), 広瀬真理子(国立がんセンター中央病院), 小宮山嶺, 東宮秀夫, 東 浩, 酒井弘憲(日本製薬協), 濱崎直幸(長崎国際大学), 康 東天(九州大学大学院医学研究院), 日本臨床検査医学会標準化

委員会, 小林利彦(米国製薬協), 永田 傳(欧州製薬団体連合会), 今村恭子, 八日市谷隆, 高橋希人(日本製薬医学医師連合会)に貴重な意見をいただいた。

略語

CAP: College of American Pathologists Survey

CDISC: Clinical Data Interchange Standards Consortium
(臨床試験データ交換仕様コンソーシアム)

CRC: Clinical Research Coordinator(治験コーディネーター)

EFPIA: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations(欧州製薬団体連合会)

ISO: International Organization for Standardization

JACRI: Japan Association of Clinical Reagents Industries
(日本臨床検査薬協会)

JAMT: Japan Association of Medical Technologist(日本臨床衛生検査技師会)

JAPhMed: The Japanese Association of Pharmaceutical Medicine(日本製薬医学医師連合会)

JCLS: Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards(日本臨床検査標準協議会)

JPMA: Japan Pharmaceutical Manufacturers Association
(日本製薬工業協会[製薬協])

JSCC: Japan Society of Clinical Chemistry(日本臨床化学会)

JSLM: Japan Society of Laboratory Medicine(日本臨床検査医学会)

PHRMA: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America(米国研究製薬工業協会[米国製薬協])

文 献

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/index.html>
- 2) 日本臨床化学会. 報告法総集編 2004 年版(補冊 1). 臨床化学 2004; 33: 16a-52a.
- 3) <http://www.cdisc.org/>
- 4) Kinoshita S, Toyofuku M, Iida H, et al Standardization of laboratory data and establishment of reference intervals in the Fukuoka Prefecture: a Japanese perspective. Clin Chem Lab Med 2001; 39: 256-62.
- 5) 若山尚彦, 加地弘明, 西村洋一郎, 他. 国内の治験環境: 治験依頼者側から見た治験を円滑に行うための課題. 臨床評価 2009; 36: 703-16.
- 6) Wod AJJ. Progress and deficiencies in the registration of clinical trial. NEJM 2009; 360: 824-30.

A Phase II Trial of Chemoradiotherapy for Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708)

Hoichi Kato¹, Akihiro Sato², Haruhiko Fukuda¹, Yoshikazu Kagami¹, Harushi Udagawa³, Akihiko Togo⁴, Nobutoshi Ando⁵, Otsuo Tanaka⁶, Masayuki Shinoda⁷, Hideaki Yamana⁸ and Satoshi Ishikura¹

¹National Cancer Center, Tokyo, ²National Cancer Center East, Chiba, ³Toranomon General Hospital, ⁴Togo Clinic, ⁵Tokyo Dental College, Tokyo, ⁶Niigata Cancer Center, Niigata, ⁷Aichi Cancer Center, Aichi and ⁸Kurume University Hospital, Fukuoka, Japan

Received February 5, 2009; accepted May 26, 2009; published online June 23, 2009

Objective: The study objective was to evaluate the efficacy and toxicity of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil (5-FU) plus cisplatin in patients with Stage I esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). The primary endpoint was proportion of complete response (%CR).

Methods: Patients with Stage I (T1N0M0) ESCC, aged 20–75 years, without indication of endoscopic mucosal resection were eligible. Treatment consisted of cisplatin 70 mg/m² (day 1) and 5-FU 700 mg/m²/day (days 1–4) combined with 30 Gy radiotherapy (2 Gy/day, 5 days/week, days 1–21). The cycle was repeated twice with 1-week split. Salvage surgery was recommended for residual tumor or local recurrence.

Results: From December 1997 to June 2000, 72 patients were enrolled. No ineligible patient or major protocol violation was observed. There were 63 CRs for %CR of 87.5% [95% confidence interval (CI): 77.6–94.1]. Six patients with residual tumor successfully underwent esophagectomy. There was no Grade 4 toxicity. Four-year survival proportion was 80.5% (95% CI: 71.3–89.7), and 4-year major relapse-free survival proportion was 68% (95% CI: 57.3–78.8) (mucosal recurrence removed by endoscopy was not counted as an event).

Conclusions: High CR proportion and survival proportion with mild toxicity suggest that this regimen could be considered as a candidate of new standard treatment to be compared with surgery in patients with Stage I ESCC.

Key words: esophageal neoplasms – combined modality therapy – clinical trial – Phase II – radiotherapy

INTRODUCTION

The more common endoscopy examinations have become, the more early stage (Stage I) esophageal squamous cell carcinomas (ESCC) have been detected. Stage I ESCC is categorized to mucosal (T1a) tumor or submucosal (T1b) tumor. Recently, most of the patients with mucosal tumor are potentially curable by endoscopic mucosal resection (EMR), which is considered a minimally invasive treatment. On the other hand, patients with submucosal tumors are generally treated by esophagectomy and prophylactic three-field lymphadenectomy (1,2). Although the survival proportion of patient with submucosal tumors treated surgically at 3 years

is over 80%, surgery can cause high morbidity (2–4). To reduce the risk of post-operative morbidity, alternative, less toxic modalities have been tested in several clinical trials.

For patients with more advanced ESCC, the efficacy of concurrent chemoradiotherapy has already been demonstrated (5,6), and the concurrent chemoradiotherapy regimen consisted of 5-fluorouracil (5-FU) plus cisplatin and radiation was promising. As an effective method of treating patients with early-stage cancer, chemoradiotherapy seems promising (7–9).

In terms of toxicities, comparing with surgery, the concurrent chemoradiotherapy is considered to have an advantage because it does not cause loss of esophagus and there are no post-operative complications.

If the efficacy of concurrent chemoradiotherapy was equivalent to that of esophagectomy, it would become a standard therapy for the patients with Stage I ESCC. Therefore, we performed a Phase II trial (JCOG9708) to

For reprints and all correspondence: Akihiro Sato, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1, Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan.
E-mail: asato@east.ncc.go.jp

evaluate the efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy with 5-FU plus cisplatin as a candidate test-arm regimen in the subsequent Phase III trial for the patients with submucosal tumors.

PATIENTS AND METHODS

PATIENTS

Patients were eligible if they had histologically proven Stage I [UICC-TNM classification (10): T1, N0, M0] thoracic ESCC which were diagnosed as a submucosal tumor and out of indications for EMR. Patients were also eligible if they had multiple lesions within the radiation field or multiple lesions which were indicated for EMR except the primary lesion. The other eligibility criteria were as follows: (i) age 20–75 years, (ii) performance status (PS) 0 according to the classification of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) and (iii) adequate renal function (i.e. serum creatinine ≤ 1.5 mg/dl, blood urea nitrogen ≤ 25 mg/dl and creatinine clearance ≥ 60 ml/min), hepatic function (i.e. total bilirubin ≤ 1.5 mg/dl, glutamate oxaloacetate transaminase (GOT) ≤ 1.5 times the upper limit of normal, glutamate pyruvate transaminase (GPT) ≤ 1.5 times the upper limit of normal), pulmonary function ($\text{PaO}_2 \geq 70$ mmHg) and bone marrow function (i.e. hemoglobin ≥ 10.0 g/dl, white blood cell (WBC) count $\geq 4000/\mu\text{l}$ and platelets $\geq 100\,000/\mu\text{l}$). Patients were excluded if they had an active synchronous cancer, had recurrence after prior EMR for ESCC, were HBs-Ag-positive or HCV-Ab-positive, had concurrent uncontrolled medical illness (severe cardiac disease, uncontrollable hypertension or diabetes, or active bacterial infection), had prior chemotherapy or radiation therapy for any neoplasm, or were pregnant or lactating women. All patients provided written informed consent before registration. After the assessment of inclusion and exclusion criteria, patients were registered centrally at the JCOG Data Center by telephone or fax. The Data Center was in charge of data management and central monitoring throughout the study.

EVALUATION OF RESPONSE AND RELAPSE

Response was assessed by esophageal endoscope, chest computed tomography (CT), chest X-ray, and neck to abdominal CT or ultrasonography in accordance with study-specific response criteria. We used original study-specific criteria because there was no appropriate criterion for assessing the response of primary tumors of the esophagus accurately. A complete response (CR) required meeting all of the following criteria: (i) no evidence of tumor except flat erosion, flat fur or a scar, (ii) a negative biopsy, (iii) no new lesions and (iv) confirmation of (i)–(iii) with at least a 4-week interval. A progressive disease (PD) required meeting any of the following criteria: (i) tumor growth and (ii) appearance of any new lesions or metastasis. If neither the criteria of CR or PD were met, the response was categorized as non-CR/non-PD.

Response was evaluated by physicians at 5 weeks after chemoradiotherapy. If (i)–(iii) CR criteria were met at the time of the first evaluation, re-evaluation to confirm CR was performed again at 4 weeks after the first evaluation. All CRs were reviewed and confirmed by viewing endoscopy films at the regular meetings of Japan Esophageal Oncology Group (JEOG; subgroup of the JCOG).

We divided relapses into major relapses and minor relapses. Major relapse was defined as a relapse that could not be removed by endoscopic treatment. Minor relapse was defined as a relapse that could be removed by endoscopic treatment. The patients were assessed at least once every 6 months to find these possible relapses.

STATISTICAL ANALYSIS

Simon's (11) two-stage minimax design was used to investigate whether the %CR was high enough to evaluate in a future Phase III trial. Sample size was calculated on the basis of an expected %CR of 85% and a threshold %CR of 70% with α error 0.05 and β error 0.1, and 68 eligible patients were required. Considering some ineligible cases, we set the projected accrual number at 75 patients. In this design, the number of response exceeds 54 of 68 eligible's leads to the rejection of the null hypothesis that true %CR is $< 70\%$. %CR was defined as the proportion of the number of patients with CR divided by the total number of eligible patients. The confidence intervals (CIs) for the %CR were calculated on the basis of exact binomial distribution. Overall survival (OS) time was defined as the time from registration to death from any cause. Major relapse-free survival (major RFS) was calculated from the date of registration to the earliest occurrence of major relapse or death from any cause. RFS was calculated from the date of registration to the earliest occurrence of a major relapse, minor relapse or death from any cause. OS, major RFS and RFS were estimated by the Kaplan–Meier method and CIs were based on Greenwood's formula. Toxicity was graded according to Japan Clinical Oncology Group Toxicity Criteria (12). All analyses were performed by SAS software version 8 (SAS Institute, Cary, NC, USA) in the JCOG Data Center. The planned accrual period was 2 years, and the follow-up period was set as 2 years after the completion of accrual.

TREATMENT

The treatment schedule is summarized in Fig. 1. Cisplatin was administered at a dose of 70 mg/m^2 by slow drip infusion on days 1 and 29, and 5-FU was administered at a dose of 700 mg/m^2 per day by continuous infusion for 24 h on days 1–4 and 29–32.

Radiation therapy was delivered with megavoltage equipment ($\geq 6\text{ MV}$) with anterior/posterior opposed and bilateral oblique (off-cord) portals. Patients were treated 5 days per week at 2 Gy/day for a total dose of 60 Gy. The superior and inferior borders of the radiation field were 3 cm beyond the

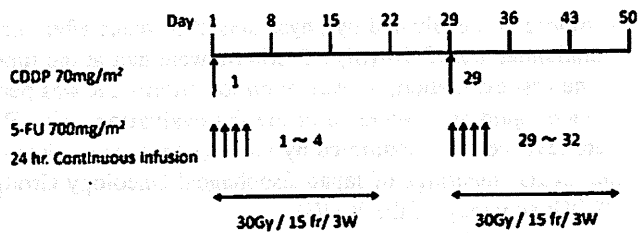


Figure 1. Treatment schedule. CDDP, cisplatin; 5-FU, 5-fluorouracil.

primary tumor. The lateral, anterior and posterior borders of the field were 1–2 cm beyond the borders of the primary tumor. Tumor size was defined by endoscopy (fiducial markers were used when needed). Elective nodes were not included. Two fields were treated each day, and port films were obtained at the beginning of treatment and the off-cord treatment, or more often if needed. Lung inhomogeneity corrections were not used.

All radiation simulator and port films and radiotherapy charts were reviewed by one radiation oncologist (S.I.). The JCOG criteria for assessing and scoring minor and major deviations, which are similar to the RTOG criteria, were used.

For patients with increased creatinine (i.e. 1.3 mg/dl or high), the cisplatin dose was reduced by 50%. If the creatinine level increased up to 2.0 mg/dl, protocol treatment was terminated. Radiotherapy was suspended when the WBC count decreased under 2000/ μ l, when the platelet count decreased under 50 000/ μ l, or when the hemoglobin decreased under 8.0 mg/ μ l. Radiotherapy was resumed if the WBC count was recovered 3000/ μ l or more, the platelet count was recovered 75 000/ μ l or more and the hemoglobin was recovered 8.0 mg or more within 3 weeks. The study protocol was approved by the Clinical Trial Review Committee of the JCOG and by the institutional review board of each participating institution before activation.

RESULTS

Between December 1997 and June 2000, 72 patients were registered in this study from 16 institutions. Among these 72 patients, 66 were men and 6 were women, with a median age of 62 (range 41–75) years, and no ineligible patient was enrolled. The characteristics of the patients and their tumors are shown in Table 1. Seventy (97%) patients completed the protocol treatment. In two patients, the treatment was terminated early for the following reasons: one due to patient refusal and the other due to the existence of advanced colon cancer was observed during the course of chemoradiotherapy. %CR was 87.5% (63/72, 95% CI: 77.6–94.1).

Fifty-three patients were still alive at the time of follow-up at December 2004. The OS curve for all patients is shown in Fig. 2. The 4-year survival proportion was 80.5% (95% CI: 71.3–89.7).

Thirty-six relapses (20 major relapses and 16 minor relapses alone) of 72 patients were observed at the time of

Table 1. Patient characteristics

| Characteristics | No. of patients |
|---|-----------------|
| Sex | |
| Male | 66 |
| Female | 6 |
| Age | |
| Median | 62 |
| Range | 41–75 |
| History | |
| Hypertension | 18 |
| Diabetes | 7 |
| Cerebro-vascular disease | 2 |
| Ischemic heart disease | 3 |
| Tumor location | |
| Upper thoracic esophagus | 10 |
| Middle thoracic esophagus | 45 |
| Lower thoracic esophagus | 17 |
| Multiple lesions | |
| With | 14 |
| Without | 58 |
| Inactive multiple cancers in other organ | |
| No | 60 |
| Yes | 12 |
| Head and neck | 6 |
| Gastric | 7 |
| Lung | 1 |

final follow-up. Among these 20 major relapses, 6 relapses (5 local relapses and 1 lymph node relapse) were inside of the radiation field, 13 relapses were outside of the radiation field (1 local relapse, 7 lymph node relapses and 6 distant metastases) and 1 relapse was both inside and outside of the radiation field. Six of the patients with 20 major relapse (5 local and 1 lymph node) safely received radical esophagectomy. All 16 patients with a minor relapses underwent endoscopic treatment.

A second primary cancer in other organs were observed in 18 of 72 patients; 6, stomach; 2, pharynx; 2, tongue; 1, prostate; 1, urinary bladder; 1, pancreas; 2, lung; 1, colon and lung; 1, pharynx and stomach; and 1, pharynx and prostate.

The major RFS curve is shown in Fig. 3. The median major RFS was not estimable (95% CI: 4.7 to not estimable), and the 4-year proportion of major RFS was 68.1% (95% CI: 57.3–78.8). The RFS curve is shown in Fig. 4. The median RFS was 4.3 years (95% CI: 1.9 to not estimable) and the 4-year proportion of RFS was 52.8% (95% CI: 41.2–64.3).

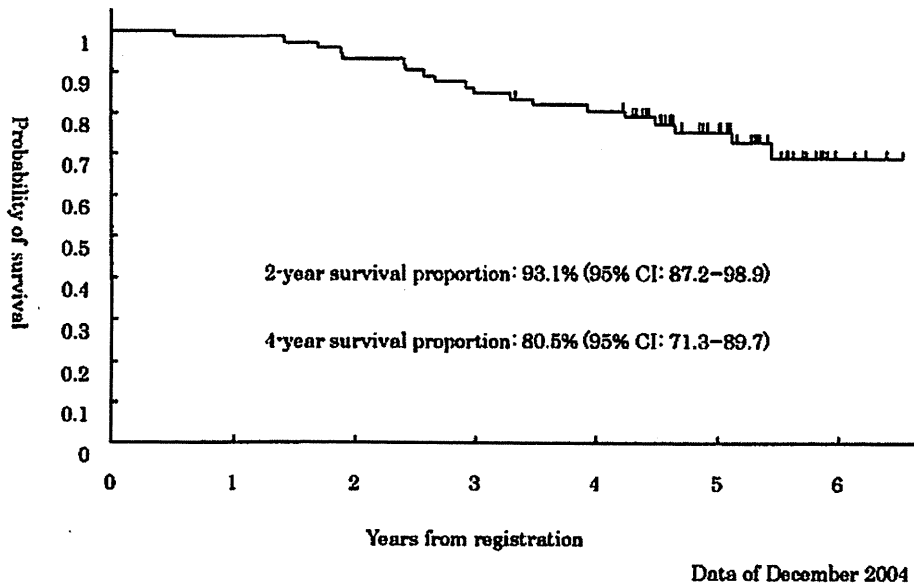


Figure 2. Overall survival. CI, confidence interval.

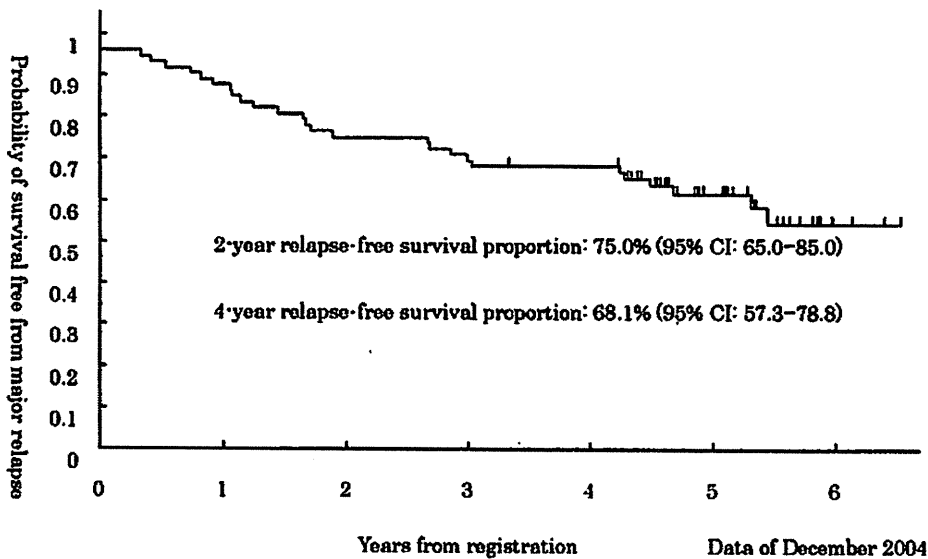


Figure 3. Major relapse-free survival.

The toxicities of the chemoradiotherapy are summarized in Table 2. Hematologic toxicity was dominant. No treatment-related deaths and serious (Grade 4) adverse events were observed.

The late toxicities are summarized in Table 3. One Grade 3 ischemic heart disease and two Grade 3 dyspnea were observed. No Grade 4 adverse event was observed.

As seen in Table 4, the percentage of patients with complete radiation therapy information was available for review at the time of the analysis was 87%. The incidence of acceptable and unacceptable deviations was 32% and 26%, respectively.

DISCUSSION

In this trial, %CR was high enough to reject the null hypothesis pre-specified in the study protocol. We concluded that concurrent chemoradiotherapy consisted of 5-FU plus cisplatin is promising for patients with Stage I ESCC who do not have indications for EMR.

The %CR was high (87.5%) comparing with that of the patients with advanced ESCC (21-47%) (6,13), the 4-year survival proportion was 80.5% (95% CI: 71.3-89.7), and equivalent to a result reported for esophagectomy in Stage I patients (~80%) (14).

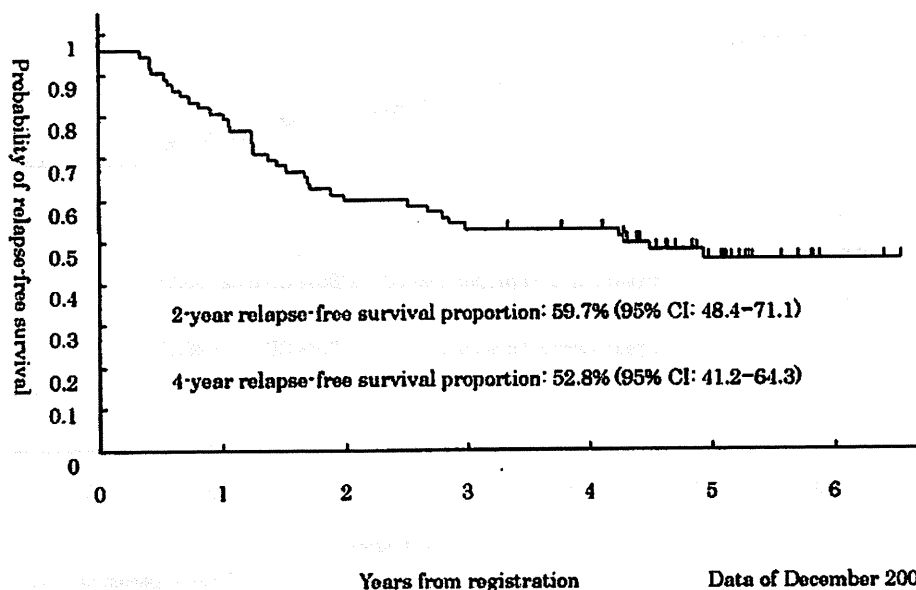


Figure 4. Relapse-free survival.

Table 2. Toxicities

| | Grade | | | | | % Grade 3/4 |
|--------------------------|-------|----|----|---|---|-------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Hematological | | | | | | |
| Leukocyte | 3 | 25 | 38 | 6 | 0 | 8 |
| Neutrocyte* | 18 | 19 | 32 | 2 | 0 | 2 |
| Hemoglobin | 47 | 16 | 9 | 0 | — | 0 |
| Platelet | 55 | 12 | 4 | 1 | 0 | 1 |
| Non-hematological | | | | | | |
| Total bilirubin | 50 | — | 22 | 0 | 0 | 0 |
| AST | 47 | 23 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| ALT | 42 | 27 | 2 | 1 | 0 | 1 |
| PaO ₂ | 31 | 39 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Creatinine | 55 | 16 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Nausea/vomiting | 31 | 26 | 15 | 0 | — | 0 |
| Stomatitis | 52 | 19 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Diarrhea | 58 | 11 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Esophagitis | 22 | 41 | 9 | 0 | 0 | 0 |
| Dyspnea | 71 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Neuropathy: sensory | 69 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Alopecia | 61 | 11 | 0 | — | — | 0 |
| Fever | 67 | 4 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Constipation | 66 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 |

No. of cases (n = 72). AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen. *One missing data.

Table 3. Late toxicities

| | Grade | | | | | % Grade 3/4 |
|---------------------|-------|----|---|---|---|-------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Esophagitis | 49 | 21 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Arrhythmia | 68 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Dyspnea | 59 | 5 | 6 | 2 | 0 | 2.8 |
| Neuropathy: sensory | 71 | 1 | 0 | 0 | — | 0 |
| Neuropathy: motor | 72 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cardiac ischemia | 70 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| Pericarditis | 58 | 12 | 2 | 0 | 0 | 0 |

No. of cases (n = 72).

Table 4. Quality review results for radiotherapy

| Evaluation | No. of cases | % |
|-------------------------|--------------|----|
| Per protocol | 21 | 29 |
| Deviation, acceptable | 23 | 32 |
| Deviation, unacceptable | 19 | 26 |
| Not evaluable | 3 | 4 |
| Not available | 6 | 8 |
| Total | 72 | |

No. of cases (n = 72).

With respect to the safety, only two Grade 3 adverse events were observed during treatment, GOT elevation ($n = 1$) and GPT elevation ($n = 1$), and no Grade 4 toxicity was reported. These results seemed promising because these toxicities were less severe than observed in other trials in which chemoradiotherapy performed in more advanced disease (6,15). As to late toxicities due to chemoradiotherapy, Grade 3 toxicities such as ischemic heart disease ($n = 1$) and dyspnea ($n = 1$) were observed; however, all of them were treatable.

We found two possible reasons which might have contributed to the mildness of the toxicities in this trial: (i) the patient's PS was good (ECOG PS was 0) and (ii) the radiation field was intentionally limited to enable salvage surgery in case of relapse. The limited radiation field may also have contributed to the safe salvage surgery after recurrence of the disease. The proportion of patients who received salvage surgery after chemoradiotherapy seems to be appropriate in this population. However, there is no valid comparable data for it.

During or after the chemoradiotherapy, more recurrence in the esophagus is likely to occur because the esophagus itself remains in contrast to after surgery. In this trial, the 4-year RFS was 52.8% (95% CI: 41.2–64.3) when mucosal recurrences removable with EMR (minor relapse) were counted as event. When such recurrence was not counted, the 4-year major RFS was 68.1% (95% CI: 57.3–78.8). Although the recurrences were occurred in this way, the survival proportion was high because most of the minor relapses were salvaged by EMR.

The quality review results for radiotherapy were not optimal in this trial, because there were no dummy run study and no early review before or just after the start of treatment. These are important items to keep the high quality of clinical trials and proactive quality assurance programs have been introduced in JCOG trials since 2002.

In this trial, the survival proportion at 4 years was high and the toxicities were mild, so we are now conducting a Phase III trial (JCOG0502) to demonstrate non-inferiority of chemoradiotherapy comparing with surgery for the patients with clinical Stage I ESCC to confirm the results of this study.

Acknowledgements

We thank to Ms Yukiko Fujikura, Ms Aya Kimura, Ms Harumi Kaba and Dr Miyuki Niimi for their data management, Dr Naoki Ishizuka for statistical analysis and Ms Mizuki Yamauchi for their support in writing manuscript.

Funding

This work was supported in part by grants-in-aid for Cancer Research (10-8, 11S-4, 14S-4, 17S-5) from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

Conflict of interest statement

None declared.

References

1. Kato H, Tachimori Y, Mizobuchi S, Igaki H, Ochiai A. Cervical, mediastinal, and abdominal lymph node dissection (three-field dissection) for superficial carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1993;72:2879–82.
2. Holscher AH, Bollschweiler E, Schneider PM, Siewert JR. Prognosis of early esophageal cancer. Comparison between adeno- and squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995;76:178–86.
3. Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, Iizuka T. Evaluation of the new (1987) TNM classification for thoracic esophageal tumors. *Int J Cancer* 1993;53:220–3.
4. Lerut T, De Leyn P, Coosemans W, Van Raemdonck D, Scheys I, LeSaffre E. Surgical strategies in esophageal carcinoma with emphasis on radical lymphadenectomy. *Ann Surg* 1992;216:583–90.
5. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992;326:1593–8.
6. Ohtsu A, Boku N, Muro K, Chin K, Muto M, Yoshida S, et al. Definitive chemoradiotherapy for T4 and/or M1 lymph node squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1999;17:2915–21.
7. Petrovich Z, Langholz B, Formenti S, Luxton G, Astrahan M. Management of carcinoma of the esophagus: the role of radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1991;14:80–6.
8. Okawa T, Tanaka M, Kita M, Kaneyasu Y, Karasawa K, Ide H, et al. Radiotherapy for superficial esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:959–64.
9. Coia LR, Engstrom PF, Paul AR, Stafford PM, Hanks GE. Long-term results of infusional 5-FU, mitomycin-C and radiation as primary management of esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:29–36.
10. International Union Against Cancer. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 4th edn. New York: John Wiley & Sons, Inc. 1987.
11. Simon R. Design and conduct of clinical trials. In: *Cancer-Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott Company 1993.
12. Tobinai K, Kohno A, Shimada Y, Watanabe T, Tamura T, Takeyama K, et al. Toxicity grading criteria of the Japan Clinical Oncology Group. The Clinical Trial Review Committee of the Japan Clinical Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol* 1993;23:250–7.
13. Hoff SJ, Stewart JR, Sawyers JL, Murray MJ, Merrill WH, Adkins RB, et al. Preliminary results with neoadjuvant therapy and resection for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1993;56:282–6; discussion 6–7.
14. Igaki H, Kato H, Tachimori Y, Daiko H, Fukaya M, Yajima S, et al. Clinicopathologic characteristics and survival of patients with clinical Stage I squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus treated with three-field lymph node dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1089–94.
15. Coia LR. Chemoradiation as primary management of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1994;21:483–92.

非臨床試験に対する薬事規制 (GLPと非臨床に関するガイドライン)

Pharmaceutical regulation for the non-clinical test (GLP and Safety Guidelines)

●国立がんセンター東病院薬劑部 近藤直樹^{1,2)}

●国立がんセンター東病院臨床開発センター臨床試験支援室 佐藤暁洋²⁾

●独立行政法人医薬品医療機器総合機構信頼性保証部 高田幸一³⁾

新医薬品の製造販売承認申請に際しては、その申請に係る品質、有効性および安全性を裏付けるための試験成績を厚生労働省に提出しなければならず、当該資料は厚生労働大臣の定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならないことが薬事法第14条第3項において規定されている。これはすなわち、医薬品として厚生労働大臣の製造販売承認を得るためには「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 (good laboratory practice : GLP)」、**「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (good clinical practice : GCP)」、**「申請資料の信頼性の基準 (薬事法施行規則第43条)」に従った試験成績の提出が義務づけられることを意味する。

これまで医薬品の開発は専ら製薬企業により行われ、製薬企業は厚生労働省から示された上記基準や関連ガイドラインに適合すべく、その体制整備と厳密な運用を図り、画期的な新医薬品を臨床現場に提供する役割を果たしてきた。

他方、近年の科学の進歩に伴い、大学や研究機関の研究者の成果を迅速

に実用場で提供すべきとの必要性が高くなり、基礎と実用をつなぐトランスレーショナル・リサーチの重要性が増大している。しかしながら、製薬企業の開発環境と大学や研究機関の研究環境との医薬品開発に対する規制要件へのレベルの差は小さくなく、大学や研究機関のシーズを効率よく製薬企業へ引き継ぐことができないと指摘されており¹⁾、早期実用化が望まれる医薬品を迅速に臨床現場に提供することができない状況にある。

これを解決するためには、大学や研究機関の研究者が研究開発の早い段階から薬事法を意識し、製造販売承認申請を視野に入れた研究を進めることが肝要となる。

そこで本稿では、医薬品開発における非臨床試験の役割と意義、さらに非臨床試験領域における薬事規制や関連ガイドラインの要点を概説する。

医薬品開発における非臨床試験の役割と意義

新医薬品の開発過程は、品質、非臨床、臨床の分野に大別され、動物およびヒトから得られた安全性情報の評価を行いながら段階的に進められるものである。非臨床試験は動物を対象として、「対象疾患に対して有効性のある医薬品のスクリーニング」、「医薬品の特性の明確化」、「ヒ

トに投与するに際しての安全性の検討」、「薬物相互作用の検討」、「適切な臨床試験デザイン構築のための情報収集」を主たる目的に実施され²⁾、収集されたデータは、承認申請前の開発段階においては、被験者の安全性を確保する臨床試験の実施のための重要な情報源となり、承認申請後の承認審査の段階では、有効性、安全性、体内動態などの観点から医薬品としての承認を妥当と判断するために必要な科学的な根拠を示すためのものとして重要となる。

これはすなわち、承認申請前の開発段階における非臨床試験には、臨床試験への移行前のみならず、移行後を含めた臨床開発の全段階を通じて、医薬品の開発の薬理作用および毒性作用を明らかにする役割があるということである。

言い換えると、臨床試験開始前までには、臨床試験の状況下であらわれる可能性のある毒性の特徴を明らかにし、臨床試験を行う際の安全な初回投与量を推定すること、臨床上の有害作用をモニターするためのパラメータを明らかにしておくことが最低限必要となる。また、臨床試験開始後は、先行する臨床試験の成績に加え、臨床試験と並行して実施された非臨床試験成績から十分な安全性が実証されていることに基づいて行わなければならない。

特に臨床または非臨床で認められた重篤な有害所見は、臨床試験の継続に影響することもあり、その際には非臨床試験の追加実施やすでに得られている臨床での有害事象の再評価が必要となる。これは、非臨床試験と臨床試験との間の不断のフィードバックを要する動的な過程であることを意味する。

他方、承認申請後の承認審査の段階における非臨床試験の役割としては、申請資料中で示された非臨床試

^{1,2)} Naoki Kondo, ²⁾ Akihiro Sato,

³⁾ Kouichi Takada

¹⁾ Pharmacy Division, National Cancer Center Hospital East, ²⁾ Clinical Trial Unit Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, ³⁾ Office of Conformity Audit, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

表1 非臨床試験の主たる分類と代表的試験

| | |
|--------|---|
| 薬理試験 | 「効力を裏付ける試験」「副次的薬理試験」「安全性薬理試験」「その他の薬理試験」 |
| 薬物動態試験 | 「吸収・分布・代謝・排泄に関する試験」「トキシコキネティクス試験」 |
| 毒性試験 | 「単回投与毒性試験」「反復投与毒性試験」「遺伝毒性試験」「生殖発生毒性試験」 |

験成績において、製造販売承認にあたって懸念すべき点がないかを評価するための重要なデータとなりうることである。つまり、「ヒトにおける医薬品の有効性、安全性を評価するうえで、適切かつ十分な検討が行われているか」、「薬理的な作用機序、薬物動態学的プロファイルなど、非臨床試験と臨床試験における各結果において大きく矛盾するような事項が存在していないか」、「臨床試験においては認められていないが、ヒトにおける新医薬品の安全性を評価するうえで懸念するような結果が示されていないか」について確認するためのデータとして重要な役割を果たしている。

非臨床試験領域の各分野と関連ガイドライン

医薬品の承認申請に必要な非臨床試験は主として、薬理試験、薬物動態試験、毒性試験に分類され、その代表的な試験は表1に示すとおりである¹⁾。

1. 薬理試験

効力を裏付ける試験とは、被験物質により試験内容に相違はあるが、期待している効能・効果を裏付ける薬理試験をいう。たとえば、抗悪性腫瘍薬の場合における抗腫瘍作用や、抗菌薬における *in vitro* の抗菌力試験などである。

本試験は、疾患モデル動物などを用いた効力の検討、*in vivo*、*in vitro* などの試験系を用いた効力の

検討を行うことにより、効果発現の作用機序についても可能な限り詳細な検討を行い、目的とする治療効果の考察にあたって主たる作用機序が明確になるよう留意しなければならない。さらに、原則として臨床で予定される同一の投与経路により評価すること、臨床用量における血中濃度などを考慮して、臨床での効力を裏付ける作用を明らかにするとともに、臨床における作用発現の可能性の大小を判断したうえで、その薬物の作用のプロフィールを明らかにすること、試験結果の評価に際しては、統計学的解析結果に基づき、客観的な考察を行うこと、既承認薬の同種・同効薬または薬理的に類似の薬物との作用のプロフィール、効力比などの比較に留意することなどについて考慮すべきである³⁾。

副次的薬理試験とは、効力を裏付ける試験と併せて薬理試験の種類と程度を全般的に把握し、被験物質が有する薬理作用のプロフィールを明らかにする試験をいう。本試験は原則「一般症状および行動に及ぼす影響」、「中枢神経系に及ぼす影響」、「自律神経系および平滑筋に及ぼす影響」、「呼吸・循環器系に及ぼす影響」、「消化器系に及ぼす影響」、「水および電解質代謝に及ぼす影響」などの項目を検討することにより、臨床適用時に発現する可能性がある副作用を予測するうえで有用な情報源となる。さらに、その対策を講ずるうえでの重要な情報が得られることに加え、生体機能に及ぼす影響のうち、毒性試験によっては必ずしも明

らかにすることが困難な有害作用についても考慮して実施される。

なお、認められた副次的薬理作用のうち、主なものについてはその作用機序を検討するとともに、臨床試験において重篤な副作用が認められた場合には、本試験に立ち戻ってその発現機序等を検討することが望ましいとされている。

安全性薬理試験とは、治療用量およびそれ以上の曝露に関連した被験物質の生理機能に対する潜在的に望ましくない薬力学的作用を検討する試験をいい、ヒトの安全性に関連のあると思われる被験物質の望ましくない薬力学的特性を特定すること、毒性試験もしくは臨床試験で認められた被験物質の有害な薬力学的または病態生理学的作用を評価すること、これまで認められた、もしくは危惧される薬力学的有害作用の機序を検討することを目的とする。

特に、心・血管系、呼吸および中枢神経系のような生命維持を司る器官系に対する被験物質の作用を検討することが重要な目的となる。本試験は科学的に妥当と考えられる範囲で毒性および薬物動態試験での情報についても考慮し、GLPを準用して実施することが求められている。なお、再分極に関連した心室頻拍(たとえば torsades de pointes)に対するリスクの検討に望ましいアプローチを補完すべく、心室再分極を遅延させる可能性を評価するための非臨床試験を行う必要性が生じる場合もある。

その他の薬理試験としては、薬物相互作用試験などがあり、臨床上併用される可能性がある薬物との間で臨床上問題となる薬力学的相互作用が想定される場合などに実施することが求められている³⁾。

なお、薬理試験に係るガイドラインについては、表2に示すとおりで

表2 薬理試験と関連ガイドライン

| | |
|----------|--|
| 副次的薬理試験 | 新医薬品等の製造(輸入)承認申請に必要な一般薬理試験のガイドラインについて、薬新薬第4号(1991年1月29日) |
| 安全性薬理試験 | 安全性薬理試験ガイドラインについて、医薬審発第902号(2001年6月21日)：ICH-S7A ヒト用医薬品の心室再分極遅延(QT間隔延長)の潜在的可能性に関する非臨床的評価、薬食査登発1023第4号(2009年10月23日)：ICH-S7B |
| その他の薬理試験 | 薬物相互作用の検討方法について、医薬審発第813号(2001年6月4日) |

表3 薬物動態試験と関連ガイドライン

| | |
|-------------------|--|
| 吸収・分布・代謝・排泄に関する試験 | 非臨床薬物動態試験ガイドライン、医薬審第496号(1998年6月26日)反復投与組織分布試験ガイダンス、薬審第442号(1996年7月2日付)* |
| トキシコキネティクス試験 | トキシコキネティクス(毒性試験における全身的曝露の評価)に関するガイダンス、薬審第443号、(1996年7月2日)；ICH-S3A |

*分布試験においては原則として単回投与とされているが、反復投与を考慮すべき状況と試験の実施については、本ガイダンスを参照することとされている。

あるが、効力を裏付ける試験は、被験物質によって手法が異なるため、ガイドラインは策定されていない¹⁾。

2. 薬物動態試験

吸収・分布・代謝・排泄に関する試験とは、被験物質および必要に応じその代謝物の体内動態、通常、最高血中濃度(Cmax)、最高血中濃度到達時間(Tmax)、血中濃度時間曲線下面積(AUC)、消失半減期(またはこれに準じた定数)、クリアランス、分布容積、生物学的利用性などのパラメータを求めるとともに、体内動態の非線形性の有無を検討する試験をいう。

言い換えれば、動物および *in vitro* 試験系を用いた非臨床試験において被験物質の吸収、分布、代謝、排泄を明確にすることにある。体内動態に関するデータは、トキシコキネティクスのデータと併せて評価することにより、動物における毒性、薬理試験の設定および結果の解釈に役立つことになる。さらに、それらの結果を体内動態の種差と関連して評価することは、ヒトにおける

体内動態を予測し、有効性および安全性の考察に役立つ。また、併用される可能性のある薬物との相互作用を検討するうえでも重要な情報源となる。なお、主要代謝物については、毒性、薬理作用に関する検討も必要である²⁾。

トキシコキネティクス試験とは、毒性試験のなかに通常組み込まれ、医薬品開発における毒性試験の不可欠な構成要素として、あるいは特にデザインされた補助的試験として、全身的曝露を評価するための薬物動態データを得る試験をいい、動物において得られた全身的曝露およびそれと毒性試験の用量ならびに、時間経過との関係を検討することを目的とする。本試験は、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験の一部として、GLPを準用して実施することが求められている。

なお、薬物動態試験に係るガイドラインについては、表3に示すとおりであり、薬物動態学的相互作用の検討を行う際に参考とすべきガイドラインとしては、「薬物相互作用の

検討方法について、医薬審発第813号(2001年6月4日)」が通知されている。

3. 毒性試験

単回投与毒性試験とは、被験物質を哺乳動物に単回投与したときの毒性を質的に明らかにすることを目的とする試験である。本試験で用いられる大量の被験物質を投与する試験はほかになく、たとえばヒトが事故などで大量服用した際の対応、処理などのための有益な情報となりうる³⁾。

反復投与毒性試験とは、被験物質を哺乳動物に繰り返し投与したとき、明らかな毒性変化を惹起する用量とその変化の内容および毒性変化の認められない用量を求めることを目的とする試験である。

通常、反復投与毒性試験について推奨される投与期間は、計画された臨床試験の期間と規模および治療上の適応に関係している。原則として、2種の哺乳動物(1種は非げっ歯類)で実施される毒性試験の期間は、臨床試験の期間と同じか、あるいはそれを超えているべきである。ただし、治療上の利益が明確にもたらされることが示されているような特別な状況下では、個々の事例に応じて、臨床試験の期間が反復投与毒性試験の期間を超えて継続されることもある。

遺伝毒性試験とは、直接あるいは間接的に遺伝的な障害を引き起こす物質を検出するために考案された試験をいい、種々の機構により引き起こされる変化を *in vitro* および *in vivo* で検出することができるように工夫された試験と定義することができる。

これらの試験は、DNAの損傷とその傷が固定されることによる障害を検出することができる。遺伝毒性

表4 生殖発生過程における諸段階の区分

| | |
|---|--|
| A | 交尾前～受精(成熟雌雄動物の生殖機能, 配偶子の発生および成熟, 交尾行動, 受精) |
| B | 受精～着床(成熟雌雄動物の生殖機能, 着床前発生, 着床) |
| C | 着床～硬口蓋閉鎖(成熟雌雄動物の生殖機能, 胚発生, 主要な器官の形成) |
| D | 硬口蓋閉鎖～妊娠終了(成熟雌雄動物の生殖機能, 胎児の発生と成長, 器官の発生と発達) |
| E | 出生～離乳(成熟雌雄動物の生殖機能, 新生児の子宮外生存への適応, 離乳前の発生と成長) |
| F | 離乳～性成熟(離乳後の発生と成長, 独立生存への適応, 完全な性機能の確立) |

表5 毒性試験と関連ガイドライン

| | |
|-----------------------|---|
| 単回投与毒性試験・ 反復投与毒性試験 | 単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について, 薬新薬第88号(1993年8月10日): ICH-S4 |
| 遺伝毒性試験 | 医薬品のための遺伝毒性試験の特定項目に関するガイダンス, 薬審第444号(1996年7月2日): ICH-S2A 医薬品の遺伝毒性試験に関するガイドラインについて, 薬食査第1127001号(2008年11月27日) 遺伝毒性試験: 医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ, 医薬審第554号(1998年7月9日) |
| 生殖発生毒性試験 | 医薬品の生殖発生毒性試験のガイドラインについて, 薬審第316号(1997年4月14日): ICH-S5A/ICH-S5B 医薬品の生殖発生毒性試験についてのガイドラインの改正について, 医薬審第1834号(2000年12月27日): ICH-S5B(M)(現在S5(R2)) |
| がん原性試験 | 医薬品のがん原性試験のための用量選択のガイダンス, 薬審第544号(1996年8月6日): ICH-S1C 医薬品のがん原性試験のための用量選択, 補遺, 医薬審第551号(1998年7月9日): ICH-S1C(R), 現在S1C(R1)) 医薬品のがん原性試験の必要性に関するガイダンス, 薬審第315(1997年4月14日): ICH-S1A 医薬品のがん原性を検出するための試験に関するガイダンス, 医薬審第548号(1998年7月9日) 医薬品のがん原性試験に関するガイドラインについて, 医薬審第1607号(1999年11月1日) |
| 免疫毒性試験 | 医薬品の免疫毒性試験に関するガイドラインについて, 薬食査発0418001号(2006年4月18日): ICH-S8 |

試験で陽性となった物質は、ヒトに対する発がん物質の可能性が、さらに、特定の化合物がヒトで発がん性を示すことが証明されていることから、遺伝毒性試験は主に発がん性を予測するために用いられてきた。また、それらの試験結果は発がん性試験結果の解釈にも重要な役割を果たす。

一方、遺伝毒性試験で陽性となった物質は遺伝的障害物質である可能性もある。すなわち遺伝性疾患を引き起こす可能性がある。遺伝毒性試

験結果とヒトでの遺伝性疾患との関係について証明するのは困難ではあるが、生殖細胞系における突然変異はヒトの疾患と明瞭に関係していることから、ある物質に遺伝毒性が疑われた場合は、ある物質にがん原性が疑われたのと同様に重大であると考えられる。

生殖発生毒性試験は、被験物質の哺乳類の生殖発生に対するあらゆる影響を明らかにすることを目的とする試験である。この目的を達成させるためには、試験の施行および結果

の解釈においてあらゆる薬理学、毒性学的データと関連させて、ヒトにおける生殖発生への危険性が、ほかの毒性試験の結果から予見される危険性よりも大きい、小さい、あるいは同等であるかを検討しなければならない。また、生殖発生に及ぼすなんらかの影響を検出するための試験を選択し、組み合わせることにより、成熟動物および受精から性成熟までの発生の全過程にわたって薬物に曝露することが可能となる。

薬物曝露の即時および遅発的効果を検出するためには、一つの完全な生命周期、すなわち一つの世代での受精から次の世代での受精までの間観察を継続して行わなければならない。試験実施の便宜上、この連続的な生殖発生過程を表4の諸段階に区分することができる。

なお、毒性試験のガイドラインとしては、「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて(その1)、薬審第118号(1984年2月15日)」が示されていたが、1989年9月および1999年11月に国際的整合性を図る見地から改正がなされた。すなわち、医薬品の承認申請等の目的で実施される安全性に関する試験について標準的な実施方法を示し、医薬品の安全性の適正な評価に資することを目的とした「医薬品の製造(輸入)承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて、薬審第124号(1989年9月11日)」が通知され、「医薬品毒性試験法ガイドライン」が定められた。

その後、日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)での合意に基づき、表5に示す各種ガイドラインなどが制定され、「医薬品毒性試験法ガイドライン」はこれらのガイドラインなどにより逐次改訂されている³⁾。

表6 GLPの構成(概要)

| | |
|-------------|---|
| 第1章(1-4条) | 本省令の趣旨、用語の定義、試験委託者の責務等に関する規定 |
| 第2章(5-8条) | 試験施設の運営管理者、試験責任者及び信頼性保証部門責任者の責務等に関する規定 |
| 第3章(9-10条) | 試験施設の構造、設備、機器に関する規定 |
| 第4章(11-12条) | 試験施設内における標準操作手順書(運営管理者により作成)及び動物の飼育管理に関する規定 |
| 第5章(13-14条) | 被験物質及び対照物質等の取扱いに関する規定 |
| 第6章(15-16条) | 試験計画書(試験責任者により作成)及び試験の適切な実施に関する規定 |
| 第7章(17-18条) | 最終報告書(試験責任者により作成)及び試験関係資料の保存に関する規定 |
| 第8章(19条) | 複数の場所にわたって実施される試験(複数場所試験)に関する規定 |

非臨床試験領域における薬事規制

薬事法第14条第3項に基づき承認申請の添付資料として提出される毒性試験(トキシコキネティクス試験を含む)、安全性薬理試験の結果は、正確に解析・評価されるよう試験データの信頼性が確保されていなければならない。これを確実に遂行するために法制化されているのがGLPである。

GLPは、試験を外部施設に委託する場合の試験委託者の責務などの明確化のほか、信頼性保証部門責任者の設置とその責務、試験施設の運営管理者の試験実施方法および手順を記載した標準操作手順書の作成義務、試験責任者の試験計画書および最終報告書の作成義務、試験施設の構造設備規則、動物の管理など、各々責任の所在が規定されており、「8章19条」で構成されている。概略は表6のとおりである^{1,5)}。

承認申請において提出された添付資料中の毒性試験データは、厚生労働省が独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)に委託して、承認審査にあたり毒性試験を実施した施設のGLP適合性の確認や生データの信頼性調査などのGLP適合性調査の対象となる。本調査では提出された資料が審査可能なデータであるか判断される。GLP適合状況の評価は、GLP適合性調査結果を基にPMDAが設置したGLP評価委員会により表7のとおり3区分で行われる^{1,5)}。

PMDAによるGLP適合性調査において評価がAまたはBの場合、原則として当該試験施設で実施された試験成績は評価結果通知の日からそれぞれ3年間または2年間、審査資料として受け入れられる。

表7 GLPの評価区分

| | |
|-----|--|
| 評価A | GLPに適合する |
| 評価B | 改善すべき事項があるが、当該部分による試験の信頼性に及ぼす影響は許容しうる範囲のものであり、GLPに適合する |
| 評価C | GLPに適合しない |

4. 臨床試験を実施するための事前に実施すべき非臨床試験の範囲
薬事法では治験を実施する前に医薬品では被験薬の品質、毒性および薬理作用に関する試験、その他治験を依頼・実施するために必要な試験を終了していなければならないと規定されている。はじめてヒトで医薬品の臨床試験を行うために事前に実施すべき毒性試験の項目、その他臨床試験の相ごとに必要な非臨床試験の実施時期・投与期間を定めたガイドラインとして、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン(医薬審第1019号(1998年11月13日))」および「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインの改正について(医薬審第1831号(2000年12月27日))」, いわゆるICH-M3(M)(現M3(R1))がある^{1,5)}。

ただし、本ガイドラインは、通常の医薬品の開発において普通に起こりうる状況に適用されるものであり、医薬品開発のための一般的な手

引きとしてみなされるべきものである。たとえば、抗悪性腫瘍薬の開発においては、生命を脅かす疾病または重篤な疾病を適応としていることや、非臨床試験のデザインと実施に関して、これまで国際的に受け入れられている方針や勧告はないことから、本ガイドラインに必ずしも遵守することなく、個々の事例に応じて毒性学的評価と臨床開発が進められていた。そのため、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価(ICH S9)」の策定が現在進んでいるところである。

また、マイクロドーズ臨床試験の実施に必要とされる安全性試験には、拡張型単回投与毒性試験や必要に応じて局所刺激性試験があり、GLP遵守が必要となる。なお、主たる薬理作用の確認が済んでいる場合の安全性薬理試験、遺伝毒性試験は必ずしも実施してなくてもよい旨「マイクロドーズ臨床試験の実施に関するガイダンス薬食審査発第0603001号(2008年6月3日)」に明記されている。

おわりに

米国では産学官が連携し融合して、画期的新薬を創製するような体制が整備されており、大学や研究機関発の医薬品関連の特許出願比率が本邦に比し非常に多い。また米国では大学や研究機関発ベンチャーが中心となって医薬品開発を担うような体制が構築されている。

これに対して、わが国における大手製薬企業は大学や研究機関との連携を医薬品開発の戦略としていまだ導入を進めていないのが現状である。その理由として、先述のとおり、大学や研究機関においては、製造販売承認申請を念頭に置いたデー

タ収集など、実用化に向けての具体的手段や方法に関する知識の普及が進んでおらず、シーズ開発を行う現場である大学や研究機関と医薬品など開発の現場である製薬企業の認識の間に隔たりが存在し、ライフサイエンス分野の研究成果が必ずしも医薬品などの実用化に繋がりがやすいとはいえない状況が要因の一つとなっていると考えられる。

この状況を改善するためには、大学や研究機関の研究者の薬事規制、関連ガイドラインに係る情報収集とその理解が必要であり、それを成し得ることができれば、国民の疾患治療に貢献する画期的新薬の創製へと結びつくことは間違いないであろう。

文 献

- 1) 平山佳伸 厚生労働科学研究 医薬品・医療機器開発に対する理解増進に関する研究. 平成 18 年度総括研究報告書: <http://nibio.go.jp/guide/report.pdf>
- 2) 抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて 厚生労働省医薬食品局審査管理課長 薬食審査発第 0217001 号 平成 18 年 2 月 17 日: <http://www.ryumachi-jp.com/pdf/mh060217.pdf>
- 3) 日本薬剤師研修センター(監): 医薬品製造販売指針 2008. じほう. 2008. p248-291.
- 4) 坂野和英: 医薬品毒性試験法ガイドラインの見直し. Farumashia 27(2): 141-143, 1991.
- 5) 日本の薬事行政 日本製薬工業協会 英文薬事情報ワーキンググループ 編. 2009.3: <http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/index2.html>

Japan Works To Shorten “Drug Lag,” Boost Trials of New Drugs

By Gunjan Sinha

Since 2005, Japan has cut its notorious drug lag almost in half. The time between approval of a new drug in Europe or the United States and approval in Japan shrank from about 3 years in 2006 to 1.5 or 2 years, according to the latest estimate.

“Things are getting better,” said Kazuo Tamura, M.D., a professor at Fukuoka University School of Medicine and current president of the Japanese Society of Medical Oncology.

But the drug lag is not the only thing keeping Japanese patients from gaining access to the same drugs at the same time as patients in other developed nations. Among other reasons is the difficulty of conducting clinical trials in Japan, according to Tamura

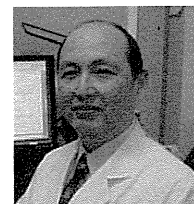
and others. The cost of trials is high and infrastructure is poor compared with other Asian countries, discouraging industry-sponsored trials. And academic researchers face additional barriers when initiating trials for new treatments, meaning that relatively few such trials take place in Japan.

Now, concerted efforts are under way to increase the number of trials. Along with efforts to cut the remaining drug lag, Japanese oncologists are working to change some policies, improve infrastructure, and encourage investigator-initiated research.

Fixing the Drug Lag

The reasons for the time lag in getting drugs approved in Japan are varied, but a

primary cause has been the Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency’s (PMDA) requirement that drug companies conduct separate and additional safety studies in Japanese patients. That policy, though modified recently, is based on safety concerns, Tamura said. Several



Kazuo Tamura, M.D.

studies have shown that Asians metabolize drugs differently from white patients, he said.

In 2005 the Japanese Ministry of Health Labor and Welfare began putting measures in place to cut the time lag. These include establishing a special committee

that reviews drugs approved elsewhere and that can recommend fast-tracking a drug in Japan, hiring more review staff at PMDA, and softening drug application requirements to make it easier for pharmaceutical companies to apply to market a new drug in Japan. And in 2008, the PMDA agreed to consider data from global clinical trials in all drug applications as long as safety studies included Japanese patients.

This is an important change for industry, said Ken Kobayashi, M.D., head of oncology, early clinical development, at Novartis in Japan. It means that a company can conduct one trial around the world and potentially use it as the basis for a submission to the U.S. Food and Drug Administration, the European Medicines Agency, and the PMDA. Because Japan would be one of the enrolling countries, companies could apply for drug approval to all three agencies at the same time, substantially cutting the remaining drug lag.

At least that was the theory. In practice, the policy hasn't yet generated huge results: The Japanese National Cancer Center Hospital is now conducting 36 industry-sponsored global phase III trials, said Yasuhiro Fujiwara, M.D., Ph.D., chairman of the hospital's department of clinical trial coordination and developmental therapeutics in Tokyo. Far smaller countries, such as Sweden, have much higher participation rates in global clinical trials, Tamura said.

One reason for the small number of trials involves the administrative costs of trials in Japan, according to Kobayashi. For instance, he said, companies must translate most documents submitted to the PMDA into Japanese. Also, the infrastructure to carry out trials is relatively poor compared with that in Western countries. Most hospitals do not have staff to streamline patient recruitment and manage the necessary paperwork, so the work falls to already-time-strapped doctors.

To tackle the infrastructure problem, the Japanese government has awarded about \$1 million per year since 2006 to 10



Ministry of Health, Labor, and Welfare, Tokyo.

Centers of Excellence, which include more than 50 medical research institutes. But the effort isn't enough, Tamura said, because medical care in Japan is so dispersed. There are many hospitals with small numbers of patients—one reason why recruiting patients into trials takes so long. Without a larger network of hospitals staffed and equipped to conduct trials, the process will continue to be laborious, he said.

Investigator-Initiated Research

Making it easier for industry to conduct trials in Japan will solve only part of the problem, according to Naoto Ueno, M.D., Ph.D., professor of medicine in breast medical oncology at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center in Houston, which has sister relationships with two Japanese medical centers. "If Japanese physicians relied solely on drug development by industry, some anticancer drugs might never be approved in Japan for less-common indications," he said. And yet in Japan "it is quite rare for an investigator to initiate a clinical trial [with a new drug]."

In fact, until 2003, independent investigators could not conduct clinical trials to test new drugs or a new indication for an already approved drug, both of which require an investigational new-drug (IND) application. In 2003, the Pharmaceutical

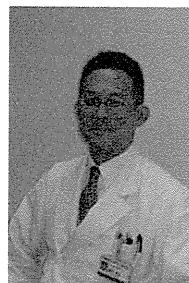
Affairs Law was revised to allow independent investigators to apply for INDs, but only six investigator-initiated cancer clinical trials with INDs have been registered since then, according to Ueno. In contrast, more than 900 investigator-initiated, non-IND cancer trials (with already approved drugs and indications) have been registered and disclosed to Japan's UMIN (University Hospital Medical Information Network) Clinical Trials Registry since its establishment in 2005.

The reasons that so few apply for IND status are manifold and complex. For one, funding is hard to find. And when it is available, conducting a clinical trial with an IND is more expensive than conducting a trial without one. In IND clinical trials, quality control and quality assurance are closely monitored—more closely than for similar trials in the U.S., said Ueno, who studied medicine in Japan but practices in the United States. For example, the U.S. National Cancer Institute accepts a central online monitoring system for clinical trials, but in Japan, site visits are the rule. Also, drug companies are not allowed to fund investigator-initiated trials, so investigators must apply to the government for funds, and "most people don't want to make that effort," Ueno said.

Another reason for the dearth of investigator-initiated trials is that Japan's health care system does not pay for off-label use of drugs, even in clinical trials. Such drugs must be provided by a company or bought from the company if an IND has been approved.

"We have no system in place yet for compassionate use or off-label use of drugs here," Tamura said.

The problem is not only that government health insurance won't pay for off-label or experimental drugs but also that



Yasuhiro Fujiwara, M.D., Ph.D.