

医師主導型治験

医師（研究者）や医療機関が主体となって企画・実施する治験を医師主導型治験といいます。たとえば、海外では有効性が認められ使用されている薬剤でも、国内では採算性やリスク面から製薬企業が治験を行わない場合があります。また、有望な治療法と考えられても、先端医療などの新規の治療法であるために、効果が未知であることから企業が消極的な場合もあります。そこで、有望な医薬品や治療ではあるが、企業が治験を行わない場合に、医師が主体となって治験を企画・実施し、厚生労働省の承認を得て、医療現場で使用できるようにするための治験が医師主導型治験です。医師主導型治験は、改正薬事法により 2003 年 7 月から実施可能となりました。

医師主導型治験により、企業が興味を示さない薬剤や治療法の開発が促進され、医療水準が向上することが期待できます。また、先端医療を臨床に応用する方法が整備され、先端医療の開発が促進されることも期待されます。また、治験に対する理解と経験が深まり、企業が主体となる治験も促進され、薬剤の臨床応用が迅速化されることも期待されます。

治験実施基盤の整備を図るため、日本医師会治験促進センター(<http://www.jmacct.med.or.jp>)が、治験の企画・立案、申請支援、業務手順書策定支援、副作用報告書作成支援などを行っています。

医師主導型治験の手順

治験実施計画書（プロトコール）の作成

自ら治験を実施する者、すなわち医師が治験実施計画書（プロトコール）を作成します。

治験薬概要書の作成

当該薬物の非臨床試験の成績と、臨床試験の成績を記載することが必要です。

医療機関の長への届け出

治験審査委員会の審査

治験の届け出

治験の実施

以上のように医師主導型治験では、治験の届け出が医療機関内部の治験審査委員会の審査の後になりますが、企業が主体となる治験では、企業が実施計画書等を作成し、治験の届け出を行い、その後に医療機関へ依頼され治験審査委員会の審査を受ける点が異なります。

医師主導型治験を行うための要件

医師主導型治験は、企業主導の治験（依頼者が企業、実施者が医療機関）と異なり、治験の依頼者と実施者が同じであり、データの信頼性が問題となり得ます。また、企業主導の治験では、モニタリング・監査は企業が行い、医療機関以外の第三者となりますが、医師主導型治験では、モニタリング・監査を同一の医療機関の者が行う場合があります、中立性が問題となり得ます。よって、データの信頼性を確保するために、医師主導型治験を実施する医師は、当該分野における知識・経験が豊富なこと、臨床研究・治験に対する知識・経験が豊富なこと、関連法規や支援制度などに対する知識を有していること、倫理・科学に対する造詣が深いことが求められます。さらに医療機関として、当該分野の治療経験が豊富であり、有害事象に対する検査や緊急治療が十分に行える人材・設備を備えていることが要求されます。

治験と臨床試験のメリットとデメリット

臨床試験

今日のがん治療は、予後や生活の質 (QOL) の改善を図るため、種々の治療法を組み合わせで行う集学的治療が基本となっています。乳がんの治療も、手術の他、化学療法、ホルモン療法、分子標的療法、放射線療法や免疫療法に様々な支持療法が組み合わされて行われることにより、予後は年々改善されています。一方、こうした集学的治療を、個別の患者さんごとに最も適した形で適用していくという個別化治療も重要になっています。さらに、新たな薬剤や治療法の開発も急速に行われています。そこで今日では、誰に、どの治療法を、どの用量で、どのタイミングで、どのような組み合わせで行うことが最も効果的で、副作用が少ないかを検討するための臨床試験が重要な意味をもっています。従来の治療法の中には、個別の治療としては確立されていても、それをどのように組み合わせるのが最も効果的なのか、あるいは、使用するべきだと考えられていた治療法は本当に必用なのかなど、未だ明確になっていないことがあります。臨床試験とは、人 (患者さんや健康な人) を対象とした治療をかねた試験のことです。つまり、臨床試験は個々人の経験的な治療ではなく、患者さんと医師がエビデンスに基づいた治療法の決定を行うために必要なものです。臨床試験は、治療効果を高めることを目的とした試験のみではなく、過剰な治療を避けるために治療の有効性を検討したり、また支持療法による副作用の軽減を図るためにも必要なものです。そして、こうした臨床試験が、将来の医学の進歩を支えることになります。

臨床試験の意義

治療効果の改善

過剰な治療の回避

副作用、侵襲の軽減

そして最終的には、以上全て総合した医学の進歩による QOL の改善が目的となります

治験 (治療試験)

この臨床試験のうちで、新規の薬剤や治療法、医療機器の安全性と有効性を確かめ、厚生労働省による承認を得るための試験が治験 (治療試験) です。

新たな薬剤が医療の場で使われるまで

1. 薬の候補 (基礎研究)

人々の歴史的な経験や、実験室での実験に基づき、植物や微生物、化学合成した物質などから治療の目的に適った薬剤の候補が見つかります。それらについて、細胞や組織などを用いた実験により、効果を調べます。

2. 動物実験 (非臨床試験)

動物 (ネズミ、ウサギ、イヌなど) を使った疾患のモデルなどで、有効性と安全性を十分に確認します。

3. 治験

a. 第 1 相試験 (臨床薬理試験)

薬剤の安全性と薬物動態を調べるために、少人数の健常人や患者さんで行う試験です。通常、少ない用量から始め、安全性を確かめながら徐々に予定された用量まで増やしていきます。

b. 第 2 相試験 (探索的試験)

比較的少数の患者さんに対して、安全性・有効性や用法・用量を探索的に調べます。第 3 相試験で用いる用法・用量を決定する意味もあります。

c. 第 3 相試験 (検証的試験)

より多数の患者さんに対して、第 2 相試験で得られた結果に基づき設定した薬剤の用法・用量に対して、有効性・安全性を検証する試験です。プラセボや、既存の標準治療と比較して、その有効性を検討する比較試験を行います。

「医薬品の臨床試験の実施の基準」(Good Clinical Practice: GCP)

こうした治験は、有望な薬剤の開発に欠かせないものですが、使用実績の少ない薬剤を使用することになるため、治験に参加する人々の安全性と人権は最大限に尊重されなければなりません。また、治験で得られた結果が、薬の開発に実際に必要かつ有用な意味を持っていないければなりません。そこで、人権を尊重し、治験を科学的に行うために「医薬品の臨床試験の実施の基準」(Good Clinical Practice: GCP: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2002/09/s0904-3d.html>)という厚生労働省が定めた基準 (薬事法に基づく省令) があります。この基準の中には、治験審査委員会の設置や、インフォームド・コンセントに関しても規定されています。

「医薬品の臨床試験の実施の基準」の規定の例

健康被害が生じた場合、補償をされることが規定されています。

治験審査委員会の設置が必要とされています (第 4 章第 1 節)。

治験審査委員会は、治験が倫理的及び科学的に妥当であるかどうか、当該医療機関で行うのが適当であるかどうかにつき審査します。

治験に参加する人に対して文書による説明と同意 (インフォームド・コンセン

ト)を取得することが必要です。

治験責任医師等は、治験の目的や方法についてわかりやすい文書で説明をし、文書で同意を得ることが必要です。

治験の参加はいつでも取りやめることができます。

治験に参加しない場合や、参加を取りやめる場合にも、不利益な取り扱いはありません。

治験に参加する人の情報は厳密に管理され、秘密は保全されます。

特に、説明文書に関する規定は重要なので、以下に抜粋します。

- 1 治験責任医師等は、前条第一項の説明(治験の内容やその他の治験に関する事項についての説明)を行うときは、次に掲げる事項を記載した説明文書を交付しなければならない。
 - 一 当該治験が試験を目的とするものである旨
 - 二 治験の目的
 - 三 治験責任医師の氏名、職名及び連絡先
 - 四 治験の方法
 - 五 予測される治験薬の効果及び予測される被験者に対する不利益
 - 六 他の治療方法に関する事項
 - 七 治験に参加する期間
 - 八 治験の参加を何時でも取りやめることができる旨
 - 九 治験に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより被験者が不利益な取扱いを受けない旨
 - 十 被験者の秘密が保全されることを条件に、モニター、監査担当者及び治験審査委員会が原資料を閲覧できる旨
 - 十一 被験者に係る秘密が保全される旨
 - 十二 健康被害が発生した場合における実施医療機関の連絡先
 - 十三 健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨
 - 十四 健康被害の補償に関する事項
 - 十五 当該治験に係る必要な事項
- 2 説明文書には、被験者となるべき者に権利を放棄させる旨又はそれを疑わせる記載並びに治験依頼者、実施医療機関、治験責任医師等の責任を免除し若しくは軽減させる旨又はそれを疑わせる記載をしてはならない。

- 3 説明文書には、できる限り平易な表現を用いなければならない。

臨床試験や治験への参加を依頼された方へ

臨床試験や、治験に参加するかどうかは、個人の自由意思に任されています。また、意思決定のために必要な情報は、医師からわかりやすい文書で十分に説明を受けることができます。このように、十分な説明を受けた上で、自由な意思で治療に同意することをインフォームド・コンセントといい、人権の尊重のためにとても大切なものです。また、自分一人で決める必要はありません。説明文書を持ち帰り、家族や知人と十分に相談の上で、意思決定を行ってください。治験の説明文書の内容については、前ページに「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)からの抜粋規定があります。是非ご覧ください。

また、参加しない場合や、参加を取りやめた場合にも、不利益な扱いはいっさい受けません。そこで、参加した後でも、いつでも取りやめることが可能です。

臨床試験・治験に参加する際に考慮する点

臨床試験や治験は医学の進歩にとって欠くことのできないものですが、参加する際には、良い面ばかりではありませんので、様々な角度から自分にとって参加することが良いかどうかを考えることが重要です。その際に考慮の参考になる点をあげておきます。

治験について

従来の治療法とは異なった新しい治療法のため、臨床効果において明確でない面があります。そこで、より効果的な治療法を受けられる可能性がある一方、効果が少ない可能性もあります。

また、新しい治療法であるため、予測できない副作用があらわれる場合もあります。そのため、治験に参加されている方に対しては、副作用等の発生がないかどうかを細かくチェックする仕組みになっています。また、副作用が発生した場合には、迅速に副作用に対する医療が施行されるような仕組みになっています。

このように、新しい治療法をより効果的なものとし、副作用を減らすために、治験までにさまざまな基礎実験や、動物実験がなされますが、こうした結果がかならずしも人間にも同様にあてはまるとは限りません。そこで、その治療法について、現在までに分かっている知見はどういうものなのか、今までに人での使用経験はどうなのか、他の国での使用経験はどうなのか等を十分に理解してから参加することが重要です。

日常生活においても、治験に参加される場合には、制限を受けることがあります。得られた結果が、新しい治療法の効果をできるだけ純粋に反映したものとなるように、その治療法に影響を与えるような薬や治療、食物などをひかえていただかなければならない場合があります。また、効果や副作用を細かく確認するために、病院に来て

いただくこともあります。こうした制限は、治験の内容によって異なりますので、十分に医師に確認の上で、参加されるかどうかを決定してください。また、治験に参加を希望されても、参加していただけない場合もあります。参加を希望される方の身体の状態や、内服している薬などにより、治験に参加することが適当でない場合もあります。その場合には、治験への参加を希望されていても治験へ参加していただくことはできず、通常の治療を受けていただくことになります。

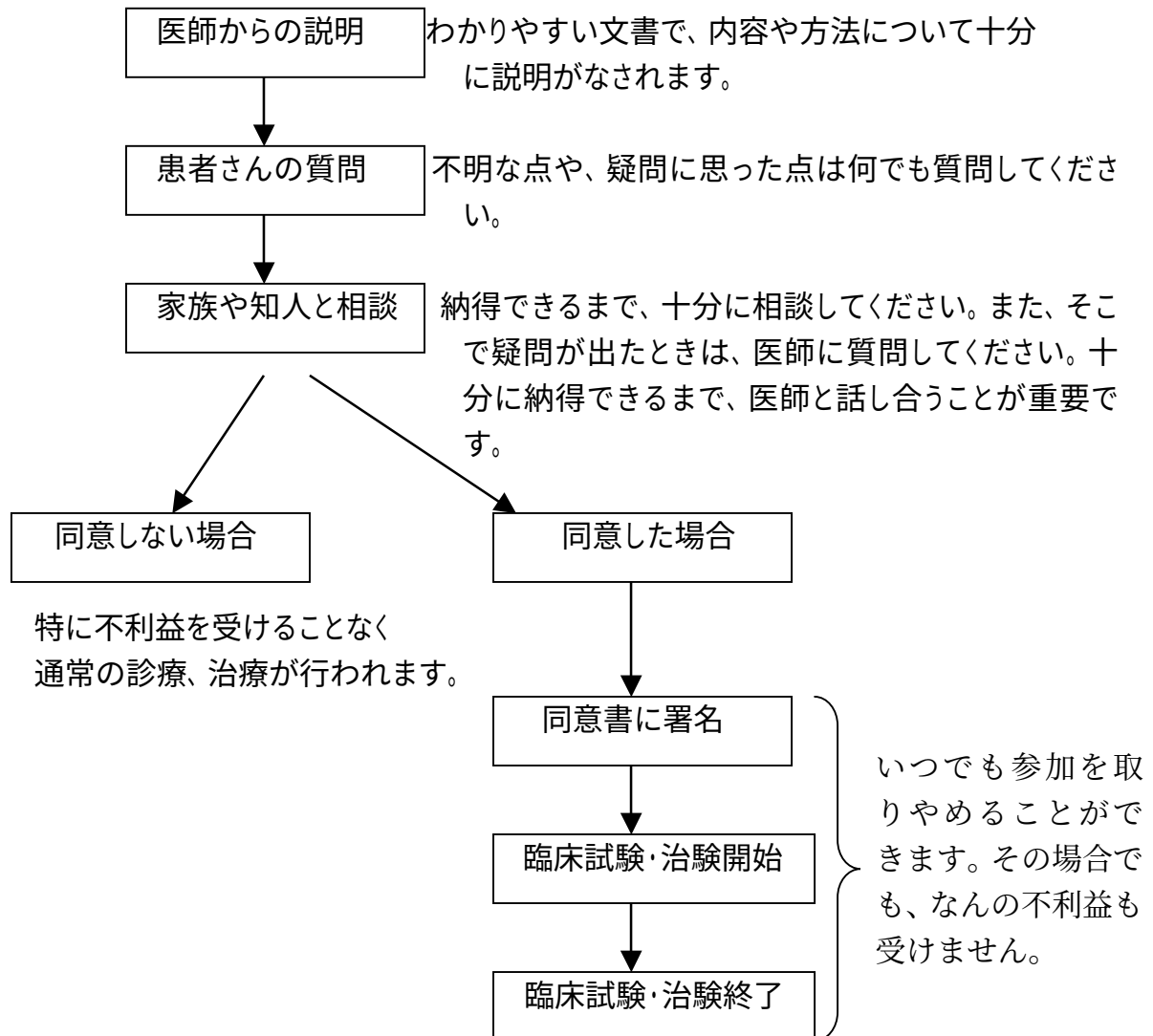
治験以外の臨床試験について

すでに厚生労働省の承認を得られた治療を行う点で治験とは異なりますが、より効果の高い治療法やより安全な治療法を開発するために行う点では共通しており、おおむね治験について考慮する点があてはまります。すでに承認された治療法でも、その方法や組み合わせにより、効果に差がある場合や、予測しない副作用がでることがあります。また、検査による副作用などもあり得ます。そこで、倫理面と科学面に十分配慮するために、全ての臨床試験は院内の倫理委員会による承認を受けてからでなければ行うことができないようになっています。

また、臨床試験によっては、検査のために病院へ来ていただく場合や、使用できる薬に制限がある場合もあります。

こうした効果の差や副作用に関する点は、臨床試験の目的や内容により大きく異なりますので、医師から十分に説明を受けたうえで納得するまで話し合い、家族や知人などともご相談の上、参加されるかどうかを決定することが重要です。

参加までの手続き



京都大学乳腺外科で現在進行中の臨床試験

<治 験>

『ホルモン受容体陽性かつリンパ節転移陽性の閉経後乳がん女性に対する術後補助療法としてのレトロゾールとアナストロゾールを比較する非盲検、無作為化、多施設共同 第 IIIb 相臨床試験』

通称: **FACE** (Femara vs. Anastrozole Clinical Evaluation) 試験

対象: 閉経後、リンパ節転移陽性、ホルモン受容体陽性乳がん。術後補助療法

概略: レトロゾール (フェマール®) もしくはアナストロゾール (アリミデックス®) の術後補助療法における比較。

エンドポイント: DFS (無病生存期間)

『HER2/ErbB2 陽性の原発性乳がん患者を対象とした術後補助療法におけるラパチニブ単独療法、トラスツズマブ単独療法、両剤の逐次療法、および両剤併用療法に関する無作為化、多施設共同、オープンラベル、第III相試験』

通称: **ALTTO** (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab treatment optimisation) 試験

対象: ErbB2 (HER2) 陽性乳がん 術前および術後補助化学療法終了後

概略: 術後補助療法におけるラパチニブ単独療法、トラスツズマブ単独療法、トラスツズマブ療法後にラパチニブを投与する逐次療法、およびラパチニブとトラスツズマブ併用療法の効果を比較検討。

エンドポイント: DFS (無病生存期間)

コメント: 補助化学療法ではアンスラサイクリンが必須

Central Labo へ検体送付しランダム化割付を施行。

IRB 準備中 (倫理委員会申請中)

『転移・再発乳がん患者を対象とした RO4876646 とパクリタキセルの併用第 II 相臨床試験』

対象: 転移・再発乳がん

概略: RO4876646 とパクリタキセル毎週投与法を併用した際の有効性、安全性、薬物動態を検討。

エンドポイント: 安全性、PFS (無増悪生存期間)

コメント: IRB 審査中

＜臨床試験＞

『HER2過剰発現原発性乳がんに対するエピルビシン/シクロホスファミドおよびトラスツズマブ/ドセタキセルを用いた併用術前療法』

通称:HER2 NAT

対象:炎症性乳がんを除く T4 以上あるは N3 以上、M1 臨床病期IIIB,IIIC,IV症例

HER2 陽性乳がん、術前

概略:HER2 過剰発現原発性進行乳がんに対するエピルビシン/シクロホスファミド併用療法4コース(3 週間毎×4)の後、トラスツズマブ/ドセタキセル併用療法4コース(3 週間毎×4)の術前補助療法とトラスツズマブ40コース(1 週間毎×40)の術後補助療法を比較します。

エンドポイント:主病巣の病理学的完全寛解

『乳がん症例を対象としたドセタキセル化学療法に伴う爪の変化と冷却グローブの予防効果の検討 第II相臨床試験』

対象:比較的長期にドセタキセル(DOC)療法を行う患者

概略:ドセタキセルの有害事象である爪の変化の予防を目的とした冷却グローブ使用に関して、標準的な使用法(−30℃で3時間以上冷却、ドセタキセル投与15分前から着用開始、45分で交換)で用いた場合と、より簡便な方法(−15℃で約90分冷却、ドセタキセル投与15分後から着用開始し交換しない)を用いた場合において、手指爪関連有害事象の発現率の差を検討します。

エンドポイント:DOC療法施行後4ヶ月目の時点での手指爪関連有害事象の発現率

コメント:DocのPK測定も行います。

『術前化学療法、原発巣手術施行後、病理学的に腫瘍が残存している乳がん患者を対象にした術後補助療法におけるCapecitabine単独療法の検討 ー第III相比較試験ー』

通称:JBCRG-04 試験

対象:アントラサイクリン系レジメンを含む術前化学療法、原発巣手術を施行後、病理学的にがん細胞の残存が確認された乳がん症例 {non-pathological complete response (non-pCR) 症例

概略:術前化学療法、原発巣手術を施行後、病理学的にがん細胞の残存が確認された乳がん症例を対象に、術後補助療法としてのCapecitabine単独療法の有効性、安全性を、Capecitabine 無加療を対照として検討します。

エンドポイント:DFS(無再発生存)

『閉経後・ホルモン感受性・neo-adjuvant anthracycline 不応性の原発性乳がんに対する術前 Letrozole + Docetaxel 療法の第II相試験』

通称: JBCRG-05 試験

対象: 閉経後、ホルモン受容体陽性の切除可能な原発乳がん

概略: anthracycline-containing regimen による術前化学療法 2-4 コース投与後 SD または PD と確認された患者に対し、docetaxel 4 コースとアロマターゼ阻害剤 letrozole を 12 週-18 週投与する術前化学内分泌療法を行い、原発巣および測定可能な腋窩リンパ節転移巣に対する臨床効果、組織学的効果および安全性を検討します。また、乳房温存術施行率も同時に検討し、その有用性を評価します。さらに、抗腫瘍効果とがん組織の生物学的性状ならびに耐性との関係を分子生物学的および生化学的手法により検討します。

エンドポイント: 奏効率 (CR+PR)、組織学的完全奏効率 (pCR 率)、安全性、乳房温存術施行率、無病生存率、全生存率

コメント: 倫理委員会申請準備中

『アンスラサイクリン系薬剤かつ、タキサン系薬剤の治療歴を有する再発・転移性乳がんに対する CPT-11/S-1 併用療法の第 I / II 相臨床試験』

通称: JBCRG- M01

対象: アンスラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤の治療歴を有する再発・転移性乳がん

概略: CPT-11/S-1 併用療法の推奨投与量 (RD) を決定し、RD での安全性および有効性を検討する。また、有害事象または有効性と UGT1A1 の遺伝子多型との相関について解析を実施します。

エンドポイント:

(1) 第 I 相試験

MTD、用量制限毒性 (DLT) および RD を決定します。

(2) 第 II 相試験

奏効率、臨床的有用率 (Long SD を含む)、有害事象、無増悪期間 (TTP)、生存期間、遺伝子解析 (有害事象、有効性と UGT1A1 の遺伝子多型との関連性)

『乳酸菌摂取が乳がん発症に与える影響に関するケース・コントロール研究』

対象: 0 期、I 期乳がん

概略: 乳酸菌ラクトバチルス カゼイ シロタ株 (以下 L.カゼイ・シロタ株) の過去の習慣的摂取が乳がんの発症リスクの低下に寄与するか否かを、初発の乳がん発症患者で術後 1 年以内の者 (ケース) と、ケースと年齢・性別・地域でマッチングを行った乳がん非発症者 (コントロール) を対象とし、質問票を用いたケース・コントロール研究を行い検討します。乳酸菌摂取と乳がんの病理学的所見 (組織型、脈管侵襲、グレード) との関連性を調べます。またホルモン受容体 (エストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PgR)) や HER2 の発現との関連性も調べます。

エンドポイント: 乳酸菌 L.カゼイ・シロタ株の過去の習慣的摂取の乳がん発症に対するオッズ比。

コメント: 倫理委員会申請中。

**『手術可能な女性乳がんに対する術前化学療法としての
5-Fluorouracil+Epirubicin+Cyclophosphamide(FEC)療法に連続する Docetaxel(T)療法 対
Docetaxel+capecitabine (TX)療法のランダム化第Ⅱ相比較試験』**

通称:OOTR N003

対象:手術可能な原発性乳がん

概略:術前化学療法として CEF followed T 療法と CEF followed TX 療法の比較します。

エンドポイント:病理学的完全緩解

コメント:倫理委員会申請準備中

**『乳房温存を希望する非浸潤がん(DCIS)高リスク群に対する乳房温存療法術後照射に関する前
向き試験』 JROSG 05-5**

対象:乳房温存療法を行い、高リスク(断端陽性、近接など)である非浸潤性乳管がん

概略:乳房温存療法として主に適切なマージンをもって乳房部分切除が行われた症例を対象に
乳房全体に 50Gy 照射後、主要症のみを照射屋に含めて追加照射 10Gy を行います。

エンドポイント:患側乳房内再発

コメント:放射線治療部と共同研究になります。