医薬品の開発と臨床試験
～一般薬と抗がん剤の違い～

国立がんセンター中央病院　中村直子

Introduction to Clinical Research

CRCのためのがん臨床試験入門セミナー　’09.1.24

1

営利目的での使用はご遠慮ください。

用語の定義
この講義の中での扱いは以下とします。

- 一般薬：
  抗がん剤以外の医療用医薬品
  一般の方が処方せんなしで購入できる
  「一般用医薬品」のことではありません。

- 抗がん剤：
  抗悪性腫瘍薬の中でも、殺細胞作用を持つ薬剤

営利目的での使用はご遠慮ください。

この講義の目的

- 医薬品が誕生するまでの流れや医薬品の開発過程においてCRCがどの部分に関与するかを理解する
- GCPや抗がん剤のガイドラインを理解する

営利目的での使用はご遠慮ください。

講義内容

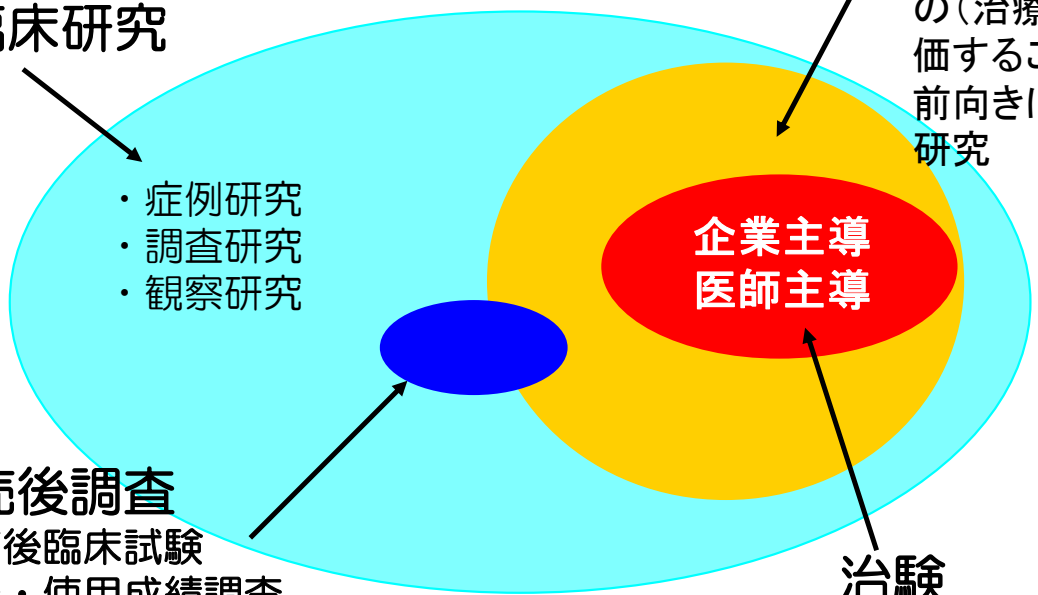
- 臨床試験・治験とは
- 臨床試験と規制
- 医薬品開発過程とＣＲＣの役割
- 抗がん剤治療開発の特徴

営利目的での使用はご遠慮ください。

臨床試験・治験とは

営利目的での使用はご遠慮ください。

「臨床試験」「治験」とは



臨床試験
ヒトを対象に何らかの（治療）効果を評価することを目的に、前向きに計画された研究

製造販売後調査
製造販売後臨床試験
特定調査・使用成績調査
製薬会社が行う再審査・再評価申請のための臨床試験・調査

治験
医薬品や医療機器の製造販売（輸入）承認または承認事項の一部変更承認を申請する際に、提出すべき資料の収集を目的とした臨床試験

Introduction to Clinical Research

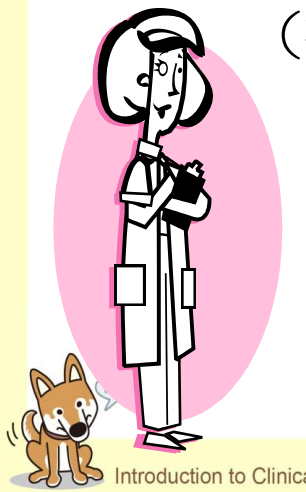
6

営利目的での使用はご遠慮ください。

臨床試験と一般診療の違い

臨床試験

・未承認（適応外）の薬（機器）
・プロトコル・規制（指針）に則って行う
・将来の患者のため

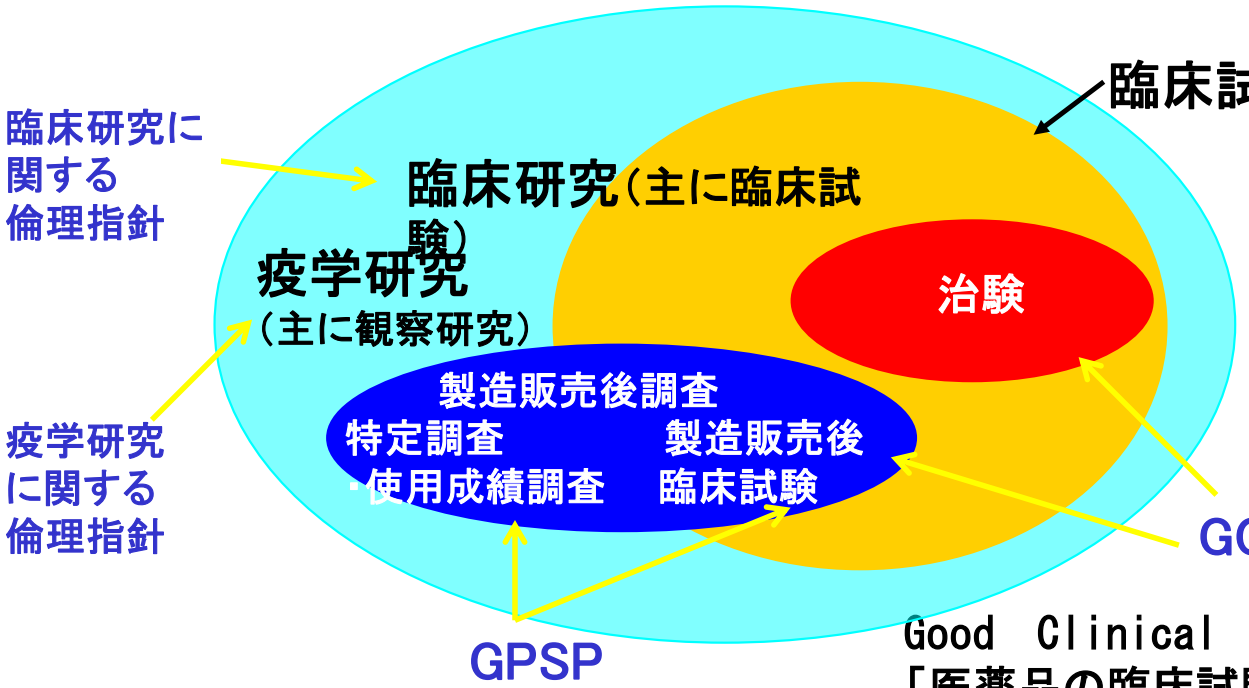


一般診療

・承認済み（標準治療）
・個々の患者の利益（医師の裁量が許される）

営利目的での使用はご遠慮ください。

臨床試験と規制



Good Clinical Practice
「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」

その他

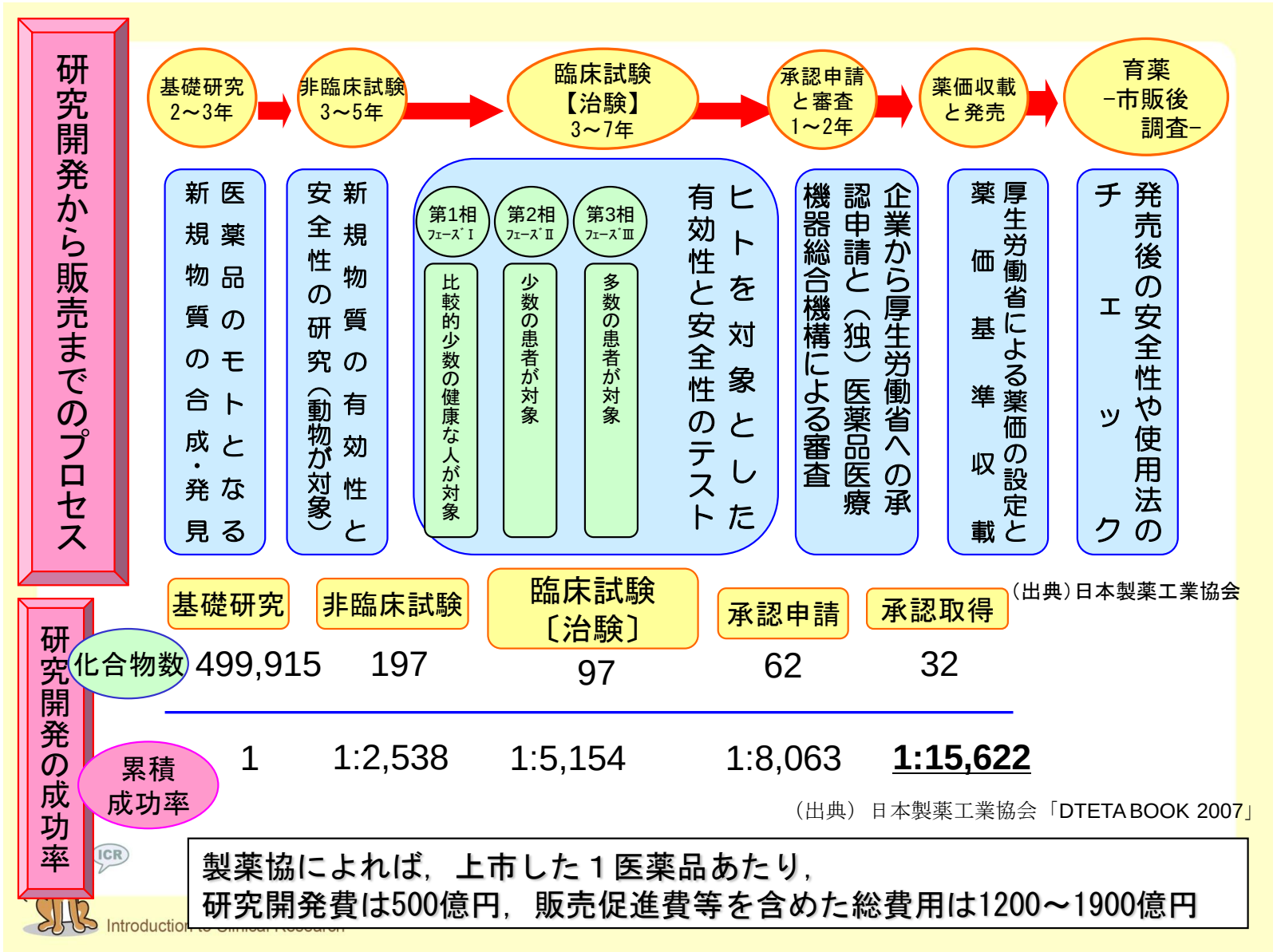
・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

・遺伝子治療臨床研究に関する指針

・ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針　　等

8

営利目的での使用はご遠慮ください。



営利目的での使用はご遠慮ください。

治験のルールを知ろう

営利目的での使用はご遠慮ください。

ＧＣＰとは・・・

Good　Clinical　Practice

「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」

GCPが求めるもの*倫理性・科学性・信頼性*の確保

なぜ改正されたのか
○薬害、治験にまつわる不祥事の根絶
　ソリブジン事件
　プロトコル違反事件
　汚職事件…

○世界標準ルールにより、臨床データを相互に利用
　よりよい薬を早く手元に。無駄な試験の排除

Introduction to Clinical Research

11

営利目的での使用はご遠慮ください。

GCPの構成

- 省令
  医薬品（医療機器）の臨床試験の実施に関する省令
- 局長通知
  医薬品（医療機器）の臨床試験の実施に関する省令の施行について
- 課長通知
  医薬品（医療機器）の臨床試験の実施に関する省令の運用について

※　欧米諸国との規制調和が図られています（後述）。
※　GCPは制定後複数回改正されています。
　　最新の省令・通知、Q＆Aを確認しておきましょう。

営利目的での使用はご遠慮ください。

ICH
（日米EU医薬品規制調和国際***会議***）

- 目的と意義
  - 新医薬品の承認審査資料関連規制の整合化
  - データの国際的な相互受け入れを実現
  - 不必要な試験の繰り返しの防止
  - 承認審査の迅速化
  - 研究開発の促進

優れた新医薬品を
より早く患者の手元に届ける

営利目的での使用はご遠慮ください。

ICHのメンバー

- 主催者

	規制当局	製薬団体
日本	厚生労働省 (MHLW)	日本製薬工業協会 (JPMA)
米国	食品医薬品局 (FDA)	米国製薬工業協会 (PhRMA)
EU	欧州委員会 (EC)	欧州製薬団体連合会 (EFPIA)

- ICH事務局：　国際製薬団体連合会(IFPMA)
- オブザーバー：世界保健機関(WHO)
  スイス厚生省薬務局(EFTA)
  カナダ厚生省薬務局

営利目的での使用はご遠慮ください。

ICHの検討プロセス

- ステップ１　トピックの選定、問題点の分析、
  ガイドライン案の起草
- ステップ２ ガイドライン案の決定、承認
  各国内での内示、意見聴取
- ステップ３ ガイドライン案の修正
- ステップ４ ガイドライン最終合意

三極間共通　英語

- ステップ５ 国内規制に取り入れ

日本語

Introduction to Clinical Research

15

営利目的での使用はご遠慮ください。

ICH４つのトピックス

- 品質　　Quality
  - 安全性試験のガイドラインなど
- 有効性　Efficacy（E1～E12A 16項目）
  - E2A：治験中に得られる安全性情報の取り扱いについて
  - E6：医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令　GCP
  - E8：臨床試験の一般指針について
- 安全性　Safety（非臨床に関するガイドライン）
- 複合領域　Multidisciplinary Regulatory Communication
  - M1：「ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」の使用について
  - M4：コモンテクニカルドキュメント　CTD

営利目的での使用はご遠慮ください。

治験のルール
「ＧＣＰ」を知ろう

営利目的での使用はご遠慮ください。

GCPに書かれていること

- 治験の内容を国に届け出ること
- 「治験審査委員会」にて治験の内容をあらかじめ審査すること
- 治験実施医療機関・責任医師の要件
- 同意が得られた者のみを治験に参加させること
- 重大な副作用は国に報告すること
- 製薬会社は治験が適正に行われているか確認すること

営利目的での使用はご遠慮ください。

ＧＣＰのポイント①
治験審査委員会（IRB）

- 設置要件
  治験の開始から終了まで一貫性のある調査審議を行う（治験ごとに委員会を選択することも可）。
- 委員会の構成
  ５名以上、専門知識を有する者以外、実施医療機関・IRB設置者と利害関係を有しない者が加えられていること。
  治験実施者と密接な関係を有するものは審議・採決できない。
- 審査項目
  実施医療機関の体制（観察、検査、緊急時対応　等）
  治験責任医師の適格性
  治験の倫理性及び科学性と、実施（継続）が適当か

営利目的での使用はご遠慮ください。

ＧＣＰのポイント②
医療機関の要件と医療機関の長の責務

- 十分な観察・検査を行う設備・人員がある
  （医師だけでなく支援スタッフも！）
- 緊急時に被験者に必要な措置を講ずることができる
- 治験に係る業務に関する手順書の作成
- モニタリング・監査への協力
- 事務担当者・治験薬管理者・記録保存責任者の選任
- 記録の保存（承認・治験中止・終了から３年間）
  原資料：診療録、X線フィルム等
  契約書、同意文書、説明文書、治験実施計画書、治験薬管理の記録　等

営利目的での使用はご遠慮ください。

ＧＣＰのポイント③
治験責任医師の要件と責務

- 教育・訓練・経験によって治験を適正に実施しうる者
- 治験実施計画書、治験薬概要書、治験薬の適切な使用方法に精通している
- 治験を行うのに必要な時間的余裕を有する
- 分担医師・協力者への説明

治験責任医師等の責務については後述

営利目的での使用はご遠慮ください。

ＧＣＰのポイント④
被験者の同意

- 文書による適切な説明と、自由意思による同意を文書で得る
- 被験者本人から同意取得が得られない場合の手続き
- 説明文書の内容について質問する機会を与え、十分答えなければならない
- 説明文書に記載しなければならない内容
  （次の講義で詳細説明）
- 被験者の意思に影響を与える情報は直ちに被験者へ説明し、継続の意思を確認する

営利目的での使用はご遠慮ください。

ＧＣＰのポイント⑤
その他

- 治験依頼者の責務
  - 治験実施計画書、治験薬概要書、症例報告書（見本）等の作成
  - 治験実施医療機関、治験責任医師等の選定
  - モニタリング、監査の実施
  - 被験者に生じた健康被害の補償のための措置（保険等）

営利目的での使用はご遠慮ください。

GCPが求めるもの
*倫理性・科学性・信頼性*の確保

倫理性の確保

→　被験者の人権保護

科学性の確保

→　実施計画書の遵守

信頼性の確保

→　種々の報告（ＣＲＦ、ＳＡＥetc.）
　　モニタリング／監査

営利目的での使用はご遠慮ください。

試験中に守るべき事

- 患者の安全を守る
- 実施計画書を守る
  （日常診療とは違う試験的側面）
- 記録を残す

営利目的での使用はご遠慮ください。

実施計画書の遵守

- 選択基準、除外基準
- 来院ごとの観察、検査等
- 服薬・投薬の遵守
- 盲検性の維持
- 記録の保存　　等

営利目的での使用はご遠慮ください。

逸脱したらどうなるのか

事務的	→	報告書提出
臨床的	→	安全性・有効性を担保できない
科学的	→	評価が困難
倫理的	→	被験者の好意を無にする 被験者の保護ができない
社会的	→	医療機関の実施体制の信頼性低下

営利目的での使用はご遠慮ください。

CRCの役割と業務

営利目的での使用はご遠慮ください。

CRCとは

ＣＲＣ：Clinical Research Coodinator
臨床研究コーディネーター

- 臨床試験はチームで行うもの
- チームメンバーとして責任医師の指導・監督のもと、専門的立場から医師の業務に協力する者
- 薬剤師、看護師、臨床検査技師、事務員等

営利目的での使用はご遠慮ください。

治験責任医師／分担医師の責務
（Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒ／Ｃｏ-Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒ）

- 被験者の選定
- 被験者への説明、同意の取得
- 被験者に対する医療
  観察項目の確認、有害事象への対応、補償対応
  他院主治医への連絡、被験者からの相談対応
  終了（中止）後の対応
- 治験実施計画書の遵守
- 各種報告書作成
  ＣＲＦ、ＳＡＥ、逸脱、中止、終了
- 病院長の指示・決定を遵守
- 記録の保管

営利目的での使用はご遠慮ください。

ＣＲＣの役割

- 試験の倫理性・科学性・信頼性を保証する
- 被験者の安全・人権・福祉を保証する
  （責任医師の指導下で以下の業務に携わる）
  - 試験実施チームと関係職種との調整
  - 責任医師等の業務をサポート
  - 被験者の観察とケア
  - 試験に関連した情報交換及び情報の共有化
  - 試験データの収集と書類等の管理

営利目的での使用はご遠慮ください。

医療機関内での試験の流れ ～企業主導治験を例に～

① 準備

- 申請・ヒアリング
- IRB（治験審査委員会）での審査
- 医療機関の長による実施の許可
- 契約締結
- スタートアップミーティング
- 治験薬搬入

営利目的での使用はご遠慮ください。

医療機関内での試験の流れ
～企業主導治験を例に～

② 試験実施中

- 被験者のリクルート・スクリーニング
  （選択基準・除外基準の確認）
- インフォームドコンセント
- 試験への登録（治療法の割付）
- 治験薬投与
- 検査・症状観察
  （安全確認とデータ収集）

営利目的での使用はご遠慮ください。

医療機関内での試験の流れ
～企業主導治験を例に～

③　被験者対応終了後

- 症例報告書の作成・提出
- 各種報告書の作成・提出
- モニタリング（直接閲覧）・監査

④　全試験期間を通して

- チームへの情報提供
- 試験全体の進捗管理
- 必須文書や資材の管理

Introduction to Clinical Research

34

営利目的での使用はご遠慮ください。

CRCに求められていること

営利目的での使用はご遠慮ください。

医師がCRCに求めること

- 準備
- インロームドコンセント補助
- スケジュール管理
- 情報収集
  （被験者や依頼者との面談）
- 症例報告書作成支援

営利目的での使用はご遠慮ください。

院内スタッフがCRCに求めること

- 関連部署とは？
  （看護部、薬剤科、臨床検査科、放射線科、事務部門など）
- 試験内容についての説明
  （何をしなければならないか、何に気をつけたらよいか）
- 役割分担（誰がいつ、何をするか）
- 治験・臨床試験についての啓発活動

営利目的での使用はご遠慮ください。

被験者がCRCに求めること

- 安心
  いつでも相談にのってくれる
  わかりやすい説明
- 安全
  有害事象に適切に速やかに
  対処してもらえる

営利目的での使用はご遠慮ください。

被験者が治験参加について考えること

- メリット
  - ・通常よりも丁寧な検査や診療を受けることができる
  - ・新しい薬剤の恩恵をいち早く受けることができる
  - ・社会に貢献できるという満足感を得ることができる

- デメリット
  - ・通常診療よりも来院回数や検査が増える
  - ・有害事象が起こるおそれがある
  - ・効果が得られず、症状が進行するかもしれない
  - ・守らなければならないことが多い

営利目的での使用はご遠慮ください。

抗がん剤治療開発の特徴

営利目的での使用はご遠慮ください。

がん治療の戦略

- がんの根絶
- 寛解・生命の延長を図る
- 症状の改善、QOLの維持
- がんの早期発見

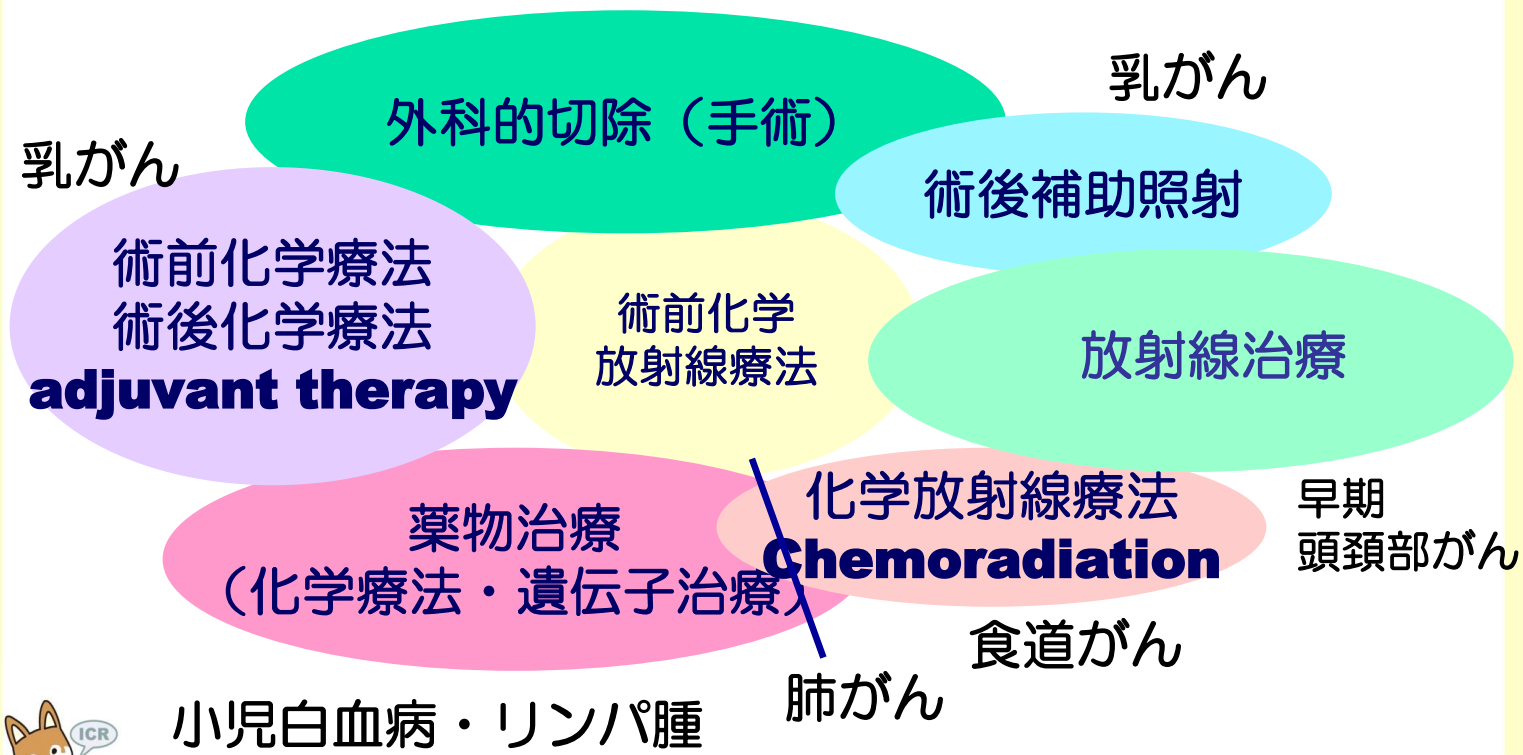
臨床研究が不可欠

治療法の開発
予後に関係する因子の探索
病気の原因を調べる研究
検査や調査票の評価研究

営利目的での使用はご遠慮ください。

がん治療の特徴：集学的治療

Multi-modality therapy



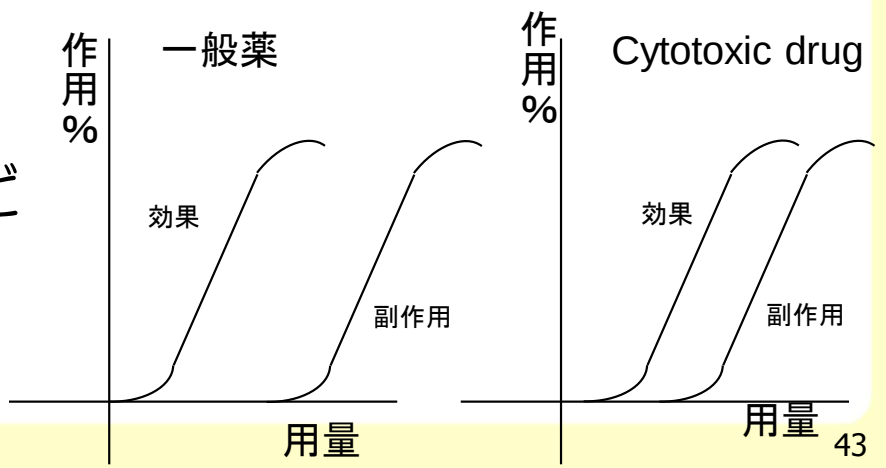
Introduction to Clinical Research

42

営利目的での使用はご遠慮ください。

抗悪性腫瘍薬の特徴

- 抗がん剤（cytotoxic drug)
  - 殺細胞作用
- 分子標的治療薬(target based drug)
  - 抗体療法
  - 細胞性免疫治療
  - 遺伝子治療　など
- ホルモン療法剤



Introduction to Clinical Research

43

営利目的での使用はご遠慮ください。

抗がん剤開発の特徴

第Ⅰ相試験
- 毒性の評価
- 投与スケジュールの設定

第Ⅱ相試験
- 有効性（腫瘍縮小効果）の確認
- 安全性（毒性）の検討

承認申請

第Ⅲ相試験
- 有効性（生存期間の延長）の確認
- 安全性の検討
- 標準的治療との比較

非小細胞肺がん、胃がん、乳がん、大腸がんは第Ⅲ相試験実施後に承認申請

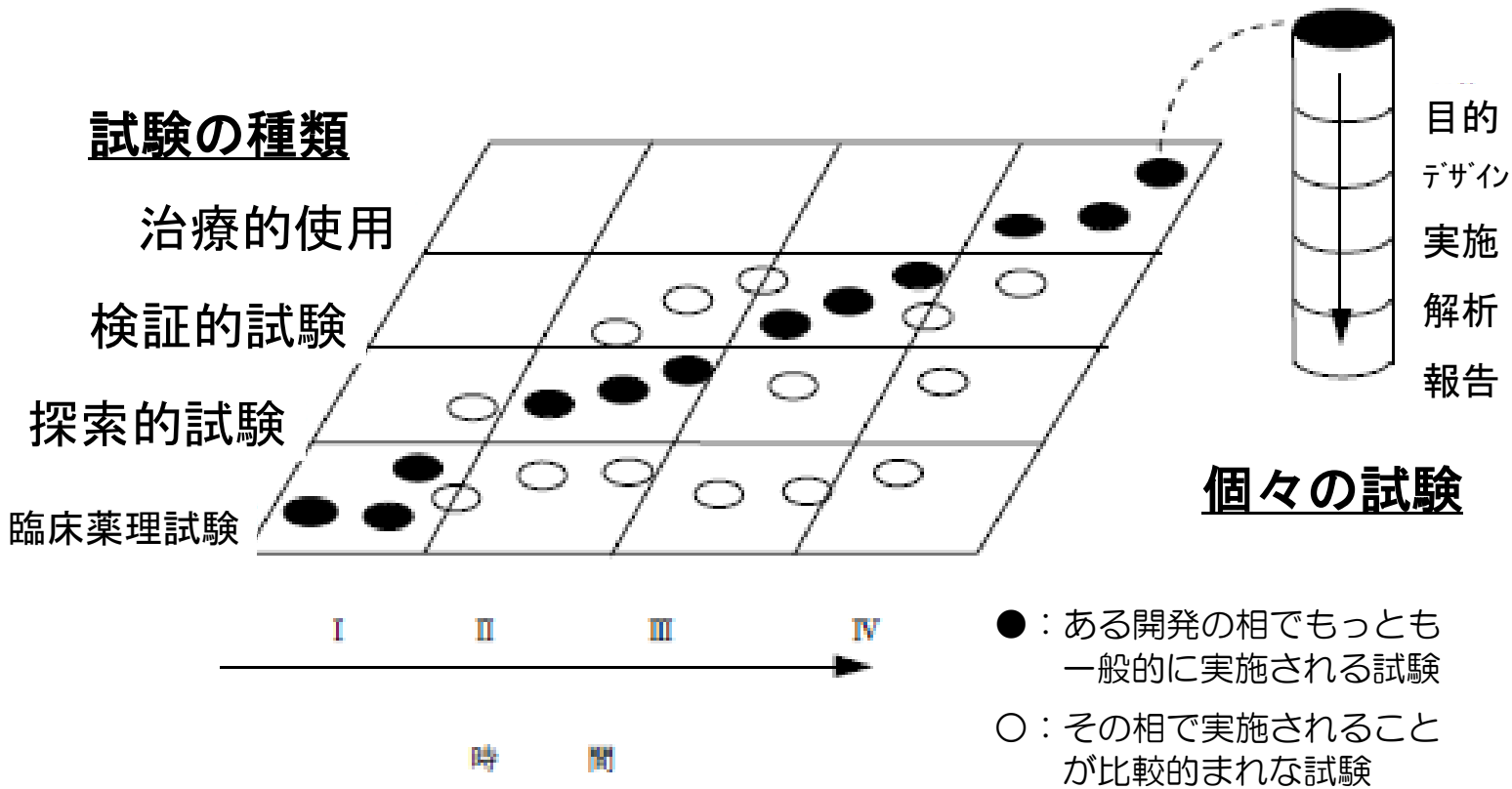
第Ⅳ相試験
- 長期投与での安全性
- 薬剤以外の治療との組み合わせ

Introduction to Clinical Research

44

営利目的での使用はご遠慮ください。

開発の相と試験の種類



●：ある開発の相でもっとも一般的に実施される試験

○：その相で実施されることが比較的まれな試験

ICH E-8　臨床試験の一般指針（http://www.pmda.go.jp/ich/e/e8_98_4_21.pdf　）より

営利目的での使用はご遠慮ください。

エンドポイント（ものさし）

- 介入的な治療法（被験薬）の影響を何に関してみるかを事前に設定した項目
  - True endpoints：真のエンドポイント
    - 死亡率や罹患率など、被験薬が目的とする真の治療目的
    - 評価に多くの症例数と長期間を要する
  - Surrogate endpoints：代替エンドポイント
    - 臨床イベントに直接結びつくのではなく、主に薬理学的作用を指す
    - 臨床試験を少ない症例数でかつ短期間で行える

営利目的での使用はご遠慮ください。

エンドポイントの例

疾患	真のエンドポイント	代替エンドポイント
がん	全死亡率，無再発率	縮小効果，進行抑制
心不全	心臓病死亡率	左室駆出率（EF）
急性心筋梗塞	30日以内死亡率	再開通率，再狭窄率
骨粗鬆症	骨折率	骨密度
高脂血症	血管障害発生率	LDL値などの脂肪量
高血圧	脳卒中発生率， 全死亡率	血圧（DBP，SBP） 減少
糖尿病	死亡率、合併症発生率	血糖値，HbA_{1C}

営利目的での使用はご遠慮ください。

抗がん剤臨床試験の相と特徴

	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
目的	次相に進むかどうか 次相での用量・用法を決める	次相に進むかどうか 有効性スクリーニング 毒性プロファイル充実	標準治療を決める 総合的なリスク / ベネフィット評価
主な評価項目	毒性（MTD・DLT） 薬物動態 探索的な有効性	腫瘍縮小効果 毒性 無再発生存期間　等	生存率 生存期間 毒性　　等
特徴	毒性を目安に増量	単アーム試験 時にランダム化	ランダム化 比較試験
参加数	20名程度 単施設	40-100名 少数・専門施設主体	数百名 多施設・一般病院主体

営利目的での使用はご遠慮ください。

一般薬と抗がん剤の違い

営利目的での使用はご遠慮ください。

典型的な第Ⅰ相試験

一般薬

- 目的
  - 安全性/忍容性の検討
  - 薬物動態（PK）
  - 薬力学な評価（PD）
  - 生物学的利用率
    （Bioavailability）
- デザイン
  - 単回から連投
  - ランダム化
  - ＊　肝機能／腎機能障害症例を対象としたPK/PD試験
- 対象
  - 健常人　10数～40名
  - 専門クリニック等

抗がん剤

- 目的
  - 毒性の評価
  - 最大耐量の決定
  - 推奨用量または最大許容量の推定
  - PKおよびPK/PDの検討
- デザイン
  - 非盲検
  - 群毎に増量
- 対象
  - 患者　20名程度
  - がん専門病院

営利目的での使用はご遠慮ください。

典型的な第Ⅱ相試験

一般薬

- 目的
  - 有効性の確認
  - 用法用量の決定
  - 至適用量幅の決定
  - 安全性の検討
- デザイン
  - 通常、ランダム化並行群間比較
  - プラセボ含む二重盲検etc
- 対象
  - 患者に初めて投与
  - 全体で100～200名

抗がん剤

- 目的
  - 有効性（腫瘍縮小効果）の確認
  - 安全性（毒性）の検討
- デザイン
  - 非盲検
  - 通常、１群　　etc.
- 対象
  - 患者
  - 全体で40～100名
- 一部はこの後承認申請

営利目的での使用はご遠慮ください。

典型的な第Ⅲ相試験

一般薬

- 目的
  - 有効性の検証
  - 安全性の検討
- デザイン
  - ランダム化並行群
  - 通常、二重盲検
  - 実薬対照優越性または非劣性
  - プラセボ対照優越性
- 対象
  - 大規模・多施設共同
  - 数百名
- 製造販売後臨床試験はⅣ相

抗がん剤

- 目的
  - 有効性（生存期間の延長）の確認
  - 安全性の検討
- デザイン
  - ランダム化並行群
  - 実薬対照優越性または非劣性有効性（抗腫瘍効果）の確認
    - ＊　一部は市販後
- 対象
  - 大規模・多施設共同
  - 数百名
- 現状で最も有効とされる標準的治療との比較

営利目的での使用はご遠慮ください。

臨床試験の難しさ

一般薬

- マーケットが大きい
- ランダム化比較試験によるエビデンスは治験結果からも得られる。
- 「承認」と「新しい標準治療」が近い

抗がん剤

- マーケットが小さい
- 開発リスクが大きい（副作用が多い/大きい）
- 薬物治療はがん治療の一部に過ぎない
- 「標準治療」のために薬剤の承認後にも臨床試験が必要

市場原理・製薬企業まかせでは開発が進まない。

53

営利目的での使用はご遠慮ください。

営利目的での使用はご遠慮ください。

各段階の試験の特徴
～ガイドラインの理解～

営利目的での使用はご遠慮ください。

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

薬食審査発第1101101号　平成17年11月1日

抗悪性腫瘍薬の承認取得を目的として実施される、新医薬品の臨床的有用性を検討するための**臨床試験の計画、実施、評価方法等**について、妥当と思われる方法と一般的指針をまとめたもの

～　Q&Aもでています　～
抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン
に関する質疑応答集（Q&A）について
審査管理課事務連絡　平成18年3月1日

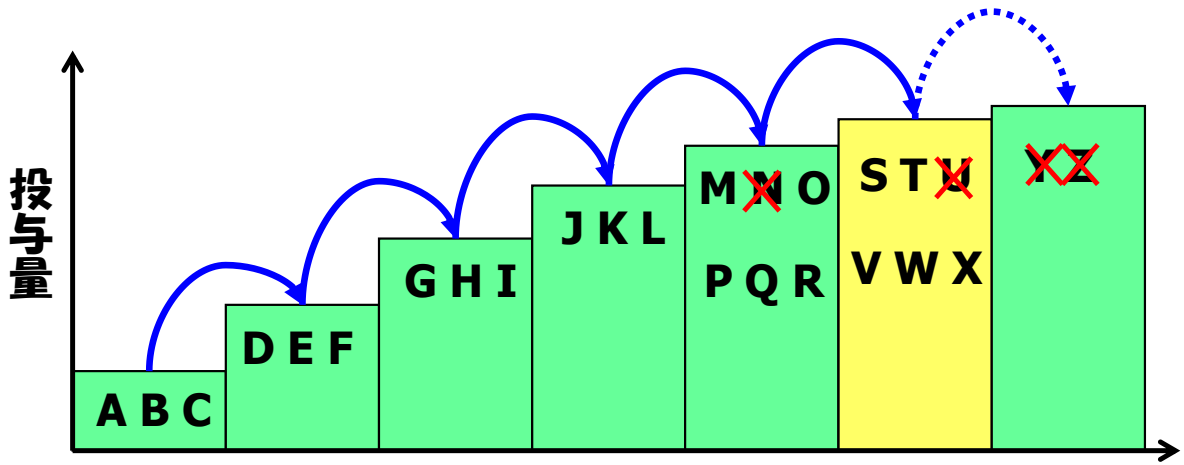
営利目的での使用はご遠慮ください。

第Ⅰ相試験：目的・対象患者

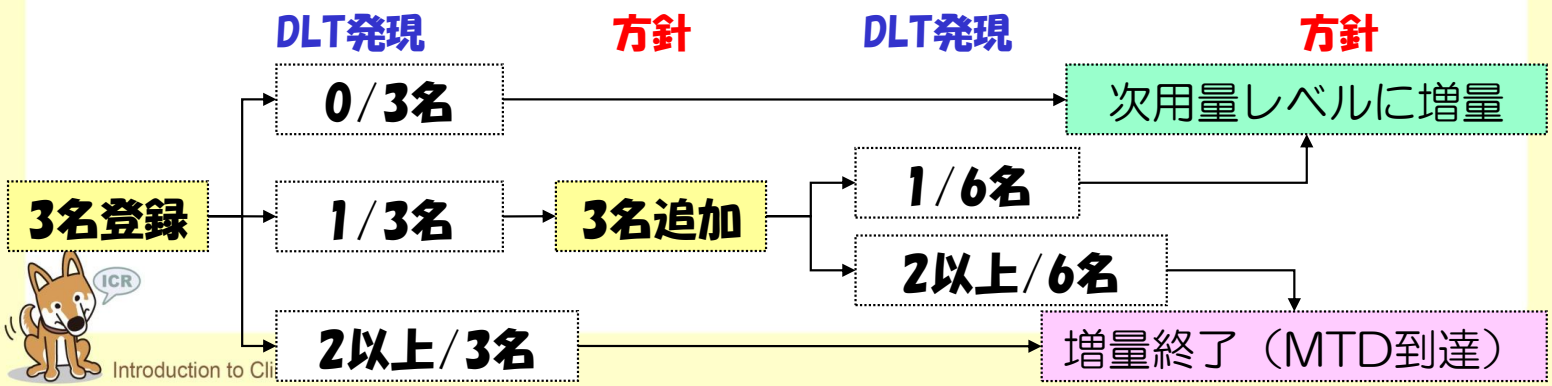
- 目的
  - ・毒性の種類と程度の検討
  - ・最大耐量の推定　　・次相への推奨量の決定
  - ・薬物動態の検討　　・治療効果の観察
  - ・治療効果の予測マーカーの探索（分子標的薬等）
- 対象患者
  - ・有効な治療法のないがん患者
    （状況によりがん腫限定）
  - ・主要臓器機能保持（PS3/4は除外）
  - ・年齢は臓器機能や同意能力を考慮し決定
  - ・前治療の影響がなく、安定した状態

営利目的での使用はご遠慮ください。

第Ⅰ相試験 - 方法（進め方の目安）（1）



- 基本は増量試験(dose escalation study)
  - 低い投与量レベルから順に登録していく



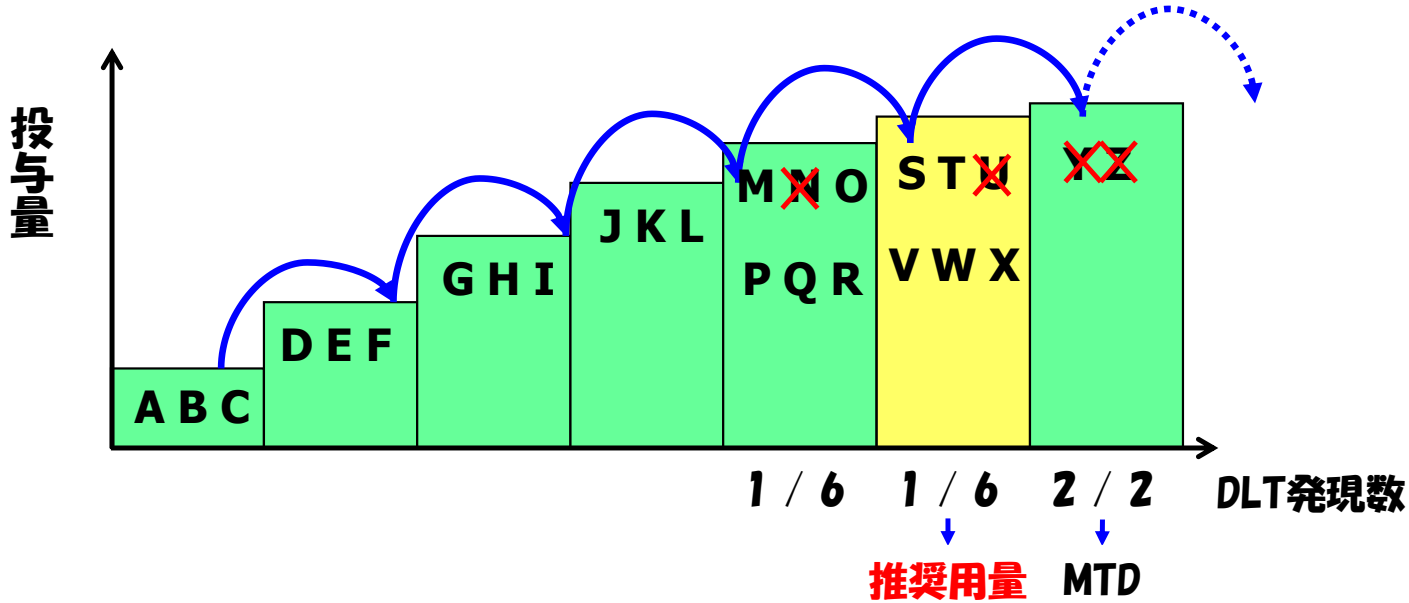
営利目的での使用はご遠慮ください。

DLT (dose limiting toxicity)

- 用量制限毒性，用量規定毒性
- 増量を規定する毒性基準
  - これ以上増量が不可能であることを決めるための毒性
  - 通常は急性・亜急性毒性を取り上げる
  - 各試験（プロトコル）によって規定され、その内容は若干異なる
- よくあるDLT基準（NCI-CTCAEに基づいて）
  - Grade 4の血液毒性
  - Grade 3の非血液毒性
    - 悪心，嘔吐，食欲不振，脱毛などは除外されることが多い

営利目的での使用はご遠慮ください。

第Ⅰ相試験－方法（進め方の目安）（2）



- 推奨用量(recommended dose)の決め方
  - MTDの1レベル下の投与量レベルとすることが多い
  - あくまで第Ⅱ相試験における投与開始量の目安で、薬剤開発とともに修正することもある
  - 2コース目以降の毒性の影響も考慮して総合的に決定される

営利目的での使用はご遠慮ください。

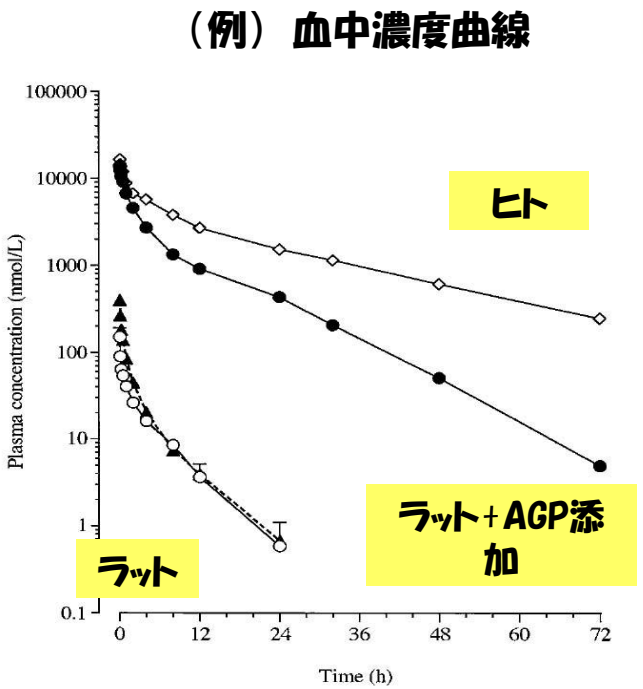
第Ⅰ相試験, – PKの評価 –

- 抗癌剤投与後より血中薬物濃度測定を行い、吸収，分布，代謝，排泄を評価する
  - 薬物動態（PKパラメータ）と毒性・効果との関係の検討
  - 用量-AUC反応曲線の検討（線形性の検討）
  - 適切な投与量および投与スケジュールを決定するための参考とする
- そんなに重要か？？？
  - 前臨床（動物）データとヒトのデータが同じとは限らない
  - 人種差もありうる（日本人 vs. 欧米人）
  - 低用量での薬物動態評価は、薬剤の線形性の有無を確認する上で極めて重要
  - 毒性にかかわるパラメータの検討は、以後の併用療法や臨床応用時に重要となる

営利目的での使用はご遠慮ください。

PK評価の重要性（1）

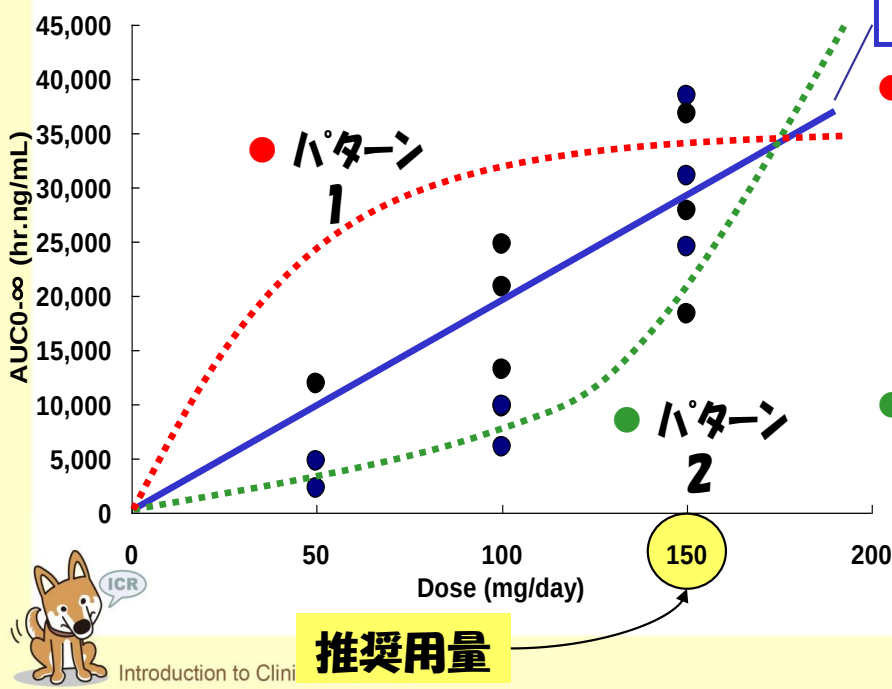
- 初めてヒトに投与するため、その時点の情報が、以後の薬剤開発（投与量設定，投与法，他の薬剤との併用など）に多くの情報をもたらす
  - ヒトと動物で薬物動態が異なる場合がある
  - 前臨床試験が役立たない場合がある



営利目的での使用はご遠慮ください。

PK評価の重要性 (2)

- 低用量（レベル1，レベル2など）での薬物動態が評価できる最初で最後のチャンス
  - 低用量での薬物動態評価は、その後の薬剤開発に重要な意味を持つ
  - 承認後の実地医療において、低用量で薬剤投与を行うことは非倫理的



本来の傾向

- ﾊﾟﾀｰﾝ1
  - 低用量からプラトーに達した場合、必要以上に投与量を増やさなくてもよい
    例：内服薬などによる吸収率の頭打ち状態
- ﾊﾟﾀｰﾝ2
  - 増量によってAUCが急速に増加すると、高用量で毒性の頻度が急増する可能性がある

営利目的での使用はご遠慮ください。

第Ⅱ相試験：目的・対象患者

- 目的
  - ・対象疾患に対する推奨量での有効性、安全性の評価
  - ・第Ⅲ相試験に進めるかどうかの判断
    - ・代用エンドポイント（奏効率等）
    - ・まれな副作用、蓄積性の副作用の検討
    - ・治療効果の予測マーカー（分子標的薬等）の検討
- 対象患者
  - ・がん腫限定
  - ・主要臓器機能保持（PS3/4は除外）
  - ・前治療の影響がなく、評価に影響する合併症がない
  - ・年齢は適切に設定
  - ・有効性の評価が可能
  - ・病状の条件は対象疾患により異なる
    （未治療：標準治療がないか効果がない
    既治療：標準治療が無効か治療後再発）

営利目的での使用はご遠慮ください。

第Ⅱ相試験：方法

- 用量・用法
  ・前相で適切と判断された用法・用量、投与期間にもとづき実施。
  ・薬物動態と特定の副作用との関連性を検討・評価
- 効果判定
  ・RECIST基準、中止脱落症例の取り扱い
  （基本は「割り付けられたすべての人」を解析対象とする）
  ・独立した効果判定委員会での確認
- 有害事象評価
  ・NCI-CTC（治療全コースの毒性評価、より慢性的な毒性も）
  ・減量基準、支持療法を規定

営利目的での使用はご遠慮ください。

第Ⅲ相試験：目的・対象患者

- 目的
  - ・より優れた標準治療法を確立するための試験
  - ・適切な対照群との比較試験
    - ・エンドポイント
      （生存率・生存期間、症状緩和効果、QOL等）
    - ・予後因子等を考慮した適切な割付が必要
- 対象患者
  - ・がん腫特定、薬物療法が適応となる症例
  - ・前治療の関しては一定の規準を設ける
  - ・主要臓器機能保持（PS4は除外）
  - ・治療効果の観察に必要な期間の生存が期待できる
  - ・効果の判定を困難にする合併症を有しない

営利目的での使用はご遠慮ください。

第Ⅲ相試験：方法

- 試験計画
  - ・対照群を設け、ランダムに割付ける（二重盲検法を用いる場合あり）。
  - ・科学的に治療効果を検証できる試験患者数を設定する。
- 効果判定
  - ・主要評価変数は生存率又は生存期間等
  - ・腫瘍縮小効果はRECISTによる効果判定基準等を標準とする
- 有害事象評価
  - ・第Ⅱ相試験同様

営利目的での使用はご遠慮ください。

抗がん剤の臨床試験で CRCが心がけたいこと

営利目的での使用はご遠慮ください。

被験者の症状観察

- 身体的状態
  - がんによる症状
  - 試験薬による薬物有害反応

- 症状コントロール

  → 治験参加によるQOL低下を最低限に

  （併用禁止薬・禁止療法に注意

  場合によっては休薬・試験中止も視野に）

営利目的での使用はご遠慮ください。

社会・心理的状態の観察とケア

- がん診断・再発告知による心理的ショック
- 抑うつ、適応障害
- 病状進行により試験中止となった場合の心理的ショック

患者がどのような気持ちでいるのかを汲み、かける言葉の内容やタイミングにも注意を払うこと。

→　担当医だけでなく、看護師・精神科医等との情報共有も

営利目的での使用はご遠慮ください。

特に抗がん剤の第Ⅰ相試験では･･･

医療側／研究者側
- 毒性の評価が主目的
- 大半の症例は有効域を下回る投与量で投与を受けるため、臨床的利益の確率は少ない（と考えている）

目標が乖離

- ◆試験内容について十分に説明する
- ◆試験の経過を逐次情報提供する

患者側
- 治療効果に期待をもって試験に参加
- 研究の一環であるという意識や将来の患者のためといった精神は希薄

Introduction to Clinical Research

71

営利目的での使用はご遠慮ください。

おわりに

- 試験・疾患・治療に関する知識を深めましょう
- 被験者に謙虚に真摯に関わりましょう
- チームメンバーとの「報告・連絡・相談」をまめに行いましょう
- 依頼者は顧客のひとりとして接しましょう

・安全に、確実に試験を実施するために
・待ち望まれている新薬を１日も早く患者に届けるために

営利目的での使用はご遠慮ください。

治験で使われる主な用語（出典：後述の文献およびURL）

略語	原語	日本語訳
ADME	Absorption,Distribution, Metabolism and Excretion	吸収、分布、代謝、排泄
ADR	Adverse Drug Reaction	副作用・薬物有害反応
AE (SAE)	(Serious) Adverse Event	(重篤な)有害事象
AUC	Area Under the Curre	血中濃度ー時間曲線下面積
Cmax	-----	最高血中濃度
CRA	Clinical Research Associate	治験モニタリング担当者
CRC	Clinical Research Coordinator	臨床研究コーディネーター
CRF	Case Report Form	症例報告書
CRO	Contract Research Organization	開発業務委託機関
DBT	Double Blind Test	二重盲検試験
DM	Data Management またはData Manager	データマネージメントまたはデータマネージャー

営利目的での使用はご遠慮ください。

略語	原語	日本語訳
EBM	Evidence-based Medicine	根拠に基づく医療
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GMP	Good Manufacturing Practice	医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準
GPSP	Good Post-marketing Studies Practice	製造販売後の調査及び試験の実施の基準
GVP	Good Vigilance Practice	製造販売後安全管理基準
IB	Investigator's Brochure	治験薬概要書
IC	Informed Consent	インフォームド コンセント
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米EU医薬品規制調和国際会議

営利目的での使用はご遠慮ください。

略語	原語	日本語訳
IRB	Institutional Review Board	治験審査委員会
Med DRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH医学用語集
OTC	over-the-counter (nonprescription drugs)	一般用医薬品(薬局で買える薬)
PK	Pharmacokinetics /Pharmacodynamics	薬物動態学/薬力学
QA	Quality Assurance	治験の品質保証
QC	Quality Control	治験の品質管理
QOL	Quality of Life	クオリティオブライフ
RCT	Randomized Controlled Trial またはRandomized Clinical Trial	ランダム化(無作為化)比較試験または ランダム化(無作為化)臨床試験

営利目的での使用はご遠慮ください。

略語	原語	日本語訳
SDV	Source Document Verification	原資料の直接閲覧
SMO	Site Management Organization	治験施設実施機関 （医療機関で実施する治験の管理あるいは業務を支援する組織）
SOP	Standard Operating Procedure	標準業務手順書
CR	Complete Response	完全寛解
PR	Partial Response	部分寛解
NC (SD)	no change （Stable Disease）	不変
PD	Progressive Disease	進行
	Placebo	プラセボ

営利目的での使用はご遠慮ください。

参考URL

○ICR web　臨床試験入門

http://www.icrweb.jp/icr/

（臨床研究入門初級編、JCOG臨床試験セミナー（入門編）等）

○日本臨床腫瘍学会　教育セミナー

http://jsmo.umin.jp/seminar_slide/2008_08/contents/index.html

○（社）日本医師会治験促進センター

http://www.jmacct.med.or.jp/

○厚生労働省「治験」ホームページ

http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/index.html

営利目的での使用はご遠慮ください。

参考資料・参考文献

- 鈴木千恵子他：すぐに役立つ！CRCスキルアップ実践マニュアル（メディカルパブリケーションズ）.2006
- 石橋寿子：治験のいろは（メディカ出版）.2008
- 日本臨床薬理学会　編集（中野重行他）：日本臨床薬理学会認定CRCのための研修ガイドライン準拠ーCRCテキストブック（医学書院）.2007
- Clinical Research Professionals（メディカルパブリケーションズ）.隔月刊
- 福田治彦他訳：米国SWOGに学ぶ　がん臨床試験の実践（医学書院）.2004

営利目的での使用はご遠慮ください。