

このため、今後、ベストサポータティブケアに行くか、それとも新薬のフェーズI試験を受けるかどうか検討します、このような状況の患者さんに対して新薬の提供機会を提供するのは非常に重要です。もしこれらの臨床試験で、きちっとした効果が出れば、それが世に出ることによって、いままで有効性の期待できる治療が存在しなかった患者さんが救われると思います。

非常に少ない疾病で、よその病院もそんなに多くありません。何万人とか、そういうオーダーで患者さんはいません。企業にとってはマーケティングとしてのメリットがありませんので敢えて開発に乗り出しません。しかし、まれな疾患を持つ患者さんに治療提供の機会を臨床試験の環境下で与えないと世の中は進歩しませんので、そのためにこれにあえてチャレンジしています。

今回の医師主導治験は、平成16年11月に治験届を出しましたが、出すまでが大変でした。グローバル企業の薬だったので、最初にスイスのノバルティスの本社といろいろ交渉して、向こうのProtocol Review Committeeとの交渉、あるいはレビューを受けてコンセプトを通しました。全部英語です。プロトコルもCRFも全部英語で書いて、さらにプロトコルの最終的なファイナル

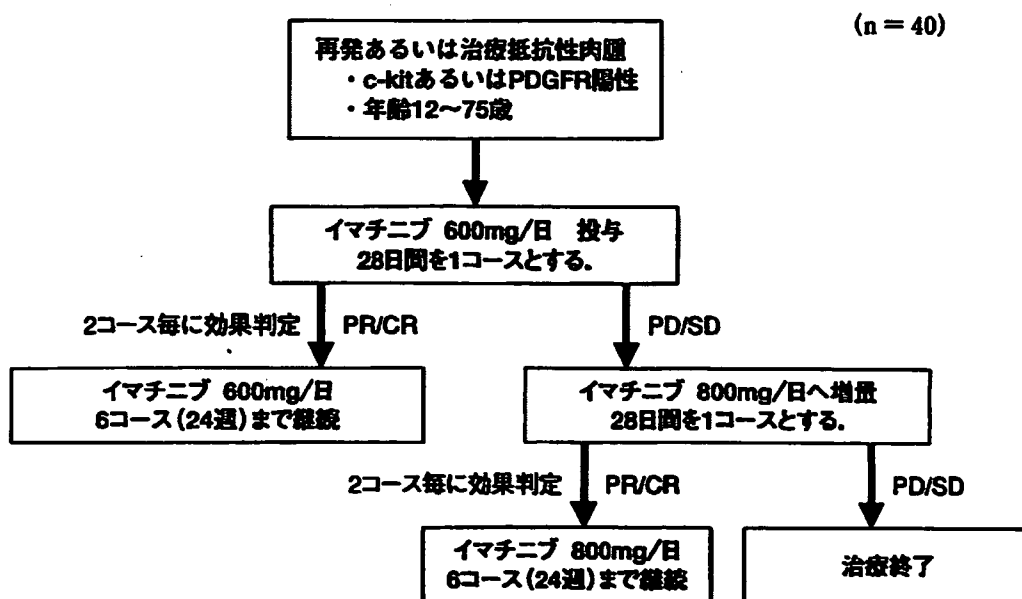
チェックをスイスのバーゼルの本社で受けて、フィックスしたところでそれを日本語訳して、日本の厚生労働省に出す。そういう膨大な作業を2年ほどやった上に、ようやくここにたどり着きました。

いまこの医師主導治験をやっている施設は9施設です。医師主導治験の場合、施設選定が非常に大事になってきます。なぜかという、これまでここで議論されているのは、製薬企業の方々の立場、あるいはそれを受ける立場の方々の話が多かったんですが、医師主導治験というのは両方を自分でやります (Table 1)。

医師主導治験を実施するにあたり、医療機関の方々が認識を変えないといけないことは、自分たちが主体となって治験をやるという観念を持つことです。この人たちも最初は大変でした。治験には慣れていますが、それはすべて依頼されて、自分たちが何か文句を言ったらすぐMRさんや臨床開発の人が飛んできて、すぐ対応してくれる。そういうぬくぬくとした環境で生きてきた人たちなので、自分がIRBに対応する、あるいは規制当局に対応する、そういうトレーニングができていません。

今回の医師主導治験に参加した方々は、自分た

Fig. 1 再発あるいは治療抵抗性のc-kitあるいはPDGFR陽性肉腫に対するイマチニブ第II相試験



ちで治験をやるといことがいかに大変かというのは、たぶん全員、身をもって感じたと思います。そして、この方たちは、今後、医師主導治験をやるときに非常に前向きに臨めるのではないかと思います。

予定症例数は40例です。これもただ単に間雲に40例としたわけではなくて、閾値有効率とか、期待奏効率とか、そういうものを生物統計の先生にいろいろ相談してデザインしています。あとは、他の8施設でそれぞれの症例集積能力がどれぐらいあるから、症例集積期間はどれぐらいである。今回の治験の対象となる患者さんの余命は長くないことが予想されるので、それをかんがみて、集積期間は1年、総試験期間は3年と設定しました。そして、2004年11月に治験届を提出しました (Table 2)。

2006年2月現在で16例登録されましたが、この6月末で23例に増えました。治験届を提出後、試験の登録を開始したのは2005年3月でした。1年ちょっとの間で23例登録ということですので、順調にいけば40例ほどになると思いますが、残念ながら23例中奏効が確定しているのは1例です。もう1例の方が8月中にはわかりますが、23分の2とか1の段階で、いまゴー・アンド・ノー・ゴーのディシジョンを迫られています。

効果安全性評価委員会に8月に審議をかける予定ですが、おそらくこれ以上の継続というのは患者さんにとってメリットがないだろうという判断になるのではないかと思います。この効果安全評価委員会の方々はどう評価するかはわかりませんが、治験調整医師として継続は難しいのではないかと考えています。

Table 1 治験実施施設

平成 16 年 11 月 2 日 & 12 月 14 日 治験届け提出	
・新潟大学医歯学総合病院	
・慶應義塾大学病院	
・日本大学医学部附属病院板橋病院	
・国立がんセンター中央病院	
・千葉県がんセンター	
・神奈川県立がんセンター	
・愛知県がんセンター	
・岡山大学医学部・歯学部附属病院	
・国立病院機構 九州がんセンター	
計 9 施設	

Table 2 予定症例数と進捗状況

・予定症例数：40例	・追跡期間：1年	・総試験期間：3年
・症例集積期間：2年		
・進捗状況		
2004年 11月 2日	治験届 (7施設) を提出, 治験事務局が海外での有害事象報告 (CIOMS form) 受領開始	
2004年 12月 14日	治験変更届提出 (7施設) + 治験届提出 (2施設)	
2005年 1月 18日	国立がんセンター中央病院へ治験薬納入	
3月 9日	国立がんセンター中央病院より7施設へ治験薬搬入	
3月 14日	第1例目登録	
2006年 2月末現在	16例登録	

2. 医師主導治験の実際—その問題点

では、医師主導治験をやる場合にはどうするかについて説明致します。プロトコルを作ったり、業務手順書を作ったり、補償に関する準備をしたり、特定療養費や治験契約届という、普通の医者はやったことがないようなこともやらなければいけませんし、モニタリングや監査をどう依頼していくか、私は週3回外来をやって毎週100人ぐらい患者を診ていますが、その合間にモニタリングで他の8施設を飛び回るのとは不可能なので、どこかに委託しないと行けない。そういうものをどうしたらいいか (Table 3)。

副作用報告も、2004年当時というのは、企業並みの副作用報告の基準がありましたから、それにどう対応するかが大きな課題となりました。医師主導治験にタッチする医師に求められた副作用感

染症報告業務というのは、先ほどの中村さんのようなシミックとか、前の松森さんのようなファイザーとか、ああいう大手の企業が何十人体制でやっている業務を、この治験の場合には私と安藤というもう1人の医者で2人で行っておりました (Table 4)。

平成16年11月から平成17年9月の間に海外の有害事象についてノバルティスから2,100件のファクスが来ました。ノバルティスに世界から集積される。それがノバルティスの pharmacovigilance のなかでサーキュレートされて、治験中の有害事象報告として当局に届け出る必要だという判断をしますが、それと同じ生の情報も私どものほうに送られて来ます (Table 5)。

それらを考察して、15日報告とか7日報告というものにするという選別をしますが、外来が終わった午後4時ぐらいから有害事象を全部見て、15日報告なのか、7日報告にするかといろいろ

Table 3 自ら治験を実施しようとする者 (治験責任医師) は

<ul style="list-style-type: none"> ● 治験実施計画書 (プロトコール) を作成 ● 治験の実施の準備及び管理の業務手順書の作成 ● モニタリング、監査の業務手順書の作成 ● 補償に関する準備 (医療費・医療手当の拠出) ● 特定療養費の企業負担分をどう捻出 ● 治験の計画の届出に先立って、実施医療機関の長の承認を得る (治験審査委員会での審査も必要) ● モニタリング、監査の実施 ● 副作用報告 (治験薬副作用・感染症症例報告書、医療機関の長) 	等々 膨大な作業を強いられる
--	----------------

Table 4 “治験薬副作用・感染症症例報告書”の提出

薬事法、改正GCP, 薬事法施行規則にもとづく行為
届出先：医薬品医療機器総合機構 (東京都千代田区霞が関)
<ul style="list-style-type: none"> ・ 薬事法施行規則の規定する「重篤」と臨床的な重篤は異なる ・ 各種届出の様式が定められている ・ 面会を求められることもある

Table 5 本治験での安全性情報取扱件数と報告件数

(平成16年11月～平成17年9月)

	入手件数	15日報告	7日報告
CIOMS	2,144	165	4
措置報告	1	1	—
当該事象報告	5	2	0
研究報告	3	0	—

CIOMSは月平均195報、1日平均10報入手

チェックしていました。

私がこれはおかしいと思っていたのは、企業がすでに見ているものを、医師2人で見ることによって、はたして、該当する治験薬における重要な副作用を検出することが可能かということです。作業が辛いということではなくて、ダブルで見ていることによってシグナルの検出力が高くなって、pharmacovigilanceの能力が上がるのなら意味がありますが、どう見ても効率が上がるとは思えない。大手の企業がグローバルに見ている。何十人も人の目を通してなかでチェックされた項目について、私どもが外来で疲れたあとに血走った目でファクスを見て判定することが、本当に意味があるかどうかというのは単純な疑問として思ったので、治験のあり方に関する検討会等で検討していただいて、やはりダブルでチェックすることは、患者さんの安全性を担保する意味で意味がないということになりました。このため、現行では国内既承認薬については海外の副作用報告を規制当局に提出する必要はなくなっています。

ですから、皆さん方が実際に効能追加の医師主導治験をやるときには、海外の膨大なデータをハンドリングして規制当局に報告するという義務はないので、安心して医師主導治験に参加していただければいいと思います。が、しかし、ご自分の

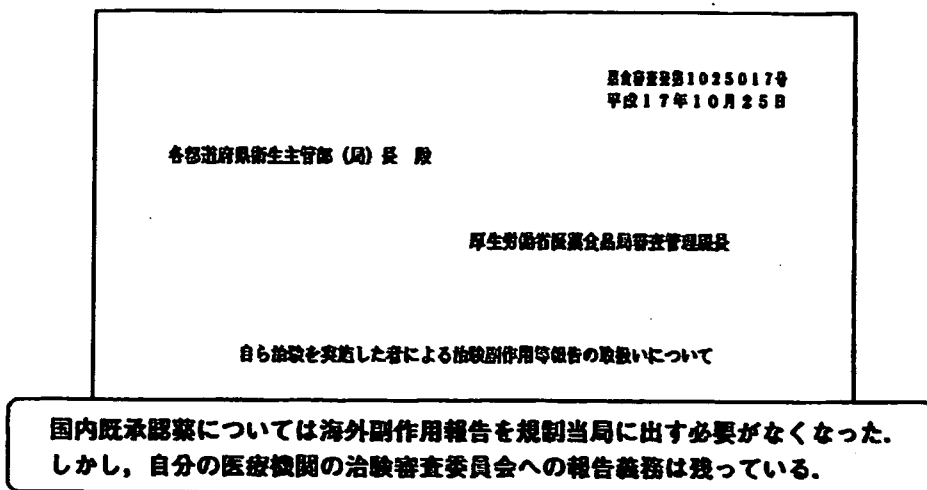
医療機関の治験審査委員会や倫理委員会にこの膨大なリストを報告する義務はなくなっていないので、ラインリストなり、適宜それを見ながら倫理委員会にかけるという義務は残っています。(Fig. 2)。

また、最初に申しあげたように、日本では混合診療が認められていません。未承認薬で標準的治療に必須なものはそんなにはありませんが、癌の診療現場でいちばん困っているのは効能追加です。胃癌、乳癌、肺癌など、メジャーな癌腫に対する効能はみんな持っています。

しかし、たとえば原発不明のものがあります。原発不明癌というのは全癌腫の5%ぐらいあります。アメリカのオンコロジーのコミッティーでは、それは確立されていて、治療法もきっちりしていますが、そういうものに対する承認された薬もない。あるいは尿路上皮癌もない。あらゆる領域で標準的な治療を受けられるものがない。

このような環境の中で、唯一、治験という枠組みのなかでしか混合診療ができませんから、医師主導治験を組めばちゃんと保険診療のなかでできるというのがメリットです。次に、特定療養費制度等を受けた場合にどういう大変さがあるかについて説明いたします。通常は保険給付と患者負担という2段階ですが、治験の場合は患者負担と特定療養費の保険給付と企業の負担という3段階構

Fig. 2 本治験での安全性情報取扱件数と報告件数



造で構成されています (Fig. 3)。

これを医師主導治験でやろうとすると、企業負担部分を治験をやっている医師が負担しなければいけなくなります。これを甘く見ていたら大間違いです。私どもの病院で参加した製薬企業主導の治験であるグリベック®の慢性骨髄性白血病のフェーズⅡについて、どれぐらい経費がかかったかということを経験者と相談してチェックしました。

外来で月に2万円、入院で月に10万円ぐらいの負担が必要になっておりました。これらの費用を研究費ではたして出せるのかというのは、非常に大きな問題でした。

この特定療養費の企業負担部分というのは、臨床試験特有の検査、画像診断に関するものであります。さらに、抗癌剤の場合には併用療法で相手先の抗癌剤を使用した場合も、治験の場合はそれも企業負担部分として算定されています。これらの経費をどうやって捻出するかというのは非常に大きな問題です。特に大規模比較試験を医師主導の治験でやろうとする場合に非常に大きな問題になりますが、保険局にいろいろ働きかけて、ようやく2005年3月から臨床検査や画像診断費用については、健康保険により患者さんに3割のご負担を頂くことができるように通知が変わりました (Fig. 4)。

Fig. 3 治験における特定療養費の運用

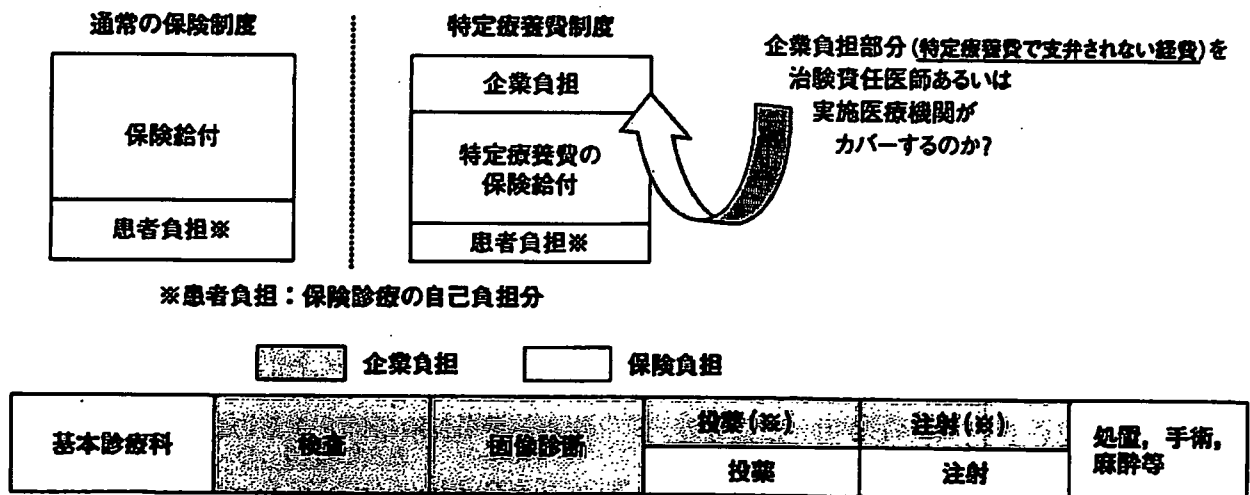
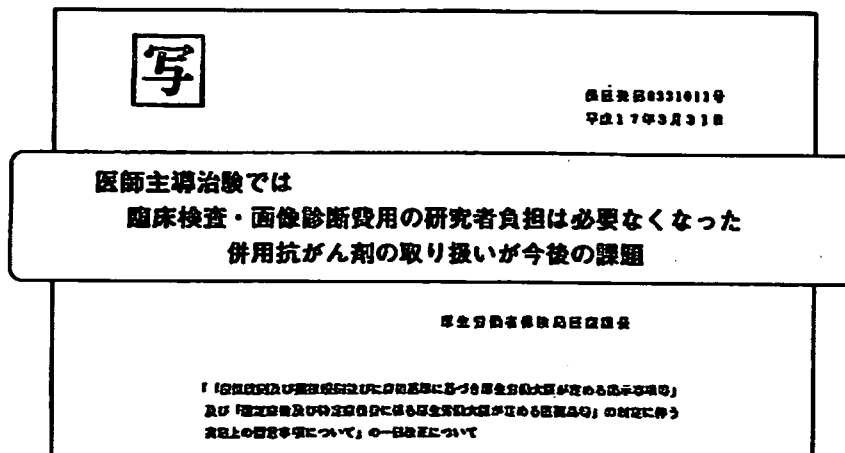


Fig. 4 書類



もう一つ困ったのは、現場の医療機関のCRCさんや治験事務局から、患者さんにメリットがないのになぜこんな負担をさせるのかということも言われました。本来これは混合診療、あるいは全額自費でやる試験において、グリベック®という非常に高い薬を何か月も飲むのが全部ただになる、そういうメリットが患者さんに与えられます。しかし、患者協力費が必要ではないかとか、画像診断で患者さんに3割負担をさせるのは酷ではないかとか、いろいろな外的外れの話が、現場の方々から出てきました。

このようなクレームを聞いていると、医師主導治験を根づかせる土壌が日本では難しいのではないかと当初は思いました。しかし、昨今はそれもなくなくてつつあります。いかに未承認薬を臨床試験の環境下で使うシステムを根づかせるかというのが、今後の日本の医療機関の課題だろうと思います。

3. そのための解決策は？

話は変わりますが、モニタリングや監査というのは非常にお金がかかります。私どもは競争入札に入る前に数社の方々にどれぐらいかかるかを聞きました。数億円でしょうと簡単に言われてしまいました。大型の厚生労働科学研究費でも年間2,000万円とか5,000万円なのに、どうやって自分で臨床試験ができるのかと思いました。

これは無理かなと思ったところに、ちょうど日本医師会の治験促進センターの医師主導治験の研究費が出てきて、応募したところ採択されたので

す。日本医師会の治験促進センターの管轄する研究費に関しては数億円の単位で研究費をもらえたので、何とか初年度委託費としてモニタリング、データマネジメント、統計解析、メディカルライティングを含めてCROに委託をしました。1億8,000万円かかりました。医師主導治験はこういうところに膨大な経費がかかります。

今後の日本のなかで、厚生労働科学研究費、あるいは文科省の科学研究費で臨床研究を推進する際に、必要な業務の外部委託に関する費用をいかにカバーするかがいちばんネックになると思います。大学でやっているようないわゆるトランスレーショナルリサーチ、数例から十数例の間の臨床試験の規模であれば、何とかそういう研究費で実施可能だと思います。しかし、本来、患者さんに対してエビデンスを提供するためには、もっと大きなサンプルサイズでの臨床試験をやる必要があります。

日本の製薬企業は大規模試験をほとんどやりません。そういうものはもうありません。だから、二十何個のカルシウム拮抗剤とか、十何個のHMG-CoA還元酵素阻害薬などが国内で承認されているように、とんでもない状況になってくる。そこに対してちゃんとしたエビデンスを示して、こんな薬はいりません、こんな薬は将来必要ですということを出すためには、医師主導治験をやらざるをえないと私は思っています。

では、その数百例規模から数千例規模の医師主導治験、あるいは医師主導治験をもう少しオリティを落としたような臨床試験をやるためにはどうすればいいかということを考えると、この経費

Table 6 煩雑な手続きや報告、モニタリングなんて委託すれば？

▶ CRO や SMO に業務委託すると第Ⅱ相試験規模のもので数億円は要求される。

我々の医師主導治験での

初年度の委託費：約1億8千万円

(モニタリング、データマネジメント、統計解析、治験届け作成、安全性情報取り扱い補助、メディカルライティング、(監査))

誰がそんなお金を用意するの？

というのは非常に大事になります (Table 6).

イギリスのMRCなどは、MHRAという規制当局と相談しながら、MRCがやっている臨床試験のモニタリングに関してはリスクベース・モニタリングとあって、サンプルサイズや臨床試験の大きさ、あるいはその抱えているリスクに応じて、モニタリングの中身を変えてもいいという勧告を出しています。日本のなかで臨床試験にかかわるQA/QCを今後どうやって適正化していくかということが、大きな課題になると思っています。

唯一、治験のあり方に関する検討会で出てきた結果としては、オンサイト・モニタリングというのは非常に大事だけれども、そればかりやっていて治験にかかる費用が高騰するため、セントラルでのモニタリングを許容してもいいのではないかという方向に、現在変わりつつあります。

さらに大変なのは、まったくの未承認薬です。大学で発見された、あるいは合成したものについて医師主導治験をやるというのは、本当に大変だと思います。GMP対応、GLP対応は当然要求されますし、日本のアカデミックの人たちのなかでは、こういう厳しいGMP、GLPへの対応を大学にさせるのはおかしいのではないかという議論もあります (Table 7)。

FDAも当初、フェーズ0スタディとか、新しいフェーズIのCMCの部分に関して、少しやさしいGLPやGMPをやってはどうかという官報告示をしかけましたが、非常に大きな反発がありました。このため、結局それを取り下げて簡略なGLP対応、GMP対応というのはいまペンディングになっています。

患者さんに薬を投与する場合にはこういう品質管理が非常に要求されますので、今後、医師主導治験にかかわる人たちはこのところをしっかりと認識してやっていかないといけない。どこの病院でもこんなことをやる必要はなくて、ごく限られた施設にGMP、GLMに対応できる体制をきちっと整備して、この専門家がフォローするという体制を作っていく必要があると思っています。

4. 医師主導治験の進むべき方向

医師主導治験の今後の進むべき方向性としては、臨床医は医療技術開発の真のプレーヤーになるべきであると思います。私がなぜプレーヤーにこだわるかというと、批判するのは簡単ですが、承認審査が遅い、市販後臨床試験をやっていないのはおかしい、企業が何かしろ、そういうことを言うのは勝手です。しかし、そんなに文句があるのなら、自分で医師主導治験をやってみればいいと思うのです (Table 8)。

自分で医師主導治験をやってその薬を世に出す。あるいはその薬の評価をしてあげる。あるいは患者さんへの提供の機会を与える、それらの実現に向けて努力するのが医者のあるべき姿だと思います。個人輸入した薬を使って患者さんに投与するというのは言語道断です。

ですから、日本で混合診療論議のときにいちばん欠けていたのは、Compassionate Useというちゃんとスクリーニングの入った未承認薬の使用システムを整備せずに、追加的治験とか、安全性確認試験というお茶を濁すような臨床試験制度を

Table 7 まったくの未承認薬 (たとえば自分で発見・合成したもの) を医師主導型治験で行うのは更に大変

<ul style="list-style-type: none"> ● GMP (「治験薬の製造管理及び品質管理基準及び治験薬の製造施設の構造設備基準 (治験薬 GMP) について」 平成9年3月31日 薬発第480号) ● GLP (「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」 平成9年3月26日 厚生省令第21号)

導入してしまったことが間違いだと思います。Compassionate Useで患者さんに提供機会をしっかりと与えて、個人輸入とは別のシステムで未承認薬の提供機会を維持するとともに、エビデンスづくりのためには医師主導治験、あるいはそれよりも少しQA/QCをやさしくしたレベルの臨床試験を導入すべき時期だと思っています。

また、治験を特別視するのは日本だけです。いまの日本は本当に瀬戸際です。外資系企業は別に日本で治験する義理はないと思っていますし、国内の製薬企業もここでやっても文句ばかり言われるから海外でやればいいと思っています。それを食い止めるのは、この1年が勝負だと思っています。国家のレベルで臨床研究全体の体制整備をする必要があります。

私が医師主導治験をやっているいちばん思ったのは、医療機関のレベルが低すぎるというか、自覚が少なすぎることです。事務局も何も考えていないし、医師も何も考えていない。そこを解決しないと、いくら規制当局がよくなっても、企業がよくなっても、何も解決しません。このため、まさに各医療機関の体制整備をこの1年以内に終わらせないとと思っています。

最後にもう一つ考えているのは、こういう始をあげると医者は必ず暴走するので、鞭が必要になります。いまの日本の法体系のなかでは、参加していただく被験者の保護はきちっとできていません。GCPという薬事法の対応での被験者の保護はできているかもしれませんが、いわゆる医師主導の臨床試験と呼ばれる範疇に入るものは、何も被験者保護の規定はありません。倫理指針がありますが、あれは根拠法のない大臣告示ですから、裁

判になってみないとわからないという状況です。

それは許されないのが、被験者保護の法律を制定して、患者さんを守る。実際にイノベーティブな治療にタッチしようとする医者も守る。これは両方の側面がありますから、そういうものを早急に整備したほうがいいと思います。

最後に、国立がんセンターは、平成18年度から、総合科学技術会議等の勧告を踏まえて、臨床研究基盤の整備に着手しておりますことを紹介します。「ネイチャー」「サイエンス」「セル」というような雑誌にペーパーが出なくてもいい、しっかりとした臨床試験成績を出せる研究者を下支えするインフラの整備が日本でも必要なのではないかと、厚生労働省の方々に言っていたら、1施設6,000万円から8,000万円の研究費を出していただくことになりました (Fig. 5)。

私ども国立がんセンターでは、病院幹部も含めて、FDAやEMAに直接届け出が出るような体制にしようと考えております。要するに厚生労働省に治験届を出すだけがナショナルセンターの義務ではなくて、患者さんが欲している薬があれば、ベンチャーであろうと、外資の本社であろうと、薬を導入してきて、それをEMA対応、あるいはFDA対応で臨床試験のできるような体制に整備する。将来的に監査、モニタリング、データマネジメント部門などを持った機能を作る。独法化の22年までの4年間、このような体制整備を目指してやっといこうといま準備を始めているところです (Fig. 6)。

その背景になるのがこの基盤の研究費になりますが、たとえばアメリカのMDアンダーソンという全米ナンバー2レベルのがんセンター病院では、

Table 8 医師主導治験の進むべき方向は？

<p>□臨床医は医療技術開発の真の「プレーヤー」になるべき ◆「開発・承認が遅い」と批判するより、自ら開発に貢献すべし</p> <p>□「治験」を特別視するのは日本だけ。欧米各国は国家レベルで臨床研究全体の体制整備に取り組んでいる</p> <p>□「被験者保護」の法の制定が、今まさに必要</p>
--

Fig. 5 臨床研究基盤整備推進研究

目標 世界水準の臨床研究基盤の整備

- ・国民に提供する医療の質の向上 (EBMの実践)
- ・新規治療法, 新規医薬品・医療機器の開発促進 (治験環境の整備)

実施形態: 公募型

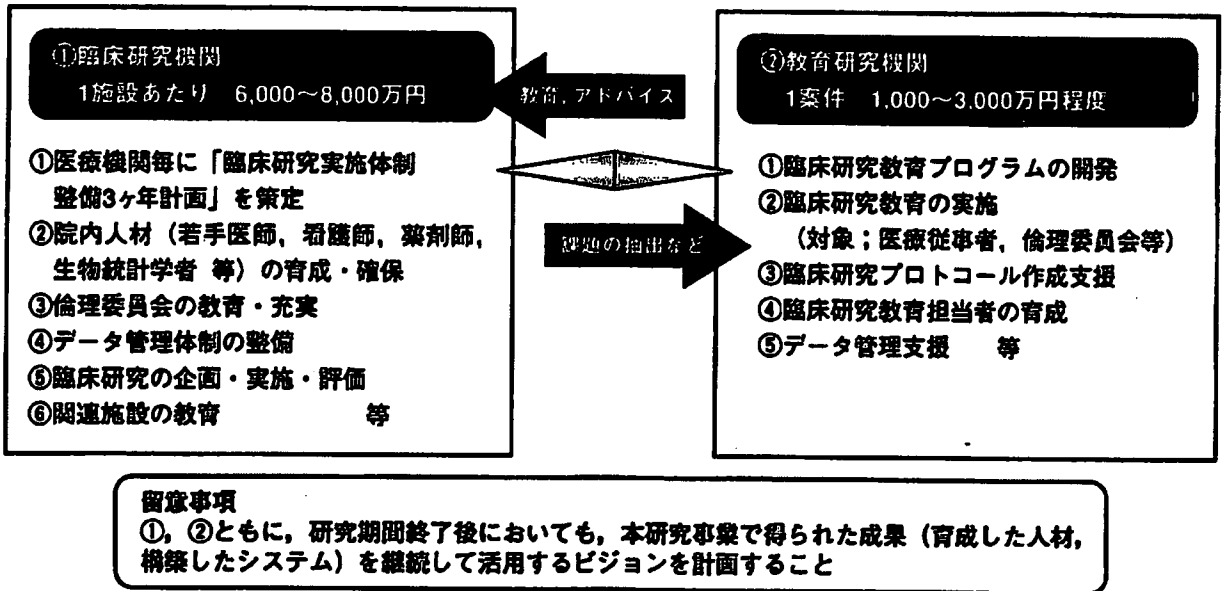
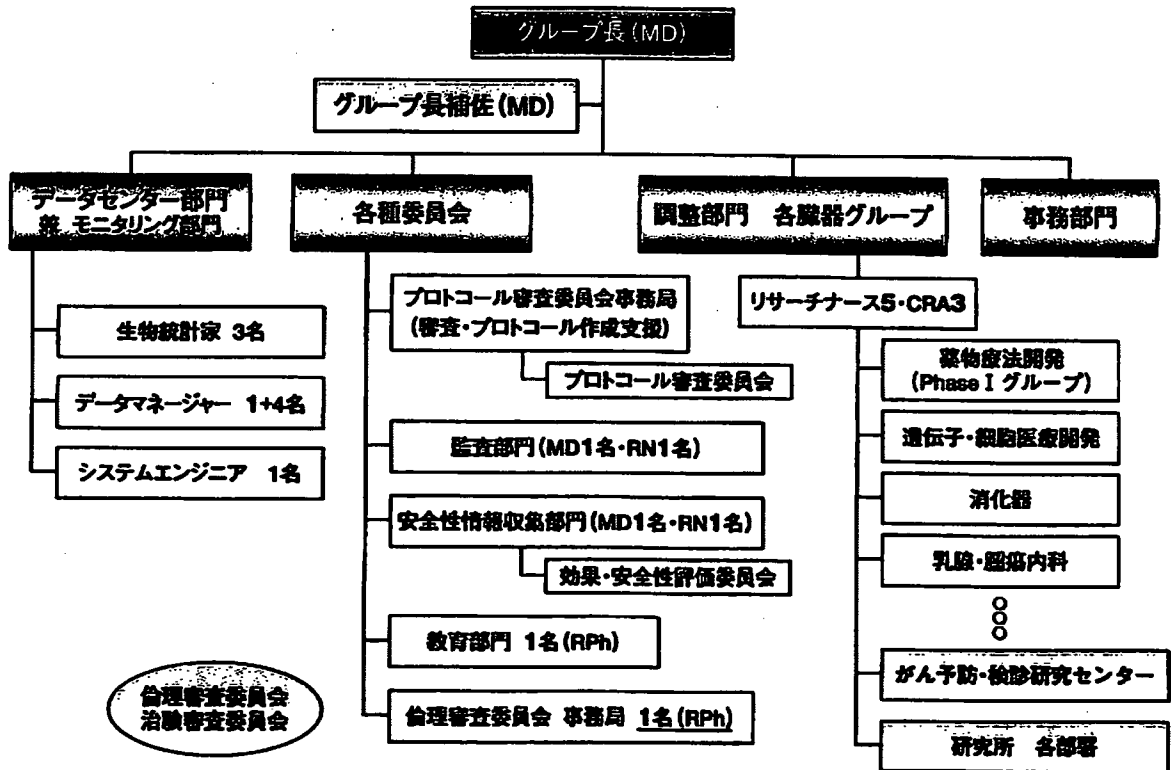


Fig. 6 国立がんセンター中央病院 臨床研究管理・推進グループ組織図 (案)



こういう臨床研究のインフラを整備するのに65名のスタッフがいます。その人たちの名前は「セル」や「ネイチャー」に出てきませんが、その人たちがいるからFDAの対応もちゃんとできるし、NCIの対応もきちっとできる。政府のいろいろなところへの細かい対応もできているわけです。だからこそ、研究者は安心して臨床試験に臨むことができる。

いまの日本で必要なのは、頭のいい基礎の研究者、あるいは臨床試験をがんばってやっている医師たちを黙々と支えるこういうグループをしっかり整備することだと思います。これを何とか国立がんセンターとしては整備していこうと考えています。

まさに医師主導治験に関しては、この何年間か経験させていただいて、非常にいい経験でした。皆様方もぜひ一度修行だと思ってチャレンジしていただければと思います。それを経験すると必ず生かされますから、その上で未承認問題に取り組んでいただきたいと思います。

<質疑応答>

福島 どうもありがとうございました。まったく同じ考え方で取り組んでおられるのを聞いて、非常に意を強くしました。被験者保護法の制定についてもまったく同感です。ぜひ実現すると思います。

医師主導治験については、ご承知のように京大で国内外未承認のHGFとかPGE₂レセプターのアゴニストについていま治験届を出してスタートしていますが、一つにはこういう医師主導治験をやっていくと、結局ボールは医者の手元に返って

くる。日常診療に戻ってきます。エントリーを促進するには、医者のマインドもさることながら、日常診療の基盤が強固でないといけない。多くの大学はいままであまりにも研究にシフトしていて、ややもすると日常診療をおろそかにしてきた嫌いがあります。

そのツケが、トランスレーショナルリサーチ、さらに本格的な創薬・開発研究をやろうとすると、全部戻ってきます。日常診療の質と量、患者さんをどれだけたくさん診ているか、どれだけ高い品質で診ているか、それがカギになります。開発はまさにそこで、結局、大きいメーカーが治験を依頼するところは患者さんをたくさん持っているところで、1年間にどれだけエントリーできるか。そういうところをみて契約をする。そこが勝負になります。

私が先ほど非常に危機感を募らせていると申しあげたのは、中国が整備をすすめて強力にやりだしたときに、日本全国でやるだけの患者数を1施設が1年間で集められます。だから、そこに集中するに決まっています。ですから、10年後について非常に危機感を持って考えています。あるいは韓国もそうです。われわれは太刀打ちできなくなります。いま日本ではバラバラと臨床試験グループを作っていますが、国として戦略的にすすめないといけないと思います。

先生は非常にいいことをおっしゃってくださいました。私からは、研究者のマインドだけではなくて、実際の日常のプラクティスの量と質が最終的な勝負になるということ、あらためてコメントさせていただきました。どうもありがとうございました。

* * *

京都大学薬剤疫学 第2回シンポジウム

「新しい創薬を支援する薬剤疫学の役割」

日 時：2006年7月10日(月) 13時30分～17時30分

場 所：京都大学医学部創立百周年記念施設「芝園会館」

13時30分～13時35分 シンポジウム御案内

13時35分～13時40分 「開会の辞」

独立行政法人科学技術振興機構・元京都大学総長 井村 裕夫 先生 … 438

13時40分～14時00分 基調講演「医薬品審査と市販後安全管理についての取り組み」

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 理事(技監) 岸田 修一 先生 … 440

14時00分～14時20分 「バイオ医薬品のCMC審査」

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 生物系審査部長 田中 克平 先生 … 454

14時20分～14時40分 「薬剤疫学と医薬品安全性監視—開発から施薬まで」

京都大学医学部附属病院探索医療センター 検証部長・教授 福島 雅典 先生 … 472

15時00分～15時20分 「製薬企業における開発薬事の役割と安全性評価」

ファイザー株式会社 開発薬事統括部長 松森 浩士 先生 … 481

15時20分～15時40分 休憩

15時40分～16時00分 「医薬品開発と臨床試験支援」

シミック株式会社 代表取締役社長 中村 和男 先生 … 491

16時00分～16時20分 「臨床試験(医師主導治験)遂行の課題」

国立がんセンター中央病院 治験管理室長・臨床試験管理推進グループ長 藤原 康弘 先生 … 503

16時20分～16時40分 「先端医療振興財団における創薬開発・臨床試験支援の取り組み」

財団法人先端医療振興財団 常務理事 村上 雅義 先生 … 514

16時40分～17時20分 「日本型バイオ創薬・トランスレーショナル研究の開発薬事人材養成」

京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野 教授 川上 浩司 先生 … 526

17時20分～17時30分 「閉会の辞」

京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻議長・医療倫理学分野教授 小杉 眞司 先生 … 536

司会進行：京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野

**Session 4 : Japan's Critical Path Opportunities-3
New Challenges in Disease Areas**

**Cancer Therapy: Recent Topics on Health Policy
and Pharmaceutical Affairs in Japan**

藤原 康弘
Yasuhiro Fujiwara

In the session I will talk about the recent Japanese clinical trial infrastructure improvement for fostering international competitiveness of oncology clinical research:

- 1) A Bill of the Basic Act for Anti-cancer Measures
- 2) The Third-term Basic Program for Science and Technology (Council for Science and Technology Policy, Cabinet Office)
- 3) The Ministry of Health, Labour and Welfare's Health and Labour Science Research Grant for "Research on Promotion of the Base for Clinical Research"
- 4) Council of Ideal Clinical Trial, Specialist Working Group for Promotion of the Base for Clinical Research, including registration-directed clinical trial "Chiken"
- 5) Investigator-initiated Registration-directed Clinical Trial -up date-
- 6) Guidelines on Methods of Clinical Evaluation of Anticancer Agents

はじめに

がん治療をめぐる最近の話題ということで、主に臨床研究をめぐる日本での最近の話をします。この1年ぐらいの『*New England Journal of Medicine*』や『*Lancet*』を見ても、日本から診療体系を変えるようなペーパーは少ないんですが、これから先、日本が世界の診療体系を変えるインパクトを与えるような体制を整備する環境が、この1年でたぶん整うだろうということで、その環境整備が進んでいるという話をします。日本のシステムの変革期にあたるので、その紹介をします。

最初は科学技術基本計画の話をして、がん対策基本法の話をして、その後、医療機関のいろいろな臨床研究のインフラの整備に対する研究費が厚生労働省から出はじめていますし、たぶん来年からは文科省からも出るだろうという話をします。

そして、抗がん剤の臨床評価ガイドラインの話をして、規制当局が抗がん剤を治験として評価する場合の方法に関するガイドラインですが、それも昨年末に変わったので、その話をしたいと思います。最後に、今後いろいろな新薬が出てくるなかで、日本の患者さんが経済的につらい思いをすることになるかもしれないという話を、話を締めくくりたいと思います。

1. 第3期科学技術基本計画とがん対策基本法の成立

この1年の間でいちばん大きな進歩は、これから話す二つの話題です。これから先、3年、5年をかけて日本の科学技術行政の予算案を決める第3期の科学技術基本計画が、この春に策定されました。もう一つは、がん対策基本法ができたということが、がんをめぐる臨床研究者にとっては大きなインパクトがあったと考えています。このなかで言われているのは、科学技術基本計画のなかではじめて臨床研究という言葉が盛り込まれて、正式に臨床試験が科学技術の研究分野として大事だということが認知されたということは、非常に大きいと思います。

そういうなかで、ライフサイエンス分野の戦略重点科学技術として、臨床研究、あるいは臨床への橋渡し研究というものが選定されており、臨床研究推進のための体制整備として①、支援体制等の整備・増強、②臨床研究者・臨床研究支援人材の確保と育成、③研究推進や承認審査のための環境整備を行うように求められている。橋渡し研究はトランスレーショナルリサーチと言ってもいいでしょうし、昨日からいろいろ話題になっているクリティカルパスの一連の流れと考えてもいいと思います。これが一つの大きな変革です。

もう一つは、今年の6月に参議院で可決・成立したがん対策基本法があります。これも実際には来年の4月から施行されますが、がんの臨床研究をめぐる非常に大きな法的なサポートになると考えています。

法律案の骨子はこの真ん中の三つですが、主にはがんの予防、早期発見を推進しよう、それを法律的にきちっと担保しようということが、第1節ではうたわれています。2節目はがん医療の均てん化の促進です。要するに日本全国いろいろなところで均質ながんに関する医療を受けられるような体制を整備しよう。こういうことを法律のなかでうたったということになります。3節目は、がんの研究に関するプロモーションをしっかりとしましようということがうたわれています。この3点を法律のなかでうたっているということは、かなりの重みだと思っています。

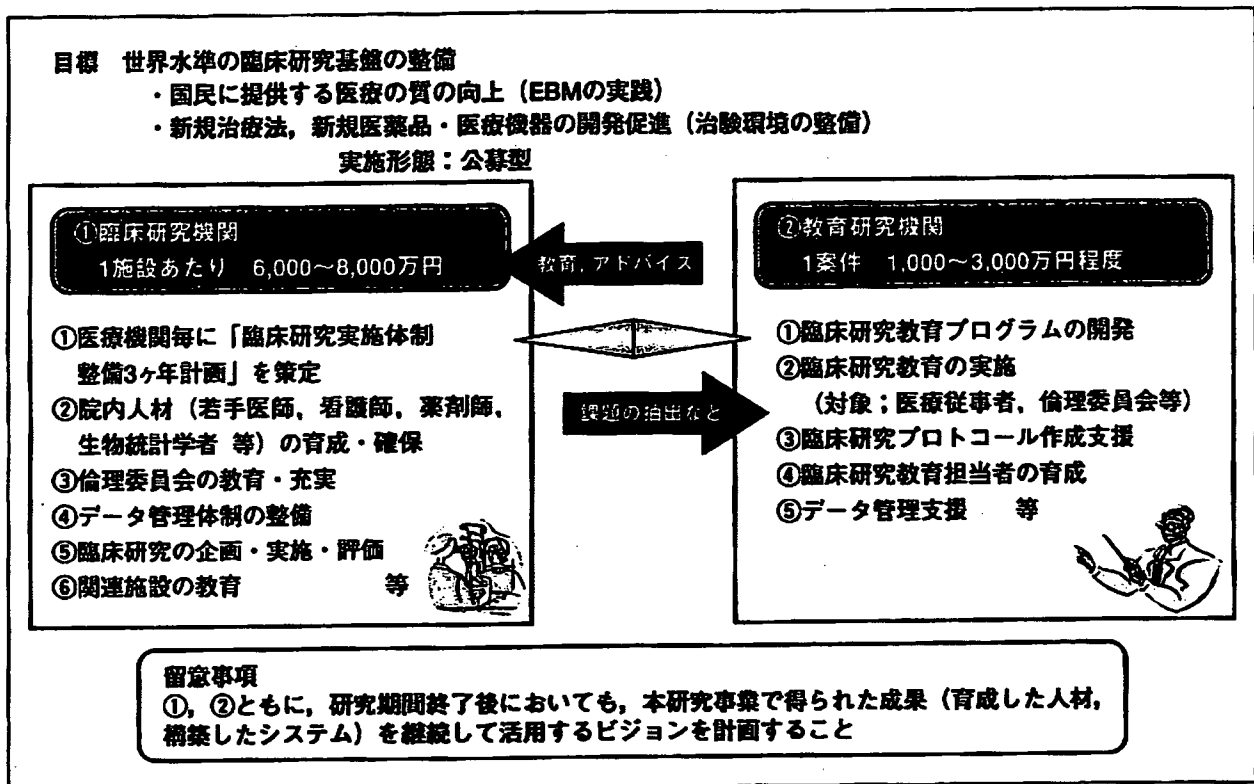
臨床研究に関していえば、これもやはりがん対策基本法のなかできちんとうたわれています。

第18条のなかで、治験をきちんと推進しましょうということがうたわれていますし、治験以外の臨床研究についても推進していこう。こういうことががん対策基本法のなかでうたわれていますので、私どもががんの診療を行っている臨床研究者にとっては非常にありがたい文言ではないかと思えます（第18条第2項：国及び地方公共団体は、がん医療を行う上特に必要性が高い医薬品及び医療機器の早期の薬事法（昭和35年法律第145号）の規定による製造販売の承認に資するようその治験が迅速かつ確実に行われ、並びにがん医療に係る標準的な治療方法の開発に係る臨床研究が円滑に行われる環境の整備のために必要な施策を講ずるものとする。）。

2. 臨床研究基盤整備推進研究

こういうものが作られる過程で、おそらく厚生労働省のなかで考えられたのだと思いますが、臨床研究基盤整備推進研究（厚生労働科学研究費：平成18年度～）というものが今年から始まりました（Table 1）。くしくも昨年の年末、NIHも Clinical Translational Research Science Award が新しく始まりました。いままでアメリカでジェネラルクリニカルリサーチセンターを整備している研究費がついていましたが、必ずしもうまく機能していないということから、もう一度オーバーホールして、いろいろなクリニカルリサーチセンターを整備する研究費が始まりました。これにほぼ対応するものとして考えていただいていると思います。額はアメリカほどではありませんが、これまでのインフラ整備に関する研究費としては破格だと思っています。主に医療機関に関しては、年間だいたい8000万円から1億円ぐらいの研究費が出ます。しかも、この特筆すべきところは、人材に関するサラリーをかなり面倒見てくれる。従来の厚生科学研究費の人件費のように、非常勤の雇用で保険や住宅手当などもつかないというような雇用の手段

Table 1 臨床研究基盤整備推進研究



ではなくて、保険もつきますし、通勤手当も住居手当もちゃんとつくという研究費の運用ができるお金になっています。また、システム開発もこの研究費できちっとできます。この8000万円から1億円が3年間続きますので、これを獲得した医療機関にとっては、20～30%の間接経費を上乗せしたとしても、かなりインフラの整備ができると思います。

もう一方でこの研究事業のなかには教育に関する研究費がついています。昨日から議論されているように、たとえば医師のインセンティブ等を含めて、まだまだ日本の医療機関に勤める医師、看護師、薬剤師というのは、臨床試験の重要性をほとんど認知していません。それをきちっと認知させるためには、教育というシステムは非常に大事なので、その教育プログラムをしっかりと作っていかうという研究費も、年間1000万円から3000万円です。

初年度このグラントにあたられた方々は、演者のなかにも含まれている慶應義塾大学の池田康夫先生、国立病院機構の伊藤澄信先生、国立成育医療センター病院の中村秀文先生、国立循環器病センター病院の山本晴子先生、そして私ども国立がんセンター中央病院、藤原康弘の五名、五つの機関です。これから3年間で、きちっと臨床試験が国内で進むような拠点化に邁進していきたいと考えています。

教育に関していえば、京都大学大学院医学研究科の福原俊一先生、私ども国立がんセンターのがん対策情報センターの山本精一郎先生が獲得しています。うちの国立がんセンターの場合は、臨床研究に関するeラーニングのソフト開発をいまやっています。3年の間にだれがどこからでもアクセスして、臨床研究の基本を学べる体制を作っていきたいと思っています。

Fig. 1はFDAのクリティカルパスとよく似ていますが、私が10年ほど前から使っているスライドです。日本で足りないのはこのブロードのところです。よく文科省や厚生労働省が昔やっていたトランスレーショナルリサーチというのは、フェーズIに入る前のフィージビリティスタディだけをやって、ペーパーだけを出して、*Nature*や*Science*に出た。よかったということで終わっていました。しかし、実際に大切なのは患者にどこまで還元されるかということなので、この全体をサポートするのが本来の筋でしょうといつも申しあげていました。FDAもそう考えているのだと思います。これを日本で実現していかないと、いくらお金を注ぎ込んでも患者は報われないという現状は変わっていかないと思います。

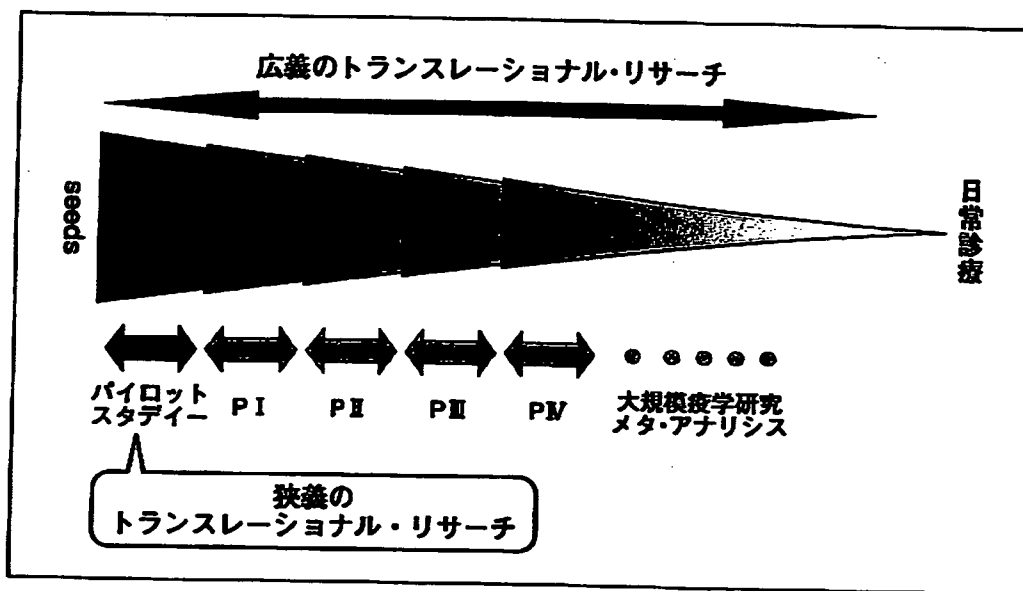


Fig. 1 広義のトランスレーショナル・リサーチ

これに加えて、治験のあり方に関する検討会、あるいは現在検討している次期治験活性化5カ年計画検討会と、ようやく日本のなかでもインフラの整備に関するいろいろなディスカッションが、厚生労働省のなかの検討会で進んでいるのが実態です。

3. 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン

少し話は変わりますが、そういう時代の流れのなかで、抗がん剤をめぐる治験に関するいろいろなガイドラインも、この1年で大きく変わりました。昨年の11月に出たガイドラインですが、これは課長通知というかたちで出ています (Table 2)。いちばん大きな点は何かということ、これまで明示的に求めてこなかった承認申請時の第Ⅲ相比較試験の実施を、明示的にしっかり求めたということです。明示的に求めなくても、企業さんがちゃんとやってくれれば問題なかったんですが、これまでの日本の抗がん剤の承認申請を見てみると、第Ⅱ相試験をやって、あとは知りませんというのが通常のパターンでした。医者も企業も、第Ⅲ相試験でハードなエンドポイントでの薬の効果の検証というところには注目してこなかったんですが、このガイドラインできちっとうたったので、少しは第Ⅲ相試験によるハードなエンドポイントの検証が行われるようになるのではないかと期待しています。

4. 未承認薬と例外的使用

こういういろいろなシステムの整備が進んで、新薬の臨床開発が進んでいくなかで、私ども医師というよりも、その処方を受ける患者さんが今後どういうことに直面するかについて、簡

Table 2 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン
(平成17年11月1日薬食審査発第1101001号)：“最大の改訂点”

概要 承認申請時の第Ⅲ相試験成績の提出

患者数が多い癌腫を対象とした抗悪性腫瘍薬では、延命効果等の明確な臨床的有用性の検証が必須と考えられる。このため、今回のガイドライン改訂では、非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等で、取得を目的とする効能・効果の癌腫のうち、その患者数が多い癌腫では、それぞれの癌腫について延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を承認申請時に提出することを必須とする。

ただし、上記癌腫であっても、科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が著しく限定される場合はこの限りではない。

また、第Ⅱ相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合には、第Ⅲ相試験の結果を得る前に、承認申請し承認を得ることができる。その際は、承認後一定期間内に、第Ⅲ相試験の結果により速やかに、当該抗悪性腫瘍薬の臨床的有用性及び第Ⅱ相試験成績に基づく承認の妥当性を検証しなければならぬ。

当該第Ⅲ相試験の実施場所に関しては国内外を問わない。また、海外に信頼できる第Ⅲ相試験成績が存在する抗悪性腫瘍薬は、承認申請前に国内で実施する臨床試験数を最小限とし、効率よく、かつ迅速に当該薬剤の導入が図れるように臨床開発計画を立案すべきである。

新たに開発される医薬品は、がん治療成績の現状を考慮すると既承認薬と比較して何らかの優れた特長を示すことが必要である。

単にお話ししたいと思います。未承認薬と Compassionate use という話です。ご存じのように、厚生労働省のなかには未承認薬使用問題検討会議というものが昨年来立ち上がって、いろいろな仕事をしてありますが、これはあくまでも治験、あるいは医師主導治験、あるいは承認申請をしてくださいというお願いベースのことを検討する会議であって、ここの会議を通ったものがすべて承認されるわけではないという問題点が一つあります。さらに、昨年末非常にホットな話題になった混合診療問題をめぐる追加的治験や安全性確認試験という問題があります。未承認薬の提供機会を患者さんに維持するという名目の下に導入されたシステムですが、このシステムでは本当に抗がん剤が欲しい患者さん、臨床試験に入れられないような弱った患者さんが、未承認薬の提供の機会を受けられないという実態が残っており、このシステムではいけないと考えています。

今年の3月にEUで、Compassionate useのガイダンスが出ていますが、フランスのATUという Compassionate use のシステムにのっかって、EU全体で Compassionate use のシステムを導入しましょうということになったものです (London, 20 March 2006. EMEA/27170/2006/Draft)。つまり未承認薬を何としても使いたいという日本の患者さんに、いつまでも個人輸入に頼った体制で薬を提供するということには決別して、臨床試験には入れられないような非常にPSの悪い、あるいは臓器機能が落ちた人でも、その人の個人の価値観によって欲しいという人がいけば、未承認薬を政府の管理下で提供するいう制度を、日本に導入しないといけないという時期に来ていると思います。

ただ、提供機会があったとしても、クリアしないとイケない大きな問題があるというのが、これです。日本のなかではマスコミ等も含めて、いかに最近の抗がん剤が高いかということとはほとんど議論されていませんし、それが国民皆保険制度にどう影響を与えるかということも議論されていません。新薬先進国のアメリカでは弱肉強食の世界、お金持ちがいい医療を受けられる世界ですから、ようやく去年ぐらいからいろいろな議論がされるようになりました。

これは2月15日のニューヨークタイムズに出た記事ですが、「A Cancer Drug Shows Promise, at a Price That Many Can't Pay」とあります。いい薬はたくさん出てくるけれども、あまりにも高くて支払えない人が増えるということが、如実に書かれています。Table 3はその値段を調べた記事です。

日本の方々はいいい薬が非常に欲しいとおっしゃいますが、それがどれだけ高いものになるかということがまだあまりきちっと伝わっていないという現状があります。また、患者負担については、高額療養費制度によって15万円ぐらいで抑えられたとしても、国の財政全般に対して非常に高い薬が及ぼす影響というのはほとんど議論されていないのが、日本の現状です。これからいろいろな薬が世の中に出てきますが、年間1000万円近い薬剤費が患者ひとりあたりに発生して、しかもそれが手術のあとに非常に漫然と使われる可能性のある薬が多数あるなかで、どのように逼迫する医療保険財政に対処していくかというのは非常に真剣にこれから考えないといけないと思います。

Table 4は、私どもの国立がんセンター病院の島田先生が *New England Journal of Medicine* のペーパーに少し追記したのですが、大腸がんの治療法に関していえば、数年前までは2カ月あたりの医療費が3万円ぐらいだったのが、2カ月あたりの医療費が100万円になっています。最近アバスタチンのような新しい薬が出てからは2カ月に200から300万円かかります。こういう医療費の高騰を日本の政府が国民皆保険として乗り切れるのかということは、非常に危惧します。

そういうなかで、cost effective analysis が非常に進んできていますので、その一つの例として

Table 3 Putting a Price on Treatment

Putting a Price on Treatment			
Avastin is one of the most expensive drugs used to fight cancer. Here is how it stacks up against some others.			
TARGETED THERAPIES			
<i>Drugs that aim at tumors' blood supply; they are used in conjunction with chemotherapy</i>			
	MANUFACTURER	CANCER TYPE	MONTHLY COST
Erbix	ImClone Systems; Bristol-Myers	Colon	\$9,600
Avastin	Genentech	Lung	8,800
		Breast	7,700
		Colon	4,400
Gleevec	Novartis	Stomach	3,816
Herceptin	Genentech	Breast	3,195
Tarceva	Genentech; OSI Pharmaceuticals	Lung	2,579
CHEMOTHERAPIES			
<i>Drugs that directly fight tumor cells; they are often highly toxic</i>			
Alimta	Eli Lilly	Lung	\$5,571
Camptovar	Pfizer	Colon	4,421
Gemzar	Eli Lilly	Lung	3,538
Source: Genentech			

NY Times, Feb 15, 2006

Table 4 The Price Tag on Progress - Chemotherapy for Colorectal Cancer

NEJM 351:317-319, 2004

Table. Estimated Drug Costs for Eight Weeks of Treatment for Metastatic Colorectal Cancer.		
Regimen	Drugs and Schedule of Administration	Drug Costs*
治療開始 2ヶ月の薬剤費の比較		
3万円 / 2ヶ月		5
Regimens containing fluorouracil		
Mayo Clinic	Monthly bolus of fluorouracil plus leucovorin	63
Roswell Park	Weekly bolus of fluorouracil plus leucovorin	304
IV5FU2	Biweekly fluorouracil plus leucovorin in a 48-hr infusion	263
100万 / 2ヶ月		
Regimens containing irinotecan or oxaliplatin		
Irinotecan alone	Weekly bolus	9,497
IFL	Weekly bolus of fluorouracil plus irinotecan	9,539
FOLFIRI	IV5FU2 with biweekly irinotecan	9,381
FOLFOX	IV5FU2 with biweekly oxaliplatin	11,849
200 - 300万円 / 2ヶ月		
Regimens containing bevacizumab or cetuximab		
FOLFIRI with bevacizumab	FOLFIRI with fortnightly bevacizumab	21,399
FOLFOX with bevacizumab	FOLFOX with biweekly bevacizumab	21,033
Irinotecan with cetuximab	Weekly irinotecan plus cetuximab	30,790
FOLFIRI with cetuximab	FOLFIRI and weekly cetuximab	30,675

* Costs represent 95 percent of the average wholesale price in May 2004.

By National Cancer Center Hospital Dr. Y Shimada

紹介したいのが、この8月に出たUKのNICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) のレポートです (UK NICE Report 2006/08/21)。アバスタチン (Avastin®, bevacizumab) やエルビタックス (Erbix®, Cetuximab) については cost effective ではない。これは NHS のシステムのなかでは cost effective ではないという判定をしているものです。今後、日本の医療のなかで、新薬の cost effectiveness をこういう NICE のような機関の経済学者が判定するのが正しいのか。あ

るいは患者さんの価値観によるのが正しいのか。あるいは医療従事者である私どもが考えていくのがいいのか。これは真剣に考えておかないと、いい薬が入ってきても国民皆保険のなかでは使い切れないという事態になってしまいます。したがって、私どもとしては、今後これをみんなですっかりとディスカッションしていかなければいけないと考えています。

フロアー：がんの治験のプライマリーエンドポイントとして、台湾ではセカンダリーエンドポイントなどによっても、一時的な承認を受けて追加的な治験を行うようになっていきます。いまアメリカのFDAなどの審査機構もそういう観念がありますが、日本政府の考え方、取り組み方をお聞きしたいと思います。

藤原：ご心配無用です。日本はFDAさんがそういう accelerated approval というシステムを導入するずっと前から、早くフェーズⅡで承認するという体制は確立しています。ですから、FDAが遅いだけで、厚生労働省はそういうものを曾てから採用しているので、ご心配ありません。

また、このガイドラインでも、非常にいい有効性の高い薬については、第Ⅱ相試験でサロゲートエンドポイントである tumor shrinkage のようなものがちゃんとしていれば承認されるということが、きちっと書いてあります。Ⅲ相試験のところを明示的に書いただけで、海外の accelerated approval というのは日本では昔から伝統的に採用されている承認審査プログラムです。

* * *



解説

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン*

米盛 勲** 安藤 正志*** 藤原 康弘****

Key Words : guideline, cancer, drug

はじめに

医薬品、とくに新薬の開発に際して、薬剤の品質、有効性、および安全性を確保するために薬事法¹⁾で定めるさまざまな基準を遵守することが求められている。その際に行われる臨床試験については、試験の対象がヒトであるため、科学的合理性、および倫理面についての配慮が必須である。そのような観点から、新薬の承認申請を目的として行われる臨床試験(治験)を実施する際には「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(Good Clinical Practice ; GCP)²⁾⁻⁴⁾が厚生労働省により策定され、このGCP遵守が薬事法上で義務づけられている。さらに、薬効群別にそれぞれ、対象疾患や薬剤の特性に考慮した「臨床評価ガイドライン」が厚生労働省より通知されている。この臨床評価ガイドラインには、臨床試験の一般指針、新医薬品の承認に必要な用量・反応関係の検討のための指針、医薬品の薬物動態試験などについてそれぞれ薬効群別に基本的な考え方が提示されている。本稿においては、悪性腫瘍治療薬の開発の臨床評価指針となるガイドラインについて概要を説明する。

抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン策定の経緯について

1991年2月に厚生省(現厚生労働省)より「抗悪

性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(旧ガイドライン)が通知されてから⁵⁾、10年以上の歳月が経過した。この間、①抗悪性腫瘍薬においては、遺伝子組み換えモノクローナル抗体や分子標的薬などの新規作用機序を有する薬剤の開発、および臨床への導入、②国内における臨床試験に関する知識の普及、および臨床試験を行うための基盤整備、③国内の規制当局における医薬品審査体制の整備、④GCPの改正²⁾⁻⁴⁾、⑤新薬の承認申請において海外臨床試験成績の積極的な利用が可能となったこと⁶⁾⁻⁸⁾、⑥がん領域の治療に関する臨床試験における国際的な評価基準であるRECIST [response evaluation criteria in solid tumors (腫瘍縮小効果の評価)]⁹⁾、およびNCI-CTCAE [national cancer institute-common terminology criteria for adverse events (有害事象の評価)]¹⁰⁾が作成されたこと、⑦薬事法の改正により、医師・医療機関が主体となって行う臨床研究のうち承認申請を目的とするものは未承認の薬物・機械器具などを企業より提供を受け、現行の企業が行う治験制度と同様に扱われる医師主導型治験として実施することが可能となったこと¹¹⁾⁻³⁾、など抗悪性腫瘍薬を取り巻く状況に大きな変化が認められた。一方で、海外での大規模臨床試験により臨床的有用性の検証された薬剤で、国内への導入が大幅に遅れ、国内の臨床現場において国際的標準薬が使用できないという状況が認められた。また、がん治療を

* Guideline for clinical evaluation of anti-cancer drug.

** Kan YONEMORI, M.D.: 国立がんセンター中央病院第一領域外来部乳腺・腫瘍内科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Division of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

*** Masashi ANDO, M.D.: 国立がんセンター中央病院第一領域外来部通院治療センター

**** Yasuhiro FUJISAWA, M.D., Ph.D.: 国立がんセンター中央病院臨床検査部