

理性・科学性を確保するための指針がある(図1)。

2006年度から開始された第3期科学技術基本計画の戦略重点科学技術として、さらに、2007年度から開始された「新たな治験活性化5カ年計画」等の下で臨床研究は推進すべき課題とされており、その倫理性・科学性の確保のために「臨床研究に関する倫理指針」の役割の重要性が増大している。また、当該指針は制定後5年時の2008年に見直しを行うこととされていたことから、厚生労働省の諮問機関である厚生科学審議会科学技術部会臨床研究の倫理指針に関する専門委員会により、現行指針の運用実態や実務上の問題点等を踏まえ、2007年8月から改正指針の検討が開始された。同委員会では臨床研究に関する倫理指針の見直しに向け、合計9回の委員会が開催され、当該指針の対象範囲の明確化、被験者の保護の向上、研究の信頼性・公平性の確保の向上、公的研究費による臨床研究との関係、指針の実施に関する監督機能、臨床研究の環境整備に係る他制度との関連等を主な論点として検討が行われた。その結果、厚生労働省より2008年7月31日に当該指針の改正が告示され、その施行は2009年4月1日から開始とされている。

今般の主な改正点としては、研究者および研究機関の長の臨床研究の倫理性確保に対する責務が明確化されるとともに、その重みが増した。さらに、倫理審査委員会の機能の強化が求められている。これに伴い、病院、保健所、研究所等の臨床研究を実施する機関(以下、「研究機関」)におけるさらなる体制整備の強化が急務となった。

本稿では、研究機関の立場から、今般改正された臨床研究に関する倫理指針のポイント、さらには、改正指針を踏まえた研究機関の実施体制および支援体制の整備の観点から、筆者らの知見を交えて概説する。

2 臨床研究に関する倫理指針の改正の方向性と要点

前項において先述したとおり、厚生科学審議会科学技術部会臨床研究の倫理指針に関する専門委員会は、合計9回開催され、パブリックコメントの内容等も踏まえ、臨床研究に関する倫理指針の見直しに関する検討が行われた。その結果、同委員会より次のような改正を行うことが提言された。

- 1) 臨床研究の倫理性の確保は研究機関の責務であることを明確にするとともに、臨床研究は、研究者、研究機関の長の責任の下で実施するべきものであること並びに研究者および研究機関の長の責務を明記する。
- 2) 諸外国の例にあるように、倫理審査委員会が臨床研究の倫理性の確保にあたり重要な役割を担うものであり、倫理審査委員会の機能強化並びに倫理審査委員会に対するチェック体制および支援体制の強化を主眼とした改正を行う。
- 3) GCP等の薬事制度、「疫学研究に関する倫理指針」の改正等の状況を踏まえ、観察研究と介入を伴う研究における被験者のリスクの差異を考慮した手続等(同意取得、補償等)を定め、予防、治療等に係る介入を伴う研究について手続等(計画に関するチェック等)を重点的に整備する。
- 4) その際に、観察研究および侵襲性を有しない研究に関して疫学研究指針との整合性をとった見直し(疫学研究指針の観察研究に係る同意、試料等の保管等)を行う。

このような提言に基づき、臨床研究に関する倫理指針の改正作業が進められ、先般発出された改正指針としてまとめられている(文末資料「臨床研究に関する倫理指針の改正の概要」を参照)。

3 臨床研究に関する倫理指針の改正に向けた研究機関の体制整備

臨床研究に関する倫理指針の改正に伴い、研究機関は当該指針への遵守のための体制整備が急務となるが、特に以下に示す点については留意しなければならない。なお、治験と改正前後の臨床研究に関する倫理指針に対する規制の違いについて表1に示す。

3-1. 被験者に対する補償措置について

被験者に生じた健康被害の補償については、改正前の指針においては、臨床研究に伴う補償の有無(臨床研究に伴う補償がある場合にあっては当該補償の内容を含む)に関するインフォームド・コンセントの手続について、必要事項を臨床研究計画に記載しなければならないとだけ規定されていた。そのため、これまで

表1. 治験と臨床研究に関する倫理指針（改正前後）に対する規制の違い

規制根拠	治験 GCP	臨床研究	
		臨床研究に関する倫理指針	
		現行指針	改正指針
国への計画届出	○	×	×
IRB 審査	○	○	○
文書による説明と同意	○	○	○
モニタリング・監査	○	×	-*
国への有害事象報告	○	×	○
健康被害への補償措置	○	×	○

○：必須 ×：必須ではない -：どちらともいえない

※：組織の長が自己点検し、厚生労働省に協力する

(2008年8月14日付『朝日新聞』記事を一部改変)

の医薬品、医療機器による介入を伴う臨床研究においては、被験者に対する健康被害について、健康被害が生じた場合には最善かつ必要な治療が行われる旨の説明と同意が被験者になされ、研究計画書にその手続き方法が記載されている程度であった。しかしながら、今般の改正により、当該臨床研究に関しては、GCP下で実施される医師主導治験と同様に、被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他必要な措置を講じておかなければならないと明記された。これにより、新たに規定された保険への加入の措置の検討に加え（現在、補償保険の手続きの一元的な窓口をたとえば医薬基盤研究所等設置することを検討中）、副作用等の治療に関する医療体制の提供などの措置がよりいっそう厳しく求められることになるものと考えられる。また、被験者に生じた健康被害に対する補償措置

を履行するために補償に係る手順書を定めておく必要があると考える。

なお、被験者に生じた健康被害に対する補償の措置としては、医師主導治験と同様、必ずしも研究責任者による保険への加入に基づく金銭の支払いに限られるものではなく、副作用の治療に対しては、医療の提供およびその体制の提供という手段も考慮しうるものである。また、障害手当、葬祭料等の金銭的な補償を行うか否かおよび行う場合に許容される程度については、臨床研究の計画内容に応じて、当該研究に係る薬物の種類、対象疾患の特性、臨床研究による被験者の便益およびリスク等を評価し、個別に研究責任者が考慮すべきものであるが、被験者に対してあらかじめ文書により具体的に説明するとともに文書により同意を得ておくことは最低限必要と考える。

表2. 治験・臨床研究（臨床試験）の保険の種類・適用範囲

試験（薬）と有害事象との因果関係	過失の有無	事故の原因	責任の内容	保険の種類・適用範囲				
				医師賠償保険	医療施設賠償責任保険	企業主導治験	医師主導治験	臨床研究（臨床試験）
あり	あり	医療行為	不法行為、債務不履行、使用者責任等	○	×	×	×	×
		試験薬の瑕疵	製造物責任	×	×	○	×	×
	臨床試験業務（医療行為以外）	不法行為、債務不履行等	×	×	○	○	★**	
	なし	未知・不可抗力など	健康被害に対する補償責任	×	×	△*	△*	★**
なし	あり	医療機関の業務（試験業務以外）	施設管理責任等	×	○	×	×	×

※：制限的運用（抗がん剤等は対象外など）

※※：指針改正に向け検討中

(2008年11月8日 日本医師会治験促進センター主催治験推進地域連絡会議（東京）岩本英久氏資料を一部改変)

なお、(株)損保保険ジャパン、(株)東京海上日動等の保険会社により臨床研究向けの保険商品開発が行われており、医師主導治験等を参考にその適用範囲等を現在検討しているところである(表2)。

3-2. 臨床研究に関する標準手順書の作成について

臨床研究に係る業務が恒常的に適正に実施されるようにするためには、標準的な手順を定めた文書の作成が重要である。改正前の臨床研究に関する倫理指針においては、研究機関を有する法人の代表者、行政機関の長等の事業者および組織の代表者に対して、苦情・問い合わせ等に適切かつ迅速に対応するための窓口の設置や手順を定めることが求められているだけであり、その他、臨床研究に関する標準的な手順を定めなければならないとする規定はなかった。しかしながら今般の改正に伴い、研究機関の長は、臨床研究に係る業務、重篤な有害事象、不具合等に対して研究者等が実施すべき事項に関する簡潔な手順書を作成し、臨床研究が当該手順書に従って適正かつ円滑に行われるよう必要な措置を講じなければならないことが規定されるとともに、倫理審査委員会の設置者は倫理審査委員会の手順書、委員名簿並びに会議の記録およびその概要を作成し、当該手順書に従って倫理審査委員会の業務を行わせることが求められることになった。

「新たな治験活性化5カ年計画」の策定を行うべく設置された「次期治験活性化計画策定に係る検討会」における「医療機関の治験実施体制に関する現状調査班(班長:中野重行・国際医療福祉大学大学院教授/大分大学医学部創薬育薬医学教授)」の報告によると(以下、「中野班による報告」)、日本医師会大規模治験ネットワーク参加医療機関および厚生労働省治験推進協議会参加医療機関を対象として、治験を除く臨床試験実施体制に関わる標準手順書の有無について調査を行ったところ、標準手順書がある医療機関は45.3%(156/344)であり、半数以上54.7%(188/344)の医療機関では標準手順書がない状況にあった。また、過去1年間の臨床試験実施経験の有無別についてみた場合、実施経験のある医療機関では標準手順書がある割合は48.3%(112/232)、実施経験のない医療機関では37.6%(38/101)であったとされている。

すなわち、この調査が行われた現在から約2年前

の2006年頃には、未だ半数近くの研究機関において、標準業務手順書が存在していない状況である。この結果より、今般の改正指針を踏まえた手順書の作成とその実施体制整備には相当の労力を要することが予想される。そのため、治験中核病院として選定されているナショナルセンターや大学病院、日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group, JCOG)等のような質の高い臨床試験の運営を行っている組織団体などが、そのノウハウを発信していくことが今後必要になるものと考えられる。

3-3. 重篤な有害事象発生への対応について

改正前の臨床研究に関する倫理指針では、重篤な有害事象に関する規定について、研究責任者は、重篤な有害事象の発生を知った場合には、研究機関の長および共同研究機関の研究責任者に対してその旨を報告しなければならない。また、当該報告を受けた研究機関の長は、臨床研究の実施または継続の適否、その他の臨床研究に関して必要な事項について、速やかに倫理審査委員会の意見を聴かなければならないとされていた。

改正後の指針においては、従前の規定がより厳密になったことに加え、①研究責任者に対する重篤な有害事象の発生迅速な報告と有害事象の発生状況を含めた臨床研究の年次報告、②研究機関の長に対する重篤な有害事象発生時の対応手順の準備、③研究機関の長に対する重篤な有害事象への対処の責任と予期しない重篤な有害事象に関する厚生労働大臣への報告、が新たに規定されることになった。

重篤な有害事象に関する報告については、被験者の安全に悪影響を及ぼし、臨床研究の実施に影響を与え、または臨床研究継続に関する倫理審査委員会の承認を変更する必要があるものを含んでいる可能性がある。そのため、被験者への安全性を確保すべく、重篤な有害事象が発生したとき、またはその情報を知ったときの研究機関内の手順や対応等について整備しておかなければならない。しかしながら、日本医師会大規模治験ネットワーク参加医療機関および厚生労働省治験推進協議会参加医療機関を対象にした中野班による報告では、治験を除く臨床試験の倫理面に係わる審査機関の設置状況については、91.8%(313/341)の

医療機関において設置されていたものの、臨床研究に関する倫理指針に基づいて審査が行われている医療機関は44.1% (150/340) にすぎなかったとされている。この結果は、指針に定めた重篤な有害事象に係わる審査の遵守率を必ずしも示すものではないが、少なくとも満足できる数値でないことは十分に予想できる。そのため、研究機関における重篤な有害事象の報告体制の構築およびその手順と対応等を整備することは急務である。

なお、今般の指針改正において、臨床研究の継続の適否、有害事象等の評価または計画の変更について審議させるために、倫理審査委員会のほかに、効果安全性評価委員会を設置することができる旨明記された。効果安全性評価委員会の機能や運用を充実させることにより、被験者へのより高い安全性を確保することが可能になるとともに、重篤な有害事象発生時の対応を円滑に行うことが期待される。

3-4. 臨床試験事前登録の義務化について

2004年9月、医学雑誌編集者国際委員会 (ICMJJE) は臨床試験論文の発表、雑誌掲載に関する編集者論説を公表した。ICMJJEは、“良い結果のみが発表され、思わしくない結果や企業にとって悪い結果については、発表、掲載されない傾向にある。これは単に出版バイアスとしての問題ではなく、ボランティアで試験に参加した患者の善意を無駄にする結果となり倫理的に問題がある”として、臨床試験の実施と報告の透明性を高めるために、公的ウェブサイトへの登録を提唱。公的な臨床試験登録システムへの登録のない臨床試験成績については、ICMJJEに参加している医学雑誌への掲載を認めないとする方針を示した。

これを受けて欧米および本邦に複数の臨床試験登録機関が発足し、わが国においては2005年より大学病院医療情報ネットワーク (UMIN) や (財) 日本医薬情報センター (JAPIC) による運用が始まり、翌年2006年には日本医師会治験促進センター (JMACCT) も同様の取り組みを行っている。このような背景もあり、臨床研究に関する倫理指針の改正に伴い、研究責任者は医薬品、医療機器による介入を伴う研究およびその他手術等の侵襲性を有する介入を伴う研究については、研究開始前にUMIN, JAPICおよびJMACCT

の設置する一般に登録内容が公開されている臨床試験登録データベースに原則登録しなければならないと規定された。

なお、当該3つの臨床試験登録機関のネットワーク的役割を果たすJapan Primary Registries Network (以下、「JPRN」) が世界保健機関 (WHO) により、WHOが指定する治験・臨床試験登録機関 (WHO Primary Registry) として認められ (全世界で8カ国目)、2008年10月16日にその旨が公表されている。

今後、データベースへの臨床試験事前登録に際して、研究者の実施する研究の適切性をより確保する必要性が高くなるものと考えられる。それを成し得るためには、臨床研究を支援する人材の確保とともに、臨床研究に携わる者への教育、研修が重要であり、インターネットを利用した研修など幅広く教育の機会を増やすことが必要と考える。

また、医療の高度化とこれらの医療技術に対する患者のニーズ等に対応するため、薬事法上の承認等を得ていない医薬品・医療機器を用いた医療技術を、一定の要件の下に「高度医療」として認め、保険診療と併用できることとし、薬事法上の承認申請等につながる科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図ることを目的に、高度医療評価制度が2008年4月1日に創設された。高度医療評価制度の下で行う医療技術については、臨床研究に関する倫理指針に従った研究計画を作成し、あらかじめ厚生労働大臣に申請することとされている。ただしその場合、臨床研究に関する倫理指針と遵守要件が一部異なるので、実施体制を整備するにあたっては留意する必要がある (表3)。

4 おわりに

臨床研究の倫理指針の改正に関する審議およびパブリックコメントにおいて、臨床研究に関する法的な規制を課すべきという意見も提示されたようである。これに対して、厚生科学審議会科学技術部会臨床研究の倫理指針に関する専門委員会としては、臨床研究の倫理は、本来、医学および学術集団が作る行動規範により、その集団が専門職業人として自己規制により到達すべきものである。したがって、そのような集団により、より高次の倫理の追求を行うべきである。今般の

表3. 治験・臨床研究・高度医療に対する規制の違い

	治験	臨床研究	高度医療
モニタリング	○ 施設訪問 モニタリング	× 一部でセントラル モニタリング実施	○ セントラルでも可
データマネジメント	○ 治験対応のDB必要	× 研究者が行っている場 合も多い	△ 要件は不明
監査	○	× 一部で実施	× 規定なし
有害事象報告(当局)	○	○	○
有害事象報告(IRB)	○	○	○
IRB審査(新規/更新)	○ 年次更新必要	○ 改訂により年次更新必要	○ 改訂により年次更新必 要
同意取得	○	○	○
必須文書保管	○ GCPに基づいて必要	× 規定なし	△ 要件不明
CRCの関与	△ 実質的には必須	× していない試験が大半	△ 規定はない

○：必須 △：場合によって必須 or 要件が不明 ×：制度上必須ではない

臨床研究に関する倫理指針の改正は、臨床研究計画の登録公表、インフォームド・コンセントの実施、倫理審査委員会の責務、有害事象に対する補償等、研究者の研究行為に対する基礎的な規範となる内容も含まれている。このような事項については、法律により、万人に知らしめ、担保するべきものとする考え方がある。一方、法制化論に対しては、欧州でみられるような臨床現場での負担や萎縮、それに伴う医療の提供に対する支障、医療の硬直化等のデメリットや、実態に応じて柔軟な変更を可能とする運用ができる指針のメリットを勘案し、法律によるしほりを設けるかの検討は慎重に行うべきという意見がある。

臨床研究を実施する者のマナーを向上させ、ルールに関する意識を高めていくため、臨床研究に関する倫理指針の改正内容を踏まえ、本指針の普及、啓発および遵守のための適切な指導・助言を行い、定着させることはいずれにしても重要である。また、本指針に加えて、本指針への対応状況、医学およびその他の状況を勘案しながら、将来的には法制化等についての検討を行わなければならない時期が来るであろうとの見解を示している。

筆者らの見解としては、臨床研究をめぐる不祥事が後を絶たない現状の要因として、臨床研究に関する倫理指針が強制力のある法規制下のルールではないことが最大の理由と考えている。他の指針との整合性や臨床研究活性化の弊害の可能性など、法制化に向けての難題はあるのかもしれないが、浸透しない研究者の倫理観や法制化されたことによる治験の成功事例を鑑み

ると、速やかに法制化されるべきではないかと考えている。筆者らが勤務する国立がんセンター東病院においては、治験を除く臨床試験に対しても、ICH-GCPに準拠できるような体制づくりを現在進めているところである。

最後に、本指針に定める厚生労働大臣等に対して行う報告については、本指針施行の2009年4月1日以降に、臨床研究に関連した被験者の健康被害に関する補償保険についての加入窓口等の詳細および本指針の運用に資するための疑義照会集(Q&A)については、本指針施行までに別途通知されることになっていることを付け加えておく。

■参考文献

- 1) 近藤直樹：臨床研究に関する倫理指針・疫学研究に関する倫理指針。臨床試験のマネジメント〔神谷 見, 古川裕之(編)〕, pp. 47-51, エルセビア・ジャパン, 2006
- 2) 厚生労働省, 「臨床研究に関する倫理指針」の改正についての報告(案), 平成20年7月23日, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0723-5d.pdf>
- 3) 臨床研究に関する倫理指針, 平成20年7月31日, 平成20年厚生労働省告示第415号
- 4) 臨床研究に関する倫理指針の改正等について, 平成20年7月31日, 医政発第073001号厚生労働省医政局長通知
- 5) 厚生労働省, 医療機関の治験実施体制に関する現状調査報告書, 平成18年10月23日, http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/10/dl/s1023-10_004.pdf
- 6) 厚生労働省, 世界保健機関による日本の治験・臨床研究登録機関の認定について (Japan Primary Registries Networkの認定について), 平成20年10月17日, <http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/10/tp1017-1.html>
- 7) 厚生労働省, 高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について, 平成20年3月31日, 医政発0331022号厚生労働省医政局長通知

臨床研究に関する倫理指針の改正の概要

(厚生労働省資料を抜粋・一部改変)

1) 「第1 基本的な考え方」について

(1) 臨床研究のうち、介入を伴う研究と観察研究に関する定義を次のように定めることとする。

①「介入を伴う研究」における「介入」とは、「予防、診断、治療、看護ケア、リハビリテーション等について、(ア)通常の診療を超えた医療行為を研究として実施するもの又は(イ)通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えると考えられる要因に関する作為又は無作為の割付けを行って、これらの作為又は無作為に起因する結果を比較するもの」をいう。

②「観察研究」とは、臨床研究のうち、介入を伴わず、試料等を用いる研究をいうもので、疫学研究を含まないものをいう。なお、疫学研究は、集団としてのデータを取り扱うものであるものに対して、臨床研究では、被験者ごとに個別にデータを扱うものとする。

(2) 通常の診療の範囲内であって、ランダム化、割付け等を行わない医療行為における記録、結果、診療に用いた検体等を利用する研究は、介入を伴う研究ではなく、観察研究とする。

(3) (1)、(2)に加え、本指針において次に掲げる用語の定義の追加及び変更を行う。

①既存試料等

次のいずれかに該当する試料等をいう。

ア) 臨床研究計画書の作成時において既に存在する試料等

イ) 臨床研究計画書の作成時以降に収集した試料等であって収集の時点においては当該臨床研究に用いることを目的としていなかったもの

②組織の代表者等

臨床研究機関を有する法人の代表者、行政機関の長等をいう。

③匿名化

個人情報から個人を識別することができる情報の全部又は一部を取り除き、代わりにその人と関わりのない符号又は番号を付すことをいう。試料等に付随する情報のうち、ある情報だけでは特定の人を識別できない情報であっても、各種の名簿等の他で入手できる情報と組み合わせることにより、その人を識別できる場合には、組合せに必要な情報の全部又は一部を取り除いて、その人が識別できないようにすることをいう。

④連結可能匿名化

必要な場合に個人を識別できるように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。

⑤連結不可能匿名化

個人を識別できないように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残さない方法による匿名化をいう。

⑥倫理審査委員会

臨床研究の実施又は継続の適否その他臨床研究に関し必要な事項について、被験者の人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から調査審議するために次に掲げる者が設置した合議制の機関（次に掲げる者が合同で設置した場合を含む。）をいう。

ア) 臨床研究機関の長

イ) 民法（明治二十九年法律第八十九号）第三十四条の規定により設立された法人（民法改正に合わせ記載について検討中）

ウ) 特定非営利活動促進法（平成十年法律第七号）第二条第二項に規定する特定非営利法人

エ) 医療関係者により構成された学術団体

オ) 私立学校法（昭和二十四年法律第二百七十号）第三条に規定する学校法人（医療機関を有するものに限

る。)

- カ) 独立行政法人通則法（平成十一年法律第百三十三号）第二条第一項に規定する独立行政法人（医療機関を有するものに限る。）
- キ) 国立大学法人法（平成十五年第百十二号）第二条第一項に規定する国立大学法人（医療機関を有するものに限る。）
- ク) 地方独立行政法人法（平成十五年法律第百十八号）第二条第一項に規定する地方独立行政法人（医療機関を有するものに限る。）

2) 「第2 研究者等の責務等」について

(1) 研究者等の責務等

- ① 研究者等は、医薬品・医療機器による介入を伴う研究（体外診断を目的としたものを除く）を実施する場合、被験者に生じた健康被害の補償のために、あらかじめ保険その他の必要な措置を講じ、かつ、被験者に対して、当該補償の内容を事前に説明し、文書により同意を得なければならないこととする。補償には、被験者の健康被害に対する治療費であって、被験者に負担させることのないものも含まれる。
- ② 研究責任者は、医薬品、医療機器による介入を伴う研究（体外診断を目的としたものを除く）、その他手術等の侵襲性を有する介入を伴う研究については、研究開始前に、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）、財団法人日本医薬情報センター（JAPIC）及び日本医師会治験促進センターの設置する一般に登録内容が公開されている臨床研究登録データベースに登録しなければならないこととする。ただし、知的財産等について臨床研究の実施に著しく支障を生じる場合であって、倫理審査委員会が承認し、臨床研究機関の長が許可した登録内容については、この限りではない。
- ③ 研究責任者は、臨床研究に関わる重篤な有害事象、不具合等の発生を知ったときには、直ちに臨床研究機関の長に通知しなければならないこととする。
- ④ 研究責任者は、年一回、臨床研究の進捗状況、有害事象、不具合等の発生状況を臨床研究機関の長に報告しなければならないこととする。
- ⑤ 研究者等は、臨床研究の実施前に、臨床研究の倫理に関する講習その他教育を受けなければならないこととする。例えば、自施設又は他施設が提供する講習を受講

すること、e-learning等の通信教育を受けることなどが考えられる。

(2) 臨床研究機関の長の責務等について

- ① いかなる臨床研究も、臨床研究機関の長の責任の下で実施されることを確保し、被験者の健康被害等に関する補償その他の措置が適切に講じられることを確保しなければならないこととする。
- ② 研究者等から臨床研究実施の許可を求められたときは、倫理審査委員会の意見を聴かなければならない。ただし、次のいずれかに該当する研究計画については、この限りでない。

倫理審査委員会に属する者その他の者のうちから倫理審査委員会があらかじめ指名する者が、当該研究計画が次に掲げるすべての要件を満たしており、倫理審査委員会への付議を必要としないと判断した場合

ア 他の機関において既に連結可能匿名化された情報を収集するもの、無記名調査を行うものその他の個人情報を取り扱わないものであること。

イ 人体から採取された試料を用いないものであること。

ウ 観察研究であって、人体への負荷を伴わないものであること。

エ 被験者の意思に回答が委ねられている調査であって、その質問内容により被験者の心理的苦痛をもたらすことが想定されないものであること。

あらかじめ指名する者が、研究者等が所属する医療機関内の患者の診療録等の診療情報を用いて、専ら集計、単純な統計処理等を行う研究であり、倫理審査委員会への付議を必要としないと判断した場合

次に掲げる事項についての規定を含む契約に基づき、データの集積又は統計処理のみを受託する場合

ア データの安全管理措置

イ 守秘義務

- ③ 自らの臨床研究機関において実施予定の臨床研究について、他の機関が設置した倫理審査委員会に審査を行わせようとする場合には、あらかじめ、文書により、当該倫理審査委員会の設置者に依頼しなければならないこととする。
- ④ 必要に応じ、当該臨床研究機関の臨床研究の倫理指針への適合性について、自ら点検及び評価を実施しなければならないこととする。具体的には、チェックシート等を各臨床研究機関において備えることとする。
- ⑤ 臨床研究に係る業務、重篤な有害事象、不具合等に対して研究者等が実施すべき事項に関する簡潔な手順書を作

成し、臨床研究が当該手順書に従って適正かつ円滑に行われるよう必要な措置を講じなければならないこととする。

⑥研究責任者から重篤な有害事象、不具合等が通知された場合には、すみやかに必要な対応を行わなければならない。さらに、当該有害事象等について、倫理審査委員会等の意見を聴き、当該臨床研究機関内における必要な措置を講じなければならない。また、共同臨床研究機関に対して当該有害事象等について周知しなければならないこととする。

⑦侵襲性を有する介入を伴う研究における予期しない重篤な有害事象及び不具合等については、上記本項(5)の対応の状況・結果を公表するとともに、厚生労働大臣又はその委託を受けた者(以下、厚生労働大臣等)に逐次報告しなければならないこととする。

⑧当該臨床研究機関において現在実施中又は過去に実施された臨床研究において、倫理指針に関する重大な不適合を知ったときには、すみやかに倫理審査委員会に諮った上で、対応の状況・結果を厚生労働大臣等に報告し、公表しなければならないこととする。

⑨倫理指針への適合性に関して厚生労働省等が行う実地又は書面による調査に協力しなければならないこととする。

⑩研究者等が、臨床研究の実施前に、臨床研究の倫理に関する講習その他教育を受けることを確保するために必要な措置を講じることとする。

3)「第3 倫理審査委員会」について

(1) 倫理審査委員会については、臨床研究を実施する機関の長が設置したもの、他の臨床研究機関の長と共同で設置したもの、民法法人、学術団体、他の臨床研究機関が設置したもの、学校法人、独立行政法人、国立大学法人、地方独立行政法人、特定非営利法人が設置したものも利用できることとする。

(2) 臨床研究機関の長は、必要に応じ、当該臨床研究機関が実施する臨床研究に係る審査を行う倫理審査委員会に出席することはできるが、当該委員会の委員になること並びに当該委員会の審議及び採決に参加することはできないこととする。

(3) 倫理審査委員会の設置者は、以下に掲げることを行うこととする。

①倫理審査委員会の手順書、委員名簿並びに会議の記録及びその概要を作成し、当該手順書に従って倫理審査委員会の業務を行わせること。

②倫理審査委員会の委員名簿、開催状況、委員の出席状況、会議の記録及びその概要及び審議時間その他必要な事項を年1回厚生労働省又はその委託を受けた者(以下、厚生労働省等という)に報告すること。

③厚生労働省等の実施する本指針への適合性に関する実地又は書面による調査に協力すること。

④倫理審査委員会の手順書、委員名簿及び会議の記録の概要を公表すること。

⑤倫理審査委員会委員の教育・研修に努めること。

(4) 倫理審査委員会は、軽微な事項の審査について、委員長が指名する委員による迅速審査に付すことその他必要な事項を定めることができることとする。また、迅速審査の結果については、その審査に付されていないすべての委員にも報告されなければならないこととする。

4)「第4 インフォームド・コンセント」について

(1) 介入を伴う研究及び観察研究に関する被験者の同意の取得については、以下の方法によることとする。

①介入を伴う研究の場合

・文書により説明し、文書により同意を受ける方法により、被験者からインフォームド・コンセントを受けることとする。

②観察研究の場合

・人体より採取された試料を用いる場合には、文書により説明し、文書により同意を得る方法により、被験者からインフォームド・コンセントを受けることを原則とする。ただし、研究が侵襲性を有しない場合には、文書による説明及び同意の取得を必要としないが、被験者への説明の内容及び被験者が同意したことに関する記録を作成しなければならない。

・人体より採取された試料を用いない場合には、文書又は口頭を問わず、インフォームド・コンセントを受けることを必ずしも必要としない。ただし、研究者等は、当該臨床研究の目的を含む研究の実施に係る情報を公開しなければならない。

(2) 医薬品・医療機器による介入を伴う研究(体外診断を目的としたものを除く)を実施する場合には、臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のために講ずる保険その他

の必要な措置について、事前に十分な説明をし、文書により同意を得なければならないこととする。その他の研究にあっては、補償の有無についての説明及び同意を得ることとする。

(3) 研究責任者が代諾者を選定する際は、被験者と代諾者の生活の実質や精神的共同関係からみて、被験者の最善の利益を図りうるかどうかを勘案して選定することとする。

(4) 研究責任者が代諾者を選定する際には、一般的に以下に定める者の中から選定し、研究計画書に代諾者の選定方針を記載しなければならないこととする。

イ 当該被験者の法定代理人で被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者

ロ 被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

5) 「第5 試料等の保存及び他の機関等の資料等の利用」について

(1) 試料等の保存及び利用については、以下のとおり行うこととする。

① 研究責任者は、臨床研究に関する試料等を保存する場合には、研究計画書に保存方法を記載するとともに、個人情報情報の漏洩、混交、盗難、紛失等が起こらないように適切に管理する。

② 研究開始前に人体から採取された試料等の利用については、原則、被験者の同意を得ることとするが、同意の取得ができない場合であっても、以下のいずれかに該当する場合には、倫理審査委員会の承認及び当該臨床研究を実施する組織の代表者等の許可を得たときに限り、利用することができる。

ア) 当該試料等が匿名化（連結不可能匿名化である場合又は連結可能匿名化であって対応表を有していない場合。以下同じ。）されていること。（一般に行われているコード化などは、ここにいう連結可能匿名化であり、研究責任者等がコード表を所有しない場合は、ここにいう対応表を有しない場合と考えられる。また、一般に無名化として行われているものは、対応表が存在しない場合を指すものであり、ここにいう連結不可能匿名化にあたると考えられる。）

イ) 試料等の入手時に、当該臨床研究における利用が明示されていない同意を取得している場合は、同意内

容と当該臨床研究の関連性が合理的に認められ、かつ、当該試料等の利用目的を含む当該臨床研究の実施について情報を公開していること。

ウ) ア) 及びイ) 以外の場合で、次に掲げる要件を満たしていること。

・ 公衆衛生上特に必要性であり、かつ、被験者の同意の取得が困難であること。

・ 当該試料等の利用目的を含む当該臨床研究の実施について情報を公開し、被験者が利用を拒否できるようにしている。

③ 試料等の保存については、被験者との同意事項を遵守し、試料等を廃棄する際には必ず匿名化する。なお、保存期間が決められていない試料等を保存する場合には、当該試料等の名称、保管場所、管理責任者及び被験者から得た同意の内容を臨床研究機関の長に報告する。

(2) 他の機関の試料等の利用については、以下のとおり行うこととする

① 研究責任者は、他の機関からの試料等の提供を受けて臨床研究を実施する場合、提供を受ける試料等の内容及び提供を受ける必要性を研究計画に明記し、倫理審査委員会の承認を得て、組織の代表者等の許可を得る。

② 既存試料等を他の機関に提供する者は、臨床研究の開始までに、被験者の同意の取得及び当該同意に関する記録を作成することを原則とするが、当該同意の取得ができない場合にあっては、次のいずれかの要件を満たせば、当該試料等を他の機関に提供することができる。

ア) 当該試料等が匿名化されていること。この場合、当該試料等が人体から採取された試料である場合には、所属する組織の代表者等にその旨を報告すること。

イ) 次に掲げる要件を満たしていることについて倫理審査委員会の承認及び所属する組織の代表者等の許可を得ていること。

・ 被験者に対して、試料等の利用目的が当該試料の採取を行う機関外の者への提供であること、当該機関外の者に提供される個人情報項目、提供の手段又は方法及び被験者等の求めにより当該被験者が識別される個人情報の提供を停止することについて、あらかじめ通知又は公開し、被験者が拒否できるようにしている。

ウ) ア) 及びイ) 以外の場合で、公衆衛生上特に必要があると認められ、ア) 及びイ) 以外の適切な措置をとることについて、倫理審査委員会の承認と所属する組織の代表者等の許可を得ている。

新薬展望 2009

新薬開発：承認の現状と課題—本格的な臨床開発の国際化時代を迎えて—

抗がん剤 —欧米との差は縮まったか— (消化器がん治療薬に見る日米比較)

金子ゆかり*, 諏訪 俊男**, 藤原 康弘***

現在わが国は、ドラッグ・ラグの解消に向けて国際共同治験への参加、国内臨床試験体制の基盤整備、さらには適応外使用の拡大など様々な取り組みが行われている。わが国の抗がん剤、主に消化器領域の薬剤について日米間で比較すると、ドラッグ・ラグはかなり縮小しているように見える。しかし米国では、保険償還下での使用範囲が広いなど医療ニーズに則したシステムが整備されており、これらを考慮するとわが国のドラッグ・ラグが実質的に解消したとは言いがたい状況にある。現在、分子標的薬などの優れた抗がん剤の開発が世界中で進められている。これら薬剤を迅速に医療現場に提供するために、また、標準的な治療法確立のための臨床研究推進のためにも、規制の見直しなども含めて様々な改革が望まれる。

■キーワード：ドラッグ・ラグ、抗がん剤、食道がん、胃がん、結腸・直腸がん、適応外使用、保険償還、日米比較

1 はじめに

2000～2006年に国内で上市された新薬158品目の66%が欧米先行で上市されており、これらが日本で発売されるまでの時間差、いわゆるドラッグ・ラグは約4年といわれている¹⁾。がん患者をはじめとする難治性疾患患者にとっては治療の選択肢が限られていることから、ドラッグ・ラグは深刻であり、大きな社会問題となっている。

一般にドラッグ・ラグとは、海外で新薬が先行上市され、その後国内において承認・販売されるまでの遅延期間を指すが、既に国内で承認は得られているものの対象疾患に対する適応がない場合も実質的にはドラッグ・ラグといえる。

本稿では、抗がん剤のうち消化器がん治療薬に

焦点を当て、日米間のドラッグ・ラグの現状と医療現場における薬剤使用の実態について述べる。

2 抗がん剤（消化器領域）の承認取得状況と使用実態（表1, 2, 3）

がん治療は手術、放射線照射、薬物治療に分けられる。薬物治療の主体は、主にがん再発の予防を目的とした術後補助療法と転移・再発後の治療である。標準的な治療法については、がん腫別にそれぞれガイドラインが作成されている。米国では、NCCN (National Comprehensive Cancer Network), ASCO (American Society of Clinical Oncology), NCI (National Cancer Institute: 米国国立がん研究所) が作成している PDQ (Physician Data Query) があり、日本では日本

* 国立がんセンター中央病院臨床試験・治療開発部 / 慶應義塾大学大学院薬学研究科 (かねこ・ゆかり)

** 慶應義塾大学薬学部 臨床薬物評価学講座 教授 (すわ・としお)

*** 国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 部長 (ふじわら・やすひろ)

抗がん剤 — 欧米との差は縮まったか? (消化器がん治療薬に見る日米比較)

■表1 抗がん剤(結腸・直腸がん)の承認取得およびガイドライン、コンペンディアへの掲載状況

成分名	日本		米国				
	承認	承認	PDQ 結腸 2008.10.31	PDQ 直腸 2008.3.5	コンペンディア*		
					USP-DI	AHFS2008	NCCN
bevacizumab	○	○	●		●	●	●
capecitabine	○結腸	○	●		●	●	●
capecitabine	○結腸	○	●		●	●	●
carmustine	—	△			●		
cetuximab	○	○	●		●	●	●
cisplatin	△	△			●	●	●肛門
cyclophosphamide	○結腸	△					
folinate (leucovorin)	○	○	●	●	●		●
doxorubicin	○	△	●		●		●
floxuridine	—	○	●	●	●		●
fluorouracil	○	○	●	●	●	●	●
irinotecan	○	○	●	●	●		●
levamisole	—	○	●	●	●		●
levofolinate	○	—					
mitomycin	○	○			●	●	●肛門
oxaliplatin	○	○	●	●	●	●	●
panitumumab	—	○	●			●	●
trimetrexate	—	○			●		
carmofur	○	—					
PSK® (かわらたけ多糖体)	○	—					
tegafur	○	—					
tegafur・uracil	○	—					
tegafur・gimeracil・oteracil potassium	○	—					
doxifluridine	○	—					
nimustine	○	—					

○：結腸・直腸がんの適応あり △：結腸・直腸がん以外の適応あり —：未承認 ●：掲載あり

日本の承認取得 18 成分，米国の胃がんの承認は 12 成分である。PDQ ガイドラインに掲載されているものは、適応の範囲内のものである。コンペンディア (Compendia) に掲載され、保険償還の可能性のある薬剤は 14 成分である。

*コンペンディアとは米国の第三者機関が発行する医薬品情報集：

公表臨床試験成績に基づいて、第三者機関が保険償還可能と判定した医薬品の効能・効果、用法・用量等が掲載されている。保険の支払い者(民間、公的機関問わず)は、当該情報集に基づき保険償還の可否を判断する。

(筆者作成)

癌治療学会から提示されている。

現在承認を得ている抗がん剤の総数をみると、米国が 140 成分，日本が 127 成分であり、数の上では 91% が既にわが国で上市されている。このうち、消化器がん(結腸・直腸がん，胃がん，食道がん)に適応を持つ薬剤は、米国の 15 成分に対して日本は 32 成分であり、米国の約 2 倍が上市されていることになる。がん腫別で見ると、米国は結腸・直腸がんが最も多く、ついで胃がん

あり、食道がんに適応を持つ薬剤は存在しない。一方、日本では胃がんが 24 成分で最も多く、ついで結腸・直腸がん，食道がんの順であり、いずれも日本が米国を上回っている。したがって、成分数で比較する限りドラッグ・ラグ現象はむしろ日米間で逆転しているといえる。米国において、結腸・直腸がんに対する薬剤が多く開発され、一方、胃がんに対する薬剤が日本の約 1/4 であることは、罹患数の国民差(結腸・直腸がん：米国

■表2 抗がん剤(胃がん)の承認取得およびガイドライン、コンベンティアへの掲載状況

成分名	日本		米国			
	承認	承認	PDQ 2008.8.6	コンベンティア		
				USP-DI	AHFS2008	NCCN
carmustine	—	△		●		
cisplatin	○	△	●	●	●	●
cyclophosphamide	○	△				
docetaxel	○	○	●	●	●	●
doxorubicin	○	○	●	●		
epirubicin	○	○	●	●		●
floxuridine	—	○		●	●	
fluorouracil	○	○	●		●	●
irinotecan	○	△	●		●	●
folinate (leucovorin)	○	△	●			●
mitomycin	○	○	●		●	
oxaliplatin	△	△	●	●		●
paclitaxel	○	△			●	●
thiotepa	○	△				
angiotensin II	○	—				
carmofur	○	—				
PSK® (かわらたけ多糖体)	○	—				
tegafur	○	—				
tegafur・uracil	○	—				
tegafur・gimeracil・oteracil potassium	○	—				
doxifluridine	○	—				
lentinan	○	—				
aclarubicin	○	—				
nimustine	○	—				
pirarubicin	○	—				
OK-432 (溶連菌抽出物)	○	—				
levofolinate	○	—				

○：胃がんの適応あり △：胃がん以外のがん腫に適応あり —：未承認 ●：掲載あり

porfimer は、内視鏡時使用するものでリストから除外した。日本の承認取得 24 成分、米国の胃がんの承認は 6 成分であるが、PDQ ガイドラインには、それ以外の薬剤が記載され、実地医療で使用されていることが窺える。コンベンティアに掲載され、保険償還の可能性のある薬剤は 12 成分である。(筆者作成)

153,760, 日本 105,195; 胃がん: 米国 15,560, 日本 106,760) と符合しているものと思われる。また、食道がんの罹患数が³⁾、米国 (21,260) は日本 (16,233) を上回っているにもかかわらず適応を持つ治療薬が存在しないことは注目される。

次に、消化器がん治療における医療現場での薬剤使用の実態を知るために、米国がん治療のガイドライン; PDQ²⁾ をみると、結腸・直腸がんは 12 成分が承認されているが、PDQ にはそのうち 10

成分が掲載されている。一方で、trimetrexate, マイトマイシンは適応を有しているにもかかわらず PDQ には記載されていない。胃がんについてみると、承認されている 6 成分のうち 5 成分が掲載されており、floxuridine は掲載されていない。ところが、シスプラチンをはじめ他のがん腫に適応を持つ 4 成分が掲載されており、胃がん治療薬として合計 9 成分の使用が推奨されている。また、食道がん治療薬として承認されている成分は

抗がん剤 - 欧米との差は縮まったか (消化器がん治療薬に見る日米比較)

■表3 抗がん剤 (食道がん) の承認取得およびガイドライン、コンベンティアへの掲載状況

成分名	日本		米国			
	承認	承認	PDQ 2008.8.6	コンベンティア		
				USP-DI	AHFS2008	NCCN
bleomycin	○	△		●		
carboplatin	△	△		●		●
cisplatin	○	△	●	●	●	●
docetaxel	○	△		●		●
doxorubicin	○*	△		●		
epirubicin	△	△		●		●
etoposide	△	△	●	●		
fluorouracil	○*	△	●	●	●	●
ヒドロキシカルバミド	△	△	●			
irinotecan	△	△			●	●
mitomycin	△	△		●		
oxaliplatin	△	△				●
paclitaxel	△	△	●	●	●	●
vinorelbine	△	△	●		●	
vindesine	○	△				
nedaplatin	○	-				

○：食道がんの適応あり △：食道がん以外のがん腫に適応あり -：未承認 ●：掲載あり*
消化器がん (胃がん, 結腸・直腸がん等)

porfimer は、内視鏡時使用するものでリストから除外した。日本の承認取得は6成分、米国の食道がんへの承認は0成分であるが、PDQガイドラインには、それ以外の薬剤が記載され、実地医療で使用されていることが窺える。
(筆者作成)

皆無であったが、PDQにはシスプラチンをはじめ7成分が掲載されている。

このことから、米国においては食品医薬品局 (FDA) からひとたび承認を受ければ、当該薬剤の適応症などの承認内容が何であれ、その後に蓄積されたエビデンスに基づきガイドラインに掲載され、医療現場での使用が推奨されていることがわかる。また、ガイドラインへの掲載は、標準的な治療方法の進歩に応じて、その都度削除あるいは追加されていることが窺える。

切除不能転移・再発結腸・直腸がんに対する化学療法についてみると、5-FU単剤療法に始まり、5-FU/LV, IFL, FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOX + BVと併用療法が着実に進歩し、現在では生存期間が20カ月を超えるようになった³¹。しかしこの間、FOLFOX療法で用いられるオキサリプラチンの日本における開発・承認が大幅に遅延したことは (欧州承認:1996年、米国承認:2002年、日本承認:2005年)、抗がん剤のドラッグ・ラグ

を象徴していた。

3 抗がん剤の適応外使用と保険償還

医薬品を使用する際の「添付文書」は、唯一の法的な必須文書である。添付文書の記載内容にない使用を行った場合は、いわゆる「適応外使用」に当たる。この概念は日米間で基本的に変わりはない。すなわち、①添付文書の「効能・効果」に記載のない疾病・病態に使用される場合、②「効能・効果」に記載はあるが、用法・用量が逸脱する場合、③同一成分であっても、他の製剤には効能・効果の記載があるが当該製剤にはない場合、の使用は適応外使用である。

日本の場合、基本的には薬剤の承認内容、すなわち添付文書記載内容の範囲内での使用であり、それを逸脱して使用した場合は適応外使用として保険償還の対象からは原則除外される。一方米国では、前述のようにガイドラインに掲載・推奨されている薬剤と当該薬剤の承認内容 (対象疾病、

効能・効果)との間に大きな乖離がみられることから、実際の医療現場では適応外使用が当然のこととして行われていることが窺える。では、薬剤の保険償還のシステムはどのようになっているのだろうか。

日本のような国民皆保険制度の下での保険償還と異なり、米国では公的保険(メディケア/メディケイド)、保険カバー率の異なる各種の民間保険があり、それらの詳細は州によっても異なっている。メディケアの保険償還は、その要件として薬剤が医薬品としてFDAの承認を受けている場合、①世界的に高い評価を受けている学術雑誌26誌に臨床試験成績が掲載され、その有効性が証明されていること、②第三者機関が発行するCompendiaのいずれか1つに掲載されていること、③いずれかの条件を満たす場合、病院や保険会社はそれらに基づいて保険診療の可否を判断する仕組みがとられている。Compendiaには、臨床試験成績の学術雑誌への掲載など信頼性の高いエビデンスが蓄積されていること等を条件に、保険償還の可能な対象薬剤が記載されている。現在、AHFS(The American Society of Health-System Pharmacists American Hospital Formulary Service) Drug Information, USP-DI(US Pharmacopeia Drug Information), さらに、2008年に新たに追加されたNCCN Drugs & Biologics Compendium, Thomson Micromedex DrugDex, Gold Standard's Clinical Pharmacologyの5つがある。

すなわち、日本における薬剤の保険診療可能な使用範囲は、薬事法上の承認内容(効能・効果、用法・用量)により規定されているのに対し、米国では必ずしも承認内容に限定されることなく、臨床上的エビデンスが存在するなどの条件が揃っていれば保険診療の下での使用が認められるシステムが確立していることになる。したがって、診療の現場において、また、新たな治療法の検討やエビデンス集積のための臨床試験を実施する際に、適応外使用が大きな足かせになることはない。一方、企業にとっても敢えて適応外使用を是正(適応拡大や用法・用量の追加)するための臨床開発に多大な投資をする必要もない。

以上を踏まえ、米国において改めて保険償還の可能性のある薬剤数を調べると、結腸・直腸がんは14成分、胃がんは12成分、食道がんは13成分と、承認を取得している成分数に比べて大幅に増加する。これを日本での承認取得成分数と比べると、結腸・直腸がんは日本より4成分少なくなり、胃がんでは日本の24成分に対して12成分少なく、食道がんは日本より6成分多くなる(図1)。日本では胃がんの罹患率が高いことを反映して多くの薬剤が開発されていると考えられるが、その中には、かわらたけ多糖体、溶連菌抽出物やフッ化ピリミジン系である5-FUの類縁体など、世界的には認知されていない日本特有の薬剤が多く含まれていることが成分数を多くしている。

以上より、日本においては前述のオキサリプラ

5-FU/LV: 5-fluorouracil/leucovorin (フルオロウラシル/ロイコボリン)

IFL: CPT-11 + 5-FU/LV (イリノテカン+フルオロウラシル/ロイコボリン)

FOLFOX: LV (日本: 1-LV) + 5-FU + L-OHP

[ロイコボリン* (日本: レボホリナート) + フルオロウラシル + オキサリプラチン]

FOLFIRI: LV (日本: 1-LV) + 5-FU + CTP-11

[ロイコボリン* (日本: レボホリナート) + フルオロウラシル + イリノテカン]

* FOLFOX, FOLFIRI 療法では、ロイコボリンは日本未承認のためレボホリナートを使用する。

BV: bevacizumab (ベバシズマブ)

LV = folinate (ロイコボリン=ホリナート)

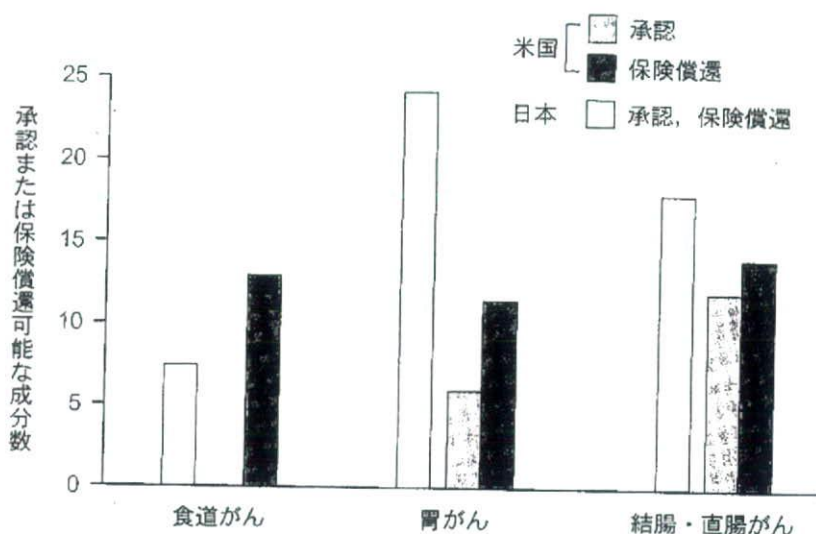
1-LV = levofolinate (レボホリナート)

5-FU = 5-fluorouracil = fluorouracil (フルオロウラシル)

CPT-11 = irinotecan (イリノテカン)

L-OHP = oxaliplatin (オキサリプラチン)

抗がん剤 - 欧米との差は縮まったか - (消化器がん治療薬に見る日米比較)



■図1 消化器領域における抗がん剤の既承認成分数と保険償還の可能性がある成分数

米国の保険償還の可能性のある薬剤については、AHFS、米国薬局方、NCCN Drugs & Biologics Compendium から調査した。米国では、保険償還可能な成分数は既承認成分数より多いことがわかる。(筆者作成)

チンの例が象徴するように、消化器がん治療薬のドラッグ・ラグが存在したが、その後の研究開発の進展により、現在は概ね米国の実情にキャッチアップしてきたといえる。しかし、食道がんにおけるパクリタキセル、結腸・直腸がんの panitumumab などは高いニーズがあるにもかかわらず未だ承認されていない。したがって、現時点においても日本におけるドラッグ・ラグが完全に解消されたとは言い難い現状にある。

4 ドラッグ・ラグの解消に向けて

1997年の厚生科学研究では、難病や希少疾病治療薬あるいは小児への適応外使用について、国内外の臨床論文を調査することにより、効能追加等の承認に足るエビデンスの基準を作成するとともに、新たな制度の枠組みを提言した。これを受けて1999年2月に「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて」⁴⁾、いわゆる二課長通知が發布され、さらに、2004年5月に「抗がん剤併用療法等により適応外使用される医薬品の取り扱いについて」⁵⁾が出された。これに基づき乳がん

のAC療法(ドキシソルピシン+シクロホスファミド)をはじめ、10数成分が承認されたが、この中に消化器がん治療薬の承認はない。

日本では製薬企業の申請に基づき承認を与えることを原則としているため、対象患者が少ない等の理由から、研究開発や治験コストに見合う利益が見込めない場合には、開発・上市されることは困難となる。これを解消する目的で、2003年7月の薬事法改正により「医師主導治験制度」が導入された。国立がんセンター中央病院では2003年7月から現在までに6件の試験が実施された⁶⁾。この中には、食道がんに対する併用療法(JCOG0604; S-1+シスプラチン+放射線照射)も含まれている。

また、最近ではドラッグ・ラグの解消に向けて国際共同治験が盛んに行われるようになってきたが、日本では臨床試験の基盤整備の遅れ等により、欧米はもとよりアジア諸国からも遅れをとっているのが現状である。しかし、単に国際共同治験に参画すればドラッグ・ラグが解消するわけではない。欧州との共同治験を実施した乳がんの術

S-1: ティーエスワン® (テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤)

新薬展望 2009 第1部 新薬開発：承認の現状と課題—本格的な臨床開発の国際化時代を迎えて—

後補助化学療法のトラスツマブは、欧州での申請が2006年2月、日本では約9カ月遅れて2006年11月に申請された。ところが、欧州での承認は2006年5月22日で、申請から承認までの期間が約3カ月(94日)と驚異的に短かったのに対し、日本での承認は2008年2月29日であり、優先審査にもかかわらず457日を費やしている。この原因としては、規制当局の審査スピードもその一因と考えられるが、申請者側の問題、たとえば民族差の有無を示すためのサブグループ解析データの整備等、国際共同試験に不慣れであったことによる審査期間の長期化がトラスツマブの審査報告書⁷⁾から窺えた。今後、国際共同試験に積極的に参加、推進することにより、そのノウハウを蓄積していくことが重要と考えられる。

現在、抗がん剤開発の主流は分子標的薬に移っており、消化器がん領域ではベバシズマブ、セツキシマブの2剤が日本においても上市されている。しかし、胃がん、食道がんに対する分子標的薬は未だ上市されていない。

米国では、食道がんに対して、ゲフィチニブ、エルロチニブ、セツキシマブなど6剤の臨床試験が実施あるいは進行中である⁸⁾。これらの試験成績によっては、食道がんへの適応がなくても保険償還の下で使用が可能となることは前述の通りである。今後、これら分子標的薬の日本への導入について新たなドラッグ・ラグを生じないように、適切かつ迅速な対応が求められよう。

5 おわりに

現在、わが国で上市されている消化器がん領域治療薬は、米国で標準的治療法として使用されている薬剤との間に大きな差異はなく、いわゆるドラッグ・ラグは解消されつつあるといえる。

結腸・直腸がんの発生は生活の豊かさに関係するといわれ、わが国においても罹患率が高いが、比較的治療率も高い⁹⁾。胃がんは罹患率、死亡率ともに依然としてわが国が米国を大きく上回っている。NCIに登録されている臨床試験をみると、胃がん関連の試験数は50近くにのぼり、その中には開発中の新薬のほかに既に他のがん腫に適応を持つ薬剤も数多く含まれている⁹⁾。現在、国立がん

センター中央病院においても臨床試験の基盤整備に向けて様々な取り組みを行っているが、研究者のマンパワー不足や研究資金など解決すべき問題は多い。加えて、被験薬の適応外使用は臨床試験の推進を妨げる要因となっている。疾病構造からも、胃がん治療薬の開発や標準的治療法確立のためのエビデンス創出はわが国の責務であり、今後、臨床研究で世界をリードするためにも、一定の基準の下に適応外使用の範囲をさらに拡大する仕組み作りが望まれる。

謝辞

本稿の執筆において、有益なるご助言と本稿のご校閲をいただきました。国立がんセンター中央病院消化器診療グループ長 島田安博先生、並びに同病院消化器内科 加藤 健先生に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) 石橋慶太：日本におけるドラッグ・ラグに関する調査—製薬企業アンケートに基づく現状と課題—医薬産業政策研究所リサーチペーパー・シリーズ No.40 (2008年6月)
- 2) PQD : <http://cancernet.nci.nih.gov/pdq.html>
- 3) 島田安博：結腸・直腸がん標準化学療法の実践。金原出版、東京(2006)
- 4) 厚生省健康政策局研究開発振興課長、厚生省医薬安全局審査管理課長：適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて。研第4号、医薬審第104号、平成11年2月1日
- 5) 厚生労働省医政局長、厚生労働省医薬食品局長：抗がん剤併用療法等により適応外使用される医薬品の取扱い等について。医政発第0521006号、薬食発第0521001号、平成16年5月21日
- 6) 国立がんセンター中央病院 医師主導治験 課題一覽 http://www.ncc.go.jp/jp/ncch/division/clinical_trial/index.html#03
- 7) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構：審査報告書ハーセプチン注射用60、同150。平成20年1月16日(PMDAのホームページより入手可能)
- 8) 国立がんセンター内科レジデント編：がん診療レジデントマニュアル第4版。医学書院、東京(2007)
- 9) <http://www.cancer.gov/clinicaltrials>

高度医療評価制度について

背景

薬事法の承認あるいは認証が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術については、これまで保険との併用が認められていなかった。いわゆる混合診療問題である。これが、「高度医療評価制度」の導入に伴い大きく変化しようとしている^{1,2,3)}。

対象と施設要件^{1,2,4)}

高度医療評価制度の対象は前述した薬事法の承認あるいは認証が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術と、薬事法の承認あるいは認証を受けている医薬品・医療機器の承認内容に含まれない目的での使用(いわゆる適応外使用)を伴う医療技術である。通知等では医療技術となっているが、実際には、未承認医薬品や適応外医薬品の投与をする臨床試験も対象に含まれる。

高度医療を実施する医療機関としては、特定機能病院と①緊急時の対応が可能な体制を有し、②医療安全対策に必要な体制を有する病院のうち、臨床研究に関する倫理指針に適合した研究実施体制をもち、使用する医薬品・医療機器の管理体制と入手方法等が適切で、かつ医療機関の長が院内で行われている高度医療について実施責任医師と研究内容等を把握できる体制が確保されていることという施設要件が設定されている。

高度医療の内容要件^{1,2,4)}

通知には種々の要件が記載されているが、要はきっちりとしたプロトコールと同意説明文書があれば問題ない。小生は、いわゆる「昭和55年通知」⁵⁾を利用すれば可能となる診療は高度医療評価制度を利用する必要はないのではないと思う。また、臨床データの信頼性確保に努めるよう、①データマネジメント体制が確保されていること、②多施設共同研究の場合、多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制等が確保されていることの2点は要件とされているが、治験の水準を求めているものではない。

諸手続きの流れ^{1,2,4)}

まず厚生労働省医政局研究開発振興課に事前相談することが求められて

いることは特筆すべきである。「高度医療に係る事前相談申込書」は2008年3月31日厚生労働省医政局長通知「高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について」(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/dl/tp0402-1a.pdf>)の別添にある。この相談の後、医療機関の長が「高度医療実施申請書」(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/dl/tp0402-1a.doc>)を厚生労働省医政局長宛に提出、高度医療評価会議での評価を受け、さらに先進医療専門家会議においての評価を経て、厚生労働大臣から結果通知が出される。その結果は、地方社会保険事務局より申請者に連絡され、評価療養として高度医療を保険診療と併用して行うことが可能となる。

最後に

今後、世界で初めて使用するような医薬品や技術は医師主導治験あるいは企業治験のトラックに載せる一方で、適応外使用の医薬品・医療機器は高度医療評価制度を使用した臨床試験でエビデンスを作り、米国のコンペンディア制度に倣った保険医療制度を創設し、当該エビデンスをもとに保険診療を実現する仕組みをわが国に導入する流れになることを期待して稿を終えたい。

藤原康弘 国立がんセンター中央病院臨床試験・治療開発部長

REFERENCES

- 1) 厚生労働省ホームページ。医政局トピックス:高度医療評価制度について。2008年4月2日掲載。<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/tp0402-1.html>。
医政局トピックス:先端医療の概要について:高度医療評価制度の詳報。2008年10月1日更新。<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensinryo/kikan04.html>。
- 2) 厚生労働省ホームページ。保険局トピックス:先進医療に係る通知、届出書等の様式及びその記載要領等について。2007年2月19日更新。<http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/06/tp0628-1/index.html>。
- 3) 厚生労働省告示第129号。2008年3月27日。<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/03/dl/tp0305-1dd.pdf>。
- 4) 高度医療評価会議議事次第。
第1回資料。2008年5月28日開催。<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/s0528-8.html>。
第1回議事録。2008年5月28日開催。<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/tx/s0528-2.txt>。
第2回議事録。2008年7月7日開催。<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/tx/s0707-2.txt>。
- 5) 保険診療における医薬品の取扱いについて。1980年9月3日保発第51号。

編集後記

がん薬物療法は過去20年間、抗がん剤開発からがんの進展にかかわる分子を標的とした新薬の登場により、難治がんとなされた固形がん患者の予後改善に大きく貢献している。今回取り上げたTrials 3報の中で、前立腺癌患者のquality of life (QOL) 調査に関する研究は今後の動向を予測するうえで注目したい。がん患者にとって、治療により生存期間が延びれば延びるほど、満足度の高いQOLを保持できるかどうか大きな関心事となる。今回の前立腺癌患者自身の申告によるQOL状態、特に性機能状態に関する調査は患者とパートナー両者を対象としており、がん薬物療法による影響を分析でき、治療法を選択するうえでおいに役立つと期待できる。ちょうど、2007年度のJ Clin Oncol 25巻32号が特集号として、第Ⅲ相試験におけるpatient-reported outcome(PRO)把握の意義と有効性についていろいろな角度からレビューしており、ぜひとも一読されることを薦めたい。がんの治療ではなく、がんをもつ患者を治療するという原点を忘れるべきではない。(曾根三郎)



臨床研究倫理指針の改正について*

佐藤 暁 洋** 近藤 直 樹*** 藤原 康 弘****

Key Words: ethical guidelines, clinical studies

はじめに

1. 「臨床研究に関する倫理指針」の位置づけ
わが国で、人を対象とする介入を伴う臨床試験を実施する場合に遵守しなければならない要件として、医薬品・医療機器の承認申請を目的とする治験では「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」¹⁾、それ以外の研究者主導の臨床試験では「臨床研究に関する倫理指針」²⁾が定められている(その他、取り扱う検体や介入の種類などに応じて、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」³⁾、「疫学研究に関する倫理指針」⁴⁾、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」⁵⁾、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」⁶⁾などが定められており、それぞれ該当する場合はこれらの指針も遵守して実施する必要がある)。

GCPと「臨床研究に関する倫理指針」の違いは、求められる要件などの内容の違いのみではなく、前者が薬事法に基づく省令であるのに対して、後者は根拠法をもたない告示であることがあげられる。ただし、「臨床研究に関する倫理指針」が法律に基づかず罰則などがなくても、人を対象とする実験である臨床試験を実施するにあたっては、倫理性・科学性の観点からは「臨床研究に関する倫理指針」や「ヘルシンキ宣言」などの各種倫理指針を遵守することは必須であり、

これを遵守しないことに対しては道義的な責任を問われることになる。また、厚生労働科学研究費をはじめとする公的研究費を受給する上では本指針への準拠が条件とされており、公的資金を用いた臨床試験において本指針の違反があった場合は、各研究費の交付などにかかわる規則などにより研究者などに対して罰則が課せられる可能性がある。

2. 今回の改正の経緯

「臨床研究に関する倫理指針」は、2003年度にはじめて告示され、2004年の第1回改正を経て、最初の告示後5年目にあたる2008年7月31日に第2回の改正が厚生労働省より告示された。これにあたっては、2007年の8月より厚生科学審議会科学技術部会に「臨床研究の倫理指針に関する専門委員会」が設置され、2008年7月までに9回の委員会を開催し「臨床研究に関する倫理指針」の見直し作業が行われた⁷⁾。今回の改正では、健康被害への補償、臨床試験に関する研究者教育の義務化、臨床試験事前登録の義務化、重篤な有害事象の施設長および厚生労働省への報告義務化など、臨床試験を実施する上での必要となる要件が追加されており、臨床試験を実施する研究者や臨床研究機関は本改正の内容を十分に理解した上で、改正内容に対応する体制整備が求められることとなる。本稿が、「臨床研究に関

* Overview of revised ethical guidelines for clinical studies.

** Akihiro SATO, M.D., Ph.D.: 国立がんセンター東病院臨床開発センターがん治療開発部臨床応用開発室(〒277-8577 柏市柏の葉6-5-1); Clinical Investigations Section, Investigative Treatment Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa 277-8577, JAPAN

*** Naoki KONDO: 国立がんセンター東病院薬剤部

**** Yasuhiro FUJIWARA, M.D., Ph.D.: 国立がんセンター中央病院臨床試験・治療開発部

表1 「臨床研究に関する倫理指針」改正のポイント

- 1) 倫理審査委員会関係
 - ・設置者、他施設への審査依頼、迅速審査、情報公開、厚生労働省への報告など
- 2) 健康被害に対する補償について
 - ・臨床試験実施に伴い発生した健康被害の補償の義務化
- 3) 研究者等の教育の機会の確保について
 - ・臨床研究に関する教育受講の義務化
- 4) 臨床研究計画の事前登録について
 - ・事前登録機関への登録の義務化
- 5) 臨床研究の適切な実施確保について
 - ・有害事象報告、年次報告などの義務化
- 6) 観察研究、試料等の保存および他の機関等の試料等の利用について
 - ・検体の保存・匿名化など
- 7) その他、用語等についての必要な改正

する倫理指針改正への対応を準備中の研究者・臨床研究機関と、それによって倫理性・科学性がより担保された臨床試験実施の一助となれば幸いである。

「臨床研究に関する倫理指針」 改正のポイント

改正に関する局長通知⁴⁾によれば、今回の改正の主なポイントは以下の7つである(表1)。

- ① 倫理審査委員会関係
- ② 健康被害に対する補償について
- ③ 研究者等の教育の機会の確保について
- ④ 臨床研究計画の事前登録について
- ⑤ 臨床研究の適切な実施確保について
- ⑥ 観察研究、試料等の保存および他の機関等の試料等の利用について
- ⑦ その他、用語等についての必要な改正

以下に、上記のポイントに従って改正内容について解説を行う。

1. 倫理審査委員会関係

倫理審査委員会関係においては、(1)倫理審査委員会の設置者の追加(GCPに記載をあわせた)、(2)他施設の倫理審査委員会への審議依頼を可能にした、(3)軽微な変更などに対する迅速審査を明記、(4)手順書の整備と委員名簿および会議記録の概要の公開義務化、(5)委員名簿などの厚生労働大臣への年1回の定期報告の義務化などの改正が行われている。

表2 迅速審査の適応となる規準

- ① 研究計画の軽微な変更
- ② 共同研究であって、すでに主たる研究機関において倫理審査委員会の承認を受けた臨床研究計画を他の共同研究機関が実施しようとする場合の臨床研究計画の審査
- ③ 被験者に対して最小限の危険(日常生活や日常的な医学検査で被る身体的、心理的、社会的危害の可能性の限度を超えない危険であって、社会的に許容される種類のものをいう)を超える危険を含まない臨床研究計画の審査

これらの中で、研究者側からみて影響が大きい事項の一つは、(3)迅速審査が公式に認められてその基準が定められたことがある。迅速審査が認められる規準は表2のように示されている。

これまで、規定がなかったために迅速審査が行われてこなかった臨床研究機関でも迅速審査が可能となり、倫理審査委員会業務の負担軽減につながると考えられる。

また、(5)に関して、「第3. 倫理審査委員会」の部分に、「(4)倫理審査委員会の設置者は、(2)に規定する当該倫理審査委員会の委員名簿、開催状況その他必要な事項を毎年1回厚生労働大臣等に報告しなければならない」と規定され、委員名簿、開催状況、委員の出席状況、会議記録および審議時間などを厚生労働大臣に年1回報告する義務が課された。これは、institutional review board (IRB)の登録・管理制度が整備されている米国に比べて、実態把握さえされていなかったわが国の倫理審査委員会を巡る環境に大きな変革をもたらすものであると考えられる。

2. 健康被害に対する補償について

本改訂の大きなポイントの一つが、補償の義務化である。「第2. 研究者等の責務等 1. 研究者等の責務等」には、「(4)研究者等は、第1の3(1)①に規定する研究(体外診断を目的とした研究を除く)を実施する場合には、あらかじめ、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない」と規定されている。「第1の3(1)①に規定する研究」は「①介入を伴う研究であって、医薬品または医療機器を用いた予防、診断または治療方法に関するもの」とされているので、治療開発を目的とした臨床試験

を実施する上では、健康被害に対する補償を行うことが義務化されている。研究者は補償というと、治験において企業が加入している補償保険を想起すると思うが、2008年7月10日の第9回の専門委員会でも大手保険会社より抗がん剤については引き受け困難との見解が示されている。

同様の問題は2005年の薬事法改正により可能となった医師主導治験でも起こっており、これに対してGCP運用の課長通知⁹⁾で示されている見解が、抗がん剤を用いた臨床試験を実施する上で参考になる。その内容は、「治験に関連して被験者に健康被害が生じた場合の補償措置については、必ずしも自ら治験を実施する者による保険への加入に基づく金銭の支払いに限られるものではなく、副作用の治療に対しては、医療の提供およびその体制の提供という手段も考慮しうるものである。(中略)被験者に対しあらかじめ文書により具体的に説明するとともに文書により同意を得ておくことは最低限必要と考えられる」(第15条の9の注2)とあり、すなわち「補償については金銭ではなく医療の提供(有害事象に対する適切な対応)によって行うことが可能で、それについてはあらかじめその旨を説明同意文書に記載しておきなさい」ということである。

医師主導治験の実際の対応では、説明同意文書に補償の項を設けて「本試験に参加したことが原因となって健康被害を受けた場合には、通常の診療と同様に適切に対処すること」、「その際の医療費は、患者が加入している健康保険が使用されるため一部費用負担が発生すること」、「試験に参加することにより補償金が支払われないこと」を明記した上で同意を得ることを筆者らは行ってきた。このような記載で本当に本改訂における補償の義務に対応可能かどうかについては指針本文には明記されておらず、今後発表される本指針に関するQ&Aや研究者主導臨床試験に対する補償制度の整備状況を注視しつつ、各研究者が判断を下す必要がある。

3. 研究者等の教育の機会の確保について

「第2. 研究者等の責務等 1. 研究者等の責務等」に、「(6)研究者等は、臨床研究の実施に先立ち、臨床研究に関する倫理その他臨床研究の実施に必要な知識についての講習その他必要な教

育を受けなければならない」とされ、臨床研究を実施する研究者は、倫理その他臨床試験の方法論などについての講習を受けることが必須とされた。ただ、臨床研究に携わる研究者の数に対して、臨床研究に関するセミナーなどの講習の機会はまだまだ十分ではなく、局長通知⁹⁾では、e-learningのサイト①ICR web¹⁰⁾(厚生労働科学研究費補助金による研究事業として作成された臨床研究教育のためのウェブサイト)、②日本医師会治験促進センター「臨床試験のためのe Training center」¹¹⁾が紹介されている。これまでセミナーなどの受講の機会がなかった臨床研究にかかわる研究者は、今年4月の改正指針の施行前までにこれらのe-learningを受講しておくことをお勧めしたい。

また、「3. 臨床研究機関の長の責務等」には「(12)研究者等の教育の機会の確保」として、「臨床研究機関の長は、臨床研究の実施に先立ち、研究者等が臨床研究の倫理に関する講習その他必要な教育を受けることを確保するために必要な措置を講じなければならない」と記載されており、臨床研究を実施する研究機関側からも研究者が教育を受けることを推奨し、環境を整備しなければならないことが明示されている。

4. 臨床研究計画の事前登録について

2004年9月にInternational Committee of Medical Journal Editors(ICMJE)が、The New England Journal of Medicineおよび他の有力学術雑誌のeditorialにて、介入を伴う臨床試験の事前登録をICMJE参加雑誌の論文採択規準とするとの声明文を発表した後、世界保健機構(WHO)を中心として臨床試験の事前登録システムが全世界で整備されつつあり、本改訂にて臨床試験計画の事前登録が義務化されたのもこの流れを受けたものである。わが国では、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)、日本医薬情報センター(JAPIC)(http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp)および日本医師会治験促進センター(JMACCT)(<https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacct/>)から構成されるJapan Primary Registries Network(JPRN)(表3)が2008年10月にWHOより、治験・臨床研究登録機関(primary registry)として認め