

びに、関係省庁が一時しのぎで指針を出し続けてきたため、整合性のない指針が乱立してしまった結果である。

そして二〇〇三年、臨床研究全体を包むものとして「臨床研究に関する倫理指針」が公表された。本来はこれが全体を包括する指針となるべきのだが、現状では他の指針に該当しない研究にしか適用されず、他の指針の上位に立つ基本原則（包括的指針）とは成り得ていない。指針を乱発した後から全体を包もうとしても無理があるのである。

このように日本は倫理指針だらけになったが、相互のつながりがないため、結局どれに従えばいいのかよくわからない。どれにもまたがる研究もある一方、どれにも従う必要のない研究もありうる。穴だらけ、かつ煩雑である。煩雑なルールは守られない。このような状態は、日本の生命倫理に歴史的な文脈がないことと無縁ではなからう。

ところで、日本では治験以外は法規制されていないと述べたが、実は、すべての臨床試験を含む成文法がないわけではない。<sup>(4)</sup>「市民的及び政治的権利に関する国際規約（国際人権B規約）」の第七条<sup>(5)</sup>には、「何人も、拷問又は残虐な非人道的若しくは品位を傷つける取り扱い若しくは刑罰を受けない。特に、何人も、その自由な同意なしに医学的又は科学的実験を受けない」と規定されている。この第七条は一九五八年に国連総会で採択され、日本も一九七九年に批准している。すなわち、日本で唯一、臨床試験全般を被験者の同意なしに行つてはならないとする法的拘束力のある規制と解釈できないことはない。ただし、この規約は医学研究に特化したものではなく、「医学的又は科学的実験」が何を意味するのか説明していないため、実効性を求めるには抽象的すぎる。

やはり、米国などにならない、臨床研究に関する基本法を設けたうえで全省共通の規則を作り、臨床試験すべてに倫理審査と同意書の取得を義務づけるべきである。<sup>(6)</sup>

### 3 倫理審査の問題点

臨床試験を実施するにはICの取得が必須条件だが、これだけで十分ではない。理念的にはともかく、完全なICの取得は非現実的なものだ。ICは、被験者が研究内容を完全に理解しないと成立しないが、完全に理解することなど医療関係者ですら難しい。現実的には、最後は医師を信頼して同意するという部分が残る。このICの不完全さを補完するため、倫理審査という方法が考案されたのである。したがって、たとえ被験者がよく理解しないまま同意したとしても、被験者の人権と安全は守られることを保証するのが倫理審査委員会の最も大きな役割である。

しかしながら、今日の研究倫理審査のあり方には様々な問題が残っている。なかでも最大の問題は「審査の質をどう確保するか」ということで、ほとんど手つかずの状態に残されている。

IRBが臨床試験を承認するということは、一般社会にその適切性を保証するということである。そのためは、一般社会が認めた基準に従って審査しなければならない。ところが日本の倫理指針は、審査は求めているものの、何に基づいて判断するか、つまり審査基準については述べずに、各々のIRBに任せきりである。米国には法の下にベルモント・レポートに定めた倫理原則があり、IRBのために実用的な手引き書なども作られている。<sup>(7)(8)</sup>しかしながら日本では、治験のIRBにすら倫理原則も判断基準もない。また、委員になるのに資格はいらないばかりか、IRB委員のための研修の機会もほとんどない。

審査のレベルを向上させるには、第一に、確固たる倫理原則と審査基準を設けること、第二に、委員のため教育の機会を設けることが必要である。

最近我々は、IRB委員用の教育プログラムを作る目的で、まずIRBの現状を知る必要があると考え、福岡県下のIRBにアンケート調査を行ったが<sup>(4)</sup>、その結果、倫理審査の現場で奇妙な認識が形成されていることがわかった。IRBとは「治験を審査する委員会」のことだと誤解しているところが多いのである。臨床研究を審査する委員会ならすべてIRBに該当するはずだが、治験以外の臨床研究の審査だけを担っている委員会には、自分たちの委員会がIRBだという認識がないところが多かった。そういう委員会では、委員の構成についても倫理指針の要求を満たしていないところが多く、倫理性的の審査のみで、科学性については審査していないと答えた委員会も少なからずあった。また、治験以外の研究はIRBの審査から漏れている可能性があることも示唆された。

治験には厳格な法規制がある一方、それ以外の臨床研究にはないことが、このような誤解や逸脱を生む原因であらう。

もつとも、いろいろ問題はあるにせよ、倫理審査委員会が「ある」というだけで、「ない」場合とは雲泥の違いであることは間違いない。IRBが存在するというだけで、少なくともドクターが告発したような常軌を逸した研究は発案すらされないだろう。

倫理審査という方法は日本が自ら開発したわけではない。だからこそ、なおさら、この貴重な手段を世界が手にするまでの歴史をよく理解し、大切に守り発展させなければならない。

### 三 診療と研究の境

#### 1 研究とは何か

##### (一) 研究の定義

診療(プラクティス)<sup>(4)</sup>と研究(リサーチ)の関係を図示すると図2のようになる。A領域は純粋な診療行為、B領域は純粋な臨床研究を意味する。C領域は、認められた治療法どうしを比較検討する場合のように、診療と研究の要素が混在する領域である。

臨床研究全般を法規制するなら、研究(B領域+C領域)とは何を意味するのか、はっきり定義づけておく必要がある。法の適用範囲が不明瞭のままでは、規制は不可能だからである。では、研究(臨床研究)の定義について現行の倫理指針は何と言っているだろうか。

「臨床研究に関する倫理指針」は、臨床研究の定義についてこう述べている。「医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であつて、人を対象とするもの(個人を特定できる人由来の材料及びデータに関する研究を含む。)をいう」。

しかし、この定義では「研究」という言葉を既知のものとして用いており、それが何を指すかについては説明していない。おそらく、診療と研究の違いを明示した倫理指針は、今の日本には存在しない。これでは、指針が

特にこれが当てはまる。実験的側面が極めて強い場合でも治療といつていいのか、そのような行為は研究に属させるべきなのか、これについては多くの議論がある。

このような状況の下、米国では研究を次のように定義している。

まずベルモント・レポートは、診療と研究の区別は容易ではないとしながらも、研究とは「仮説を検証し、結論を導き出すことを可能とし、それによつて、一般化可能な知識を開発したり、そのような知識に貢献したりするように考案された活動」と定義している。また、研究の内容は「目的と、目的を達成するためにデザインされた一連の方法を説明する正式の計画書」に記載されるとしている。さらに、診療と研究が同時に行われる場合の倫理審査について、「行為の中にわずかでも研究の要素が含まれるのであれば、被験者を保護するために、その行為は審査を受けるべき」だとしている。

次に、連邦行政規則第四五編第四六部 (45CFR46) は、研究を「一般化可能な知識を開発したり、そのような知識に貢献したりするように考案された体系的調査」、研究対象者を「研究を実施する者が、介入したり影響を与えたりすることによりデータを得たり、識別可能な個人情報を得たりする生きた人物」と定義している。これらを総合すれば、臨床研究とは「人に介入を行つてデータを得たり、人を特定できる情報を収集したりすることにより、一般化可能な知識を生むように考案された体系的調査」となるのか。

米国のIRBの中には、臨床研究の審査を申請する研究者に向けて、45CFR46の定義をもとに、どのような行為が研究に当たるかをわかりやすく説明するフローチャートを、インターネット上に公表しているところもある。

さらに、CIOMSとWHOの倫理指針では、「研究は」一般化可能な知識を獲得するため、またはそれに貢

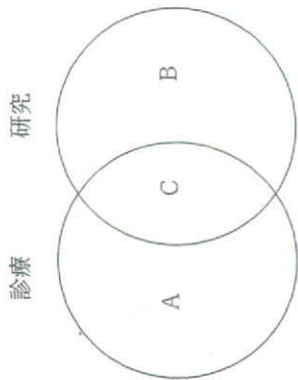


図2 診療と研究

A領域は純粋な診療(プラクティス)を、B領域は純粋な研究(リサーチ)を、C領域は診療と研究が同時に行われる場合を意味する。「診療」とは多くの場合「治療」であり、その場合、B領域は非治療的研究、C領域は治療的研究である。

述べているのは枝葉末節だけで、根幹は述べていないということにならないだろうか。

ただし、この指針では、「診断及び治療のみを目的とした医療行為」が対象外の行為として挙げられている。非該当部分(図2のA領域)を示すことで間接的に該当部分を定義したと言えなくもないが、それならば「診断及び治療」の正確な定義が必要になる。しかし、臨床研究を対象とする指針である以上、研究の定義から逃げてはならないだろう。

では、研究とはいかなるものか。

臨床試験については、「予防・診断・治療法の安全性や有効性を試す行為」と言われる。しかし、この定義が不十分なことは明らかである。なぜなら、認められた予防・診断・治療法といつても、安全性・有効性が100パーセントということはない。どんなに標準的とされる予防・診断・治療法でも、試してみなければわからない、すなわち実験的な側面がある。つまり、実験的側面があるから研究だとは言えないのである。標準的治療法が有効でない患者のため、未承認の(多くは安全性・有効性が確立されていない)新しい治療法を試して患者を救おうとするような場合、

献するために計画された活動」と定義されている。一般化可能な知識とは、「理論、法則もしくは関係性、あるいはそれらの基礎となる情報の蓄積からなり、科学的に受け入れられた観測方法と推測方法により確認することができる」ものである。

研究の定義は確かに容易ではない。明らかなのは、医師（研究者）の見かけ上の行為で診療と研究を区別することはできないということである。本質的な違いは行為ではなく、その目的にある。診療が目的とするのは目の前の患者個人だが、研究が目的とするのは未来の患者群だからである。

## (二) 一般の認識

では、日本では、臨床研究とはどのようなものと考えられていて、診療とどう区別されているのだろうか。

最近我々は、先に述べたIRBに対するアンケート調査の中で、治験以外の臨床研究を審査対象としている六六委員会を対象に、審査対象となる研究と一般の診療をどう区別しているか調べてみた。

その結果、診療と研究の区別について議論になったことがあるIRBは少なく、「診療と研究は渾然一体となつているので分けることは不可能」とする意見や、「倫理的に問題となる事柄があるのなら治療と研究の別なく審査すべきだ」という意見もあった。

研究と見なす項目を選択肢から選んでもらったところ（複数回答可）、以下のような項目が選択された（多い順）。

未承認の薬物・医療機器を用いる場合：四一委員会

保険適応外の方法を用いる場合：三三委員会

先進医療を実施する場合：三一委員会

診断・治療という目的以外に、一般的知識の獲得という目的が存在する場合：三〇委員会

症例報告を行う場合：一七委員会

「診断・治療という目的以外に、一般的知識の獲得という目的が存在する場合」は、(一)で述べた「研究の定義」に相当する項目だが、むしろそれ以外を選択するIRBが多かった。多くのIRBが選択した「未承認の薬物・医療機器を用いる場合」「保険適応外の方法を用いる場合」「先進医療を実施する場合」は、(一)の定義からは必ずしも研究に当たらない。一方、「症例報告を行う場合」は明らかに研究に該当するが、これを選んだIRBが少ないのは、症例報告まで審査しているIRBはおそらくほとんどないからだろう。

研究と判断する基準を自由回答で求めたところ、三つのIRBから回答があった。

- ① 何らかの成果を出す目的で、綿密な実施計画に基づき行われる場合
- ② 複数の患者に同じ内容の治療を一律に行う場合
- ③ 患者に治療法の選択権が与えられていない場合

①は、行為の目的とプロトコールの存在で判断するもので、米国の連邦行政規則の定義に似ている。②は、個々の患者に最良と思われる治療を行うのではなく、複数の患者を一律の方法で治療するなら研究と判断するというもので、臨床試験の一面をとらえている。③は、無作為割付など、患者に治療法の選択権が与えられない場合は研究とみなすというもので、これも臨床試験の一面をとらえている。

今後IRBの審査基準を設けるに当たり、これらを参考に、研究とは何か、診療とどう違うか、明確に定義づけようと考えている。そこが、IRB審査の起点となるべきだと考えるからである。

本章で詳しく述べる余裕はないが、日本では病院倫理委員会（診療について検討する委員会）と研究倫理委員会（研究について審議する委員会）がしばしば混同されている<sup>(5)</sup>。これも、診療と研究がはっきり区別できていないからと言えるかもしれない。

## 2 診療のIC、研究のIC

「ヘルシンキ宣言」は、臨床研究の対象者に、研究の「目的、方法、資金源、起こりうる利益相反、研究者と研究組織との関係、予想される利益と危険性、および研究に伴う不快さ」について説明することを定めている。

では、なぜ、このような情報を伝えなければならないのだろうか。なぜ、無断で臨床研究（ここでは特に臨床試験）を行ってはならないのだろうか。なぜ、診療のICだけでは不十分で、別に研究のICを取得する必要があるのだろうか。

「ヒポクラテスの誓い」にあるように、「自分の力の限り病人を助けるために治療に当たり」「病人にとって無益有害なことは決してしない」のが医師の大前提である<sup>(6)</sup>が、この大前提に立つかぎり、臨床試験は、医師にとって本来は行ってはならない行為である。なぜなら、臨床試験は、被験者本人のためではなく、将来の患者のために行われるものであり、被験者にとって不必要な処置を行う可能性、被験者にとってベストではない介入行為を行う可能性、被験者に害を及ぼす可能性があるからである。

しかし、「医学・医療は進歩すべきである」という理念を是とするかぎり、臨床試験は避けられない。実際に患者に試してみなければ、新しい治療法の安全性・有効性はわからないからである。医学の進歩が要求するこのような新しい状況に、古典的な「ヒポクラテスの誓い」だけでは対応できない。

そこで、この「誓い」の限界を克服するために考案されたのが、ICの取得という条件であった。患者にとっては不必要で有害かもしれない行為を正当化するには、患者が十分理解したうえで自発的に参加しているという保証が求められたのである。また、他者あるいは社会の利益のために行われる研究という行為は、患者の利益のためだけに行われる診療行為とは性質の異なるものなので、診療のICだけでは足りず、別個ICの取得が必要なのである<sup>(7)</sup>。

以上より、研究のICを診療のICとは別に取得する必要があることは明白である。しかし、診療のICと違い、研究のICは取得が難しい。無断で研究を実施しようとする医師が後を絶たない一つの原因はこの難しさであろう。

臨床試験では「医師と患者の関係」と「研究者と被験者の関係」がしばしば併存している。医師と患者の目的は、どちらも患者のQOL向上であることが普通で、一致しやすい。一方、研究者と被験者の目的は別の方向を向いていることが多い。研究者の目的は研究結果を得ることだが、被験者はより優れた治療に出会えることを求めているからだ。ICを取得しようとする医師は、研究者としては研究に参加してもらいたいと思っても、医師の立場に立つと必ずしも患者のためになるとは限らない研究に参加させることに躊躇する。ここに一種の利益相反状態（利益と義務の衝突）が発生する。つまり、研究は、研究者の興味と医師の義務との衝突によって生ずる矛盾を必ず内包しているのである。そのような意味で、倫理的な問題が全くない研究はあり得ない。研究であれば全て倫理審査の対象となるのはこのためである。

ICの取得においては、この矛盾を含めて研究とは何かを被験者に伝えなければならない。研究のIC取得の難しさはここにある。この困難を克服するには、診療のIC以上に、医師（研究者）と患者（被験者）の信頼関

係が要求される。

### 3 金沢大学事件判決が示すもの

金沢大学の事例は、臨床試験のICについて司法が下した判決と受け取られがち、患者遺族の主張が通ったかのように見られがちだが、厳密に言うところではない。

原告遺族の主張は、「患者は知らないうちに比較臨床試験<sup>(7)</sup>の対象にされ、患者人格権が侵害され精神的被害を被った」ということである。これに対して被告病院は、患者に行った医療行為は「比較臨床試験」に該当しないと主張し、遺族側と対立した。我々が判決文を読む限り、この行為が図2のC領域に含まれる臨床試験であったことは明らかだ。ところが裁判所は、本件の行為を「比較臨床試験」と呼ぶことに躊躇している。その結果、このIC取得義務違反を説明するのに、治療以外の目的(他事目的)についての説明義務違反という、回りくどい論理を述べることになった。

もし、臨床試験の定義に該当すると明確に認めていれば、そのような回りくどい論考は必要なかった。臨床試験であるにもかかわらずICを取得しなかったということは、たとえ法規制はないとしても「ヘルシンキ宣言」に違反しているからである。

前節に例示した裁判のうち、愛知県がんセンターの事例は治験(明らかに研究)なので、「それが研究かどうか」は争点にはならなかったが、金沢大学の事例は治験ではなく法の枠外の臨床試験であったからか、本質的には愛知県がんセンターの事例同様の臨床試験であったにもかかわらず、臨床試験であるという明らかな見方をしていない。

法の枠外の臨床試験について司法がどう判断するか注目され、確かにIC取得義務違反は認められたわけだが、その論拠は事件の本質を突いていない。被告の行為を臨床試験だとはつきり認めることを避けたからだ。その結果、当該患者を被験者として扱った判決とはならず、あくまで治療法選択における患者不在の問題としてしか扱われなかった。

しかし、本事例における医師の行為は、ベルモント・レポート、連邦行政規則45CFR6、CIOMS倫理指針のいずれの定義に照らしても、さらに、我々の調査で提示された基準に照らしても、研究(臨床試験)であったことは明白である<sup>(8)</sup>。ところが、裁判所はそういう見方をしなかった。

この判決により、「日本の研究には法的根拠がない」ことがあらためて示されたことになる。これでは、再び同様の事件が発生した時の判断はその時の裁判所次第ということになり、将来に不安を残したままなのである。

### おわりに

現在、様々な団体が競って臨床試験に関する教育制度や認定制度を作ろうとしており、将来の混乱の源となりそうなので危惧している。

本章で述べたように、日本には臨床試験を規制する基本的な枠組みができていない。それがなくところに闇雲に教育・認定制度を作っても、混乱するばかりである。ここは、「研究者と被験者双方に最も有益なシステムは何か」という基本に立ち返って考えるべきだ。

まず、治験だけ特別扱いするのではなく全ての臨床研究を(それが無理なら臨床試験だけでも)法規制する。

法規制すると研究がやりにくくなると思われがちだ。しかし、治験以外の臨床試験が法の枠外に置かれている現在では、それらの研究が法的に認められているのかいないのか（公認されているのかいないのか）あやふやである。研究者にとっても被験者にとっても、安心して臨床試験を行える基盤がないのである。是非とも、基本法で全てを括り、その下に共通の倫理指針を設けなければならない。

そして次が教育である。臨床試験を実施するに当たって最も基本的な条件は、科学的合理性・IC・倫理審査の三つである。これらの条件を質とともに保証するため、研究者はもちろん、研究協力者、IRB委員など、臨床試験に関わる人々の教育と資格認定を行う。特に、ほとんどの医師が何らかの形で臨床研究に関わる現実を考えると、倫理も含めた臨床研究教育を医学部や医学系大学院で十分行う必要がある。

本文でも述べたが、臨床試験には、医師と患者の良好なコミュニケーションが一般診療以上に要求される。医師にとっては専門教育以前に人格の形成が必要だ。また、被験者となる一般の人々に対して、臨床試験についてわかりやすく説明し、正しい理解を得ることも重要だ。

以上のような諸条件が整わないかぎり、「人が人を研究材料にする」という極限的行為が正当化されることはないのである。

## 注

- (1) 厳密に言うと、企業主導の臨床試験には治験でないものもあり、また今日では治験を医師主導で行うこともあるが、大部分の臨床試験はこの二つに分類できる。

- (2) ヒポクラテス（原典、常石敬一訳・解説『ヒポクラテスの西洋医学序説』（小学館、一九九六年）二二六―二二七頁）。
- (3) ジェンナーの実験では近所の少年が、華岡青洲による全身麻酔の実験では母と妻が被験者になっている。
- (4) Grodin MA. Historical Origins of the Nuremberg Code. Annas GJ & Grodin MA, ed. *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation*, Oxford University Press, 1992, pp. 121-144.
- (5) 同。
- (6) クロト・ベルナルド、三浦俊栄訳『実験医学序説』（岩波書店、一九七〇年）一六七―一六八頁。
- (7) 同、一六八―一六九頁。
- (8) 同、一六九―一七〇頁。
- (9) Grodin MA. Historical Origins of the Nuremberg Code. Annas GJ & Grodin MA, ed. *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation*, Oxford University Press, 1992, pp. 121-144.
- (10) 「ドイツ人体実験指針」、生命倫理百科事典翻訳刊行委員会編『生命倫理百科事典』（丸善、二〇〇七年）三〇七―三〇八頁。
- (11) 次世代の人間を「改良」するため、「優れた」人間を選別し「劣った」人間を排除することを目的に、公衆衛生学と優生学が結びついて生まれた似非学問。ナチス・ドイツの人種政策に利用された。
- (12) アイリーン・ウェルサム、渡辺正訳『アルトニウムファイル（上・下）』（創訳社、二〇〇〇年）。
- (13) 河井智康『原爆開発における人体実験の真相』（新日本出版社、二〇〇三年）。
- (14) ドストエフスキー『罪と罰』の主人公が金貸し老婆の殺害を正当化するのに用いた論理。
- (15) Grodin MA. Historical Origins of the Nuremberg Code. Annas GJ & Grodin MA, ed. *The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation*, Oxford University Press, 1992, pp. 121-144.
- (16) 「ニルンベルク綱領」、生命倫理百科事典翻訳刊行委員会編『生命倫理百科事典』（丸善、二〇〇七年）三〇七―三〇九頁。
- (17) 治療者の倫理規範の原型「ヒポクラテスの誓い」に相当する、研究者の倫理規範の原型と言える。
- (18) 世界医師会「ヘルシンキ宣言」、生命倫理百科事典翻訳刊行委員会編『生命倫理百科事典』（丸善、二〇〇七年）三〇八―三〇九頁。
- (19) 一九八二年に原案が作られ、一九九三年、二〇〇二年に改訂版が公表された。

- (20) 国際医学機関評議会・世界保健機構(協力)「人を対象とする生物医学研究についての国際的倫理指針」、生命倫理百科事典翻訳刊行委員会編『生命倫理百科事典』(丸善、二〇〇七年)三二二―三二四頁。
- (21) Rothman DJ. *Strangers at the Bedside*. Basic Books, 1991.
- (22) Beecher HK. Ethics and Clinical Research. *New England Journal of Medicine* 274, 1966, pp. 1354-1360.
- (23) 審査委員会を設置した施設はそれ以前にも存在したが、連邦指針として公布されたのはこれが初めてだった。国際指針として初めて倫理審査を取り入れたのは「ヘルシンキ宣言」の東京改訂版(一九七五年)である。
- (24) Rothman DJ. *Strangers at the Bedside*. Basic Books, 1991.
- (25) Jones JH. *Bad Blood: The Tuskegee Syphilis Experiment (New and Expanded Edition)*. Free Press, 1993.
- (26) 一見したところ非介入研究に見えるが、「治療法を与えない」という人為的介入を行った「人体実験」に他ならない。
- (27) 被験者保護のための国家委員会「ベルモント・レポート: 研究被験者保護のための倫理原則および指針」、生命倫理百科事典翻訳刊行委員会編『生命倫理百科事典』(丸善、二〇〇七年)三〇八―三〇九頁。
- (28) 「DHHS被験者保護規則」、生命倫理百科事典翻訳刊行委員会編『生命倫理百科事典』(丸善、二〇〇七年)三〇九―三一〇頁。
- (29) 一九九七年、ICの概念は医療者の努力義務として医療法に盛り込まれた。
- (30) 常石敬一「医学者たちの組織犯罪: 関東軍第七三一部隊」(朝日新聞社、一九九四年)。
- (31) 例えば、「ヘルシンキ宣言」のすべてを読んで理解している医師はまれで、これを「ヒポクラテスの誓い」の現代版(医師の職業倫理を述べたもの)であるかのように誤解している者が多い。
- (32) 日本商事が開発した帯状疱疹治療薬ソリアジンが抗がん剤との相互作用により発売直後に多数の死者を出した事件。
- (33) 薬事法に基づき厚生省令「医薬品の臨床試験の実施の基準」(新GCP)が公布された。
- (34) 『朝日新聞』(朝日新聞社、二〇〇七年七月二十九日)。
- (35) 『判例タイムズ』六五七号(判例タイムズ社)一六〇頁。
- (36) 薬の臨床試験は三つの相から成り、第二相は薬の効果を患者で初めて調べる段階を指す。
- (37) 『判例時報』一七三三三号(判例時報社)七〇頁。
- (38) 仲正昌樹・仁木恒夫・打出喜義「人体実験」と患者の人格権——金沢大学付属病院無断臨床試験訴訟をめぐる——(御茶の水書房、二〇〇三年)。

- (39) 仲正昌樹・安西明子・打出喜義・仁木恒夫「人体実験」と法——金沢大学付属病院無断臨床試験訴訟をめぐる——(御茶の水書房、二〇〇六年)。
- (40) 『判例タイムズ』二二〇九号(判例タイムズ社)二五三頁。
- (41) 『TRIC法律情報データベース:LEX/DBインターネット』文獻番号二八〇一九三二。
- (42) 光石忠敬「臨床試験はどうあるべきか: 被験者・患者のおかれる立場」斎藤孝雄監修・神山有史編集『生命倫理学講義: 医学・医療に何が問われているか』(日本評論社、一九九八年)一五三―一八六頁。
- (43) 国際連合総会「市民的及び政治的権利に関する国際規約」、生命倫理百科事典翻訳刊行委員会編『生命倫理百科事典』(丸善、二〇〇七年)三〇八頁。
- (44) 笹葉俊之「臨床試験: 系統立ててすべてに法規制を」『朝日新聞』(朝日新聞社、二〇〇七年八月二十九日)。
- (45) Greenwald RA, Ryan MK, Melchior JE, ed. *Human Subjects Research: A Handbook for Institutional Review Boards*. Plenum Press, 1982/阿岸鉄三・今里嘉夫・土肥修司・羽賀道信訳『被験者保護ハンドブック: アメリカIRBの活動』(地人書館、一九八七年)。
- (46) Baker EA, Amdur RJ, ed. *Institutional Review Board Member Handbook, 2nd ed.* Jones & Bartlett Publishers, 2006.
- (47) 笹葉俊之「IRBメンバー教育研修プログラムの開発を目的とするIRB実態調査」『厚生労働科学研究費補助金臨床研究基盤整備推進研究事業「臨床研究基盤整備の均てん化を旨とした多目的教育プログラムと普及システムの開発(主任研究者: 山本精一郎)」平成十八年度総括・分担研究報告書』(二〇〇七年)一四―一五頁。
- (48) 予防・診断・治療の総称として用いた。
- (49) Miller FG & Rosenstien DL. The Therapeutic Orientation to Clinical Trials. *New England Journal of Medicine* 348, 2003, pp. 1383-1386.
- (50) Grunberg SM & Cefalu WT. The Integral Role of Clinical Research in Clinical Care. *New England Journal of Medicine* 348, 2003, pp. 1386-1388.
- (51) The University of South Dakota Office of Human Subjects Protection <<http://www.usd.edu/oorsch/compliance/SOPs/GA102-AIsithumansubjectresearchflowchart.pdf>>
- (52) 柴田智美「無断臨床試験事例判決の問題点に関する考察: 『研究』と『治療』の境界の検討」九州大学大学院医学系学府医学専攻修士論文(二〇〇七年)。



執筆者一覧

- 山崎喜代子 (やまざき きよこ) はしがき・第2章  
西南学院大学人間科学部教授。生物学 (動物発生)。
- 北垣 徹 (きたがき とおる) 第1章  
西南学院大学文学部准教授。社会学 (知識社会学・社会思想史)。
- K. J. シヤフナー (Karen J. Schaffner) 第3・4章  
西南学院大学国際文化学部教授。  
社会倫理学 (神学・アメリカ文化史)。
- 河島 幸夫 (かわしま さちお) 第5章  
西南学院大学法学部教授。政治学 (ドイツ政治と宗教)。
- 山本 裕子 (やまもと ゆうこ) 第6章  
西南学院大学人間科学部准教授。  
社会福祉学 (医療ソーシャルワーク)。
- 中馬 充子 (ちゅうまん みつこ) 第7章  
西南学院大学人間科学部教授。保健学 (保健教育史)。
- 堀口 良一 (ほりぐち りょういち) 第8章  
近畿大学法学部准教授。歴史学 (安全運動史)。
- 新福 尚隆 (しんぷく なおたか) 第9章  
西南学院大学人間科学部教授。精神医学 (社会精神医学)。
- 片桐 英彦 (かたぎり ひでひこ) 第10章  
医療法人片桐クリニック理事。産婦人科学 (内分泌・不妊)。
- 笹栗 俊之 (ささぐり としゆき) 第11章  
九州大学大学院医学研究院教授。  
臨床薬理学 (分子薬理・臨床薬理・研究倫理)。
- 柴田 智美 (しばた ともみ) 第11章  
九州大学大学院医学系府医科学専攻修士課程。  
臨床薬理学 (研究倫理)。

- (53) 笹栗俊之「研究倫理教育の徹底を、薬理学教育に求められるもの」、『日本薬理学雑誌』二二四巻(二〇〇四年)一八二―一八六頁。
- (54) 伊藤友希「倫理委員会における症例コンサルテーション機能の調査及び検討」、九州大学大学院医学系府医科学専攻修士論文(二〇〇六年)。
- (55) ヒポクラテス (原典)、常石敬一訳・解説『ヒポクラテスの西洋医学序説』(小学館、一九九六年)二二六―二二七頁。
- (56) LeVine RJ. *Ethics and Regulation of Clinical Research (Second Edition)*, Yale University Press, 1986.
- (57) ほとんどの臨床試験がそうだが、比較対照群を置いた臨床試験のことを指す。
- (58) 柴田智美「無断臨床試験事例判決の問題点に関する考察：『研究』と『治療』の境界の検討」、九州大学大学院医学系府医科学専攻修士論文(二〇〇七年)。

## これからの治験—大病院の立場から

藤原康弘

Yasuhiro FUJIWARA

国立がんセンター中央病院臨床検査部長・治験管理室長・乳癌・腫瘍内科グループ長、  
東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座特任教授

### 1 はじめに

2006年4月より始まった第3期科学技術基本計画において重点推進4分野の1つとしてライフサイエンスが取り上げられ、<sup>1)</sup> そのなかで「臨床研究・臨床への橋渡し研究」が戦略重点科学技術になったことに端を発し、2007年4月より「新たな治験活性化5カ年計画」<sup>2)</sup> 「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」<sup>3)</sup> が開始され、同年8月には「新医薬品産業ビジョン」<sup>4)</sup> も打ち出され日本における治験環境は大きく変わろうとしている。そのなかで、大病院はいかなる将来像を描いて治験を巡る体制改革に臨んでいけばいいのか私見を述べたい。

### 2 当院の治験の現状

国立がんセンター中央病院(以下、当院)は病床数600、標榜診療科24で常勤医師120名、常勤薬剤師16名、常勤看護師465名から構成される病院である。これまで当院では、抗がん剤の開発に貢献すべく製薬企業による多くの治験(以下、企業治験)を受託し、その数は表1(国立がんセンターホームページ([http://www.ncc.go.jp/jp/nccch/division/clinical\\_trial/index.html#04](http://www.ncc.go.jp/jp/nccch/division/clinical_trial/index.html#04))上で公表)に示すように年間100件前後にのぼる。診療領域別、開発相別にみると、消化器がん、肺がん、乳がんといった国内患者数の多いがん種に加え、難治がんと呼ば

表1 当院で実施している治験

診療グループ	対象疾患	治験の種類	治験の数(国際共同治験の件数)
呼吸器内科グループ	固形がん	第I相臨床試験	21
		第I相臨床試験	10
	肺がん	第I相臨床試験	3
		第I/II相臨床試験	1
	抗がん剤治療に伴う貧血	第II相臨床試験	3(1)
		第III相臨床試験	1(1)
		製造販売後臨床試験	2
消化器内科グループ	大腸がん	第III相臨床試験	1
		第I/II相臨床試験	18
		第II相臨床試験	1
	大腸がん、胃がん	第III相臨床試験	1(1)
		製造販売後臨床試験	2
		製造販売後臨床試験	2
		製造販売後臨床試験	1

	胃がん	第Ⅰ相臨床試験	1
		第Ⅱ相臨床試験	3
		第Ⅲ相臨床試験	2(2)
	食道がん	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
		第Ⅱ相臨床試験	1
	消化管間質腫瘍	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
	悪性腫瘍	第Ⅰ相臨床試験	2
	固形がん	第Ⅰ相臨床試験	1
肝胆脾内科グループ			11
	肝細胞がん	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
		第Ⅱ相臨床試験	2
		第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験	1
		第Ⅲ相臨床試験	1
	胆道がん	第Ⅲ相臨床試験	1
	膵がん	第Ⅱ相臨床試験	2
		第Ⅲ相臨床試験	2(1)
	膵内分泌腫瘍	第Ⅲ相臨床試験	1(1)
乳腺・腫瘍内科グループ			20
	乳がん	第Ⅰ相臨床試験	2(1)
		第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
		第Ⅱ相臨床試験	5
		第Ⅲ相臨床試験	4(3)
		製造販売後臨床試験	3(1)
	卵巣がん	第Ⅲ相臨床試験	1(1)
	固形がん	第Ⅰ相臨床試験	1
	抗がん剤治療に伴う貧血	第Ⅰ相臨床試験	1
		第Ⅲ相臨床試験	1
	骨転移	第Ⅲ相臨床試験	1
乳腺外科グループ			2
	乳がん	第Ⅱ相臨床試験	1
		第Ⅲ相臨床試験	1
血液内科グループ			17
	悪性リンパ腫	第Ⅰ相臨床試験	4
		第Ⅱ相臨床試験	1
		第Ⅲ相臨床試験	1(1)
		製造販売後臨床試験	1
	白血病	第Ⅰ相臨床試験	2
		第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	4
		第Ⅱ相臨床試験	2(1)
		第Ⅲ相臨床試験	1(1)
	多発性骨髄腫	製造販売後臨床試験	1
泌尿器科グループ			4
	腎がん	第Ⅱ相臨床試験	3
		第Ⅲ相臨床試験	1
緩和医療グループ			2
	がん性疼痛	第Ⅲ相臨床試験	2
小児科グループ			2
	小児悪性固形腫瘍	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
	深在性真菌症	製造販売後臨床試験	1
放射線診断部グループ			5
	肝細胞がん	第Ⅱ相臨床試験	3(2)
	MRI撮影時の造影	第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験	1
	PTEG	医療機器	1
造血幹細胞移植グループ			1
	同種造血幹細胞移植	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
治験の総数			103

医師主導治験も含む。2008年6月現在。

*O. Wada*

表2 治験等実施状況(2007年度終了課題)

診療グループ	治験の数(件)	実施症例数(人)	契約症例数(人)	実施率(%)
呼吸器内科グループ	7	68	76	89.5
消化器内科グループ	7	59	67	88.1
肝胆膵内科グループ	1	12	15	80.0
乳腺・腫瘍内科グループ	10	82	99	82.8
血液内科グループ	4	32	35	91.4
泌尿器科グループ	1	2	2	100.0
脳神経外科グループ	3	1	7	14.3
緩和医療グループ	2	3	8	37.5
合計	35	259	309	83.8

治験の種類	治験の数(件)	実施症例数(人)	契約症例数(人)	実施率(%)
第I相臨床試験	7	31	44	70.5
第I/II相臨床試験	2	17	19	89.5
第II相臨床試験	18	122	147	83.0
第II/III相臨床試験	0	0	0	0.0
第III相臨床試験	7	73	83	88.0
製造販売後臨床試験	1	16	16	100.0
合計	35	259	309	83.8

れる肝胆膵領域のがんや血液系悪性腫瘍にも積極的に取り組んでいること、製造販売後臨床試験の占める割合が1割前後(契約件数,登録例数共に)と低く,第I相(がんの場合,第I相は患者対象に実施される)あるいは第II相試験の占める割合が高くなっていることが特徴である。これは当院として早期臨床開発への貢献を念頭においていることが背景にある。一方,実施率をみると表2(2007年度内で終了した課題で集計;前記同様ホームページで公表)のごとく90%弱となっているが,これは第I相試験において契約時に設定している増量レベルの最高レベルの手前で最大耐用量が達成されることが多く,登録症例数が予定より少ない段階で治験が終了するため,契約症例数をベースとする集計では実施率が低くなってしまふことに起因している。近年,国際共同治験の振興がうたわれているが,がん領域では以前より国際共同治験あるいは国際共同の臨床試験が盛んであったこともあり,2008年6月現在で,6診療グループが18件の国際共同治験に携わっている(第I相1件,第II相4件,第III相12件,製造販売後1件)(表1)。また,これまでに24件のEDC(electronic data capture)にも対応してきた。

当院の特徴として医師主導治験に積極的に取り組んでいることも挙げられる。これは,がん領域では未承認薬,適応外使用が国内外を問わず大きな問題である上に,最近の個人輸入の増加に伴って患者と医師双方が社会制度上保護されずに未承認薬/適応外使用薬を使用することが背景になっている。科学的にも,倫理的にも適正な環境での使用を促すことが重要であることから,厚生労働省の承認の遅れや製薬企業の開発の遅れに不満を呈するのではなく,臨床現場の既存の仕組みの中で解決すべきであると考え。表3に示すように,これまで7つの医師主導治験にチャレンジしてきた(うちイマチニブ,塩酸イリノテカン,S-1の治験は日本医師会治験促進センターからの研究費助成で実施,それ以外は厚生労働科学研究費の助成を得て実施(あるいは計画)した/しているものである)。保険外併用療養費制度(合法的混合診療)のもとで,医薬品・医療機器の承認に直接つながる医師主導治験に積極的に臨んでいくことは,難治疾患に臨んでいる医療従事者と大病院の使命の1つであるように筆者は考えている。

表3 医師主導治験 課題一覧

治験課題名	調整医師	自ら治験を実施する者	治験届提出	終了
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の第Ⅱ相試験	筆者	筆者	2004/11	2007/3
難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカン(CPT-11)の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	当院医師	当院医師	2005/11	2008/6 (予定)
HER 2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 trastuzumab (Herceptin)/化学療法のランダム化第Ⅱ相試験	筆者	当院医師	2007/3	2010/2 (予定)
JCOG 0604 臨床病期Ⅱ/Ⅲ(T4を除く)食道がんに対する S-1 + CDDP を同時併用する化学放射線療法第Ⅰ/Ⅱ相試験	他院医師	当院医師	2007/4	2010/4 (予定)
造血器疾患患者を対象としたアレムツズマブを用いた HLA 不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討	他院医師	当院医師	2004/11	2007/4 (予定)
膠芽腫に対するメシル酸イマチニブ・ヒドロキシカルバミド併用療法の臨床第Ⅱ相試験	当院医師	当院医師	中止	中止
GOG-0218 未治療進行上皮性卵巣がん、腹膜がんに対するカルボプラチン/パクリタキセル/プラシーボと、カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ペバシズマブに続くプラシーボと、カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ペバシズマブに続くペバシズマブ単独投与のランダム化第Ⅲ相試験	当院医師	当院医師	2007/11	2010/3 (予定)

### 3 大病院に求められる治験・臨床試験支援体制

前述した治験の実施は治験責任医師・分担医師、治験コーディネーターのみならず治験事務局の事務官、臨床検査部や放射線診断部等の技師、各部門の看護師、薬剤師の方々の献身的な努力によって支えられてきたものではあるが、現体制の120%稼働だけに頼る方策には限界がきている。近隣アジア諸国への治験実施場所の移動や海外製薬企業の国内研究所閉鎖、国内製薬企業の海外での治験実施重視の姿勢への転換など、創薬における日本外しが目立つ現在、日本の患者の新規医薬品・医療機器へのアクセス権を保証するためのみならずライフサイエンス分野の国力維持のためには、海外を含めた産業界に対して各医療機関が治験実施場所として、これまで以上に魅力的に映る必要があると筆者は考えている。そのためには治験に関わる各種事務処理の効率化、患者登録のスピードの向上といった一般にいられている事項に加えて、治験を含めた臨床研究全般に対する医療機関の体力向上を図る必要があると考える。特に臨床試験支援人材(治験コーディネーターというより、治験にとどまらず広く臨床試験を支援する臨床研究コーディネーター(CRC)やデーターマネージャー(DM))の養成と増員並びに臨床試験の進捗管理の電子化が大病院には求められていると筆者は思う。

図1に米国メモリアルスローンケタリングがんセンター病院(MSKCC)における臨床試験支援部門の体制を示す。500床あまりの病院において300名の非医療職の臨床研究サポート人材が配置されているのみならず、52名の常勤スタッフを擁する臨床試験の指令塔(Office of Clinical Research; 日本の治験事務局の拡大版)が設置されていることは注目に値する。<sup>9)</sup>これは治験・臨床試験に力を入れている米国の医療機関に共通の基盤整備であり、まさに Academic Research Organization(ARO)を内部に抱えて、大病院は自己完結型で治験・臨床試験を進めているのである。日本においても、大病院は今後 ARO 化を目指した体制整備を行

*Handwritten signature*

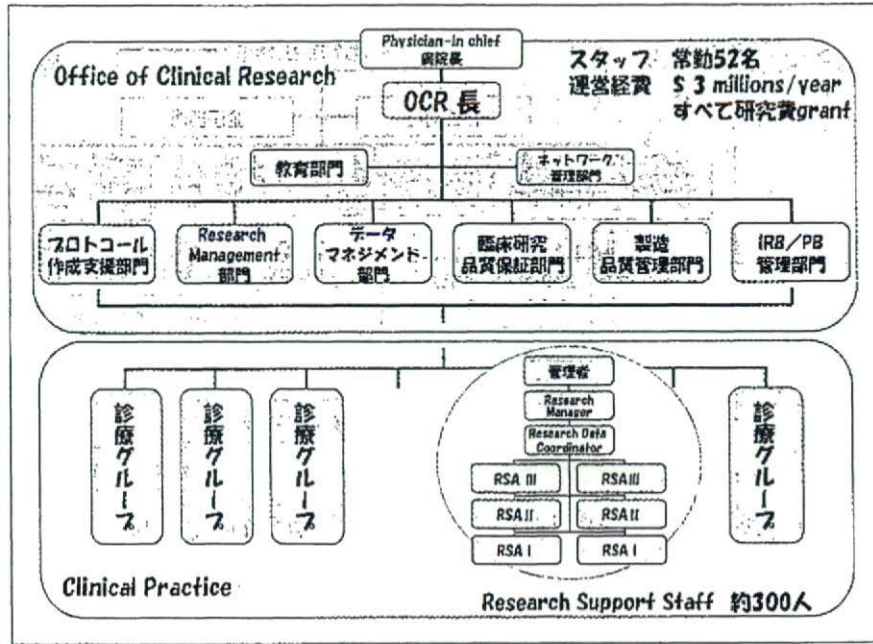


図1 MSKCC 臨床研究支援体制

い自らの商品価値を高めないと、産業界からの研究資金・開発品目の提供は望めないと思われる。また ARO 化を目指すにあたり、病院は臨床試験(含む治験)支援人材のキャリアトラックの整備を忘れてはならない。<sup>9)</sup>

当院では 2006 年度から、厚生労働科学研究費補助金を得て「がん臨床研究基盤整備の均てん化を目指した個別医療機関基盤モデルの開発」という研究実施を通して、治験を含む臨床研究推進のためのインフラストラクチャー整備を行っている。当初は治験以外の臨床試験の推進を主たる目的においていたが、2007 年夏に当該研究費の受領が治験中核病院の要件になったことを受けて、治験とそれ以外の臨床試験も一体化した病院の整備をする方針に変更した。従来から存在していた治験管理室(治験コーディネーターのみから構成される)と治験事務局(治験審査委員会事務局並びに各種契約事項を担当)に加えて、臨床試験管理・推進室を設置(図 2)、医師主導治験の調整事務局業務や医師主導の臨床試験のプロトコールや CRF(case report form)作成へのアドバイス、患者のスケジュール管理や診療補助に 10 名弱の非常勤雇用の CRC と DM が従事している。<sup>10)</sup> さらに 2008 年 10 月には、臨床試験・治療開発部(仮称)が当院薬物療法部を組織改編(看護師 5 名、薬剤師 2 名も増員となる)することで発足し、これまで院内ではっきりとした組織基盤を持たず活動してきた治験管理室、治験事務局、臨床試験管理・推進室が新しい部のもとで一体化して、当院の治験・臨床試験の支援に従事する予定である。このような十二分に人員の配置された組織・体制を整えることは、2008 年 4 月より導入された治験依頼等に係る統一書式の導入とあいまって、<sup>11)</sup> 企業依頼治験の依頼者側の負担軽減につながるのみならず、企業治験でのノウハウを医師主導治験や治験以外の臨床試験(2008 年末には施行される予定の改訂版「臨床研究に関わる倫理指針」<sup>12)</sup>(未知・重篤な有害事象の医療機関内での正確な把握と当局への報告や臨床試験の実施状況の医療機関としての把握などを求められる))にも応用できることになり、病院側へのメリットも大きいものと思われる。

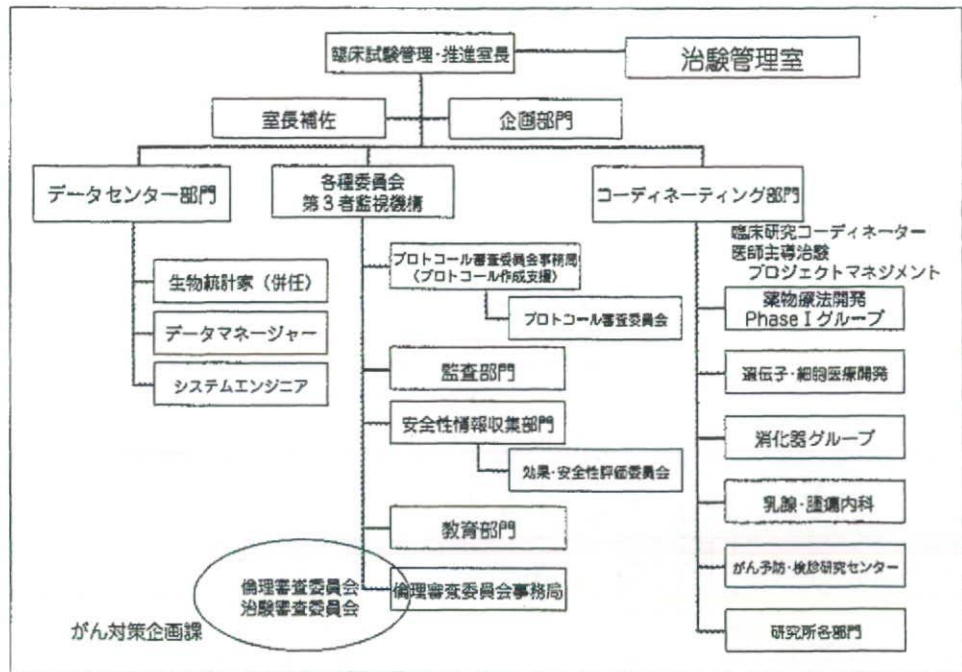


図2 CTCO 組織図(計画案)

#### 4 おわりに

大病院の立場からみると、これから求められる治験への対応は正に国際競争力の獲得のための努力にほかならない。一方、2008年4月から始まった高度医療評価制度と治験との両立にも頭を悩ませなければならなくなるであろうし、これから導入されるスーパー特区制度への対応を求められる大病院もあるであろう。いずれにせよ、治験への参加を通じての最善の医療の実現を求めて、我々は絶え間なく努力していかなければならない。

本原稿は、平成20年度厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業(臨床研究基盤整備推進研究事業)「がん臨床研究基盤整備の均てん化を目指した個別医療機関基盤モデルの開発」(H18-臨研(機関)-若手-004)(主任研究者 藤原康弘)による。

#### 参考文献

- 第3期科学技術基本計画 <http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/kihon3.html> ; 分野別推進戦略 ライフサイエンス <http://www8.cao.go.jp/cstp/kihon3/bunyabetu2.pdf>(2008年6月1日アクセス)。
- 新たな治験活性化5か年計画 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0330-5.html>(2008年6月1日アクセス)。
- 革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略([http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/dl/h0427-3\\_b.pdf](http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/dl/h0427-3_b.pdf), <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/h0427-3.html>(2008年6月1日アクセス)。
- 新医薬品産業ビジョン <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/08/dl/h0830-1b.pdf>(2008年6月1日アクセス)。
- 厚生労働科学研究費補助金(臨床研究基盤整備推進研究事業)平成18年度 総括・分担報告書, がん臨床研究基盤整備の均てん化を目指した個別医療機関基盤モデルの開発, 藤原康弘。
- 総合科学技術会議, 分野別推進総合PT, ライフサイエンスPT, 第8回臨床研究の総合的推進に向けた検討(第1次とりまとめ), 支援体制と人材育成の強化に関する推進方策(案), 配布資料1-1, 1-2, 1-3 (<http://www8.cao.go.jp/cstp/project/bunyabetu2006/ife/8kai/haihu8.html>) (2008年6月1日アクセス)。
- 藤原康弘, 医薬品研究, 38, 646-650(2007)。
- 治験の依頼等に係る統一書式(<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/11.html> ; <http://www.jmacct.med.or.jp/plan/format.html>) (2008年6月1日アクセス)。
- 厚生科学審議会科学技術部会第8回臨床研究の倫理指針に関する専門委員会, 2008年5月22日(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/s0522-1.html>) (2008年6月1日アクセス)。
- 第1回高度医療評価会議の開催(2008年5月28日)について(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/s0528-4.html>) (2008年6月1日アクセス); 第5回「臨床的な使用確認試験」に関する検討会, 2008年3月24日, 資料6(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/03/s0324-15.html>) (2008年6月1日アクセス)。
- 「先端医療開発特区(スーパー特区)の創設」及び「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略(改定)について」, 厚生労働省, 2008年5月26日報道発表資料 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/05/h0526-1.html> (2008年6月1日アクセス)。

## 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—

# 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試験への参加、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<sup>1)</sup>。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、コンベ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	コンベンディア*		
					USP-DI	AHFS2008	NCCN
bevacizumab	○	○	●		●	●	●
capecitabine	○結腸	○	●		●	●	●
capecitabine	—	△	●		●		
cetuximab	○	○	●		●	●	●
cisplatin	△	△			●	●	●肛門
cyclophosphamide	○結腸	△					
folinate (leucovorin)	○	○	●	●	●		●
doxorubicin	○	△	●		●		●
floxuridine	—	○	●	●	●		●
fluorouracil	○	○	●	●	●	●	●
irinotecan	○	○	●	●	●		●
levamisole	—	○	●	●	●		
levofofinate	○	—					
mitomycin	○	○			●	●	●肛門
oxaliplatin	○	○	●	●	●	●	●
panitumumab	—	○	●			●	●
trimetrexate	—	○			●		
capecitabine	○	—					
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。コンベンディア (Compendia) に収載され、保険償還の可能性のある薬剤は 14 成分である。

\*コンベ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

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—

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

成分名	日本		米国			
	承認	承認	PDQ 2008.8.6	コンベンディア		
				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。コンベンディアに掲載され、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、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; PDQ<sup>2)</sup> 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<sup>3)</sup>。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は変わりはない。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、

## 新薬展望 2009 第一部 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—

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の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 + CPT-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)