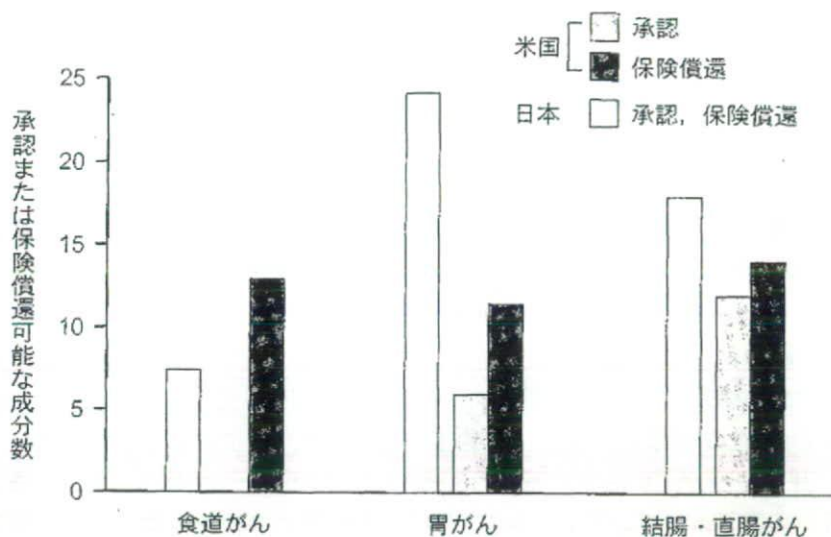


抗がん剤 - 欧米との差は縮まったか - (消化器がん治療薬に見る日米比較)



■ 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のある成分数

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ズマブは、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、国際共同治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ズマブの審査報告書⁷⁾から窺えた。今後、国際共同治験に積極的に参加、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) 9)}。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、比較的治癒率も高い⁸⁾。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際。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 課題一覧
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は、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、米国のコンベンテ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>。
- 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/txt/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/txt/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)



解説

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とも、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¹⁾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するものである。(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くべき」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eTraining 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/jmacctr/>)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

表3 わが国の臨床研究登録機関

1. 大学病院医療情報ネットワーク: UMIN
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)
2. 日本医薬情報センター: JAPIC
(http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp)
3. 日本医師会治験促進センター: JMACCT
(<https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacctr/>)
・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の認定については、以下のURLを参照。
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/10/tp1017-1.html>)

られており、今後実施される介入を伴うすべての臨床試験は第1例目が登録される前にこれらに登録しなければならない。JAPICは治験、JMACCTは医師主導治験などが多く登録されている。

5. 臨床研究の適切な実施確保について

この部分では、重篤な有害事象および不具合などが発生した場合の、研究責任者および臨床研究機関の長のとらなければならない対応が明記された。

研究責任者は、「2. 研究責任者の責務等」に「(8) 研究責任者は、臨床研究に関連する重篤な有害事象および不具合等の発生を知ったときは、ただちにその旨を臨床研究機関の長に通知しなければならない」と規定され、「3. 臨床研究機関の長の責務等」として「(8) 有害事象等への対応臨床研究機関の長は(中略)臨床研究に関連する重篤な有害事象および不具合等の発生について通知がなされた場合には、(中略)倫理審査委員会等に報告し、その意見を聴き、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。(後略)」、さらに「(9) 厚生労働大臣等への報告(前略)臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象および不具合等が発生した場合には、(8)の対応の状況・結果を公表し、厚生労働大臣またはその委託を受けた者(以下「厚生労働大臣等」という)に逐次報告しなければならない」とされている。すなわち、「未知の重篤な有害事象」が起こった際には、研究責任者→臨床研究機関の長→倫理審査委員会→(臨床研究機関の長を経由して)厚生労働大臣へと有害事象報告が行われることになる。この具体的な報告先や様式などについては2008年12月時点では示されておらず、「当該

報告先については別途通知する」とされている。

このように、介入を伴う臨床試験で発生した重篤な有害事象については報告義務が明示された。しかし、十分に認知されているとは言いが、現時点でも臨床試験を実施している制度・研究費・介入の種類によって、「薬事法第77条の4の2第2項に基づく報告」、「先進医療制度に基づく報告」、「高度医療評価制度に基づく報告」、「厚生労働科学研究における健康危険情報に基づく報告」など、報告基準・書式・報告先などもばらばらな有害事象の報告制度が研究者には科されている。今回はこれに「臨床研究に関する倫理指針に基づく報告」が加わり、臨床研究にかかわる研究者・医療機関では、今後このような各種有害事象報告を取り扱う体制を整備することが必須となると考えられる。また、規制当局に対してはこれらの諸制度の報告基準・書式・報告先・統合および、得られた情報の効率的な利用を期待したい。

この項ではその他、「(9) 研究責任者は、毎年1回、臨床研究の進捗状況ならびに有害事象および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。(後略)」とされており、治験と同様に年1回のIRBへ進捗報告および終了時の終了報告が必要となる。これは、臨床研究機関側にとっては、機関内で実施されている臨床研究の進捗・状況の把握を行わなければならないということの意味し、上記の有害事象の報告などを含めて倫理審査委員会事務局の機能をこれまで以上に強化しなければ今後臨床研究を実施していくことが困難になっていくことが予想される。

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

本改正では、臨床試験で得られた検体の保管や匿名化などについて、「第5. 試料等の保存および他の機関等の試料等の利用」として新たに項を設けている。この項では、「1. 試料等の保存等」として、臨床試験で得られた検体の保存方法および、既存試料の利用と同意取得のルールなどが規定されており、「2. 他の機関等の試料等の利用」として、他施設から既存試料などの提供を受けて研究を実施する場合の匿名化や同意取得に関するルールなどが規定されている。

おわりに

これまでわが国では、企業主導の治験では国際規格であるInternational Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical Practice (ICH-GCP)をより厳密に解釈してのqualityが求められる一方、研究者主導臨床試験はほとんど規制されていない状況が長らく続いてきた。これに対して諸外国、とくに欧米では程度の差があれ治験と同様に研究者主導臨床研究にもさまざまな規制が設けられており、賛否の分かれるところではあるが、欧州や韓国などではほぼ治験と同様の規制要件の中で臨床研究が実施されている。

このように、研究者主導臨床試験に対する規制が強化されるのは世界的な趨勢であり、人を対象として行う「実験」である以上、臨床試験が科学的・倫理的に行われることを担保するための規制が強化されるのは当然とも言える。わが国でも「臨床研究に関する倫理指針」は2003年の制定以来、改正のたびに臨床試験を実施する研究者・実施医療機関に対する要求水準を高めており、今回は見送られたが法制化も視野に入れながら次回以降の改正でもこの傾向は続くと考えられる。

研究者主導臨床試験に対する規制が厳しくなる一方、それをクリアするための体制はと言えば、かなり立ち後れていると言わざるを得ないのがわが国の現状である。たとえば、治験に対しては臨床研究コーディネーター(CRC)の支援がほとんどの施設で得られるが、研究者主導臨床試験に対してもCRCが支援を行っている施設はまだまだ少数でしかない。これは逆を言えばこれまでほとんど規制がなかったために、体制整備の必要性を研究者・臨床研究実施機関側が感じてこなかったためとも考えられる。

しかし一方、2007年に策定された「新たな治験活性化5か年計画」では、治験のみではなく研究者主導臨床試験に対する支援体制・人材育成が重要なテーマとして取り入れられており、わが国においてもようやく治験中核病院・拠点医療機関を中心に研究者主導臨床試験に対する支援・実施体制整備がモデル事業として進行中である。

とくにがんの分野では、標準治療の確立のためには、新薬を開発する治験のみではなくそれに引き続いて行われる研究者主導の臨床試験が果たす役割が大きく、これらの研究者主導臨床研究を実施・支援する体制が整備されなければ、今後わが国がなんのエビデンスも生みだせないことを意味している。逆に言えば、研究者主導臨床研究に対する要求水準が高まっていく中で、治験のみではなく研究者主導臨床試験を実施・支援する体制を整備できるかどうか、臨床開発を行う研究機関の競争力の大きな源泉の一つになっていくと考えられる。

文 献

- 1) 厚生労働省(旧厚生省). 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令. 平成9年厚生省令第28号(1997年3月27日).
- 2) 厚生労働省. 平成20年厚生労働省告示第415号. (<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/ikenkyu/index.html#4>)
- 3) 文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省. ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針. 平成13年3月文部科学省, 厚生労働省, 経済産業省告示(2004年12月全部改正, 2005年6月一部改正).
- 4) 文部科学省, 厚生労働省. 疫学研究に関する倫理指針. 平成14年6月文部科学省・厚生労働省告示(2004年12月全部改正, 2007年8月全部改正).
- 5) 文部科学省, 厚生労働省. 遺伝子治療臨床研究に関する指針. 平成14年3月文部科学省・厚生労働省告示(2004年12月全部改正).
- 6) 厚生労働省. ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(2006年7月厚生労働省告示).
- 7) 厚生労働省ホームページ. 厚生労働省関係審議会議事録等 厚生科学審議会(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/kousei.html#kagaku-rinrishishin>)
- 8) 厚生労働省医政局. 臨床研究に関する倫理指針の改正等について. 医政発第0731001(2008年7月31日).
- 9) 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について. 医薬審査発第1001001号(2008年10月1日).
- 10) 厚生労働省研究班. ICRweb. (<http://icrweb.jp/icr/>)
- 11) 日本医師会治験促進センター. 臨床試験のためのeTraining center. (<http://etrain.jmactt.med.or.jp>)



抗体治療のpharmacoeconomics*

柴田大朗** 藤原康弘***

Key Words : NICE, medical insurance system, drug pricing

はじめに

現在のがんの治療において抗体薬の果たす役割が大きいことは言うまでもなく、注目を集めるところとなっているが、その費用面での負担についても看過できない状況になりつつある。海外においては本邦以上にその経済的側面が無視できない状況になっており、今後の本邦での動向を探る上でも注意を払っておく価値があると思われる。本稿では、薬剤経済学的な評価を行っている英国の国立健康最適医療研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence : NICE) (<http://www.nice.org.uk/>)による抗体薬の評価の状況を概観し、本邦との差異を概説する。

医薬品の承認・経済的評価とNICE

医薬品が医療現場で使用されるようになるためには、治験(臨床試験)の結果に基づき、有効性および安全性にかかわる情報が収集された後、制度は国によって異なるもののなんらかの規制に基づき当局による認可が必要となるのが一般的である。医薬品を臨床現場で使用するためには、さらにその価格やそれをだれが負担するかといった経済的側面についても検討が必要となるが、これらの制度・手続きに関する多様性はさらに大きく、自由価格を認めている国・一定の規制の下に価格が決まる国、公的な保険制

度をもつ国・もたない国などさまざまである。

本邦においては、医薬品を業として製造・販売することに関しては薬事法に基づく規制があり、また、保険診療は健康保険法、保険医療機関および保険医療費担当規則(省令)などで定められるところに従うこととなる。また、医薬品の価格は薬価基準によって定められる。現時点で本邦においては薬価基準収載の段階で薬剤経済学的データを提出する場合もあるようであるが、これは義務づけられておらずすべてのケースで提出されているわけではない。

英国においては、医療技術の「価値」にかかわる不確定性を解決し、英国内における医療へのアクセスを標準化することを目的としてNICEによる技術評価が行われており、2002年1月より、英国のNational Health Service(NHS)は、NICEの技術評価によって推奨された医薬品や治療を給付することが義務化されている¹⁾。NICEによる技術評価は、対象として選択されて最終的な判断が下され技術評価指針が確定するまで一般的に30か月程度かかり、その間、NHS下の医療機関の多くで当該医療技術が提供されず、患者の治療機会が奪われることになるケースもあるようである²⁾。また、NICEの評価に対する厳しい批判もある³⁾。

医薬品の経済的評価や価格設定がどのような制度に基づき行われるべきか、どのような制度

* Pharmacoeconomics of monoclonal antibody therapy in oncology.

** Taro SHIBATA: 国立がんセンターがん対策情報センター多施設臨床試験・診療支援部(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo 104-0045, JAPAN

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

が本邦の医療にとって望ましいか、という問いに対して答えを出すことは非常に困難である。しかし、そうであるからこそまずはステークホルダー間の意見交換が密にされることが重要であろう。その参考情報となることを期待して海外での薬剤経済学的評価の例として、英国NICEでの評価の現状を取り上げ、本邦での状況と比べてみることにしたい。

NICEによる抗体薬の評価と本邦での実態

表1にがん領域で用いられる主な抗体薬 (bevacizumab, cetuximab, rituximab, trastuzumab) に関するNICEによる評価の要約を示す。これらの医薬品は、日常診療において欠くことのできないものであり、とくにbevacizumab, cetuximabは本邦においても厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議で取り上げられ(2005年7月) すみやかな開発・承認申請が行われるよう求められるなど社会的に注目の高いものである。

しかしながら、NICEによる評価は意外にも厳しいものとなっている。Bevacizumabは転移性結腸・直腸がんに対しては「非推奨」とされており (Technology Appraisal Guidance No.TA118)、乳がん、非小細胞肺癌においても十分な根拠がないために「評価不能」(unable to recommend) とされている (TA147, TA148)。Cetuximabも同様に転移性結腸・直腸がんに対して「非推奨」であり (TA118)、頭頸部がんに対して放射線治療との併用の下で「推奨」とされているが (TA145)、オキサリプラチンを含む化学療法にfailureした後の使用については「評価不能」とされている (TA150)。これらの評価結果のみならず、評価結果の発出時期にも着目してみると、たとえばcetuximabが頭頸部がんに対して「推奨」と評価されたのは2008年6月であるなど、つい最近であり、英国においてこれらの医薬品が入手可能となる時期(本邦における薬事法に相当する規制の下での医薬品の承認がなされる時期)と、NHSの下での利用可能となる時期のギャップは大きいようである(これに関して患者の治療機会を奪うのではないかと指摘があることについては前述のとおり)。

これらの医薬品の本邦における薬事法上の承認状況、および薬価基準への収載時期を表2に

示す。本邦の制度は、薬事法上の承認と医療現場での保険償還の可否とが例外はあるもののほぼ一対一に対応しており、薬事法上の承認取得後ののち薬価基準に収載された段階で保険診療下での使用が可能となる。多くの場合このタイムラグは数か月である。

医薬品の価格設定およびその内外差

これらの医薬品のうち、薬価算定にかかわる情報がインターネット上で入手できるbevacizumabとcetuximabについて、価格設定の内訳とその内外差は以下のようになっている。これらの薬価は、中央社会保険医療協議会総会資料 (bevacizumab : 2007年5月30日 ; <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/dl/s0530-8a.pdf>, cetuximab : 2008年8月27日 ; <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/08/dl/s0827-6a.pdf>) によると、以下のように原価計算方式で定められている。すなわち、bevacizumabは100mg 4 ml 1瓶50,291円〔内訳：製品総原価35,759円、営業利益8,497円(流通経費を除く価格の19.2%)、流通経費2,395円(消費税を除く価格の7.6%)、消費税2,395円〕、cetuximabは100mg 20ml 1瓶35,894円〔内訳：製品総原価25,522円、営業利益6,065円(流通経費を除く価格の19.2%)、流通経費2,598円(消費税を除く価格の7.6%)、消費税1,709円〕である。

なお、薬価算定の過程で、bevacizumabではこの算定案に対する不服意見(要点)として「学術情報提供活動としての『製品説明会』および『最新医療情報提供活動』に関わる諸費用は、他の費用項目と重複せず、本剤の安全対策上必須の活動であること等の理由により、本経費を必要経費とし、一般管理販売費として薬価算定に組み入れることを希望する」との見解が新薬収載希望者(製薬企業)から提出されているが、「一般管理販売費の中で、施設ごとに行う本剤の適正使用の徹底、安全性情報の提供、副作用の把握等に係わる経費については、必要かつ十分な額が計上されており、上記不服意見中の『製品説明会』および『最新医療情報提供活動』の内容は、当該業務の中で十分対応可能であることから、これらに係わる経費を別途計上することは認められない」との判断が下され、当初算定案どおりの額となっ

表1 英国NICEによる主な抗体薬の評価状況

薬剤名	Technology Appraisal Guidance No.	対象(抜粋記載)	評価	発出時期
Bevacizumab	TA118	Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer	非推奨	2007/1
	TA147	Bevacizumab for the first-line treatment of metastatic breast cancer	評価不能	2008/6
	TA148	Bevacizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer	評価不能	2008/6
	—	Bevacizumab, sorafenib, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma	[評価中]	[2009/3 予定]
	—	Erlotinib, in combination with bevacizumab for the maintenance treatment of non-squamous advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after previous platinum-containing chemotherapy	[評価中]	[2010/10 予定]
	—	Bevacizumab in combination with non-taxane chemotherapy for the first line treatment of metastatic breast cancer	[評価中]	[未定]
Cetuximab	TA118	Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer	非推奨	2007/1
	TA145	Cetuximab for the treatment of head and neck cancer	推奨 (放射線治療と併用)	2008/6
	TA150	Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer following failure of oxaliplatin-containing chemotherapy	評価不能	2008/6
	—	Cetuximab for the first line treatment of metastatic colorectal cancer	[評価中]	[2009/4 予定]
	—	Cetuximab for the treatment of metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck	[評価中]	[2009/6 予定]
	—	Cetuximab for the treatment of advanced non-small cell lung cancer	[評価中]	[2009/11 予定]
Rituximab	TA65	Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphoma	推奨 (CHOPとの併用) [CHOPの適応とならない患者には非推奨]	2003/9
	TA110	Rituximab for the treatment of follicular lymphoma	推奨 (シクロホスファミド、 ビンクリスチン、プレ ドニゾロンとの併用)	2006/9
	TA137	Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (review of technology appraisal guidance 37)	選択肢の一つ	2008/2
	—	Rituximab for first line chronic lymphocytic leukaemia	[評価中]	[2009/8 予定]
	—	Rituximab for relapsed chronic lymphocytic leukaemia	[評価中]	[2010/8 予定]
Trastuzumab	TA34	The clinical effectiveness and cost effectiveness of trastuzumab for breast cancer	推奨 (パクリタキセルとの併 用 or 単剤)	2002/3
	TA107	Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer	選択肢の一つ	2006/8

2008年12月現在. 評価不能: unable to recommend

表2 本邦における薬事法上の承認状況および薬価基準収載時期

医薬品名	効能・効果*	承認時期	薬価基準収載時期
Bevacizumab	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん	2007年4月18日	2007年6月8日
Cetuximab	EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん	2008年7月16日	2008年9月12日
Rituximab	・CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 ・インジウム(¹¹¹ In), イブリツモマブ, チウキセタン(遺伝子組換え)注射液およびイットリウム(⁹⁰ Y), イブリツモマブ, チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与	2001年6月20日**	2001年8月31日
Trastuzumab	・HER2過剰発現が確認された転移性乳がん ・HER2過剰発現が確認された乳がんにおける術後補助化学療法	2001年4月4日**	2001年6月1日

* 薬事法に基づく承認事項(2008年12月現在), ** 新有効成分含有医薬品としての承認(初回の承認)時期

ている(前述の中央社会保険医療協議会総会資料による)。

このような本邦での価格に対して, 海外では bevacizumab 100mg 4 ml 1 瓶が米国687.50ドル(80,369円), 英国242.66ポンド(54,162円), ドイツ432.96ユーロ(65,507円), cetuximab 100mg 20ml 1 瓶が米国576.0ドル(64,512円), 英国136.50ポンド(30,576円), ドイツ268.19ユーロ(43,447円)となっている(為替レートは bevacizumab では平成18年4月から平成19年3月の平均, cetuximab では平成19年8月から平成20年7月の平均による)。すなわち, 本邦での価格は米国に比べるとかなり低く抑えられているものの, 英国とは同程度, ドイツよりやや低い設定となっている。医薬品の経済評価が当該医薬品の価格のみで決まるわけではないことから, あまりにも単純化した議論は慎むべきであるが, 少なくとも医薬品の価格が英国で著しく高いことをもってこれらの抗体薬の経済評価がネガティブな結論になっているわけではないようである。

なお, 本邦における薬剤経済学的な分析の導入に関しては, NICEのような保険償還の可否判断に直接結びつく形ではなく, 保険の枠組みの中で当該医薬品を使用する際の価格算定に用いることが検討されているようである¹⁾。

おわりに

本稿では英国NICEでの抗体薬の評価と本邦での実態との差異を記したが, 実態を整理してみると画期的新薬と喧伝される医薬品の使用に実は制約がかかっていることがわかる。本邦では

欧米諸国で承認された医薬品の導入が遅れることが問題と指摘されるようになってかなりの時間が経つが, そのようなドラッグラグの問題を議論する上で比較の対象とされる国の中に, 実は英国も含まれる(厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議において医薬品の承認動向を追うこととなっている国は, 米国, 英国, フランス, ドイツである)。抗体薬のような社会的にも注目度が高く, かつ効果に対する期待も高い医薬品が本邦において使用できないことは問題であり, そのような医薬品の開発・評価・(薬事法上の)承認・薬価収載などがすみやかに行われるような体制整備は欠くことができない。しかしながら, 一方で, 抗体薬が高価であることによって生じる経済的問題から目を逸らすこともできない状況となりつつある。

加えてこのような新薬の導入にとどまらず, いわゆる適応外使用の問題も無視できない。これについては当該医薬品に対して「保険承認が得られていない」ために, 臨床現場で困難が生じる」という問題が指摘されることが多々ある。しかし, このような問題提起は, 医薬品の評価に複数の側面があることを区別せずに議論しているという意味で, 問題解決を困難にしている。ある医薬品に対してある効能・効果が薬事法上承認されていることと, それが保険の範囲内で使えることは, 本邦においてはほぼ一対一に対応しているが, これは本来異なる役割を担う制度, すなわち医薬品の臨床的・科学的な側面の評価を担う制度とその経済的側面の評価を担う制度とが組み合わされて実現されるも

のである。

このように、異なる役割を担う制度による評価を経て医薬品が医療現場で使用できるようになっている、という問題の原因に関する認識をもつことで、たとえば米国や英国での状況をより詳しく理解することができるようになり、本邦における問題を回避するための知見を蓄えることに繋がる。たとえば、米国における医療保険制度をみてみると(無保険者が非常に多く存在するなど問題は大きい)、高齢者や貧困者を対象とした保険制度Medicare/Medicaidでの医薬品の保険償還範囲はFood and Drug Administration (FDA)による承認内容よりも著しく広い^{4)~6)}。すなわち、世界の標準治療は必ずしもFDAが承認した治療法ではなく、医薬品の承認と保険診療内への組み入れとの間にかなりの独立性がある。逆に、英国の例でみてきたように、世界の標準治療とみなされつつあるものであっても保険償還が推奨されないなどという事態が生じることもある。

ドラッグラグの原因の一つとして製薬企業に対する経済的インセンティブが小さく、日本の市場としての魅力が低いために本邦での開発が後回しにされる可能性が指摘されることがある⁷⁾。最も単純な解決策は医薬品の価格を米国並みに高く設定することであるが、それによって生じるデメリットもまた大きいであろう。

単純明快な解決策は存在しないであろうが、さまざまな制度や仕組みの下での実態を把握することは、問題に取り組む上で必須である。限られた人的・経済的リソースの下で良い医療環境を維持していくためには、好むと好まざると

にかかわらず、薬剤経済学的な側面からの評価そのものや、そういった評価方法が諸外国で制度にどのように組み込まれているかを知らずにはいられない状況になりつつある。

文 献

- 1) 池田俊也. 薬剤経済学研究の政策決定への利用と研究ガイドライン. In: 池上直己, 西村周三・編. 講座医療経済・政策学第4巻医療技術・医薬品. 東京: 勁草書房; 2005. p. 71.
- 2) McDonald R, Walley T. The public policy context for pharmacoeconomics. In: Walley T, Haycox A, Boland A, editors. Pharmacoeconomics. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2004. p. 37.
- 3) Steinbrook R. Saying No Isn't NICE—The Travails of Britain's National Institute for Health and Clinical Excellence. N Engl J Med 2008; 359: 1977.
- 4) 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)「国内未承認薬に関する調査研究」(主任研究者: 黒川 清). 平成15年度総括・分担研究報告書. 2004.
- 5) 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)「『適応外使用』の対応に係る現状と今後の対応のあり方に関する研究」(主任研究者: 黒川 清). 平成16年度総括・分担研究報告書. 2005.
- 6) 金子ゆかり, 諏訪俊男, 藤原康弘. 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). 医薬ジャーナル. In press 2009.
- 7) 福原浩行. 医薬品の世界初上市から各国における上市までの期間—日本の医薬品へのアクセス改善に向けて—. 医薬産業政策研究所リサーチペーパー 2006; No. 31.

* * *

連載「がん臨床試験の実践～ JCOG を例に～」第 3 回

プロトコールの作成と審査(前編)

——異なる背景を持つ人が使うコミュニケーションツール

国立がんセンター がん対策情報センター 臨床試験・診療支援部

福田 治彦

第 1 回では試験デザインを、前回は試験デザインを文書として第三者に示すツールである「プロトコールコンセプト」を取り上げた。今回は臨床試験のメインツールである「プロトコール」を取り上げる。プロトコールの内容は大部となるため、2 回に分けて掲載する。前編の今回は、プロトコールとは何か、プロトコールは誰が読むか等を確認し、後編ではプロトコールの標準化および各章で注意すべき点を述べる。

1. プロトコールとは何か？ (What is protocol?)

●プロトコールの定義

一般的には「研究実施計画書」、治験では「治験実施計画書」のことを「プロトコールまたはプロトコル (protocol)」と呼ぶ。そもそも、プロトコールとはどういう意味なのか、広辞苑には「①(条約の) 原案。議定書。②外交儀礼。③コンピュータ・システムで、データ通信を行うために定められた規約。～以下省略～」と記載されている。一方、Oxford 現代英英辞典では、以下のように記載されている(カッコ注、下線は筆者による)。

「1. a system of fixed rules and formal behaviour used at official meetings, usually between governments, 2. the first or original version of an agreement, especially a treaty (協定、条約) between countries, etc., 3. a set of rules that control the way data is sent between computers, 4. a plan for carrying out a scientific experiment or medical

treatment.]

つまり研究実施計画書をプロトコールと呼ぶのは原義からの転用であって、古くは、条約原案や外交儀礼書がプロトコールと呼ばれていたことがわかる。さらにフリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia)』では、以下のように記載されている(下線は筆者による)。

『プロトコル (protocol、プロトコールとも)とは、複数の者が対象となる事項を確実に実行するための手順等について定めたもの。日本語では、場合に応じて規定、議定書、儀典などと訳される。

国際儀礼上のプロトコルとは、国際的な実務、交流の場における公式なルールや慣習などを指すものである。主に、列席者の序列、国旗の取扱についての原則、パーティーなどの場における進行や服装・マナーについての一般的な運用方法を示すものだが、これといった厳格な定義はない。日本では、外務省大臣官房儀典官室(英語名 "Protocol Office") が「外交官及び領事官の接受・差遣、外国人に対する栄典の授与に関する推薦、外交上の儀礼」などといった「プロトコール」を

所掌している。なお、コンピュータ用語などでは "Protocol" は「プロトコル」と表記・発音されることが多いが〔国際儀礼〕の意味で使う場合は「プロトコール」とされることが一般的である。これは、前者が英語由来の外来語であるのに対して、後者がフランス語に由来する外交用語であることが理由であると思われる。』

以上の引用には、プロトコールの本質を表すいくつかのキーワードが含まれている。1つは「複数の者、国際、国家間、政府間」というユーザー（または読者）に関する特性であり、もう1つは、「formal、official、公式な」という位置づけに関する特性である。すなわちプロトコールとは「異なる背景や文化を有する複数の（異なる職種の）人間が共同で作業を（臨床試験を）行う上でのルールや手順を記述した公式文書」と定義することができる。ちなみに、S. J. Pocock の『Clinical trials: a practical approach』（1984, John Wiley & Sons Ltd.）では「formal document specifying how the trial is to be conducted: どのように試験が行われるかが記述されている公式文書」と「公式」という言葉がきちんと入っている。これに対して、類義語であるレジメン（regimen）は、「a set of rules about food and exercise or medical treatment that you follow in order to stay healthy or to improve your health」（Oxford 現代英英辞典）とある。「なにか身体に良いことをするための一連の手順」がレジメンであるから、筋トレプログラムもレジメンの1つと言えよう。ただし、ダイエットプログラムを「レジメン」と呼ぶかどうかは定かではない。

●プロトコールの位置づけ

本題に戻ろう。以上のことから、「プロトコ

ール」は治療レジメンの上位概念であり、治療レジメンを含めた、研究全体の手順を記した公式文書と位置付けることができる。少なくとも臨床試験においては、研究実施計画書全体をプロトコールと呼び、治療内容の一連の規定を治療レジメンと呼ぶと混乱しないであろう。ちなみに「プロトコールをたくさん走らせる」のように、研究・試験そのものを指す場合もあるが、混乱を避けるためにも、臨床試験そのものは臨床試験と呼び、その手順を記した文書はプロトコールと呼ぶことを推奨する。

2. 誰が読むのか？

（Who reads protocol?）

●メモや覚書はプロトコールではない

例えば、実験方法を先輩から教えてもらう場合、多くの基礎研究者は試薬の調製方法、実験機器の使い方、反応させる時間等を聞いて記録し、それを基に自分なりのマニュアルを作成するであろう。このマニュアルは「作業を確実に行うため、一連の手順を書いた文書」という意味ではプロトコールに似ているが、自分で読む文書、すなわち公式文書ではないため、プロトコールとは言えない。

同様に同じ実験室に在籍する、同じ程度の知識と技術を持った、同じ専門用語で会話する基礎研究者間で共通の作業を行うための文書やメモ書き等も、おそらくプロトコールとは言えないだろう。しかし異なる知識・技術を有する実験助手、または機器や試薬のメンテナンスを担当する助手と手順を共有する目的で作成された「〇〇研究室××遺伝子解析作業手順」といった文書であれば、プロトコールと呼べると思われる。

●プロトコールにおける3つのユーザー

ところで、プロトコールは、誰が読み・使うのであろうか？ 筆者はローカルユーザー、セントラルユーザー、レビューアーの3つに分けて考えている。

1) ローカルユーザー (local users)

ローカルユーザーとは患者・被験者の診療に当たる医療現場でプロトコールを使う臨床医、CRC (臨床研究コーディネーター)、看護師、薬剤師、臨床検査技師などを指す。多くの試験では、職種や対象疾患に関係なく、ユーザーになることが考えられる。したがって、プロトコールは当該疾患を専門とする臨床医には常識であることについても、非専門家のユーザーにも理解できるように詳しく書かれていなければ、その機能を果たし得ないことになる。

こうした認識は、既に20年以上の歴史を有するJCOGであってもまだ浸透しているとは言い難く、未だに「施設の担当医にとっては自明であるから、プロトコールに記載する必要なし」と考える臨床医もまだ数多く存在する。

2) セントラルユーザー (central users)

多施設共同臨床試験を行う際、施設のリソースを除いた中央機構のことを「セントラル」と呼ぶ。セントラルユーザーについて、JCOGを例にすると、JCOGデータセンターのデータマネージャー、統計家、JCOG運営事務局のプロトコールコーディネーターや試験進捗情報管理担当者、各種委員会の事務局担当者が該当する。

その他にも企業治験におけるモニターや、施設訪問監査の担当者もセントラルユーザーと言えるだろう。

3) レビューアー (reviewers)

上記1と2は試験実施者側のスタッフであるため、「ユーザー」と位置付けたが、ユーザーとは異なる用途でプロトコールを読むレビューアーがいる。

レビューアーはローカルレビューアーとセントラルレビューアーに分けて考えることができる。ローカルレビューアーには、施設の倫理審査委員会の委員や事務局があげられる。一方、セントラルレビューアーは、プロトコール審査委員会 (Protocol Review Committee: PRC) や効果・安全性評価委員会 (Data and Safety Monitoring Committee: DSMC) の委員や事務局、規制当局で許認可のために試験結果を審査する審査官があげられる。

これら1~3を通じて言えることは、実際にプロトコールを読み、使用する人を考えると、当該疾患の専門家であっても、プロトコールを作る側の責任者である臨床医 (JCOGでは研究事務局と呼ぶ) は、人数の上ではごくわずかに過ぎないということである。したがって、その人にしか理解できない書き方でプロトコールを作成し、「事足り」と考えることは如何に浅薄であるかがわかると思う。

3. 何が書かれるべきか？

(What should protocol include?)

●プロトコールとプロトコールコンセプトの違い

前回、プロトコールの意義として「試験の意義を示す記述-声明文」的側面と「試験の実施手順-マニュアル」的側面があり、プロトコールコン

セプトでは声明文的側面がより重要であると述べた。しかし、プロトコールコンセプトはあくまでも研究組織が試験実施の是非を検討するための内部文書であり、たとえ質の高いコンセプトが作られたとしても、プロトコールで声明文的側面を省略できるわけではない。

●プロトコール記述における2つの側面

「プロトコールに何が書かれるべきか？」については、 Pocock の『 Clinical trials 』に則って、「試験の意義を示す記述－声明文」的側面と「試験の実施手順－マニュアル」的側面から概説する。

1) 試験の意義を示す記述－声明文的側面

声明文的側面としてプロトコールに書かれるべき内容は、以下の通りである。

- ① なぜ、今、この試験を行う 価値があるのか (rationale)
- ② 研究者相互の認識の共通化に必要な情報
- ③ 試験実施機構の意思決定 (その試験を行うかどうか) の判断材料となる情報
- ④ 施設が受け入れるかどうか (施設 IRB 審査) の判断材料となる情報
- ⑤ 患者さんへの説明に必要な情報

上記のうち、プロトコールコンセプトのシステムを有している研究組織では、①～③をプロトコールコンセプト、およびプロトコールでカバーしているが、④と⑤はプロトコールのみでカバーしなければならない。また、④と⑤の内容はプロトコールの「背景」に記載されるべき内容である。

2) 試験の実施手順－マニュアル的側面

マニュアル的側面としてプロトコールに書かれるべき内容は、以下の通りである。

- ① 対象患者の特定、登録の手順
- ② 治療の内容、評価の方法
- ③ データ収集と管理の方法、解析の方法
- ④ 責任体制、連絡先

前章で述べたように、これら試験の意義や実施手順は、非専門家の臨床医および臨床医以外で試験に携わる人が理解できる文章で書かなければならない。当然、日本語として正しく、かつ読み易いことが必要であることは言うまでもない。

4. どういう構造であるべきか？

(What should protocol be structured?)

●プロトコールの“お作法”とは

プロトコールの章構成について、誰がいつどうやって決めたのか定かではないが、『 Clinical trials 』には、表 1 のような例が載っている。プロトコールの章構成はそれぞれの組織が各々決めてきたが、いくつかを比べてみると一定の“お作法”があることに気付く。表 2 に米国 The Southwest Oncology Group の例を示したので、まずは表 1 と表 2 をじっくりと見比べてみていただきたい。

章構成についてはヨーロッパの European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) や日米欧三極合同での ICH-GCP も概ね同様である。こうした共通の“お作法”というべき慣習を整理してみたのが表 3 である。“お作法”の例を 1 つ述べると「試験の意義を示す記述－声明文」的側面は試験の意義 (背景、目的) に書かれており、それ以外の章は基本的には「試験の実施手順－マニュアル」的側面が書かれていることに気づくだろう。

● JCOG におけるプロトコルの書式

最後にこれらの考察を踏まえて標準化した JCOG におけるプロトコルの章構成を表 4 に示した。JCOG のすべてのプロトコルは、この章構成で作成される。特殊な研究で、章ごと該当す

る内容がない場合も、章をなくして番号を繰り上げるのではなく、「該当せず」として章番号も標準化している。

今回は JCOG でのプロトコルの標準化と各章毎の注意点について触れたいと思う。

表 1. プロトコル章構成の例 1 (Pocock: Clinical Trials)

1. 背景と総論的な目的	Background and general aims
2. 特定の目的	Specific objectives
3. 患者選択規準	Patient selection criteria
4. 治療計画	Treatment schedules
5. 患者評価の方法	Methods of patient evaluation
6. 試験デザイン	Trial design
7. 登録とランダム割付	Registration and randomization
8. 患者の同意	Patient consent
9. 必要症例数	Required size of study
10. 試験進捗のモニタリング	Monitoring of trial progress
11. 記録用紙とデータの扱い	Forms and data handling
12. プロトコル逸脱	Protocol deviations
13. 統計解析計画	Plans for statistical analysis
14. 責任体制	Administrative responsibilities

表 2. プロトコル章構成の例 2 (The Southwest Oncology Group)

0. シェーマ	10. 効果判定
1. 目的	11. 統計的考察
2. 背景	12. 専門的検討
3. 薬剤情報	13. 登録方法
4. 病期分類規準	14. データ提出
5. 適格規準	15. 特記事項
6. 層別因子	16. 倫理と規制要件
7. 治療計画	17. 参考文献
8. 評価する毒性と用量変更規準	18. CRF 一式
9. スタディカレンダー	19. 付表

表 3. 章構成の標準仕様

●試験の意義 ・背景、目的	通常、初めにある
●患者選択と登録 ・適格条件、登録手順	臨床現場/データセンター で何度も参照する部分 実際の時系列に添う事が望ましい
●治療と毒性 ・治療計画、予期される毒性、治療変更規準	
●評価 ・臨床評価項目、臨床検査、効果判定の方法	
●解析とデータ管理 ・記録用紙、データ収集、エンドポイントの定義、解析計画、統計学的考察	1度は読んでおく
●品質管理と品質保証 ・モニタリング、中央判定(施設外判定)、監査	
●倫理や規制要件 ・倫理、インフォームドコンセント、有害事象の報告	
●管理責任体制 ・研究組織、結果公表のポリシー	

表 4. プロトコル章構成の例 3(JCOG)

0. 概要	10. 有害事象の報告
1. 目的	11. 効果判定とエンドポイントの定義
2. 背景と試験計画の根拠	12. 統計的事項
3. 本試験で用いる規準・定義	13. 倫理的事項
4. 患者選択規準	14. モニタリングと監査
5. 登録・割付	15. 特記事項
6. 治療計画と治療変更規準	16. 研究組織
7. 薬剤情報と予期される有害反応	17. 研究結果の発表
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	18. 参考文献
9. データ収集	19. 付表
	説明/同意文書、CRF 一式など

連載企画 「がん臨床試験の実践～JCOG を例に～」第4回

プロトコルの作成と審査（後編）

——異なる背景を持つ人が使うコミュニケーションツール

国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部 部長

福田 治彦

今回は、前回取り上げたプロトコル総論の続きとして、プロトコルの標準化および各章における注意すべき点について述べる。

1. Cooperative Group における標準化

●なぜ標準化？

米国で6位、世界で9位の規模を持つ格安航空会社で知られているサウスウエスト航空に「標準化」のメリットを見ることにしよう¹⁾。同社は1973年の創業以来、全米有数の航空会社に成長した。その後も国際便への参入を行わずに国内格安航空会社路線を堅持している。

これを可能にしたのが、保有する全機体をボーイング737に統一することで「乗員はボーイング737を理解すれば、会社が保有する全機体を理解したことになる」という考えだ。この考え方により、整備作業の正確さと高い安全性の保持を可能にし、整備コスト・教育コストの低減を図ることができた。

それを裏付けるものとして、同社は滑走路の積雪によるオーバーラン事故により巻き込まれた自動車に乗っていた子供の死亡事故が発生するまでは無事故であり、乗客の死亡事故は創業以来ゼロである。

このように、同社が行った「標準化」は、「効率化（整備コストと教育コストの低減）」および「質の向上（整備の確実性向上）」につながっていると言える。同様のことが多施設共同臨床試験における標準化のメリットにも言える。

●「効率化」

我々 JCOG では、年間約 10 試験、米国 SWOG (The Southwest Oncology Group) では年間約 30 試験の新しい試験が開始されている。登録中の試験数を見ても JCOG では 25 試験程度、SWOG では 100 試験程度となっており、追跡中や準備中のものを含めると総数は JCOG で 100 試験、SWOG で 300 試験にも及ぶ。

このように Cooperative Group では、多数の試験を同時並行で実施・管理しているため、限られたリソースでより多くの試験を行うには標準化による効率化を指向することは不可欠なものとなる。前稿でプロトコルのユーザーを、①ローカルユーザー、②セントラルユーザー、③レビューワー、の3つに分類したが、プロトコルの標準化はそれぞれ、①ローカルユーザーの参照の効率化、②セントラルユーザーの作成プロセスの効率化、③レビューワーの審査の効率化につながる。実際に標準化された多数のプロトコルを使用してみると体感できるが、「どこに何が書いてあるか」が決まっていることは非常に便利なものである。

●「質の向上」

一方、質の向上についても、①ローカルユーザー、②セントラルユーザー、③レビューワー、に同様のメリットが期待できる。質の向上の多くは、「慣れ」によるミスの減少である。プロトコル作成時の作文、症例報告用紙 (CRF) へのデータ記入、審査に際してのチェックのいずれにおいても、同じことを意味する作業を常に同じように