

治験推進のためのインフラストラクチャー整備
—国立がんセンター中央病院の取り組みについて—**

藤原 康弘*

Infrastructure Development and Human Resources Training
for Clinical Trials

—The National Cancer Center Hospital as an Example—

Yasuhiro FUJIWARA*

Summary

“Research That Serves as a Bridge Between Clinical Research and Clinical Practice” was selected as a strategic science and technology priority in the life sciences field, for the Third Science and Technology Basic Plan that was initiated in 2006 against a background of demands 1) to develop and strengthen the support system, etc., and 2) to prepare a suitable environment to secure and train clinical investigators and clinical research support personnel. With voices warning of the risk of reducing Japan’s international competitiveness in regard to clinical research growing louder, in 2006 the Health and Labour Sciences Research Grants, Research on Clinical Trials’ Infrastructure Development were inaugurated to support “framework development to promote clinical trials”. A study on the “Development of individual health care institution infrastructure models aimed at equally sharing cancer research infrastructure development” (principal investigator: the speaker) at our center was selected in the first year of the project, and as a result it became possible to institute infrastructure development and human resources training for clinical research in our hospital.

Thinking that the training and adequate deployment of co-medical personnel who were clinical trial specialists was essential to the promotion of clinical research, we first attempted to fully implement the operations of a Clinical Trial Coordinating Office (CTCO) that had started out as a virtual in-hospital organization in the fall of 2004. The CTCO is composed of 4 parts: 1) the Data Center Division, 2) various committees, namely, i) the Protocol Review Committee, ii) the Auditing Division, iii) Safety Information Gathering Division, iv) Education Division, and v) Ethics Review Committee Office, 3) the Group Coordinating Division, and 4) the Administrative

* 国立がんセンター中央病院臨床検査部 東京都中央区築地5-1-1 (〒104-0045)
Department of Laboratory Medicine, National Cancer Center Hospital Tsukiji 5-1-1, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan

** 第三回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム「日本における抗がん剤の臨床開発～治験推進のためのインフラストラクチャー整備～国際共同試験における日本法人の取組」(平成19年7月21日: 癌研究会癌研究所内吉田富三記念講堂)における講演による。

Division.

Based on this project, we hope to complete the development of a system that enables smooth and rapid implementation of clinical trials of an advanced and challenging nature by the time the Center becomes an independent administrative institute ("Dokuritsu-gyousei-hojin") in 2010.

Key words

Third Science and Technology Basic Plan, Health and Labour Sciences Research Grants, Clinical Trial, Clinical Trial Coordinating Office

はじめに

これまで国立がんセンター中央病院（以下、当院）では、国内における抗悪性腫瘍薬の開発を推進する製薬企業による多くの治験（以下、企業治験）を実施してきた。平成18年度には113件の治験を実施し、その内訳は第I相試験26件、第I/II相試験13件、第II相試験43件と早期開発の開発を担っている。また、国際共同治験は6診療科14件に携わっている。

一方、商業的な忖度の入らない質の高いエビデンス作りに貢献する多施設共同臨床試験の多くは、がん研究助成金等による日本臨床腫瘍グループ(JCOG) データセンターの充実により質の向上が図られてきたところである。しかし、そのように恒常的なデータセンターの支援を受けて行う臨床試験は当院における臨床試験の1/4程度と割合としてはまだ少なく、また、臨床研究コーディネーター(CRC) や担当事務職員がいないことで、多忙な日常診療の合間に試験を行う医師の献身的な努力に支えられている。

最近のライフサイエンスの急速な進歩の元では、治験が担う臨床開発早期から Proof of Concept 試験をはじめとする後期開発への移行判断に大きな影響を与える“小規模だが複雑な試験デザイン”の臨床試験を迅速かつ倫理的に行うことが求められるようになってきている。現時点では当院でも企業主導の治験については対応可能であるが、前述のような臨床試験に関しては、臨床研究コーディネーター等の人員不足により十分な対応ができていない。また、政策医療実施機関としてのナショナルセンターに求められる開発リスクの高い研究分野での小規模臨床試験体制についても貧弱と言わざるをえない現状で

ある。特に、データ管理体制と倫理委員会によるモニタリング・監査機能については早急な改善が必要であると考えている。更に今後は、前述した小規模試験の実施ノウハウをがん政策医療ネットワーク形成医療機関群への教育・啓発活動を系統的に行うことも求められてくると考えている。

当院では平成18年度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「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」(主任研究者 筆者)の交付を受けて、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開始しており、本稿では、その活動について紹介する。

臨床試験支援組織の構築

従来からある企業治験をサポートする治験管理室とは別に、主に単施設内で行う小規模臨床研究の円滑な遂行の促進を目指し、“小規模だが複雑な試験デザイン”の臨床試験を支援することを目的とした臨床研究管理・推進室(Clinical Research Coordinating Office) (以下、CTCO)を整備しつつある(Fig.1 参照)。

このCTCOは、臨床試験を支える3つの柱である「研究者」「第三者監視機構」「データ管理部門」を支援、実施する部門を有し、以下のような機能を担うことを目指している。

1) 研究者支援(診療グループ調整部門)

業務内容: 研究者主導臨床試験・臨床研究の支援、医師主導治験調整事務局業務の支援、研究グループ内の調整業務

なお、診療グループとは、治験及び臨床試験・臨床研究を積極的に実施している①呼吸器グループ、②薬物療法開発グループ、③遺伝子・細胞医療開発

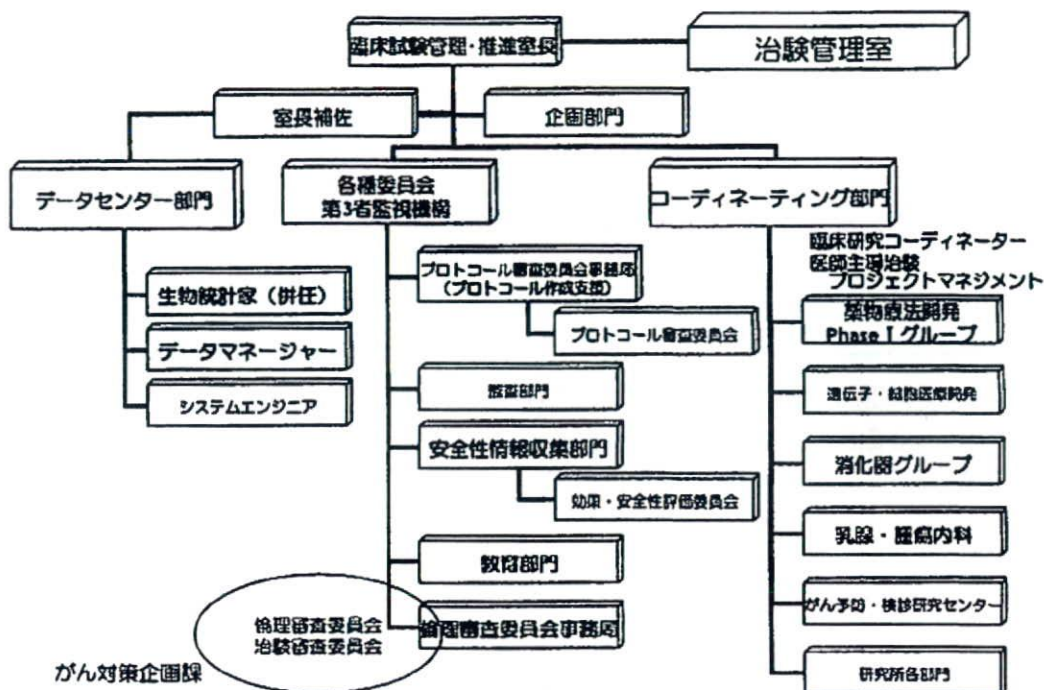


Fig.1 CTCO 組織図 (計画案)

グループ, ④消化器グループ, ⑤肝胆膵グループ, ⑥血液グループ, ⑦乳腺・腫瘍内科グループ; ⑧研究支援施設, ⑨がん予防・検診研究センター, 及び ⑩研究所 各部門, などを指す。

人員構成：医師1名 (人材育成対象者), CRC 8名

2) 第3者監視機構 (各種委員会)

① プロトコル審査委員会

業務内容：研究コンセプト, 及びプロトコルの審査 (プロトコル検討会議を定期開催), プロトコル作成支援

人員構成：医師6名 (各臓器グループより選出), 生物統計家3名 (データセンター部門と併任), データマネージャー5名 (データセンター部門と併任)

② 監査部門

業務内容：臨床研究の監査業務

人員構成：医師1名, 臨床研究コーディネーター (以下CRC) 1名

③ 安全性情報収集部門

業務内容：研究者主導臨床試験における安全性情報収集, 臨床試験の安全性情報を各研究者へ伝達, 医師主導治験における安全性情報収集, 及び規制当局への報告業務

人員構成：医師1名, CRC 1名

④ 教育部門

業務内容：データセンター部門, 研究コンセプト・プロトコル審査委員会, 倫理審査委員会と共同で臨床研究の方法論, 規制当局のガイドライン, GCP省令, 倫理などに関する教育・啓蒙活動 (院内のCRC, 医師など臨床試験に関わるスタッフに対する講義を定期的に開催), 倫理審査委員に対する教育活動

人員構成：薬剤師1名, 人材育成対象者1名

⑤ 倫理審査委員会事務局

業務内容：運営局政策医療企画課により組織され, 2つの審査委員会の調整業務を行う。

- ・受託研究審査委員会 (治験などの受託研究の倫理性を審査)
- ・倫理審査委員会 (研究者主導臨床試験・臨床研究の倫理性を審査)

人員構成：薬剤師1名, 事務3名

3) データセンター部門

業務内容：研究者主導臨床試験・臨床研究, 医師主導治験におけるデータ管理, 及び登録・モニタリング業務, 研究コンセプト・プロトコル審査委員会と共同でプロトコル作成支援及び審査, 各臓器

グループ調整部門と共同での研究進捗状況管理

人員構成：生物統計家3名（併任）、システムエンジニア1名、データマネジャー5名

4) 事務部門

業務内容：データセンター部門、各種委員会事務局、各グループ調整部門における事務業務

人員構成：2名

臨床試験支援の実態

平成18年度に開始したCTCOの活動は、人材の確保から始まり各部門の業務を徐々に開始し始めているところである。計画通りの組織化には優秀な人材の確保が必須であるが、現行の科学研究費の取り扱い規定等では雇用条件などが硬直的で、人材確保は困難を極めている。その中で、いまだ発展途上ではあるものの、可能な範囲で臨床研究支援を始め、現在では24課題の臨床研究にいずれかの部門が携わっている。各部門が平成18年度に行った活動の一端は：

1) 各グループ調整部門

- ・医師主導治験調整事務局業務
- ・がん領域の医師主導治験における標準業務手順書の一般化
- ・臨床研究の研究者支援業務
 - ✓プロトコール、説明同意文書等の作成支援
 - ✓インフォームドコンセントの補助（説明の補助、同意書取得）
 - ✓被験者ケア（有害事象観察、投薬状況観察、スケジュール管理）
 - ✓薬物動態採血処理
 - ✓症例報告書作成、問い合わせ等の対応

これまで当院における治験コーディネーターは治験協力者として製薬企業からの受託研究のみを担当してきたが、臨床研究全体の信頼性を高めるためには治験同様に研究者を支援し臨床現場のコーディネーションを行うCRCの存在は欠かせないと考え、臨床研究における研究者支援、及び医師主導治験における調整事務局業務のCRCによる支援を開始した。具体的にはプロトコール作成への参画、説明同意文書作成支援、また医師主導治験においては多施設間の連絡調整を行い各参加施設内での医師主導治験の実施体制整備を遠隔地から支援を行っている。また、治験コーディネーターを含む院内CRCの導

入研修の見直しもを行い、継続教育の方法を検討している。

2) 各種委員会

- ・臨床研究管理システムの構築
- ・臨床試験における重篤な安全性情報報告体制の構築
- ・CRC導入研修プログラムの構築
- ・CRP継続教育プログラムの構築

当センター内の臨床研究管理のシステム化を図るため、治験事務局、倫理審査委員会事務局を有するがん対策企画課及びCTCOのメンバーにより構成されるプロジェクトチームを発足し、要件調査を実施した。その結果をふまえ、システム化の優先順位を検討し、各種倫理審査委員会事務局業務及び当センター内臨床研究全般の進捗管理システムの開発を検討している。平成18年度は、今後のシステム開発後のデータ移行を円滑に進めるため、過去3年間の倫理審査委員会審査課題情報の電子化を行った。

また同じく平成18年度より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目指した多目的教育プログラムと普及システムの開発」研究班（主任研究者：山本精一郎）が開催している「ICR臨床研究入門—Introduction to Clinical Research—」を通して、臨床研究を行う研究者のみならずCRCや事務担当者も含めたすべての臨床研究関係者を対象とする教育活動も行っている。

3) データセンター部門

- ・臨床試験データ管理システムのプロトタイプ作成
- ・施設内のプロトコールを収集し、臓器毎の標準的な症例管理データベースの構築
- ・少人数で行えるデータマネジメントを行う体制の整備

当院内で臨床研究を積極的に実施している診療グループから臨床研究支援に対する要望について調査を行い、胃がん、及び食道がんの臨床試験に対する臨床試験データ管理システム（以下、CDMS）をプロトタイプとして作成した。また、同一臓器の同様なデザインの試験では、統計解析の目的も同様であると考え、統計解析を見越したデータベースづくりをしている。一方、異なる臓器、試験デザインの試験においても同じ質で、データマネジメントや統

計解析が行えるよう変数，またはフォーマットの標準化をしたシステム開発を計画している。

ま と め

治験推進のためのインフラストラクチャー整備の一環として，当院では治験のみならず臨床研究全般を支える基盤に必要な体制について検討し，データ管理部門，診療グループ調整部門，各種委員会部門

の組織化を行っている。臨床研究を行う院内各診療グループからの要望も強く，それぞれの部門が臨床研究の支援を開始し，現状の問題点がより具体的になり今後の基盤整備の体制の目指す方向性が明らかになってきている。今後はその問題点の解消のために組織力を強化していくことが必要であり，そのための人材確保が最重要課題と考えている。

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・乳腺・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、¹⁾ 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」²⁾ 「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」³⁾ が開始され、同年8月には「新医薬品産業ビジョン」⁴⁾ 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)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	10
		第I相臨床試験	3
	肺がん	第I/II相臨床試験	1
		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
	抗がん剤治療に伴う貧血	第III相臨床試験	1
消化器内科グループ	大腸がん	第I/II相臨床試験	18
		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	2
	大腸がん、胃がん	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
	肝胆膵内科グループ		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)
		製造販売後臨床試験	1
	多発性骨髄腫		4
	泌尿器科グループ		3
	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。

Op. V. 2008

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)
HER2 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)
腸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わ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。⁹⁾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

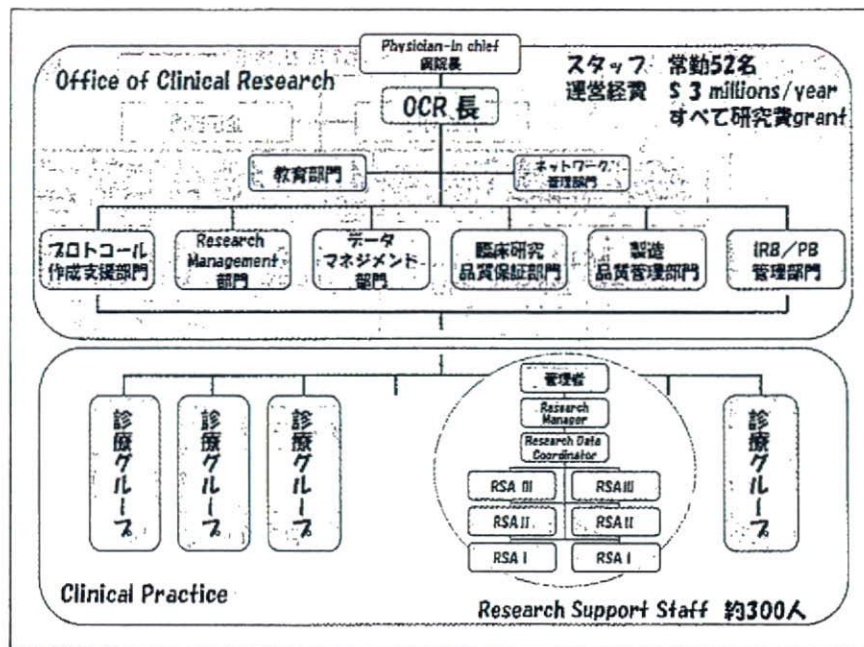


図1 MSKCC 臨床研究支援体制

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。⁶⁾

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。⁷⁾ 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、⁸⁾ 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」⁹⁾(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。

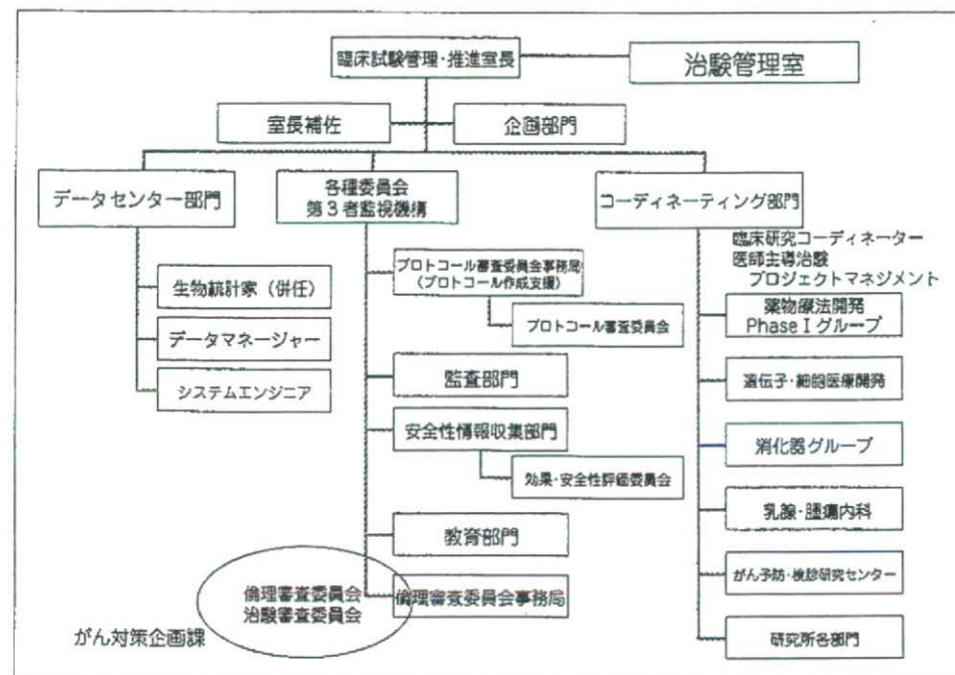


図2 CTCO組織図(計画案)

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はかならない。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

- 1) 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).
- 2) 新たな治験活性化5カ年計画 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0330-5.html>(2008年6月1日アクセス).
- 3) 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/h0427-3.html>(2008年6月1日アクセス).
- 4) 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).
- 5) 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.
- 6) 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/life/8kai/haihu8.html>) (2008年6月1日アクセス).
- 7) 藤原康弘, 医薬品研究, 38, 646-650(2007).
- 8) 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).
- 9) 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).
- 10) 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).
- 11) 「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

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病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	○	●		●	●	●
carmustine	—	△			●		
cetuximab	○	○	●		●	●	●
cisplatin	△	△			●	●	●肛門
cyclophosphamide	○結腸	△					
folinate (leucovorin)	○	○	●	●	●		●
doxorubicin	○	△	●	●	●		●
floxuridine	—	○	●	●	●		●
fluorouracil	○	○	●	●	●	●	●
irinotecan	○	○	●	●	●		●
levamisole	—	○	●	●	●		
levofolinate	○	—					
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、罹患者の国民差(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。コンベンディアに収載され、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; PDQ²¹ 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³⁾。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、

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 + 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)

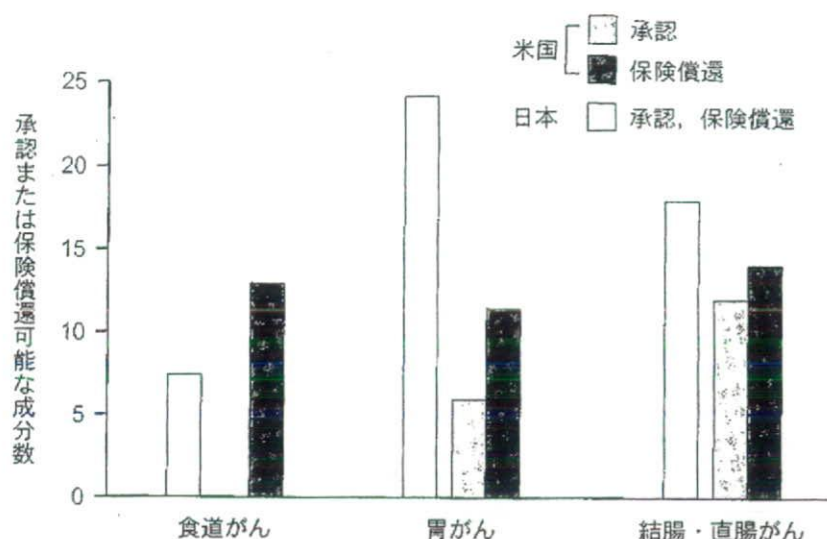
1-LV = levofolinate (レボホリナート)

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⁵、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」⁴¹、いわゆる二課長通知が発表され、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」⁵¹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⁶¹。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ペバシズマブ、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、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>。
- 2) 厚生労働省ホームページ。先導医療の風雲について: 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>。
- 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) 高度医療評価委員会議事次第。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