

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³⁾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に記載を合わせた)、(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思われる。

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い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)⁴⁾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標準とするとの声明文を発表して後、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/jmacct/>)
・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難いが、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試験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試験を実施・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、研究者主導臨床試験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/i-kenkyu/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e Training center. (<http://etrain.jmacct.med.or.jp>)



話題

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な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から従うこととなる。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 (バ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	治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん	2007年4月18日	2007年6月8日
Cetuximab	EGFR陽性の治療切除不能な進行・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 pharmacoconomics. In: Walley T, Haycox A, Boland A, editors. Pharmacoconomics. 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.

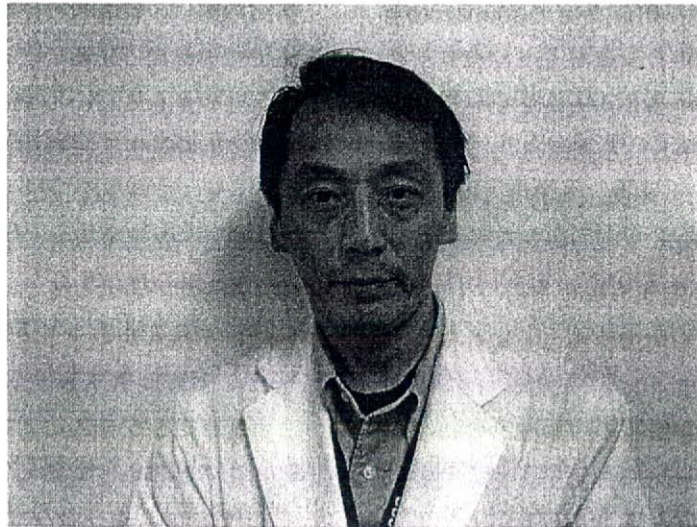
* * *

多施設共同臨床試験支援機能について

国立がんセンター がん対策情報センター
臨床試験・診療支援部長

JCOGデータセンター センター長

福田 治彦 氏



「がん対策情報センター」シリーズインタビューでは、第2回目として、「エビデンスデータベースの構築とその評価、発信について」お話をお伺いしました。今回は最終回として「多施設共同臨床試験支援機能」の中心であるJCOGの話題を中心に国立がんセンター がん対策情報センター 臨床試験・診療支援部長 福田治彦 先生にお話をお伺いしました。

—— JCOG（ジェイコグ）は、がん患者さんの治療率の向上を目指して発足した多施設共同研究グループで、研究活動を行っているとお聞きしますが、まずは概略についてお聞かせください。

（成立について）

1978年ですから約30年前に開始された厚生労働省のがん研究助成金指定研究「がんの集学的治療の研

究」班（主任研究者は末舛恵一現名誉総長）がJCOGの前身になります。その末舛班の事務局をされていた下山正徳先生が、もっと組織立って取り組まないとがんの治療は進歩していかないと考えられて、がん臨床研究の進んでいた欧米の多施設共同研究グループ（Cooperative Group）のやり方を導入されました。まず研究実施計画書（プロトコール）の審査を行う「臨床試験審査委員会」と、研究実施中の監視や中間解析の審査を行う「効果・安全性評

価委員会」という2つの恒常的な委員会を作られます。その後1987年からは、下山先生が末弁班の後継班である「固形がんの集学的治療研究」班（下山班）の主任研究者となられ、1990年に下山班の研究を実施する研究グループとして「日本臨床腫瘍研究グループ：Japan Clinical Oncology Group (JCOG)」と命名されました。このがん研究助成金の指定研究というのは国立がんセンター総長が課題と主任研究者を「指定」するタイプの研究費であり、他の完全公募型の研究に比して恒常的な枠組みを作りやすいと言えます。指定研究班は3年ごとに更新していくのですが、当時の日本の枠組みの中でCooperative Groupのようなものを作ろうと思うと、やはりこの指定研究班でやるのが一番よかったと思います。下山班は1999年に4分割されて、乳がんリンパ腫の堀田知光班（現17指-1）、呼吸器の西條長宏班（現17指-2）、消化器の吉田茂昭班（現17指-3 大津敦班）、データセンターと委員会機能を担う（新）下山班（現17指-5 福田班）がJCOGを構成することになりました。2005年には4班を5つに再分割して17指-4「希少悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同試験」が設けられて今日に至っています。

2006年度現在、上記の指定研究班を核として、がん研究助成金の計画研究班6班と厚生労働科学研究費第3次対がん総合戦略研究事業がん臨床研究事業の22班を合わせて33の研究班の集合体がJCOGということになります。

（目的と目標について）

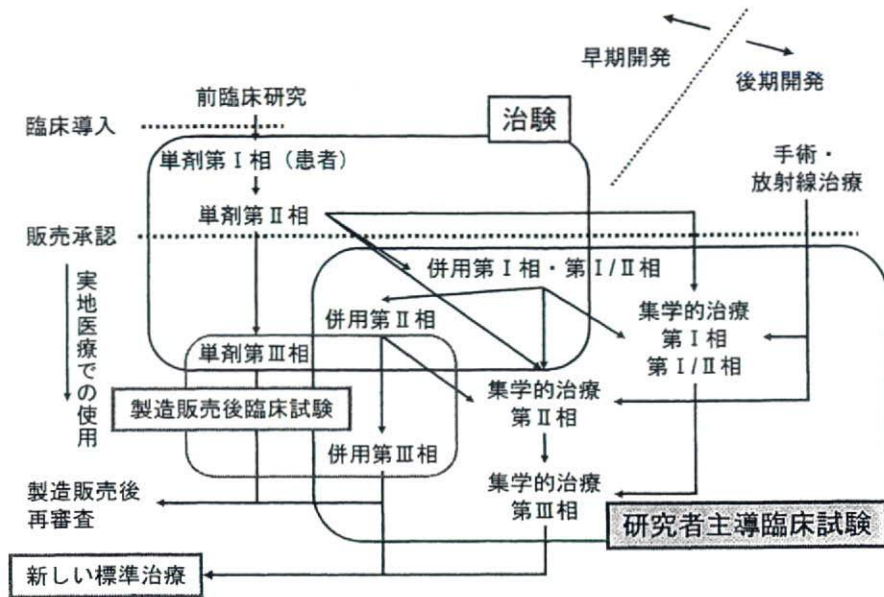
JCOGの目的は、「各種悪性腫瘍に対する有効な治療法を開発し、これを適正な臨床試験により評価し、患者さんに対する最善の治療法や標準治療法を確立すると共に、証拠に基づいた医療（EBM）を確立するために必要な証拠（エビデンス）を創ること」としています。そして、研究活動を通じて、個々の悪性腫瘍に対するEBMを普及させると共に、各悪性腫瘍の治癒率向上とがん治療の質の向上を図ることを目標にしています。

（がんの治療とがん以外の一般的な疾患の治療との違いについて）

がんの治療は、大きく分けて薬物療法（化学療法・抗がん剤治療）、手術療法と放射線療法という3種類の治療法（三本柱）からなりますが、それぞれ1つの治療法で治るがんというのはごく一部で、ほとんどのがんは複数の治療法を組み合わせた「集学的治療」をやらないといけないという状況にあります。

製薬企業は当然のことながら自社の医薬品候補の治験を行うわけですから、一般的にその医薬品候補1剤（単剤）の治験を行います。がん以外の多くの疾患ではそれで「新しいよい薬」が世の中に出されるわけですからよいのですが、がんでは抗がん剤候補単剤の有効性と安全性が示されて市販が承認されたとしても、それがすぐに「新しいよい治療法」となるわけではありません。化学療法の場合は複数の抗がん剤を組み合わせることが一般的ですから、新しい抗がん剤を組み込んだ新しい併用化学療法が、本当に従来の標準治療である併用化学療法に比べて、有効性と安全性のどちらかまたは両方が優れていることがわかって初めて「新しいよい治療法（新しい標準治療）」となるわけです。同様に、手術と抗がん剤を組み合わせる補助化学療法や、放射線治療と抗がん剤を組み合わせる化学放射線療法が標準治療となっているがんに対しては、新しい抗がん剤を組み込んだ補助化学療法や化学放射線療法として従来の標準治療よりも優れていて初めて「新しい標準治療」となるのです。従って、世に抗がん剤を出す、製薬企業が行う治験はとても重要ですが、それだけではがんの治療は必ずしも進歩せず、がんの治療開発全体でいうと製薬企業が担う部分は「早期開発」と位置づけられます（図1）。

図1 がんの治療開発全体像



そうしますと、「早期開発」の後を受けて、併用化学療法や補助化学療法、化学放射線療法を開発する「後期開発」は誰が行うか？ということになります。製薬企業は行いませんから医師（研究者）が行うことになります。そのため、がんの治療開発においては、（もちろん医療機関が実施施設となるわけですが）早期治療開発は製薬企業が主体となって行い、後期治療開発を医師（研究者）が行うという役割分担および両者の協調が必要なのです。

医者（研究者）が主体的に行う臨床試験を「研究者主導臨床試験（investigator-initiated clinical trial）」と呼びます。ただし、「医者（研究者）が主体的に行う」と言っても「後期治療開発」の臨床試験は多施設共同で行われる第II相試験～第III相試験が多いわけですから「組織」が必要であり、そのために欧米では恒常的な組織としてのCooperative Groupが生まれ、活動してきたわけです。

—— JCOGの組織についてお聞かせください。

（JCOGの機構について）

JCOGは、厚生労働省の33の研究班の集合体で、法人格を持っていない任意団体です。33の研究班が

専門領域別の13のサブグループに所属し、グループ単位で臨床試験を行っています。参加医療機関数は多少増減がありますが、北海道から沖縄まで計200弱の病院が参加しています。臨床試験を行う病院のネットワークみたいなものと言えるでしょう。

JCOG全体でどれぐらいの臨床試験をやっているかということ、合計では90ぐらいで、内訳としては患者さんを登録しているのはだいたい25前後、終わって追跡中や解析中なのが45ぐらい、あと試験を始める前の準備中のものが20ぐらいです。

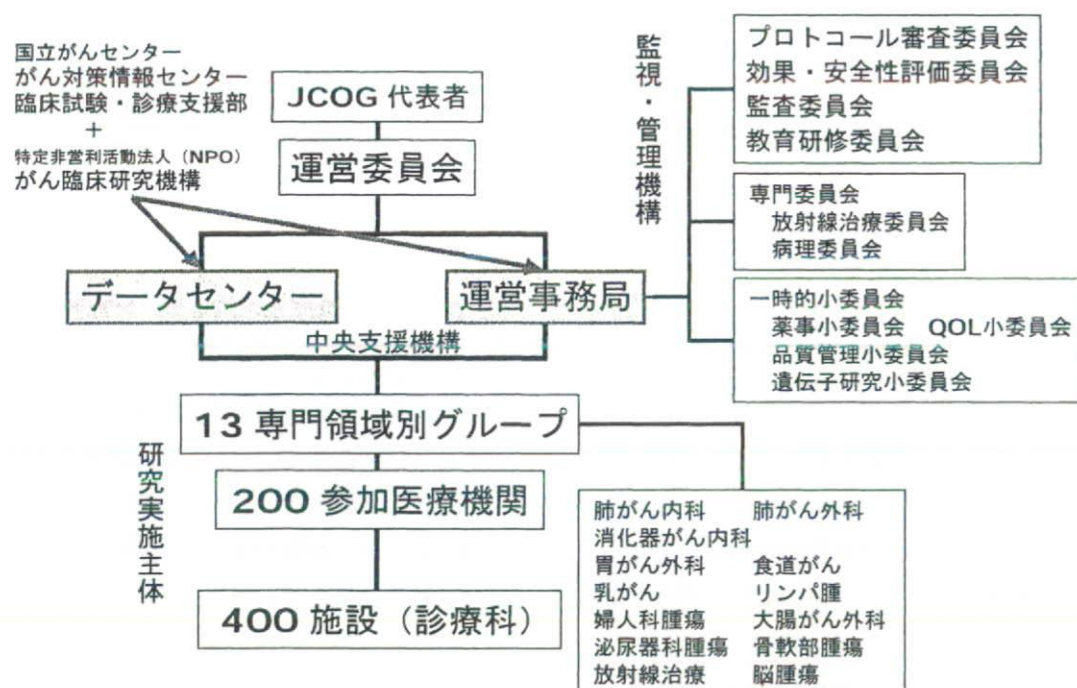
（中央機構について）

図2の中で、データセンターと運営事務局がJCOGの中央機構です。これらは、基本的に厚生労働省の研究費に基づいて運営されています。私が加わった11年前には、公務員である国立がんセンター正職員は、私ともう一人（兼務）だけでしたが、少しずつ増やしていただいて、現在は中央機構を担っている国立がんセンター職員は6人になりました。平成13年度から5年間は、国立がんセンターと財団法人日本公定書協会の築地分室とで連携してJCOG中央機構を運営してきました。この6人も正式所属は研究所や中央病院など様々な部署であり、本業を

ほかに持ちながら兼務としてやっている位置づけでしたので、国立がんセンター上層部もいずれ公式化しないといけないと考えてくれてました。その動きと、今回のがん対策情報センター設置の流れが一致して、今回がん対策情報センター臨床試験・診療支援部の中に一本化され公式化されたこととなります。また、日本公定書協会との連携は平成18年度までで終了することになりましたので、日本公定書協

会築地分室の機能を継承する法人として特定非営利活動法人（NPO法人）「がん臨床研究機構」を2006年10月に発足させました。、今後は当面、国立がんセンターのがん対策情報センター臨床試験・診療支援部と「がん臨床研究機構」が共同でJCOGの中央機構を担うこととなります。2007年現在、データセンターと運営事務局合わせて40名の陣容です。

図2 JCOGの組織図



——世界的にはがん治療についてアメリカが最も進んでいるとお聞きしますが、アメリカの抗がん剤開発体制についてお聞かせください。

抗がん剤の開発に関してアメリカが一番進んでいると思います。がんの治療開発は、図1で示したように「早期開発」と「後期開発」に分かれます。早期開発は基本的に個々の試験は小規模で行われる第I相試験から第II相試験であり、後期開発は多施設共同試験として行われる第II相試験から第III相試験です。アメリカでは、早期開発の臨床試験は、大学病院や大規模病院が、国の機関であるNational Cancer Institute（以下NCI）の補助金を受けて設

置している病院内の「がんセンター（Cancer Center）」を中心に行われます。後期開発はCooperative Groupが中心です。

（NCIについて）

アメリカの統計ですが、臨床導入すなわち第I相に入ってくる医薬品の候補物質の中でFDAの販売承認を得る成功確率は11%で、ほぼ10個に1つが医薬品となるわけです。しかし抗がん剤はこれが5%ともっとも低い成功確率で、20個に1つしか抗がん剤にならない。また、日本のデータですが抗がん剤のマーケットシェアは医薬品市場全体の2%と小さ

く、製薬企業から見ると儲かる領域ではないわけです。さらに治験中や承認後の再審査までの期間は、他の疾患では稀である重篤な副作用がほぼ必発で出現するために、当局への副作用報告等の安全性情報の管理もたいへんであり、治験や製造販売後臨床試験のコストも相対的に高くなります。製薬企業にとって抗がん剤開発は魅力的な領域ではないわけです。現に日本では売上高上位の製薬メーカーはあまり抗がん剤開発を行っていません。そのため、アメリカでは国の機関であるNCIが製造工場まで保有して自ら抗がん剤を作っていますが、このことは、日本ではあまり知られていません。

NCIは、世界中から抗がん剤の候補物質を見つけてきては、がん細胞に効くかどうかという前臨床の実験を実施し、効きそうなものは自ら治験薬として製造し、FDAに治験届を出して治験を実施しています。日本でいうと医師主導治験ですが、アメリカの場合は「国家主導治験」と言えるでしょう。NCIは膨大な数の抗がん剤候補物質を保有し、常時150を超える治験届をFDAに提出しています。この数は、世界中のどの製薬企業よりも多く、NCIは「世界最大の抗がん剤開発のスポンサー」と言えます。実際の治験は、NCIがスポンサーとなり、先述の「がんセンター」が実施することになります。つまり、NCIは、「がんセンター」に資金を出して、臨床試験の体制を整えさせて、抗がん剤の治験薬を配布して第I相試験から第II相試験を中心に治験を実施させています。少なくとも抗がん剤に関しては、製薬企業はこのNCIが作り維持している仕組みに便乗して抗がん剤開発を行っていると言っても過言ではないでしょう。実際、アメリカでは製薬企業がスポンサーの試験は全体の約2割であり、その約2倍である全体の4割のがん臨床試験がNCIスポンサーで行われています。

第II相試験で有望だった抗がん剤は、第III相に移行する時に、製薬企業に無償譲渡されます。製薬企業は第III相試験を行って、いいデータが得られればFDAに販売承認を申請します。そして販売承認さ

れた後には、そのあとを引き継いで、その抗がん剤を手術と組み合わせたり、放射線と組み合わせたり、既存の抗がん剤と組み合わせたりして、一番いい標準治療を開発しなければならないわけですが、その役割を担うのがCooperative Groupと呼ばれる共同研究グループなのです。

(Cooperative Groupについて)

がん治療の領域では、Cooperative Groupの組織を作って後期治療開発を行うことは世界標準と言えます。アメリカだと1950年代から、ヨーロッパでも1960年代からそうなっているわけですが、日本ではこれが30年ぐらい遅れましたので、依然後期治療開発が非常にレベルの低い状況にあります。つまり、いい抗がん剤が世の中に出たとしても、それを集学的治療に組み込んで、本当にいい治療の開発につなげていくということがうまくできない体制がずっと続いていたわけです。

Cooperative Groupの特徴は、試験ごとに設けられる組織ではなくて、恒常的な仕組みを有することです。現在、アメリカではがんの臨床試験に参加するすべての患者さんのうち約6割の患者さんがCooperative Groupが実施する臨床試験に参加していますから、Cooperative Groupは非常にメジャーな存在と言えます。また、アメリカで毎年1回開催される米国臨床腫瘍学会(ASCO)では、そこで新しい標準治療のエビデンスとなる臨床試験結果が発表されて、既存の標準治療が新しい標準治療に変わっていくわけですが、標準治療の進歩につながる第III相試験の発表の6割がCooperative Groupからの発表ですから、がん治療のエビデンスはCooperative Groupが主に創っていると言っても過言ではないでしょう。

(なぜアメリカでは抗がん剤が多く開発されるかについて)

ここまで述べてきたように、NCIはがん治療の早期開発も後期開発も両方をサポートし監視しているわけで、がんの治療開発全体の推進役がNCIという

国の機関であるわけです。放っておいたら製薬企業が進んでやるわけではない事業を国が直接やっているアメリカに比して、そうではない日本でがんの治療開発が進んでいないのは、残念ながら当たり前と言わざるを得ません。

アメリカではNCIの現行の体制が本格的に稼働して20年ぐらいになります。現在、アメリカでは続々と新しい抗がん剤、特に分子標的薬が世に出てきていますが、私が話を聞いたNCIのスタッフは、「(アメリカでは) 国が分子標的治療の開発のために20年間莫大な国費を投資してきたのだから、今はその収穫時期にあるだけ。当然だよ。」とっていました。Cooperative Groupへの投資も、前述のとおり50年以上も行ってきたわけで、がん治療開発においてアメリカが世界をリードしているのはそれだけの投資をしてきたためであって、日本はそれだけの投資をしてこなかったと言うことを認識する必要があると思います。日本のがん医療が遅れていることに対して、抗がん剤の承認審査が遅いことに原因を求める人が居ますが、患者さんによりよい治療を早く届けるための体制ができていないことの一部を見ている

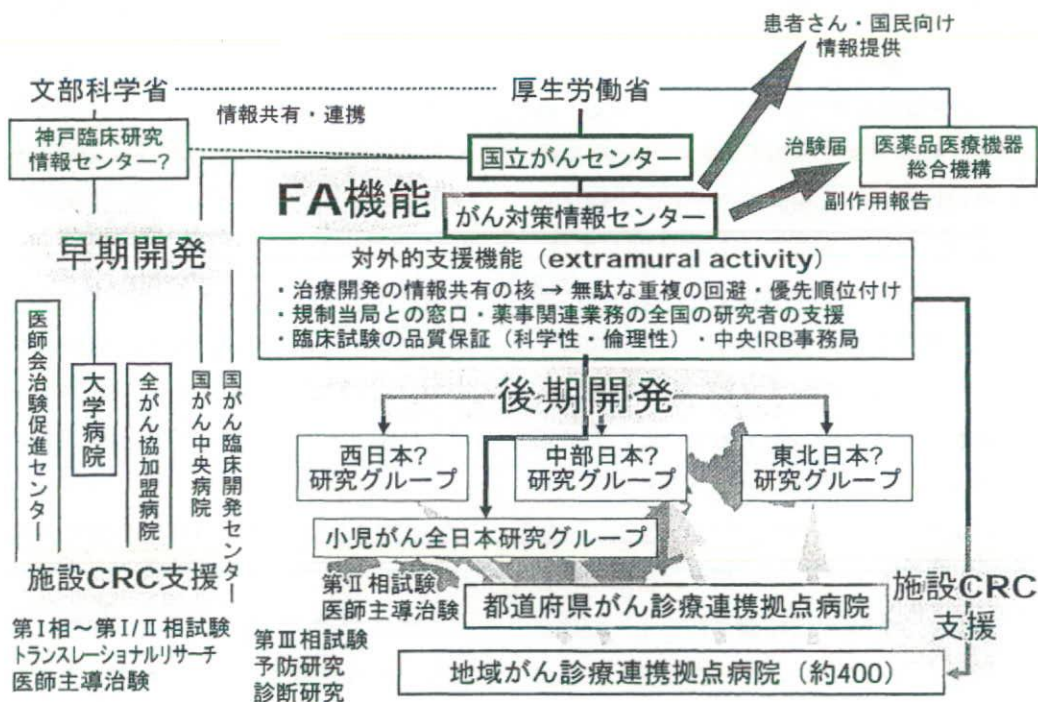
に過ぎません。

—— 日本の現状と今後の課題についてお聞かせください。

(日本の現状について)

もし日本でアメリカのNCI体制と同じようなものを目指すとするとき、誰がNCIの役割を果たすべきかということ、やはりそれは国立がんセンターだろうと思います。アメリカの場合は、がん研究をNCIに一極集中して統括させているので、他の組織ではがんの研究費をほとんど持っていません。日本の場合は、主に文部科学省と厚生労働省という2つの省からがん関連の研究費が出されていますが、文部科学省は大学病院を中心に管轄していますので早期開発を促進する役割を担っているとと言えます。アメリカをモデルに考えると、早期開発を文部科学省が主として担い、後期開発を厚生労働省が主として担うという図式が考えられると思います(図3)。国立がんセンターにも東病院に臨床開発センターができ、基礎研究から臨床研究へとつなぐ早期開発を担

図3 アメリカ流の将来像(私案)



うチームが組織化されましたので、国立がんセンターも中央病院と東病院は早期開発の部隊に入ると思いますが、後期開発の司令塔・調整役として、がん対策情報センターが担うことが適切だと考えます。

(臨床試験の直接支援以外の臨床試験支援機能について)

前述のように、現在がん対策情報センター臨床試験・診療支援部は、実質的にはJCOGの臨床試験の支援しかできていません。唯一NCI的な仕事として、臨床試験の情報の一元的な集約と情報の提供を行っています。

がん対策情報センターとして直接情報収集・発信を行っているわけではありませんが、既に3つの団体(大学病院医療情報ネットワーク研究センター(UMINセンター)、財団法人日本医薬情報センター(JAPIC)、社団法人日本医師会 治験促進センター)が臨床試験情報の登録システムを運用しておりますので、これらと連携して、がんの臨床試験のみの一覧を国立がんセンターがん対策情報センターの「が

ん情報サービス」で提供しています(図4)。

また、もう1つは、社会的な問題にもなっている未承認薬について、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た薬剤のうち、がんに関連する医薬品の情報へのリンク集を作成して提供しています(図5)。今後はこのような情報を蓄積、整備し広く世の中に情報の核として発信していく機能を充実させる必要があると思っています。

(今後の課題・展望について)

アメリカにはCooperative Groupが9つありますので、人口比が約2.5倍であることを考えると、図2で示したように日本では3つくらいが適当と思われる、それぞれ競争したり協調したりし合うという構図が考えられると思います。ただし、小児がんの治療開発はアメリカでも特殊であり、大人のがんのグループとは別に小児がんのグループが必要と思います。

ただし、アメリカでのがん治療開発がうまく言っている(ように見える)のは、やはりそれぞれのCooperative Groupの力ではなくて、それを統括・

図4 がん臨床試験一覧
(http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/med_info/clinical_trial/index.html)

国立がんセンターがん対策情報センター
がん情報サービス

検索欄: キーワード検索 [検索] 検索範囲 [医療関係者向け情報] [開始]

最新案内 > 医療関係者向け情報 > 医学情報 > がんの臨床試験一覧

がんの臨床試験一覧

掲載日: 2006/10/01
更新日: 2007/02/23

現在、国内の臨床試験データベースに登録されているがん関係の臨床試験の一覧です。各試験名には臨床試験登録システムへのリンクを張ってありますので、詳細情報まで閲覧することが可能です。

本ページでは、[リンク](#) 大学病院医療情報ネットワーク研究センター(通称:UMINセンター)、[リンク](#) 財団法人日本医薬情報センター(JAPIC)、[リンク](#) 社団法人日本医師会 治験促進センターのご協力を得て、各臨床試験登録システムに登録・公開されている臨床試験に関する情報を提供しています。本ページの情報は2006年11月30日時点で各臨床試験登録システムに登録されているものです。

各臨床試験データベースに登録・公開されている臨床試験の検索ができますが、内容は医学・医療関係者向けとなっておりますのでご注意ください。また、各々のデータベースを利用する際の注意事項は、上記のWebにアクセスして確認してください。なお、臨床試験登録についてはUMINセンターのWebで詳しく解説されています。[リンク](#) 臨床試験登録の必要性、[リンク](#) 臨床試験登録システムの選択、[リンク](#) 臨床試験登録の現状、[リンク](#) 臨床試験登録の今後)。こちらも本ページをご利用になる前にご覧ください。

- 登録済試験の一覧 (更新日)
- 掲載順に表示する:
 - 癌・腫瘍・臓 (更新日)
 - 臓器別 (更新日)
 - 乳癌 (更新日)
 - 肺癌一節、肺癌 (更新日)
 - 消化器・食道 (更新日)
 - 消化器・胃 (更新日)
 - 消化器・大腸
 - 肝・胆・膵 (更新日)
 - 泌尿器 (更新日)

最新案内 > 医療関係者向け情報 > 医学情報 > がんの臨床試験一覧

- 医学情報
- 各種がんのエビデンスデータベース
- がん療法の治療
- 臨床管理マニュアル
- がんの臨床試験一覧
- 全臨床試験の一覧
- 癌・腫瘍・臓
- 乳癌
- 肺癌一節、肺癌
- 消化器・食道
- 消化器・胃
- 消化器・大腸
- 肝・胆・膵
- 泌尿器
- 婦人科
- 皮膚
- 骨・筋肉
- 血液・リンパ
- 小児
- その他
- 国内未承認薬に関する情報
- がん治療関連ソフトウェアデータベース
- バスデータベース

図5 国内未承認薬に関する情報
(http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/med_info/drug/index.html)

国立がんセンターがん対策情報センター
がん情報サービス

検索範囲 医薬関係者向け情報 閉じる

総合案内 国内未承認薬に関する情報

国内未承認薬に関する情報 掲載日 2006/10/01 更新日 2007/03/09

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た薬剤のうち、がんに関連する医薬品の情報へのリンク集です。これらの情報は専門家向けの情報となっています。情報の利用にあたってはリンク先サイトの運営方針等をご確認ください。

検索欄 印刷印刷

ア 五 リ ケ シ ハ マ ヤ キ ワ

薬名	医薬品名	対象疾患	備考
ア	アロシタニド注射液(00mg) (商品名)	悪性胸腺中皮腫	2007/1/4承認。 一般名:ペマトレキセド
	アロシタニド錠剤	B線粒体性リンパ性白血病	
	エブリタニド注射液(0.1mg/ml) (商品名)	B線粒体性非ホジキンリンパ腫	
	エブリタニド錠剤	非小細胞肺癌	
	エトプレクソン注射液(200mg) (商品名)	治療切離不能な進行・再発の結核・菌腫症	2005/3/18承認。 一般名:オキサリプラチン
	エトプレクソン錠剤	治療切離不能な進行・再発の結核・菌腫症	2005/3/18承認 販売名:エトプレクソン注射液 100mg
カ	カシロニン注射液(0.1mg/ml)	小児急性リンパ性白血病	
サ	サリシチン錠剤(100mg)	多発性骨髄腫 (既治療で効果不十分な場合)	
	サリシチン錠剤(500mg)	肺癌腫瘍症	
	イマチニブ錠剤(400mg)	消化管間質性腫瘍 (イマチニブによる治療によって ら進行した 又はイマチニブに不耐容) 適	

調整・支援するNCIがあつてのことと思います。だから日本のがん治療開発を効率化して、本当によい治療をより速く患者さんの手元に届けるには、日本でNCIの機能を果たす組織がどうしても必要で、それを国立がんセンターが果たすべきだと思います。

がん対策基本法を受けて整備が進められている「地域がん診療連携拠点病院」の仕組みを治療開発のための研究のリソースと捉えた場合、より専門性の高い都道府県がん診療連携拠点病院が第Ⅱ相試験を行い、より実地臨床に近い環境で行うべき第Ⅲ相試験は地域がん診療連携拠点病院が行うというのがもっとも効率のかつ科学的倫理的な役割分担であろうと考えます。地域がん診療連携拠点病院の研究ネットワークは、より大規模で行う必要がある予防介入研究にも適しているリソースになるでしょう。

現状で臨床試験・診療支援部はJCOGの研究支援がせいっぱいですが、JCOGの中央機構を担う人

材とノウハウは、それを管理・監視する側であるNCI的な役割を果たす組織に必要な人材とノウハウと共通していますから、JCOGの中央機構として人材を育成していった先には、将来、JCOG中央機構が国立がんセンターから外に出て、残った部隊がNCIの役割を果たすという構図が考えられます。また、私を含むJCOG中央機構の人間の一部は、恒常的な業務としてではありませんが、既に委員会委員や研修の受け入れ等を通じてJCOG以外の研究グループの支援も行っており、こうした機能を徐々に拡大していくことで、他グループの連携を強めていき、将来NCIの機能を国立がんセンターが担う礎石としたいと考えています。

——福田先生、本日はお忙しい中、大変貴重なお時間を頂きましてありがとうございました。
(取材/編集:森、山本、渡辺) [2006年11月8日]

[企画]

直江知樹

名古屋大学大学院医学系研究科
血液・腫瘍内科学

福田治彦

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/JCOG データセンター

The Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)

中村健一* 福田治彦**

● はじめに

がんの後期治療開発をになう多施設共同研究グループは「Cooperative Group」とよばれ、The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)は米国において最も歴史のある Cooperative Group のひとつである。2006年現在、ECOGが管理する登録中、追跡中の臨床試験は約90で、参加施設は400以上、年間登録患者数は約6000名で、追跡中の患者数は2万名にも上る¹⁾。ECOGはこの50年間、多くの臨床試験を通じて成人悪性腫瘍の治療や予防に関して世界にさまざまなインパクトをもたらしてきた。

本稿ではECOGのこれまでの歴史と現在の組織構造などについて述べていく。

1 ECOGの歴史

世界ではじめてランダム化比較試験による成果がもたらされたのは1940年代のことで、これは英国でおこなわれた結核に対するストレプトマイシンと床上安静をくらべた臨床試験であった。この成功に影響を受けた米国 National Cancer Institute (NCI)の臨床センター長であった Zubrod は小児の急性リンパ節白血病に対してがん領域ではじめてのランダム化比較試験をおこない、1955

年、新治療の有効性を示した結果を発表した。この試験はジョーンズホプキンス大学など米国東海岸の5施設による多施設共同試験であり、Zubrodはこの成功を受けて固形がんに対しても同様のランダム化比較試験をおこなう組織として Eastern Solid Tumor Group (ESTG)を組織した²⁾。このESTGが現在のECOGの前身である。

Zubrodらの成功により、米国では国をあげてがん領域でランダム化比較試験をおこなうための体制づくりが一気に進められた。まず、1955年NCIの「臨床研究パネル(Clinical Study Panel)」会議は、多施設共同研究グループ(Cooperative Group)による臨床試験という研究方法が、がんの治療開発にきわめて有効であると結論づけた。米国の国策としてのがん臨床試験推進のはじまりである。同年ESTGと同時に Acute Leukemia Group A, Bが組織され、翌1956年には Southwest Cancer Chemotherapy Study Group (SWCCSG)が組織された。Acute Leukemia Group Bは後に Cancer and Leukemia Group B (CALGB)となり、SWCCSGは後に The Southwest Oncology Group (SWOG)へと改編されることになる³⁾。

その後もNCIはCooperative Groupという研究体制を積極的に支援しつづけ、1958年には「臨床試験共同研究グループプログラム(Clinical Trials Cooperative

* NAKAMURA Kenichi/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/JCOG 運営事務局

** FUKUDA Haruhiko/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/JCOG データセンター

Group Program)」が予算化され、本格的に臨床試験を中心とした研究体制の支援に乗り出した。この時期から米国では各共同研究グループにおける生物統計学とデータマネジメントの重要性が認識されており、それらのインフラストラクチャー整備のために公的な研究費が投入されていたことはわが国とは大きく異なる点である。

1960年、ESTGは固形がんにおけるはじめてのランダム化比較試験の結果を発表する。これは上皮性悪性腫瘍に対するナイトロジェンマスタードとチオテパの治療効果を調べたものであった。

1963年、NCIによる「がんセンタープログラム(Cancer Center Program)」が施行され、臨床試験をおこなう中核施設のインフラストラクチャー整備がなされた。このプログラムも個々の研究を対象としたのではなく、医療機関のインフラストラクチャー整備のために研究費が予算化されたものであった。

1971年、ECOGは参加施設が15施設にまで拡大し、名称を正式にEastern Cooperative Oncology Group (ECOG)へと変更した。しかし、組織としての形態は徐々に整いつつあっても研究そのものの質としては未成熟な段階にあった。

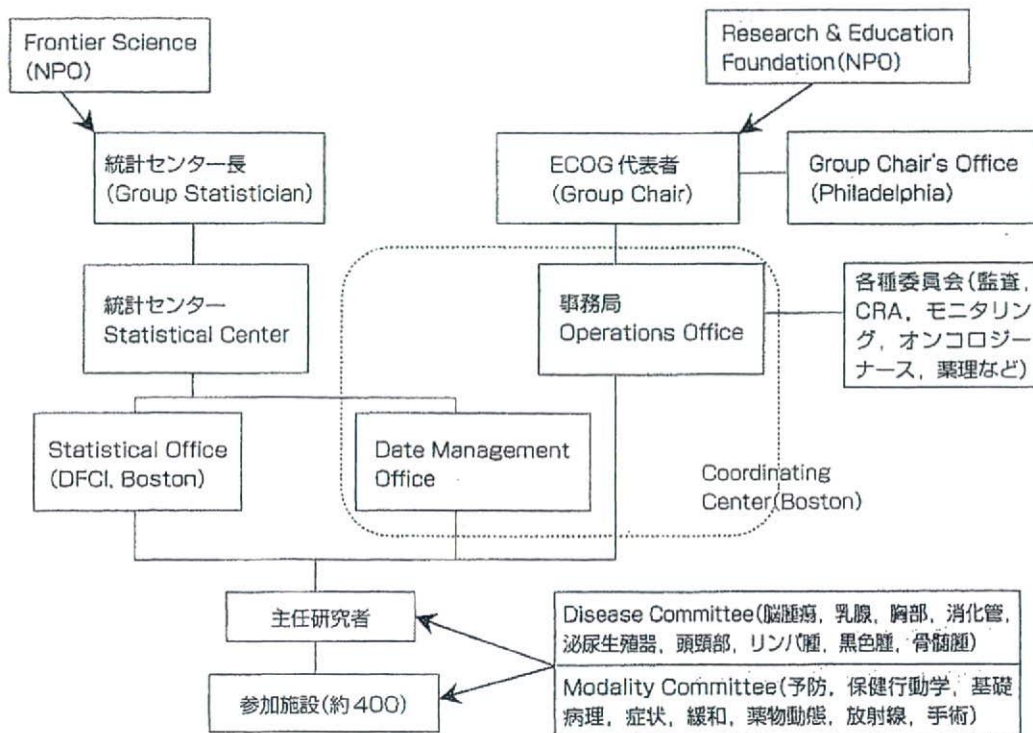
同年その後20年近くにわたりGroup StatisticianをつとめることになるDr. Marvin ZelenがECOG Group Statisticianになる。当時のECOG研究はデザインや品質管理の面でエスタブリッシュされたものではなかった。そのためZelenははじめて参加したECOGの会議で、デザインに大きな不備があるという理由で当時進行中であった多くの臨床試験を中止するように求め、研究デザインについての大幅な改善が必要であることを訴えている。データの品質についてはさらに深刻であった。Zelenは専門に訓練を受けた「データマネージャー」の概念をはじめて提唱し、データの品質管理やコンピュータによるデータベース構築など、臨床試験の「質」を向上させる対策をつぎつぎと推し進めていった。1975年には臨床試験のための生物統計学やデータマネジメントを支援するためのnonprofit organization(NPO)であるFrontier Scienceを設立し、資金面からStatistical Centerのインフラストラクチャー整備がスムーズにおこなえるような体制づくりをおこなっている。Zelenは当時

バッファローに位置するニューヨーク州立大学の統計学講座の教授であったが⁵、1976年Dana-Farber Cancer Institute(DFCI)の生物統計学講座の教授として招かれ、27名の部下と大型コンピュータとともにDFCIのあるボストンへ拠点を移した⁶。このときよりECOG Statistical OfficeもDFCI内にオフィスを構えることとなり今日に至っている。

1976年、NCIは「Cooperative Group Outreach Program(CGOP)」というCooperative Groupへの参加施設を増加させるプログラムを開始させ、さらに1983年にはその発展版ともいえるべき「Community Clinical Oncology Program(CCOP)」というプログラムが予算化された。CCOPは、一般病院が、がんの予防や治療に関するNCIスポンサーの臨床試験に容易に参加できるようなネットワークづくりを促進させるためのプログラムである。CGOPやCCOPは、米国のあらゆる地域の患者が最先端のがん治療や予防の研究に参加できる仕組みをつくり、NCI研究への参加を通じて、がん診療の均てん化を図ることを目的としていた。

1994年、それまでGroup Chairの所在にあわせて転々としていたOperations Officeを以後ボストンに据えおくこと、Group Chair's OfficeがOperations Officeから独立してGroup Chairのサポート業務をおこなうことが決まった。これに伴いOperations OfficeとData Management OfficeがあわせてCoordinating Centerへと統合再編され、ボストンのFrontier Science内にオフィスがおかれることとなった。このことにより、DFCI内におかれているStatistical OfficeとともにECOG中央機構のほとんどがボストンの中心部に位置することとなった。

ECOGの歴史をひもとくと米国東海岸の5施設からはじまった地域グループが、米国の国策としての多施設共同研究推進とともに、この50年間で巨大なグローバルグループへと変貌を遂げてきたことがわかる。近年ECOGでは米国内にとどまらず、さまざまな国際共同臨床試験が試みられており、ECOG施設としてもオーストラリア、カナダ、イスラエル、南アフリカ、ペルーなど米国外の施設からの参加もみられるようになった。次項ではその巨大な研究組織を支えるECOGの中央機構の組織構造についてみていきたい。



図① ECOGの組織構成

② ECOGの組織構成

ECOGを含め、米国のcooperative groupは「臨床試験共同グループプログラムガイドライン(Clinical Trials Cooperative Group Program Guidelines)」⁹⁾にしたがって組織構築がされているため組織構造はほぼ共通である。すなわちtreatment coordinating centerである「operations office」または「operations center」と、data coordinating centerである「statistical center」または「biostatistical center」という2つの中央機構を有し、数百の医療機関が参加する体制である。ECOGでも同様にGroup Chair(医師)を代表とする「Operations Office」とGroup Statistician(統計家)を代表とする「Statistical Center」の2つの中央機構からなっている。図①にECOGの組織構成の概念図を示した。

一方、実際に臨床研究のコンセプトを立案するのは参加施設の代表からおもに構成されるDisease Committeeである。Disease Committeeは10の臓器別グループに分けられている(脳腫瘍、乳腺、胸部、消化管、泌尿生殖器、頭頸部、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫)。また、こ

れとは別に治療法により分類された7つのModality Committeeが存在する(予防、保健行動学、基礎病理、症状、緩和、薬物動態、放射線、手術)。Modality Committeeでは独自の研究コンセプトを立案するほか、複数のモダリティを用いる臨床試験に関しては専門的な見地からDisease Committeeの支援をおこなっている。

1) Operations Office

Operations Officeでは研究グループのサポートや各種管理業務をおこなっており、これを統括するのはECOGグループ代表者(Group Chair)のDr. Robert L. Comisである。Operations Officeのおもな役割はつぎのとおりである。

- ・研究支援：プロトコル作成や研究グループのサポートなど
- ・各種管理業務：各種管理(研究者情報、論文、学会発表、マニュアル)、規制要件に関する文書の作成、監査の調整、グループ会議の調整、ウェブサイトを通じてのグループ側への情報提供など
- ・資金運営業務：研究費の管理、割付け、分配など