

1. 高度医療評価制度について

藤原 康弘*

薬事法の承認あるいは認証が得られていない（適応外使用も含まれる）医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術（医薬品投与も含む）について、特殊な環境（治験など）以外では保険との併用が認められないとする、いわゆる混合診療問題を巡るここ数年来の動きの中で生まれたのが高度医療評価制度である。当該制度は臨床的な使用確認試験が移行したもので平成 20 年 3 月 27 日付けの厚生労働省告示第 129 号の第 3 項で初めて言及されたことから、別名、「第 3 項先進医療」とも呼ばれる。

運用詳細は平成 20 年 3 月 31 日付けの厚生労働省医政局長通知（医政発第 0331022 号）及び厚生労働省保険局医療課長通知（保医発第 0331003 号）に定められている。

I. 背景

平成 11 年 2 月 1 日付けで発出された厚生省健康政策局研究開発振興課長、医薬安全局審査管理課長連名での課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（いわゆる「2 課長通知」）により、一定の条件を満たす根拠を有し医学・薬学上公知とみなされる医薬品の適応外使用については、製薬企業による新たな治験の実施を経ず、薬事法上の適応拡大（承認）が可能となった¹⁾。この公知申請の制度導入によって、研究者が主体となって実施する臨床試験（薬事法、ひいては GCP [good clinical practice] に準拠する「治験」ではないことに注目）によって確立した新たな治療法が薬事法上の承認というプロセスを経て、結果として保険診療下での実施が可能になるという道筋が開か

れたのである。しかしながら、当該制度で承認に到るには、まず適応外使用下での（健康保険法傘下にある療養担当規則に従えば、本来保険診療下での実施はできないはずの）臨床試験を保険診療下で実施し、その結果をもとに承認申請資料を作成しなければならないという歪んだ構図での制度発足になってしまっていることも事実である。

この薬事法の承認あるいは認証が得られていない（適応外使用も含まれる）医薬品・医療機器の使用を伴う医療技術（医薬品投与も含む）について、特殊な環境（治験など）以外では保険との併用が認められないとする、いわゆる混合診療問題を巡るここ数年来の動きの中で生まれたのが高度医療評価制度である。

混合診療問題が最初に注目されたのは平成 16 年末である²⁾、この動きの中で未承認薬使用問題検討会議

* Yasuhiro Fujiwara 国立がんセンター中央病院臨床試験・治療開発部長

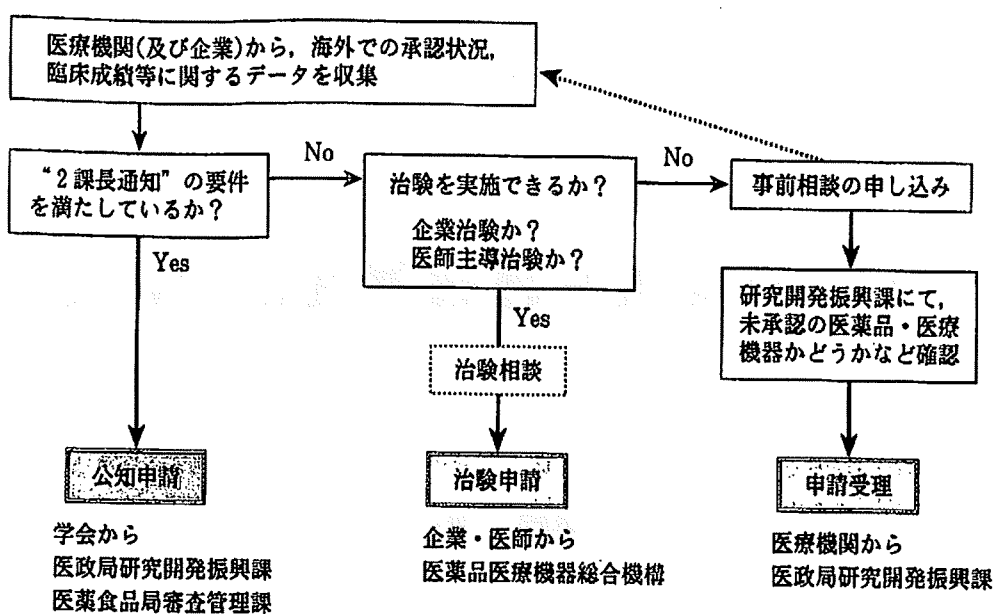


図1 高度医療評価制度の流れ

2課長通知：「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成11年2月1日研第4号 医薬審第104号)。

公知申請：2課長通知に基づく承認申請

(筆者作成)

が設置され、さらには平成18年10月の健康保険法等の一部改正により「特定療養費制度」が「保険外併用療養費制度」(保険外併用療養は評価療養〔治験、旧来の高度先進医療はこちらに分類された〕と差額ベッド代に代表される選定療養のふたつに区分されている)と名前を変えて発足、従来あった「高度先進医療」は「先進医療」という制度に置き換わった。この先進医療においては、薬事法の承認の得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う技術は平成20年3月末をもって対象から外れることとされ、外れることとなった技術を平成19年6月に発足した「臨床的な使用確認試験」に関する検討会の中で引き続き保険との併用を認めるか否かの評価が開始された³⁾。この検討の真只中であつた平成19年11月7日に東京地方裁判所で混合診療の原則禁止は違法であるとの判決があり⁴⁾、同年11月27日に規制改革会議の場での医療技術の保険併用についての問題提起がなされたことを受けて⁵⁾、同年12月14日の経済財政諮問会議での議論を経

て⁶⁾、同年12月25日に出た規制改革推進のための第2次答申の中で制度創設がうたわれ⁷⁾、発足したのが高度医療評価制度である⁸⁾。

平成20年3月31日付けの厚生労働省医政局長通知(医政発第0331022号)及び厚生労働省保険局医療課長通知(保医発第0331003号)に運用詳細の定められている「高度医療評価制度」は別名、「第3項先進医療」とも呼ばれるが、これは当該制度が平成20年3月27日付けの厚生労働省告示第129号の第3項⁹⁾(臨床的な使用確認試験³⁾が高度医療評価制度に移行することを受けて設定)で初めて言及されたことによる。

II. 対象と施設要件^{10~12)}

高度医療評価制度の対象は上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

GCP (good clinical practice)

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。通知では医療技術となっているが、実際には、未承認医薬品（first-in-human trial は除く）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持ち、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。診療所についても実施可能施設とすべきであると、「規制改革推進のための3か年計画」（平成21年3月31日閣議決定）では述べられており¹³⁾、今後の推移に注目が必要である。

Ⅲ. 高度医療の内容要件^{10~12)}

通知には種々の要件が記載されているが、要は、きっちりとした臨床試験のプロトコールと同意説明文書が作成できていれば問題ない。筆者は、いわゆる「昭和55年通知」²⁾を利用すれば可能となる「診療」については高度医療評価制度を利用する必要はないのではないかと思う。また、臨床データの信頼性確保につとめるよう、①データマネー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、治験の水準までを求めているものではないことを、我々は認識しておく必要がある。

Ⅳ. 諸手続きの流れ^{10~12)} (図1)

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」は平成20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」についての別添

(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/dl/tp0402-1a.pdf>)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のが大きな流れである。

おわりに

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乗せる一方で（first-in-human trial の高度医療評価制度下での実施については今後の議論の展開を待ちたい）、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¹⁴⁾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。

文 献

- 1) 藤原康弘：抗癌剤の適応外使用. *Cancer Frontier* 2 : 125-128, 2000
- 2) 座談会 混合診療問題・未承認薬問題が治験制度にもたらすインパクト (資料として、昭和55年9月3日 厚生省保険局長通知 保発第51号「保険診療における医薬品の取扱いについて」(いわゆる“55年通知”)が掲載されている). *臨床評価* 32 : 149-212, 2005
- 3) 第1回「臨床的な使用確認試験」に関する検討会 議事次第 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0607-9.html>
- 4) 平成19年11月7日東京地方裁判所による混合診療の原則禁止は違法であるとの判決を巡る原告のサイト <http://www.kongoshinryo.net/>
- 5) 平成19年11月27日 平成19年度第9回規制改革会議 議事録 http://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/minutes/meeting/2007/9/item07_9_summary.pdf
- 6) 平成19年12月14日 平成19年第30回経済財政諮問会議 説明資料等 <http://www.keizai-shimon.go.jp/minutes/2007/1214/agenda.html>

- 7) 平成 19 年 12 月 25 日 平成 19 年第 11 回規制改革会議 配布資料 規制改革推進のための第 2 次答申 http://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/publication/2007/1225/item071225_02.pdf
- 8) 平成 20 年 1 月 31 日 第 4 回「臨床的な使用確認試験」に関する検討会議事録 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/01/txt/s0131-3.txt>
- 9) 平成 20 年 3 月 27 日 厚生労働省告示第 129 号 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/03/dl/tp0305-1dd.pdf>
- 10) 高度医療評価制度について <http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/tp0402-1.html> 及び <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryu/kikan04.html>
- 11) 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 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/06/tp0628-1/index.html>
- 12) 高度医療評価評価会議の審議の実際 第 1 回資料 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/s0528-8.html> 第 1 回議事録 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/txt/s0528-2.txt> 第 2 回議事録 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/txt/s0707-2.txt>
- 13) 規制改革推進のための 3 か年計画 (再改定) 平成 21 年 3 月 31 日閣議決定 <http://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/publication/2009/0331/index.html>
- 14) Sox HC : Evaluating Off-Label Uses of Anticancer Drugs : Time for a Change. Ann Intern Med 150 : 353-354, 2009

小児血液悪性疾患
～説明と同意に基づく治療戦略～

小児血液悪性疾患 ～説明と同意に基づく治療戦略～

茨城県立こども病院小児科部長兼副院長 土田 昌宏 編

B 5 判 388 頁 定価 5,145 円 (本体 4,900 円 + 税 5 %) 送料実費
ISBN4-7532-2076-1 C3047

おもな内容

序章 ヘルシンキ宣言と小児がん治療

I. インフォームドコンセント

～説明と同意に基づく治療戦略～

1. 多施設共同臨床試験に参加される患者さまへの説明と同意
2. DNA チップの臨床応用と遺伝子解析・保存についての説明と同意
3. 長期追跡システムと晩期障害についての説明と同意
4. 造血幹細胞移植選択理由の説明と同意
5. 造血幹細胞移植の早期合併症の説明と同意
6. 白血病治療関連二次がんについての説明と同意
7. 病名告知とターミナルケア

II. 予後因子と支持療法

1. 小児白血病の染色体異常と予後
2. DNA index と Hyperdiploid ALL
3. 小児急性リンパ性白血病における初期治療反応性と微小残存病変
4. 小児白血病の免疫マーカー
5. 感染予防法の標準化
6. 無顆粒球状態感染症の薬物療法標準化
7. 顆粒球輸血の適応・採取法とドナーの安全性についての説明と同意

III. 診断と治療のための戦略

1. リンパ性白血病
2. 骨髄性白血病と類縁疾患
3. 悪性リンパ腫と類縁疾患

株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 00910-1-33353
〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKIビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索。ご注文などはインターネットホームページから便利です。

2. 改正臨床研究に関する倫理指針について

平田 泰三* 藤原 康弘**

医療の進歩のためには臨床研究が必要であるが、被験者の福利に対する配慮が研究により得られる科学的および社会的利益よりも優先されなければならない。臨床研究に関する倫理指針は、被験者の人間の尊厳および人権を守るとともに、研究者がより円滑に臨床研究を行うことができるように定められたガイドラインである。今回改正された指針で新たに研究者に加わった責務のおもなものは、健康被害に対する補償措置、臨床試験登録、実施状況報告、終了報告、教育履修等であり、重篤な有害事象報告への対応は平成15年時の初版より具体化された。

I. 「臨床研究に関する倫理指針」について

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重要なものに、医薬品・医療機器の承認申請を目的とする治験では「臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」, 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」がある。(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」, 「疫学研究に関する倫理指針」, 「遺伝子治療臨床研究に関する指針」, 「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」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、前者が業事法に基づく省令であるのに対して、後者は根拠法を持たない告示であることが挙げられる。しかし、人を対象とする実験である臨床試験を実施するに当たっては、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、たとえ罰則が規定されていなくとも、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ことを胆に命じておくべきである。

II. 「臨床研究に関する倫理指針」 改正のポイント

今回の改正のおもなポイントは以下の7つである。

* Taizo Hirata 国立がんセンター中央病院乳癌・腫瘍内科

** Yasuhiro Fujiwara 国立がんセンター中央病院臨床試験・治療開発 部長

- 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、試料等の保存及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
- 上記のポイントに従って改正内容を解説していく。

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一回の定期報告の義務化、などの改正が行われている。

これらの中で、研究者側からみて影響が大きい事項のひとつは、上記の(3)の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以下のように示されている。

- ① 研究計画の軽微な変更
- ② 共同研究であって、既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、上記(5)に関しては委員名簿、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、IRB (Institutional Review Board) 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 (図1)

本改訂の大きなポイントのひとつが、補償の義務化である (指針本文 第2 研究者等の責務等 1. 研究者等の責務等)。すなわち、臨床研究のうち、医薬品・医療機器を用いる介入研究については、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ることとされたのである。なお、平成21年6月2日発出された「臨床研究に関する倫理指針質疑応答集(Q & A)の改正」¹⁾では、指針が求めている補償とは「一定水準を超える健康被害 (死亡又は重度障害) について救済を行う」ための補償金 (いわゆる補償の3要素のうちの医療費、医療手当の面倒をみることは要求していない 傍点：筆者注) であると明示されている。企業治験では、補償金については治験保険でカバーされ、医療費の個人負担部分と医療手当については企業が拠出して対応しているが、平成20年7月10日の第9回の専門委員会において大手損害保険会社から抗がん剤等を用いる癌領域の臨床研究については補償保険の引き受けは困難であるとの見解が示されており、頭の痛い問題である。

同様の問題は平成17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、医師主導治験の運用に関する課長通知で示されている補償に対する見解が、がん領域の臨床試験を実施する上でも参考になる。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、医療の提供及びその体制の提供という手段も考慮しうるものである。(中略) 被験者に対し予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

GCP (臨床試験の実施の基準に関する省令)

IRB (Institutional Review Board)

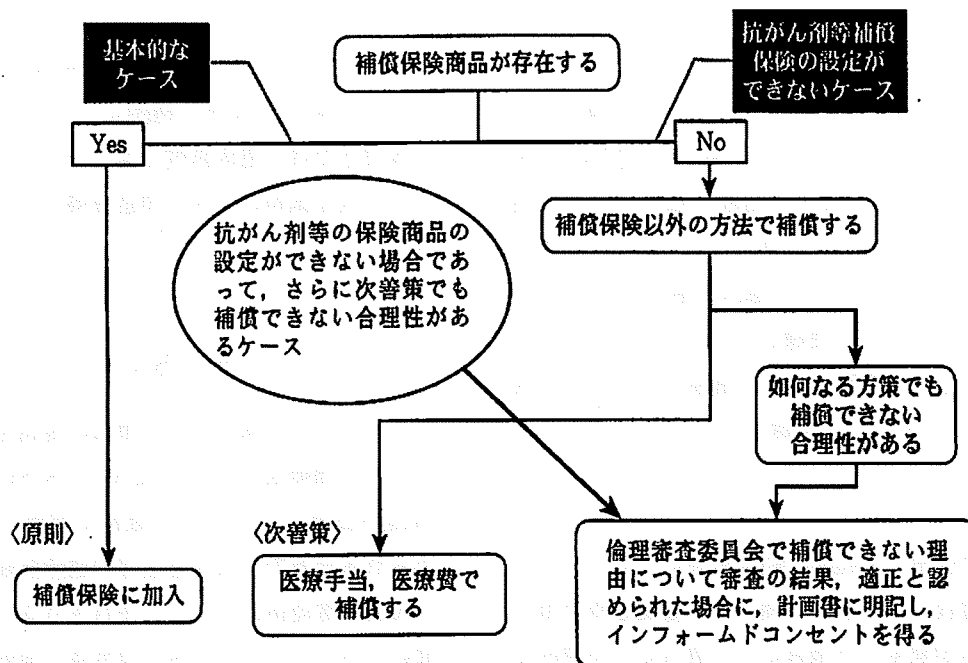


図1 臨床研究における補償の考え方

平成21年6月12日付けのQ&AのA2-13に示されている臨床試験における健康被害の補償への対応の流れをまとめると、この図のようになる。

(筆者作成)

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、それについては予めその旨を説明同意文書に記載が必要」という解釈である。

この問題に関しては今後も本指針に関する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、各研究者は当該案件の取扱動向について注意を払う必要がある。

3. 研究者等の教育の機会の確保について

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。局長通知では、e-learningのサイト①ICR web(厚生労働科学研究費補助金による研究事業として作成された臨床研究教育のためのウェブサイト)、②日本医師会治験促進センター「臨床試験のためのe

Training Center」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係わる研究者は、これらのe-learningを受講することをお勧めしたい。

また、臨床研究を実施する研究機関に対しても研究者が前述したような教育を受ける事を推奨し、環境を整備しなければならない旨が臨床研究機関の長の責務であるとして明示されている。

4. 臨床研究計画の事前登録について

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([WHO\(世界保健機構\)](http://</p>
</div>
<div data-bbox=)

JAPIC(日本医薬情報センター)

JMACCT(日本医師会治験促進センター)

UMIN(大学病院医療情報ネットワーク)

JPRN(Japan Primary Registries Network)

ICH(日米EU医薬品規制調和国際会議)

/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) が平成 20 年 10 月に WHO より、治験・臨床研究登録機関 (primary registry) として認められており、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。なお、JAPIC は企業の実施している治験、JMACCT は医師主導治験などがおもに登録されているサイトである。

5. 臨床研究の適切な実施確保について

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が発生した場合には、「直ちに」(時間的な明示は指針、Q&A内にはない) 臨床研究機関の長に通知しなければならない。さらに機関の長は、研究責任者からの通知に対してすみやかに必要な対応をすると共に倫理審査委員会等にその有害事象を報告し、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。さらに「予期しない重篤な有害事象」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(報告様式はQ&Aに定められている)。臨床研究機関においては、これら一連の流れを業務手順書として整備しておく必要があると共に、「重篤」および「予期しない」の用語定義を現実的な内容となるように、あらかじめ決めておくことが肝要である。

その他、治験と同様に年 1 回の倫理審査委員会へ研究の進捗状況の報告および研究終了時の終了報告が必要となった。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言う事を意味し、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ることが予想される。

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た。

III. おわりに

これまでわが国では、薬事法の規制を受ける治験については国際標準である ICH (日米 EU 医薬品規制調和国際会議)-GCP をより厳密に解釈しての品質が求められる一方で、研究者主導の臨床試験に対してはほとんど品質管理保証について注目されない状況が長らく続いてきた。しかし昨今、研究者主導臨床試験を巡って品質に対する注目が世界的にも高まってきており、わが国でも「臨床研究に関する倫理指針」は平成 15 年の制定以来、改正の度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きている。また、今回は見送られたが、当該指針の法制化についても今後とも議論の翹上にかかることを視野に入れておく必要がある。

研究者主導臨床試験に対する規制が厳しくなる一方で、わが国の臨床試験を実施する医療機関は規制で求められる要求水準をクリアするための体制整備が進んでいない。今後、治験だけではなく研究者主導臨床試験に対する支援体制の整備や人材育成が重要な課題であり、各医療機関は整備を進めることが急務である。

文 献

- 1) 厚生労働省ホームページ「厚生労働科学研究に関する指針」<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/ikenkyu/index.html>
- 2) 日本医師会治験促進センター「治験関連情報」通知・その他 <http://www.jmacct.med.or.jp/report/other.html>
- 3) Clinical Trial Registration : Looking Back and Moving Ahead http://www.icmje.org/clin_trial07.pdf

第5回 DIA 総合ワークショップ

●Medical Writing

Medical Writing への期待 医療従事者の立場から

国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 部長 藤原 康弘

おはようございます。Medical writing というのは、あまりおもしろくない話かもしれませんが、私なりに与えられた課題、今、がんセンターで主に乳癌の化学療法をたくさんやっているのですけれども、医者として、皆さん——今日は多分、企業の人と PMDA の人が来ているのでしょけれども、その人たちに、普通の医者はどういうふう考えているかという話をします。

最初、簡単にイントロダクションした後に、今日は安全対策課の人は来てないかもしれませんが、添付文書に関しては、こんなところを改善して欲しいなとか、それから PMDA の審査報告書やサイトについて、さっき司会の方がおっしゃった、情報のコミュニケーションの問題としてこんなところを改善して欲しいなという話、それから企業に対しても、特に医者向けの advertising material に関して、もう少し工夫が欲しいなという話をしていきたいと思います (表 1)。

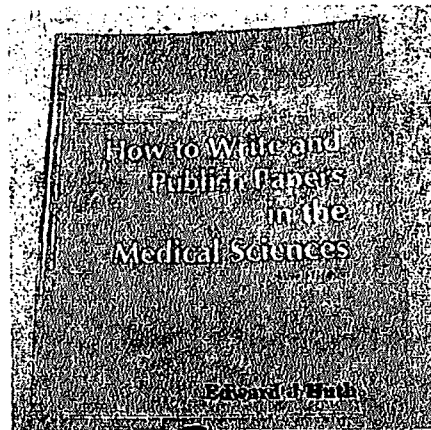
“How to Write and Publish Papers in the Medical Sciences (second edition)” —— 今はもう third edition が出ていますが、私が、初期臨床研修が終わった後、論文をそろそろ自分で書きましょうというときに購入した本です (図 1)。“Annals of Internal Medicine” という、非常にいい内科の総合雑誌がありますけれども、その chief editor をやったエドワード・ハースという人が書いた本です。これを読んで英語の論文の書き方というのを最初に学んだのです。要するに、medical writing です。

どんなことが書いてあったかという、まずイントロダクションでは Tell the reader why the research was started と勧め、次に教科書に書いてあるようなことをイントロダクションのセクションに書くとか、タイトルに書いてあるようなことを一々細かく説明するとか、

表 1

Today's topics

1. Introduction
 2. What to expect of package inserts
 3. What to expect of PMDA
 4. What to expect of pharmaceutical companies' advertising media
 5. Conclusion
-



The guidebook on Medical Writing
that I first read
after becoming a physician

図 1

ペーパーの中で何をいいたいかということをしつかりイントロダクションの中でクリアにしないで、などということが書いてありました (表 2)。

Result のところでは、これは企業の方の CTD などの作成の際にも非常に苦慮されることかもしれませんが、統計学的に有意差がないことを、tended to be greater とか、showed promising trends とか、期待を与えるような言葉で書くなど書いてありました。

Conclusion のところにいくと、これは、最初のパラグラフで、臨床研究とか、基礎研究でもいいのですが、何がわかったかをきちんと書きなさいと。その後 counter-evidence をしつかりディスカッションするというのを忘れないようにとか、この本は非常に参考になったのですが、こういう本を皆様方がいろんなドキュメンテーションをする際に読んでいただけるかどうかは知りませんし、日科技連さんなども、medical writing の講習をやっていますが、それがどういうふうに行われているかも私は存じませんが、医者がいろんな臨床研究をやってパブリッシュするところに関しては、こういう medical writing の体系が非常にしっかりと構築されているというのが世界の現状です。

そういうことを踏まえて、本日はいろいろな pharmaceutical affairs に関する事柄を見直してみます。まず添付文書です。

図 2 左は、レトロゾールという乳癌のホルモン療法のお薬の添付文書の、重大な副作用の一覧です。これは添付文書を PDF で落としてきたのですが、最近では医者が患者さんに添付文書を渡して、「これを読んでおきなさい」とかということもあるやに聞きますけれども、これを見てみると、何が重要で、一番頻度が高くて、ご本人は何が一番気にしなければならないのかということがあまりわからないのです。血栓症、塞栓症と書いてあっても、これは本当にどこで起きるの? とか、患者さんが本当は何が一番苦しむかということ、こういうアロマターゼ阻害薬の場合は、四肢のこわばりとか関節痛というのが結構な頻度で起きて、家庭の主婦の方にはつらいところなのですが、そういうものをこれからは読み込めないのです。

図 2 右は、がんセンター病院で用意しているアロマターゼ阻害薬、レトロゾールのほかに、エキセメスタンとかアナストロゾールもありますけれども、そういうもの一般全部を集めた解

表 2

How to write and publish papers in the Medical Sciences

The Introduction

Tell the Reader Why the Research Was Started
Do Not Explain What Can be Found in Any Textbook in the Field
Do Not Elaborate on Terms in the Title of the Paper
Make Clear What Question the Research Was Designed to Answer

The Results Section

.....

You will not enhance your reputation by hiding statistically not significant results behind weaseling phrases like "tended to be greater" and "showed promising trends".

The Discussion and Conclusions Sections

.....

In the first paragraph of the section, state concisely the central conclusion, Or answer, to be drawn from the data presented in Results

.....

There may be counter-evidence to be presented and assessed.
The honest Discussion considers all evidence bearing on the argument.

説書です。この中で、ほてりとか発汗という更年期症状、これもアロマトーゼ阻害薬が結構多いのですけれども、そういうものや、関節痛とか骨粗鬆症の話、それからコレステロールとかトリグリが結構上がってくるので、その脂質代謝異常についての言及、それから血栓、塞栓などの話もして、患者さんが一番気になるのは、こういう AI 剤を飲むというのは 5 年ぐらい飲みますから——長いときは 10 年まで飲みますけれども——一体いくらかかるの？ というようなことも一覽表にしたリーフレットを渡しています。

本来、安全対策課にここまで要求するのは酷かもしれないけれども、user friendly という観点からすると、今の添付文書のあり方、以前、谷川原先生が添付文書の望ましい姿について研究をされたと聞いており、それがどう反映されたか、私は存じませんが、もう少し使う側に立った視点でのプレゼンテーションが必要ですね。今の添付文書を見てみると、訴訟対応に整備されているように感じます。最高裁の判決で、添付文書どおりにやらないと医者は負けますので、非常に防御的な医療のためのマテリアルとして添付文書はつくられていますけれども、処方する側、それから処方される側の視点に立った添付文書の改訂というのものもある程度必要かと思っています。

例えば、EMA や FDA さんを見てみると、こちらは EMA の for the user とか、それからアメリカの FDA がアリムタを承認したときの承認審査の対象になったものでも、INFORMATION FOR PATIENTS AND CAREGIVERS、こういう書類がきちんとあるのです

Explanation on adverse reactions, lacking emphasis on important points

Package insert of letrozole

① 重大な副作用
血球値、血液凝固能（顕著な明）：特発性血、顕微鏡、熱性血、血球性、血球性、心動脈系にあらわれることがあるので、注射を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

② その他の副作用

	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満
血液系障害			白血球減少	血小板減少、白血球分類異常、中性球減少、好酸球増加、貧血、リンパ球減少
代謝系/栄養障害	食欲低下、体重減少	血中コレステロール増加	高カルシウム血症、血圧低下、体液増加	血中プロテイン増加、血中コレステロール増加、血中カルシウム減少、血中リン酸減少、アルブミン、グロブリン比減少
精神障害	うつ病、不安、不眠症	-	-	四肢麻痺
神経系障害	記憶障害、異常感覚	-	痺感、神経作用が強い	注意力障害、めまい、しびれ感、耳鳴り
その他	白内障、結核、腎炎	-	-	-
皮膚/粘膜障害	-	-	-	皮疹
心臓障害	動悸	-	-	心悸
視覚障害	視力低下	視野障害	視覚異常	視力低下、斜視
呼吸器障害	呼吸困難	-	-	喉痛

Information on aromatase inhibitor supplied from our Hospital to patients

アロマターゼ阻害剤として、アロマターゼ阻害剤の効果が期待されています。アロマターゼ阻害剤は、エストロゲンの産生を抑制し、エストロゲン不足による症状を改善します。

副作用：骨密度低下、関節痛、発熱、頭痛、めまい、吐き気、食欲不振、体重減少、貧血、血球減少、血圧低下、体液増加、血中プロテイン増加、血中コレステロール増加、血中カルシウム減少、血中リン酸減少、アルブミン、グロブリン比減少

用法用量：経口投与。1日1回、1回1錠（1mg）を水またはジュースで吞下してください。

禁忌：妊娠中または授乳中、肝機能障害、腎機能障害、低カルシウム血症、低リン酸血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、低リン酸血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症

注意：骨密度低下のリスクがあります。定期的に骨密度検査を受けることが重要です。

妊婦への注意：妊娠中または授乳中は服用しないでください。

副作用の報告：骨密度低下、関節痛、発熱、頭痛、めまい、吐き気、食欲不振、体重減少、貧血、血球減少、血圧低下、体液増加、血中プロテイン増加、血中コレステロール増加、血中カルシウム減少、血中リン酸減少、アルブミン、グロブリン比減少

お問い合わせ：当院薬剤科 03-XXXX-XXXX

図 2

(図 3)。中を読んでみると、非常にシンプルに、アメリカの添付文書も EU の添付文書もすごく長いですが、それをコンサイスにまとめてあるような文書というのは、必ずパッケージの中に入っているのです。こういうものもある程度用意するという姿勢が日本でも必要でしょう。

次に、PMDA さんに、こういうことが最近欠けているのではないですか？ という話をします。

図 4 は、皆さんよく見ている PMDA のインターネットのサイトで、ここが一番情報の源になる承認審査の報告書や審査概要が載っているサイトです。皆さん方は、これへアクセスするのは簡単ですよ。行って、うちの品目は部会にいつかあったかとか、そういうのを見られると思うのですが、普通の医者にとっては、部会って何ですか？ とか、報告と審議って何が違うのですか？ と、全然わからないのです。これでは情報の持ち腐れです。

何を改善すればいいかというと、承認日です。もう一つは市販の日でもいいのですが、承認日に合わせた検索ができるように普通はすべきだと思うのですが、相変わらずしてません。

それから、私も処方する側にとっては、審議会の日なんてどうでもいいのです。それを認識して、こういう並べ方はいいかげんにやめて、承認日順にしたほうがいいのではないのでしょうか。

それから、保険局との絡みでなかなか難しいのかもしれないけれども、処方する医者や患者にとっては、それはいくらするの？ というのも知りたいのです。それもリンクがあると良い

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

Avastin 25 mg/ml concentrate for solution for infusion
Bevacizumab

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

In this leaflet:

1. What Avastin is and what it is used for
2. Before you use Avastin
3. How to use Avastin
4. Possible side effects
5. How to store Avastin
6. Further information

1. WHAT AVASTIN IS AND WHAT IT IS USED FOR

Avastin is a medicine used for the treatment of colorectal cancer. Avastin will be administered in combination with fluoropyrimidine medicine.

INFORMATION FOR PATIENTS AND CAREGIVERS

PV 6750 AMP

ALIMTA® (uh-LIM-tuh)
(pemetrexed for injection)

Read the Patient Information that comes with ALIMTA before you start treatment and each time you get treated with ALIMTA. There may be new information. This leaflet does not take the place of talking to your doctor about your medical condition or treatment. Talk to your doctor if you have any questions about ALIMTA.

What is ALIMTA?

ALIMTA is a treatment for:

- **Malignant pleural mesothelioma.** This cancer affects the inside lining of the chest cavity. ALIMTA is given with cisplatin, another anti-cancer medicine (chemotherapy).
- **Non-small cell lung cancer.** This cancer is a disease in which malignant (cancer) cells form in the tissues of the lung. If this is the first time you have been treated for your lung cancer, ALIMTA may be given with another anti-cancer drug called cisplatin. If you are being treated because your cancer has come back or you had trouble tolerating a prior treatment, ALIMTA may be given alone. Your doctor will speak to you about whether ALIMTA is appropriate for your specific type of non-small cell lung cancer.

To lower your chances of side effects of ALIMTA, you must also take folic acid and vitamin B₁₂ before to and during your treatment with ALIMTA. Your doctor will prescribe a medicine called a "co-trimoxazole" to take for 3 days during your treatment with ALIMTA. Concomitant medicines lower your chances of certain skin reactions with ALIMTA.

EMA and FDA checks leaflets for patients in addition to package inserts

taking medicines called "nonsteroidal anti-inflammatory drugs" (NSAIDs) for pain or swelling. There are many NSAID medicines. If you are not sure, ask your doctor or pharmacist if any of your medicines are NSAIDs.

图 3

**PMDA's site on the Internet
Information on NDA/sND Areview**

- Search by date of approval is not possible
- The date of the committee meetings is of little value to clinicians
- A link to NHI drug prices is also needed
- The function of search by brand name or indications would also be desirable.

品名	承認年月
○ 甲硫咪唑錠	1月, 2月, 3月, 4月, 5月, 6月
○ 甲硫咪唑片	1月, 4月, 7月, 10月, 11月
○ 甲硫咪唑注射液	1月, 2月, 3月, 7月, 10月
○ 甲硫咪唑注射液(注射用)	1月, 2月, 3月, 4月, 7月, 10月
○ 甲硫咪唑注射液(注射用)	1月, 2月, 3月, 4月, 7月, 10月, 11月, 12月
○ 甲硫咪唑注射液(注射用)	1月, 2月, 3月, 4月, 7月, 10月, 11月
○ 甲硫咪唑注射液(注射用)	1月, 2月, 3月, 4月, 7月, 10月
○ 甲硫咪唑注射液(注射用)	1月, 2月, 3月, 4月, 7月, 10月, 11月, 12月

图 4

と思います。

それから、添付文書のほうは相変わらず薬効分類で分類していますが、ああいう視点は私ども医者にはどうでもよくて、商品名でサッと検索できる、あるいは効能・効果でサッと検索できる——今、この効能・効果を入れたら、それに関する審査報告書にすぐアクセスできる、というようなタイプにすればいいと思うのです。もう国の組織ではないので、もう少しフレキシブルに金を使ったらどうかと思います。

それから審査報告書に関して medical writing 関係で最近気づいたことをいうと、私はいろいろなところでしゃべるときに、審査報告書をダウンロードして、cut and paste して、こんなことが書いてありますという話をする人が多いのですけれども、ここに、いつのころからか、かぎマークが Acrobat Reader が出るのです (図5)。Cut and paste はできないのです。困ったなあと思って、今日のスライドも昨日つくったのですが、そういうときに焦るのです。それはコピーして、PDF にして、それからつくればいいという人もいるかもしれないのですけれども、user friendly という立場からすると、審査報告書など公開文書なのですから、だれでも加工できるようにして欲しいなと思います。

もう少しきつい話をすると、最近の審査報告書を見ると、結構ぼかして書いてあるとか、企業の見解がいろいろ書いてあって、回答を書いてあって、その最後に、何だかわからないけど承認してもいいんじゃないですか、というような、非常に不明確な記載が目立ちます。それからCTDの中にrisk and benefitの項目があるから、あまりそれを言及しないのかもしれませんが、もう少しharmとbenefitに関してPMDAはこういうふうを考える、という明確なフレーズをサブセクションで設けるようなレビューレポートにするほうがいいと思います。

Review Report

PMDA's opinion in the review report seems to be ambiguous compared before and description about harm (risk) and benefit is lacking

“Cut & paste” was possible in the past, but is no longer possible.

Processing may be possible if the file is printed and then converted into a PDF format.

【審査結果】
 平成20年5月23日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
 なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年とし、原価及び製剤ともに創製に該当するとされた。

国内での治療症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に

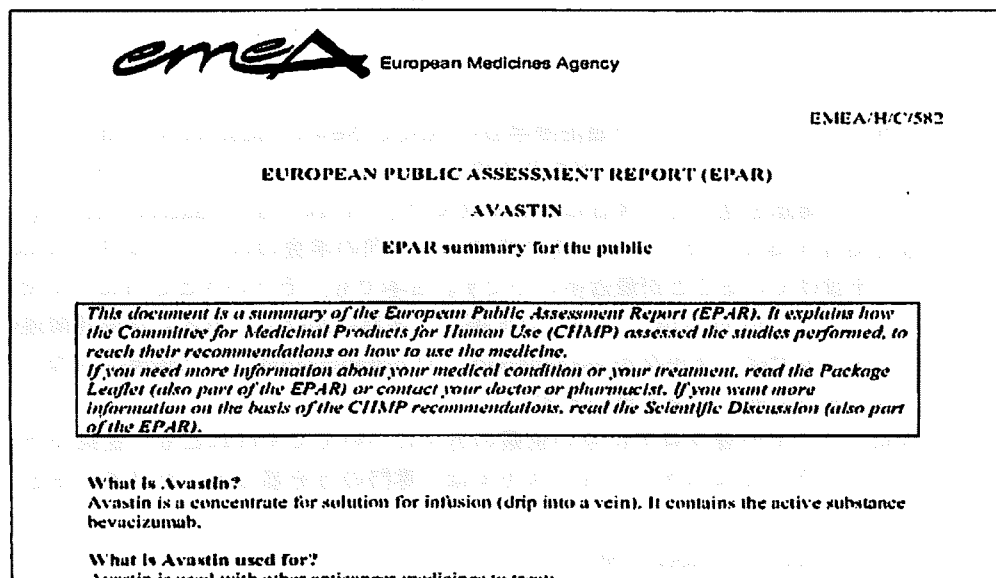
図5

防御的な姿勢で、レビューレポートから、後からマスコミやオンブズマンに指摘されて嫌な思いをしたくないからほかして書くというのでは、もう10年以上前の旧態依然とした調査会時代の調査報告書に戻ってしまうことになりますから、それはやめて、もう少し明確に、コンサイスに書いて欲しいと思います。

それから、これも将来のステップとして、パブリックに向けての審査報告というのも大事だと思います。図6はEMEAのEUROPEAN PUBLIC ASSESSMENT REPORTのsummary for the publicです。一般向けに審査報告書をさらにコンサイスにまとめたものが用意されています。先に述べた審査報告書の改善があった後に、次は普通の、専門家じゃない人たちにその審査報告書を読ませるという姿勢も必要かと思っています。

それからもう一つ足りないのは、アカデミアに対するアピールです(図7)。ここに来られている人たちは、DIAはアカデミアだとか、臨床薬理学会はアカデミアだと思っているかもしれないけれども、普通の医者にとっては、それらの学会は治験に力を入れてやっている人たちの学会とかというイメージしかなくて、循環器をやっている人にとっては日循であり、AHAであり、血液をやっている人にとっては、日血でありASHであるというように、それぞれの専門領域の人たちにとっては、一番プライオリティの高い学会というのは他にあるのです。そこに対してのPMDAのプレゼンスというのがないのが現状です。


では、片やFDAはどういうふうになっているかといいますと、今のOffice of Oncology Drug ProductsのdirectorをやっているPazdurが現場から来た医者ということもあって、これはClinical Cancer Researchという、アメリカ癌学会が出している雑誌ですけれども、そこには必ずセクションとしてReport from FDAというのがあります。



Furthermore,
One proposal is that the PMDA prepare
a leaflet for patients (summary of the review report),
just as the EMEA does.

図6

Inadequate appeal to academia

<i>Report from the FDA</i>	American Association for Cancer Research Clinical Cancer Research
Tasigna for Chronic and Accelerated Phase Philadelphia Chromosome-Positive Chronic Myelogenous Leukemia Resistant to or Intolerant of Imatinib	American Society for Clinical Oncology ASCO News
Matveyev Hazanka, ¹ Xiaoping Jiang, ¹ Michael S. Orr, ² Rajeshwari Sridharan, ¹ Ravi Harapanthalli, ⁴ Ramzi Dagher, ¹ et al.	
Abstract Purpose: This Food and Drug Administration (FDA) analysis leading to the approval of Tasigna (Crizotinib) (CP) and accelerated approval of Imatinib. Experimental Design: The results of an ongoing phase III clinical trial (CP vs Imatinib) in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia (CP-CP) was unclear. Results: The major finding was that CP was superior to Imatinib in terms of overall survival. Confidence interval: 95% CI, 0.001-0.001.	Recently Approved Pharmaceutical Agents
Dexamethasone Hydrochloride (Tofacitinib) By Robert Kaza, MD, Ramzi Dagher, MD, et al.	administration, thereby reducing the need for surgical treatment or avoiding it entirely. Of 60 patients enrolled in the two trials, 57 patients were treated with dexamethasone to avoid surgery-induced extractions.

Physicians may not be expected to pay close attention to PMDA, if the PMDA confines its supply of information to people involved in the pharmaceutical industry (DIA, the Japanese Society of Clinical pharmacology and Therapeutics, etc.). It is essential for the PMDA to make efforts to ensure that the organization comes to be recognized and understood more extensively by people in various academic fields.

図 7

それから、これはアメリカ癌治療学会の ASCO News, quarterly に出てくるのですが、ここにも FDA のコーナーがあります。

それから雑誌を見ても、今日では出しませんでしたが、Gastroenterology にも FDA の内容を紹介するところもありますし、米国の学会のニューズレターには FDA のセクションを設けていることが最近多いのです。日本でも、そういうところにプレゼンスを示していくということが PMDA にとっては大事で、業界に向けて、あるいは業界関連の医者に向けてのアピールでは、なかなか established した organization として認知されないということをもう少し知って欲しいなと思います。

次に、ここで一番フロアに多い企業の方々についてですが、企業の方々には民間なので、そういうコミュニケーションスキルは、専門の方を雇って、たけているところもあります。

図 8 は FDA の off label に関するガイダンスのドラフトをちょっと示したわけですが、アメリカなどでは企業さんが、医者向けだけではなく、direct to consumer といって処方される側の患者さんに対して、いろんな処方薬の広告ができます。そこは非常に規制がかかっていますので、患者さんがうまくだまされるということは少ないのですが、日本のほうは、医者がうまくだまされるように企業さんの広告はつくられているのです。日本の医学雑誌を見たらわかりますけれども、私の経験とか、こんな偉い先生がこんな処方をしてますとかというのが、専門誌のページをめくったらいくらでもありますよ。それに関しては何ら規制がかかっていませんね。

PERSPECTIVE REGULATING OFF-LABEL DRUG USE — RE THINKING THE ROLE OF THE FDA

Regulating Off-Label Drug Use — Rethinking the Role of the FDA

Randall S. Stafford, M.D., Ph.D.

The Food and Drug Administration (FDA) provides a barrier to market entry and use of unproven and unsafe products. For prescription drugs, the FDA approval process requires substantial evidence of efficacy and safety for specific clinical situations. Although approval is indi-

clinical indications (e.g., the antipsychotic agent quetiapine (Seroquel) prescribed for depression) or in unapproved subpopulations (e.g., paroxetine (Paxil) for depression in children).

off-label use is common (see graph) but often not supported by strong evidence.¹ A 2003 report showed that for the 3 leading drugs in each of the 15 leading

class effect, extensions to newer forms of an approved indication, off-label use were for anticonvul-

N Engl J Med Apr 3, 2008

- Although advertisements to consumers about prescription drugs are not permitted in Japan, it is necessary for the PMDA to check the evidence level for each advertisement to physicians.
- The method of supplying information on off-label use of drugs needs to be improved.

FDA U.S. Food and Drug Administration

CDER, Center for Drug Evaluation and Research | CDTO, Center for Drug Toxicology | CDMSD, Center for Drug Safety and Monitoring

Guidance for Industry: Good Reprint Practices for the Distribution of Medical Journal Articles and Medical or Scientific Reference Publications on Unapproved New Uses of Approved Drugs and Approved or Cleared Medical Devices

DRAFT GUIDANCE

This guidance document is being distributed for comment purposes only. Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the Federal Register of the notice of availability of the draft guidance. Submit comments to: Division of Dockets & Communications (HFA-307), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, rm. 1081, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number listed in the notice of availability that publishes in the Federal Register.

For single copies of this draft guidance, please contact: Office of Policy, Food and Drug Administration, 5600 Fishers Lane, rm. 14-101, HFA-11, Rockville, MD 20857 (301) 327-3300.

For general information regarding this draft guidance, contact: Judy Thayer, Office of Policy, Food and Drug Administration, (301) 827-3344.

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration

<http://www.fda.gov/oc/op/goodreprint.html>

図 8

本来は、そういうものは、GCPにのっとってやったとか、GCPに準拠したとか、せめて臨床研究倫理指針にのっとった臨床試験の成果をもとに広告を出すというのが筋なのですが、その辺は全く手つかずです。だから、その辺、PMDAさんの、人が足りないのはわかるのですが、将来余裕が出たら、そういうところもきちっとチェックしていただければと思います——ひどい広告を出す会社というのはいくらでもあります。臨床開発の人をはじめでも、マーケティングの人たちにいくと、売ればいいという考えを持っている人はたくさんいますので、そこをどういうふうにチェックしていくかということを企業のトップの方々には考えて欲しいと思います。

2008年の2月に出たFDAのガイダンスですけれども、その後、4月あたりでJAMAやNew England Journalでオフラベルのインフォメーションをどう処方医に伝えるかということが、非常に議論になっていました。日本では、そこに関して目を向けないというか、ドラッグ・ラグという話はしますけど、適応外使用が普通のように行われている領域がたくさんあるところに関して、“臭い物にふた”的に、適切な情報を与えないようにするとか、適応外使用の中で発生した有害事象は関係ないというようなスタンスを、企業さんもPMDAさんも結構とります。適応外使用なくして良い医療は行えないのが今の日本の現状ですから、そこに目を向けたいろいろなプロモーションのあり方というのでも検討していく必要があると思います。

以上をまとめますと、medical writingというのは、コミュニケーションスキルの非常に大事なツールであるというふうに思います(表3)。

それから regulatory science, 承認審査とか臨床開発にかかわる中で medical writing は非常

表 3

-
- Medical writing is equivalent in some aspects to communication skills.
 - The skill of medical writing is indispensable in the fields of regulatory science in that it is essential for ensuring the sharing of information among pharmaceutical companies, regulatory authorities, physicians prescribing the drugs, and patients.
-

に大事です。どこで大事かという、インフォメーションの共有です。企業、それから規制当局、それから私ども現場の医師、それから患者さん、この四者のインフォメーションのシェアリングが非常に大事なので、medical writing というと、すぐ申請資料の整備だけを考えてディスカッションになりがちですけれども、そうではなくて、ユーザーである私どもとか患者さんをも巻き込んだ medical writing のディスカッションというのを望みたいと思います。

以上です。



話題

臨床試験登録と結果の公開*

山下紀子** 藤原康弘**

Key Words : ICMJE, UMIN-CTR, ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP, publication bias

はじめに

医学雑誌に掲載された臨床試験の論文には、臨床試験を事前に登録した登録システム(レジストリー)と登録番号が記載されることが一般的となっている。これは、2004年9月に米国の医学雑誌編集者国際委員会(International Committee of Medical Journal Editors : ICMJE)が発表した「臨床試験に関する結果論文の出版を検討する条件として、公的な臨床試験レジストリー(登録サイト)に臨床試験を登録することを要求する」という声明¹⁾に基づいている。この声明は、著名な医学雑誌The New England Journal of Medicine (NEJM)をはじめとするICMJE加盟誌全11誌やICMJEのホームページのEditorialなどの位置づけで発表された。法的な強制力のないこの声明を受け、事前に登録がなされていないという理由だけで研究結果をNEJMなどのICMJE加盟誌へ掲載してもらえないかもしれないということに、世界中の治療開発を行う研究者が動揺したことは記憶に新しい。

日本の臨床研究者は、当時日本にはレジストリーがなかったことから、英語のレジストリーへの登録の仕方を手探りで調べることから始めなければならなかった。現在は、日本においてもいくつかのレジストリーが設立・運用されている。2009年4月1日に全部改正されて施行となった「臨床研究に関する倫理指針」²⁾では、侵襲

性を有する介入研究についてはあらかじめ登録することが義務づけられ、それに先んじて、厚生労働科学研究についての登録が義務づけられた。世界保健機関(World Health Organization : WHO)による世界的な協調も整備されつつある。

本稿では、臨床試験登録が普及するきっかけとなったICMJE声明の紹介、臨床試験登録が必要とされる背景、WHOの取り組み、日本と世界の変化を概説し、レジストリーの例としてUMIN-CTRへの登録方法を紹介する。

2004年9月のICMJE声明

ICMJEは米国の医学雑誌の編集者の集まりで、投稿規定や記載内容の共通ルールUniform Requirements for Manuscriptsを作成して継続的に検閲を行うなどの活動を行っている団体である。ICMJE加盟誌には、NEJMのほか、Journal of the American Medical Association (JAMA), The Lancet, Annals of Internal Medicineなどのインパクトファクターの高い著名医学雑誌が名を連ねている。

それらの雑誌へ臨床試験の結果論文を掲載するためには、事前の臨床試験登録が必要としたICMJEの2004年9月の声明の内容は以下のとおりである³⁾。

1. 登録の目的

- ・ 試験の実施と報告の完全な透明性確保。
- ・ 試験に自発的に参加する患者へ、人類の健康

* Clinical trial registration and publication.

** Noriko YAMASHITA, RPh., CCRP. & 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[〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1]; Department of Clinical Trial Coordination and Developmental Therapeutics, Clinical Trial Support Office, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

向上へ自らが貢献したことを知らせる。

- ・このような患者の協力により生み出された知識は誰もが利用可能でなければならない。

2. 登録すべき試験

- ・割り付けを行って介入を前向きに評価する研究計画。
- ・Phase I などの毒性評価を行う研究や薬物動態試験は除外(Phase IIについては明確な規定なし)。

3. 本声明の適用開始

2005年7月1日以降に患者の登録を開始する試験(2005年6月30日までに登録を開始した試験は、同年9月13日までに登録を求めるという暫定措置があった)。

4. 試験を登録する期限

患者登録を始めるまで。

5. 登録レジストリーの条件

無料、一般公開、非営利組織による運営、登録データの妥当性を確保する仕組みの存在、電子的に検索が可能。

6. 登録すべき情報

固有識別番号、介入群と比較群についての記載、研究仮説、主要なアウトカム測定と副次的なアウトカム測定の定義、適格規準、試験に関する主要な日付(登録日、開始予定日あるいは開始日、追跡終了予定日あるいは終了日、データ入力終了計画日あるいは終了日、試験データ完成予定日)、目標登録数、資金源、主任研究者の連絡先に関する情報。

ICMJEは、特定のレジストリーの推奨はしていないと言いつつも、上記の条件を満たしているレジストリーは米国National Library of Medicineが運営するClinicalTrials.govのみをあげていた。このことを受け、日本においては大学病院医療情報ネットワーク研究センター(UMIN)が日本語でも情報提供を行うレジストリーの運営に真っ先に名乗りを上げた。それが後述する現在のUMIN-CTRである。UMIN-CTRは2006年1月にICMJEからacceptable registryとして認められており、その旨がICMJEのホームページのFAQに掲載されている⁴⁾。

なお、ICMJEとほぼ同様の声明が同時期に、英国の医学雑誌British Medical Journal(BMJ)⁵⁾にも掲載された。

臨床試験登録が必要とされる背景

では、臨床試験情報を事前に登録して公開することが必要とされる本質的な背景は何であろうか。それは以下の3項目に整理できる。

- ・出版バイアス(publication bias)の防止
- ・試験参加者に対する倫理的責任
- ・試験参加希望者に対する情報提供と試験参加者募集の促進

出版バイアスとは、「試験の結果が否定的(ネガティブ)であったり、成績がよくなかったりした場合に出版されない傾向にあることから起こる」⁶⁾バイアスを言う。このバイアスをひき起こしている要因はいくつかある。研究者は研究仮説が否定されてネガティブな結果となってしまうと、その結果の発表のために論文を書くモチベーションを維持することは難しい。一方、出版社側としても、新しい試験治療が従来の治療法に比べて有効だというポジティブな結果の方が話題性がありインパクトが大きいので優先して掲載したいという意向が働き、ネガティブな結果は掲載されづらい、という状況がある。このような出版バイアスは、メタアナリシスやシステムティックレビューなどの研究手法を用いる際に特に問題となる。なぜかと言うと、メタアナリシスやシステムティックレビューのために過去に行われたある設定の試験データすべてを収集したつもりが、公表されていない試験については知るすべがないので、結果的にポジティブ試験のデータのみ収集したことになり、実際よりも効果のある治療と結論づけてしまう可能性を生じるからである。

ネガティブな結果であっても公表すれば、エビデンスとして治療選択の際の情報として活用されることもあるが、公表されなければ結果を知らずにその後もその治療を受ける患者に不利益を与えることになる。これを見過ごすことは、非倫理的であり避けなければならない。また、自分と同じ病気の将来の患者のためにボランティアとして身をていしてくれた参加者の善意と貴重なデータを無駄にしないためにも、臨床試験の結果はどのような結果となっても公表する倫理的責任がある。試験結果の公表については、