

ンが誤っていたり、患者選択が偏っていたり、被験者数が十分でなかったり、データ管理が適切でない研究は科学的に妥当ではなく、非倫理的である。また、比較試験において、比べられる治療の優劣について研究者が妥当な確信を持っているわけではないこと、「clinical equipoise」が成り立っている必要があることも科学的妥当性の1つの要素とされる。

これらの実践は、医師だけでは不可能であり、少なくとも生物統計家とデータマネージャーの参加が不可欠であろう。

(3) 適正な被験者選択

被験者の選択は公正(fair)でなければならない。「選択が公正である」にはいくつかの側面がある。まずは、選択は科学的な理由によって行われる必要がある。臨床試験への参加を依頼しやすい人、たとえば製薬企業の社員、病院職員、囚人は、社会的弱者であり、不当に勧誘すべきではない。また、逆に科学的根拠がないにもかかわらず、特定の集団や個人を除外することも公正な患者選択とはいえない。臨床試験の結果、治療が有効であるとわかった場合に、将来その治療を受けるであろう集団を試験の対象から除いてはいけないということである。2点目は、試験の結果、利益を得る集団と被験者集団が異なることがないようにするという点である。発展途上でエイズ薬を開発し先進国で承認・販売を行うことや、抗がん剤の早期開発を米国で行って有効性/安全性が確認されてから日本で後期開発を行うことなどは、公正な被験者選択とは言えない。3点目は、被験者のリスクが最小化され、利益が最大化されるように選択すべきという点である。効果が期待できない患者や過度のリスクを負うことが予想される患者は除外されなければならない。

適正な被験者選択を実践するには、適切な患者選択規準(組み入れ規準)および除外規準の設定、不適格な患者を登録しないような仕組み、不適格な患者が登録されてしまったときに適切に問題が解決されるような仕組み、インフォームドコンセントプロセスの監視等が求められる。

(4) 適切なリスク/ベネフィットバランス

「適切なリスク/ベネフィットバランス」には

3つの側面がある。①被験者のリスクをできる限り小さくすること、②被験者のベネフィットを最大にすること、③リスクとベネフィットのバランスを適切にすること、である。これらを実現するには、まずは試験治療を受けた場合に予想されるリスクとベネフィットを可能な限り同定することが重要である。また、被験者のリスクと臨床試験の結果から得られるであろう社会のベネフィットとのバランスも考慮する必要がある。もちろん、社会が得られるベネフィットがいくら大きくても、被験者のリスクが大きい場合は適切なリスク/ベネフィットバランスとはいえない。

リスクを最小にする実践方法は、適切な治療変更規準(減量規準や中止規準)の設定、これらの規準が実際に遵守されているかをモニタリング、また、重篤な有害事象が発生した際に速やかに周知できる報告システムの構築、適切な中間解析などがあげられる。

(5) 第三者審査

臨床試験の研究関係者以外の第三者により、上記(1)から(4)のすべてを満たしているかが審査され、すべてにおいて問題がないか、問題があっても許容範囲であると評価されなければいけない。日本では、治験については薬事法とGCP(医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令)に基づく治験審査委員会が、その他の臨床試験については「臨床研究に関する倫理指針」に基づく倫理審査委員会がこの役割を担っている。

(1)~(4)を満たすために研究者側に相応の知識と経験が必要なのと同様、審査を適切に行うには、審査委員にも相応の知識と経験が必要であり審査委員への教育も重要である。日本では2008年の「臨床研究に関する倫理指針」の改訂に際して、倫理審査委員に対する教育が医療機関の長の責務として謳われ、現在、各医療機関で体制の整備が行われているところである。

(6) インフォームドコンセント

上記(1)から(4)のすべてを満たした研究を計画したうえで、被験者本人になぜこの臨床試験が必要であるかの意義を理解して参加してもらう必要がある。研究の目的、方法、リスク・ベ

ネフィット、代替治療の十分な説明を行い、その内容を十分に理解してもらった上での自発同意が求められる。

実践方法は、適切な説明文書の作成、インフォームドコンセントについての教育/訓練、CRCによる支援、各医療機関の品質保証部門や、多施設共同試験における中央機構の監査担当者による同意文書の確認等があげられる。

(7) 候補者を含む被験者の尊重

研究に実際に参加した人のみならず、研究に参加する可能性のある人も含め、スクリーニングの段階から研究終了まで被験者は「人」として尊重されなければならない。被験者の尊重には5つのポイントがあるとされる。①プライバシーの保護、②研究参加後の同意の撤回の自由、③研究開始後に新たに判明した情報の提供、④(プロトコル治療終了後も含めて)適切な治療/ケアが受けられていることの継続的な確認/監視、⑤研究の結果/成果を知らせること、である。

これら7つの倫理要件はいずれも重要であるが、筆者らの経験上も、実際にこれらがすべて完璧に満たされた臨床研究があるわけではない。なぜなら、ある問題においては、これらの倫理要件同士が相矛盾すること、すなわち「あちらを立てればこちらが立たず」というトレード・オフの関係がありうるためである。筆者らがデータセンター・運営事務局を務める多施設共同臨床試験グループ(Cooperative Group)であるJapan Clinical Oncology Group(JCOG)で、しばしば医療機関の倫理審査委員会審査において遭遇する「カルテ番号使用不許可」を例として説明する。

製薬企業がスポンサーである治験においては、直接被験者が同定できる「カルテ番号」を、個人識別情報として用いないことが一般的であり、これは日本でも米国でも同様である。治験では、「治験期間」が終了し、すべてのデータが固定されて承認申請がなされた以降は、それ以上の被験者同定が可能な状態を保持する必要がない。そのため、医療機関外にカルテ番号を持ち出すことに伴う「漏洩による被験者の不利益の可能性」というリスクが、治験期間中にカルテ番号と別IDの対応表を管理するという手間と不便さというデメリットを上回ると考えられ、最初からカ

ルテ番号は使わないという意思決定がなされるのである。

しかし、がんの後期治療開発の研究者主導多施設共同臨床試験において「カルテ番号」を用いないことは、製薬企業の治験とはまったく状況が異なる。がん治療の臨床試験では、個々の試験が終了した後も、新たに臨床的に問題となることがわかった晩期毒性や二次がんの調査が追加で行われたり、グループ内での統合解析を行ったりメタアナリシスにデータを提供するために生存期間を更新する必要が生じる可能性もあり、個々の試験が終了したからといって患者識別ができなくなってしまうと、将来の患者に利益をもたらす解析が行えなくなってしまうのである。そのため、米国のCooperative Groupは、そのスポンサーであるNational Cancer Instituteからの指示によって、直接被験者が同定できる識別情報(カルテ番号やSocial Security Number)を収集し、管理している。つまり、長期にわたって被験者同定が確実に行える情報を保有・管理することによって担保される「研究結果の正確性」が重視されており、これは7要件の1つ「科学的妥当性」の観点から「倫理的な行動」といえる。

このように、がんの後期治療開発の多施設共同臨床試験において「カルテ番号を使用すること」は、「科学的妥当性」の倫理要件からは「是」となり、「候補者を含む被験者の尊重」の倫理要件からは「否」となる。どちらを選択すべきか(カルテ番号を使うか/使わないか)は、選択肢それぞれのメリット・デメリットの双方を勘案し、総合的に判断するしかない。倫理要件の実践にしろ倫理審査にしろ、「バランス感覚」が重要であるということである。筆者らは(JCOGは)、医療機関がカルテ番号を出さずに試験に参加することにより生じる、将来患者同定ができなくなるリスクを、科学的妥当性担保に対する「無視できない重大なリスク」と考えるため、医療機関からカルテ番号を出してもらうための交渉を積極的に行っている。

そのほかにも、ある適格条件を立てるか否か(例：病期を選択規準に含めるか否か)、立てる場合にその範囲をどうするか(例：病期をIIとIIIとするか、IIIのみとするか)といった個々の

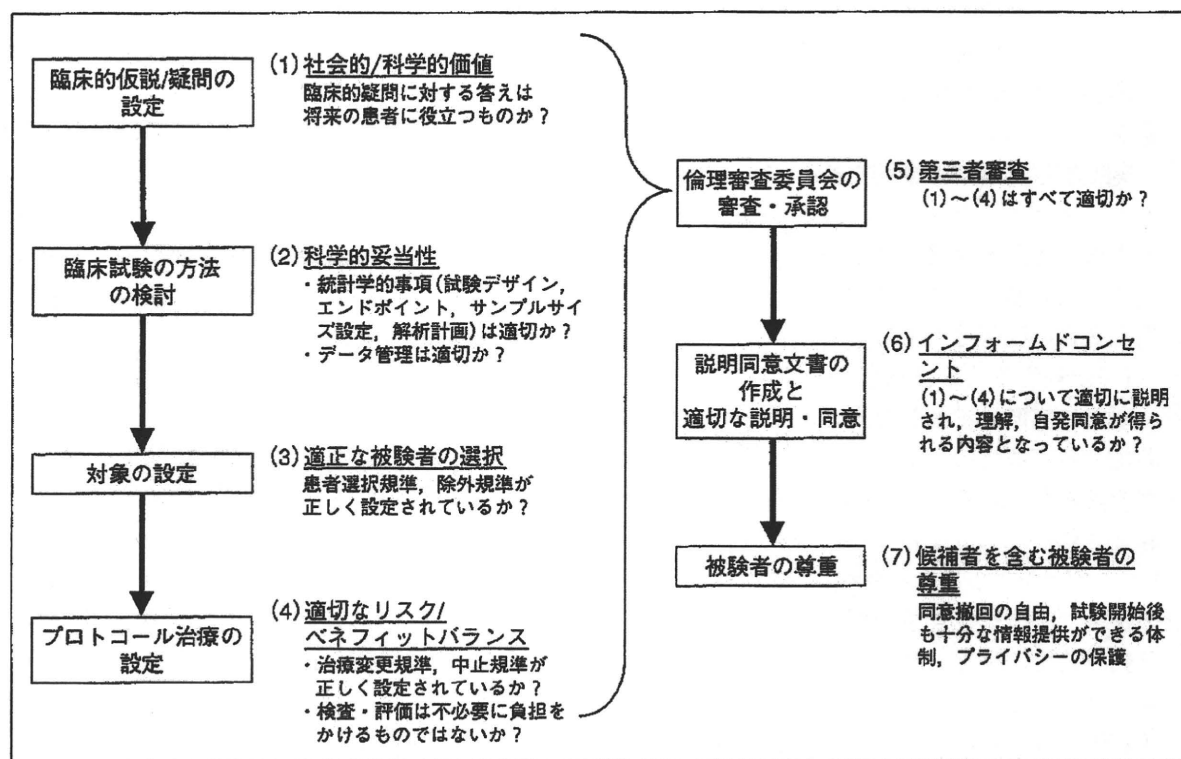


図1 臨床試験計画(書)作成の流れとEmanuelの7要件

決定においても、「科学的妥当性」の要件、「適切なリスク/ベネフィットバランス」の要件といった複数の要件に基づく考察が必要なことはむしろありふれたことであり、どの要件をより重視するかによって判断が異なることも枚挙に暇がない。要は、多くの「トレード・オフ」の関係を有する多側面の倫理要件を全体的・総合的に満たしているか？ どうすれば全体によりよく満たすことができるか？ という視点で7要件を実践に用いることが重要である。

また、Emanuelらは上記7要件を(1)から(7)までこの順序に考えるべきであると述べている。これは、実際に臨床試験を準備する際の手順を想像すると理解しやすい(図1)。臨床試験を行うには、まず臨床試験の目的を明確にし、臨床的仮説が証明された場合、それが将来の患者にとって本当に価値があるものであるのかを検討する(「(1)社会的/科学的価値」の明確化)。次に、その臨床的仮説を証明するためには、どのような試験デザインとすべきか？ サンプルサイズ設定に問題はないか？ を検討する(「(2)科学的妥当性」の確保)。さらに、その治療が有効である

と判断された場合に「治療の対象となる集団」と「患者選択規準」が異なっていないかを検討し(「(3)適正な被験者選択」の実践)、治療変更規準・中止規準が適切であるかを検討する(「(4)適切なリスク/ベネフィットバランス」の確保)。ここまでは、研究実施者側自らが担保すべき倫理要件である。

研究実施者側が(1)から(4)まで十分満たしたと判断したら(多施設共同臨床試験グループではそのグループの審査機構や意思決定機関の承認をもって)、プロトコルは参加施設の医療機関の倫理審査委員会に提出され、審査を受ける(「(5)第三者審査」)。プロトコルが倫理審査委員会で承認され研究が開始されれば、個々の被験者単位で、適切なインフォームドコンセントのプロセスが繰り返されていく(「(6)インフォームドコンセント」の実践)。そして研究の実施中、候補患者を含めた被験者が保護されていることが継続的に担保される体制で研究が進行していくのである(「(7)候補者を含む被験者の尊重」)。このように、個々の要件を別個に検討するのではなく、臨床試験を作成する流れに沿って考える

と7要件を理解しやすいし、また、(1)から順に検討すべきとのEmanuelの主張も納得できる。

おわりに

科学者が、実験を通して科学的に正しい結果を求めるのは当然である。しかし、臨床試験はヒトを対象としているため、科学のみを追及した実験は許されるものではなく、倫理も求められる。倫理と聞くと敬遠しがちな臨床医も多いと思われるが、倫理を十分理解していない状況で臨床試験は行うべきではない。Emanuelの7要件は倫理の専門家でない臨床医にとっても理解/実践しやすく、また、研究倫理をはじめて学ぶ際の教材として用いやすいガイドラインであろう。まずは7要件の内容を(1)から順に、その内容を理解することをお勧めする。なお、臨床研究教育サイトである「ICR web」内にはEmanuel自身による上記7要件についての講演が収録されており閲覧することができる(http://www.icrweb.jp/icr/modules/outer/index.php?content_id=5)。興味のある読者はぜひ閲覧いただきたい。

文 献

1) Meinert CL. Clinical Trials—Design, Conduct, and Analysis—. New York : Oxford University Press ;

1986.

- 2) ヘルシンキ宣言. Available from : URL : http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html.
- 3) 臨床研究に関する倫理指針. Available from : URL : <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinsyo/dl/shishin.pdf>.
- 4) 人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針. Available from : URL : http://med.kyushu-u.ac.jp/recnet_fukuoka/houki-rinri/pdf/cioms.pdf.
- 5) Beecher HK. Ethics and clinical research. N Engl J Med 1966 ; 274 : 1354.
- 6) The Belmont Report. Available from : URL : <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/belmont.htm>.
- 7) Subpart A of 45 CFR part 46. Available from : URL : <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm#subparta>.
- 8) 21CFR part 50.56. Available from : URL : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=50.56>.
- 9) Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA 2000 ; 283 : 2701.
- 10) Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, et al. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. J Infect Dis 2004 ; 189 : 930.

* * *



解説

高度医療評価制度*

藤原 康弘**

Key Words : highly advanced medical technology assessment system, registration trial, clinical trial, off-label usage

制度が生まれた背景

平成11年初頭, 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 平成11年2月1日 研第4号・医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0208-9r.pdf>) (「2 課長通知」, 「104号通知」, 「公知申請の通知」などの名称で呼ばれている; なお, その後平成18年5月22日医政研発第0522001号・薬食審査発第0522001号「適応外使用に係る医家向け医療機器の取扱いについて」(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/02/dl/s0227-10n.pdf>) という医療機器版の「公知申請の通知」も発出されている)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good clinical practice (GCP) に準拠する「治験」とは異なるもの)によって確立した(前述課長通知はすでに終了した臨床試験を念頭に置いている)新たな治療法が, 「薬事法による承認」というプロセスを経て, 最終的に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, 一方で, 前述の課長通知に従い公知申請を経て薬事承認に至るには,

まず, 適応外使用をしながら(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, 適応外使用あるいは研究的な診療である臨床試験はできない)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矛盾を孕ませたまま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」[保険外併用療養費は評価療養(治験, 旧来の高度先進医療はこの「評価療養」に分類された)と差額ベッド代に代表される「選定療養」の2つに区分された]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

* Highly advanced medical technology assessment system.

** Yasuhiro FUJIWARA, M.D., Ph.D.: 国立がん研究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, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

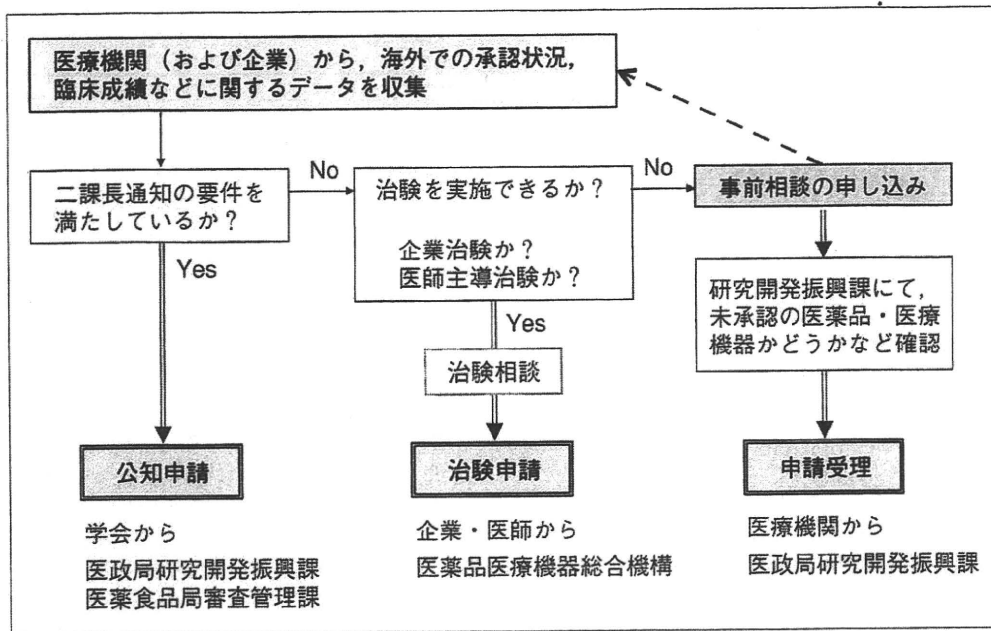


図1 高度医療申請までの流れ

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21年3月31日付けの厚生労働省医政局長通知(医政発第0331021号)および平成20年3月31日付けの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)ではじめて言及されたことによるものである。

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などが適切で、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など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。

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おり、実施する施

(別添)

FAX : 03-3503-0595

厚生労働省医政局研究開発振興課 高度医療担当宛

高度医療に係る事前相談申込書

<u>医療機関名</u>	
<u>担当者の所属及び氏名</u>	
<u>連絡先</u>	TEL : FAX : e-mail :
<u>医療技術名</u>	
<u>使用する医薬品又は医療機器</u> (一般名、製品名、企業名、使用方法、未承認、適応外の内容がわかるように記載)	
<u>相談希望日時</u> (原則、平日の午後2時～5時)	第1希望 月 日 時 ~ 時 第2希望 月 日 時 ~ 時 第3希望 月 日 時 ~ 時
<u>訪問予定者の氏名</u> (使用する医薬品・機器の取扱企業担当者も同行ください。)	

※ 事前相談の申し込みに当たっては、下記の書類を当方分として3部ご準備ください。

(1) 高度医療実施申請書(案)及び添付書類一式

(2) 技術の内容を解説した資料(図表など用いた解説書)

図2 高度医療に係る事前相談申込書

設の倫理審査委員会の承認が得られていれば問題ない。なお、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、わざわざ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筆者は思う。

一方、臨床試験データの信頼性確保につとめるよう、①データマネジメント体制が確保されていること、②多施設共同研究の場合は、多施設共同研究としての実施可能なモニタリング体制などが確保されていることの2点は要件と

されているが、省令GCPに準拠することを求められているものではないことをわれわれは認識し、高度医療評価制度下での臨床試験の実施に臨むことが肝要である。

諸手続きの流れ^{10)~12)}

高度医療評価制度を利用した臨床試験を実施するにあたっては、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。図1に示すようなフロー

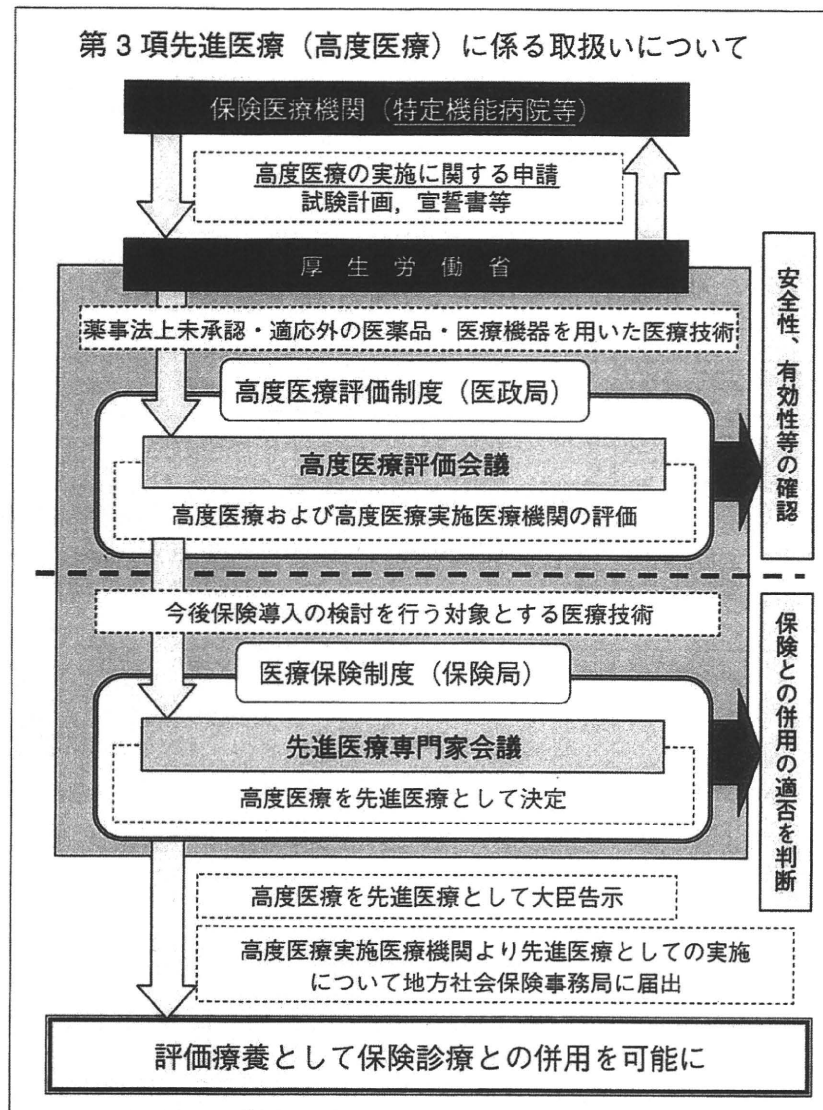


図3 高度医療評価制度の全体の流れ

(平成20年5月28日 第1回高度医療評価会議 資料3-2; <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/dl/s0528-8d.pdf>より引用改変)

チャートにより当該相談を実施することができるか否かを判断することが、最初のステップとなる。このフローチャートにより高度医療評価制度での臨床試験の実施が可能であると判断したら、次に平成21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およ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>)を参照しながら「高度医療に係る事前相談申込書」(図2)を記載し、厚生労働省医政局研究開発振興課・高度医療担当宛にFAXし、当該課での事前相談を受けることとなる。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>) (記載要領は<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/dl/tp0402-1b.pdf>を参照)を厚生労働省医政局長宛に提出し、高度医療評価会議での評価、さらには保険局医療課が事務局を勤める先進医療専門家会議における評価を経て、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、評価療養として臨床試験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(図3)。

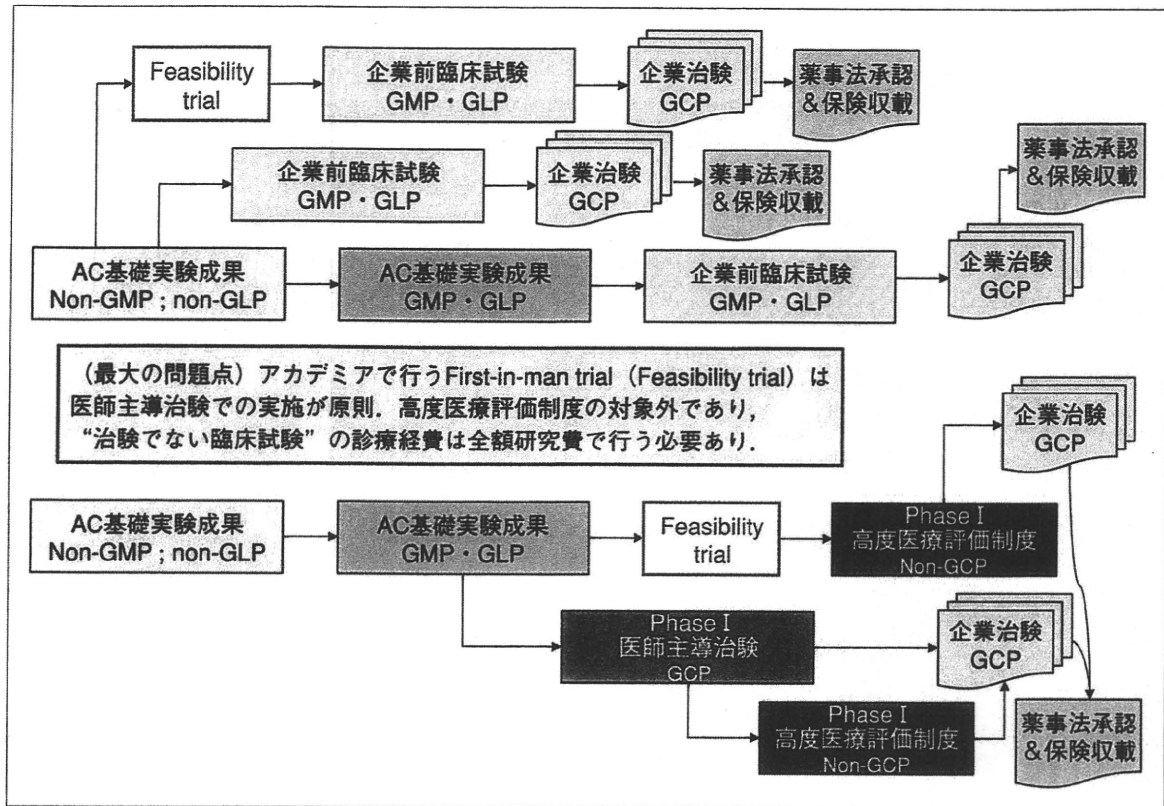


図4 アカデミア発の基礎研究から承認まで
GCP : good clinical practice, GLP : good laboratory practice, GMP : good manufacturing practice

高度医療から薬事承認・保険収載へ

現在の日本では薬事法承認と保険診療に直接つながる臨床試験としては企業治験、医師主導治験、高度医療評価制度下での臨床試験[平成22年2月25日第14回高度医療評価会議で高度医療評価制度下で実施した臨床試験は「治験の計画根拠に使用することは、現在でも可能である」と明示された(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0225-8j.pdf>)]がある。それに加えてこれまでわれわれが多く行ってきた通常の臨床試験(臨床研究)をどう組み合わせ、新医薬品や新医療技術のシーズを日常診療(保険診療)に導入していくのかを、われわれは常に考えておく必要がある。筆者は図4,5に示すような流れを想定している。臨床研究者の方々には、これを参考に、自分たちの臨床研究のロードマップを常に頭の中で描いておいていただきたいと思う。

なお、平成21年9月30日の第11回高度医療評価会議での最終的な議論(<http://www.mhlw.go.jp/>

shingi/2009/09/txt/s0930-25.txt)を踏まえ、高度医療評価制度はfirst-in-human trial (FIH)を対象としないと決定されたため、FIHについては、遺伝子治療研究や幹細胞研究でない限り、相変わらず医療機関外からの科学的・倫理的評価を受けにくい状況が続いており、米国のresearch IND (non-commercial IND)制度¹⁴⁾に倣った仕組みを本邦に早急に導入することで解決を図るべきであると考えます。

おわりに

今後、世界ではじ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、適応外使用の医薬品・医療機器を用いる臨床試験については米国で2000年代から導入されているClinical Trial Policy¹⁵⁾¹⁶⁾やCoverage with Evidence Development^{17)~19)}の仕組みを参考に高度医療評価制度を充実して臨床研究を合法的に混合診療として実施できる体制の整備を図ることに加え、これら臨床試験から

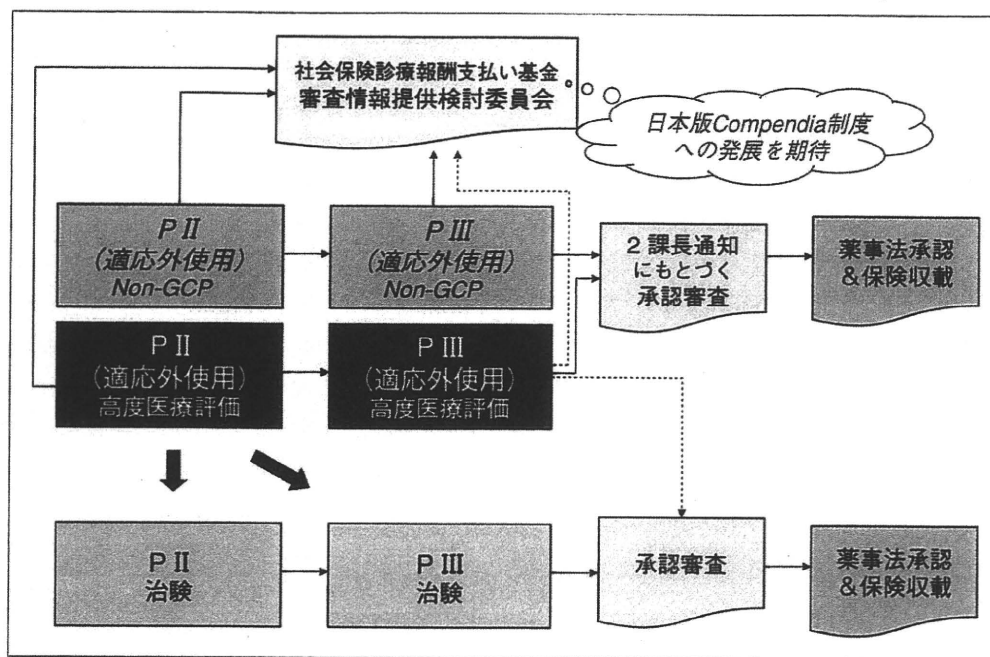


図5 アカデミア発の臨床試験成果の診療への利用；適応使用問題の解消に有効
GCP：good clinical practice

作られるエビデンスをもとに、新医薬品・新医療機器を迅速に日常の保険診療へ導入する仕組みとして、米国のコンペンディア制度²⁰⁾に倣った制度(すでに、診療報酬支払基金の中に設置している審査情報提供検討委員会^{21)~23)}および作業委員会²³⁾の充実と情報公開を図ればよい)をわが国に早急に整備すべきであると提案して、稿を終えたい。

文 献

- 1) 藤原康弘. 抗悪性腫瘍薬の適応外使用. 西條長宏・編. 癌治療の新たな試み 新編III. 大阪：医薬ジャーナル社；2005. p. 766.
- 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. 臨床評価 2005；32：149 [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].
- 3) 厚生労働省. 第1回「臨床的な使用確認試験」に関する検討会 議事次第. Available from : URL : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0607-9.html>
- 4) がんになった時わかる健康保険の使えない危機(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).
- 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. Available from : URL : 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. Available from : URL : <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. Available from : URL : 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. Available from : URL : <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. Available from : URL : <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. Available from : URL : <http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/04/tp0402-1.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. Available from : URL : <http://www.kongoshinryo.net/>

- www.mhlw.go.jp/topics/2005/06/tp0628-1/index.html
- 12) 高度医療評価会議の審議の実際. Available from : URL : 第1回資料(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/s0528-8.html>), 第10回議事録(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/07/txt/s0723-1.txt>), 第10回資料(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/07/s0723-20.html>)
 - 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. Available from : URL : <http://www8.cao.go.jp/kisei-kaikaku/publication/2009/0331/index.html>
 - 14) 米国Investigation New Drug (IND)申請. Available from : URL : <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/default.htm> [なお, 医療機器の場合にはInvestigational Device Exemption (IDE)申請の仕組みがある ; <http://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevice/InvestigationalDeviceExemptionIDE/default.htm>]
 - 15) 藤原康弘. 本邦における医師主導の臨床研究. 最新医学 2006 ; 61 : 1577.
 - 16) Centers for Medicare & Medicaid Services Medicare Clinical Trial Policies. Available from : URL : <http://www.cms.hhs.gov/ClinicalTrialPolicies/>
 - 17) 藤原康弘. 臨床研究を巡る各種基盤整備の必要性. 木村廣道・監修. 医療経営イニシアティブ. 東京 : かんき出版 ; 2007. p. 242.
 - 18) Tunis SR, Pearson SD. Coverage options for promising technologies ; Medicare's 'Coverage with Evidence Development'. Health Affairs 2006 ; 25 : 1218.
 - 19) Centers for Medicare & Medicaid Services Coverage with Evidence Development. Available from : URL : http://www.cms.hhs.gov/CoverageGenInfo/03_CED.asp#TopOfPage
 - 20) Sox HC. Evaluating Off-Label Uses of Anticancer Drugs : Time for a Change. Ann Intern Med 2009 ; 150 : 353.
 - 21) 社会保険診療報酬支払基金. 審査情報提供事例 薬剤. Available from : URL : <http://www.ssk.or.jp/sinsa/yakuzai/index.html>
 - 22) 社会保険診療報酬支払基金. 第14回「審査情報提供検討委員会」及び第32回「審査に関する支部間差異解消のための中央検討委員会」を開催. Press Release No.039(2010年1月29日). Available from : URL : http://www.ssk.or.jp/pressrelease/pdf/pressrelease_039.pdf
 - 23) 平成19年10月11日 首相官邸 高度情報通信ネットワーク社会推進戦略本部(IT戦略本部)第4回医療評価委員会 ヒアリング資料(厚生労働省提出). p. 17. Available from : URL : http://www.kantei.go.jp/singi/it2/iryuu/kaisai_h19/dai4/siryuu1.pdf

* * *

特集

医師主導型臨床試験

乳がん領域における実施状況*

山本 春風**
安藤 正志**
藤原 康弘**

Key Words : breast cancer, UMIN, clinical trial

はじめに

乳がんは女性悪性腫瘍の中でも高頻度に発生する腫瘍であり、日本における2004年女性がん罹患数の1位(2位:胃がん, 3位:結腸がん, 4位:子宮がん, 5位:肺がん), 2008年がん死亡数の5位(1位:肺がん, 2位:胃がん, 3位:結腸がん, 4位:膵臓がん)を占める¹⁾。世界的にみると年40万人以上の乳がん患者が死亡しており、罹患数に至っては100万人とも言われており近年増加傾向にある²⁾。その中でも一部の先進国では乳がんの年齢調整死亡率は1990年ごろより減少傾向に転じており、マンモグラフィを含めた検診の普及、術後補助療法の進歩などがその要因としてあげられている。さらに、米国に至っては年齢調整罹患率も、人口10万人あたりで1980年代の105.6から2000年の151.3をピークに減少傾向となり、2005年には126.2へ減少しており、更年期障害に対するホルモン補充療法使用頻度の低下などの関連性が示唆されている³⁾。

一方、日本では、罹患率(人口10万人あたり)は24.3(1980年), 57.7(2000年), 77.5(2005年), 死亡数も4,141人(1980年), 9,171人(2000年), 11,797人(2008年)と依然増加傾向にある(図1)¹⁾。生活様式の西洋化, 女性の晩婚化, 少産化などがそ

の原因と推測されている。

乳がんの治療は、外科治療、放射線治療、薬物療法(化学療法、ホルモン療法、分子標的治療薬)に分類される。乳がんは他がん種と比較し、原発巣が小さくても潜在的に遠隔臓器に転移をきたしている可能性があり、比較的早期から術後薬物療法の適応となる。術後治療はホルモン受容体やHER2蛋白過剰発現の有無などでホルモン療法や抗がん剤治療を組み合わせ治療が行われている。抗がん剤感受性が比較的良好であり、薬物も化学療法、ホルモン療法、分子標的治療薬と種類も多く、治療成績の向上を目指して現在に至るまでにさまざまな臨床試験が行われている。

乳がん領域臨床試験の実施状況

国内での乳がん領域臨床試験実施状況を知るために、2005年6月より本格稼働を開始した大病院医療情報ネットワーク(UMIN)によるUMIN臨床試験登録システム(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)に登録されている臨床試験を調査した。

2010年6月の時点で、現在実施中の乳がん臨床試験数は105試験であった。2004年の部位別がん罹患数上位5疾患と実施中の臨床試験数を比較したものが表1である。1年間での罹患数であるため、各がん種における患者総数をみても

* Current status of clinical trials in breast cancer.

** Harukaze YAMAMOTO, M.D., Masashi ANDO, M.D. & Yasuhiro FUJIWARA, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立がん研究センター中央病院乳腺・腫瘍内科(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Division of Breast Cancer & Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

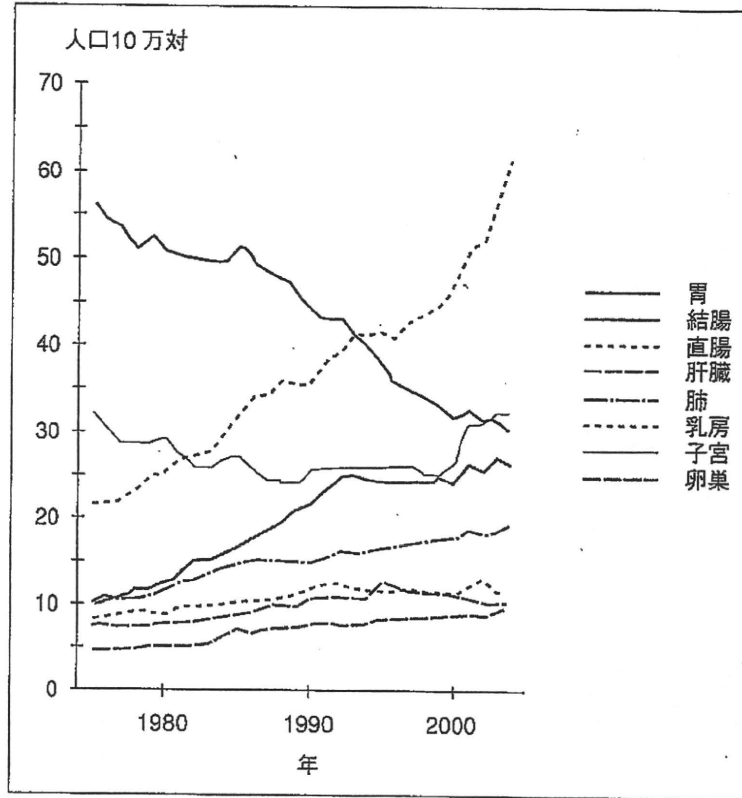


図1 部位別がん年齢調整罹患率の推移
(国立がんセンターがん対策情報センター資料より引用改変)

表1 部位別がん罹患数と臨床試験数

部位	罹患数	臨床試験数	罹患数/臨床試験数
胃がん	109,722	109	1094.6
大腸がん	98,055	135	726.3
肺がん	80,106	250	320.4
乳がん	50,549	105	481.4
肝臓がん	41,515	108	384.4

2004年部位別がん罹患数上位5がん種(文献より)と、現在実施中の臨床試験数から算出した比(2004年罹患数/臨床試験数)

のではないが、その罹患数と臨床試験数の比をみることで1つの臨床試験に割り当てることができる症例の比率を参考程度に知ることができる。胃がんは罹患数/臨床試験数の比が大きく、胃がん患者数に対する現在実施中の臨床試験数は少ないと考えられた。一方、肺がんはその比が小さく、患者数に比して実施中の臨床試験数が多いと考えられる。乳がんの比は表に示したがん種の中では中間であった。

105試験中の対象症例は、乳がん術前34試験、乳がん術後28試験、進行再発乳がん26試験、乳がん手術関連3試験、その他(トランスレーショ

ナルリサーチなど)14試験であった。乳がん術前化学療法が23試験と最も多かった(図2)。試験の内容をみても同様の症例を対象としているものが散見されたが、ホルモン療法において内容が同一のものが目立ち、進行再発乳がんホルモン療法の1種類、術前ホルモン療法の2種類、計3種類(8試験)が同一コンセプトの臨床試験であった。対象試験phaseは、第I相4試験、第II相(I/II相も含む)69試験、第III相12試験であり、その多くを第II相試験が占めていた(図3)。第III相試験を行っているのは4つの臨床試験グループと2つの施設であり、そのうち1つの臨

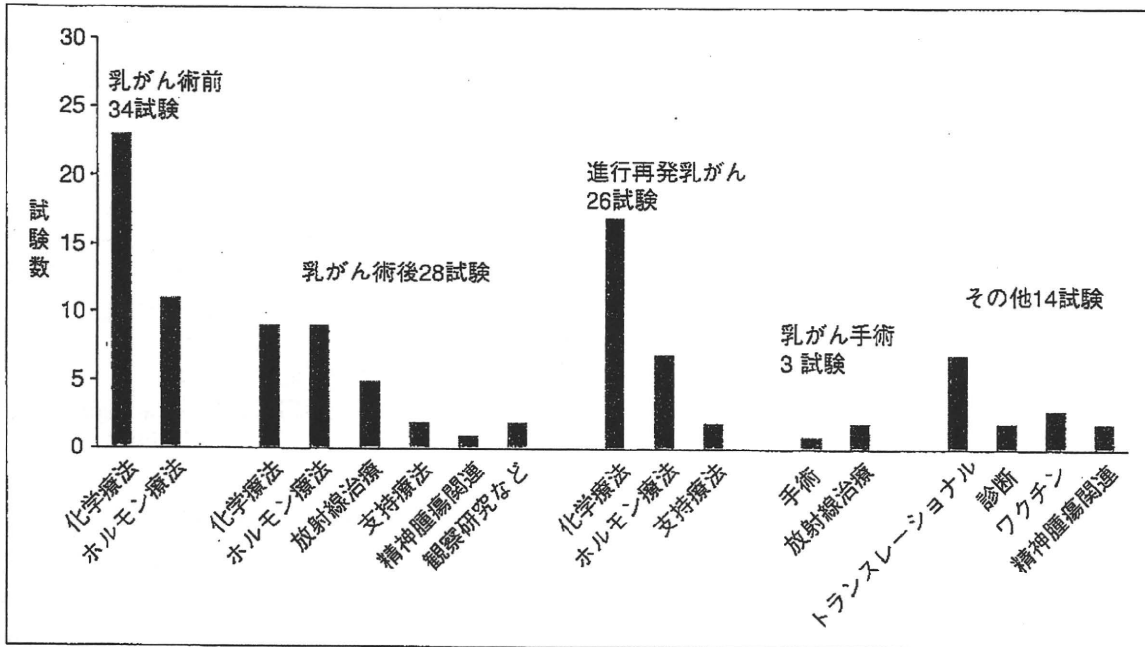


図2 実施中の乳がん領域臨床試験内容(1)

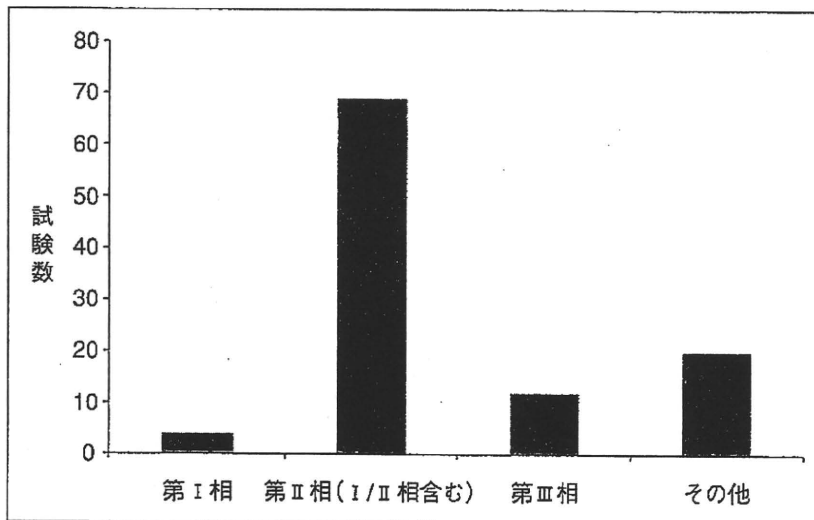


図3 実施中の乳がん領域臨床試験内容(2)

床試験グループが7試験を行っていた。乳がん臨床試験グループは17グループあり、1つの試験グループが実施している試験数の中央値は1試験(range 1~15)であった。1試験のみを実施しているものが10グループと大半を占め、7試験が2グループ、15試験を実施しているグループが1つあった。厚生労働省もしくは文部科学省の公的研究費の給付を受けているものが9試験、財源不明なものは50試験であった。

考 察

治験とは承認申請することを目的とし、薬事法を遵守して行われるものである。一方、臨床試験は薬事法の規制を受けることなく実施可能で、日常臨床で生じた疑問やニーズを解決する手段となる。特に医薬品の適応外使用、複数の治療の組み合わせによる治療効果の増強や稀少疾患に対する治療法の開発など製薬会社が興味を払わない領域は、医師が主体となって行う臨

表2 著名雑誌に掲載された日本論文数

雑誌名	1990~2000年		2001~2010年	
	(A)日本からの論文数/掲載全論文数	(B)日本からの論文数/掲載全論文数	(A)日本からの論文数/掲載全論文数	(B)日本からの論文数/掲載全論文数
Ann Intern Med	3/490(0.61%)	26/6,030(0.43%)	3/392(0.77%)	19/5,593(0.34%)
BMJ	0/688(0%)	20/26,346(0.07%)	3/983(0.31%)	21/21,341(0.10%)
Lancet	9/1,769(0.51%)	98/28,063(0.35%)	16/1,106(1.45%)	189/18,832(1.00%)
NEJM	4/1,136(0.35%)	54/13,647(0.40%)	7/1,145(0.61%)	60/14,137(0.42%)
JCO	29/2,006(1.45%)	68/4,655(1.46%)	51/2,995(1.70%)	141/9,782(1.44%)

1990~2000年, 2001~2010年までの期間をPubMedで検索.

(A): 検索を“human”, “clinical trial”に限定した場合, (B): 検索に限定を加えなかった場合

Ann Intern Med: Annals of Internal Medicine, BMJ: British Medical Journal, NEJM: The New England Journal of Medicine, JCO: Journal of Clinical Oncology (文献より引用改変)

床試験による成績の公表が医療の進歩につながっていく。逆の見方をするならば、臨床試験を計画するにあたりまず考えなければならないのは、その試験結果により医療の進歩にどのように貢献できるかである。たとえば、今まで行われたことのない治療の組み合わせの効果をみたいということで臨床試験を計画した場合、その結果をもって現在の標準治療よりも治療効果が向上する、もしくは副作用の軽減が可能など標準治療を変えるような第III相試験であるか、もしくは将来的に第III相試験を計画するための前段階となり得るものかを考えなければならない。何らかの原因で症例数の集積が困難という理由で第III相試験が組めない場合もある。その場合でも、その試験結果が出ることで現在の治療法に有意義な影響をもたらすものとなり得るかどうかは十分に考慮して計画しなければならない。そうでなければ、試験実施責任医師・機関のただの興味本位の試験ということになってしまう。

研究成果がどの程度臨床的に貢献できているかを類推する一つの手段として、藤原は臨床医学の著名雑誌にどの程度日本からの論文が掲載されているかを調査し報告している⁴⁾。そこでは1990年から2000年までの調査が行われていたため、今回新たに2001年から2010年までの10年間の調査を加え比較したものが表2である。The New England Journal of Medicine, Lancet, Annals of Internal Medicineへの日本からの論文掲載数は10年前と比較し、Lancetでやや増加がみられるものの大きな変化はなく1%未満である。また、腫瘍分野の著名雑誌であるJournal of Clinical

Oncologyでの論文掲載数は上記3雑誌と比べ多いものの2%弱であり、大規模臨床試験結果となるとごく稀である。著名雑誌に掲載される論文は現場の医師が参照することが多く、日常診療行為の意志決定に多大な影響を与える。したがって、臨床研究では大規模な第III相試験が著名雑誌には掲載されやすいと考えられる。以前より日本の研究者は基礎研究領域では他国に引けをとらないだけの成績を残せるものの、日常診療行為に直接影響をもたらすような臨床試験を計画・実施することは不得手であると言われている。雑誌掲載論文数のみから判断すると10年前と比較して、その領域において明らかな進歩があったとは言えない。

今回、乳がん領域での国内臨床試験実施状況の調査を行った。他がん種との比較でみると、乳がんの臨床試験数は飛び抜けて多いというわけではない。しかしながら、現在計画・実施されている105試験のうち70%弱が第II相であり、第III相試験でも症例数が300例を超える規模のものは9例のみであったということに加え、同様の症例を対象とした試験が目立った。また、現在乳がん領域の臨床試験を実施している組織は17グループあるが、そのうちの10グループは1試験のみしか実施していなかった。さらに、大部分が第II相試験であり、第III相試験を行っているのは4グループのみであった。多くの症例を短時間で効率的に集積できることがグループで行うことの最大の利益と考えられるので、その臨床試験は単施設で行うものより規模も試験結果が与えるインパクトも大きくなるよう計画する

ことが望ましいと考えられる。

2009年4月に厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針が改定された。今回、主に倫理審査委員会の機能強化、健康被害への補償、研究者等の臨床研究関連の教育受講義務(臨床研究機関の長による教育・研修環境整備義務)、臨床研究計画の事前登録、臨床研究における重篤な有害事象・不具合の報告義務、研究進捗と終了報告の義務などについて改定があった。これら改定により改定前と比べて多くの規制や種々の義務が臨床研究責任者に課せられるようになった。そのため、これまで以上に臨床試験を計画・実施することに困難を伴うこととなったが、逆にそれら規制が臨床試験の適正な計画・運用につながり、臨床グループのインフラ整備が促進され、より有意義な多施設共同試験が実施されるようになることが期待される。

おわりに

わが国の乳がん患者数は着実に増加傾向にあり、女性のがん罹患数の第1位になっている。がん医療でよく言われる国内治療の均てん化は患者数の多い乳がん領域において無視できない課題であるが、それと同時に臨床試験などで乳がん治療の発展に貢献することもそれと同様もしくはそれ以上に重要なことである。

これまでの乳がんはホルモン受容体発現状況、HER2過剰発現の有無により治療方針が決められていた。Down-stagingや予後の改善を目指して術前化学療法が着目されるようになり、さらに術前化学療法の病理学的治療効果が予後を反映し、特に腫瘍細胞が完全に消失した病理学的完全奏効(pathological complete response: pCR)は、pCRに至らない症例に比べて予後が良好ということが判明した⁵⁾。それを受けて近年primary endpointをpCR率に設定し、さまざまな臨床試験が行われてきた。

また、乳がんではいち早くマイクロアレイによる網羅的発現解析が行われ、遺伝子発現プロファイルに基づいたintrinsic subtype(luminal A型, luminal B型, HER2-enriched型, basal-like

型, normal-like型)の分類が提唱された⁶⁾。現在乳がん領域の治療はその分類に基づいた治療体系への移行という大きな変換期に来ている。Basal-like型乳がんの多くがホルモン受容体陰性、HER2過剰発現なしのいわゆるtriple negative乳がんであり、さらにその遺伝子解析によりpoly-ADP-ribose-polymerase(PARP)-1など新たに有望な標的が見つかった。それまでホルモン療法もtrastuzumabも効果がない乳がんとして日陰の存在であったtriple negative乳がんに注目が集まってくるなど、乳がん治療は新たな発展の時期に来ているようである。これら新たな潮流に遅れることなく、さらにはその発展に貢献できるように国内臨床試験が充実していくことが望まれる。

文 献

- 1) Matsuda T, Marugame T, Kamo K, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2003: based on data from 13 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. *Jpn J Clin Oncol* 2009; 39: 850-8.
- 2) Gluz O, Liedtke C, Gottschalk N, et al. Triple-negative breast cancer—current status and future directions. *Ann Oncol* 2009; 20: 1913-27.
- 3) Glass AG, Lacey JV Jr, Carreon JD, et al. Breast cancer incidence, 1980-2006: combined roles of menopausal hormone therapy, screening mammography, and estrogen receptor status. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1152-61.
- 4) 藤原康弘. 本邦における医師主導の臨床研究. *最新医学* 2006; 61: 1577-83.
- 5) Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; (30): 96-102.
- 6) Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 10869-74.



話題

医療上の必要性の高い未承認薬・ 適応外薬検討会議による ドラッグ・ラグ対策について*

藤原 康弘**

Key Words : drug lag, off-label usage, drug approval, drug pricing, reimbursement

制度が生まれた背景

まず最近のわが国における国のドラッグ・ラグ対策の流れをみておきたい(表1)。

国が適応外使用問題に直面した最初の事例は、子宮内膜症に用いるダナゾールが特発性血小板減少性紫斑病などの血液難病に用いられた結果、肝障害などの副作用が出ていることが研究班(厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班)の報告書で明らかになっているとの批判的な記事を掲載した平成7年(1995年)11月15日の毎日新聞夕刊の記事に端緒を發するようである¹⁾。その後、平成7年度厚生科学特別研究「特定疾患調査研究事業に係わる医薬品の適応外使用に関する調査研究」、平成8年度厚生省特定疾患調査研究班・政策的研究部門 特定疾患に関する緊急研究班「特定疾患に係わる医薬品の適応外使用に関する調査研究」などが実施されたようである²⁾。一方、平成9年(1997年)2月、日本臨床薬理学会学術委員会は適応外使用の実態を調査すべく委員会を設置し、文献情報の検索と精査を行って90の薬物と疾患の組み合わせについては、国内的・国際的にはほぼ確立した治療法であるとの報告を行ってもある²⁾。厚生省(当時)はこのような学

会などの試みや海外での状況を踏まえ、平成9年度の厚生科学研究の一つの課題として「難治疾患・稀少疾患に対する医薬品の適応外使用のエビデンスに関する調査研究」班(津谷班)を發足させ、臨床薬理学会の調査を、より深掘りで行い報告書を公開した³⁾。その後も、適応外使用の調査研究は平成10~12年度ヒューマンサイエンス振興財団、平成13~15年度は厚生労働科学研究・医療技術評価総合研究事業として引き継がれて実施されている⁴⁾。

これら調査時期と同時期に現在の独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)の前身となる医薬品医療機器審査センター(PMDEC)が創設され、医薬品の審査に専門医が携わる体制の整備が始まり、そのような時代の流れの中、小児用バッファリン®(アスピリン)の血栓・塞栓症の二次予防目的での使用やシスプラチンの小細胞肺癌での使用などの適応外使用の実態を是正する目的でいわゆる「2課長通知」(厚生省健康政策局研究開発振興課長 同 医薬安全局審査管理課長 研第4号 医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」)の發出が平成11年(1999年)2月になされた⁵⁾。この通知により「医学薬学上公知」と見なされた効能・効果な

* Role for "evaluation committee on unapproved or off-labeled drugs with high medical needs" in drug lag countermeasure.

** Yasuhiro FUJIWARA, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立がん研究センター中央病院乳腺科・腫瘍内科[〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1]; Department of Breast and Medical Oncology, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, JAPAN

表1 がん領域の未承認薬・適応外薬への国の対応 年表

平成11年(1999年)2月1日 厚生省健康政策局研究開発振興課長 同 医薬安全局審査管理課長 研第4号 医薬審第104号 「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」)の発出

平成15年(2003年)7月30日 改正薬事法(薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律 平成14年法律第96号)施行:医師主導治験制度の開始

平成16年(2004年)1月6日 抗がん剤併用療法に関する検討会 第1回開催
(座長 黒川 清 東海大学教授・日本学会会議会長)
平成17年(2005年)2月7日 第8回 検討会で終了

平成17年(2005年)1月24日 未承認薬使用問題検討会議 第1回開催
(座長 黒川 清 途中から国立病院機構名古屋医療センター 堀田知光 院長に交代)
平成21年(2009年)10月1日 第22回会議で終了

平成22年(2010年)1月26日 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 第1回開催
(座長 国立病院機構名古屋医療センター 堀田知光 院長)

平成22年(2010年)4月1日 新薬創出・適応外薬解消等促進加算の導入

どについては、新たな治験を実施することなく、いわゆる「公知申請」が可能となっている。厚生労働省の資料によれば、平成22年(2010年)1月現在で、抗がん剤17品目、がん支持療法・診断薬8品目が承認されている⁶⁾。

しかしながら、2課長通知導入後も、公知申請に基づく承認数は伸び悩んだため、厚生労働省は抗がん剤併用療法に関する検討会を設置し、その当時の抗がん剤領域の適応外使用の大幅な改善を試みた。検討会は学会などからの要望を把握し、総計61療法のエビデンス・レベルを検討[最終的には海外既承認で第III相ランダム化比較試験の結果が存在する療法に限定(「医学薬学上公知」の判断)]し、21療法のエビデンス評価の報告書を作成し、最終的に薬事承認(迅速承認)された^{7,8)}。

また、同時期、平成15年度厚生労働科学特別研究事業「国内未承認医薬品に関する調査研究」(黒川班)の一環として著者は日米の当時承認済みの抗がん剤すべての効能・効果の比較検討を行い、抗がん剤の適応外使用の正確な実態を報告した⁹⁾。さらに、平成16年度と同班の調査・研究では、ドラッグ・ラグの解決策の提言も行った¹⁰⁾。薬事法が改正されて、未承認薬を用いて医師自らが行える医師主導治験の制度がわが国に導入されたのもこの時期である。

しかし、その後もドラッグ・ラグの問題は続

き、平成16年、大腸がんに対するオキサリプラチン、悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセド、多発性骨髄腫に対するサリドマイドの承認の遅れに対する国民からの批判が起こり、政府の規制改革会議などからの圧力もあって平成17年(2005年)1月に発足したのが未承認薬使用問題検討会議である¹¹⁾。前述の抗がん剤併用療法に関する検討会と違い、年4回の定時開催で、海外で新たに承認される医薬品を公開の会議の場でオープンにし、ニーズの評価を行い、早期の治験開始などを推奨する役目が与えられた。しかし、検討会が直接的に承認をもたらすわけではなく、不完全燃焼感をもたらしたことも事実である。

そして、再度、がん領域以外も含めた全疾患分野についてのドラッグ・ラグの日本の現状を把握し、それを解決する試みが始まり、その結果生まれたのが医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議である。

医療上の必要性の高い未承認薬・ 適応外薬検討会議について

欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応(未承認薬・適応外薬)を解消するために、厚生労働省医政局研究開発振興課、および医薬食品局審査管理課は、未承認薬・適応外薬にかかわる要望の公募を平成21年6月に開始した。公募の条件は、未承認

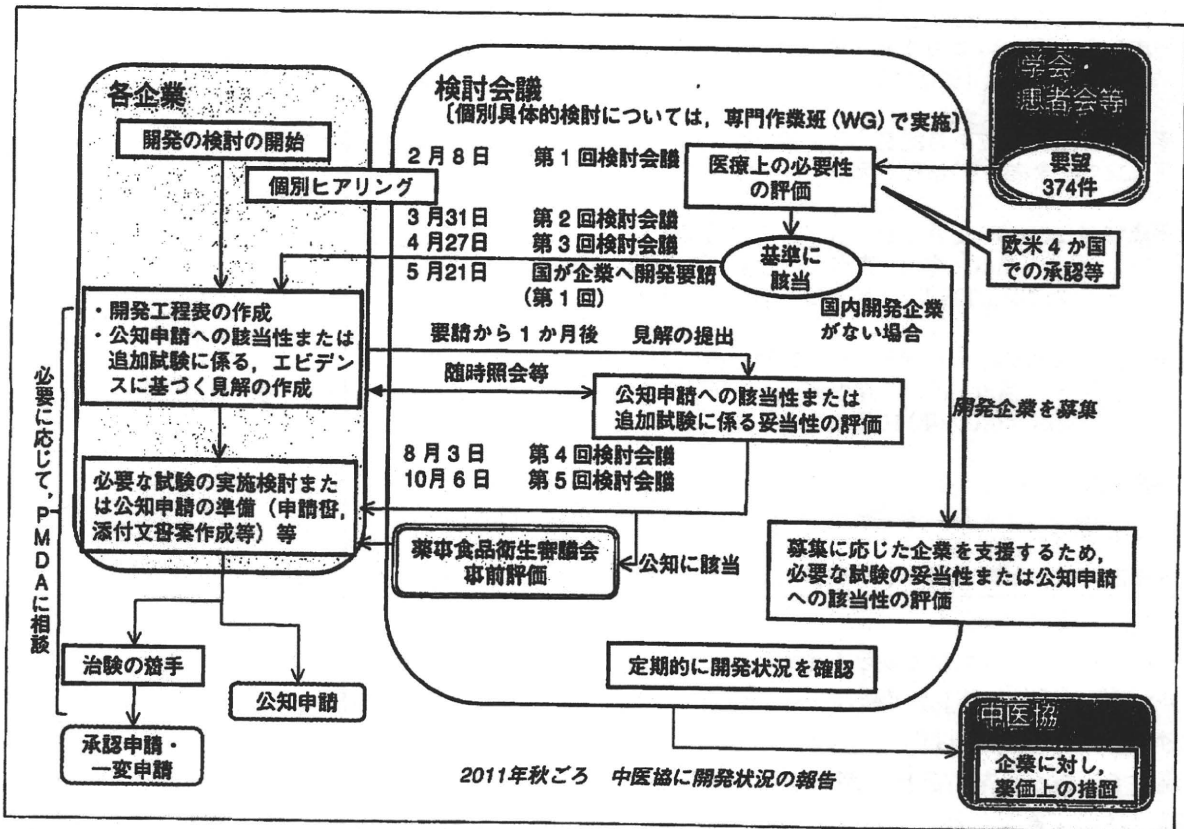


図1 検討会議における検討の進め方
PMDA：独立行政法人医薬品医療機器総合機構

薬は、欧米4か国(米、英、独、仏)のいずれかの国で承認されていること、また、適応外薬は、欧米4か国のいずれかの国で承認(公的医療保険制度の適用を含む)されていることであった。また、学会などによる要望に関しては、当該医薬品の科学的エビデンスに基づく有効性および安全性の評価を添付して提出することも求められた。平成21年6月18日から8月17日までの公募期間の間に、約200の団体、および患者より、約600件の要望が提出された。重複を整理すると最終的に374件(未承認薬89件、適応外薬285件)の要望となった。そして、この公募調査に引き続き厚生労働省はそれらの医薬品について、当該の製薬企業に、未承認薬、および適応外薬の要望にかかわる見解(医療上の必要性、および開発の意思について)の提出を求めた。

これらの未承認薬、および適応外薬に関する要望、および当該製薬企業の見解に対して、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要

な試験の妥当性を確認することなどにより、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進に資することを目的として、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議が厚生労働省医政局研究開発振興課、および医薬食品局審査管理課を事務局として、国内の有識者20名から構成されて発足したのである。要望された未承認薬・適応外薬については、検討会議の下に7つの専門作業班(代謝・その他、循環器、精神・神経、抗菌・抗炎症、抗がん、生物、および小児の各領域について、大学や医療機関、研究機関から4~10名の専門家が選ばれ、作業班は構成されている)が設置され、各専門作業班では、個別の未承認薬・適応外薬について「医療上の必要性が高い」薬剤の選定、さらに「医療上の必要性が高い」と判断された薬剤について、当該製薬企業への開発要請方法(公知申請、あるいは新たな臨床試験を要求)を検討している。検討の全体の流れは図1を参照されたい。

抗がん剤に関して提出された要望は、未承認

表2 「医療上の必要性が高い」と判断される基準

次の①および②の両方に該当するもの

① 適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合

- ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

② 医療上の有用性が次のいずれかの場合

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている

薬19, 適応外薬61で合計80品目であった。「医療上の必要性が高い」とは、適応疾患が重篤であり、さらに臨床的に有用性があると見なされることが基準となっている(表2)。抗がん剤の場合、「適応疾病の重篤性」については、「悪性腫瘍」の治療を対象とした品目であれば該当と判断されている。さらに、「病気の進行が不可逆的」および「日常生活に著しい影響」については、薬剤ごと個別に該当性が判断されている。「医療上の有用性」は、抗がん剤の場合、次の基準で判断されている。「既存の療法が国内にない」については、実地医療では何らかの治療が実施されているものの、国内で他のがん種に対する効能・効果の承認が得られているが、当該疾患に対する効能・効果が存在しないものが該当すると判断されている。「欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている」については、何らかの比較臨床試験成績が示されているものが該当すると判断されている。「欧米において標準的療法に位置づけられている」については、悪性腫瘍においては、標準治療として確立されている治療法が限定されていることが多いため、明確に標準治療と見なされる薬剤だけでなく、がん種によっては第II相試験レベルのエビデンスで、汎用される治療レジメンも対象に含められている。具体的には、国際的な診療ガイドライン[米国National Comprehensive Cancer Network(NCCN)ガイドラインなど]や教科書[Cancer Principles & Practice of Oncology(De Vita, et al)など]への記載があるものが該当すると判断されている。

専門作業班では、各要望について、当該製薬

企業から提出された見解も含め、適応疾患の重篤性、および医療上の必要性についての見解をまとめ、「医療上の必要性が高い」と判断可能かどうか、および国内での承認申請のための臨床試験の実施の必要性の見解に関する報告書を作成している。また、当該製薬企業より、公知申請が可能であるとの見解が提出された医薬品については、海外、および国内での使用実績などを専門作業班で検討し、当該医薬品の公知申請の妥当性に関する報告書も作成している。これらの報告書をもとに、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で、「医療上の必要性が高い」ことに関する判断の妥当性、国内での承認申請のための臨床試験の実施の必要性、および公知申請の妥当性について検討が行われ、これらの検討結果に基づき、厚生労働省より、国内における承認申請に関する当該製薬企業への開発要請が行われるというのが会議の流れである(図1)。さらに、注目すべきなのは、開発要請への企業の対応が平成22年4月から導入されている「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」という医療保険制度と連動している点である¹²⁾。

おわりに

以上、平成21年度末から始まった医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の概要を解説してきた。表1からもわかるように、ドラッグ・ラグ解消の切り札は現状では存在せず、数年おきに設置される同じような国の委員会での検討にゆだねられている。そろそろわが国も薬事法に基づく承認と保険償還の可否が1対1対応している世界から卒業し、適応外使用につ