

18

がん患者必携のめざすところ —がん対策情報センターの 役割—

国立がんセンターがん対策情報センター
センター長補佐

情報提供・診療支援グループ長 若尾 文彦

1 がん医療の状況

がんは、1981年に日本人の死因のトップになり以後も増え続け、最近では毎年およそ60万人が、がんになり、30万人ががんで亡くなっている。また、日本人が生涯でがんになる割合は、男性53%、女性40%で日本人の2人に1人はがんになり、といわれている。国民の大きな脅威であるがんの医療において、がんに関する正しい情報がわからない、がんについて相談できる場所がない、地域や医療機関によって受けられる医療に差がある、手術療法に比べて放射線療法、化学療法の実施体制の整備が遅れている、緩和医療、在宅医療の体制が不十分である、海外の新しい薬品が使用できない、などの問題が患者さん、家族などから指摘された。これらの声を受けて、2006年6月「がん対策基本法¹⁾」が議員立法により成立した。

2 がん対策基本法とがん対策推進基本計画

がん対策基本法は、がん対策を総合的かつ計画的に推進することを目的とし、「がん予防及び早期発見の推進」、「がん医療の均てん化の促進等」、「研究の推進等」の3つを基本的施策としている。また、患者・家族の代表を含む「がん対策推進協議会」を招集し、国の全体の計画として「がん対策推進基本計画²⁾」を制定し、基本計画をもとに、各都道府県で「都道府県がん対策推進計画」を策定し、がん対策を推進することを謳っている。2007年4月基本法が施行された後、2ヵ月の間に5回の推進協議会が開催され、6月にがん対策推進基本計画が閣議決定



された。

このがん対策推進計画で、分野別施策の(3)がん医療に関する相談支援及び情報提供の取り組むべき施策として、「インターネットの利用の有無に関わらず、得られる情報に差が生じないようにする必要があることから、がんに関する情報を掲載したパンフレットやがん患者が必要な情報を取りまとめた患者必携を作成し、拠点病院等がん診療を行っている医療機関に提供していく。」とされた。さらに、個別目標において、「当該パンフレットや、がんの種類による特性等も踏まえた患者必携等に含まれる情報をすべてのがん患者及びその家族が入手できるようにすることを目標とする。」と謳われ、がん患者が必要とする情報を取りまとめた患者必携を作成し、すべてのがん患者に情報を届けることが基本計画に明示された。

一方、基本計画の(2)医療機関の整備等の中では、「がん診療を行っている医療機関には、地域連携クリティカルパスの活用等により、医療機関の連携体制を構築し、切れ目のない医療の提供を実現することが望まれる。」とされた。個別目標として、「原則として全国すべての2次医療圏において、3年以内に、概ね1箇所程度拠点病院を整備するとともに、すべての拠点病院において、5年以内に、5大がん（肺がん、胃がん、肝がん、大腸がん、乳がん）に関する地域連携クリティカルパスを整備することを目標とする。」と謳われ、2008年3月1日厚生労働省健康局長通知「がん診療連携拠点病院の整備について」において、がん診療連携拠点病院は、2012年4月1日までに5大がんの地域連携クリティカルパスを整備することが義務づけられた。



③ がん対策情報センターによるがん患者必携の作成

2006年10月国民・患者や医療従事者に対するがん診療情報提供の体制整備の支援とがん対策に関連する情報基盤の中核的組織として国立がんセンターにがん対策情報センターが設置され、ホームページ「がん情報サービス」やがんに関する冊子を作成しさまざまな情報提供を開始した。(http://ganjoho.jp)

さらにがん対策情報センターではがん対策推進基本計画を受けて、患者必携について、厚生労働省健康局総務課がん対策推進室およびがん対策推進協議会のメンバーの意見を伺い、検討を行った。その結果患者必携の構成要素として、がん

の療養に必要と思われる一般的情報を掲載した冊子、自分のがんの情報を書き留めて整理する自記式バインダー型手帳、地域の医療機関や社会保障の窓口などの情報を掲載した地域ごとの冊子の3つが重要であると考えた。その方針に基づいて、がん対策情報センターの活動を支援している「患者・市民パネル」の協力の下、A4判250ページからなるがんの情報を取りまとめた冊子「がんになったら手にとるガイド」、A5判68ページのバインダー手帳「わたしの療養手帳」、さらに、地域の情報を取りまとめたA5判30ページ弱の冊子「地域の療養情報」の試作版を2008年6月に完成した。「地域の療養情報」は研究班の班員協力のもと、栃木県版、茨城県版、静岡県版、愛媛県版を作成し、さらに、沖縄県版が、2010年1月に作成された。

この患者必携試作版を、第10回がん対策推進協議会（2009年6月24日）にて報告し、方向性について了承を得た³⁾。さらに、試作版をがん対策情報センターが提供するホームページ「がん情報サービス」に掲載することや、市民向け講演会を開催することなどにより、広く意見を求めると共に、「患者・市民パネル」のメンバーからのアンケート、検討会などにより、1)「がんになったら手にとるガイド」をA4判からA5判へサイズ変更する、2)「手にとるガイド」に含まれていた各種のがんの療養情報を16種類のがんの療養情報として、分冊化する、3)用語集・「患者さんの手記」を増やす、4)地域情報についてひな形を示すのみ、とし各都道府県版の作成は都道府県に委ねる、という完成版に向け以下の変更案（図1）を策定した。「地域の療養情報」は、必携本体ではないが、必携とともに利用するもので、がん対策情報センターが発行するがんに関する冊子などと併せて「必携ファミリー」として位置づけた。「わたしの療養手帳」と同じA5判に統一されており、バインダーに関連する資料を綴じ込んで一元管理が可能となっている。さらに、「がんになったら手にとるガイド」も同じA5判となり、各種がんの療養情報を領域別に16冊に分冊化して本体から抜くことで、文字を小さくしないでかつ厚くならないよう変更することができ、名前のとおり必要に応じて携帯できるようになった。

患者必携の配布方法については、がんの診断が伝えられて間もない時期の患者には、担当医の指示により、担当医、看護師、相談支援センター相談員等医療機関スタッフから医療機関にて渡すことを原則として、1) 都道府県がん診療連携拠点病院等、配布体制が整備された拠点病院から配布を開始する、2) 配布施設

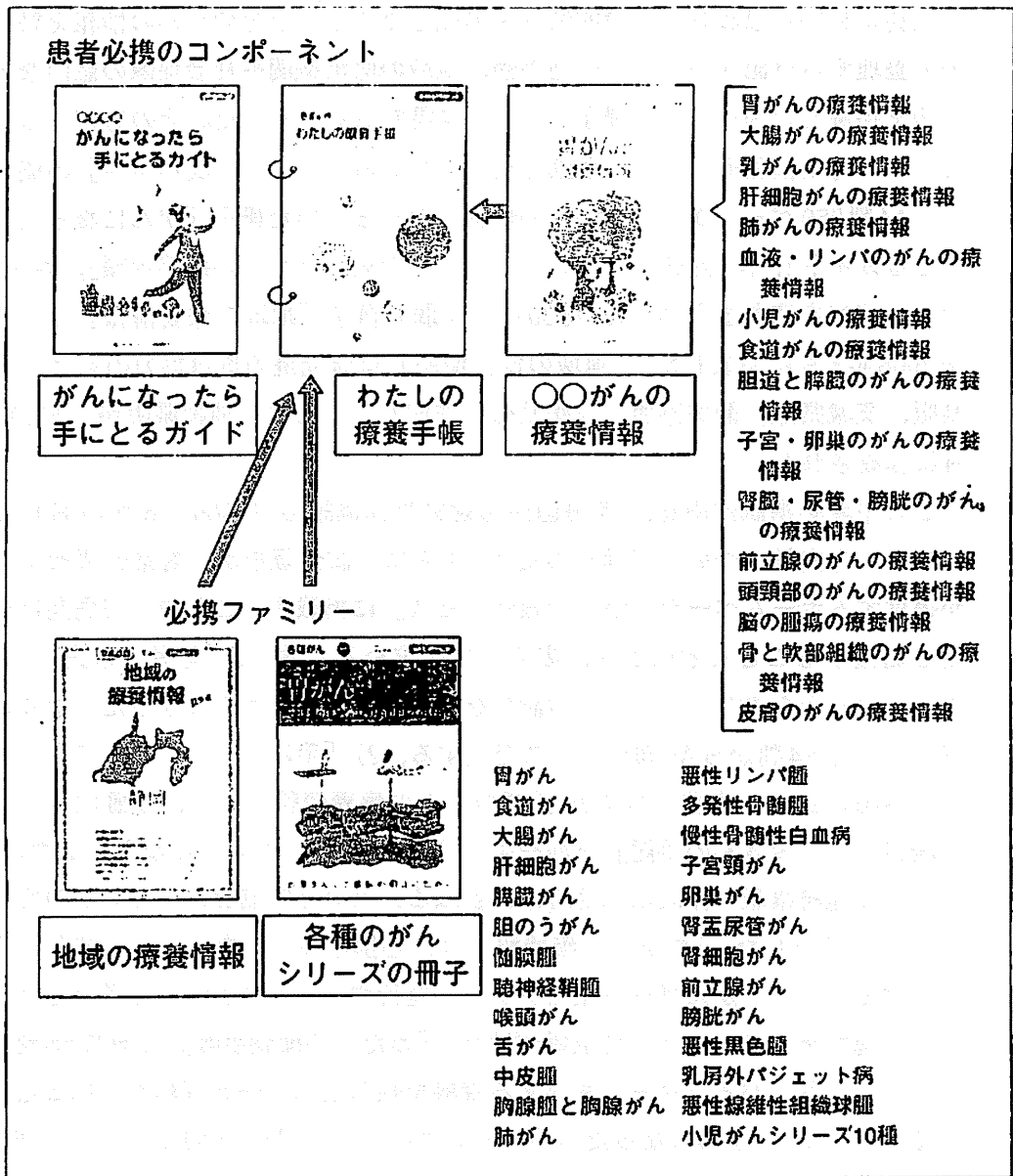


図1 患者必携のコンポーネント

については、各都道府県で決める（当初は、施設を限定し、段階的に増やしていく）、3) 受注・配送センターを準備し、配布施設からの連絡で配送する、4) 配布施設のためのマニュアル等の作成する、5) 必携に関する問い合わせ窓口を用意する、6) 認知度向上のための広報を実施する、というアクションプランを作

成した。これらの変更方針とアクションプランを第11回がん対策推進協議会(2009年12月2日)に報告し、了承され³⁾2010年度後半からの配布に向けた準備を開始した。

4 がん患者必携の内容

「がんになったら手にとるガイド」の試作版の目次を図2に示す。

「第1部 “がん”と言われたとき」では、告知後の不安への対処法を示し、「第2部 がんに向き合う—自分らしい向き合い方とあなたを支える仕組み」では、「自分らしい向き合い方を考える」として、直後の不安から落ち着きを取り戻した時期に、さまざまな資源を活用する方法を示すとともに、「経済的負担と支援について」では、治療にかかる費用、公的助成・支援などを示している。

<p>第1部 “がん”と言われたとき</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 診断の結果を上手に受け止めるには 2. がんと診断されたらまず行うこと 3. がんと言われたあなたの心に起こること 4. 情報を集めましょう 5. 相談支援センターにご相談ください <p>第2部 がんに向き合う—自分らしい向き合い方とあなたを支える仕組み</p> <p>第1章 自分らしい向き合い方を考える</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 自分らしい向き合い方とは 2. 社会とのつながりを保つ 3. 治療法を考える 4. 治療までに準備しておきたいこと 5. がんに携わる“医療チーム”を知ろう 6. 医療者とよい関係をつくるには 7. セカンドオピニオンを活用する 8. 患者同士の支え合いの場を利用しよう 9. 療養生活を支える仕組みを知る 10. 限られた時間を自分らしく生きる <p>第2章 経済的負担と支援について</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治療にかかる費用について 2. 公的助成・支援の仕組みを活用する 3. 民間保険に加入しているときには 	<p>第3部 がんを知る</p> <p>第1章 がんのことで知っておくこと</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. がんの発生と進行の仕組みを知る 2. がんの検査と診断のことは知る 3. がんの病期のことは知る 4. 手術のことは知る 5. 薬物療法(抗がん剤治療)のことは知る 6. 放射線治療のことは知る 7. 臨床試験のことは知る 8. 緩和ケアについて理解する 9. 痛みを我慢しない 10. がんの再発や転移のことは知る 11. 補完代替療法を考える <p>第2章 療養生活のためのヒント</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 体調を整えるには 2. 食事と栄養のヒント 3. 排泄とトイレのヒント 4. 休養と睡眠のヒント 5. 気分転換とストレス対処法 <p>第3章 用語の解説</p>
--	--

図2 がんになったら手にとるガイド もくじ

- 1 心の支えに関すること
 - 「がんと診断されて、不安でたまらない」
 - 「自分らしいこれからの過ごし方について考えたい」
- 2 診断や治療に関すること
 - 「がんと診断されたけれど、病気のことがよくわからない」
 - 「検査や治療の予定の説明があったが、よくわからなかった」
 - 「治療について説明を受けたが、どれを選べばよいかわからない。納得して決めたい」
 - 「インターネットや本などの情報があるが、どれをみればよいのかわからない」
 - 「ほかの患者さんの体験談を聞いてみたい」
 - 「治療した後、通院するのが大変」
 - 「自分のがんについて、これから気をつけておくことを知りたい」
 - 「これからかかる医療機関や今後の予定のことを知りたい」
 - 「がんだけでなく、他の病気もあるので治療のことが心配」
 - 「体調に変化があると、「再発しているのでは」と不安になる」
- 3 生活や療養に関すること
 - 「治療の間、家族の介護や育児のことが心配」
 - 「仕事をしているので、職場のことが心配」
 - 「自分なりの、社会との接点を持ちたい」
 - 「ぐっすり眠れない、疲れが取れない」
 - 「お金のことが心配」
 - 「普通の療養生活で心がけることを知っておきたい」

図3 がんになったら手にとるガイド ガイドマップ

「第3部 がんを知る」では、「がんのことで知っておくこと」として、各種診断法、治療法の説明、緩和ケア、補完代替療法などの説明に加え、「療養生活のためのヒント」を示すとともに「用語の解説」として、試作版よりボリュームを増やした用語集を掲載している。通常の目次に加え、「患者必携ガイドマップ」として、患者さんが情報必要とすると思われる場面を想定し、推奨する項目を紹介する第2の目次を掲載した(図3)。

「わたしの療養手帳」の目次を図4に示す。「第1部：がんと診断されてから治療が始まるまで」、「第2部：入院治療の記録」、「第3部：療養生活の記録」、「第4部：治療ダイアリー」と療養の時系列に沿って、各フェーズにおいて、整理しておくことが望ましい項目をあげている。

「地域の療養情報」では、がん診療連携拠点病院、相談支援センターを中心とした医療機関の情報や、高額療養費制度、医療費控除、生活福祉資金貸付制度、

<p>第1部：がんと診断されてから治療が始まるまで</p> <p>がんの診断</p> <ul style="list-style-type: none"> ・心の支えを見つける ▷ 家族や親しい人に伝えて、力になってもらう ▷ 自分の気持ちと上手に付き合う ・病状を理解する ▷ あなたの病気はどのように説明されましたか？ ▷ 病気についての説明が十分に理解できましたか？ ・担当医に伝える ▷ 持病や、のんでいる薬を書き出す ・自分に合った治療法は？ ▷ どのような治療法を勧められましたか？ ▷ 治療においてあなたが大事にしたいことは何ですか？ ▷ 必要に応じてセカンドオピニオンを求める ・治療法を決める ▷ あなたが選んだ治療法を整理する ▷ 治療の流れを整理する ▷ これから受ける治療について整理する ・周囲の人とともに ▷ 治療が始まるまでに周囲の人と伝えておくことを書き出す ▷ 治療にかかる費用の目安を知っておく ▷ 保険や各種制度の手続きをする ▷ 入院の準備をする <p>治療開始</p>	<p>第2部：入院治療の記録</p> <ul style="list-style-type: none"> ・入院中のこと ▷ 今回の入院の予定について整理する ▷ 治療開始前の説明を整理する ▷ 治療と体調の記録 ▷ 治療結果の説明を整理する ・退院後のこと ▷ 退院後の生活で気を付けることを書き出す ▷ 今後の治療・検査の予定をまとめる ▷ あなたがかかると医療機関一覧 <p>第3部：療養生活の記録</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通院する ▷ 診察のときのためのメモをつくる ▷ 担当医以外から受けた説明を書き留める ▷ 薬や体調のことを記録する ・退院後の療養生活 ▷ 治療・療養生活のバランスを取る ▷ 自分が大切にしたいことを考える ▷ あなたを支えてくれる場所の一覧 <p>第4部：治療ダイアリー</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療の予定と記録を管理する ▷ スケジュール（年間・週間） ▷ 薬の一覧表
---	--

図4 わたしの療養手帳 もくじ

療養中の所得保障などの窓口の情報を掲載している。

5 5大がんの地域連携クリティカルパスとがん患者必携

がん対策推進基本計画で提唱された5大がんの地域連携クリティカルパスの構成要素として、①「地域医療機関の役割分担表」、②「共同診療計画書」、③「私のカルテ」、④「地域住民に示す医療連携のポスター」が必要であるという提案がなされている⁴⁾。これらは、地域連携に必要なツールであるが、これらの一部の機能を患者必携で対応できると考える（図5）。

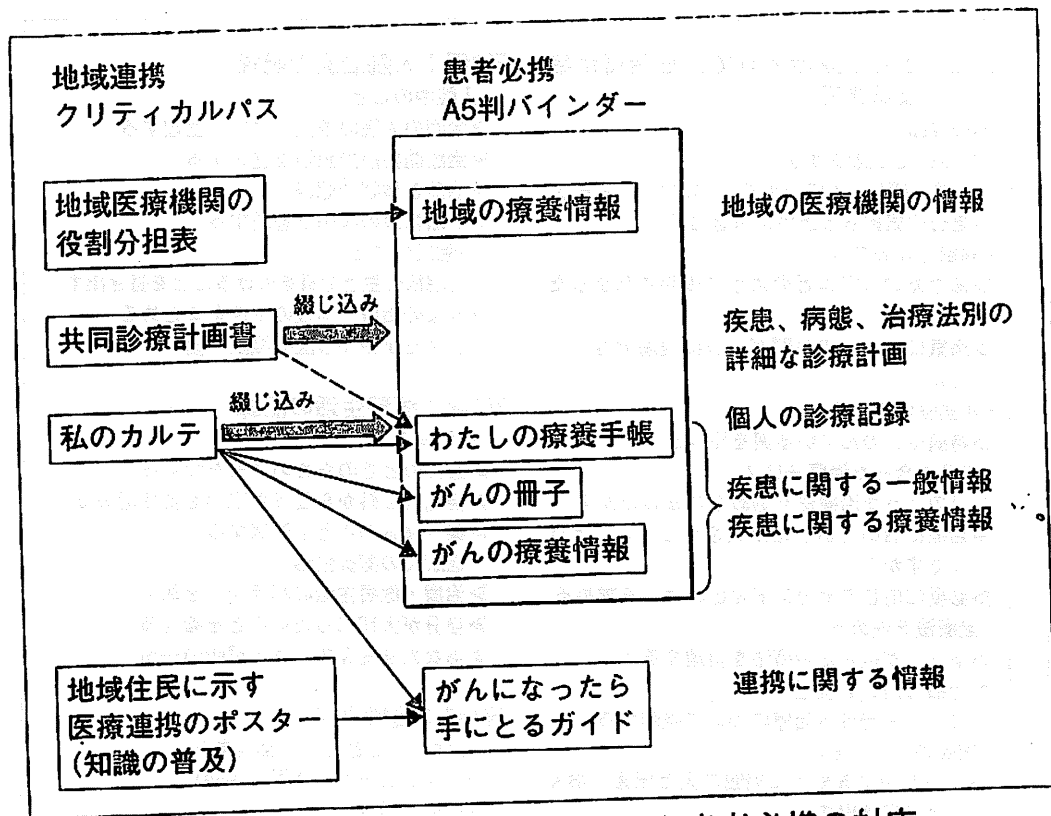


図5 地域連携クリティカルパスと患者必携の対応

「地域医療機関の役割分担表」は、地域の医療機関の情報として、「地域の療養情報」に含まれるべき情報である。「共同診療計画書」は、疾患、病態、治療法別の詳細な診療計画を記載したものであり、患者必携に該当する要素はないが、患者さんが、通院予定を記載すれば、役割を果たすことになると思われる。また、「共同診療計画書」を患者必携用のバインダーに綴じ込むことで、情報を一元的に管理することができる。

「私のカルテ」は、記録用ノートであるものから、疾患の解説を含むものまで、さまざまなパターンが認められ、「わたしの療養手帳」、「がんの療養情報」、「がんの冊子」、「がんになったら手にとるガイド」が対応すると思われる。ただし、「私のカルテ」は、患者本人だけでなく、医療機関での診療記録を医療者が記載することを想定しているものであり、後者の部分は、「わたしの療養手帳」には想定されていない機能である。また、「わたしのカルテ」は、連携パスが適応されている期間内での使用が想定されており、長期間使用する「わたしの療養手帳」

とは、併用して使うことはよいのではないかと考える。

「地域住民に示す医療連携のポスター」は知識の普及を目指したもので、「がんになったら手にとるガイド」および、「地域の療養情報」で対応できると考える。特に「手にとるガイドは」、全国のすべての新たながん患者さんに配布されるので、強力な啓発ツールとして活用すべきである。

おわりに

がん患者必携について紹介した。患者必携は、地域連携クリティカルパスのツールとしての機能の一部を有しており、すべてのがん患者さんが同じものを持つという普及度を合わせると、医療連携で活用することができる強力なツールになると考える。

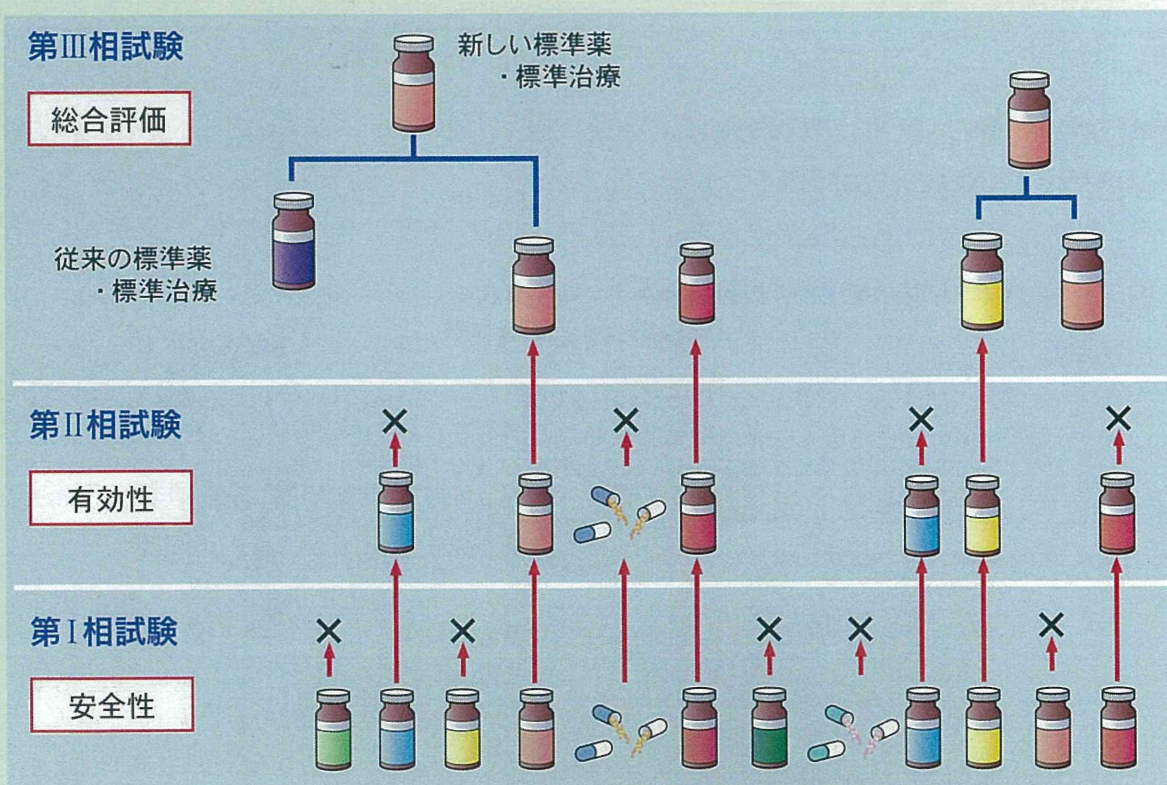
参考文献

- 1) がん対策基本法 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0405-3a.pdf>
- 2) がん対策推進基本計画 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0615-1.html>
- 3) がん対策推進協議会 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/gan.html#top>
- 4) 谷水正人他：がん診療連携拠点病院に期待される5大がんの地域連携クリティカルパス。治療。90：727-731, 2008

4. 分子標的治療薬の臨床試験

治療開発はスクリーニング

新しい治療の開発は、スクリーニング（ふるい分け）のプロセスと考えることができます。初めて人に投与するまでに、さまざまな方法を使って安全性と有効性が調べられ、多くの候補の中から絞り込みが行われます。しかし、それだけでは十分ではありません。分野によって異なりますが、がんの分野では、人に投与するまでに至った薬の候補の中で、実際に承認され、薬として使えるようになるのは約20分の1といわれています。これは、20個のうち19個は副作用が強かったり、効かなかったりして薬になるには十分でなかったことを示しています。つまり、人に投与する段階まで育った薬でも、人に対していろいろ調べてみると、このステップを省略すると、多くの効かない薬が世の中で使われることになってしまうということです。このように、人で薬の効果や副作用を調べることを、“臨床試験”といいます。



(日本臨床腫瘍研究グループ [JCOG] 作成)

臨床試験は、作用の不確かな薬を使うわけですから、通常の治療と同じではありません。安全性を担保し、効果をしっかり測定するために、厳密な手続きが行われます。臨床試験の中で、新薬の申請や薬の適応の拡大のために行われるものを特に治験と呼びます。

がんの臨床試験は、多くの場合、第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相という順に進められます。

第Ⅰ相（フェーズ・ワン）臨床試験

第Ⅰ相試験は初めて人に投与する段階ですので、万が一、大きな副作用が出ないように、とても低い用量から投与を始めます。

一人ずつ、慎重に結果を見ながら用量を上げていき、強い副作用が出ない範囲を定め、最適な投与量や投与方法を調べることが目的です。

抗がん剤は他の薬剤に比べて毒性が強いことが多いので、通常、がんに対する経験の豊富ながん専門病院で、数名から20名程度のがん患者さんを対象に行われます。

目的	主に評価する項目	対象とする患者さんの数	実施する施設
最適な投与量を探索	安全性（副作用）	数名から20名程度	少数施設

（日本臨床腫瘍研究グループ〔JCOG〕作成）

第Ⅱ相（フェーズ・ツー）臨床試験

副作用が許容できる範囲内の最適な投与量や投与方法が決まったら、次はその投与量で有効性がどのくらいあるかの評価を行います。

現在のチャンピオンである標準治療と対決する決勝戦が第Ⅲ相試験です。決勝戦に進む挑戦者を選ぶ段階が第Ⅱ相試験と考えればよいでしょう。

第Ⅰ相試験に引き続いて、安全性に関する情報を集めながら、腫瘍（がん）に対してしっかりと作用を発揮しているか（がんを小さくしているか、成長を止めているかなど）を評価します。

この段階でもまだまだ実験的要素が強いので、がんの専門病院を中心に複数の施設で数十名の患者さんを対象に行われます。

目的	主に評価する項目	対象とする患者さんの数	実施する施設
有効性の当たりをつける	腫瘍に対する効果（有効性）	数十名から100名程度	がん専門病院主体で10から数十施設

（日本臨床腫瘍研究グループ〔JCOG〕作成）

第Ⅲ相（フェーズ・スリー）臨床試験

副作用が許容できる範囲内で有効性がかなり期待できることが分かったら、最終的には、現在のチャンピオンである標準治療と総合的にみてどちらがいいか比較を行い、今後、標準治療として使っていただけるかどうかの評価を行います。

延命効果がこれまでの標準治療を上回っているか、あるいは延命効果は同じくらいでも副作用が少ないといったほかのメリットがあるかなどを評価の対象として試験が行われます。一般臨床に近い形を想定するため、多施設でそれぞれ患者さんに参加をお願いし、治療の結果、得られたデータを集めて総合的に評価を行います。

厳密な比較をするために、ランダム化比較試験という研究デザインが用いられます。

目的	主に評価する項目	対象とする患者さんの数	実施する施設
標準治療を決める	延命効果	数百名から数千名	一般病院主体で 数十から数百施設

（日本臨床腫瘍研究グループ〔JCOG〕作成）



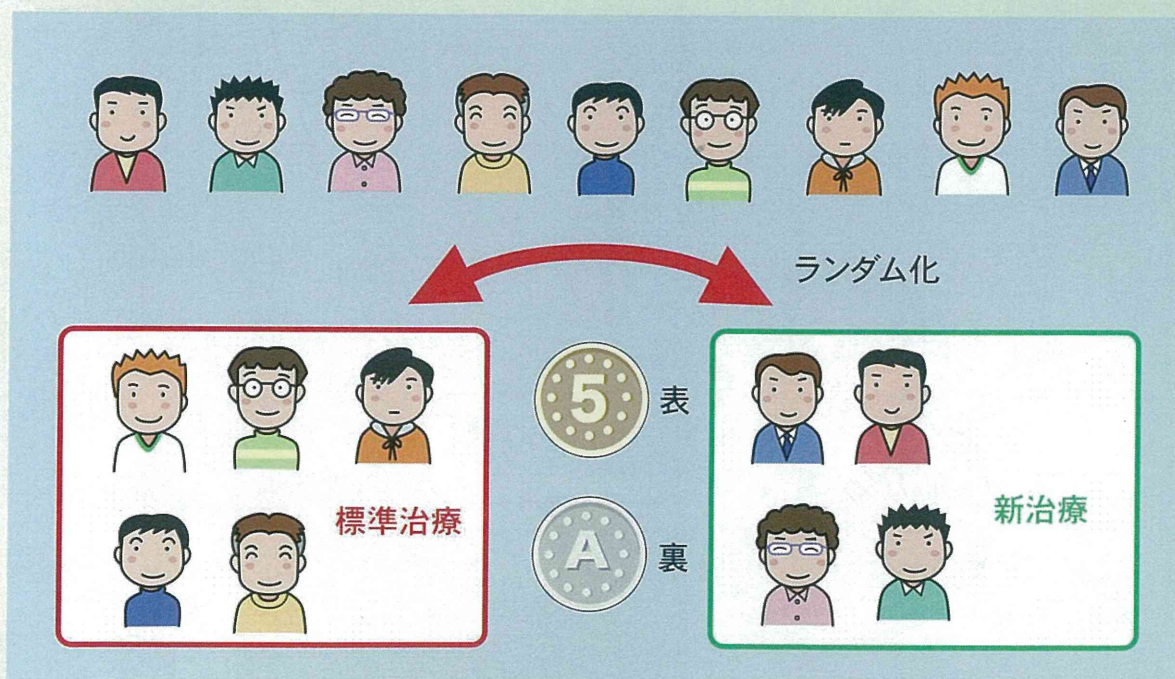
ランダム化比較試験

無作為化比較試験，RCT（アールシーティー；Randomized Controlled Trial）とも呼ばれます。

これは、考えられうる中で最も優れた臨床試験の方法で、患者さんを登録された順でランダムに2グループに分け、一つのグループにあたった患者さんには現時点で一番よいと考えられる標準治療，もう一つのグループにあたった患者さんにはまだ評価が定まっていない（これから評価したい）新治療を行い，最終的に2つのグループの比較を行って，治療法の優劣を決める方法です。

ランダムに分けるとは，コインを投げて表が出るか，裏が出るかをイメージすればいいでしょう。実際には，もっと厳密にコンピュータを使って計算した確率に基づいて，どちらの治療を受けるかが決定されます。ランダムに分けることで，標準治療を受ける患者さんたちと新治療を受ける患者さんたちがお互いに似通ったグループになり，標準治療と新治療の違いが調べられるようになります。

臨床試験が終わって結果が出るまで，患者さんにとっても医師にとってもどちらの治療がよいかはわからないわけですから，ランダム化するときには，どちらの治療がよいのかわかりません。新しい治療に当たった方が得な感じがするかもしれませんが，第Ⅲ相試験でランダム化比較試験を行った結果，新治療が勝つ確率は残念ながら必ずしも高くありません。その場合，標準治療に当たった方が結果的にはよかったということになります。どちらがよいか誰にもわからないときだけ，ランダム化比較試験が行われると考えればよいでしょう。



(日本臨床腫瘍研究グループ〔JCOG〕作成)

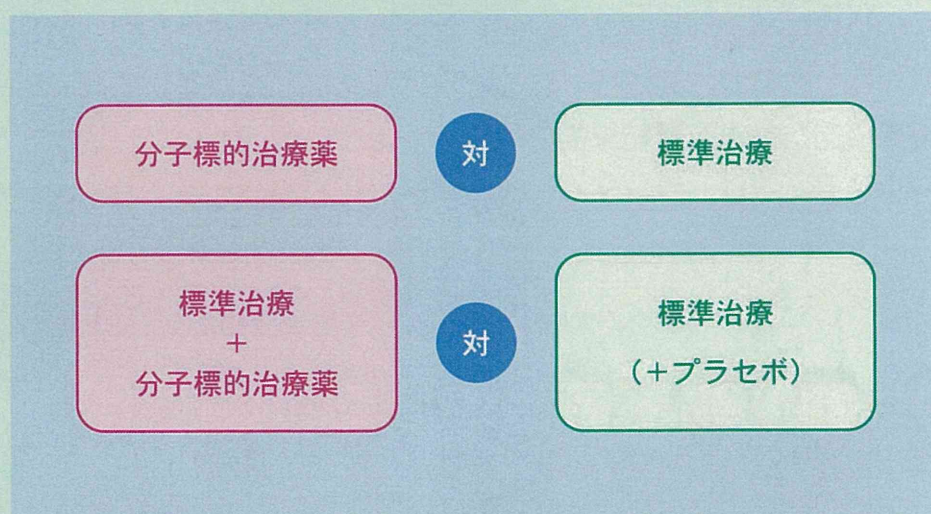
プラセボとは

がんの治療は、一つの薬で行うこともありますが、複数の薬を組み合わせで行うこともよくあります。

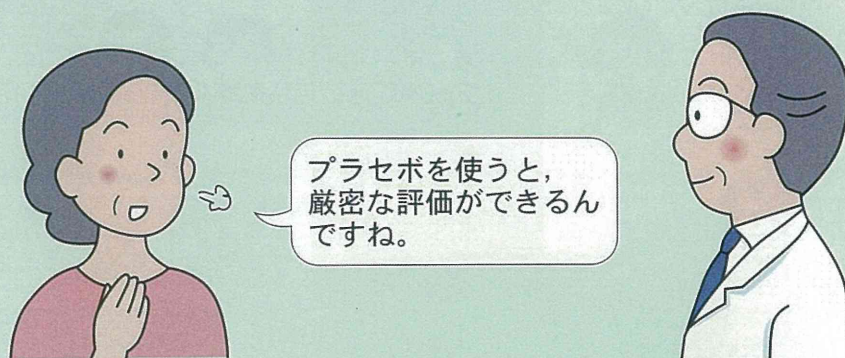
分子標的治療薬の場合にも、これまでの治療の代わりに分子標的治療薬を用いた方がよいのか、これまでの治療に分子標的治療薬を加えた方がよいのかは、調べてみなければわかりません。ですので、第Ⅲ相試験で行われる比較にも、この二つのパターンがあります。

標準治療に分子標的治療薬を加えたものと標準治療を比較する場合には、試験を行う医師側も患者さんの側も、新しいものを加えるのだからきっといいだろうと思いがちです。人間の力とはすごいもので、そう思い込むと実際の効果がよくなることがあることが知られています。これをプラセボ効果と呼びます。実際の効果が変わらなくても、医師側での評価も思い込みで間違ってしまうことがあることも知られています。

このような思い込みによる効果を防ぐために、標準治療だけのグループにも、分子標的治療薬と同じ形をしています。実際には作用のない薬（プラセボ）を用いることがあります。プラセボを用いるのは、非常に厳密な評価を行おうと思っている試験といえるでしょう。



(日本臨床腫瘍研究グループ [JCOG] 作成)



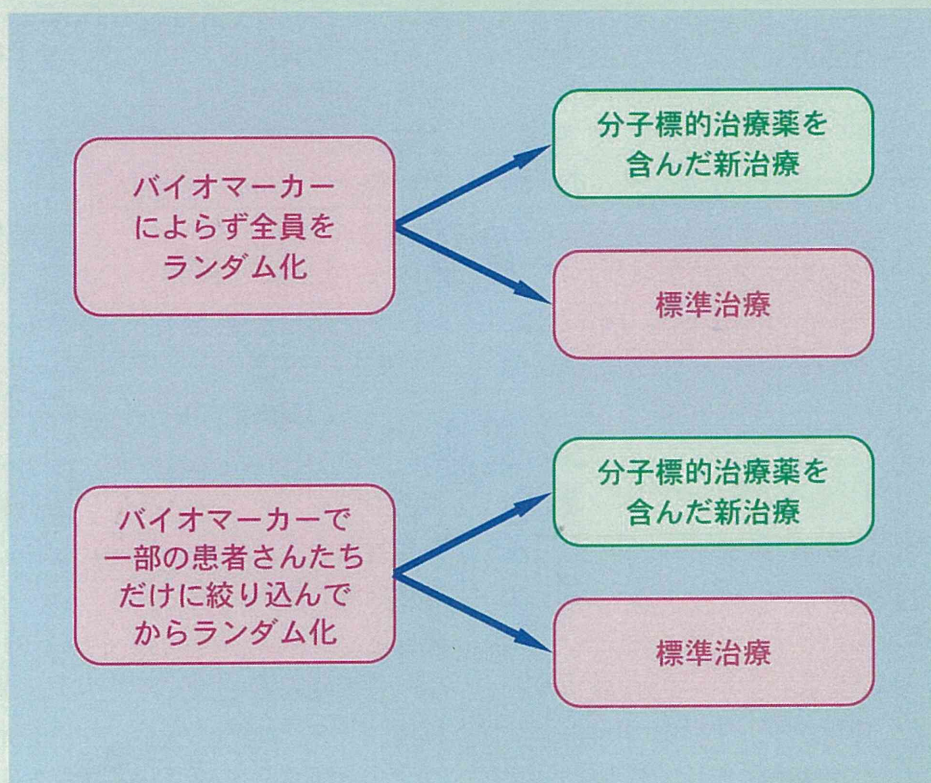
分子標的治療薬と個別化治療

これまで、分子標的治療薬は個別化治療につながるという説明をしてきました。しかしながら、実際には個別化治療ができるかどうかは、はじめからわかっているわけではありません。臨床試験を行っている段階では、ある特性を持った一部の患者さんだけに絞り込まず、より広い患者さんを対象に効果があるかを調べることから始めることも多いです。

ある程度の個別化が最初から期待されている場合には、治療が効きそうな患者さんを選んで臨床試験が行われることもあります。その場合でも、その人たちにこれまでの標準治療より分子標的治療薬が効果があるかどうかは調べてみないとわかりません。

どちらの方法がよいかは状況次第ですので、いずれにしろ、順を追って厳密に臨床試験を行い、しっかり評価することが新しい治療開発につながります。

がんの治療開発は、このような継続的な努力と患者さんの協力によって、少しずつ進歩してきました。今後もしっかりと進めていくことが必要です。



(日本臨床腫瘍研究グループ [JCOG] 作成)

(山本精一郎)



臨床研究倫理指針の改正について*

佐藤 暁洋** 近藤 直樹*** 藤原 康弘****

Key Words: ethical guidelines, clinical studies

はじめに

1. 「臨床研究に関する倫理指針」の位置づけ
わが国で、人を対象とする介入を伴う臨床試験を実施する場合に遵守しなければならない要件として、医薬品・医療機器の承認申請を目的とする治験では「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令(GCP)」¹⁾、それ以外の研究者主導の臨床試験では「臨床研究に関する倫理指針」²⁾が定められている(その他、取り扱い検体や介入の種類などに応じて、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」³⁾、「疫学研究に関する倫理指針」⁴⁾、「遺伝子治療臨床研究に関する指針」⁵⁾、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」⁶⁾などが定められており、それぞれ該当する場合はこれらの指針も遵守して実施する必要がある)。

GCPと「臨床研究に関する倫理指針」の違いは、求められる要件などの内容の違いのみではなく、前者が薬事法に基づく省令であるのに対して、後者は根拠法をもたない告示であることがあげられる。ただし、「臨床研究に関する倫理指針」が法律に基づかず罰則などが無いとしても、人を対象とする実験である臨床試験を実施するにあたっては、倫理性・科学性の観点からは「臨床研究に関する倫理指針」や「ヘルシンキ宣言」などの各種倫理指針を遵守することは必須であり、

これを遵守しないことに対しては道義的な責任を問われることになる。また、厚生労働科学研究費をはじめとする公的研究費を受給する上では本指針への準拠が条件とされており、公的資金を用いた臨床試験において本指針の違反があった場合は、各研究費の交付などにかかわる規則などにより研究者などに対して罰則が課せられる可能性がある。

2. 今回の改正の経緯

「臨床研究に関する倫理指針」は、2003年度にはじめて告示され、2004年の第1回改正を経て、最初の告示後5年目にあたる2008年7月31日に第2回の改正が厚生労働省より告示された。これにあたっては、2007年の8月より厚生科学審議会科学技術部会に「臨床研究の倫理指針に関する専門委員会」が設置され、2008年7月までに9回の委員会を開催し「臨床研究に関する倫理指針」の見直し作業が行われた⁷⁾。今回の改正では、健康被害への補償、臨床試験に関する研究者教育の義務化、臨床試験事前登録の義務化、重篤な有害事象の施設長および厚生労働省への報告義務化など、臨床試験を実施する上での必要となる要件が追加されており、臨床試験を実施する研究者や臨床研究機関は本改正の内容を十分に理解した上で、改正内容に対応する体制整備が求められることとなる。本稿が、「臨床研究に関

* Overview of revised ethical guidelines for clinical studies.

** Akihiro SATO, M.D., Ph.D.: 国立がんセンター東病院臨床開発センターがん治療開発部臨床応用開発室(〒277-8577 柏市柏の葉6-5-1); Clinical Investigations Section, Investigative Treatment Division, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa 277-8577, JAPAN

*** Naoki KONDO: 国立がんセンター東病院薬剤部

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

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⁹⁾によれば、今回の改正の主なポイントは以下の7つである(表1)。

- ① 倫理審査委員会関係
- ② 健康被害に対する補償について
- ③ 研究者等の教育の機会の確保について
- ④ 臨床研究計画の事前登録について
- ⑤ 臨床研究の適切な実施確保について
- ⑥ 観察研究、試料等の保存および他の機関等の試料等の利用について
- ⑦ その他、用語等についての必要な改正

以下に、上記のポイントに従って改正内容について解説を行う。

1. 倫理審査委員会関係

倫理審査委員会関係においては、(1)倫理審査委員会の設置者の追加(GCPに記載をあわせた)、(2)他施設の倫理審査委員会への審議依頼を可能にした、(3)軽微な変更などに対する迅速審査を明記、(4)手順書の整備と委員名簿および会議記録の概要の公開義務化、(5)委員名簿などの厚生労働大臣への年1回の定期報告の義務化などの改正が行われている。

表2 迅速審査の適応となる規準

- ① 研究計画の軽微な変更
- ② 共同研究であって、すでに主たる研究機関において倫理審査委員会の承認を受けた臨床研究計画を他の共同研究機関が実施しようとする場合の臨床研究計画の審査
- ③ 被験者に対して最小限の危険(日常生活や日常的な医学検査で被る身体的、心理的、社会的危害の可能性の限度を超えない危険であって、社会的に許容される種類のものをいう)を超える危険を含まない臨床研究計画の審査

これらの中で、研究者側からみて影響が大きい事項の一つは、(3)迅速審査が公式に認められてその基準が定められたことがある。迅速審査が認められる規準は表2のように示されている。

これまで、規定がなかったために迅速審査が行われてこなかった臨床研究機関でも迅速審査が可能となり、倫理審査委員会業務の負担軽減につながると考えられる。

また、(5)に関して、「第3. 倫理審査委員会」の部分に、「(4)倫理審査委員会の設置者は、(2)に規定する当該倫理審査委員会の委員名簿、開催状況その他必要な事項を毎年1回厚生労働大臣等に報告しなければならない」と規定され、委員名簿、開催状況、委員の出席状況、会議記録および審議時間などを厚生労働大臣に年1回報告する義務が課された。これは、institutional review board (IRB)の登録・管理制度が整備されている米国に比べて、実態把握さえされていな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点、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しうるものである。(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)⁶⁾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基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を意味し、上記の有害事象の報告などと合わせ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標準であるInternational Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical Practice (ICH-GCP)をより厳密に解釈してのqualityが求められる一方、研究者主導臨床試験はほとんど規制されていない状況が長らく続いてきた。これに対して諸外国、とくに欧米では程度の差があれ治験と同様に研究者主導臨床研究にもさまざまな規制が設けられており、賛否の分かれるところではあるが、欧州や韓国などではほぼ治験と同様の規制要件の中で臨床研究が実施されている。

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

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

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

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

文 献

- 1) 厚生労働省(旧厚生省). 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令. 平成9年厚生省令第28号(1997年3月27日).
- 2) 厚生労働省. 平成20年厚生労働省告示第415号. (<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/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eTraining center. (<http://etrain.jmactt.med.or.jp>)