

アクセス)を参照されたい。

以降は各モニタリング方法について、概要と特徴、メリット・デメリットについて詳述する。

### 施設訪問モニタリング

施設訪問モニタリングとは、試験依頼者(治験であれば製薬または医療機器メーカー、医師主導治験であれば自ら治験を実施する者、研究者主導臨床研究であれば研究責任者)から委託されたモニターとよばれる担当者が医療機関に赴き、カルテなどの診療録を確認しながら実施状況やデータを確認する方法である。

データが転帰ミスなどなく正しく報告されているか確認することはもちろんのこと、診療録から個々の患者の臨床経過を確認することで一つのデータが妥当であるかを確認する。

たとえば重篤な有害事象が発生した場合を考えよう。検査データが異常値を示したり、生理学的検査が異常所見を呈したりするかもしれない。これらはデータ集計としては異常値として検出されるだろう。また、投与スケジュールを遅らせたり、投与量を減量したり、対処療法として使用が禁止されている薬剤を投与したり、プロトコルの規定から逸脱した治療が行われる場合もある。しかし一人の患者の経過としてみると異常値を呈する理由があり、異常値自体がデータ報告ミスではないことが理解できる。また逸脱した対処療法も患者の安全を最優先した結果であり、倫理的にも医学的にも正しい行為であり報告ミスやプロトコルへの理解不足による結果ではないことが理解できる。このように診療録から個々の患者の臨床経過を確認することによって、収集したデータ一つ一つが妥当であるかを検証できる

のである。

なお、データが転帰ミスなどなく正しく報告されているかを確認するために、データセンターへ提出された症例報告書(case report form: CRF)と診療録の記載を照合する作業が行われる。この作業を特にsource data verification (SDV)という。

これまでに説明してきた実施状況やデータ確認のほかに、各種倫理指針や適用される規制やプロトコルやSOPで保管が義務づけられている文書の保管状況も確認する。たとえば倫理審査委員会の承認証や被験者からの同意文書、試験薬の管理簿などがあげられる。

そのほかに、医療機関が実施施設として相応しいかどうかを確認するために、試験薬の管理状況や血液検査や心電図やCTなどの検査機器などの設備が要件を満たしているか運用状況も含め確認する。また、当該施設の倫理審査委員会の体制や運営状況と記録の保管も確認しなくてはならない。そのほかに必要な医師やCRCなど必要な人員も確保しなくてはならない。これらは、試験実施中はもちろんのこと、試験実施前に確認することも重要である。

施設訪問モニタリングを実施する際に留意しなければならない点は、医療機関に属さないモニターが患者の診療録を閲覧するという点である。試験依頼者は試験開始前に実施施設側から閲覧の許可を得なければならず、施設側がこれを許可しない場合は、当該臨床試験に参加させてはいけなく、診療録の閲覧だけでなく、試験実施施設要件の確認調査への協力も保証しなければならない。

### 中央モニタリング

中央モニタリングとは、医療機関

から報告されたデータ(主にCRFに記載されたデータ)をもとに試験の実施状況を確認する方法である。データマネジメントの一環としてデータマネージャーが行う場合や、データマネージャーとは別に担当者を設けて行う場合がある。

中央モニタリングでは個々の患者の臨床経過に加え、データの種別ごとにデータ集計として捉えることでデータのトレンドを確認し、そこから試験全体の逸脱や有害事象の傾向を確認し、同様の逸脱や有害事象が頻発している場合はニュースレターなどで注意喚起を行う。中央モニタリングと施設訪問モニタリングの違いの概要を図1に示す。

有害事象に関しては、投与日と検査データや有害事象の発生状況をプロットすることで投与日からどのくらいの期間で検査値の変動や症状経過の傾向が掴める場合がある。ほかにも特定の有害事象の発生と背景因子の関連性も示される場合もある。これにより逸脱の場合は再発の防止に、有害事象の場合は、実施医療機関の関係者がその発生傾向を知ることによって患者へ試験治療を安全に提供することへとつながる。

そのほかにも症例集積状況の遷移、背景因子や有害事象や有効性データ(開示の範囲には制限があるが)の集計を定期的にニュースレターなどで関係者全員へ情報提供することで、試験へのモチベーションを維持させることにも役立ち、ひいては試験の確実な実施へとつながる。

しかし、中央モニタリングでは、実際の臨床経過がCRFで正しく報告されているという保証ができないため、中央モニタリングに一部のサンプリング症例に対する施設訪問モニタリングを実施したり、監査によってこれを担保したりすることが

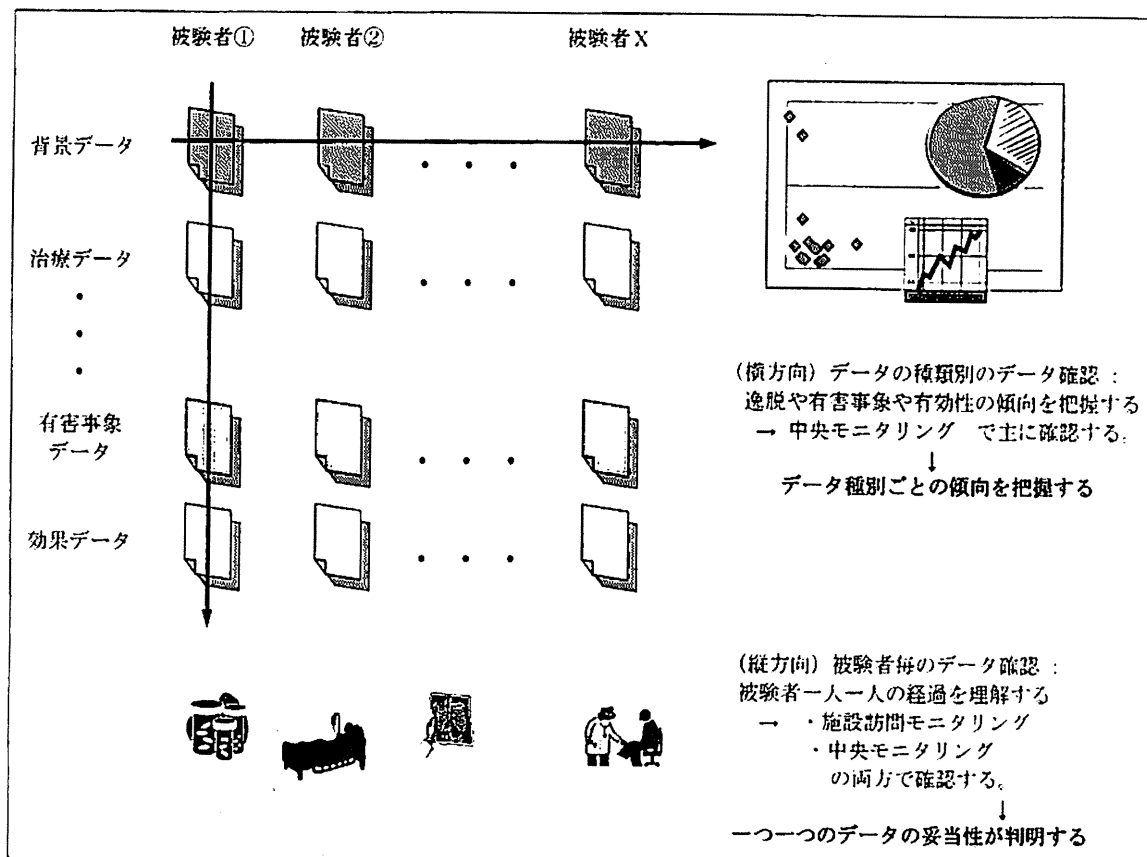


図1 中央モニタリングと施設訪問モニタリングの違い

望ましい。

中央モニタリングは施設訪問モニタリングとくらべ金銭的・人的コストが少なく済むという利点があり、研究者主導の臨床試験ではこのモニタリング方法がよく用いられている。

ICH-GCP や GCP においても、中央モニタリングを認めているが、たとえば「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(薬食審査発第 1001001 号)では「試験の方法(評価項目等を含む)が簡単であり、参加実施医療機関の数および地域的分布が大規模であるなどのために実施医療機関等への訪問によるモニタリングが困難である治験において、治験責任医師等または治験協力者等の会合及びそれらの人々に対する訓練や詳細な手順書の提供、統計学的にコントロールされた方法でのデータの抽出と検証、治験責任

医師等との電話、ファックス等による交信等の手段を併用することにより、治験の実施状況を調査し、把握することが可能かつ妥当である場合である」という条件が示されており、治験での運用はまだ限定的である。

### 効果安全性評価委員会

試験に利害関係のない第三者的な立場から試験の実施状況を監視する委員会、試験依頼者が指名した対象疾患の専門家や生物統計家から構成される、独立モニタリング委員会とよばれたりもする。

試験の進捗、安全性や有効性のデータを適切なタイミングで評価し、試験継続やプロトコル変更の可否を試験依頼者へ提言する。ある程度登録が進んでデータが得られた段階で、当初予想したよりも試験治療に効果がみられなかったり、重篤

な有害事象が頻発し、その試験治療が危険過ぎたりということが明らかになる場合がある。このような場合に試験を継続することは倫理的に問題であるため、登録途中であっても試験を中止しなくてはならない。逆に、明らかに試験治療が既存の治療方法とくらべすぐれている場合は、いち早く臨床へ導入しなくてはならないし、特にランダム化比較試験の場合は劣っている既存治療へ割り付けられる被験者がでてくることになるため倫理的にも問題となる。

以上の理由から、試験途中で第三者的な公平な立場から試験継続可否を評価することは効果安全性評価委員会の重要な役割の一つである。

ただし、途中の不完全なデータ(この場合は予定症例数に満たないデータという意味で、個々の症例においてデータクリーニングが済んでいないという意味ではない)を利用して

評価することは注意が必要である。不完全データによる評価結果自体が、完全なデータによる評価結果を予測できるか否かという問題があり、途中結果を知ることにより後の試験実施において評価にバイアスがかかる可能性もある。予測性の問題に対しては、生物統計学的観点から検討した評価のタイミング方法を試験計画の段階で決定しておかなければならない。

バイアスの問題に対しては、評価安全性評価委員会からの情報漏洩がないよう徹底することで対応する。

### 監査とは

ICH-GCP によると監査とは、「評価の対象となった治験にかかわる業務の実施、データの記録、解析、その正確な報告が治験実施計画書、治験依頼者の標準業務手順書、GCP および適用される規制要件に従って行われたか否かを確定するため治験に関わる業務及び文書を体系的かつ独立に検証すること」とある。

つまり、臨床試験がプロトコールに沿って実施されデータが収集され得られた結果に間違いのないことにお墨付きを与える、品質保証である。監査の実施は客観性が求められており、試験実施とは関係のない独立した部署が担当する。治験であれば製薬メーカー内の監査専門の部署が担当したり、外部の関連業務受託機関 (Contracted Research Organiza-

tion ; CRO) へ委託したりする。

監査は通常、全被験者のすべてのデータを回収し解析が終了した後に実施される。監査担当者は、医療機関はもちろんのこと、試験依頼者やデータセンターや中央検査機関にも赴き調査する。全医療機関・全症例を調査することはまれで、登録した被験者数が多い機関や逸脱が頻発した医療機関を中心に監査が実施される。

確認する内容は、関連法規、倫理規定、プロトコールおよび SOP に従って業務を行い必要な記録を保管しているかであり、モニタリングでの確認内容と同じである。違いは、監査は臨床試験の結果に間違いがないか、信頼できるかを確認するものであり、結果を得るために定めた規準にどの程度従って実施されたかを確かめることである。そのほかにもモニタリングは当該試験の quality 向上へ帰するが、監査は当該試験自体の quality ではなく将来実施される別の試験での実施 quality 向上へ帰することになる。

監査で大切なことは、残された記録から実施事項を再現(説明)できるかどうかである。監査を受ける側は、後で実施経過を再現(説明)できるように、試験実施中から記録を整理して保管することである。

監査は試験の結果が正しいか否かを保証するものであるため、逸脱があった場合でも正しい結果が得られていけば問題とはならない。逸脱を

摘発することが目的ではないため、監査を受ける機関は逸脱など試験実施中に生じたトラブルを隠さず公表すべきである。監査担当者もこの点に留意し、結果に影響しないランダムエラー程度の逸脱であれば、追求するのは避けるべきと考えられる。

### おわりに

以上、モニタリングと監査について概説した。臨床試験の実施は計画どおりに進まないため、これを踏まえた上で正しい結果を得るためにはモニタリングと監査は必須であり、実施にはトレーニングされた人材が必要である。時間と労力を費やした臨床試験を無駄にしないためにも、これらの品質管理・品質保証の手法を正しく取り入れて臨床試験を実施して頂きたい。

### 文 献

- 1) 厚生労働省:「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(薬食審査発第 1001001 号)。平成 20 年 10 月 1 日。
- 2) 臨床評価刊行会: ICH 医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)のガイドライン(臨床評価 24 巻別冊 1996)
- 3) 新美美由紀・他: ナースのための臨床試験入門。医学書院、2010。
- 4) Stuart J Pocock: Clinical Trials. A Practical Approach. JOHN WILEY & SONS Ltd, 1983.
- 5) Susan S Ellenberg et al.: Data Monitoring Committees in Clinical Trials. A Practical Perspective. JOHN WILEY & WONS LTD, 2003.

## 記録 第9回 抗悪性腫瘍薬開発フォーラム

# 特別発言：日本における医薬品開発と 国民皆保険制度とのかかわり合いの抜本的見直し私案\*

藤原 康 弘\*\*

**Key Words** : compassionate use, reimbursement, health insurance, drug approval, off label usage

第9回のフォーラム各演者の発表を踏まえ、国民皆保険制度を堅持しつつ、日本の医薬品開発能力がアジアさらには世界をリードできる体制に戻るために、そして国民がドラッグラグという不利益を被らないためには、いかなる社会システムの構築が必要となるかの私案を提示したい。

まず、第I相試験に関連するものとしては、すでに演者が指摘しているように<sup>1)</sup>(図1)、高度医療評価制度においてファースト・イン・マン試験を対象外としている現行規定は改める必要がある。Good manufacturing practice (GMP) 対応でモノが製造され、good laboratory practice (GLP) 対応の前臨床試験(毒性試験)を経て、ICH-M3<sup>2)</sup>あるいはICH-S9<sup>3)</sup>準拠であれば、高度医療評価制度下でのファースト・イン・マン試験の実施は認めるべきである。それにより、これまでアカデミアで行われてきた品質担保のない数例から10例程度の被験者を対象とするfeasibility trialの質が向上し、ベンチャー企業や大手製薬企業とアカデミアとの臨床開発早期段階でのリスク分担につながると考える。なお、高度医療評価制度下で実施する臨床試験については省令GCP (J-GCP) 対応というより英語版ICH-GCP対応とすることで臨床試験の倫理性・科学性の担保を行うべきであろう。また、治験届けとは異なる米国のnon-commercial IND (research INDとも呼ば

れる)<sup>4)</sup>に似た臨床試験の届出制度も創設すべきと考える。

承認後の適応外薬を用いる臨床研究に関連するものとしては、これもすでに演者が指摘しているように<sup>1)</sup>(図2)、術後補助化学療法のような効能・効果などの追加に際して、J-GCP対応の治験や製造販売後臨床試験でなくても、高度医療評価制度下あるいは臨床研究に関する倫理指針<sup>5)</sup>のもとで実施された医師主導臨床試験で、その結果が学術論文となり、世界的に評価の定まった学術雑誌に掲載されれば、当該論文をもって、いわゆる2課長通知<sup>6)</sup>を利用した薬事法承認につながる<sup>7)</sup>ことを厚生労働省は明言すべきである。なお、適応外薬を用いる臨床試験を実施できる医療機関は後述するように限定すべきと考える。一方、社会保険診療報酬支払い基金の審査情報提供委員会による適応外使用の保険償還可能判断のスキームに治験以外の臨床試験結果を反映させる、日本版「コンペンディア制度」<sup>8)9)</sup>を創設すれば、国内既承認薬の適応外使用に伴うドラッグラグ問題(特にがんの領域においては海外においても当該適応の薬事承認がないことが多いため、実際にはインシュアランス・ギャップ(ラグ)とでも呼ぶべき問題)は大幅に改善される。ただし、コンペンディア制度の導入には、医薬品副作用被害救済制度 (<http://www.pmda.go.jp/>

\* Personal proposal for fundamental reform in the relationship between drug development and universal health insurance system in Japan.

\*\* 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

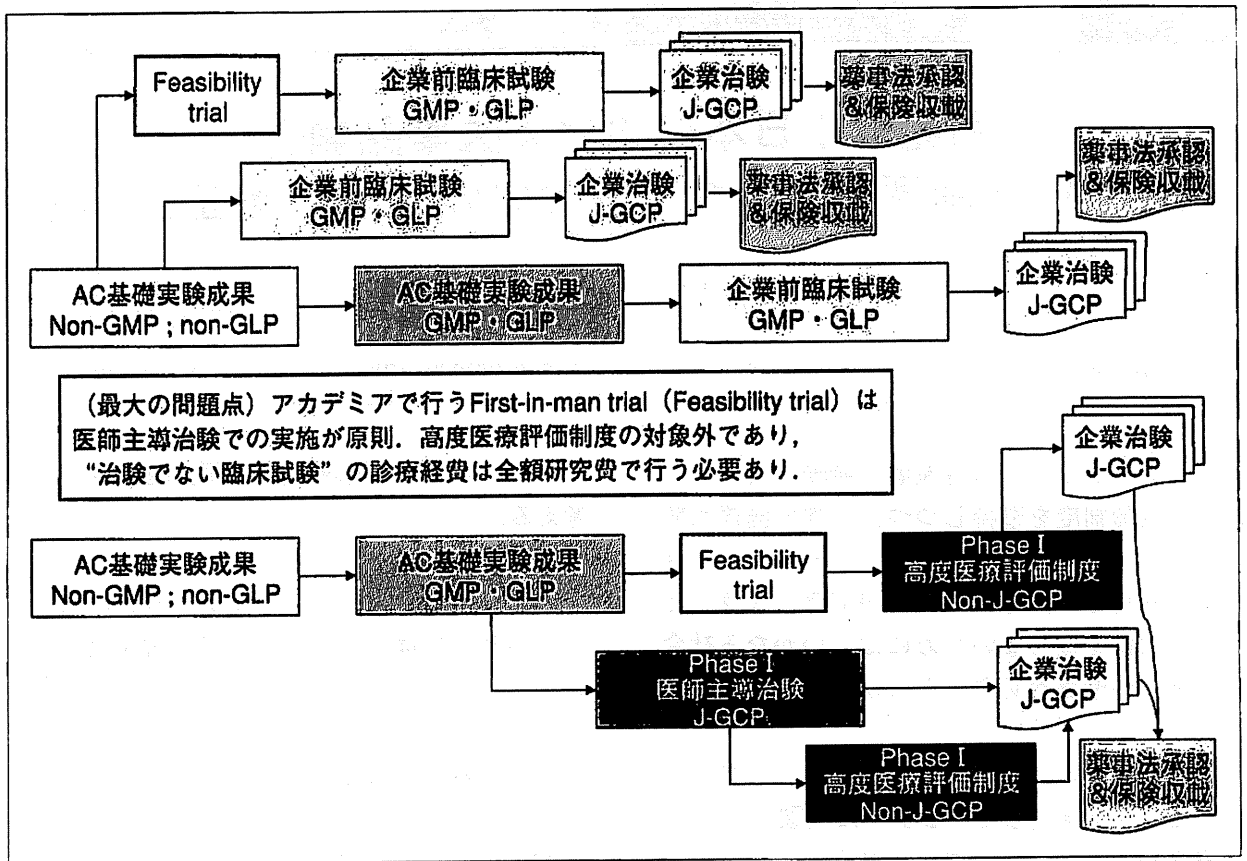


図1 アカデミア発の基礎研究から承認まで

GCP : good clinical practice, GLP : good laboratory practice, GMP : good manufacturing practice(文献<sup>1)</sup>より改変)

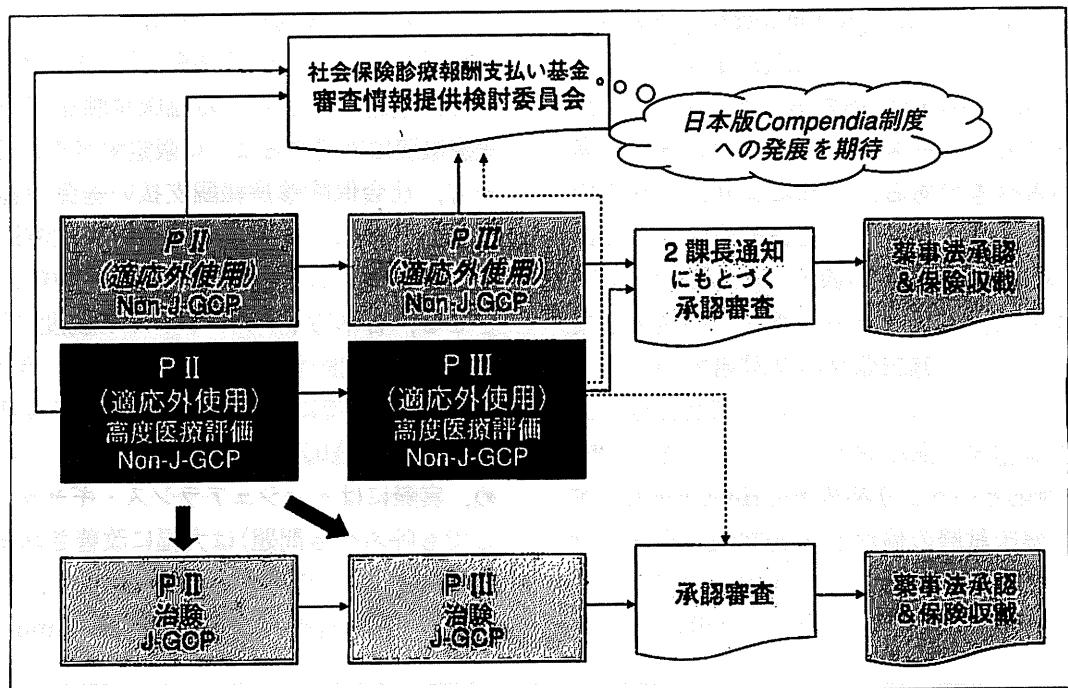


図2 アカデミア発の臨床試験成果の診療への利用；適応使用問題の解消に有効

(文献<sup>1)</sup>より改変)

kenkouhigai/help.html)において内外のエビデンスに基づく適正使用であれば適応外使用であっ

ても救済制度の対象になると医薬品医療機器総合機構(PMDA)が明言する必要がある。なお、

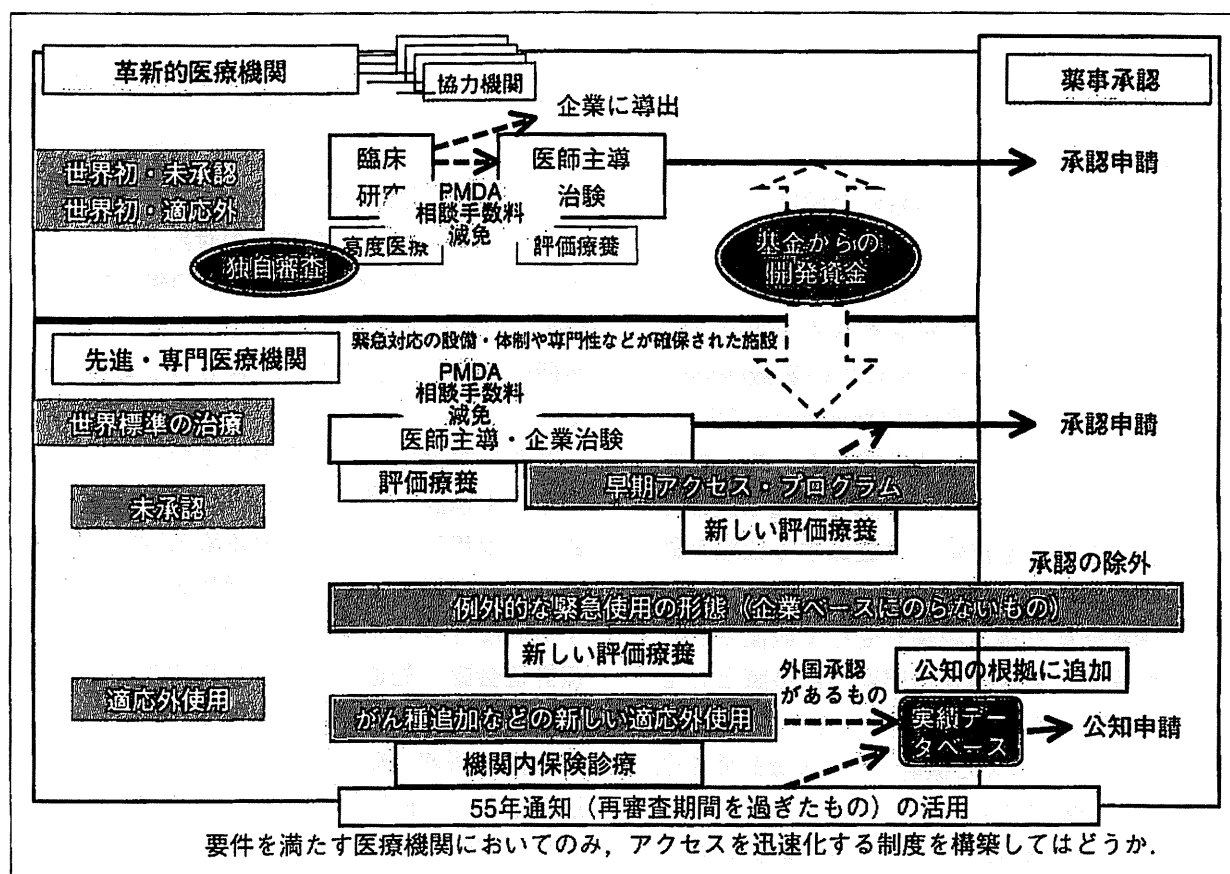


図3 イノベーションから承認まで(将来像)

第177回中央社会保険医療協議会総会(2010年8月25日)における議論によると、薬事法上未承認の適応であっても、疾病の治療上、医学的に妥当な形で薬剤が使用されている場合には救済の対象となる場合がある旨の説明が厚労省からなされている (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r985200000qb1d.html>)。とはいえ、医薬品副作用被害救済制度ではそもそも抗がん剤や免疫抑制剤が対象外となっていることから、これらを除外している現行規定を改め、すべての薬剤を救済制度の対象とすることも望まれる。さらに、審査情報提供委員会ではなく、日本医学会加盟の学会にエビデンス評価を委託して適応外使用の保険償還可否判断をさせる方がいいようにも思える。

なお、臨床研究において発生する重篤な健康被害をカバーしてくれる医師向け補償保険商品が抗がん剤や免疫抑制剤を対象に含めるよう損害保険会社に働きかけるか、フランスの国立医療事故補償公社(ONIAM; オニウム)のように国が主体的に臨床研究に関する補償への対応をし

てくれる仕組みをわが国に創設するかは、今後、さらなる議論が必要である。

将来、日本のライフサイエンスの発展と国民の健康を自国発の技術や医薬品で守っていくためには、臨床研究・臨床開発を巡る社会制度の抜本的な見直しが必要である。その基本は、イノベーティブな医療は科学性・倫理性の担保された臨床試験を経なければ世界に広まらないという認識を持つこと、ならびに、イノベーティブな医療の提供や高度な臨床研究の実施は限定した医療機関でのみ可能にすることである。当該医療機関は全国で数施設程度の革新的医療機関と都道府県に数施設程度の先進・専門医療機関に分けて以下に述べる制度を運用することを提言したい(図3)。

世界標準の治療については、いわゆる55年通知<sup>10)</sup>を利用すればどんな医療機関であっても実施は可能である。しかし、55年通知は再審査期間を終えた医薬品にしか適用されないため、先進・専門医療機関においては、再審査期間内の医薬

品であっても、日本では適応外使用だが、世界標準の治療である場合には機関内限定で保険診療を可能にするとういと考える。この仕組みで得られた診療データは、1か所のデータベースに集積し、相当数の症例が得られた段階で、先述の2課長通知によって公知申請を企業に求め、薬事法上の承認取得まで移行することが望ましい。治験が終了し承認の得られるまでの審査期間中には、欧米で広く利用されているexpanded access program (EAP) (米国ではtreatment INDと呼ばれる)<sup>4)</sup>の日本版「早期アクセス・プログラム」を導入することで、患者の有望な医薬品へのアクセス機会を前倒しで確保する仕組み創設も重要である。その際、2005年1月に、当時の混合診療問題を巡る議論を受けて設置された厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議とともに創設された「追加的治験」, 「安全性確認試験」の仕組みが<sup>11)</sup>, ほとんど機能しないまま終焉を迎えた二の舞を踏まない制度設計が重要である。さらに、現在、「仏作って魂入れず」状態になっている医師主導治験制度についても十分な公的研究資金(1件あたり年間1~2億円程度)を投入できるように厚生科学研究費や文部科学研究費の運用を変更するとともに、研究者向けのPMDAの相談手数料の減免措置も実現する必要があるだろう。

医療全体のセーフティーネットとしての例外的な緊急使用[海外ではコンパッションネート・ユース(CU)制度と呼ばれていることが多い(米国ではemergency use IND)<sup>4)</sup>]の制度導入が非常に重要である。ただし、CUはドラッグラグの解決策というより、臨床試験に参加することで種々の医薬品へのアクセスを保証することが原則<sup>12)</sup>で、臨床試験の症例選択基準から外れるような患者に、本人の自己責任のもとで医薬品を提供する制度であること<sup>13)14)</sup>がよく理解されていないので、制度導入にあたって、国民への周知が必要である。

一方、治験の実施、製造販売承認、保険償還がなじまない稀少疾患(厚生労働省のオーファン疾患の定義よりも少ない患者数(年間患者数1,000人以下?)の疾患を想定)を巡る海外既承認治療薬については、患者が個人輸入してクリニック

や医療機関で個別に投与してもらう現行の仕組みを改め、CU制度のもとで国の管理下で輸入した医薬品を、限定した医療機関で一定のプロトコルに基づいて投与することが望ましいと思う。フランスで長い歴史を持つATU<sup>13)</sup>のイメージである。このようなCU制度の対象となる医薬品は薬事法の承認・健康保険下での保険診療での使用というスキームにはなじまないものであり、承認の対象外として扱うべきものであると考える。

革新的医療機関は世界のどこでも承認されていない未承認物質や世界初の適応外効能・効果あるいは用法・用量に関する臨床試験・治験を推進する機関としたい。革新的医療機関で実施する高度医療評価制度下での臨床試験は高度医療評価会議・先進医療評価会議での審査を免除され、機関の倫理審査委員会での審査・承認だけで高度医療評価制度・先進医療制度下での試験実施をできるようにすべきである(独自審査)。また、革新的医療機関はいわゆるacademic CROとして医師主導治験の治験調整事務局機能や複数の生物統計家を擁し、データセンター機能も充実したものである必要があり、米国NIHのClinical and Translational Science Awards (CTSA) (<http://www.ctsaweb.org/>)研究助成対象機関<sup>15)</sup>に並ぶ能力が必要とされると考える。

これらの新しい枠組みを整備していく過程で忘れてはならないことは、現在の逼迫する国の財政状況のもと、国民皆保険制度を維持しつつ臨床試験、CU制度、適応外使用薬を使う診療をうまく実現する仕組みを作り上げることだと思う。薬事承認をつかさどる組織とは別の、英国National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)のような組織が保険償還の可否判断を臨床試験結果を踏まえた費用対効果分析、言い換えれば、高額な薬剤費に見合う臨床的な意義が臨床試験結果で裏づけられているのか否かの分析を行いつつ、一方で、NICE評価で保険償還不可とされた抗がん剤の薬剤費を国の設立した基金[Cancer Drugs Fund; 年間約2億ポンド(260億円)]が面倒をみるような英国型の体制にすることも一案ではある<sup>16)</sup>。しかし、筆者は消費税を欧米並の税率に上げて社会保障目的税化す



ることで医療財源を確保することに加え、EAPやCUのような診療に近い形態で使われる薬剤の薬剤費、臨床試験・医師主導治験における薬剤費、さらには研究的診療経費(画像診断費用など)などを企業や国民からの寄附で設置する開発基金でフォローする方策も考えるべきときであるように思う。

診療に係るエビデンスの成熟は、臨床研究から保険診療となるまでシームレスに徐々に進んでいくものであり、日本のように薬事承認を境に研究と診療が途切れている社会ではなく、研究費のみで実施する臨床試験にはじまり、健康保険からの支払いと患者自己負担割合を徐々に増やしていく access with evidence generation [AEG; access with evidence development (AED) と称される場合もある] という概念で医療の進歩を支えようという考え方<sup>17)</sup>が、今、世界共通の認識になりつつあることを紹介して稿を終えたい。

## 文 献

- 1) 藤原康弘. 高度医療評価制度. 腫瘍内科 2010 ; 5 : 419-25.
- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」について. 薬食審査発0219第4号(2010年2月19日). Availale from : URL : [http://www.pmda.go.jp/ich/m/step5\\_m3r2\\_10\\_02\\_19.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/m/step5_m3r2_10_02_19.pdf).
- 3) 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて. 薬食審査発0604第1号(2010年6月4日). Availale from : URL : [http://www.pmda.go.jp/ich/s/S9\\_10\\_6\\_4.pdf](http://www.pmda.go.jp/ich/s/S9_10_6_4.pdf).
- 4) 米国のIND (investigational new drug) 制度の概要を説明するFDAのサイト [cited 2010 Dec 4]. Availale from : URL : <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/default.htm>.
- 5) 山下紀子, 藤原康弘. 臨床研究に関する倫理指針. 日病薬誌 2010 ; 46 : 343-346.
- 6) 厚生省健康政策局研究開発振興課, 厚生省医薬安全局審査管理課. 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて. 研第4号 医薬審第104号(1999年2月1日). Availale from : URL : <http://www.nihs.go.jp/mhlw/tuuchi/1999/990201/990201a.pdf>.
- 7) 藤原康弘. 2000年に承認された新薬と外国臨床データの利用について—適応外使用とブリッジング試験を巡って—(第9回新薬審査部門定期説明会). 医薬品研究 2001 ; 32 : 639-51.
- 8) 藤原康弘. 抗がん剤の適応拡大—適応外使用通知及び抗がん剤併用療法に関する検討会について. 臨床医 2005 ; 31 : 1272-5.
- 9) Sox HC. Evaluating off-label uses of anticancer drugs : time for a change. Ann Intern Med 2009 ; 150 : 353-4.
- 10) 厚生省保険局(社会保険診療報酬支払基金理事長あて). 保険診療における医薬品の取扱いについて. 保発第51号(1980年9月3日). 2003 [cited 2010 Dec 4]. Availale from : URL : <http://square.umin.ac.jp/massie-tmd/chiken.html>.
- 11) 稲角嘉彦. 未承認薬使用問題検討会議について. Cancer Frontier 2006 ; 8 : 165-9.
- 12) EUのガイドライン(2007年7月19日). COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON COMPASSIONATE USE OF MEDICINAL PRODUCTS, PURSUANT TO ARTICLE 83 OF REGULATION (EC) No 726/2004. 2007.
- 13) 藤原康弘. 第一回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム イントロダクション「フォーラムの目指すところ: 未承認薬へのアクセスを例に」. 癌と化学療法 2007 ; 34 : 281-3.
- 14) 寺岡章雄, 津谷喜一郎. 未承認薬のコンパッションネート使用. 薬理と治療 2010 ; 38 : 109-50.
- 15) Zerhouni EA. Translational and clinical science—time for a new vision. N Engl J Med 2005 ; 353 : 1621-3.
- 16) 英国厚生省(Department of Health)プレスリリース. 2010 Oct 27 [cited 2010 Dec 4]. Availale from : URL : [http://www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleases/DH\\_120941](http://www.dh.gov.uk/en/MediaCentre/Pressreleases/DH_120941).
- 17) Carbonneil C, Quentinand F, Lee-Robin SH. A common policy framework for evidence generation on promising health technologies. Int J Technol As-



sess Health Care 2009 ; 25 Suppl 2 : 56-67.

<Abstract>

**Personal proposal for fundamental reform in the relationship between drug development and the universal health insurance system in Japan.**

by

Yasuhiro FUJIWARA, M.D., Ph.D.

from

Department of Breast and Medical Oncology,  
National Cancer Center Hospital, Tokyo, JAPAN

In light of the presentations at the 9th forum, I would like to present my personal opinion about the establishment of a social system in Japan that would successfully merge drug development and universal health insurance coverage. With this system, drug development in Japan will again be able to lead the world including Asia while maintaining the current insurance system. Further, Japanese people would not suffer the disadvantage of drug lag.

\* \* \*

千葉大学, 京都大学(医学部附属病院探索医療センター・医学研究科薬剤疫学), 慶應義塾大学 共同シンポジウム  
**治験と臨床研究の統一は可能か**

— 臨床試験の科学性と倫理性の向上, 新たな制度と環境を求めて —  
**シンポジウム**

**臨床医からの提言：国民皆保険制度下での治験, 高度医療評価  
 制度と従来型医師主導臨床研究の協同システムの確立が必須**

国立がん研究センター中央病院 乳腺科・腫瘍内科 科長兼副院長 (経営担当)  
 東京大学大学院薬学系研究科 医薬品評価科学講座 特任教授 藤原 康弘

がんセンター病院の藤原でございます。

私が黒川先生と川上先生から与えられた命題は、日本にリサーチ IND の制度——リサーチ IND は、今日来られている方々で知らない方は多分いないと思うので——治験届とは別に、「日本で行われている臨床試験がきちんと行われているかどうかということを一応届け出制にして、医療機関外でのチェックもしていきましょう」という仕組みを導入するためには、どうしたら良いかという提言をさせていただきます。

これまでの演者の方々の話を聞いていても、歯に何か挟まったような感じなので、もう少し直接的に、どういう問題があるかということを示していきたいと思います。

日本の問題点は、この全体像でいつも私は話をするのですが、基礎研究から臨床研究を経て日常診療に至るまでの流れがシームレスでなく、ごく初期の部分のみに傾注し過ぎてきたことです。Seeds と書きましたけれども、いろいろな種です。技術の Seeds でも良いです。医薬品の Seeds でも良いのですが、これが日常診療に行くまでは、一昨年に「サイエンス」で面白いペーパーがありましたが、どんな技術でも、どんな医薬品でも、Seeds がみつかって、診療に広く導入されるまでに大体 4 半世紀かかります、これは歴史的に明らかなのです (図 1)。

日本がこれまでやってきたことは、大学を中心に——Seeds の最初のところ——Seeds を発見して、「ネイチャー」、「サイエンス」、「セル」に論文を書いて、Pilot Study を患者さん数人に行き、「後はどうぞ企業さんやってください、私は次の研究に傾注します」、ということが日本の今までの臨床研究の在り方の歴史です。

ただ、創薬開発、あるいは医薬品、医療機器の開発というものは、その後、I、II、III 相というステップもあります。これは治験であろうと、臨床試験であろうと同じです。薬事法の傘下にあるものと、それ以外のものでもすべて同じ、I、II、III とステップを踏んで、さらにフェーズ IV、製販後臨床試験なども経ますし、もっと進めれば、メタ・アナリシスとか、大規模疫学研究、様々なステップを経て、皆さんが病院に行ったときに受ける治療が完成するので、これを理解している人が日本の政治家、あるいは官庁の人の中に非常に少ないのです。「臨床研究の最も初期のここさえやれば、こっち、医療までトランスレーションは何とかなる」と思っているのが日本です。このことを皆さん、よく覚えておいてください。

かたや日本以外の国はどうでしょうか。よく、日本以外は北朝鮮ぐらいしか承認されていないとか、ドラッグ・ラグの話になりますけれども、こういう社会システムとしても、日本以外

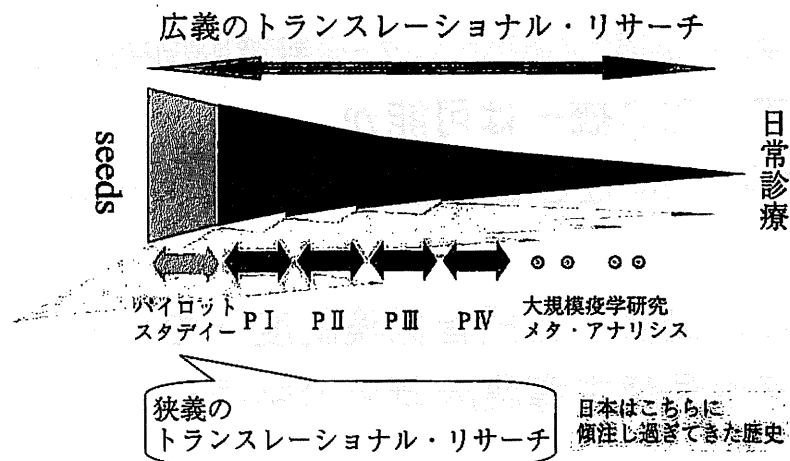


図 1

International Journal of Technology Assessment in Health Care, 25:Supplement 2 (2009), 56-67.  
 Copyright © Cambridge University Press, 2009  
 doi:10.1017/S0286462309990699

**A common policy framework for evidence generation on promising health technologies**  
 Olivier Caronnet, Fabienne Gosselin, Sun-Hwa Lee-Robin  
 From: Institut National de Santé  
 for the European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)

**AEG : Access with Evidence Generation**

Table 4. Degree of implementation of AEG Mechanisms by Various Countries

Country	Marketing approval		Coverage decision		
	Medicine	Medical device	Medicine	Medical device	Procedure
Canada (Ontario)	+++ <sup>B</sup>	+++	+++	+++	+++
Spain	+++ <sup>LN</sup>	+++	+++	+++	+++
Australia	+++ <sup>N</sup>	+++	+++ <sup>++</sup>	+++	+++
US	+++ <sup>EN</sup>	+++	+++	+++	+++
England/Wales	+++ <sup>EN</sup>	++	+++	+++	+++
France	+++ <sup>EN</sup>	++	++	++	+++
Germany	+++ <sup>EN</sup>	++	++	+++ <sup>++</sup>	++
Sweden	+++ <sup>E</sup>	-	+++	++	++
Belgium	+++ <sup>EN</sup>	-	-	+++	-
Italy	+++ <sup>EN</sup>	-	+++ <sup>++</sup>	-	-
Netherlands	+++ <sup>EN</sup>	-	+++ <sup>+</sup>	-	-
Switzerland	-	+++	-	-	+++ <sup>+</sup>
Austria	+++ <sup>N</sup>	+++	-	++	++
Denmark	+++ <sup>EN</sup>	-	++	++	++
Latvia	+++ <sup>EN</sup>	+++	-	-	-
Portugal	+++ <sup>EN</sup>	-	-	-	-
Ireland	+++ <sup>EN</sup>	-	-	-	-
Poland	+++ <sup>EN</sup>	-	-	-	-
Iceland	+++ <sup>E</sup>	-	-	-	-
Estonia	+++ <sup>E</sup>	-	-	-	-
Slovenia	+++ <sup>EN</sup>	-	-	-	-
Cyprus	+++ <sup>EN</sup>	-	-	-	-
Norway	-	-	-	-	-

Note: +++ full AEG; ++ partial AEG; +, possible AEG; -, No AEG. <sup>A</sup> AEG implemented by EMA and applicable in European Countries; <sup>B</sup> country-specific AEG implemented at national level.

図 2

は整備されているのですが、日本は整備されていないのが実態です。

図 2 は、2009 年に “International Journal of Technology Assessment in Health Care” という雑誌をたまたまみつけたのですが、その雑誌に出てきた論文で、この言葉を覚えていただきたいのです——“Access with Evidence Generation” です。医療技術や創薬に対するアクセスというのは、段階的にエビデンスがつけられていくことによって達成されていくのです。つまり、0、1 ではないのです。医学というのは二進法ではありません。こういう流れがあるのです。日本はこの流れを理解せずに、官庁の方々も、大学の方々も、我々病院の人間もこれまで過ごしてきたことが問題で、エビデンスをつくりながら、要するにデータをつくりながら、いろいろな技術へのアクセスを醸成していくという考え方、パラダイムシフトが皆さん方に求められていると思います。

では、今の仕組みの中でそういうことができないかという、できるのです。先ほど霜鳥さんが、平成14年の医師主導治験の導入もお話しされていましたけれども、私どものセンター病院でも医師主導治験、頑張って8個ぐらい行いました。お金も企業治験に比べたら格安でできるにもかかわらず、厚生科学研究費のいろいろな評価では、お金がかかると批判され、心苦しい限りです。ランダムイズドフェーズII、100例規模の治験を年間1億の予算でやるのです。今日、ここへ企業の方々が来られていたらびっくりするような低額なお金でやっているのに、厚生科学研究の評価委員会では、「何でこんなに金がかかるのか」、というコメントが返ってくるのです。そういうアカデミアの理解のレベルの中で医師主導治験をやれということ自体がおかしいのです。例えばランダムイズドフェーズIIIを治験としてやるのだったら10億とか20億、すぐかかるのですけれども、そのお金がかかるということを認識せずに研究費の準備もせずに医師主導治験制度をつくったというのはやはり問題です。医師主導治験をやるなら、それなりの科学研究費をきちんと用意するというのが——研究開発振興課、厚生科学課と審査管理課のすり合わせだと思います——そういう概念がこれまでなかったのです。だから、もう一度、そういう問題を整理して、今日お話しします。

高度医療評価制度というものが2～3年前にできました。私は、この評価の厚生労働省の委員もやっています。医師主導治験を自分でもたくさんやりました。そういう経験を踏まえてフェーズI、POC試験のような早期の臨床開発を今後どう産学が連携して進めていけば良いかを提言します。

図3はビジーな図ですけれども、一番見てほしいのは下のところです。ACというのはアカデミアという意味なのですけれども、大学などで基礎研究の成果がたくさん出てきます。日本の大学は素晴らしいですね。このパワーは素晴らしい。世界一流です。Non-GLPとかGMPと書きましたけれども、大学の先生は知らなくてもいいのですが、基礎研究成果はどんどん出

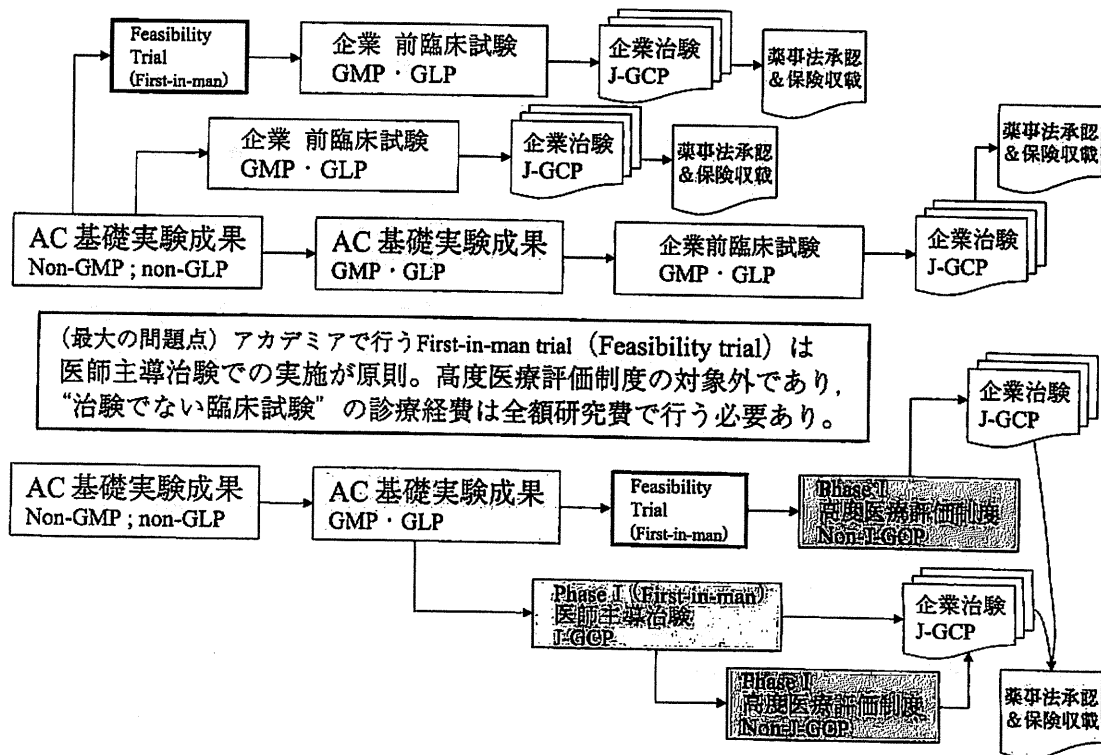


図3 アカデミア (AC) 発の基礎研究から承認まで (Phase I前後を焦点として)

てきます。その後に GMP 対応, GLP 対応の前臨床試験の段階になると, できる大学は少し少なくなってきましたけれども, それでもそこそこの成果が出ています。こういう流れの後に, ヒトに初めて投与する段階になるのが通常の創薬開発の流れです。それは Feasibility trial と言っても良いかもしれません。First-in-man でも良いです。

企業が治験をやる場合には, First-in-man trial は薬事法に則って, 日本では治験という仕組みで行われます。海外では, 別にそこまで薬事法を細かく規定していないので, あまり First-in-man については規制が厳しくないところもあります。これを医師主導治験としてやろうとすると, GCP 問題だけではなく, GLP の対応, GMP の対応, あるいはヒューマンリソースの問題で非常に難しいのが日本の実態です。こういう仕組みを実現できる体制に日本をしないとイケません。

今, 文部科学省が旧帝大を中心に Translational Research の体制整備を進めており, Translational Research Center がいろいろな大学にできています。ただし, 蓋を開けてみると, 人材がいないのです。私も PMDA におりましたけれども, PMDA 出身の人たちがいろいろなところを兼任していたりとか, 最初は東大にいたら, 次は東北大に行ったりとか, そういうことばかりなのです。自前で育てている大学はあまりないのです。そういう現状の中で, このレベルにいきなり行けるかというところ, 中々難しいところがあります。神戸の先端医療振興財団が多分ここを非常に熱心にこれまでやってきたので, ああいうところでもっとこれが進むといいかもしれないですけれども, 財源とか人が足りているかというところ, 「ノー」です。このようなものももっとたくさん日本の中にないとイケないです。

よく新聞に出ますね。「がんワクチンの臨床試験が始まりました」とか, 「新しい siRNA がヒトに応用できそうです」とか, しかし, そのような研究というのは大学の中では監督されて実施されていますけれども, 高度医療評価制度などで大学から出てくる臨床試験とか IC フォームを読ませていただくと, かなり問題のあるものが多いのです。つまり, 機関の倫理委員会のレベルで科学的・倫理的審査が 100% うまくいっているかというところ, 必ずしもそうっていないのが日本の現状です。

そういう中で First-in-man trial を医療機関任せにしてやらせていいのかという疑問があります。ここにリサーチ IND, あるいは届け出や評価を外部でするプロセスを入れないと, 被験者の安全性, 参加してくれる患者さんの安全性は守られません。

次にもう少し Seeds の臨床開発のステップが進んでいった段階での現行の枠組みの改正について提言してみましよう。

図 4 です。治験で II 相, III 相と進んで, 承認審査を経て, 薬事法の承認を得て, さらに保険収載というプロセスを経て, 皆さんの日常診療に使えるというのが通常の流れです。しかし薬事法の承認の有無に固執しているのは日本だけなのです。皆さん海外に行くと, ドラッグ・ラグとかデバイス・ラグの話なども聞かれるかもしれませんが, 日本ほどは困っていないのです。

先ほど, 日本はプロフェッショナリズムを尊重して, 医師は処方権があると言いましたけれども, それは保険診療という大きな枠組みの中でやっていることなので, 保険という枠組みのものすごい縛りがあるのです。海外はそんなに縛りはありません。保険と臨床研究の両立, 共同をどのように進めていくかという提言するために, 図 4 をつくりました。

今は GCP, 薬事法対応の治験のデータでしか承認とか保険収載の可否判断は, できないのです。しかし実は「社会保険診療報酬支払い基金」と書いてありますけれども, そこに審査情報提供委員会というのがあって, 保険適用の可否判断に治験以外のデータを使って, 保険適用可能ですよと時々言っている組織があるのです。レセプトの電子化に従って, 適応外使用を医師が保険病名を駆使して処方すると, 患者さんが, 自分の病気でない名前がついていたりする

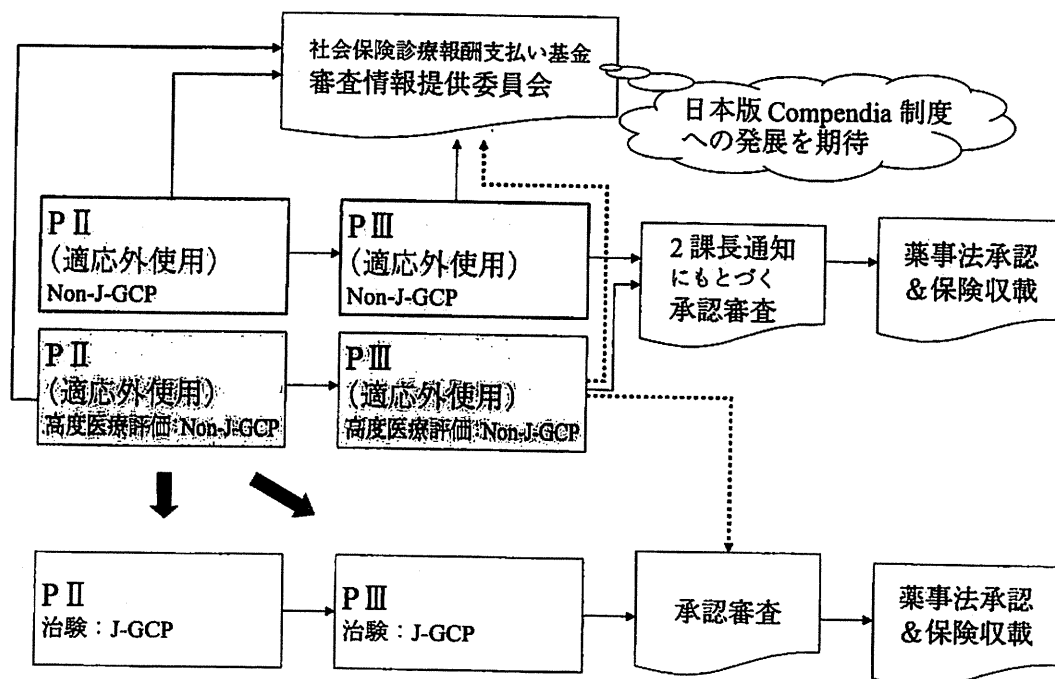


図4 アカデミア (AC) 発臨床試験成果の診療への利用「適応外使用の解消に有効」

のを見て気づくのです。「それではまずい」というので、審査情報提供委員会を始めたのかもしれない。診療報酬支払い基金の審査情報提供委員会というのは、これまでに2回、治験を全然経ていない、いろいろな効能に関して、それを「保険診療の中で使うな」という査定をしないでくれ」という指導の文書を出しています。

この仕組みをうまく利用すれば良いのです。例えば高度医療評価制度、あるいはそれ以外の大学などでやっている Non-J-GCP のフェーズⅡとかフェーズⅢでも良いデータが出れば、例えば Lancet とか New England Journal に掲載されることはあります。そういう良い雑誌に出たときに、そのデータを使って審査情報提供委員会でみてもらって、「これは保険でも認めてもいいですよ」というものが出てくれば、どんどん保険収載してあげれば良いのです。そうすれば、わざわざ治験で大規模なものをやり、その結果をずっと待っている必要は全くありません。あるいは、薬事法の承認絶対という——これは官庁の方々に多いのですけれども——そういう人たちの希望を叶えるのであれば、研究開発振興課と審査管理課が出している2課長通知等を用いて、公知申請のトラックにのっけて、治験ではないこういうデータを使って承認審査をして、薬事法の承認と保険収載に繋がるファーストトラックを使えば良いと思うのです。

審査情報提供委員会以外にも、例えば学会が保険収載の判断をするというトラックも、日本ではつくっても良いかもしれません。私も学会のいろいろな仕事をやっていますが、そういう活動の中で感じるのは、専門性の高い学会になればなるほど、自分が汗をかいて責任をとろうとしないのです。例えば「ガイドラインをつくって、それで訴えられたらどうしようか」ということを必ず気にします。もしこの審査情報提供委員会と同じような役割、保険収載可否の判断を学会がしても良いとした場合に、学会が出したガイドラインによって患者さんに何か健康被害が起きたら、必ず訴えられるリスクが生じます。学会の先生たちはそこが非常に怖いのです。でも、それについて腹をくくって臨まないと、これは日本以外のすべての国でこういう仕組みが整備されて動いていますから、将来、外国から馬鹿にされる事態になると思います。

最後、あと10分ほどですので。今までの薬事制度も踏まえて、日本の社会システムの仕組みを変え、治験と臨床研究の統一化が必要という観点からお話をします(図5)。

イノベーションから承認までと書きましたけれども、日本で治験とか臨床試験とかにこだわっているのは、すべての医師のレベルがそんなに均一ではないからです。必ずどこの病院に行っても最低限の良い医療は受けられます。これはアメリカよりも格段に良いです。アメリカの病院などに行くと、とんでもない医療をすることがたくさんありますけれども、日本はそこまではいかない。でも、先進的な医療とか研究的な医療を受けようとする、あまりそういうノウハウとか蓄積のないところから、蓄積がしっかりしているところまで、どこでも臨床研究ができるのです。

だから、皆さん、その辺のクリニックに行くと、「私は、癌のワクチン療法とか、樹状細胞療法をやってます」という話をよく耳にします。あれは患者さんから詐欺まがいで金をとっているだけなのです。180万とか300万とか、信じられません。研究なのに金をとるのです。研究段階なのですから本来、無償でやるべきなのです。でも、それを多くのクリニックでやっているのが日本なのです。何年それを繰り返しても、最初に示した日常診療には繋がりません。

これを是正するためにはどうしたら良いかという、そういう研究的な診療、革新的な技術の開発ができるのは、限定した医療機関にするべきだと思うのです。画期的な医療とか先進的な医療をする機関を都道府県に幾つかつければ……。アクセスが問題だという患者さんが出てくるかもしれませんが、アクセスを平等にすると、危険性も増すのです。ですから、そこは少し目をつぶっていただいて、県庁所在地でも良いですし、同じ県の中の東西南北に1個ずつでも良いのですけれども、そのぐらいの医療機関であれば、そこに行けば高度な研究的診療、あるいは高度な医療を受けられるということにするというのが、まず大事だと私は思いま

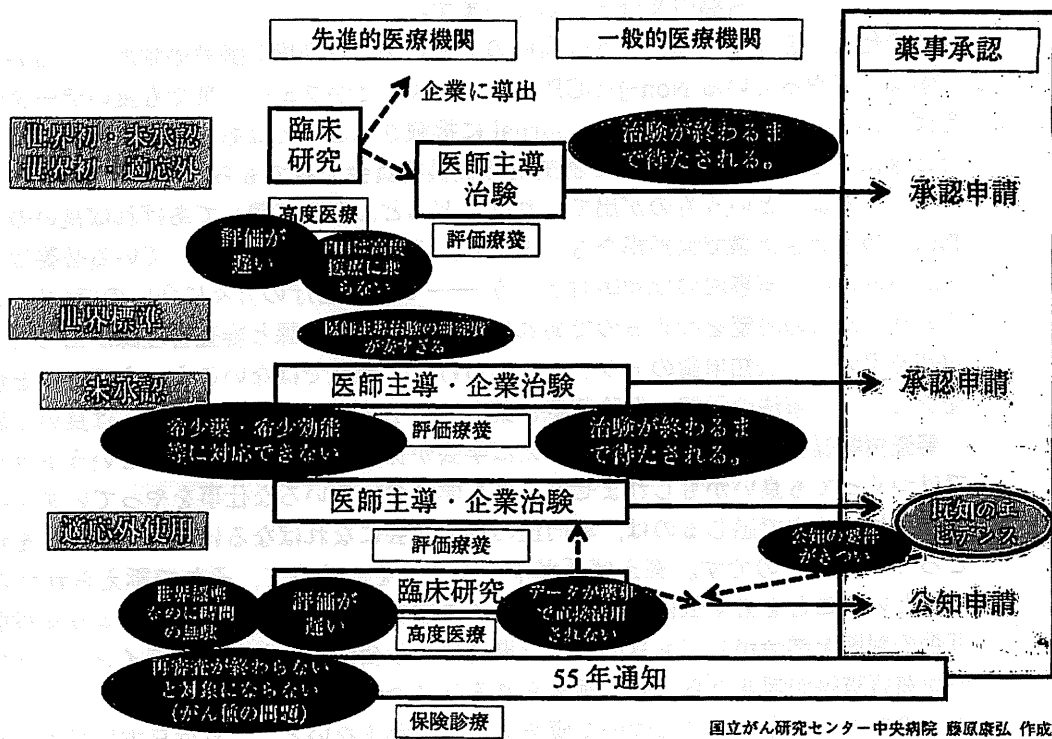


図5 イノベーションから承認まで (今の姿とアクセス問題)

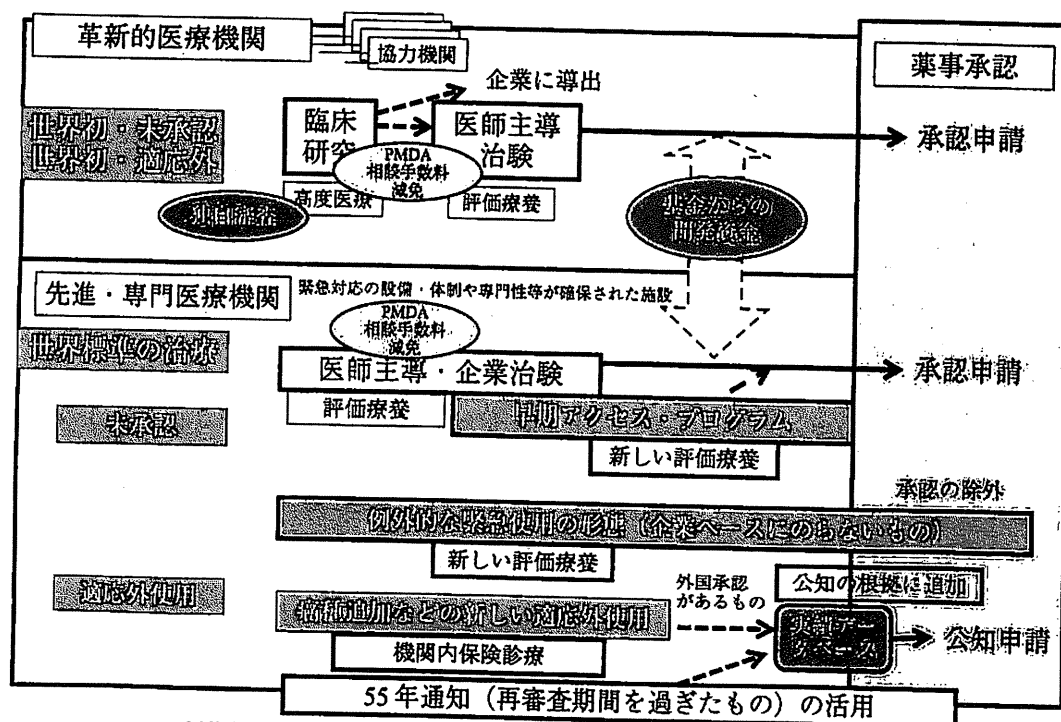


す。

図6は、ドラッグ・ラグの解決策として私が考えている全体像なのですが、解説します。医療機関をまず限定して、あとはCompassionate Use 制度の整備が大切です。ここでは例外的使用と書いていますけれども、難病あるいは希少疾病の人たちなどに治験を要求するというのは酷な話なのです。「年間全国で100人とか1,000人しか患者さんのいない病気で治験をやってください、治験を10年かけて行い、それで承認申請を企業にお願いします」と言っても、企業は開発するヒトの人件費も出ないです。ペイしないです。製販後のファーマコビジランスをやらされても、ますます赤が出るのです。そういうところは社会として救ってあげないといけないので、Compassionate Use、あるいは、あらゆる手段のアクセスを使って国が面倒をみるという仕組みを——まず根幹——これはセーフティーネットと私は思っていますけれども、そういうものを用意する必要があると思います。

それ以外に、治験などが終わった後に承認申請の期間中、PMDAの審査は最近1年半ぐらいかかりますけれども、その間をフォローする早期アクセス・プログラム、海外ではExpanded Access Program といったりしますが、治験が終わってフェーズⅢも良いデータが出ている。これは絶対、承認になるだろうというものに関しては、この仕組みを使って、シームレスに患者さんたちが新しい技術、あるいは医薬品に早い時期からアクセスできれば良いと思っています。

それから、ここは、さっき言った医師主導治験、あるいは高度医療評価制度を使った仕組みを「どんどん活用しましょう、その代わり、すごく限定した機関で、なおかつ自前で審査もさせてあげましょう」という仕組みの導入が必要です。先ほど文部科学省のTRの施設が必ずしも人材豊富ではないと言っていますけれども、それでも他のところに比べたら良いですし、今後どんどん育ってくると思います。例えば京都大学の川上先生のところでも育てていますし、私



要件を満たす医療機関においてのみ、アクセスを迅速化する制度を構築してはどうか。

図6 イノベーションから承認まで (将来像)

が客員をしています東京大学の医薬品評価にもたくさんの大学院生さんが入っていますし、そういう人たちがどんどん卒業してくれば、自前で高度医療評価制度とか医師主導治験の審査、実施ができる人たちが増えてきます。そういうときになって初めて自前の高度医療評価制度、医師主導治験、PMDAにわざわざ行かなくても、「TRの拠点で審査をしてあげて、それを進めて終われば、結果を承認申請に使う」という仕組みになれば良いと思います。

最後に、財源の話をしてします。私の抄録にも書きましたけれども、どのパートも、どのプレーヤーもお金を持っていないのです。私ども研究者も持っていません。国もそんなにはありません。企業さんもピカ新と呼ばれるもの以外に対して開発を投入する力はありません。ですから、みんながお金を出し合う。あと国民もです。皆さんがお金を出し合って開発基金をつくれいろいろな解決への道筋がみえてくると思います。例えばイタリアなどは既にそういう基金を今運用しています。寄附を集めて、それでオーファンの臨床試験、あるいはファーマコビジランスを推進するという仕組みをつくっています。これはイギリスもそうです。いろいろなファンド、The Wellcome Trustとか、いろいろな寄附金を集めて研究費を出す財団がありますけれども——そういうものを使って臨床研究を支えてあげれば良いと思います。

経済産業省、文部科学省、厚生労働省、それぞれの人がばらばらに考えて施策を行っても仕方がないのです。みんないろいろな問題点を既に把握している訳ですから、その把握していることをすべて一挙に解決しないと、何も進みません。今日来られている井村先生が総合科学技術会議の議員さんであったところに、臨床研究を巡ってはどのような問題点があるかということプレゼンされているのです。それは2000年代の初めです。今は2010年、もう10年経ちましたけれども、問題点は同じなので、それを早く各省、あるいは皆さん、政治家の人も含めてきちんと手をとりあって解決すれば、既存の仕組みの中で十分に解決できると私は思っております。

ご清聴ありがとうございました。

## ドラッグラグ

# 我が国のドラッグラグ問題、 その解決法をどう考えるべきか



内閣官房医療イノベーション推進室次長  
国立がん研究センター中央病院副院長 乳腺科・腫瘍内科科長

**藤原 康弘** (ふじわら やすひろ) 氏

ドラッグラグ問題は大きく2つに分かれる。一つは、欧米では薬事関連の規制当局に承認され、診療で使用できているのに、我が国では薬事法上未承認なため使用できない「未承認薬問題」。もう一つは、欧米で規制当局が承認済みの薬か、未承認だが広く使用されている使用法が、日本である疾病について薬事法上承認されているのに、他の疾病や病態に使用できない「適応外薬問題」である。

解決策はそれぞれ分けて考える必要がある。また、稀少疾患や、臨床試験・臨床研究の問題も別の視点で考えなければならない。

筆者は国民皆保険制度を維持したままでの問題解決が望ましいと考える。臨床試験における未承認薬・適応外薬の使用は、企業主導治験、医師主導治験、高度医療評価制度下での使用が原則であろう。自由診療で高額な患者負担を取って研究段階の医療を先端医療と称して提供したり、国内未承認薬をエビデンスなしに処方する医師がなくなる解決策を提案したい。

まず、日常診療での未承認薬問題についてである。数年前まで問題の元凶は厚生労働省と医薬品医療機器総合機構 (PMDA) が新薬承認審査にかかる時間の長さとしてきた。しかし、2008年2月発行の日本製薬工業協会

医薬産業政策研究所の政策研ニュース24号で石橋慶太氏が明らかにしたように、日本の未承認薬の上市時期が海外より約4年遅れる要因は、治験着手で2~3年、臨床開発で1~1年半、承認審査で8ヵ月、それぞれ欧米より遅れるため、審査体制の整備拡充だけでは問題解決には至らない。

米国医薬食品局は約2000名、欧州医薬品庁は500名弱、EU各国規制当局に500~1000名の新薬審査官が存在するのに比べ日本の審査官は明らかに数が少なく、増員が図られているが、その質の向上も急務なのだ。PMDAと大学病院やナショナルセンターとの人事交流や生物統計専門の審査官のキャリア整備と増員、新卒採用審査官の2年程度の臨床現場研修等を進めるべきである。

治験着手や臨床開発期間の遅れの改善には、国内臨床試験全般をサポートするインフラ整備も必要だ。治験中核病院や拠点病院の予算の1桁上の額を限定した医療機関に長期配分し、CRCやデータマネジャー、事務局員等を増員、診療報酬でも研究的診療が赤字にならない仕組みを導入しなければならない。このあたりは内閣府の健康研究推進会議が2009年7月に健康研究推進戦略としてまとめている。国際競争を勝ち抜くために必要な治験・

臨床研究関連規制や運用の国際標準化は、内閣官房医療イノベーション推進室で筆者も提言していきたい。

一方、診療の中で国内未承認薬へのアクセスを改善する新たな仕組みの導入も必要だ。「早期アクセス」「条件付き承認」、「例外的あるいは人道的使用」の3つである。

「早期アクセス」は、治験終了後、承認までの審査期間中、非常に有望な医薬品は患者登録を行いプロトコルに従って使用すれば承認前に使える仕組みである。欧米では濃密なデータモニタリングは要求せず、重篤な有害事象が発生しても承認審査に直接影響させない運用にしている。これは日本が2005年に導入した「追加的治験」「安全性確認試験」が実質稼働していない現状の改善策になる。

「条件つき承認」は、臨床試験のサロゲートエンドポイントで有用性が非常に高く安全性の懸念も少ない薬を、真のエンドポイントでの有用性検証までの一定期間、市場流通させる仕組みで、EUでは導入済みである。

「例外的あるいは人道的使用」には2つの場合がある。一つは、個々の患者について治験や臨床試験下では使用できないが有望な国内未承認薬があり、重篤な副作用の懸念はあるが患者がリスクを納得した場合に、第三者機関（海外では通常承認審査当局）の医学的判断を踏まえ、使用する場合。海外では重篤な健康被害発生時に国や製造企業が責任を取られることはなく、費用は患者が負担することが多い。もう一つは、一定のプロトコルのもとで同じ疾患の複数の患者に使用する場合である。筆者はこの制度を、十分な症例数の臨床試験が永遠に望めない稀少疾患群に適用すべきと考える。薬事法承認の対象外として国の研究費等から医療費を拠出、限定した医療機関で評価療養や全額補助で、国内未承認薬、適応外薬を提供し続けられればよい。

次に日常診療の適応外薬問題の解決策を述

べる。その前にまず、特にがん領域で顕著であるが、欧米では医薬品がある適応に使用できるからといって規制当局が常にその適応に承認を与えているわけではないことを認識してほしい。「世界の標準治療が日本でのみ薬事承認されていない」とされる適応外使用だが、欧米でも承認されていないことが多いのだ。

この問題では諸外国と同様、薬事承認と保険償還を別立て運用する仕組みの導入が解決の切り札である。適応外薬について信頼性の高いポジティブな結果の臨床試験が複数存在すると第三者機関が判断した場合、薬事承認がなくても保険適用できるようにする。

欧米各国では同様のシステムが既に稼働し、日本でも再審査期間を過ぎた医薬品については社会保険診療報酬支払基金の審査情報提供検討委員会が適応外薬で保険診療で査定しない品目リストを数年に一度開示している。この制度を拡充すれば済む。安全性については、適応外薬を使用できる医療機関を限定し、医療費は評価療養あるいは国民等の寄付金でなる基金を利用する。評価を行う第三者機関は学会やナショナルセンターへの委託が現実的であろう。

薬事承認がないとPMDAの医薬品副作用被害救済制度の対象とならないとの懸念もあるが、2010年8月25日開催の中央社会保険医療協議会総会で、厚労省は薬事法上未承認の適応でも「治療上、医学的に妥当な形で薬剤が使用されている」場合には救済対象となる場合があると説明し、現在、抗がん剤や免疫抑制剤使用について当該救済制度の導入を検討中。将来的にフランスの国立医療事故補償公社(ONIAM)のような組織が日本にも設立されことを望みたい。

以上、混合診療のやみくもな導入に頼らないドラッグラグ解決の制度設計が早急になされることを期待して稿を終える。

## 先進医療と高度医療評価制度と治験

藤原 康弘

Key words: Advanced Medical Care System, Highly Advanced Medical Technology Assessment System, Investigator-initiated Registration-directed Clinical Trial, Access with Evidence Development

本講演では、未承認薬・適応外薬を評価療養制度（健康保険を一部利用しながら臨床試験を実施できる合法的な混合診療の制度）下で実施できる高度医療評（第3項先進医療）、先進医療（かつての高度先進医療に相当；第2項先進医療とも現在は呼称される）、医師主導治験の3つの制度の概略の解説を行う。

先進医療の概要については厚生労働省のホームページ：<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryu/>、医師主導治験については日本医師会治験促進センターのホームページ <http://www.jmacct.med.or.jp/jma/prct.html> 等が参考になる。

### 高度医療評価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」〔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）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。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（治験以外の）臨床試験によって確立した（前述課長通知は既に終了した臨床試験を念頭に置いて、そもそも作られたものである）新たな治療法が、「薬事法承認」というプロセスを経て、保険でカバーされるようになる道筋が開かれたのである。しかし一方で、公知申請の前に、適応外使用をしながら臨床試験を保険診療下で実施するという療養担当規則に

反する行為を認めるという自己矛盾を抱える制度となってしまうことも事実である。

高度医療評価制度は、混合診療問題を巡る政治的な動きの中で生まれた制度である。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。そのうねりの中で平成17年1月に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」（保険外併用療養は治験や先進医療の運用で代表される「評価療養」と差額ベッド代に代表される「選定療養」の二つに区分される）と名前を変えて発足、従来「高度先進医療」は「先進医療」（あるいは第2項先進医療とも呼ばれる）という制度に置き換わった。この先進医療の制度では、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月末をもって制度の対象から外れることとされ、外れることとなった技術は平成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行われた。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、11月27日の規制改革会議の場で医療技術の保険併用についての問題提起がなされ、12月14日の経済財政諮問会議での議論を経て、12月25日付けの規制改革推進のための第2次答申の中で高度医療評価制度が盛り込まれ、制度発足に至ったのである。

「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項で初めて言及されたことによるものである。なお、従来の高度先進医療はこの告示の第2項に言及されていることから、第2項先進医療（簡単に先進医療と呼称されることが多い）と呼ば