

2-2. FDAのリスクマネジメントに関する3つのガイダンス

2005年に、FDAはリスクマネジメントに関する次の3つのガイダンスを発出している。

- ① Premarketing Risk Assessment⁷⁾
- ② Development and Use of Risk Minimization Action Plans⁸⁾
- ③ Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment⁹⁾

ガイダンス①と③はそれぞれ市販前、市販後のリスク評価に、②はリスク最小化に焦点をあてたものである。このガイダンスの中でFDAは、リスク評価とリスク最小化を合わせてリスクマネジメントと呼び、それは次の4つの双方向的プロセスであるとしている。

- ・製品のベネフィット-リスクのバランスを評価
- ・ベネフィットを維持しつつリスクを最小化する方法を開発し実施する
- ・上記の方法の有効性を評価しベネフィット-リスクのバランスを再評価する
- ・リスク最小化の方法を調整しベネフィット-リスクのバランスをさらに改善する

2-2-1. ガイダンス① Premarketing Risk Assessment

リスク評価はリスクの性質・発生頻度・重症度を特定しリスクの特性を明らかにすることであり、非臨床から市販前の開発を経て承認後の市販後まで実施する必要があるとしている。本ガイダンスでは特に臨床開発の後期（フェーズIII）に焦点を合わせている。審査においては安全性に関してこれまでに得られた情報と、現時点では未解決あるいは情報不足のため不明な点がリスク評価で考慮され、それらがベネフィットと対比されて承認の判断が行われる。しかしながら、市販前のデータは限界があり、すべてのリスクを特定することは不可能である。市販後に一般の多くの患者の治療薬として初めて明らかになるリスクがあ

ると予測される。これらを念頭に、ガイダンスにおいては臨床試験において安全性情報収集に関して留意すべき事項、得られる情報の意味や限界等の特徴、リスク評価で考慮すべき事項について述べられている。

2-2-2. ガイダンス② Development and Use of Risk Minimization Action Plans

このガイダンスはリスク最小化に焦点を当てている。FDAが考えるリスクマネジメントとは、ベネフィット-リスク評価、リスクの最小化、ベネフィットの最大化を包括した反復的なプロセスである。リスク最小化の目的は、ベネフィットを保持して製品のリスクを最小化することであり、具体的な方法としては、まず添付文書へのベネフィット・リスクを適切に反映し情報提供することが基本である。市販後の調査・試験等で得られた新しいベネフィット・リスク情報を適宜反映することも必要である。しかしその他にRiskMAP対応が必要な製品もある。RiskMAPとは、ベネフィットを保持して製品の既知のリスクを最小化するための特定の目標と目的で構成されるリスク最小化プランであり、リスクを最小化することによりヘルスケアのアウトカムを向上させることが目的である。RiskMAPの具体的な例としては、医療関係者や患者への情報提供、処方形態の工夫、使用する医療関係者や患者の制限等が挙げられている。RiskMAP適用の判断はCase by Caseだが、ポイントとなるのはベネフィット、リスクのタイプ、大きさ、頻度、有害事象発現の予防の可能性などによる。。

2-2-3. ガイダンス③ Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment

このガイダンスは承認後の薬剤監視活動（Pharmacovigilance ; PV）に焦点を当てている。治験中にすべての安全性問題を認識・特定するこ

とは不可能であり、上市後には合併症のある患者や併用療法中の患者を含めて暴露患者の数は一般に急激に増加する。したがって観察データに基づく市販後の安全性データ収集やリスク評価は製品リスクプロフィールを評価し特徴付けて、リスク最小化に関する情報を伴う決定をするのに重要であるとしている。PVの目的は有害事象を特定し、可能な限りその性質、頻度、可能性のあるリスク因子を理解することであり、通常の市販後に要求される対応に加え、更に対応が必要な場合に適用される。たとえば承認前後に重篤な安全性リスクが特定された、リスク集団が十分に検討されていない場合などが該当する。本ガイダンスではPVにおける情報収集の方法、及びその留意点、収集すべき情報、結果の解釈やその留意点等について述べられている。

2-3. Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)

FDA Amendment Act 2007 (FDAAA) が2008年3月に施行され、市販後臨床試験の実施、安全性に関するラベリングの変更とREMSについてFDAに法的な権限が与えられた。FDAが医薬品のベネフィットがリスクを上回ることを確実にするためにREMSが必要と判断した場合、FDAは企業に対してREMSの提出と実施を求める制度である。REMSは法的要件のため、FDAからの要求に対して企業がREMSを提出しない場合は、罰則規定も設けられている。REMSの対象はNDA (new drug application)、ANDA (abbreviated new drug application)、BLA (biologics license application) であり、Pre-Marketing、Post-Marketingにかかわらず、必要と判断された時点で求められる。REMSの例としては、処方者や調剤者のトレーニングや限定、使用する医療機関の限定、処方患者に対する検査の義務付け、患者モニタリング、使用する患者の登録、患者への情報提供等があげられる。REMSに関するドラフ

トガイダンスが発出されており、REMSに含める内容、留意事項、テンプレートが示されている¹⁰⁾。またFDAにより了承されたREMSはFDAの以下のウェブサイトに公開されている。

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111350.htm>

・REMSとRiskMAPの関係

2005年以降、リスク軽減策としてRiskMAPが求められたが、2008年のFDAAA成立により法的要件とされ、REMSとされた。過去にRiskMAPが必要とされた品目は、2008年以降はREMSを伴った承認となる。RiskMAPが適用される製品の条件や求められる対応等のエッセンスはREMSに含まれており、本質的な考え方に変更はないとしている¹⁰⁾。

・REMSの調査結果

米保健社会福祉省 (Department of Health and Human Services, HHS) の監査総監室 (Office of Inspector General, OIG) が、REMSの有効性について調査を行い、その結果を報告書 (2013年2月) としてまとめている¹¹⁾。その報告書によると、2008年のプログラムの開始から、2011年までに承認されたREMSは199件であり、そのうち49件についてHHS/OIGがレビューしたところ、49件の半数についてFDAの評価計画で必要とされた情報の全ては提出されておらず、10件は要求されるタイムフレーム内にFDAに提出されていなかった。FDAがREMSのパフォーマンスを適切にモニターしなければ、医薬品のリスクを最小限化することはできない。

このような問題が発生した原因として、FDAはREMSに対応しない場合に企業に対して罰則を課す権限が与えられている一方で、FDAはREMSの有効性に関する具体的な情報 (効果的に機能し設定した目標を達しているか否かについ

て)の提出を求める権限は無く、提出を依頼することができるのみであることがあげられている。さらに、FDAがあらかじめREMSの有効性を評価する手法を設定していないことも問題とされている。

これらの結果をふまえ、HHS/OIGからFDAに対し、目標に達していないREMSを特定し適切な措置を取ることで、企業による評価が完了していないものを特定し、不足する情報を収集するよう企業と共同で作業すること、評価のレビューをタイムリーに実施すること、FDAの評価計画を強制する法的権限を求めることなどの改善案が提案されている。

2.4. ICH/E2C (R2) Periodic Benefit-Risk Evaluation Reports (PBRER)

このガイダンスは定期的ベネフィット-リスク評価報告について述べたドラフトガイダンスである。医薬品のライフサイクルを通して安全性、有効性に関する情報を分析することが必要であり、それは定期的に、あるいは重大な情報がある場合は迅速に実施する必要があることについては、前述の各種ガイダンスにおいても述べられている。

市販後の大半の情報は安全性に関連するものだが、一方で有効性に関して新たな情報の入手や、製品を使用する患者の範囲、代替する治療法などの情報がベネフィット-リスク評価に関連する。主に安全性に関する新しい情報に基づくReference Safety Information (RSI; 製品に関する全ての安全性情報をまとめた資料で、企業中核データシート (Company Core Data Sheet (CCDS))に含まれる)の変更についてはICH/E2C (R1) Clinical Safety Data Management; Periodic Safety Update Report (PSUR)⁵⁾において述べられているが、近年PVに関する科学技術が進歩し、例えばElectronic Submission of Individual Case Safety Reports (ICSRs) や自動データ検索

技術の進展がみられ、また社会的なベネフィット-リスク評価に対する注目が増した。また、プロセスティブかつ文書化された計画が重要視されるようにもなった。リスク評価は、有効性との対比により意味をなすものであることから、安全性のみならず有効性に着目したPeriodic Benefit-Risk Evaluation Reports (PBRER)の考え方がまとめられ、E2C (R2) ガイドラインとして、2012年12月にステップ4に到達している¹²⁾。

PBRERの主たる目的は、包括的かつ簡潔に、新たに得られたリスクとベネフィットに関する情報を分析し、製品のベネフィット-リスクの総合的な評価を可能にすることである。PBRERには、報告期間中に製造販売者が入手した新しい情報が含まれ、それらにはベネフィット-リスクProfileに影響を及ぼす可能性のある情報、いかなる有効性・安全性に関する重要な情報、これまでのベネフィット-リスクProfileとの整合性に関する分析結果などを含める必要があり、本E2C (R2) ドラフトガイドラインではPBRERの具体的なフォーマットや作成における留意点についても示されている。

3. 早期承認にむけた取り組み

3-1. 早期承認制度

2012.7.9に施行されたFDASIA (Food and Drug Administration Safety and Innovation Act)により、重篤なまたは生命を脅かす疾病に対して既存治療薬を上回るベネフィットをもつ可能性のある「革新的医薬品 (Breakthrough therapies)」の開発をFDAがサポートし、できる限り早期にかつ安全に実用化に結び付ける制度が設定された (Section 902 of FDASIA)。この制度は、既存の早期承認制度であるFast Track (expedited drug development and review), Priority Review, Accelerated Approvalを補う制度とされている。具体的なBreakthrough 医薬品の申請法がFDAの以下のウェブサイトに掲載され、関連するガイダンスも作

成中であるとされている。

<http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendment-stotheFDCAct/FDASIA/ucm329491.htm>

2012年12月時点でCDERには7件のBreakthrough医薬品の申請があり、そのうち2件が採用され、1件は却下、4件は審査中との情報が以下のウェブサイトに掲載されているが、具体的な個別品目の内容は公表されていない。

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/Centers/Office-OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM331454.pdf>

早期承認に関しては、CDER長官が以下のコメントを出している。

FDAは今後もBreakthrough therapiesを含めた早期承認制度を積極的に活用する予定であり、革新的な新薬を世界に先駆けて承認していく。しかし、一方で承認の判断は常にベネフィットがリスクを上回るかの評価に基づくものであり、たとえ早期承認制度を用いたとしても、ベネフィット-リスク評価の基準は変わらない¹³⁾。

3-2. 臨床試験に関するドラフトガイダンス

FDAは2012年12月に、臨床試験に関するドラフトガイドライン「Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Approval of Human Drugs and Biological Products」¹⁴⁾を発出している。「enrichment」とは臨床試験において有効性の検出できる可能性をより高くするために設定する被験者の選択基準をさす。本ガイドラインでは臨床試験における「enrichment」の採用により、被験薬に対するレスポンスが高く評価に適していると考えられる患者を設定する方策について述べられている。

FDA/CDERのDeputy Director for Clinical Scienceはこのドラフトガイダンスについてコメン

トしており¹⁵⁾、「enrichment」の適切な利用により、より小規模な臨床試験で、開発期間を短く、開発コストの削減も可能になるであろう、と述べている。また臨床試験の「enrichment」の過去の成功例として嚢胞性線維症（CF）に対する薬「Kalydeco(ivacaftor)」、末期肺がんに対する「Xalkoli(crizotinib)」を挙げ、臨床試験では特定の患者群を対象とすることにより有効性を示すことに成功したと述べている。

3-3. 革新的な医薬品の承認に関する報告書

FDAは、FY2012(2011年10月1日～2012年9月30日)のInnovative Drug(革新的な医薬品)に関するFDAの活動について報告している¹⁶⁾。この報告書の中で、市販後の安全対策が強化されたことにより、多くの医薬品の承認が可能になったと述べている。報告書の内容を簡潔にまとめると、以下のようなものである。

FDAではFY2012には35品目の新有効成分(NME; New Molecular Entities)を含む医薬品を承認し、それらの殆どが世界に先駆けて米国で承認されたものである。35品目の半数はFast Track, Priority Reviews, Accelerated Approval制度が利用され、審査期間についてもPDUFAで目標とされた期間内に審査が終了したものは34品目である。革新的な医薬品を早く実用化に結び付けることが可能になったのは、開発の早期段階からFDAとスポンサー間のコミュニケーションを密にし、フレキシブルな臨床試験により、より小規模・短期間の臨床試験により、開発期間の短縮やコスト削減に結びつけられたからである。

FY2012に承認されたNME35品目のうち9品目、過去5年間で承認されたNMEのうち三分の一が希少疾病用医薬品である。FDAは今後も希少疾病に対する治療薬の承認に力を注いでいく。

市販後の安全対策の強化も重要なカギである。

承認は FDA のライフサイクルの最初の段階にすぎず、市販後の安全性情報のモニタリング、FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)による年間 100 万件以上にのぼる有害事象情報の処理や、現在試行されている健康情報の電子化などにより、強化されつつある。承認後の継続的な安全性モニターにより、承認までの段階で得られなかった情報を収集し、安全性を再度評価することが可能である。2007 年に REMS の権限が FDA に与えられて以降、市販後安全対策の実施が安全性と有効性の確保が必須であるような多くの医薬品の承認が可能となった。

FDA はレギュラトリーサイエンスは画期的な医薬品の発見を実用化に結び付けるために欠かすことのできない重要なものと考えている。レギュラトリーサイエンスは製品の有効性、安全性、品質、機能等を評価するために必須であり、FDA では今後、医薬品開発の合理化を目的として以下を特に推し進めていく考えである。

- ・ 有効性・安全性が期待できる患者に用いられるよう、適切な Genetic データ、バイオマーカーの利用
- ・ 開発の早期段階での開発者と FDA 間のコミュニケーションの促進
- ・ Critical Path の利用
- ・ 治験の強化・合理化
- ・ Breakthrough therapies 制度の利用

3-4. その他

FDA 長官は、ベネフィット-リスク評価に関連して以下のようにコメントしている。¹⁷⁾

FDA は革新的医薬品の安全性と有効性を確保したうえで、いかに早く患者に届けるかというバランスに常に直面しているが、2012 年(9 月末まで)に承認された 35 の新薬については、それをうまく両立させることができた。これは重篤または生命を脅かす疾患に対するアンメットな医薬品に対す

る早期承認制度のお蔭である。FDA はそれに加え、妥当な場合にはより短期間で、小規模な臨床試験、あるいは実施する臨床試験の本数を減らすことを了承した。これにより、医薬品の開発期間を短縮し、早期に上市させることに結び付いた。しかし審査において、安全性の評価基準を下げることはなく、医薬品の承認前・後における安全性を FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) を通して継続して注視する。

D. 考察・E. 結論

1. 市販後の安全対策の強化について

FDA はガイダンスや、ワークショップや学会での講演、キーパーソンによるコメントにおいて一貫して、ベネフィット-リスク情報の収集と評価は製品のライフサイクル全期間を通して継続的に行う必要があると繰り返し強調しており、実際に FDA/CDER では、必要に応じて審査チームに Office of Surveillance and Epidemiology から担当者が参加し、市販後も見据えた承認審査が行われている。

また FDA は現在、ベネフィット-リスク評価における重要事項をまとめ、Benefit-risk framework を作成中である。本邦の承認審査業務にも大いに参考になると考えられ、完成に注目したい。

FDA の承認審査に対する基本的な考え方は、市販後の安全対策を強化することにより、リスクを最小限にして、ベネフィット-リスクバランスを変化させ、ベネフィットがリスクを上回るようにして承認し、市場に提供することである。ただし市販後も継続して医薬品のベネフィット-リスクバランス評価を実施し、その結果に基づき安全対策を適宜改良し続けることが必須条件である。この考えに基づき、リスクの認められる医薬品についても、市販後の安全対策を適切に実施するとい

う条件の下で市場に出すことが可能となり、それは規制側、企業側、医療機関・患者にとってのメリットは大きいと考えられる。

本邦においても、ICH E2E ガイドラインに示されている安全性検討事項及びそれを踏まえた医薬品安全性監視計画に加え、医薬品のリスクの低減を図るためのリスク最小化計画を含めた、医薬品リスク管理計画（RMP：Risk Management Plan）の基本的な考え方が示された¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾。RMPにより、医薬品のライフサイクル（開発段階、承認審査時、製造販売後のすべての期間において）を通してベネフィット-リスクを評価し、これに基づいて必要な安全対策を実施することで、製造販売後の安全性の確保を図ることを目的としており、通知には RMP の策定時に検討すべき事項、留意事項等が具体的に示されており、本格的に運用されつつある。

FDA の REMS の運用面における問題点については、2013 年の監査で指摘されている¹¹⁾。本制度の運用については FDA も未だ試行錯誤であることがうかがえる。本邦でも RMP が充実しつつあるが、REMS の問題点とそれに対する今後の FDA の対応は、参考になると考えられる。

2. 開発の早期段階からのコミュニケーション

FDA では、開発の早期段階からの開発者と FDA 間のコミュニケーションを促進するとしているが、本邦でも 2012 年に薬事戦略相談が開始され、PMDA と開発者の間で開発の早期段階から連携を密にとることを目的として、既に多くの相談が実施されている。また、革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業も開始され、PMDA 審査員と大学・研究機関との人材交流が行われている。

これらの取り組みは、最新の科学技術へのよりの確な対応をとるためにアカデミアや医療現場との連携・コミュニケーションが不可欠との考えに基づき、レギュラトリーサイエンスの推進・革

新的な技術の実用化を促進することにより、より有効性・安全性の高い医薬品・医療機器を迅速に提供することを目的としており、基本的な考え方は日米ともに共通していると思われる。日米とも、これらの取り組みの成果が革新的技術の実用化を促進し、医薬品・医療機器の承認審査における基準やガイダンス作成等に結びつくことが期待される。

3. 早期承認にむけた取り組み

本邦では現在、再生医療に係る薬事法改正が検討されており、早期の実用化に対応した承認制度の設置を目指し、有効性が推定されれば安全性の確認を前提としつつ、条件・期限付きで特別に早期に承認できる仕組みの導入が検討されている。その場合には承認後に有効性、安全性を改めて検証することが条件となり、市販後の安全対策も必須となる。

この早期承認制度の考え方は、生命を脅かすような疾患に対して既存の治療を画期的に改善する可能性のある新薬の開発・審査をスピードアップするという FDA の Breakthrough therapies 制度と方向性としては共通する。

その一方で、FDA は、審査においてはリスクを上回るベネフィットが得られることが確認されることは必須であり、早期承認される品目においても、安全性・有効性の評価の妥協は決して行わないと強調している。本邦において早期承認制度が導入される場合には、その制度の下でのベネフィット-リスク評価のあり方についても議論されることになると考えられるが、その際にも FDA の動向は参考になると考えられる。

<参考文献>

- 1) Patient-Focused Drug Development, Public Meeting, October 25, 2012
<http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/User>

- [Fees/PrescriptionDrugUserFee/UCM328652.pdf](http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126958.pdf)
- 2) A United States Regulator's Perspective on Risk-Benefit Considerations, April 23, 2010
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffice/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM210155.pdf>
 - 3) Benefit-Risk Considerations in CDER: Development of a Qualitative Framework, DIA Meeting, June 28, 2012
<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffice/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/UCM317788.pdf>
 - 4) Structured Approach to Benefit-Risk Assessment in Drug Regulatory Decision-Making, Draft PDUFA V Implementation Plan, February 2013
<http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM329758.pdf>
 - 5) ICH-E2C (R1) CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: PERIODIC SAFETY UPDATE REPORTS FOR MARKETED DRUGS, November 6, 1996 (Addendum dated February 6, 2003 incorporated in November 2005)
 - 6) ICH-E2E Pharmacovigilance Planning, November 18, 2004
 - 7) Guidance for Industry; Premarketing Risk Assessment, March 2005
<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126958.pdf>
 - 8) Guidance for Industry; Development and Use of Risk Minimization Action Plans, March 2005
<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm126830.pdf>
 - 9) Guidance for Industry; Good Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiologic Assessment, March 2005
 - 10) Draft Guidance, Guidance for Industry; Format and Content of Proposed Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS), REMS Assessments, and Proposed REMS Modifications
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM184128.pdf>
 - 11) Report (OEI-04-11-00510); FDA Lacks Comprehensive Data To Determine Whether Risk Evaluation and Mitigation Strategies Improve Drug Safety, February 2013
<https://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-04-11-00510.pdf>
 - 12) ICH-E2C(R2) PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT (PBRER), December 17, 2012
 - 13) FDA Voice; Advancing "Breakthrough" Drug Therapies, December 3, 2012
<http://blogs.fda.gov/fdavoic/index.php/2012/12/>
 - 14) Draft Guidance, Guidance for Industry; Enrichment Strategies for Clinical Trials to Support Approval of Human Drugs and Biological Products, December 2012
 - 15) FDA Voice; Strategies for More Successful Drug Trials, December 17, 2012
<http://blogs.fda.gov/fdavoic/index.php/2012/12/>
 - 16) FY 2012 Innovative Drug Approvals, December, 2012
<http://www.fda.gov/downloads/aboutfda/reportsmanualsforms/reports/ucm330859.pdf>
 - 17) FDA Voice; Patients to Benefit from Novel Medicines, December 5, 2012
<http://blogs.fda.gov/fdavoic/index.php/2012/12/>
 - 18) 薬食安発0411第1号及び、薬食審査発0411第2号「医薬品リスク管理計画指針について」（平成24年4月11日）
 - 19) 薬食審査発0426 第2号及び、薬食安発0426 第1号「医薬品リスク管理計画の策定について」（平

成24年4月26日（平成25年3月4日付け薬食審査
発0304 第1号薬食安発0304 第1号通知により
一部改正）

- 20) 薬食審査発 0304 及び、第 1 号薬食安発 0304 第
1 号「医薬品リスク管理計画書の公表につい
て」（平成 25 年 3 月 4 日）

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（特別研究事業）
分担研究報告書

院内がん登録による薬物療法症例の抽出の可用性について

研究分担者 西本寛 国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部

研究協力者 石川ベンジャミン光一 国立がん研究センターがん対策情報センターがん統計研究部

研究要旨

拠点病院の院内がん登録の情報をもとに、化学療法実施状況の概略を把握・検討することを目的に、2010年全国集計のデータを元に、化学療法が初回治療として施行された件数を検討した。がん種による差異もあるが、施設によって件数の偏りが存在しており、今後、薬剤の副作用評価などにサンプリングを用いた手法をとる場合には、DPC調査等を含む診療報酬関連情報や院内がん登録情報を背景情報として用いて、施設・がん種による偏りに留意して評価する必要があると考えられた。

A. 研究目的

わが国のがん対策の一つの柱であるがん診療連携拠点病院（以下、拠点病院）制度は、発足後10年が経過し、その機能を評価することが求められている。化学療法の施行状況についても、現況調査および院内がん登録全国集計などをもとにした評価を行うことも求められているが、患者あるいは腫瘍単位での化学療法のカウントは現在まで行われておらず、副作用の発生頻度を含む解析を行っていく上で、preliminaryな検討が必要であると考えられた。

拠点病院の院内がん登録の情報をもとに、施設別の差異等を含む化学療法実施状況の把握を目的として、がん診療連携拠点病院院内がん登録2010年全国集計のデータを検討した。

B. 研究方法

- 1) 拠点病院全国集計（2010年）のデータを元に、施設別に初回治療として行われた化学療法数を検討する。
- 2) がん種別に化学療法の行われた割合を算出する。
- 3) 上記について、施設別に差異があるかどうかを検討する。

C. 研究結果

1) 施設別化学療法の施行されたがん件数
表1に化学療法が初回治療として施行された件数を都道府県別に示した。初回治療施行例全体の約45万件のうち、約15万件に対して初回治療として化学療法が施行されており、初回治療施行例全体に対する施行割合（実施率）は33.6%とがん症例の3分の1に対して化学療法が施行されたことがわかる。

表1. 都道府県別化学療法の施行件数

	初回治療 件数	化学療法 施行件数	化学療法 施行割合
全国	451058	151365	33.6%
北海道	21535	6744	31.3%
青森県	5044	1754	34.8%
岩手県	6944	2190	31.5%
宮城県	8335	2515	30.2%
秋田県	5933	1775	29.9%
山形県	6102	1819	29.8%
福島県	7590	2500	32.9%
茨城県	8654	2934	33.9%
栃木県	8455	2779	32.9%
群馬県	9247	3160	34.2%
埼玉県	14864	5072	34.1%
千葉県	21791	7715	35.4%
東京都	42821	14226	33.2%
神奈川県	19077	6742	35.3%
新潟県	11705	3706	31.7%
富山県	6266	2037	32.5%
石川県	5201	1861	35.8%
福井県	4697	1631	34.7%
山梨県	3363	1034	30.7%
長野県	8902	2420	27.2%
岐阜県	7850	2580	32.9%
静岡県	15563	5503	35.4%
愛知県	22325	8119	36.4%
三重県	5381	1630	30.3%
滋賀県	4487	1528	34.1%
京都府	10883	3471	31.9%
大阪府	24922	8466	34.0%
兵庫県	16030	5425	33.8%
奈良県	5381	2069	38.5%
和歌山県	5331	1969	36.9%
鳥取県	3339	1271	38.1%
島根県	4231	1460	34.5%
岡山県	9766	3253	33.3%
広島県	13474	4699	34.9%
山口県	5348	1687	31.5%
徳島県	3725	1167	31.3%
香川県	5283	1786	33.8%
愛媛県	7805	2622	33.6%
高知県	2993	1012	33.8%
福岡県	19596	7060	36.0%
佐賀県	3220	1120	34.8%
長崎県	6323	1905	30.1%
熊本県	7884	2534	32.1%
大分県	4277	1497	35.0%
宮崎県	2983	1024	34.3%
鹿児島県	4021	1232	30.6%
沖縄県	2111	662	31.4%

【29.8%】、秋田県【29.9%】のように若干実施率の低い県も存在し、都市部で高めという傾向は見られるが、顕著な差異は認められなかった。

この状況を全体として施設別にみると最大は54.4%、最小は12.9%で、図1に示すように387施設中319施設が25%~40%の範囲に集中する結果となり、施設間の差異は大きくないものと考えられた。

図1. 化学療法施行割合の分布

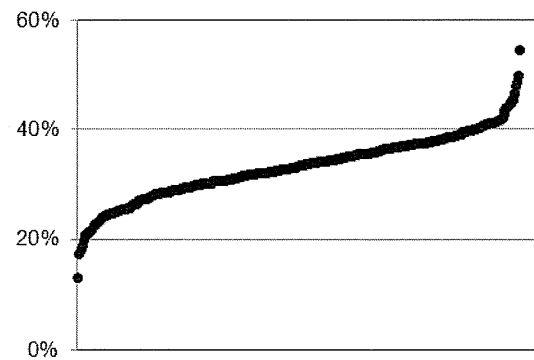


図2. 症例数と化学療法施行割合

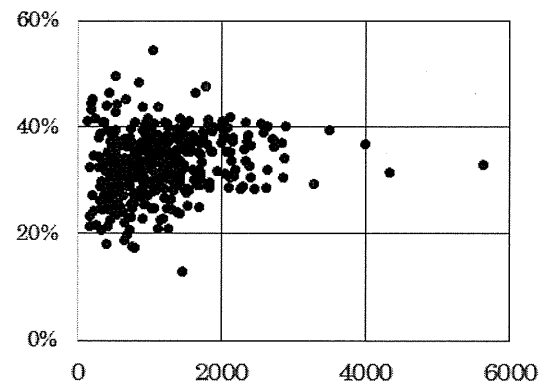


図2に、施設別の症例数と化学療法の施行割合との相関図を示すが、症例数と施行割合(施行率)には相関が認められなかった。

都道府県別には、長野県【27.2%】、山形県

2) がん種別化学療法の施行割合（施行率）

次に、がん種ごとの化学療法の施行割合（施行率）を見てみると、表 2 のような結果となった。

皮膚がん【5.4%】のように、ほとんど化学療法が施行されないがん種から、卵巣がん【75.4%】のように施行率のきわめて高いものがあり、施設によって扱うがん種が異なれば、この影響を受けて化学療法の施行件数が異なるものと考えられた。

表 2. がん種による化学療法施行件数・割合

	症例数	化学療法 施行件数	化学療法 施行割合
総数	451,058	151,365	33.6%
口腔・咽頭	12,545	6,385	50.9%
食道	15,447	7,659	49.6%
胃	59,036	14,966	25.4%
結腸・直腸	64,510	17,596	27.3%
肝	22,147	6,958	31.4%
胆嚢・胆管	8,612	3,016	35.0%
膵臓	13,485	8,547	63.4%
肺	51,913	25,020	48.2%
皮膚	12,503	669	5.4%
乳	40,794	14,858	36.4%
子宮頸部	17,487	3,343	19.1%
子宮体部	8,198	3,357	40.9%
卵巣	5,413	4,084	75.4%
膀胱	14,805	4,542	30.7%
血液腫瘍	26,837	18,867	70.3%
その他	77,326	11,498	14.9%

3) がん種別・施設別の化学療法施行割合（施行率）の分布

さらに、がん種ごとに、施設による実施率のばらつきがあるかを検討した。がん種ごとに施設別の化学療法実施率の分布を図 3～8 に示す。卵巣がん【75.4%】、血液がん（悪性リンパ腫・多発性骨髄腫・白血病など）【70.3%】、膵臓がん【63.4%】のように、化学療法施行率の高いがん種においては、施行率の低い施設と高い施設の間の差異が大きい。

一方、40%～50%の施行率を示すがん種においては、口腔・咽頭がんのように施設による差がきわめて大きい（曲線の傾きが急）なものに対して、肺がんのように比較的施設間の差が大きいものに大別される。

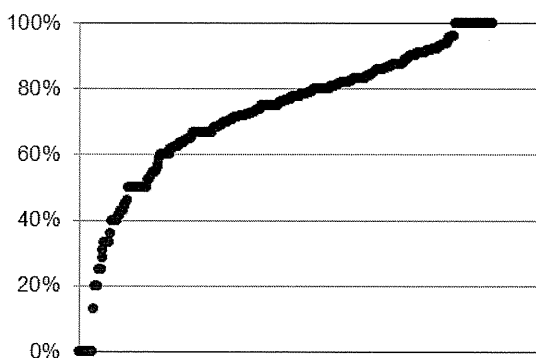
これに対して、施行率の低いがん種では施設間の差異は少ない結果となるが、それでも 20%以下の施行率であった施設が 20 施設程度存在する反面、大腸がんの施行率 40%以上、乳がんの施行率 50%以上の施設等、20 施設程度きわめて施行に積極的な施設も存在する。

全般的にがん種による特性はあるにせよ、施設間の施行率の差は明確に存在し、ステージ分布の検討も行ったが、ステージ分布の影響は小さいものと考えられた。

このように、化学療法の施行に当たっては、施設による実施率の差異が存在しており、年齢や PS 等の患者状況による背景情報も勘案しなければ、施設のサンプリングによる偏りが副作用の頻度等にも大きな影

響を与えることが示唆された。

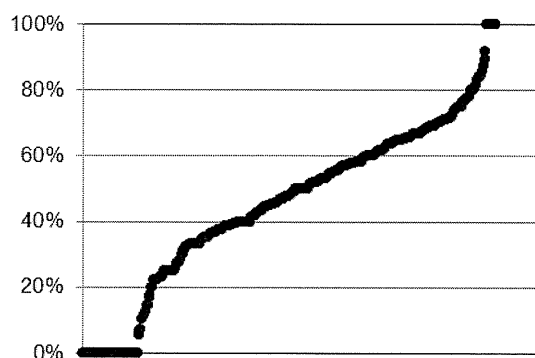
図 3. 卵巣がん 75.4%



化学療法施行される率がきわめて高い。施行しない施設と施行する施設の差が大で、専門施設か否かの差が大きい

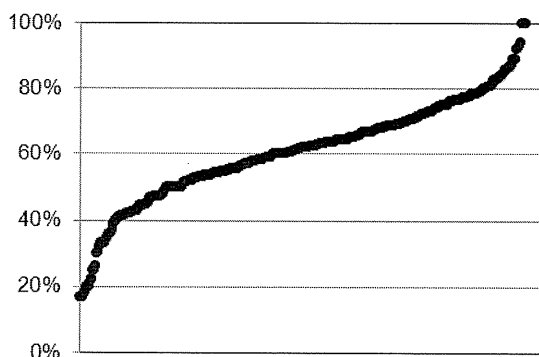
が、施設間の差は小さい。

図 6. 口腔・咽頭がん 50.9%



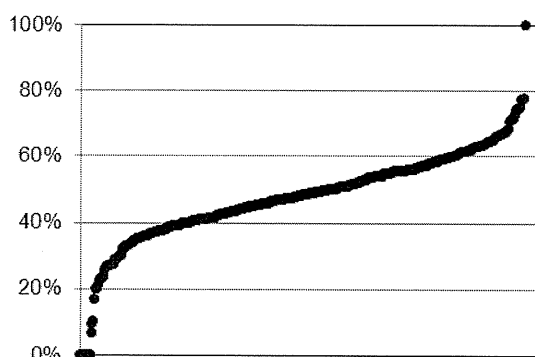
施設間の差はきわめて大きく、施設によって化学療法がおこなわれるか否かの差が大きい。

図 4. 膵臓がん 63.4%



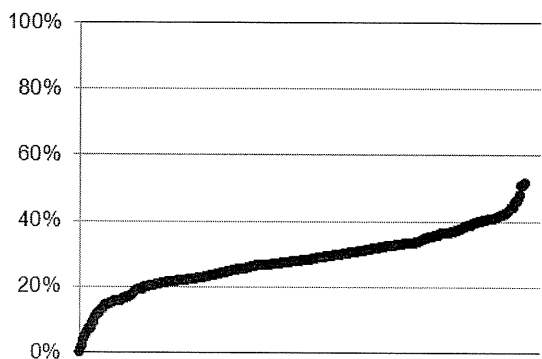
かなりの比率で化学療法がおこなわれるが、比較的施設間の差は大きくない。

図 7. 肺がん 48.2%



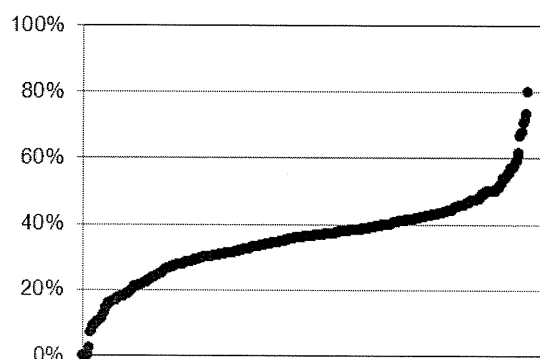
化学療法施行率は中程度であるが、比較的施設間の差は大きくない。

図 5. 大腸がん 27.3%



化学療法が施行される頻度は高くない

図 8. 乳がん 36.4%



化学療法が施行される頻度は高くない

が、施設間の差は小さい。

D. 考察

院内がん登録をもとに、化学療法の実施状況が、がん種により、また施設によって異なる実態を検討してきた。抗がん剤等の薬剤によるがんの治療においては、副作用の頻度等を検討する方法としては、従来より臨床試験や市販後調査による方法がとられてきており、一定の成果を上げている。しかしながら、実施率の差や、本稿では検討していないが専門医数などの差異ががん診療連携拠点病院においても厳然と存在しており、副作用の発生頻度を含む化学療法に関する疫学的モニタリングの手法については、今後検討を進める必要がある。施設ごとの差異が存在することが想定される以上、サンプリング調査においては、がん種ごとの化学療法実施率でグループ化する等の層化サンプリング等の方法を採用するなどの配慮が必要であると考えられる。今後は、主たる施設からのサンプリングの他、院内がん登録や DPC 情報等の比較的網羅性の高い情報を用いた、粗であっても背景情報や偏りの検証に用いることができる手法も併用することで、偏りを極小化したり、偏りの範囲を限定したりするなどの手法の選択が望ましいと考えられた。

また、院内がん登録等の情報を元に、薬剤使用例を抽出して、レトロスペクティブに調査する等の手法も検討に値するが、どの程度の漏れが生じるかについては、DPC 情報等とのマッチングを含めて、検討を進める必要があろう。

E. 結論

がん診療連携拠点病院においても、化学

療法の施行実績において、施設間の差異が存在しており、こうした差異を考慮しつつ、薬剤使用に関する疫学的研究を進める必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

西本寛:都道府県のがん対策とがん登録情報.日本のがん対策―「今、何をすべきか」がわかる本―今井博久 編 サンライフ企画;2012:80-90

渡邊多永子、東尚弘、山城勝重、海崎泰治、津熊秀明、固武健二郎、猿木信裕、岡村信一、柴田亜希子、西本寛:院内がん登録における匿名化手法の検討 厚生指標 2012;59(13):22-26

2. 学会発表

柴田亜希子、松田智大、西本寛. がん診療連携拠点病院 院内がん登録全国集計における「拠点病院登録割合」について. 第 71 回日本公衆衛生学会総会、山口、2012 年 10 月. 展示

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
なし					

