

★シリーズ 最新のがん

わが国におけるがん臨床研究の制度的基盤

福岡 和也

近畿大学医学部附属病院 臨床研究センター

Institutional Base of Cancer Clinical Trials in Japan

Kazuya Fukuoka

Clinical Research Center, Kindai University Hospital

I はじめに

がんは、わが国において1981年以降、死因の第1位を占め、国民の約2人に1人が生涯でがんに罹患するとされていることから、がん対策は喫緊の課題とされている。政府は、2006年に「がん対策基本法」を制定し、これに基づいて策定された「がん対策推進基本計画」によって、国全体として取り組むべきがん対策を明らかにした。一方、がん研究に関しては、1984年の「対がん10カ年総合戦略」から10年単位で戦略が強化され、2014年には、文部科学省、厚生労働省、経済産業省の3省が一体となって、第2期基本計画に基づく「がん研究10カ年戦略」を基本とした、新たな研究戦略が打ち出された。この中には、「早期発見」、「生存率の更なる改善」、「より低侵襲な治療法の実現」等を目指し、がん研究をより一層強力に推進していくことが謳われている(図1)。このような長年にわたる継続的な研究支援の結果、がんの基礎研究分野において、わが国は世界のトップレベルの卓越した成果を挙げてきた。その一方で、基礎研究から得られた成果やシーズを実用化に繋げる臨床研究に関しては、そのシステムや基盤が十分に整備されていなかったこともあり、欧米や他の東アジア諸国の後塵を拝することとなった。これらの問題提起を受けて、現在、政府は安全で質の高い臨床研究を実施するための基盤構築や環境整備に関し

て精力的に取り組んでいる。本稿では、わが国におけるがん臨床研究の制度的基盤の現況について概説する。

II 臨床試験の仕組み

動物を用いた研究等を含む「医学・生命科学研究」という大きな枠組みの中に、人間を対象とする医学系研究である「臨床研究」が存在する。臨床研究は、「観察研究」と「介入研究」とに大別される。介入研究は、被験者(患者)に対して研究目的に検査や治療等を行い、その効果や影響を評価する研究であることから、一般的には「臨床試験」と言われる。臨床試験の中で、新しく開発された医薬品や医療機器の製造販売承認を厚生労働大臣から得ることを目的として、それらの有効性や安全性を証明するデータを収集する研究を「治験」と呼ぶ。治験は、企業が主導して実施する「企業治験」が主流であるが、医師自らが主導して実施する「医師主導治験」も近年増加傾向にある。さらに、治験の枠組みの中に、人道的見地から実施される「拡大治験」が新たに加えられた。一方、治験以外の臨床試験は、主に研究者である医師が中心となって実施することから、「医師・研究者主導臨床試験」と呼ばれる。この中には、「先進医療」、「患者申出療養」、これら以外の一般的な臨床試験が含まれる(図2)。



図1 政府による「がん研究」の主なあゆみ
(厚生労働省ホームページ より引用)

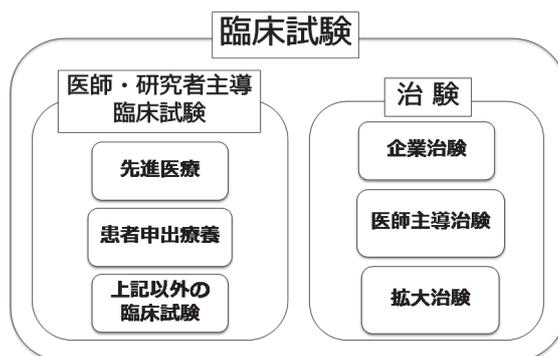
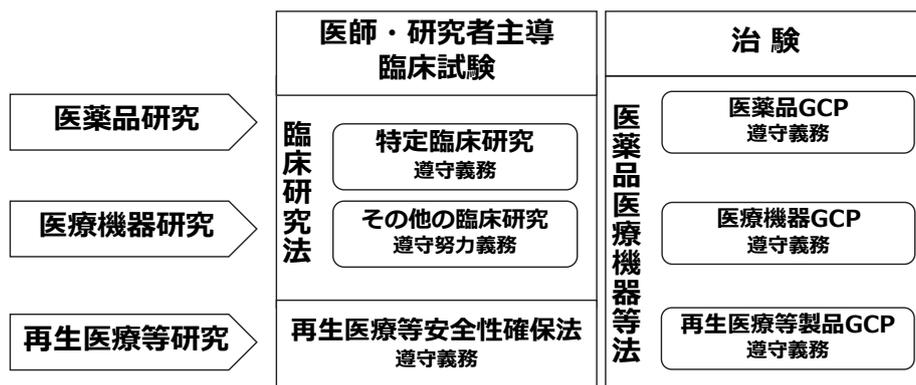


図2 臨床試験の分類

臨床試験を規制する仕組みに関して、既に法制化されている治験は、医薬品・医療機器等法(薬機法)に基づく「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、いわゆる Good Clinical Practice (GCP) 省令に則って厳格に実施されてきた。一方、治験以外の医師・研究者主導臨床試験は、これまで再生医療研究を除いて法規制の対象とはならず、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(医学系研究倫理指針)を遵守する形で実施されてきた。しかしながら、2017年4月、「臨床研究法」が制定され、一部の医師・研究者主導臨床試験が法規制の下に実施されることとなった(図3)。本法による規制の対象となる「特定臨床研究」は、「製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品の臨床研

究」及び「未承認・適応外の医薬品を用いる臨床研究」であり、「臨床研究実施基準」の遵守義務が課される。具体的な実施基準は、今後、省令によって制定されるが、実施体制、施設構造設備、実施状況確認、被験者の健康被害に対する保障・医療の提供、医薬品製造販売企業の関与などに関する事項に加えて、モニタリング・監査の実施、利益相反の管理などの遵守、インフォームド・コンセントの取得や被験者の個人情報の保護、記録の保存等も義務付けられる。したがって、特定臨床研究には治験と同等の厳格な手続きが求められることになる。また、医師・研究者が作成した「実施計画」を「認定臨床研究審査委員会」の意見を聴いた上で、厚生労働大臣に提出することも義務付けられる(図4)。



GCP, Good Clinical Practice

図3 臨床試験の実施における法規制

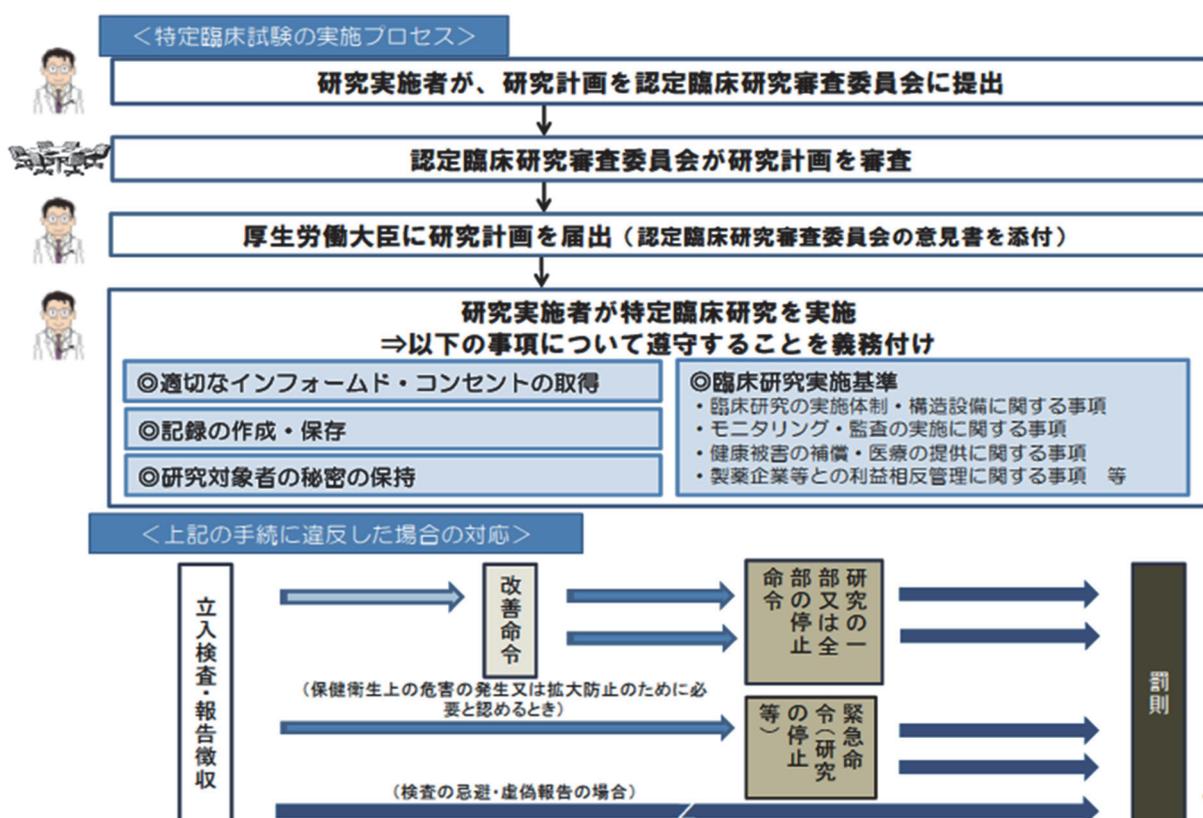


図4 特定臨床研究の実施に関する手續

（2016年7月 厚生労働省医政局「臨床研究法案について」より引用）

Ⅲ 保険外併用療養費制度

わが国は、国民皆保険制度によって、必要かつ適切な医療は基本的に保険診療として認められているが、保険診療と保険外診療との併用である「混合診療」は原則として禁止されている。しかしながら、研究段階にある医療に関しては、現段階では保険診療として認められていないが、将来的な保険適応を目指すことから、安全性や有効性を確保する等の一

定の条件下で保険診療との併用が可能となるように、「保険外併用療養費制度」が適応される。この中には、厚生労働大臣が保険診療の可否についての評価が必要であると定めた治療法として「評価療養」があり、研究段階にある医療と保険診療との併用が認められている。評価療養には、医薬品・医療機器等としての承認を得るための評価がなされる「治験」と厚生労働大臣が定めた「先進医療」が含まれる。

IV 臨床試験の概要

1. 治験

① 企業治験

新しい医薬品・医療機器の開発を目指す製薬企業等が医師に委託して実施する治験が企業治験である。わが国では、以前より国内での新薬承認時期が海外よりも数年遅いという問題、「ドラッグラグ」が深刻化しており、この問題を解消するための有効な手段のひとつである「国際共同治験」への参加が近年増加している。国際共同治験は、新薬の世界規模での開発・承認を目指して製薬企業が企画する治験で、ひとつの治験に複数の国々の医療機関が参加し、新薬の有効性と安全性を確認するために必要な項目を統一した共通の実施計画書に基づいて、世界同時並行で試験が進行する。これによって、わが国における医薬品開発が促進され、ドラッグラグが解消できれば、国内の患者が有効で安全な医薬品を世界に遅れをとることなく使用できるようになり、国民の健康と福祉の向上に寄与するものと考えられる。

② 医師主導治験

2002年、当時の薬事法改正と、これに伴う2003

年のGCPの改正によって、従来は企業しか実施することができなかった治験を、医師が自ら企画・立案し、「医師主導治験」として実施することが可能となった。医師主導治験は、採算性等の問題から企業が開発に積極的でない医薬品・医療機器ではあるが、海外においてはその有効性及び安全性が確立されている国内未承認、あるいは国内で承認されているが、「適応外使用」が一般的となっている医薬品・医療機器について、医師自らが治験を実施することで薬機法上の承認を取得することを主な目的とする。医師主導治験では医師自らが治験を実施する者としてGCP省令を遵守し、治験実施計画書等の作成から、治験計画届の提出、治験の実施、モニタリングや監査の管理、総括報告書の作成等、治験に関わるすべての業務に携わる。したがって、治験責任医師は、治験の準備から管理に至るまでの事務系業務と治験の実施ならびに被験者に対する医療行為の責任者としての両者の責務を果たさなければならない。また、共通の実施計画書に基づいて複数の医療機関において実施する多施設共同試験の場合、施設間の調整を行うため各施設の治験責任医師は業務を治験調整医師に委嘱することも多い(図5)。

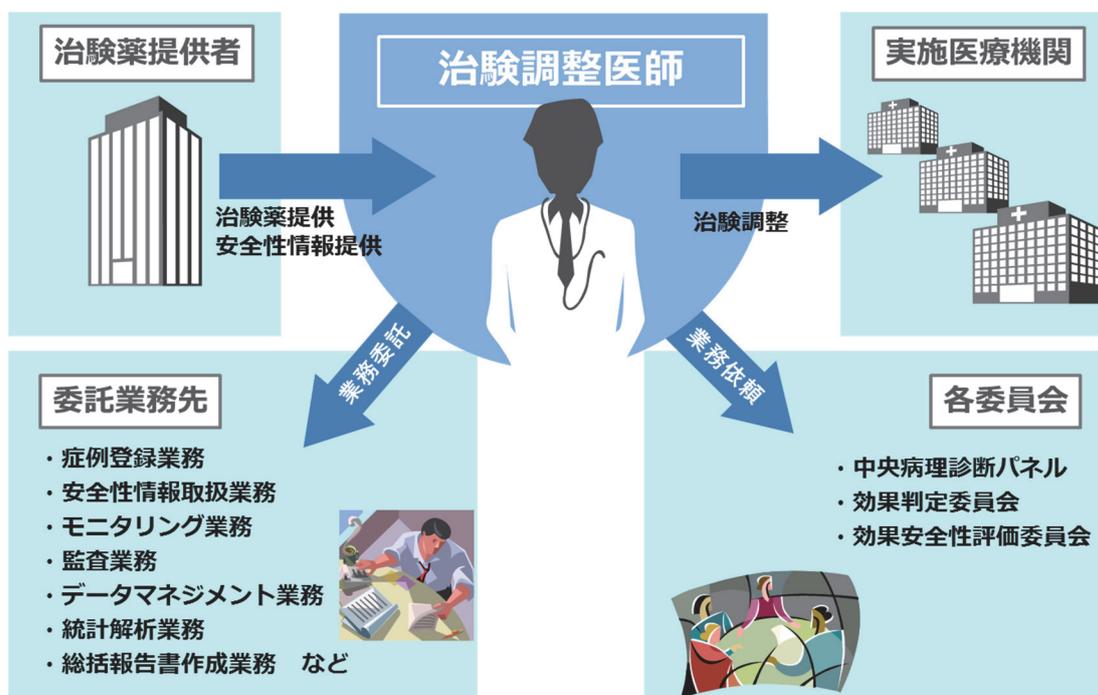


図5 一般的な医師主導治験の体制(多施設共同試験の場合)

(2011年度 医師主導治験における治験調整事務局の標準化・効率化に関する研究「笠井班」成果物より引用)

③ 拡大治験（人道的見地から実施される治験）

生命に重大な影響がある重篤な疾患で、かつ有効とされる既存の治療法が存在しないが、未承認もしくは適応外の医薬品・医療機器の使用によるベネフィットが見込まれる場合、当該未承認薬等の治験の参加基準を満たさない患者を対象として、人道的見地から実施される「拡大治験」が、2016年に新しく制定された。本制度は、患者が享受できると期待されるベネフィットの蓋然性（見込み）が比較的高いと考えられる国内開発の最終段階である「主たる治験」の実施後、あるいは実施中（ただし、症例組入れ終了後）の未承認薬等を、治験の枠組みの中で提供するものである。「主たる治験」とは、通常、効能・効果及び用法・用量が一連の開発を通じて設定された後に実施される有効性及び安全性の検証を目的とした治験や、当該治験の結果をまとめた後、その結果をもって承認申請を予定している治験を指す。拡大治験では、「主たる治験」の実施計画書を基にして、安全性確保に主眼を置いた、実薬単群非盲検試験が基本となる。ただし、拡大治験実施の判断は、治験薬等を提供する企業に委ねられている。（図6）。

2. 医師・研究者主導臨床試験

① 先進医療

先進医療とは、厚生労働大臣が定める高度な医療技術を用いた治療法であるが、保険適応の可否については評価を行うことが必要な療養として定められた「評価療養」のひとつである。具体的には、有効性及び安全性を確保する観点から、医療技術ごとに一定の施設基準を設定し、施設基準を満たしていることを厚生労働大臣から承認された保険医療機関でのみ実施できる制度である。将来的な保険適応のための評価を行うものとして、未だ保険診療の対象ではない先進的な医療技術等と保険診療との併用を認めたものであり、実施医療機関からの定期的な報告が求められる。先進医療に係る費用は、医療の種類や実施医療機関によっても異なるが、患者が全額自己負担することとなる。先進医療のうち、先進医療Bには未承認、適応外の医薬品・医療機器を使用する治療法、または未承認の治療法を含まない場合でも臨床試験として、安全性及び有効性の重点的な評価が特に必要とされる医療技術が含まれる。2017年9月1日現在で105種類の医療技術が認められ、厚生労働省のホームページに先進医療の各技術の概要及び実施医療機関の一覧が公開されている。

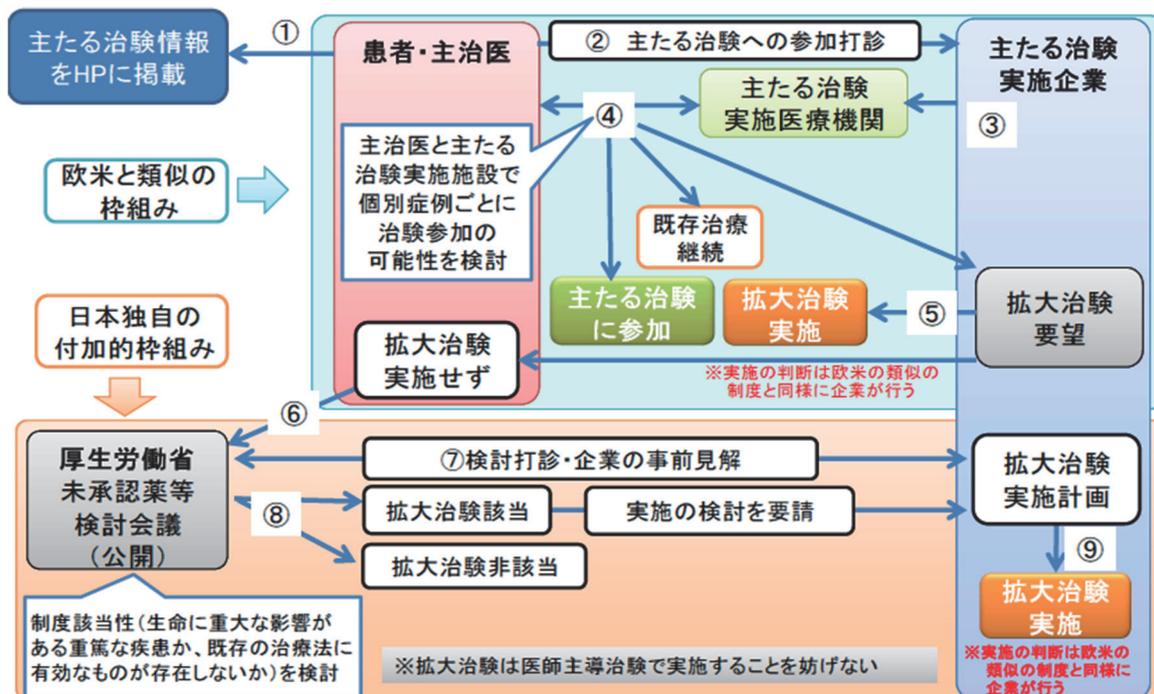


図6 拡大治験（人道的見地から実施される治験）実施の全体的な流れ

2016年3月25日開催 薬事・食品衛生審議会薬事分科会資料2より抜粋・引用

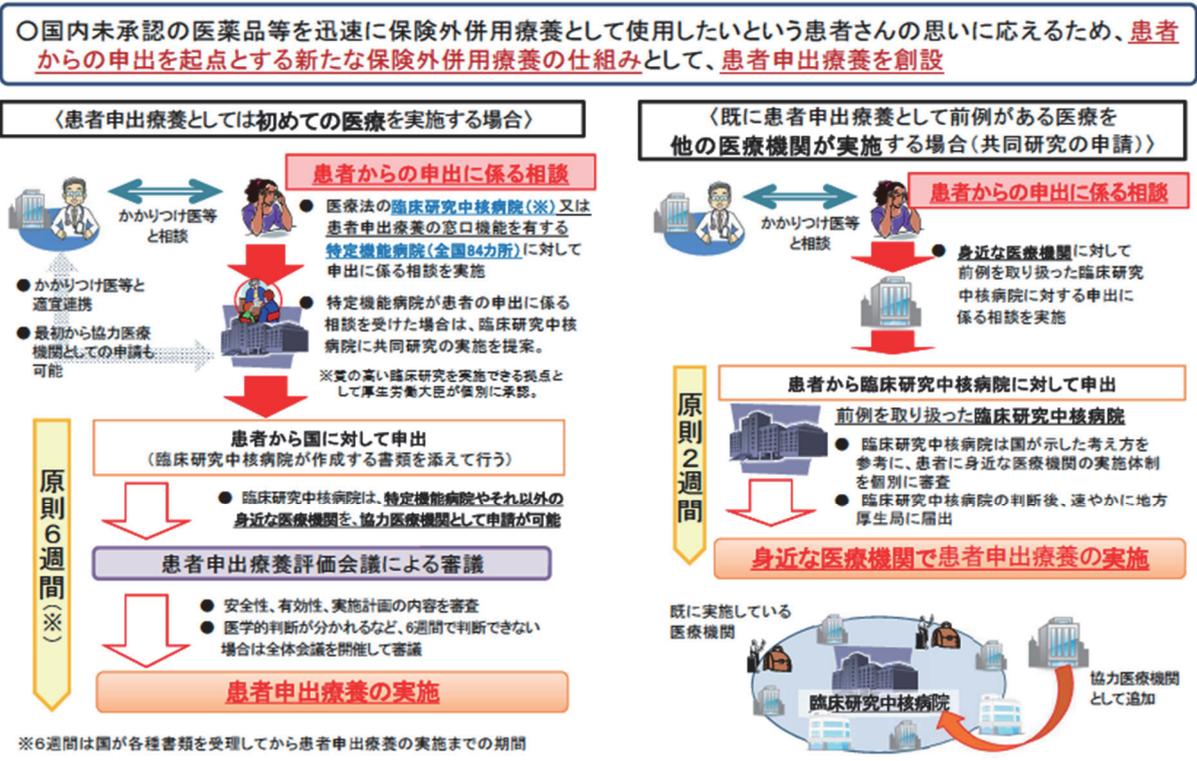


図7 患者申出療養制度の概要
(厚生労働省ホームページ「患者申出療養とその他の保険外併用療法費制度について」より引用)

②患者申出療養

未承認薬等を迅速に必要なとする難治性疾患の患者からの申出を起点として、その治療法を保険外併用療養費制度の中に位置付ける新たな仕組みが、2016年に創設された。患者申出療養制度は、治験、拡大治験、先進医療等の研究段階の医療を評価する仕組みの中では実施されていない医療について、将来の保険適応に繋げるためのデータや科学的根拠を集積することを目的とする。患者からの申出は、臨床研究中核病院を通じて、厚生労働省に申請され専門家会議においてその妥当性が評価される。本制度の対象となるのは、国内の未承認や適応外の様々な治療法であるが、将来の保険適応を前提にするため、海外における承認状況や科学的根拠等、一定の安全性及び有効性が確認されたものに限定される。保険適応に向けた実施計画書の作成や実施状況等の報告は、臨床研究中核病院が行う(図7)。

③一般的な医師・研究者主導臨床試験

がんの治療成績向上のためには、製薬企業等が主導して実施する治験による新規抗がん剤の開発が極めて重要な役割を果たす。しかしなが

ら、必ずしも新規抗がん剤の臨床導入のみでがん治療の進歩を達成できるとは言えない。標準的治療法を確立するためには、研究者である医師が主導する臨床試験によって、既承認の抗がん剤を用いた最適な併用療法や薬物療法に手術療法、放射線療法等を組み合わせた優れた集学的治療法を開発することが必要不可欠である。一般的に、がん治療における質の高いエビデンスの創出を目的として実施される第Ⅲ相比較試験には、多数の症例集積が必要とされる。しかしながら、欧米諸国等に比較して、主要ながん専門診療機関の規模が小さく、集約化の進んでいないわが国では、多施設共同臨床研究グループが、症例集積を促進し臨床試験を効率的に実施する上で重要な役割を果たしている。米国では国家機関であるNCI(National Cancer Institute)が、がんの多施設共同臨床研究グループを統括し、臨床試験を統一された方法で実施しているが、わが国にはNCIのような国家レベルの統括機関が存在しないため、各グループが独自の方法で実施しているのが現状である。この現状を改善し、わが国から国際基準に適合する質の高いエビデンスを発信する目的で形成された多施設共同臨床研究グループ・ネットワーク

である Japanese Cancer Trial Network (JCTN) は、有害事象報告、中央モニタリング、施設訪問監査の実施手順に関する共通ガイドラインを作成し、がん臨床研究の質の向上と均一化に取り組んでいる。

V おわりに

わが国におけるがん臨床研究の制度的基盤の現況について概説した。2000年代に入り、分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬の臨床導入、新しい集学的治療法の開発等による医療の進歩によって、がんの生存率は着実に向上してきた。今後、がんの治癒を目指した臨床研究を活性化し推進することによって、国民の健康と福祉に恩恵をもたらす、臨床

研究に対する理解と信頼がさらに深まることを期待する。

文 献

1. 福岡和也. わが国における臨床研究をめぐる最近の動向. 近畿大医誌 (Med J Kindai Univ) 第41巻3, 4号, 69-75, 2016.
2. 厚生労働省ホームページ「臨床研究法について」
3. 厚生労働省ホームページ「患者申出療養とその他の保険外併用療法費制度について」
4. 2011年度 医師主導治験における治験調整事務局の標準化・効率化に関する研究「笠井班」成果物
5. 厚生労働省ホームページ「先進医療の概要について」
6. 厚生労働省ホームページ「患者申出療養の概要について」