

〔雑報〕 がん治療における実地診療と臨床試験の間

関根 郁夫¹⁾ 飯笹 俊彦²⁾ 鍋谷 圭宏³⁾
永瀬 浩喜⁴⁾ 山口 武人⁵⁾

(2015年2月23日受付)

実地で行われるあらゆる診療行為は効果や安全性の不確実性が故に実験的側面を有し、一方研究として行われる診療行為はデータが不十分ながら効果が期待されることから、実地診療clinical practiceと臨床研究clinical researchを区別することは不可能であると考えられていた[1,2]。しかし、臨床研究において被検者の非倫理的な扱いが明るみに出ることにつれて[3]、米国において被検者保護のために臨床研究を明確に定義してそれを規制する枠組みを作るという気運が高まった。1979年に提出されたベルモント・レポートのA節「研究と診療の境界」において、研究とは「仮説を検証し結論を導き出せるようにし、そこから一般化できる知見を見出す、もしくは見出す契機となるように考案された行為」と定義された[4]。また、初期のヘルシンキ宣言「ヒトを対象とする生物医学研究に携わる医師のための勧告recommendations」（第18回世界医師会総会、1964年）では臨床研究を治療的臨床研究と純学問的見地から行う非治療的臨床研究の2つに区分したために前者と実地診療の境界は曖昧であったが、エジンバラ修正（第52回世界医師会総会、

2000年）ではベルモント・レポートの意向を取り入れて、上記2つのカテゴリーを無くして医学研究として統一し、さらに「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則ethical principles」と規範としての性格をより明確にした。従って、実地診療と臨床研究の区別は研究の枠組みにおいて整備されてきたと言える。

がんの治療成績は近年著しく向上したが、これは新しい治療技術が次々と発達してきたからに他ならない。新しい治療技術が標準治療として確立するためには、その安全性と有効性を臨床研究で証明していく幾つかのステップを経る必要がある。しかし、治療法としてまだ十分に確立していない化学療法が患者に十分な説明もないままに実地診療として施行され、患者の健康に甚大な障害を与えたという例が後を絶たない[5]。また外科学は個々の患者のニーズに合わせて少しずつ工夫を積み重ねていく領域であるために、外科医は手術の標準化の試みには懐疑的で、標準治療として確立していく過程において、その安全性や有効性に関して限られた評価しか受けてこなかった[6-8]。これらの事例は、実地診療と臨床研究の

¹⁾ 筑波大学医学医療系臨床腫瘍学

²⁾ 千葉県がんセンター呼吸器外科

³⁾ 千葉県がんセンター消化器外科

⁴⁾ 千葉県がんセンター研究所長

⁵⁾ 千葉県がんセンター副院長

Ikuo Sekine¹⁾, Toshihiko Iizasa²⁾, Yoshihiro Nabeya³⁾, Hiroki Nagase⁴⁾ and Taketo Yamaguchi⁵⁾: Between clinical practice and clinical trials in cancer treatment.

¹⁾ Department of Medical Oncology Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaragi 305-8575.

²⁾ Division of Thoracic Surgery, Chiba Cancer Center, Chiba 260-8717.

³⁾ Division of Gastrointestinal Surgery, Chiba Cancer Center, Chiba 260-8717.

⁴⁾ Director of Research Institute, Chiba Cancer Center, Chiba 260-8717.

⁵⁾ Vice President, Chiba Cancer Center, Chiba 260-8717.

Phone: 029-853-3014. E-mail: isekine@md.tsukuba.ac.jp

Received February 23, 2015.

区別が実地診療においても極めて重要であることを示している。

本稿では、まず初めにがん治療の分野に限定して実地診療と臨床研究、特に臨床試験clinical trialsとの区別について考察する。臨床試験とは、新しい治療法をprospectiveに評価する臨床研究の一形態である。次に実地診療と臨床試験のグレーゾーンの取り扱いについて論じることとする。

I. 意図と承認

理論上、がんに対する治療行為は実地診療と臨床試験に分類され、その他の診療形態は存在しない(図1 a)。ところが、実際にはこの両者の区別には曖昧な部分があり、グレーゾーンが存在する(図1 b)。このグレーゾーンを明確にする理論モデルとして、「意図モデル」と「承認モデル」が提唱された[1,2]。

意図モデルとは、医師が治療を行うときの目的に着目し、それが目の前の患者の治療のみを意図したものか、それとも研究を意図したものかによって、診療と研究を区別するものである。がんの臨床試験において最も実験的要素の強いのは新規抗がん剤の第I相試験であるが、その場合でさえ研究者には治療の意図があるので[9]、治療の意図の有無は区別の基準にはならず、寧ろ研究の意図があるかどうか重要である。ところが、医師は治療の意図は常に意識しているが研究につい

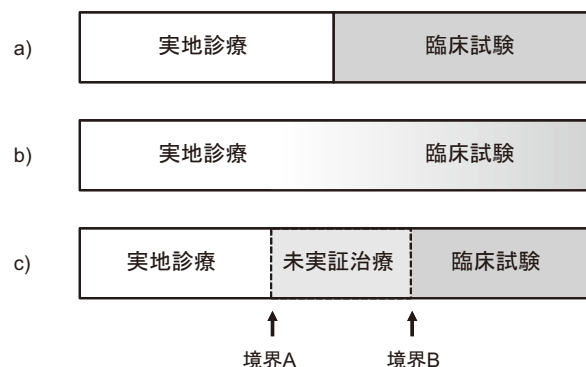


図1 治療行為における実地診療と臨床試験の区別と未実証治療の位置づけ

理論上、治療は実地診療と臨床試験に分類されるが (a)、実際にはグレーゾーンが存在する (b)。そのグレーゾーンを明確にする試みとして、未実証治療という第3のカテゴリーが導入された (c)。

ては必ずしもそうではなく、従って医師自身がその行為の意図に気づいていないことがある。また意図は外部からは見えないため、もしも医師がその意図を隠そうとした場合には、他人がその意図を証明することは難しい[5]。

承認モデルは、治療の安全性・有効性が規制当局や専門家集団によって一種の承認を与えられているか否かによって、研究と診療を区別するものである。例えば、保険適応に従って化学療法を行う行為は診療と判断される。医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; PMDA) による新規抗がん剤の承認審査は、最新の専門知識を持った専門家によって科学的に厳密に為されるための確であるし、抗がん剤を使う立場からすれば保険適応は明文化されているので分かりやすい。保険償還や保険医登録に直接関係するため病院や医師に対する拘束力もある。しかし、承認審査は時間も費用もかかるため、細部に渡って抗がん剤の承認が行き渡っているわけではない。例えば、希な腫瘍は患者さんが少なく承認申請のための臨床試験 (治験) を行うのが困難なため、保険適応のある抗がん剤が一つもないという事態が起こる。また、学会などの専門家集団による承認は、必ずしも統一した見解が得られるわけではない。これは、臨床上の疑問点に明確な解答を出すことのできる大規模比較試験が限られていること、複数の比較試験の結果に相反する可能性があること、実地診療の患者は比較試験で評価された患者とは合併症や日常活動性に違いがあり比較試験の結果をそのまま外挿するのが困難であることなどのため、最終的に治療法の選択には専門家の主観が反映されるためである。

このように、どちらのモデルに於いても長所と短所があるため、どちらか片方の考え方のみで実地診療と臨床試験を区別することは難しい。

II. 結果の公表

診療情報の集計・解析した結果を解析の複雑さ、公表の場所、公表の意図によって診療と研究を区別するという考え方がある (表1)。例えば、自施設における公衆衛生上の重要な課題への対応のために行う調査、医療事故の再発防止のための

表1 公表の仕方による診療と研究の区別

	診療	研究
解析の複雑さ	単純集計, 単純な統計処理 (記述疫学)	複雑な統計処理 (分析疫学, 症例対照研究)
公表の場	施設の年報・ホームページ 他施設との勉強会	学会, 論文, 新聞・雑誌
公表の意図	施設の医療評価, 行政機関などへの情報提供	他研究者への報告

調査, 自分たちの診療行為を点検するために行われる特定の患者の治療経過や予後の調査など, 診療情報を各施設で集計する機会は結構ある。一般にこれらの調査の結果が自施設内で発表・報告されるにとどまる場合には, これらの行為は診療の一環と考えられる。他方, これらの結果が公表される場合には, 表1に照らし合わせて総合的に勘案し, 診療か研究かを判断するべきである[10]。

この議論は, 実地診療行為の集計・解析結果をどのように扱うかについてであり, 個々の診療行為が実地診療に相当するのか臨床研究に該当するのかを考察しているわけではない。しかし, これらの情報の取り扱い方には参考になることが多く含まれている。

III. 意図モデルと承認モデルのクロス表

田代は, 意図モデルと承認モデルを2x2クロス表に置くことによって, より精密な討論を可能とした(図2)[1,2]。多くの治療行為は両モデルによる区別が一致し, 研究意図が無く専門家集団および規制当局の承認があれば実地診療, 研究意図があり専門家集団および規制当局の承認がなければ臨床試験に分類される。一方, 図の領域X, Yは, 意図モデルと承認モデルの乖離が見られる領域である。このうち, X領域に該当する診療行為は, 有効性・安全性が確立していないにも拘わらず実施者に研究意図がない場合である。外科手術における術式の工夫・改良などを実地診療の一環として行うことは, このX領域に含まれる行為と考えられる。この場合, 患者に標準治療を上回る不利益が生じる可能性があるが, 患者に十分な情報が開示されず, 不十分なインフォームド・コ

		専門家集団・規制当局の承認	
		無し	有り
研究意図	有り	臨床試験	Y
	無し	X	実地診療

図2 意図モデル(行)と承認モデル(列)

両モデルが一致する治療行為は, 臨床試験あるいは実地診療として分類することは容易である。X領域に該当する治療行為は, 有効性・安全性が確立していないにも拘わらず実施者に研究意図がない場合である。Y領域に該当する治療行為は, 有効性・安全性が確立し, 専門家集団および規制当局から承認を得ているにもかかわらず, 研究として扱われる場合である。

ンセントしか為されない危険性がある。一方Y領域に該当する診療行為は, 一般に専門家集団および規制当局から承認を得ていることからその有効性・安全性は確立しており, 患者に不利益が生じる可能性は実地診療と同等である。新規抗がん剤の市販後特定使用成績調査などはこの例と考えられる。しかし, 中にはその真の目的が薬剤の販売促進であることがある。また実施者とスポンサーの間に利益相反が生じる危険性もある。従って, Y領域に該当する診療行為は, 本当にその調査・研究が必要なのかを科学的に吟味しなければならない。

IV. X領域を明確にする試み—臨床における未実証治療

安全性と有効性が十分に評価されていないにも拘わらず実地診療として施行されている治療を実地診療と臨床試験にきちんと振り分け出来れば分かりやすいが(図1a), 実際には厳密な線引きは難しい(図1b)。そこで, 米国では実地診療と臨床試験のどちらに該当するのかを議論するのではなく, 第3のカテゴリーとして区分する試みがされてきた(図1c)[6,7]。ボストン小児病院では, このような治療を革新的治療innovative therapyと呼び, 1) 標準的でない治療あるいは方法で, 個々の患者の福利the well beingを高めるためにのみに使われ, 2) 改良は科学的な観察と明瞭な

理論的根拠に基づいて、3) 標準治療からわずかの修正に留まる治療である、と定義している。この定義を満たしていても、その治療が標準治療と有意に異なるものや他の患者にも行う予定であれば、それは臨床試験として扱うべきと述べている[11]。さらにヘルシンキ宣言フォルトレザ修正(第64回世界医師会総会, 2013年)では、臨床における未実証治療 Unproven Interventions in Clinical Practice という項目で、「個々の患者の処置において証明された治療が存在しないかまたはその他の既知の治療が有効でなかった場合、患者または法的代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めたうえ、その治療で生命を救う、健康を回復するまたは苦痛を緩和する望みがあるのであれば、医師の判断において証明されていない治療を実施することができる。この治療は、引き続き安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。」としている[12]。

しかし、このような治療は、一般的な医師の倫理綱領[13]に照らし合わせて次のような懸念がある: 1) 安全性や有効性が確立していない—無危害原則 nonmaleficence, 善行原則 beneficence を侵害する可能性がある, 2) 不完全なインフォームドコンセント—自己決定権尊重 respect for autonomy を侵害する可能性がある, 3) 医療資源利用の非公正—正義原則 justice を侵害する可能性がある, 4) 利益相反—正義原則を侵害する可能性がある[14]。従って、臨床における未実証治療をどのように取扱っていくかを各施設で十分に検討しなければならない。

V. 未実証治療の提案

我々は、実地診療、臨床試験、未実証治療の3つを表2のように定義・分類することを提案する。未実証治療に該当する場合でも、同じ治療を複数の患者に行う予定があるならば、臨床試験として扱う。

実地診療と未実証治療は、その治療の有効性・安全性が確立しているか否か、または保険承認が得られているか否かで区別され(図1-c 境界A)、未実証治療と臨床試験は、研究意図があ

表2 実地診療、臨床試験、未実証治療の定義

1. 実地診療	研究意図は無く個々の患者のために考案され、有効性・安全性が確立し保険承認されている方法や薬剤を用いて行う治療
2. 臨床試験	一般化できる知見を見出すという研究意図をもって考案された治療
3. 未実証治療	研究意図は無く個々の患者のために考案され、a) 保険承認かb) 有効性・安全性の確立のいずれかまたは両者が満たされない方法や薬剤を用いた治療

るか否かで区別される(図1-c 境界B)。境界Aは、図1-aにおける実地診療と臨床試験の境界よりも左側に寄っているが、これは従来よりも実地診療側に踏み込んで審査の対象にしようという意図である。また、境界Bは必ずしも自明ではないかもしれないが、申請者のみで決める必要は無く、審査委員に相談するうちに研究意図が明確になれば、臨床試験として申請する道を選べばよい。

未実証治療を行う場合の手続きとして、1) 申請の方法と2) 報告の方法を各施設で定める必要がある。未実証治療を臨床試験の枠に収めずにわざわざ第3のカテゴリーに定めるのは、安全性・効果が確立していない治療を気軽に申請してもらい、第3者の目で評価しアドバイスを与える機会を得るためである。従って、手続きは簡便にして敷居を低くしなければならない。しかし、これは決して認可の基準を甘くすることではない。その疾患・病態を持った患者に対する標準治療は何か、どこまでが確立された技術でどこが新しい技術であるのか、申請者の論理をじっと追跡し、矛盾するところは何回でも指摘して修正を求める必要がある。

VI. 抗がん剤の保険適応外使用—未実証治療の例

未実証治療の例として米国では新規外科手術や移植・再生医療などが挙げられているが[15]、日本に於いては抗がん剤の保険適応外使用もこのカテゴリーに入る。

がん化学療法における抗がん剤の使用については、基本的に薬事承認・保険適用に従うことは自明のことであるが、希少がんにおいては、薬事承認・保険適用になっている抗がん剤は一つもなく、保険診療上の矛盾点となっている。この問題について、いわゆる「55年通知」によれば、有効性及び安全性の確認された医薬品（幅作用報告義務期間又は再審査の終了した医薬品）が薬理作用に基づき処方された場合には、学術上誤りなきを期し一層の適正化を図る必要があるとしている[16]。中央社会保険医療協議会では、上記局長通知を踏まえて、国内で承認され再審査期間が終了した医薬品を、学術上の根拠と薬理作用に基づいて適応外使用された場合には、個々の症例ごとに個別に保険適用の可否を判断するという例外的対応をとるとしている（第189回中央社会保険医療協議会2011年4月20日）。従って、55年通知の対象となる抗がん剤を研究の意図無く個々の患者に用いることは、未実証治療の例となり、55年通知の対象外の抗がん剤（新規分子標的治療薬など）を用いる治療は臨床試験として行う必要があると考えている。

実地診療と臨床研究の区別とグレーゾーンの取扱いは、すでに40年前に提出された事項であるが、未だに実のある議論がされていない。安全性と有効性が十分に確立していない未実証治療を、患者に不利益が生じた時に事後的に評価するのではなく、自己規制に基づき、事前審査と十分なinformed consentによって未然に不利益を防ぐシステムを早急に立ち上げる必要がある。

文 献

- 1) 田代志門. 研究と診療を区別する二つのモデル－ヘルシンキ宣言からベルモント・レポートへ. 医学哲学医学倫理 2007; 25: 21-9.
- 2) 田代志門. 研究と診療の境界－70年代の理論モデル. 研究倫理とは何か, 東京: 勁草書房, 2011: 83-107.
- 3) Beecher HK. Ethics and clinical research. N Engl J Med 1966; 274: 1354-60.
- 4) 津谷喜一郎, 光石忠敬, 栗原千絵子. ベルモント・レポート日本語訳. 臨床評価 2001; 28: 559-68.
- 5) 仲正昌樹, 打出喜義, 安西明子, 仁木恒夫. 人体実験と法－金沢大学附属病院無断臨床試験訴訟をめぐって. 東京: 御茶ノ水書房, 2006.
- 6) アンナ・マストロヤンニ. 外科手術の技術革新－法的責任と規制. 樋口範雄, 土屋裕子. 生命倫理と法. 東京: 弘文堂, 2005: 382-420.
- 7) Mastroianni AC. Liability, regulation and policy in surgical innovation: the cutting edge of research and therapy. Health Matrix Clevel 2006; 16: 351-442.
- 8) 田代志門. 革新的治療をどう規制するか－研究倫理からのアプローチ. Organ Biology 2008; 15: 115-27.
- 9) 関根郁夫, 石塚直樹, 田村友秀. 癌臨床試験のデザインと倫理－第I相試験. 千葉医学 2008; 84: 253-8.
- 10) 文部科学省, 厚生労働省. 「疫学研究に関する倫理指針」についてのQ & A. 2007.
- 11) Innovation Versus Research: Guidelines, Concepts and Procedures for Differentiation. Children's Hospital Boston; 2012.
- 12) 世界医師会. ヘルシンキ宣言 人間を対象とする医学研究の倫理的原則 フォルタレザ; 2013.
- 13) Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. Oxford: Oxford University Press 2013.
- 14) Johnson J, Rogers W. Innovative surgery: the ethical challenges. J Med Ethics 2012; 38: 9-12.
- 15) 山本圭一郎, 田代志門. 再生医療の臨床研究と倫理～「医療革新」は研究か診療か～. 医薬ジャーナル 2014; 50: 87-90.
- 16) 厚生省保険局長. 保険診療における医薬品の取扱いについて. 保発第51号. S55. 9. 3. 1980.