

2005年7月14日

厚生労働大臣	尾辻 秀久 殿
治験のあり方に関する検討会	委員 各位
未承認薬使用問題検討会議	委員 各位
先進医療専門家会議	委員 各位
厚生労働省医薬食品局長	阿曾沼慎司 殿
厚生労働省保険局長	水田 邦雄 殿

すべての人を対象とする研究を公的に管理・監視し、 被験者を保護する法的制度の確立を求める意見書

NPO 法人医薬ビジランスセンター
医薬品・治療研究会

理事長 浜 六郎
代表 別府宏園

1. 意見とその理由の概略

意見

速やかに被験者保護法を制定し、治験はもとより、すべての人を対象とする研究^{注1}を対象とし、法に基づき公的に管理・監視する制度を確立すべきと考えます。

理由の概略

「治験のあり方に関する検討会」「未承認薬使用問題検討会議」「中医協の在り方に関する有識者会議」「先進医療専門家会議」など、いわゆる「混合診療」問題に対応して種々の検討会が開催されています。

これらの検討会における議論に際しては、保険診療外で用いられる医療技術（研究用製造物^{注2}の使用を含む）は、医学的に未確立の技術であり、その技術の使用は研究である^{注3}ということ、重要な前提事項として確認していただく必要があります。

その前提に立つならば、保険診療外で用いられる医療技術が適用される人（患者）は、すべて未確立の医療技術の確立のための研究に供される被験者であります。何人も、自らの医療のためではなく未確立の医療技術の確立のために供される際、その人権は保護される必要があります。

しかるに、現在、こうした被験者を保護するための法制度が確立されていません。したがって、速やかに被験者保護法を制定し、治験はもとより、すべての人を対象とする研究を対象とし、法に基づき管理・監視する制度を確立すべきと考えます。

注1：システマティック・レビューなど既存資料を利用する研究は含まない。

注2：「研究用製造物」とは、ICH-GCP(e6-step4)[1]に規定する“investigational products”の訳語。日本では「治験薬」が用いられているが、有効性・安全性が未確立の物質は「研究用製造物」である。未承認はもちろん、既承認でも適応外疾患に対する研究を目的とする場合は「研究用製造物」。

注3：保険診療外で用いられ「研究」として扱うべき医療技術には以下のようなものがある。

- (1) 研究用製造物(a.未承認研究用製造物,b.適応外目的で使用される既承認製造物)の人への使用
- (2) その他医療技術（手術や診断技術）のうち保険適応外の技術（いわゆる先進医療は一部医療機関で有効・安全が確立されたとされるが、一般医療機関では未確立であり、この点だけから言っても、なお研究的である。また、現在の評価方法では、科学的に適切な評価がなされているとは決して言えない：後述 p3～4）。

理由の詳細

1. 研究用製造物を用いた研究の法的管理の必要性

「治験のあり方に関する検討会」[2]、「未承認薬使用問題検討会議」[2]、では、いわゆる「未承認薬」（英米独仏で承認、日本で未承認の薬剤、として厚生労働省で定義するもの）や国内既承認薬の効能追加についての医師主導治験の手順を緩和する方向で議論されています。

いわゆる「未承認薬」はICH-GCP[1]の規定では“investigational products”すなわち「研究用製造物」です。国内既承認医薬品でも、承認外の目的で人に使用する場合にも、それは“investigational products”「研究用製造物」と規定され、その使用は“investigation”すなわち「研究」であることが明確に位置づけられています。

医師主導の「治験」であっても、この「研究用製造物」を使用するという点では変わることはないため、医薬品としての製造承認をうるための臨床試験、あるいは新たな効能効果を得るための臨床試験と同様の手順が必要であることはいうまでもありません。

NPO 法人医薬ビジランスセンターおよび医薬品・治療研究会、薬害オンブズパースンが問題を指摘してきたゲフィチニブ（商品名：イレッサ）[3-5]のように、一般医薬品としての承認を得たものでも承認審査の過程で問題があり、承認後にその有効性と安全性の根拠が問われることになる物質が少なくありません。

サリドマイドは、前臨床試験やヒトでの第I相試験に相当する情報のないまま、したがって適切な試験計画もないまま、未承認物質が、個人輸入され、がん患者に使用されています。これでは、将来にわたっても有効性と安全性がきちんと確認される保証のないまま使用されているに過ぎません。最終的に無効で重大な害があることが判明した場合には、不完全な情報により「利益が害を上回る」と信じてその適用を受けた被験者が被害を受けることとなります。その場合の人権侵害は著しいものになるでしょう。

最近では、たとえば、医療器具として承認されたサイファーステントが問題とされます。サイファーステントは、国内では未承認の物質（免疫抑制剤シロリムス）でコーティングされたステントを、外国では用いられていないチクロピジンと組み合わせて用いることが承認されました（外国ではクロピドグレルと併用）。しかも、日本ではたかだか20例に用いただけで承認されました[6]。これなどは、国内未承認物質が一般の医薬品の承認手続きによらず承認されたという意味で、きわめて深刻な問題を抱えています。

大阪大学で未公開株の授受で問題となった肝細胞増殖因子（HGF）も本来は一般医薬品と同様の動物実験など前臨床試験が必要ですが、そのような基礎的な実験がほとんどないままいきなりヒトに応用されています[7]。

また、これら研究用製造物は、本来研究としての使用であるため、全額を研究実施者が負担すべきものと考えます。しかし、実際には、個人輸入などにより患者の自己負担により実施されている場合も少なくなく、そうしたケースが増大することが懸念されます。

適切な規制がない場合、適応外使用であり、本来は「研究」であるにもかかわらず、既承認適応症を「保険病名」として不法に使用するという行為も野放しとなり、使用実態の把握すらも不可能となるでしょう。

こうした問題に包括的に対応するための法制度の整備がぜひとも必要と考えます。その際、被験者の人権を第一と考え、研究用製造物の人への使用はすべて「研究」と位置づけ、法に基づき管理・監視する制度を確立すべきと考えます。

2. その他の新技術（実験的手術方法など）の法的管理の必要性

研究用製造物の他、医学研究には、「先進医療専門家会議」で主に検討されている手術や診断方法に関する新技術に関する研究があります。

研究用製造物に限らず、新たな医療技術の有効性・安全性は、従来の技術と新技術とを、エンドポイント、観察期間、統計解析手法など、前もって計画した評価方法に則って評価する必要があります。

ところが、研究用製造物以外の新技術については、「高度先進医療」として、これまでは5例の有効例の報告のみで申請され実施されてきました。最近、「混合診療」問題の議論の中で「先進医療専門家会議」が開催され、6月23日の最終の検討会において新たな手順と申請書式が提案・検討され[8]、7月5日厚生労働省保険局医療課から通知されました[9]。

新しい申請書式では、有効例と、無効例・有害例（有効性が認められなかった事例・安全性上問題が発生した事例）とを、それぞれ7例ほど記し、欄外に「他、○例」とする記入例が示されています。このように、無効例や有害例を報告するための用紙が準備されるなどの一定の進歩はみられるものの、それは「義務」というわけではありません。

先進医療専門家会議により審議され保険局より提示された評価方法は、この届出様式にみられるように、科学的評価方法が明示されず、各施設の主観的な評価に任されています。一応、著効、有効、不変、進行と評価した根拠と症例数を記載する欄はあるものの、研究計画の妥当性について検討するための資料は求められていません。すなわち、基本的に「臨床試験」としての位置づけがないといわざるを得ません。いわゆる「使った、治った、効いた」の「三た・雨乞い論法」そのもの、あるいは、それ以下の論法です。

科学的根拠に基づく新医療技術の有効性・安全性の検討や承認は、とうてい不可能でしょう。また、保険診療として承認されるに至るための条件についても何ら提示されていません。

新技術が適切な試験計画もないまま、症例報告だけで進められることによる弊害は、研究用製造物に限られません。たとえば、肺気腫に対する肺減量手術は、すでに日本においても研究的に実施されていますが、ランダム化比較試験は実施されていません[11]。

米国では1200人以上を対象としたランダム化比較試験が実施され、ハイリスク者（重症者）では逆に死亡率が高まることが判明しました[12]。真の有効性と安全性（害の程度）は、ランダム化比較試験を実施して初めて分かることです。もしも、ランダム化比較試験が実施されず症例報告のみでよいことが固定化された場合には、将来にわたっても有効性と安全性がきちんと確認される保証はなく、不完全な情報により「利益が害を上回る」と信じてその適用を受けた被験者の多くが損害を被ることになるのは明白ですし、その場合の人権侵害は著しいものになるでしょう。

保険局においては、これまで新医療技術の有効性・安全性を適切に科学的評価することなく公費負担の可否が決定されてきましたが、このままでは、今後も同様に科学的評価を

することなく公費負担の可否が決定されることになることを物語っています。

「高度先進医療」として承認されれば全症例の報告が義務づけられるということですが、申請に至るまでの症例については法律に基づく管理体制がないため、恣意的に症例が選択される可能性もあります。

また、申請に至るまでの研究的医療技術適用の費用負担についても問題があります。日本においては、たとえ、高度先進医療としての承認を得た後であっても、上記のような科学的といえない根拠で承認されたものなら有効性・安全性は未確立な研究（実験）段階の技術でしかありません。

その費用は、それを実験する側が負担するのが当然ですが、研究的医療技術をあたかも確立された技術であるかのように説明され自己負担が求められる可能性があります。

このため、研究用製造物を用いる研究のみならず、その他の新技术を、人を対象として適用する行為についても、すべて「研究」と位置づけ、法に基づいて管理・監視される制度を確立すべきと考えます。

3. すべての人を対象とする研究の法的な管理と登録公開制度の必要性

上に述べたように、未承認の研究用製造物の使用、既承認薬剤を研究用製造物として適応外に応用する場合、および、実験的な手術方法など、有効性・安全性の確立していない医療技術の人への使用・応用は、すべて「人を対象とする研究」として管理しなければならないと考えます。

そして、すべてをもれなく管理するためには、研究の登録とその公開、および登録されたすべての研究結果の公表を、法律を制定して義務化すべきです。

現在、欧米では、医薬品の臨床試験の登録・公開を義務化する方向へ向かっています[13]。登録がなされても試験結果がすべて公表されなければ意味がなく、さまざまな形で実質的にその効力を減ずる試みがなされていますが[14]、登録が情報開示への一歩であることに違いありません。

EU加盟25か国では、EU臨床試験指令により、承認外医薬製造物の臨床使用から市販後の自主臨床試験まで「臨床試験」の範囲に含め、計画概要をEU共通のデータベースに登録し、当局の許可と倫理委員会の承認を得ない限り開始できない制度となりました。このデータベースには副作用（害反応）に関する情報も登録され、当局のみアクセス可能とされていますが、近年の臨床試験登録公開の議論を受けて、このデータベースを公開すべきとする見解が製薬業界から示されています[15]。また、フランスの被験者保護法では、薬剤の臨床試験に限らず、研究についてのデータベースを設けるものとされ、患者団体等の請求に応じて一部開示されています[15]。

アメリカでは、1961年のサリドマイド事件を受けての薬事法改正により、承認外医薬製造物の使用も市販後の自主臨床試験も、相当にリスクの少ないものでない限り、研究計画に対するFDAの許可と施設ごとのIRBの承認を得ないと開始できない制度とされました。医薬品・医療機器等FDAの管轄する物質を用いない研究は、国家研究法に基づく被験者保護の行政規則によって管理されます。その上で、1997年のFDA近代化法で生命を脅かす疾患の臨床試験の情報は登録・公開が義務付けられました。さらに2005年より、すべての臨床試験の登録・公開を義務付ける法案が国会で審議されています。

日本だけが、新薬承認申請目的の「治験」という狭い領域に限定した法的規制に留まり、承認された医薬品の審査資料（その「概要」だけ）の公開が義務づけられるのみです。このため、既承認薬剤を研究用製造物として適応外に応用する場合や実験的手術方法など、研究者による臨床研究の多くが行政当局の管理もされず、そのデータが偏りなく集積・公表されることがありません。このため、患者が常に危険な状態に置かれるのみならず、データに基づく利益と害の公正な外部評価が不可能です。

この意味でも、未承認の研究用製造物を用いる「治験」に限定することなく、既承認薬剤を研究用製造物として適応外に応用する場合や、実験的な新技術（新手術方法など）を用いる行為など「人を対象とする研究」すべてについて、法律により管理・監視すること、この制度により、研究情報をすべて登録し・研究結果をその結果の良し悪しにかかわらずすべて公開する制度を確立すべきです。

4. 「追加的治験」「安全性確認試験」について

「未承認薬使用問題検討会議」では、臨床試験に組み入れられなかった人への使用や、臨床試験終了後承認されるまでの使用を、それぞれ、「追加的治験」あるいは「安全性確認試験」という名目で使用できるようにと提案されています。

しかし、これらの制度は、名目上「治験」あるいは「試験」とされていますが、「未承認薬」すなわち、研究用製造物の使用機会を増やすことだけが目的となりかねません。

これらについても、人を対象とする研究に他ならないことがまず確認されなければなりません。そのうえで、被験者保護法制の中で管理されるべきです。すなわち、承認の根拠となる臨床試験と同様に、情報が開示され、登録され、使用結果が報告され、第三者が評価可能とならなければなりません。

5. 費用負担について

研究用製造物に関する研究、および、その他の新技術（実験的手術など）の研究は、いづれについても、研究であることに違いありません。

このことに照らせば、「患者に使用機会を提供する」との名目のもとに、患者に費用の負担を求めるべきではないのは当然と考えます。

6. 治験中の有害事象取扱い手順を緩和することの問題点

「治験のあり方に関する検討会」では、既承認薬の効能追加のための医師主導治験中に被験者以外の患者に発生した有害事象の報告は、治験実施グループで取扱わない方向で検討され、「未承認薬」の医師主導治験も含めて有害事象情報、害反応情報の取扱い手順が緩和される方向で議論されています。この様なことで真の危険性の評価が可能であるはずがありません。

臨床試験に限らず一般診療においても、日本では、有害事象、害反応例の報告、その取扱い自体が極めて杜撰で、むしろ危険性を隠すための操作が行われています[16]。こうした取扱いの緩和は、これまでにも杜撰な有害事象、害反応の取扱いが、ますます杜撰、かつ危険隠しに利用されることにつながるでしょう。

医療現場で発生した「未承認薬」「適応外使用」など研究用製造物使用による結果のデ

ータを漏れなく把握するためにも、一刻も早く、あらゆる「人を対象とする研究」についての法制化、その研究の対象となる被験者を保護するための法律の制定が必要と考えます。

この意見書に対する問い合わせ先
NPO 法人医薬ビジランスセンター 浜 六郎
大阪市天王寺区逢阪 2-3-1 アサダビル 502
TEL 06-6771-6345 FAX 06-6771-6347
e-mail : gec00724@nifty.com

参考文献

- 1) ICH の GCP(e6-step4)<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e6/e6step4.pdf>
- 2) 治験のあり方に関する検討会（医薬食品局）、未承認薬使用問題検討会議（医薬食品局）関連資料：
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/other.html#iyaku>
- 3-a) 医薬品・治療研究会、ゲフィチニブ（イレッサ）の早期承認とその副作用から何を学ぶか、
TIP 17(12) : 134-138, 2002
- b) 浜六郎、ゲフィチニブ（イレッサ）：新たな患者には原則禁止（米国）－日本でも実施すべき－、
TIP 20(6) : 67-68, 2005
- 4) NPO 法人医薬ビジランスセンター、『薬のチェックは命のチェック』速報 No1,2,4-7,9-16,47,48,50-56
http://www.npojip.org/jip_menu/jindex.htm
- 5) 薬害オンブズパースン会議、イレッサ（ゲフィチニブ）の承認取り消し、販売中止、データの全面公開を求める要望書(2003.4.4): http://www.yakugai.gr.jp/topics/file/iressa_req_20030404MP.pdf
- 6) 国立医薬品食品衛生研究所、Cypher ステント承認審査報告書
<http://www.info.pmda.go.jp/nmdevices/r0301/01.pdf>
- 7) 浜六郎、臨床研究医の研究にからむ私的利得の公表は義務、『薬のチェックは命のチェック』
2004:15:70-71
- 8) 先進医療専門家会議(H17 第3回) 資料:<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/06/s0623-4.html>
- 9) 厚生労働省保険局医療課医療係、先進医療の届出書等の様式及びその記載要領について
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/06/tp0628-1/index.html>
- 10) 先進医療届出書（新規技術）（記入例）
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2005/06/tp0628-1/dl/d-2.pdf>
- 11) 福地義之助、白日高歩、Volume Reduction Surgery 適応基準の現状と考察、厚生省特定疾患「呼吸器系疾患調査研究班、呼吸不全調査研究班」平成9年度研究報告書、1998年3月
- 12) [Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Weinmann G, Wood DE; National Emphysema Treatment Trial Research Group.](#) A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med. 2003 May 22;348(21):2059-73. Epub 2003 May 20.
- 13) 北澤京子、臨床試験の登録に向けて－2005年1月の進捗状況－、TIP 20(1) : 7-10, 2005
- 14) 浜六郎、薬害防止と医薬品情報公開の重要性－医薬ビジランスの活動を通して、臨床医薬、2005 : 32(1) : 65-98
- 15) 鳥次郎監訳、フランス保健医療法典(生物医学研究),臨床評価、2005 : 32(1) : 285-295
- 16) 浜六郎、害反応を「関係ない有害事象」とするリスク操作の手法、TIP「正しい治療と薬の情報」
2003 ; 18(12) : 142-146.