

図3 用量-毒性-効果の関係
(MTDより後に効果がプラトー)

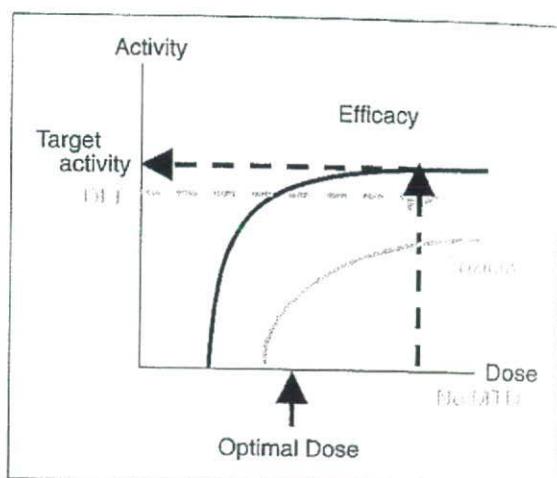


図5 用量-毒性-効果の関係
(毒性がプラトー、効果もプラトー)

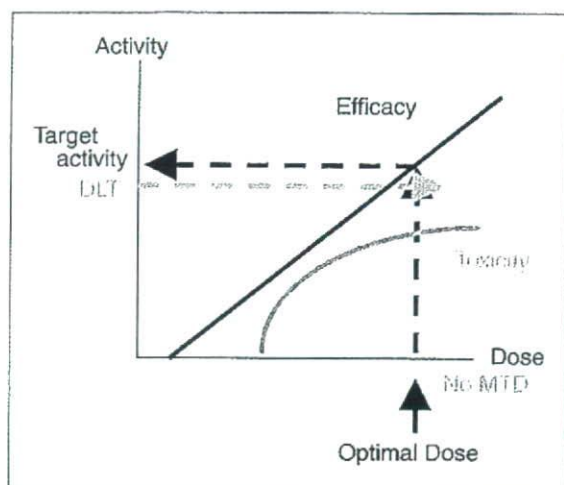


図4 用量-毒性-効果の関係
(毒性がプラトー、効果が直線的に増加)

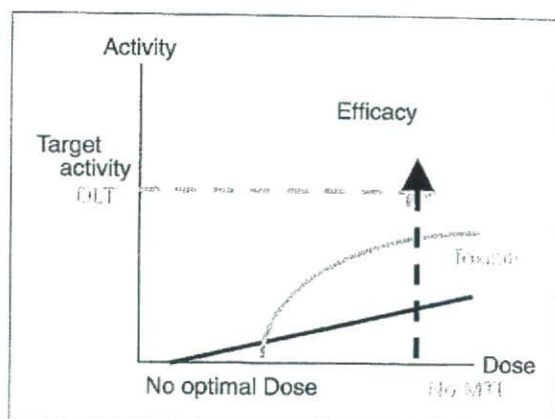


図6 用量-毒性-効果の関係
(毒性がプラトー、効果が十分でない)

探索法によってoptimal doseを得ることができるが、効果がtarget activityに達しない場合(効果が出始めるのがMTDよりも高い用量の場合など)には上記3)の条件を満たさないことになり、optimal doseを見つけることはできない。第I相試験でも効果をモニターできれば効果についてある程度情報が得られるであろう。この場合、よくデザインされた第II相試験を行うことができれば、やはりその結果で開発を中止することになるであろう。

効果が用量依存的に増加し、毒性がプラトーに達するような場合を考えてみよう(図4~6)。この場合、毒性によるMTDが見つけれないので、それ以外の条件で用量増加を中止することになる。効果を理想的にモニターすることがで

ければ、効果がTarget activityに達した用量を見つけることができるが、そうでない場合には、用量-効果曲線がTarget activityを越えて直線的に増加する場合(図4)を除いて、optimalな用量を選択できない。たとえば、用量がtarget activityに達した後プラトーになるような場合には、効果をみないで選択するとsuboptimalな用量を選択することになる(図5)。この場合はまだよいが、効果がTarget activityに達しないような場合には、どのような用量を選んでもoptimalな用量とはいえない(図6)。この場合も、よくデザインされた第II相試験を行うことができれば、その結果で開発を中止することになるであろう。

これらの検討からわかることは、毒性と効果が必ずしも比例関係になくても、ある程度MTD

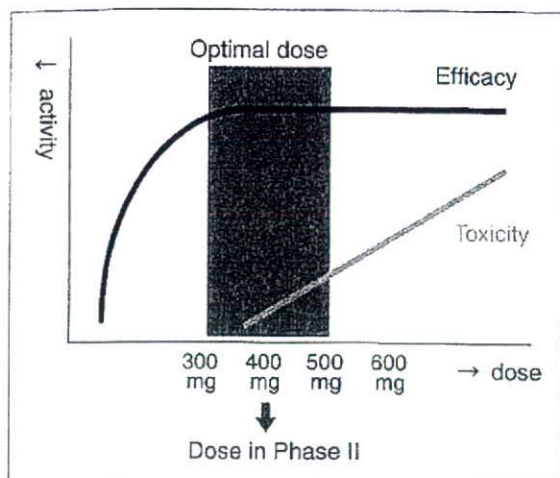


図7 Imatinib trialでの用量-毒性-効果の関係

に基づく用量探索法が有効であることである。しかしながら、いくつかの場合においてうまく働かない場合がある。その場合でも効果をうまくモニターできればoptimalに近い用量を探索することができる。いくつか実例を示そう。図7はimatinib trialの第I相試験における用量-毒性-効果の関係を模式的に表したものである⁷⁾。1,000mgまで用量を上げて毒性はMTDの規準に達せず、効果(Hematologic response)はその用量の範囲内でプラトーに達しており、phase 2では400~600mgを中心として検討が行われた。図8はgefitinibに対する臨床試験であるIDEAL1における用量-毒性-効果の関係を模式的に表したものである⁸⁾。IDEAL1は第I相試験でなく第II相試験である。効果(response)は250mg/dayで18.4%、500mg/dayで19.0%とあまり変わらなかったのに、Grade 3/4の毒性は500mg/dayで多く発現した。結果として(もちろんそれだけが理由ではないだろうが)、日本における申請用量として250mg/dayが用いられた。

しかしながら実際の問題として、各用量に数例しか対象者がいないような第I相試験で効果をモニターするのは難しい。IDEAL1のように毒性プロファイルがある程度わかれば効果も調べられるような第II相試験へ早めに進むか、第I相試験の対象者数をもう少し増やすか、第I相試験のPKやPDなどからtarget inhibitionの情報を得ることによって効果のあたりをつけて複数の候補用量の選択を行う、などいろいろな方法が考

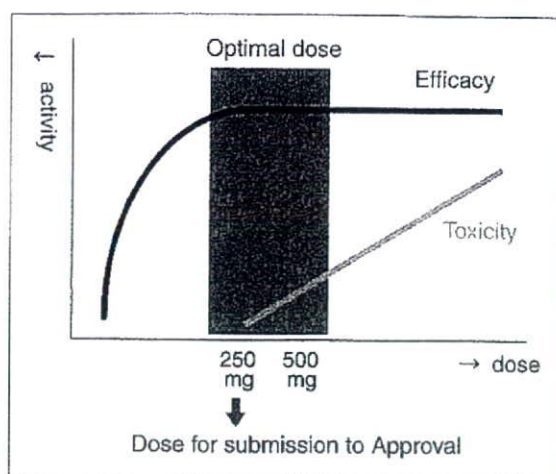


図8 Gefitinib trialでの用量-毒性-効果の関係

えられるが、単純かつ決定的な方法は現在までのところ提案されていない。

まとめに代えて

研究デザインは研究の目的が決まれば、おのずと決まると説明した。まず、第I相、第II相、第III相というデザインがあるというのではなく、治療法開発の段階に従って調べるべき目的があり、それにあわせてデザインをたてることになる。毒性と効果が比例するcytotoxic drugでは比較的単純であった各段階での研究デザインに対し、毒性と効果が必ずしも相関しないといわれている分子標的治療薬の評価はその応用問題といえる。分子標的薬に対して、ベストと考えられる第I相試験のデザインがない現在、基本的にはこれまでに十分経験を積んだMTDに基づく用量探索方法に基づくデザインをもとに、効果をみる工夫を盛り込んだ開発デザインを採用する必要がある。効果と毒性の両方が測定できるような場合には、統計的な定式化によりいくつかのデザインが考えられるが(たとえばHunsburger S. 2005⁹⁾)、それぞれ検証の難しい仮定を含んでおり、たとえ両方がわかる場合にも、まだまだ実際の適用場面とのすり合わせが必要と思われる。実際には、薬剤と腫瘍の性質によって最適なデザインを頭を絞って考え、結果に対して慎重に検討し、思い切って判断するという時代が当分続くことが予想される。第I相、第II相、第III相それぞれで何をやるというのが決まって

いると考えるよりも、ヒトへの導入段階から標準治療とのマッチアップまでをトータルで考えた開発戦略がより有効となるであろう。

文 献

- 1) ICH-E8 臨床試験の一般指針について. ICHガイドラインホームページ. (<http://www.nihs.go.jp/dig/ich/eindex.html>)
- 2) Piantadosi S. Clinical Trials. A Methodologic Perspective. John Wiley & Sons, Inc ; 1997.
- 3) 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン. (<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/171101-b.pdf>)
- 4) Crowley J. Handbook of statistics in clinical oncology. Marcel Dekker ; 2001.
- 5) Ishizuka N, Ohashi Y. The continuous reassessment method and its applications : a Bayesian methodology for phase I cancer clinical trials. *Statistics in Medicine* 2001 ; 20 : 2661-81.
- 6) Hunsberger S, Rubinstein LV, Dancey J, et al. Dose escalation trial designs based on a molecularly targeted endpoint. *Stat Med* 2005 ; 24 : 2171-81.
- 7) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1031-7.
- 8) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. A multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2237-46.

* * *

これからの治験—大病院の立場から

藤原康弘

Yasuhiro FUJIWARA

国立がんセンター中央病院臨床検査部長・治験管理室長・乳腺・腫瘍内科グループ長、
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

1 はじめに

2006年4月より始まった第3期科学技術基本計画において重点推進4分野の1つとしてライフサイエンスが取り上げられ、¹⁾ そのなかで「臨床研究・臨床への橋渡し研究」が戦略重点科学技術になったことに端を発し、2007年4月より「新たな治験活性化5カ年計画」²⁾ 「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略」³⁾ が開始され、同年8月には「新医薬品産業ビジョン」⁴⁾ も打ち出され日本における治験環境は大きく変わろうとしている。そのなかで、大病院はいかなる将来像を描いて治験を巡る体制改革に臨んでいけばいいのか私見を述べたい。

2 当院の治験の現状

国立がんセンター中央病院(以下、当院)は病床数600、標榜診療科24で常勤医師120名、常勤薬剤師16名、常勤看護師465名から構成される病院である。これまで当院では、抗がん剤の開発に貢献すべく製薬企業による多くの治験(以下、企業治験)を受託し、その数は表1(国立がんセンターホームページ(http://www.ncc.go.jp/jp/nccch/division/clinical_trial/index.html#04)上で公表)に示すように年間100件前後にのぼる。診療領域別、開発相別にみると、消化器がん、肺がん、乳がんといった国内患者数の多いがん種に加え、難治がんと呼ば

表1 当院で実施している治験

診療グループ	対象疾患	治験の種類	治験の数(国際共同治験の件数)
呼吸器内科グループ			21
	固形がん	第I相臨床試験	10
	肺がん	第I相臨床試験	3
		第I/II相臨床試験	1
		第II相臨床試験	3(1)
		第III相臨床試験	1(1)
		製造販売後臨床試験	2
	抗がん剤治療に伴う貧血	第III相臨床試験	1
消化器内科グループ			18
	大腸がん	第I/II相臨床試験	1
		第II相臨床試験	1
		第III相臨床試験	1(1)
		製造販売後臨床試験	2
	大腸がん、胃がん	製造販売後臨床試験	1

	胃がん	第Ⅰ相臨床試験	1
		第Ⅱ相臨床試験	3
		第Ⅲ相臨床試験	2(2)
	食道がん	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
		第Ⅱ相臨床試験	1
	消化管間質腫瘍	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
	悪性腫瘍	第Ⅰ相臨床試験	2
	固形がん	第Ⅰ相臨床試験	1
肝胆膵内科グループ			11
	肝細胞がん	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
		第Ⅱ相臨床試験	2
		第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験	1
		第Ⅲ相臨床試験	1
	胆道がん	第Ⅲ相臨床試験	1
	膵がん	第Ⅱ相臨床試験	2
		第Ⅲ相臨床試験	2(1)
	膵内分泌腫瘍	第Ⅲ相臨床試験	1(1)
乳腺・腫瘍内科グループ			20
	乳がん	第Ⅰ相臨床試験	2(1)
		第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
		第Ⅱ相臨床試験	5
		第Ⅲ相臨床試験	4(3)
		製造販売後臨床試験	3(1)
	卵巣がん	第Ⅲ相臨床試験	1(1)
	固形がん	第Ⅰ相臨床試験	1
	抗がん剤治療に伴う貧血	第Ⅰ相臨床試験	1
		第Ⅲ相臨床試験	1
	骨転移	第Ⅲ相臨床試験	1
乳腺外科グループ			2
	乳がん	第Ⅱ相臨床試験	1
		第Ⅲ相臨床試験	1
血液内科グループ			17
	悪性リンパ腫	第Ⅰ相臨床試験	4
		第Ⅱ相臨床試験	1
		第Ⅲ相臨床試験	1(1)
		製造販売後臨床試験	1
	白血病	第Ⅰ相臨床試験	2
		第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	4
		第Ⅱ相臨床試験	2(1)
		第Ⅲ相臨床試験	1(1)
		製造販売後臨床試験	1
泌尿器科グループ	多発性骨髄腫		4
	腎がん	第Ⅱ相臨床試験	3
		第Ⅲ相臨床試験	1
緩和医療グループ			2
	がん性疼痛	第Ⅲ相臨床試験	2
小児科グループ			2
	小児悪性固形腫瘍	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
	深在性真菌症	製造販売後臨床試験	1
放射線診断部グループ			5
	肝細胞がん	第Ⅱ相臨床試験	3(2)
	MRI撮影時の造影	第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験	1
	PTEG	医療機器	1
造血幹細胞移植グループ			1
	同種造血幹細胞移植	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	1
試験の総数			103

医師主導治験も含む、2008年6月現在。

Opinion

表2 治験等実施状況(2007年度終了課題)

診療グループ	治験の数(件)	実施症例数(人)	契約症例数(人)	実施率(%)
呼吸器内科グループ	7	68	76	89.5
消化器内科グループ	7	59	67	88.1
肝胆膵内科グループ	1	12	15	80.0
乳腺・腫瘍内科グループ	10	82	99	82.8
血液内科グループ	4	32	35	91.4
泌尿器科グループ	1	2	2	100.0
脳神経外科グループ	3	1	7	14.3
緩和医療グループ	2	3	8	37.5
合計	35	259	309	83.8

治験の種類	治験の数(件)	実施症例数(人)	契約症例数(人)	実施率(%)
第I相臨床試験	7	31	44	70.5
第I/II相臨床試験	2	17	19	89.5
第II相臨床試験	18	122	147	83.0
第II/III相臨床試験	0	0	0	0.0
第III相臨床試験	7	73	83	88.0
製造販売後臨床試験	1	16	16	100.0
合計	35	259	309	83.8

れる肝胆膵領域のがんや血液系悪性腫瘍にも積極的に取り組んでいること、製造販売後臨床試験の占める割合が1割前後(契約件数、登録例数共に)と低く、第I相(がんの場合、第I相は患者対象に実施される)あるいは第II相試験の占める割合が高くなっていることが特徴である。これは当院として早期臨床開発への貢献を念頭においていることが背景にある。一方、実施率をみると表2(2007年度内で終了した課題で集計;前記同様ホームページで公表)のごとく90%弱となっているが、これは第I相試験において契約時に設定している増量レベルの最高レベルの手前で最大耐用量が達成されることが多く、登録症例数が予定より少ない段階で治験が終了するため、契約症例数をベースとする集計では実施率が低くなってしまいうことに起因している。近年、国際共同治験の振興がうたわれているが、がん領域では以前より国際共同治験あるいは国際共同の臨床試験が盛んであったこともあり、2008年6月現在で、6診療グループが18件の国際共同治験に携わっている(第I相1件、第II相4件、第III相12件、製造販売後1件)(表1)。また、これまでに24件のEDC(electronic data capture)にも対応してきた。

当院の特徴として医師主導治験に積極的に取り組んでいることも挙げられる。これは、がん領域では未承認薬、適応外使用が国内外を問わず大きな問題である上に、最近の個人輸入の増加に伴って患者と医師双方が社会制度上保護されずに未承認薬/適応外使用薬を使用することが背景になっている。科学的にも、倫理的にも適正な環境での使用を促すことが重要であることから、厚生労働省の承認の遅れや製薬企業の開発の遅れに不満を呈するのではなく、臨床現場の既存の仕組みの中で解決すべきであると考え。表3に示すように、これまで7つの医師主導治験にチャレンジしてきた(うちイマチニブ、塩酸イリノテカン、S-1の治験は日本医師会治験促進センターからの研究費助成で実施、それ以外は厚生労働科学研究費の助成を得て実施(あるいは計画)した/しているものである)。保険外併用療養費制度(合法的混合診療)のもとで、医薬品・医療機器の承認に直接つながる医師主導治験に積極的に臨んでいくことは、難治疾患に臨んでいる医療従事者と大病院の使命の1つであるように筆者は考えている。

表3 医師主導治験 課題一覧

治験課題名	調整医師	自ら治験を実施する者	治験届提出	終了
再発あるいは治療抵抗性の c-kit あるいは PDGFR 陽性肉腫に対するイマチニブの第Ⅱ相試験	筆者	筆者	2004/11	2007/3
難治性小児悪性固形腫瘍に対する塩酸イリノテカン(CPT-11)の第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	当院医師	当院医師	2005/11	2008/6 (予定)
HER2 過剰発現を有する乳がんに対する術前 trastuzumab (Herceptin)/化学療法のランダム化第Ⅱ相試験	筆者	当院医師	2007/3	2010/2 (予定)
JCOG 0604 臨床病期Ⅱ/Ⅲ(T4を除く)食道がんに対するS-1+CDDPを同時併用する化学放射線療法第Ⅰ/Ⅱ相試験	他院医師	当院医師	2007/4	2010/4 (予定)
造血器疾患患者を対象としたアレムツズマブを用いたHLA不一致血縁ドナーからの同種造血幹細胞移植療法の安全性及び有効性の検討	他院医師	当院医師	2004/11	2007/4 (予定)
腸芽腫に対するメシル酸イマチニブ・ヒドロキシカルバミド併用療法の臨床第Ⅱ相試験	当院医師	当院医師	中止	中止
GOG-0218 未治療進行上皮性卵巣がん、腹膜がんに対するカルボプラチン/パクリタキセル/ブラシーボと、カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ペバシズマブに続くブラシーボと、カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ペバシズマブに続くペバシズマブ単独投与のランダム化第Ⅲ相試験	当院医師	当院医師	2007/11	2010/3 (予定)

3 大病院に求められる治験・臨床試験支援体制

前述した治験の実施は治験責任医師・分担医師、治験コーディネーターのみならず治験事務局の事務官、臨床検査部や放射線診断部等の技師、各部門の看護師、薬剤師の方々の献身的な努力によって支えられてきたものではあるが、現体制の120%稼働だけに頼る方策には限界がきている。近隣アジア諸国への治験実施場所の移動や海外製薬企業の国内研究所閉鎖、国内製薬企業の海外での治験実施重視の姿勢への転換など、創薬における日本外しが目立つ現在、日本の患者の新規医薬品・医療機器へのアクセス権を保証するためのみならずライフサイエンス分野の国力維持のためには、海外を含めた産業界に対して各医療機関が治験実施場所として、これまで以上に魅力的に映る必要があると筆者は考えている。そのためには治験に関わる各種事務処理の効率化、患者登録のスピードの向上といった一般にいられている事項に加えて、治験を含めた臨床研究全般に対する医療機関の体力向上を図る必要があると考える。特に臨床試験支援人材(治験コーディネーターというより、治験にとどまらず広く臨床試験を支援する臨床研究コーディネーター(CRC)やデータマネージャー(DM))の養成と増員並びに臨床試験の進捗管理の電子化が大病院には求められていると筆者は思う。

図1に米国メモリアルスローンケタリングがんセンター病院(MSKCC)における臨床試験支援部門の体制を示す。500床あまりの病院において300名の非医療職の臨床研究サポート人材が配置されているのみならず、52名の常勤スタッフを擁する臨床試験の指令塔(Office of Clinical Research; 日本の治験事務局の拡大版)が設置されていることは注目に値する。³⁾これは治験・臨床試験に力を入れている米国の医療機関に共通の基盤整備であり、まさに Academic Research Organization (ARO) を内部に抱えて、大病院は自己完結型で治験・臨床試験を進めているのである。日本においても、大病院は今後 ARO 化を目指した体制整備を行

Wardens

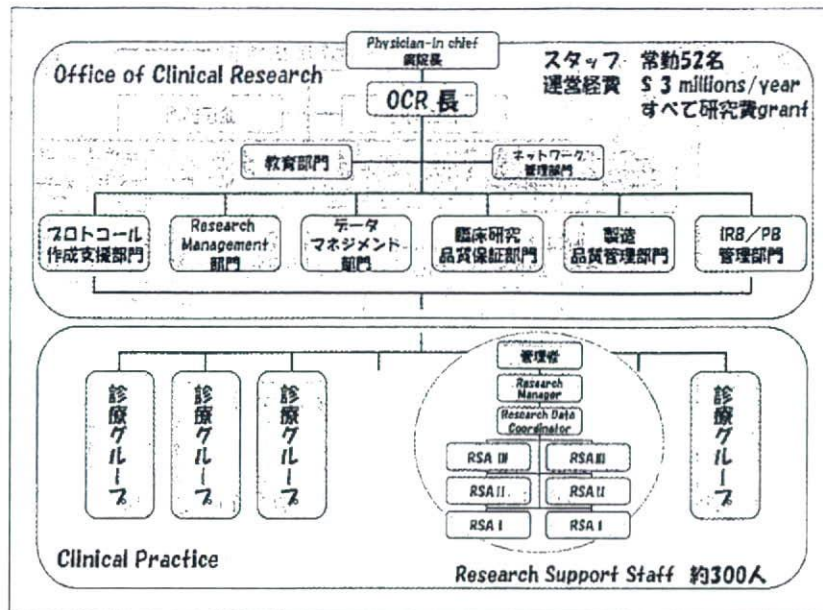


図1 MSKCC 臨床研究支援体制

い自らの商品価値を高めないと、産業界からの研究資金・開発品目の提供は望めないと思われる。また ARO 化を目指すにあたり、病院は臨床試験(含む治験)支援人材のキャリアトラックの整備を忘れてはならない。⁶⁾

当院では 2006 年度から、厚生労働科学研究費補助金を得て「がん臨床研究基盤整備の均てん化を目指した個別医療機関基盤モデルの開発」という研究実施を通して、治験を含む臨床研究推進のためのインフラストラクチャー整備を行っている。当初は治験以外の臨床試験の推進を主たる目的においていたが、2007 年夏に当該研究費の受領が治験中核病院の要件になったことを受けて、治験とそれ以外の臨床試験も一体化した病院の整備をする方針に変更した。従来から存在していた治験管理室(治験コーディネーターのみから構成される)と治験事務局(治験審査委員会事務局並びに各種契約事項を担当)に加えて、臨床試験管理・推進室を設置(図 2)、医師主導治験の調整事務局業務や医師主導の臨床試験のプロトコールや CRF(case report form)作成へのアドバイス、患者のスケジュール管理や診療補助に 10 名弱の非常勤雇用の CRC と DM が従事している。⁷⁾ さらに 2008 年 10 月には、臨床試験・治療開発部(仮称)が当院薬物療法部を組織改編(看護師 5 名、薬剤師 2 名も増員となる)することで発足し、これまで院内ではっきりとした組織基盤を持たず活動してきた治験管理室、治験事務局、臨床試験管理・推進室が新しい部のもとで一体化して、当院の治験・臨床試験の支援に従事する予定である。このような十二分に人員の配置された組織・体制を整えることは、2008 年 4 月より導入された治験依頼等に係る統一書式の導入とあいまって、⁸⁾ 企業依頼治験の依頼者側の負担軽減につながるのみならず、企業治験でのノウハウを医師主導治験や治験以外の臨床試験(2008 年末には施行される予定の改訂版「臨床研究に関わる倫理指針」⁹⁾(未知・重篤な有害事象の医療機関内での正確な把握と当局への報告や臨床試験の実施状況の医療機関としての把握などを求められる))にも応用できることになり、病院側へのメリットも大きいものと思われる。

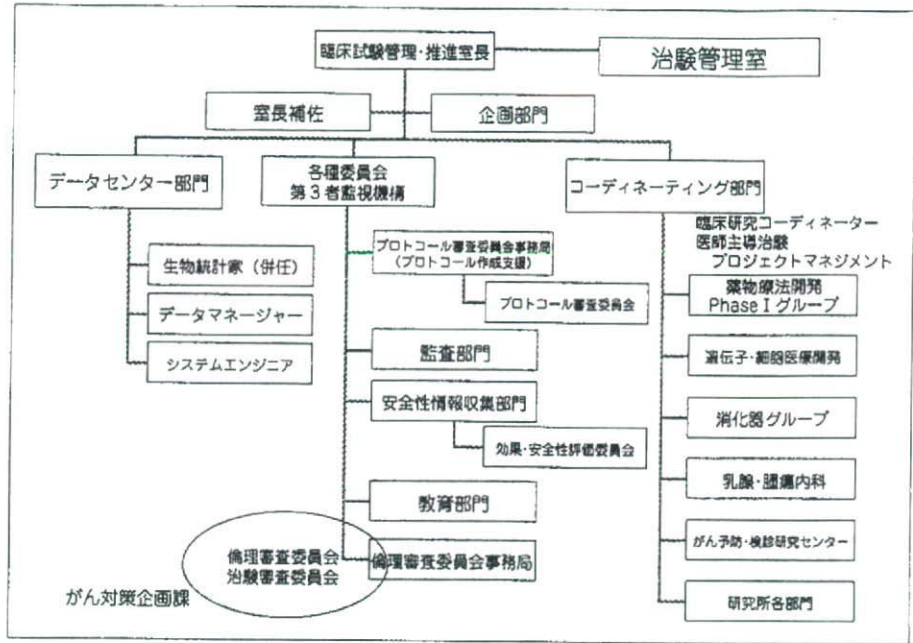


図2 CTCO組織図(計画案)

4 おわりに

大病院の立場からみると、これから求められる治験への対応は正に国際競争力の獲得のための努力にほかならない。一方、2008年4月から始まった高度医療評価制度と治験との両立にも頭を悩ませなければならなくなるであろうし、これから導入されるスーパー特区制度への対応を求められる大病院もあるであろう。いずれにせよ、治験への参加を通じての最善の医療の実現を求めて、我々は絶え間なく努力していかなければならない。

本原稿は、平成20年度厚生労働科学研究費補助金医療技術実用化総合研究事業(臨床研究基盤整備推進研究事業)「がん臨床研究基盤整備の均てん化を目指した個別医療機関基盤モデルの開発」(H18-臨研(機関)-若手-004)(主任研究者 藤原康弘)による。

参考文献

- 1) 第3期科学技術基本計画 <http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/kihon3.html> ; 分野別推進戦略 ライフサイエンス <http://www8.cao.go.jp/cstp/kihon3/bunyabetu2.pdf> (2008年6月1日アクセス)。
- 2) 新たな治験活性化5カ年計画 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/s0330-5.html> (2008年6月1日アクセス)。
- 3) 革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略 (http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/dl/h0427-3_b.pdf), <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/04/h0427-3.html> (2008年6月1日アクセス)。
- 4) 新医薬品産業ビジョン <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2007/08/dl/h0830-1b.pdf> (2008年6月1日アクセス)。
- 5) 厚生労働科学研究費補助金(臨床研究基盤整備推進研究事業)平成18年度 総括・分担報告書, がん臨床研究基盤整備の均てん化を目指した個別医療機関基盤モデルの開発, 藤原康弘。
- 6) 総合科学技術会議, 分野別推進総合PT, ライフサイエンスPT, 第8回臨床研究の総合的推進に向けた検討(第1次とりまとめ), 支援体制と人材育成の強化に関する推進方策(案), 配布資料1-1, 1-2, 1-3 (<http://www8.cao.go.jp/cstp/project/bunyabetu2006/life/8kai/haihu8.html>) (2008年6月1日アクセス)。
- 7) 藤原康弘, 医薬品研究, 38, 646-650(2007)。
- 8) 治験の依頼等に係る統一書式 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/11.html> ; <http://www.jmacct.med.or.jp/plan/format.html>) (2008年6月1日アクセス)。
- 9) 厚生科学審議会科学技術部会第8回臨床研究の倫理指針に関する専門委員会, 2008年5月22日 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/s0522-1.html>) (2008年6月1日アクセス)。
- 10) 第1回高度医療評価会議の開催(2008年5月23日)について (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/05/s0526-4.html>) (2008年6月1日アクセス); 第5回「臨床的な使用確認試験」に関する検討会, 2008年3月24日, 資料6 (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/03/s0324-15.html>) (2008年6月1日アクセス)。
- 11) 「先端医療開発特区(スーパー特区)の創設」及び「革新的医薬品・医療機器創出のための5カ年戦略(改定)について」, 厚生労働省, 2008年5月26日報道発表資料 <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/05/h0526-1.html> (2008年6月1日アクセス)。

トピックス

がん対策情報センターによる がん情報サービスについて

若尾文彦

国立がんセンターがん対策情報センター センター長補佐

SUMMARY

わが国のがん対策の中核機関として、2006年10月、国立がんセンターにがん対策情報センターが開設された。がん対策情報センターは、がん医療情報提供、がんサーベイランス、多施設共同臨床試験支援、がん診療支援、がん研究企画支援などの機能を有し、患者、家族、一般の方に加え、医療従事者、行政機関などの保健担当者などに対し、情報提供、支援などを行っている。本稿では、がん対策情報センターが提供する情報のうち、とくにプライマリ・ケア医に活用していただきたいものを紹介する。

はじめに

近年、がん医療について、正確な情報がわからず、地域および施設によって受ける医療に差がある、新薬が承認されるまで時間がかかるなど、患者の不安・不満が非常に大きなものとなり、「がん難民」という言葉が非常に使われるようになった。このような状況に対処すべく、厚生労働省より、2005年8月「がん対策推進アクションプラン2005」¹⁾ が公表され、このなかで、わが国のがん対策を総合的かつ計画的に進め、進めるために必要な情報を整備する中核機関として、国立がんセンターにがん

対策情報センターを設置することが決められ、2006年10月に開設された。一方、2006年2月「がん診療連携拠点病院の整備に関する指針」²⁾ が公表され、拠点病院の整備も進められた。さらに、2006年6月「がん対策基本法」³⁾ が制定され、2007年4月より施行され、6月に「がん対策推進基本計画」⁴⁾ が閣議決定された。がん対策において、このような急激な動きが起きているなか、がん対策情報センターの活動を中心に紹介をする。

I. がん対策情報センターについて

がん対策情報センターは、アクションプラン2005に基づき、以下の5つの機能を兼ね備えている⁵⁾。

1) がん医療情報提供機能

がんに関する情報を収集し、それを整理・評価して、ホームページ「がん情報サービス」(http://ganjo-hoancc.jp/) やがん情報に関する冊子などにより、

2) がんサーベイランス機能

がん診療連携拠点病院で実施されている院内がん登録および、各種道府県で実施されている地域がん登録を標準化し、収集・集計を行い、正確ながん統計情報を算出して、全国に発信する機能である。そのために、テキストを作成するとともに、標準システムを開発している。

3) 多施設共同研究支援機能

厚生労働省がん研究助成金の研究班および厚生労働省がん研究助成金が実施する後期治療開発と労働科学研究の研究班が実施する多施設共同臨床試験に対し、中央機構として、研究デザインや研究計画書(プロトコル)作成の支援、患者登録ランダム割付、データマネジメント、モニタリング、有害事象情報の共有、統計解析、施設訪問監査などの直接的支援を実施している。

4) がん診療支援機能

画像診断連携コンサルテーション、病理診断遠隔コンサルテーションおよび、放射線治療機器の出力測定支援などを通して、がん診療連携拠点病院を支援している。

5) がん研究企画支援機能

がん対策を推進するための研究の企画の推進とがん診療連携拠点病院などの医療従事者に対する研修を企画・実施している。

6) 患者への直接的支援と間接的支援

がん対策情報センターは、「患者さん・ご家族・一般の方」に対して、インターネット、冊子、講演会、地域電話会などにより直接的に情報を提供している。さらに、がん診療連携拠点病院に対

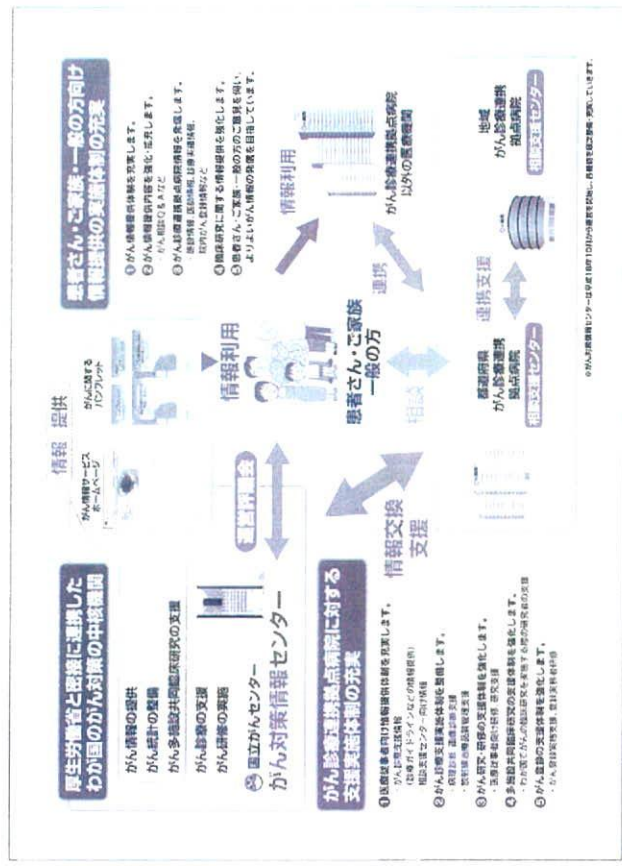


図1 がん対策情報センターの活動概要

して、情報提供、診療支援、研修を行うことで、患者に対し、標準的医療や相談支援センターによる個別の相談を提供することになる。さらに、地域の医療機関などは、がん対策情報センターから提供された情報を利用して患者に情報提供すると

ともに、拠点病院により研修を受けるほか、5大がんの地域連携クリティカルパスなどを用いて連携し、地域として切れ目のないがん医療の提供の一環を担うことが期待されている(図1)。

II. がん情報サービス

がん対策情報センターのホームページ「がん情報サービス」は、利用者別に一般の方へ、医療関係者の方へ、がん診療拠点病院の方への3つのサイトで構成されている。これらの3つのサイトからプライマリ・ケア医に活用していただきたいコンテンツを紹介する。

1) 一般の方向け情報サイト

一般の方向けサイトは、がんに関する情報を一般の方にわかりやすく解説した形で掲載している。トップページの下部には、トビックスとして、新規情報が、新しいものから順に掲載されており、まず、トビックスで新規掲載情報をチェックすることができ、また、イベント一覧では、開催予定日順に表示され、予定を容易に確認することができる。また、「市民向けがん情報講演会」については、講演状況について、動画ビデオで提供している。2007年度には、7/15「がん患者とその家族一家族ががんになったとき」、11/3「がん情報のさがし方(2007)」、12/15「論より科学的根拠! 信頼できるがん情報とは…」が開催されている。各種がんの解説には、約70がんと種類について、断から治療までのがんの概論が掲載されている。予防と検診には、がん予防、がん検診などに関する情報が掲載されており、がん検診について、評価方法、「科学的根拠があるがん検診」の解説などが掲載されている。

診断・治療方法では、がんの診断治療に関する

2) 医療関係者向けサイト

医療関係者の方向けのサイトは、医療従事者、行政機関などのがん医療関係者、がん医療の研究者を対象としている。医療関係者向けといっても、アクセス制限をかけているのではなく、一般の方でより詳しい情報を見たい方が利用することも想定している。ただし、専門用語などを含め、内容を一般の方向けに書き直すことは実施していないため、プライマリ・ケア医が、一般の方から求められたときに、解説・指導をしていただければ、より有効に活用できると考える。

医学情報の各種がんのエビデンスデータベースは、各種がんの診療ガイドラインなどへのリンク集となっている。がん疼痛の治療および麻薬管理マニュアルは、緩和ケアの基本的知識として利用することができ、また、がん臨床試験一覧は、大学病院医療情報ネットワーク研究センター、日本医薬情報センター(JAPIC)、日本医師会治療促進センターのデータベースより、がんに関する臨床試験をピックアップして、領域別にリスト化してオリエントナルのデータベースを張ったポータルサイトとして、掲載されている。また、国内未承認薬に関する情報は、厚生労働省の未承認薬使用問題検討会設で取り上げられた薬品のうち、がんに関連する医薬品のリンク集であり、薬品別、領域別のリストから利用することができ、これらコンテンツを用いることで、がんに関する臨床試験、未承認薬の情報を簡単に参照することができ、患者への情報提供などには是非、活用していただきたいと考え、がん診療画像レファレンスデータベースは、日常のがんの診断の際に参考となる有意義な画像を蓄積しているもので、CT画像を中心に約100症例で登録されており、病名、画像所見などから検索できる。さらに、肺結節の

存在診断：トレーニングプログラムでは、胸部CT診断について、インタラクティブなトレーニングを実施することができ、コミュニケーションでは、患者や家族とのよいコミュニケーションに役立つ情報として、がん告知マニュアル、患者とのコミュニケーションでの注意点が掲載されている。

研修・セミナー・学会では、拠点病院などが開催する医療者向けセミナー開催情報のほか、国立がんセンターと16のがん診療連携拠点病院で実施している多地点テレビカンファレンスの開催情報、過去の開催記録を動画ビデオで参照することができ、

予防・検診では、胃癌、大腸癌、肺癌の有効性評価に基づく検診ガイドラインが掲載されている。

統計では、一般の方向けのページで紹介されている元データである「集計表のダウンロード」、さまざまなケースに対応した「グラフデータベース」のほか、「がん統計の用語集」なども掲載されている。

研究者向けでは、第3次対がん10か年総合戦略研究事業、厚生労働省がん研究助成金の研究報告書、概要説明などが掲載されている。

地域がん登録では、都道府県が実施する地域がん登録事業の標準化および体制整備を支援するものとして、「地域がん登録の手引き」などが掲載されている。

3) がん診療連携拠点病院向けサイト

がん診療連携拠点病院向けサイトでは、拠点病院向けのサービスである「がん診療支援」、「研修・セミナー」、「院内がん登録支援」、「相談支援センター支援」に関する情報が掲載されている。本サイトについても、医療関係者向けページと同様にパスワードによるアクセス制限をかけていない。

家庭医のためのがん情報収集法 —インターネットを中心に—

山崎むつみ¹⁾ 石川睦弓²⁾ 山口 建*

国立がんセンター 1) 医学部がん研究部 2) 患者支援研究部 副部長 * 総長

SUMMARY

現在、インターネットのおかげで、Web上の資料にアクセスする人は平等に情報を得ることができるようになった。また、がん情報についても、一般向けに多くの情報が提供されるようになってきている。そのようななかで、医療者は、自らのためのみならず、患者のため、患者の状況を知るためにも医療者向け、一般向けに区別することなく、情報収集が必要になると思われる。本稿では、インターネット上の文字情報収集法の概要と一般向けがん情報といわれるなかでも、家庭医として有用なものについて紹介する。

はじめに

目の前の患者が「がん」と診断された場合、家庭医としては、まず自分のための情報収集（病気のこと、病気についての社会的なこと）のみならず、②患者のための情報収集（患者に情報を提供するため、患者の状況を理解するため、患者の病気のことや病気に関する社会的なことを知るため）も行わなければならない。このため、医療者向け情報だけでなく、一般向けという情報についても、目を通しておく必要がある。

がん情報については、患者・家族や医療従事者の強い要望により、さまざまな情報が作成され、公開されてきている。今後、地域のがん対策推進

計画が定められることで、地域の状況に応じたがんについての情報発信も盛んになっていく。このように抑えていくがん情報のなかで、家庭医はどのようなものを収集してよいのでしょうか？

本稿では、始めに情報収集をする際に必要なポイントを紹介したのち、医療者として入手すべきがん情報や、そのほかの医学情報の簡単な入手方法について、インターネット上での日本語情報を中心に紹介していく。なお、今回は2007年11月15日現在の情報の内容であることを初めにお断りしておく。

I. 情報収集をするのに必要なポイント

1 情報を扱うときのポイント

情報検索、情報収集、情報発信など、確かな情報の受け渡しには、その情報について「いつ(When)」、「誰が(Who)」、「どこで(Where)」、「何を(What)」、「なんのために(Why)」、「どうやって(How)」という「5W1H」に当てはめる必要があるであろう。

おわりに

国立がんセンターがん対策情報センターの活動
について、ホームページ「がん情報サービス」を中
心に紹介した。がん医療の均てん化が進められる
なか、プライマリ・ケア医もがん情報サービスを患
者への説明などに活用していただければと考える。



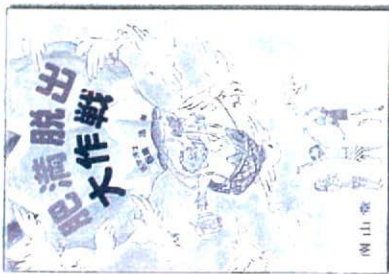
参考文献

- 1 がん対策推進アクションプラン2005. (<http://www.mhlw.go.jp/fuwa/kenkouqzan01/index.html>)
- 2 がん診療連携拠点病院の整備について (<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/02/tp0201-2.html>)
- 3 がん対策基本法. (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0405-3a.pdf>)
- 4 がん対策推進基本計画. (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0615-1.html>)
- 5 がん対策情報センター. (<http://www.ncc.go.jp/p/cis/>)

南山堂 好評書籍案内

肥満脱出大作戦

医学博士 板東 浩 著



患者を痩せさせられますか？

- 「どうしたら痩せせますか？」
- 「食事は何を摂ったら痩せせますか？」
- 「どんな運動をしたら痩せせますか？」

このような患者の問いに困惑しがちな医師必読の一冊。日常の中で肥満に対してどのようなアプローチしたらよいかを、「食事」「運動」「心理」の面からわかりやすく解説。もちろんメタボリックシンドロームなど最新のトピックスなども網羅。

四六判 208頁 定価 1,575円 (本体1,500円+税5%)

南山堂

〒113-0034 東京都文京区湯島4-1-11
TEL. 03-5689-7855 FAX 03-5689-7857 (営業)
URL <http://www.nanzando.com>
E-mail egyo_bu@nanzando.com

がん対策基本法に基づくがん医療連携

若尾文彦

国立がんセンター中央病院放射線診断部長/国立がんセンターがん対策情報センターセンター長補佐

SUMMARY

この数年の間に、多くのがん患者の声を背景に、わが国のがん対策が急速な進捗を示している。がん対策推進アクションプラン2005に基づき、がん対策情報センターとがん診療連携拠点病院の整備、さらに、がん対策基本法に基づき、がん対策推進基本計画が策定され、がん医療の均てん化を進めるために、がん診療拠点病院が中核となり、地域のがん医療連携体制を構築していくことが国の基本方針として打ち立てられた。一方、第5次医療法改正に基づき地域医療計画の見直しの中で、4疾患5事業の位置づけとして医療連携体制を医療計画のなかに明示することが定められ、今まさに各都道府県で、がん対策推進計画と医療計画を調和を図りつつ策定しているところである。この推進計画と医療計画を調和していかんが、これからのがん医療を再構築していくうえで、重要なポイントであると考えられる。

I がん医療における課題と対策の経緯

がんは、昭和56年より、日本人の死因の第一位に基づき、平成18年2月、がん診療連携拠点病院であり、今や、年間に60万人ががんに罹り、30万人ががんで亡くなるといわれている。一方、がんの患者からは、がん医療について、地域あるいは施設によって差がある、正しい情報がない、外科的治療以外の選択肢が不十分である、緩和医療、在宅医療、終末期医療の整備が不十分であるなどのがん医療に対する不安や不満が大きくなり、がん難民という言葉も生まれている。そのような状況に対処するため、厚生労働省では、平成13年に地域がん診療連携拠点病院制度を定めがん医療の均てん化を開始し、平成16年9月には、「がん医療水準均てん化の推進に関する検討会」により、拠点病院の在り方を見直し、さらに、全国的な取り組みをするために平成17年5月厚生労働省がん対策推進本部が設置し、同年8月がん対策推進アクションプラン2005¹⁾を策定した。このアクションプラン

に基づき、平成18年2月、がん診療連携拠点病院制度が改定され、10月に国立がんセンターにがん対策情報センターが設置された。また、同6月には、「がん対策基本法」²⁾が成立し、平成19年4月より施行された。施行後、がん対策基本法に基づき「がん対策推進基本計画」³⁾が作成され、6月に閣議決議を受け、現在この基本計画に基づいて、各都道府県で、都道府県がん対策推進計画を平成19年度末までの予定で作成しているところである。

一方、平成18年6月21日に公布された「良質な医療を提供する体制の確立を図るための医療法等の一部を改正する法律」⁴⁾による医療法の一部改正(第5次医療法改正)を受けて、地域医療計画の見直しが行われているところ、平成20年4月からはがんを含む4疾病、5事業について、医療連携体制を医療計画に明示することが計画されている。

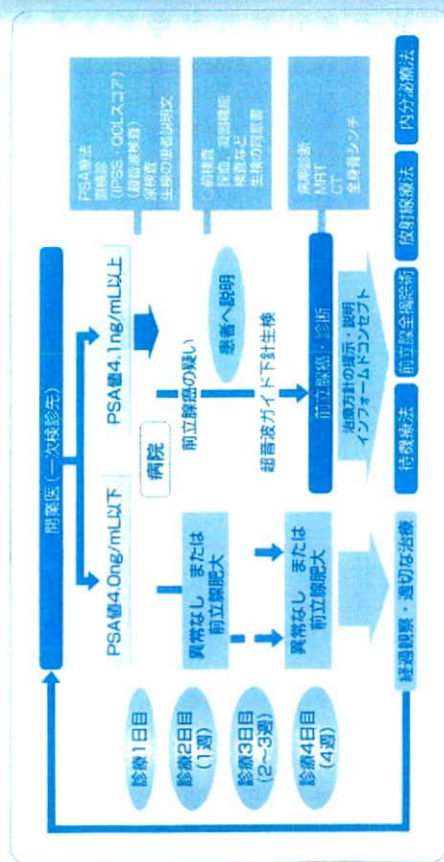


図4 前立腺がんの患者フローチャート

れているので、こうした前立腺がん連携バスの需要が各地で増えると考えられる。こうした機運のたかまりのなかで港区では基幹病院が中心となって港区がん連携バス研究会が立ち上がった。この研究会では、まず診療場所におけるがん患者の化学療法を受け入れや終

末期患者の受け入れの可否などのアンケート調査を行い、その後、胃がん、大腸がん、肺がんを中心に診療所と一緒にがん連携バスを作成する予定だ。また、いずれがんのターミナルケアの病院と診療所の連携バスも作ることを目標としている。

おわりに

さてもう一度、図1のがん患者の予防、発見、確定診断、手術、フォローアップ、再発死亡の連続の流れに戻ろう。こうしたがん患者の流れを切れ目なくシームレスに行うためのツールががんの



参考文献

1) 武藤正樹, 他. よくわかる地域連携Q&A, じほう, 2007.

このようにがんの医療連携を取り巻く制度が大きく変わってきた。今後のがん医療連携

II 地域がん診療拠点病院へ

地域がん診療拠点病院は、全国の二次医療圏に施設程度の専門的ながん医療の提供、がん診療情報の提供、ほかの医療機関へのアドバイスや研修会の実施、緩和医療の提供、院内がん登録などの指定要件を満たす病院を指定するもので、平成14年から指定が始まったが、3年たった平成17年1月の時点で、135施設にとどまっていた。この状況を踏まえて、「がん医療水準均てん化の推進に関する検討会」により、拠点病院のあり方に関する検討が実施され、地域がん診療拠点病院の指定に關して、1)通知に示された指定要件の文言が定性的で不明確である、2)地域がん診療拠点病院制度に対するインセンティブが乏しい、3)地域において診療・臨床教育の核となっていない特定機能病院が、基本的に指定されていない、4)地域がん診療拠点病院は診療等機能にばらつきがあり、また、それらの間の役割分担、連携が想定されていないなどの問題があることが確認され、改善案が示された。また、同検討会に患者会から、情報センターの設置、相談対応部門の設置の要望が提出され、報告書⁹⁾に反映された。

この報告書を受けた形で、がん対策推進アクションプラン2005が作成され、このなかで地域がん診療拠点病院の機能強化と診療連携の推進に加え、がん診療に関する情報の収集・提供体制の整備として、「地域がん診療拠点病院」などへの「相談支援センター」の設置に加え、さまざまながん対策に関連する情報の効果的・効率的な収集、分析、発信などに不可欠な情報ネットワークの中核的組織として、国立がんセンターに「がん対策情報センター」を設置し、がん情報提供ネットワークを構築して、がんに関する各種情報の共有などを行うこ

について、概説する。

このアクションプランを受けて、平成18年2月に「がん診療連携拠点病院」の指定に関する通知¹⁰⁾が出され、1)二次医療圏に1ヵ所程度の地域がん診療連携拠点病院と都道府県におおむね1ヵ所の都道府県がん診療連携拠点病院の2階層化、2)指定要件の詳細化、3)相談支援センターの設置、4)特定機能病院(大学病院)が参加するための条件の明記などが含まれた。また、地域の医療機関への診療支援や病棟連携・病棟連携の体制として、地域の医療機関からの紹介患者の受け入れ、および患者の状態に適した地域の医療機関への紹介を行うことなどが求められている。さらに、研修体制として、主に地域のかかりつけ医などを対象とした、早期診断、緩和医療などに関する研修を実施すること、情報提供体制として、地域がん診療連携拠点病院内に相談支援機能を有する部門(相談支援センターなど)を設置し、地域がん診療連携拠点病院内外の医療従事者の協力を得て、当該拠点病院内外の患者、家族および地域の医療機関などからの相談などに対応する体制を整備することなど、がん診療連携拠点病院が地域に対する研修、情報提供の中核となることなどが求められている。

また、都道府県がん診療連携拠点病院は、都道府県の中心となるがん診療機能を担い、1)主に地域がん診療連携拠点病院で専門的ながん医療を行う医師などを対象とした研修の実施、2)地域がん診療連携拠点病院などに対する、情報提供、症例相談や診療支援の実施、3)都道府県がん診療連携協議会を設置し、地域におけるがん診療連携体制などがん医療に関する情報交換などを行うことが求められている(図1)。

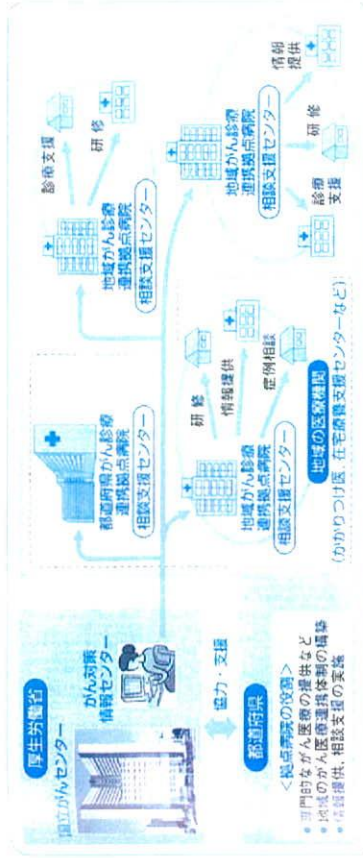


図1 がん診療連携拠点病院制度

このようながん診療連携拠点病院に変更された後、指定をうける拠点病院は、急速に増加し、平成20年4月の時点で、北海道、滋賀県、香川県を除く都道府県に47施設設の都道府県がん診療連携拠点

病院が指定され(宮城県、東京都、福岡県は、2ヵ所指定)、地域がん診療拠点病院を合わせて351施設が指定されている(図2)。

III がん対策基本法

がん対策基本法は、がん対策を総合的かつ計画的に推進することを目的に、平成18年6月に成立し、平成19年4月より施行されている。基本的施策として、1)がんの予防および早期発見の推進、2)がん医療の均てん化の推進として、専門的な知識および技能を有する医師その他の医療従事者の育成、医療機関の整備、がん患者の療養生活の質の維持向上をあげ、医療機関の整備のなかで、国および地方公共団体は、がん患者に対し適切ながん医療が提供されるよう、国立がんセンター、がん診療連携拠点病院、そのほかの医療機関との間における

連携協力体制の整備を図るために必要な施策を講ずるものとするとされている。また、がん対策基本法では、国は、がん患者およびその家族または遺族を代表する者を含む「がん対策推進協議会」を組織し、がん対策の推進に関する基本的な計画となる「がん対策推進基本計画」を策定すること、都道府県は、がん対策推進基本計画を基本とするとともに、当該都道府県におけるがん患者に対するがん医療の提供の状況などを踏まえ、当該都道府県におけるがん対策の推進に関する計画となる「都道府県がん対策推進計画」を策定しなければならないと定めている。

IV がん対策推進基本計画

がん対策基本法が平成19年4月より施行されたのをうけ、がん対策推進協議会が開催され、期間中の集中審議によって、がん対策推進基本計画が

策定され、平成19年6月15日閣議決議を受けた。その基本方針は、がん患者を含めた国民の視点に立ったがん対策の実施と重点的に取り組むべき課

題を定めた総合的かつ計画的ながん対策の実施とされ、重点的に取り組むべき課題、全体目標ならびに分野別施策およびその成果や達成度計るための個別目標、がん対策を総合的かつ計画的に推進するするために必要な事項などの項目で構成されている。全体目標は、「がんによる死亡者の減少＝がんの年齢調整死亡率(75歳未満)の20%減少」、「すべてのがん患者およびその家族の苦痛の軽減並びに療養生活の質の維持向上」と定められ、この目標達成のために、分野別施策を実施することとなっている。各分野別施策は、①がん医療、②医療機関の整備など、③がん医療に関する相談支援及び情報提供、④がん登録、⑤がんの予防、⑥がんの早期発見、⑦がん研究があげられ、さらに①がん医療のなかには、1)放射線療法および化学療法法の推進並びに医療従事者の育成、2)緩和ケア、3)在宅医療、4)診療ガイドラインの作成、5)そのほかの項目を立てがされており、それぞれ、現状、取り組むべき施策、個別目標で構成されている。

医療連携については、①がん医療の②緩和ケアのなかで、緩和ケアについては、治療の初期段階から充実させ、さまざまな場面において切れ目なく実施されるために、拠点病院を中心として、緩和ケアチームやホスピス・緩和ケア病棟、在宅療養支援診療所などによる地域連携を推進してい

くとともに、拠点病院の緩和ケアチームが地域における緩和ケアの教育や普及啓発を行っていくことができる体制を整備し、在宅においても適切な緩和ケアを受けることができるよう、緩和ケア外来を設置していくとされている。また、②医療機関の整備などにおいては、標準的治療や先進的な医療の提供、術後の経過観察、在宅医療の実施、クリティカルパスの作成および集学的な臨床研究の実施などを通じて、医療機能の分化、連携を推進していくとし、地域連携クリティカルパスの活用などにより、医療機関の連携体制を構築し、切れ目のない医療の提供を実現が望まれるとともに、拠点病院を中心として、地域ごとの連携強化を図るとともに、地域の医療機関に対する診療支援や、地域の医療従事者に対する研修などを通じて、地域全体のがん医療水準の向上に努めていくと述べられ、さらに、個別目標として、原則として全国すべての二次医療圏において、3年以内におおむね1か所程度拠点病院を整備するとともに、すべての拠点病院において、5年以内に、5大がん(肺がん、胃がん、肝がん、大腸がん、乳がん)に関する地域連携クリティカルパスを整備することを目標とするとされている。この5大がんの地域連携クリティカルパスの整備が個別目標とされたことを受けて、各拠点病院において、検討が急ピッチで進められている。

V 都道府県による都道府県がん対策推進計画の策定

がん対策基本法に定められており、都道府県は、国が策定するがん対策推進基本計画を基本とするとともに、当該都道府県におけるがん患者に対するがん医療の提供の状況などを踏まえ、さらに、医療法に規定する医療計画、健康増進法に規定する都道府県健康増進計画、介護保険法に規定する都道府県介護保険事業支援計画そのほかの法令の規定による計画であって保健、医療または福祉に関する事項を定めるものと調和が保たれた都道府県がん対策推進計

画を策定しなければならないことになっており、さらに、がん対策推進基本計画の②医療機関の整備などの現状に記載されているとおり、都道府県は、医療法に基づき平成20年度からの新たな医療計画において、がんなどにかかわる地域ごとの医療連携体制について記載し、連携を推進することとされており、新たな医療計画などとの調和を図りつつ、がん対策を実施していくため、平成19年度中に都道府県がん対策推進計画を策定することが望まれることとなっている。



図2 がん診療連携拠点病院 351 施設 (地域:304, ※都道府県:47) 2008/04

がん診療連携拠点病院に期待される 5大がんの地域連携クリティカルパス

谷水正人^{1,2)*} 河村 進^{3,4)} 成本勝広²⁾ 藤井知美^{3,5)} 高岡聖子²⁾
那須淳一郎¹⁾ 菊内由貴⁶⁾ 宮脇聡子⁶⁾ 松田千秋⁶⁾ 岡本裕美⁶⁾
小暮友毅⁷⁾ 松久哲章⁷⁾

国立がん研究センター 1) 消化器内科 *外務部 2) 緩和ケア科 3) リンパ浮腫外来 4) 形成外科
5) 眼科 6) がん相談支援・情報センター 7) 薬剤科

SUMMARY

がん診療連携拠点病院に課せられた5大がんの地域連携クリティカルパスについては、医療現場に混乱が生じている。本稿では、

①行政は「地域連携クリティカルパス」に何を期待しているか、

②地域連携クリティカルパスに寄せる同僚業務、

③地域連携クリティカルパスの全体像を整理する、

④連携パスを動かすために必要な仕組みとは、

上記4点に分けて整理を試みた。がんの地域連携クリティカルパスが成立するには医療体制の試行錯誤と大胆な見直しが必要である。厚労省の掛け声が質の向上と安心・安全を確保したがん対策の推進につながることを期待したい。

I 行政は「地域連携クリティカルパス」に何を期待しているか

がん診療連携拠点病院の指定要件(平成18年2月)として、診療体制に地域の医療機関への診療支援や病連携・病診連携の体制の整備が求められ、地域連携クリティカルパスの整備が望ましい」と明記された。またがん対策推進基本計画(平成19年6月)¹⁾では医療機関の整備において取り組むべき施策として個別目標に「すべての拠点病院において5年以内(がん(肺がん、胃がん、肝がん、大腸がん、乳がん)に関する地域連携クリティカルパスを整備することを目標とする」とされた。加えて第5次医療法改正の「良質な医療を提供する体制の確立を図るための医療法等の一部を改正する法律(平成18年法律第81号(改正法)平成18年6月21日交付)に基づく「疾病または5事業ごとの医療体制について」の医師局長通知(医政指発0720001号 平成19年7月20日)²⁾では「地域連携クリティカルパスの整備状況」が形成資源・連携等に関する情報として収集されることが記されている。

国として行政が期待する地域連携クリティカルパスは「地域内で各医療機関が共有する、各患者に対する治療開始から終了までの全体的な治療計画(急性期病院から回復期病院を経て自宅に帰り、かかりつけ医にかかるような診療計画)であり、医療連携体制に基づく地域完結型医療を具体的に実現するもの」とあり、専門的ながん診療機能、標準的ながん診療機能、在宅療養支援機能をもつ医療機関が相互に診療情報や治療計画を共有するなどして連携可能であること(退院後の緩和ケアを含む)を求めている³⁾。

がん対策推進の観点から医療連携、機能分化の前進につながるならなければならない。非がん領域を中心とする一部の先進的な地域では地域医療ネットワークを構築しつつ、質の高さを追求した地域連携クリティカルパス(以下、連携パス)は稼働し始めており、先進モデルとして医療連携推進の起爆剤となる可能性を秘めている。

VI 新たな医療計画におけるがん診療

平成18年度の医療制度改革においても、医療機能の分化・連携を推進し、地域において切れ目のない医療の提供を実現することが打ち出されており、とくに、がんをはじめとして法令で定められた4疾病および5事業などについて、連携体制の早急な構築が求められている。

このため、がんなどにかかわる地域ごとの医療連携体制について都道府県は、平成20年度からの新たな医療計画に記載し、連携を推進することとされている。医療計画については、平成19年7月20日付の厚生労働省医政局長通知⁴⁾が出され、さらに、この、局長通知を踏まえ、疾病又は事業ごとの医療体制⁵⁾が厚生労働省医政局指導演長

通知⁶⁾として出されている。このなかで、がんの医療機関が連携により目指すべき方向として、①集学的治療が実施可能な体制、②治療の初期段階から緩和ケアを実施する体制、③地域連携・支援を通じたがん診療水準の向上とされ、がんの医療体制に求められる医療機能として、①がんを予防する機能、②専門的ながん診療機能、③標準的ながん診療機能、④在宅療養支援機能とされ、専門診療について、がん診療連携拠点病院が、標準的診療について、病院または診療所が、療養支援について、診療所、ホスピス、緩和ケア病棟を有する病院、薬局、在宅緩和ケア支援センター、訪問看護ステーションが医療機関の例としてあげられている。

まとめ

以上述べてきたように、がんの医療においては、がん対策基本計画に基づきがん対策推進基本計画が制定され、国として基本方針が提示された。さらに、第5次医療法改正に基づく地域医療計画の見直しの中で、がんは、4疾患5事業の位置づけとして医療連携体制を医療計画のなかに明示することが定められ、平成20年4月までに、各都道

府県において、都道府県がん対策推進計画と医療計画を調和を図りつつ策定しているところである。この推進計画と医療計画のなかで、いかに地域の医療機関の適切な役割分担に基づく、医療連携体制を構築していくかが、これからのがん医療を再構築していくうえで、重要なポイントであると考えられる。



参考文献

- 1) がん対策推進基本計画(平成18年2月) <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/gan01/01.html>
- 2) がん対策基本法 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/04/dl/s0405-3a.pdf>
- 3) がん対策推進基本計画 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0615-1.html>
- 4) 良質な医療を提供する体制の確立を図るための医療法等の一部を改正する法律の一部施行について 厚生労働省医政局長通知 <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/sei-anzen/hourei/dl/070330-1.pdf>
- 5) がん診療水準向上に関する検討会報告書 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/04/s0419-6.html>
- 6) がん診療連携拠点病院の整備に関する指針 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/02/tp0201-2.html>
- 7) 医療計画について 厚生労働省医政局長通知 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/08/dl/s0803-5g.pdf>
- 8) 医療又は事業ごとの医療体制について 厚生労働省医政局指導演長通知 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/08/dl/s0803-5h.pdf>

分子標的治療臨床試験の方法論

山本 精一郎*

要 旨

臨床試験のデザインという点から考えた場合、分子標的治療薬開発の臨床試験はこれまで開発されてきた薬剤、特にがん分野以外の薬剤開発と比べてそれほど新しいものではない。しかし、がん分野ではこれまで cytotoxic drug が中心だったために、cytotoxic drug 開発と比べると用いる研究デザインに若干の違いがある。Cytotoxic drug の場合と比べながら、第 I 相臨床試験から第 III 相臨床試験まで順を追って議論したい。

はじめに

臨床試験のデザインという点から考えた場合、分子標的治療薬開発の臨床試験は、これまで開発されてきた薬剤、特にがん分野以外の薬剤開発と比べてそれほど新しいものではない。しかし、がん分野ではこれまで cytotoxic drug が中心だったために、cytotoxic drug 開発と比べると用いる研究デザインに若干の違いがある。本稿はこの点からまとめてみたい。

第 I 相臨床試験デザインの特徴

Cytotoxic drug と分子標的薬の概念的な違いは、後者のほうが治療ターゲットが明確ということであろう。ターゲットでのがん細胞の活性阻害などを作用機序としているため

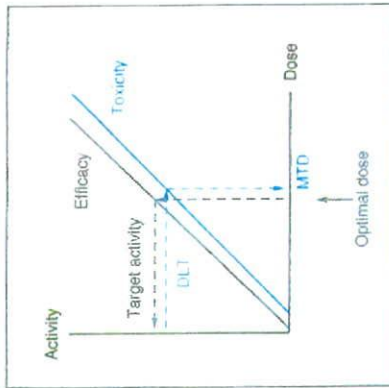
* 国立がんセンター がん対策情報センター
がん情報・統計部 室長

キーワード：がん、分子標的薬、臨床試験デザイン、個別化医療

に、がん細胞への特異性が増せば増すほどがん細胞以外への活性が低くなり、副作用としての有害事象の発生が少なくなると考えられる。これに対し cytotoxic drug では、有効性の基礎をがん細胞に非特異的な（あるいはそれほど特異的でない）細胞障害としてきたために、有効性と有害事象の発現がともに薬剤の用量に依存して増えるという傾向があった。

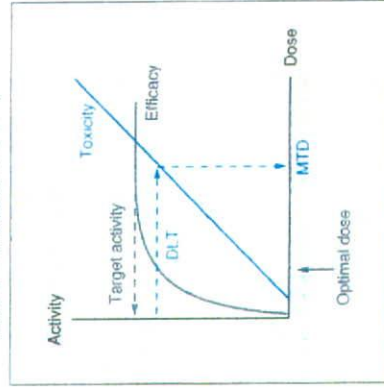
cytotoxic drug ではこれを利用して、最大耐用量 (MTD) を有害事象の発現頻度から規定し、それをもとに推奨用量や治療に用いる用量を決定する方法が用いられてきた。具体的な研究デザインとしては、第 I 相試験において 3 例コホートデザインが用いられることが圧倒的に多かった。3 例コホートでは、低用量から始めて 3 例中 1 例に用量制限毒性 (DLT) が発現すれば 3 例追加し、追加した 3 例のうち 1 例以上 DLT が発現すれば試験を中止し、その用量を MTD とする。それ以下であれば増量し、同じ手順を MTD が決定

図 1 用量-毒性-効果の関係
(毒性と効果が比例)



DLT: 用量制限毒性, MTD: 最大耐用量

図 2 用量-毒性-効果の関係
(MTD より前に効果がプラトー)



or 用量依存的に増加する)

② 位置 (立ち上がり始めの用量)

③ 大きさ (傾きやプラトーの高さ)
などの組み合わせによって、3 例コホートデザインがどれくらい有用かが決まってくる。

図 1 のような cytotoxic の場合は 3 例コホートがうまく機能する場合であるが、有害事象の用量反応関係がプラトーに達せず用量依存的に増加する場合には、3 例コホートデザインがある程度機能する。なぜなら、この場合には 3 例コホートにより MTD が設定できるため、それより前に効果が発現する場合には、効果がプラトーな場合にも suboptimal な用量を設定できるからである (図 2, 3)。それ以上詳細に決定するためには有効性の評価ができないと不可能なので、倫理的な問題を最小化できれば、第 I 相試験で有効性が観察できるように対象者数を増加する。第 II 相、第 III 相で複数の用量を試すことによって用量を決定する。などの方法をとることができるだろう。有害事象発現がプラトーに達するような用量反応関係がある場合にも同様である。実際、私信であるが、米国立がん研究所 (NCI) sponsored trial のプロトコルをすべてレビューしている NCI/Clinical Trial Evaluation Program (CTEP) の統計家に尋ねたところ、毒性と効果が必ずしも比例しないような場合でも、大多数の第 I 相試験で、これまでと同様 MTD に基づいた用量探索に基づく 3 例コホートを用いたデザインが用いられているとのことであった。

されるまで繰り返す。分子標的薬の場合には有効性と有害事象の発現の用量依存性が必ずしも高くなくと考えられるので、治療最適用量設定のためにこの研究デザインが使えるかどうか検討が必要となる。

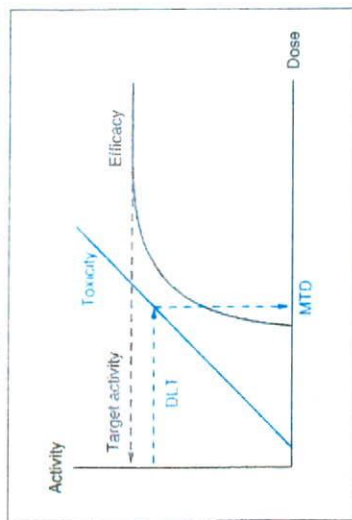
具体的に考えてみると、有効性、有害事象発現とともに、

① 用量反応関係の形 (プラトーに達する

第 II 相臨床試験デザインの特徴

治療ターゲットが明確であるということは、薬剤開発の方針が立てやすいため、そうではない場合に比べて開発がしやすいということになる。開発がしやすいければ、参入企業が多くなることも手伝って、相対的に開発薬剤が多くなる。それに伴って早期開発の臨床試験

図3 用量-毒性-効果の関係 (MTDより後に効果がプラト—)



(特に第Ⅰ相試験)の数は増加するが、後期開発の臨床試験、特に第Ⅲ相試験の数はそれほど増やせない、第Ⅲ相試験は多岐にわたる必要とし、長い年月がかかるからである。その結果、(他の治療法との組み合わせも含めて)多くの候補薬・候補治療が競合するたため、たくさんの候補の中から後期開発に進める候補薬・治療を選択する方法を洗練させる必要がある。ばかに有望な候補薬があるのに選んだ薬が第Ⅲ相試験で標準治療に負け、しかも治療開発が遅れることになるので、開発者にとってだけでなく患者にとっても非常に不利益となるからである。このため、第Ⅲ相試験に進める前の段階、すなわち第Ⅱ相試験の段階でできるだけ有効な候補薬を絞り込む必要がある。

そのためにアザイン上工夫できる点は、主に次の2つであらう。1つはより真のエンドポイントに近いエンドポイントを用いることである。分子標的薬は必ずしも腫瘍縮小を伴う形で治療効果が発現するわけではないために、cytotoxic drugの開発のように腫瘍縮小効果が第Ⅱ相試験のスクリーニング目的のため、のよいエンドポイントとは言えない。このよい場合、代わりに全生存期間や無増悪生

selection design)は、毒性のプロファイルが同じような場合に有効で勝っているもの高い確率で選ぶためのアザインであり、新規薬剤、新治療法どうしを比べるものである。数例でできることが多いが、全く同じような成績であっても無理やりどちらかを選択することになる。この変形として、それぞれのアームがsingle armと同じサンプルサイズを持つことによってヒストリカルコントロールと比べることができるようにする方法も提案されているが、そのサンプルサイズが大きくなる。いずれにしても、異なる製薬会社の薬剤を第Ⅱ相試験段階で比較するのは難しいであらうし、作用機序やターゲット(つまり対象患者)が異なる薬剤を、同じ対象を用いて白黒つけるには無理があるだろう。ただ、複数の用量からの選択や併用薬の選択などには用いることができるかもしれない。

(2)ランダム化第Ⅱ相アザイン (randomized phase 2/3 design)は、標準治療を対照として新規治療との間でランダム化を行い、勝つであろうであればシームレスに第Ⅲ相に移るアザインである。第Ⅱ相部分の対象者を第Ⅲ相試験でも含めることができるために効率がよいが、第Ⅲ相とつながっているために間接的に行っていると考えたほうが良いともいえる。統計的な厳密性を確保するのが難しい、第Ⅲ相に進むことを前提としているので第Ⅲ相試験が実施できるような組織でないこと、第Ⅱ相試験部分も実施できない、などといったデメリットもあるが、これらを解決できるのであれば効果の良いアザインとも言える。

(3)ランダム化スクリーニングアザイン (randomized screening design)は、新治療と標準治療の間でランダム化第Ⅱ相試験を行うもので、より確実に第Ⅲ相試験の候補治療を選ぼうというものである。100例前後のアザインとなってしまうが、第Ⅲ相試験で

negative results になる確率が減ることが期待されるため、結果的には効率が良いとも言える。個別化治療時代に対応したランダム化第Ⅱ相試験アザインと言える。注意すべき点は、第Ⅱ相試験での結果はあくまで α , β エラーとも大きな探索的なものであり、統計的に有意になったからといって標準治療より勝っている証拠が得られたと早とちりしないことである。有意な結果が得られても必ず第Ⅲ相試験を行わなければならないし、その担保がないと危険である。第Ⅲ相試験の結果、差がないとなる場合ももちろんある。

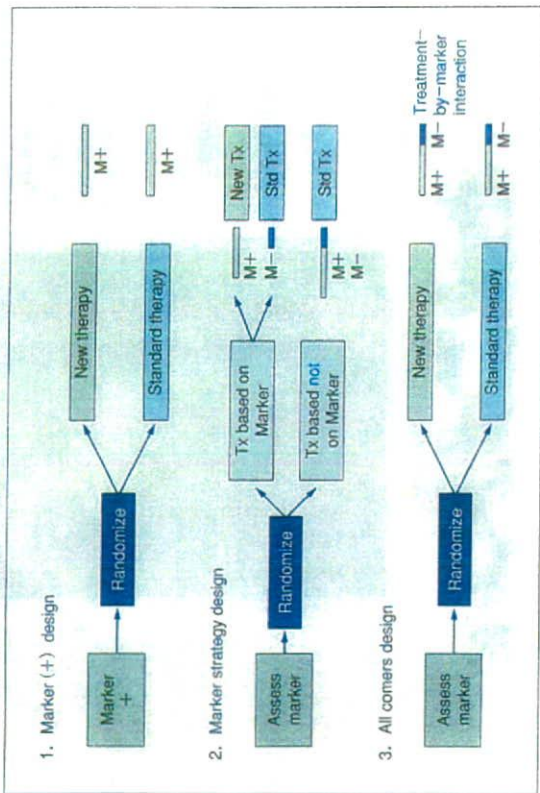
3つのアザインを紹介したが、それぞれのアザインにおいて目的や長所・短所が異なるので、十分吟味してアザインを決定する必要がある。

第Ⅲ相臨床試験アザインの特徴

分子標的薬治療の臨床開発において、第Ⅲ相試験で cytotoxic drug と異なるために注意しなければならない点は、特に存在しない。治療ターゲットがはっきりしている分子標的薬治療としての治療開発の特徴は、治療対象の個別化である。つまり、対象を広く特定せずに臨床試験を行うことによって標準治療との治療効果の差を検出できず、ある対象に対して非常に効果のある薬剤の開発を中止してしまふということがないようにしてはならない。逆に言うと、効果のある対象は効果のない対象をうまく除外することによって、薬剤の力を適切に評価するということが重要であると言えるかもしれない。しかし、効果のある対象を除外しないことも重要である。

いずれにしても、治療効果の異なる集団を同一というステータスが必要となるが、これは治療効果の予測因子であるマーカーを同一とする作業と切り離すことができない。このよ

図4 個別化治療開発の臨床試験デザイン



測因子)と呼ぶことが一般的になりつつある。予測因子を探ることが個別化治療を確立することであるとも言える。これに対して、治療にかかわらず予後を予測するマーカーを予後因子と呼ぶ。予後因子、予測因子の区別はこれまででも暗に際に行われてきたが、個別化治療を考えるうえでの助けとなるので意図して使い分けたいほうが良いであろう。

予測因子を探すという考えに基づく個別化治療開発に対して、大きく分けて3種類の臨床試験デザインが提案されている(図4)²⁾。まず1つ目は「marker(+) design」と言えるもので、マーカーを測定し、(+)の人だけをランダム化して新治療と標準治療を行う、いわゆる enrichment design である。大きな効果の予測できるマーカー(+)の集団のみ臨床試験を行うというものであるため、試験を行う費用は得られやすいかもしれない。このデザインはマーカー(-)の集団には治療効果が無いことを想定しているか、あつて

も小さいであろうことを想定している。マーカー(+)の集団で治療効果が観察されてもマーカー(-)に対しては情報が得られないので、本来の意味でマーカーが予測因子かどうか分らないし、もしマーカー(-)のサブグループで治療効果がある場合にはその対象の患者に有効な治療を提供できないことになる。最初の比較試験では enrich した対象で比較し、治療効果が証明されればマーカー(-)の集団で開発を行うこととなるのだろうが、その分開発が遅れることになる。

2つ目のデザインは「marker strategy」と言えるもので、まずはじめにマーカーを測定し、ランダム化後、片方の群はマーカー結果に基づいて治療を決定し(marker-based)、もう1つの群はマーカーとは関係なく標準治療を行う(not marker-based)というものである。プライマリな解析は marker-based or not の strategy を比較する、つまり試験に参加した対象者全体を比較することになる。

このデザインは、マーカーによって規定されるそれぞれのサブグループに対して異なる治療を行うという「個別化治療ストラテジーのもの」を評価できるデザインと考えられる。ただ、効果のある集団を同定する=予測因子マーカーを同定する(=Proof Of Principle)という意味では不十分である。なぜなら、マーカー(-)のサブグループには marker-based の群でもそうでない群でも同じ治療が行われているため、プライマリな解析で有意に差があった場合でもマーカー(-)に対する治療効果が分からないからである。プライマリな解析で有意な差が見られなかった場合には、マーカー(+)サブグループでの治療効果も不明である。なぜなら、マーカー(+)サブグループで差がありマーカー(-)で差がなかった場合、マーカー(+)サブグループの割合が多ければ全体として有意差あり、少なければ有意差なしというように、結果が試験参加者の中のマーカーの割合に依存してしまうからである。

3つ目は「all comers」とでも呼べるデザインで、まずはじめにマーカーを測定するが、その結果によらずランダム化して、一方には新治療、もう一方には標準治療を行うものである。プライマリな解析としてマーカーに問わず全対象者の群間比較を行い、セカンダリな解析としてマーカー(+)(-)/(-)それぞれで治療効果の群間比較を行うものである。これであれば、広い集団に対して治療効果があるかどうかを調べられるし、マーカー間で治療効果が異なるかどうかを調べられるので、マーカーが治療効果の予測因子であるかどうかを調べることができる。最初にマーカーを測定しないで、試験終了後(ランダム化後)にマーカーを測定するのと同じではないかと考えられるかもしれない。ランダム化前の測定とランダム化後の測定を全く同様に行うことができれば基本的に同じと言えるが、ラン

ダム化後に一部対象者の測定ができないう事象が生じた場合には厳密にはランダム化比較ができなくなる。また、事前に特定しないマーカーをいろいろと測定しそれぞれ群間比較してしまうと、統計的多重性、つまり α エラーの調整ができないう問題も生じる。 α エラーの調整ができないう結果を探索的にしか解釈できなくなり、治療効果の差が見られたマーカーサブグループに対しては一度検証的な臨床試験を行わなければならない。ランダム化比較試験は稀な機会であるし、不必要な臨床試験を何度も行うことは倫理的な観点からも望ましくない。しかしながら、試験前にしっかりと研究デザインを立てれば一度の臨床試験で全体比較とマーカーサブグループ内の比較の両方を検証的に行うことができる。さらに、試験前にマーカーを特定できない場合でも、「全体で比較+臨床試験のデータを用いてマーカーを特定+さらにその対象に対してサブグループ比較」を1つの臨床試験の中で検証的に行うようにデザインすることも可能である。マーカーが特定されている場合にマーカー(-)のサブグループをランダム化する臨床試験を実施するのが困難であると考えるかもしれないが、マーカー(+)のグループに治療効果がある確信よりもマーカー(-)のグループに治療効果がない確信のほうが高いのであれば、根拠のない例外は倫理的でないとも考えられ、マーカー(-)の対象者を含めたランダム化比較試験を行うことは十分 rationale があると考ええる。この応用として、1つの臨床試験で予測因子としてのマーカーの閾値を探索しようというデザインも提案されている³⁾。これも私信であるが、これらのデザインに対して大手製薬会社も興味を示している。治療開発の効率化は、開発も何っている。治療開発の効率化は、開発スピードの向上や試験参加者の数を減らせるの

