

## がん治療開発の臨床試験の推進

中村 健一<sup>\*1\*2</sup> 柴田 大朗<sup>\*\*1\*3</sup> 福田 治彦<sup>\*\*\*1\*\*3</sup>

### 要 旨

米国では国の機関である NCI が主導して、50 年以上にわたってがん治療開発を戦略的に進めてきたが、我が国でもがん対策基本法の成立やがん対策情報センターの設置の一環として、ようやく国としてがん治療開発に取り組む機運が出てきた。がん対策情報センターでは、その1つの機能として、多施設共同臨床試験支援の強化、臨床試験に関する情報の発信、がん診療連携拠点病院の研究基盤整備支援などを通じて、がん治療開発の効率化に着手している。

### はじめに

適切なデザインと品質管理のもとに行われる臨床試験が、がん治療開発には不可欠であることは、米国では 50 年前から認識され、国を挙げてがん臨床試験が推進されてきた。一方、我が国でがん治療開発における臨床試験の重要性が強く認識されるようになったのは、ごく最近であると言える。国立がんセンターにおいても、最近まで「臨床試験」と名のつく公式な部署は存在しなかったが、2006 年 10 月に設置された「がん対策情報センター」の一部門としてようやく、「臨床試験」を部名に含み、多施設共同臨床試験の支援を所掌事務（本務）とする「臨床試験・診療支

援部」が組織された。本稿では、筆者らが所属する臨床試験・診療支援部の多施設共同臨床試験支援機能を紹介するとともに、がん治療開発の効率化へ向けた今後のあるべき取り組みについて述べる。

### がん治療開発の流れ

臨床試験では、原則として前臨床試験で有望とされた候補薬・治療法が第Ⅰ相で安全性、第Ⅱ相で有効性のふるいにかけてられ、有望なもののみが第Ⅲ相に進んで、それまでの最善の治療法である「標準治療」とランダム化比較され、新たな標準治療となるかどうかを検証される。臨床試験とは、これらの各段階を経て無効な（有望でない）治療法をふるい落としとしていくためのスクリーニングのプロセスにほかならない。

「臨床試験」は治療法や予防法などの評価の目的で行う前向きな介入研究を指すが、そのうち新薬の製造販売承認申請のために行う臨床試験が「治験」である。抗がん剤以外の

\*1 国立がんセンター がん対策情報センター  
臨床試験・診療支援部 企画管理室長

\*\*1 同 薬事・安全管理室長 \*\*\*1 同 部長

\*\*2 JCOG 運営事務局

\*\*3 JCOG データセンター \*\*\* 同 データセンター長

キーワード：がん，治療開発，臨床試験，均てん化，  
がん対策情報センター

一般薬では、製薬企業が自社の医薬品について製造販売承認を得るために治験（通常は単剤での第Ⅰ相～第Ⅲ相）を行うため、「治験」から新たな「標準治療」が生み出されるが、がんの治療開発においては、治験が行われて抗がん剤が製造販売承認されたとしても、それによって即「新たな標準治療」が生まれるわけではない。がん領域では、複数の薬剤を組み合わせる併用化学療法や、手術や放射線治療と化学療法を組み合わせる補助化学療法や化学放射線療法などが「標準治療」であることが多いためである。そのため、がん治療開発においては、製造販売承認後に併用化学療法、補助化学療法、化学放射線療法などの「集学的治療」でのベストレジメンを開発しなければ、新たな「標準治療」は生み出されない。がん領域ではこれら製造販売承認後の集学的治療の治療開発を「後期開発」と呼び、承認までの「早期開発」とは区別される。

「後期開発」の中心は研究者主導の臨床試験である。新規抗がん剤の第Ⅲ相試験であれば製薬企業主導の臨床試験が行われる可能性はあるが、例えば同じ抗がん剤の術前投与と術後投与のいずれが有用かといった検討は、企業に課せられる承認用法・用量での使用を評価する製造販売後臨床試験には該当しないため、通常製薬企業によってなされることはない。そのため、これら製造販売承認後の集学的治療の開発は、大部分は研究者が主体となって行う必要がある。しかし、個々の研究者が独力で数百例～数千例規模の多施設共同試験を行うことは不可能であることから、データセンターを含む恒常的な組織により行われることになる。このような、後期開発のための恒常的な多施設共同研究グループのことを“Cooperative Group”と呼ぶ。米国では1950年代から国主導で多数のCooperative Groupが組織され、数多くのエビデンスが生み出されてきたが、我が国で本格的に

Cooperative Groupが組織され始めたのは1990年代からである。

Cooperative Groupが第Ⅰ相試験や第Ⅰ/Ⅱ相試験も含むがん治療開発の臨床試験全般を行う組織と考えられていることがあるが、少なくとも現行の標準的なCooperative Groupは、あくまで後期開発つまり多施設共同の第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験に適した組織であり、単施設や少数施設で行うことが適切である第Ⅰ相試験や第Ⅰ/Ⅱ相試験に適した組織形態ではない。抗がん剤単独にせよ集学的治療にせよ、そもそも第Ⅰ相試験は毒性情報がほとんどない状態で行われるため、試験に参加する患者のリスクは高く、抗がん治療のリスク（毒性や合併症）管理に長けた医師が治療を担当する必要がある。がん専門病院などで行われるべきである。さらに第Ⅰ相試験では、患者の毒性情報を担当医間で素早く共有する必要や、データにならない毒性情報（有害反応の徴候も含む）までもチェックする必要があるため、単施設ないし情報共有を緊密に行える少数の専門施設で行うべきであって、多施設共同試験で第Ⅰ相試験を行うことはむしろデメリットが大きい。また少数施設で行う早期開発では、データ数が少ない、データのやりとりのロジスティクスがさほど複雑でないなどの理由から、煩雑なデータマネジメントや複雑なデータベースの必要性は高くなく、むしろ各施設の病院情報システム上で情報共有のシステムやデータベースを作成するほうが効率的・経済的であると言える。つまり第Ⅰ相試験や第Ⅰ/Ⅱ相試験には、Cooperative Groupのデータセンターでのデータマネジメントとは異なる技術・仕組みを要することが一般的である。そのため、早期開発のリソースと後期開発のリソースは分けて考えるべきである。

後期開発の担い手として、筆者らがデータセンターおよび運営事務局を運営している

Cooperative Group が、「日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG)」 (<http://www.jcog.jp/>) である。JCOG は厚生労働省がん研究助成金の5つの指定研究班 (17指-1~5:平成20年度より20指-1~6の6つ) を中心とする多施設共同がん臨床研究グループであり、現在では登録中の25試験、計画中の20試験を含めて約90の臨床試験を実施している。JCOGは専門領域ごとの14の「研究グループ」が存在する multi-disease, multi-modality の Cooperative Group であり、参加施設数は医療機関単位では約170、診療科単位では約450、年間登録患者数はJCOG全体で約1,500である。詳細については他稿<sup>1)</sup>およびホームページを参考にされたい。

#### 米国での治療開発の仕組み

米国のがん治療開発の中心的役割を担っているのは国立がん研究所 (NCI) である。NCIは26の国の機関の集合体である国立衛生研究所 (NIH) の一機関であるが、実際には NIH 全体の予算の約1/5がNCIに充てられており、NCIの予算は日本の厚生労働省がん対策費の約10倍にも上る (2003年のデータ)。

がん治療開発における NCI の主な役割は、① がん治療開発全体の推進・管理、② 新規抗がん剤開発、③ がん治療の後期開発の3つである。

#### 1. がん治療開発全体の推進・管理

NCIは基礎研究、臨床研究にかかわらず、米国におけるがん研究費をほぼ一元管理していると言えるファンディングエージェンシーの機能を持つ。研究費の管理を一元化することには、その時点で米国内で行われている研究の全体像を把握することにより、類似の試験の無駄な重複が避けられるというメリット

がある。また、NCIがスポンサーとなる研究に参加しようとする研究者は、NCIに研究者登録を行わなければならない。もし研究において不正が発覚した場合 (捏造や改竄) には研究者資格が剥奪されることから、NCIへの研究者登録は研究者のモラル維持にも役立っていると言えよう。

#### 2. 新規抗がん剤開発

我が国では考えられないことであるが、NCIは自ら新薬のスクリーニング・開発を行う「工場」を有している。この工場では、世界中から集められた動植物や候補物質の抗がん活性がスクリーニングされ、有望な物質には前臨床試験が行われると同時に、治験に必要な分量の薬剤が製造される。ここまでの前臨床試験での抗がん剤開発は、NCIの Developmental Therapeutic Program (DTP) という部門が管理・運営を行っている。

これらのスクリーニングのプロセスを経て前臨床試験で有望とされた候補物質は、全米で約60あるNCI-sponsored Cancer Centerで、NCIスポンサーの治験として第I相試験、第II相試験が行われる。第II相試験で有望とされた抗がん剤は、NCIから製薬企業に「無償で」払い下げられ、製薬企業によって第III相試験が行われる。そして、その第III相試験で有用性が確認されれば、製薬企業が食品医薬品局 (FDA) に承認申請を行うという流れがあり得る。前臨床試験以後の治療開発の調整・支援・監視を行うのが、NCIの Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) という部門である。CTEPでは、先に述べたファンディングエージェンシー機能、治療開発全体の調整役としての役割のほか、FDAへの治験申請や、監査、薬剤の配布までも行っている。

### 3. がん治療の後期開発

FDA によって承認され市販された抗がん剤は、NCI-CTEP がスポンサーである Cooperative Group で集学的治療としての治療開発が行われる。Cooperative Group で行われる多施設共同第Ⅱ相試験や第Ⅲ相試験で有用性が認められれば、ようやく新たな「標準治療」が生み出されるわけである。CTEP では、さまざまなプログラムを通じて Cooperative Group, Cancer Center, Community Hospital のインフラ整備を行っており、国を挙げてがん治療開発を行いうる体制を築いている<sup>2)</sup>。また NCI-CTEP は、Cooperative Group で計画されている臨床試験のプロトコルの審査を行うことによって、臨床試験の質を確保する役割も担っている。

このように米国では、抗がん剤候補物質のスクリーニングから多施設共同第Ⅲ相試験に至るまでの治療開発全体を NCI が主体となって統括・支援しており、国としてがん治療開発を推進する体制が整っている。日本において NCI-DTP に当たる国の機関が必要かどうかについては議論が分かれるであろうが、がん治療開発の流れを調整・支援する NCI-CTEP 機能は、日本においても今後のがん治療開発の効率化のために必要な機能であると考えられる。

#### 我が国での治療開発の効率化へ向けて

2006年10月、我が国のがん対策に関する情報発信と体制整備、研究推進を目的に、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。がん対策情報センターの主な機能としては、「がん医療情報提供機能」、「がんサーベイランス機能（がん登録）」、「多施設共同研究支援機能」、「がん診療支援機能」、「がん研究企画支援機能」、「情報システム管理機能」の6つが掲げられている。この中で、我が国のがん治療開発に深く関係する

機能が「多施設共同研究支援機能」と「がん研究企画支援機能」である<sup>3)</sup>。

#### 1. 多施設共同研究支援機能の強化

科学的かつ倫理的に多施設共同研究を実施するための支援・監視は、我々臨床試験・診療支援部の主要なミッションである。具体的には、JCOG データセンター/JCOG 運営事務局としての活動を通して、研究デザインや研究プロトコル作成支援、統計解析に加え、データマネジメント、施設訪問監査などの品質管理/品質保証活動も行っている。

これらの活動の質を向上させることも重要な使命であるが、量的な強化、つまり JCOG 独自で管理する臨床試験の数を増加させることには限界がある。その点では、今後は他の Cooperative Group との連携を強めていくことを視野に入れる必要がある。これまで、他グループからの研修の受け入れなどを通じて臨床試験のノウハウの提供など間接的な支援は行ってきたが、もう一歩進んだ取り組みとして、韓国の10病院のチームと JCOG 胃がん外科グループの国際共同研究 (International study)、西日本がん研究機構 (WJOG) と JCOG 肺がん内科/外科グループとの国内初のグループ共同研究 (Intergroup study) を開始・計画している。これらの共同研究の第1の目的は、登録スピードを上げ、より短期間で結果を出すことであるが、共同研究を行うことによってお互いのグループの長所・短所を知り、支援体制のノウハウを共有することで、それぞれのグループのデータセンター/運営事務局のレベルを向上させることも、また重要な目的であると考えている。

#### 2. 臨床試験情報の発信

現在日本中でどのような臨床試験が行われているかを包括的に把握することは、臨床試験情報への専門家・一般の方のアクセスを向

上することにつながり、また類似した臨床試験の重複を減らすことにもつながる可能性があることから、日本全体でのがん治療開発の効率化が進むと期待している。そのための対策として、臨床試験・診療支援部では臨床試験の情報を一元的に集約し、がん対策情報センターの「がん情報サービス」を通じて情報提供を行っている ([http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/med\\_info/clinical\\_trial/](http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/med_info/clinical_trial/))。これはがん対策情報センター独自の臨床試験登録システムではなく、3つの団体〔大学病院医療情報ネットワーク研究センター (UMINセンター)、財団法人日本医薬情報センター (JAPIC)、社団法人日本医師会治験促進センター〕が運営する既存の3つの臨床試験登録システムの協力を得て、これらのシステムに登録・公開されている情報からがん関連の臨床試験のみを抽出し、がんの領域別に分類したうえで情報提供しているものである。

また臨床試験・診療支援部では、同じ「がん情報サービス」を通じてがんに関連した未承認薬の情報も提供している ([http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/med\\_info/drug/](http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/med_info/drug/))。これは、厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議で取り上げられた薬剤のうち、がんに関係する医薬品の情報へのリンク集である。同会議は欧米諸国での承認状況を定期的に把握し、海外ではすでに承認されているものの、我が国では未承認の医薬品について、確実な治験実施につなげることを主要な目的としているが、がん情報のポータルサイトである「がん情報サービス」での情報提供を通して、これらの医薬品に対する欧米規制当局での批判的評価の結果などを含め総合的に情報を提示することで、当該医薬品に関してリスク、ベネフィットの一方に偏らない情報を世の中に広く知らせる助けになることを期待している。

なお、がん対策情報センターはファンディングエージェンシー機能も持つこととなった。

厚生労働省のがん関連の研究費には、大きく厚生労働科学研究費補助金とがん研究助成金の2つがあり、これらはこれまで厚生労働省の複数の部署が別々に配分していたが、平成19年度よりがん対策情報センターのがん対策企画課がこれらの事務局を担うことになり、厚生労働省のがん研究の研究費については一元管理が可能な体制となった。厚生労働科学研究費補助金とがん研究助成金とでは元の運用のルールが異なるため、両者の真の一元管理体制の確立はこれからの課題と思われるが、少なくとも、不要な重複の回避や弱点領域への研究費投資といった調整・推進機能は果たしやすくなったと言える。

### 3. 研究実施主体の体制整備

2006年のがん対策基本法を受けて、現在都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院の整備が進められている。これらの拠点病院をがん治療開発のためのリソースと考えると、より専門性が求められる第Ⅱ相試験を都道府県がん診療連携拠点病院(都道府県拠点)が行い、結果の一般化も重要な要素となる第Ⅲ相試験は、地域がん診療連携拠点病院(地域拠点)が行うというモデルが考えられる。

2008年2月に発表された新規がん診療連携拠点病院では、47都道府県拠点のうちJCOG参加施設となっているのは38病院(81%)と比較的高い割合であったが、全国307の地域拠点のうちJCOG参加施設は72病院(24%)にとどまった。むしろ、JCOGだけが日本のCooperative Groupではないが、日本では大規模なCooperative Groupが少ないことを考えると、特に地域拠点の中には、臨床試験への参加が積極的ではない施設が存在することが予想される。これらの病院が将来的にすべてJCOGに参加することは、JCOGデータセンターのリソースから言っても困難である

ため、理想的には multi-disease の Cooperative Group が地域ごとに日本全体で2から3グループ形成され、地域拠点が中心となって大規模第Ⅲ相試験を遂行していく形態を1つの理想と考えている。

施設側にとっても、多施設共同臨床試験に参加することは、計画段階で多施設間の議論により clinical question や「標準治療」のコンセンサスが得られること、プロトコル作成や実際の試験の遂行を通じて、プロトコル治療はもちろんのこと、適切な支持療法や有害事象対策といったことに対しても「治療の標準化」が可能であることなどのメリットがある<sup>4)</sup>。がん診療連携拠点病院が多施設共同臨床試験に参加し、「標準治療」の共通認識を得ること、「治療の標準化」が浸透することは、がん対策基本法の重要な目的の1つである「がん医療の均てん化の促進」にも大いに寄与するであろう。

おわりに

本稿で見てきたように、我が国でのがん治療開発はこれまで司令塔不在の状態で行われてきたと言える。がん対策基本法の成立やが

ん対策情報センターの設置により、米国の長所を取り入れ、がん治療開発の効率化を進める動きがあるが、まだその取り組みは始まったばかりである。特に後期開発では、我が国で整備が遅れてきた Cooperative Group の育成とグループ間の連携は、我が国全体での治療開発を効率的に進めるための1つの鍵になると思われる。臨床試験は、最終的に患者により良い治療法を届けることが目的であるが、多くの施設が Cooperative Group が主導する臨床試験へ参加することによって参加施設の均てん化が進み、その点でも患者に利益を与えることにつながることを知っていただければ幸いである。

#### 文 献

- 1) 佐藤暁洋, 他: JCOG について. 分子細胞治療 6 (4): 55-59, 2007.
- 2) 福田治彦: 米国のがん治療開発の臨床試験の全体像. 日外会誌 108 (59): 298-299, 2007.
- 3) がん対策情報センターホームページ  
<http://www.ncc.go.jp/jp/cis/index.html>
- 4) 中村健一, 他: 臨床試験と実地臨床. 腫瘍内科 1 (1): 52-60, 2007.

#### Promotion of Clinical Trials for Cancer Therapeutic Development

Kenichi Nakamura<sup>1,2</sup>, Taro Shibata<sup>1,3</sup>, Haruhiko Fukuda<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center

<sup>2</sup> JCOG Operations Office

<sup>3</sup> JCOG Data Center

## がん臨床試験デザインの Tips & Pitfalls

福田 治彦

国立がんセンターがん対策情報センター・  
臨床試験・診療支援部部長/JCOG データセンター長

### はじめに

がん治療開発のために行われる臨床試験には開発の初期段階から順に phase I (15~30 例を対象に毒性で足切りし, phase II での推奨用量を決定), phase II (40~100 例を対象に有効性でスクリーニング) および phase III (200~3,000 例を対象とした総合評価) の「相(phase)」がある。本稿ではこの相への統計のかかわり, 研究デザインとして重要なポイントである比較, エンドポイントと仮説の考え方, 第II相試験と第III相試験の試験デザインにおける基本的な考え方について述べる。

### I. がん治療開発の相(phase)と統計

抗がん剤の開発成功確率は, 循環器系薬剤の20%と比較すると5%(1/20)程度と低い。開発段階ごとの成功確率は phase I~phase II でおよそ半分, phase II~phase III および phase III から承認申請に至るものはいずれも 1/3~1/4 程度であり, 無効な治療法を排除していく過程こそが治療開発そのものといえる。

#### 1. 各相における方法論の基本的考え方

臨床試験の精度を高くするためには, 個々の試験の被験者数は多ければ多いほどよいが, 倫理的にみると被験者数は少ないほうがよい。また, すべての新しい治療法で phase III 試験を行うことも不可能である。効率的な治療開発のためには有望なもののみを選んで先に進め, 有望

でないものは排除していく必要がある。そのためには正しい判断と効率のトレードオフが問題となる。倫理的かつ科学的観点から, 成功確率の低い初期段階ではなるべく少数の患者で試験を行い, phase III まで進んだ有望な治療法は多くの患者数で検証する必要がある。また, 臨床試験では因果関係の推論よりも技術的評価が重要であり, よい治療法は正しく「よい」と判断し, よくない治療法は正しく「よくない」と判断することが必要である。

#### 2. 各相における統計の方法論

統計における判断の誤りの確率には,  $\alpha$  エラー(第一種の過誤: 本当は無効なものを誤って有効とする確率)と  $\beta$  エラー(第二種の過誤: 本当は有効なものを誤って無効とする確率)がある。phase III では  $\alpha$  (0.025~0.05) を  $\beta$  (0.1~0.2) よりも優先的に低く設定し, 標準治療よりも確実に有効であることを検証している。これに対し, phase II では逆に  $\beta$  (0.1~0.2) を優先して低く設定しており,  $\alpha > \beta$  となる場合もある。ここで  $\beta$  を低く設定するのは有効なものを誤って排除する確率を減らし, phase III に進めて検証するためである。phase I では患者数が少なく十分な統計的精度が得られないので, 安全と判断される限りにおいて有効例が少しでもあれば phase II に進めるという判断が妥当であり, 統計的な検出力を上げるために患者数を増やすのは非倫理的である。すなわち統計によるロジックだけですべてが決定されるわけで

表1 相ごとの方法論のエッセンス

	Phase I	Phase II	Phase III
目的	phase IIに進むか どうかを決める 安全性のスクリーニング phase IIでのレジメン (用法/用量)を決める	phase IIIに進むか どうかを決める 有効性のスクリーニング 毒性プロファイルの充実 治療変更規準などの最適化	標準治療を決める 次は日常診療 総合的なリスク/ベネフィット 評価の検証的試験 標準治療とのランダム化比較
主たる エンドポイント (ものさし)	・毒性(MTD, DLT) ・探索的な有効性 (効きそうな薬かどうか)	・有効性の短期的な 代替エンドポイント ・毒性	・有効性の長期的な 真のエンドポイント ・毒性
対象			
疾患要因 (がん種/stage)	広い (がん種を問わない)	> 狭い(特定)	= 狭い(特定)
宿主要因 (年齢/臓器機能)	狭い (正常臓器機能)	< やや広い	< 最も広い
事前の安全性情報の 蓄積と患者のリスク	ほとんどなし (リスク大)	< 少ない (リスク中)	< 多い (リスク小)
参加施設	単施設 (~少数の専門施設)	< 中規模 (専門病院主体)	< 大規模 (一般病院主体)

MTD: maximum tolerated dose, DLT: dose limiting toxicity

はなく、全体の治療開発の効率、倫理性を考慮して決定されなければならない。倫理的な要件を統計を用いて具現化したものが臨床試験における統計の方法論といえる。

### 3. 相ごとの方法論のエッセンス

具体的な相ごとの方法論のエッセンスを表1に示す。臨床試験の全体像を把握した上で、それぞれの試験の進め方を考えることが大切である。

## II. 研究デザイン

### 1. 比較

臨床試験の基本は比較であり、比較の対照はいずれも標準治療である。phase IIIでは試験治療と標準治療(標準薬, 標準的な治療法)の総合的な有用性を直接同時比較し, phase IIでは過去のデータから導かれる水準や目標(奏効率や有効率), phase Iでは過去のデータから導かれる安全性の許容水準(許容される毒性の割合など)とそれぞれ比較する。よい治療を生みだすた

めに、患者の利益(有効性 [狭義のベネフィット], 安全性 [リスク/ハーム] および経済性)について標準治療との比較を行う。経済性については医療経済の仕組みに左右されるため、有効性と安全性の二つの軸が中心になっている。

### 2. エンドポイント(図1)

比較に用いる評価指標・評価項目のエンドポイントは患者のベネフィットを測る「ものさし」であり, trueまたはsurrogate, ハードまたはソフトというタイプがある。true endpointは患者のベネフィットを直接反映している真のエンドポイントで, 延命効果(生存期間, 生存率)などがある。surrogate endpointは真のエンドポイントの代わりに使われるもので, 腫瘍縮小効果(奏効率)など, より簡便で早くわかり, 少ない患者でもわかるなどの利点があり, 真のエンドポイントと評価の結果が一致するものを用いる。中間的なものとして再発抑制効果(無再発生存期間, 再発率)がある。一方, ハードなエンドポイントは生死や生存期間など誰が何回みて



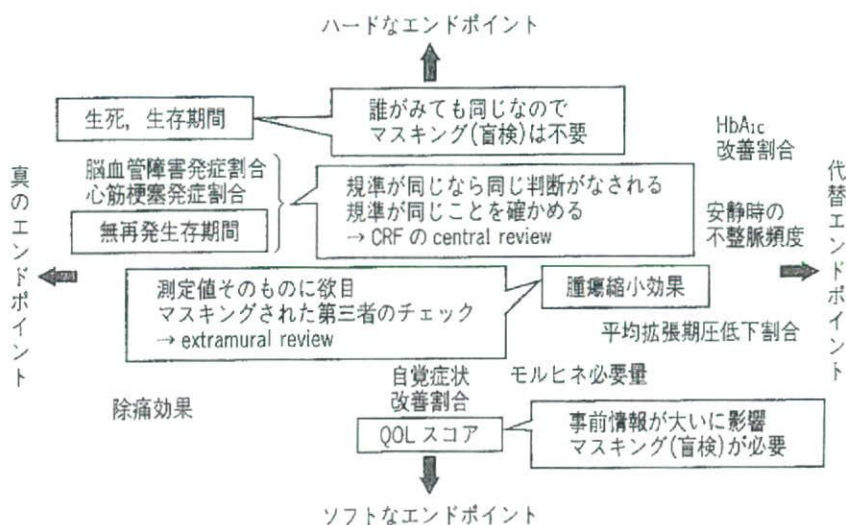


図1 エンドポイント(ハード vs ソフト, 真 vs 代替) 品質管理の方法, 結果の信頼性に関する。

も同じ指標であり, ソフトなエンドポイントは QOLスコア(概念的には QOLは true endpoint であるが, 実際に評価に用いられるアンケートによる QOLスコアは surrogate endpoint)などで観察者や観察時点によって評価が異なり, 他の要因の影響を受けやすいものをいう。ハードなエンドポイントである生死や生存期間にはマスキング(盲検)は不要であるが, 無再発生存期間や腫瘍縮小効果などでは規準が同じになるようプロトコルで定義したり, マスキングなどにより客観性を高める必要がある。

有効性と安全性のエンドポイントを用いてリスク/ベネフィットのバランスを検討し, 最終的な評価を行う。その際, 測定の目的や測定可能なエンドポイントの選択, 測定方法などについて十分検討し, 試験のデザインとエンドポイントの品質管理を具体化することが大切である。

### 3. 研究仮説(clinical question)

臨床試験を計画する際, たとえば「標準治療に新しい治療法を上乗せした場合に延命効果があるのか?」などの「答えがでる」質問(answerable question)として研究仮説(clinical question)を立てる。がんの治療開発の場合, 毒性が不可避であるため, 現実的かつ倫理的なデザイ

ン, すなわち「何を比べているかを明確に」を優先する hypothesis-based design よりも, 「標準治療 vs most promising regimen の比較」を優先した practice-oriented design を選択するのが好ましい。

## III. 試験デザインの Tips & Pitfalls

### — 第Ⅱ相試験 —

試験デザインには患者, 治療, 評価の三つの基本要素がある。すなわち, どのような患者に対する, どのような治療を, どうやって評価するのか, ということである。これらの要素の関連性の例を図2に示した。切除不能の再発胃がんの患者に対して新治療(irinotecan+CDDPを増悪まで続ける)を標準治療(5-FU 持続静注療法)の比較対照に, 腫瘍縮小効果をエンドポイントとした。全適格例 40 例中 10 例以上が奏効したら「有望」と判断し phase IIIへ, 9 例以下なら「無効」と判断し排除するという判断規準(decision criteria)を設定する。患者, 治療, 評価の 3 要素に判断規準を加えた 4 要素が, 互いに関連していることをいくつか例をあげて示そう。

#### 1. 患者が変わると評価が変わる(図3)

たとえば生存期間を primary endpoint とし

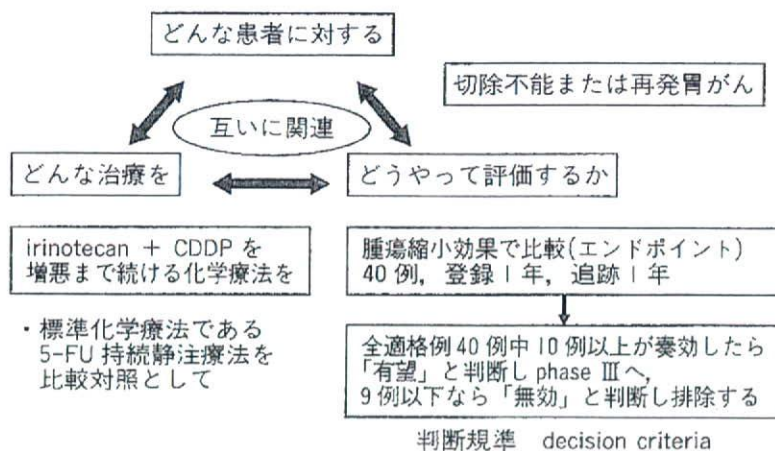


図2 試験デザインにおける三つの基本要素：phase IIの例

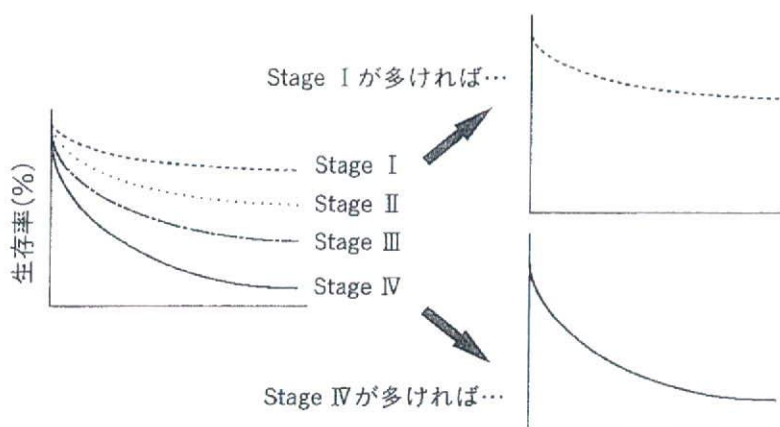


図3 対象によって判断規準は異なる  
何と比べて、どれくらいよければよいという判断規準が必要。

である治療を評価しようとする非ランダム化試験を行う場合、病期の異なる患者が混在していると全体の生存期間だけでは正しい評価ができない。対象患者群に予後の良好な Stage I の患者が多ければよい結果が得られ、Stage IV の患者が多ければ悪い結果となるからである。評価したい新治療を受ける患者集団と比較することが妥当な患者集団を特定し、比較における判断規準を明確に定義する必要がある。

## 2. 治療が変わると評価が変わる (図4)

JCOG 第II相試験 0210 は根治切除可能な大型3型, 4型進行胃がん患者を対象に術前化学療法施行後に手術を行い、根治切除割合が手術

単独のデータより高いかどうかを評価する試験である。比べる相手が手術単独なので、化学療法の奏効割合は主たる endpoint とならず、根治切除割合を primary endpoint としている。この試験で有望な結果が得られたので第III相試験 0501 を計画、同じ対象に対して primary endpoint を全生存期間として、試験治療が手術単独を有意に上回れば新しい標準治療であるという decision criteria で実施中である。

## 3. 治療が変わると対象が変わる (図5)

局所進行膵管がん患者を対象として化学療法を評価するこの第II相試験では、1年生存割合を primary endpoint としており、結果がよければ

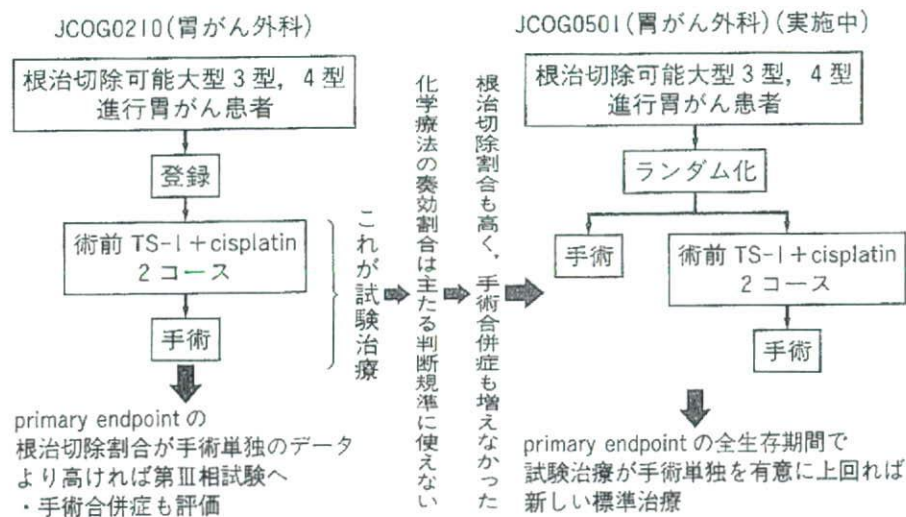


図4 JCOG 第II相試験の例1

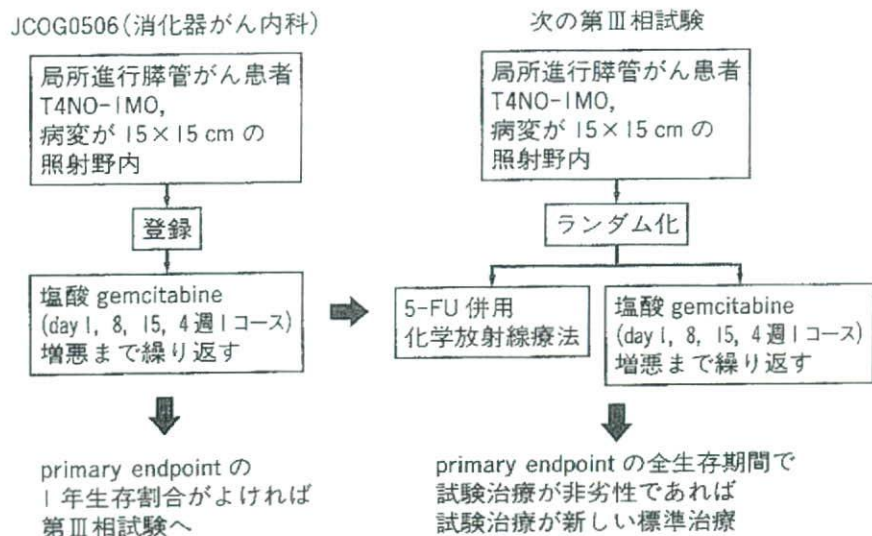


図5 JCOG 第II相試験の例2

ば第III相試験に進めるという前提で実施された。この試験では、対象患者の適格条件に「病変が15×15 cmの照射野内に入っていること」を設定した。その理由は次の段階の第III相試験である。第II相試験で評価した化学療法と化学放射線療法とを比較する予定であったため、放射線治療の対象となる患者を対象に第II相試験を実施した。すなわち、次の第III相試験の適格患者になり得る患者を想定して、第II相試験の適格条件を決めなければならないということである。

ある。

#### IV. 試験デザインの Tips & Pitfalls

##### — 第III相試験 —

##### 1. 優越性と非劣性

第III相試験には大きく分けて優越性試験と非劣性試験がある。優越性試験では標準治療に対して毒性が強い新治療を比較し、非劣性試験では標準治療に対して他のメリットがある新治療を比較する。優越性試験では、たとえば標準治

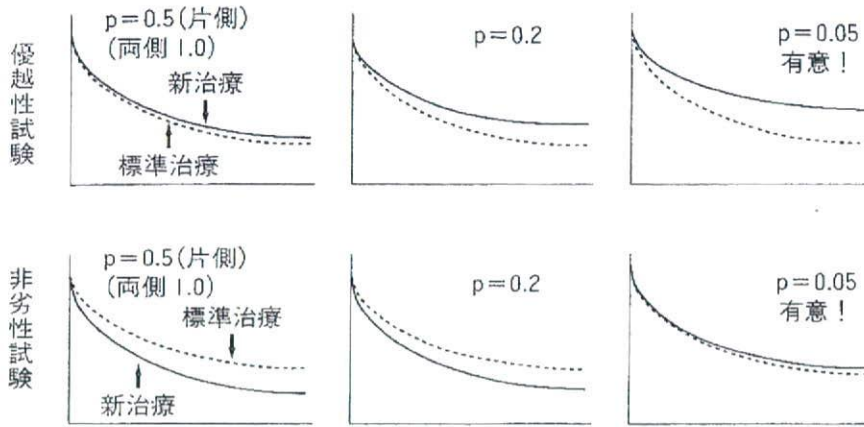


図6 優越性試験と非劣性試験の違い

療の生存曲線よりも新治療の生存曲線が優越していることを期待し、毒性の強さに見合う以上に優れた有効性を示すと仮定して差を見込む。標準治療と比較してこの程度優れていれば臨床医は新治療を選択するという線を決定し、この線と標準治療との差を臨床的に意味のある差 (clinically significant difference) として設定する。一方、非劣性試験では標準治療と比較して新治療は他にメリットがあるため、標準治療に劣っていなければよしとする設定である。たとえば、延命効果は同等であるが毒性が低い、または外来での治療が可能であるなどのメリットがある場合などである。メリットはあるがこれ以上下回るのであれば、標準治療を選択するという線を許容下限として設定する。非劣性試験では標準治療と同等か否かではなく、新治療が許容下限を上回っていることを検証する。

優越性試験と非劣性試験ではまったく手法が異なる(図6)。優越性試験では標準治療と新治療が同等の場合には有意でなく、大きく差が開けば有意であると判断される。すなわち有意に優越性が検証されてこの新治療が新しい標準治療になったという結論が得られる。非劣性試験では許容下限と新治療が同等である場合に有意でないと判断され、新治療と同等程度以上になると有意に劣っていないと判断される。すなわち有意に非劣性が検証されたことになる。第III相試験を計画する際には、まず新治療にどんな

メリットがあるのか、生存は劣っていないか、または優越性を検証しなければならないのかについて明確にし、非劣性の治療開発なのか、優越性の治療開発なのかを明確に区別する必要がある。

## 2. 多重性

何回も比較を行うとどこかで差がでる可能性は高くなる。これを多重性という。たとえば本当は差がなくても、20回比較するとどこかで有意差がでる確率は6割を超える。

### 1) 多重性への対処

多重性による誤った判断を回避するためには、あらかじめ宣言した解析のみを主たる判断に用いること、最初に決めておいたサブグループ解析しか結論に用いないこと、サブグループごとに十分なサンプルサイズを確保することなどの対処が必要である。それ以外の ad hoc (後知恵) な解析はすべて探索的な結果であり、別の研究/対象で確認する必要がある。探索的な解析に基づいて検証的な結論を下さないことが原則である。

### 2) 多重性の調整

上記の原則では1個の臨床試験で1個しか答えがでないため、多重性を調整して、誤った結論を回避する方法がある。最もよく用いられるのが、Bonferroniの調整(Bonferroni correction)である。これは $\alpha$ を比較の数で割る方法であり、10個のサブグループ解析を行った場

合、有意水準 0.05 を 10 で割った 0.005 にして、 $p < 0.005$  のみを有意と考えるという方法である。

### 3) 中間解析における多重性の調整

中間解析の方法について国際的に確立されているものは、少数回の中間解析をプロトコールであらかじめ規定したとおりに行う、独立データモニタリング委員会の第三者だけがデータをみるということであるが、多重性の調整には様々な方法が用いられており、国際標準が決まっているわけではない。ただし、小さな  $p$  値 (大きな群間差) の時だけ止まるというコンセンサスはある、最も採用されているのは O'Brien and Fleming タイプである。

### おわりに

臨床試験は一人の臨床医のみで実施できるものではなく、その計画のプロセスも他の臨床医

や生物統計家、データマネージャーなど異なる職種との共同作業である。試験デザインも、その基本となる 3 要素の患者、治療、評価を共同作業で決定しなければならない。その際に明確化しなければならないことは、答えの質問として研究仮説を立てること、意味のある仮説であること、対象集団を明確にすること、標準治療を明確にすること、新治療が標準治療と異なる点を明確にすること、エンドポイントと判断規準を明確にすること、有効性、安全性評価の方法を決定し、実施可能性を検討、確保することである。今回、がん治療の臨床開発をモデルに臨床試験方法論の統計的な側面に焦点を絞って解説した。試験デザインにおけるポイントを明確にし、各段階において正しい判断を下すことにより、効率的かつ倫理的な臨床試験の実施と真に有用な新治療の早期開発が可能となる。

# 癌の臨床試験のデザインとその特徴

黒川幸典/福田治彦

*Designs and characteristics of cancer clinical trials*

臨床試験は新薬・新治療開発のためのスクリーニングであり、大きく分けて第Ⅰ～Ⅲ相までの3段階からなる。各相にはそれぞれ標準的な試験デザインがあるが、目的に応じて試験ごとに異なったデザインを考慮する必要がある。

## 臨床試験の流れ

癌の分野に限らず、治療成績の向上のためにはより有効な新薬および新治療の開発が不可欠である。臨床試験は新薬・新治療開発のためのスクリーニングであり、動物などを対象とする前臨床試験を経て、人を対象とした第Ⅰ～Ⅲ相(第Ⅳ相)までの臨床試験が段階的に行われる(表)。多くの新薬・新治療は、そのスクリーニングのプロセスにおいて有効性や安全性の面でふるい落とされ、ほんの一部の新薬・新治療だけが最終的に新しい標準治療として生き残ることができる。

## 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験の主たる目的は、抗癌剤の場合には新薬の最大耐用量(MTD)を推定し、次の第Ⅱ相試験での推奨用量(RD)を決定することである。プライマリーエンドポイントは、事前に設定した用量制限毒性(DLT)の出現の有無である。第Ⅰ相試験は、人に対して初めて医薬品が投与されるという不確実な条件下での臨床試験の場合が多いため、癌治療を専門とする単施設もしくはごく少数の複数施設に限って実施されるべきである。また、同時に複数の患者に投与するのではなく、一患者ごとに慎重な観察を経たうえで進められることが望ましい。

第Ⅰ相試験のデザインとしては、古典的なフィボナッチ変法(3例コホート法)が一般的である。これは、最も低い用量レベルから順に3人ずつ投与していく方法で、もし3人のうち1人もDLTが出現しなければ次の用量レベルへ、もし1人にDLTが出現すれば同じ用量レベルにもう3人追加登録、もし2人以上にDLTが出現すれば増量はそこで中止となる。用量の増量方法は、最初の用量を1とした場合、2番目以降の用量は2, 3.3, 5, 7, 9, 12とする。ただし、このような古典的な第Ⅰ相試験のデザインは、統計学的な根拠をもって設定されているわけではないため、MTDやRDの決定規準は試験ごとにさまざまであり、患者背景や薬剤の特性などを総合的に加味したうえで判断する必要がある。なお、抗癌剤以外の外科的手術、放射線治療、集学的治療などにおいては、標準的な第Ⅰ相試験のデザインが確立されているわけではない。

## 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験の主たる目的は、新薬・新治療の有効性(腫瘍縮小効果)の推定と安全性の評価である。プライマリーエンドポイントとしては、RECISTという世界共通の判定規準による奏効割合(奏効率)が一般的であるが、そのほかにも病理学的完全奏効(pCR)割合や治癒切除割合などが用いられる場合もあり、試験ごとの工夫が必要である。安全性の評価には、米国NCIによって作られたCTCAEという世界共通の判定規準を用いることが一般的である。第Ⅱ相試験は、通常40~100人程度の患者を対象に行われ、第Ⅰ相試験よりも幅広い複数施設が参加することになるが、参加施設は癌

### 用語解説——プライマリーエンドポイント

その試験における主たる結論を下す目的で測定される最も重要な評価項目のこと。通常、プライマリーエンドポイントは1つの試験につき1つだけであり、それ以外の評価項目はすべてセカンダリーエンドポイントと呼ぶ。

### 用語解説—— $\alpha$ エラー、 $\beta$ エラー

真には帰無仮説が正しいにもかかわらず、これを棄却して対立仮説を採択してしまう誤りを $\alpha$ エラーと呼ぶ。一方、真には対立仮説が正しいにもかかわらず、帰無仮説を棄却できない誤りを $\beta$ エラーと呼ぶ。

表 臨床試験の相とその特徴

	第Ⅰ相	第Ⅱ相	第Ⅲ相
主たる目的	MTDの推定とRDの決定 (第Ⅱ相に進めるかどうかを決定)	腫瘍縮小効果の推定と 安全性の評価 (第Ⅲ相に進めるかどうかを決定)	標準治療の決定
標準的な 試験デザイン	フィボナッチ変法 (3例コホート法)	一段階デザイン, 二段階デザイン, ランダム化第Ⅱ相試験	優越性試験, 非劣性試験
標準的なプライマリー エンドポイント	有害事象(DLT出現の有無)	奏効割合	OS
参加施設	単施設(専門病院)	多施設(専門病院)	多施設 (専門病院+一般病院)
標準的な患者数	10~20人	40~100人 (閾値, 期待値, $\alpha=0.1, \beta=0.1$ から算出)	200~数千人 (帰無仮説, 対立仮説, $\alpha=0.05, \beta=0.1\sim0.2$ から算出)

治療を専門とする施設が主体となることが望ましい。

第Ⅱ相試験のデザインとしては、古典的な一段階デザインのほかに二段階デザイン、ランダム化第Ⅱ相試験などが挙げられる。二段階デザインとは、早期の段階における無効中止の判定規準をあらかじめ決めておく方法であり、ランダム化第Ⅱ相試験とは、複数の新薬・新治療の候補のなかから次の第Ⅲ相試験に進めるものを1つだけ選びたい場合に用いるデザインである。第Ⅱ相試験の患者数を決定するためには、閾値(帰無仮説に相当)、期待値(対立仮説に相当)、 $\alpha$ エラー、 $\beta$ エラーなどの設定が必要であり、これらの計算およびデザインの選択に際しては生物統計家の協力が必要である。

### 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験の主たる目的は、ランダム化比較にて新薬・新治療と現在の標準治療との直接比較を行い、どちらが標準治療としてふさわしいかを決定することである。第Ⅲ相試験は検証的試験であるため、プライマリーエンドポイントとしては治療による延命効果を最も直接的に評価できる全生存期間(OS)を用いることが一般的である。ただし、予後の良い患者を対象とする場合には、無再発生存期間(RFS)や無増悪生存期間(PFS)などを採用する場合もある。第Ⅲ相試験は、通常200~数千人程度の患者を対象に行われ、癌治療を専門とする施設だけでなく、実地医療に近い状況として一般病院も加えた多施設で実施されることが望ましい。

第Ⅲ相試験のデザインとしては、大きく分けて優越性試験と非劣性試験の2つがある。前者は新薬・新治療が現在の標準治療に比べて毒性が強いものの、延命効果も高いと考えられる場合に用いるデザインであり、後者は新薬・新治療が現在の標準治療に比べて延命効果では必ずしも優っているとはいえないが、毒性は明らかに軽いと考えられる場合に用いるデザインである。第Ⅲ相試験の患者数を決定するためには、帰無仮説、対立仮説、 $\alpha$ エラー、 $\beta$ エラーなどの設定が必要であり、第Ⅱ相試験の場合と同様に、生物統計家と十分に議論を行ったうえで決定することが重要である。

#### Recommended Readings

- ① 福田治彦ほか 訳：米国SWOGに学ぶがん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協力をめざして、医学書院、東京、2004
- ② 日本臨床腫瘍学会 編：新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために、南江堂、東京、2006
- ③ 大橋靖雄ほか 編：臨床試験の進め方、南江堂、東京、2006

#### 関連事項

- レシスト▶▶▶ 48頁  
NCI-CTC▶▶▶ 50頁  
臨床腫瘍医が必要とする  
生物統計学の基本用語▶▶▶ 52頁

# がん対策基本法に基づく がん診療

若尾 文彦

## ポイント

- がん対策基本法は、政府が、がん対策を総合的、計画的に推進することを目的としている。
- がん対策推進基本計画は、死亡者の減少と患者・家族の苦痛の軽減を全体目標としている。
- 国の計画を基本に、都道府県ががん対策推進計画を策定することが求められている。

がんは1981年より、わが国における死因の第一位となっており、現在では年間に30万人の方ががんで亡くなり、男性の2人に1人、女性の3人に1人はがんになる国民的な重要疾患となっている。さらに、がん患者・家族から、「実施されているがん医療に地域間あるいは施設間の差がある」「再発時などに適切な治療が受けられない」「手術以外の治療法について選択が不十分である」「どこで治療を受けたらよいかわからない」などの不安や不満の声が挙げられ、マスコミなどでも取り上げられ、その声の結果として行政を動かすことになった。

## がん対策推進 アクションプラン 2005

厚生労働省では、がん対策を全国的に進めるために、2005年厚生労働大臣を本部長とする「がん対策推進本部」を設置し、「がん対策推進アクションプラン2005」を策定した。このアクションプランでは、次の3つの取り組みが設定された。がん対策全体を国民・患者の視点

から視点を転じ、がん対策の効果をよりいっそう高め、国民・患者のニーズに応じた対策の重点的推進を図るための「がん対策基本戦略」として再構築する(アクション1)、国民・患者のがん医療に対する不安や不満の解消を推進するとともに、現場のがん医療水準の向上と均てん化を図るため、がん対策に係る「がん情報提供ネットワーク」の構築を推進する(アクション2)、国民・患者の意識やニーズ、がん医療の実態を適切に反映した情報提供ネットワークを共有するための「検討の枠組み」を創設し、国民・患者本位のがん対策を推進する(アクション3)。

アクション2の担い手として、地域の患者さんや住民の方からの相談に応じる「相談支援センター」をがん診療拠点病院に、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、発信等に不可欠な情報ネットワークの中核的組織として、「がん対策情報センター」を国立がんセンターに設置することを謳っている。このアクションプランを受けて、翌2006年2月がん診療連携拠点病院の整備指針が更新され、相談支援センターの設置が必須となり、さ

わかちあひ。国立がんセンターがん対策情報センター 104-0045 東京都中央区築地5-1-1

らに、2006年10月にがん対策情報センターが設置された。なお、このときの整備指針の見直しにより、「がん診療拠点病院」が「がん診療連携拠点病院」へと変更され、従来の指針より、有すべき専門的がん診療体制、地域の医療二次医療圏に1カ所程度の地域がん診療連携拠点病院に加え、都道府県に概ね1カ所の都道府県がん診療連携拠点病院が追加された。更新後、拠点病院の推薦が加速され、当時135施設だった拠点病院が、2008年4月1日時点で、都道府県がん診療連携拠点病院が47施設、地域がん診療連携拠点病院が304施設、併せて351施設となっている。

## がん対策基本法

2006年6月16日に「がん対策基本法」が議員立法によって成立した。このがん対策基本法は、がん対策の基本となる事項を定めることにより、がん対策を総合的かつ計画的に推進することを目的としたものである。

がん対策基本法は、(1)がんに関する研究の推進、(2)がん医療の均てん化の促進、(3)がん患者の意向を十分尊重したがん医療提供体制の整備の3つを基本理念としている。さらに、関係者の責務等として、国の責務、地方公共団体の責務、医療提供者の責務、医師等の責務、国民の責務などを定めている。

また、がん患者、家族の代表を含む「がん対策推進協議会」を設置して、がん対策を進めるための「がん対策推進基本計画」を策定し、それに基づいて、各都道府県が地域のがん医療の提供状況を踏まえた「都道府県がん対策推進計画」を策定し、がん対策を進めることを定めている。同時に、基本的施策として、がん予防および早期発見の推進、がん医療の均てん化の促進等、研究の推進等を挙げている。

## がん対策推進基本計画

2007年4月1日「がん対策基本法」が施行され、基本法に基づいて、「がん対策推進協議会」が開催され、2カ月の集中審議により、「がん対策推進基本計画」が策定された(図1)。「がん対策推進協議会」は、医学関係者に加え、患者、家族の代表を含む構成となっており、厚生労働省の公的審議会で、患者の代表等を含むのは前例がなく、画期的なものとなっている。

「がん対策推進基本計画」の基本理念は、「がん患者を含めた国民の視点に立ったがん対策の実施」「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」とされている。全体目標は「がんによる死亡者の減少(75歳未満のがんの年齢調整死亡率の20%減少)」「すべてのがん患者及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」とされている。さらに、重点的に取り組むべき課題として、「放射線療法及び化学療法の推進並びにこれら専門的に行う医師等の育成」「治療の初期段階からの緩和ケアの実施」「がん登録の推進」が挙げられている。また、分野別施策およびその成果や達成度を計るための個別目標の分野として、(1)がん医療、(2)医療機関の整備等、(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)がん研究が挙げられている。

このうち(1)がん医療は、①放射線療法及び化学療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その他の項目が立てられている。全体目標の「がんによる死亡者の減少」を達成するための個別目標として、がん検診について、精度管理、事業評価を進めいくとともに、受診率を5年以内に50%以上とすること、がんの予防として、すべての国民が喫煙の健康



共同体は、手術、放射線療法、化学療法その他のがん医療に携わる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養成を図るために必要な施策を講ずるものとす」を受けて、文部科学省は「がんプロフェッショナル養成プラン」を策定した。これは、国公私立大学が計画的に質の高いがん専門医等を養成し得る内容を有する優れたプログラムを支援するもので、今後のがん医療を担う医療人の養成推進を図ることを目的としたものである。本プランは2007年度からスタートし、初年度は複数の大学の共同プロジェクトとして申請された18件が採択された。

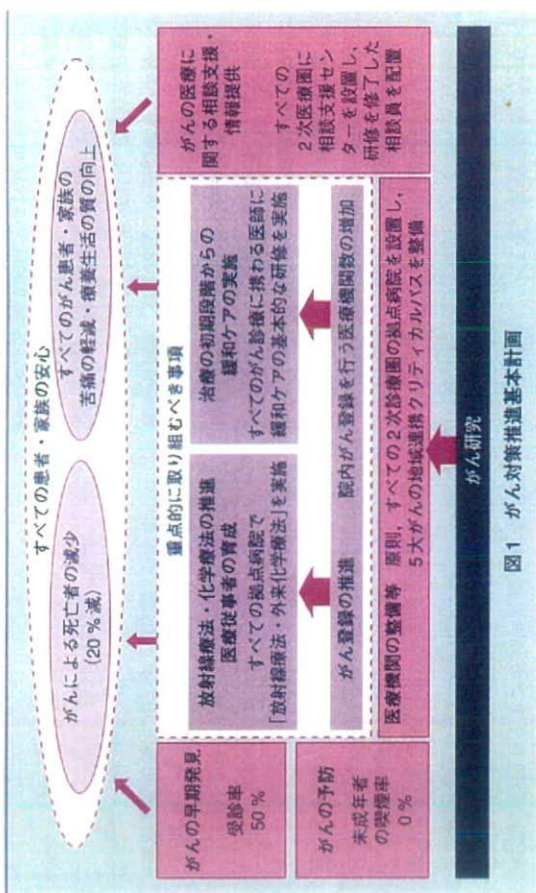
コースは、主として、放射線療法、化学療法、緩和ケアに関する臨床専門医師を養成する「がん医療に携わる専門医師養成コース」、がん専門薬剤師、がん専門看護師、医学物理士および放射線治療品質管理士等を養成する「がん医療に携わる専門のメディカル養成コース」、各学会の認定医あるいは専門医を取得した医師等を対象とし、がんの診断・治療・研究に必要な高度先進的な知識と技術を習得した専門家の養成を目指す「がん医療に携わる専門医師等の研修(インテンシブ)コース」が設置されている。がん対策推進基本計画の放射線療法および化学療法の推進並びに医療従事者の育成の項でも取り上げられている。

## がん対策推進基本計画後の動き

2008年度は、2007年6月15日に閣議決定された「がん対策推進基本計画」に基づいて、さ

文 献

- 1) がん対策推進基本計画(厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/bunyu/kenkou/gan03/pdf/1-2.pdf>)
- 2) がん対策推進基本計画(厚生労働省ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0615-1.html>)
- 3) がん対策推進基本計画策定資料(国立がんセンターがん対策情報センターがん情報サービス <http://ganjoho.ncc.go.jp/public/news/2007/20070627.html>)



影響について十分に認識し、察知支援を進め、喫煙率を減少させる(数値目標として明示されていないが)とともに、未成年者の喫煙率を3年以内に0%とすること、科学的根拠に基づいて作成可能なすべてのがんの種類について、診療ガイドラインを作成・更新し、このガイドラインに基づいた診療を実施する「がん診療連携拠点病院」を、原則として全国のすべての医療圏において、3年以内に概ね1カ所程度整備することによるがん医療の均てん化による効果が挙げられている。

また、全体目標の「すべてのがん患者及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」を達成するために、「10年以内に、すべてのがん診療に携わる医師が研修等により、緩和ケアについての基本的な知識を習得」し、治療の初期段階からの緩和ケアを提供する、原則として全国すべての2次医療圏において、3年以内に相談支援センターを概ね1カ所程度整備するとともに、すべての相談支援センターにおいて、5年以内にがん対策情報センターによる

## がんプロフェッショナル 養成プラン

がん対策基本法に謳われた「国および地方公

まざまな取り組みが開始される重要な年になると考えられる。その第一として、各都道府県において2008年3月末日までに、「都道府県がん対策推進計画」を策定することが挙げられる。本計画は、「がん対策推進基本計画」に基づくのみでなく、2008年4月からスタートする医療法に基づく、「新たな医療計画」、健康増進法に基づく「都道府県健康増進計画」、介護保険法に基づく「都道府県介護保険事業支援計画」等と調和をとる必要がある。特に、医療計画では、4疾病の一つとして、がんに係る地域の医療連携体制を記載することが求められており、地域におけるがんへの取り組みを定義する重要なものとなっている。

また、「がん対策推進基本計画」に基づいて、2008年3月1日に「がん診療連携拠点病院」の整備指針が更新され、さらに、2008年4月の診療報酬改定では、放射線治療の質等の充実に係る評価、化学療法の質等の充実に係る評価、緩和ケアの普及と充実に係る評価、がん診療連携拠点病院加算に係る評価、リンパ浮腫に関する指導など、がん対策推進基本計画で取り上げられた事項が追加されるなど、さまざまな施策が展開されている。

## おわりに

今後は、見直しが行われると想定される5年目となる2011年に向けて、関係者等の有機的連携・協力のさらなる強化、がん患者を含めた国民等の努力、必要な財政措置の実施および予算の効率化・重点化により、計画を進めていき、目標の達成状況の把握及び効果に関する評価が求められていると考える。

# 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部長/国立がんセンターがん情報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歩を示している。がん対策推進アクションプラン2005に基づく、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って、地域のがん診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く地域医療計画の見直しのみならず、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のなかに、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える。

## 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60万人ががんにかかり、30万人ががんによって亡くなるという状況に置かれている。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、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、「がん医療水準の在り方を直視し、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2005」を策定した。このアクションプラン

に基づき、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」<sup>1)</sup>を受けて、地域医療計画の見直しが行われているところで、平成20年4月からがんを含む4疾患、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。

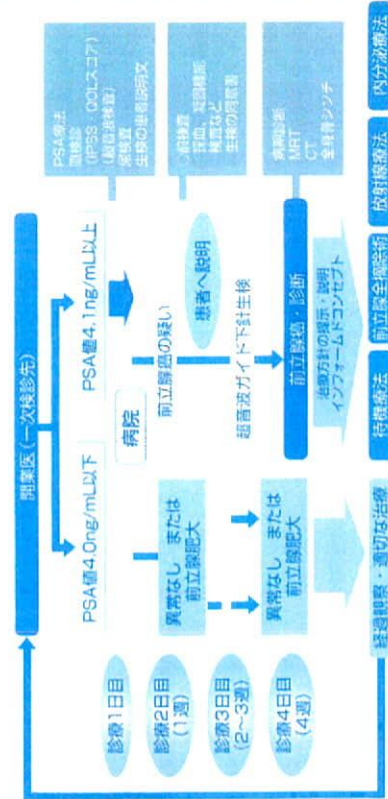


図4 前立腺がんの患者フローチャート

れているので、こうした前立腺がん連携パスの言葉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徳区では基幹病院が中心となつて徳区がん連携パス研究会が立ち上がりつつある。この研究会では、まず診療所におけるがん患者の化学療法を受け入れや終

## 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、再発死亡の連鎖の流れに反ろう、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) 武部正樹, 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つつあるなかで、今後のがん医療連携

## II 地域がん診療拠点病院からがん診療連携拠点病院へ

地域がん診療拠点病院は、全国の二次医療圏に1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関して、1通知に示された指定要件の文が「定性的で不明瞭である、2地域がん診療拠点病院制度に對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る特定機能病院が、基本的には指定されていない、4地域がん診療拠点病院は診療支援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」と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<sup>6)</sup>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を行うこと

とが定められた。

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<sup>6)</sup>が出され、1・二次医療圏に1ヵ所程度、2・指定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、3・指定要件の詳細化、4・相談支援センターの設置、5・特定機能病院(大学病院)が参加するための条件の明確化などが含まれた。また、地域の医療機関への診療支援や病連携・相談連携の体制として、地域の医療機関からの紹介患者の受け入れ、および患者の状態で適した地域の医療機関への連絡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、早期診断、緩和医療などに四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の実施、3・都道府県がん診療連携拠点病院や診療支援の実施、4・都道府県がん診療連携拠点病院を有する情報交換などを行うことが求められている(図1)。

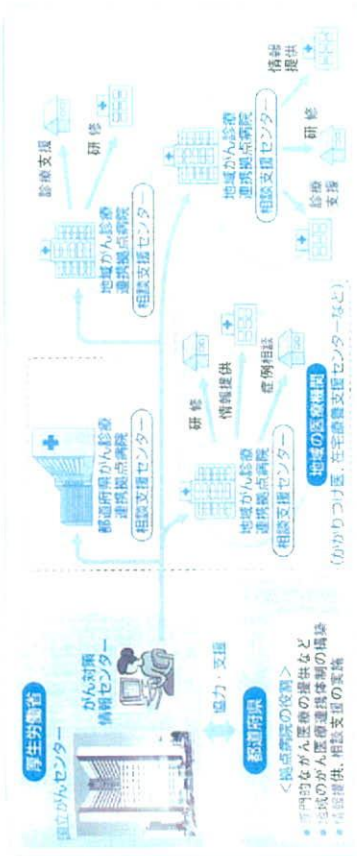


図1 がん診療連携拠点病院制度  
 このようながん診療連携拠点病院に変更された後、指定をうける拠点病院は、急速に増加し、平成20年1月の時点で、北海道、滋賀県、香川県の除く都道府県に17施設のがん診療連携拠点病院が指定され、宮城県、東京都、福岡県は、2ヵ所指定、地域がん診療拠点病院を合わせて351施設が指定されている(図2)。

## 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促進、3がん研究の推進などを掲げ、を有する医師そのほか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維持向上を公的財団は、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などの間における

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している。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、短期間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

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、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臨床研究の実施などを通じて、医療機能の強化・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が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ヵ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。

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がとともに、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他の法令の規定による計画であって保健、医療または福祉に關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

## V 都道府県による都道府県がん対策推進計画の策定

画を策定しなければならぬことになっており、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、医療法に基づく平成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。

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うえで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若くは生活の維持向上」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⑧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)その他はかの項目立てがされており、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。



図2 がん診療連携拠点病院 361 施設 (地域: 304, ※都道府県: 47) 2008/04