

介した*in situ* Tissue Engineeringを用いた気道の再生治療はすでに臨床応

用が始まっており、多くの患者が救われている。今後の普及でさらに成果を

あげるのは明らかでその発展に大きな期待が寄せられている。

---

#### 参考文献

---

- 1) Cagle PT, Thurlbeck WM. Post-pneumonectomy compensatory lung growth. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1314-26.
- 2) Cohn R. Factors affecting the post-natal growth of the lung. *Anat Rec* 1939; 75: 195-205.
- 3) Takeda S, Hsia CC, Wagner E, Ramanathan M, Estrera AS, Weibel ER. Compensatory alveolar growth normalizes gas-exchange function in immature dogs after pneumonectomy. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1301-10.
- 4) Whittsett JA, Haitchi HM, Maeda Y. Intersections between pulmonary development and disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 401-6.
- 5) Stewart DJ, Mei SH. Cell-based therapies for lung vascular diseases: lessons for the future. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 535-40.
- 6) Bhatia SK. Tissue engineering for clinical applications. *Biotechnol J* 2010; 5: 1309-23.
- 7) Massaro GD, Massaro D. Retinoic acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Nat Med* 1997; 3: 675-7.
- 8) Roth MD, Connett JE, D'Armiento JM, Foronjy RF, Friedman PJ, Wise RA, et al. Feasibility of retinoids for the treatment of emphysema study. *Chest* 2006; 130: 1334-45.
- 9) Hind M, Gilthorpe A, Stinchcombe S, Maden M. Retinoid induction of alveolar regeneration: from mice to man? *Thorax* 2009; 64: 451-7.
- 10) Stolk J, Stockley RA, Stoel BC, Cooper BG, Piitulainen E, Rames A, et al. Randomized controlled trial for emphysema with a selective agonist of the gamma type retinoic acid receptor. *Eur Respir J* 2012. [Epub ahead of print]
- 11) Hegab AE, Kubo H, Yamaya M, Asada M, He M, Nakamura T, et al. Intranasal HGF administration ameliorates the physiologic and morphologic changes in lung emphysema. *Mol Ther* 2008; 16: 1417-26.
- 12) Shigemura N, Sawa Y, Mizuno S, Ono M, Ohta M, Matsuda H, et al. Amelioration of pulmonary emphysema by in vivo gene transfection with hepatocyte growth factor in rats. *Circulation* 2005; 111: 1407-14.
- 13) Yoshimatsu A, Nan-ya K, Miki I. Effect of nartograstim, a recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on elastase-induced emphysema in rats. *Arzneimittelforschung* 2009; 59: 248-53.
- 14) Petersen TH, Calle EA, Zhao L, Lee EJ, Gui L, Niklason LE, et al. Tissue-engineered lungs for in vivo implantation. *Science* 2010; 329: 538-41.
- 15) Shimada H, Nakada A, Hashimoto Y, Shigeno K, Shionoya Y, Nakamura T. Generation of canine induced pluripotent stem cells by retroviral transduction and chemical inhibitors. *Mol Reprod Dev* 2010; 77: 2.
- 16) Daniel RA Jr. The regeneration of defects of the trachea and bronchi; an experimental study. *J Thorac Surg* 1948; 17: 335-49.
- 17) Teramachi M, Okumura N, Nakamura T, Yamamoto Y, Kiyotani T, Shimizu Y, et al. Intrathoracic tracheal reconstruction with a collagen-conjugated prosthesis: evaluation of the efficacy of omental wrapping. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 701-11.
- 18) Teramachi M, Nakamura T, Yamamoto Y, Kiyotani T, Takimoto Y, Shimizu Y. Porous-Type tracheal prosthesis sealed with collagen sponge. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 965-9.
- 19) Sekine T, Nakamura T, Matsumoto K, Liu Y, Ueda H, Shimizu Y, et al. Carinal reconstruction with a Y-shaped collagen-conjugated prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1162-8.

- 20) Nakamura T, Teramachi M, Sekine T, Kawanami R, Fukuda S, Shimizu Y, et al. Artificial trachea and long term follow-up in carinal reconstruction in dogs. *Int J Artif Organs* 2000; 23: 718-24.
- 21) Omori K, Nakamura T, Kanemaru S, Kojima H, Magrufov A, Shimizu Y, et al. Cricoid regeneration using *in situ* tissue engineering in canine larynx for the treatment of subglottic stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113: 623-7.
- 22) Nakamura T, Sato T, Araki M, Ichihara S, Nakada A, Hayakawa K, et al. *In situ* Tissue Engineering for tracheal reconstruction using a luminal remodeling type of artificial trachea. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 811-9.
- 23) Macchiarini P, Jungebluth P, Go T, Asnagli MA, Rees LE, Birchall MA, et al. Clinical transplantation of a tissue-engineered airway. *Lancet* 2008; 372: 2023-30.
- 24) Sato T, Nakamura T. Tissue-engineered airway replacement. *Lancet* 2008; 372: 2003-4.
- 25) Abbott A. Stem cells: The cell division. *Nature* 2011; 480: 310-2.

## 7. 医療政策, 医療技術評価, リテラシー —先制医療の視点から—

[京都大学大学院医学研究科薬剤疫学] 川上浩司

### 1 わが国の医療制度と資源配分

日本人の健康の特徴として、生活習慣や生活様式のほうが医療そのものよりも高い平均寿命に寄与している部分大きいかもしれない。日本人の生活様式はアメリカなどとは異なり、電車や地下鉄などの交通機関が発達し、また食生活の面ではあまり脂肪分の多い食事ばかりを摂取しない。しかしながら、最近では、日本人の食生活の欧米化などにより、いわゆる生活習慣病の出現をもたらすように変化している。

わが国の医療を支えてきた制度は、いうまでもなく国民皆保険制度である。この制度は、公衆衛生の向上、感染症対策が健康や医療の主たる目標であった時代、わが国の経済成長と就労人口の増大とともに日本社会を支えてきた素晴らしい制度であった。しかしながら、現在、疾病構造が変化し、感染症対策よりも、長寿になるにつれて個人の中の敵として自己の細胞が悪化する癌や、自己の神経細胞が変性していくアルツハイマー病のような神経変性疾患、そして前述の生活習慣病のほうが医療上の課題となっている。経済的にも、疾病に対する介護負担とともに医療財政の大きな部分を占めるようになったのである。財政難を乗り越え、本当に日本という国家が持続していくためには、このような疾病構造の変化をもたらす社会の変化をよく理解した上で、医療制度を抜本的かつ適切に見直し、改革する必要がある。

#### a. 国民皆「保険」という制度

まず、私は、国民皆「保険」という言葉に疑問を投げかける。保険というのは保険料を加入者から徴収して(分母)、使用される費用(分子)に充当するということになり、費用が発生するイベントにかかるリスク比に応じて保険料が設定されるというものである。生命保険も自動車保険もそのような仕組みになっている。保険をビジネスとして儲けを出すなら分子/分母<1、儲けを出さないもの(自賠責保険など)は分子/分母=1と設定することになる。わが国の公的医療保険は、分母は加入者の個人個人が支払う保険料の総和で、その多くは健康な者であり、分子は病気となった者に対して使われる医療費の総和である。

現在、わが国の公的医療保険におけるこの分母と分子の関係は、リスク比の計算をする以前に、分子/分母>1を大きく超えており、その分、分母に税金を大きく充当していることになってしまっている。つまり、分子の部分を支えるべき分母の保険料徴収分に、さらに大きく税金を投入ということを毎年行っているわけである。以前はわが国の公的医療保険は社会保障の体裁を成してうまくいっており、保険の年次収支も、分子/分母<1となっていたのが、今はそれどころではないのである。つまり、今や国民皆「保険」という制度名は実態にそぐうものではなく、制度の在り方自体が問われていると考えている。

さて、この分母と分子の関係を考えてみる

と、わが国の医療制度を維持していくためには、①分母の部分を大きくするためにどこから費用を持ってくるのかを考えること、②分子を小さくするために、無駄をなくして医療費の使用方法を適正化することの二点に集約されるのではないだろうか。

#### b. 分母を大きくするために

分母の部分として、現在は医療保険料も実質は税のように支払いが義務付けられているので、いわば目的税としての徴収がなされていることになる。分母の部分をこのままの方式で増やすということは、増税することと同義になり、国民に負担を強いることに他ならない。前述のように、わが国の公的医療保険制度は医療を皆で支え合っている仕組みとなっているからである。

そこで、分母には他の財政資源が導入されることが必要となる。すなわち、通常の公的に提供される医療以外に、求める者が付加的に加入するような会員制医療、あるいは保険の仕組みである。会員制の医療はすでに高品質な健康診断などの民間産業も存在し、認知を得ている。また、がん保険などに代表される民間保険制度も存在している。

しかし、これらは、原則として経済の仕組みとして存在はしているものの、提供される医療そのものは既存の公的医療の枠組みによって行われるものがほとんどであり、それ以外の一部が自由診療によるものとなっている。技術の進歩や先端医療をより実践的に強化するためには、提供される医療が公的な枠では提供できないような特殊なもの、高額なものである場合には、その医療行為や薬剤を、民間保険会社と提供者とが契約をすることも考えられる。高価な薬剤を開発したい製薬企業や、これまで自由診療の枠でやってきた医療行為で、ニーズのあるものについては、医療機関が民間保険会社と提携をして提供することになる。これによって、エビデンス（科学的な根拠）があり安全性や有効性が証明されていても、費用対効果に乏しく、

高額ゆえに公的医療では提供できないようなイノベーションの受け皿ができることになる。エビデンスと費用対効果についての考え方については後述する。

#### c. 分子を小さくするために

分子をいかに小さくするか。簡単には、医療費を削減するという主旨の各種方策をとることになる。たとえば、医療費のコスト意識を国民にもたせるというリテラシー向上のために、保険者の窓口3割負担支払ではなく全額支払いとし、後から7割戻るというフランスのような仕組みを導入するか検討することが考えられる。また総務省の共通番号導入によるデータベース整備から、患者IDと連結し、ドクターショッピングなどの無駄なフリーアクセスを制限する仕組み作りもあげられる。そして、画像データを含むデータベースを構築し、疾患特異的に開発したアルゴリズムを用いてハイリスクの者を同定し保健指導介入を行うことなどが考えられる。

それに加えて、重要となっているのが、医療行為や医薬品の価格に対して費用対効果の概念を導入し実践することである。このような医療技術評価は、世界的に医療政策の考え方の中で大変重要となっている。

## 2 先制医療の実践と薬剤事例

上述の医療費の分子の部分で資源配分を見直すという考え方においては、できるだけ病気にならないようにする予防が最善の方法であることはいうまでもない。従来の予防医療はすべての人を対象とし、主として経験的な事実を基礎として展開してきた。しかし近年の基礎研究の進歩によって病気の発生機構の解明が進み、新しい知見が蓄積されつつある。昨今、予防医学（preventive medicine）は、大きく分けて予測医学（predictive medicine）と先制医療（preemptive medicine）とに大別されるようである。従来の予防医学の概念と異なり、先制医療は精密科学

に基づく精密医学(precise medicine)である。すなわち、遺伝素因の解明が進みつつあり、近い将来高い確率で発症を予測することが可能となると期待される。また胎生期、新生児期などの環境因子によるプログラミングが、成人期の疾患と関係することも明らかになりつつある。さらに発症以前の、まったく症状のない無症候期に疾患の発症をある程度予測するバイオマーカーの研究も進んでいる。これらの知見を基礎として、バイオマーカーから高い確率で発症を予測する予測医学に基づいて、発症前に介入して発症を防止するか遅らせるという概念が先制医療となる。

先制医療の方向性を占う例として、武田薬品工業が2009年10月に効能追加で承認を取得したボグリボース(ベイスン<sup>®</sup>)がある。ボグリボースは、糖尿病の食後過血糖の改善を適応とした $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬であるが、耐糖能異常(impaired glucose tolerance : IGT)を対象とした実薬1群897例(計1,780例)の国内第III相臨床試験の結果、2型糖尿病への累積移行率を減少させ(主要評価項目)、また、IGTから正常型への累積移行率も有意に上昇させた(副次評価項目)<sup>1)</sup>。この結果、ボグリボースは食事療法および運動療法を3~6か月間行っても改善されず、かつ高血圧症、脂質異常症(高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症など)のいずれかを基礎疾患として有する患者を対象とする場合に限り、保険適用は認められた。この条件には基礎疾患が付帯されているため、厳密な意味で先制医療として使用される医薬品とはいえないかもしれないが、臨床症状がない場合にさらに疾病への移行を緩和することが可能なのであれば、経済効果、社会的波及効果も甚大なものとなる。この例は、医薬品の新しい道を示したものと考えられるのではないだろうか。

### 3 医療技術評価の潮流

人類の科学技術は日々進歩している。科学技

術研究の成果としての発見を、そのまま打ち捨てておかずに人類、患者に届けることは倫理的観点からも非常に重要である。しかしながら、その社会受容のためには、現時点では社会保障制度すなわち保険医療制度に新しい技術や新薬が受け入れられる必要がある。ところが、抗体医薬や手術ロボットなど、技術の進歩が高額な医療として適応されるようになると、医療費負担が増大し、仕組みとしての保険制度には限界が生じる。特に、特定の分子標的の発現が疾病臓器に存在する場合にのみ効果のある分子標的医薬品は、当然のことながら、分子標的の発現が疾病臓器に存在しない場合には効果を示さない。ところが、患者は病気を診断されるまで皆同じように保険料を支払い続けている。同じように助け合いの精神を発揮して負担をしてきたのに、いざ病気にかかると使用可能な医薬品とそうでない医薬品があるというのは不公平ではないだろうか。換言すると、このような医薬品は、オーダーメイド医療の中核をなすと考えられているが、オーダーメイド医療には公的な皆保険制度にはビルトインされにくいという落とし穴がある。すなわち、医療費の増大は、科学技術の発展上避けられない問題であり、諸外国でも同様の課題を抱えているのである。

異なる側面から考えてみよう。1960年代に入り、避妊ピルが創出された。避妊ピルについては、女性の社会進出を可能にするなど社会に対するプラスの側面があった。その一方で、医療費に対する負担も生じるようになった。そのため、医療制度設計者にとっては、薬そのもののイノベーションを評価する、言い換えれば本当にそういったものが必要なのかについて評価することが求められるようになった。避妊ピルにより女性の社会進出が活発になり、より長く就労することが可能になり、ひいては社会全体の便益は向上した。しかしながら、一方で、家族や子どもの生活の質がどのように変化するかといった経済的・社会的な予測もあわせて評価要素とする必要があるとの考えが広まった。

1970年代には、アメリカでは世界の他の

国々に比べて新技術を好む傾向にあるという国民気質も影響して、ヘルスケア分野において新たな技術に基づくイノベーションが起こった。しかし一方で、その社会的コストが懸念されるようになってきた。新技術により現状の健康、医療上の課題が解決できることが前提にあるものの、医療制度設計者はコスト増になる可能性を理解しつつ、必要性の高い技術であれば、妥当性のある意思決定をするためのリスクとベネフィットを考慮した評価を求めるようになったのである。避妊や臓器移植といった領域においては、避妊ピルによる出生のコントロールや、臓器移植により患者が長生きした場合の社会経済効果は膨大なため、特に政府主導での評価が実施された。また、政治家や医療、医薬品、保険領域の行政官のみならず、臨床医、患者、民間における医療保険負担者も新しい技術を評価するに値する確かな情報を求めるようになった。

以上のように、イノベーションの評価、特に保険制度を鑑みた場合の社会受容について、ヘルステクノロジーアセスメント(Health Technology Assessment: HTA)の観点が目ざされている。科学技術の社会受容は重要であるが、その適正な価格設定、適正使用のためには、その費用対効果を提示することが望まれるようになっている。以降、特に昨今大規模な投資が行われているアメリカにおける状況を中心に、HTAの動向について解説する。

#### 4 HTA とは

科学技術の成果の社会受容のために、特定の医療費や薬価などが適正かどうかを評価することをHTAという。HTAには、エビデンスに基づく医療(evidence based medicine: EBM)、費用便益分析(cost benefit analysis: CBA)、比較効果分析(comparative effective research: CER)のプロセスすべてが包含される。通常、医療の質を評価して実行するEBMを実施するなかで、次にその費用対効果を評価するCERを実践していくという順序がとられる(図1)。いず

れもその研究手法は、疫学、生物統計学、行動科学といったソリッドな科学にもとづいている。1990年代後半から、欧州、アメリカ、アジア諸国において、各国政府にHTAを実践する独立機関が設立された。昨今、アメリカにおいては、HTA機関である健康研究評価庁(Agency for Healthcare Research and Quality: AHRQ)のみならず、医薬品等の許認可によってレギュラトリーサイエンスを実践する食品医薬品庁(Food and Drug Administration: FDA)もCERの重要性を訴えるようになってきている。一方、わが国においては、まだHTAの組織的研究は萌芽的であり、政府機関もいまだ存在していない。

##### a. EBMとCER

さて、HTAにおいては、EBMのためのエビデンスを構築するには、ある治療法等を介入として使用した質の高い臨床データを収集し、システマティックレビューを実施、そして各種データのメタ解析を行う。そこで、当該治療法がどの患者のどのような状況で有用なのかを評価し、そこで得られた仮説をもとに当該治療法を介入法とする新規の臨床研究計画を策定し、ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)を実施する。それらの集積によりエビデンスレベルの高い結論が得られるわけである。さらに、エビデンスに基づいた医療が実践されたのちに、たとえば、二つの異なる治療法が存在し安全性・有効性の等しい場合、どちらがある疾患の治療に対して費用対効果がよいのかを評価するために、臨床状態を系統樹として設定するマルコフ推移モデル作成し、その後に推移確率を代入するモンテカルロシミュレーションといった疫学、生物統計学的手法を用いて、CERが実施される。

抗悪性腫瘍薬治療などにおいては、患者の生存期間にQOLの観点も合わせた質調整生存年(quality adjusted life year: QALY)や、従来療法よりも1QALY多く得るために必要な追加費用(incremental cost-effectiveness ratio: ICER)と

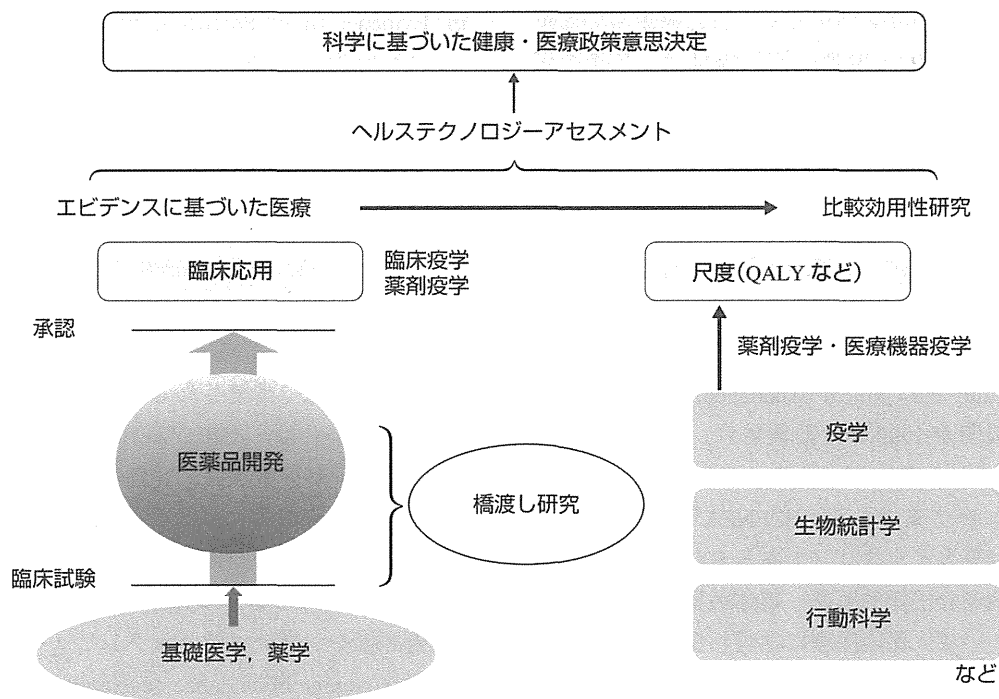


図1 ヘルステクノロジーアセスメントの概念図

ヘルステクノロジーアセスメントには、エビデンスに基づいた医療と比較効用性研究が内包される。

いった指標を用いることもある。いずれもリスクとベネフィットのトレードオフを焦点に当てている。

#### b. 海外における HTA の実例

アメリカのオバマ政権の医療改革においては、CERをHTAの中心に捉えている。たとえば、大腸癌などに適応のある抗悪性腫瘍薬のアービタックス®は、年間7万から9万ドルと多額の薬剤費が掛かる。アービタックス®による薬剤治療によって数か月の延命効果が見込めるが、CERにおいてはコストに対するベネフィットが大きくないと理解されている。しかしながら、公的皆保険ではないアメリカにおいては、選択の幅も尊重されている。患者、患者家族としては、CERによる科学的判断と同様の判断をするかという点も必ずしもそうではないという側面もある。アメリカにおけるHTAは、ヘルスケア関連技術の構造的な分析や政治的意思決定に資するものである。評価対象とし

ては医薬品や医療機器のみならず、診断法、治療法、医療システムをも含んでいる。新しいテクノロジーが出てきた時に、今までの既存技術や他の手法と新規方法との違いを評価するが、その評価方法はその有効性、適切性、影響度の評価となり、その評価時期は製品の上市前と上市直後が典型的である。評価者は政府の規制当局から独立した第三者の政府機関あるいは他の機関となる。HTA(狭義にはCER)の評価者によるリスクとベネフィットの評価結果は、関連する政策決定者に提供され、そのうえで意思決定がなされる。すなわち、アメリカにおけるHTAの結果は、政府機関であるFDAによる規制、制度設計に使用され、また公的な医療保険負担(メディケアやメディケイド)や償還金の適用範囲にどの技術まで含めるべきかを判断するCenters for Medicaid and Medicare Services(CMS)にも利用される。さらには民間の医療保険会社、患者個人個人に最適な医療を提供するための診断法、治療法、手順を選択するために、医

師や学会，病院も利用する。特に癌患者の診療についてのHTA関連の情報提供は，各種の国際的なネットワークがインターネット等を介して実施している。これはアメリカ単独の事情というよりも世界的な潮流といえよう。

HTAは疫学領域の研究としてアカデミアでも実施されるが，上述のように，社会保障政策のなかでも昨今は世界的に重要な位置をしめるようになっている。英国ではNational Institute for Health and Clinical Excellence(NICE)という行政機関が1999年に設置され，臨床有効性研究やCERを実施している。1999年には抗インフルエンザ薬であるRELENZA®の評価，2007年には吸入インスリンであるEXubera，2009年には抗癌分子標的医薬，抗体医薬のAvastin®などについて，保険医療に推奨しないなどの勧告を行っている。ドイツでも保健医療サービスの質と効率性を評価する機関として，Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen(IQWiG)が2004年に設立され，同年，スタチン系抗高脂血症医薬品の評価を発表している。また，公的な皆保険制度をもたないアメリカにおいても，1999年のクリントン政権時に設置されたAHRQが，オバマ政権下で強化された。民間の医療保険会社(HMO)も独自で行ってきたこのような評価を，政府としても実施していこうというわけである。以下にAHRQの取り組みについて紹介する。

## 5 アメリカAHRQの取り組み

政府機関としてのHTA実施のために，AHRQは4つのプログラムを提供・実施している。

- (i) Centers for Education and Research on Therapeutics (CERT)：医薬品や医療機器の利用により発生するリスク，ベネフィット，経済性等を比較する。
- (ii) Developing Evidence to Inform Decisions about effectiveness (DEcIDE)：コスト評価は実施しないが，医療用品の使用における適正性に特化して評価を実施している。

(iii) Evidence-Based Practice Centers (EPCs)：アメリカ内14施設のアカデミア(EPCs)と連携してHTAの実施を依頼している。

(iv) The Research Initiative on Clinical Economics (RICE)：英国におけるNICEと同様の役割を有し，医療介入による費用対効果，ベネフィットについての研究を実施している。

AHRQと各関連組織との関係は，上述のプログラムを通じて構築されている。たとえば，製薬企業であれば，AHRQがEPCsとして連携している大学等研究機関に評価を依頼することができる。政府機関，特にCMSは，CMS向けに特化したサービスを提供している委託する部署に評価を依頼する。AHRQに対してCMSから技術評価やシステムティックレビュー，データ分析(coverage of evidence development：CED)が依頼される際，AHRQはCMSの意思決定を支援するが，AHRQ自身はあくまでも透明性を保って評価研究を独立して評価を実施している。なお，HMOは独自の評価結果とAHRQの評価結果の両方を考慮して保険適用範囲を決定している。現時点ではHMOによる評価はCMSと類似しているが，オバマ政権下における医療改革が実現した場合には，HMOの保険適用範囲も変わってくるだろう。患者，あるいは国民にとっては，当該HMOが高価な医療技術の保険適用を行うか，あるいは保険適用外のコストがどの位かかるかという点も，医療保険を選ぶ際の意思決定にかかわってくるであろう。

### a. AHRQの活動

#### 1) 学会との連携

AHRQの研究は，特に上述の(iii)などではアカデミックベースであり，大学と連携して研究を行っている。また，臨床医の学術団体，学会，患者団体とも協力関係がある。また，14の大学機関には，HTAにおける疫学研究に研究費を配分し，評価を実施させている。また，大学側から新規研究の提案申請がある場合には，審査を経てAHRQから申請研究に対し研



究費支援をする場合もある。AHRQは、国際薬剤疫学学会(International Society for Pharmacoepidemiology)に参加し、英国NICEとも3年にわたる共同研究(coverage evidence for development)を実施、またアジアにおいては韓国のソウルにおいて行われている国際会議に参加、オーストラリアとの共同研究、Guideline International Networkなどの作成が現在進行している。WHOとは臨床試験データのデータベース作成も行っている。わが国との公式な関係は、政府レベル、学術レベルともにまだ構築されていないようである。

## 2) システマティックレビューとレジストリ

AHRQの実施するCERにおいては、各種論文を用いたシステマティックレビューの手法や評価法を開発しており、昨今は確立されたものとなりつつある。AHRQはコクラン共同計画にも積極的に参加しており、公表前の文献や英語以外の文献の評価や比較をしたり、患者個人のデータを分析したりすることもある。AHRQのシステマティックレビューの結果はウェブサイトにも公表されている。また、最近ウェブサイトでの公表にあわせてアメリカ内科学会雑誌(JAMA)などの学術誌にも論文発表をしている。特定の領域に対して、科学的に信頼できるエビデンスがあるかどうかの調査を行い、システマティックレビューによってエビデンスレベルの脆弱な領域の研究課題決定や、またエビデンスレベルを強化するための研究を行っている。

システマティックレビューに際しては、基本的には査読学術論文を検討対象としているが、場合によっては民間保険会社やメディケアプログラム、電子カルテから収集したデータを用いて、エビデンスレベルを向上する試みも行っている。このような場合には、有効性の結果を検証するための臨床試験データによる公表論文以外の臨床結果も使用して評価をすることができる。しかしながら、アメリカにおいてもランダム化されたデータが不十分のため十分な基盤情報が足りないということが明らかになってきた。このため、最近政府がCERのためにイン

フラを設立し、後ろ向きのみならず前向きの疫学研究のための新しいデータベースを構築、レジストリを強化しようという投資が始まったのである。2011年までには前向きの疫学研究のための新しいデータベースインフラが構築され、CERのためのデータ整備が支援される予定である。各疾病領域や手法の確立に向けて、AHRQとNIHが共同してCERのための重要な実例選定などの討議を行っているようである。

## 6 AHRQにおけるCERの実践と今後

昨今の景気後退の波を受けて、アメリカ政府においては約11億ドルがCER関連のアクティビティに予算配分された。そのうちAHRQには約5億ドルが分配された。そのうち、多くの予算は上述のようなCER研究を継続するためのインフラ設立、すなわちデータベースの整備、レジストリなどに使用された。データベース整備関連では、AHRQは2007年に“Registries for Evaluation Patient Outcomes-A User's Guide”を発行した。ここではデータベースの設置の条件やレジストリの在り方、研究使用について網羅的に解説がなされている。韓国語や中国語には翻訳が出されているようである。AHRQ自身もこのようなデータベースのインフラを利用して10の大規模臨床研究や、6つのネットワーク研究(前向き研究、既存データの分析研究など)を実施している。さらに、トランスレーショナルリサーチの領域においてもエビデンスに基づいた臨床データの最適な運用に関する研究に研究費配分を実施しているようである。若手教育についても、数か所のアカデミアにおける学生やポスドク(Post-Doctoral Fellow)がCERを実施するためにデータベースを運用し、またこのような領域の研究を行う若手研究者向けのアワード(表彰)にも支援している。

### a. CERが重要な点

CERが重要な点は、患者や政策立案者が抱える課題を明確にできることである。また、研

究者や政策立案者、医療関係者が集まり、重要な CER 研究の結果やトピックを共有することにも AHRQ は積極的である。このような会議体を経て、今後どのような研究領域を重視して、どれくらいの規模の研究資金を投入すべきかなどを決めていく。AHRQ においては、CER のプロジェクトは現在 200 件ほどが実施されている。CER の各プロジェクトの対象医薬品などの選定に際しては、まず主としてメディケアのデータを分析し、高コストなものや医療上のインパクトが大きいものを選択している。2007 年位に CMS が医療技術評価をすべき優先順位を決めた際には、数回にわたる公開会議を実施し、コストや患者数、治療可能性といった観点から慎重に領域を決定した。

HTA はヘルスケアの効果や提供体制そのものを改良し続けるために設計されているが、まだまだ運用面では問題を孕んでいる。たとえば、アメリカ内外、あるいは公的機関と民間機関との間においても、まだ評価方法の標準化や当事者間の同意、透明性が図られているわけではない。今後のオバマ政権の医療改革は、AHRQ などにおける CER の結果をより有効に活用し、どれだけ国内の医療提供網を改良できるかにかかっていると思われる。将来を見越して、大手製薬企業や HMO は、HTA、CER などの評価と、それによる意思決定分析を実施していくことを早期に表明している。

## 7 感染症ワクチンの費用対効果研究

古典的に用いられてきた感染症ワクチンについて、New England Journal of Medicine の 2011 年 11 月 10 日号では、アメリカのワクチン政策において、安全性、有効性、疾病の特徴等のほかに重視されるようになった費用対効果について紹介している。医療の費用対効果は、世界の医療政策のなかで近年ますます重要視されており、特に英国や豪州では医療制度とは切っても切り離せないものとなっている。

アメリカにおいては、免疫治療アドバイザー

リー委員会 (ACIP) がワクチンの実施計画や備蓄、費用対効果、保険プログラムへの組み入れの公式諮問機関であるが、ACIP もアメリカ現政権の低額医療法案 (Parent Protection and Affordable Care Act (PPACA) 111th Congress Public Law 114 March 23, 2010) からの圧力を受けるようになった。現在、アメリカにおいて個人が生涯に受けるワクチンの社会的費用は男性が 1,450 ドル、女性が 1,800 ドルとなっているが、元来、ワクチンは非常に費用対効果の高いものである。しかし、2009 年に承認された子宮頸癌予防のためのヒトパピローマウイルス (*human papillomavirus*: HPV) ワクチン (1 回 82 ドル) について、ACIP は、当初は男性についての HPV ワクチンの投与は費用対効果の観点から推奨せず、女性についても年齢制限を提案した。しかし、最近では肛門癌の予防における同性愛者への投与のみならず、男性へのワクチン投与の費用対効果もあることがわかってきた。感染性髄膜炎ワクチン (1 回 109 ドル) の費用対効果については、疾患頻度の低さやワクチンが比較的高価であることを理由に限定的使用が推奨された。費用対効果の算出方法については、一つ一つのワクチンの費用対効果があるとしても様々なワクチン投与全体としてはどうなのか、また、年代層別の解析、供給量、他の感染症との相互作用など今後解決すべき課題もある。アメリカ政府の求める 10 年以内の 3,000 億ドル以上の医療費削減を実現するためには、医療分野における投資とその効果を見極める必要があり、いま最優先で推進されている CER は医療やワクチン政策決定の鍵となっている。

わが国においては、厚生労働省から発表されたワクチン産業ビジョン以降、ここ 2 年でワクチンの臨床試験および非臨床試験実施のガイドラインが発出されているが、いまだ費用対効果についての議論は少ない。現在、世界の医療に HTA の波が襲っており、EBM から CER に重要性がシフトしている感もある。ワクチンや創薬はひいては社会福祉の実現につながるものであり、費用対効果の理解こそが研究者にも必要

となろう。

### おわりに

先制医療の実現のためには, 先進国の人口の高齢化や国際的な人口の爆発的増加などによる医療政策の変化, わが国においては現在そして未来の医療制度をどう考えていくかを踏まえて, 費用対便益も含めた医療技術評価研究を推進していく必要がある。さらに重要なことは,

国民一人ひとりが医療には高いコストがかかっていることをよく理解し, 前述の分母と分子のいずれも担っているという事実を共有することである。そのためには医療, 健康における国民のリテラシーを十分に勘案していかなければならないだろう。

### ❖文献

- 1) Kawamori R, *et al.* : *Lancet* 373 : 1607-1614, 2009

### ■ 著者プロフィール ■

#### 川上浩司(京都大学大学院医学研究科薬剤疫学教授)

1997(平成9)年筑波大学医学専門学群卒。横浜市立大学にて耳鼻咽喉科研修後, アメリカ連邦政府食品医薬品庁(FDA)生物製剤評価研究センター(CBER)にて細胞遺伝子治療部 臨床試験(IND)審査官, 研究官を歴任し, 米国内で大学, 研究施設, 企業からFDAに提出された遺伝子・細胞治療, 癌ワクチン等に関する臨床試験の審査業務および行政指導に従事。

東京大学大学院医学系研究科 先端臨床医学開発講座 客員助教授を経て, 2006(平成18)年より京都大学教授。2010(平成22)年より京都大学理事補(研究担当), 2011(平成23)年より京都大学学際融合教育研究推進センター・政策のための科学ユニット長。

専門は, 医薬品や医療機器の開発と評価や適正使用, 費用対効果研究。

ワインとハードロックと世界遺産探訪とアンチエイジングが好き。

慶應義塾大学シンポジウム

## 創薬/創医療機器：なぜ私は海外に活路を求めるのか、 なぜ私は日本に活路を見いだすのか

講演

### 京都大学における開発型臨床試験と環境整備

京都大学理事補 京都大学大学院医学研究科薬剤疫学教授 川上 浩司

本日は、京都大学の全体の臨床試験、あるいは臨床研究の体制をどうやっているのか、そのご紹介を中心にしたいと思っております。

京都大学も、探索医療センターやAKプロジェクトなど様々な取り組みをしていて、「そもそも何がどうなっているのかよく分からない」と内外からいわれることがよくございます。そこで、実際に我々は何をして、どういう組織があるのかということと、先ほどの宮田先生のお話のとおり、日本で何ができるかということ、あるいはアカデミアで何ができるかということをお話し申し上げることができればと思います。

我々のところには、大きく分けて組織として臨床研究を実施、支援するところ、かかるところとして6個の部署があります。1つ目が附属病院に2000年に設立された探索医療センターです。橋本先生もセンター長をされていたことがあります。2つ目が、附属病院の治験管理センターです。先ほどの探索医療センターは大学の中のシーズ、あるいは外のシーズを中心に、いわゆる first in human を受け持っているところです。2番目の治験センターの部分は、いわゆるコンベンショナルな、phase II・IIIを中心とした企業治験を受けるところです。一部、探索医療センターを中心としたものの医師主導治験も扱っています。3つ目が、医学研究科に2001年に設立されたEBM研究センターというものがございまして。ここは企業と共同で行うような、いわゆる phase IV、製造販売後のアウトカムリサーチを取り扱っています。

医学研究科に、2011年以降、メディカルイノベーションセンターができて、ここはどちらかという、探索の段階、シーズ探索の部分から臨床試験につなげるための部分を担うというところがございます。

5番目が、去年、医学部附属病院にできた先端医療機器開発・臨床研究センターというところです。4番目が創薬に関係しているところで、5番目は医療機器の開発です。医療機器はメーカーだけではなくて、大学、あるいは研究者のちょっとした使い勝手云々の取り組み、試行錯誤が大きいので、こういうところを取り持つというところです。

様々な取り組みをやるのはいいのですけれども、本質的に人を養成しなければいけない、あるいは、そもそも臨床試験とは何なのか——疫学に全部基づいていますから——疫学とは何なのか、様々な薬事の交渉の仕方を教えなければいけないので、大学院として人を育てる場としての社会健康医学系専攻が重要です。これが6番目で、2000年からつくられております。私の正規の所属は6番目ですけれども、これらを簡単にご説明します(表1)。

まず探索医療センターですが、これは基本的には京都大学の中の医学系、工学系、薬学系、農学系で、様々な研究者が切磋琢磨して研究をしている中で、シーズとして医療に応用できるのではないかとものが上がってまいります。場合によっては他大学から、あるいは、製薬企業が自分たちではリスクを負えないようなもの——疾病領域が非常に狭い、患者さんが少

表 1 京都大学における臨床研究実施・支援体制

1.	京都大学医学部附属病院 探索医療センター (2000 年 -)
2.	京都大学医学部附属病院 治験管理センター
3.	京都大学医学研究科 EBM 研究センター (2000 年 -)
4.	京都大学医学研究科 メディカルイノベーションセンター (2011 年 -)
5.	京都大学医学部附属病院 先端医療機器開発・臨床研究センター (2011 年 -)
6.	京都大学医学研究科 社会健康医学系専攻 (SPH; 公衆衛生大学院) (2000 年 -)

ない等、様々な理由で相談があります。我々のところでは医師主導で、どうしても疾病の特徴に応じた臨床試験をやりたいというお話をいただきますと、探索医療センターに医療開発管理部というところがあり、ここでレビューを行い、我々がコミットした戦略がとれるかどうかを判断します。医療開発管理部には開発部、臨床部、検証部という3つの部門があって3人の部長がおり、それぞれの業務を行っているのですが、そこでのレビューを行った後、病院長から、これを支援するかどうかということに対して決定いただくということをしております。

探索医療センターの中では、臨床試験の準備で、まずプロトコル委員会を立ち上げて、これを戦略として、最終的にはどこまで大学がコミットするか、治験をやるのか、高度医療評価に持っていくのか、先進医療の申請までするのか、あるいは、どこの段階で企業がそれを引き取ってくれるかどうかのプレネゴシエーションを行っておきます。臨床試験が始まりますと、進捗の管理、リクルート、安全性情報の管理、監査対応等々をします。試験が終了すると、最終的な出口の部分にかけての交渉を行うということで、一連の萌芽的な部分から出口までをプロジェクトマネジメント (PM: これが一番大事です) が走り回って行くということです。また、薬事部門も兼ねていまして、PM が実際に PMDA との交渉等、あるいは場合によっては FDA からの情報の入手等も行っています (図1)。

企業と病院の連携ということになりますが、大学としては、やはり POC Study のところに探索医療センターとしては主眼を置きたいと考えておまして、大学ならではの、POC ができるような phase I, あるいは II a の部分をいかに迅速に行うかということに特化した取り組みをしています (図2)。

支援体制、拠点体制として、病院の組織についてですが、探索医療センター長がおり、基幹部門として3部があります。開発部がプロジェクト管理や薬事の部分や文書管理等、臨床部が実際に臨床の部分の CRC 等の所管や試験担当の医師の支援などを行っております。検証部はデータの質の管理、データマネジメントのところやモニタリングの外注の窓口、統計解析を担っており、これが連携することによって肅々と事業を進めているということになってございます (図3)。

探索医療センターを10年間やってきて、様々なプロジェクト、新しいシーズを応用化しようという取り組みの中で、実は全部が全部うまくいったというか、華々しかったというわけではないと思います。つまり、試行錯誤があって、うまくいきそうだけれども、うまくいかなかったものや、出口をみつけるのに苦労したもの等もあるわけです。しかし、これはやってみ

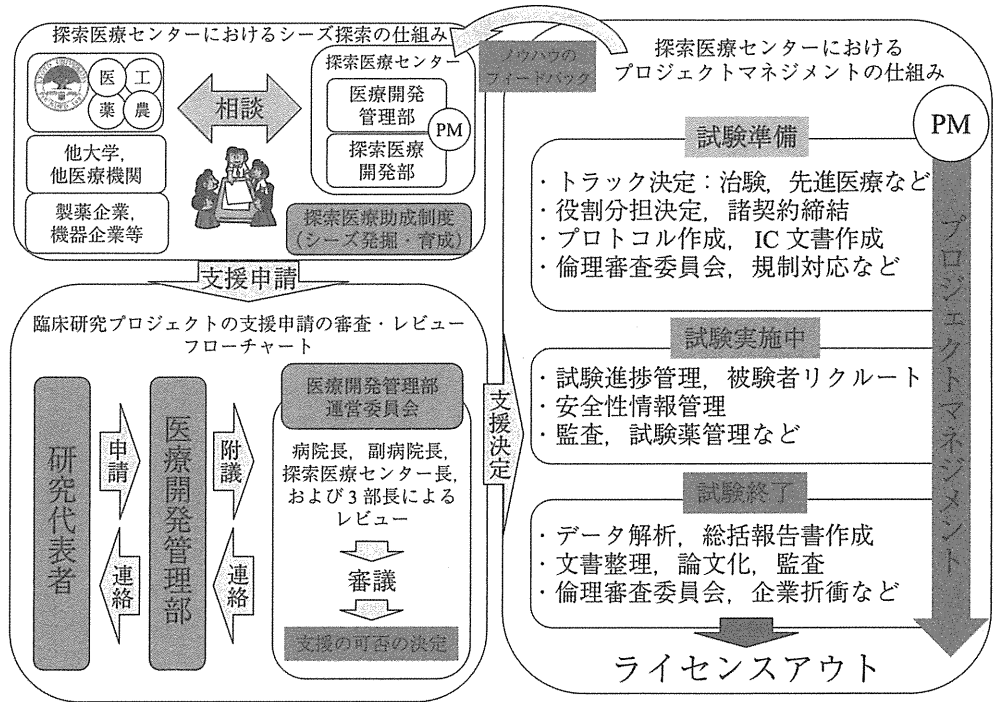


図1 シーズリクルーティングメカニズムとプロジェクトマネジメント

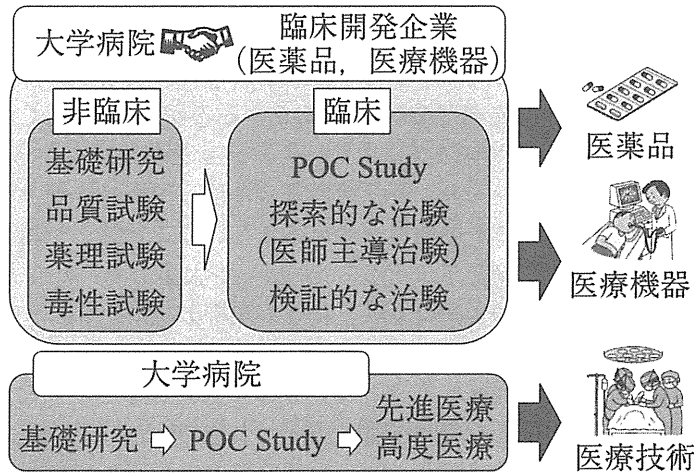


図2 京都大学医学研究科（探索医療センター）の目指す臨床開発

なければ分からないということがありますので、そういった中でノウハウを蓄積して、最終的にはスパイラルで雪だるまのように広がって膨れていくということができればと思っているわけです（図4）。

2つ目の組織が、いわゆる治験の部分ですが、平成9年に治験事務局として設置されています。京都大学は元々は治験を活発にやろうというようなことを目標とした組織づくりを行ってきたわけではなかったのですが、探索医療センターとのシナジー効果、あるいは後で話をするEBMセンターもございまして、昨今ではかなり高い評価をいただいています。また、契約後の遂行、患者さんのきちんとしたリクルートメントや予定症例数の確保ということに関して

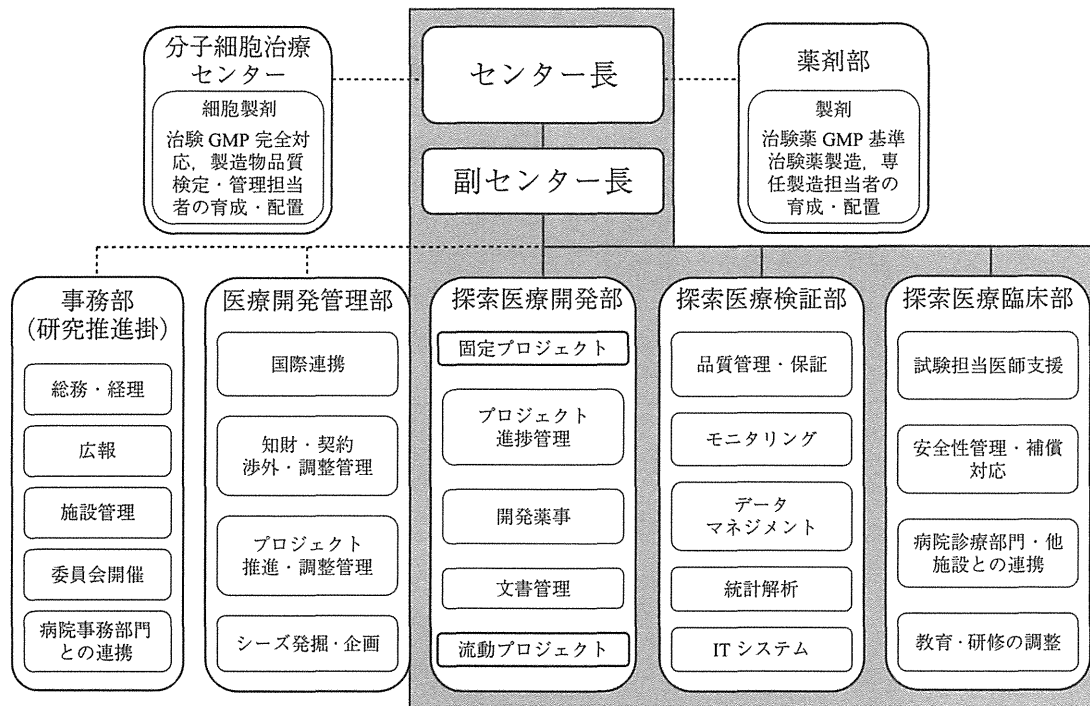


図3 橋渡し研究の支援拠点体制

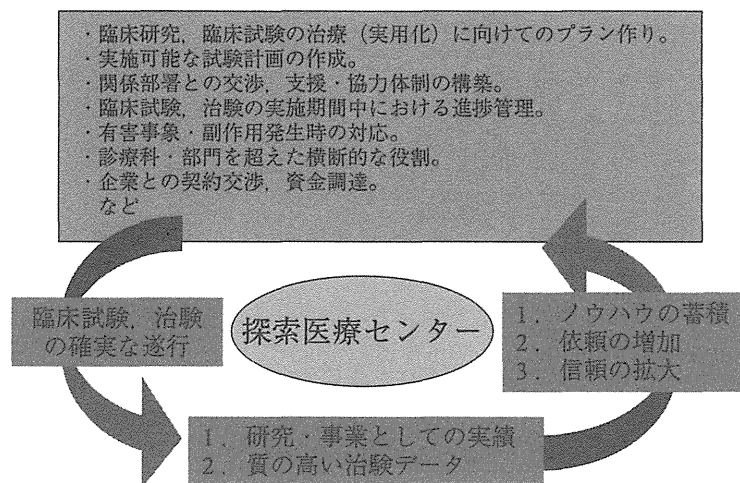


図4 探索医療センターの役割

は順調に行う例が多いですので、ご依頼いただければと思います。私は、治験ではIRBの委員長としてずっとやらせていただいています。

3つ目が、EBM研究センターというところです。これは平成13年にできましたが、ここは製造販売承認後、市販後の薬剤に関する価値をどうするのか。EBMでいえばエビデンスレベルのより高いところにエビデンスを持っていくための、臨床試験をさらに積み重ねていくということを行っています。これも企業が単独で行うということになりますと結構大変です(表2)。お医者さんたちをつかんでやる中で、Marketing trial等、いろいろいわれたりしますから大変なところもあるのではないかと思います。大学で、プロトコルの設計から始まり、

表2 EBM 研究センター設立の目的と業務

<p>EBM 研究センターは、我国における EBM（科学的な根拠に基づく医療）の実践に必要な臨床データを収集・解析するため、データマネージメントを支援するとともに、研究者相互の協力の促進を図り、以って我国の医学研究の発展及び医療の向上に寄与することを目的とする（平成 13 年 2 月設立）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 臨床試験に必要なプロトコル・CRF 等の作成のサポート，データ収集，データマネージメント及び統計解析</li> <li>2. 臨床試験を行う上で必要な事務局機能</li> <li>3. 我国及び外国の臨床試験，臨床研究を行う研究者，研究組織との間の連絡及び研究協力の促進</li> </ol>
--

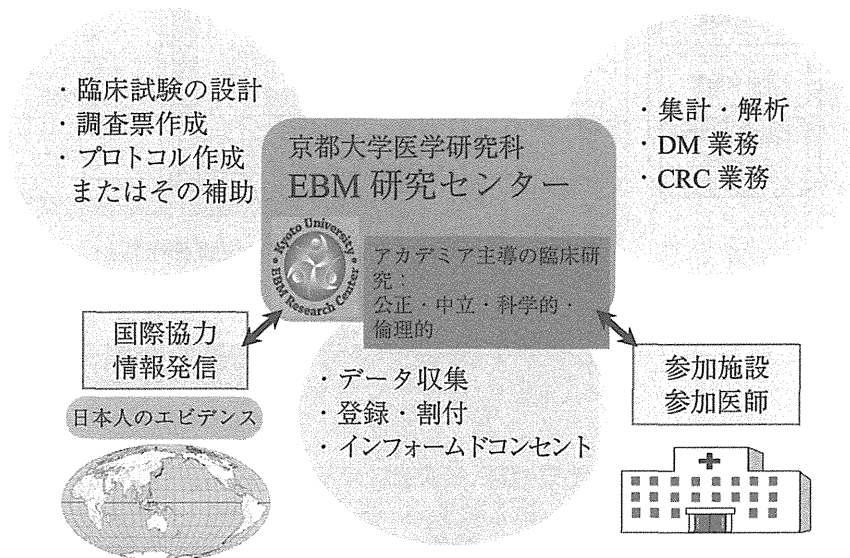


図5

関連の病院や関連の疾病領域の先生にお願いして症例を確保することを含め、最後は統計解析、論文化まで実施する、アカデミアとして集中的に行う組織でございます（図5）。

現在、結構な数のプロトコルが動いておりまして、京都大学のみならず、その他の大学からもご依頼をいただき、様々なトライアルが行われています（表3）。

4番目のメディカルイノベーションセンターは医学部にあります。先ほど野木森会長からお話がありましたが、大学医学部の強みは、各疾病の症例があるということ、クリニカルサンプルがとれることです。そういったもののバンキングも場合によっては可能です。さらに、研究について、京都大学はファーマコゲノミクス等の部署もあり解析もできるので、新しい創薬に対して clinic to bench ができないかということがコンセプトとなります。メディカルイノベーションセンターは様々な情報を研究に生かしていくことを目標としてつくられたものでございます（図6）。

メディカルイノベーションセンターは企業と医学部との連携ということで、アステラス製薬とのAKプロジェクトがきっかけになったのですが、製薬企業の方々が実際に大学にやってきて、大学の中で研究を始めると、文化が全然違うことがお互い分かってきたわけです。そう



表3 進行中の臨床試験・疫学研究

試験名	研究代表者	対象者数
糖尿病合併高血圧患者におけるシルニジピンの腎保護効果に関するランダム化比較試験 (SAKURA)	東京大学 藤田敏郎	500 例
慢性腎臓病を合併した脂質異常症患者を対象にアトルバスタチンが推算糸球体濾過量を指標にした腎機能への影響を検討する多施設共同研究 (ASUCA)	京都大学 中尾一和	330 例
糖尿病患者における冠動脈手術前後の至適血糖コントロールに関する多施設共同後ろ向き試験 (JMAP study)	京都大学 坂田隆造	1522 例
次性高血圧症 (特に内分泌性高血圧症) の全国調査 (Project-E)	京都大学 中尾一和	1000 例
健診データによる生活習慣病・慢性腎臓病の解析 (Kyoto Surveillance)	京都大学 保野慎治	のべ16万人
HER2 陽性の原発性乳癌患者を対象とした補助療法としてのトラスツズマブの有用性を検討する観察研究 (JBCRG-C01)	京都大学 戸井雅和	2000 例
前記の再発乳癌患者を対象としたトラスツズマブの有用性を検討する観察研究 (JBCRG-C02)		70 例
ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の原発乳がんに対するドセタキセル/シクロホスファミド (TC) 療法, 5-フルオロウラシル/エビルピシン/シクロホスファミド (FEC)-TC 療法, TC-FEC 療法による術前化学療法のランダム化試験 (JBCRG-09)	京都大学 戸井雅和	195 例
手術可能な HER2 陽性乳がんに対する Trastuzumab + Cyclophosphamide + Docetaxel を含む術前化学療法のランダム化第II相比較試験 (JBCRG-10)	京都大学 戸井雅和	180 例
糖尿病ホルター心電図検診多施設共同臨床試験 (NIHON study)	広島大学 木原康樹	395 例
多発進行肝細胞癌に対するシスプラチン-TACE 療法とエビルピシン-TACE 療法との有効性に関する無作為化比較臨床試験 (TACE 試験)	京都大学 波多野悦朗	160 例
肥満残存高血圧合併睡眠時無呼吸患者に対する防風通聖散及び大柴胡湯の治療効果の比較と病態生理の解明 (OHOK study)	京都大学 陳和夫	110 例
中枢型睡眠時無呼吸を合併した慢性心不全患者における Adaptive Servo Ventilation 療法と酸素療法の治療効果の比較検討 (CHF-Sleep)	京都大学 三嶋理晃	34 例
冠動脈インターベンション後外来心臓リハビリテーションの効果に関する前向き無作為割り付け試験 (J-REHAB PCI)	国立循環器病研究センター 後藤葉一	400 例
2型糖尿病患者に対する DPP-4 阻害薬の有効性と安全性に関する検討 (J-PLUS)	京都大学 細田公則	250 例
内臓脂肪型肥満関連指標とメタボリック症候群発症に関する縦断的研究 (MERLOT)	京都大学 上嶋健治	1500 例

センターでは、京都大学医学研究科の基礎・臨床医学現場で得られる情報・リソースと企業の最先端創薬技術を結集し、疾患モデル動物やヒト組織サンプルを利用したヒトへの外挿性を早期に「実証・評価」し、革新的医薬品に繋がる治験薬候補品の創出を行う。

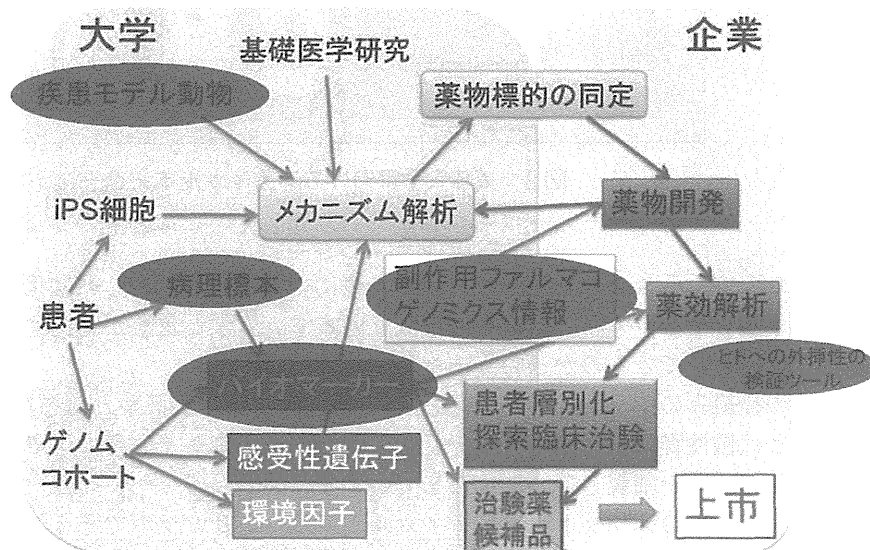


図6 メディカルイノベーションセンターの戦略

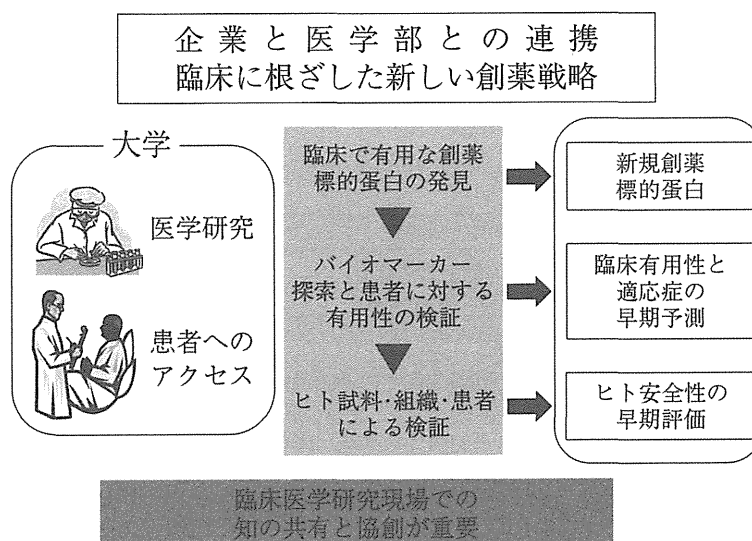


図7

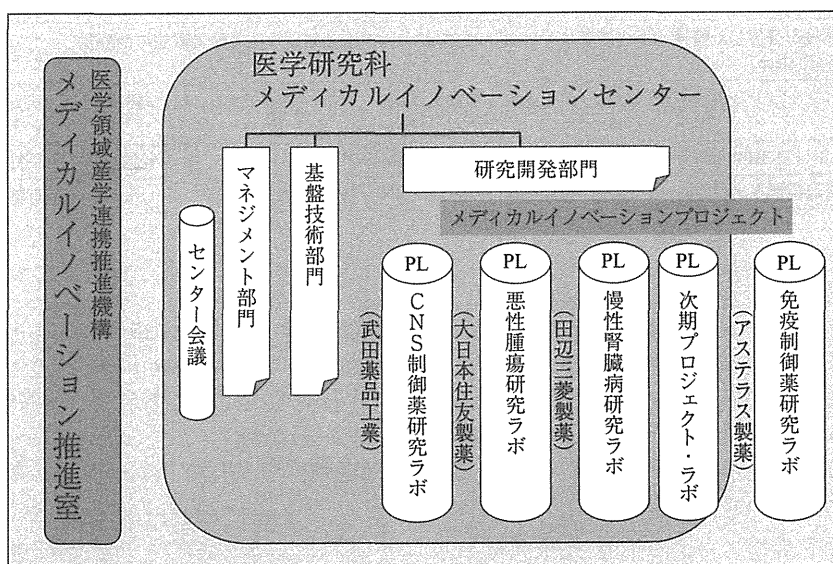


図8 京都大学におけるメディカルイノベーション

いった中で、それぞれの企業が大学と一緒にやることで、新しい文化の形成ができないかということがももとのコンセプトとなっています。大学と企業が連携することで新しい薬の発見がどのくらいできるのかというチャレンジです（図7）。

この枠組みの中で武田薬品工業とはCNS、大日本住友製薬とは悪性腫瘍（がん）、田辺三菱製薬とは慢性腎臓病研究、アステラス製薬と免疫制御薬ということで、様々な領域での研究がなされて、薬を創製していこうとしています（図8）。

大学としてのメリットは、メディカルイノベーションラボでそういったお金がつくことにより、我々の大学にもたくさんの優秀な研究者、学生がいますから、そういった若手の研究者たちがさらにポストを得ることができて、新しい薬をつくるためのPIとして活躍していく。その後、アカデミアで活躍されるか、企業に行かれるかは分かりませんが、そういった道の門戸

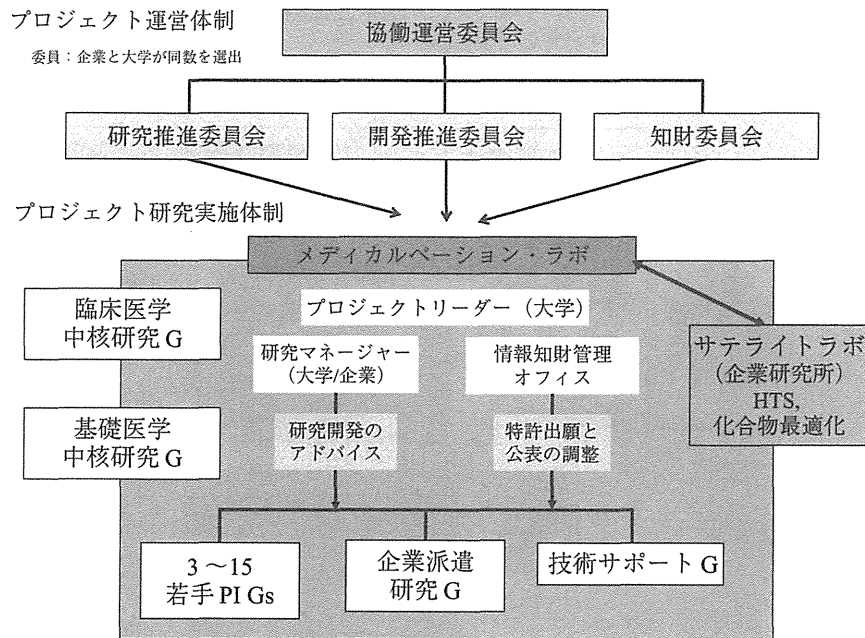


図 9

を少しでも多く開くということに関してメリットがあるということを実感しています (図 9)。

5 番目の医療機器に関して、先端医療機器開発・臨床研究センターは経済産業省とのプロジェクトとしてつくられていまして、素敵な建物ができています。もともとは京都大学とキャノンで、キャノン・京都大学プロジェクト (CK プロジェクト) がずっとなされているのですが、今キャノンには、新しい光音響マンモグラフィという次世代のマンモグラフィ等、様々なものをつくりたいという思いがあります (図 10)。

それに関連して、鳥津製作所や三菱重工業など様々な企業が四次元の放射線治療や、日本がまだ手をつけていないイメージング領域について、実際に研究だけではなくて、大学を使って臨床試験まで進めたいということがあります。そういった建物をつくり、産学連携の部署も設置した上で、取り組みを行っているところです。実際には開始されたばかりで、試行錯誤が続いているところですが、華々しい成果が出せることを期待しているところでございます (図 11)。

最後の部署が社会健康医学系専攻といわれるところです。医学研究科は基礎医学、臨床医学の他にもう 1 つ、社会医学という部署があり、そこを所管しているところです。西暦 2000 年に日本で初めて文部科学省から、いわゆる理系の専門職大学院として設置が認可された、日本初の公衆衛生大学院です。School of Public Health といわれるところで、SPH と俗にいわれます。ご存じのように、アメリカやアジア各国では医学部と同じぐらい、Public Health School は力を持っていますし、公衆衛生の様々な領域、企業、あるいは WHO, NGO, FDA の実務レベルのトップは皆、MPH の資格を持っています。日本には全くなかった概念の学校なわけです。

臨床疫学、医療疫学、統計学 (statistics)、私が所管している薬剤疫学や臨床研究管理、ゲノム疫学や医療経済、医療倫理、遺伝学、ヘルスリテラシー、行動学 (認知行動)、環境衛生、予防医学、社会医学 (感染症疫学) の部署を 1 つのスクールに持っているという中では、日本で最大の組織でございます (表 4)。

さらにこの中で特徴的なのは、2005 年につくられた Master of Clinical Research というコースです。医師あるいは医師免許を所持している日本中の若手医師 (5 年目から 10 年目ぐらい

- ▶ 2011年4月、京大病院の組織として医療機器開発のための産学連携臨床研究拠点を設置（経済産業省先端イノベーション拠点整備事業）
- ▶ 京大・京大病院が持つニーズ・シーズ・インフラと産業界が持つシーズ・ものづくり技術を連動させ、産学連携による成果を効率的に導出することが目的

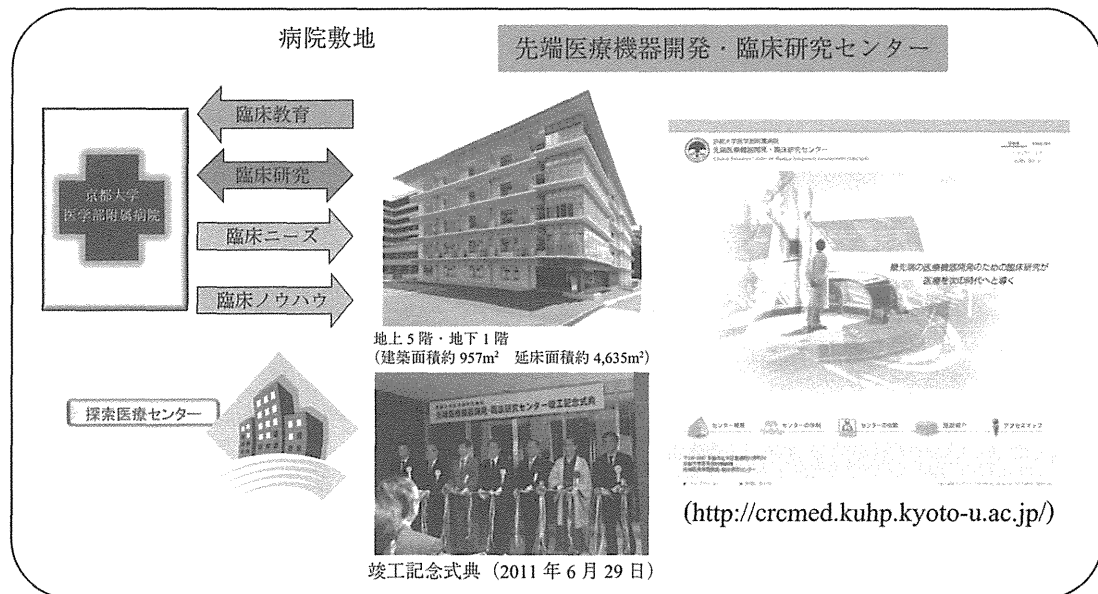


図 10

- ▶ 医療機器開発スーパー特区からの2研究プロジェクトを含めて、8研究プロジェクトと産学連携オフィス1機関が活動を開始（2012年2月現在）
- ▶ 医療機器の臨床研究から薬事申請までを迅速に行うことで、早期診断から治療までの革新的な医療機器の速やかな実用化を目指す

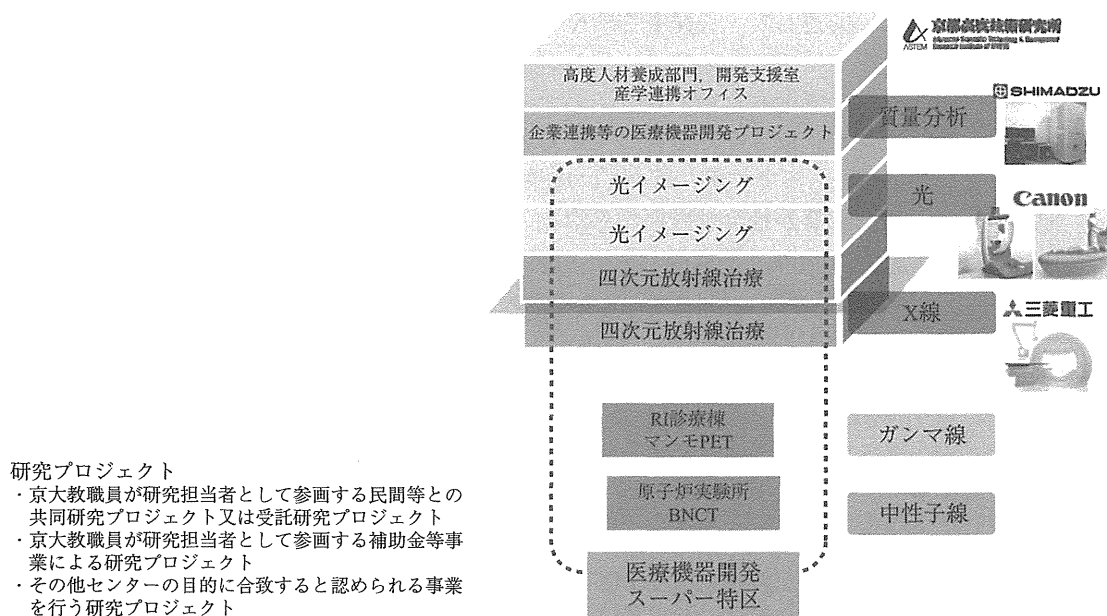


図 11