

21世紀の 保健医療を考える

No.72



臨床試験の課題と 探索医療の挑戦

京都大学探索医療センター探索医療検証部教授
(財)先端医療振興財団臨床研究情報センター客員研究部長

福島雅典

福島雅典(ふくしま・まさのり)先生プロフィール

京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部教授

京都大学大学院医学研究科薬剤疫学教授

(財)先端医療振興財団臨床研究情報センター客員研究部長

1973年名古屋大学医学部卒業。名古屋第二赤十字病院医員、74年京都大学大学院医学研究科、76年浜松医科大学助手を経て、78年愛知県がんセンター病院内科診療科医長。92年より京都大学・浜松医科大学の非常勤講師、2000年より京都大学大学院医学研究科薬剤疫学教授。

2001年より、京都大学医学部附属病院探索医療センター検証部教授、02年より(財)先端医療振興財団臨床研究情報センター客員研究部長、現在に至る。

「メルクマニュアル」日本語版総監修、「カレントメディカル 診断と治療」日本語版総監修、PDQ®日本語版最新がん情報監訳・配信責任者。

専門は腫瘍内科学、臨床試験デザイン・管理・評価、薬剤疫学。

ご意見の要旨

トランスレーショナルリサーチとは「基礎研究から臨床開発の初期段階への橋渡し研究」である。研究者は患者の診断・予後を改善することを目的に、新しい治療法を着想し、開発する。

臨床的な意志決定をする際には、科学的根拠、倫理的根拠、経済的理由の3つの要素を総合して考えなければならないが、その決定的な根拠を与えるのが臨床試験である。

臨床試験は診断、治療、予防に関する仮説を検証するための、ヒトを対象とした系統的な介入研究である。中でも重要なのは第III相試験で、多くの患者を対象に有効性と安全性を実証する。

京大探索医療センターのゴールは疾病の征圧である。そのためのミッションが新しい治療法を開発することであり、そして治療成績を、特に難治性の疾患について改善することである。

現在、センターでは約50の研究を推進しており、ナショナルセンター的な組織である。神戸の臨床研究情報センターと連携して、将来的には常時150の臨床試験を管理し、欧米と競争できる体制にする。

センターの業務のひとつにアウトカムリサーチ(治療成績調査)があるが、今後も重要な疾患について実施し、state-of-the-art(医療技術の到達点)を示して標準治療の普及に努める。

米国のNCI(国立癌研究所)がネットで配信している「Cancer Information」の中核、PDQ®日本語版(<http://www.ccijapan.com/>)では、最先端の癌の標準治療に関する情報を閲覧することができる。

Current Cancer Information Japan(<http://www.ccijapan.com/>)は、最終的には、誰もが自分の病気に対して、どこの病院でどんな医療を受けるのがよいか、即座に分かる情報の提供を目指している。

日本におけるトランスレーショナルリサーチを推進・支援する中枢的拠点として、2001年4月、京都大学医学部附属病院に探索医療センターが設立された。現在までに全体的な仕組みがほぼ完成し、非常な勢いでトランスレーショナルリサーチを推進している。神戸にもトランスレーショナルリサーチ・インフォマティクスセンター（臨床研究情報センター）が設立され、2002年11月から稼働を始めた。

新しい治療法を開発する 探索医療

トランスレーショナルリサーチとは「基礎研究から臨床開発の初期段階への橋渡し研究」と定義される。研究者は患者の診断・予後を改善することを目的として明確に認識し、新しい治療法を着想し、開発する。しかし通常の研究の延長ではなく「開発」事業であり、実際の業務の中心となるのは臨床試験である。

日本では薬の副作用がしばしば重大な問題を引き起こしているが、日本における薬の開発と承認審査の仕組みは米国に比べて非常に遅れており、科学の水準を十分に満たしていない。過去の歴史に学ばず、同じ過ちを繰り返すことも問題である。日本の社会には現実を変えるダイナミズムが非常に乏しいが、探索医療センターは変化を起こすひとつの力となることが期待される。

基礎医学、実験医学と異なって、臨床医学においては対象としての患者は世界で唯一の存在であり、一人ひとり異なっている。患者は時系列で変化し、二度と同じ状態を繰り返すことはできない。繰り返し不可能な系に対

して、臨床試験という方法をとることにより追試が可能になるが、アウトプットは確率としてしか出てこない。

さらに臨床医学では、刻々と状態が変わる患者に対して刻々と意志決定をしなければならない。臨床的な意志決定をする際には、科学的根拠、倫理的根拠、経済的理由の3つの要素を総合して考えなければならないが、その決定的な根拠を与えるのが臨床試験である。

臨床試験は仮説を 検証する手段

臨床試験は診断、治療、予防に関する医学的仮説を検証するための、ヒトを対象とした系統的な介入実験である。外科の臨床試験もあれば、診断技術、治療薬、予防法の臨床試験もある。よく混同されるが、臨床試験は試験と同義ではなく、治験は新薬の承認審査を前提とした臨床試験である。臨床試験には第I相から第IV相までであるが、このうち、多くの患者を対象として有効性と安全性を実証する、もっとも重要な試験が第III相試験である。現時点での標準治療を受ける患者を対照群として無作為化比較試験を行い、その結果に基づいて、リスク/ベネフィット、あるいはコスト/ベネフィットについての評価を行う。

臨床試験においては、検証しようとする仮説が妥当であることが大前提であるから、仮説の妥当性の根拠を確定し、合意するまでのプロセスがもっとも重要である。また、代理エンドポイントと真のエンドポイントを混同してはならず、真のエンドポイントを取らなければならない。たとえば癌治療では腫瘍の

縮小は代理エンドポイントであり、延命が真のエンドポイントである。臨床試験をデザインする際は、科学の原則に基づいて「再現性」が保証されるよう、すなわち他のグループが正確に追試できるようにデザインし、プロトコールとして記述することが必要である。

探索医療センターの 目標と機能

京大探索医療センターと臨床研究情報センターのゴールは疾病の征圧である。そのためのミッションが新しい治療法を開発することであり、そして治療成績を、特に難治性の疾患について改善することである。京大探索医療センターは日本のアカデミアで初めての開発部門と位置づけられる。基礎の研究室、病院、企業の3者を結びつけて融合するかたちで開発を促進しようとするもので、新しいビジネスモデルといってよい。

センターのプロジェクトへの応募は企業からも受け付ける。ベンチャービジネス・ラボも可能であるし、特にバイオビジネスについてはインキュベーション・センター的な機能も考えられる。非常にフレキシブルな新しい仕組みとして可能性は大きく、我々はアカデミアとして初めて特許、薬事部門も保有しようとして検討している。

センターは開発部と検証部と臨床部からなる。臨床試験の計画、プロトコールの作成、CRF（調査票）のデザインなどから、臨床試験の実施段階では、患者のリクルート、登録、データベースデザイン、治験の管理などを行う（表）。このシステムを支えるには、臨床試

験全体を管理する試験指導医師、生物統計家、データ管理者、システム担当者などの人材が必要である。

患者が医療を選ぶための 情報提供

現在、センターではほぼ50の研究を推進しており、全国に開かれたナショナルセンター的な組織となっている。神戸では京都のほぼ3倍の規模を目指しているが、合わせて将来的には常時150の臨床試験を管理し、欧米との競争が可能になる体制を目指す。

センターの業務のひとつにアウトカムリサーチ（治療成績調査）があるが、2001年には京大、名大、奈良医大、関連病院など35施設の過去10年間における膀胱癌・膀胱全摘手術約1,100例の調査を実施した。今後も重要な疾患について実施して行き、state-of-the-art（医療技術の到達点）を示して標準治療の普及に努める。

米国のNCI（国立癌研究所）が世界に向けて配信しているホームページ「Cancer Information」の中核であるPDQ（Physician Data Query）により世界最先端の癌の標準治療に関する情報、研究情報を閲覧することができる。これを我々が翻訳し、PDQ®日本語版として提供している（<http://www.ccijapan.com/>）。ここを核として、日本で行われる臨床試験、診療ガイド、治療成績調査など、新しい重要な情報を随時加えていく予定である。最終的には、誰もが自分の病気に対して、どこの病院でどんな医療を受けるのがベストか、即座に分かるような情報を提供することを目指している。



生命を守るのが私たちの使命です。
ファイザー製薬株式会社

21世紀の 保健医療を考える

新しい社会の要請にこたえるために、いまわが国では保健医療制度の改革が進められています。保健医療の目的は、いうまでもなく私たち人間の健やかなくらしです。したがって、これら制度の改革は、私たち一人ひとりの生命とくらしを豊かにする保健医療の実現を目的に推進されなければなりません。とはいえ、保健医療の資源には、施設、人材、財源のいずれの面からみても限りがあります。限られたこれら資源を有効に活用するには、保健医療システムの改革のみでは不可能で、革新的な医療技術の開発に期待をしなければなりません。

保健医療改革は、明日の私たちのくらしに直接かかわっている問題です。わが国の有識者の方々のご意見をご紹介しながら、できるだけ多くの皆さんに望ましい保健医療のあり方をご自身の問題として考えていただこうと考えました。

ファイザー製薬株式会社

表1．探索医療センターにおける臨床試験実施体制(計画・実施準備)

段階	業務内容	開発部	検証部	臨床部	関連部門
計画	プロトコール作成 症例報告書デザイン 倫理委員会申請				倫理委員会
実施準備	被験者リクルート手順作成 登録・割付・割付表作成 データベースデザイン 試験管理手順作成 実施場所調整 検査・測定手順作成 薬剤割付(二重盲検) 謝金管理・健保補償				薬剤部 外来・病棟部門 検査部・外来検査機関 薬剤部 事務部門

表2．探索医療センターにおける臨床試験実施体制(実施・報告・監査)

段階	業務内容	開発部	検証部	臨床部	関連部門
実施	被験者リクルート インフォームド・コンセント 被験者のスクリーニング・登録 登録・割付情報管理 進捗管理 臨床検査の管理・検体処置 有害事象の対応 症例報告書記載 症例報告書回収 直接閲覧・モニタリング データ管理				病院長、倫理委員会
報告	統計解析 試験報告書作成				
監査					倫理委員会

本企画に関するお問い合わせは

ファイザー製薬株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7 〒151-8589

「ファイザー フォーラム」係まで