

●Series

「製薬医学： Pharmaceutical Medicine」 って、何だ？

第10回

医師主導臨床試験（アカデミックトライアル） の現状

藤原 恵一

日本製薬医学会 (JAPhMed)
(埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科)

〔抄録〕

本稿では、医療施設現場で臨床試験、特に新薬開発企業治験に関わるCRCやDMなどClinical Research Professionalsの方々に、医師主導臨床試験の意義と重要性を解説する。製薬企業治験だけではなくアカデミックトライアルに対する協力が得られるよう理解を深めていただきたい。

1 緒言

薬物を用いた治療法開発の臨床試験は、企業が行うもの（治験）と医師主導臨床試験（アカデミックトライアル）の二つに分けられる。治験の役割は、新薬の開発と既存薬の適応拡大であり、アカデミックトライアルの役割は、既存薬の最適な投与方法の開発、併用薬の探索にある。我が国では、治験の支援体制は「企業によるビジネス上の必要性」から莫大な資金が投入され、参加施設における「治験」支援の整備が進んできた。一方、アカデミックトライアルでは「金銭的支援がない」という理由で支援体制整備が置き去りにされてきた。その結果として、アカデミックトライアルは医師のボランティア活動という位置づけとなり、当然のごとく細かな対応が不可能となった結果、データの質が低下してしまった。最も残念なのは、その事実だ

監修 日本製薬医学会

日本製薬医学会 (JAPhMed) とは
製薬企業の勤務医を中心に約40年前に発足。その後、大学・医療機関・行政の勤務医も含め、2010年からは非医師会員の入会も開始、現在は約250人で構成する一般財団法人。創業から市販後までを包括した製薬医学の推進活動を展開中。
(<http://www.japhmed.jp/>)

国際共同治験や医師主導治験など、新たなエビデンス構築のオプションが次々と登場するなかで、医薬品が医療に占める位置づけを明確に認識した上で適切な臨床試験を設計し、日常診療における適正な使用を管理していくことは、今後ますます重要となってきます。この連載では、海外で発達してきた製薬医学（Pharmaceutical Medicine）の観点から、医薬品開発や安全対策について考えます。

を見て「企業治験の方が格上である」という誤った認識を持つ施設のCRC、DMが生まれてしまったことである。

諸外国では、企業治験とアカデミックトライアルは同格であり、むしろ社会的意義はアカデミックトライアルの方が高いとされている。我が国でも医師主導治験、高度医療評価制度など、開発申請、公知申請などの保険承認を目標とした新しいアカデミックトライアル制度が開始された。本稿では、医療施設の支援スタッフがアカデミックトライアルの意義を正しく理解し、我が国の医療の質向上に資するための一助となるよう解説したい。

2 アカデミックトライアルがなぜ重要か

前述のごとく、新薬の開発は主に製薬企業の役割である。諸外国では、大学の研究所から生まれたシーズを独自に開発するアカデミックトライアルが行われているが、最終的に市販するためには製薬企業のメカニズムに乗らざるを得ない。しかし、いったん市販された薬剤の価値は市場である「医師」によって判断されることになる。臨床現場の医師は患者に投薬することにより有用性を肌で感じ、より有効な併用療法などの新規治療法を考案し、最終的には第Ⅲ相比較試験を行い標準治療の改善を目指すのである。つまり、標準治療を凌駕する新規治療法の開発は医師のアイデアなくしては成り立たない。

第Ⅲ相比較試験は企業治験でやっているのではないか、という声もあると思われるが、それは承認申請を目的としたものであり、より良い治療法の開発はアカデミックトライアルにゆだねられているとあって過言

ではない。

例えば、婦人科癌領域では、卵巣癌における腹腔内化学療法¹⁻³⁾、paclitaxelのdose-dense weekly投与⁴⁾、あるいは子宮頸癌における化学療法同時併用放射線治療⁵⁾などによる予後改善は純粋なアカデミックトライアルから生まれた成果である。これら、腹腔内投与、paclitaxelの毎週投与、シスプラチンの放射線との併用など、いずれをとっても、企業は開発戦略としては狙上にも載らないアイデアであるが、患者の予後改善に大きく寄与しているのである。

また、非小細胞性肺癌におけるゲフィチニブの役割を明らかにする試験では、EGFRの変異を伴った患者においては、通常の抗癌剤治療よりもゲフィチニブ単剤投与が予後を改善したことが報告されているが⁶⁾、これは、海外における網羅的患者層を対象とした企業治験でネガティブな結果に終わったにもかかわらず、真に恩恵を受ける患者層を特定して薬剤投与が可能なことを示したアカデミックトライアルの成果であり、研究者の執念によって企業も救われた良い例といえる。

また、製薬企業は営利を目的としており採算性を優先した開発戦略をとるので、希な疾患は取り残されてしまう。この隙間を埋めるのがアカデミックトライアルということになる。米国NCIが中心となって希な悪性疾患に対するアカデミックトライアルの促進方法を模索している。

このように、アカデミックトライアルの意義は、「ビジネスとしてなりたたない」領域でより大きく、製薬企業の手が届かない隅々まで、良質の医療を提供する手段として極めて重要であることがおわかり頂けたと思う。

我が国の癌領域における アカデミックトライアルの現状と問題点

では、このように重要なアカデミックトライアルが、なぜ、我が国では「軽視」される傾向にあるのだろうか。一言でいえば、前述したように豊富な資金に裏打ちされたインフラ整備ができなかったため、品質管理がおろそかになったためであろう。

薬事法で規制を受ける企業の開発治験では、GCPの施行後より極めて厳格な品質管理が施設に要求されるようになり、治験を行う施設の支援体制が整備されるようになった。これは製薬会社から支給される治験契約金をもとにスタッフの雇用できたからである。

一方、資金的バックボーンを持たないアカデミックトライアルでは、10数年前までは、医師がプロトコルの作成から、データ収集、解析までを全て行っていた。これでは安全性情報の管理は不十分であり、また研究者の恣意的なデータ改竄なども監視できず、信頼できるデータ品質は確保できない。そのため、1990年代からJapan Clinical Oncology Group (JCOG) が多施設共同臨床試験グループとして責任ある臨床試験運営を目指した組織作りを開始した。現在ではJCOG以外にもWJOG、JGOGをはじめとした多施設共同臨床試験グループが多数のアカデミックトライアルを行っている。これらの試験を支えているのがデータセンターであるが、その整備は徐々にではあったが、年々進んでおり、現在ではCRC、DM、統計家などの介入が当然のごとく行われるようになり、中央のデータ管理システムは充実してきているといえる。

とはいえ運営は火の車であり、アカデミックデータセンターではスタッフの献身的働きによって支えられているのが現状である。これら臨床試験グループを支える資金源は、JCOGは公的資金を基にしており、その他のグループはほぼ100%企業からの寄附に頼っているが、十分とはとてもいいがたい。

一方臨床研究を行う施設、すなわち大学や一般病院は「悲惨」といってよい状況である。大多数の施設の管理者は、臨床研究は医師が手弁当で行うべき、と考

えているように思われる。これは、医療報酬が低水準に押さえられており、病院経営もままならないのに、臨床試験にヒトは割けない、という医療現場を反映しているためであろう。さらに問題なのは、研究を行う医師の中にも、臨床研究に伴う遵守すべき臨床研究に関する倫理指針は、単なるガイドラインであり法的規制を伴わないことを理由に軽視する者も依然として多い。

(視点を変えると、医師のボランティア精神が災いしたともいえるかもしれない。GCPに規制されている諸外国では、資金的バックアップのない臨床試験は行われないのである。)

この惨状を目の当たりにする治験に関わるCRCなどが、アカデミックトライアルを「格下」視するのはある程度仕方ない面もある。ただ、これを放置しては、患者に信頼され、かつ社会に自信を持って還元できる臨床試験結果を生み出すことは不可能である。したがって、現在最も遅れている研究施設におけるアカデミックトライアル支援システムの構築と研究者の教育が最重要課題なのである。

我が国の アカデミックトライアルの現状改善策

問題点をまとめてみると、我が国におけるアカデミックトライアルが研究施設において軽視される最も大きな原因は、金とヒトがないため、ということになる。この問題を解決するための取り組みを、国レベル、施設レベルにわけて見てみたい。

1) 国の取り組み

実は、厚生労働省はすでに問題解決を目的とした施策を打ってきている。一つは2002年の薬事法改正により可能になった医師主導治験と、2009年から施行された高度医療評価制度である。

医師主導治験は、製薬企業だけでなく医師が主導して臨床試験を行い、薬剤の承認申請が行える道を開いたものである。当然のことながら治験を行うための資

金は相当額が必要である。現在厚労省は日本医師会の治験促進支援センターに補助金運用を委託し、成果を上げてきている。ちなみに、我々が行っている医師主導治験では、各施設への配分は年間100万円+1症例あたり20万円の出来高払いとしている。

もう一つは、高度医療評価制度の制定とその適切な運用に向けた公的資金の投入である。高度医療評価制度は、健康保険の承認を得ていない薬剤や医療技術を新規治療として自費、または無償で提供しその他の部分を健康保険で賄う混合診療を認めた制度である。

本制度の目的は、新規治療の有効性が認められた場合には公知申請で健康保険承認を得ることにあるため、臨床試験データの品質確保は必須であり、当然それに伴う金とヒトの投入は必須である。しかし、2009年に制定された本制度は、当初経済的な支援が行われていなかったため、このままでは通常のアカデミックトライアルと同様の運営しか出来ず、本制度が「絵に描いた餅」となることを筆者は真剣に危惧していた。こんな中、2011年から厚生労働科研の一分野として、高度医療評価制度下で行う試験を支援する補助金制度〔医療技術実用化総合研究事業（臨床研究推進研究事業）〕が制定され、相当額の資金が投入されることになり、データセンターへの十分な受託費の支払いや、研究施設への一定額の配分が可能となった。競争的資金なので当然厳格な審査があるし、さらに研究開発等のマネジメントを担うプログラム・ディレクター及びプログラム・オフィサーによる、研究の進捗管理、研究計画や遂行の指導・助言などが行われるので、この資金を獲得した研究者には相当重い責任が課せられたことになる。

2) 研究施設の取り組み

それでは、これら公的研究費を受ける施設の整備状況はどうであろうか。残念ながら、研究施設での対応は十分とはいえない。医師主導治験には協力的施設は増えてきたが、「高度医療評価制度」への対応は、制度そのものの馴染みが薄いこともあり、まだまだこれからといったところであろう。

医師主導治験にせよ高度医療評価制度にせよ、企業治験のような高額を施設に配分することは不可能である。筆者は非公式ではあるが厚生労働科研を基に高度医療評価制度下で行っている臨床試験（iPocc試験）⁷⁾の参加候補施設に、いくら分配すればCRCの支援が得られるかを問い合わせたことがある。その結果、1症例あたり5万円～30万円と施設間差が極めて大きいことが分かった。厚労科研費から捻出できる金額を見積もった結果、1症例あたり10万円を施設配分することし、厚労科研補助金口座の所有者である埼玉医科大学学長と施設長との間に、研究協力契約を締結した^{8,9)}。治験のような「受託契約」としなかったのは、科研費内での受託費の割合に制限があるためであり、配分したのは「研究協力費」という名目となった。研究協力契約の内容を要約すると、「この資金をもとに、施設として研究者を支援することによってデータの品質を確保する」ということになる。ところが、これまで研究施設には受託契約の経験はあっても「研究協力契約」という形態が存在しなかったため施設での対応が混乱した。今後、研究施設としての経理の流れなどを含めて議論を深める必要があると痛感している。

それでは、研究施設においてアカデミックトライアルに対してなすべきサポートはどのようなものであろうか。まずは、アカデミックトライアルの品質管理基準の基準設定である。最も適切なのはICH-GCPに準拠することである。これを現状でいきなり適応するのは困難であるが、人的支援を行えば可能である。実際、当院をはじめとした婦人科腫瘍のグループでは、米国Gynecologic Oncology Group (GOG)の試験に参加するための手続きとして、施設の要件整備を行い、米国Office of Human Research Protection (OHRP)にも登録しFederalwide Assurance (FWA)を取得した。当然ながら、規制関係の環境整備と同時に行わなければならないのが、CRC、DMによる研究者に対する直接支援である。我々は、北里大学臨床試験コーディネーティング部とともに、第Ⅲ相試験を含むGOG臨床試験を管理してきた。また、これまでに米国NCI監査を2回受け（2007年、2011年）合格した実績を持つ

ており、ICH-GCP準拠の臨床試験支援体制は整ってきている。この例は特殊であることはいまでもなく、普遍性を持たせるには、各研究施設での環境整備を行うことが必須である。

これには相当額の資金が必要であるが、まずは既存のスタッフがアカデミックトライアルを支援することから始めざるを得ない施設がほとんどであろう。前述したような、公的資金による研究協力契約が根付いてきた場合、より多数症例を登録すればサポートスタッフの雇用に繋がるという好循環が期待できるが、第一歩は既存スタッフの奮起だろう。

一方で、企業治験を行っている施設では世界一高額を経費を製薬メーカーに要求しているのに、それをアカデミックトライアルの支援に回せないのか、という指摘（批判）もあることは施設運営責任者としては銘記すべきと考える。

5 まとめ

以上、アカデミックトライアルの現状と問題点、解決策について私見を述べた。現在のような状況が続くと、日本から良質のアカデミックトライアルは消滅してしまうかもしれない。このように遅れている研究施設整備を改善する目的で、平成24年度より臨床研究中核病院事業が開始されることになり、大きな期待が寄せられているが、序盤は施設のCRC、DMのボランティア精神が不可欠であることを強調し、皆さんの協力をお願いしたい。

■文献

- 1) Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, Franklin EW, Clarke-Pearson DL, Malviya VK, DuBeshter B. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996 Dec 26 ; 335 (26) : 1950-5.
- 2) Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clarke-Pearson DL, Carson LF, Wadler S, SICKEL J. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2001 Feb 15 ; 19(4): 1001-7.
- 3) Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA ; Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006 Jan 5 ; 354 (1) : 34-43.
- 4) Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, Tsuda H, Sugiyama T, Kodama S, Kimura E, Ochiai K, Noda K; Japanese Gynecologic Oncology Group. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Oct 17 ; 374 (9698) : 1331-8.
- 5) Rose PG, Ali S, Watkins E, Thigpen JT, Deppe G, Clarke-Pearson DL, Insalaco S ; Gynecologic Oncology Group. Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer : a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 1 ; 25 (19) : 2804-10.
- 6) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Sobue H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T; North-East Japan Study Group. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24 ; 362 (25) : 2380-8.
- 7) Fujiwara K, Aotani E, Hamano T, Nagao S, Yoshikawa H, Sugiyama T, Kigawa J, Aoki D, Katsumata N, Takeuchi M, Suzuki M. A randomized Phase II/III trial of 3 weekly intraperitoneal versus intravenous carboplatin in combination with intravenous weekly dose-dense paclitaxel for newly diagnosed ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2011 Feb ; 41 (2) : 278-82.
- 8) 青谷恵利子, 久木野しのぶ, 野中美和, 長尾昌二, 藤原恵一. 高度医療評価制度を用いた大規模第III相がん臨床試験への取り組み薬理と治療巻 Suppl.1 Page S-59-S-64 (2010. 07)
- 9) 青谷恵利子, 秦友美, 川上温子, 坪井沙絵, 沼上奈美, 牛谷真由美, 宮田かおる, 野中美和, 竹内正弘, 武林亨, 藤原恵一. 高度医療評価制度下で実施する臨床試験の支援に関する研究 -がん領域における多施設共同試験の課題. *Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療, 日本臨床試験研究会雑誌),* 2012 ; 40 suppl 1 : S68-S79.