

表② マルチモダリティグループと治療法・疾患特異的グループの比較(筆者作成)

	マルチモダリティグループ	治療法・疾患特異的グループ
長所	<ul style="list-style-type: none"> <li>異なる領域の専門家どうしの相互批判(peer review)が可能でより客観的</li> <li>他領域のノウハウを共有できる</li> <li>標準化による効率化がおよぶ範囲が広い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>共通認識をもった専門家内だけでことを進めるため、話が早い</li> <li>当該分野に最適化しやすい</li> <li>小回りが効き、機動性がある</li> </ul>
短所	<ul style="list-style-type: none"> <li>他領域の専門家の理解を得る必要があり、手間と時間がかかる</li> <li>当該疾患に最適とはいえない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>他領域からの意見や批判が得られず、独善に陥る危険がある</li> <li>他領域のノウハウを利用しにくい</li> <li>標準化による効率化がおよぶ範囲が狭い</li> </ul>

## ② Cooperative Group の各タイプの利点と欠点

Cooperative Group の組織と運用には、前項で示したタイプによって多少の違いがある。表②に、多くのサブグループをもつマルチモダリティグループと、専門領域に特化した治療法・疾患特異的グループとの利点と欠点をまとめた。

マルチモダリティグループの最大の利点は、異なる専門領域の研究者間でノウハウを共有できることである。筆者らの JCOG においても、あるグループで自分たちの領域特有の「問題」として議論されていることが、じつは別のグループですでに過去に解決済みであったりすることもしばしば経験する。その場合のノウハウの伝達役は複数のグループの会議に出席するデータセンターのメンバーである。また、ノウハウの共有は臨床的な問題や課題にかぎらず、データマネジメントや統計に関するノウハウにもおよぶ。本稿では詳細は触れないが、各 Cooperative Group はデータベース、症例報告用紙(case report form : CRF)、解析プログラム等をグループ内で標準化することでそれぞれ効率化を図っている。疾患特異的グループでは「標準化」の範囲がその領域のがん種にかぎられるが、マルチモダリティグループでは多くのがん種にわたって標準化がなされるため、たとえば、ある臓器がんの CRF で生じた問題点を解決すれば他のがん種の臨床試験のデータの質的向上や効率化に役立つことになり、標準化の効用がより大きいといえるだろう。

また、研究者側からみると必ずしも嬉しいとはかぎらないのだが、マルチモダリティグループにおける「異なる領域の研究者どうしの peer review」は、臨床試験の科学性・倫理性を高めるうえでの大きな強みといえる。プロトコルコンセプトの検討の際によくみられるが、ある臓器がんの専門家の集団内では慣習的にあたり前になっていることが、他領域の専門家からみると常識ではないことから質問が出されることになる。議論を重ねてみるとじつは不適切な根拠にもとづく単なる慣習であったことが判明することもある。異なる領域の専門家が理解して賛同できる研究計画や研究結果の解釈をおこなうことは、研究の科学性・倫理性を高めることにつながると思われる。

ただし、マルチモダリティグループには欠点もあり、上記の利点と裏返しの関係にある。ノウハウの共有と標準化は一方では個々の違いや個性を抑えることであり、それぞれの研究者やサブグループにとっては当該疾患の特異性にあわせたテイラーメイドのサービスや配慮を受けにくくなることを意味する。それらは、「小回りが効きにくい」、「機動性に欠ける」とも表現できる。そして、この利点・欠点を逆にしたものが、治療法・疾患的なグループの利点・欠点ということになる。治療法・疾患的なグループの利点としては、当該領域の特性にあわせたやり方で研究の計画や実施が可能となり、「小回りが効く」、「機動性に富む」と表現できるであろう。しかし、それぞれの疾患、個々の試験に最適な形で試験が実施できる分、ひとつの試験あたりで考えた場合には要する人

表③ マルチモダリティグループの対象とする疾患・臓器(筆者作成)

- 該当サブグループあり 空欄: 該当サブグループなし
- \* 1 Soft Tissue and Bone Sarcoma Group と European Osteosarcoma Intergroup の2グループ
- \* 2 Lymphoma Group と Cutaneous Lymphoma Task Force の2グループ

領域・臓器	SWOG	ECOG	EORTC	JCOG
消化器内科				●胆膵含む
食道	●	●	●	●
胃				●外科
大腸				●外科
呼吸器	●	●	●	●内科 ●外科
整形外科・肉腫	●	●	●*1	●
脳腫瘍	●	●	●	●
頭頸部	●	●	●	消化器内科 グループ
皮膚(メラノーマ)	●	●	●	
婦人科	●	●	●	●
乳がん	●	●	●	●
泌尿器科	●	●	●	●
造血器				
リンパ腫	●	●	●*2	●
白血病	●	●	●	
骨髄腫	●	●		リンパ腫 グループ
放射線治療			●	●
小児がん			●(白血病)	
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Cancer control</li> <li>・ Early therapeutics</li> <li>・ Immunomolecular therapeutics</li> <li>・ Special populations</li> <li>・ Others</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Developmental therapeutics</li> <li>・ Preventions</li> <li>・ Pt outcome and survivorship</li> <li>・ Symptom management</li> <li>・ All sites</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Cancer in Elderly</li> <li>・ Infectious disease</li> <li>・ Pathobiology</li> <li>・ Pharmacology &amp; Molecular Mechanism</li> <li>・ Quality of life</li> </ul>	

的リソースは大きくなるのが欠点といえよう。たとえば、乳がんと大腸がんのNSABPでは一つひとつの試験ごとにプロトコルよりも分厚い「Nursing manual」が作成され、施設の担当医やCRCが参照すべき支持療法や看護ケアの詳細が解説されている。これは一つが数千例規模の術後補助療法の試験であるためにその投資にみあうわけであるが、小中規模の試験にまですべてそれだけの投資をおこなうことがつねに適切とはかぎらない。要は、マルチモダリティグループと治療法・疾患的なグループの違いは、それらがおこなう個々の試験の特性の違いでもあって、いずれかのやり方が正しくて他方が間違っているということではなく、疾患や試験の性質にあわせて、両方のタイプのグループが併存して役割分担をしているのが現在の米国であると考えればよい。

### ③ おもなマルチモダリティグループの対象とする疾患・臓器について

表③は、世界のおもなマルチモダリティグループとしてSWOGとECOG, EORTCを例に、対象とする疾患・臓器について比較したものである。参考として筆者らのJCOGについても掲載した。このようなマルチモダリティグループの多くが、消化器・肺・肉腫・脳・頭頸部・悪性黒色腫・婦人科・乳腺・泌尿器・リンパ腫・白血病・骨髄腫といった分野を網羅しており、それぞれがおもな悪性腫瘍をほぼカバーしているといえる。ただし細かい違いはあって、SWOG, ECOGには骨髄腫グループがあり放射線治療グループがなく、EORTCはその逆である。また、EORTCには小児白血病のグ

グループが成人の白血病グループとは別に存在している。

これら欧米の Cooperative Group と同様に、JCOG もおもな臓器・疾患についてはほぼ網羅している。欧米の Cooperative Group に比しての JCOG の特徴は、日本のがん診療がこれまで外科医を中心に発展してきた背景を反映して、疾患によって内科医を中心とするグループと外科医を中心とするグループが存在することである。術前もしくは術後化学療法の試験のように内科医と外科医の協力が必要な場合には、外科の試験の研究事務局を内科医が務めたりといった協調関係にあるが、当然のことながら、やはり「手術手技」の評価の臨床試験は外科医自身がおこなう必要があり、外科医を中心とするサブグループは必要であると筆者らは考えている。JCOG は手術手技、とくに消化器領域の手術手技の試験のノウハウについては欧米をリードしていると自負している。

## ● おわりに

それぞれの Cooperative Group にはその発展の歴史があり、それぞれその国の歴史や規制要件、対象とする疾患の臨床医のコミュニティの特性や社会の状況によって影響を受けてきた。Cooperative Group の組織や運用方法の背景にもそれぞれのグループの歴史がある。今日の Cooperative Group の仕組みや運用について理解するうえで、それぞれのグループの歴史を知ることは有用である。本稿ならびに本連載が、これから発展していくわが国の研究グループの研究者が何を目標せばよいかについて考える一助になれば幸いである。



1) <http://ecourse.ctsu.org/aboutbody.htm>



## 今, 求められている腫瘍内科

### 臨床試験と実地臨床\*

中村 健一\*\*  
佐藤 暁洋\*\*  
福田 治彦\*\*

**Key Words:** clinical trial, clinical practice, cooperative group, standard treatment, standardization

#### はじめに

1990年代以降, 医薬品の承認申請を目的とする企業主導治験のインフラ整備が先行して進められた日本では, 実地臨床により近い形で行われ日常診療の進歩に直接つながる研究者主導臨床試験のインフラ整備が相対的に遅れてしまった。とくに, 薬物療法だけでなく, 手術や放射線治療との組み合わせである集学的治療が標準治療であることが多い「がん」の治療分野においては, 研究者主導臨床試験の体制整備の遅れは, 患者に最新かつ最善の治療を提供するためのエビデンスづくりの遅れに直結することから, 実地臨床に及ぼす影響は深刻である。

筆者らは, こうした研究者主導の臨床試験を行い, 「すべてのがん患者に最善の治療のエビデンスを提供すること」を目標に掲げている「日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group: JCOG)」(<http://www.jcog.jp/>)のデータセンターおよび運営事務局の一員としてJCOG試験の支援や管理に携わっている。本稿では, 筆者らの日常の経験を通じて, とかく「実地臨床とは異なる」と捉えられがちな臨床試験が, 多くの臨床医が考えている以上に, 実は実地臨床と密

接に関連し相互に影響し合うことを示したい。

#### JCOGについて

がんの治療開発は一般に, 単施設もしくは限定された少数施設により行われる早期開発(第I相・早期第II相)の臨床試験と数十~数千名規模の患者登録が必要となる後期開発(後期第II相・第III相)の臨床試験からなるが, 後期開発においては多数の患者登録が必要であることと, 一般化可能性を確保するために多施設共同での臨床試験が行われる。これらの後期開発のための大規模な多施設共同臨床試験は, 欧米でも歴史的に(米国では1950年代半ばから), 恒常的な機構としての多施設共同研究グループ(Cooperative Group)が中心となって行われてきている。とくに米国では治験やトランスレーショナルリサーチを含むすべてのがん臨床試験参加患者の約6割が, 現在9つあるCooperative Groupの試験に参加しており, 非常にポピュラーな存在と言える。JCOGも欧米のCooperative Groupをモデルとして構築された<sup>1)~3)</sup>。

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)を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。JCOGは, 専門領域ごとの13の「研究グループ」とそれに所属する医療機関, 「データセンター」と「運営事務局」の中央支援機構, および監視機構としての「各種委員

\* Clinical trial and clinical practice.

\*\* Kenichi NAKAMURA, M.D., Akihiro SATO, M.D. & Haruhiko FUKUDA, M.D.: 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(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Service, National Cancer Center, Tokyo 104-0045, JAPAN

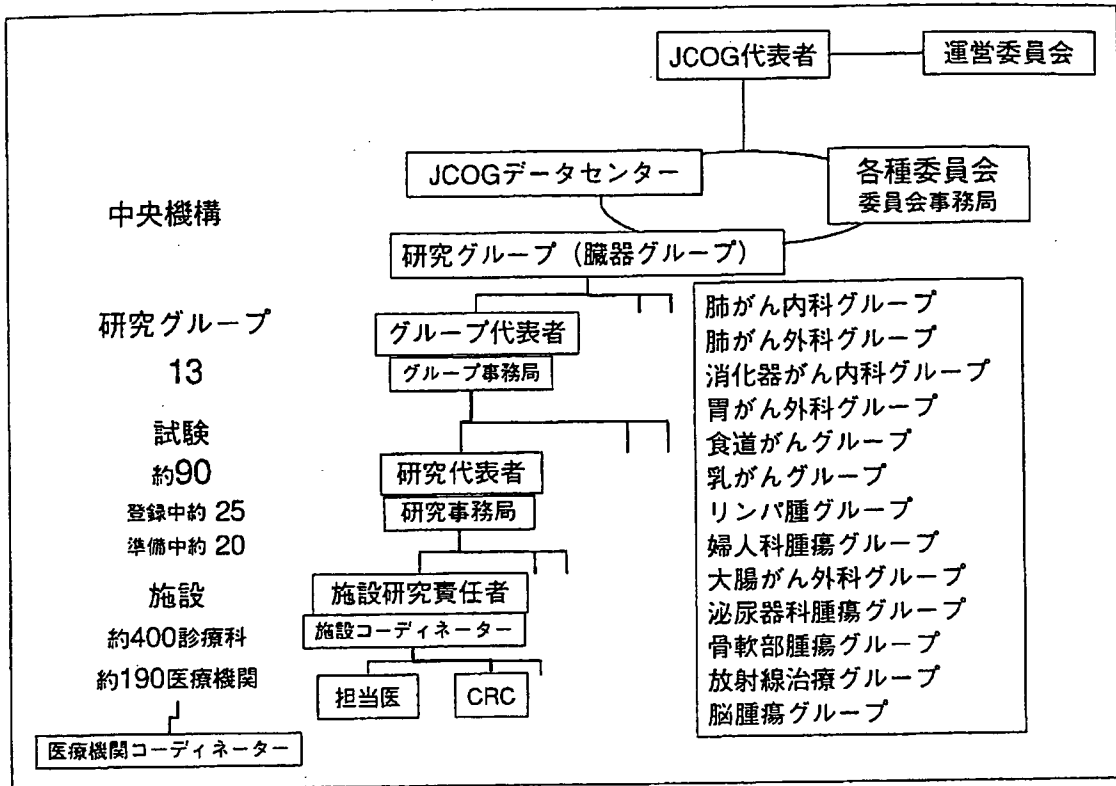


図1 JCOGの機構

会」の3要素からなっている。JCOGの機構を図1に示す。各研究グループはそれぞれ「グループ代表者」によって統括され、試験ごとの統括責任者である「研究代表者」と実務責任者である「研究事務局」がJCOG臨床試験の計画から実施、公表までの責任を負う。現在JCOGに参加しているのは、医療機関単位では約190、同一医療機関内で異なる研究グループに所属するチームを参加「施設」と定義しているため、「JCOG参加施設」とは診療科もしくは診療グループであり、「施設」数としては約400となる。管理中の試験は約70であり、うち登録中の試験は約25で、準備中の約20試験を含めると合計約90の試験の支援と実務管理を行っている。13の研究グループでほとんどの臓器がんをカバーしているが、ほかに国内のグループが存在する白血病と小児がん、およびわが国では稀少がん種である皮膚がんはカバーしていない。各グループの活動性を患者登録数で見ると、従来は肺がん内科グループとリンパ腫グループが双璧をなしていたが、ここ数年、消化器系のグループの登録数が多く、年間登録数の約7割を「大腸がん外科グループ」、「消化器がん内科グ

ループ」、「胃がん外科グループ」、「食道がんグループ」の4つの消化器系グループで占めている。

### 実地臨床から臨床試験へ

JCOGでは、現在JCOGとしての第1号となる医師主導治験を準備中であるが、これまでは未承認薬の治験はもちろんのこと、適応拡大(未承認効能取得)のための治験といった「早期開発」の臨床試験は行ってこなかった。そのかわり、主として「後期開発」に位置づけられる併用化学療法の臨床試験や、薬物療法・手術・放射線治療のうち複数の治療法を組み合わせた「集学的治療(multi-modality therapy)」の臨床試験を行い、がんの標準的治療法を確立・改善することを目的としてきた。

登録患者数の治療法(modality)別の内訳をみると、化学療法のための試験に約25%、術前または術後の(補助)化学療法の試験に約30%の患者が登録されており、あとの45%の患者は、手術手技の評価の試験や化学放射線療法の試験、治療方針の決定に用いる画像診断の妥当性研究などに登録されている。一般的な抗がん剤開発戦略

に沿った後期開発のための臨床試験はもちろんであるが、とくに外科手術手技の比較や放射線照射方法の比較など、実地臨床から出された疑問(clinical question: 研究仮説)が臨床試験のコンセプトにつながることもしばしばあり、研究者主導臨床試験ならではの臨床試験が計画され実施される。これらのタイプのJCOG試験の例として最近のものでは、JCOG0110(上部進行胃癌に対する胃全摘術における脾合併切除の有無をランダム化比較する第III相試験)、JCOG0201(胸部薄切CT所見に基づいて肺野型早期肺癌に対する手術が肺葉切除ではなく侵襲の小さい縮小切除で充分かどうかを検討する診断の妥当性研究)、JCOG0404(進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術と開腹手術をランダム化比較する第III相試験)などがある。興味のある読者はJCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)の「研究グループ」からグループ別の「研究一覧」をたどっていただきたい。

こうした実地臨床の現場から提案される研究仮説に答を出すべくデザインされる臨床試験は、われわれ中央機構の研究支援の専門家にとっては応用問題として学問的にもおもしろく、研究者主導臨床試験の醍醐味と言える。同時に、興味深く、かつ将来の多くの患者に貢献するであろう意義の大きな研究仮説を提案する臨床医には、常に「最善・最新の治療が何か?」を踏まえて日々その実施に心を配りつつ実地臨床に取り組む姿勢が要求される。なぜなら、「何が最善かつ最新か?」を知っていなければ、いかに独創的な発想を産む能力をもっていても、それはすでに誰かが発案してすでに臨床研究によって解決されている疑問かもしれないからである。世界および国内の最新のエビデンスを踏まえた上で、現在進行中の臨床試験や次の臨床試験の計画を日常茶飯事として議論しているその道のエキスパートからなる多施設共同臨床研究グループの一員となり、実際にその臨床試験に参加することは、日常の実地臨床に取り組む上でも、ほかに謙虚に学ぶ姿勢と常に最善をつくすという臨床医の姿勢に対して自然と影響することは想像に難くない。このことはプラスになることはあってもマイナスになることはないであろう。実地臨床に真摯に取り組む姿勢は研究者主導臨床試

験の参加と不可分と言える。

## 臨床試験から実地臨床へ ～臨床試験参加によるメリット

臨床試験を成功に導くうえでは、参加施設が積極的に患者登録することが不可欠である。しかし、医療機関や研究者に経済的なメリットや対価の支給がある企業治験とは異なり、目に見える形でのメリットがない研究者主導臨床試験においては、参加施設の臨床医が臨床試験に参加することの意義を感じていなければ、患者登録に消極的となり登録遅延により場合によっては試験そのものの中止にもなりかねない。臨床試験にいったん参加すると、長時間のInformed Consent(IC)取得のための説明、煩雑な症例報告用紙(Case Report Form: CRF)への記入、プロトコル規定どおりの検査指示など、臨床医にとってプラスアルファの業務が生じる。最前線で活躍している多忙な臨床医であるほど、これらの業務は大きな負担となるであろう。JCOGでは年間1,300～1,800名の患者登録がなされており、多くの施設が積極的に患者登録を行っている。しかし実際に、JCOGの臨床試験に参加することで施設にとって実地臨床にもたらされるメリットは果たしてあるのであろうか?

もちろん、臨床試験のテーマに関する問題意識や治療開発に対する使命感も重要であるが、本稿で以下に述べる、筆者らが考える臨床試験参加に伴うメリットはより実践的なものである。まず試験計画段階のメリットと、試験開始後のメリットに大別して考察してみよう。

### 1. 試験計画段階～標準治療のコンセンサス形成

#### (1)「標準治療とは何か?」を踏まえざるを得ないこと

近年、各疾患領域でガイドラインが整備され、日本における標準治療の普及をはかろうとする動きが広がっているが、国内の臨床試験のエビデンス発信が少ないため、やむを得ず臨床試験のエビデンスがなくとも国内で広く行われてい

る治療法が標準治療とされている場合(community standard)が多い。臨床腫瘍学の世界最大の学会として「がん」の領域では高い評価を受けている米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology: ASCO)<sup>4)</sup>は、最新の臨床試験のエビデンスの公表をメインとしているが、それと同様に重視しているのが「教育」であり「標準治療の普及」である。これは民間医療保険が主体である米国では、ASCOでの発表によって医療費に保険が適用されるかどうかが決まり得るという背景を無視はできないものの、日本の多くの臨床医学系の学会と大きく異なる点として注目に値しよう。また、ASCOでは、臨床試験の結果が新しく発表される時にも、必ず「これまでの標準治療に対して何が進歩したのか?」という視点で議論がなされている。振り返って、果たしてわが国の学会では、少なくともEvidence-Based Medicine (EBM)が流行して診療ガイドラインが盛んに作られるようになってきた1990代後半まで「何が標準治療か?」という議論が充分になされてきたと言えるだろうか?国内学会での議論を「標準治療」にもっと重点を置くようにしていくことは分野を超えた今後の課題であり、学会主導の診療ガイドライン作成は今後も促進されるべきと思われるが、診療ガイドライン作成のプロセスに匹敵して「何が標準治療か?」の議論なしには成り立たないのが臨床試験の計画段階での議論である。

「相」を問わず、よりよい治療を産み出すことが臨床試験の第一の目的であるが、「よりよい」と言えるには「現時点でもっともよい治療(本稿ではこれを“標準治療”と定義して用いる)」と比べてよい(可能性が充分にある)と言えなければならず、臨床試験の計画段階では「その患者(試験の対象集団)」にとって「標準治療が何か?」を踏まえなければ話が始まらないのである。しかし、上述のごとく国産のエビデンスに乏しく、かつ臨床医が学会での標準治療の議論に慣れていないわが国であるから、経験的にも、提案される試験計画で対象とする患者集団に対する「標準治療」が明確に提示されることは決して多くない。わが国の現状を考えると、「標準治療は何か?」を議論するそう多くない機会として、臨床試験

を真摯に考える最初の段階が貴重と言わざるを得ないのである。JCOGにおいても、提案される試験計画の中で“標準治療”と扱われている治療として「国内で広く行われている治療法」があげられることも多く、その際、後述するpeer reviewの過程の中で実は海外にしかエビデンスがないことが明らかになったりすることは稀ではない。臨床試験の計画段階から議論に加わることは、日常診療においても「標準治療」を意識する動機づけに充分なり得る機会であると言える。

## (2)「標準治療」のコンセンサスはなぜ必要か?

「標準治療」の議論の中で次に困難なのは、試験に参加する研究者(臨床医)の中で、具体的なプロトコル治療レジメンとしてのコンセンサスの形成である。たとえば、ある対象に対する標準治療が「シスプラチンをベースにした化学療法」であり、評価したい試験治療コンセプトが「カルボプラチンをベースとした化学療法」であったとしても、そのままでは研究仮説の要件である「答の出る問(answerable question)」にはならない。Answerable questionとして臨床試験の研究仮説とするには、より具体的に、シスプラチンの投与量とスケジュールや、併用する薬剤の投与量とスケジュールをある「一つの治療法」とみなせるレベルまでの詳細度で具体的に決定しなければならない。なぜなら、施設ごと、担当医ごと、患者ごとに、シスプラチンが3週1回投与だったり毎週少量投与だったりバラバラで、併用する抗がん剤もエトポシドであったりイリノテカンだったりゲムシタピンだったりしたとすると、もし、その試験で「シスプラチンをベースにした化学療法」に対して「カルボプラチンをベースとする化学療法」が生存期間で優ったとしても、それは「カルボプラチンをベースとする化学療法」が「シスプラチンをベースにした化学療法」よりも本当によい治療であるからと言えるわけではない。3週投与のシスプラチンだったら負けなかったのに毎週投与の治療を受けた患者が多く混在したために負けたかもしれないし、カルボプラチン群の方により有効な抗がん剤が多く併用されたためかもしれない。われわれが欲

しいのは「統計的に有意な結果(P値)」ではなく、当該疾患の患者にとって「真によい治療」であり、試験結果を一般化するためにも具体的な治療レジメンを統一しておくことは重要である。

しかし、臨床試験といえども、一人一人違う患者に多くの担当医が治療を行うわけであるから、細部にわたって完全に同じ治療を行うことは不可能であるが、やはり「一つの治療法」とみなせる範囲には具体化しないと、「どういう治療」が「何と比べて」どれくらい「よい」と言っているのかが不明となり、患者に貢献できるエビデンスを産み出すことにはつながらない。このことは標準治療群の治療だけでなく、試験治療群の治療にも当てはまるが、臨床医は新しい「試験治療」には関心が高いためか自然とある程度決まったレジメンとして提案された新しい治療レジメンを抵抗なく受諾する傾向があり、経験的にも、試験治療レジメンの細部の決定よりも「標準治療」のコンセンサス作りの方が実は難しい。

さらに、臨床試験の「相」別に考えた場合に、標準治療(レジメン)のコンセンサスが曖昧なままだどのような不都合が生じるのだろうか? 「標準治療」は、臨床試験で検証しようとする有望な新治療の比較相手であり、比較相手が不明確なままでは正しい評価ができないことは、第III相試験の場合はもちろんのこと、単アームで行う第I相試験や第II相試験でも同じである。なぜなら第I相試験や第II相試験はあくまで第III相試験に先だって標準治療と比べ得る治療法(most promising regimenかどうか)をスクリーニングする段階である。第III相試験で比較する標準治療が曖昧なまま第I相試験と第II相試験で有望な新治療が選択されたとしても、第III相試験を計画する段階になって適切な比較対照が見つからず治療開発がストップしてしまいかねない。経験的にも、第II相試験の結果を発表しているのに次の第III相試験の比較相手について質問に答えられない発表に遭遇することはとくに珍しい話ではない。個々の臨床試験(とくに第I相試験と第II相試験)を見様見真似で行おうとする姿勢は、臨床試験が「治療開発」のプロセスの一部であることを理解していないことに起因する。

このように早期開発の段階から常に標準治療

を明らかにしておくことは治療開発のための臨床試験の基本である。曖昧な標準治療の認識に基づく治療開発は、限られた人的・経済的リソースの無駄遣いであり、そうした研究は、第III相試験を経て日常診療としての「よりよい治療」に結びつかないのだから、「study for study」や「study for paper」, 「study for doctor」と言われてもしかたがない。「標準治療」を明確にして治療開発を行うことは「患者のための研究を行うこと」と不可分である。

また、「標準治療」の明確な共通認識をもつことは、臨床試験参加に関するInformed Consent(IC)取得のための患者への説明を行う上でも重要である。ランダム化比較試験において「標準治療」とはその時点でもっとも有効で安全とされている(リスク/ベネフィットバランスが最適である)治療法であり、試験治療法はその時点で標準治療よりも有望ではあるがまだ不確実な治療法である。ランダム化比較試験のIC取得の際にはこれら両治療(3群以上の試験の場合はすべての群の治療)のリスク/ベネフィットバランスの等価性(equipose)を適切に説明することが不可欠である。いずれかの治療が他方よりも明らかにリスク/ベネフィットバランスが優れていると確信する十分な根拠があるならば、臨床試験をするまでもなく優れている方の治療を行えばよい。リスクとベネフィットのバランスを考えた場合に、「いい面、悪い面、両方加味するとどっちが本当によい治療かはわからない(なので私たちはそれを明らかにしたい)。しかし、どっちの治療を受けても“一番よい治療”か“二番目によい治療”のどちらかですよ」と担当医が言えるからこそ、「ランダム化」という(機械で決められる)気持ちの悪い方法で治療法を決められることに患者が同意してくれると考えるべきである。ランダム化比較試験のIC取得の説明を行う上でも、比べる相手が「標準治療」であるという認識とそのコンセンサスが重要であることを強調したい。

### (3)標準治療のコンセンサス形成までの過程

では、実際の臨床試験で「標準治療」を決める過程はどのようなものであろうか。



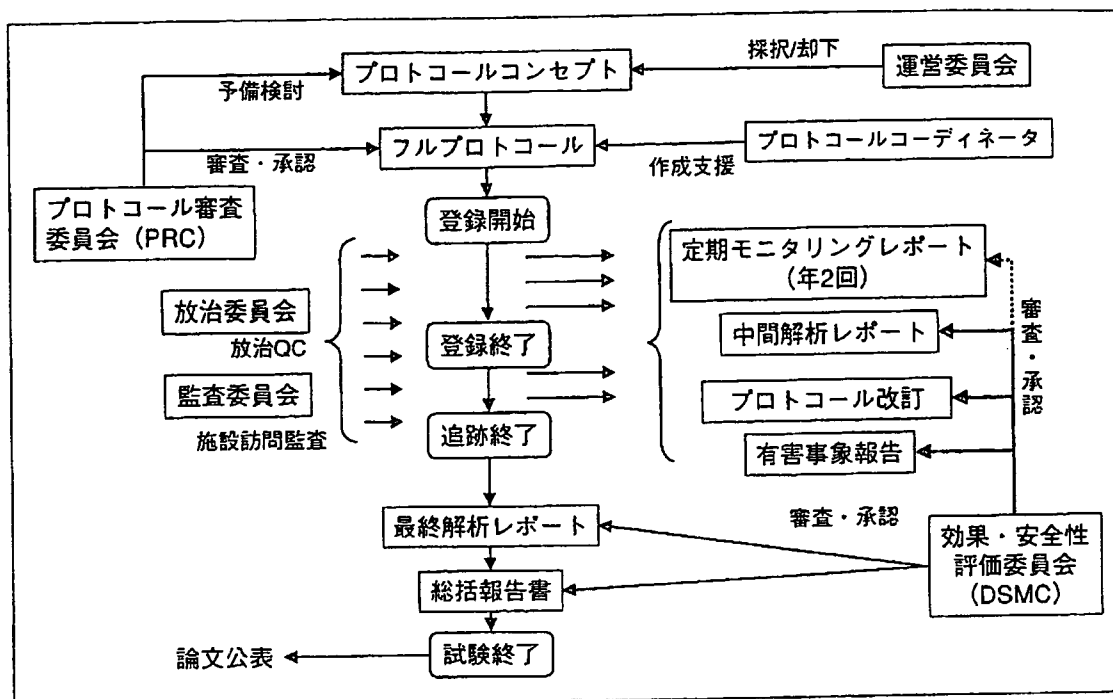


図2 JCOG 臨床試験のプロセスと委員会機能

JCOGで臨床試験が企画され、終了するまでのプロセスを図2に示した。「標準治療」はこの過程の前半部分、試験開始前のプロトコル作成段階で決定される。新しい臨床試験コンセプトはまず研究グループごとの会議でグループメンバーにより議論、検討される。その後正式なプロトコルコンセプトをプロトコル審査委員会(Protocol Review Committee: PRC)へ提出するが、グループ側は①プロトコル審査委員による書面でのレビュー、②プロトコル審査委員会会議での審査、③運営委員会会議での審査をクリアしなければならない。この各段階において、「対象」「標準治療」「試験治療」「デザイン」「実施可能性」の5つの点でさまざまな問題点が指摘されるが、われわれがもっとも重視し、かつ実際に多くの時間が議論に費やされているのは「対象」と「標準治療」である。この2つがうまく整理されると他の事項の決定もスムーズに進むし、逆にこの2つが明確に定まっていなると、審査委員に試験の必要性を納得させるのは困難である。グループ側は審査側から出された問題点に対してすべて回答する必要があるため、メーリングリストやグループ会議で議論し、グループ内のコンセンサスをまとめて回答しなければ

ならない。これらは大変な作業ではあるが、各施設の臨床医はさまざまな角度からの審査意見に耐えうる「標準治療」を決定する過程に参加することで、その領域の問題点を把握することができる。その経験は新たなclinical questionを形成するうえでも有益であろう。

プロトコルコンセプトの承認後のフルプロトコル作成段階ではさらに細かい点まで共通認識を形成することが必要となる。具体的には検査間隔、中止・変更規準、毒性により減量する場合の減量レベル(用量)、支持療法などである。たとえば、支持療法でG-CSFの使い方などは実地臨床では施設ごとで適応や使い方もまちまちであるが、フルプロトコル作成段階において、他施設のやり方を知り、最適な使用法を共有化していくこともまた有益であろう。これらの中には臨床試験以外の実地臨床の場面で援用可能な知識もあるであろう。ただし、経験的には、試験に参加する臨床医は「試験治療」の実施経験は乏しくて当たり前なので、試験治療の細部における設定は提案者である研究事務局まかせになるが、すでに一定以上の実施経験をもっている「標準治療」については自分たちが慣れたやり方やポリシーをもっていることから、むしろ

ろ「標準治療」レジメンの細部を決める議論が会議でも意見百出してまとまらないことが多い。その意味でも、会議の際には先に標準治療の議論をしておくことをお勧めする。参加者が疲れてくる会議の後半で標準治療を取り上げると議論が表面的になって、試験が始まってから逸脱が多発したり会議で異論が出たりすることになりかねない。

#### (4) 標準治療のコンセンサス形成によるメリット

以上のコンセンサス形成の過程においてエビデンスを把握することや、実践的な治療法を知ることが臨床医にとって大きな魅力であろう。また、これらの過程において「標準治療レジメン」はさまざまな意見に耐えて形成されたものであるため、臨床試験以外で当該領域の患者に説明を行う際にも、客観的な根拠をもって「標準治療」をお勧めすることができるであろう。JCOG参加施設はさまざまな学会で主導的立場にある施設が多いが、グループ内でコンセンサスが得られた「標準治療」を土台に議論することは、議論の効率化につながり、グループ内での「標準治療」の共通認識を全国に広げることにも役立つであろう。

## 2. 臨床試験開始後～治療の標準化

プロトコル作成段階で十分に標準治療について話し合ったとしても、試験開始後に実際にプロトコル治療を行ってみると、往々にして施設間でのバラツキが顕在化する。「治療の標準化」とはこれらのバラツキを減らす作業のことを指し、臨床試験進捗中のさまざまな段階で行われる(データベースの標準化や解析方法などの標準化は本稿では割愛する)。適切に「治療の標準化」が行われれば、参加施設にとっても不適切な治療を行っていることを自覚するきっかけになり、結果的にバラツキの少ない安定した治療を実施できることは大きなメリットであろう。評価の定まっていない試験治療群の治療をプロトコルを参考に試験参加患者以外の患者に行うことは倫理的ではないが、逆に、標準治療群の

プロトコル治療レジメンであれば、それを参考として、試験参加患者以外の患者に実地診療を行うことは許容される。そして、それを通じて自ずと異なる施設が共通のやり方で治療を行うことになり、多施設共同臨床試験への参加を通じて「治療の標準化」は促進されると考えられる。さらにJCOGでは、プロトコルに「標準化した治療」内容を記述するのみでなく、さまざまな品質管理/品質保証活動を行っている。以下では具体的に、これらの活動がどのように実地臨床に「治療の標準化」を促しているかを述べる。

### (1) 治療経過のモニタリング

JCOGでは年2回、登録中、追跡期間中の試験について症例報告用紙(Case Report Form: CRF)からの情報をもとに中央モニタリングを行っている(定期モニタリング)。定期モニタリングの目的は試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認することである。定期モニタリングレポートは研究事務局などに提出され問題点が検討される。研究事務局はモニタリングレポートから読み取れる問題点を施設の臨床医と共有し、施設側に問題がある場合にはグループ会議での検討などを通してフィードバックをかけ、プロトコル記載が実地臨床とかけ離れているなどの問題がある場合はプロトコル改訂を検討する。これらの作業を通じて施設間で「治療の標準化」をはかり、臨床試験の質(科学的妥当性)を向上させることが定期モニタリングの目的である。

たとえば、多くの施設で特定の種類の化学療法中止規定の不遵守が多かったとする。この場合には多くの施設が単にプロトコルを理解していないのか、もしくは不注意で守っていないだけなのか、中止規定自体に無理があるのか、プロトコルの記載が誤解を招くようになっていのかなどをグループ内で検討する必要がある。単なる不注意が頻発するようであれば、施設の臨床医に注意を促したり、プロトコルの記載を見直したりすればよいし、逆に中止規定自体に臨床的に問題があるのであれば、プロト

コール改訂を行って多くの施設が遵守できるような無理のない、かつ臨床的に妥当な規定に改めればよいのである。

また、レポート上の個別の項目には施設名も明示されるので、特定の施設に問題が集中していないかどうかモニタリングレポートで検討可能である。たとえば開腹手術 vs. 腹腔鏡下手術の臨床試験で、ランダム割付の説明を行い登録した場合を考えてみよう。1つの施設で開腹群に割り付けられた患者のうち少なくとも1人が割付群での治療を拒否し、腹腔鏡下手術を希望したとすると、これは開腹手術と腹腔鏡手術のリスク/ベネフィットの等価性をうまく説明できていないことが示唆され、その施設でのICのプロセスに問題があることが伺えることになる。ちなみに、実際のこのJCOG試験(大腸がん外科グループJCOG0404)では、試験参加に同意されなかった患者のその後の治療法を研究事務局が調査しており、同意されなかった患者の治療はほぼ半々に開腹手術と腹腔鏡下手術に分かれており、むしろICが適切になされているよい見本となっている。

## (2) 有害事象/治療関連死のモニタリング、有害事象報告

臨床試験で通常行われる試験治療は安全性が十分に確立されているとはいえないため、とくに重篤な有害事象や予期されない有害事象の情報を迅速、詳細に施設間で共有することが、次の患者に同様のリスクが生じることを避ける上できわめて重要である。JCOG試験において参加施設は自施設の登録患者で有害事象が起こった場合、重大な有害事象であった場合は有害事象報告を行って迅速に情報を共有する仕組みになっている。一方で、比較的軽いもの、急がなくてもよいものはCRFに記入することで、定期モニタリングレポート上で他施設と情報を共有する。単施設で試験的治療を行った場合には得られない広範な有害事象の情報も多施設共同試験では得ることができ、その対策を多施設で検討することも、単施設試験では得られないメリットであるだろう。1%の患者にしか生じない有害事

象は数百名の臨床試験を行って初めて経験することになる。JCOGでも第III相試験を行って初めて有害反応(治療と因果関係のある有害事象：毒性と同義)が判明したこともある。

有害事象対策はグループ会議の主要な議題となる。臨床試験に限ったことではないが、日常診療でもしばしば予期されない有害事象は起こり得る。有害事象への対策、支持療法はもっとも臨床経験の豊富さに依存した知識の一つであろうが、グループ会議は、豊富な経験をもつ施設からこの種の知識を学ぶことができる貴重な機会である。たとえば、あるグループの会議で、大動脈浸潤がんの治療後に大動脈穿破により早期死亡に至った例が報告された。当初は大動脈浸潤がん自体の適格性について問題となったが、他施設から大動脈ステントを事前に留置すれば比較的安全に治療を行えるという意見が出された。ステント留置は技術的な問題があり、全施設で可能な手技とは言えないが、議論の結果、ステントの有用性を認める他の意見も出され、類似の症例では事前のステント留置を考慮することとなった。このようにグループ会議での合併症対策の議論は、臨床試験のみならず実地臨床にも有用な知識が得られる場となっている。

## (3) 治療手技の品質管理

### i) 手術などの治療手技の品質管理

手術や内視鏡治療などの医療技術の評価を行う臨床試験では、とくに手技レベルのバラツキが結果に与える影響が大きいため、手術を初めとする手技の品質管理は非常に重要である。詳細は割愛するが、①プロトコル上での細かい手順の規定、②グループ会議での手術ビデオ閲覧、③経験症例数などによる術者の制限などにより治療手技の品質管理をはかっている。事実、leading hospitalといわれる施設の手術手技をビデオなどで実際に目にできる機会はそう多くなく、手術のビデオ閲覧は外科系のグループ会議ではもっとも活気のあるセッションとなっている。

### ii) 放射線治療の品質管理・品質保証

1990年代のJCOGでは放射線治療の系統的な品

質管理はなされておらず、1999年より放射線治療委員会を設置して品質管理を開始した。その結果、その時点で実施中だった1つの試験において照射線量、照射範囲などの逸脱/違反が多く生じていることが判明し、それが重篤な有害事象につながっている可能性が示唆された。そのため2000年より、放射線治療計画の資料・画像や照射録を用いる放射線治療の品質管理・品質保証活動が開始され今日に至っている。これらの活動が試験参加患者の安全性と有効性を確保するのみならず、各施設の放射線治療のレベル向上と標準化の一助となればより望ましいと考えている。

#### (4) 監査

これら一連の品質管理を包括的に保証する活動として、施設訪問監査がある。具体的には専門の監査責任者とともに、監査委員会が指名した各施設の医師が自施設とは別の施設を訪問し、施設IRB承認文書や患者同意文書の確認およびCRFとカルテとのデータや記載内容の照合を行っている。監査により逸脱や違反が見つかった場合には施設に対して教育的な指導がなされる。データの信頼性や倫理性の担保のみならず、施設側の治療の標準化につながることもメリットであるが、さらに監査担当となった医師が他施設のカルテやシステムを実際に目にするこ

の長所を自施設に取り入れることもできる機会でもある。

#### ま と め

臨床試験への参加は研究者の問題意識のみが motivation となっていると思われがちであるが、臨床試験のさまざまなシステムを整備することによって「標準治療」のコンセンサス形成や「治療の標準化」といったメリットを実地臨床に与えることができると考えている。臨床試験への参加は未来の患者によりよい治療を提供するためであるのみならず、自施設の治療レベルの向上につながり、現在治療中の患者に対してもメリットがあり得ることも知ってもらえれば幸いである。

#### 文 献

- 1) Shimoyama M, Fukuda H, Saijo N, et al.; members of the Committees for the Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Japan Clinical Oncology Group (JCOG). Jpn J Clin Oncol 1998; 28(3): 158-62.
- 2) 佐藤暁洋, 福田治彦. 多施設共同臨床研究グループの組織構築と運営. Surgery Frontier 2004; 11(2): 114-8.
- 3) 福田治彦, 山下紀子. JCOGを通じてかんがえること. 臨床研究・生物統計研誌 2005; 25(1): 40-50.
- 4) American Society of Clinical Oncologyホームページ (<http://www.asco.org>)

\* \* \*

[企画]

直江知樹

名古屋大学大学院医学系研究科  
血液・腫瘍内科学

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/JCOG データセンター

## JCOG について

佐藤暁洋\* 福田治彦\*\*



- ①日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)は欧米の Cooperative Group をモデルに構築された。
- ② JCOG は、1978年に厚生省(当時)の班研究としてはじまり、1986年頃より本格的に前向き試験を開始し、1990年に JCOG と命名された。
- ③ 1996年ころより中央機構の本格的な整備がはじまり、それとともに臓器別サブグループ数も増加した。
- ④ JCOG は3つの基本構造、すなわち「臨床研究者集団」として13の臓器別グループ、「支援機構」として JCOG データセンター/JCOG 運営事務局、「第三者的監視機構」としてプロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会などの委員会組織をもつ。
- ⑤わが国のがん治療開発を推進するためには、Cooperative Group の整備と、司令塔となる組織が必要である。



臨床試験、がん治療開発、多施設共同臨床試験グループ、Cooperative Group、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)

### ● はじめに

欧米における研究者主導のがんの多施設共同臨床試験は、恒常的組織としての研究グループ(Cooperative Group)を中心に発展してきた。筆者らの所属する日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group: JCOG)は、約20年前に欧米の Cooperative

Group をモデルに構築され現在に至る。今回、JCOG の歴史および現在の体制について、組織を構築して運営していく上で重要な、人(組織)、金(研究資金)、モノ(システムなど)の視点から概説する。

\* SATO Akihiro/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/JCOG 運営事務局

\*\* FUKUDA Haruhiko/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/JCOG データセンター

## 1 JCOGの歴史

### 1) JCOG前：1978～1989年

【組織】：JCOGの前身は1978年に開始された、厚生省(当時)のがん研究助成金指定研究「がんの集学的治療の研究」班(主任研究者：末舛恵一現国立がんセンター名誉総長)である。当初は後ろ向きの調査研究がおもであったが、1986年に研究実施計画書(プロトコル)の審査をおこなう臨床試験審査委員会、研究実施中の監視や中間解析の審査をおこなう効果・安全性評価委員会が恒常的委員会として発足し、本格的に前向きの介入研究、すなわち臨床試験が開始された。

【研究資金】：上記のように指定研究班として発足した。指定研究班は国立がんセンター総長が課題と主任研究者を「指定」するタイプの研究班であり、完全公募型の研究に比較して継続性があるために恒常的な組織を構築しやすいというメリットがある。この研究班は、1987年に後継研究である「固形がんの集学的治療の研究」班(主任研究者：下山正徳、前JCOG代表者)に引き継がれた。

### 2) JCOG誕生：1990～1995年

【組織】：1990年に「日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)」と命名され、下山正徳が初代JCOG代表者となった。1991年には国立がんセンター中央病院内に下山がJCOG統計センターを設置し、中央登録のランダム化試験が開始された。この統計センターは1994年に国立がんセンター中央病院から東病院へいったん移転した。

【システム】：この時期に、UNIXのオペレーティングシステム(OS)にG-BASEというリレーショナルデータベースで設計した第1世代のJCOGデータベースシステムが構築された。

### 3) 中央機構の整備・拡張：1996～2007(現在)

【組織】：1996年にJCOG統計センターは東病院から中央病院に再移転し、それを機会にデータマネージメントの専門職であるデータマネージャーが新たに加わり、現在おこなわれているような定期的な中央モニタリングが開始された。

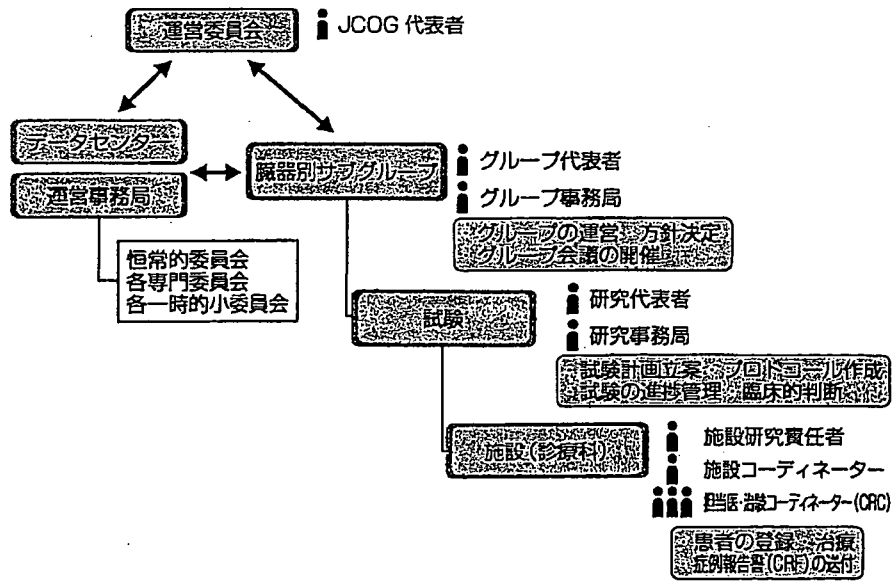
その後、1998年に「データマネージメント」の重要性

の認識を広める目的で「JCOG統計センター」から「JCOGデータセンター」へと改称して今日に至る。このころから米国Southwest Oncology Group(SWOG)、欧州European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC)など欧米のCooperative Groupとの交流を深め、データセンターをはじめとする中央機構の本格整備を開始した。このころから中央機構の常駐スタッフ数も徐々に増員し、それ以前の2～3名から2001年時点で15名体制(ただし国立がんセンター正職員は1名)となった。

データセンターの本格的な人的整備は、2001年からの厚生労働科学研究費データマネージメント推進事業費にもとづく財団法人日本公定書協会と国立がんセンターとの連携による。この事業費により健康保険等の身分保障がある財団職員としてスタッフの雇用が可能となり、以後の5年間で35名まで拡充ができた。ただしこの推進事業費の終了により日本公定書協会との連携が解消されたため、2006年には後継法人として新たに特定非営利活動法人(NPO)「がん臨床研究機構」(理事長：下山正徳)を設立し、スタッフを移籍させて今日に至る。現在、JCOGの中央機構は、同じく2006年10月に設置された国立がんセンターがん対策情報センターとこのNPOが共同して運営している。また、このタイミングで、複雑になってきていた指揮系統の整理等を目的に、データセンターの部門と委員会事務局を再編成して「運営事務局(Operations Office)」を置いた。現在、データセンターと運営事務局からなる中央機構の常駐スタッフ数は40名(国立がんセンター正職員は5名)である。

臓器別サブグループについては、既存の肺がん内科、肺がん外科、リンパ腫、食道がん、胃がん外科、消化器がん内科、乳がん、婦人科の7グループに加えて、2001年から2002年にかけて、大腸がん外科、泌尿器科腫瘍、骨軟部腫瘍、脳腫瘍、放射線治療の6グループがあいついで新設され合計13グループとなった。現在のJCOGの体制の基本構造のほとんどは2002年ごろまでに構築されたといえる。なお、2001年に西條長宏が第2代JCOG代表者となって現在に至る。

委員会の整備としては、1999年に監査委員会、教育研修委員会を発足、2000年には施設訪問監査を開始し



図① JCOG の機構(臓器別サブグループ)(筆者作成)

た。同時期に手術，外科，病理などの各専門委員会を発足させた。2001年には若手研究者を中心にプロトコール作成支援をおこなうプロトコール検討小委員会を設立した。その後は，2005年にプロトコール検討小委員会と臨床試験審査委員会を統合して「プロトコール審査委員会(Protocol Review Committee：PRC)」とした。

【研究資金】：「固形がんの集学的治療の研究」班は，1999年に4つの指定研究班(11指-1~4)へ分割改組され，2005年にはさらに5つの指定研究班(17指-1~5)へ再分割され今日に至る。現在もJCOGの基幹を形成する研究班として機能している。また，2001年に開始された厚生労働科学研究費「メディカルフロンティア事業」は，以後「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」を経て，2004年から「第3次対がん総合戦略研究事業がん臨床研究事業」へと継承されて今日に至る。2006年度末現在，がん臨床研究事業研究班22班とがん研究助成金計画研究班6班を加えて33の研究班がJCOGを構成している。

【システム】：1997年には，OSにWindows，バックエンドデータベースにOracle，フロントエンドデータベースにMicrosoft-Accessを用いた第2世代JCOG-DBシステムの構築を開始し，現在もこれを運用している。2001年にはJCOGホームページを開設し，その後，プロトコールや各種申請書式のダウンロード，各種ツ

ルの提供，登録数の閲覧などの各種機能を追加してきた。

## 2 現在の JCOG

### 1) 組織

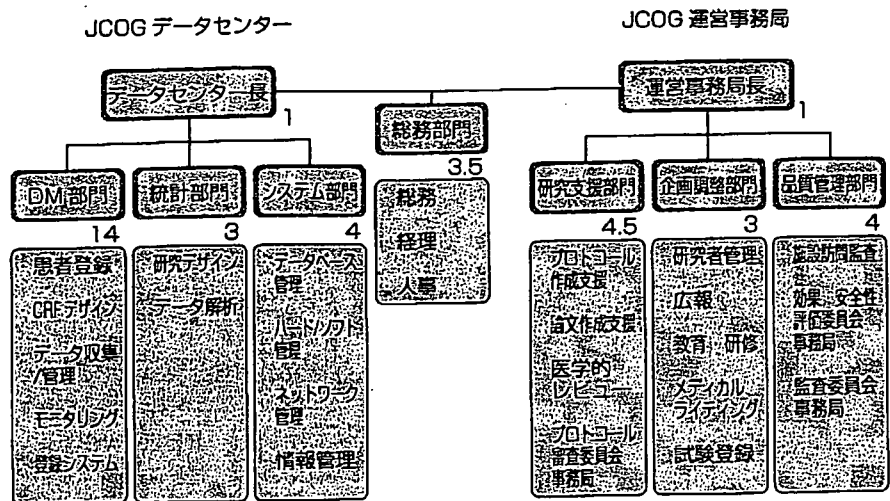
SWOG，EORTCなど，欧米のCooperative Groupは基本的にはすべて同様の基本構造を有している。①研究の主体となる「臨床研究者集団」である各臓器別グループ，②データ管理・統計解析などをおこなう「支援機構」としてのデータセンターと運営事務局，③それらを監視する「第三者的監視機構」である各種委員会の3つの基本構造である。JCOGの場合，そのうえに意思決定機関としての運営委員会があり，JCOG代表者が統括する。以下にそれぞれの組織構造を概説する。

#### ①臨床研究者集団

JCOGの臨床研究者集団は，臓器別(専門領域別)サブグループ→試験→参加施設の3つの階層から構成されており，それぞれに責任者を置いている(図①)。

現在13グループが存在し，それぞれがグループ単位で試験を計画・実施している。それぞれのサブグループにはグループの運営に責任をもつ「グループ代表者」が置かれる。また，それを補佐する「グループ事務局」を置いてよい。

各グループで実施される試験には，それぞれの試験の責任者である「研究代表者」と実務をになう「研究事務局」



※数字は常勤換算のスタッフ数

図② 支援機構(データセンター, 運営事務局)

が置かれ、研究計画の立案、実施計画書(プロトコル)の作成責任、登録開始後の運営と医学的判断に責任を負う。この数年のJCOG全体での登録中の試験数は20~25を推移している。

サブグループを構成し、試験に患者登録をおこなう施設には、各施設(医療機関の診療科または診療グループ)の責任者である「施設研究責任者」、施設研究責任者を補佐する実務責任者である「施設コーディネーター」がおかれている。JCOGでは、医療機関ではなく診療科単位を「施設」と定義している。200弱の医療機関から400弱の施設がJCOGに参加している。

## ②支援機構

中央支援機構は「JCOG データセンター」と「JCOG 運営事務局」である(図②)。

### a. JCOG データセンター

データセンターは、データの収集・管理、統計解析などの試験関連業務をおこなっている。また、臨床研究者との協力の下に試験実施の当事者として機能する一方、モニタリングなどを通じて品質管理/品質保証の役割をこなす。JCOG データセンターは、データ管理(data management: DM)部門、統計部門、システム部門、総務部門から構成されている。

### b. JCOG 運営事務局

運営事務局は、JCOG全体の運営支援、各研究者への

研究計画の支援、情報提供、教育・研修などを通じて臨床研究者の支援をおこなうと同時に、各委員会の事務局の役割をこなす。JCOG 運営事務局は、研究支援部門、企画調整部門、品質保証部門から構成されている。

データセンター、運営事務局の各部門の役割についての概略については図②を参照。

## ③第三者的監視機構

第三者的監視機構として、プロトコル審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会がおもな恒常的委員会である。その他にも、各種専門委員会および一時的小委員会がある(図③)。

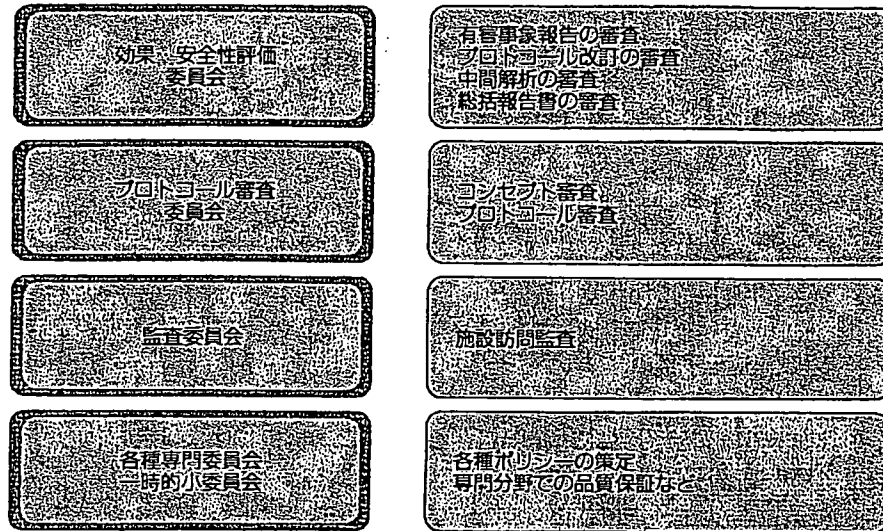
### a. プロトコル審査委員会(Protocol Review Committee: PRC)

プロトコル審査委員会は、JCOGで計画・実施される試験について、他分野(他のグループ)の研究者どうしのpeer reviewによる審査を実施している。各試験についてコンセプト(会議+書面)、フルプロトコル(一次審査、二次審査、いずれも書面)と合計3回の審査を実施している。

### b. 効果・安全性評価委員会(Data and Safety Monitoring Committee: DSMC)

効果・安全性評価委員会は、試験開始後に、試験が適切に実施されているかどうかを監視する。具体的には、データセンターが半年ごとに作成する安全性や進捗状況





図④ 第三者的監視機構(各種委員会)

に関するモニタリングレポート、有害事象報告、プロトコル改訂、中間解析、総括報告書の審査をおこなっている。

**C. 監査委員会**

監査委員会は、おもに各施設で試験が適切におこなわれているかどうかをチェックし、試験の品質保証(Quality Assurance: QA)をおこなう。JCOGでは、監査に関する専門職であるQAスペシャリストと他の参加施設から選ばれた臨床医がチームとなって施設を訪問する形式での監査をおこなっている。

**2) 研究資金**

JCOGは現在33の研究班の集合体である。これらの研究費の総額は年間約8億円であり、そのうちJCOGデータセンターおよび運営事務局の中央経費は約1.5億円でその多くが人件費である。

**3) システム**

現在、JCOGとしては第2世代のデータベースシステ

ムを実運用中であり、このシステムを拡張したWeb登録システムをテスト中であり、まず患者登録をオンライン化する予定である。また、各種委員会がおこなう審査についても、これまで紙とメーリングリストにて運用されてきたが、オンライン論文査読システムに準じたWebによる審査システムを現在開発中である。

**● おわりに**

米国では、Cooperative Groupが後期Ⅱ相～Ⅲ相の後期開発を、Cancer CenterがⅠ相～前期Ⅱ相の早期開発をにない、それをNational Cancer Institute(NCI)が統括することによって、効率的にがんの治療開発が進められている。米国の体制を理想的なモデルと考えるのであれば、わが国に足りないのは、まずはがん治療開発を統括するNCIであり、つぎにJCOGと同程度の規模をもつ複数のCooperative Groupである。米国とわが国の人口比から考えて合計3～4グループが適切な数ではないかと筆者らは考えている。

## 【シンポジウム 日本の治験活性化に向けた医療機関の挑戦】

福田治彦先生 国立がんセンター

(野口先生)

それでは引き続き、国立がんセンターの福田先生からお話を頂きたいと思います。「臨床試験に関与する関係職員等の養成・確保—医療機関のデータマネジメント担当者の現状と課題—」という内容で、最初の演題でもありましたが、試験に関与する関係職員の養成・確保、などを中心にお話し頂けると存じます。福田先生、よろしくお願ひ致します。

(福田先生)

よろしくお願ひします。国立がんセンターの福田と申します。私自身は、医薬品開発からするとマイナーな領域である癌の領域で臨床試験の仕事をしております。JCOG という厚生労働省の研究班を中心とする多施設共同の研究グループのデータセンターの責任者をしています。こういうタイトルで頂いたのですが、ちょっと門外漢ですし、何を話すかかなり迷ったところがあります。ここまでの演者の先生方は、基本的に臨床試験の基盤整備の共通事項をお話しされるだろうと思いましたが、私はむしろ違えて議論しないといけない点について私の経験に基づいてお話しさせて頂こうと思ひます。

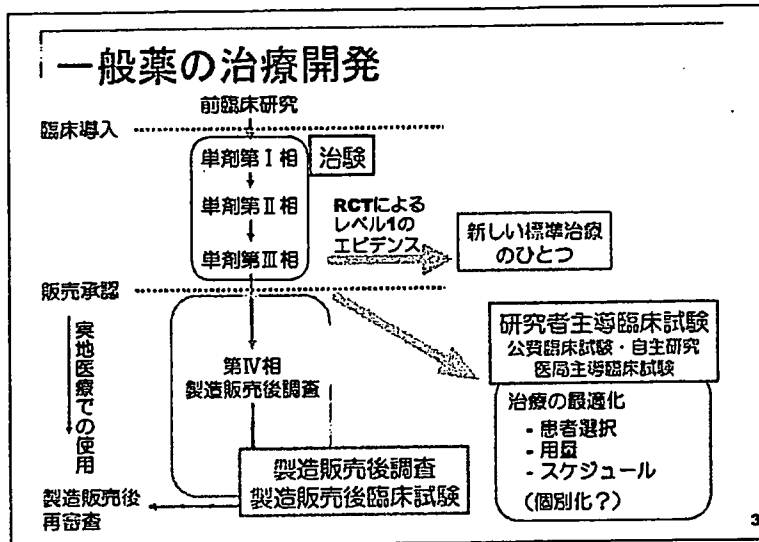
## 治験と臨床試験：用語は正しく

- 臨床研究
  - 観察研究
    - 横断研究：地域相関研究など
    - 縦断研究：コホート、ケースコントロールなど
  - 介入研究
    - 地域介入研究：水道水フッ素添加 → 歯が減るか
    - 個人・集団に対する介入研究 = 臨床試験
      - 企業主導臨床試験
        - ・ 治験
        - ・ 製造販売後臨床試験 など
      - 研究者主導臨床試験

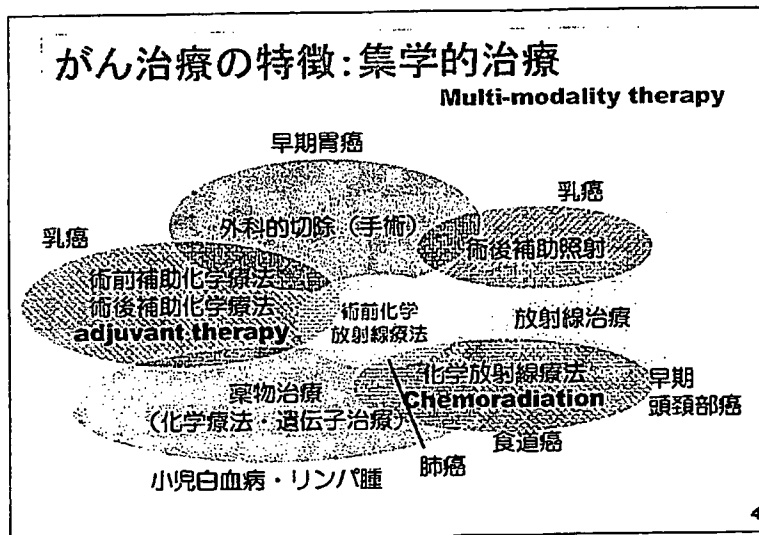
↑  
これを「臨床試験」と呼ぶのは誤用・患者/国民の混乱の元

2

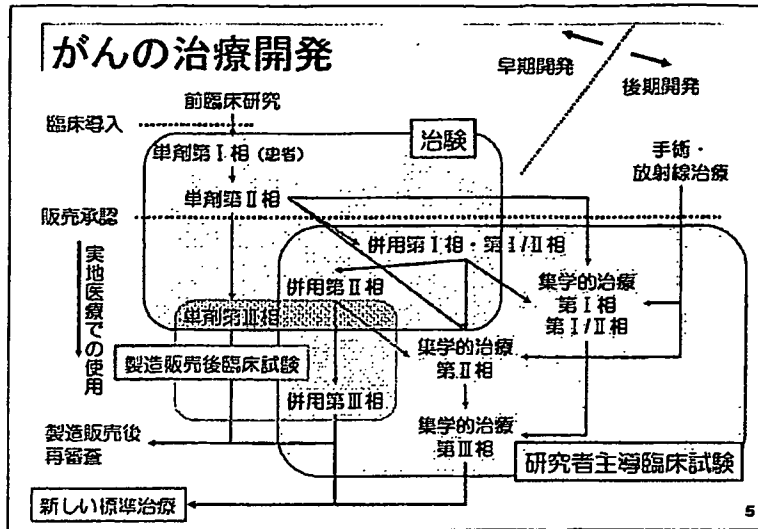
まず、言葉ですが、多少気になるところからいきます。「治験」、「臨床試験」、「臨床研究」はかなり混乱して使われていると思ひます。先ほどお話しされた新木研発課長さんや研発課の皆さんは大丈夫なのですが、他の部門の本省の方とお話しているとどうも話が通じないところがありますので、まずここから押さえていきたいと思ひます。臨床研究には観察研究と介入研究があり、介入研究の中には水道水にフッ素を入れるといった地域介入研究と、個人や集団・人単位で行う介入研究があり、後者のことを臨床試験、クリニカルトライアルと呼びます。また、そのスポンサーによって、企業主導の臨床試験と研究者主導臨床試験があるというのはご存知のとおりです。企業主導の臨床試験の中に「治験」があります。いろいろなコミュニティでお話をしていると、研究者主導の臨床試験が単に臨床試験と呼ばれているので、これは違うだろうと思ひます。正しく研究者主導臨床試験と呼ぶ形で整理したいと思ひます。



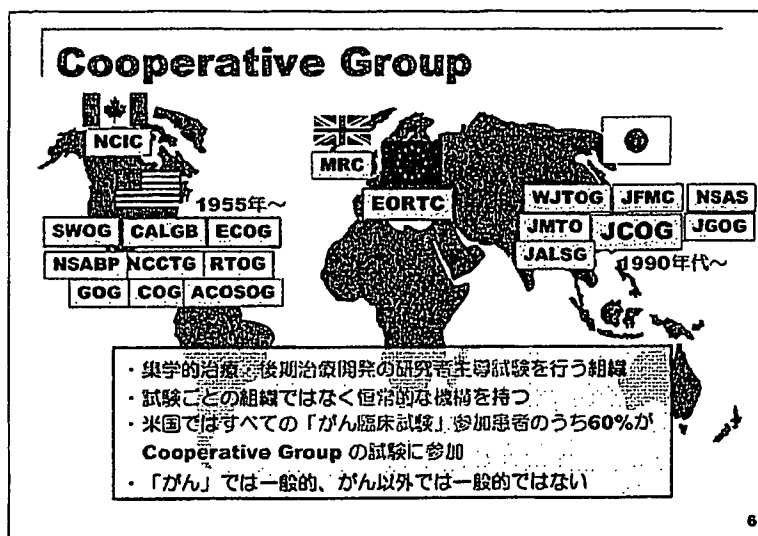
まず、癌の領域のお話を多少出していきますので、一般薬（我々は癌以外の領域の薬剤のことを一般薬と呼んでいるのですが）と癌の対比からお話をしていきます。ご存知のとおり、私が言うまでもなく、治験は第Ⅲ相まで製薬企業の治験で行われますので、エビデンスレベルでいくとレベル1の高いレベルのエビデンスとともに新しい標準治療の一つが出てきます。そのため、研究者主導の臨床試験というのは、それらをよりうまく使うための研究と言えます。ですから、一般薬の開発においては治験と臨床試験という呼び方をしても全然混乱はないわけですね。それはいいわけですが、それはすべての疾患に共通する状況ではないということをご理解頂く必要があるかと思えます。



癌に関してはご存知のとおり、抗癌剤の薬物治療というのは一つの柱でありまして、手術、放射線治療を含めて三つの大きな柱があり、多くの癌種における標準治療がこれらを組み合わせた集学的治療と呼ばれる治療になっています。我々はこれら三つの治療法全部を開発しないといけないということです。



そうしますとどういう状況になるかといいますと、メジャーな癌を除いて第II相で承認され、一部第III相までが企業治験として行われますが、企業治験でカバーされるのは、基本的には単剤での開発のパスウェイであり、市販後でもせいぜい抗癌剤の併用ぐらいまでです。そのため、癌治療開発全体で見ますと、企業主導の臨床試験というのは「早期開発」と呼ぶべきこの左上半分を担っていることになります。それだけでは必ずしも新しい標準治療に結び付いていくわけではありませんので、「後期開発」にあたる集学的治療の開発は研究者主導の臨床試験として実施しないといけないわけです。そのため、治験と研究者主導臨床試験はかなりのオーバーラップがあり、癌の領域では「治験」と（研究者主導臨床試験を）「臨床試験」と呼び分けるとわけが分からなくなりますので、日ごろから使い分けることになります。そこで、今日は、（企業）治験と研究者主導臨床試験という呼び分けでお話したいと思います。



では、この、企業がカバーしない、研究者主導臨床試験でやらないといけない部分は誰がやっているのか？という、コオペラティブグループ (Cooperative Group) と呼ばれる共同研究グループがやっています。おおむね公的な研究費に基づいて活動していて、アメリカにはどっさりあり、