

く、製薬企業から見ると儲かる領域ではないわけです。さらに治験中や承認後の再審査までの期間は、他の疾患では稀である重篤な副作用がほぼ必発で出現するために、当局への副作用報告等の安全性情報の管理もたいへんであり、治験や製造販売後臨床試験のコストも相対的に高くなります。製薬企業にとって抗がん剤開発は魅力的な領域ではないわけです。現に日本では売上高上位の製薬メーカーはあまり抗がん剤開発を行っていません。そのため、アメリカでは国の機関であるNCIが製造工場まで保有して自ら抗がん剤を作っていますが、このことは、日本ではあまり知られていません。

NCIは、世界中から抗がん剤の候補物質を見つけてきては、がん細胞に効くかどうかという前臨床の実験を実施し、効きそうなものは自ら治験薬として製造し、FDAに治験届を出して治験を実施しています。日本でいうと医師主導治験ですが、アメリカの場合は「国家主導治験」と言えるでしょう。NCIは膨大な数の抗がん剤候補物質を保有し、常時150を超える治験届をFDAに提出しています。この数は、世界中のどの製薬企業よりも多く、NCIは「世界最大の抗がん剤開発のスポンサー」と言えます。実際の実験は、NCIがスポンサーとなり、先述の「がんセンター」が実施することになります。つまり、NCIは、「がんセンター」に資金を出して、臨床試験の体制を整えさせて、抗がん剤の治験薬を配布して第Ⅰ相試験から第Ⅱ相試験を中心に治験を実施させています。少なくとも抗がん剤に関しては、製薬企業はこのNCIが作り維持している仕組みに便乗して抗がん剤開発を行っているとんでもないでしょう。実際、アメリカでは製薬企業がスポンサーの試験は全体の約2割であり、その約2倍である全体の4割のがん臨床試験がNCIスポンサーで行われています。

第Ⅱ相試験で有望だった抗がん剤は、第Ⅲ相に移行する時に、製薬企業に無償譲渡されます。製薬企業は第Ⅲ相試験を行って、いいデータが得られればFDAに販売承認を申請します。そして販売承認さ

れた後には、そのあとを引き継いで、その抗がん剤を手術と組み合わせたり、放射線と組み合わせたり、既存の抗がん剤と組み合わせたりして、一番いい標準治療を開発しなければならないわけですが、その役割を担うのがCooperative Groupと呼ばれる共同研究グループなのです。

(Cooperative Groupについて)

がん治療の領域では、Cooperative Groupの組織を作って後期治療開発を行うことは世界標準と言えます。アメリカだと1950年代から、ヨーロッパでも1960年代からそうなっているわけですが、日本ではこれが30年ぐらい遅れましたので、依然後期治療開発が非常にレベルの低い状況にあります。つまり、いい抗がん剤が世の中に出たとしても、それを集学的治療に組み込んで、本当にいい治療の開発につなげていくということがうまくできない体制がずっと続いてきたわけです。

Cooperative Groupの特徴は、試験ごとに設けられる組織ではなくて、恒常的な仕組みを有することです。現在、アメリカではがんの臨床試験に参加するすべての患者さんのうち約6割の患者さんがCooperative Groupが実施する臨床試験に参加していますから、Cooperative Groupは非常にメジャーな存在と言えます。また、アメリカで毎年1回開催される米国臨床腫瘍学会(ASCO)では、そこで新しい標準治療のエビデンスとなる臨床試験結果が発表されて、既存の標準治療が新しい標準治療に変わっていくわけですが、標準治療の進歩につながる第Ⅲ相試験の発表の6割がCooperative Groupからの発表ですから、がん治療のエビデンスはCooperative Groupが主に創っているとんでもないでしょう。

(なぜアメリカでは抗がん剤が多く開発されるかについて)

ここまで述べてきたように、NCIはがん治療の早期開発も後期開発も両方をサポートし監視しているわけで、がんの治療開発全体の推進役がNCIという

国の機関であるわけです。放っておいたら製薬企業が進んでやるわけではない事業を国が直接やっているアメリカに比して、そうではない日本でがんの治療開発が進んでいないのは、残念ながら当たり前と言わざるを得ません。

アメリカではNCIの現行の体制が本格的に稼働して20年ぐらいになります。現在、アメリカでは続々と新しい抗がん剤、特に分子標的薬が世に出てきていますが、私が話を聞いたNCIのスタッフは、「(アメリカでは) 国が分子標的治療の開発のために20年間莫大な国費を投資してきたのだから、今はその収穫時期にあるだけ。当然だよ。」と言っていました。Cooperative Groupへの投資も、前述のとおり50年以上も行ってきたわけで、がん治療開発においてアメリカが世界をリードしているのはそれだけの投資をしてきたためであって、日本はそれだけの投資をしてこなかったと言うことを認識する必要があると思います。日本のがん医療が遅れていることに対して、抗がん剤の承認審査が遅いことに原因を求める人が居ますが、患者さんによりよい治療を早く届けるための体制ができていないことの一部を見ている

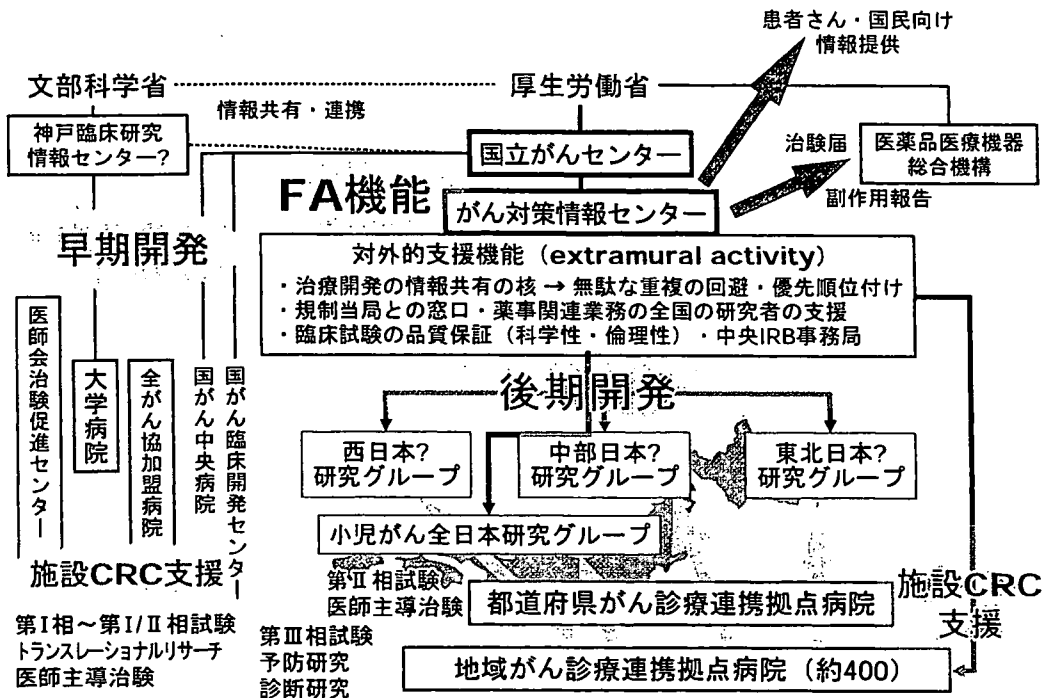
に過ぎません。

——日本の現状と今後の課題についてお聞かせください。

(日本の現状について)

もし日本でアメリカのNCI体制と同じようなものを目指すとするとき、誰がNCIの役割を果たすべきかという、やはりそれは国立がんセンターだろうと思います。アメリカの場合は、がん研究をNCIに一極集中して統括させているので、他の組織ではがんの研究費をほとんど持っていません。日本の場合は、主に文部科学省と厚生労働省という2つの省からがん関連の研究費が出されていますが、文部科学省は大学病院を中心に管轄していますので早期開発を促進する役割を担っているとと言えます。アメリカをモデルに考えると、早期開発を文部科学省が主として担い、後期開発を厚生労働省が主として担うという図式が考えられると思います(図3)。国立がんセンターにも東病院に臨床開発センターができ、基礎研究から臨床研究へとつなぐ早期開発を担

図3 アメリカ流の将来像(私案)



うチームが組織化されましたので、国立がんセンターも中央病院と東病院は早期開発の部隊に入ると思いますが、後期開発の司令塔・調整役として、がん対策情報センターが担うことが適切だと考えます。

(臨床試験の直接支援以外の臨床試験支援機能について)

前述のように、現在がん対策情報センター臨床試験・診療支援部は、実質的にはJCOGの臨床試験の支援しかできていません。唯一NCI的な仕事として、臨床試験の情報の一元的な集約と情報の提供を行っています。

がん対策情報センターとして直接情報収集・発信を行っているわけではありませんが、既に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臨床試験情報の登録システムを運用しておりますので、これらと連携して、がんの臨床試験のみの一覧を国立がんセンターがん対策情報センターの「が

ん情報サービス」で提供しています(図4)。

また、もう1つは、社会的な問題にもなっている未承認薬について、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、がんに関連する医薬品の情報へのリンク集を作成して提供しています(図5)。今後はこのような情報を蓄積、整備し広く世の中に情報の核として発信していく機能を充実させる必要があると思っています。

(今後の課題・展望について)

アメリカにはCooperative Groupが9つありますので、人口比が約2.5倍であることを考えると、図2で示したように日本では3つくらいが適当と思われ、それぞれ競争したり協調したりし合うという構図が考えられると思います。ただし、小児がんの治療開発はアメリカでも特殊であり、大人のがんのグループとは別に小児がんのグループが必要と思います。

ただし、アメリカでのがん治療開発がうまく言っている(ように見える)のは、やはりそれぞれのCooperative Groupの力ではなくて、それを統括・

図4 がん臨床試験一覧
(http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/med_info/clinical_trial/index.html)

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

キーワード検索 検索範囲 [医薬関係者向け情報] [内部]

最新案内、医療関係者向け情報、患者情報、がんの臨床試験一覧

がんの臨床試験一覧 掲載日:2006/10/01 更新日:2007/02/23

現在、国内の臨床試験データベースに登録されているがん関係の臨床試験の一覧です。各試験名には臨床試験登録システムへのリンクを張っており、詳細情報まで閲覧することが可能です。

本ページでは、[リンク](#) 大学病院医療情報ネットワーク研究センター (通称:UMINセンター)、[リンク](#) 財団法人日本医薬情報センター (JAPIC)、[リンク](#) 社団法人日本医師会 治験促進センターのご協力を得て、各臨床試験登録システムに登録・公開されている臨床試験に関する情報を提供しています。本ページの情報は2006年11月30日時点で各臨床試験登録システムに登録されているものです。

各臨床試験データベースに登録・公開されている臨床試験の検索ができますが、内容は医学・医療関係者向けとなっておりますのでご注意ください。また、各々のデータベースを利用する際の注意事項は、上記のWebにアクセスして確認してください。なお、臨床試験登録についてはUMINセンターのWebで詳しく解説されています。[リンク](#) 臨床試験登録の必要性、[リンク](#) 臨床試験登録システムの現状、[リンク](#) 臨床試験登録の現状、[リンク](#) 臨床試験登録の今後)。こちらも本ページをご利用になる前にご覧ください。

● 余癌検索の一覧 090301
● 検索等に表示する:
[癌・神経・眼 010601](#)
[泌尿器 090301](#)
[乳腺 090401](#)
[婦科-癌 090501](#)
[消化器-食道 010501](#)
[消化器-胃 090601](#)
[消化器-大腸](#)
[肺・肝・胆 090701](#)
[泌尿器 090801](#)

最新案内
 最新案内者向け情報
 ・ 医学情報
 ・ 各種がんのエビデンスデータベース
 ・ がん療法の治療
 ・ 病態管理マニュアル
 ・ がんの臨床試験一覧
 ・ 全癌臨床試験一覧
 ・ 癌・神経・眼
 ・ 泌尿器
 ・ 婦科-癌
 ・ 消化器-食道
 ・ 消化器-大腸
 ・ 消化器-胃
 ・ 消化器-大腸
 ・ 肺・肝・胆
 ・ 泌尿器
 ・ 婦人科
 ・ 皮膚
 ・ 骨・筋肉
 ・ 小児
 ・ その他
 ・ 国内がん治療に関する情報
 ・ がん治療薬のシラフェンデータベース
 ・ バスデータベース

図5 国内未承認薬に関する情報
(http://ganjoho.ncc.go.jp/pro/med_info/drug/index.html)



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

キーワード検索

検索範囲 医薬品名 剤名 剤型 剤色 剤形 剤臭 剤味 剤色 剤形 剤臭 剤味

検索案内

- 医薬品名検索
- ・ 医薬品名
- ・ 自他製がんのエビデンスデータベース
- ・ がん治療の基礎
- ・ がんの統計情報一覧
- ・ 国内未承認薬に関する情報
- ・ がん治療薬の副作用情報データベース
- ・ バスデータベース

国内未承認薬に関する情報

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、がんに関連する医薬品の情報へのリンク集です。これらの情報は専門家向けの情報となっています。情報の利用にあたってはリンク先サイトの運営方針等をご確認ください。

掲載日:2006/10/01
更新日:2007/03/09

薬名検索 剤型検索

マ ル リ ク ジ ャ ヤ ミ ワ

No.	医薬品名	対象疾患	備考
ア	エリスロチン製剤(販売名)	悪性胸腺中皮腫	2007/1/4承認。 一般名:ペマトレキセド
	エリスロチン製剤(販売名)	B種助性抗体リンパ性白血病	
	エリスロチン製剤(販売名)	B種助性抗体非ホジキンリンパ腫	
	エリスロチン製剤(販売名)	胃小腸癌	
	エリスロチン製剤(販売名)	治療効果不十分な進行・再発の結核・菌血症	2005/3/18承認。 一般名:オキサリプラチン
	エリスロチン製剤(販売名)	治療効果不十分な進行・再発の結核・菌血症	2005/3/18承認。 販売名:エルブラック注射用100mg
カ	エリスロチン製剤(販売名)	小児急性リンパ性白血病	
サ	エリスロチン製剤(販売名)	多発性骨髄腫 (既治療で効果不十分な場合)	
	エリスロチン製剤(販売名)	肝臓癌	
	エリスロチン製剤(販売名)	消化管閉塞様病 (イマチニブによる治療によって進行した 又はイマチニブに不耐容) 他	

調整・支援するNCIがあつてのことと思います。だから日本のがん治療開発を効率化して、本当によい治療をより速く患者さんの手元に届けるには、日本でNCIの機能を果たす組織がどうしても必要で、それを国立がんセンターが果たすべきだと思います。

がん対策基本法を受けて整備が進められている「地域がん診療連携拠点病院」の仕組みを治療開発のための研究のリソースと捉えた場合、より専門性の高い都道府県がん診療連携拠点病院が第Ⅱ相試験を行い、より実地臨床に近い環境で行うべき第Ⅲ相試験は地域がん診療連携拠点病院が行うというのがもっとも効率的かつ科学的倫理的な役割分担であろうと考えます。地域がん診療連携拠点病院の研究ネットワークは、より大規模で行う必要がある予防介入研究にも適しているリソースになるでしょう。

現状で臨床試験・診療支援部はJCOGの研究支援がせいっぱいですが、JCOGの中央機構を担う人

材とノウハウは、それを管理・監視する側であるNCI的な役割を果たす組織に必要な人材とノウハウと共通していますから、JCOGの中央機構として人材を育成していった先には、将来、JCOG中央機構が国立がんセンターから外に出て、残った部隊がNCIの役割を果たすという構図が考えられます。また、私を含むJCOG中央機構の人間の一部は、恒常的な業務としてではありませんが、既に委員会委員や研修の受け入れ等を通じてJCOG以外の研究グループの支援も行っており、こうした機能を徐々に拡大していくことで、他グループの連携を強めていき、将来NCIの機能を国立がんセンターが担う礎石としたいと考えています。

——福田先生、本日はお忙しい中、大変貴重なお時間を頂きましてありがとうございました。
(取材/編集:森、山本、渡辺) [2006年11月8日]



〔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

The Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)

中村健一* 福田治彦**

● はじめに

がんの後期治療開発をになう多施設共同研究グループは「Cooperative Group」とよばれ、The Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)は米国において最も歴史のある Cooperative Group のひとつである。2006年現在、ECOGが管理する登録中、追跡中の臨床試験は約90で、参加施設は400以上、年間登録患者数は約6000名で、追跡中の患者数は2万名にも上る¹⁾。ECOGはこの50年間、多くの臨床試験を通じて成人悪性腫瘍の治療や予防に関して世界にさまざまなインパクトをもたらしてきた。

本稿ではECOGのこれまでの歴史と現在の組織構造などについて述べてい。

❶ ECOGの歴史

世界ではじめてランダム化比較試験による成果がもたらされたのは1940年代のことで、これは英国でおこなわれた結核に対するストレプトマイシンと床上安静をくらべた臨床試験であった。この成功に影響を受けた米国 National Cancer Institute(NCI)の臨床センター長であったZubrodは小児の急性リンパ節白血病に対してがん領域ではじめてのランダム化比較試験をおこない、1955

年、新治療の有効性を示した結果を発表した。この試験はジョンスホプキンス大学など米国東海岸の5施設による多施設共同試験であり、Zubrodはこの成功を受けて固形がんに対しても同様のランダム化比較試験をおこなう組織として Eastern Solid Tumor Group(ESTG)を組織した²⁾。このESTGが現在のECOGの前身である。

Zubrodらの成功により、米国では国をあげてがん領域でランダム化比較試験をおこなうための体制づくりが一気に進められた。まず、1955年NCIの「臨床研究パネル(Clinical Study Panel)」会議は、多施設共同研究グループ(Cooperative Group)による臨床試験という研究方法が、がんの治療開発にきわめて有効であると結論づけた。米国の国策としてのがん臨床試験推進のはじまりである。同年ESTGと同時に Acute Leukemia Group A, Bが組織され、翌1956年には Southwest Cancer Chemotherapy Study Group(SWCCSG)が組織された。Acute Leukemia Group Bは後に Cancer and Leukemia GroupB(CALGB)となり、SWCCSGは後に The Southwest Oncology Group(SWOG)へと改編されることになる³⁾。

その後もNCIはCooperative Groupという研究体制を積極的に支援しつづけ、1958年には「臨床試験共同研究グループプログラム(Clinical Trials Cooperative

* NAKAMURA Kenichi/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

Group Program)」が予算化され、本格的に臨床試験を中心とした研究体制の支援に乗り出した。この時期から米国では各共同研究グループにおける生物統計学とデータマネージメントの重要性が認識されており、それらのインフラストラクチャー整備のために公的な研究費が投入されていたことはわが国とは大きく異なる点である。

1960年、ESTGは固形がんにおけるはじめてのランダム化比較試験の結果を発表する。これは上皮性悪性腫瘍に対するナイトロジェンマスタードとチオテパの治療効果を調べたものであった。

1963年、NCIによる「がんセンタープログラム(Cancer Center Program)」が施行され、臨床試験をおこなう中核施設のインフラストラクチャー整備がなされた。このプログラムも個々の研究を対象としたのではなく、医療機関のインフラストラクチャー整備のために研究費が予算化されたものであった。

1971年、ECOGは参加施設が15施設にまで拡大し、名称を正式にEastern Cooperative Oncology Group (ECOG)へと変更した。しかし、組織としての形態は徐々に整いつつあっても研究そのものの質としては未成熟な段階にあった。

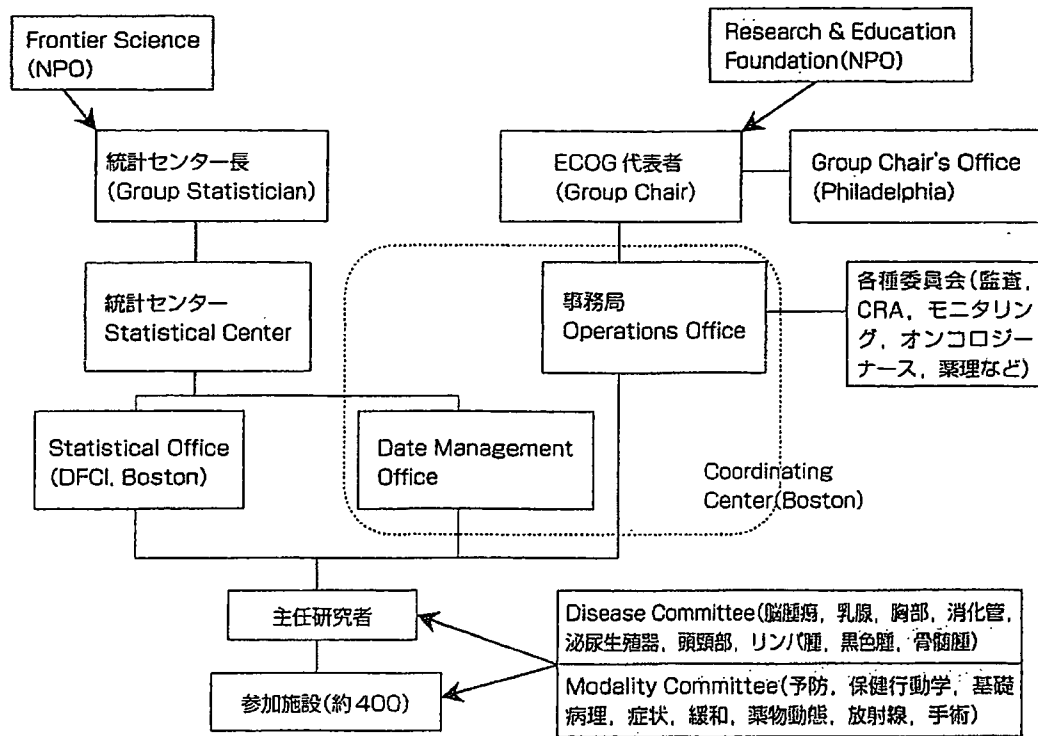
同年その後20年近くにわたりGroup StatisticianをつとめることになるDr. Marvin ZelenがECOG Group Statisticianになる。当時のECOG研究はデザインや品質管理の面でエスタブリッシュされたものではなかった。そのためZelenははじめて参加したECOGの会議で、デザインに大きな不備があるという理由で当時進行中であった多くの臨床試験を中止するように求め、研究デザインについて的大幅な改善が必要であることを訴えている。データの品質についてはさらに深刻であった。Zelenは専門に訓練を受けた「データマネージャー」の概念をはじめて提唱し、データの品質管理やコンピュータによるデータベース構築など、臨床試験の「質」を向上させる対策をつぎつぎと推し進めていった。1975年には臨床試験のための生物統計やデータマネージメントを支援するためのnonprofit organization(NPO)であるFrontier Scienceを設立し、資金面からStatistical Centerのインフラストラクチャー整備がスムーズにおこなえるような体制づくりをおこなっている。Zelenは当時

バッファローに位置するニューヨーク州立大学の統計学講座の教授であったが、1976年Dana-Farber Cancer Institute(DFCI)の生物統計学講座の教授として招かれ、27名の部下と大型コンピュータとともにDFCIのあるボストンへ拠点を移した⁴⁾。このときよりECOG Statistical OfficeもDFCI内にオフィスを構えることとなり今日に至っている。

1976年、NCIは「Cooperative Group Outreach Program(CGOP)」というCooperative Groupへの参加施設を増加させるプログラムを開始させ、さらに1983年にはその発展版ともいべき「Community Clinical Oncology Program(CCOP)」というプログラムが予算化された。CCOPは、一般病院が、がんの予防や治療に関するNCIスポンサーの臨床試験に容易に参加できるようなネットワークづくりを促進させるためのプログラムである。CGOPやCCOPは、米国のあらゆる地域の患者が最先端のがん治療や予防の研究に参加できる仕組みをつくり、NCI研究への参加を通じて、がん診療の均てん化を図ることを目的としていた。

1994年、それまでGroup Chairの所在にあわせて転々としていたOperations Officeを以後ボストンに据えおくこと、Group Chair's OfficeがOperations Officeから独立してGroup Chairのサポート業務をおこなうことが決まった。これに伴いOperations OfficeとData Management OfficeがあわせてCoordinating Centerへと統合再編され、ボストンのFrontier Science内にオフィスがおかれることとなった。このことにより、DFCI内におかれているStatistical OfficeとともにECOG中央機構のほとんどがボストンの中心部に位置することとなった。

ECOGの歴史をひもとくと米国東海岸の5施設からはじまった地域グループが、米国の国策としての多施設共同研究推進とともに、この50年間で巨大なグローバルグループへと変貌を遂げてきたことがわかる。近年ECOGでは米国内にとどまらず、さまざまな国際共同臨床試験が試みられており、ECOG施設としてもオーストラリア、カナダ、イスラエル、南アフリカ、ペルーなど米国外の施設からの参加もみられるようになった。次項ではその巨大な研究組織を支えるECOGの中央機構の組織構造についてみていきたい。



図① ECOGの組織構成

2 ECOGの組織構成

ECOGを含め、米国のcooperative groupは「臨床試験共同グループプログラムガイドライン(Clinical Trials Cooperative Group Program Guidelines)」⁹⁾にしたがって組織構築がされているため組織構造はほぼ共通である。すなわちtreatment coordinating centerである「operations office」または「operations center」と、data coordinating centerである「statistical center」または「biostatistical center」という2つの中央機構を有し、数百の医療機関が参加する体制である。ECOGでも同様にGroup Chair(医師)を代表とする「Operations Office」とGroup Statistician(統計家)を代表とする「Statistical Center」の2つの中央機構からなっている。図①にECOGの組織構成の概念図を示した。

一方、実際に臨床研究のコンセプトを立案するのは参加施設の代表からおもに構成されるDisease Committeeである。Disease Committeeは10の臓器別グループに分けられている(脳腫瘍、乳腺、胸部、消化管、泌尿生殖器、頭頸部、リンパ腫、黒色腫、骨髄腫)。また、こ

れとは別に治療法により分類された7つのModality Committeeが存在する(予防、保健行動学、基礎病理、症状、緩和、薬物動態、放射線、手術)。Modality Committeeでは独自の研究コンセプトを立案するほか、複数のモダリティを用いる臨床試験に関しては専門的な見地からDisease Committeeの支援をおこなっている。

1) Operations Office

Operations Officeでは研究グループのサポートや各種管理業務をおこなっており、これを統括するのはECOGグループ代表者(Group Chair)のDr. Robert L. Comisである。Operations Officeのおもな役割はつぎのとおりである。

- ・研究支援：プロトコル作成や研究グループのサポートなど
- ・各種管理業務：各種管理(研究者情報、論文、学会発表、マニュアル)、規制要件に関する文書の作成、監査の調整、グループ会議の調整、ウェブサイトを通じてのグループ側への情報提供など
- ・資金運營業務：研究費の管理、割付け、分配など

表① ECOG 中央機構に対する NCI グラント

NCI グラントの種類	提供先
ECOG Operations Office grant	Frontier Science
ECOG Statistical Office grant	Dana-Farber Cancer Institute
ECOG Statistical Office/Data Management Office grant	Frontier Science
ECOG Group Chair Office grant	Drexel University(Group Chair である Dr. Comis の所属)
CCOP Research Base grant	Frontier Science

前述のように Operations Office は Data Management Office とともに ECOG Coordinating Center としてボストンに位置している。現在 ECOG Coordinating Center はシステム管理や各種プログラミングをおこなう Information Office も加えた 3 部門構成となっており、約 100 名のスタッフにより運営されている。

なお、われわれが所属する (Japan Clinical Oncology Group : JCOG) では、これまでデータセンターで米国での Operations Office 業務の多くをおこなってきたが、2006 年に米国流に組織再編をおこない、Operations Office 機能を JCOG 運営事務局へ集中させ、そのなかの研究支援部門、品質保証部門、企画調整部門が、上にあげた業務をおこなう組織形態とした。

2) Statistical Center

Statistical Center は ECOG でおこなわれている臨床試験の科学的妥当性を保証するための統計業務とデータマネジメント業務をおもにおこなっており、センター長は生物統計家である Gray がつとめている。Statistical "Center" は「データマネジメント」「統計」の 2 つの "Office" にわかれており、先に述べた Data Management Office では各施設から集められたデータの集積や品質管理業務、データ処理システムの開発などをおこなっている。

一方 Statistical "Office" の役割は研究デザインや解析など統計的な側面からの研究サポートであり、18 名の生物統計家(常勤は約半数)を中心として運営されている。Statistical Office は Coordinating Center と同じボストン

に存在するが、前述のように DFCI 内にオフィスを構えている。DFCI の生物統計家は DFCI 内の臨床研究の業務も担当しているほか、ECOG Statistical Office としての業務や他の臨床試験のデータセンター業務、疫学研究、エイズ(acquired immune deficiency syndrome : AIDS) などがん以外の研究などにも携わっている。ECOG の生物統計家が他領域の業務をあわせておこなっているというより、DFCI の生物統計家が主たる業務の一部として ECOG の仕事をおこなっているといったほうが実態を表しているといえる。余談ではあるが、Statistical Office が存在する DFCI 自体は、なぜか ECOG の研究施設には所属しておらず、CALGB の中心施設となっている。その理由については定かではないが、わが国の研究支援グループでもみられるように地域や組織といった枠組みではなく、個人的つながりによってグループが大きくなっていく過程で起こった現象ではないかと推察される。

3) Group Chair's Office

Group Chair はがん研究における最近の進歩や新しい発展について包括的に理解し、ECOG 研究全体が科学的正当性を保てるように方向づける役割をになっている。そのため Group Chair は頻繁に NCI や他の Cooperative Group とコンタクトをとり、治療開発戦略が正しく進んでいるかどうかをつねに監視しなければならない。FDA をはじめとした規制当局や製薬会社との折衝にあたるのも Group Chair's Office の役割である。現在の Group Chair である Comis の所属がフィラデルフィ

アのドレクセル大学であるため、Group Chair's Office も同じくフィラデルフィアに位置している。

③ 資金管理

ECOGの年間予算は約25億円にのぼり、そのうち3～4億円はECOG中央機構の運営を目的とした以下の5つのNCIグラントによるものである(表④)。これらのグラントは個々の試験に与えられるものではなく、Cooperative Groupの人件費をはじめとしてインフラストラクチャー整備を目的としたものである。

Frontier Scienceとは臨床試験のための生物統計やデータマネージメントを支援する資金を管理するNPOである⁹⁾。またFrontier Scienceとは別にECOG Research & Education FoundationがECOG全体の研究、教育活動に関する資金を管理している。類似の資金管理団体はECOG以外のCooperative Groupでも有しており、SWOGではHOPE Foundation, CALGBではCALGB FoundationとよばれるNPOがそれぞれの資金を管理している。

④ おわりに

世界で最も古い歴史をもつCooperative Groupのひ

とつであるECOGのなり立ちと仕組みについて述べた。米国では国家政策として各種プログラムによりCooperative Groupのインフラストラクチャー整備を推進し、各種ガイドラインにより組織構成を標準化してきたが、ECOGはまさにその先駆けとなって多施設共同研究という方法論のもと世界のがん治療開発をリードしてきた。ECOGは今後も世界のがんの治療開発の中心的存在でありつづけるであろうが、本稿がその仕組みを理解する一助となれば幸いである。

文 献

- 1) <http://www.ecog.org/> (ECOG ホームページ)
- 2) Frei E: IN MEMORIAM: C. GORDON ZUBROD, MD. *Journal of Clinical Oncology*, 17: 1331-1333, 1999
- 3) 福田治彦: がん治療研究グループ「The Southwest Oncology Group(SWOG)」。分子細胞治療: 5: 540-545, 2006
- 4) <http://www.biostat.harvard.edu/publications/newsletter/> (Catalano P, Finkelstein D. The History of Cancer Trials at Harvard: Recollections of Marvin Zelen. *Biostat Connections* 1997.)
- 5) <http://ctep.cancer.gov/guidelines/index.html> (Clinical Trials Cooperative Group Program Guidelines. 2004.)
- 6) <http://www.fstrf.org/> (Frontier Science ホームページ)

アメリカ NCI における TR 支援体制

特集 日本のトランスレーショナルリサーチをどう進めるか

黒川幸典・福田治彦*

Support systems of National Cancer Institute for translational researches

The Developmental Therapeutics Program (DTP), which initiated by the Division of Cancer Treatment & Diagnosis (DCTD) of National Cancer Institute (NCI) in U.S.A., supports the various researches to develop new therapeutic agents for cancer. DTP also has the Rapid Access to Intervention Development (RAID) program to assist translation to the clinic of novel anticancer therapeutic interventions arising in the academic community. NCI staffs directly interact with the investigators and perform the RAID-approved tasks. RAID is a program designed to facilitate translational researches by making NCI resources including experienced staffs available to the academic research community for the preclinical development of drugs and biologics.

アメリカの国立がん研究所 (NCI) に属するがん治療・診断部門 (DCTD) の1部署である創薬プログラム (DTP) は、新規抗がん剤の創薬のための研究を幅広く支援しており、なかでも RAID という特別助成プログラムを設けて、トランスレーショナルリサーチ (TR) の促進を図っている。RAID に承認された研究に対しては、NCI のスタッフが直接研究者とコンタクトをとり、多くの業務を代行してくれる。このように、RAID は豊富な経験を持った NCI スタッフのリソースを有効活用することで、TR を促進させるという仕組みである。

*Yukinori Kurokawa, Haruhiko Fukuda**

key words: NCI, DCTD, DTP, RAID, research grant

わが国でトランスレーショナルリサーチ (TR) の重要性およびそのための基盤整備の必要性が叫ばれるようになってかなりの歳月が経つが、実際にはなかなか軌道に乗せられずに関係者が日々苦慮している、というのがいまの日本の状況であると思われる。

ものごとにはすべからく“人”“金”“モノ”の3要素が不可欠である。TRにかぎらずあらゆる分野において、研究を実行するうえでは、まず研究費が必要であることは論を待たない。わが国のがん治療開発のための臨床試験に対しても、ここ数年、文部科学省や厚生労働省を中心にさまざまな研究費の新設・増額が行われてきており、“金”については数年前までアメリカと“2桁違い”といわれた状況は改善しつつある。しかし、やはり研究を立案・計画し、実行して治療開発を進め、エビデンスを産み出

すのは“人”であり、がん研究の先進国であるアメリカと日本を対比した場合、最も遅れているのは“人”というリソースの使い方であると筆者らは考えている。

本稿では、増やされた“金”を有効に活用し、真に患者の役に立つ治療の進歩を実現するためのヒントとして、国立がん研究所 (NCI: National Cancer Institute)¹⁾を中心とした研究支援システム、特に支援の対象をがんの TR に絞った RAID (Rapid Access to Intervention Development) というプログラムを紹介する。

アメリカのがん研究支援体制

1. 国立がん研究所 (NCI) の組織構造

アメリカの NCI は、保健福祉省 (DHHS: Department of Health and Human Services) の管轄下にある国立衛生研究所 (NIH: National Institute of Health) に属した研究所の一つである (日本でいう“研究所”のイメージより遙かに巨大であるた

* JCOG Data Center/JCOG Operations Office, Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center 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 運営事務局

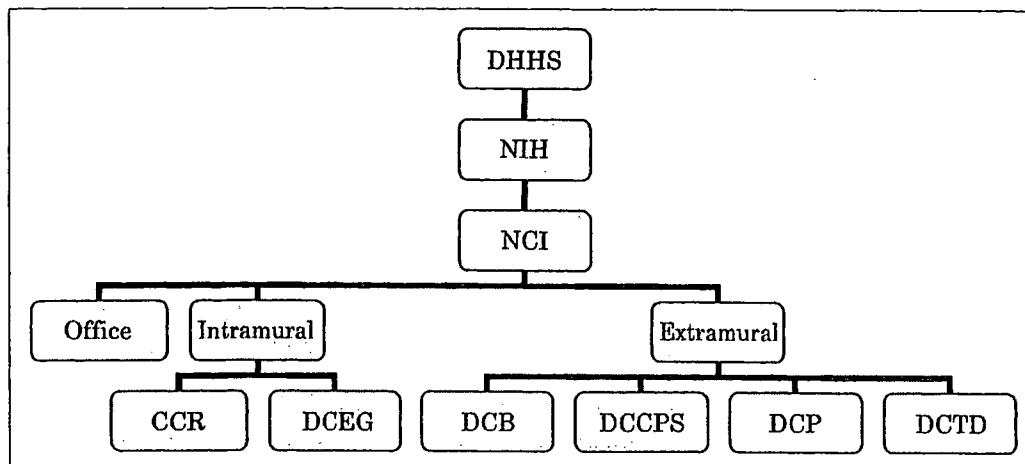


図1 アメリカ NCI の3部門

め“国立がん研究機関”や“国立がん機構”とでも訳するのが適切と思われるが、本稿では広く用いられている“研究所”の訳を当てる)。NIHには、NCIのほかにも18の研究所が属しており、それぞれの専門領域における疾病の予防、発見、診断、治療の向上につながるような業務を担っている。それぞれの研究所は、事務局(office)部門のほか、各研究所の職員自らが自施設もしくは関連施設で研究を行う“所内研究(intramural)部門”と、各研究所以外の研究者が行う研究を支援する“所外研究(extramural)部門”が存在する(図1)。

NCIの“intramural部門”は、がんの基礎研究・臨床研究を行う“がん研究センター(CCR: Center for Cancer Research)²⁾”と、がん予防を目的に疫学研究を行う“がん遺伝学・疫学部門(DCEG: Division of Cancer Epidemiology and Genetics)³⁾”の2部門にわかれている。CCRには、基礎研究を行っている計41の研究室と、臨床研究を行っている15の研究室が属しており、NCI-Bethesda(正確にはNIHメインキャンパスがあるBethesdaの近くのRockvilleという町にある)とNCI-Frederick(ワシントンDCの郊外にある)の両施設にわかれて位置している。一方、DCEGには、遺伝学に関する研究を行っている二つの研究室と、疫学・生物統計学に関する研究を行っている六つの研究室が属しており、すべてNCI-Bethesdaに位置している。

一方、NCIの“extramural部門”は、NCI以

外の研究施設で行われるがん研究を支援することを目的として、“がん生物学部門(DCB: Division of Cancer Biology)⁴⁾”、“がん対策・統計部門(DCCPS: Division of Cancer Control and Population Sciences)⁵⁾”、“がん予防部門(DCP: Division of Cancer Prevention)⁶⁾”、“がん治療・診断部門(DCTD: Division of Cancer Treatment and Diagnosis)⁷⁾”の4部門を中心に成り立っている。DCBはがんの生物学に関する基礎研究を支援する部門、DCCPSはがん対策に関する研究を支援する部門、DCPはがん予防と検診に関する研究を支援する部門であり、それぞれ6, 12, 11種類の研究課題別支援室(branch/group)が存在している。

2. NCIがん治療・診断部門(DCTD)の責務

NCIのextramural部門の一つであるDCTDは、がんの治療と診断に関する研究を支援することにより、アメリカ人の健康を増進させることを目的として設置されている。DCTDには各種研究を支援する部署(programとよばれるが恒常的な部署である)として、“がん診断研究プログラム(CDP: Cancer Diagnosis Program)⁸⁾”、“がん画像診断研究プログラム(CIP: Cancer Imaging Program)⁹⁾”、“放射線研究プログラム(RRP: Radiation Research Program)¹⁰⁾”、“がん治療評価研究プログラム(CTEP: Cancer Therapy Evaluation Program)¹¹⁾”、“創薬プログラム(DTP:

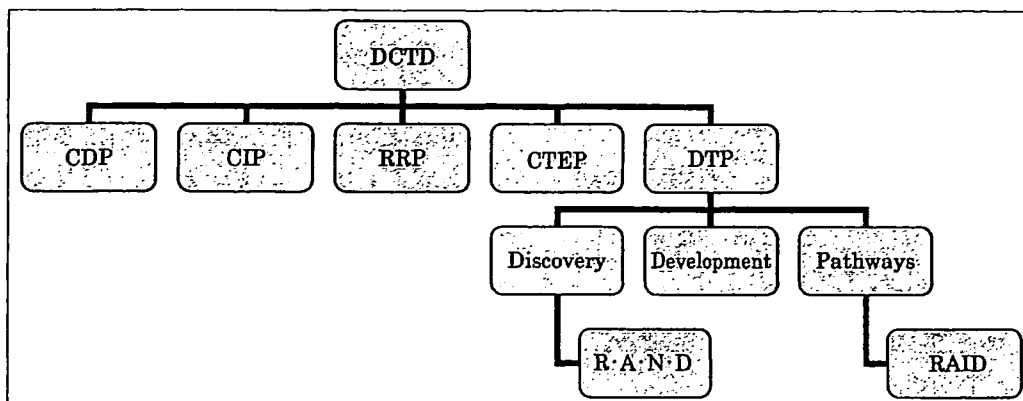


図2 NCI がん治療・診断部門(DCTD)の5部署

Developmental Therapeutics Program)¹²⁾の計五つの部署からなっている(図2)。

CDPはバイオマーカーなどの生体試料を用いた新しい診断法に関する研究を支援する部署, CIPは画像診断に関する研究を支援する部署, RRPは放射線に関する研究を支援する部署, CTEPは, 新規抗がん剤などを用いた医師主導治験(国家主導治験とよんでよい)を中心に, 市販薬を用いた併用化学療法や, 化学療法・手術・放射線治療を組み合わせる集学的治療も含めて, 治療開発のための臨床試験全般を支援する部署であり, DCTD内で最大(約100名)である。各部署には(program), それぞれ3, 4, 5, 6種類の研究課題別支援室(branch/section)が存在している。

一方, DTPはNCIが自らスポンサーとなって開発する新規抗がん剤の創薬のための研究を支援する部署であり, さらにdiscovery services, development services, pathways to development servicesの三つに分かれている。このなかで, discovery servicesは“Rapid Access to NCI Discovery Resources (R·A·N·D)”という特別助成プログラムを用意し, 新規抗がん剤の開発促進を図っている。また, pathways to development servicesは“Rapid Access to Intervention Development (RAID)”という特別助成プログラムを設けてTRの促進を図っている。RAIDの概要については, 後述する。

ちなみに, NCIのDCTDは世界最大の抗がん剤スポンサーであり, 日本での治験届に相当する“Investigational New Drug application(IND)”の

保有はどの製薬企業よりも桁違いに多く, 常時150品目を超える。アメリカは“国家”が抗がん剤開発の最大手であり, NCI主導治験における治験薬はNCI-Frederick内の工場で製造され, 治験実施施設である全米のがんセンターにおおの配布される。

3. NCIの研究費助成状況

NCIが助成を行っている研究費は, 他のNIHの研究所と同様に, NIH所長直属の機関である“科学評価センター(CSR: Center for Scientific Review)”がピアレビューを担当することで, 各研究所とは機能的・組織的に独立した構造となっている¹³⁾。したがって, CSRは純粋な審査機関となっており, 研究費助成の決定や支援プログラムの運営についてはなんの責務も持たない。

2005年度のNCIの総研究費は, 482万5,000ドルであり, その内訳は図3のとおりである¹⁴⁾。全体の約1/2を占めるのが研究プロジェクト助成費であり, つぎに多いのがintramural部門による所内研究費である。

RAID (Rapid Access to Intervention Development)の概要¹⁵⁾

1. RAIDの目的

RAIDの目的は, アカデミアの研究者によって創出された新しいがん治療(の候補)を, 臨床の現場にいち早く導入するためのTRを促進させることにある。つまり, 各アカデミアが競争原理に基づいて

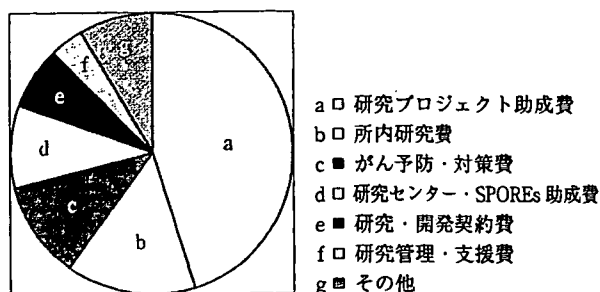


図3 NCIの総研究費の内訳(2005年度)
SPOREs: Specialized Programs of Research Excellence

NCIのリソースを利用できるようにすることで、前臨床の段階にある新規治療の開発を促進させるという狙いがある。一般に、アカデミアで創出された新しいアイデアや新規抗がん剤の候補物質などは、迅速に臨床試験で検証すべきものが多いものの、臨床試験を実施するために適当な支援者・共同研究者を探すことに苦慮するケースが多く、これがTRを行ううえでの大きな障壁となる。

このように自前の施設だけではTRの実践が困難である場合には、RAIDがその橋渡し役となり、有望な候補薬剤を用いた臨床試験を迅速に行えるようになる。ただし、RAIDの適格条件にも明記されているように、アカデミアとの共同研究なしに製薬企業が新規抗がん剤の開発を行うことを支援するプログラムではない。小さなベンチャー企業の創薬を支援するプログラムも別途存在するが、本稿では割愛する。要は“ビッグファーマ”とよばれる大製薬企業は、自分たちで治療開発しなさいという方針なのである。

2. RAIDとR・A・N・Dとの相違点

前述のように、DTPのdiscovery servicesはR・A・N・Dというプログラムを有している。R・A・N・Dは、新規抗がん剤の候補物質を探すような研究を支援するものであり、RAIDが対象とする研究よりもさらに前の段階で行われるべき研究を対象としている。つまり、NCIのDTPが長年蓄積してきた分子生物学や、バイオインフォマティクス、ハイスループット・スクリーニングアッセイ法などの技術を提供することで、アカデミアによる低分子化合物や自然産物などの発見を促進させるための支援プロ

グラムである。

このほかにも、R・A・N・Dはハイスループット・スクリーニングアッセイ法自体の開発や、類似化学物質の合成法の開発、最大耐用量・推奨用量の決定法の開発などについても支援を行っている。なお、R・A・N・DもRAIDと同様にアカデミアを対象にしたプログラムであり、製薬企業による新規抗がん剤の開発を支援するものではない。

3. RAIDでのサービス内容

RAIDは、TRを実践するうえでのさまざまな業務を支援している。いったんRAIDに承認された研究は、NCIのスタッフ(主にDTPとCTEPのスタッフ)が直接、主任研究者とコンタクトを取り、これらの業務の多くを代行してくれる。どの程度の業務内容まで代行するかについてはプロジェクトごとに異なっているが、主な代行業務は以下のとおりである。

- ① *In vivo* 試験における薬剤の用量と投与スケジュールの設定
- ② 薬理学的アッセイ方法の開発
- ③ 予め設定した薬理学的研究の実施
- ④ 抗がん剤候補物質の粗物質の製造
- ⑤ 研究室レベルの物質から臨床試験でヒトに投与できる治験薬レベルへのスケールアップ
- ⑥ 最適な剤形の探索とそれへの加工
- ⑦ 粗物質の分析法の開発
- ⑧ ヒトに投与できる製剤としての製造
- ⑨ 製剤としての安定性の保証(品質検査)
- ⑩ 用量の幅を決定するための最初の毒性試験(動物実験)
- ⑪ 治験届(IND)を想定した(より精緻な)毒性試験と、薬理的な検討や病理組織学的な検討を行うための付随的研究の実施
- ⑫ 臨床試験の計画(試験デザインに関するアドバイス)
- ⑬ 新規化合物を臨床現場に持ち込むための臨床研究への参加者がFDAの要求する規制要件を満たすための調整および支援業務
- ⑭ INDファイリング(日本でいうと厚生労働省への治験届の提出)に関する助言(治験届の権利や特許権は研究者に留保される)

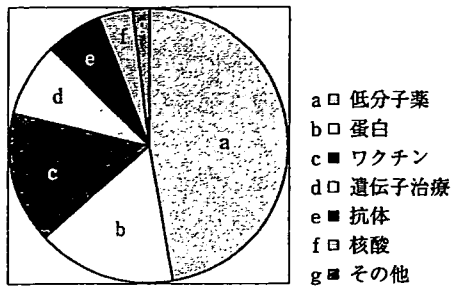


図4 RAIDに承認された研究計画の内訳(～1998年8月)

この多様な業務は、通常、新しいアイデアやそれに基づいてつくられる新規抗がん化合物を産み出す基礎研究者や、日常臨床試験を行っている臨床研究者が、不得意もしくは不可能な業務であり、そうした研究者がRAIDに申請して採択されたら、これらの業務を専任として一年中に行っている何十人もの専属のNCI職員(国家公務員)が手厚く支援してくれるのである。

それがどれほど役に立ちそうか、アメリカのがん治療開発の推進にどれほど寄与していそうかは、現在苦慮している、TRに携わっている研究者なら容易に想像できるであろう。

4. RAIDの適格条件

RAIDの申請者は、アカデミアもしくは非営利団体であることが条件であり、アカデミアとの共同研究なしに製薬企業が申請することは出来ない。また、RAIDによって支援される研究は、NIH(正確にはDHHS長官直属のOffice for Human Research Protections(OHRP))で認定されたIRB(institutional review board)を有する医療機関、もしくはそれらのIRBとの正式な協定が結ばれた医療機関においてのみ実施することが出来る。また、RAIDの申請はアメリカ人以外でも可能であるが、やはりOHRPの承認番号を取得した研究者でなければならない。手厚くサポートする代わりに、だれでもが支援を受けられるわけではなく、倫理的要件をクリアしていることが国で認められている医療機関や研究者であるという制限を設けることで、研究が倫理的に実施されることを保証するのである。“飴と鞭”の仕組みといえる。

5. RAIDの承認状況

RAIDの承認状況としては、1998年8月までに申請された計288の研究計画のなかから、計104の研究計画が選ばれた¹⁶⁾。その内容の内訳は図4のとおりである。採用研究の約半数を占めるのが、低分子薬に関するTRであり、蛋白、ワクチンに関するTRがあとにつづいている。ここ数年の間にアメリカでFDA承認を受けた新規抗がん剤の多くが抗体薬であることから、低分子薬は成功確率が低く、抗体薬の成功確率が高いことが類推できるであろう。

しかし、治療開発のための前臨床試験および臨床試験においては、低分子薬よりも抗体薬のほうが難しい点が多々あることはよく知られており、特にそうした特殊な性質を持った新規抗がん剤候補物質の開発において、豊富な経験とノウハウを持ったNCIスタッフの支援が受けられることは、研究者にとって計りしれないメリットがある。

現在、アメリカでつぎからつぎへと抗体医薬がFDA承認されて患者の手元に届いている背景には、こうしたNCIの合理的なシステムがあることを知る必要がある。

おわりに

10年前のわが国は、“臨床研究”といえば、臨床医が日常診療の片手間で行うものであり、“手弁当”が美德とされた時代であった。その後、evidence-based medicineの流行や、(企業治験が主体ではあったが)臨床試験のためのインフラ整備が進められてきた結果、“手弁当”はもはや美德ではなくなって、臨床研究にも“金”が必要であるという認識が一般的となってきた。また、インターネットの普及やコンピューターの発達に伴って“モノ”が必要であるという認識も広まってきた。

しかし、いくら“金”と“モノ”があっても、実際に治療開発のアイデアを産み出すのは“人”であり、臨床試験を計画し実施するのも“人”である。“人”“金”“モノ”がそろってはじめて患者に貢献する治療の進歩は達成される。

高度経済成長が終わってバブルも崩壊して10年が経ち、日本の経済力は全盛期を過ぎたようだが、

それでもわが国は依然として世界第2位の経済大国である。そのため、がん治療開発に必要な“金”“モノ”に関しては10年前に比して明らかに改善がみられる。そして最後に残っているものは“人”ではないだろうか。

本稿では、がん治療開発先進国であるアメリカNCIの仕組みの一端である“RAID”プログラムを紹介したが、RAIDはまさに豊富な経験とノウハウをもったNCIスタッフの“人”というリソースを最大限に有効活用し、実際に研究の主体となる基礎研究者と臨床研究者を自ら得意な研究自体に専念させるための仕組みといえる。この知恵に上手に学ぶことが出来さえすれば、海外の技術を輸入して短期間に自らの薬籠中のものとし、むしろオリジナルのものよりも質の高い製品を産み出すことにかけては世界一とされるわれわれ日本人のことである。そう遠くない将来、日本で治療を受けるがん患者に、わ

れわれがん治療開発に携わる者が引け目を感じることなく、常に最新・最善の治療を提供できる体制が実現されることを祈念して稿を終える。

文 献

- 1) <http://www.cancer.gov/>
- 2) <http://ccr.nci.nih.gov/>
- 3) <http://dceg.cancer.gov/>
- 4) <http://dcb.nci.nih.gov/>
- 5) <http://cancercontrol.cancer.gov/>
- 6) <http://www.cancer.gov/prevention/>
- 7) <http://www.cancer.gov/dctd/>
- 8) <http://www.cancerdiagnosis.nci.nih.gov/funding/index.html>
- 9) <http://imaging.cancer.gov/>
- 10) <http://www3.cancer.gov/rrp/>
- 11) <http://ctep.cancer.gov/>
- 12) <http://dtp.nci.nih.gov/>
- 13) Gallin JI・編, 井村裕夫・監修: NIH 臨床研究の基本と実際, 丸善, 東京, 2004, p433.
- 14) http://plan2007.cancer.gov/pdf/nci_2007_plan.pdf
- 15) http://dtp.nci.nih.gov/docs/raid/raid_pp.html
- 16) <http://dtp.nci.nih.gov/docs/raid/approvedprojects.html>

【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

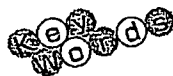
国立がんセンターがん対策情報センター
臨床試験・診療支援部/JCOG データセンター

多施設共同研究グループの国際比較

齋藤 勇* 福田治彦**



- ①がん分野の Cooperative Group は、マルチモダリティーグループ、治療法特異的グループ、疾患特異的グループの3つのタイプに分類できる。
- ②マルチモダリティーグループには、ノウハウが共有できることや peer review システムをもつことなどの利点がある反面、研究者にとっては、当該治療法・疾患にあわせた個別の対応を得られにくいという欠点もある。
- ③治療法・疾患的グループの利点・欠点は、②の裏返しであるが、両者は役割分担をしつつ、併存すべき存在である。



Cooperative Group, 研究者主導臨床試験, がん研究, マルチモダリティーグループ, 治療法特異グループ, 疾患特異的グループ

● はじめに

恒常的組織として研究者主導の多施設共同臨床試験をおこなう「Cooperative Group」は欧米を中心に、とくにがんの分野で発展してきた。筆者らの所属する Japan Clinical Oncology Group (JCOG) もそのひとつであり、わが国においてもとくにがんの分野で多くのグループが活動している。Cooperative Group は当然ながらそれぞれに歴史をもち、共通点も相違点もある。

本稿では、この連載にあたって読者に全体像をつかんでいただくことを意図して、米欧日の Cooperative Group のうち筆者らが把握し得たいくつかについて、

おおまかな特徴を対比してみた。グループごとの歴史や構造については、本連載の「SWOG」(既刊12月号)および今後予定されている各グループ紹介をお読みいただきたい。

① Cooperative Group の分類と特徴について

Cooperative Group の特徴を理解する助けとして、ここでは米国 National Cancer Institute (NCI) の「Clinical Trial Overview」¹⁾ で用いられている3つのタイプ分類を表①で紹介する。

「①マルチモダリティーグループ (multi-modality group)」とは、多臓器のがんを対象とする集学的治療の

* SAITO Isamu/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

表① Cooperative Group の分類と特徴(筆者作成)

略称	正式名称	URL(米欧日別表出現順)
CALGB	Cancer and Leukemia Group B	http://www.calgb.org/
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	http://www.ecog.org/
NCCTG	North Central Cancer Treatment Group	http://ncctg.mayp.edu/
SWOG	Southwestern Oncology Group	http://www.swog.org/
ACOSOG	American College of Surgeons Oncology Group	https://www.acosog.org/
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group	http://www.rtog.org/index.html
COG	Children's Oncology Group	http://www.childrensoncologygroup.org/
NSABP	National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project	http://www.nsabp.pitt.edu/
GOG	Gynecologic Oncology Group	http://www.gog.org/
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	http://www.eortc.be/default.htm
MRC	Medical Research Council	http://www.mrc.ac.uk/index.htm
GELA	the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte	
GHSG	German Hodgkin Study Group	http://www.ghsg.de/index_e.htm
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	http://www.jcog.jp/
JALSG	Japan Adult Leukemia Study Group	http://www.jalsg.jp/
WJTOG	West Japan Thoracic Oncology Group	http://www.wjtog.org/
JGOG	Japanese Gynecologic Oncology Group	http://www.jgog.gr.jp/

	米国	欧州	日本
①マルチモダリティーグループ (multi-modality group)	CALGB, ECOG, NCCTG, SWOG	EORTC, MRC	JCOG
②治療法特異的グループ (specific type of intervention)	ACOSOG, RTOG, COG		
③疾患特異的グループ (disease-oriented group)	NSABP, GOG	GELA, GHSG	JALSG, WJTOG, JGOG

開発のための臨床試験をおこなうグループであり、グループ内に各臓器・疾患領域別のサブグループをもつ。米国の SWOG, ECOG, CALGB, NCCTG(以上 Big 4 とよばれている)や欧州の EORTC, 英国の MRC などであり、筆者らの JCOG もこれにあたる。このうち EORTC はベルギーに本部があり、広く欧州の国々に参加施設をもつ多国籍の Cooperative Group である。また、英国の MRC はがんに限らず感染症や神経精神医学分野まで広く健康科学全般を対象とした組織である。

一方、特定のモダリティーや疾患を対象としているグループもあり、②治療法特異的グループと③疾患特異的グループに分けることができる。

「②治療法特異的グループ(specific type of intervention)」は治療法(モダリティー)の専門家の集団であり、米国の外科グループである ACOSOG や放射線治療の RTOG などがこれにあたる。小児がんの COG も NCI はこのタイプに分類している。ACOSOG は内部にマル

チモダリティーグループのような臓器別の Organ Site Committees(米国の Cooperative Group での「Committee」は、日本語での「委員会」だけでなく「(サブ)グループ」の意味にも用いられる)をもっており、また、独自の臨床試験の他に、他のグループとのグループ共同研究(intergroup study)も多くおこなっており、この割合が比較的高い。RTOG も同様である。

「③疾患特異的グループ(disease-oriented group)」としては、米国で乳がんと大腸がんの NSABP や、婦人科腫瘍の GOG, フランスのリンパ腫グループである GELA, ドイツのホジキンリンパ腫グループである GHSG などがこれにあたる。おそらくこの形態の Cooperative Group が最も多く、グループによる組織構造や運用の違いも大きいであろうと推測され、より小さなグループまで含めると全体の把握は不可能である。

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

	マルチモダリティーグループ	治療法・疾患特異的グループ
長所	<ul style="list-style-type: none"> 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 他領域のノウハウを共有できる 標準化による効率化がおよぶ範囲が広い 	<ul style="list-style-type: none"> 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 当該分野に最適化しやすい 小回りが効き、機動性がある
短所	<ul style="list-style-type: none"> 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 当該疾患に最適とはいえない 	<ul style="list-style-type: none"> 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 他領域のノウハウを利用しにくい 標準化による効率化がおよぶ範囲が狭い

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ーグループと、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。

マルチモダリティー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、マルチモダリティー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、マルチモダリティーグループにおける「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、マルチモダリティー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

項目・臓器	SWOG	ECOG	EORTC	JCOG
消化器 消化器内科				●胆膵含む
	●	●	●	●
				●外科
				●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	●	●	
放射線治療			●	●
小児がん			●(白血病)	
そのほか	<ul style="list-style-type: none"> ・ Cancer control ・ Early therapeutics ・ Immunomolecular therapeutics ・ Special populations ・ Others 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Developmental therapeutics ・ Preventions ・ Pt outcome and survivorship ・ Symptom management ・ All sites 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Cancer in Elderly ・ Infectious disease ・ Pathobiology ・ Pharmacology & Molecular Mechanism ・ Quality of life 	

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指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>