

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①)。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ジメントを支援する資金を管理するNPOである⁶⁾。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。

● 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

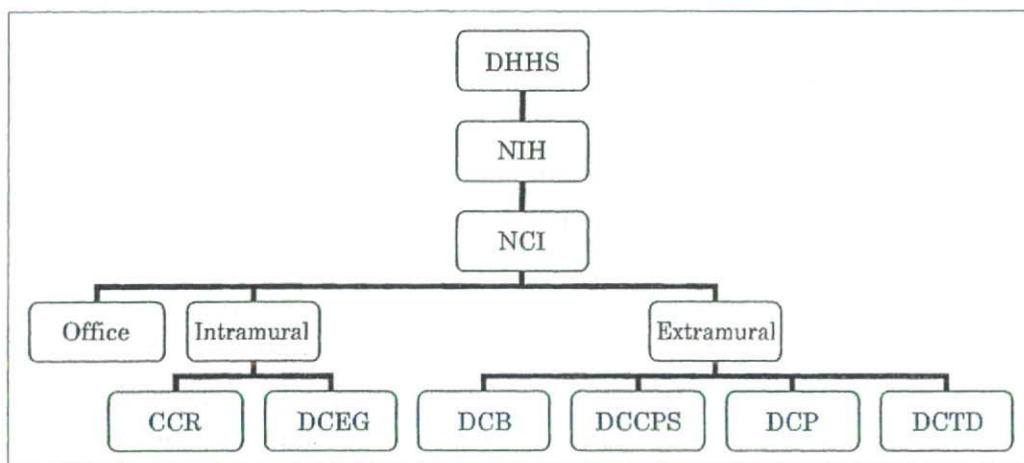


図1 アメリカ NCI の3部門

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)部門のほかに、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:

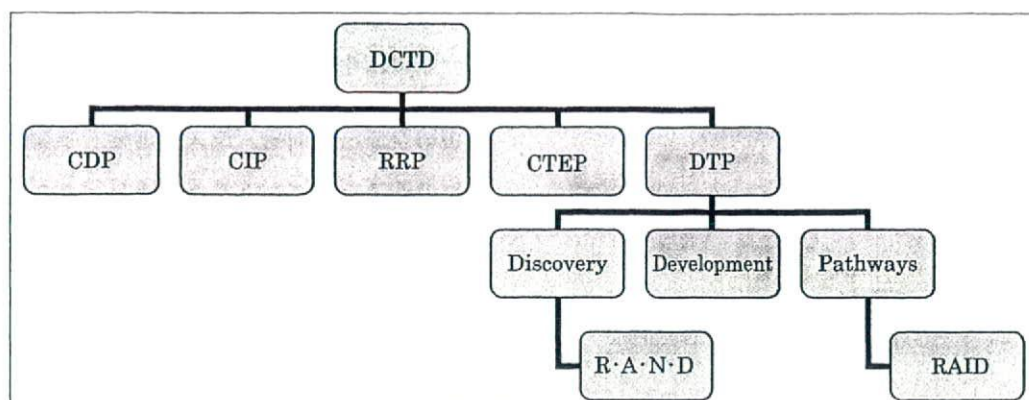


図2 NCI がん治療・診断部門(DCTD)の5部署

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のおの配布される。

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は純粹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

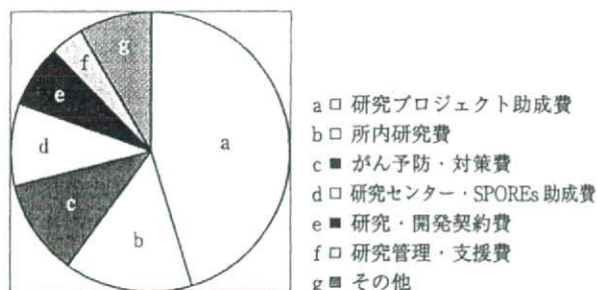


図3 NCIの総研究費の内訳(2005年度)
SPOREs : Specialized Programs of Research Excellence

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、薬理学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)

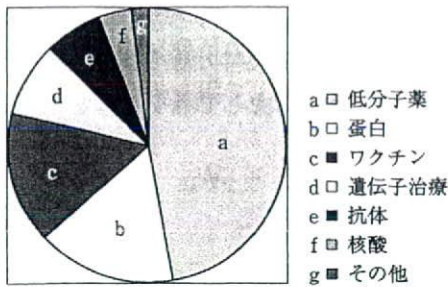


図4 RAIDに承認された研究計画の内訳(～1998年8月)

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、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に紹介する。

「①マルチモダリティグループ (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)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、米国で乳がん和大腸がんの 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。プロトコー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に関係にある。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 | 消化器内科 | | | | ●胆膵含む |
| | 食道 | ● | ● | ● | ● |
| | 胃 | | | | ●外科 |
| | 大腸 | | | | ●外科 |
| 呼吸器 | ● | ● | ● | ●内科 | |
| 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"> ・ 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が有用である。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^{1)~3)}。

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

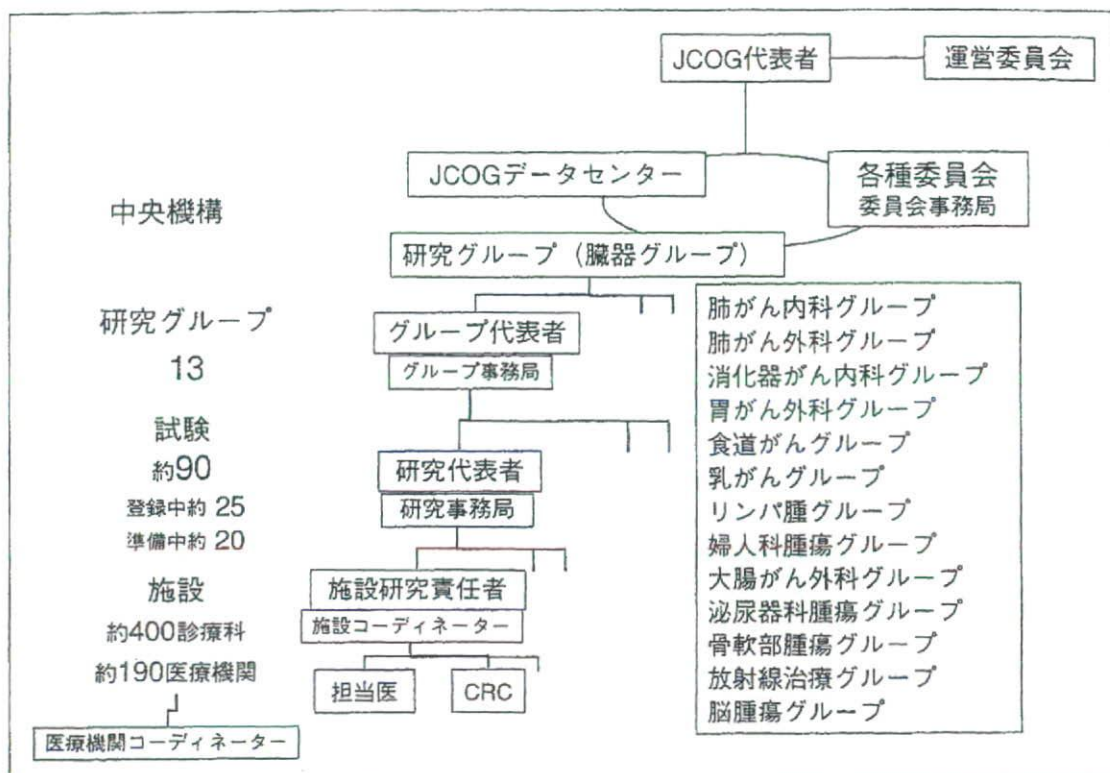


図1 JCOGの機構

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、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、

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だろうか？

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)⁴⁾ 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(equipoise)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。

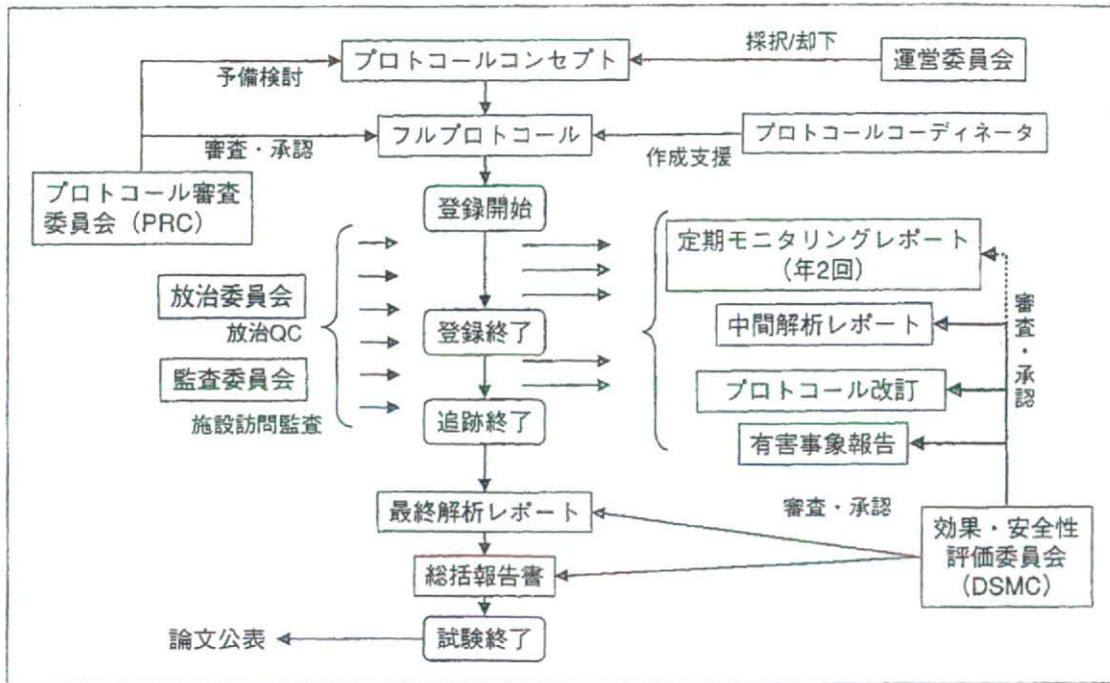


図2 JCOG 臨床試験のプロセスと委員会機能

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いと、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

る「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

プロトコー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ー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ー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

プロトコー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、プロトコールに「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、かつプロトコー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、プロトコー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ール改訂を検討する。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ー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、プロトコー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、プロトコー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