

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。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とで、そ

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。

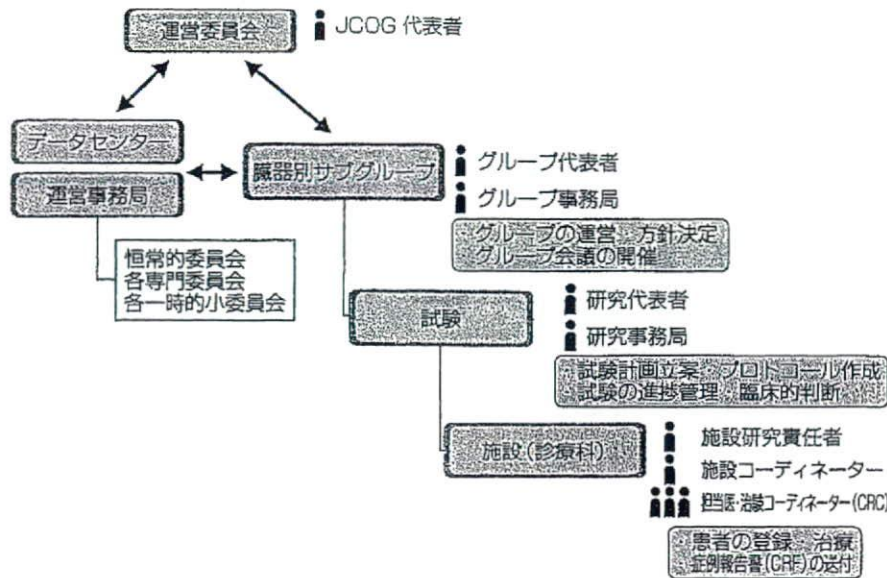
その後、1998年に「データマネージメント」の重要性

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

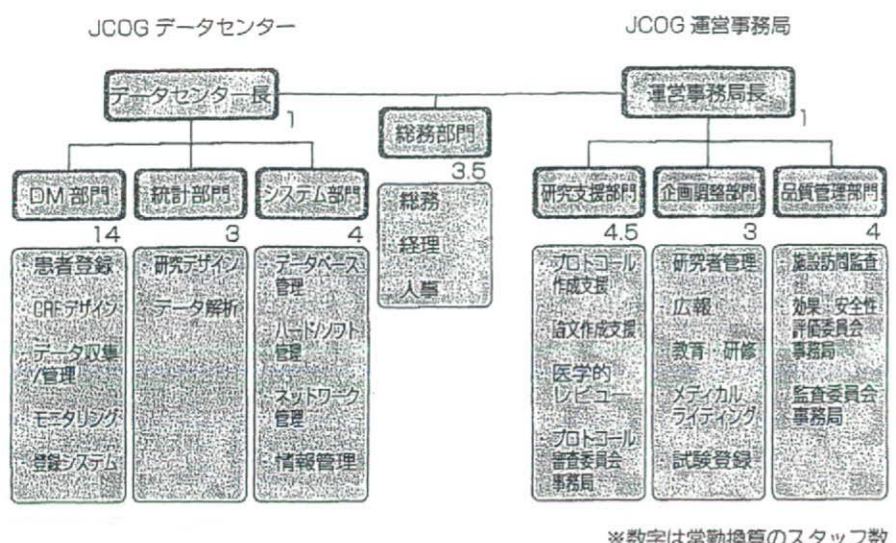
SWOG, EORTC など、欧米の Cooperative Group は基本的にはすべて同様の基本構造を有している。①研究の主体となる「臨床研究者集団」である各臓器別グループ、②データ管理・統計解析などをおこなう「支援機構」としてのデータセンターと運営事務局、③それらを監視する「第三者的監視機構」である各種委員会の3つの基本構造である。JCOGの場合、そのうえに意思決定機関としての運営委員会があり、JCOG代表者が統括する。以下にそれぞれの組織構造を概説する。

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」と実務をこなす「研究事務局」



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な小委員会がある(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3 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，プロトコール改訂，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、よろしくお願い致します。

(福田先生)

よろしくお願い致します。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っております。

治験と臨床試験：用語は正しく

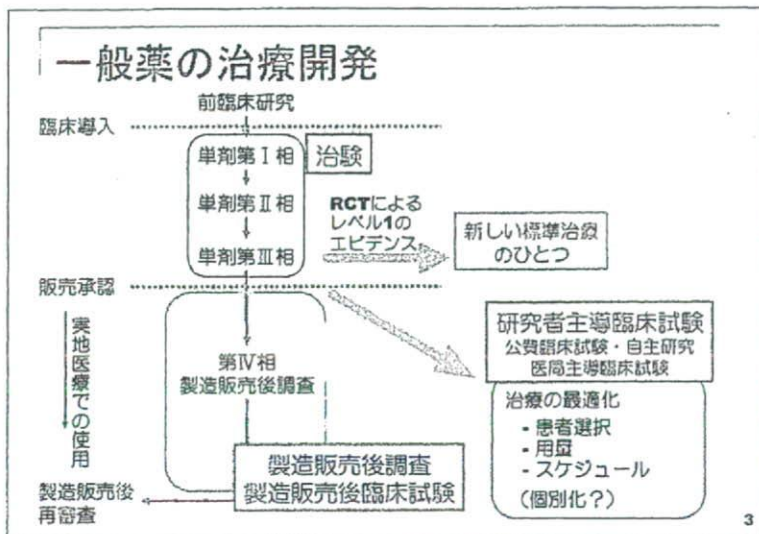
- 臨床研究
 - 観察研究
 - 横断研究：地域相関研究など
 - 縦断研究：コホート、ケースコントロールなど
 - 介入研究
 - 地域介入研究：水道水フッ素添加 → う歯が減るか
 - 個人・集団に対する介入研究 = 臨床試験
 - 企業主導臨床試験
 - ・ 治験
 - ・ 製造販売後臨床試験 など
 - 研究者主導臨床試験

↑

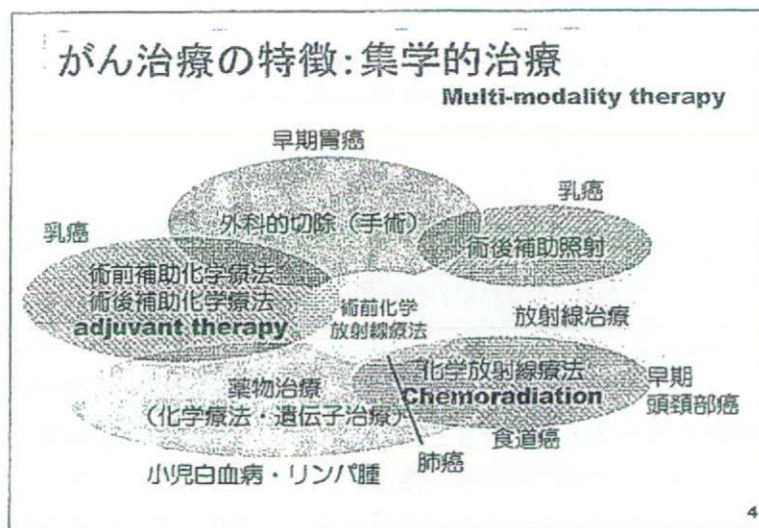
これを「臨床試験」と呼ぶのは誤用・患者/国民の混乱の元

2

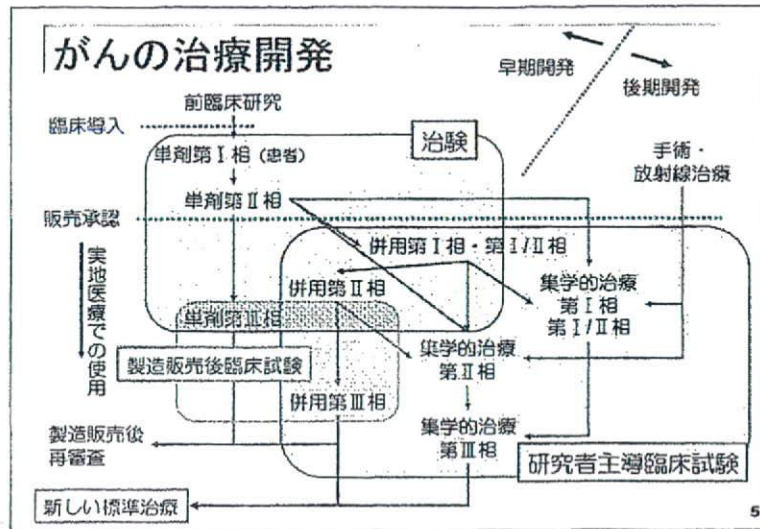
まず、言葉ですが、多少気になるところからいきます。「治験」、「臨床試験」、「臨床研究」はかなり混乱して使われていると思います。先ほどお話しされた新木研発課長さんや研発課の皆さんは大丈夫なのですが、他の部門の本省の方とお話しているとどうも話が通じないところがありますので、まずここから押さえていきたいと思っております。臨床研究には観察研究と介入研究があり、介入研究の中には水道水にフッ素を入れるといった地域介入研究と、個人や集団・人単位で行う介入研究があり、後者のことを臨床試験、クリニカルトライアルと呼びます。また、そのスポンサーによって、企業主導の臨床試験と研究者主導臨床試験があるというのはご存知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



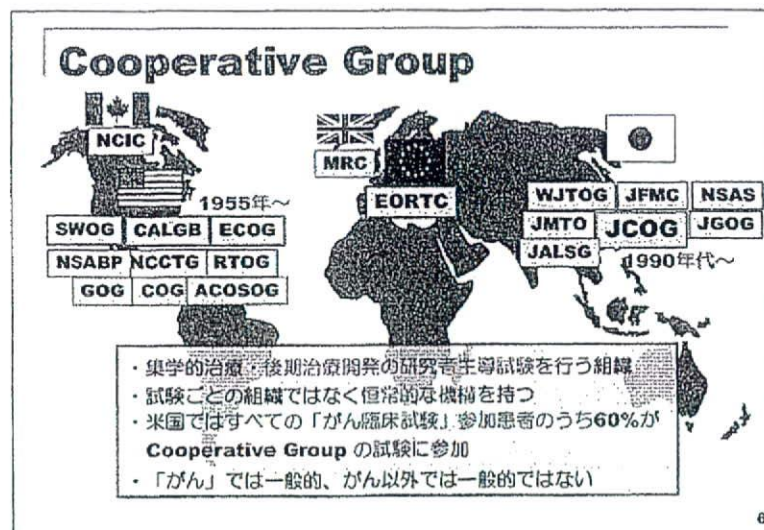
まず、癌の領域のお話を多少出していきますので、一般薬（我々は癌以外の領域の薬剤のことを一般薬と呼んでいるのですが）と癌の対比からお話をしていきます。ご存知のとおり、私が言うまでもなく、治験は第Ⅲ相まで製薬企業の治験で行われますので、エビデンスレベルでいくとレベル1の高いレベルのエビデンスとともに新しい標準治療の一つが出てきます。そのため、研究者主導の臨床試験というのは、それらをよりうまく使うための研究と言えます。ですから、一般薬の開発においては治験と臨床試験という呼び方をしても全然混乱はないわけですね。それはいいわけですが、それはすべての疾患に共通する状況ではないということをご理解頂く必要があ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



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ませんということなんです。



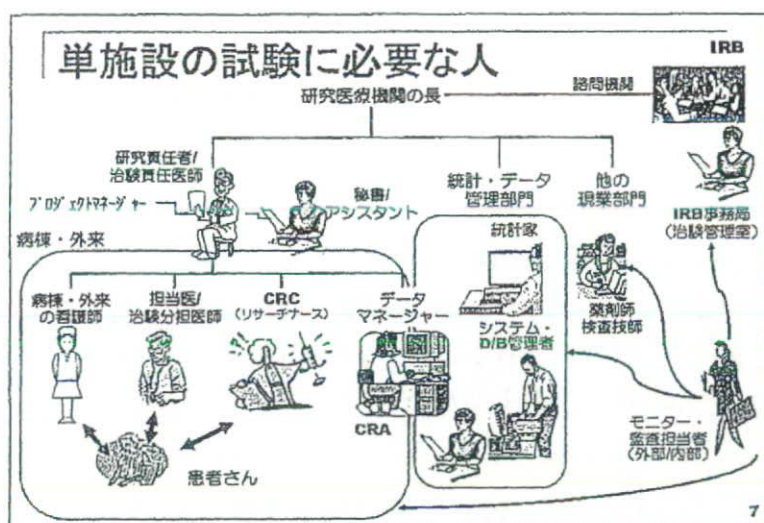
そうしますとどういう状況になるかといいますと、メジャーな癌を除いて第II相で承認され、一部第III相までが企業治験として行われますが、企業治験でカバーされるのは、基本的には単剤での開発のパスウェイであり、市販後でもせいぜい抗癌剤の併用ぐらいまでです。そのため、癌治療開発全体で見ますと、企業主導の臨床試験というのは「早期開発」と呼ぶべきこの左上半分を担っていることとなります。それだけでは必ずしも新しい標準治療に結び付いていくわけではありませぬので、「後期開発」にあたる集学的治療の開発は研究者主導の臨床試験として実施しないといけないわけです。そのため、治験と研究者主導臨床試験はかなりのオーバーラッ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

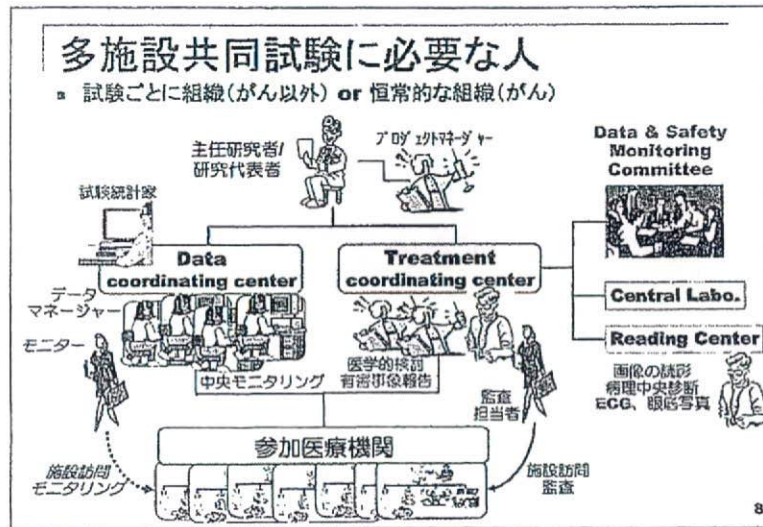
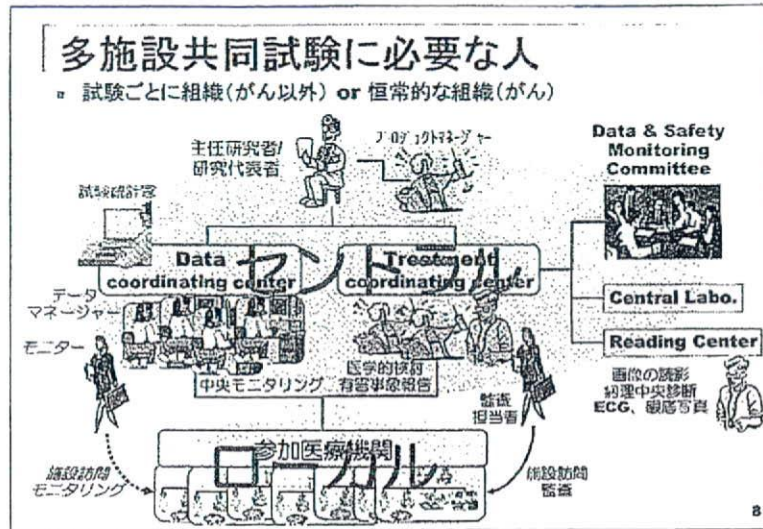
ヨーロッパにも小さいものを入れるとたくさんあるのですが、いずれも1950年代～60年代から活動していて、恒常的な機構を持っています。かれこれ50年以上の歴史を持っていますので、恒常的な機構を持った共同研究グループと言え、これらが後期治療開発を担っています。日本も90年代ぐらいから、私の所属する JCOG を初めとして幾つか公的なグループが出来てきています。JCOG と言ったり ECOG と言ったり SWOG と言ったり、こういう略号で呼ぶ慣習になっています。

何をしているかという、集学的治療、後期治療開発の研究者主導の臨床試験を行っているわけですが、癌の領域の中でどれくらいメジャーかといいますと、すべての癌臨床試験、治験もトランスレーショナルリサーチも含めた癌のすべての臨床試験の参加患者さんのうち6割が、これらのうちのどれかのコオペラティブグループの試験に参加しています。あとの2割がそれ以外の公的な研究。残りの2割が企業治験です。だから、製薬企業主導の癌の臨床試験に参加する患者さんは、全体の癌の臨床試験に参加する患者さんの2割しかいない。6割がこのコオペラティブグループなので、癌に関しては非常に一般的です。ただし、癌以外では一般的ではないというのはご存知のとおりであります。癌の治療開発にはこういう特殊性があります。



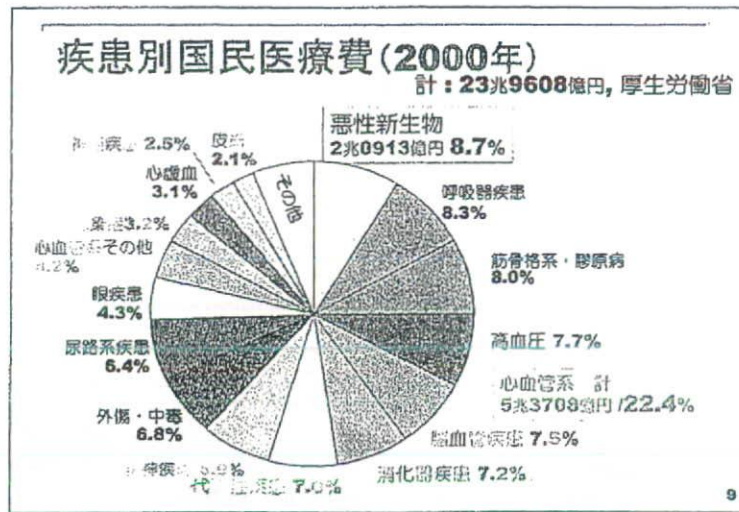
さて、癌や小児といったマイナーな疾患領域とメジャーな疾患領域とは、基盤整備の考え方が違うであろうということをお話しました。二つ目が、単施設の臨床試験と多施設の臨床試験の違いです。必要な「人」は、今日も盛んに話が出ていますが、現場ですね。病棟、外来という医療現場におられて患者さんを直接診る人が必要です。日本では CRC (Clinical Research Coordinator) と呼ばれていますが、アメリカではリサーチナース、看護師がずっとやってきたわけです。それに対して、患者さんに直接触れない、いわゆるローカルデータマネージャーと言われる人は CRA (Clinical Research Associate) とアメリカでは呼ばれています。ヨーロッパではモニターのことを CRA と呼びますのでターミノロジーには多少混乱がありますが、要は、患者さんを診る CRC の人と、患者さんを直接診ないデータマネジメントを主力とするデータマネージャーという職種が医療機関に居ります。単施設の場合は、大きなメディカルセンターはそこにちゃんと統計家がいるので統計データ管理部門というのがあって、単施設の臨床試験の医療機関のローカルデータマネージャーというものは、医療現場のその施設の患者さんのデータを扱うのでローカルデータマネージャーでもありますが、統計家とやり取りするセントラルのデータマネージャーの役割を持っているという、中間にいるような職種ですね。だから、研究補助者の育成とい

うことを考えると、CRC とこのローカルデータマネジャーと両方考えないといけないということになります。

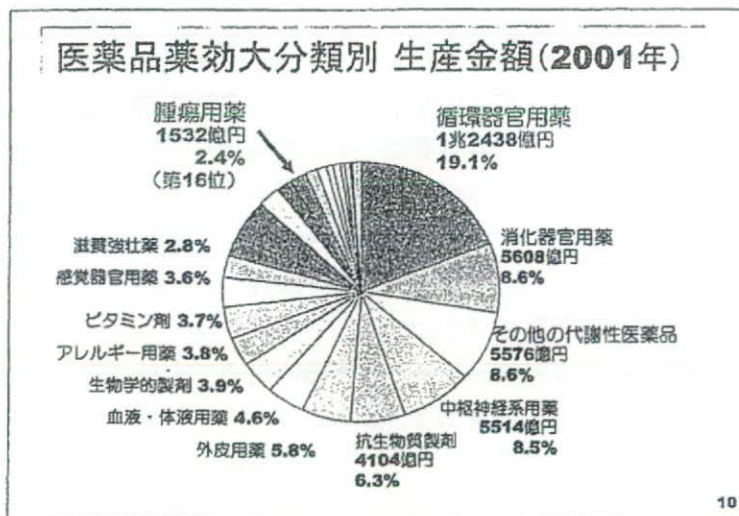


では、多施設になるとどうなるかと言いますと、先ほどの医療機関のユニット、ここのユニットがたくさんあるわけですね。たくさんあって、参加医療機関の集団として多施設のネットワークがあります。これは癌に限らず、1970年代から多施設共同試験に必要な仕組みとして教科書にも載っている仕組みです。二つの中央機構、すなわちコーディネーティングセンターを置くというのが一般的になっています。一つがデータコーディネーティングセンター (data coordinating center) で、もう一つがトリートメントコーディネーティングセンター (treatment coordinating center) です。データコーディネーティングセンターというのはいわゆるデータセンターで、統計家とデータマネジャーとモニターが所属します。トリートメントコーディネーティングセンターは、監査担当者や有害事象報告や医学的検討を担う医療職の集団ですね。こちらが医療職の集団で、こちらが統計家、データマネジャーの集団で、この二つのヘッドクォーターをもって多施設共同試験を動かしていくというのが、1970年代からアメリカでは確立しています。施設訪問モニタリングはデータコーディネーティングセンターから行きますし、監査はトリートメントコーディネーテ

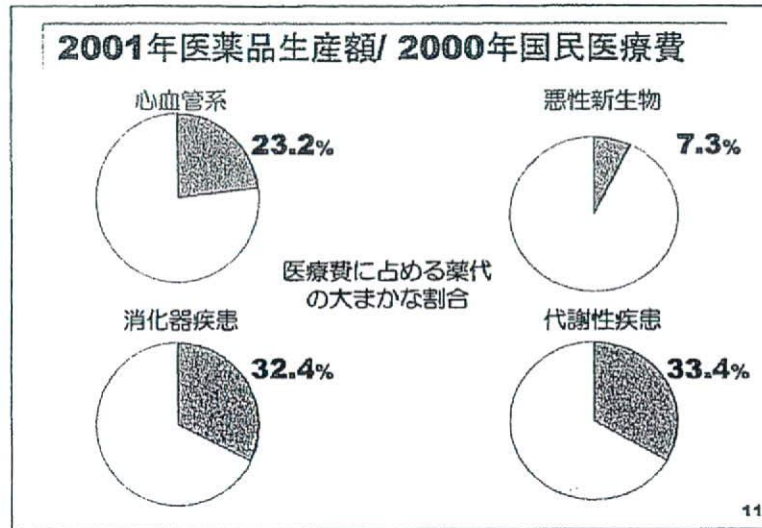
ィングセンターから行くというのが一般的です。逆の場合もありますが、これが基本形です。このトリートメントコーディネーティングセンターがコーディネートして、いわゆる効果安全性評価委員会ですね、DSMC (Data and Safety Monitoring Committee) を率いたり、中央判定を行うリーディングセンター (Reading Center) と言われるような組織を調整したりします。これが多施設共同試験に必要な仕組みであり、癌以外の領域ではこれが1個の試験ごとに組織されて、例えば10年間で10万人の循環器の試験をやって終わったら解散というのが一般的ですが、癌の場合は、これを50年間継続的にやっているという特徴があります。この医療機関のリソースのことをローカルと呼び、コーディネーティングセンターのリソースのことをセントラルと呼びますが、臨床試験の基盤整備を考えていく時には、セントラルの話をしているのかローカルの話をしているのかを区別して議論をしないと話がぐちゃぐちゃになります。



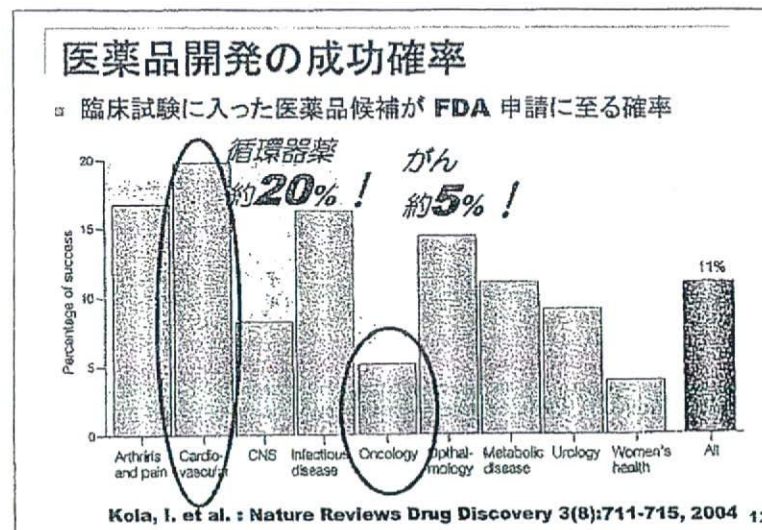
さて、医療経済の点からの違いをお示ししたいと思います。これはちょっと古い数字ですが、医療費です。日本人の国民医療費で、一番たくさん使われているのは癌でありまして、約9%の医療費を日本国民は癌の診療に対して支払っているわけでありまして。高血圧、脳血管疾患、心血管系、心虚血あわせると、心血管系として2割ですね。最大の医療費を循環器系の病気に払っているということになります。



一方、医薬品の生産金額で内訳を見てみます。これはいわゆるマーケットシェア、市場規模でありますが、循環器官用薬は2割、医療費全体に対する割合ととんとんですね。全体の医療費と薬の市場規模とが一致しているわけですが、癌はここにありますように2%ですので、抗癌剤は売れていないということですね。それから消化管薬、糖尿病薬を含む代謝性医薬品、このあたりがメジャーな医薬品の領域ということになります。



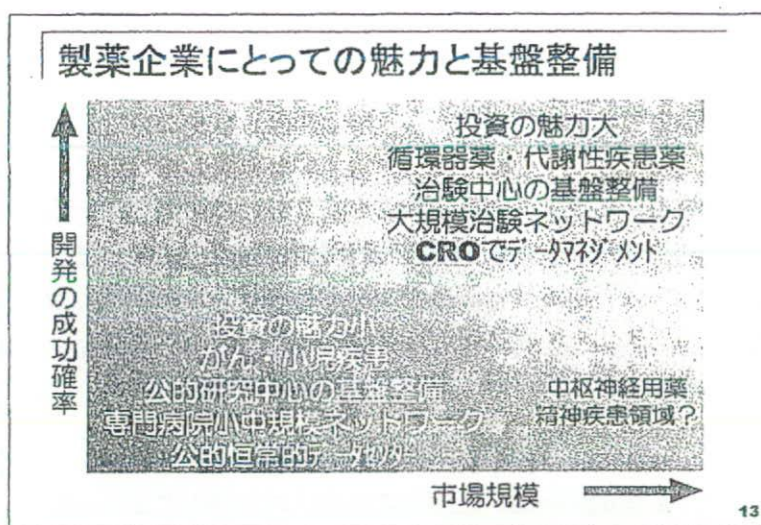
これを強引に分母・分子で割ってみますと医療費に占める薬代のたまかな割合が出るわけですが、代謝性疾患、消化器は3分の1が薬代、循環器では4分の1が薬代、癌は7%が薬代ということになります。癌では、薬以外で手術や放射線治療や緩和ケアにお金が使われているという状況にあります。



当然皆さんのほうがよくご存知と思いますが、もう一つのファクターとして医薬品開発の成功確率というものもポイントであります。これはアメリカの例ですが、臨床試験に入った医薬品、すなわち第I相に入った医薬品が実際にFDA申請まで至る確率です。全体でいくと11%ですが、

癌はここにある5%ですね。20個に1個しかものにならない。循環器薬はヒット率が高くて2割ですから、5個に1個がものになるわけで、製薬企業から見るとこっちがおいしいに決まっています。製薬企業にとっての魅力と基盤整備を考えてみますと、市場規模をこっち軸に取って縦軸に開発の成功確率を取りますと、循環器薬はこっちにきます。投資の魅力が大で、循環器薬、代謝性疾患薬が代表ですが、そういう領域では、製薬企業は基盤整備に投資してくれますから、治験中心の基盤整備をやるというのは当然効率的であります。大規模治験ネットワーク、開業医さんや外来クリニックを中心とした大規模治験ネットワークで投資をしてどんどん治験をやって医薬品を開発するというのは、非常に正しい戦略であります。CRC確保のために費用が高くついても、そこでデータマネジメントをがっちりやるほうが得なわけであります。

しかし、我々のようなマイナーな領域、癌や小児疾患というのは市場規模も小さいですし、開発の成功確率が低いですから、放っておけば製薬企業は投資してくれないわけです。研発課長さんが出されていたグラフの製薬企業の中で、抗癌剤を持っているのはグラフの右端しかありませんね。中外さんがようやく出てくるぐらいで、大鵬さんや万有さんは全然出てこない。マイナーな製薬企業さんが一生懸命抗癌剤をけなげに作っているというのが、癌領域の医薬品開発です。

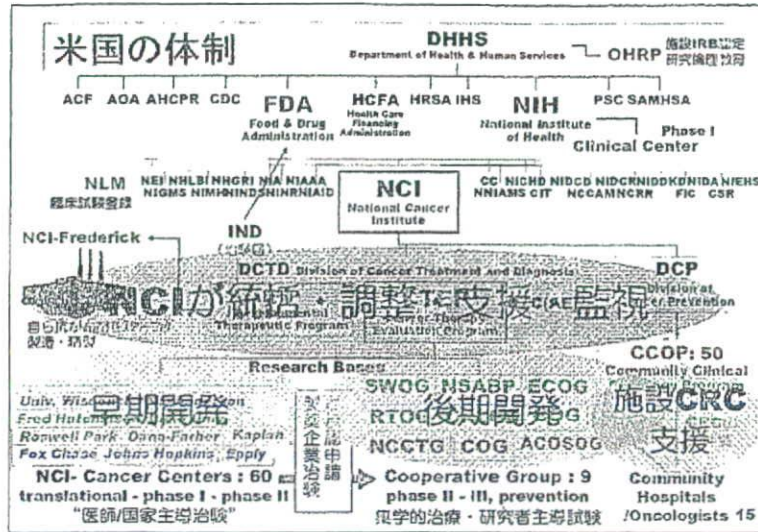


そういうことですから、治療開発では公的な研究が中心にならざるを得ないですし、基盤整備も公的な研究費、あるいは公的な事業の枠組みでやらないと進まないというのは当たり前であります。もう一つはやはり亡くなる病気ですので、癌では小児のようにある程度患者さんを特定の病院に集中しないとイケない状況と言えますから、専門病院を中心とした小規模ないし中規模のネットワークで恒常的にコツコツとやっていくというのが合っていると。そうすると、やはり公的あるいは恒常的なデータセンターを中心とした基盤整備がよろしかろうという話になると思います。中枢神経疾患の領域はあまりよく分からないのですが、恐らく市場規模は大きい成功確率は低いという特徴がありますので、これはまた別のモデル、第3のモデルを考えないといけないかもしれません。この軸（市場規模と成功確率）で基盤整備を考えることを提唱したいと思います。

単施設試験(早期開発) vs. 多施設試験(後期開発)		
○ 臨床的マネージメントとデータマネージメント		
	単施設試験 早期開発: Phase I - III	多施設試験 後期開発: phase II - III
1試験あたりの患者数	少ない 10~30例	多い 40~100例(II) 数百~数千例(III)
担当医間の患者情報の共有(毒性・効果)	空間的・時間的に容易 即時的・視覚的・網羅的 →データ以外の情報共有可能	空間的・時間的に困難 文字・数字・画像を介して 一文書・データのみ共有が基本
試験開始前の蓄積情報	少ない 参加患者のリスク大 プロトコルに必要な情報少ない	多い 参加患者のリスク小 プロトコルに必要な情報多い
臨床的専門性	毒性/合併症管理・薬剤の専門家	疾患の専門家~非専門家
情報発生源での情報蓄積	1つのデータベース (病院情報システム)	数十以上のデータベース データ定義・コードはさまざま
データの質	きれい・クリーニング容易	きたない・エラーの予防がより重要
効率的なデータマネージメント	病院情報システムを有効活用 すべてをデータ・紙にする必要なし	まだ紙ベースのデータマネージメントが 現実的・効率的

早期開発のリソースと後期開発のリソースは分けた方が効率的 14

もう一つが、よく混同されて話をされているのが単施設の試験のリソースと多施設の試験のリソースです。単施設の臨床試験はすなわち早期開発、多施設の臨床試験は後期開発です。単施設での第 I 相試験から第 I/II 相試験（癌の場合はよく第 I/II 相試験というのをやるのですが）が早期開発、多施設での第 II 相試験、第 III 相試験が後期開発に相当します。考えてみると当たり前ですが、1 試験あたりの患者数というのはこっち（早期開発）は少ない、数十例で、一方、後期開発ではケタが 1 けた 2 けた違って多いわけです。情報共有に関しては、単施設の試験では、その医療チームは全員で協力して数十人の患者さんを診るわけですから、担当医間の患者さんの情報の共有は空間的・時間的に極めて容易で、即時的かつ視覚的ですから、わざわざデータにしなくてもデータ以外の情報で共有することが可能です。しかし、多施設試験になりますと、当然空間的・時間的に離散していますので、文書データのみ共有が基本となります。早期開発では試験開始前の蓄積情報は当然少なく、患者さんのリスクは大きい。一方、後期開発では蓄積情報が多くて患者さんのリスクは小さいわけですから、データマネージメントのやり方は当然違ってくるはず。臨床的な専門性も、早期開発では薬剤の専門家、あるいは、副作用の専門家が必要ですから、臨床薬理の先生方が主力となると思いますが、後期開発になりますと、やはり疾患の専門家になる。癌であれば胃癌、肺癌、乳癌の専門家が担当するということになります。データの質も、これは経験的ですが、単施設であれば同じフォーマットでデータが取られていますのできれいですし、データクリーニングが極めて容易ですが、多施設共同試験のデータは、実際扱ってみますと相当に汚いですね。したがって、エラーの予防が重要で、データマネージメントのスキルに関しても、多施設試験のほうがより高いレベルのものが必要であります。効率的なデータマネージメントも、いわゆる EDC (Electronic Data Capturing) に適しているのは単施設試験で、病院情報システムに作りこんでしまえばいいわけですから非常に簡単ですが、多施設試験ではなかなか難しいですね。まだまだ紙ベースのデータマネージメントが現実的には効率的だろうというふうに考えます。



これが最後のトピックスです。癌は特殊なのですが、アメリカでは抗癌剤がどんどん出来てきているというのはご存知のとおりで、それがなぜアメリカではあれほど抗癌剤が山のように出てくるのかという仕組みを最後にお示しします。NIHのお話は既に出てきましたが、NIHの下部組織の26の研究機関のうちの一つがNCI, National Cancer Instituteですが、予算はNIH全体の5分の1を持っていて最大です。アメリカは癌に最もたくさんの投資をしています。その下にCTEP, Cancer Therapy Evaluation Programという部門がありますが、それがすべての癌の治療開発を仕切っています。実は、NCIは世界最大の抗癌剤のスポンサーでありまして、治験届を150以上の品目で持っていて、どの製薬企業よりもたくさんの抗癌剤のスポンサーであります。自分で作っていて、自分で作った抗癌剤を、NCI指定キャンサーセンターと呼ばれる全米で60の癌の専門病院に配って、ここで医師主導治験、言わば国家主導治験をやらせています。ここでいい抗癌剤が出てきますと、つまり第II相試験までいっていけそうということになりますと、それを製薬企業に無償で譲渡します。無償で譲渡して、それをもらった製薬企業が第III相試験をやって、結果がよければFDAに販売承認申請をします。これの最も成功したのがタキソールであって、プリストルマイヤーズに無償で提供されました。

そこで、企業の第III相の承認申請のプロセスがはさまるのですが、そこから後、再び公的な枠組みが前面に出ます。抗がん剤が市販されると、その市販された抗癌剤をコオペラティブグループが待ち受けていて、外科や放射線治療と組み合わせる集学的治療として開発をしていくという構造になっています。早期開発はキャンサーセンターが単施設の試験として行い、後期開発を多施設共同の臨床試験グループが行い、今日はお話しませんが、別にCRCの支援の仕組みも持っており、これを全体にNCIが統括、調整、支援、監視をしているという構造です。これを日本では誰もやってこなかったわけですから、がん難民と言われる状況になっていると言えます。国立がんセンターでは先月10月1日にがん対策情報センターが出来ました。がん対策情報センターの主力のミッションは患者さんに対する情報提供であります。恐らく2番目くらいの重要なミッションが、このNCIがやっているような治療開発の調整役というようなことを担うことだと思います。私の臨床試験・診療支援部はその役割を将来担うということで体制整備を進めているところであります。

まとめ: 基盤整備の議論の際には区別

- ローカル と セントラル
- 製薬企業に魅力的な領域 と そうでない領域
- 早期開発のリソース と 後期開発のリソース
- 単施設の試験 と 多施設の試験

16

これは最後のまとめです。今日、議論の際に区別して頂きたい点です。ローカルの話とセントラルの話に分けましょう。製薬企業に魅力的な領域とそうでない領域は、基盤整備の考え方は変えましょう。早期開発のリソースと後期開発のリソースを区別して議論しましょう。単施設の試験と多施設の試験では、必要なリソース、ノウハウ、スキルは違うということを踏まえて議論して頂きたいと思います。どうもご清聴ありがとうございました。(拍手)

(野口先生)

どうもありがとうございます。後のディスカッションに多大な宿題を頂いたようで、今から頭を悩ましながら考えさせられる内容でございました。

講演まとめ

臨床研究セミナー 第1部 臨床研究の基礎講座

米国のがん治療開発の臨床試験の全体像

(臨床研究セミナー 2007年4月12日受付)

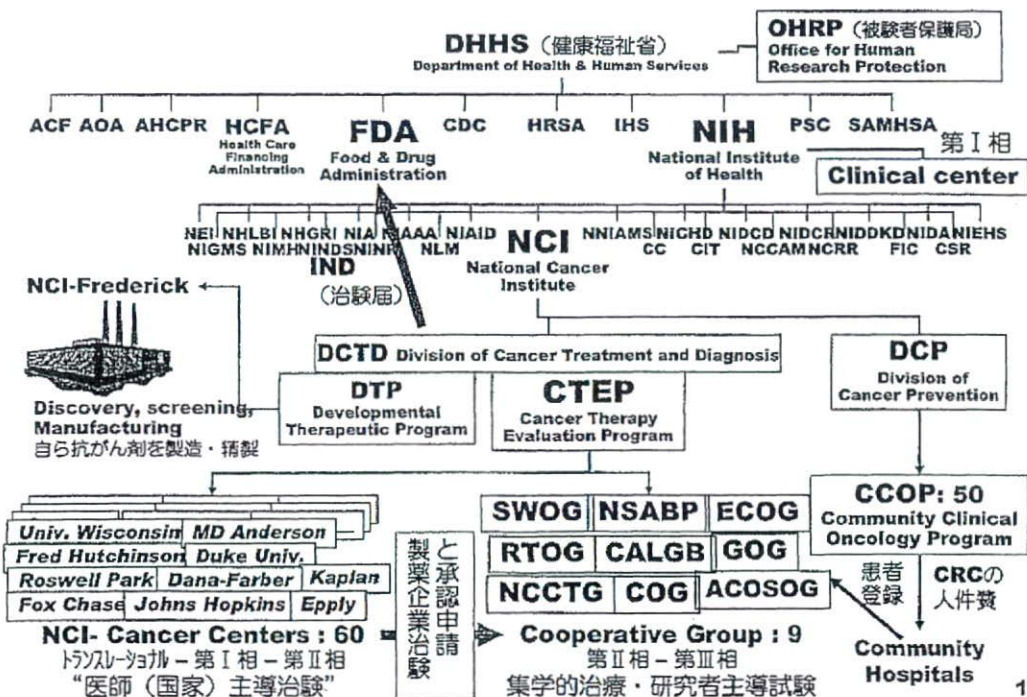
国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部/JCOG データセンター

福田 治彦

米国での統計であるが、第I相試験で臨床導入される新規抗がん剤候補が最終的に販売承認を得る確率は5%であり、これは全医薬品における成功確率11%の半分、もっとも高率な循環器薬における20%の4分の1である。つまり第I相、第II相、第III相と進められる、がん治療開発のための臨床試験とは、20の抗がん剤候補や新しい標準治療の候補のうちダメな19をふるい落とすスクリーニングのプロセスであると言える。1つの成功した第III相試験の裏には、ネガティブに終わった2~3の第III相試験、9つ前後の第II相試験、9つ前後の第I相試験がある計算になる。対象が患者である臨床試験においては、結果的に

は失敗に終わるこうした試験を最小化してプロセスを効率化することは、がん治療開発全体の倫理性を向上させることでもある。プロセスの効率化には無駄な重複を避ける必要があり、そのためには情報の一元化と調整をする者が必要であり、米国ではNational Cancer Institute (NCI) がその役割を担ってきた。

米国 NCI の体制を図に示す。NCI は 26 の国家機関の集合体である National Institute of Health (NIH) に属する機関であり、NCI の中で治療法や診断法の開発の支援・調整役を担うのが Division of Cancer Treatment and Diagnosis (DCTD)、その一部で治療開発を担当するのが Cancer Therapy Evaluation Pro-



図

gram (CTEP) という部門である。Developmental Therapeutic Program (DTP) は前臨床での抗がん剤開発を直接行ったり間接的に支援し、NCI-Frederick という抗がん剤の製造工場を有する機関を指揮監督している。世界中から集められた動植物や、国内外の製薬企業や研究機関が持ち込む抗がん剤候補の抗がん活性をスクリーニングし、抗がん剤になりそうな物質の前臨床試験を実施する。有望な候補物質は Food and Drug Administration (FDA) に DCTD がスポンサーとなって治験届を提出し、CTEP の調整・支援・監視の下、全米で 60 ある NCI-sponsored Cancer Center で第 I 相試験と第 II 相試験が実施される。第 II 相試験で有望な抗がん剤候補は製薬企業に無償で払い下げられ、製薬企業が第 III 相試験を行う。第 III 相試験でよい結果が得られた場合、製薬企業が FDA に販売承認申請を行い、承認が得られれば、めでたく新しい抗がん剤の登場となるのである。市販された抗がん剤は、NCI-sponsored Cooperative Group という多施設共同研究グループが、併用化学療法や手術・放射線と

組み合わせる集学的治療としての治療開発を引き継ぎ、標準治療の進歩のための多施設第 II 相試験・第 III 相試験を行ってエビデンスを産み出していく。また、これとは別に、地方の一般病院で働く腫瘍内科医と地方のがん患者の臨床試験への参加を促すために Community Clinical Oncology Program (CCOP) という仕組みを使って治療開発の臨床試験や予防研究を推進している。

このように、NCI は、がん治療開発に特化した“巨大な国営製薬企業”とも言うべき機能・役割を持っており、今日、日欧に先駆けて、米国で次々と新規抗がん剤が産み出され続けているのは、こうした NCI の戦略的ながん治療開発の一元管理と支援調整機能があるためである。日本独自でこの機能のすべてを持つ必要はないであろうが、がん治療開発の低い成功確率を考えれば、今の日本のように支援調整役が居ないことは、がん患者および国民にとって大きな不利益になっていると言えよう。