

特集 わが国の臨床試験・臨床研究 この10年の進歩

研究者主導試験を取り巻く環境変化と JCOG における 10 年の変化

中 村 健 一 (国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部/JCOG 運営事務局)

水 澤 純 基 (国立研究開発法人国立がん研究センター研究支援センター 生物統計部/JCOG データセンター)

福 田 治 彦 (国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門 データ管理部/JCOG データセンター)

はじめに

この10年で研究者主導試験を取り巻く環境は大きく変化した。それに伴い、がん領域における研究者主導試験の推進役であった各臨床試験グループも大きく影響を受けている。本稿では、まず総論として研究者主導試験を取り巻くこの10年の環境変化を総括した後、各論として日本を代表する臨床試験グループである日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) のこの10年の変化について述べる。本稿の次に、西日本がん研究機構 (WJOG) におけるこの10年の変化が論じられているため、あわせてお読みいただくと研究者主導試験のトレンドの変化について、より深い理解が得られるであろう。

研究者主導試験を取り巻く環境変化

まず総論として、この10年の研究者主導試験を取り巻く外部環境変化を、①薬剤・モダリティの変化、②規制要件の変化、③資金源の変化、という3つの枠組みで総括する。

①薬剤・モダリティの変化

とくにがん領域における多数の新薬の登場は、研究者主導試験にも大きな影響を与えた。2000年代半ばから分子標的薬が少しずつ登場してきたが、2010年代は飛躍的に多くの新たな分子標的薬が登場し、さらに免疫チェックポイント阻害薬等の新たな作用機序に基づく薬剤も登

場したことで、製薬企業の開発競争の激化はますます進んでいる。ちなみに10年前の ASCO 2010 の plenary session では EML4/ALK を標的としたクリゾチニブの劇的な効果が報告されたが¹⁾、現在第3世代の ALK 阻害薬までが薬事承認されていることを考えると、この10年の新薬開発競争がいかに激しかったかが理解できよう。

こうした多くの新薬の登場により、研究者主導試験も変化を余儀なくされている。以前は新薬が登場するペースが遅かったため、既承認薬どうしを組み合わせた併用療法や、既承認薬と手術、放射線治療を組み合わせたマルチモダリティの治療法の最適化をじっくり行うことが可能であったが、多くの新薬の登場により未承認薬や適応外薬を適切なタイミングで用いなければ魅力的な試験アイデアが生み出しにくい状況が増えた。さらに、試験開始から結果発表までの期間を可能なかぎり短縮しなければ、すぐに次の新薬により標準治療や試験治療の候補が置き換わってしまうため、より「アジャイル (agile)」な試験の開始、完了、あるいは中止が求められている。

こうした状況下では未承認薬や適応外薬を活用した研究者主導試験を行うため、医師主導試験や先進医療 B での試験など、より人的、経済的コストがかかる支援体制を整備することを選択するのか、あるいは、臨床研究法や医学系指針など従来の枠組みで実施可能な範囲で臨床試験を模索するのか、臨床試験グループとしてのビジョ

Environmental Changes of Investigator-initiated Clinical Trials and the 10-year Progress in JCOG

Kenichi Nakamura: JCOG Operations Office/Research Management Division, Clinical Research Support Office, National Cancer Center Hospital, Junki Mizusawa: JCOG Data Center/Biostatistics Division, Center for Research Administration and Support, National Cancer Center, Haruhiko Fukuda: JCOG Data Center/Data Management Division, Clinical Research Support Office, National Cancer Center Hospital

ンが求められる時代となっている。

②規制要件の変化

日本では長らく「学問の自由」を盾に、倫理指針という強制力のない通知に基づいて、研究者が自由な発想に基づき臨床試験が行われてきたが、そのような牧歌的な時代が終焉を迎えたことは周知のことであろう。ディオバン事件をはじめとした多くの研究不適切事案をきっかけに2018年4月に臨床研究法が成立したことは、研究者主導試験にとって大きなターニングポイントとなった。臨床研究法では対応しなければならないペーパーワークが増えたこともさることながら、倫理審査の審査料や臨床研究保険の保険料といった実費も必要となったことで臨床試験の実施コストが跳ね上がり、「金がなければ臨床試験ができない」時代に突入したといえる²⁾。このことは、研究者主導試験に現在進行形で大きな負の影響を与えている。10年前は日本における臨床試験グループが多すぎるにより、類似の試験が乱立していたことが問題になっていたが、現在は臨床研究法の影響で臨床試験グループの活動が縮小し、2001年にEUからClinical Trials Directiveが出されて欧州の研究者主導試験が激減したのと類似の状況が日本でも起きるのではないかと危惧されている^{3,4)}。

③資金源の変化

研究者主導試験への資金供出の流れを大きく変えた日本製薬工業協会（製薬協）からの透明性ガイドラインが発出されたのは2011年3月である⁵⁾。それ以前は、大学や研究機関等に奨学寄附金のかたちで非公開の資金が提供され、研究者の自由な発想に基づいて臨床試験が立案されることも多かったが、透明性ガイドラインが公表され、臨床研究法で研究契約が義務化されるに至り、製薬企業にメリットのない臨床試験に対して企業資金を得ることはますます難しくなっている。とくにがん領域では、薬剤の投与量を減らす臨床試験や、術後投与に対して術前投与の有効性を調べるなど、製薬企業の売上増に寄与しない試験がしばしば行われるが、こうした試験では患者に対して大きなメリットがあったとしても、企業資金を得ることは難しい。資金提供を得るには製薬企業の事前審査を経る必要があり、その段階で研究デザインですら審査意見に従って修正しなければならないこともしばしば経験する。

こうした製薬企業にメリットはなくとも患者にメリットのある臨床試験については公的資金による支援が本来望ましい。2015年に日本医療研究開発機構（AMED）が設立され、研究者主導試験に対する支援の強化が期待されたが、典型的な研究者主導試験の公募枠である革新的がん治療実用化事業（領域5, 6）の1課題あたりの直接

研究費は10年前の類似の枠組みであった厚生労働省がん臨床研究事業の半分以上に抑えられるなど状況は厳しい。臨床研究法の施行により、研究者主導試験にかかるコストは増えている一方で、それを支える公的資金は十分ではないため、企業資金に頼らざるをえない状況が増え、真に研究者が患者のために必要と考える試験ができなくなることを懸念する研究者も存在する⁶⁾。

また、一時期、厚生労働省からがん臨床試験基盤整備事業（2012～2016年度）により、がん臨床試験グループの基盤に対する直接支援が行われたが、現在は臨床試験グループに特化した基盤整備は行われておらず、政府やAMEDの臨床試験の基盤整備は、医療法上の臨床研究中核病院を通じて行われることが多くなっている。がん領域に限らない大学病院を中心とした臨床研究中核病院に臨床試験実施基盤のための整備費が集約される傾向にあるため、こうした臨床研究中核病院と臨床試験グループの関係も考えていく必要がある。

日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）—この10年の変化

①数字で見るこの10年の変化

こうした急激な環境変化を踏まえたうえで、JCOGのこの10年の変化を振り返ってみたい。まずはJCOGにおけるKey Performance Indicatorの変化を表1に示す。

この間、研究グループとしては、頭頸部がんグループ（2011年）、消化器内視鏡グループ（2011年）、皮膚腫瘍グループ（2012年）が新設されたが、医療機関数の増加はわずかにとどまっている。にもかかわらず、診療科単位でみると約1.6倍に増え、登録中試験数と年間登録患者数も同様に1.6～1.7倍に増加している。つまり、これまでも比較的JCOG試験への参加に積極的であった医療機関から、新たな診療科がより多くの試験に参加し、それに伴った患者登録も増えたと解釈できる。

また、総論で述べたように未承認・適応外薬を用いた臨床試験が増えている。JCOGで初めての医師主導治験は2007年に開始になったが（食道がんJCOG0604）、その後はより低コストで実施可能な先進医療で適応外薬を用いるケースが増え、先進医療として8試験がこれまでに実施されている。しかし、先進医療は厚生労働省における審査の煩雑さと時間の長さがしばしば問題になることと、薬事承認/保険適用の予見性が低いことから近年では回避される傾向にあり、2017年より企業資金によってJCOG試験を実施することが可能になったこともあり、近年では医師主導治験の数が増えつつある。

さらに、年間の施設訪問監査の数も4倍近くに増え、中央モニタリングだけではなく、施設訪問監査による原資料の確認を含め、施設における研究の品質チェックを

より密に行う体制に進化していることがわかる。

JCOG の活動を支える委員会数も 11 から 15 に増えており、時代の要請に応じて、利益相反、高齢者研究、患者参画、PRO/QOL、ゲノム医療研究といった委員会/小委員会が新設され、活動を継続している。2011 年には JCOG バイオバンクが設立され、2019 年度末までに 4000 例を越える試料登録がされている。

一方、研究資金の面では、JCOG は昔も今も公的資金を中心に運営されているが、公的な研究班の数としては 23 班から 51 班へと 2 倍以上に増えた。しかし、前述のように研究班ごとの直接研究費の額は半分以下に抑えられていることから、試験数は増えているもののトータルの研究費の額は大きくは増えていないのが実態である。

また、成果として特筆すべきなのは公表論文数の増加と、診療ガイドラインに採択された試験結果の飛躍的な増加である。2009 年の公表論文の内訳は、主解析 5 編、デザインペーパー 5 編であったが、2019 年の内訳は、主解析 7 編、デザインペーパー 6 編、副次的解析 12 編、その他 3 編となっている。つまり、主解析の結果を公表した後に、そのデータセットを利用して、さまざまな角度から探索的な解析を行う、そのような副次的解析の論文を奨励し、実際多くの論文が作成されたことが、公表論文数の大幅な増加に貢献している。さらに、診療ガイドラインに採択された試験結果の大幅な増加は、診療ガイドラインの充実もあろうが、これまで長年にわたり標準治療の変革を目指して研究活動を続けてきた JCOG の着実な成果が現れたものと言える。

②JCOG 改革タスクフォースからの提言

より良い標準治療の確立というミッションを達成するため、着実に成果を積み重ねてきた JCOG であるが、これまで述べてきたような研究者主導試験を取り巻く急速な環境変化に合わせ、各種の自己変革に取り組んでいる。具体的には、2018 年 12 月に JCOG の中心的な役割を担っている中堅メンバーによって現状の問題点と将来に向けた改善点を議論するための JCOG 改革タスクフォースが組織され、2019 年 3 月に「JCOG の将来に向けた提言」が発出された⁷⁾。タスクフォースが組織された背景には、プロトコル作成の遅さ、患者登録の遅さ、Positive となる試験の少なさ、ゲノム医療を志向した研究の少なさ、医師主導試験への対応の遅れ、少ない試料解析研究といった、それまで JCOG が抱えていた問題があり、こうした問題を解決するために表 2 に示すタスクフォースからの提言が行われた。

タスクフォースの提言は大きく 2 つに分かれ、前半は医師主導試験や試料解析研究等の研究の方向性に関する方策で、後半は試験実施プロセスの簡略化と迅速化のた

表 1 JCOG におけるこの 10 年の変化

	2009 年	2019 年
研究グループ数	14 グループ	16 グループ
医療機関数	170 医療機関	189 医療機関
施設（診療科）数	450 施設	718 施設
登録中試験数	28 試験	48 試験
追跡中試験数	24 試験	34 試験
医師主導試験数*	1 試験	4 試験
先進医療数*	0 試験	8 試験
PRO/QOL を含む	4 試験	5 試験
年間患者登録数	1654 人	2628 人
年間監査施設数	46 施設	177 施設
中央支援機構スタッフ数	42 人	59 人
委員会数	11 委員会	15 委員会
研究班（競争的資金）	23 班	51 班
年間公表論文数	10 編	27 編
診療ガイドライン採択試験数	19 試験	101 試験

*準備中試験を含む

めの方策である。実際に、未承認・適応外薬や最新の知見を取り入れたトランスレーショナルリサーチをアジャイルに実施できるよう、現在これらの提言に基づいた改革が実行されており、現在 JCOG では 4 つの医師主導試験が実施中/準備中である。また、それらに付随して製薬企業と連携した試料解析研究も計画されている。

さらに、プロトコル作成の迅速化は長年の JCOG の課題であったが、改革タスクフォースの提言以降は作成プロセス管理の方法が根本的に見直され、研究コンセプト承認からプロトコル承認までの期間がほぼ 6 か月以内となり、迅速に試験が開始できる体制が整えられた。

③研究資金の確保

前半に述べたように、研究者主導試験を取り巻く資金源の動向も大きな変化をみせている。JCOG は従来、ほぼ 100% 公的資金に基づき研究を実施してきたが、医師主導試験や試料解析研究、国際共同試験など多様な研究のバリエーションに対応するため、2017 年 12 月からは、従来の公的資金をベースにしつつ、企業資金を原資として JCOG 試験を実施することも許容されることとなった。実際に、現在実施/準備されている 4 つの医師主導治

表 2 JCOG 改革タスクフォースによる提言

JCOG の将来に向けた提言 (JCOG 改革タスクフォース)	
2019 年 3 月 2 日	
<u>JCOG として実施すべき研究の方向性に関する提言</u>	
1	薬剤の種類や規制要件によらず試験を実施できる体制 (とくに医師主導試験の実施体制) を JCOG データセンター/運営事務局 (以下, HQ) 内で整備すべきである
2	ゲノム研究小委員会を設立し, 疾患横断的な試験の実施の要否や体制について検討すべきである
3	JCOG バイオバンクへ収集する試料の種類や, バンキングする試験の優先順位付けについて検討を行い, JCOG バイオバンクに保管された試料を利用する仕組みの周知を積極的に行うことで, 試料解析研究を促進するような仕組みを検討すべきである
<u>試験実施プロセスの迅速化, 簡略化に関する提言</u>	
4	試験のクオリティとスピードの適正なバランスを取るべきである
5	JCOG 管理会議による審査の意義を研究者にあらためて周知し, カプセルサマリー審査には専門家の見解を入れるべきである
6	PRC コンセプト審査の際に当該疾患領域の専門家の審査意見を含めるべきである
7	運営委員会審査は廃止し, PRC コンセプト審査段階で value が無い試験を却下できる仕組みを導入すべきである
8	プロトコル作成開始から承認までを短縮するために HQ 側でのプロトコル作成プロセスや目標設定を見直し, 同時にグループ側での意思決定方式を見直すべきである
9	登録不良試験に対する早期試験中止ルールを, JCOG17XX 以前の実施中の試験にも適用すべきである

試験は付随する試料解析研究を含めてすべて企業資金を原資としている。さらに, 研究資金の多様化は国際共同試験を実施するうえでもメリットが大きい。国際共同試験は予算額が大きく, 従来の AMED の公募枠や研究費上限に必ずしもそぐわない場合も多いため, こうした企業資金を許容することで, 国際共同試験の実施可能性は大きく高まった。公的資金は国の単年度会計や用途の制限があるため, スピードと柔軟さを求められるプロジェクトに対しては企業資金を充てるなど, 今後は公的資金と企業資金をうまく組み合わせて JCOG の財政をマネジメントしていく方針である。

ただし, こうした企業資金を受ける場合であっても, あくまで研究アイデアや研究デザインは JCOG の研究者側からの提案でなければならない。新薬のターンオー

バーが加速している現在, 製薬企業がすべての領域で試験を行うことは困難であるため, アカデミアとしての自律性は維持しつつ, 企業がカバーしない領域については医師主導試験や研究者主導試験で補完していくことは, 多くのがん患者に新しい薬剤の恩恵を届けるうえで重要である。

おわりに

希少がんを含めた多くのがん患者に最新の薬剤や医療技術を素早く届けるため, あるいは, 製薬企業の売上にはつながらないが患者のベネフィットにはつながるような試験を行うために, 研究者主導試験が果たす役割は依然として大きい。この 10 年, 規制要件や研究資金など, 研究者主導試験を取り巻く環境は大きく変化した, 今後もこうした環境変化のスピードはますます加速することが予想される。臨床試験グループもこうした変化に合わせてつねに自己改革を続け, 真に患者のための価値を生み出しているかをつねに自問しつつ, 時代に合わせて進化していく必要がある。

【資金源の公開】

本稿の執筆にあたっては国立研究開発法人国立がん研究センター研究開発費 2020-A-13「共同研究グループ間の連携によるがん治療開発研究の効率化と質的向上のための研究」の助成を受けた。

文 献

- 1) Bang Y, Kwak EL, Cmidge DR, et al. Clinical Activity of the Oral ALK Inhibitor, PF-02341066, in ALK Positive Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). J Clin Oncol 28 (suppl18), 2010.
- 2) 中村健一. 多施設共同研究グループとして臨床研究法をどう受け止めるか. Jpn Pharmacol Ther 2018 46 (s1) s23.
- 3) 國頭英夫, 有吉恵介, 井上 彰, 坪井正博. 臨床研究法に関する研究者の実態調査. 薬理と治療. 2019; 47(Suppl 1), 59-66.
- 4) Nakamura K, Shibata T. Regulatory changes after the enforcement of the new Clinical Trials Act in Japan. Jpn J Clin Oncol 50 (4): 399-404. 2020.
- 5) 日本製薬工業協会. 企業活動と医療機関等の関係の透明性ガイドライン. 2011. Available from: <http://www.jpma.or.jp/tomeisei/>
- 6) Kunitoh H. A catastrophe caused by good intentions? Jpn J Clin Oncol 50 (4): 347-348. 2020.
- 7) JCOG 改革タスクフォース. JCOG の将来に向けた提言. 2019. Available from: <http://www.jcog.jp/topic/doctor/teigen.html>