

特集：臨床研究実施の現状と課題

第1部 医師主導臨床試験の推進

日本におけるがん共同研究の現状と課題

国立がん研究センターがん対策情報センター多施設臨床試験・診療支援部/JCOG データセンター
福田 治彦

はじめに：がん治療開発の特徴

がんは1981年以降、日本人の死因第1位の疾患であり、全死亡の3割ががんによる死亡である。また、最新の統計によれば、全がん患者の5年生存率は54%と、約半数の患者が診断から5年以内に死亡しており、がん治療開発は日本国民にとって重要な課題である¹⁾。

一部のがんは、手術、放射線治療、薬物療法といった単一の治療手段（モダリティ）により治癒が見込めるが、多くのがんは単独のモダリティの治療では不十分であり、複数のモダリティを組み合わせる集学的治療が標準治療となっている。そのため、製薬企業主導の治験により薬物療法の進歩が得られたとしても、多くのがんに対する治療を真に進歩させるためには、研究者主導での集学的治療の治療開発が不可欠であることが、がん治療開発の第1の特徴と言える。

さらに、薬物療法の治療開発（抗がん薬の創薬）に限ってみても、がん治療には多くの困難がある。まず、売上高からみた抗がん薬の市場規模は医薬品市場全体の2%に過ぎず、製薬企業からみて魅力的な市場とは言えない。また、医薬品全体での創薬の成功確率（第I相試験に入った医薬品候補が医薬品として販売承認を得られる確率）が11%であるのに対して、抗がん薬は5%に過ぎず、20の抗がん薬候補のうちわずか1つが製品化されるのみである²⁾。さらに、抗がん薬治療では多かれ少なかれ有害反応が不可避であることから、治験や製造販売承認後調

査においても規制当局への副作用報告などの薬事関連業務の負担も他疾患に比して大きい。つまり、抗がん薬の開発は“high risk, low return”の投資対象と言え、製薬資本からの積極的投資が期待できないことが第2の特徴である。

こうした背景のもと、がん治療開発における日米の最大の違いは、米国では一貫して積極的に国家主導での臨床試験が行われてきたのに対して、日本では国家主導でのがん治療開発の臨床試験は行われてこなかったことであると言える。米国では、国の組織であるNational Cancer Institute (NCI) が、1950年代半ばから抗がん薬開発の臨床試験を自らスポンサーとなって実施してきた。1975～1984年に米国で行われたがんの第III相試験のうち、製薬企業がスポンサーのものは4%であるのに対し、国がスポンサーのものが60%を占めていた。1995～2004年では、製薬企業スポンサーが57%と増加したが、依然1/3の第III相試験のスポンサーは国であった³⁾。ここでいう「スポンサー」とは、資金支出者ではなく治験における製薬企業のように当該試験に責任をもつ者の意味であり、米国では国ががん臨床試験の責任者なのである。その意味で、日本では国がスポンサーであるがん臨床試験は今日まで存在しない。また、米国のみならず世界的にも臨床試験の方法論はがん領域が他疾患領域をリードしてきたことを考えると、わが国の治験を含む臨床試験のインフラストラクチャー整備の遅れとその帰結としての「ドラッグラグ」は、がん治療開発における国家戦略の米国と

Present Situation and Problems Concerning Cooperative Cancer Researches in Japan

Haruhiko Fukuda : Japan Clinical Oncology Group Data Center, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center

の相違が根源的な要因ではないかと、筆者は考えている。

本稿では、こうした言わば米国に比してハンディキャップを負ったわが国において、がんの共同研究グループがどのように構築されてきたのかを、筆者がデータセンター長を務める Japan Clinical Oncology Group (JCOG) を例に概説する。なお本稿は、本誌編集室からの依頼により、拙稿⁴⁾の抜粋日本語版として作成したものである。米国の共同研究グループ (cooperative group) の歴史や他の国内共同研究グループなどについては、拙稿をご覧ください。

1 日本における cooperative group の構築

「歴史は繰り返す」カール・マルクス

日本でのがんの cooperative group の歴史は、米国のそれを追いかけてきたと言えるだろう。

1980 年代半ばまでは、日本には今日のようなかたちでの cooperative group は存在しなかった。非恒常的な小規模の研究者グループによる臨床研究は行われていたが、ほとんどはレトロスペクティブな観察研究やケースシリーズ研究であった。1980 年代半ばから、いくつかの研究者グループが多施設共同の前向き臨床試験を行うようになってきたが、統計家やデータマネージャーを擁するデータセンターをもっているグループはなく、もっぱら臨床医が日常診療の片手間でデータ管理を含む試験の管理を行っていた。これは米国での 1950 年代に相当する。

1980 年代になり、後に第 2 代 JCOG 代表者となる西條長宏 (国立がんセンター) を初めとする、臨床腫瘍学のリーダーたちが欧米のがん臨床試験の状況や臨床試験の方法論を国内に積極的に紹介するようになったことから、厚生省 (当時) の研究班を母体とする研究グループや自発的に形成された研究グループが多施設共同臨床試験を実施するようになってきた。また、1990 年ころ以降、わが国の指導的な生物統計家となった大橋靖雄 (東京大学) が臨床試験における「データマネージメント」の重要性を国内に紹介し、それぞれの研究グループが「統計センター」や「データセンター」を組織化する動きが生まれ、研究を支援する専門家としての「データマネージャー」が徐々に認知されるようになっていった。

これは米国では 1970 年代に起きたことであった。

1990 年代を通じて、データセンターを有する共同研究グループは増えていき、多施設共同臨床試験にはデータセンターが不可欠であるという認識が広まっていった。しかし、厚生労働省の研究費には、雇用単価に上限がある、健康保険が確保できない、交通費支給にも制限がある、などのさまざまな制約があり、データマネージャーなどの臨床研究専門職を継続的に雇用するのに適した制度ではなかったため、どの共同研究グループもデータセンターの運営には難渋していた。そこで 2000 年ころより、各共同研究グループは、グループ全体もしくはデータセンターを特定非営利活動法人 (NPO) 化し、社会保障を担保した雇用ができる体制を構築していった。今日、データセンターを有するほとんどの共同研究グループは、なんらかのかたちで NPO などの法人格を有している。

こうしたがんの共同研究グループの体制構築は欧米の cooperative group のノウハウを導入しつつ進められてきたものであり、依然 10 年以上の遅れがあると、筆者は考えている。ただし、たとえば欧米でも 1990 年代後半に国際標準となった第 III 相試験の中間解析は、研究者から独立した第三者的委員会で行うといった方法論が日本でも 2000 年代初頭にはすでに定着していたことなど、手順を決めさえすれば実現可能な方法論については、今日の共同研究グループには欧米からの遅れはほとんどないと言える。その意味では、わが国の主要な共同研究グループはすでに国際標準に則って臨床試験を実施していると考えてよい。

2 JCOG の歴史：一例として

「個体発生は系統発生を繰り返す」エルンスト・ヘッケル

反復説 (recapitulation theory) とは、動物の発生の過程はその動物の進化の過程を繰り返すという考え方である (Wikipedia) が、筆者は共同研究グループの発達過程にもこれが当てはまるのではないかと考えている。つまり、個々の共同研究グループの発達過程は、国全体での臨床試験インフラの発達や方法論の進歩になぞらえることができるのである。そのため、ひとつの研究グループの発達過程を知ることは、臨床試験の方法論自体の理解が深ま

ることにつながり、これから研究グループを組織しようとしている人にとっても有益であると考ええる。以下、研究グループの発達過程のひとつの例として、筆者がデータセンター長を務める JCOG の歴史を概説する。

1) 黎明期：専門領域別グループの形成

後に JCOG の骨格をなす研究班の前身である厚生省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）が 1978 年に開始された。その時点で、リンパ腫グループ（代表者：下山正徳）と食道がんグループ（飯塚紀文）が多施設共同研究を開始した。続いて、1982 年に肺がん内科グループ（西條長宏）、1984 年に胃がん外科グループ（中島聰總）、1985 年に胃がん内科グループ（栗原稔）と乳がんグループ（阿部薫）、1986 年に肺がん外科グループ（太田満夫）が立ち上がった。各グループはそれぞれが独立して研究を行い、研究班の会議で成果を報告しあったが、まだ恒常的な相互批判（ピアレビュー）体制は有さなかった。

2) 委員会の組織

1985 年、後に初代 JCOG 代表者となる下山正徳が中心となり、先述の末舛班としての臨床試験の規約を作成し、それに基づいて、臨床試験のプロトコルを審査承認する「臨床試験審査委員会」と実施中の試験を監視する「効果・安全性評価委員会」を設立する。それ以降、研究班で実施するすべての臨床試験は両委員会によって科学性と倫理性が吟味されるようになった。両委員会は各グループの代表者から構成されたため、“独立した”委員会ではなかったが、各グループはそれぞれ専門領域が異なるため、第三者的なピアレビューの体制が構築され、各グループが相互批判を通じて研究の質を担保するという今日の JCOG の伝統が造られる基となった。また、両委員会の合同委員会会議が年 2 回開催され、研究班全体として検討すべき課題を議論するようになった。後に合同委員会は 2000 年から「運営委員会」として年 4 回開催されるようになった。

3) JCOG 命名と統計センター設立

1988 年より末舛班は「固形がんの集学的治療の研究」班（主任研究者：下山正徳）に継承される。当時、各試験のデータ管理や解析は各グループごとに、臨床医である研究事務局が各自で行っていたが、

1989 年に下山が国立がんセンター中央病院薬物療法部に「統計室」を設置し、データ管理の中央一元化を開始した。下山らは研究班により運営される共同研究グループを「日本臨床腫瘍研究グループ：Japan Clinical Oncology Group (JCOG)」と命名し、統計室は「JCOG 統計センター」と命名された。JCOG 統計センターは患者登録も一元化し、中央登録ランダム化を開始した。初代 JCOG 代表者、初代 JCOG 統計センター長はともに下山正徳である。

1995 年には婦人科腫瘍グループ（代表者：恒松隆一郎）が加わり、さらに後述する厚生労働科学研究費の研究班からなるグループとして 2001 年には大腸がんグループ（森谷宣皓）と泌尿器科腫瘍グループ（鳶巣賢一）が、2002 年には骨軟部腫瘍グループ（岩本幸英）が、2003 年には放射線治療グループ（平岡真寛）と脳腫瘍グループ（野村和弘）が加わり、最後に 2008 年に肝胆膵グループ（古瀬純司）が加わって今日の 14 グループの体制になった。JCOG 代表者は 2001 年より第 2 代西條長宏（国立がんセンター東病院）、2009 年より第 3 代田村友秀（国立がんセンター中央病院）である。

4) JCOG 統計センターから JCOG データセンターへ

1995 年から 1996 年にかけて、JCOG 統計センターは千葉県柏市の国立がんセンター研究所支所疫学研究部に移転して運営された（第 2 代 JCOG 統計センター長 津金昌一郎）。当時、研究費雇用とリサーチレジデント計 2、3 名のスタッフが、30 以上の登録中の試験と 20 前後の追跡中の試験の管理を行っており、人的リソースの不足が深刻であった。1996 年 6 月、JCOG 統計センターは築地の研究所ががん情報研究部に再移転され、同部長の山口直人が第 3 代 JCOG 統計センター長となり、中央病院医員であった筆者が同部併任により実務管理を命ぜられた。

再移転直後の常駐スタッフは筆者、リサーチレジデント 1 名、謝金雇用の研究補助員 2 名の計 4 名で、8 つのグループの登録中の試験 37 と追跡中の試験 22 の管理を行うことになった。まずデータマネジメント（DM）部門と統計部門を設け、前者は謝金雇用でスタッフを 1 名ずつ増員していくこととし、後者はがん情報研究部の室長と研究員（統計家と疫学者）計 6 名の兼務により、各自 1 から 2 のグループを分担して担当することとした。人的な

増強を図りつつ、以下のようなデータの品質管理の取り組みを始めた。

再移転時点では全試験で標準化されたデータベースシステムにより作成される英語のモニタリングレポートが年2回発行されていたが、不適格例やプロトコル逸脱、重篤な有害事象の検討ができるようにワープロソフトで日本語のレポートを作成するようにし、問題点のリストには施設名を付けるようにした。症例報告用紙 (case report form: CRF) については、原則として CRF の全データをデータベースに入力するようにし、未回収の CRF の督促と未記入や不整合データの参加施設への問い合わせによるデータクリーニングを開始、生死や増悪などの重要なエンドポイントのデータについては読み合わせにより入力データのバリデーションを行うことにした。これらの作業手順の変更は全試験一斉には行えなかったため、登録中の試験かつ新しい試験を優先して徐々に進めた。また、当時是一般薬の治験と同様に、適格規準をすべて満たさなくても研究事務局が許可すれば患者登録がなされていたが、がん臨床試験の国際標準に合わせて適格規準はすべて満たさなければ登録はできないようにした。

このように JCOG 統計センターの日常業務は「統計」よりも「データマネジメント」が大部分であることと、当時まだ広く認知されていたわけではない「データマネジメント」の重要性の認識を広める目的で、1998 年に JCOG 統計センターから JCOG データセンターと改称した。この時点で JCOG データセンターの常駐スタッフは 10 名であった。1999 年より筆者が第 4 代 JCOG データセンター長となった。

5) (財) 日本公定書協会との連携と NPO がん臨床研究機構 (CORE) 設立

データの品質管理体制は 1999 年ころにはおおむね今日のかたちとなったが、それ以上の品質とパフォーマンスの向上は、研究費雇用の限界 (資格技能を問わず日給上限 8300 円、健康保険・交通費なし) から困難であった。そうしたなか、厚生労働科学研究費で新たに設けられた「21 世紀型医療開拓推進事業 (メディカルフロンティア)」(がん領域の研究は 2004 年より第 3 次対がんのがん臨床研究事業に継承) に附随する事業として「データマネーজে

ント推進事業」が 2001 年に開始された。この事業は財団法人日本公定書協会に委託され、がんで 1 つ、がん以外の生活習慣病で 1 つ (国立国際医療センター) の臨床試験データセンターを設置することとなった。がんに関するデータセンターは国立がんセンターと共同で運営することとなり、がん情報研究部内に日本公定書協会築地分室が置かれて両者が共同で JCOG データセンターを運営することになった。日本公定書協会との連携により、スタッフの多くが協会非常勤職員となり、健康保険や各種手当、交通費が保証されたことで雇用条件が改善した結果、5 年間でスタッフを 15 名から 30 名と倍増することができた。この間、登録中の試験数も増加し、一時期 600 例弱まで落ち込んでいた年間患者登録数も 1500 例を超えるようになった。

5 年プロジェクトであったデータマネジメント推進事業終了後も後継事業により日本公定書協会との連携は継続見込みであったが、折悪しく、さる財団が補助金経理の不備を指摘されたことを機に、政府による財団法人の事業の規準が変更されたことから、日本公定書協会がデータセンター築地分室を継続することができなくなった。そのため、20 数名の協会職員であるスタッフをいったん派遣会社に移籍させるとともに、急ぎ特定非営利活動法人 (NPO) を立ちあげることにし、2006 年 10 月 2 日に NPO がん臨床研究機構 (CORE) が設立 (理事長下山正徳) され、順次スタッフを NPO に再移籍させた。

一方、国立がんセンターでは 2006 年 10 月 1 日に「がん対策情報センター」が設立され、その 1 つの部として、筆者が部長を務め「多施設共同臨床試験の支援」を所掌とする「臨床試験・診療支援部」が置かれた。以後、JCOG 中央支援機構は主として同部が実施する事業であり、それを契約に基づいて NPO-CORE に委託して運用するという位置づけとなった。それまで、JCOG 中央支援機構は、DM 部門、統計部門、システム部門、研究支援部門、企画調整部門からなる JCOG データセンターと JCOG 委員会事務局で構成されていたが、これを機会に、DM 部門、統計部門、システム部門、データセンター長室 (総務+企画) からなる JCOG データセンターと、研究支援部門 (プロトコル作成支援) と品質保証部門 (監査と効果・安全性評価委員会事務局)

からなる JCOG 運営事務局とに再編成した。国立がんセンター (2010 年 4 月より独立行政法人国立がん研究センター) 職員は筆者も含めて 5 名で、NPO 職員が 30 名強であるから、JCOG 中央支援機構の主力は NPO が担っていると言える。

6) 品質管理と品質保証

データの品質管理のみならず、有害事象報告システムは、特に多施設共同臨床試験においては試験参加患者のリスク軽減のために必要な品質管理の仕組みである。単施設の試験では、試験参加患者に生じた有害事象の情報は、その患者の診療に当たる同じ診療チームの医療者間で容易に共有ができ、同様の有害事象の予防や対処を適切に行うことが可能であるが、多施設共同試験では施設間の情報共有が文書情報に依らざるをえない。重篤な有害事象や予期されない有害事象の情報を文書により参加施設の研究者間で速やかに共有する必要があるため、適切な報告システムが不可欠となる。JCOG における有害事象報告ガイドラインは、1985 年に効果・安全性評価委員会が設置された時にすでに発効されていたが、実際には有害事象の報告件数は年間 10 件未満であり、報告されるべき有害事象が適切に報告されているとは言い難かった。年間有害事象報告件数が今日のレベルに近い 30 件以上になってきたのは、現在のかたちの定期モニタリングと施設訪問監査の体制が確立してきた 1997 年から 2000 年にかけてである。試験参加患者のリスクの最小化に品質管理の仕組みが不可欠であることを示している。

品質保証の仕組みとして、患者同意文書の確認や、報告データをカルテなどの原資料と照合して、試験の科学性と倫理性を担保する施設訪問監査を 2000 年より開始した。当時の NCI のガイドラインに沿った方法で行ってきたが、米国のように 3 年ですべての参加施設に監査を行うことは今日なおできておらず、月に 1 医療機関、年間 10 医療機関で、3 年のサイクルの間に全参加施設の 1/4 から 1/3 の監査を行うにとどまっている。2 サイクルが終了した時点でいったん休止し、監査の方法を再検討した後、2009 年から第 3 サイクルとして再開した。今後、監査要員を増員して監査の頻度を高めたいと考えている。

おわりに

米国で 1950 年代に数多く生まれた cooperative group の多くが疾患特異的もしくは地域別の小さなグループであったが、1960 年代から 1970 年代にかけて全国的かつ多疾患 (multi-disease) の少数グループへと統合されていった⁵⁾。そして、NCI の CTEP (Cancer Therapy Evaluation Program) が cooperative group の支援管理組織として統括的な役割を果たすようになったのは cooperative group 誕生の 20 年少し後の 1980 年から 1981 年である⁶⁾。一方、JCOG 命名から 20 年を過ぎた今日、日本では拙稿⁴⁾で紹介したデータセンターと法人格を有する cooperative group 以外にも、数え切れないほどの疾患特異的もしくは地域別の小さなグループが乱立しており、米国の 1950 年代から 1960 年代に似ていると言える。

米国では、後期開発と位置づけられる多施設共同の第 II 相試験から第 III 相試験を現在 10 ある cooperative group が行い、早期開発と位置づけられる単施設や少数施設の第 I / II 相試験や第 II 相試験は NCI が支援する全米のがんセンター (cancer centers) が行うという役割分担がなされているが、日本ではこの役割分担は明確でない。無数のグループがいずれも多施設共同の第 II 相試験から第 III 相試験を行うべきと考えて研究を行っているようにみえ、決して効率的な姿とは言えない。(米国のやり方が常に正しいと考えているわけではないが) 米国をモデルに考えれば、早期開発は都道府県がん診療連携拠点病院や地域がん診療連携拠点病院でもある大学病院が単施設もしくは都道府県内のネットワークや大学関連病院の少数施設のネットワークを用いて担い、後期開発の多施設共同第 II 相試験や第 III 相試験はデータセンターと法人格を有する cooperative group が担うという役割分担が望ましい。また、早期開発と後期開発の役割分担をキープして組織間の研究の無駄な重複を排除する調整機構としての、米国の CTEP のような組織が必要と思われる。

筆者は CTEP の役割を担うのは国立がんセンターであるべきと考えてきたが、独立行政法人化以前の国立がんセンターは公務員総定員法にしばられて CTEP を担う部署の創出はできなかった。しかし、独法化後の 2010 年 10 月、都道府県がん診療連携拠点病院連絡協議会にて協議会に臨床試験部会が

設置され、がん診療連携拠点病院の臨床試験インフラ整備と米国をモデルとした全国的なネットワークを構築すべく、検討が開始された。筆者の多施設臨床試験・診療支援部が臨床試験部会の事務局を担う。財源の確保が最大の課題であり、CTEPのような機能が一朝一夕に実現できるわけではないと思われるが、今後の進展に期待したい。

文 献

- 1) The Editorial Board of the Cancer Statistics in Japan. Trend in Crude Mortality Rate for Leading Cause of Death (1947-2007). *Cancer Statistics in Japan—2009*. Tokyo : Foundation for Promotion of Cancer Research, 2009 ; 24.
- 2) Kola I, Landis J. Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nat Rev Drug Discov* 2004 ; 3 : 711-5.
- 3) Booth CM, Cescon DW, Wang L, et al. Evolution of the randomized controlled trial in oncology over three decades. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 5458-64.
- 4) Fukuda H. Development of Cancer Cooperative Groups in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2010 ; 40 (9) : 881-90.
- 5) Carbone PP, Tormey DC. Organizing multicenter trials : lessons from the cooperative oncology groups. *Prev Med* 1991 ; 20 : 162-9.
- 6) Nass SJ, Moses HL, Mendelsohn J. A National Cancer Clinical Trials System for the 21st Century : Reinvigorating the NCI Cooperative Group Program. Editors ; Committee on Cancer Clinical Trials and the NCI Cooperative Group Program ; Institute of Medicine. Available from URL : <http://www.nap.edu/catalog/12879.html> [Accessed Apr. 28, 2011]