

## 特集

## ● 癌臨床試験を支援する機構のあり方 ●

## 臨床試験の支援のしくみとあり方

福島雅典<sup>\*1,2</sup> 永井洋士<sup>\*1</sup> 手良向聡<sup>\*1,2</sup> 平尾佳彦<sup>\*3</sup>

**Current Status and Future Perspective of Clinical Trial Supporting Organization in Japan — Special emphasis on The Investigators Role—**: Fukushima M<sup>\*1,2</sup>, Nagai Y<sup>\*1</sup>, Teramukai S<sup>\*1,2</sup> and Hirao Y<sup>\*3</sup> (\*<sup>1</sup>Translational Research Informatics Center, Kobe, \*<sup>2</sup>Kyoto University Hospital Translational Research Center, Kyoto, \*<sup>3</sup>Nara University School of Medicine, Nara)

Given patients' co-operation, clinical trial is a long-lasting project carried out by consuming huge monetary and human resources. Thus, the accomplishment requires powerful leadership of principal investigators, depending on their eagerness from planning trials to the final evaluation. Also, it requires not only profound understanding of clinical science and practice, but also ability to maintain study group and for raising money. Only when such conditions are satisfied, clinical trial supporting organization may play a significant role for the conduction of trials, in well-organized collaboration with principal and other investigators. Although clinical trial infrastructure and mechanisms are still under development, the situation has substantially changed during the last decade. Nonetheless, whether we can improve therapeutic outcomes of intractable diseases is predominantly depends on the investigators ideas and eagerness to finish the trial, requiring their continuous effort and cost down to support the trials. Now, drug development is global, and thus, the Japanese government and clinical investigators must see clinical trials as a world-wide enterprise and understand importance for the participation.

**Key words:** Clinical trial, Clinical trial supporting organization

*Jpn J Cancer Clin* 52(10): 605~608, 2006

## はじめに

臨床試験とは、多くの被験者や患者さんの協力のもとに多大な人力と資金を費やして、長い年月をかけて行う事業であり、その遂行には一種の経営的手腕が必要である。また、その完遂は、臨床試験に対する主任研究者の理解の深さはもとより、その指導力や求心力、熱意、忍耐力を含め、総合的な人間力にかかっていると言ってよい。主任研究者のそのような能力と、支援するしくみの整備は、臨床試験の効率的かつ確かな運営の両輪

である。

近年になってようやく臨床試験と臨床研究への関心が高まり、わが国の科学技術立国の基盤の1つとしてその振興が位置付けられ、国としてもやっと予算措置と制度上の整備などに動き始めた<sup>1)</sup>。遅ればせながら、何とか国際競争の土俵に乗れるギリギリのタイミングであったと言えよう。しかし、科学の進歩はますます加速しており、特許ビジネスそのものである創薬・臨床開発はさらにグローバル化している。よりラジカルな施策をとらない限り、わが国は国際競争に勝ち残ることができないと筆者は信じるが、その点については稿を改めて論じたい。

\*1 臨床研究情報センター

\*2 京都大学医学部附属病院探索医療センター

\*3 奈良県立医科大学附属病院

## 1. 予後改善のための事業としての臨床試験

さて、臨床試験と臨床研究の支援に関する具体的な話を進める前に、まずその目的をはっきりさせる必要がある。臨床試験/研究の最終目的は、疾病の予後の改善であり<sup>2)</sup>、言い換えれば、治療成績の向上である。それは、生存率の向上やイベント発生率の低下、死亡率の低下といったエンドポイントで評価されるべきものであり、したがって、臨床試験/研究はそうした成果につながるように企画され、実行されねばならない。さもなければ、多大な人的・経済的資源の労費にしかならないであろう。その典型的な例として、第Ⅲ相比較試験の具体的ビジョンがないままに第Ⅱ相試験を繰り返すこと、非劣性を証明しようとする第Ⅲ相試験、実は販売促進を狙った大規模試験など、枚挙にいとまがない。最初のものは、臨床試験への理解が浅い研究者の思い込みや未熟な仮説に基づく利己的研究ベースの発想によるものであり、後2者は、もっぱら企業のビジネス戦略によるものと言えよう。しかし、資金面からどのような臨床試験が実行可能かと問うた場合、多くは企業側の利益を無視しては実行できないのも事実である。一方で、臨床試験に必要な資金的支援規模とそのあり方について、国家予算を握る省庁レベルでの理解は依然として貧弱であり、旧来の科研費の枠中で扱っている現状がある。

すでに触れたように、臨床試験は対象とする疾患の向上を目指す継続的な事業であり、研究の延長線上にあるものではない。むしろ、個々の研究成果は1つの予後向上のマイルストーンになることもあるが、予後向上という国民レベルでのアウトカムを長期的かつ戦略的に得ない限り、ROI (Return on Investment: 投下資本利益率) を算出できないことをよく理解すべきである。これは、臨床試験の目的が予後の改善であり、実施上の位置付けが事業であるという点からすべて演繹できよう。

以下、臨床試験の支援のあり方について、これまでの経験をもとにきわめて簡単に記す。

## 2. 今日における臨床試験の基盤（インフラ）とは何か？

臨床試験のインフラとしてはデータセンターやCRCがすぐにあげられ、人材不足や技術的な基盤整備の遅れがとりざたされてきた。それらは臨床試験の促進に必要な条件の1つには違いないが、それがないため臨床試験ができないとか、それさえあれば速やかに試験が進むというものでもない。複数の臨床試験支援機関がある今日、10年前とは事情が異なり、支援の仕組み作りから始める必要はない。結局のところ、臨床試験の主体たる医師研究者にボールは投げ返されているのである。臨床試験を遂行せねばならぬと研究者が本気で思うなら支援者は必然的についてくるものであり、私たちの経験でも実際にそうであった。

思い起こすに、1998年にサンフランシスコで行われた、われわれとSWOG (South West Oncology Group) とのミーティングの中で、日米の共同研究としてCommon Arm Trialの実施が合意された。これは、その後のグローバルな臨床試験モデルの1つとして、きわめて重要な企画であったと言ってよい。われわれは、文字どおり「ゼロ」からこの日米共同研究を立ち上げねばならなかったのである。そのため、1999年にSWOG-Japan Clinical Trial Summit Meeting<sup>3)</sup>の会員に呼びかけて試験を行うための研究者組織を立ち上げ、これをJMTO (Japan-Multinational Trial Organization 日本多国間臨床試験機構) と名付けた。SWOG-JMTOのプロジェクトの1つとしてCommon Arm Trialの実施に向けた準備を始めたわけである。本臨床試験は非小細胞肺癌(NSCLC)を対象とするものであり、SWOG側はティラパザミンによる効果増強を検証する比較試験を行う一方<sup>4)</sup>、われわれはTJ療法(CBD-CA+PTX)をControl Armとして全く独自の仮説の検証に挑むことにしたのである。そこで遭遇した重大な問題の1つが医薬品の適応外使用であり、これは今日になっても根本的には、依然として未解決である。当時、「全くバカげたことに！」カルボプラチンはNSCLCに対する保険適

用がない一方、小細胞肺癌（SCLC）に保険適用があり、逆に、シスプラチンはSCLCに保険適用がなかったのである。まず、この点について当局と企業と掛け合い、効能追加が認められるのにほぼ1年が費やされた。この間、SWOG側が設定した用量でのTJ療法についての第I相試験とExperimental Armについての第II相試験を行って実施可能性を確認し、2001年によく症例登録を開始することができた。本試験には、国立近畿中央病院を中心とする11施設が参加し、登録事務局とデータセンターはクインタイルズ大阪支社に置くことになった。もっとも、当時の登録とランダム化のシステムは手作りであり、研究は細々と開始されたと言ってよい。2001年には京大病院に探索医療センターが設置され、私とその専任となった時点で、本試験のデータセンターを京大探索医療センター検証部（Clinical Trial Design & Management）に移動した。その後の2002年、わが国でアカデミア初のデータセンターとして、文科省と神戸市によって臨床研究情報センター（TRI）が設立され、ようやくここに落ち着くことになったのである。むしろ、この臨床試験を牽引役として、京大病院探索医療センターやTRIのデータマネジメント部門が構築されたと言ってもよい。本試験については、2005年4月によく症例登録を完了し、2006年5月のASCOで口頭発表<sup>5)</sup>になったことは周知のとおりである。

以上Common Arm Trialの立ち上げから研究の終結までを簡単に振り返ったが、この歴史からも明らかなように、結局、臨床試験の成否は研究者の能力と強い研究遂行の意思にかかっているのである。いくら「支援のしくみ」といっても、研究者の指導力、求心力、熱意、そして忍耐力がない限り、いかなる支援も空しいことを知るべきである。

### 3. 臨床試験支援機構と研究組織

では、臨床試験支援組織とは何か？すでに述べたJMTOは臨床試験を行うためにわれわれがやむなく作った研究者の組織であり、決して支援

組織ではない。何故なら、登録事務局やデータマネジメントを外部に依存しているからである。すなわち、JMTOは何らかの臨床試験/研究を企画し、実行する研究者の集まりなのである。他にも同様な研究グループがいくつかあるが、実質的には同じ形態と言ってよい。わが国で独自のデータセンターを有する研究者組織はJCOGのみであるが、同組織は、国立がんセンターを中心とした厚労科研費に依存する研究グループである。また、JCOGはわが国のすべての研究者に開かれた組織ではなく、自前で資金を調達することもできない。こうした中、現在、わが国においてすべての研究者や企業に開かれた臨床試験支援機関は、CRO各社と臨床試験支援ユニット、そしてTRIということになろう。それらの特徴と役割、活動については本号に記載される各論が明らかにするであろう。

臨床試験は事業であり、資金が必要であることについて先に触れたが、運営上のポイントとなるのが、「スピード」、「柔軟性」、「コストダウン」の3つである。今後、国際競争に生き残れるか否かは、ITを利用した省力化にどこまで成功するかにかかっている。

### 4. 次世代臨床試験のビジョン

臨床試験の支援にあたっては、その企画から開始、運営、まとめ、報告へといくつかの段階があり、クリティカルな点は以下の4点である。

1. プロトコル開発とCRFデザイン・作成
2. 登録割付、データ入力、システム開発
3. データマネジメント
4. 解析

このうち2.と3.の省力化とコストダウンは臨床試験支援上の最大の課題であるが、現時点においてEDC（Electronic Data Capture）は全体としてまだ開発途上にあり、バリデーション面からみて完成されたものはないと言ってよい。究極的には、診療現場での入力と同時にデータベース化される仕組みがソリューションである。こうした中、われわれは、2003年10月6日に京大病院外来化学療法部を立ち上げて以来、電子カルテの

データを2次利用しつつ、すべての患者を登録して臨床情報をデータベース化し、適格規準による患者選択と集計・解析までを瞬時に行うシステムの開発に取り組んできた。Cyber Oncology®と呼ぶこのデータベースシステムは、2006年12月現在でVer. 3にまで進化し、リアルタイムで指定するコホートの集計を行い、生存曲線を描くことにも成功した<sup>6)</sup>。このリアルタイム登録・アウトカム評価システムが普及すれば、それを統合することによってきわめて効率的かつ低コストでアウトカム研究や臨床試験を行う仕組みができれば、すなわち、必要なときに必要な臨床試験を立ち上げ、速やかに結果を得るという、夢のような仕組みの構築も可能である。

## 結 語

前項で述べたような究極の仕組みも何年か後には実現するであろうが、われわれはまず現在の非効率的なありさまを変えたほうがよい。現在、臨床試験を行おうとする多くの研究グループがある中、それらを合理的な形で集約し、効率的な臨床試験の企画と実行を考えるべき時であろう。臨床試験登録<sup>6)</sup>はそうした意味でも重要であり、進行中の臨床試験については、適格規準を満たす患者をすべての施設から登録し、個々の研究が速やかに終結するようにお互いが協力すべきである。患者さんのみならず、医師にとっても、要は治療成績が向上すればよいのであり、重要な臨床試験にはどんどん参加して結果を早く出すほうがよいのである。臨床試験は人類の事業であり、研究者個人やグループの研究エゴは、事業の円滑な推進の障害でしかない。今、わが国の医師研究者の知恵

と能力が問われている。

本特集は、第44回日本癌治療学会において、平尾、福島が企画して行われたシンポジウム「癌臨床試験を支援する機構のあり方」での講演内容を各演者の方々に記述していただいたものである。本特集が読者の今後の臨床研究の一助になれば幸いである。

## 文 献

- 1) 総合科学技術会議：科学技術の振興および成果の社会への還元に向けた制度改革について（案）平成18年12月25日（Web: <http://www8.cao.go.jp/cstp/siryo/haihu62/siryo1-2.pdf>）
- 2) 福島雅典，小島伸介，津村はやみ・他：加速される標準治療の革新とがん征圧戦略。 *Jpn J Cancer Clin* **49**(6): 473-479, 2003
- 3) 福島雅典：South West Oncology Group (SWOG) との15年間の交流とCommon Arm Trial産科と婦人科 **72**: 1097-1103, 2005
- 4) SK Williamson, JJ Crowley, PN Lara, et al: Paclitaxel/carboplatin (PCC)<sub>v</sub> PC+tirapazamine (PCT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). A phase III Southwest Oncology Group (SWOG) Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* **22**: 2003 (abstr 2502)
- 5) M Kawahara, M Ogawara, Y Nishiwaki, et al: JMTO LC00-03 Phase III randomized study of vinorelbine (V), gemcitabine (G) followed by docetaxel (D) (VGD) versus paclitaxel (P) and carboplatin (C) (PC) in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (Japan Multinational Trial Organization LC00-03). *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol. No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 7013
- 6) 山本景一，松本繁巳，松葉尚子・他：電子カルテ二次利用；臨床研究用データ収集システムの開発と展開。 *医療情報学*, 2007 印刷中
- 7) 斉尾武郎，光石忠敬，福島雅典訳：臨床試験登録：医学雑誌編集者国際委員会の声明。 *臨床評価* **32**: 145-147 および 639-642, 2005