



多施設共同臨床試験グループの 中央支援機構に関する日米比較研究

中村 健一 (なかむら けんいち)

国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター 研究推進室長

(助成時：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 企画管理室長)

スライド-1

2012/11/10
第19回ファイザーヘルス
リサーチフォーラム

多施設共同臨床試験グループの 中央支援機構に関する 日米比較研究

国立がん研究センター 多施設臨床試験支援センター
/ JCOG運営事務局長
中村 健一

1

スライド-2

研究内容

- 米国の多施設共同臨床試験の実施体制とその問題点を調査
 - 米国の3グループを視察: SWOG, NCCTG, NSABP (2か月)
 - のべ50人以上のスタッフにinterview
 - Data management
 - Protocol development
 - Adverse event reporting
 - Site visit audit
 - Statistical analyses
 - Biospecimen repository
 - Investigational new drug studies
 - Headquarter management (finance, human resources)
 - Electric Data Capture System
 - 米国の臨床試験の調整監視機関であるNCI-CTEPの視察 (1か月)
 - のべ11人のスタッフにinterview
 - Clinical data standardization
 - Protocol review process
 - IND trials coordination
 - Grant mechanism
 - International collaborative studies
- 日本における多施設共同臨床試験実施体制のあり方の提言

2

【スライド-1, 2】

私の研究は、アメリカの多施設共同臨床試験の実施体制とその問題点を調査し、日本における実施体制と比較して日本の今後の在り方を提言する、というのがテーマです。

具体的には、アメリカの多施設共同臨床試験グループ、3グループを2ヶ月視察し、それから、臨床試験の調整監視機関であるNCIの中のCTEPという部門に1ヶ月行ってきました。

多くのスタッフにインタビューし、今日はその内容全てはお話しできないので、ごくコアな部分をお話しさせていただきますと思います。

【スライド-3】

まず、がんに関しては、集学的治療（後期治療開発の部分）の研究者の臨床試験は、ここに示したように多施設共同臨床試験グループ (Cooperative Group と呼びます) で行われます。がん以外の分野ではその試験のために臨床試験グループを形成して試験が終わったら解散ということが多いの

スライド-3

がんの多施設共同試験グループ

世界のCooperative Group

- ・ 集学的治療（後期治療開発）の研究者主導試験を行う
- ・ 試験ごとの組織ではなく恒常的な機構を持つ
- ・ がんでは一般的、がん以外では確立されていない

ですが、がんの場合は恒常的なグループで同時に複数の試験を運営しているのが特徴になっています。私の所属するJCOGでも現在登録中の試験が34あり、これらのグループでは複数の試験を同時に行うのが特徴です。

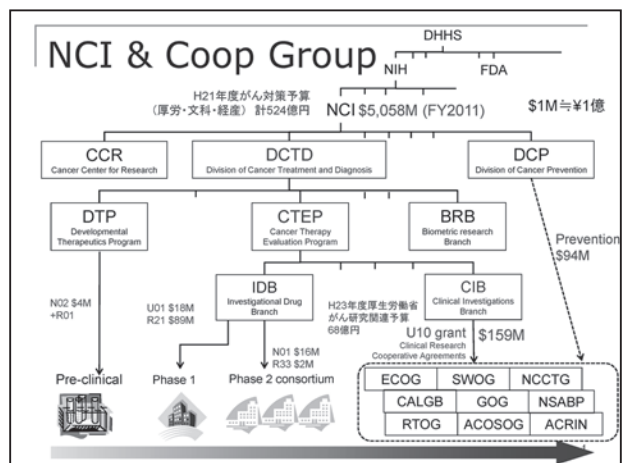
アメリカでは国が資金を提供してこういうグループを形成しているのですが、日本では国から公式にそういうグループに対する支援はこれまで無かったのが、大きな違いです。

【スライド-4】

アメリカのCooperative Groupを支援・監視している機構がNCIです。皆さんも聞かれたことがあるかもしれませんが、NCIというのは日本の厚生労働省にあたるDHHSの下にある組織であり、年間の予算規模は5,000億円弱です。日本のがん対策予算が500億円強ですので、約10倍NCIだけで予算を持っていることになります。

特徴的なのは、NCIは自らも研究を行うのですが、予算の85%が実は他人の研究を支援するために使われているということです。図のDCTDが治療・診断で、DCPが予防ですが、これらの部門が他人の研究をお手伝いする、Extramural Divisionと呼ばれる部門です。その中で私が行っていたCTEPは、First in humanからPhase3に至るまでの臨床試験を切れ目無く支援して、その調整を行う部門です。

スライド-4



図のCIBという部門ががんの多施設共同臨床試験グループを支援しています。NCIとしては治療と予防の研究と合わせると年間200億円以上の資金を多施設共同臨床試験グループに投資しています。

NCIは臨床試験を通じてがんの治療開発を助けるという側面もあるのですが、研究費の配分機関という役割も重要です、基礎から臨床まで切れ目無くがんの研究費を一元管理しているところが大きな特徴です。日本は基礎研究は文科省、臨床研究は厚労省と分かれています。米国のNCIが一元管理して実施プロセスを監視しているところが大きな特徴です。

【スライド-5】

NCIディレクターの役割は予算のアロケーションの決定であったり、unmet needsに対応するためのプログラム作りになります。

予算規模は先ほどお話しした通りですが、スタッフは6,000人以上。研究の目利きをする医師のスタッフが多数在籍しているところが大きな特徴です。この強力な予算配分権を背景に、トップダウンで多くの施策を実施しています。例えば、日本ではほとんど行われ

ていない予防のための臨床試験ネットワーク作りというのも行ってますし、これは来年からですが、今まで11あったCooperative Groupを少数精鋭の5グループに再編するというのが、トップダウンで今現在進められています。また、これまでグループごとに分散していたバイオバンクを1カ所で進めるというのを、国の政策としてNCIが実施しています。

【スライド-6】

これに対して日本はどうなっているかと言いますと、がんの多施設臨床試験グループはたくさんありますが、誰も管理していない状況で数が無数にあります。しっかりしているグループも確かにあるのですが、データセンターすら持たない、ICHガイドラインのレベルをとて満足さない臨床試験をやっているグループも数多く存在し、そこで大いなる重複が起きているところが問題です。

【スライド-7】

具体的に日本とアメリカのグループの規模の比較ですが、注目していただきたいのが下の3つです。年間登録数はアメリカ全体では25,000人、我々のJCOGは2,500人ですので、アメリカ全体では我々の約10倍の登録数を有しています。ただ、グループ単位で見ると、SWOGというグループは5,000、NCCTGというグループは3,000で、我々より少し多いというぐらいです。治療の試験数に関してはそれほど変わらないのですが、一番大きな違いは予防研究あるいは支持療法の臨床試験が数多く行われているところです。

スライド-5

Funding agencyとしてのNCIの役割

- 米国におけるほぼ唯一最大のfunding agency
- がん研究費の一元管理と実施プロセスの監視(基礎～臨床)
 - 予算のallocationの決定、unmet needsへ対応するためのprogramづくりがNCI directorの義務であり権限
 - NCI全体で年間\$5,058 million (FY2011, 約4500億円)
 - H21年度がん対策予算(厚労・文科・経産)=年間524億
 - 約6,000人のスタッフ+周囲に多数のcontractor
 - 研究の目利きをするprogram officer (MD)が多数在籍
- 予算配分権を背景にトップダウンで様々な施策を実施
 - 予防研究のための臨床試験ネットワークづくり(CCOP: Community Clinical Oncology Program)
 - これまで11あったCooperative Groupを、2013年から5グループに統合
 - 全米に分散していたバイオバンクを少数に集約
 - バラバラだった新規薬剤開発プロセスを単一pipelineに集約(NExT program)

スライド-6

Cancer Cooperative Groups in Japan

Nobody knows the entire structure...

スライド-7

グループ規模の比較

	US全体	SWOG	NCCTG	JCOG
Groups	10	--	--	--
Institutions	3,100	500	375	179
Investigators	14,000	5,000	1,200	3,000
Yearly accrual	25,000	5,000	3,000	2,500
Open trials - treatment	277	45	25	32
Open trials - others (prevention, supportive care)	290	22	11	0

【スライド-8, 9】

次に、実施プロセスの違いですが、まず我々のグループでは、プロトコル審査委員会あるいは効果・安全性評価委員会で、研究グループ同士のピアレビュー形式で研究計画書あるいは研究計画書の改訂の審査を行っているのですが、アメリカではNCIのCTEPが全てレビューしています。CTEPが一括してどのグループのプロトコルもレビューすることになりますので、レビューの質が一定しているところが強みだと思います。

患者登録に関しては、どの臨床試験グループであっても共通のオンライン登録システムもありますし、現在、全グループ共通のEDCシステムというものの導入が進められていて、データ形式の標準化が強力に進められています。

また、その標準化されたデータ、特に安全性のデータを中央で吸い上げる仕組みもありますし、中間解析や有害事象を監査するところも、全て中央が管理しています。しかし、日本ではグループごとにかなり手順が違っていて、データも標準化されていないのが問題となっています。

【スライド-10】

ただ、アメリカでも今、大きな改革がCooperative Groupに対して行われています。IOM reportというもので、先ほど申しましたグループの再編であったりとか、データをさらに標準化して後解析に備えるといった改革が現在行われています。

これまで試験の優先順位付けはグループごとになされていたのですが、ここもNCIが中心となったSteering Committeeがトップダウンで、これから5年間の臨床試験はこういう

スライド-8

試験実施プロセスの日米比較 1

	JCOG	US (現行のプロセス)
コンセプト	<ul style="list-style-type: none"> ✓ PRC書面審査 ✓ PRCコンセプト検討会 ✓ 運営委員会審査 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 統計家による事前レビュー ✓ トップ数名による採否の決定 ✓ NCI-CTEPレビュー
プロトコル	<ul style="list-style-type: none"> ✓ PRC書面審査 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ PRC (1試験30分くらい) ✓ NCI-CTEPレビュー
プロトコル改訂	<ul style="list-style-type: none"> ✓ DSMC 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ NCI-CTEPが確認
患者登録	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Web登録、電話登録、FAX登録いずれも可能 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ NCIが管理するグループ共通オンライン登録システム (OPEN)あり ✓ グループ独自のWeb登録システムと共存 ✓ 他グループが実施する試験へも患者登録可能なシステムの導入中 (CTSUS)
CRF	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Paper CRFs 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ SWOG, NCCTGはすべてweb-based CRF ✓ NSABPもweb-based CRFへ最近移行 ✓ 現在全グループ共通のEDCシステム導入中 (Medidata Rave)

PRC, Protocol Review Committee
DSMC, Data and Safety Monitoring Committee
CRF, Case Report Form

スライド-9

試験実施プロセスの日米比較 2

	JCOG	US (現行のプロセス)
レポート	<ul style="list-style-type: none"> ✓ モニタリングレポート (semi-annually) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Report of studies (semi-annually) → JCOGモニタリングレポートの簡略版 ✓ IPR report (monthly): → CRF提出状況など施設パフォーマンス ✓ Clinical Data Update System (CDUS, quarterly) → 安全性等のデータセットをNCIへ定期報告
中間解析	<ul style="list-style-type: none"> ✓ DSMC (会議) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ DSMC (会議 w NCI staffs)
有害事象報告	<ul style="list-style-type: none"> ✓ DSMC 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 施設→Group HQ→NCI-CTEP→FDA ✓ オンライン報告システムあり (AdEERS)
監査	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 10施設/年 ✓ 監査委員会へ報告 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 全施設に対し3年に1回以上 ✓ 監査結果はNCI-CTEPへ報告

✓ 試験計画や実施状況の監視
 > JCOGでは委員会によるpeer review方式
 > USではfunding agencyであるNCI-CTEPが監視を行うとともに共同で研究推進を行っている

スライド-10

IOM report 2011

- **Rapid completion of well-designed, high-priority trials (by centralization)**
- **Rapid completion**
 - Cooperative Group再編 (11→5へ再編)
 - 全米で患者登録システム、Web CRFの規格を標準化
 - プロトコル作成の迅速化 (第III相試験は2年以内に開始しなければ中止)
- **High-priority**
 - NCI Steering Committeeによるトップダウンの治療開発方針の決定
 - 登録不良「試験」、登録不良「施設」の排除
- **Well-designed**
 - Steering Committee, CTEPによるコンセプト/プロトコルレビュー
 - Preclinical dataに基づいた治療開発戦略
 - 標準化された中央バイオバンクへの試料収集の必須化
 - 国内/国際共同試験を促進する仕組み作り



ふうにやっていくというプランニングがなされるように改革がされています。

また、個別化治療への対応として、多施設臨床試験グループに登録された患者では、中央バイオバンクへの試料収集は必須化の流れになっていますし、また、その個別化治療で小さくなった患者集団に対して迅速に試験を行うために、共同試験を促進する仕組み作りが進められています。

【スライド-11】

考察です。

アメリカのがんの研究体制の強みは、巨額の研究費というのもあるのですが、やはり基礎から臨床まで研究費の集中管理・配分を1ヵ所で行っているところであると思います。そして、NCIにある他人の研究を支援する機能は非常に有効に働いていることが分かりました、

これに対して、日本の実施体制の問題点としては、NCIのような一括した調整医療機関が不在であり、研究費も、文科省であったり、厚労省であったり、経産省から出ているわけですが研究費同士の関係が不明確というところが問題点かと思えます。

そして、やはり基礎から臨床までの全体を見渡す視点が欠如していることも問題だと思えますし、臨床試験グループのレベルと、データセンターや監査機能を持たないグループが多くあって、ICHガイドラインレベルを満たさない多数の試験がかなり重複して行われているところが問題です。

【スライド-12】

今後の展望に関してですが、今回の研究を通して得られた知識を通して、我々のグループに関してもかなり大幅な改革をしています。1つが試験実施プロセスの迅速化であり、プロトコール作成であったり、論文作成、患者登録スピードの迅速化というプロジェクトを（具体例は今日は挙げませんが）進めております。また、JCOGのバイオバンクも今年度中に稼働する予定で、その際アメリカの体制を大いに参考にさせていただいています。

今回の助成金で訪問したNCCTGと

スライド-11

考察

- 米国のがん研究体制の強み
 - 巨額の研究費（日本の約10倍）
 - NCIによる基礎～臨床までの研究費の集中管理・配分
 - 多施設共同臨床試験を支えるNCIによる調整・支援機能（Extramural activity）の充実
 - データ規格、実施手順の強い標準化によるデータ統合の促進
 - 個別化医療時代に対応した共同試験推進のための仕組みづくり
- 日本のがん臨床試験実施体制の問題点
 - Funding agency/調整監視機関の不在
 - 各省庁からの研究費どうしの関係が不明確
 - 基礎～臨床までの全体を見渡す視点の欠如
 - 多すぎる臨床試験グループ
 - データセンターや監査機能を持たないグループ多数
 - ICHガイドラインレベルを満たさない多数の試験
 - 類似の試験の重複
 - 多すぎるphase I, phase II試験

11

スライド-12

今後の展望:JCOG

1. 試験実施プロセスの迅速化
 - プロトコール作成迅速化
 - IRB審査の迅速化
 - 論文作成迅速化
 - 患者登録スピードの迅速化
2. 試料解析研究の推進
 - 附随研究の促進
 - バイオバンク体制の整備
3. 高度医療評価制度（先進医療B）下の試験の推進
 - セントラルの支援体制整備
4. 共同試験の推進
 - 国内共同試験の促進: WJOG
 - 国際共同試験の推進
 - Ongoing: REGATTA(胃がん), NCCTG(大腸がん)
 - Planning: EORTC(頭頸部), NSABP(乳がん・放射線治療)
5. Web CRFシステムの導入
 - 数年以内に導入

12

いうグループと大腸がんの高齢者の第Ⅲ相試験の共同試験を計画し、つい先日患者登録が始まったところです。

【スライド-13】

日本全体の視点で言いますと、NCIのfunding agencyのような組織体制作りを検討することが医療イノベーションの5か年戦略にも謳われておりますし、あるいは新薬創出に向けた基盤整備が、文科省、厚労省など、省庁をまたがって現在進められているところだと理解しています。

そして、多施設臨床試験グループに関しては、初めて今年度から厚労省の多施設臨床試験基盤整備事業ができ、国が臨床試験グループの中央

機構に支援するという事業が始まっています。こういった支援を受けたグループ間で情報共有をして、今回のテーマであるアメリカの体制と比較した日本の弱みを補ってグループ間で標準化を進めていくという取り組みを現在行っているところです。

こうした多施設臨床試験グループのこれからの質の向上と標準化に関して、今回の研究費は非常に役に立っております。ファイザーヘルスリサーチ振興財団の皆様、どうもありがとうございました。

スライド-13

今後の展望: 日本全体

- 日本再生戦略/医療イノベーション5か年戦略
 - NCI様のfunding agencyへの期待
 - 新薬創出に向けた基盤整備の推進
 - 創業支援ネットワーク
 - 早期・探索的臨床試験拠点、臨床研究中核病院
- 多施設臨床試験グループ間の協調
 - 厚生労働省「多施設臨床試験基盤整備事業」による、質の高い中央支援機構を備えたグループへの支援
 - 第Ⅲ相試験を行う臨床試験グループの集約
 - グループ間での情報共有(重複する試験の回避)
 - 有害事象報告、監査手順の標準化

13

質疑応答

座長: 非常に大きなテーマで、特にアメリカでの実際と日本とのあまりの大きな違いを今日示していただきました。お話の最後の新しいイノベーションでは、日本で取り組みが既に進められつつあるということですが、それぞれ管轄も違い、おっしゃられるように省庁間の調整も必要ですね。アメリカの場合そのへんがうまくいっているというのは、全く体制の違いということでしょうか。

中村: 元々NCIがあって、そこが最初から研究費を一元管理して持っていたというところが、そもそも違うところだと思います。日本でNCIのような組織を作りたいと言っても、それだけの資金はとてありませんし、箱物を作る余裕は国家予算に無いという状態ですので、やはりそれぞれの研究費の範囲を見える化して、それぞれの研究費同士の位置づけなり、関係を、例えばこの研究費でシーズ

が生まれたら次はここにつなげますとか、そういうことをもう少し明確にしてい
くのが、当面取り得るソリューションではないかと思います。

宇都木選考委員： 効率よくアメリカの研究が進むということについては、大変よく分
かったのですが、効率よくやっていくということは、ある部分を切り取っていく
ということの意味すると思うのです。そういうことについての、アメリカの中
での批判というのはいないのですか。

中村： スライド-10で1枚だけお示ししたIOMレポートがその批判の中身でして、や
はり Cooperative Group を中心とした体制で新薬がそんなに生まれてこなかった
ということで、今ドラスティックな改革が行われています。もちろん効率も大切
なのですが、あまり選択と集中をやり過ぎると多層性を損なう。やはり、とんで
もないところから独創的な研究が生まれてくるというところがありますので、あ
まり効率的にしすぎるのもやり過ぎです。第Ⅲ相試験のような後期開発につい
ては効率化したらいいと思うのですが、基礎研究やトランスレーショナルの分野は、
ある程度多面性は大切だと思います。NCIでもトランスレーショナルに関しては、
いくつかの研究費を平行して走らせて、あまり集中しすぎないことになっていま
す。イメージとしては、基礎研究は広く、ただし第Ⅲ相試験のところはかなり効
率化して絞ったところで行うという体制が望ましいと思います。