

提 案

神経疾患における公的研究費による大規模多施設共同試験実施システム構築の必要性：米国の cooperative group の仕組みより

山本 晴子^{1)*} 峰松 一夫²⁾

要旨：臨床研究の中でも、規模の大きな多施設共同臨床試験を効率よく実施するためには、十分な人材と資金をふくむ支援組織基盤の整備が必須である。現在、日本国内では支援体制の不備のために、多施設共同臨床試験の実施が困難な状況にある。一方、米国は1980年代より臨床試験実施のための基盤整備に公的資金を投入し続けており、世界的なモデルともいえる組織作りをおこなってきた。そのひとつが cooperative group の仕組みで、臨床現場からのアイデアをうまく取り込んで臨床試験を計画し、信頼性の高い試験を効率よく実施することができる。日本でも同様のグループはあるものの、一部の疾患領域にかぎられているため、普及の努力が必要と思われる。

(臨床神経 2011;51:612-616)

Key words：臨床研究，多施設共同試験，データマネジメント

1. はじめに

大規模多施設共同試験による新規治療法の開拓は、現在の医療を進歩させる大きな武器である。とくに、臨床現場で実感されている問題点を明らかにするためには、臨床医自らがアイデアを提案し、研究計画の作成や研究実施に関与し、その結果を公表するという一連の行為をおこなう必要がある。民間企業の協力をえた臨床試験は、比較的臨床医の負担が少なく済むため、歓迎されがちだが、反面、企業の意向がみえ隠れし、たとえ関係者の善意と科学的興味によっておこなわれたとしても、結果的に当該企業に利益を誘導するだけで終わることも少なくない。民間企業の経済力は医療を進歩させる大きな推進力ではあるが、それだけに依存しては、進歩の方向性がバランスを失いかねない。医療全体の健全な進歩のためには、公的資金による大規模臨床試験の実施は重要な意味をもつ。

しかし、我が国では、伝統的な基礎研究重視の影響からか、ライフサイエンスの振興が叫ばれる現在においてもなお、臨床研究に関する教育、人材、資材、資金のすべてが不足している。多くの臨床医にとって、大規模多施設共同試験の実施は、たとえ公的資金がえられたとしても、効果的な方法もわからず、どこに人材や資材があるのかもわからないといった状況であろう。厚生労働省は、治験と自主臨床研究の振興のために平成19年3月に「治験活性化5カ年計画」を策定し、全国10

カ所の中核病院と30カ所（平成23年度より20カ所に削減）の拠点医療機関を選定した¹⁾。これら40施設（平成23年度より30施設）と、文部科学省が策定した「橋渡し研究支援推進プログラム」²⁾で選定された7拠点（9施設）が、臨床研究やトランスレーショナル研究を円滑かつ効果的に実施するための支援基盤整備をおこなっているところである。しかし、これらの施設も人材育成や資材整備などを独自でおこなわざるをえず、実際にはうまく整備が進まない施設も多いと聞く。また計画終了後の組織の継続については運営経費もふくめて当該施設に一任されているため、今後長期的に維持できるかどうか不透明な状況が続いている。

大規模臨床試験の実施体制については、世界でも米国が抜きん出ている。米国国立保健研究所（NIH）が莫大な予算を様々な疾患領域の臨床研究に配分しているが、ただ研究者に配分するだけでなく、早くも1980年代から臨床研究の実施基盤たる人材育成や施設整備に注目し、膨大な資金と労力をつぎ込んできた。ライフサイエンスにおける米国の圧倒的地位は、単に世界中のエリートを集めたからだけではなく、長年にわたる支援基盤整備の地道な努力に負うところも大きいといえよう。日本における臨床研究の実施体制は、米国から20年以上遅れた状態にいるわけで、この遅れは簡単に取りもどせるものではない。しかし、逆にいえば、先頭に立つものの知恵を借用、いや活用することはできる。

筆者は、サウスカロライナ医科大学生物統計学講座のYuko Y. Palesch教授を介して、米国における急性期神経疾患

*Corresponding author: 国立循環器病研究センター研究開発基盤センター先進医療・治験推進部〔〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1〕

¹⁾国立循環器病研究センター研究開発基盤センター先進医療・治験推進部

²⁾国立循環器病研究センター病院

(受付日：2011年4月7日)

Table 1 NETT Network のハブ施設 (文献5より改変).

| |
|---|
| ・ Emory University |
| ・ Henry Ford Hospital |
| ・ Medical College of Wisconsin |
| ・ New York Presbyterian Hospital |
| ・ Oregon Health and Science University |
| ・ Stanford University Medical Center |
| ・ Temple University |
| ・ University of Arizona |
| ・ University of California, San Francisco |
| ・ University of Cincinnati |
| ・ University of Kentucky |
| ・ University of Maryland |
| ・ University of Minnesota |
| ・ University of Pennsylvania |
| ・ University of Texas Medical School at Houston |
| ・ Virginia Commonwealth University |
| ・ Wayne State University |

の大規模臨床試験を計画実施する研究グループのを知り、また Palesch 教授の主宰するデータセンターを訪問調査する機会をえた。そこから NIH からの公的研究費だけで維持されているアカデミックな研究グループで、急性期神経疾患領域における複数の臨床試験を効果的、効率的に実施する数々の仕組みの一端を知ることができた。今回、この仕組みを国内に紹介することで、我が国の神経内科領域における臨床研究実施体制の今後のあり方を考えるひとつのヒントになるのではないかと考えた。

2. 米国の cooperative group とは

あらかじめ複数の施設がグループを組み、そのグループの中で多施設共同臨床試験を実施する cooperative group は、がん領域を中心に発達した仕組みである。たとえば、米国最大の cooperative group である SWOG (Southeast Oncology Group) は日本の cooperative group の草分けの JCOG のお手本となった歴史あるグループである³⁾。また、婦人科がんに特化したグループである GOG (Gynecologic Oncology Group) は、米国生まれであるが、今では日本や韓国といったアジアの施設も参加する世界最大規模の国際的研究組織に成長している⁴⁾。Cooperative group の特徴は、臨床試験毎に参加施設を募るのではなく、あらかじめある疾患領域の専門性が高い複数の医療機関が参加し、さらに運営委員会やプロトコル審査委員会など各種組織を整備して、グループ内で臨床試験のアイデアを募り、研究実施計画を作成するところから自律的におこなうところである。臨床試験の準備から実施にかけての人材育成や組織作りをグループ内でおこない維持するため、グループを形成するまでは大変だが、いったん形成してしまえば当該疾患領域の臨床試験をより効率的に実施できる。また、グループ内に生物統計家が主宰するデータセンターが整備され、計画・準備段階から生物統計家やデータマネー

ジャーが関与するため、データの正確性、信頼性の高い研究が実施できる。また、疾患特異性を考慮した試験計画の立案も可能となる。これらの米国発の cooperative group のほとんどは、NIH 傘下の国立がん研究所 (National Cancer Institute ; NCI)からの公的研究費を主要な資金源として活動している。NCI は単に研究実施資金を提供するだけではなく、cooperative group の構成にデータセンターなどの支援組織や独立データ安全性モニタリング委員会など、臨床試験の品質(データの正確性、信頼性など)の向上と被験者保護の仕掛けを組み込み、多施設共同試験の実施モデルを形成してきたといえよう。

3. 急性期神経疾患の大規模臨床試験グループ：NETT Network

米国においても、がん以外の領域では cooperative group の活躍はあまり聞かれなかったが、最近、同じく NIH 傘下の国立神経疾患脳卒中研究所 (National Institute of Neurological Diseases and Stroke : NINDS)がスポンサーとなって、急性期神経疾患の臨床試験をおこなう Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Network という cooperative group が活動している⁵⁾。主任研究者はミシガン大学救急医療科の Bill Barsan、分担研究者として、同じミシガン大学やカリフォルニア大学サンフランシスコ校、シンシナティ大学の研究者が参加しているが、これらの施設をふくめた全米 17 施設が地域のハブ施設として登録され (Table 1)、それぞれのハブ施設がさらに周辺の地域病院(スポーク)を数施設抱えるという、ハブアンドスポーク型と呼ばれるネットワークを形成している。また、ネットワーク内に臨床コーディネーティングセンター (clinical coordinating center ; CCC) と統計データマネジメントセンター (statistical & data management center ; SDMC) の 2 つのセンターがネットワークを支える支援基盤として機能している。NETT Network の組織図を Fig. 1 に示す。また、NETT Network が実施している臨床試験 (2011 年 2 月現在) を Table 2 に示すが、急性期脳血管障害や頭部外傷など、従来から臨床試験の実施が困難な疾患を対象としていることが伺える。

4. Cooperative group を支える組織体制と資金

4-1. 臨床コーディネーティングセンター (clinical coordinating center ; CCC)

Fig. 1 の組織図の中で、CCC と SDMC は日本の研究者にはあまりなじみがないと思われる。NETT Network のホームページ⁵⁾では、CCC の役割について次のように記載している。

- ・参加施設及びその施設のスタッフの募集と維持
- ・研究者、研究コーディネーターやその他のスタッフの教育と訓練
- ・臨床研究プロセスの質の向上
- ・重要な治療上の疑問を解決し NETT Network の能力を

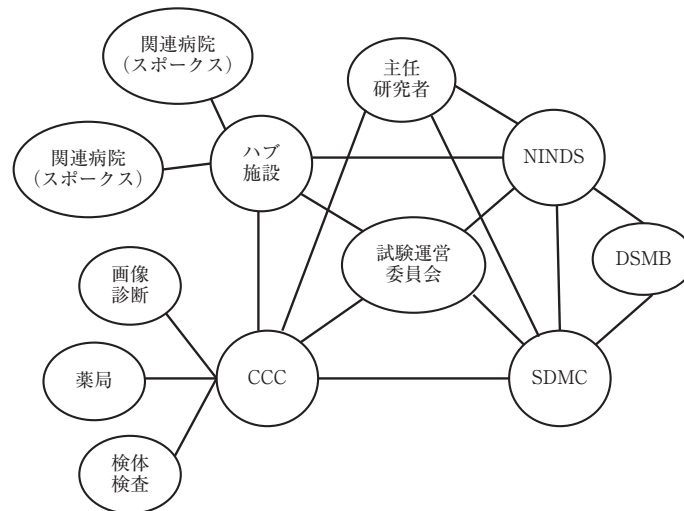


Fig. 1 NETT Network の組織図 (文献5より改変).

CCC : クリニカルコーディネーティングセンター

DSMB : 独立データ安全性モニタリング委員会

NINDS : 国立神経疾患脳卒中研究所

SDMC : 統計データマネジメントセンター

Table 2 NETT Network が実施中の臨床試験の例

| |
|--|
| RAMPART (Rapid Anticonvulsant Medication Prior to Arrival Trial) |
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ 痙攣重積状態の患者への抗痙攣剤の病院到着前投与におけるミダゾラム (筋肉内投与) のロラゼパム (静脈内投与) に対する非劣等性試験 ✓ 実薬対照二重盲検ランダム化比較試験 ✓ 予定症例数 800 例 (2011 年 1 月被験者登録完了) |
| ProTECT (Progesterone for Traumatic Brain Injury : Experimental Clinical Treatment) |
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ 中等度から重度の頭部外傷患者への受傷 4 時間以内のプロゲステロン静脈内投与開始および 96 時間投与の予後改善効果の検討 ✓ プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験 ✓ 予定症例数 1,140 例 (2011 年 7 月現在被験者登録期間中) |
| POINT (Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke) |
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ 低用量アスピリン服用中の TIA または軽症脳梗塞患者における発症 12 時間以内のクロピドグレル 75mg/日の虚血性血管イベント低減効果の検討 ✓ プラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験 ✓ 予定症例数 4,150 例 (2011 年 7 月現在被験者登録期間中) |

示す第 III 相臨床試験 (注 : 検証的試験と同義) の準備と実行

具体的には、参加施設候補の施設要件の確認 (施設の倫理審査委員会が米国保健省被験者保護局に登録されているか、研究者は臨床研究の実施経験が豊富か、各試験で規定されている治療や検査が実施可能かなど)、各施設の予定登録被験者数の確認、各施設の研究責任医師の履歴書収集、必要書類の NINDS への提出、さらに具体的な研究実施手順の確認と施設スタッフの教育、試験薬の配布方法の決定と施設での試験薬の保管方法の確認や教育、研究費の管理と経理など、臨床試験の準備から実施における実務全般を担当する。研究開始前のキックオフミーティングなど各種会合の開催準備や運営なども CCC が担当する。研究実施中には、各施設での被験者登録状況を把握し、進まない施設についてその原因の検索と解決に向けた取り組みなどもおこなう。実際には 1 名から 2 名の

プロジェクトマネージャーが、これらの実務をこなしているようである。要約すると、CCC は臨床試験の準備から実施について、主任研究者の補佐役であり、主任研究者と参加施設のつなぎ役であると同時に、研究の実務的主体である。

4-2. 統計データマネジメントセンター (statistical & data management center ; SDMC)

CCC が参加施設に関する様々な作業をおこなうのに対し、SDMC はデータに関するあらゆる作業をおこなう。SDMC は、その名前通り生物統計家とデータマネージャーが働く部門である。計画立案の段階で生物統計家が参加するのはもちろんだが、研究計画が作成されれば、計画で決められたデータをもれなく正確に収集するための症例報告書を作成し、症例報告書と合致した構造のデータベースを設計しなければならない。ほとんどの大規模多施設共同試験ではインターネット

上で症例報告書を入力する電子的症例報告書 (electric case report form : eCRF) が使用されるが, NETT Network の SDMC であるサウスカロライナ医科大学生物統計学講座データセンターの Data Coordinating Unit (DCU) では, 4 名のプログラマーが独自の臨床試験データシステムを構築しており, そのなかで eCRF や自動割付プログラムなどを提供している. さらに, eCRF の記載マニュアルを作成し, 参加施設で eCRF を入力するスタッフに入力方法を教育する. 研究が開始されてからは, eCRF のデータのチェックをおこない, データに関する疑義の問い合わせや修正依頼, データ収集に関する施設からの問い合わせへの対応など, データの正確性と信頼性の向上に関する様々な活動 (データマネジメント) をおこなう. 研究終了後は, すべてのデータに関する疑義照会と修正 (データクリーニングといわれる) を終了したのち, データを固定し, 統計解析のためのデータセットを出力する. 研究計画段階から終了にいたる全経過においてこのようなデータマネジメント活動をおこなうことは, 日本では治験に特有と思われがちだが, 世界的には, 治験であってもなくても臨床試験ではおこなわれるのが当然である.

4.3. 研究資金について

NETT Network は NINDS の研究費によって運営されている. NINDS は cooperative group に対して U01 というカテゴリーの研究費を提供している. U01 では, CCC と SDMC の両方を主任研究者 (primary investigator : PI) として, 個別に研究費を提供する. R01 というカテゴリーの研究費も臨床試験に使われるが, CCC のみが PI となり, SDMC は CCC からデータマネジメントを委託される形になるため, 単施設試験や小規模の多施設共同試験で利用されることが多いようである. 研究費は概ね 5 年単位で提供され, cooperative group 内の運営委員会がグループ内で実施する研究計画を決定する. また, 各試験に参加する施設は, R01 カテゴリーの研究費を NINDS から受け取って研究実施費用にあてる. Pal-esch 教授によれば, NETT Network の SDMC として NINDS から直接研究費として年間約 30 万ドルが提供され, さらに間接経費として直接研究費の 47.5% をサウスカロライナ医科大学が NINDS から受け取っているとのことであった. サウスカロライナ医科大学の DCU は, NETT Network だけでなく, 他のいくつかの大規模臨床試験の SDMC としても活動している. DCU には, 生物統計家 5 名, データマネージャー 5 名, プログラマー 4 名, プロジェクトマネージャー 2 名の合計 16 名で構成されている (2010 年 10 月訪問当時). このうちいわゆる大学の常勤職員は 2 名のみで, 他の 14 名は日本というところの非常勤職員であり, 彼らの人件費や DCU の運営経費はすべて NINDS からの研究費でまかなわれている. Pal-esch 教授によれば, サウスカロライナ医科大学の DCU のように公的研究費で運営されるデータセンターは, 全米に 8 か所あるとのことであった. 循環器系の臨床研究で名高いデューク大学のデータセンターは, 企業とも提携して企業主体の臨床試験も多く実施しているが, 彼女によれば, アカデミックなデータセンターとしては, デューク大学はむしろ特

殊な例であるようである. NETT Network の臨床試験でも, 企業に試験薬を提供してもらうなどの協力関係はもつもの, 研究の運営に企業の意向が入れないというところで一線を画しているようであった. また, cooperative group の CCC と SDMC がことなる大学に設置されている理由については, NINDS の意向であり, PI とデータセンターを分離することでデータの信頼性を保つ意味が大きいとのことであった.

5. おわりに

新しい医療技術が生まれてから臨床現場で一般に使用されるようになるまでには, 長い年月と様々な人の努力と貢献が必要である. このプロセスの前半部分は基礎研究が担っているが, 中盤を過ぎてゴールにいたるためには臨床研究をおこなわなければならない. 医療技術の最終提供者は通常民間企業であるため, 開発には営利性評価が常につきまとう. とくに昨今は臨床研究の実施にかかる経費が膨大であるため, 市場性の低い医療技術の開発が進みにくいという問題がある. また, 臨床研究の実施主体である医師・医療機関は, 医療技術の開発者で同時に提供者でもある民間企業に対して潜在的に利益相反の関係である. このことは, お互いの役割から考えて当然でもあるが, 新規医療技術の開発段階において, 時として問題となる.

市場性の高い技術はほうっておいても民間の資金が流入し, 様々な研究者が先を争って開発を進めるが, 難病や稀少疾患, 救急医療分野は, 華やかな開発の狭間に取り残されがちである. これらの領域では従来から治療手段が少ないため, 新規治療の必要性はむしろ高い. こういった医療技術開発にかかわる事情を考えると, 公的研究費による臨床研究は重要な意味合いを有する. 民間の活力を阻害するのではなく, 民間任せでは開発が進まない分野に対して, 公的機関が重点的に後押しすることが必要である. 米国は 20 年以上前からこのような臨床研究の特性を認識し, 様々な推進方法を編み出し, 体制を整備し, さらに医学の進歩に合わせて改良してきた. その結果, 民間資本を活用した世界規模の多施設共同臨床試験を実施する一方で, cooperative group の枠組みを始めとした公的資金主体の臨床研究を進めている. 現在, 医薬品をはじめとした様々な新規医療技術がアメリカにおいて発展し, 製品化されるのは, これまでの歴史を考えれば当然の結果であるといえよう. 本稿で紹介した NETT Network が実施中の臨床試験は, 癱瘓重積, 頭部外傷, 脳卒中急性期など, いずれも民間企業による実施が困難で, 営利性に乏しい分野でもあるため, 米国でも臨床開発が困難な領域であろう. むしろ, 医療現場の状況を熟知している医療の専門家がチームを組んで, 良質で実施可能な研究計画を立てて自律的におこなう方が実際的なのではないかと. しかし, 臨床研究を実施するためには医療の専門家だけではできず, 統計家, データマネージャー, CRC など臨床研究の専門家と支援チームが必要である. 医学専門家のチームと臨床研究専門家のチームとをうまくマッチングし, 双方に研究費を充てるというやり方は, 実際的かつ効率的

である。さらに、NIHはcooperative groupの活動状況をつぶさに評価し、うまく機能しているという条件の下ではあるが、グループを長期にわたって維持しているようである。実際、先に紹介したSWOGは40年以上にわたって活動を続けている³⁾。神経内科領域は、難病、希少疾病、救急対応の必要な疾患など、治療の選択肢が非常にかぎられた疾病を多く抱えていることから、民間資金に頼らず医療者が自力で医療技術を開発する方策を持つことは重要である。国内の神経内科領域にcooperative groupの仕組みを取り入れるための重要なポイントとしては、1)良質で実行可能性の高い研究計画の作成、2)アカデミックデータセンターの確保と育成、3)研究資金の確保の3点を挙げたい。一部の研究者の興味ではなく、関係者以外の専門家がみても意義深く、肯定的であれ否定的であれ、研究結果が現状の医療に一定のインパクトを与えるような研究をおこなうことがもっとも重要である。また、実施可能性が高く完遂できる計画でなければならない。そのためには、たとえば、神経学会内に、医学専門家、生物統計家、臨床研究の専門家などから構成される研究計画審査委員会を（必要であれば専門領域毎に）設置することが考えられる。審査においては、単に計画の良否を決めるだけでなく、計画をより精緻化したり、実行性を高めるためのアドバイスをおこなうことも重要であろう。アカデミックデータセンターは、平成19年度から厚生労働省が文部科学省と協力して実施してきた「治験活性化5カ年計画」の中で、いくつかの主要大学や研究機関などに設置されてきているため、それらを活用していくことが考

えられる。さらに、研究資金の確保については、審査委員会で採択された研究計画の主任研究者と関連学会が協力して、競争的資金を獲得していく必要があるが、cooperative groupの活動が軌道に乗れば行政に対して継続性のある公的研究費の枠組みを提案していくことも視野に入れるべきであろう。最後に、cooperative groupの活動が当初は限定された参加者により小さく始まったとしても、排他的な活動にならないよう十分な注意が必要である。多くの研究者、医療者に大きく開かれた公的な性格の活動に育てていくことが重要であろう。

本研究は、第18回ファイザーヘルスリサーチ振興財団助成金により実施された。

文 献

- 1) 厚生労働省「治験」ホームページ <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/index.html>
- 2) 文部科学省橋渡し研究支援推進プログラム <http://www.tr.mext.go.jp/>
- 3) 福田治彦, 新美三由紀, 石塚直樹, 訳. 米国SWOGに学ぶがん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協調をめざして. 東京: 医学書院; 2004.
- 4) Gynecologic Oncology Group. <http://www.gog.org/index.html>
- 5) Neurological Emergencies Treatment Trials. <http://www.nett.umich.edu/nett/welcome>

Abstract

A system to enforce multicenter clinical trials with public funds: Introduction of a neurological cooperative group in the United States

Haruko Yamamoto, M.D.¹⁾ and Kazuo Minematsu, M.D.²⁾

¹⁾Department of Advanced Medical Technology Development, Research and Development Initiative Center,
National Cerebral and Cardiovascular Center

²⁾National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital

Success of a multicenter clinical trial relies on the good and stable support system including a number of experienced people and sufficient funds. In Japan, lack of the experienced and well-funded support system makes conducting of the multicenter clinical trials very difficult. In the US, substantial amount of governmental funds have been injected to develop the clinical trial infrastructure. The cooperative group system is a model of the US governmental-funded clinical trial support system, in which the researchers can plan and conduct the clinical trials effectively and reliably, cooperating with other clinical research professionals including biostatisticians. Although there are some active oncology cooperative groups in Japan, this system remains unfamiliar to the researchers in neurology. It should be more noticed and utilized widely.

(Clin Neurol 2011;51:612-616)

Key words: Clinical research, Multicenter trial, Data management