

わが国における小児固形腫瘍の本格的臨床研究確立のための基盤整備

まきもと あつし 牧本 敦 国立がんセンター中央病院第二領域外来部・小児科

要旨

倫理性と科学性が確保された「質の高い臨床試験」をめざして、厚生労働科学研究牧本班において、「小児がんデータセンター」、「臨床試験審査委員会」、「効果安全性評価委員会」という三本柱の設立準備を行っている。

一方、臨床試験は一つ一つがプロジェクトであり、参加施設はこのプロジェクトチームの中の多数派であるから、プロジェクトを成功させるためには、参加施設の共通認識をしっかりと形成することが重要である。

「質の高い臨床試験」をめざした活動の経緯と現状

「質の高い臨床試験」の重要性が叫ばれて久しい。この流れを受け、筆者らが2001年12月に「小児がん多施設臨床試験を考える会（仮称）予備会議」を招集して以降、すでに約2年が経過した。pedimcメーリングリスト（pedimc@umin.ac.jp；自動登録）で議論を重ねるなか、厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進事業」の（がん分野）に、「小児造血器腫瘍の標準的治療法の確立に関する研究」班（主任研究者：堀部敬三）、および（小児分野）に「小児肉腫に対する至適治療確立を目指した臨床試験とその基盤整備に関する研究」班（主任研究者：牧本 敦）が承認された。

後者の牧本班では、すでに活動を行っていた厚生労働省がん研究助成金「難治性小児悪性固形腫瘍に対する新たな治療法の臨床への導入に関する研究」班（主任研究者：金子道夫）、および「日本横紋筋肉腫研究グループ」（代表幹事：土田嘉昭）と共同し、質の高い臨床試験を進めるべく計画を練り上げてきた。この過程で、さまざまな議論を通して「臨床研究・臨床試験」に関する認知は格段に向上したことは疑いない。

しかしながら、「質の高い臨床試験とは何か？」という質問に答えられる臨床医はまだ稀

Key Words

臨床試験
小児がん
データセンター
臨床試験審査委員会
効果安全性評価委員会

少である。少なくとも小児がん領域の現状では、さまざまな価値観をもった臨床医が、個別にさまざまなイメージを抱いているが、統一された概念は形成されていないと感じる。完全なコンセンサスが正しく得られている事実とえば、臨床試験には背景、根拠、研究仮説を記載した臨床試験計画書（プロトコル）が必要であること、そのプロトコルは必ず施設倫理委員会の承認を得てから患者へ適用すること、の2点のみであり、プロトコル考案のための会議では臨床研究・臨床試験の目的や定義そのものがクリアに理解されていないのではないかと考えられるような議論が噴出する。

その根底には「臨床実践と臨床試験の不分離」がある。小児がんの分野はもともと「治らない病気を何とか治したい」という医師の思いつき・アイデアからスタートした。多くの小児がんは、たまたま抗腫瘍薬や放射線に高感受性であったことから、成人のがんに先行して治療開発が進んだ。その過程で、個々の患者の治療結果を、将来の臨床的意志決定に最大限役立たせようという臨床試験方法論の開発も同時に進み、二つが相乗的効果を及ぼしあった結果、米国ではすべての小児がん患者の70～80%が長期生存を獲得するに至った。

わが国のグループスタディ、とよばれるものがこれまでに行ってきたことは、これら欧米の

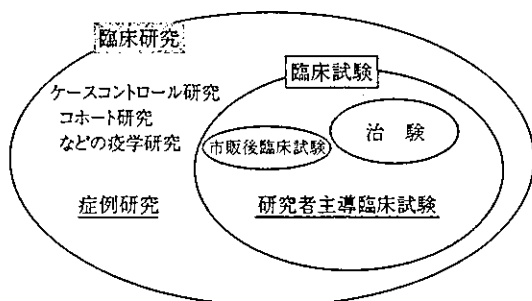


図1 臨床実践に基づく症例研究と臨床試験の関係
論文を読むことで両者が区別できなければ、方法論を混同している
ので要注意である

研究グループが提出した研究成果をエビデンスとして、修正して自分なりの治療体系を構築し、それを医師グループで共有して多数の患者に実践した「多施設共同臨床実践」の後方視的調査であり、前向きな「多施設共同臨床試験」ではないという事実を心に刻まなければならない。図1に臨床試験と臨床実践に基づく症例研究の関係を図示する。

プロジェクトとしての臨床試験

臨床試験とは、ある治療が有効であるかどうかを評価するため、すなわち「将来の臨床的意志決定に役立つエビデンス」を構築するために、臨床試験計画書に厳密に従って行う一大プロジェクトである。参加施設の医師、医療従事者、患者、患者家族、中央事務局の関係者、データセンターのスタッフらは、すべてプロジェクトのメンバーであり、参加施設の責任医師はこのことを十分に認識して試験への参加を決定しなくてはならない。

これまでの「多施設共同臨床実践」の後方視的研究という前提であれば、治療介入の質やデータの質自体にある程度大きなエラーが見込まれる前提であるから、患者が来院したときに事務局に連絡して登録する、ということでも問題は少なかったし、患者の安全性確保のために、各医師の裁量で治療レジメンを修正することも必要悪であると考えることができた。しかし現在は、以下に解説するような質の高い臨床試験を行うための基盤が、厚生労働省の補助金を受けて着実に整備されつつある。これらの基盤は、臨床試験の各段階で生じうるエラー（図2）を最小限にするために確立された方法論を用い、すでに高い実績を上げている Japan Clinical Oncology Group（以下、JCOGと略す）データセンターのシステムを見習って構築したものである。

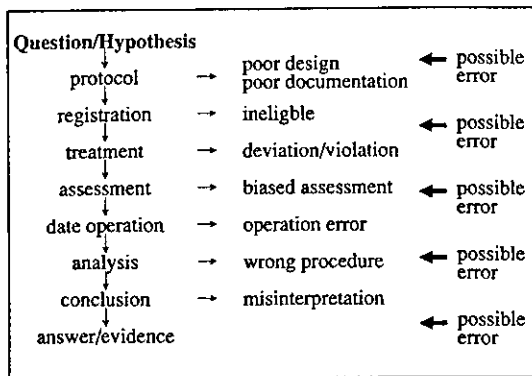


図2 臨床試験の各段階におけるエラーの発生
試験結果の信頼性を確保するために、各ステップでのエラーを最小化する努力が必要である

上記のような参加施設がひきおこすエラー（登録エラー、治療のエラー、など）は最小限にして、プロジェクト遂行に協力していかなければ、データセンターや他施設の医師の努力と患者さんの協力を水の泡にすることになる、と自覚すべきである。臨床試験結果から得られたエビデンスに基づいて臨床実践を行うときには、患者条件や社会条件、施設条件が異なるためにエラーが増殖し、有効な治療が有害な治療となる可能性すらある（図3）。臨床試験結果そのものが大事なのではなく、その高い一般化可能性、すなわち、一般臨床における高い確率の再現性が、もっとも重要であるということを、共通認識として理解するべきである。

さらに、臨床試験計画書を作成する段階では、上記のような施設側の問題も十分に考慮した試験デザインが必要である。逆に考えると、参加施設が決まらないのに、実行可能な計画書を作成することは不可能ともいえる。小児がんは稀少疾患であるから、全国で発生する症例の100%をできれば試験に登録したい、という心情は理解できるが、プロジェクトとしての実行可能性を考えると、エラーを最小化するための参加施設は、20施設程度が限界であると考えられる。牧本班や金子班の現状でも、この部分がグレーであるために、さまざまな方向の意見が噴

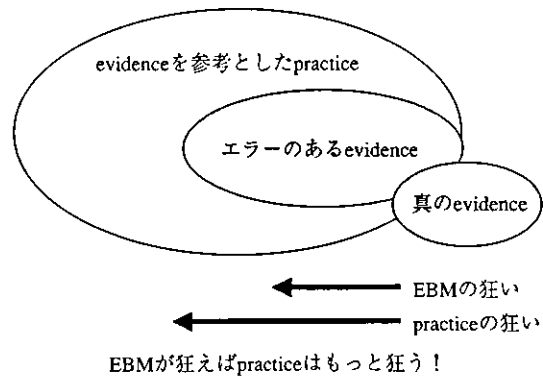


図3 EBMと臨床実践
エビデンスを導き出した臨床試験結果そのものもエラーを含んでいるため、その取り扱いを誤ると間違った臨床実践につながる危険がある

出して議論が滞る傾向にある。繰り返しになるが、臨床試験は一つ一つがプロジェクトであり、その目的は、ある治療法を適正に評価し、「将来の臨床的意志決定に役立つエビデンス」を構築することである。参加施設はこのプロジェクトチームの中の多数派であり、かつもっとも大切な機能をもった集団であるから、臨床試験というプロジェクトを成功させるためには、まず参加施設の共通認識を形成することがもっとも重要である。

臨床試験の倫理性と科学性を保証すること

質の高い臨床試験遂行のためには、世界医師会によるヘルシンキ宣言を遵守し、ICH-GCPにそった臨床試験を行える環境を構築する必要がある。ヘルシンキ宣言の原則は以下のとおりである。①人権とプライバシー保護、②十分なインフォームド・コンセント、③プロトコルの第三者的評価、④被験者の利益が危険性を上回ること、⑤研究の科学的妥当性、⑥資格を有する研究者による研究、⑦正確な結果の発表。この本文は、日本医師会ホームページ (<http://www.med.or.jp/wma/helsinki00-J.html>) にて参照でき

るので、ぜひ一読されたい。

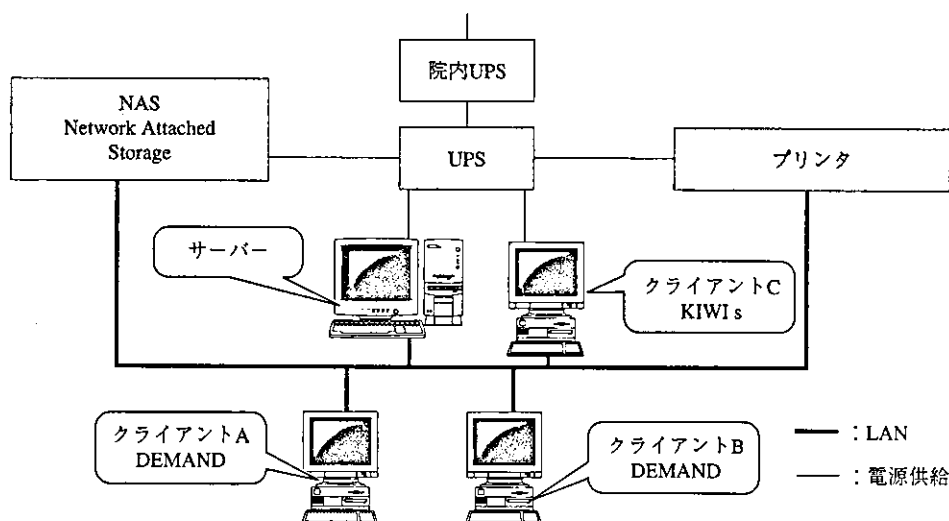
平成15年7月30日に施行された「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省告示第255号)においても、ヘルシンキ宣言の精神をほぼ100%受け継いだ内容となっている。牧本班ではこれらの医学研究における原則を反映し、活動原則を作成した。今後はこの活動原則に基づき、ヘルシンキ宣言と、ICH-GCPに謳われている臨床試験の倫理性と、科学性を保証する諸条件をひとつひとつ整備していくことが必要であり、以下に述べるような基盤整備を行っている最中である。

質の高い臨床試験を行うための基盤

従来の小児がんの臨床研究体制では、疾患特異的な自主研究グループが多数存在し、それぞれに携わる医師は重複しているにもかかわらず、

研究計画作成の手順も、データ収集や解析の手順もグループによって異なるばかりか、前向きに計画されないものがほとんどであった。また、それらのデータ管理は病棟業務を行う医師が兼任していたため、正確性と科学性の保証は困難であり、さらに、プロトコルの作成やその評価においても、第三者的な評価システムが確立しておらず、倫理性の確保ができなかった。

このような状況を鑑み、倫理性と科学性の保証された質の高い臨床試験を複数同時進行させるためには、各自主研究グループが共同利用可能な共通の臨床試験基盤を作り上げることが必要であると考え、牧本班の研究を進めてきた。具体的には、すでに高い実績をあげているJCOGの組織を参考に、小児がん臨床試験の基盤となる三本柱(データセンター、臨床試験審査委員会、効果安全性評価委員会)を確立し、小児がん臨床試験における倫理性と科学性を最大限に保証することをめざした。



OS：サーバ、Windows 2000 Server、クライアント、Windows 2000 Pro×3
ソフトウェア：統計用ソフト、SAS、臨床試験データ管理ソフト、DEMAND
ネットワーク接続ストレージ(ファイルサーバ)：NAS (Network Attached Storage)

図4 小児がんデータセンターの独立系ネットワーク構築
個人情報保護の観点からWEBには接続しない独立系のネットワークを構築した。無停電源装置(UPS)やNASによる二重三重のデータ保護対策がなされている

1. 小児がんデータセンターの設立

臨床試験から得られるデータを集積し、クリーニングし、解析を行うためのデータセンターを国立がんセンター内に、JCOGとは独立に設立した。

厚生労働科学研究補助金を用いて、専任の事務取扱者1名、3名のデータマネージャー、1名のシステム担当者を雇用し、NPO日本臨床研究支援ユニットにおけるデータマネジメント研修、「進行横紋筋肉腫に対する自家末梢血幹細胞救済を併用した大量化学療法第Ⅱ相試験」のプロトコル・CRF作成、およびデータベース作成、「小児小円形細胞肉腫に対する塩酸イリノテカンの第Ⅰ～Ⅱ相試験」を医師主導治験として行うための法的要件の学習、手順書作成、製薬メーカーとの打ち合わせ会議への出席、を通して体制整備を進めた。

コンピュータなどのハード面は、施設がすでに所有していたコンピュータに加えて、ヒューマンサイエンス振興財団による治験体制整備支援事業の助成金を利用してシステム拡張を図り、さらに(株)ヒューマンネットに委託して当該システムの最適化を行った(図4)。

実際に臨床試験のデータベースの構築に関しては、統計ソフトウェアのSASをエンジンとして(有)電助システムズの開発したデータベース管理ソフトDEMANDを使用して、データセンターと同社との協力のうえで、カスタマイズを進めている。

2. 臨床試験審査委員会の設立

具体的な臨床試験プロトコルの倫理性と科学性を第三者的に審査する機関であり、実際に試験に参加する施設・医師から独立した第三者で構成されることが望ましい。この観点から、牧本班発足時にすでに動きのあった日本小児がん学会(河敬世[前]理事長)の臨床研究評価委員会と協力して活動することによって、公正さを保つこととした。同委員会と協力し、臨

床試験の審査手順(案)を作成、検討した。

さらに、このプロトコル審査時に検討すべき問題点を明らかにし、プロトコルを読んで試験の重要性を理解できるための情報収集を十分に行うこと、を目的に牧本班作業部会内にプロトコル検討小委員会を形成し、臨床試験審査を補助することとした。

また、科学的審査をおもに行う機関と上記を位置づけ、倫理的側面の意見を諮問しうる集団としての倫理委員会を結成した(委員長:細谷亮太)。この倫理委員会は同時に、小児に対する説明と同意の指針や、患者由来検体の二次利用に係る問題点の解決など、多岐にわたる活動を行う必要があるため、厚生労働科学研究堀部班と共同して活動とすることが決定した。

3. 効果安全性評価委員会

従来の自主研究では認識度の低かった委員会であるが、臨床試験が始まってからその妥当性をモニターする役割を担い、臨床試験の倫理性を確保するための重要要件のひとつである。前述のJCOGにおける効果安全性評価委員会の役割は、以下の4点であり、小児がんの特性を考慮した形でこの委員会を作り上げる必要があると考えている。

- ①各試験における中間解析の評価
- ②上記を受けてのプロトコル改正
- ③定期的なモニタリングレポートの発行
- ④急送報告および通常報告義務のある有害事象の検討

上記の臨床試験審査委員会と同様、第三者的評価が原則であるため、小児がん領域のようにその分野のほとんどの研究者が、すべての疾患別臨床試験にかかわるような状況では、その委員会メンバーの構成に苦慮することが判明した。この解決法として、他の小児領域または成人がん領域の厚生労働省研究班との協力体制を構築することも必要と考えられる。

まとめ

小児がん治療の発達のために、臨床試験による治療開発は必須である。小児がんの本格的な臨床試験の遂行のためには、牧本班で行っている基盤整備を進めることと同時に、プロジェク

トの立役者としての参加施設の自覚と活躍がぜひとも必要である。

著者連絡先

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
国立がんセンター中央病院小児科
牧本 敦

書

評

Epidemiology of Kawasaki Disease: A 30-Year Achievement (英文)

[ISBN 4-7878-1353-6]

柳川 洋, 中村好一 ほか・編

発行所 (株) 診断と治療社
B5判 246頁
発行日 2004年1月
定 価 本体5,000円+税

「川崎病」は、川崎富作先生が最初に報告した病気で、「Kawasaki disease」として、世界に通用している。すでに世界中で60以上の国・地域から患者発生の報告があるが、患者数はわが国が最も多く、この疾患に関する研究もわが国が世界をリードしている。しかし、言語の壁の問題があり、その全容が世界に向けて発信されているとは言い難い。この問題を少しでも解決するために、特定非営利活動法人日本川崎病研究センター（理事長：川崎富作）は、自治医科大学中村好一教授の協力を得て、これまでに刊行された川崎病に関する文献を網羅的に収集し、タイトルをすべて英訳した文献集「A Bibliography of Kawasaki Disease」を刊行している。

2002年4月に、川崎病の全国疫学調査に長年携わってこられた柳川 洋（埼玉県立大学学長、自治医科大学名誉教授）、中村好一（自治医科大学教授）両先生を中心とする疫学研究グループが、診断と治療社より「川崎病の疫学：30年間の総括」を刊行された。この本は、川崎病の疫学研究の集大成として大変価値の高いものである。この度、日本学術振興会科学研究費補助金（研究成果公開促進費）を得て、その英語翻訳版「Epidemiology of Kawasaki Disease: A 30-Year Achievement.」が刊行された。分量と経費の関係から日本語版原本の第2部資料篇は省略されているが、第1部解説篇の本文はすべて英語に翻訳されている。

わが国における川崎病の疫学研究の中心である全国調査については成績のみならず、データ収集方法、データ管理ファイルの形式など、これ1冊で、その全貌がわかるようになっている。これに加えて、全国調査データを利用した疫学研究、わが国と共同で実施した中国の疫学研究成績なども紹介されており、興味深い。

さらに、第1章の重松逸造先生（財団法人放射線影響研究所名誉理事長、1970年の第1回全国調査実施責任者）による、原因論を含めた川崎病疫学研究の総括、第2章の川崎富作先生による川崎病研究の歴史、第3章の診断の手引の変遷など、疫学のみならず川崎病研究の歴史や背景を知る上でも貴重な著書であり、特に若手の研究者にお薦めしたい。

日本語版原本が刊行されたあとに公表された第17回川崎病全国調査の結果（小児科診療 67 (2) : 313-323, 2004）は、英語翻訳版でも触れられていないが、早晚別の形で英語の論文として公表されるものと信じている。

世界の川崎病研究を推進していくためには、今後ともわが国の研究成果を英文で公表していく必要がある。そのための基礎資料として、あるいは英文で論文を公表する際の引用文献として、すべての川崎病研究者にお薦めしたい書籍である。

(国立成育医療センター院長 柳澤正義)