

**Table 2.** Experience on allo-SCT for metastatic breast cancer

Reference	Donor	No. of patients	Preparative regimen	GVHD prophylaxis	Response rates*
Ueno et al. (48)	An HLA-identical sibling	16	CBT	Tacrolimus and MTX†	40%
Ueno et al. (43)	An HLA-identical related or matched unrelated donor	8	Melphalan/Flu	Tacrolimus and MTX	25%
Bregni et al. (40)	An HLA-identical sibling	6	CY/Flu	CSP and MTX	33%
Blaise et al. (42)	An HLA-identical sibling	17	ATG/BU/Flu	CSP	12%
Pedrazzoli et al. (41)	An HLA-identical sibling	2	CY/Flu	CSP and MTX	100%
Hentschke et al. (44)	An HLA-identical related or matched unrelated donor	1	2 Gy TBI/Flu	CSP and MMF	0%

CY, cyclophosphamide; Flu, fludarabine; CSP, cyclosporin; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; ATG, anti-thymocyte globulin; BU, busulfan; TBI, total body irradiation; CBT, cyclophosphamide, carmustine, thiotepea.

\*Response includes complete and partial responses.

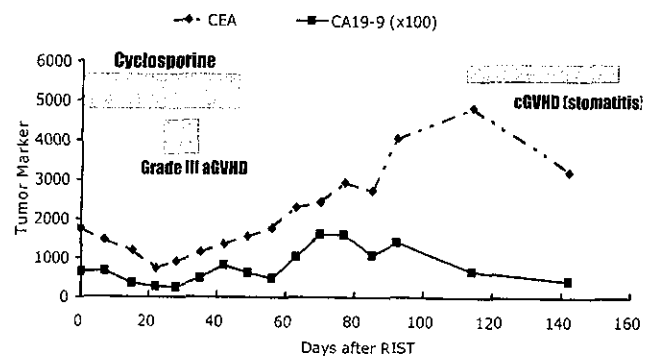
†Two patients received cyclosporin and methylprednisolone.

cancer and colorectal cancer have been published recently (28,42,44,53,54). These tumors may be promising candidates for allo-SCT; however, it should be noted that both ovarian and colorectal cancer are susceptible to chemotherapy, making it difficult to conclude that disease regression was attributable to a GVT effect.

We evaluated a total of 14 patients with refractory non-renal solid tumors (four rhabdomyosarcoma, two melanoma, two neuroblastoma, two cholangiocarcinoma, two other sarcomas and two other carcinomas) who underwent RIST according to our institutional phase I protocol (52,55). The conditioning regimen and GVHD prophylaxis were the same as those for metastatic RCC. All patients but one with melanoma achieved complete donor chimerism without DLI. Only three patients showed grade II-IV acute GVHD and two showed chronic GVHD. Four patients died before day 100 after RIST and another four after day 100. Seven out of the eight patients died of disease progression. Although comprehensive evaluation of the GVT effect is impossible due to the diversity of the diseases, it is remarkable that there are two patients with disease-free survival longer than 11 months after RIST. One is a 7-year-old female with metastatic neuroblastoma which recurred after autologous bone marrow transplantation. The other is a 16-year-old female with metastatic alveolar type rhabdomyosarcoma. Both were transplanted when they had a small volume of residual disease compared with other patients with sarcoma. Among patients with carcinomas, a 56-year-old male with cholangiocarcinoma showed objective tumor regression which did not satisfy the criteria for partial regression (Fig. 2). There was no apparent correlation between GVHD and a GVT effect.

## MECHANISM

The precise mechanism of the GVT effect remains unknown. The lack of information on tumor target antigens and immune mediators for GVT effects does not allow us to predict which diseases will respond to RIST.



**Figure 2.** Clinical course of a patient with metastatic cholangiocellular carcinoma. A 56-year-old male with cholangiocarcinoma showed objective tumor shrinkage but not sufficiently satisfactory to regard it as partial remission.

Disease regression associated with cyclosporin withdrawal, complete donor chimerism and GVHD provides evidence that cytotoxic donor T cells play an important role in this response. RCC cells express a broad range of mHAs that could render them susceptible to a GVT effect (56). These findings suggest that both broadly expressed mHAs and antigens restricted to RCC cells may be a target of a GVT effect. Recent studies have demonstrated that distinct T-cell populations recognizing tumor-specific antigens and/or mHAs are involved in the GVT effect (57). T-cell clones attacking both RCC cells and hematopoietic cells of the recipients were isolated from responding patients (58). Retrospective clinical studies and *in vitro* studies using clinical samples demonstrated that cytotoxic T cells against leukemia-specific antigens or hematopoiesis-restricted mHAs can induce remission in allo-SCT for acute leukemia (59-61). In animal models, adoptive transfer of HA-1- and HA-2-specific cytotoxic T lymphocytes generated *in vitro* can be used as immunotherapy to treat hematological malignancies relapsing after allo-SCT (62,63). Using these cytotoxic T cells, GVT effects can be separated from GVHD (64). In contrast to allo-SCT for hematological malignancies, little information is available concerning target

antigens and cytotoxic T cells in allo-SCT for solid malignancies, and further studies are warranted.

Some investigators suggested that innate immunity plays an important role in the development of a GVT effect. Natural killer (NK) cells have been studied intensively, since they are capable of mediating a GVL effect in acute myeloid leukemia without causing GVHD (65). Igarashi et al. reported that allogeneic NK cells with killer immunoglobulin-like receptor ligand incompatibility play an important role in cytotoxicity against melanoma and renal cell carcinoma cells (66). Furthermore, Teshima et al. reported that the local cytokine storm associated with the early phase of allogeneic transplantation plays an important role in GVHD (67). The tumor progression and regression in concordance with corticosteroid use and discontinuation observed in our study (46,68) are compatible with their suggestion, since the cytokine production is readily suppressed by corticosteroid.

Stelljes et al. recently reported an interesting animal study using allogeneic parent-into-F(1) murine transplantation models [BALB/c or C57BL/6 → [C57BL/6 × BALB/c]F(1)] with different tumors derived from either parental strain (69). They provided experimental proof of a donor CD8<sup>+</sup> T cell-mediated tumor-associated antigen-specific anti-tumor response *in vivo* that is driven by GVHD. GVHD was identified as a driving force for GVT effects in RIST for solid tumors. It may represent one of the mechanisms contributing to GVT effects observed in allogeneic transplant recipients.

## FUTURE DIRECTIONS

### CONTROL OF NEGATIVE ASPECTS OF RIST

Despite progressive improvement of transplant safety, the risk of significant transplant-related malignancy (TRM) limits the widespread application of allo-SCT for solid tumors. TRM remains 10–25% even in RIST. Without evidence of efficacy, most physicians considered this risk too high to justify studies of allo-SCT in patients with solid malignancies. The risk/benefit ratio is an important factor to decide the treatment plan in individual cases.

GVHD is the most significant concern in RIST as well as conventional allo-SCT (70). Approximately two-thirds of RIST recipients develop grade II–IV acute GVHD, and 10% of patients who receive RIST from an HLA-identical sibling died of GVHD in the National Cancer Center Hospital (70). Intensification of GVHD prophylaxis using potent immunosuppressive agents such as MMF, infliximab, ATG and CAMPATH-1H has contributed to improve GVHD-related outcomes (50,71,72); however, use of these agents might diminish GVT effects (50,68), and could increase the rate of serious infections (73). T-cell depletion can significantly reduce the risk of GVHD; however, it does not provide definite evidence of improving the outcomes of allo-SCT for solid or hematological malignancies. They might increase the risk of graft rejection and life-threatening infections (74). Several new

strategies of T-cell depletion are currently under investigation, such as delayed T-cell add-back (75), the use of a suicide gene system (76), and selective CD8<sup>+</sup> depletion (77). Enhancement of the recovery of tissue damaged by GVHD is another promising approach. Some researchers showed that keratinocyte growth factor (KGF) administration is beneficial for the treatment and prevention of chemotherapy-induced gastrointestinal damage (78,79). It might ameliorate the organ damage caused by GVHD, leading to separation of GVHD from the beneficial GVL effects after allo-SCT (80). Since KGF has a possible risk of oncogenesis and cancer progression, further studies are required to investigate its safety in the setting of allo-SCT for solid tumors.

Another common immunological complication is the progression of the primary disease during immunosuppression. Preparative regimens of RIST have intense immunosuppressive effects to ensure the engraftment of donor cells. The half-life of antibodies such as ATG and CAMPATH-1H is so long as to maintain their immunosuppressive effects after RIST. Although these agents are effective in GVHD prophylaxis, they may deteriorate GVT effects and induce disease progression during immunosuppression (35). This phenomenon needs to be recognized as toxicity associated with conditioning regimens in RIST for solid tumors. However, when the primary disease is in progression at transplant, the possible association of conditioning regimens with early post-transplant progression cannot be distinguished from the natural course of the disease. This issue is troublesome in phase I or II clinical trials, particularly in solid tumors, as they are in progression at transplant. When the primary disease is in complete or partial remission, or stable disease at transplant, early post-transplant progression is more likely to be associated with conditioning regimens, requiring the clinician to be alert to this.

### ENHANCEMENT OF A GVT REACTION

Future studies should focus on directing the immune responses specifically to the tumors. In hematological malignancies, leukemia-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) are frequently generated after allo-SCT, and are important in maintaining remission (81). Falkenburg et al. reported that treatment with *ex vivo*-generated leukemia-reactive T cells achieved remission in a patient with CML who relapsed after allo-SCT and was resistant to DLI (82). These results support the possibility of using DLI *ex vivo* primed against solid tumor cells. Several antigens targeted by alloreactive lymphocytes have been identified in allo-SCT for solid tumors. However, the expression of tumor-specific antigens varies considerably within the same tumor and at different stages of diseases. It is therefore difficult to produce antigen-specific CTLs in the treatment of solid tumors.

There are some possibilities to enhance tumor-specific allogeneic immunity prior to transplantation. One is to utilize donor cells activated against tumor alloantigens. While GVHD is a significant concern associated with pre-transplant immunization of allogeneic marrow donors with recipient-derived

tumor cells (83), some animal studies have shown that immunization of allo-SCT recipients with tumor cells can enhance GVT activities without exacerbating GVHD (84,85). It has been shown that CTLs can be generated using the whole tumor cells, which allows epitopes to be selected that are immunogenic in the context of individual CTL repertoires (86). This approach can be applicable in allo-SCT for solid tumors with unknown target antigens. Morecki et al. reported that pre-immunization with mHa-mismatched tumor or spleen cells was capable of activating effector cells to induce GVT effects (87).

Post-transplant vaccination against tumor-specific or mHas or *ex vivo* generation of tumor-specific T cells followed by their adoptive transfer is another promising approach. Luznik et al. reported an animal model, showing a cooperation between host and donor T cells in the response to a tumor cell vaccine given after an RIST protocol that achieves stable mixed chimerism (88). GVT effects may be enhanced by the use of cytokines such as granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), which may improve antigen presentation, and interferons, which may increase tumor antigen presentation by upregulating MHC class I and class II HLA molecules. Animal studies demonstrate that other cytokines such as IL-1 (89), IL-11 (90), and procedures capable of interfering with immunoregulatory mechanisms (91,92) are effective for inhibiting GVHD while preserving GVT effects.

Besides immunological approaches, it is critical to clarify the best timing and patient conditions for allo-SCT against solid tumors. Disease progression kinetic and immune status of the hosts are major factors influencing the sensitivity to allogeneic immunity (42). The efficacy of tumor cell eradication by alloreactive lymphocytes depends on the initial ratio between the number of tumor-specific immunocompetent cells in the graft and tumor cell burden of the recipient. Tumor debulking by the preparative regimen or surgical procedures before transplant might be important to enhance GVT effects. Preclinical evidence suggests that a lymphopenic host may represent a favorable clinical setting for immunotherapy (93). Dudley et al. provided evidence of cancer regression by the adoptive transfer of autologous tumor-reactive T cells directed against melanoma antigens in patients receiving a non-myeloablative, highly immunosuppressive preparative regimen (94). This approach may be helpful in allo-SCT for solid tumors.

EVALUATION OF TUMOR RESPONSES

Evaluation methods of tumor response to RIST have not been established. Even in the article of RIST for RCC by Childs et al. (35), their method of tumor response evaluation was not clearly described. It is critical to develop a global method to evaluate tumor response to RIST to share RIST results worldwide (95). Although the RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) system has been used as a gold standard to evaluate the response of solid tumors to treatment mainly in the field of cancer chemotherapy (96), it has not been fully validated in the

area of allo-SCT for solid tumors. Compared with hematological malignancies, solid tumors are generally more resistant to the cytotoxic agents used in conditioning regimens administered before transplantation. Consequently, there may be some important differences in evaluating the response of solid tumors between RIST and conventional chemotherapy.

First, the feasibility of applying RECIST should be critically validated before its extensive application in transplantation (97). Tumor regression occurs several months after transplantation, and most tumors continue their natural growth until the manifestation of effective alloimmunity to restrain tumor growth. If the original RECIST criteria (96) are applied to patients undergoing RIST for solid tumors, most of the GVT effect would be evaluated as progressive disease, which would preclude subsequent evaluation (Fig. 3). Therefore, RECIST may underestimate the efficacy of RIST. Secondly, the proper time to measure the tumor size as a baseline for evaluating a subsequent tumor response has not been defined. In contrast to the results with chemotherapy, the tumor often temporarily increases in size following RIST. Accordingly, when the size at transplantation is used as a baseline, as in chemotherapy, a therapeutic effect following the initial progression could be overlooked or underestimated (Fig. 3). On the other hand, evaluating regression from the largest size after transplant certainly overestimates the effect of treatment (Fig. 3), and gives an unacceptable bias. Thirdly, the tumor size after RIST often fluctuates in response to a *de novo* GVT effect, post-transplant immunotherapy including DLI, and adjustment of immunosuppressive agents (Fig. 4). In this situation, it is clear that any evaluation of the response duration, such as progression-free survival and the overall response duration, is essentially impossible using the current RECIST criteria. Improved overall survival will ultimately be evaluated in phase III trials. To reach this point, a global standard evaluation system, that enables the

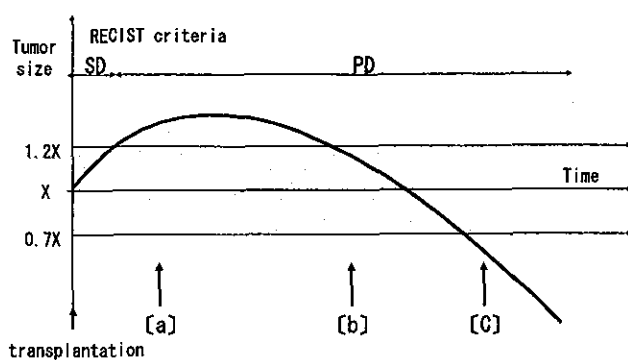
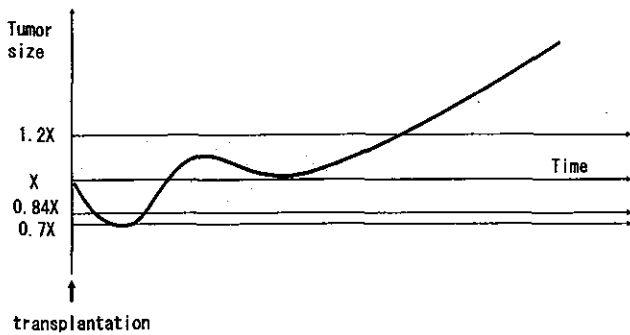


Figure 3. Course of tumor size after transplantation. Primary solid tumors are progressive despite chemoradiotherapy prior to transplantation. (a) Most tumors continue their natural growth until the development of a GVT effect, which usually occurs several months after transplantation. (b) If the tumor has increased in size compared with that at the time of transplant, regression from the largest size may overestimate the treatment effect. (c) If the tumor size at transplant is defined as a baseline, some treatment effects, observed in patients whose lesions show initial progression followed by regression with the development of GVHD, will be underestimated.



**Figure 4.** Fluctuation of tumor size after donor lymphocyte infusion or adjustment of immunosuppressive agents. It is difficult to handle patients in whom the tumor size fluctuates in response to post-transplant immunotherapy such as donor lymphocyte infusion and adjustment of immunosuppressive agents. Neither an appropriate timing of response evaluation nor an appropriate time to measure a baseline tumor size has been established in these cases.

effective screening of a therapeutic effect in an earlier phase II study, will need to be established. We hope that this review will inspire a productive discussion.

#### USE OF ALTERNATIVE STEM CELL SOURCES

Only 30–40% of patients in Japan have an HLA-identical sibling to serve as an allo-SCT donor. Unrelated bone marrow or umbilical cord blood may serve as an effective source of stem cells, thereby broadening the scope of patients who may benefit from allo-SCT. RIST using these stem cells is a promising alternative option. Some pilot studies have demonstrated the feasibility of allo-SCT from MUD (98,99) or using umbilical cord blood (100,101). Trials evaluating RIST using alternative stem cell sources have been started in many transplantation centers.

#### References

1. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE, et al. Bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 1975;292:895–902.
2. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD, et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med* 1979;300:1068–73.
3. Ratanatharathorn V, Uberti J, Karanes C, Abella E, Lum LG, Momin F, et al. Prospective comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994;84:1050–5.
4. Sullivan KM, Weiden PL, Storb R, Witherspoon RP, Fefer A, Fisher L, et al. Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia. *Blood* 1989;73:1720–8.
5. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood* 1990;75:555–62.
6. Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM, Biggs JC, Champlin RE, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Increased risk for relapse associated with T-cell depletion. *Ann Intern Med* 1988;108:806–14.
7. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia. *Blood* 1995;86:2041–50.
8. Shiobara S, Nakao S, Ueda M, Yamazaki H, Takahashi S, Asano S, et al. Donor leukocyte infusion for Japanese patients with relapsed leukemia after allogeneic bone marrow transplantation: lower incidence of acute graft-versus-host disease and improved outcome. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:769–74.
9. Bearman S, Appelbaum FR, Buckner C, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1988;6:1562–68.
10. Collins RH Jr, Shpilberg O, Drobyski WR, Porter DL, Giralt S, Champlin R, et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1997;15:433–44.
11. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998;91:756–63.
12. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001;97:3390–400.
13. Sykes M, Preffer F, McAfee S, Saidman SL, Weymouth D, Andrews DM, et al. Mixed lymphohaemopoietic chimerism and graft-versus-lymphoma effects after non-myeloablative therapy and HLA-mismatched bone-marrow transplantation. *Lancet* 1999;353:1755–9.
14. Saito T, Kanda Y, Kami M, Kato K, Shoji N, Kanai S, et al. Therapeutic potential of a reduced-intensity preparative regimen for allogeneic transplantation with cladribine, busulfan, and antithymocyte globulin against advanced/refractory acute leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2002;8:1014–20.
15. Champlin R, Khouri I, Shimoni A, Gajewski J, Kornblau S, Molldrem J, et al. Harnessing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol* 2000;111:18–29.
16. Bacigalupo A. Second EBMT Workshop on reduced intensity allogeneic hemopoietic stem cell transplants (RI-HSCT). *Bone Marrow Transplant* 2002;29:191–5.
17. Storb R, Champlin R, Riddell S, Murata M, Bryant S, Warren E. Non-myeloablative transplants for malignant disease. In: Schechter GP, Broudy VC, Williams ME, editors. Hematology 2001. American Society of Hematology Education Program Book. Washington, DC: American Society of Hematology 2001.
18. Yu C, Storb R, Mathey B, Deeg HJ, Schuening FG, Graham TC, et al. DLA-identical bone marrow grafts after low-dose total body irradiation: effects of high-dose corticosteroids and cyclosporine on engraftment. *Blood* 1995;86:4376–81.
19. Storb R, Yu C, Wagner JL, Deeg HJ, Nash RA, Kiem HP, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 1997;89:3048–54.
20. Storb R, Yu C, Barnett T, Wagner JL, Deeg HJ, Nash RA, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in dog leukocyte antigen-identical littermate dogs given lymph node irradiation before and pharmacologic immunosuppression after marrow transplantation. *Blood* 1999;94:1131–6.
21. Morecki S, Moshel Y, Gelfend Y, Pugatsch T, Slavin S. Induction of graft vs. tumor effect in a murine model of mammary adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1997;71:59–63.
22. Moscovitch M, Slavin S. Anti-tumor effects of allogeneic bone marrow transplantation in (NZB × NZW)F1 hybrids with spontaneous lymphosarcoma. *J Immunol* 1984;132:997–1000.
23. Morecki S, Yacovlev E, Diab A, Slavin S. Allogeneic cell therapy for a murine mammary carcinoma. *Cancer Res* 1998;58:3891–5.
24. Prigozhina TB, Gurevitch O, Morecki S, Yakovlev E, Elkin G, Slavin S. Nonmyeloablative allogeneic bone marrow transplantation as immunotherapy for hematologic malignancies and metastatic solid tumors in preclinical models. *Exp Hematol* 2002;30:89–96.
25. Ben-Yosef R, Or R, Nagler A, Slavin S. Graft-versus-tumour and graft-versus-leukaemia effect in patient with concurrent breast cancer and acute myelocytic leukaemia. *Lancet* 1996;348:1242–3.
26. Eibl B, Schwaighofer H, Nachbaur D, Marth C, Gachter A, Knapp R, et al. Evidence for a graft-versus-tumor effect in a patient treated with marrow ablative chemotherapy and allogeneic bone marrow transplantation for breast cancer. *Blood* 1996;88:1501–8.

27. Moscardo F, Martinez JA, Sanz GF, Jimenez C, Cervera J, Sanchis J, et al. Graft-versus-tumor effect in non-small-cell lung cancer after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2000;111:708-10.
28. Bay JO, Fleury J, Choufi B, Tournilhac O, Vincent C, Bailly C, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in ovarian carcinoma: results of five patients. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:95-102.
29. Zetterquist H, Hentschke P, Thorne A, Wernerson A, Mattsson J, Uzunel M, et al. A graft-versus-colonic cancer effect of allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:1161-6.
30. Inoue M, Nakano T, Yoneda A, Nishikawa M, Nakayama M, Yumura-Yagi K, et al. Graft-versus-tumor effect in a patient with advanced neuroblastoma who received HLA haplo-identical bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:103-6.
31. Omuro Y, Matsumoto G, Sasaki T, Tanaka Y, Maeda Y, Sakamaki H, et al. Regression of an unresectable pancreatic tumor following nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:943-5.
32. Takahashi T, Omuro Y, Matsumoto G, Sakamaki H, Maeda Y, Hiruma K, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for patients with unresectable pancreatic cancer. *Pancreas* 2004;28:e65-9.
33. Tanaka M, Shibui S, Kobayashi Y, Nomura K, Nakanishi Y. A graft-versus-tumor effect in a patient with ependymoma who received an allogeneic bone marrow transplant for therapy-related leukemia. Case report. *J Neurosurg* 2002;97:474-6.
34. Porter DL, Connors JM, Van Deerlin VM, Duffy KM, McGarigle C, Saidman SL, et al. Graft-versus-tumor induction with donor leukocyte infusions as primary therapy for patients with malignancies. *J Clin Oncol* 1999;17:1234.
35. Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitman S, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000;343:750-8.
36. Topalian SL, Solomon D, Avis FP, Chang AE, Freerksen DL, Linehan WM, et al. Immunotherapy of patients with advanced cancer using tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2: a pilot study. *J Clin Oncol* 1988;6:839-53.
37. Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N Engl J Med* 1998;338:1272-8.
38. Childs R, Barrett J. Nonmyeloablative stem cell transplantation for solid tumors: expanding the application of allogeneic immunotherapy. *Semin Hematol* 2002;39:63-71.
39. Rini BI, Zimmerman T, Stadler WM, Gajewski TF, Vogelzang NJ. Allogeneic stem-cell transplantation of renal cell cancer after nonmyeloablative chemotherapy: feasibility, engraftment, and clinical results. *J Clin Oncol* 2002;20:2017-24.
40. Bregni M, Doderio A, Peccatori J, Pescarollo A, Bernardi M, Sassi I, et al. Nonmyeloablative conditioning followed by hematopoietic cell allografting and donor lymphocyte infusions for patients with metastatic renal and breast cancer. *Blood* 2002;99:4234-6.
41. Pedrazzoli P, Da Prada GA, Giorgiani G, Schiavo R, Zambelli A, Giraldi E, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation after a reduced-intensity, preparative regimen: a pilot study in patients with refractory malignancies. *Cancer* 2002;94:2409-15.
42. Blaise D, Bay JO, Faucher C, Michallet M, Boiron JM, Choufi B, et al. Reduced-intensity preparative regimen and allogeneic stem cell transplantation for advanced solid tumors. *Blood* 2004;103:435-41.
43. Ueno NT, Cheng YC, Rondon G, Tannir NM, Gajewski JL, Couriel DR, et al. Rapid induction of complete donor chimerism by the use of a reduced-intensity conditioning regimen composed of fludarabine and melphalan in allogeneic stem-cell transplantation for metastatic solid tumors. *Blood* 2003.
44. Hentschke P, Barkholt L, Uzunel M, Mattsson J, Wersall P, Pisa P, et al. Low-intensity conditioning and hematopoietic stem cell transplantation in patients with renal and colon carcinoma. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:253-61.
45. Gratwohl A, Baldomero H, Demirer T, Rosti G, Dini G, Ladenstein R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for solid tumors in Europe. *Ann Oncol* 2004;15:653-60.
46. Nakagawa T, Kami M, Hori A, Kim SW, Murashige N, Hamaki T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a reduced-intensity conditioning regimen for treatment of metastatic renal cell carcinoma: single institution experience with a minimum 1-year follow-up. *Exp Hematol* 2004;32:599-606.
47. Ueno NT, Rondon G, Mirza NQ, Geisler DK, Anderlini P, Giralt SA, et al. Allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplantation for poor-risk patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:986-93.
48. Ueno NT, Hortobagyi GN, Champlin RE. Allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation in solid tumors. *Cancer Treat Res* 1999;101:133-56.
49. Carella AM. Autografting and nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in metastatic breast cancer. *Haematologica* 2002;87:11-12.
50. Childs R, Srinivasan R. Advances in allogeneic stem cell transplantation: directing graft-versus-leukemia at solid tumors. *Cancer J* 2002;8:2-11.
51. Kanda Y, Komatsu Y, Akahane M, Kawazu M, Tada M, Goyama S, et al. Allogeneic reduced intensity stem cell transplantation for advanced pancreatic cancer. *Proc ASCO* 2003.
52. Makimoto A, Mineishi S, Tanosaki R, Kanda Y, Saito T, Nakai K, et al. Nonmyeloablative stem-cell transplantation (NST) for refractory solid tumors. *Proc ASCO* 2001;20:Abstract no. 44.
53. Bay JO, Choufi B, Pomel C, Dauplat J, Durando X, Tournilhac O, et al. Potential allogeneic graft-versus-tumor effect in a patient with ovarian cancer. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:681-2.
54. Kojima R, Kami M, Hori A, Murashige N, Ohnishi M, Kim SW, et al. Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation as an immunotherapy for metastatic colorectal cancer. *Transplantation in press*.
55. Kami M, Takae Y. Development of reduced-intensity hematopoietic stem cell transplantation in the National Cancer Center Hospital, Japan. *Ther Apher Dial* 2003;7:318-28.
56. Warren EH, Tykodi SS, Murata M, Sandmaier BM, Storb R, Jaffe E, et al. T-cell therapy targeting minor histocompatibility Ags for the treatment of leukemia and renal-cell carcinoma. *Cytotherapy* 2002;4:441.
57. Drachenberg D, Childs RW. Allogeneic stem cell transplantation as immunotherapy for renal cell carcinoma: from immune enhancement to immune replacement. *Urol Clin North Am* 2003;30:611-22.
58. Mena O, Igarashi T, Srinivasan R. Immunologic mechanisms involved in the graft-vs-tumor (GVT) effect in renal cell carcinoma (RCC) following nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (NST). *Blood* 2003;98:356 (abstract).
59. Harashina N, Kurihara K, Utsunomiya A, Tanosaki R, Hanabuchi S, Masuda M, et al. Graft-versus-Tax response in adult T-cell leukemia patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Res* 2004;64:391-9.
60. Goulmy E, Schipper R, Pool J, Blokland E, Falkenburg JH, Vossen J, et al. Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recipients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1996;334:281-5.
61. Marijt WA, Heemskerk MH, Kloosterboer FM, Goulmy E, Kester MG, van der Hoorn MA, et al. Hematopoiesis-restricted minor histocompatibility antigens HA-1- or HA-2-specific T cells can induce complete remissions of relapsed leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:2742-7.
62. Oosten LE, Blokland E, van Halteren AG, Curtsinger J, Mescher MF, Falkenburg JH, et al. Artificial antigen-presenting constructs efficiently stimulate minor histocompatibility antigen-specific cytotoxic T lymphocytes. *Blood* 2004;104:224-6.
63. Fontaine P, Roy-Proulx G, Knafo L, Baron C, Roy DC, Perreault C. Adoptive transfer of minor histocompatibility antigen-specific T lymphocytes eradicates leukemia cells without causing graft-versus-host disease. *Nat Med* 2001;7:789-94.
64. Dickinson AM, Wang XN, Sviland L, Vyth-Dreese FA, Jackson GH, Schumacher TN, et al. *In situ* dissection of the graft-versus-host activities of cytotoxic T cells specific for minor histocompatibility antigens. *Nat Med* 2002;8:410-4.
65. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002;295:2097-100.
66. Igarashi T, Wynberg J, Srinivasan R, Becknell B, McCoy JP Jr, Takahashi Y, et al. Enhanced cytotoxicity of allogeneic NK cells with killer immunoglobulin-like receptor ligand incompatibility against melanoma and renal cell carcinoma cells. *Blood* 2004;104:170-7.
67. Teshima T, Ordemann R, Reddy P, Gagin S, Liu C, Cooke KR, et al. Acute graft-versus-host disease does not require alloantigen expression on host epithelium. *Nat Med* 2002;8:575-81.

68. Hori A, Kami M, Kim SW, Makimoto A, Tanosaki R, Takaue Y. Balance between acute graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effect after reduced-intensity transplantation for metastatic renal cell carcinoma. *Hematol J* 2004;5:276-8.
69. Stelljes M, Strothotte R, Pauels HG, Poremba C, Milse M, Specht C, et al. Graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation induces a CD8<sup>+</sup> T cell-mediated graft-versus-tumor effect that is independent of the recognition of alloantigenic tumor targets. *Blood* 2004;104:1210-6.
70. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Flowers ME, Maloney DG, Sandmaier BM, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102:756-62.
71. Nakai K, Mineishi S, Kami M, Saito T, Hori A, Kojima R, et al. Antithymocyte globulin affects the occurrence of acute and chronic graft-versus-host disease after a reduced-intensity conditioning regimen by modulating mixed chimerism induction and immune reconstitution. *Transplantation* 2003;75:2135-43.
72. Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, Chakraverty RK, Chakrabarti S, Robinson S, et al. *In vivo* CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2000;96:2419-25.
73. Chakrabarti S, Mackinnon S, Chopra R, Kottaridis PD, Peggs K, O'Gorman P, et al. High incidence of cytomegalovirus infection after nonmyeloablative stem cell transplantation: potential role of Campath-1H in delaying immune reconstitution. *Blood* 2002;99:4357-63.
74. Ho VT, Soiffer RJ. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001;98:3192-204.
75. Dazzi F, Szydlo RM, Cross NC, Craddock C, Kaeda J, Kanfer E, et al. Durability of responses following donor lymphocyte infusions for patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000;96:2712-6.
76. Bonini C, Ferrari G, Verzeletti S, Servida P, Zappone E, Ruggieri L, et al. HSV-TK gene transfer into donor lymphocytes for control of allogeneic graft-versus-leukemia. *Science* 1997;276:1719-24.
77. Nimer SD, Giorgi J, Gajewski JL, Ku N, Schiller GJ, Lee K, et al. Selective depletion of CD8<sup>+</sup> cells for prevention of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. A randomized controlled trial. *Transplantation* 1994;57:82-7.
78. Farrell CL, Rex KL, Chen JN, Bready JV, DiPalma CR, Kaufman SA, et al. The effects of keratinocyte growth factor in preclinical models of mucositis. *Cell Prolifer* 2002;35 Suppl 1:78-85.
79. Wirth K, Mertelsmann R. Cytoprotective function of keratinocyte growth factor in tumour therapy-induced tissue damage. *Br J Haematol* 2002;116:505-10.
80. Clouthier SG, Cooke KR, Teshima T, Lowler KP, Liu C, Connolly K, et al. Repifermin (keratinocyte growth factor-2) reduces the severity of graft-versus-host disease while preserving a graft-versus-leukemia effect. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:592-603.
81. Molldrem JJ, Lee PP, Wang C, Felio K, Kantarjian HM, Champlin RE, et al. Evidence that specific T lymphocytes may participate in the elimination of chronic myelogenous leukemia. *Nat Med* 2000;6:1018-23.
82. Falkenburg JH, Wafelman AR, Joosten P, Smit WM, van Bergen CA, Bongaerts R, et al. Complete remission of accelerated phase chronic myeloid leukemia by treatment with leukemia-reactive cytotoxic T lymphocytes. *Blood* 1999;94:1201-8.
83. Anderson LD Jr, Petropoulos D, Everse LA, Mullen CA. Enhancement of graft-versus-tumor activity and graft-versus-host disease by pretransplant immunization of allogeneic bone marrow donors with a recipient-derived tumor cell vaccine. *Cancer Res* 1999;59:1525-30.
84. Teshima T, Mach N, Hill GR, Pan L, Gillissen S, Dranoff G, et al. Tumor cell vaccine elicits potent antitumor immunity after allogeneic T-cell-depleted bone marrow transplantation. *Cancer Res* 2001;61:162-71.
85. Anderson LD Jr, Savary CA, Mullen CA. Immunization of allogeneic bone marrow transplant recipients with tumor cell vaccines enhances graft-versus-tumor activity without exacerbating graft-versus-host disease. *Blood* 2000;95:2426-33.
86. Montagna D, Maccario R, Locatelli F, Rosti V, Yang Y, Farness P, et al. *Ex vivo* priming for long-term maintenance of antileukemia human cytotoxic T cells suggests a general procedure for adoptive immunotherapy. *Blood* 2001;98:3359-66.
87. Morecki S, Yacovlev E, Gelfand Y, Uzi I, Slavin S. Cell therapy with preimmunized effector cells mismatched for minor histocompatible antigens in the treatment of a murine mammary carcinoma. *J Immunother* 2001;24:114-21.
88. Luznik L, Slansky JE, Jalla S, Borrello I, Levitsky HI, Pardoll DM, et al. Successful therapy of metastatic cancer using tumor vaccines in mixed allogeneic bone marrow chimeras. *Blood* 2003;101:1645-52.
89. Sykes M, Sachs DH. Bone marrow transplantation as a means of inducing tolerance. *Semin Immunol* 1990;2:401-17.
90. Teshima T, Hill GR, Pan L, Brinson YS, van den Brink MR, Cooke KR, et al. IL-11 separates graft-versus-leukemia effects from graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *J Clin Invest* 1999;104:317-25.
91. Blazar BR, Kwon BS, Panoskaltis-Mortari A, Kwak KB, Peschon JJ, Taylor PA. Ligation of 4-1BB (CDw137) regulates graft-versus-host disease, graft-versus-leukemia, and graft rejection in allogeneic bone marrow transplant recipients. *J Immunol* 2001;166:3174-83.
92. Sutmoller RP, van Duivenuoorde LM, van Elsas A, Schumacher TN, Wildenberg ME, Allison JP, et al. Synergism of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and depletion of CD25(+) regulatory T cells in antitumor therapy reveals alternative pathways for suppression of autoreactive cytotoxic T lymphocyte responses. *J Exp Med* 2001; 194:823-32.
93. Maine GN, Mule JJ. Making room for T cells. *J Clin Invest* 2002;110:157-9.
94. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, Yang JC, Hwu P, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science* 2002;298:850-4.
95. Hori A, Kami M, Kim SW, Murashige N, Sakiyama M, Kojima R, et al. Urgent need for a validated tumor response evaluation system for use in immunotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:255-6; author reply 257-8.
96. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
97. Sakiyama M, Kami M, Hori A, Imataki O, Hamaki T, Murashige N, et al. Regimen-related toxicity following reduced-intensity stem-cell transplantation (RIST): comparison between Seattle criteria and National Cancer Center Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0. *Bone Marrow Transplant* 2004.
98. Bornhauser M, Thiede C, Platzbecker U, Jenke A, Helwig A, Plettig R, et al. Dose-reduced conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in 42 patients. *Clin Cancer Res* 2001;7:2254-62.
99. Kusumi E, Kami M, Yuji K, Hamaki T, Murashige N, Hori A, et al. Feasibility of reduced intensity hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-matched unrelated donor. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:697-702.
100. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, Miller JS, Wagner JE. Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning. *Blood* 2003;102:1915-9.
101. Miyakoshi S, Yuji K, Kami M, Kusumi E, Kishi Y, Kobayashi K, et al. Successful engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with advanced hematological diseases. *Clin Cancer Res* 2004;10:3586-92.

■ 特集 小児科・小児外科領域における臨床試験

## 臨床試験におけるデータマネジメントと品質管理, 品質保証

牧本 敦\*

### はじめに

わが国の臨床試験グループにおいて、もっとも確立したデータマネジメントシステムを有する日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) データセンター長、福田治彦氏は、臨床試験におけるデータマネジメントを次のように定義する。すなわち、「研究において、データエラーを低くコントロールし、研究を科学的、倫理的、効率的に行って正しい結論を導くための技術体系」であり、臨床医学、生物統計学、情報工学の3つの学問に基礎を置く応用化学である、と。本稿では、このような新しく、かつ複雑な学問体系であるデータマネジメントが、実際の臨床試験において、どのくらい重要で、どのように役立っているのか、また、どうあるべきなのか、について、品質管理・品質保証の観点から解説する。

### I. 何故データマネジメントが必要か？

この答えは、医学者であれば容易に想像できると考えられる。データマネジメントが不正確であれば臨床試験の結果が歪められ、試験治療の意義や妥当性が不正確になり、試験結果を根拠 (エビデンス) とした「根拠に基づく医療 (EBM)」が歪められ、将来の患者に不適切な治療を施す原因をつくりだすと同時に、当該試験結果をベースにした将来の治療開発が誤った方向へ進み、結果的に数多くの将来の患者に不適切な治療を施すことにつながりかねないのである (図1)。

この事実をより具体的に示すために、データの

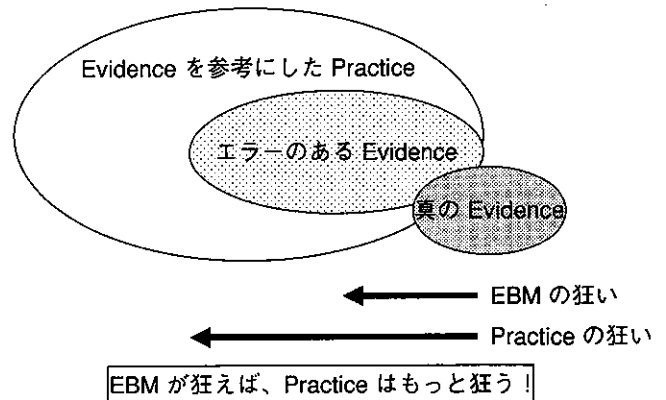


図1 EBMと臨床実践 (Practice)

エビデンスを導き出した臨床試験の結果そのものが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。

欠損や誤差が、どのように結果に影響するかを、臨床試験の第I相、第II相、第III相のそれぞれの評価項目 (エンドポイント) について示す。なお、本稿では悪性腫瘍に対する抗がん剤の臨床試験で汎用される試験デザインを例に挙げて説明するため、他分野の臨床試験に当てはめることが必ずしも適切でない場合があることを付記しておく。

#### 1. 第I相試験 (用量設定試験)

通常、悪性腫瘍に対する抗がん剤の第I相臨床試験では、3例コホート法が用いられる。この方法では、十分に安全な用量を開始用量と設定して、その用量に最初の3例を登録する。3例とも重篤な有害事象 (用量規制毒性: DLT) の出現なく治療を遂行できるか、または3例中1例にDLTが出現しても、さらに3例を追加した6例中1例にしかDLTが出現しなかった場合に、次の3例は増量した用量で治療を行う。1つの用量において、6例中2例 (試験によっては3例) 以上がDLTを

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

示すまで増量を繰り返して、最大耐用量 (MTD) と推奨用量を決定する。

この時、有害事象データにエラー (誤差) が生じるとどうなるであろうか? 例えば、よく起こると想像されるエラーは、有害事象の過小評価、である。抗癌剤の臨床試験における毒性評価には米国国立癌研究所 (NCI) の共通毒性基準 (common toxicity criteria [CTC] version 2)<sup>2)</sup> または最新の common terminology criteria for adverse events version 3) が用いられるが、臨床現場で常にこの規準を用いている医師は数少ないため、特別かつ細心の注意を払わなければ正確な判断はできない。このため、臨床現場では、患者に DLT となりうる重篤な有害事象が生じていたにもかかわらず、主治医がそれと認識しないうちに自然回復し、カルテにも事実が記載されないことはしばしばある。このようなことが臨床試験のセッティングで起こると、症例報告書 (CRF) にも記載されず、報告されなかったために次の増量が行われ、推奨用量が過大評価されることにつながり、非常に危険である。欧米でも日本でも、第 I 相試験を行う施設の選定が重要となるのは常識である。

## 2. 第 II 相試験 (有効性・安全性試験)

通常、悪性腫瘍に対する抗がん剤の第 II 相臨床試験では、第 I 相試験で決定された推奨用量を用いて、限定された対象疾患に対する有効性と安全性を試験する。悪性固形腫瘍の場合は、奏効率 (完全寛解と部分寛解を合わせた率) を有効性のエンドポイントとすることが多い。この時、試験計画書 (プロトコル) には、CT または MRI の評価時期が示されており、さらに進行病変 (PD) と判断されれば、もはや有効ではない試験治療を中止する、という規定も示されていることが多い。

この CT などによる腫瘍径評価およびその測定のための検査にエラーが生じた場合の実例を、Green ら<sup>3)</sup>の教科書 "Clinical Trials in Oncology, 2nd edition" から引用する。初回評価で、長径 2.0 cm だった肺病変が、2 回目の CT ではいったん縮んで 0.5 cm となり、3 回目の評価でも 0.5 cm、4 回目の評価で再び増大して 1.5 cm となった場合を仮定する。すべての検査が正確にされれば、こ

の評価は 2 回目の評価時点から部分寛解 (PR) が始まり、3 回目の評価で確認され、4 回目の評価で PD が確認されて、試験治療は終了する。すなわち、4 回目の評価時点で、本患者は試験治療からの利益を受けていない、と判断されるのである。もし、4 回目の評価 CT が何らかの理由で撮影できなかった場合、本患者は少なくとも 5 回目の検査まで無効な治療を継続されることになる。また、2 回目と 3 回目の検査が行えなかった場合は、さらに真実を歪め、今度は 4 回目の評価時点で部分寛解 (PR) と評価してしまうのである。これらのエラーは奏効率の誤りとして現れるだけではなく、エンドポイントに無増悪生存割合などを含む場合には、その数値の誤りにもなる。結果、有効でない治療を有効と判断したり ( $\alpha$  誤差)、有効な治療を無効と判断したり ( $\beta$  誤差) することになる。

## 3. 第 III 相試験

第 III 相試験では、疾患によっても異なるが、3 年または 5 年の生存割合がエンドポイントとなることが多い。この解析のために最も汎用されているのが Kaplan-Meier 法による生存曲線であることは周知のとおりである。

前述の Green ら<sup>3)</sup>の教科書の例を図 2 に示す。試験開始後 4 年時の解析で、10 例の患者のうち 5 例が追跡不能で打ち切りされた生存曲線 (図 2 C) を挙げ、5 例が打ち切りの直後に死亡した場合の生存曲線 (図 2 D) と、5 例が 4 年後まで生存していた場合の生存曲線 (図 2 A) との違いを図示している。グラフから読み取れる 4 年生存割合は、A 50%、C 19%、D 0%、となり、生存期間中央値は A 4 年以上、C 33 カ月、D 22 カ月、となる。これは極端な例ではあるが、追跡データの誤りが結果に与える影響を考慮すると、1 例の追跡データであっても決して侮れないことが理解されるであろう。また、同書<sup>3)</sup>には、切除可能なリンパ節転移のある乳がんに対する術後化学療法 (SWOG) 研究 7436 の実例が挙げられ<sup>4)</sup>、素データの解析では認められた統計学的有意差 (logrank  $p=0.03$ ) が、適格性の補正と未報告イベントの追加というデータクリーニングにより消失 (logrank  $p=0.08$ ) し、そ



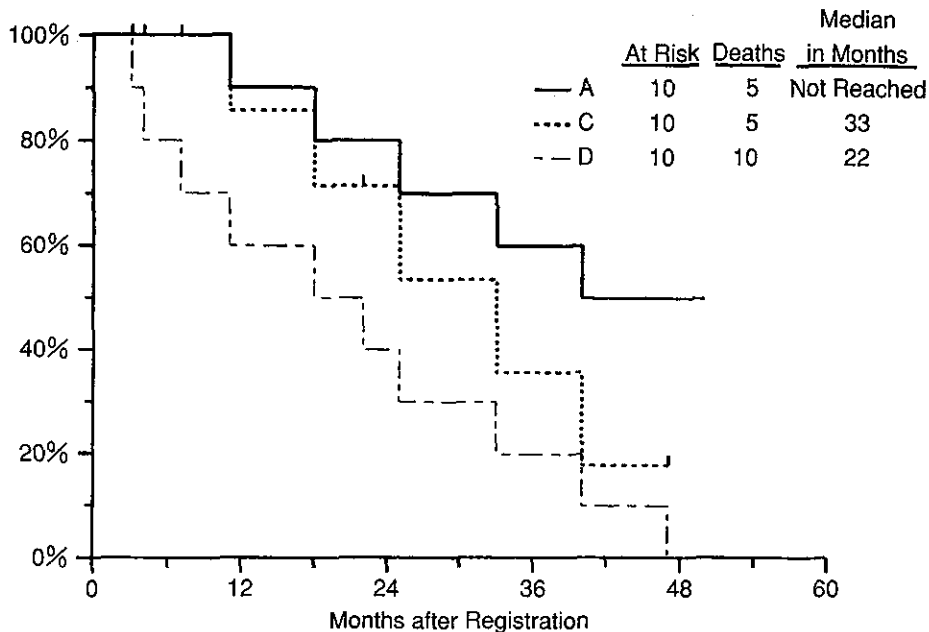


図 2 半数の患者が追跡不能のため打ち切りになった生存曲線のバイアス  
(Green ら, 2002 より引用, 一部改変)<sup>3)</sup>

- A : 5 人の追跡不能患者が, 実は全員生存していた場合の曲線  
 C : 5 人の追跡不能患者が, 最終観察日で打ち切りとされた場合の曲線  
 D : 5 人の追跡不能患者が, 最終観察日の直後で全員死亡した場合の曲線

の後のフォローアップデータの追加によりさらに素データとの相違が増大した (logrank  $p=0.17$ ) 事実により, データの品質管理 (QC:クオリティコントロール) と品質保証 (QA:クオリティアシュアランス) の重要性が説明されている。

## II. 臨床試験の品質管理・品質保証とその法的要件

### 1. Good Clinical Practice (GCP) と品質管理・品質保証

これまでの議論で明らかのように, データマネジメントが不正確であれば臨床試験の結果が歪められ, 結果的には, 将来の患者に不適切な治療を施す原因をつくと同時に, 当該試験結果をベースにした将来の治療開発が誤った方向へ進む。このようなことが起こらないように, 臨床試験のデータマネジメントにおいては適切な品質管理と品質保証が求められる。これは, 三極合同国際ハーモナイゼーション (ICH)-GCP<sup>5)</sup> の第 2 章「ICH-GCP の原則」第 13 項に明確に示されており, 臨床試験を行う組織が, その組織に見合った適切な品

質保証システムを構築・維持することを保証し, これによって, 臨床試験に参加する被験者の人権保護を確実に行うよう定められている。ICH-GCP において, 品質管理と品質保証にかかわる記載をまとめたものを表に示す。これをみても, ICH-GCP がいかに品質管理・品質保証を大切に考えて作られているか, が理解されよう。

### 2. 治験と臨床試験における法的要件の相違

わが国において, 薬剤の承認申請のデータを提供するための臨床試験である「治験」は, 法的要件として「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成 9 年厚生省令第 28 号)」および「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令 (平成 15 年厚生労働省令第 106 号)」, すなわち省令 GCP に従うことが必要であり, これら「治験」における品質管理・品質保証は製薬会社主導で厳格に行われてきた。わが国の省令 GCP は ICH-GCP の単純な翻訳ではなく, 製薬会社主導の治験に適用する目的で作られたため, 欧米で医師の行う自主臨床試験にも適用される ICH-GCP に比べるとさらに縛りが強い記載

表 ICH-GCP における品質管理・品質保証に係る記載

2. 原則	2.10 臨床試験に関するすべての情報は、正確な報告、解釈および検証が可能なように記録し、取り扱い、かつ保存されるべきである
	2.13 試験のあらゆる局面の質を保証する一定の手順を持つシステムが、実行されるべきである
5. 試験依頼者	5.1 試験の品質保証および品質管理
	5.2 開発業務受託機関 (CRO)
	5.5 試験の管理, データの取り扱い, および記録の保存
	5.18 モニタリング
	5.19 監査

となっている。

一方で医師の行う自主臨床試験（研究者主導臨床試験と呼ぶこともある）に関しては、わが国に拘束力を持つ法的要件は存在せず、そのために厳格な「治験」とは似ても似つかぬレベルの臨床試験が多々行われ、科学的に正しい結論を出せないばかりか、被験者である患者の人権問題にまで発展したケースもあった<sup>9)</sup>。2003年7月に「臨床試験に関する倫理指針（平成15年厚生労働省告示第255号）」が施行されたが、かなりの内容をヘルシンキ宣言と共有する粗いガイドラインに過ぎず、当面、自主研究の品質管理・品質保証はそれを行う研究者の自助努力に頼らざるを得ない。将来の患者のために適切な医療を提供するためのデータを蓄積し、エビデンスを創成する行為という点で、研究者は、治験と臨床試験の間に基本的な相違はないことを知り、臨床試験においてはできるだけエラーの少ない正確な結果を残すように、また、そのための組織およびシステム構築を行うように、最大限の努力を払うべきである、という共通認識を形成して欲しい。言い換えれば、治験であるなしにかかわらず、臨床試験を行う研究者は、ヘルシンキ宣言と臨床試験に関する倫理指針を遵守し、ICH-GCPの精神を理解し、それらを最大限尊重した試験を実行するよう努力すべきなのである。

### 3. GCP と ISO 9000

製造業等に対する品質保証システムの国際規格である ISO 9000 は、ICH-GCP の基礎となった欧州の統一 GCP に大きな影響を与えた<sup>7)</sup>。この歴史から、現行の ICH-GCP および省令 GCP で記載

されている品質管理・品質保証の根源は ISO 9000 にあると考えられ、ISO 9000 の要素をどのように臨床試験の品質保証システムの中に取り入れるかという議論はわが国でも盛んに行われた<sup>8,9)</sup>。

ISO 9000 において、品質管理・品質保証の目的は良い「製品」を顧客に届けること、または確実に仕事をするることである。「製品」とは、「活動またはプロセスの結果」と定義され、臨床試験において「製品」はデータそのものであるといえる。確実な仕事をして、確実な製品を提供する手段として、どのような組織およびシステムを作って、どのようにそれを動かすか、ということが大切であり、これが ISO 9000 のいう「品質システム (quality management system)」にほかならない<sup>10)</sup>。

ISO 9000 における品質システムは以下の5つのレベルに集約できる。すなわち、W. Edwards Deming の唱えた PDCA サイクル (plan, do, check, act) を管理の基本とした枠組みである。さらに、このような循環がうまく機能していることを実証することによって、顧客に対して信頼感を供する、このための体系的な活動の総体が品質システムである。

- (1) 用いているプロセスの文書化。
- (2) 文書化した手順に基づくプロセスの実行。
- (3) 実行されたことの記録。
- (4) 事前に決めた品質基準と結果（成果物）の比較・プロセスの有効性の検討。
- (5) さらにプロセスの改善。

実はこのようなプロセスは、医師・医療従事者にとって日々の患者診療においても生かされるべ

きものであろう。国立大学病院の独立行政法人化に伴って、医療分野一般における品質システム導入も加速される見込みであり、病院QCサークルやISO委員会等が活動していると聞いている。これらの具体的活動に関しては本稿の守備範囲を逸脱するので割愛するが、臨床試験において「製品」であるデータは、試験計画に基づく実地診療の積み重ねによって得られることを考えれば、これらの活動の品質を高めることが、将来的には医学・医療を飛躍的に発展させる原動力になるものと期待している。

### III. データマネジメントと品質管理・品質保証

#### 1. 治験の場合

まず、薬剤の承認申請のデータを提供するための臨床試験である「治験」においてその品質管理・品質保証を考えると、ISO 9000 に基づけば、その責任は治験依頼者である製薬会社にある。ところが、実際に品質システムとしてみた場合には、「製品」を作り出す医療機関と品質システム責任者の製薬会社（またはデータマネジメントを委託された第三者）を一体の構造として考える必要が生じる。責任者である製薬会社は、全く別団体である医療機関の品質を、モニタリングという活動によってコントロールしようとしている<sup>9)</sup>。治験においては、個々の医療機関における実地臨床の品質を上げる医学的努力と、製薬会社等が行うモニタリング活動と医療機関の協力によるデータの品質管理を併せたものが品質管理(QC)であり、このような全体のシステムがうまく働いていることを第三者的に審査し、保証する活動(監査)が品質保証(QA)だと考えると理解しやすい。

#### 2. 医師の自主臨床試験(研究者主導臨床試験)の場合

一方で、自主臨床試験の場合は、品質管理・品質保証の責任はすべて医師・研究者にある。この状況では、日常診療に多忙な医師がすべての試験においてその品質管理・品質保証を行うことなど、現実的には不可能である。これが、わが国の臨床試験における諸問題の根源だと筆者は考えている。臨床試験を行う研究者が、ヘルシンキ宣言と臨床研究に関する倫理指針を遵守し、ICH-GCP

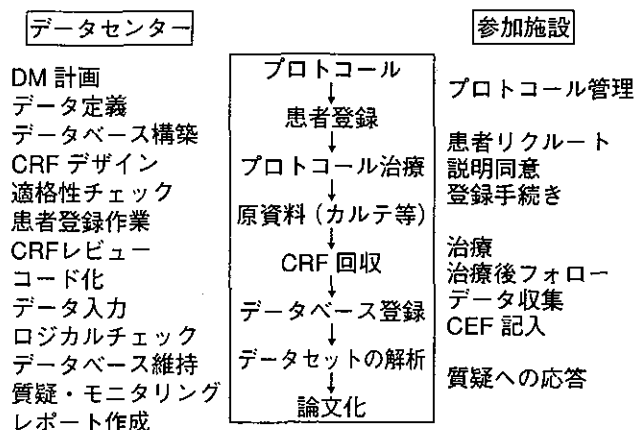


図3 データマネジメント・プロセスとデータセンターの役割 (福田, 2003より引用, 一部改変)<sup>1)</sup>  
データマネジメントの各段階において、データセンターと参加施設との共同作業により、試験データの品質管理を行いながら、臨床試験が進行する。

を最大限尊重した臨床試験を実行するためには、臨床試験の品質管理・品質保証に責任を持つ組織とシステムが不可欠である。この考えによって、平成14年度厚生労働科学研究補助金(効果的医療技術の確立推進臨床研究事業:小児分野)「小児肉腫に対する至適治療法確立のための臨床試験とその基盤整備に関する研究(主任研究者:牧本敦)」の1プロジェクトとして、国立がんセンター中央病院内に「小児がんデータセンター」を設立した。これは、冒頭に紹介したJCOGデータセンターのリソースが、成人の各種がんの臨床試験で飽和状態であったため、上記補助金を用いて小児がん分野で可能な範囲から活動を開始しようという、小児専門医の自助努力の事始めである<sup>12,13)</sup>。

#### 3. データマネジメントの各段階と品質管理・品質保証

上述の小児がんデータセンターにおけるデータマネジメントの手法は、その大部分をJCOGデータセンターから直接、間接に学び取ったものである。JCOGデータセンターのデータマネジメントの概要については文献1)に、小児がんデータセンターに関しては文献13)に記載されているので、それらを参照されたい。この項では、図3に示したデータマネジメント・プロセスの各段階について、その品質管理の実際について説明する。

### 1) プロトコールおよび症例報告書 (CRF) 作成と施設への説明

この段階は、今までの自主臨床試験ではもっとも軽視されていたと言わざるを得ない。試験のデザインと仮説、プロトコール治療とエンドポイントの明確化、評価の標準化、等について、計画の初期段階から、データセンター、生物統計家および研究事務局が協力して、プロトコールを練り上げることが品質管理の第一歩だと考えている。プロトコール確定後に、データセンターのデータマネージャー (DM) が中心となって CRF を作成する。DM はデータマネジメント計画書を初めとした各種手順書を整備し、試験開始に備える。全準備が整った後に、全参加施設を集めてキックオフミーティングを行い、試験計画、CRF への記入方法や送付方法等について説明を行う。

### 2) 症例登録

臨床試験プロトコールが、各施設倫理委員会の承認を得た後に、患者登録が開始される。施設医師は、患者がプロトコール内にある「適格規準」を満たし「除外規準」に当てはまらないことを確認してから、「症例登録票」に記載し、データセンターへ Fax 送付する。データセンターでは、判読できない文字や不足項目がないかをチェックした後に、データベース上の症例登録システムを使用して、プログラムによる適格性判定を行う。これによって、不適格症例が登録されるというエラーを最小化する。

### 3) プロトコールに基づく治療、被験者の観察、データ収集

患者登録がされた後は、プロトコール治療が開始されるが、通常、医師は臨床試験の被験者とそれ以外の患者を区別して扱うことは少ないと考えられる。そのため、タイムリーな観察やそれに基づく CRF の記載と回収を行うためには、データセンターによって進捗管理がなされることが理想的である。小児がんデータセンターでは、進捗管理プログラムを採用し、化学療法の治療コースを単位とした visit 型の CRF を定期的に送付し、その内容のチェックと施設へのフィードバックをこまめに行うことにより、治療の初期からデータの品質管理を行っていく。回収された CRF の記載

が正しいか、記載内容に矛盾はないか、有害事象などの追加情報は必要ないか、等を目視チェックとロジカルチェックで行う。これらは前もって定めたチェックリストに基づいて行われる。記載内容の不明点や矛盾点は、発生源である施設の医師・研究者に問い合わせの上、修正を行う。

### 4) データ入力

あらかじめ当該試験用に構築したデータベース上に、あらかじめ定めた入力マニュアルに基づいてデータ入力を実施されるが、正確性を高めるために、2名の独立した入力者によるダブルエントリーを行う。さらに、別の DM によって入力データの一致性が確認される。

### 5) モニタリング

JCOG では、データセンターが電話による問い合わせ形式で行う「中央モニタリング」を行っている。これに対し、小児がんデータセンターでは、施設の第一登録症例に関しては施設訪問による「施設訪問モニタリング」を併用することを考えて、現在手順を整備中である。また、試験の進行中に問題のあるケースが発生した場合には、監査とモニタリングを兼ねた施設訪問を行う予定である。

### 6) 監査

上記 1)～5) の各段階において、品質管理 (QC) が行われる。これらの各品質管理がシステムとして有効に機能しているかどうか、を第三者評価することが監査、であり品質保証 (QA) である。ところが、具体的な監査として何を行うか、という細かな規定は GCP 上にはなく、監査の方法は、治験依頼者や臨床試験の責任者が、自己の責任で決定する事項であると考えられる<sup>14)</sup>。小児がんデータセンターにおける監査は、当面 JCOG 監査マニュアル<sup>15)</sup>を参考に行う予定であるが、今後、医師主導治験プロジェクト等の経験を通じて、より効率的かつ効果的な監査の方法を研究し、模索していくことになるであろう。

### おわりに

臨床試験におけるデータマネジメントの重要性を、具体例と GCP や ISO 等の法的要件を絡めながら解説した。本稿の執筆初期には、中央データ

センターの品質管理・品質保証のみに着眼していたが、ISO 9000 等に関する論文を精読すると、医療および臨床試験における品質管理・品質保証は、決して中央だけの努力では成し遂げられないことに改めて気づかされた。真に医学の進歩に貢献しうる臨床試験を行うためには、その主たる担い手である医師・研究者が、単に臨床試験のデータのみならず、日々の臨床実践の内容そのものの品質を再度考え直し、その改善のために真摯に努力していく姿勢が必要だと強く感じる。わが国の臨床試験の基盤整備を進めるためには、中央データセンターにおいて品質管理・品質保証システムを確立すると同時に、臨床試験に参加する施設・医師・研究者が、自身の臨床実践の品質管理を行うという二重の自助努力が必要となるであろう。

## 文 献

- 1) 福田治彦：研究者主導のがん多施設共同臨床試験におけるデータマネジメント. 小児臨床薬理学会雑誌 16 : 76-82, 2003
- 2) 日本臨床腫瘍研究グループ (訳) : National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria version 2.0~日本語訳 JCOG 版・第2版~. [http://www.jcog.jp/SHIRYOU/CTCJ\\_v20revised2001\\_09.pdf](http://www.jcog.jp/SHIRYOU/CTCJ_v20revised2001_09.pdf)
- 3) Green S, Benedetti J, Crowley J : Clinical Trials in Oncology 2nd ed. Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, USA, 123-163, 2002
- 4) Rivkin SE, Green S, Metch B, et al : Adjuvant CMFVP versus melphalan for operable breast cancer with positive axillary nodes : 10-year results of a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 7 : 1229-1238, 1989
- 5) International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) : Guideline for Good Clinical Practice. <http://www.nihs.go.jp/dig/ich/efficacy/e6/e6step4.pdf>
- 6) 仲正昌樹, 打出喜義, 仁木恒夫 : 「人体実験」と患者の人格権—金沢大学付属病院無断臨床試験訴訟をめぐって—, 御茶の水書房, 東京, 2003
- 7) 伊藤秀晴 : ICH-GCP に要求される治験の品質保証とは. 技術情報協会(編) : 信頼性向上をめざした治験における QC 業務と QA 対応, 3-13, 技術情報協会, 東京, 2002
- 8) 臨床評価刊行会 : ISO 9000 について—矢野友三郎氏との討論—. 臨床評価 28 : 5-31, 2000
- 9) 藤田 剛 : ISO 9000 と治験管理の新しい試み. 臨床評価 28 : 51-72, 2000
- 10) 加藤洋一 : ISO 9000 による品質保証の基本的な考え方. 臨床評価 28 : 33-50, 2000
- 11) International Organization for Standardization : Guidance on the process approach to quality management systems. <http://www.iso.ch/iso/en/iso9000-14000/iso9000/2000rev9.html>
- 12) 牧本 敦 : 小児悪性腫瘍領域における取り組み. 小児臨床薬理学会雑誌 16 : 59-63, 2003
- 13) 牧本 敦 : 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. 小児科診療 67 : 577-582, 2004
- 14) 畑 誠一 : 治験の信頼性を確保する QA 監査の留意点. 技術情報協会(編) : 信頼性向上をめざした治験における QC 業務と QA 対応, 159-221, 技術情報協会, 東京, 2002
- 15) JCOG 監査委員会(編) : JCOG 監査マニュアル version 3.1. [http://www.jcog.jp/SHIRYOU/JCOG\\_auditmanu\\_ver3.1.pdf](http://www.jcog.jp/SHIRYOU/JCOG_auditmanu_ver3.1.pdf)

## Quality Control and Quality Assurance for Data Management in Clinical Trials

ATSUSHI MAKIMOTO

*Division of Pediatric Oncology, National Cancer Center Hospital*

**Key words** : Quality control, Quality assurance, Data management, Clinical trials, Good clinical practice (GCP).  
Jpn. J. Pediatr. Surg., 36(7) ; 846~854, 2004.

Quality control (QC) and quality assurance (QA) of data in clinical trials are so important because potential bias could change not only the results of a trial but also the future direction of development of therapies. Guidelines for good clinical practice

(GCP) include many regulations about QC/QA, which were transferred from the International Organization for Standardization (ISO). Improving procedures in data management in accordance with these guidelines is important for both central data centers and local institutes that perform qualified clinical trials which could produce firm evidence and could finally contribute to improved medical practice.

## 用語解説

### cohort study

何らかの共通要因, 例えば同じ疾患, 同じ曝露要因など, を持った集団 (コホート) を追跡し, 死亡, 疾病の発生などのイベントの発生を観察し, イベントと要因の関連を明らかにする疫学の研究方法の一つ。前向きコホート研究では, 対象者の曝露要因を研究者が調べるところから研究が始まる。これに対して後ろ向きコホート研究では, すでに曝露がおこってしまった後で, 研究者が後ろ向きにその状況を調べ, さらにその集団を追跡調査することで, 疾病の発生を確認する。コホート研究は, 通常は観察研究の範疇である。しかし, 十分な介入試験計画や統計学的評価計画を立てずして行ってきた旧来の臨床研究 (または治療研究) は, 一定の治療を施された一定の疾患群を観察している, と考えることもできるため, コホート研究の一種ととらえることができる。

### prospective study

研究計画がデータの発生よりも前に行われ, すべてのデータを前向きに収集していく研究方法の総称。観察研究の中では, 前向きコホート研究が単に「前向き研究」と呼ばれることがある。これに対する後ろ向き研究は, 症例対照研究である。前向きコホート研究では, 最初に健康な人の生活習慣 (喫煙・飲酒・食生活) などを調査し, この集団を「前向き」に追跡調査して, 後から発生する疾病を確認する。これに対して, 症例対照研究では, 最初に疾病にかかった人 (症例) を選び, 次にその人達と性別や年齢などのそろった健康人 (対照) を選んで, 両者の生活習慣などを過去にさかのぼって「後ろ向き」に調査する。EBMの偏重によって, 「前向き研究」という用語から, 介入的研究である臨床試験をイメージする臨床医が多いが, 必ずしもそうではない。「前向き研究」という用語のとらえ方は研究者によって個人差があるため, より詳細な用語を用いるよう注意が必要である。

### モニタリングと監査

ICH-GCPによると, 広義のモニタリングは, 試験の進行状況を監督し, 試験がプロトコール, 標準業務手順書, GCP およびその他の規制要件に従って, 実施, 記録および報告されることを保証する行為, とされる。狭義のモニタリングは, 臨床試験のデータ管理において, 定期的にデータの収集状況やその内容についてチェックを行うことである。具体的には, 実際にはなされていない報告内容の抽出, 原資料との記載不整合の訂正, 脱落例や有害事象の発生パターンに基づくプロトコール修正, 症例集積率に基づく研究期間の見直し等, さまざまな役割がある。監査には, 施設監査, プロセス監査, 記録監査, コンピュータバリデーション監査, ドキュメント監査など, さまざまな種類のものを含むが, 一般には臨床試験において行われているデータ管理, モニタリングを含めた品質管理プロセスが全体として妥当で, 体系的に信頼できることを第三者的に確認する行為である。

### 臨床試験における品質管理と品質保証

臨床試験において「製品」はデータであり、この品質を管理するために、データセンターにおいては、プロトコル作成から、患者登録、症例報告書の管理、システム管理、統計解析、報告書作成など、多段階の活動を行っている。これらひとつひとつの活動は標準業務手順書に従って行われ、各作業は記録され、記録は保管され、モニタリングの対象となってチェックされ、データ品質が保持される。これらの活動のひとつひとつが「品質管理」である。一方、この「品質管理」を含むすべてのプロセスが全体として正しく行われ、信頼できるデータおよび正しい結論を導いている、ということを確認、保証する活動が「品質保証」である。通常、第三者による監査の結果に基づいて「品質保証」が確立される。

### 効果安全性評価委員会

試験期間中に統計センターで定期的に行われる中間解析結果を第三者の立場から審査し、臨床試験が適正に行われることを監視する委員会。役割は以下のとおり。多段階試験法による臨床試験や、比較的長時間を要する臨床試験において、試験終了前に判定できる有意な効果をできるだけ早期に発見し、被験者に不利な治療を不必要に続けないようにすること。治療を中断するに値する重大で予期し得なかった副作用が有意な頻度で見られるかどうかをチェックすること。臨床試験がプロトコルに則って適性に行われているかどうかについて評価すること。現在の日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の効果安全性評価委員会では次の4つの役割を担っている。(1) 中間解析結果の審査, (2) 有害事象の審査, (3) モニタリングレポート審査, (4) 上記(1)~(3)を受けて、プロトコルの中止・修正を決定すること。独立データモニタリング委員会、と呼ばれることもある。

＜牧本 敦＞

## 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。

#### 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

### 「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



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

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いけない。

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。

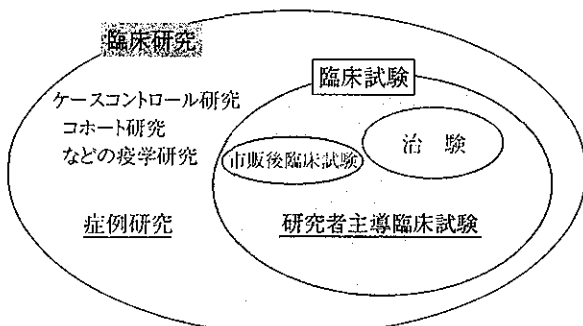


図1 臨床実践に基づく症例研究と臨床試験の関係  
論文を読むことで両者が区別できなければ、方法論を混同しているので要注意である

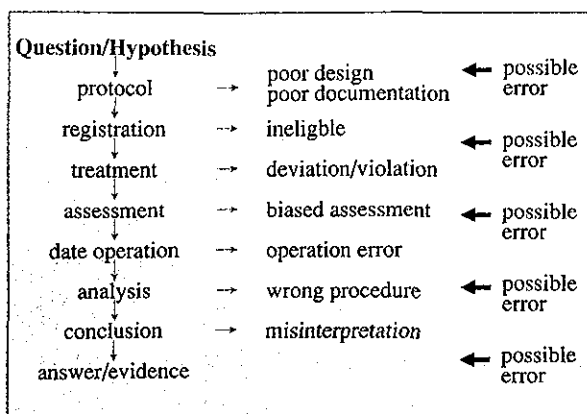


図2 臨床試験の各段階におけるエラーの発生  
試験結果の信頼性を確保するために、各ステップでのエラーを最小化する努力が必要である

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倍増し、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

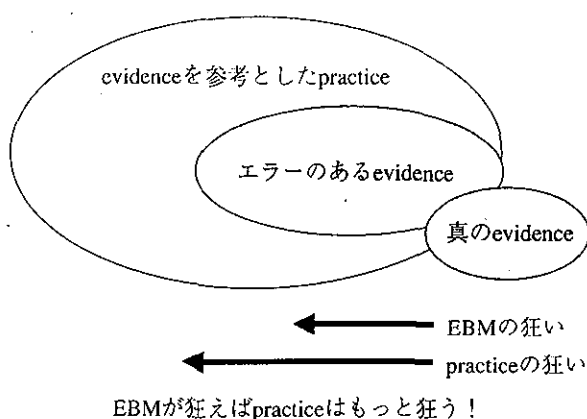


図3 EBMと臨床実践

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の評価、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。

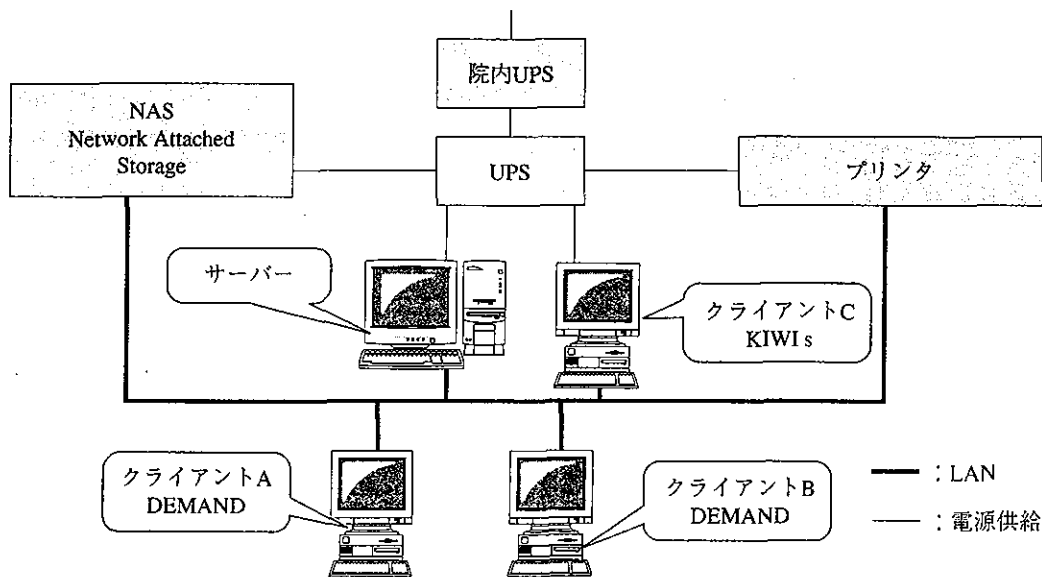
平成15年7月30日に施行された「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省告示第255号)においても、ヘルシンキ宣言の精神をほぼ100%受け継いだ内容となっている。牧本班ではこれらの医学研究における原則を反映し、活動原則を作成した。今後はこの活動原則に基づき、ヘルシンキ宣言と、ICH-GCPに謳われている臨床試験の倫理性と、科学性を保証する諸条件をひとつひとつ整備していくことが必要であり、以下に述べるような基盤整備を行っている最中である。

### 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、厚生労働科学研究掘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。