

図1 がんの治療開発と研究者主導臨床試験

承認」は治療開発全体の前半部分，すなわち「早期治療開発」の一部に過ぎず，「標準治療の進歩」に至る「後期治療開発」は企業治験以外，すなわち「研究者主導臨床試験」が担わなければならない(図1)。こうした背景と，そもそも抗がん剤は他疾患用薬に比して市場規模が小さく“儲かる薬”ではないことから，とくに米国でのがんの治療開発には，他の疾患領域にはみられない特徴がある。

- ①米国においては国立がん研究所(National Cancer Institute; NCI)が自ら抗がん剤を開発する世界最大の抗がん剤スポンサーである(治験届品目数は150以上で，どの製薬企業よりも多い)。
- ②米国においてはNCIが早期～後期のがん治療開発全体の統括・調整・監視を行っている。
- ③欧米では恒常的な中央機構をもつ研究者主導の多施設共同臨床試験グループ(Cooperative Group)が後期治療開発の主体である。これらは米国においても「がん」にユニークな状況であるが，こうした背景から，がんのCooperative Groupに臨床試験，とくに研究者主導臨床試験のノウハウが蓄積し，がん

限らず臨床試験の方法論全体をがんのCooperative Groupがリードしてきた。

米国のCooperative Group

1950年代半ばに，有力ながん研究者が自発的に近隣の医療機関を募って多施設共同研究を行うグループを組織しだしたのが始まりで，それを「官」が追認する。1958年にNCIが「Clinical Trials Cooperative Group Program」として予算化し，公募に応じたグループをNCIが認定して研究費(当時1グループ当たり年間約6.5億円，2000年現在13億円)を出して「Cooperative Group」が公式化された。当初17グループあったが，以後，統合廃止などにより，現在は9つのグループがある(表1)。

米国ではNCIの管轄下で，単施設～少数施設で行われる第Ⅰ相試験～第Ⅱ相試験の早期開発は，全米で60ある「NCI指定がんセンター」が主として実施し，多施設で行われる第Ⅱ相試験～第Ⅲ相試験の後期開発をCooperative Group(とその参加施設)が担っている。NCI管轄下の早期開発と後期開発の間に，販売承認を得るための第Ⅲ相試験という企業治験のステップが入るが，そのステップ以外

表1 米国の Cooperative Groups

成人がんの共同治験 (Adult-oriented)
<ul style="list-style-type: none"> • Cancer and Acute Leukemia Group B (CALGB) • Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) • North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) • Southwest Oncology Group (SWOG)
婦人がんの共同治験 (Disease-oriented)
<ul style="list-style-type: none"> • Gynecologic Oncology Group (GOG) • National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)
放射線治療の共同治験 (Specialty types)
<ul style="list-style-type: none"> • Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) • American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) • Children's Oncology Group (COG)

の治療開発の多くの臨床試験に直接・間接に NCI が関与しており、米国でのがん治療開発は「国家主導」主体で行われているといえる。そうした事情を反映して、企業治験も含むすべてのがん臨床試験への参加患者の約6割が NCI Cooperative Group の臨床試験に参加しており、また、がんのすべての第Ⅲ相試験のうち企業治験は2割で、その約倍の4割が

Cooperative Group の試験である。

Cooperative Group の組織形態はその研究実施要綱で指示されているため、どのグループもほぼ共通で、図2に示すように「Statistical Center (または Data Management Office)」、 「Operations Office (または Operations Center)」と呼ばれる2つの恒常的な中央機構を有し、数百の医療機関が参加して「医療機関研究ネットワーク」を構成する。Cooperative Group には「NCI 指定がんセンター」も参加しているが、その場合も早期開発に携わる研究者(臨床薬理や第Ⅰ相試験の専門家)と Cooperative Group に参加している研究者(腫瘍内科医や疾患の専門家)とは通常別であり、また Cooperative Group の参加施設の主体は「NCI 指定がんセンター」以外の一般病院であることから、早期開発と後期開発とで役割分担がなされている。

Cooperative Group の品質管理体制

米国では、日本のように「治験」と「それ以外」がまず分かれるのではなく、事実上すべての臨床試験が、刑事罰(データ捏造に対す

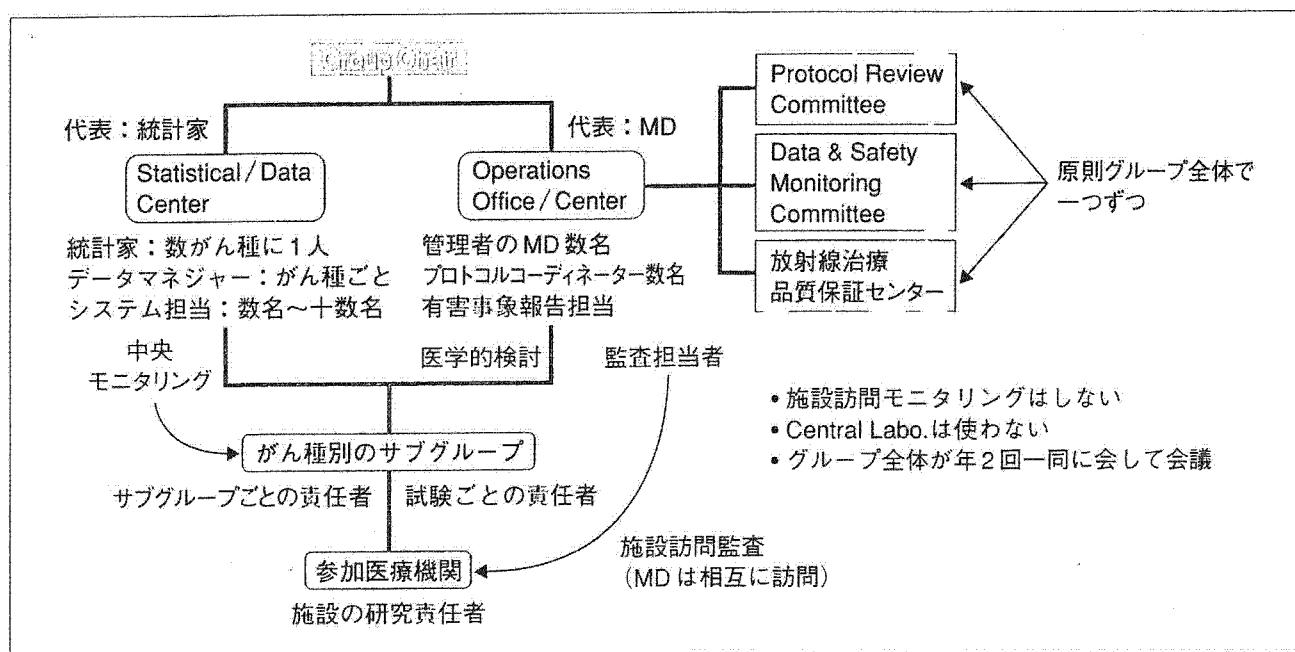


図2 がんの Cooperative Group の中央機構

る懲役刑の実例あり)を伴う連邦規則(コモンルールといわれる)¹⁾の規制を受ける。このコモンルールは、おおざっぱにいうと、医薬品の臨床試験の実施の基準(Good Clinical Practice ; GCP)のうち、倫理審査委員会(Institutional Review Board ; IRB)やインフォームド・コンセントに関する要件といった倫理要件のコアの部分に相当するため、たとえるなら、日本での「臨床研究に関する倫理指針」²⁾が「法」として公式にすべての臨床試験に課せられているとイメージすればよい。「治験」の場合は、このコモンルールに加えて米国食品医薬品局(Food and Drug Administration ; FDA)の規制が上乘せされるという構造である。

したがって、Cooperative Groupの試験は、日本での「GCP完全準拠の治験」レベルでの品質管理・品質保証は行われてはいない。コスト面でも、企業治験の第Ⅲ相試験が1本10億円～20億円といわれているのに対して、Cooperative Groupが企業から受託する第Ⅲ相試験は1本1億円以下といわれている。Cooperative Groupの試験が「省エネ・省コスト」になっている理由は大きく2つある。1つが「施設訪問モニタリング」を行わないことであり、Cooperative Groupには通常「モニター」はいない。施設訪問モニタリングを行わない代わりに、「中央モニタリング」と恒常的に行う(NCIの指示により施設は3年に1回以上監査を受ける)「施設訪問監査」の組み合わせで、参加施設としての「質」を恒常的に担保し、ひいては個々の試験の質を担保するという構造になっている。ただし、米国ではCooperative Groupに参加するような施設では必ず日本での臨床試験(治験)コーディネーター(Clinical Research Coordinator ; CRC)に相当するスタッフが臨床試験の実務を担っている。

もう1つの「省エネ・省コスト」の要因が「標

準化」である。「治験」以外の通常のCooperative groupの試験の中央経費は1本当たり数百万円のオーダーであり、商業的開発業務受託機関(Contract Research Organization ; CRO)に委託した場合より2ケタ安い勘定になる。その主たる理由が「標準化」である。Cooperative Groupでは、プロトコル、症例報告書(Case Report Form ; CRF)、患者登録システム、患者データのデータベース、施設・研究者情報データベース、データマネジメントの手順、解析プログラム、各種レポート、論文記述テンプレートなどを試験横断的に標準化・一元管理することにより、試験ごとの作業および教育に要する手間と時間を節約するとともに、標準化された手順に従って作業を行うことで、試験の科学的・倫理的な「質」を確保している。Cooperative Groupに蓄積されてきた臨床試験のノウハウとは、この「標準化」されたプロセスにはかならない。

「医師主導治験」に関していうと、NCI指定がんセンターやNCI Cooperative GroupもFDA未承認の効能効果に対して治験届に相当するInvestigational New Drug(IND)申請をして治験を行うことがあるが、その場合「スポンサー」はNCIなのでFDAにIND申請を行うのは基本的にはNCIであり、その他のFDAへの報告や折衝もNCIが行う。そのため研究者にとっては医師主導治験とそうでない研究者主導臨床試験とで実務上の負担の差はそれほど大きくない。米国では国の機関が「自ら治験を実施する者」となって組織的に医師主導治験を行っているといえる。

日本臨床腫瘍研究グループ

—Japan Clinical Oncology Group(JCOG)—

JCOG³⁾は、厚生労働省がん研究助成金の5つの指定研究班(17指-1～5)を中心とする多施設共同研究グループであり、2006年現在、厚生労働科学研究費第3次対がん総合戦略研

究事業の研究班を含めて計33の研究班の任意の集合体で、法人格は有さない。日本には「Clinical Trials Cooperative Group Program」に対応する仕組みがないため、JCOGは米国のCooperative Groupとは異なり、厚生労働省から「JCOG」として認証されているわけではない。がん治療開発には研究者主導の後期治療開発およびその担い手としてのCooperative Groupが不可欠との認識から、欧米をお手本として初代JCOG代表者である下山正徳(現 国立病院機構名古屋医療センター名誉院長)が中心となって1980年代半ばから自主的に組織化してきた。2006年現在、約200の医療機関の臨床医が所属する専門領域別の13グループと、中央機構であるJCOGデータセンター・JCOG委員会事務局からなり、第2代JCOG代表者の西條長宏(国立がんセンター東病院副院長)が統括する。登録中の試験数は約25、登録終了後が約45、準備中が約20の計約90の試験を実施もしくは計画中であり、化学療法のための試験は約1/4、手術手技評価の試験が約1/5で、残りが集学的治療の試験である。化学療法レジメンは、基本的には市販薬の承認効能・用法・用量の範囲内の併用であり、一般保険診療としてプロトコル治療がなされる。これまでは当然ながら承認申請目的の「治験」は行ってこなかった。

JCOGでの第1号医師主導治験

次節で紹介されている医師主導治験一覧のなかで、食道癌に対するティーエスワンの治験が、現在準備中のJCOG第1号医師主導治験(研究代表者/治験調整医師：国立がんセンター東病院・大津敦部長)である。これは臨床病期Ⅱ期Ⅲ期の食道扁平上皮癌患者に対するティーエスワン+シスプラチン併用化学放射線療法第I/Ⅱ相試験であり、食道癌に対する化学放射線療法としての標準レジメンである5FU+シスプラチン併用化学放射線療法

を上回る有効性があるかどうかを調べることを主な目的とするが、ティーエスワンが食道癌に対する承認が得られていないことから医師主導治験として行うことを考え、日本医師会の治験推進研究事業に応募して採択された。

JCOGでは米国のCooperative Groupに準じた、ヘルシンキ宣言や「臨床研究に関する倫理指針」レベルの品質管理・品質保証システム、つまり中央モニタリング、データマネジメント、施設訪問監査などのシステムをすでに有しているが、必ずしも「GCP準拠」ではないため、通常のJCOG試験では行っていない手順をこの医師主導治験では行う予定である。主なものは以下のとおりである。

1. 施設訪問モニタリング

先述のように、欧米のCooperative Groupでは施設訪問モニタリングは行っておらず、われわれは医師主導治験においても中央モニタリングと施設訪問監査の併用で十分と考えているが、現時点では十分であることの証拠がないため、今回の医師主導治験では施設訪問モニタリングを行う。ただし、企業治験のように全例の全データに対して行うのではなく、一定の規準でサンプリングした一部のデータに対してのモニタリングを行う予定である。この医師主導治験により、これでも十分な品質が保たれることが示されれば、将来は中央モニタリングと施設訪問監査のみで医師主導治験を行えると考えている。

2. 治験調整事務局

規制当局(医薬品医療機器総合機構)への直接的な副作用報告やGCP上の必須文書の管理など、通常のJCOG試験では行っていない業務が必要となるため、本試験用に治験調整事務局担当者を置き、治験調整医師を支援することとした。

3. 外部監査

JCOGでの通常の施設訪問監査は個々の試

験単位ではなく、医療機関単位で一度に複数の診療科、複数の試験に対して行っており、この医師主導治験のために専属の監査担当者を置く余裕がないため、外部監査を受ける予定である。もちろん、本医師主導治験終了後には、参加施設およびJCOG中央機構は規制当局からの監査(GCP適合性調査)を受ける。

おわりに

「がん」領域では、米国ではNCI主導で整備されてきた研究者主導臨床試験のインフラが基礎となって、企業治験との有機的な役割分担により治療開発が精力的に進められてい

る。日本では企業治験の体制整備が先行し、研究者主導の治療開発体制は後回しになった。医師主導治験が法的に可能となったことが、単に承認申請の手段が増えたことにとどまらず、また「がん」に限らず、研究者主導臨床試験を含む治療開発全体の推進につながることを期待して稿を終える。

参考文献

- 1) <http://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.htm>
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>
- 3) <http://www.jcog.jp>

2

研究者主導臨床試験

a. 研究者主導臨床試験とは

「臨床研究 (clinical research)」とは、広く「医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される医学系研究であって、ヒトを対象とするもの (個人を特定できるヒト由来の材料及びデータに関する研究を含む)」を指す (「臨床研究に関する倫理指針」)。

図1に示すように、臨床研究はまず「観察研究 (observational study)」と「介入研究 (intervention study)」に大別される。観察研究は、疾病の自然経過を観察したものや、通常の日常診療として行われた医療行為とそのアウトカムを検討するものを指し、症例報告、ケースシリーズ研究、ケースコントロール研究、コホート研究等が含まれる。介入研究は、試験的・系統的・意図的な何らかの介入 (予防法・診断法・治療法・ケア) を行い、そのアウトカムの評価を目的とするものであり、この介入研究を通常「臨床試験 (clinical trial)」と呼ぶ。

さらに「臨床試験」は、そのスポンサー (試験の実施・管理に主たる責任を有する個人又は法人で、通常その試験のための資金提供者。出資者のみの意味ではないことに注意) により「企業主導 (型) 臨床試験」と「研究者主導 (型) 臨床試験」に大別される。「企業主導臨床試験」は、医薬品や医療機器の製造販売業者が、厚生労働大臣による製造販売承認を得ることを目的として薬事法とGCP (臨床試験の実施の基準に関する省令) に従って行う「治験」や、製造販売承認後の再審査資料作成の目的で行う「製造販売後臨床試験」が該当する。これらの試験の責任者は製造販売業者であり、薬事法上の「治験依頼者」あるいは「製造販売後臨床試験依頼者」と定義され、薬事法とGCPの規制を受ける。「企業主導臨床試験」以外の全ての臨床試験 (図1の白抜き部分) が「研究者主導臨床試験」と位置付けられる。ただし、平成15年7月施行の改正GCPにより可能となった「医師主導治験」は「研究者主導」ではあるが、薬事法の規制を受ける「治験」であり、かつ極めて少数であるため、本項では「研究者主導臨床試験」には含めないこととする。また、「研究者」とは医師に限らず、医師以外の疫学者、看護師、薬剤師、技師、心理学者ほか、「疾病の予防方法、診断方法、治療方法の改善や疾病原因、病態の理解、患者の生活の質の向上を目的」として人を対象とする研究を行う者全てを含むが、本項では、実際に数のうえで圧倒的多数を占める「臨床医」主導の「治療」の臨床試験を中心に述べる。

日本では1997年のGCP導入以降、産官学あげてもっぱら企業主導の「治験」を推進してきたため、「臨床試験」といえば大部分が「治験」かのように議論されがちであるが、少なくとも「がん治療」の分野においては全く正反対である。「がん治療」の分野で日本最大の学会である「日本癌治療学会」の2000年総会の発表演題数の内訳を見ると演題の約2割弱を占める「臨床試験 (介入研究)」のうち、企業主導の「治験」はわずか3.5%であり、残りの96.5%が「研究者主導臨床試験」であった。企業の治験全てが日本癌治療学会で発表されるわけではないだろうが、研究者主導臨床試験も同様なので、実は世の中の大部分の臨床試験が「研究者主導臨床試験」である。

b. 研究者主導臨床試験の目的

「研究者主導臨床試験」には、II-③「トランスレーショナルリサーチ」で記載されるように、遺伝子、細胞/組織、未承認薬物等を用いた臨床試験も含まれるが、ここでは研究者主導臨床試験の大部分を占める「市販の医薬品や医療機器を用いた臨床試験」（「市販後“の”臨床試験」といってもよい）についてのみ記載する。個々の疾患に対する治療体系の中での「医薬品」（や医療機器）の位置付けにより、疾患に対する治療開発の中で研究者主導臨床試験が果たす役割は異なり、臨床医の「研究者主導臨床試験」の捉え方や取り組みにも自ずと違いが生じる。対極的な例を図2と図3に示す。

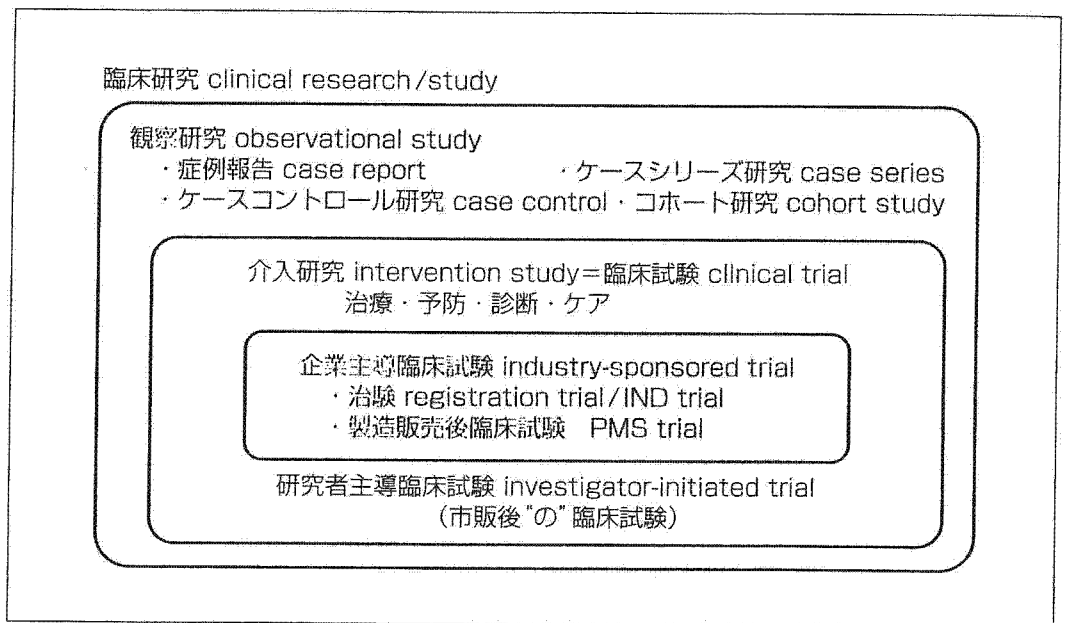


図1 臨床試験の区分

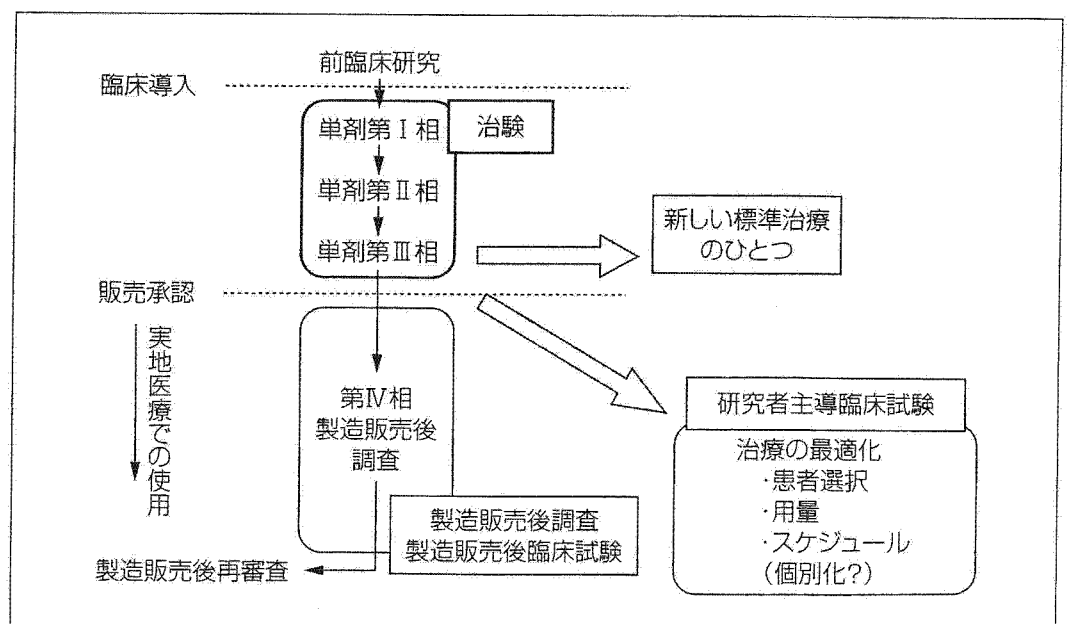


図2 単剤の薬物療法が主体の疾患に対する治療開発

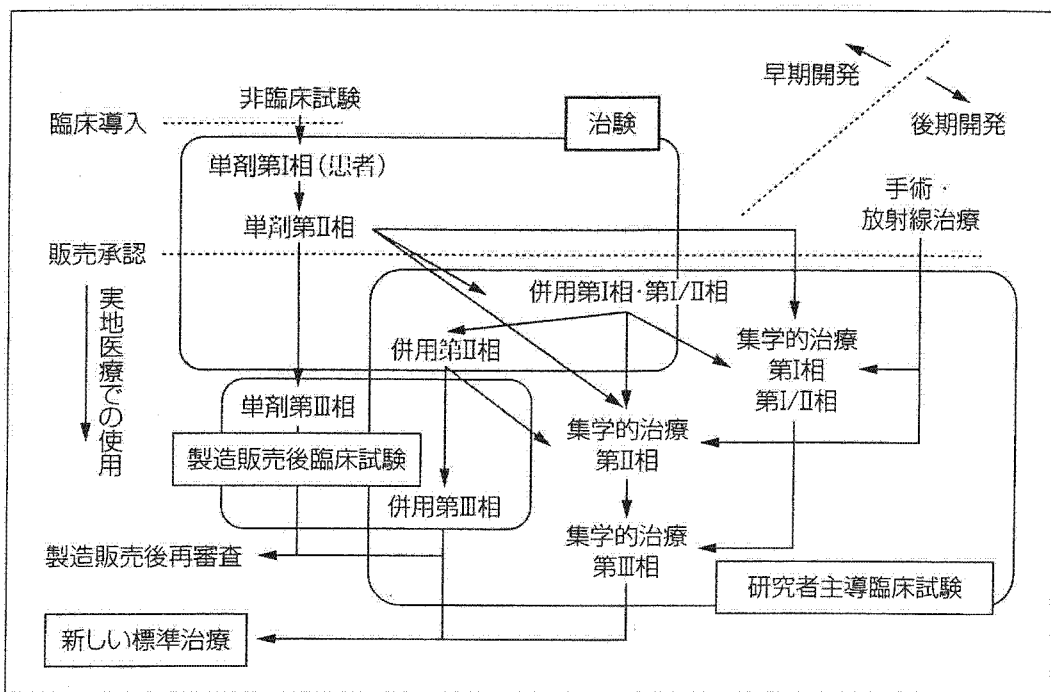


図3 がんの治療開発

図2は、単剤の薬物治療が標準治療である領域(典型的には降圧剤)における企業主導臨床試験と研究者主導臨床試験の関係を示したものである。新しい降圧剤が製造販売承認を受ける過程はもっぱら製薬企業による治験としてなされ、エビデンスレベルの高い第III相ランダム化比較試験により有用性が示された新薬として製造販売承認がなされ「新しい標準治療(標準薬)のひとつ」が世に出ることになる。ここまでの過程において、当該疾患の専門家である臨床医は、企業から治験を受託して実施する治験責任医師や治験分担医師、あるいは助言者としての参加であり「主体」ではない。したがって、臨床医が「主体」となる研究者主導臨床試験は、企業の治験により産み出された「新しい標準薬のひとつ」を「よりよく使う」ための研究と位置付けられる。研究者主導臨床試験としてランダム化比較試験を行う場合も、既にある程度以上の有効性・安全性のデータがある治療薬同士の比較を行うことになるため、先行して第II相試験が必要である場合は少ない。そのため、こうした領域の研究者主導臨床試験には、第I相・第II相・第III相という治療開発の相(phase)の区別や概念は必須ではなく、筆者の印象でも、実際に相を意識して計画された研究は少なく、むしろ疫学研究の方法論の重要度が高い。

一方、販売承認に第III相ランダム化比較試験が要求されない稀少疾患や単剤の薬物治療が標準治療ではない疾患領域、典型的には「がん」の治療においては、市販の医薬品を用いる研究者主導臨床試験は「治療開発」そのものの一部を担う。図3にがん治療における状況を示す。単剤の薬物療法が標準治療であるがん種は例外的であり、多くのがん種で、薬物療法(併用化学療法)、手術、放射線治療の複数を組み合わせる「集学的治療」が標準治療となっている。そのため、企業主導臨床試験は「早期開発」に過ぎず、市販の抗がん剤を用いる研究者主導臨床試験は「後期開発」として標準治療の確立に不可欠の存在といえる。こうした背景から、がん治療の分野では企業主導か研究者主導かを問わず、臨床試験に第I相・第II相・第III相という相の概念が極めて重要かつ一般的であり、個々の臨床試験の当該疾患の治療開発における位置付けが明確であることが要求される。そもそも第I相→第II相→第III相という体系の成立自体にも、がん治療開発の世界最大の

スポンサーである米国 NCI (National Cancer Institute) の影響が大きいといわれており、がんの臨床試験の方法論が他の疾患に比してより類型化され、先進的であるとされているのにはこうした背景がある。

その他の疾患領域における研究者主導臨床試験の位置付けや方法論は、降圧剤治療とがん治療を2つの極として、両者の中間形態をとるだろう。がん治療の領域でも、放射線治療では「第Ⅰ相→第Ⅱ相→第Ⅲ相」の治療開発戦略が可能であるが、手術法の開発ではそうした戦略は必ずしも容易ではないように、「第Ⅰ相→第Ⅱ相→第Ⅲ相の方法論」は必ずしも全ての疾患領域に適用可能であるわけではない。しかし、スタッフや設備の整った先進的施設で少数例を対象として安全性を確認する第Ⅰ相、多施設に拡大して数十例で有効性と安全性を確認する第Ⅱ相、最終段階として多施設で数百例～数千例を対象に総合的な有用性をランダム化比較により決定する第Ⅲ相というステップで治療開発を進めることは、少なくとも現時点では科学的倫理的に最も妥当な方法と考えられることから、疾患領域を問わず研究者主導臨床試験を実施する者は参考とすべきである。

c. 研究者主導臨床試験が従うべきルール

ヘルシンキ宣言に「医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験 (experimentation) に一部依存せざるを得ない研究に基づく (日本医師会訳)」とあるように、企業主導・研究者主導問わず、臨床試験は「医学の進歩」のため、すなわち将来の患者さんによりよい治療・診断・予防・ケアを提供するために行われる。もし、動物実験や細胞実験のみでこの目的が達成されるならば「ヒトを対象とする試験」は必要ないのだが、残念ながら現代医学はそのレベルに達していないため、やむを得ず「ヒトを対象とする試験」=臨床試験が必要なのである。いわば臨床試験は「必要悪」であり、「必要」がない臨床試験 (新たな価値を生み出さない試験や無駄な重複) や「ヒトを対象とする」資格のない試験 (被験者への配慮が足りない試験や危険が利益を上回る試験) は「ただの悪」である。われわれが行う臨床試験を「ただの悪」ではなく、せめて「必要悪」とし、試験に参加してくれる被験者 (目の患者さん) に対する義務を果たしたうえで将来の患者さんに貢献するものとするために守るべきルールとして各種の研究倫理規範や法規制が存在する。

国際的な倫理規範としては、世界医師会のヘルシンキ宣言、国際医科学評議会 (CIOMS) と世界保健機構 (WHO) 合同でのガイドライン、日米 EU 三極合同の ICH の各種ガイドライン等があるが、それらの国内法への取り込みは各国さまざまである。

④ 米国の状況

臨床研究に対する倫理要件遵守の法制化が最初になされたのは米国であり、1974年の国家研究法に続いて、1981年に保健福祉省 (DHHS) が出資する研究が遵守すべき連邦規則「45CFR46」として法制化され、1991年からは17の連邦政府機関がこれに倣ったことから、以後「コモン・ルール」として実質的にほぼ全ての研究者主導臨床試験が法規制を受けるようになった。45CFR46自体はそれほど詳細な規定ではなく、ヘルシンキ宣言で述べられているような倫理要件が遵守されるよう監視する倫理審査委員会 (IRB) の要件や責務を規定することを通じて研究の倫理性を確保しようとするものである。ただし注目すべき点は、45CFR46には企業主導か研究者主導かの区別はなく、全ての医学研究を対象とする基本法、すなわち「1階」に相当するルールであることである。これに加えて特殊なタイプの研究には「2階」部分として、例えば販売承認を目的とする企業主導の治験は食品医薬品局 (FDA) による規制 (21CFR シリーズ) が別途かけられることになる。

㊦ 欧州の状況

欧州連合 (EU) はいうまでもなく多国家の共同体であり、これまでは臨床研究の法規制も各国でバラバラであった。しかし、2002年に達成された通貨の統合と同様、EU内の規制の統合を意図して2001年5月に「EU臨床試験指令 (EU Clinical Trial Directive)」が公布され、EU各国は2004年5月1日までに法制化の義務を負うことになった。

EU臨床試験指令は、医薬品を用いない臨床試験は適用外としているが、米国45CFR46と同様、企業主導か研究者主導かの区別はなく、販売承認を目的とした治験には追加の規制が課せられるという「1階」のルールとなっている。

㊧ 日本の状況

前項で紹介されたように、製造販売承認を目的とする企業主導の治験に対しては1997年の新GCPにより過剰ともいえる厳格な規制が敷かれ、「治験の国内空洞化」が懸念されるなか、製薬企業や医療機関の現場の懸命の努力により治験“データ”の質は格段に向上した(試験デザインや結果の解釈の「科学性」が向上したかどうかについては疑問があるが本項では割愛する)。しかし、研究者主導臨床試験に対しては長年「蚊帳の外」に置かれ、一切規制が存在しなかった。ようやく21世紀になり厚生労働省を中心として政府による公的な「指針」が相次いで告示された。ゲノム・遺伝子研究については「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」が平成13年(2001年)3月に文部科学省・厚生労働省・経済産業省の三省合同で告示(同4月より施行)され、疫学研究については「疫学研究に関する倫理指針」が平成14年(2002年)6月に文部科学省と厚生労働省合同で告示(同7月より施行)された。さらに平成15年7月には、上記の「基本法」、「1階のルール」であることを期待させる名称の「臨床研究に関する倫理指針」(以下、「臨床指針」)が厚生労働大臣より告示された。「研究者主導臨床試験」はこの「臨床指針」の適用範囲に含まれる。以下、臨床指針の功罪(Pros & Cons)について概説する。

d. 「臨床研究に関する倫理指針」(臨床指針)

㊦ 臨床指針に関する Pros

21世紀に入るまで全く法規制がなかった(裏を返せば法による保護がなかった)研究者主導臨床試験に対して、日本ではじめてつくられた倫理指針であり、ヘルシンキ宣言の内容をほぼ網羅している。1970年代の米国のベルmont・レポートから30年遅れではあるものの、ようやく国際標準の研究倫理規範に肩を並べた点で臨床指針の告示は極めて意義深いといえる。臨床指針は「厚生労働省告示」であるため法的強制力を持たないが、今後臨床試験に際して何らかの不幸事や訴訟が生じた際には、この臨床指針遵守の有無が問われることになるため、社会的には強制力を有すると考えるべきである。

原文でもたかだか本文11ページ(個人情報保護法対応の平成16年12月改正版で17ページ)であるので、研究者主導臨床試験を行う研究者は必ず全文に目を通す必要があるが、考え方の整理として表1に要点を示す。

臨床指針は、「第1：基本的考え方」、「第2：研究者等の責務等」、「第3：倫理審査委員会」、「第4：インフォームド・コンセント」の4部構成となっており、量的にも「第2-1：研究者等の責務等」に最もページ数が割かれていることから「研究責任者の責務」が重視されているといえる。被験者保護、インフォームド・コンセントの取得、安全性確保のみならず、科学的妥当性の確保や重篤な有害事象報告義務、個人情報保護が「研究責任者」の責務であることを明記した点で

表 1 「臨床研究に関する倫理指針」の要点

研究責任者の責務(第2-1)	<ul style="list-style-type: none"> ○被験者保護：生命，健康，プライバシー，尊厳(1) ○インフォームド・コンセント(2)(3) ○安全性確保：確保できない場合実施不可・中止(4)(12) ○臨床研究機関の長の許可(5) ○プロトコル作成(6) ○資格：専門的知識，臨床経験(7) ○科学的妥当性：一般的に受け入れられた科学的原則，十分な情報，発表情報等把握(8)(12) ○重篤な有害事象の報告義務：臨床研究機関の長，他の臨床研究機関の研究責任者(10)(11) ○個人情報の保護(13：77行)(14：60行)・・・倫理審査委員会は17行 個人情報の安全管理 求められた際の開示，個人情報の訂正 公表時の匿名化 目的外利用の禁止：インフォームド・コンセントでの利用目的を超えた利用 苦情・問い合わせへの対応 ○研究終了後も最善の予防，診断，治療(15)
臨床研究機関の長の責務(第2-2)	<ul style="list-style-type: none"> ○倫理的配慮の周知(1) ○倫理審査委員会の設置(2) ○倫理審査委員会への付議：実施・継続の適否，重篤な有害事象の報告(3) ○実施・継続の許可/不許可：倫理審査委員会が不相当としたら許可できない(4) ○研究計画と研究成果の公開努力(5)
倫理審査委員会(第3)	<ul style="list-style-type: none"> ○倫理的観点，科学的観点から審査(1) ○構成：自然科学の有識者十人文・社会科学の有識者十一般の立場を代表する者，外部委員を含む，男女両性(2) ○審議・採決：人文・社会科学の有識者又は一般の立場を代表する者が1名以上出席，関係者は参加できない(2)
インフォームド・コンセント(第4)	<ul style="list-style-type: none"> ○要件：任意参加，非同意でも不利益を受けない，撤回の自由，選定理由，研究の意義・目的・方法・期間，研究者等の氏名・職名，期待される利益と起こり得る危険・不快，終了後の対応，他機関への情報提供，特許権，成果の公表，資金源・利害関係，補償(1) ○不利な立場の被験者保護(2) ○文書同意(3) ○撤回の自由：いつでも不利益なく同意を撤回(4)

意義深い。平成16年末の改正に際して個人情報保護法対応の規定が追加され，個人情報保護関連の2項(13, 14)のみで130行を超える記述(倫理審査委員会は全部で17行)となっておりバランスを欠く印象があるが，臨床指針の項目のうち，他に遵守すべき「法」が存在する唯一の項目であることを考えるとやむを得ないといえよう。

㊦ 臨床指針に関する Cons : 1) 適用範囲

この臨床指針が適用される研究には何が含まれるのであろうか。

臨床指針の「第1：基本的考え方」の「2. 適用範囲」には，

- (1) この指針は，社会の理解と協力を得つつ，医療の進歩のために実施される臨床研究を対象とし，これに携わる全ての関係者に遵守を求めるものである。ただし，次のいずれかに該当するものは，この指針の対象としない。

- ① 診断及び治療のみを目的とした医療行為
- ② 他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究

とあるため、「他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究」以外の臨床研究が臨床指針の適用範囲である。「他の法令及び指針」とは以下のものを指す。

- 1) 省令 GCP
- 2) 疫学研究に関する倫理指針
- 3) ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針

研究者主導臨床試験のうち、上記の1)に該当するものは、平成15年の薬事法改正に伴って改正された省令 GCP (改正 GCP) により可能となった「医師主導治験」である。医師主導治験は「研究者主導臨床試験」の一亜型だが、厚生労働省の製造販売承認や適応拡大を目的として GCP 準拠で実施されることから、臨床指針の適用範囲外である。

2)の「疫学研究に関する倫理指針」(以下「疫学指針」)では、指針の対象を「ある疾病の患者数等を検討するため、複数の医療機関に依頼し、当該疾病の患者の診療情報を収集・集計し、解析して新たな知見を得たり、治療法等を調べる行為」とし、「手術、投薬等の医療行為を伴う介入研究」は対象としないとされていることから、前向き (prospective) か後ろ向き (retrospective) かを問わず、「介入」を伴わない「観察研究」が疫学指針の対象である。また介入研究であっても「特定の食品 (健康食品、特定保健用食品等)」の健康に与える影響を調べる研究は疫学指針の対象 (プラセボ対照研究は対象外) である。ただし、上記の対象の規定に「複数の医療機関」とあることから「単施設の観察研究」は対象外である。国立国際医療センターが提供している「臨床研究に関する倫理指針ホームページ」の「指針関連 Q & A (<http://www.imcj.go.jp/rinri/index.html>)」を見てみると、「特定の患者の治療を前提とせずに、ある疾病の治療方法等を検討するため、研究者等が所属する医療機関内のカルテ等診療情報を収集・集計し、院内又は院外に結果報告すること等を内容とするもの」は疫学指針の対象とも臨床指針の対象ともしないとあり、「単施設の観察研究」はどの倫理指針でもカバーされていない。

3)の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(以下「ゲノム指針」)の対象は「提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノム及び遺伝子」を扱う研究であり、主として「生殖細胞系列変異又は多型を解析する研究」である。がん等の研究での、子孫に引き継がれない「体細胞変異を解析する研究」や「たんぱく質の構造又は機能に関する研究」はゲノム指針の対象としないが「(ゲノム)指針の趣旨を踏まえた適切な対応が望まれる」とされている。したがって、例えば「(試験的介入を伴わず)日常診療を受ける患者から収集した検体を用いて体細胞変異を解析する prospective な観察研究」は臨床指針を読むと一見その対象のように思われるが、臨床指針と疫学指針と読み比べてみれば、これは“疫学研究”であって臨床指針の適用対象ではないことがわかる。

以上をまとめると、「臨床研究に関する倫理指針」はそのタイトルから広く「臨床研究」をカバーするものと捉えられがちだが、実はその対象とする研究は「介入研究」すなわち「臨床試験」であって、ただし以下の①②③を除くものと解釈されることから、まさに「はじめに」で述べた「研究者主導臨床試験」が適用範囲となる。

- ①薬事法上の承認申請を目的とする企業主導又は医師主導の治験
- ②健康食品等による介入研究 (プラセボ対照研究以外)
- ③生殖細胞系列変異又は多型を解析する研究

図1で示した臨床研究の分類・呼称は筆者の私見ではなく、疫学・生物統計学の教科書レベルのコンセンサスであるため、筆者は指針の名称は正しく「研究者主導臨床試験に関する倫理指針」

とすべきと考える。

㊦ 臨床指針に関する Cons : 2) 重要な倫理要件の欠落ないし表現不足

臨床指針はその前文で述べているように「ヘルシンキ宣言」に基づいており、読み比べてみるとわかるが「疫学研究に関する倫理指針」から踏襲した部分も多い。臨床指針策定時にはこれらを基に編集作業が進められたと推測されるが、注意深くヘルシンキ宣言と読み比べてみると、おそらく編集の過程で欠落もしくは曲解されたと思われる重要な倫理要件があることがわかる。

1) 善行 (beneficence) : ベルモント・レポートでの倫理三原則のひとつである善行 (beneficence) は、「risk の最小化」、「benefit の最大化」、「適切な risk/benefit バランス」が、事前及び実施中を通じて確保されることと説明され、ヘルシンキ宣言では第 16 項及び第 18 項に、

(16) ヒトを対象とする全ての医学研究プロジェクトは、被験者又は第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見可能な利益と比較する注意深い評価が事前に行われていなければならない。

(18) ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行われるべきである。

と表現されている。これが臨床指針では (12) と (4) の、

(12) 研究責任者は、臨床研究により期待される利益よりも起こり得る危険が高いと判断される場合又は臨床研究により十分な成果が得られた場合には、当該臨床研究を中止し、又は終了しなければならない。

(4) 研究責任者は、臨床研究に伴う危険が予測され、安全性を十分に確保できると判断できない場合には、原則として当該臨床研究を実施してはならない。

となっている。「risk/benefit バランス」の考え方自体は一応表現されてはいるが、「倫理三原則のひとつ」が「試験開始前に満たすべき要件」として表現されていないこと、及び「risk」のみ着目して「benefit の最大化」が欠落している点は、先述の個人情報保護関連の記述の充実度(?) に比して穏当ではないだろう。

2) 公正 (justice) 又は適正な被験者選択 (fair subject selection) : これも倫理三原則のひとつであり、ヘルシンキ宣言では第 19 項に、

「医学研究は、研究が行われる対象集団が、その研究の結果から利益を得られる相当な可能性がある場合にのみ正当とされる。」

と表現されているが、臨床指針には「被験者 (研究対象集団) の選択が適切であること」を示す項目がない。

3) 結果の正確性 (accuracy of results) : ヘルシンキ宣言の第 27 項には、

「筆者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務付けられている。」

がある。「結果が正確」でなければ、将来の患者に本当は有効でない治療や危険な治療を施すことになるため、これも重要な倫理原則であり、臨床研究に生物統計家やデータマネージャーといった「結果を正確に出す」専門家が必要たる所以なのだが臨床指針には「結果の正確性」は含まれていない。

「臨床研究に関する倫理指針」は日本初の研究者主導臨床試験を規制し保護する指針として意義深いものであるが、以上のように、必ずしも国際標準の倫理要件を十分正しく反映しているとはいえない点もあるため、実際の研究者主導臨床試験の実施にあたってはこうした限界も踏まえた

表2 倫理的な臨床研究の7つの要件

1) social or scientific value : 社会的/科学的価値	健康や福祉の向上に役立つ知識を産み出す。実用化できない研究や既に行われた研究との不必要な重複は非倫理的。
2) scientific validity : 科学的妥当性	正しいとされている科学的方法(正しい統計手法とデータ管理等)に基づく。不適切なデザインや対象数不足の研究は非倫理的。
3) fair subject selection : 適切な被験者選択	利益を受ける集団とリスクを受ける集団が解離しない。社会的弱者の保護・過大なリスクのある被験者の除外
4) favorable risk-benefit ratio : 適切なリスク/ベネフィットバランス	被験者のリスクの最小化と利益の最大化。リスクに見合う被験者の利益や社会の利益。
5) independent review : 第三者審査	第三者による、研究デザインの妥当性、被験者選択の妥当性、リスク/ベネフィットバランス、利害関係の評価と承認。
6) informed consent : インフォームド・コンセント	十分な情報を十分に理解したうえでの自発的同意(IC)。
7) respect for potential and enrolled subjects : (候補者を含む)被験者の尊重	同意撤回の自由、プライバシー保護、新たな知見や研究結果を知らされること、健康被害等に対する適切な対応。

(Emanuel et al : What Makes Clinical Research Ethical? JAMA 283 : 2701-2711, 2000)

うえで、足りないところは自ら補いつつ遵守する必要がある。

e. 「臨床試験を倫理的に行うための7つの要件」

ヘルシンキ宣言も32項目に及び、臨床指針も17ページにわたる。漫然と眺めただけでは国際標準の倫理要件の考え方を身に付けることは難しいと思われるため、最後に国際標準の考え方を7つの要件にわかりやすくまとめた指針を紹介する。表2に示す「7つの倫理要件」は、ヘルシンキ宣言、米国のベルモント・レポート、CIOMS-WHOガイドライン等での考え方をNIHの倫理担当官であるEmanuelらが総括して作成したものである⁸⁾。この7要件を頭に入れたうえで、ヘルシンキ宣言や臨床指針をもう一度読んでみることで、ヘルシンキ宣言や臨床指針が何を実現することを意図した指針であるかをより深く理解でき、倫理的な研究者主導臨床試験を実施することが可能となるだろう。

参考文献

- 1) 臨床研究に関する倫理指針
- 2) ヘルシンキ宣言
- 3) 疫学研究に関する倫理指針
- 4) 福田治彦：臨床試験に必要な組織と人。臨床腫瘍学，日本臨床腫瘍学会（編），癌と化学療法社，東京，第3版，p.370-388，2003
- 5) 井村裕夫（監修），竹内正弘，藤原康弘，渡辺亨（監訳）：NIH臨床研究の基本と実際，丸善，東京，p.422-431，2004
- 6) Green S, Benedetti J, Crowley J : 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，福田治彦，新美三由紀，石塚直樹（訳），医学書院，東京，2004
- 7) 栗原千恵子：EU臨床試験指令とイギリス臨床試験規則。臨床評価31：351-422，2004
- 8) Emanuel JE, Wendler D, Grady C : What Makes Clinical Research Ethical?. JAMA 283 : 2701-2711, 2000

B. プロトコール作成

11 がん共同研究グループ

臨床試験を行う際には、「どのように臨床試験が行われるべきかが記述されている公式文書」である「プロトコール(研究計画書)」が作成されなければならない。プロトコールはその臨床試験に係る全ての人々が使用するものであり、全ての人とは、実際に患者さんの治療を行う臨床医や看護師、薬剤師、CRC (clinical research coordinator)、データマネジメントや解析を行うデータマネージャーや生物統計家、研究の評価を行う第三者である各施設 IRB (institutional review board) や監査担当者、規制当局、患者代表 (patient advocate) 等、その臨床試験に係る全ての人を指す。特に多施設共同臨床試験では、異なる施設で多くの人々が使用するため、プロトコールにはその試験を実施するにあたって必要な情報が(単施設の試験では不要なものも含めて)全て含まれ、かつ試験に係る全ての人々が、試験の意義や計画の主な内容、及び自身が関係する手順の詳細について理解できるように記述される必要がある。

本項では、プロトコールには「何が書かれているべきか」と「どのように書くべきか」の2つの視点からプロトコール作成について概説する。なお、本書は「がん」に対する臨床試験に限ったものではないが、筆者らの臨床試験の経験はがんに限られているため、本項はがんの臨床試験を中心とした解説であることをあらかじめお断りしておく。

a. プロトコールには何が書かれているべきか

プロトコールは、その試験を行う価値があるかどうかの判断材料となる「試験の意義を示す記述」である声明文的側面と、実際の試験を行う際の「試験の実施手順」であるマニュアル的側面という2つの側面を持つ。また、プロトコールには、研究デザインにおける3つの基本要素としての、「対象(どんな患者に対して)」「治療(どんな治療を)」「評価(どうやって評価するのか)」が明確かつ論理的整合性をもって記述されなければならない¹⁾。まず本項では2つの側面それぞれに関して、3つの基本要素がどのように記載されるべきかを述べる。

また、特に多くのリソースを要する第Ⅲ相試験を中心に研究活動を行う多施設共同臨床試験グループ (cooperative group) では、グループとしてのプロトコール審査の過程において、コンセプト (protocol concept) とフルプロトコール (full protocol) の2段階の審査体制を取る場合が多い。最初に数ページからなるプロトコールコンセプトが「試験の意義を表す記述」と「研究デザインの骨子」を中心に検討され、その結果その臨床試験を行うことがグループとして承認された後に、「試験の実施手順」が詳細に記述されたフルプロトコールが作成され審査が行われる。

筆者らが属する JCOG (Japan Clinical Oncology Group)^{2,3)} では、プロトコールコンセプト、フルプロトコールともに章構成の標準化を行っている。プロトコールコンセプトの章構成を表1に、フルプロトコールの章構成を表2に示す。フルプロトコール作成の詳細については JCOG ホームページよりダウンロード可能 (<http://www.jcog.jp>) な「JCOG プロトコールマニュアル」として公開しているため参照していただきたい。

① 試験の意義を示す記述

プロトコールはその「声明文的側面」において、試験に係る全ての人々に試験の意義を伝える文

表1 JCOG プロトコールコンセプトの章構成

0.	シェーマ
1.	目的
2.	背景
3.	症例選択規準
4.	治療計画
4.1.	手術
4.2.	放射線照射
4.3.	化学療法
4.x.	プロトコール治療中止・終了規準
5.	効果判定の方法と判定規準
6.	エンドポイントと統計学的考察
7.	症例集積見込み
8.	その他特記事項

表2 JCOG プロトコールマニュアルの章構成

0.	概要
1.	目的
2.	背景と試験計画の根拠：対象・対象に対する標準治療・治療計画設定の根拠・試験デザイン・試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約・本試験の意義・附随研究
3.	本試験で用いる規準・定義
4.	患者選択規準：適格規準(組み入れ規準)・除外規準
5.	登録・割付：登録の手順/ランダム割付と割付調整因子
6.	治療計画と治療変更規準：プロトコール治療・プロトコール治療中止・完了規準・治療変更規準・併用療法・支持療法・後治療
7.	薬剤情報と予期される有害反応
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール
9.	データ収集
10.	有害事象の報告
11.	効果判定とエンドポイントの定義
12.	統計的事項：主たる解析と判断規準・予定登録数・登録期間・追跡期間・中間解析と試験の早期中止・Secondary Endpoints の解析・最終解析
13.	倫理的事項
14.	モニタリングと監査
15.	特記事項
16.	研究組織
17.	研究結果の発表
18.	参考文献
19.	付表 APPENDIX

書である。研究者側から見れば、「①いかにこの研究が重要であり綿密に計画されたものであって、②われわれ研究者がその研究をその患者さんに対して行うに足る資格をもっている」ことを主張するための道具であり⁴⁾、一方、各施設の IRB や研究グループ内で審査を行う立場の者から見れば、その臨床試験を行う価値があるかどうかを判断する際の最も重要な情報源となる。そのため、通常プロトコールの冒頭の部分に置かれる「背景」の章には、試験の基本骨格である「対象」「治療」「評価」に関する情報と、それがいかに妥当な根拠に基づいて設定されたか、その試験が完遂した暁にはどのような成果が得られることが期待され、それがその疾患を有する将来の患者に対してどのように貢献するのか、という試験の「意義」が明快かつ詳細に記述されなければならない。極論すれば、施設 IRB や研究グループの意思決定の責任者は「その試験を行うかどうか」を決めるにあたってプロトコールの「背景」だけ読んで判断してもよいとさえいえる。なぜならプロト

コールの背景以外の章に書かれることは「③試験の実施手順」であり、それらは「その試験が行われること」が容認されてはじめて意味を持つからである。また、背景で理論的根拠が十分かつ適切に述べられていれば、「試験の実施手順」に関する記述に不備があったとしてもそれは「技術的な問題」であり、通常は解決(又は改善)可能なものであるからである。試験の実施の可否を判断する第三者が、背景の記述から上記①が満たされていると判断することによって②が満たされていると考え、③については研究者を信用する、つまり計画や記述の不備があったとしても当該研究者集団はそれを解決する能力を有するとみなすという態度を取ることもあり得る。いかによく書かれたプロトコールであっても必ず不備は存在し、「完全なプロトコール」はあり得ない。施設IRBの最も重要な役割が、プロトコールの細部を修正することではなく、当該試験の科学性・倫理性が適正であるかどうか、又は容認可能であるかどうかを判断することにあることを考えると、上記の①②についての「声明文」であるプロトコールの「背景」は極めて重要である。

以下、背景に記述される具体的な情報を、3つの基本要素別に述べる。

1) 対象：その試験で選択した対象集団の特徴とそれを選択した理由、その対象集団に対する標準治療が何であるか等を記述する。

対象疾患の疾患頻度等の疫学的事項、病期(stage)等の主要なサブグループ毎の予後、合併症、予後因子等の疾患全体の特徴を述べ、その中からstage・部位等で規定された、その試験の対象集団が選択された理由を述べる。それによって、読み手はプロトコールを読み進めるうえで必要となる基本的な疾患の背景を理解することができる。

その後、その対象集団に対する標準治療とその根拠となったエビデンス等を述べる。それによって、どのような治療戦略が取られてきた集団なのか？ どの程度のエビデンスが積み上げられているのか？ 対照群に行われる治療が本当に標準治療といえるのか？ 標準治療が定まっていな対象では広く行われている治療は何なのか？ といった疑問への答えと、次の「治療」で述べられる試験治療を評価する際の前提となる情報が読み手に示されることとなる。

標準治療に関する十分な記述は、標準治療と新しい試験治療を直接ランダム化比較する第Ⅲ相試験においては、対照群に対する治療レジメンの妥当性を示すうえで重要であることは当然であるが、標準治療との直接比較を行うわけではない第Ⅱ相試験においても、その治療レジメンを「第Ⅲ相試験に進める価値あり/なし」を判断する判断規準(decision criteria)が、対象集団に対する標準治療の有効性データと安全性データに基づいて決められることから、やはり重要である。「標準治療よりも有用である」可能性(有望であること)が示されてはじめてその第Ⅱ相試験は行う価値がある。また、健常ボランティアではなく、「患者」を対象に行われるがんの第Ⅰ相試験においても、がん種によっては有効な二次治療がないために一次治療無効例を組み入れてよいがん種(例：胃がんや非小細胞肺癌)もあれば、二次治療や三次治療まで有効な治療があるためにそれ以降でない第Ⅰ相試験の対象とすべきでないがん種(例：血液腫瘍や乳がん)もある。したがって、第Ⅰ相試験といえども対象に含めるがん種については、少なくとも対象となるStageにおける標準治療をがん種ごとに記述する必要がある。つまり、全ての相の試験について「標準治療」の記述は不可欠であるといえる。第Ⅱ相試験や第Ⅲ相試験では、対象とするがん種について、治療戦略が異なるサブグループごとにそれぞれの標準治療の簡単な記述(stage I, II, III, IVそれぞれの標準治療の概略)がなされるべきである。

2) 治療：対象とそれに対する標準治療を明確にしたうえで、次は評価される「試験治療」の特徴とそれが選択された理由、標準治療と異なる点(治療の試験的な部分・何が新しいのか)、標準

治療と比較した場合のリスク/ベネフィットについてのデータや研究者の考察を記述する。

試験治療レジメンについての重要な情報(使用される薬剤, 手術法, 照射方法等)とそれを選択した根拠となるエビデンス(前臨床研究やこれまで行われている臨床試験での有効性・安全性のデータ等)を述べる。「治療計画」の章に書かれるプロトコール治療の詳細と全く重複する記述は不要なので, 背景では治療法の概略を記述すればよい。それによって, その試験治療の治療開発上の位置付けや, それまでにわかっていること, わかっていないことが明らかとなり, 計画されている試験デザインが適切かどうかの判断が可能になる。ここでは「対象」で述べられた標準治療と対比して, 試験治療ではどのようなリスクとベネフィットが予測されているのかについて述べるのが重要である。

もし, 当該試験治療の有効性や安全性が20～30例程度の単施設での研究(前期第Ⅱ相試験)でしか確認されていないなら, いきなり数百例の第Ⅲ相試験を行うことは, 有効性安全性が定まっていなかった治療が, 不必要に多くの患者に行われることになるため適切でなく, 50～100例の多施設共同第Ⅱ相試験(後期第Ⅱ相試験)が行われるべきであるとされている。そうした治療開発段階の治療について提案された第Ⅲ相試験の研究計画はグループの責任者や施設IRBにより却下されるかもしれない。治療開発上の位置付けやこれまで行われている臨床試験について適切に記述することは研究者の義務である。

3) 評価: 「対象」と「治療」が明確になってはじめて「それらをどうやって評価するのか」を決めることができる。ここでは, 検討したい臨床的仮説と, それを評価するための試験デザイン, エンドポイントや判断規準の設定の根拠等について記述する。

まずは試験で検討したいと考えられている臨床的な疑問を臨床的仮説として述べる。試験の種類によらず, 臨床的仮説の具体化に際しては「疑問文」で書いてみることをお奨めする。例えば, 第Ⅲ相試験の場合は「〇〇に対する〇〇療法は, 標準治療である〇〇療法に対して延命効果が優るか?」, 第Ⅱ相試験の場合は「〇〇に対する〇〇療法は, 〇〇療法との比較を行う次の第Ⅲ相試験に進むに足る腫瘍縮小効果を示すか?」といった具合である。これは試験計画の主体である臨床医のタスクである。

次に, その臨床的仮説に基づいて統計学的に設定された試験デザイン, エンドポイントの設定根拠等を述べる。それによって, 読み手はこれまで「対象」「治療」で示されてきた情報と照らし合わせながら, 臨床的仮説, 試験デザイン, エンドポイント等が妥当であるかどうかを判断する。これは統計家のタスクであり, この部分は臨床医と統計家の共同作業によってはじめて完成する。

4) その他: 当該試験の登録患者の全てもしくは一部に対して, 当該試験の目的以外の目的を有する関連研究が実施されることがあり, 本体の当該試験とは別にプロトコールが作成される。筆者らはこうした研究を「附随研究」と呼んでいる。よく見られるのは, 試験登録時(治療開始前)に得られる検査検体(腫瘍組織や末梢血)を当該試験終了時にまとめて収集して解析を行うといった研究であり, 本体の試験のプロトコール治療には影響しないことが多い。しかし, なかには当該試験の治療期間中に繰り返し採血が必要なものや, 治療介入を伴うものもある。そのため, 附随研究といえども, それが試験参加患者のリスクや負担を増やす, 増やさない, 許容範囲である, の別や, 本体の試験のエンドポイントに影響を及ぼす, 及ぼさない, の別が判断できる記述(研究の概要)を本体のプロトコールにも記述すべきである。筆者らは, その情報は背景に書かれるべき情報と考える。

筆者らは, 多くの臨床医が軽視している「背景」での網羅的かつ詳細な記述を重視しているが,

それはプロトコール作成支援に関する次のような経験にも基づく。試験の実務責任者となる臨床医(研究事務局)が作成するプロトコールドラフトでは背景の情報が、ほぼ例外なく不足しているため、データセンター側のプロトコール作成支援担当者(プロトコールコーディネーター)である筆者らは、書かれている「実施手順」の部分から「なぜそういう設定/規定にしたのか」を類推して背景の記述を追記して研究事務局に返すことがある。そうするとしばしば「それはそういう理由ではなくこういう理由である」という返事が返ってくるが、そうした場合、「その理由であればこういう規定/記述にしたほうがよい」といった助言ができる。つまり、背景の記述を整理することによって不適切な「実施手順」の規定/記述、研究事務局の意図を正しく反映していない規定を見つけることができるということである。その時は背景の記述の変更だけでなく実施手順の記述が変更されることになる。プロトコール作成における研究事務局とプロトコールコーディネーターのやりとりの重要な作業のひとつがこうした「背景の記述」を介した試験計画の適正化であり、研究事務局の臨床的考察を正しく引き出して試験の実施手順を適正にするテクニックのひとつといえる。つまり「背景」は、プロトコールの実施手順の記述の質を向上させるための「ツール」でもある。

④ 試験の実施手順

背景で記述された「試験の意義や各種設定の根拠」に基づいて、実際にその試験をどのように行うかの実施手順が記述される。これらの実施手順は、試験を実際に行う人(臨床医, 看護師, CRC)や監査担当者等によって、臨床の現場で使用されるため、具体的な手順が記述されている必要がある。この場合もほとんどの手順は前述の3つの基本要素に分類することが可能である。

1) 対象: どのような患者をこの試験に登録するのか/すべきでないか、登録の際の手順等について記述されるのが「患者選択規準」の部分(章)と「登録・割付(手順)」の部分(章)である。

患者選択規準(適格規準, 除外規準)は、背景で記述された対象集団が有する特性に基づいて決定される。「適格規準・組み入れ規準(inclusion criteria)」は、治療の対象となる疾患に関する規定と、治療を受ける患者の状態に関する規定とからなる。その試験の結果が出た場合にそれを適用できる患者集団を特定するものといえ、「外的妥当性^{脚注1)}/一般化可能性」に関係する。疾患・腫瘍の進行度・前治療の規定・臓器機能(臨床検査値等)等が含まれる。「除外規準(exclusion criteria)」は、適格規準で規定される対象集団には属するが、その患者をその試験に組み入れることが倫理的でないか有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと判断される対象を除外する条件からなり、試験の「倫理性」と試験結果の妥当性である「内的妥当性」に関係する。例えば、「stage IIIの患者」に対して行った臨床試験で有用であると判断された治療をそのまま stage IVの患者に行うことは正当化されないため、「stage」は「適格規準」で規定すべき要因といえる。一方、直接治療対象となる疾患以外の併存症に関する規準は通常「除外規準」とされる。例えば「心筋梗塞の既往を有する患者」を除いて行った stage III患者に対する試験で有用と認められた治療は、「心筋梗塞の既往を有する stage IIIの患者」に対して、十分に心虚血への配慮を行いながら実地医療としてその治療を行うことは正当化される。心虚血さえコントロールされれば、その患者にとってはそれがベストな治療であるからである。しかし、そうした患者を試験に登録して、心筋梗塞の既往を有

脚注1) 外的妥当性は、「実際にその試験の結果(治療)が適応されるだろう患者に対して、その試験の結果が正しい(妥当)かどうか?」であり、内的妥当性は、「その試験に入る可能性がある患者(想定母集団)に対して、その試験の結果が正しい(妥当)かどうか?」である。

さない患者と同じ治療をプロトコールの規定に従って行うことは、その患者に対するリスクを不必要に高めることがあり得る。また、そうした患者で実際に心虚血関連の有害事象が生じた場合、それは心筋梗塞の既往のない患者なら生じなかった有害事象かもしれない、毒性の集計に含めれば心毒性を過大評価することになるかもしれない、有効性に関しては(心虚血さえなければその患者にその治療は奏効していたかもしれないために)過小評価していることになるかもしれない。こうした患者を適切に除外するための規準が除外規準である。ただし、この「適格規準」と「除外規準」の区別はひとつの考え方⁹⁾であって、両者を区別せず一括して「選択規準」とする立場もあるし⁹⁾、「含める」表現になる条件を一律組み入れ規準とし、「除く」という表現になる条件を一律除外規準とする立場もある。

「登録・割付(手順)」の章には、適格と判断された場合に、登録を行う際の具体的な手順(連絡方法等)、ランダム化比較試験の場合のランダム割付の方法等が記載される。適格規準に「一切の例外を認めない」とするのか、例えば「1つのみ満たさない場合には研究代表者(やスポンサー)が認めれば登録可能」(一般薬ではあり得る)といった例外を認めるのかといった区別も明確に記述すべきである。米国最大の臨床試験グループである SWOG (Southwest Oncology Group) や筆者らの JCOG は「一切の例外は認めない」ポリシーである⁹⁾。

2) 治療: どのような治療をどんなスケジュールで行うのか、どんなときにプロトコール治療を中止/変更するのか、どう変更するのか等の手順が記述される。

まず治療レジメンに関して「どこまでをプロトコール治療とするか」の定義が最初に記述されるべきである。続いて、プロトコール治療の実施手順、有害事象等が起こった場合の治療変更/中止等の規準が具体的に記載される。特に、複数の化学療法レジメンからなるマルチレジメン治療や、化学療法・手術・放射線の組み合わせである集学的治療の場合には、コースの定義、治療中止規準、治療変更規準等が複雑となるため論理的不整合が生じやすく、プロトコールを作成するうえでも最も難しい部分である。不適切な記述は臨床現場での混乱や、不適切な治療、プロトコール逸脱の多発等を招く。特に集学的治療の試験における治療変更規準は可能な限りシンプルにすべきであるが、シンプルにしたために臨床的に不適切な規定となつては本末転倒なので、適切な臨床的考察と論理的な思考、正しい日本語の使い方が全て必要であり、研究事務局とプロトコールコーディネーターの腕の見せどころといえる。

許容される併用療法や推奨される支持療法、後治療の規定等も明記しておく必要がある。有効な治療法が少ないがんの臨床試験では治療のクロスオーバー(比較試験において、ある群の治療が中止/終了された後にもう一方の群の治療が行われること)が起こりやすいため、後治療でクロスオーバーを許容するのかわからないのかも明記しておく必要がある。

治療に関する部分のプロトコールの章構成はバリエーションが多く、「世界標準」は存在しない。章立ての順序も、「治療変更規準」「予期される有害反応(副作用)」「評価・検査のスケジュール」は、どの順序にしてもそれぞれ一長一短がある。

3) 評価: 行わなければならない検査の種類とそのタイミング、データ提出方法(case report form: CRF 等)、試験実施中のモニタリングの方法、エンドポイントの定義、解析方法等、試験の評価と報告をどうやって行うのかに関する手順が記述される。

有効性と安全性を評価するために必要と考えられる画像検査、採血、診察等の項目とその時期が記述されるが、予約が必要である CT や MRI、内視鏡的検査等に関しては、臨床現場の実施可能性を十分に考慮して時期や頻度を規定する必要がある。必要以上に厳格に規定しすぎるとかえっ