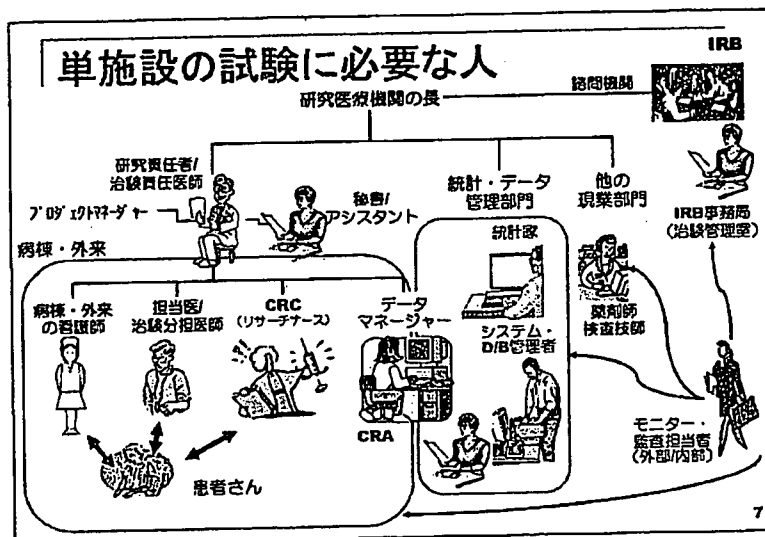


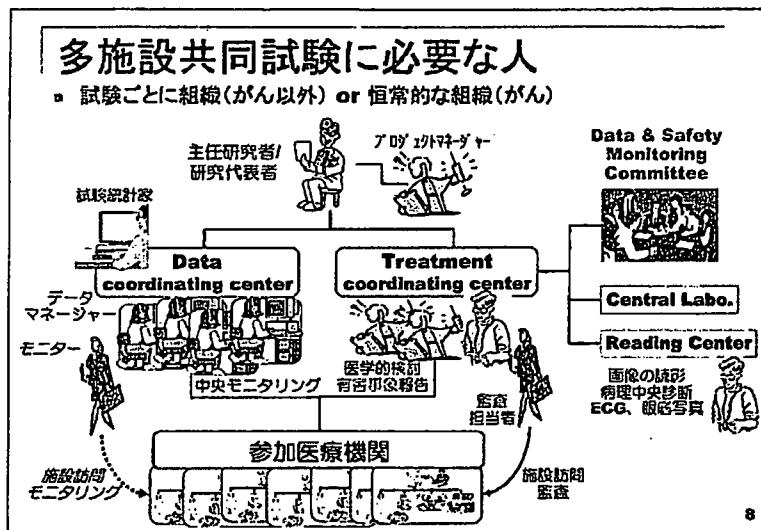
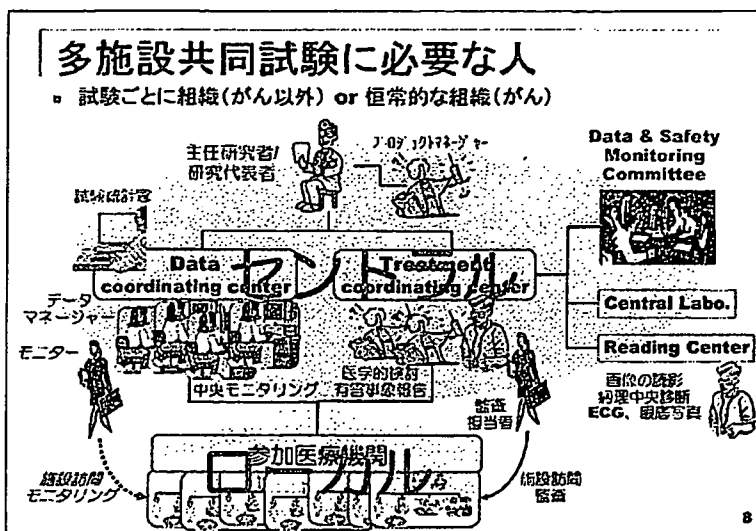
ヨーロッパにも小さいものを入れるとたくさんあるのですが、いずれも1950年代～60年代から活動していて、恒常的な機構を持っています。かれこれ50年以上の歴史を持っていますので、恒常的な機構を持った共同研究グループと言え、これらが後期治療開発を担っています。日本も90年代ぐらいから、私の所属する JCOG を初めとして幾つか公的なグループが出来てきています。JCOG と言ったり ECOG と言ったり SWOG と言ったり、こういう略号で呼ぶ慣習になっています。

何をしているかという、集学的治療、後期治療開発の研究者主導の臨床試験を行っているわけですが、癌の領域の中でどれくらいメジャーかといいますと、すべての癌臨床試験、治験もトランスレーショナルリサーチも含めた癌のすべての臨床試験の参加患者さんのうち6割が、これらのうちのどれかのコオペラティブグループの試験に参加しています。あとの2割がそれ以外の公的な研究。残りの2割が企業治験です。だから、製薬企業主導の癌の臨床試験に参加する患者さんは、全体の癌の臨床試験に参加する患者さんの2割しかいない。6割がこのコオペラティブグループなので、癌に関しては非常に一般的です。ただし、癌以外では一般的ではないというのはご存知のとおりであります。癌の治療開発にはこういう特殊性があります。



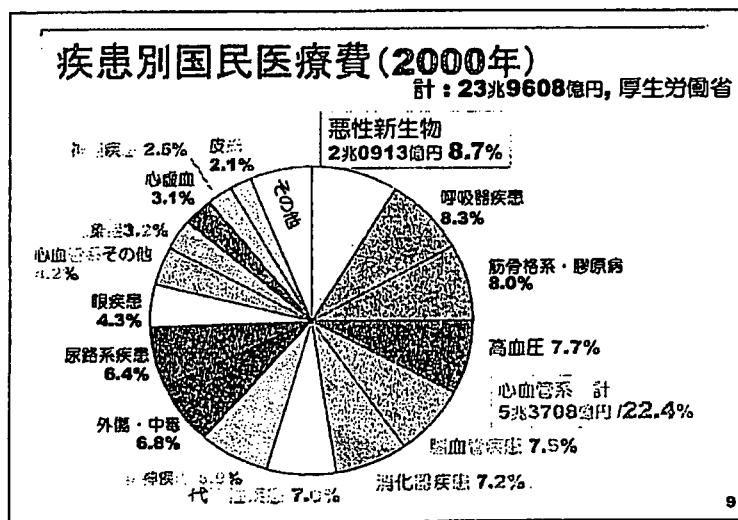
さて、癌や小児といったマイナーな疾患領域とメジャーな疾患領域とでは、基盤整備の考え方が違うであろうということをもまず1点目にお話ししました。二つ目が、単施設の臨床試験と多施設の臨床試験の違いです。必要な「人」は、今日も盛んに話が出ていますが、現場ですね。病棟、外来という医療現場におられて患者さんを直接診る人が必要です。日本では CRC (Clinical Research Coordinator) と呼ばれていますが、アメリカではリサーチナース、看護師がずっとやってきたわけです。それに対して、患者さんに直接触れない、いわゆるローカルデータマネージャーと言われる人は CRA (Clinical Research Associate) とアメリカでは呼ばれています。ヨーロッパではモニターのことを CRA と呼びますのでターミノロジーには多少混乱がありますが、要は、患者さんを診る CRC の人と、患者さんを直接診ないデータマネジメントを主力とするデータマネージャーという職種が医療機関に居ります。単施設の場合は、大きなメディカルセンターはそこにちゃんと統計家がいるので統計データ管理部門というのがあって、単施設の臨床試験の医療機関のローカルデータマネージャーというものは、医療現場のその施設の患者さんのデータを扱うのでローカルデータマネージャーでもありますが、統計家とやり取りするセントラルのデータマネージャーの役割を持っているという、中間にいるような職種ですね。だから、研究補助者の育成とい

うことを考えると、CRC とこのローカルデータマネージャーと両方考えないといけないということになります。

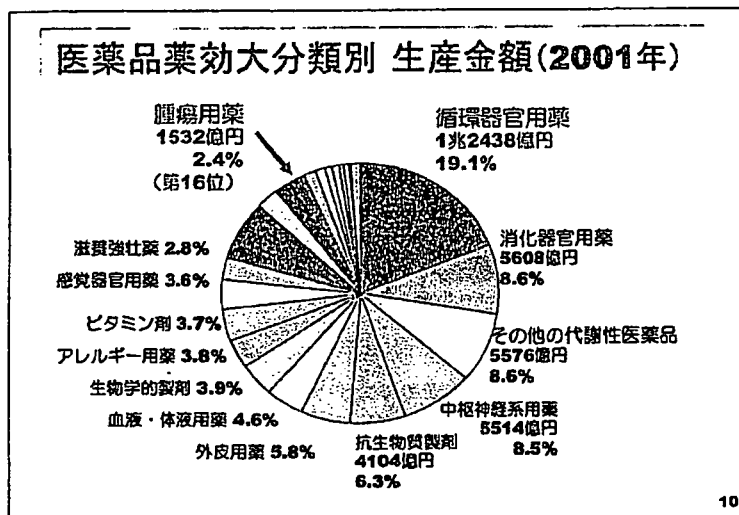


では、多施設になるとどうなるかと言いますと、先ほどの医療機関のユニット、ここのユニットがたくさんあるわけですね。たくさんあって、参加医療機関の集団として多施設のネットワークがあります。これは癌に限らず、1970年代から多施設共同試験に必要な仕組みとして教科書にも載っている仕組みです。二つの中央機構、すなわちコーディネーティングセンターを置くというのが一般的になっています。一つがデータコーディネーティングセンター (data coordinating center) で、もう一つがトリートメントコーディネーティングセンター (treatment coordinating center) です。データコーディネーティングセンターというのはいわゆるデータセンターで、統計家とデータマネージャーとモニターが所属します。トリートメントコーディネーティングセンターは、監査担当者や有害事象報告や医学的検討を担う医療職の集団ですね。こちらが医療職の集団で、こちらが統計家、データマネージャーの集団で、この二つのヘッドクォーターをもって多施設共同試験を動かしていくというのが、1970年代からアメリカでは確立しています。施設訪問モニタリングはデータコーディネーティングセンターから行きますし、監査はトリートメントコーディネーテ

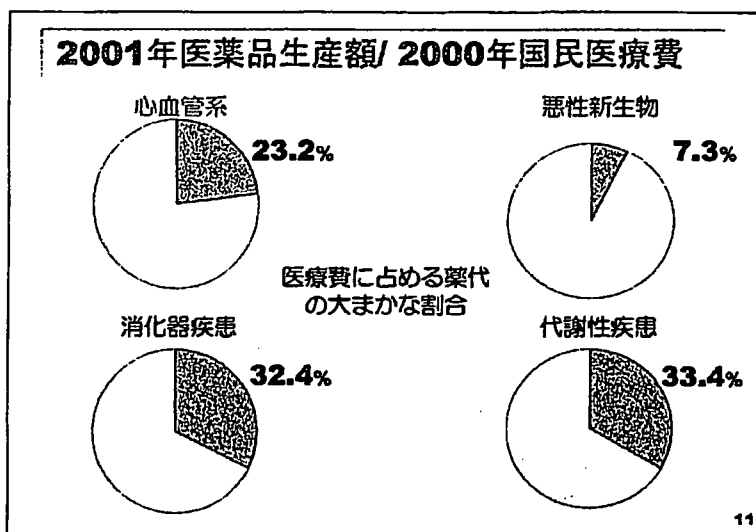
リングセンターから行くというのが一般的です。逆の場合もありますが、これが基本形です。このトリートメントコーディネーティングセンターがコーディネートして、いわゆる効果安全性評価委員会ですね、DSMC (Data and Safety Monitoring Committee) を率いたり、中央判定を行うリーディングセンター (Reading Center) と言われるような組織を調整したりします。これが多施設共同試験に必要な仕組みであり、癌以外の領域ではこれが1個の試験ごとに組織されて、例えば10年間で10万人の循環器の試験をやって終わったら解散というのが一般的ですが、癌の場合は、これを50年間継続的にやっているという特徴があります。この医療機関のリソースのことをローカルと呼び、コーディネーティングセンターのリソースのことをセントラルと呼びますが、臨床試験の基盤整備を考えていく時には、セントラルの話をしているのかローカルの話をしているのかを区別して議論をしないと話がぐちゃぐちゃになります。



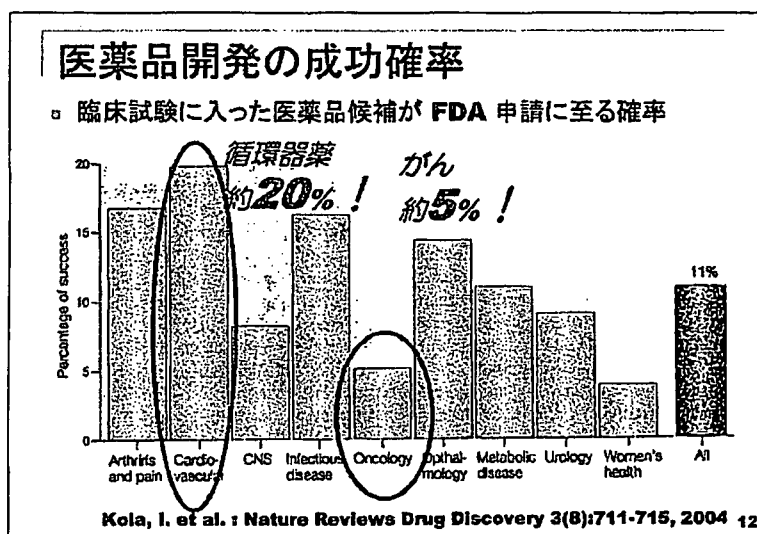
さて、医療経済の点からの違いをお示ししたいと思います。これはちょっと古い数字ですが、医療費です。日本人の国民医療費で、一番たくさん使われているのは癌でありまして、約9%の医療費を日本国民は癌の診療に対して支払っているわけでありまして。高血圧、脳血管疾患、心血管系、心虚血あわせると、心血管系として2割ですね。最大の医療費を循環器系の病気に払っているということになります。



一方、医薬品の生産金額で内訳を見てみます。これはいわゆるマーケットシェア、市場規模であります。循環器官用薬は2割、医療費全体に対する割合ととんとんですね。全体の医療費と薬の市場規模とが一致しているわけですが、癌はここにありますように2%ですので、抗癌剤は売れていないということですね。それから消化管薬、糖尿病薬を含む代謝性医薬品、このあたりがメジャーな医薬品の領域ということになります。



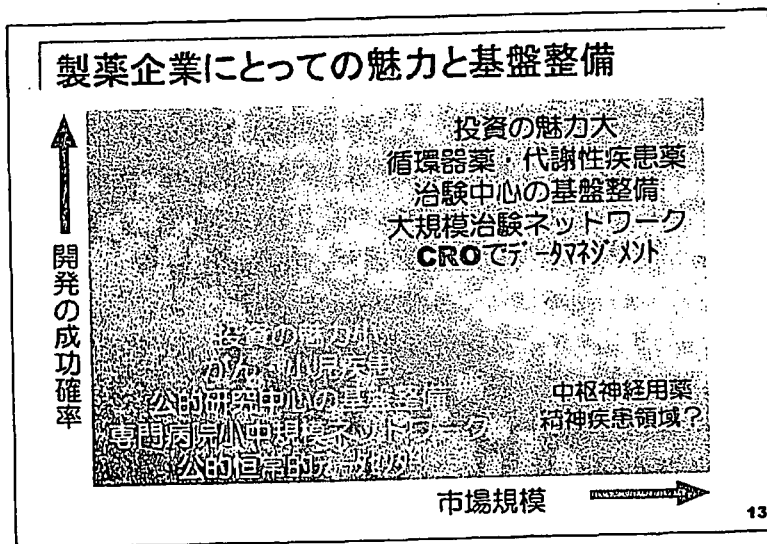
これを強引に分母・分子で割ってみますと医療費に占める薬代のたまかな割合が出るわけですが、代謝性疾患、消化器は3分の1が薬代、循環器では4分の1が薬代、癌は7%が薬代ということになります。癌では、薬以外で手術や放射線治療や緩和ケアにお金が使われているという状況にあります。



当然皆さんのほうがよくご存知と思いますが、もう一つのファクターとして医薬品開発の成功確率というものもポイントであります。これはアメリカの例ですが、臨床試験に入った医薬品、すなわち第I相に入った医薬品が実際にFDA申請まで至る確率です。全体でいくと11%ですが、

癌はここにある5%ですね。20個に1個しかものにならない。循環器薬はヒット率が高くて2割ですから、5個に1個がものになるわけで、製薬企業から見るとこっちがおいしいに決まっています。製薬企業にとっての魅力と基盤整備を考えてみますと、市場規模をこっちは軸に取って縦軸に開発の成功確率を取りますと、循環器薬はこっちにきます。投資の魅力が大で、循環器薬、代謝性疾患薬が代表ですが、そういう領域では、製薬企業は基盤整備に投資してくれますから、治験中心の基盤整備をやるというのは当然効率的であります。大規模治験ネットワーク、開業医さんや外来クリニックを中心とした大規模治験ネットワークで投資をしてどんどん治験をやって医薬品を開発するというのは、非常に正しい戦略であります。CRC確保のために費用が高くついても、そこでデータマネジメントをがっちりやるほうが得なわけであります。

しかし、我々のようなマイナーな領域、癌や小児疾患というのは市場規模も小さいですし、開発の成功確率が低いですから、放っておけば製薬企業は投資してくれないわけです。開発課長さんが出されていたグラフの製薬企業の中で、抗癌剤を持っているのはグラフの右端しかないですね。中外さんがようやく出てくるぐらいで、大鵬さんや万有さんは全然出てこない。マイナーな製薬企業さんが一生懸命抗がん剤をけなげに作っているというのが、癌領域の医薬品開発です。

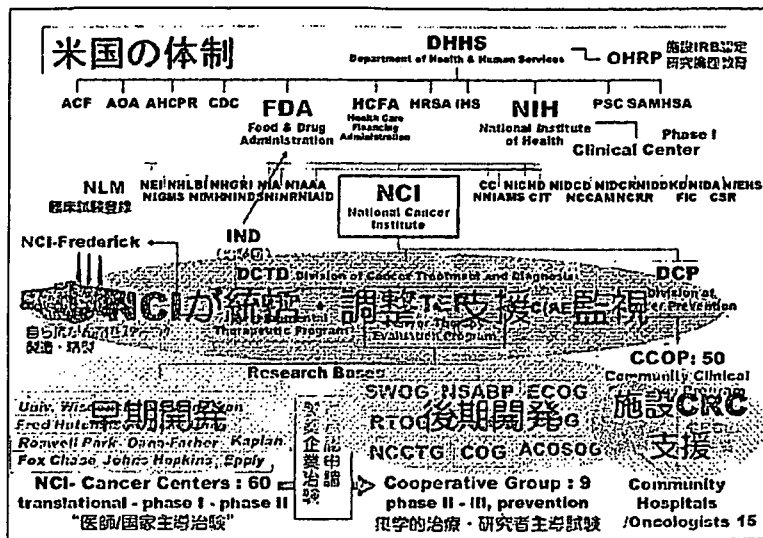


そういうことですから、治療開発では公的な研究が中心にならざるを得ないですし、基盤整備も公的な研究費、あるいは公的な事業の枠組みでやらないと進まないというのは当たり前であります。もう一つはやはり亡くなる病気ですので、癌では小児のようにある程度患者さんを特定の病院に集中しないといけない状況と言えますから、専門病院を中心とした小規模ないし中規模のネットワークで恒常的にコツコツとやっていくというのが合っていると。そうすると、やはり公的あるいは恒常的なデータセンターを中心とした基盤整備がよろしかろうという話になると思います。中枢神経疾患の領域はあまりよく分からないのですが、恐らく市場規模は大きいですが成功確率は低いという特徴がありますので、これはまた別のモデル、第3のモデルを考えないといけないかもしれません。この軸（市場規模と成功確率）で基盤整備を考えることを提唱したいと思います。

単施設試験(早期開発) vs. 多施設試験(後期開発)		
臨床的マネージメントとデータマネージメント		
	単施設試験 早期開発: Phase I - II	多施設試験 後期開発: phase II - III
1試験あたりの患者数	少ない 10~30例	多い 40~100例(II) 数百~数千例(III)
担当医間の患者情報の共有(毒性・効果)	空間的・時間的に容易 即時的・視覚的・網羅的 →データ以外の情報共有可能	空間的・時間的に困難 文字・数字・画像を介して →文書・データのみ共有が基本
試験開始前の蓄積情報	少ない 参加患者のリスク大 プロトコルに必要な情報少ない	多い 参加患者のリスク小 プロトコルに必要な情報多い
臨床的専門性	毒性/合併症管理・薬剤の専門家	疾患の専門家~非専門家
情報発生源での情報管理	1つのデータベース (病院情報システム)	数十以上のデータベース データ定義・コードはさまざま
データの質	きれい・クリーニング容易	きたない・エラーの予防がより重要
効率的なデータマネージメント	病院情報システムを有効活用 すべてをデータ・紐にする必要なし	まだ紙ベースのデータマネージメントが 現実的・効率的

早期開発のリソースと後期開発のリソースは分けた方が効率的 14

もう一つが、よく混同されて話をされているのが単施設の試験のリソースと多施設の試験のリソースです。単施設の臨床試験はすなわち早期開発、多施設の臨床試験は後期開発です。単施設での第I相試験から第I/II相試験(癌の場合はよく第I/II相試験というのをやるのですが)が早期開発、多施設での第II相試験、第III相試験が後期開発に相当します。考えてみると当たり前ですが、1試験あたりの患者数というのはこっち(早期開発)は少ない、数十例で、一方、後期開発ではケタが1けた2けた違って多いわけです。情報共有に関しては、単施設の試験では、その医療チームは全員で協力して数十人の患者さんを診るわけですから、担当医間の患者さんの情報の共有は空間的・時間的に極めて容易で、即時的かつ視覚的ですから、わざわざデータにしなくてもデータ以外の情報で共有することが可能です。しかし、多施設試験になりますと、当然空間的・時間的に離散していますので、文書データのみ共有が基本となります。早期開発では試験開始前の蓄積情報は当然少なく、患者さんのリスクは大きい。一方、後期開発では蓄積情報が多くて患者さんのリスクは小さいわけですから、データマネージメントのやり方は当然違ってくるはずで、臨床的な専門性も、早期開発では薬剤の専門家、あるいは、副作用の専門家が必要ですから、臨床薬理の先生方が主力となると思いますが、後期開発になりますと、やはり疾患の専門家になる。癌であれば胃癌、肺癌、乳癌の専門家が担当するということとなります。データの質も、これは経験的ですが、単施設であれば同じフォーマットでデータが取られていますのできれいですし、データクリーニングが極めて容易ですが、多施設共同試験のデータは、実際扱ってみますと相当に汚いですね。したがって、エラーの予防が重要で、データマネージメントのスキルに関しても、多施設試験のほうがより高いレベルのものが必要であります。効率的なデータマネージメントも、いわゆるEDC(Electronic Data Capturing)に適しているのは単施設試験で、病院情報システムに作りこんでしまえばいいわけですから非常に簡単ですが、多施設試験ではなかなか難しいですね。まだまだ紙ベースのデータマネージメントが現実的には効率的だろうというふうに考えます。



これが最後のトピックスです。癌は特殊なのですが、アメリカでは抗癌剤がどんどん出来てきているというのはご存知のとおりで、それがなぜアメリカではあれほど抗癌剤が山のように出てくるのかという仕組みを最後にお示しします。NIHのお話は既に出てきましたが、NIHの下部組織の26の研究機関のうちの一つがNCI, National Cancer Instituteですが、予算はNIH全体の5分の1を持っていて最大です。アメリカは癌に最もたくさんの投資をしています。その下にCTEP, Cancer Therapy Evaluation Program という部門がありますが、それがすべての癌の治療開発を仕切っています。実は、NCIは世界最大の抗癌剤のスポンサーでありまして、治験届を150以上の品目で持っていて、どの製薬企業よりもたくさんの抗癌剤のスポンサーであります。自分で作っていて、自分で作った抗癌剤を、NCI指定キャンサーセンターと呼ばれる全米で60の癌の専門病院に配って、ここで医師主導治験、言わば国家主導治験をやらせています。ここでいい抗癌剤が出てきますと、つまり第II相試験までいっていけそうだということになりますと、それを製薬企業に無償で譲渡します。無償で譲渡して、それをもらった製薬企業が第III相試験をやって、結果がよければFDAに販売承認申請をします。これの最も成功したのがタキソールであって、プリストルマイヤーズに無償で提供されました。

そこで、企業の第III相の承認申請のプロセスがはさまるのですが、そこから後、再び公的な枠組みが前面に出ます。抗がん剤が市販されると、その市販された抗癌剤をコオペラティブグループが待ち受けていて、外科や放射線治療と組み合わせる集学的治療として開発をしていくという構造になっています。早期開発はキャンサーセンターが単施設の試験として行い、後期開発を多施設共同の臨床試験グループが行い、今日はお話しませんが、別にCRCの支援の仕組みも持っており、これを全体にNCIが統括、調整、支援、監視をしているという構造です。これを日本では誰もやってこなかったわけですから、がん難民と言われる状況になっていると言えます。国立がんセンターでは先月10月1日にがん対策情報センターが出来ました。がん対策情報センターの主力のミッションは患者さんに対する情報提供であります。恐らく2番目くらいの重要なミッションが、このNCIがやっているような治療開発の調整役というようなことを担うことだと思います。私の臨床試験・診療支援部はその役割を将来担うということで体制整備を進めているところであります。

**まとめ: 基盤整備の議論の際には区別**

- ▣ ローカルとセントラル
- ▣ 製薬企業に魅力的な領域とそうでない領域
- ▣ 早期開発のリソースと後期開発のリソース
- ▣ 単施設の試験と多施設の試験

18

これは最後のまとめです。今日、議論の際に区別して頂きたい点です。ローカルの話とセントラルの話に分けましょう。製薬企業に魅力的な領域とそうでない領域は、基盤整備の考え方は変えましょう。早期開発のリソースと後期開発のリソースを区別して議論しましょう。単施設の試験と多施設の試験では、必要なリソース、ノウハウ、スキルは違うということを踏まえて議論して頂きたいと思います。どうもご清聴ありがとうございました。(拍手)

(野口先生)

どうもありがとうございます。後のディスカッションに多大な宿題を頂いたようで、今から頭を悩ましながら考えさせられる内容でございました。



講演まとめ

臨床研究セミナー 第1部 臨床研究の基礎講座

米国のがん治療開発の臨床試験の全体像

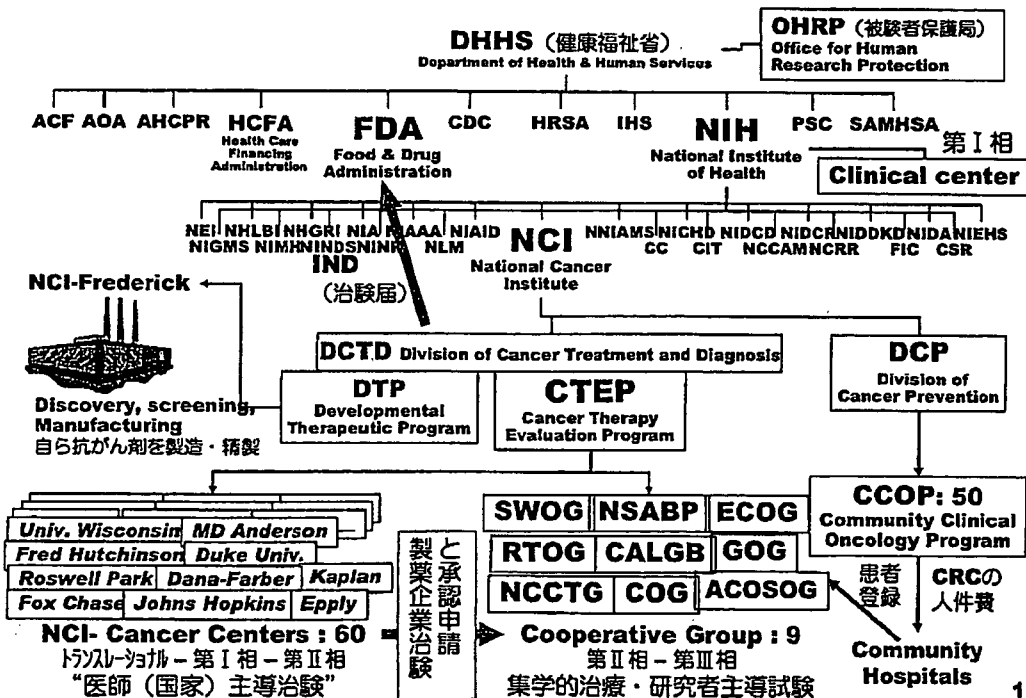
(臨床研究セミナー 2007年4月12日受付)

国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部/JCOGデータセンター  
 福田 治彦

米国での統計であるが、第I相試験で臨床導入される新規抗がん剤候補が最終的に販売承認を得る確率は5%であり、これは全医薬品における成功確率11%の半分、もっとも高率な循環器薬における20%の4分の1である。つまり第I相、第II相、第III相と進められる、がん治療開発のための臨床試験とは、20の抗がん剤候補や新しい標準治療の候補のうちダメな19をふるい落とすスクリーニングのプロセスであると言える。1つの成功した第III相試験の裏には、ネガティブに終わった2~3の第III相試験、9つ前後の第II相試験、9つ前後の第I相試験がある計算になる。対象が患者である臨床試験においては、結果的に

は失敗に終わるこうした試験を最小化してプロセスを効率化することは、がん治療開発全体の倫理性を向上させることでもある。プロセスの効率化には無駄な重複を避ける必要があり、そのためには情報の一元化と調整をする者が必要であり、米国ではNational Cancer Institute (NCI) がその役割を担ってきた。

米国NCIの体制を図に示す。NCIは26の国家機関の集合体であるNational Institute of Health (NIH) に属する機関であり、NCIの中で治療法や診断法の開発の支援・調整役を担うのがDivision of Cancer Treatment and Diagnosis (DCTD)、その一部で治療開発を担当するのがCancer Therapy Evaluation Pro-



図

gram (CTEP) という部門である。Developmental Therapeutic Program (DTP) は前臨床での抗がん剤開発を直接行ったり間接的に支援し、NCI-Frederick という抗がん剤の製造工場を有する機関を指揮監督している。世界中から集められた動植物や、国内外の製薬企業や研究機関が持ち込む抗がん剤候補の抗がん活性をスクリーニングし、抗がん剤になりそうな物質の前臨床試験を実施する。有望な候補物質は Food and Drug Administration (FDA) に DCTD がスポンサーとなって治験届を提出し、CTEP の調整・支援・監視の下、全米で 60 ある NCI-sponsored Cancer Center で第 I 相試験と第 II 相試験が実施される。第 II 相試験で有望な抗がん剤候補は製薬企業に無償で払い下げられ、製薬企業が第 III 相試験を行う。第 III 相試験でよい結果が得られた場合、製薬企業が FDA に販売承認申請を行い、承認が得られれば、めでたく新しい抗がん剤の登場となるのである。市販された抗がん剤は、NCI-sponsored Cooperative Group という多施設共同研究グループが、併用化学療法や手術・放射線と

組み合わせる集学的治療としての治療開発を引き継ぎ、標準治療の進歩のための多施設第 II 相試験・第 III 相試験を行ってエビデンスを産み出していく。また、これとは別に、地方の一般病院で働く腫瘍内科医と地方のがん患者の臨床試験への参加を促すために Community Clinical Oncology Program (CCOP) という仕組みを使って治療開発の臨床試験や予防研究を推進している。

このように、NCI は、がん治療開発に特化した“巨大な国営製薬企業”とも言うべき機能・役割を持っており、今日、日欧に先駆けて、米国で次々と新規抗がん剤が産み出され続けているのは、こうした NCI の戦略的ながん治療開発の一元管理と支援調整機能があるためである。日本独自でこの機能のすべてを持つ必要はないであろうが、がん治療開発の低い成功確率を考えれば、今の日本のように支援調整役が居ないことは、がん患者および国民にとって大きな不利益になっていると言えよう。

# 《悪性腫瘍(がん)診療を取り巻く環境を知る》 臨床試験

佐藤 暁洋 福田 治彦\*

## 要 旨

- がんの治療開発では、新治療は第Ⅰ相～第Ⅲ相へとスクリーニングされながら最終的に現在の標準治療に代わりうるかどうかを評価される。
- 開発の相(フェーズ)によって、被験者がさらされるリスクやデータ管理の難易度などは異なっており、臨床試験は開発フェーズに適した組織で実施されなければならない。
- 治験と研究者主導臨床試験では規制要件が大きく異なっている。
- 被験者の安全を確保し被るリスクを妥当なものとするためには、各種倫理ガイドラインの要件を満たし、科学的かつ倫理的な試験を実施する必要がある。

## 臨床試験とは？

### 1. 臨床試験の定義

わが国における臨床試験の倫理ガイドラインである「臨床研究に関する倫理指針」<sup>1)</sup>では、臨床研究を「医療における疾病の予防方法、診断方法および治療方法の改善、疾病原因および病態の理解なら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、人を対象とするもの(個人を特定できる人由来の材料およびデータに関する研究を含む)をいう」と定義している。現在の医学では、有効性と安全性が正しく評価されたより優れた治療法を患者に届けるためには、治療開発の最終段階でヒトを対象とした実験である臨床試験が不可欠である。しかし、新しい治療法は有効性・安全性に関する情報が少なく、このような臨床試験に参加する被験者は高いリスクを負うことになる。

臨床試験を実施するうえでは、新治療によるリスクを最小化して安全性を担保し、かつ被験者のベネフィットを最大化すること、安全性・有効性

などを正しく評価すること、リスクを負う患者の数を最小限にすることなどが必要である。そのためには、臨床試験の正しい方法論、臨床試験のフェーズごとに適切な組織・体制を構築すること、各種倫理ガイドラインを遵守することなどが求められる。

本稿では、がん分野における治療開発の流れと、それぞれの治療開発フェーズ(相)で必要な組織・ヒト(専門職)、臨床試験を行ううえで守るべき倫理ガイドラインについて概説する。

### 2. がん領域での治療開発の流れ

抗がん薬がはじめてヒトに投与されてから標準治療となるまでには、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験の順にスクリーニングが行われていく(Fig. 1)が、それぞれの開発フェーズごとに試験の目的は異なっており、そのために試験のデザイン・エンドポイント・被験者数なども異なってくる。開発フェーズは「その新しい治療について、どの程度の情報(安全性・有効性)が得られているのか?」によって、大きく早期開発(第Ⅰ相～早期第Ⅱ相)と後期開発(後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験)に分けることもできる。

第Ⅰ相試験は、一般薬では健常男子を被験者とするが、毒性が不可避の抗がん薬においては第Ⅰ

\* A. Sato(室長;企画管理室), H. Hukuda(部長): 国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部(〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1)。

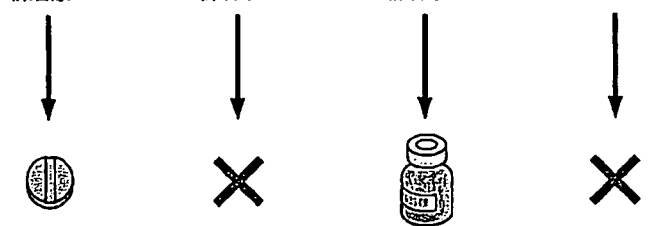
phase I

目的：毒性によるスクリーニング  
 用量設定  
 被験者数：10～30名程度



phase II

目的：有効性によるスクリーニング  
 毒性評価  
 被験者数：40～80名程度



phase III

目的：標準治療の決定  
 被験者数：数百～数千名規模

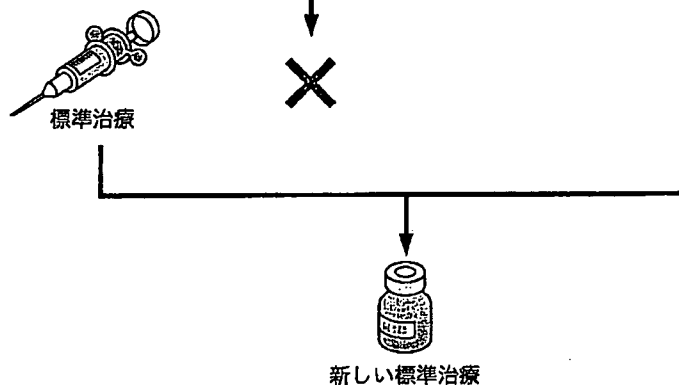


Fig. 1. 抗がん薬開発の流れ

相試験段階から患者を被験者として試験が行われる。第I相試験は1試験当たり10～30名程度で行われる安全性試験であり、主に毒性によるスクリーニングおよび第II相試験以降で用いられる投与量の決定を目的とする。ただし、抗がん薬であっても比較的毒性の弱い分子標的薬の登場によって必ずしもこれまで行われてきたような、各投与レベル3名(6名)ずつの増量デザインが用いられるとは限らなくなっている。

第II相試験は1試験当たり40～80名程度で行われ、さらに、少数の被験者で限定された1～数施設で行う早期第II相試験と、多施設共同で行う後期第II相試験に分けられる場合もある。第II相試験では、多くの場合は対照群をおかない単アームの試験として、短期間で評価可能な代替エンドポイントを用いた有効性によるスクリーニングと、第I相試験に引き続いてより多数の患者における毒性の評価が行われる。第II相段階で有望な

新治療が2つ以上ある場合には、どちらの治療を第III相試験の試験治療とするかを定めることを目的として、ランダム化第II相試験というデザインが選択される場合もある。

そして、第III相試験では、第I相・第II相試験でのスクリーニングを勝ち残った新治療とこれまでの標準治療とが、1試験当たり数百～数千名規模の多施設共同研究にて、真のエンドポイント(多くの場合は全生存期間)を用いて直接比較(ランダム化比較)されることとなる。第I相試験から第III相試験を勝ち抜いて最終的に標準治療として選択される成功確率は、抗がん薬においては1/20程度といわれている。

このように、第I相試験はその新治療が第II相試験に進むことができるかを判断するため、第II相試験はその新治療が第III相試験で標準治療と比較する価値があるかどうかを判断するための試験であり、必ず次のフェーズの試験を想定しながら

計画・実施されなければならない。すなわち、第Ⅲ相試験を想定していない第Ⅱ相試験や、第Ⅰ/Ⅱ相試験は、例外的な状況を除き、実施する根拠がない試験であるといえる。

### 3. 治験と研究者主導臨床試験の違い

臨床試験は、製薬企業が行うものであれ、研究者主導で行うものであれ「新しい標準治療を確立する」という最終目的においては本来的には同じ意味をもつものである。しかし、製薬企業が規制当局への承認申請を目的として行う治験と、臨床研究者が主導して行う研究者主導臨床試験では、従うべき規制要件とそれに伴って必要となる人的・金銭的コストが大きく異なるのがわが国の現状である。

製薬企業が行う治験は、ICH-GCP<sup>2)</sup>の日本版である「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」<sup>3)</sup>(以下 GCP)に従って実施することが求められており、治験中に生じた重篤な有害事象のタイムリーな規制当局への報告、(多くの場合は施設訪問による)モニタリングの実施、監査の実施、GCPで定められた各種必須文書の管理、治験審査委員会への報告、これら各業務についての標準業務手順書(SOP)の整備と遵守、付録を含めると膨大な量になる総括報告書の作成など、さまざまな要件を満たす必要がある。そのため、製薬企業が治験を実施するためには億単位での費用が必要となっている。一方、研究者主導の臨床研究については、資金源として公的研究費を取得したとしても1試験当たり数千万円が上限であり、実際には特定の資金源をもたず研究者の「手弁当」で行われている臨床試験も数多く存在するのがわが国の現状である。また、研究者主導の臨床試験に関する公的なガイドラインとしては「臨床研究に関する倫理指針」が定められているが、法的強制力のないガイドラインという位置づけであり、これに違反した場合の罰則規定はなく、規制当局による遵守状況の調査なども行われていない。ただし、「臨床研究に関する倫理指針」については現在、法制化も視野に入れた見直しが行われているところであり、今

後は研究者主導の臨床試験についても治験に近い形での実施が求められる可能性がある。

抗がん薬の場合、これまでは国内での承認申請は治験として単剤での第Ⅱ相試験までのデータで行われ、企業の販売承認後臨床試験(従来の市販後臨床試験)を除けば基本的には市販後に、研究者主導臨床試験として、併用化学療法や、手術や放射線治療などとの組み合わせの第Ⅱ相試験や第Ⅲ相試験が行われるという、治験と研究者主導臨床試験の「棲み分け」が行われていた。しかし、「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」<sup>4)</sup>の改訂によって、非小細胞肺癌、胃がん、大腸がん、乳がんなど頻度の高いがん種については、承認申請に第Ⅲ相試験の結果が必要とされるようになり、状況が変わりつつある。

また、2003年の薬事法改正によって、製薬企業ではなく研究者である医師が、承認申請を目的とする治験である「医師主導治験」を行うことが可能となった(承認申請自体は企業が行う)医師主導治験によって、製薬企業が収益の観点から治験をなかなか実施できない希少疾患への適応拡大目的の試験を医師自らが行うことが可能となった。しかし、医師主導治験においても、企業主導の治験と同様にGCPを遵守して実施する必要がある、ともすれば治験とほぼ同等となってしまうコストをいかに低く抑えていくことができるかが今後の問題の1つと考えられる。抗がん薬の分野でもすでに複数の医師主導治験が実施されており、筆者らの所属する日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group)でも食道がんを対象とした医師主導治験を実施中である。

---

### 臨床試験に必要な組織・ヒト

---

前章で述べたように、臨床試験による治療開発プロセスは早期開発(第Ⅰ相～早期第Ⅱ相)と後期開発(後期第Ⅱ相～第Ⅲ相)に大きく分けられる。早期開発と後期開発では、試験の目的、必要な品質管理体制が異なるため、必要な組織はそれぞれ異なる。

### 1. 治療開発のフェーズと必要な組織

早期開発では、治療法に関する安全性・有効性に関する情報の蓄積が少ないため、予期していない・重篤な有害事象が起こる可能性が高く、被験者は高いリスクを負うことになる。これらのリスクの最小化のためには担当医のあいだでの緊密な情報共有が必要であり、担当医間での意思疎通・データにならない情報も含めた情報共有が容易な単施設(もしくは緊密な連携が可能な数施設)のがん専門病院にて実施されるべきである。

米国においては、こうした早期開発の臨床試験はNCI(National Cancer Institute)が指定するがん専門病院(Cancer Center)が単施設で行う体制が取られている。また、単施設で行う臨床試験でのデータ管理は、担当医が少ない・同一の病院情報システムや同じ形式の病歴など、情報の保存・管理形式が均一であることから、元々のデータのばらつきが少なくデータクリーニングも容易であり、少ないコストリソースでデータ管理を行うことができる。そのため、基本的にはその施設単位で臨床試験を管理する組織を構築することになる。しかし、単施設の院内組織といっても、米国のCancer Centerでは常時数百の試験が同時並行で実施されており、後述するCooperative Groupの中央機構に匹敵する規模の臨床試験支援のための院内組織をもつCancer Centerも存在する。

後期開発では、すでに早期開発段階である程度の安全性・有効性の情報が得られているために早期開発に比べると試験参加患者のリスクは低く、早期開発よりは担当医間での情報共有が緊密でなくとも試験が実施可能といえる。そのため、数十～数千名規模で行われる後期開発の臨床試験では、患者集積の必要性・一般臨床への一般化可能性の観点からも、数十施設での多施設共同試験として実施される場合が多い。多施設共同試験はデータ管理という観点からは、多数の担当医が関与する・施設間で病院情報システムが異なる・院内の臨床試験管理体制が異なることなどから、収集されるデータのばらつきが大きく、データクリーニ

ングもよりむずかしくなるため、データ収集項目の標準化やデータ収集段階からのデータエラーの予防といった高度なデータマネジメントが要求される。また、研究者情報・施設基準値の管理、有害事象に関する情報共有、試験進捗管理、プロトコル改訂の管理など、多施設であるがゆえに必要となってくる管理体制を構築する必要がある。そのため、多施設共同臨床試験による後期開発ではデータマネジメント、統計解析、各種管理業務などの中央支援(セントラル)機能をもつ組織が構築される。とくにがん分野では、一般薬に比べて有害事象が多数発生するために試験参加患者のリスクが高く、その最小化のためのノウハウもより高度なレベルでの蓄積が必要なこと、循環器疾患などで行われる数千～数万人規模のメガトライアルに比べれば小規模な試験ががん種・stageごとに数多く同時並行で実施されるために試験ごとに組織を構築することが非効率であることなどから、主に後期開発を行う恒常的な中央機構をもつ多施設共同試験グループ(Cooperative Group)というシステムが米国を中心として発達してきた。

### 2. Cooperative Groupの組織と構造

Cooperative Groupは、最高意思決定機関である運営委員会(Steering Committee/Executive Committee)等の下に、①医療機関で実際の患者の治療・登録を行う「研究主体」、②データ管理・統計解析・運営支援などを行う「中央支援機構」(データセンター/統計センター、運営事務局)、③これらの「監視組織」である各種委員会、という恒常的に維持される三極構造をもち、後期開発を中心に複数の試験を同時並行で実施している(Fig. 2)。Cooperative Groupは、あるがん種や臓器領域に特化したGroupや、多臓器の試験を広く実施するGroupがあり、前者の代表格がNational Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project(NSABP)であり、後者の代表格はSouthwest Oncology Group(SWOG)やEastern Cooperative Oncology Group(ECOG)である。筆者らの所属する日本臨床腫瘍研究グループ(Japan Clinical Oncology Group:

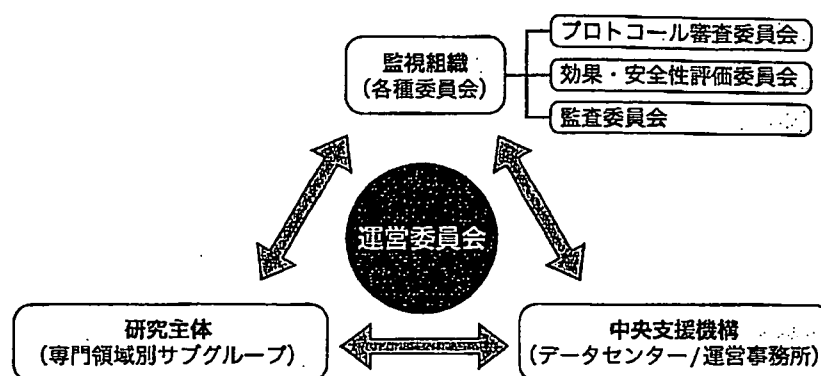


Fig. 2. Cooperative Group の 3 極構造

JCOG)は後者に属し、13の専門領域別サブグループをもつ Cooperative Group である。

研究支援や管理を担当する Cooperative Group の中央支援機構としては、データ収集・解析・品質管理を行う「データセンター/統計センター」と、グループ全体の運営・管理支援を行う「運営事務局」がある。これらはまとめて「Coordinating Center」と呼ばれる場合もある。データセンターは、データの収集・管理や統計解析などの試験関連業務を行う組織である。データセンターは臨床研究者との緊密な協力の下に試験実施の当事者として機能するが、品質管理や品質保証の役割を担うことから、支援と管理という二面的性格を有する。運営事務局は、グループの円滑な運営をサポート<sup>5)</sup>し、グループ運営のサポート(各種会議の企画・開催、グループ内のリソースの適正な配分、施設・メンバー管理、ポリシーの作成など)、プロトコール作成支援、各種委員会の運営、グループ内・外との情報共有のハブ機能などを担う。

また、監視機構である各種委員会としては、試験開始前に peer review によってグループ内でのプロトコール審査を行うプロトコール審査委員会 (Protocol Review Committee : PRC)、試験開始後に試験が適切に実施されているかどうかを監視する効果・安全性評価委員会 (Data and Safety Monitoring Committee : DSMC)、主に各施設で試験が適切に行われているかどうかをチェックして、試験の品質保証を行う監査委員会 (Audit Commit-

tee)などが設置される。実際の各種委員会の名称、構成および守備範囲については、各国の規制要件や Cooperative Group ごとの事情によって少しずつ異なっている。

Cooperative Group では上記のような三極構造を有しており、それぞれで各種の専門職がお互いに協力し合いながら Cooperative Group の活動を支えている。

### 3. 臨床試験に必要なヒト(専門職)

臨床試験を支える代表的な専門職としては、臨床研究コーディネーター (Clinical Research Coordinator : CRC)、データマネージャー、生物統計家、メディカルライターなどがあげられる。

主に治療を実施する医療機関において、患者のリクルート、治療・検査のプロトコールに従った実施、症例報告書 (Case Report Form : CRF) の記入など、臨床試験に関わるすべての関係者の調整・支援および施設内でのデータマネージメントを担うのが CRC である。施設での臨床試験が円滑に行われるうえでの要(かなめ)であり、製薬企業が行う「治験」では一般的になってきているが、「研究者主導の臨床研究」では CRC の支援を得られない場合も多い。

データマネージャーは、データ定義、CRF デザイン、CRF の収集・問い合わせ、中央モニタリングの実施、収集したデータの入力・集計などのデータ管理を通じて、セントラルでの品質管理の中心となる。CRF に記載されてくる適格性や有害

Table 1. 臨床研究のガイドライン

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ニュルンベルグ綱領(1947年) 「インフォームドコンセント」, 「適切なリスク/ベネフィットバランス」に言及</li> <li>・ヘルシンキ宣言(1964, 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002年) ニュルンベルグ綱領を基に世界医師会が作成 「生物医学研究の倫理に関する基本文書」とされる</li> <li>・ベルモント・レポート(1979年) 研究倫理の3原則を提唱</li> <li>・CIOMS (国際医科学評議会) WHO ガイドライン (1982, 1993, 2002年) ヘルシンキ宣言を発展途上国に適用する目的で作成 補償の明言, 弱い立場にある人々に配慮などが特徴</li> <li>・ICH-GCP(1995) 日・米・欧の医薬品開発の統一規準として制定 ヘルシンキ宣言などを取り入れている</li> </ul>
---

事象などに関する担当医のコメントのチェック, 患者の治療経過を追いながらのプロトコール遵守/逸脱のチェックなど臨床情報を扱う必要があり, データマネジメントの知識に加えて一定以上の医学知識も求められる。

生物統計家は, 生命科学分野に特化した知識を有し, 試験計画時の研究デザインや得られたデータの統計解析を担当する専門職であり, 欧米においては, 臨床試験への生物統計家の関与は当然のことであり, とくに生物統計家が関与しない多施設共同試験はありえないが, 欧米に比べ生物統計家の数は極端に少ないのがわが国の現状である

メディカルライターは, わが国では治験における総括報告書の作成業務を行う職種と認識されているようであるが, 本来は医療関連のすべての文書作成に携わりうる専門職であり, 欧米の Cooperative Group ではプロトコール作成支援をメディカルライターが行っている。

その他, 主に治験において施設訪問にて CRF と原資料との照合 (Source Document Verification : SDV) や必須文書, 治験薬の管理状況の確認などを行うモニターや, 監査を実施する監査担当者, 安全性情報の担当者, システム・ネットワークを管理するシステム担当者など多種多様な専門職が必要である。

Table 2. 研究倫理の7要件

倫理要件	詳細要件
social or scientific value 社会的/科学的価値	診断・予防・治療の向上に貢献, 疾患・健康に有用な知識を得る, すでにある知識や無駄な重複ではない
scientific validity 科学的妥当性	一般的に認められた科学的方法論 適切な統計手法・正しいデータ
fair subject selection 適正な被験者選択	社会的弱者の保護・過大なリスクのある被験者の除外 利益を受ける集団とリスクを受ける集団が解離しない
favorable risk-benefit ratio 適切なリスク/ベネフィットバランス	リスクの最小化・ベネフィットの最大化 被験者のリスクに見合う被験者/社会のベネフィット
independent review 第三者審査	研究と利害関係を持たない独立した第三者による デザイン・対象・リスク/ベネフィットの評価
informed consent インフォームドコンセント	研究目的・方法・リスク・ベネフィット・代替治療の 十分な説明 (information), 理解 (comprehension), 自 発同意 (voluntariness) )
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 開始後の新知見や研究結果の説明 継続的な被験者保護の監視



## 臨床試験を実施するうえで知っていなければならないガイドライン

臨床試験は「ヒトを対象とする実験」であり、ヒトを対象とする以上は倫理性が担保されていなければならない。臨床試験の倫理に関するガイドラインには、ベルモントレポート、ヘルシンキ宣言<sup>6)</sup>、CIOMS ガイドライン<sup>7)</sup>などがある (Table 1)。また、Emanuel らは、これらのガイドラインを整理・統合した 7(8)要件<sup>8,9)</sup>を提唱している (Table 2)。

米国では治験、研究者主導臨床試験の両方を含む臨床試験全体に対して、法的な強制力をもつ連邦規則 (連邦行制令第 45 編第 46 部: 45CFR46) が規制しているのに対して、わが国では治験に関してのみ「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP)<sup>3)</sup>が定められているが、研究者主導臨床試験に関しては法的強制力をもたない「臨床研究に関する倫理指針」<sup>1)</sup>が定められているのみである。しかし、倫理性を確保し安全に臨床研究を実施するためには、臨床試験を実施する研究者やその審査を行う IRB 委員は上記の各種倫理ガイドラインに精通し、その臨床試験がそれらの要件を満たしているかどうかを判断する必要がある。

いずれのガイドラインも研究が倫理的であるための条件の一つに「科学的に妥当な方法で試験が計画・実施されること (科学的妥当性)」をあげており、「科学」は「倫理」の前提条件といえる。間違った結論や意味のない結論を導く研究はそもそも実

施する価値がなく、倫理的かどうかを検討する必要もないからである。科学的に妥当な方法で「計画する」には正しい統計的方法論が必要であり、科学的に妥当な方法で「実施する」には正しいデータマネジメントの方法論とそれに基づく品質管理や品質保証が必要である。そして、それらを行うためには臨床試験のフェーズごとに適切な「組織」を構築することが必要である。本稿が「科学的」かつ「倫理的」な臨床試験を計画・実施するうえでの一助になれば幸いである。

## 文 献

- 1) 臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省告示第 255 号 <<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>>
- 2) 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 <[http://www.pmda.go.jp/ich/ich\\_index.html](http://www.pmda.go.jp/ich/ich_index.html)>
- 3) 厚生省令第 28 号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」
- 4) 抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン <<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/171101-b.pdf>>
- 5) NCI CLINICAL TRIALS COOPERATIVE GROUP PROGRAM GUIDELINE VI.1. HEADQUARTERS <<http://ctep.cancer.gov/resources/trialguide.html>>
- 6) ヘルシンキ宣言 (日本医師会) <<http://www.med.or.jp/wma/>>
- 7) Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS): International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, Geneva Swiss, 2002, ISBN 9290360755
- 8) Emanuel EJ et al: What makes clinical research ethical? JAMA 283 (20): 2701, 2000
- 9) Emanuel EJ et al: What makes clinical research ethical? J Infect Dis 189 (5): 764, 2004

連載 「がん臨床試験の実践～JCOGを例に～」第1回

## 試験計画の立案——試験デザインの基本要素

国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部

福田 治彦

「がん臨床試験の実践」連載第1回の今回は、臨床試験という多くが年余に及び、多くの人の手を必要とする一大プロジェクトのスタート点である「試験計画の立案」を取り上げる。まずはそれに先立ち、本連載のトピックの題材とするJCOGの組織について簡単に紹介する。

### JCOGの概要

日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group : JCOG) は、厚生省がん研究助成金指定研究「固形がんの集学的治療の研究」班 (主任研究者：下山正徳) を中心として、1980年代半ばに組織された多施設共同臨床研究グループ (欧米では Cooperative Group と呼ぶ) である。2007年現在では、厚生労働省の33研究班 (がん研究助成金11班、厚生労働科学研究費第3次対がん総合戦略研究事業がん臨床研究事業22班) の任意の集合体となっている (図1)。

13ある専門領域別グループには、全国で約200の医療機関、約400の診療科が所属しており、臨床試験は研究実施主体である専門領域別グループで計画・実施される。中央支援機構である「JCOGデータセンター」と「JCOG運営事務局」は、国立がんセンターがん対策情報センター臨床試験・診療支援部とNPO法人「がん臨床研究機構」が共同で運営しており、常時約90試験 (登録中25試験、準備中20試験を含む) を支援・管理している。監視・管理機構である各委員会は、グループに所属

しない外部委員もいるが、基本的には専門領域別のグループ同士で審査する peer review であるため、まったくの第三者組織ではない。プロトコル審査、定期モニタリング (データセンターによる中央モニタリング)、副作用報告 (有害事象報告)、施設訪問監査、放射線治療品質管理等の品質管理・品質保証の体制は、1990年代半ばから本格的な整備が行われ、2000年頃にほぼ現行の体制が構築された。

試験計画の提案は、年2～3回開催されるグループ会議で行われ、発案者、もしくはグループ代表者から指名された施設の研究者 (臨床医) が、原案を提示する。グループによっては、会議とは別に少人数のプロトコル検討会を開き、試験計画の議論を行う。グループ会議には、当該グループ担当であるデータセンターのメンバー (筆者、グループ担当の統計家、およびデータマネージャー) が出席しており、その場で統計的なアドバイスや臨床試験方法論に基づくアドバイスを行っている。

本稿では、このようなプロセスにおける筆者の経験を元に、試験計画の立案における tips (コツ) と pitfalls (落とし穴) について概説する。

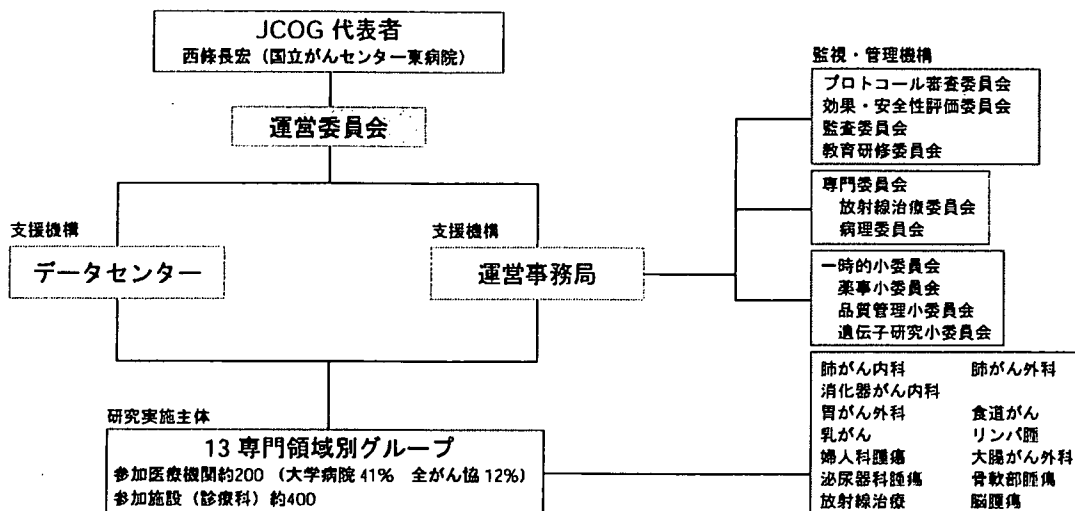


図1: JCOGの機構

### 試験デザインにおける3つの基本要素

既に「古典」と呼ぶべき教科書である S. J. Pocock の「Clinical trials: a practical approach」(1984, John Wiley & Sons Ltd.) には、試験計画の早期に明確化すべき、試験デザインの基本要素として、

- (a) どんな「患者」に対して (which patients are eligible)
- (b) どんな「治療」を (which treatments are to be evaluated)
- (c) どうやって「評価」するか (how each patient's response is to be assessed)

の3つが挙げられている (この教科書はがんに特化したものではないため、ここでの「patient's response」とは腫瘍縮小に限らず、生存期間の延長や QOL スコアの改善、平均拡張期血圧の低下等、より広い意味であることから、筆者は「評価」と訳している)。

試験デザインとは、「患者」「治療」「評価」の3

要素を明確化していくプロセスにほかならない。

図2に、仮定の第II相試験を例とする3要素の関係を示した。基本的には「患者」→「治療」→「評価」の順に具体化していくが、3要素は互に関連しているため、1つの要素に変更を加えた場合、他の要素も変更が必要になることが多い。したがって、実際には各要素の内容を検討しながら、不整合がないように収束するプロセスになる。

さらに、臨床試験の目的は「よりよい治療」の開発であり、新治療が“よりよい”ことを示すことから、「比較する相手」は「標準治療」になる。つまり、3要素の検討を行うには、常に試験対象患者集団に対する「標準治療」を念頭に置くことが重要である。

「評価」に関する方法については、「何で評価 (比較) するか」という“ものさし”であるエンドポイントと「どれくらい良くなったら、効果があると判断するか」という判断規準から構成される。エンドポイントと判断規準が決まれば、評価方法が決まったと言える。3要素間の関連について少し掘り下げてみよう。

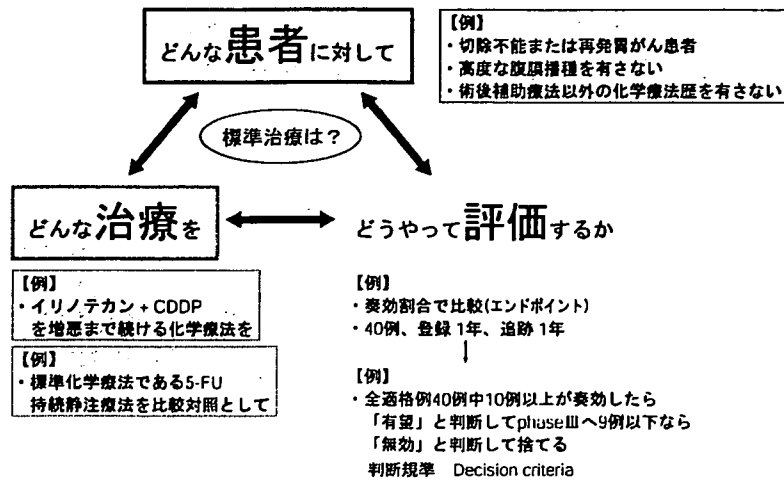


図2: 試験デザイン3要素とその関係

(1) 「患者」によって「評価」がかわる

対象とする患者集団によって評価方法や判断規準が変わることは、最もわかりやすいと言える。同じ奏効割合をエンドポイントにしても、がん腫によって判断規準は異なる。したがって、対象患者集団ごとに、判断規準が設定されなければならない。

試験治療が上回らねばならない奏効割合の閾値は、対象患者集団における標準治療の奏効割合を参考にして決められるべきである。実際は、標準治療の奏効割合、もしくは奏効割合より少し低い値を閾値にすることが多い。

(2) 「治療」によって「評価」がかわる

治療によってエンドポイントが変わる例を、JCOG試験の実例で説明しよう(図3)。JCOG0210は終了した第II相試験であり、JCOG0501はJCOG0210の結果を踏まえて開始された第III相試験(現在登録中)である。両者は、根治切除可能だが予後が悪い進行胃がんを対象として、標準治療である手術単独療法に対してTS-1とシスプラチンの2剤併用化学療法を術前に2コース施行す

ることがよりよい治療であるかどうかを評価することを目的としている。

次の標準治療を決める検証的試験である第III相試験では、真のエンドポイントである全生存期間(すべての死亡がイベント)をプライマリーエンドポイントとするが、試験治療レジメンを第III相試験に進めるかどうかを決める第II相試験では、早急に結果を得るため、短期的に結果が得られる代替指標(surrogate endpoint)を用いた。化学療法のための第II相試験の場合、通常は有効性の代替指標として奏効割合(奏効率)が用いられる。ただし、仮想試験の場合、最終目的は標準治療である手術単独療法との比較であるが、化学療法の奏効割合で「術前化学療法+手術」が「手術」よりも、生存期間で上回るかどうかは判断できない。比較する相手にデータが存在しないからである。そのため、「手術」単独療法でも評価が可能であり、生存期間を反映すると思われる代替指標を用いて、手術単独療法よりもよいかどうかを評価することになる。手術単独療法よりもよいデータが出る可能性があると判断して、はじめて手術単独療法とのランダム化比較第III相試験の試験治療レジメン