

Cooperative Group が、「日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG)」(<http://www.jcog.jp/>) である。JCOG 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:平成 20 年度より 20 指-1~6の6つ) を中心とする多施設共同がん臨床研究グループであり、現在では登録中の 25 試験、計画中の 20 試験を含めて約 90 の臨床試験を実施している。JCOG は専門領域ごとの 14 の「研究グループ」が存在する multi-disease, multi-modality の Cooperative Group であり、参加施設数は医療機関単位では約 170, 診療科単位では約 450, 年間登録患者数は JCOG 全体で約 1,500 である。詳細については他稿<sup>1)</sup>およびホームページを参考にされたい。

#### 米国での治療開発の仕組み

米国のがん治療開発の中心的役割を担っているのは国立がん研究所 (NCI) である。NCI は 26 の国の機関の集合体である国立衛生研究所 (NIH) の一機関であるが、実際には NIH 全体の予算の約 1/5 が NCI に充てられており、NCI の予算は日本の厚生労働省がん対策費の約 10 倍にも上る (2003 年のデータ)。

がん治療開発における NCI の主な役割は、① がん治療開発全体の推進・管理、② 新規抗がん剤開発、③ がん治療の後期開発の 3 つである。

#### 1. がん治療開発全体の推進・管理

NCI は基礎研究、臨床研究にかかわらず、米国におけるがん研究費をほぼ一元管理していると言えるファンディングエージェンシーの機能を持つ。研究費の管理を一元化することには、その時点で米国内で行われている研究の全体像を把握することにより、類似の試験の無駄な重複が避けられるというメリット

がある。また、NCI がスポンサーとなる研究に参加しようとする研究者は、NCI に研究者登録を行わなければならない。もし研究において不正が発覚した場合 (捏造や改竄) には研究者資格が剥奪されることから、NCI への研究者登録は研究者のモラル維持にも役立っていると言えよう。

#### 2. 新規抗がん剤開発

我が国では考えられないことであるが、NCI は自ら新薬のスクリーニング・開発を行う「工場」を有している。この工場では、世界中から集められた動植物や候補物質の抗がん活性がスクリーニングされ、有望な物質には前臨床試験が行われると同時に、治験に必要な分量の薬剤が製造される。ここまでの前臨床試験での抗がん剤開発は、NCI の Developmental Therapeutic Program (DTP) という部門が管理・運営を行っている。

これらのスクリーニングのプロセスを経て前臨床試験で有望とされた候補物質は、全米で約 60 ある NCI-sponsored Cancer Center で、NCI スポンサーの治験として第 I 相試験、第 II 相試験が行われる。第 II 相試験で有望とされた抗がん剤は、NCI から製薬企業に「無償で」払い下げられ、製薬企業によって第 III 相試験が行われる。そして、その第 III 相試験で有用性が確認されれば、製薬企業が食品医薬品局 (FDA) に承認申請を行うという流れがあり得る。前臨床試験以後の治療開発の調整・支援・監視を行うのが、NCI の Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) という部門である。CTEP では、先に述べたファンディングエージェンシー機能、治療開発全体の調整役としての役割のほか、FDA への治験申請や、監査、薬剤の配布までも行っている。

### 3. がん治療の後期開発

FDA によって承認され市販された抗がん剤は、NCI-CTEP がスポンサーである Cooperative Group で集学的治療としての治療開発が行われる。Cooperative Group で行われる多施設共同第Ⅱ相試験や第Ⅲ相試験で有用性が認められれば、ようやく新たな「標準治療」が生み出されるわけである。CTEP では、さまざまなプログラムを通じて Cooperative Group, Cancer Center, Community Hospital のインフラ整備を行っており、国を挙げてがん治療開発を行いうる体制を築いている<sup>2)</sup>。また NCI-CTEP は、Cooperative Group で計画されている臨床試験のプロトコルの審査を行うことによって、臨床試験の質を確保する役割も担っている。

このように米国では、抗がん剤候補物質のスクリーニングから多施設共同第Ⅲ相試験に至るまでの治療開発全体を NCI が主体となって統括・支援しており、国としてがん治療開発を推進する体制が整っている。日本において NCI-DTP に当たる国の機関が必要かどうかについては議論が分かれるであろうが、がん治療開発の流れを調整・支援する NCI-CTEP 機能は、日本においても今後のがん治療開発の効率化のために必要な機能であると考えられる。

#### 我が国での治療開発の効率化へ向けて

2006年10月、我が国のがん対策に関する情報発信と体制整備、研究推進を目的に、国立がんセンターに「がん対策情報センター」が設置された。がん対策情報センターの主な機能としては、「がん医療情報提供機能」、「がんサーベイランス機能（がん登録）」、「多施設共同研究支援機能」、「がん診療支援機能」、「がん研究企画支援機能」、「情報システム管理機能」の6つが掲げられている。この中で、我が国のがん治療開発に深く関係する

機能が「多施設共同研究支援機能」と「がん研究企画支援機能」である<sup>3)</sup>。

#### 1. 多施設共同研究支援機能の強化

科学的かつ倫理的に多施設共同研究を実施するための支援・監視は、我々臨床試験・診療支援部の主要なミッションである。具体的には、JCOG データセンター/JCOG 運営事務局としての活動を通して、研究デザインや研究プロトコル作成支援、統計解析に加え、データマネジメント、施設訪問監査などの品質管理/品質保証活動も行っている。

これらの活動の質を向上させることも重要な使命であるが、量的な強化、つまり JCOG 独自で管理する臨床試験の数を増加させることには限界がある。その点では、今後は他の Cooperative Group との連携を強めていくことを視野に入れる必要がある。これまでも、他グループからの研修の受け入れなどを通じて臨床試験のノウハウの提供など間接的な支援は行ってきたが、もう一歩進んだ取り組みとして、韓国の10病院のチームと JCOG 胃がん外科グループの国際共同研究 (International study)、西日本がん研究機構 (WJOG) と JCOG 肺がん内科/外科グループとの国内初のグループ共同研究 (Intergroup study) を開始・計画している。これらの共同研究の第1の目的は、登録スピードを上げ、より短時間で結果を出すことであるが、共同研究を行うことによってお互いのグループの長所・短所を知り、支援体制のノウハウを共有することで、それぞれのグループのデータセンター/運営事務局のレベルを向上させることも、また重要な目的であると考えている。

#### 2. 臨床試験情報の発信

現在日本中でどのような臨床試験が行われているかを包括的に把握することは、臨床試験情報への専門家・一般の方のアクセスを向

上することにつながり、また類似した臨床試験の重複を減らすことにもつながる可能性があることから、日本全体でのがん治療開発の効率化が進むと期待している。そのための対策として、臨床試験・診療支援部では臨床試験の情報を一元的に集約し、がん対策情報センターの「がん情報サービス」を通じて情報提供を行っている ([http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/med\\_info/clinical\\_trial/](http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/med_info/clinical_trial/))。これはがん対策情報センター独自の臨床試験登録システムではなく、3つの団体〔大学病院医療情報ネットワーク研究センター (UMINセンター)、財団法人日本医薬情報センター (JAPIC)、社団法人日本医師会治験促進センター〕が運営する既存の3つの臨床試験登録システムの協力を得て、これらのシステムに登録・公開されている情報からがん関連の臨床試験のみを抽出し、がんの領域別に分類したうえで情報提供しているものである。

また臨床試験・診療支援部では、同じ「がん情報サービス」を通じてがんに関連した未承認薬の情報も提供している ([http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/med\\_info/drug/](http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/med_info/drug/))。これは、厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議で取り上げられた薬剤のうち、がんに関係する医薬品の情報へのリンク集である。同会議は欧米諸国での承認状況を定期的に把握し、海外ではすでに承認されているものの、我が国では未承認の医薬品について、確実な治験実施につなげることを主要な目的としているが、がん情報のポータルサイトである「がん情報サービス」での情報提供を通して、これらの医薬品に対する欧米規制当局での批判的評価の結果などを含め総合的に情報を提示することで、当該医薬品に関してリスク、ベネフィットの一方に偏らない情報を世の中に広く知らせる助けになることを期待している。

なお、がん対策情報センターはファンディングエージェンシー機能も持つこととなった。

厚生労働省のがん関連の研究費には、大きく厚生労働科学研究費補助金とがん研究助成金の2つがあり、これらはこれまで厚生労働省の複数の部署が別々に配分していたが、平成19年度よりがん対策情報センターのがん対策企画課がこれらの事務局を担うことになり、厚生労働省のがん研究の研究費については一元管理が可能な体制となった。厚生労働科学研究費補助金とがん研究助成金とは元の運用のルールが異なるため、両者の真の一元管理体制の確立はこれからの課題と思われるが、少なくとも、不要な重複の回避や弱点領域への研究費投資といった調整・推進機能は果たしやすくなったと言える。

### 3. 研究実施主体の体制整備

2006年のがん対策基本法を受けて、現在都道府県がん診療連携拠点病院、地域がん診療連携拠点病院の整備が進められている。これらの拠点病院をがん治療開発のためのリソースと考えると、より専門性が求められる第Ⅱ相試験を都道府県がん診療連携拠点病院(都道府県拠点)が行い、結果の一般化も重要な要素となる第Ⅲ相試験は、地域がん診療連携拠点病院(地域拠点)が行うというモデルが考えられる。

2008年2月に発表された新規がん診療連携拠点病院では、47都道府県拠点のうちJCOG参加施設となっているのは38病院(81%)と比較的高い割合であったが、全国307の地域拠点のうちJCOG参加施設は72病院(24%)にとどまった。むしろ、JCOGだけが日本のCooperative Groupではないが、日本では大規模なCooperative Groupが少ないことを考えると、特に地域拠点の中には、臨床試験への参加が積極的ではない施設が存在することが予想される。これらの病院が将来的にすべてJCOGに参加することは、JCOGデータセンターのリソースから言っても困難である

ため、理想的には multi-disease の Cooperative Group が地域ごとに日本全体で2から3グループ形成され、地域拠点が中心となって大規模第Ⅲ相試験を遂行していく形態を1つの理想と考えている。

施設側にとっても、多施設共同臨床試験に参加することは、計画段階で多施設間の議論により clinical question や「標準治療」のコンセンサスが得られること、プロトコル作成や実際の試験の遂行を通じて、プロトコル治療はもちろんのこと、適切な支持療法や有害事象対策といったことに対しても「治療の標準化」が可能であることなどのメリットがある<sup>4)</sup>。がん診療連携拠点病院が多施設共同臨床試験に参加し、「標準治療」の共通認識を得ること、「治療の標準化」が浸透することは、がん対策基本法の重要な目的の1つである「がん医療の均てん化の促進」にも大いに寄与するであろう。

#### おわりに

本稿で見えてきたように、我が国でのがん治療開発はこれまで司令塔不在の状態で行われてきたと言える。がん対策基本法の成立やが

ん対策情報センターの設置により、米国の長所を取り入れ、がん治療開発の効率化を進める動きがあるが、まだその取り組みは始まったばかりである。特に後期開発では、我が国で整備が遅れてきた Cooperative Group の育成とグループ間の連携は、我が国全体での治療開発を効率的に進めるための1つの鍵になるとと思われる。臨床試験は、最終的に患者により良い治療法を届けることが目的であるが、多くの施設が Cooperative Group が主導する臨床試験へ参加することによって参加施設の均てん化が進み、その点でも患者に利益を与えることにつながることを知っていたければ幸いである。

#### 文 献

- 1) 佐藤暁洋, 他: JCOG について. 分子細胞治療 6 (4): 55-59, 2007.
- 2) 福田治彦: 米国のがん治療開発の臨床試験の全体像. 日外会誌 108 (59): 298-299, 2007.
- 3) がん対策情報センターホームページ  
<http://www.ncc.go.jp/jp/cis/index.html>
- 4) 中村健一, 他: 臨床試験と実地臨床. 腫瘍内科 1 (1): 52-60, 2007.

#### Promotion of Clinical Trials for Cancer Therapeutic Development

Kenichi Nakamura<sup>1,2</sup>, Taro Shibata<sup>1,3</sup>, Haruhiko Fukuda<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center

<sup>2</sup> JCOG Operations Office

<sup>3</sup> JCOG Data Center

## がん臨床試験デザインの Tips & Pitfalls

福田 治彦

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

### はじめに

がん治療開発のために行われる臨床試験には開発の初期段階から順に phase I (15~30 例を対象に毒性で足切りし, phase II での推奨用量を決定), phase II (40~100 例を対象に有効性でスクリーニング) および phase III (200~3,000 例を対象とした総合評価) の「相(phase)」がある。本稿ではこの相への統計のかかわり, 研究デザインとして重要なポイントである比較, エンドポイントと仮説の考え方, 第II相試験と第III相試験の試験デザインにおける基本的な考え方について述べる。

### I. がん治療開発の相(phase)と統計

抗がん剤の開発成功確率は, 循環器系薬剤の20%と比較すると5%(1/20)程度と低い。開発段階ごとの成功確率は phase I ~ phase II でおおよそ半分, phase II ~ phase III および phase III から承認申請に至るものはいずれも 1/3~1/4 程度であり, 無効な治療法を排除していく過程こそが治療開発そのものといえる。

#### 1. 各相における方法論の基本的考え方

臨床試験の精度を高くするためには, 個々の試験の被験者数は多ければ多いほどよいが, 倫理的にみると被験者数は少ないほうがよい。また, すべての新しい治療法で phase III 試験を行うことも不可能である。効率的な治療開発のためには有望なもののみを選んで先に進め, 有望

でないものは排除していく必要がある。そのためには正しい判断と効率のトレードオフが問題となる。倫理的かつ科学的観点から, 成功確率の低い初期段階ではなるべく少数の患者で試験を行い, phase III まで進んだ有望な治療法は多くの患者数で検証する必要がある。また, 臨床試験では因果関係の推論よりも技術的評価が重要であり, よい治療法は正しく「よい」と判断し, よくない治療法は正しく「よくない」と判断することが必要である。

#### 2. 各相における統計の方法論

統計における判断の誤りの確率には,  $\alpha$  エラー(第一種の過誤: 本当は無効なものを誤って有効とする確率)と  $\beta$  エラー(第二種の過誤: 本当は有効なものを誤って無効とする確率)がある。phase III では  $\alpha$  (0.025~0.05) を  $\beta$  (0.1~0.2) よりも優先的に低く設定し, 標準治療よりも確実に有効であることを検証している。これに対し, phase II では逆に  $\beta$  (0.1~0.2) を優先して低く設定しており,  $\alpha > \beta$  となる場合もある。ここで  $\beta$  を低く設定するのは有効なものを誤って排除する確率を減らし, phase III に進めて検証するためである。phase I では患者数が少なく十分な統計的精度が得られないので, 安全と判断される限りにおいて有効例が少しでもあれば phase II に進めるという判断が妥当であり, 統計的な検出力を上げるために患者数を増やすのは非倫理的である。すなわち統計によるロジックだけですべてが決定されるわけで

表1 相ごとの方法論のエッセンス

|                    | Phase I   | Phase II   | Phase III   |
|--------------------|---|--|---|
| 目的                 | phase IIに進むかどうかを決める<br>安全性のスクリーニング<br>phase IIでのレジメン(用法/用量)を決める | phase IIIに進むかどうかを決める<br>有効性のスクリーニング<br>毒性プロファイルの充実<br>治療変更規準などの最適化 | 標準治療を決める<br>次は日常診療<br>総合的なリスク/ベネフィット<br>評価の検証的試験<br>標準治療とのランダム化比較 |
| 主たるエンドポイント(ものさし)   | ・毒性(MTD, DLT)<br>・探索的な有効性(効きそうな薬かどうか)                           | ・有効性の短期的な代替エンドポイント<br>・毒性  | ・有効性の長期的な真のエンドポイント<br>・毒性   |
| 対象疾患要因(がん種/stage)  | 広い(がん種を問わない)  | > 狭い(特定)   | = 狭い(特定)  |
| 宿主要因(年齢/臓器機能)      | 狭い(正常臓器機能)  | < やや広い   | < 最も広い  |
| 事前の安全性情報の蓄積と患者のリスク | ほとんどなし(リスク大)  | < 少ない(リスク中)  | < 多い(リスク小)  |
| 参加施設               | 単施設(～少数の専門施設)   | < 中規模(専門病院主体)  | < 大規模(一般病院主体)   |

MTD: maximum tolerated dose, DLT: dose limiting toxicity

はなく、全体の治療開発の効率、倫理性を考慮して決定されなければならない。倫理的な要件を統計を用いて具現化したものが臨床試験における統計の方法論といえる。

### 3. 相ごとの方法論のエッセンス

具体的な相ごとの方法論のエッセンスを表1に示す。臨床試験の全体像を把握した上で、それぞれの試験の進め方を考えることが大切である。

## II. 研究デザイン

### 1. 比較

臨床試験の基本は比較であり、比較の対照はいずれも標準治療である。phase IIIでは試験治療と標準治療(標準薬、標準的な治療法)の総合的な有用性を直接同時比較し、phase IIでは過去のデータから導かれる水準や目標(奏効率や有効率)、phase Iでは過去のデータから導かれる安全性の許容水準(許容される毒性の割合など)とそれぞれ比較する。よい治療を生みだすた

めに、患者の利益(有効性 [狭義のベネフィット]、安全性 [リスク/ハーム] および経済性)について標準治療との比較を行う。経済性については医療経済の仕組みに左右されるため、有効性と安全性の二つの軸が中心になっている。

### 2. エンドポイント(図1)

比較に用いる評価指標・評価項目のエンドポイントは患者のベネフィットを測る「ものさし」であり、trueまたはsurrogate, ハードまたはソフトというタイプがある。true endpointは患者のベネフィットを直接反映している真のエンドポイントで、延命効果(生存期間, 生存率)などがある。surrogate endpointは真のエンドポイントの代わりに使われるもので、腫瘍縮小効果(奏効率)など、より簡便で早くわかり、少ない患者でもわかるなどの利点があり、真のエンドポイントと評価の結果が一致するものを用いる。中間的なものとして再発抑制効果(無再発生存期間, 再発率)がある。一方、ハードなエンドポイントは生死や生存期間など誰が何回みて

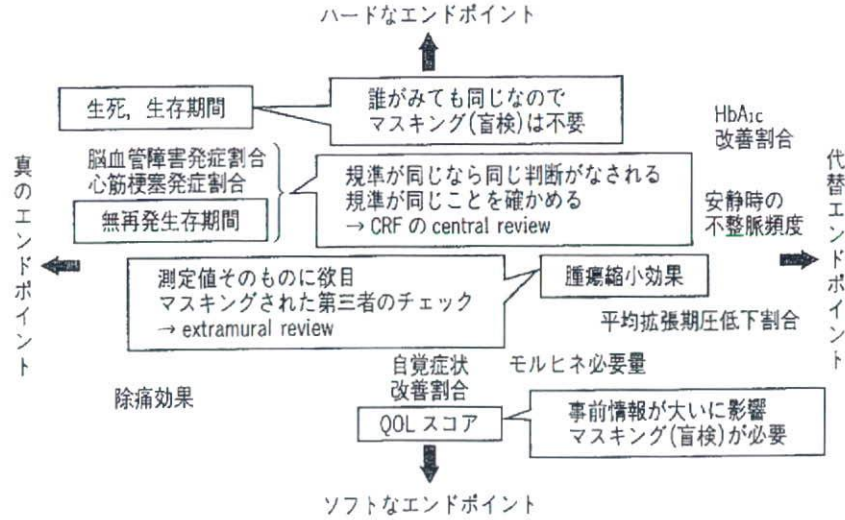


図1 エンドポイント(ハード vs ソフト, 真 vs 代替) 品質管理の方法, 結果の信頼性に関する。

も同じ指標であり, ソフトなエンドポイントは QOL スコア(概念的には QOL は true endpoint であるが, 実際に評価に用いられるアンケートによる QOL スコアは surrogate endpoint)などで観察者や観察時点によって評価が異なり, 他の要因の影響を受けやすいものをいう。ハードなエンドポイントである生死や生存期間にはマスキング(盲検)は不要であるが, 無再発生存期間や腫瘍縮小効果などでは規準が同じになるようプロトコルで定義したり, マスキングなどにより客観性を高める必要がある。

有効性と安全性のエンドポイントを用いてリスク/ベネフィットのバランスを検討し, 最終的な評価を行う。その際, 測定の目的や測定可能なエンドポイントの選択, 測定方法などについて十分検討し, 試験のデザインとエンドポイントの品質管理を具体化することが大切である。

### 3. 研究仮説(clinical question)

臨床試験を計画する際, たとえば「標準治療に新しい治療法を上乗せした場合に延命効果があるのか?」などの「答えがでる」質問(answerable question)として研究仮説(clinical question)を立てる。がんの治療開発の場合, 毒性が不可避であるため, 現実的かつ倫理的なデザイ

ン, すなわち「何を比べているかを明確に」を優先する hypothesis-based design よりも, 「標準治療 vs most promising regimen の比較」を優先した practice-oriented design を選択するのが好ましい。

## III. 試験デザインの Tips & Pitfalls

### —第Ⅱ相試験—

試験デザインには患者, 治療, 評価の三つの基本要素がある。すなわち, どのような患者に対する, どのような治療を, どうやって評価するのか, ということである。これらの要素の関連性の例を図2に示した。切除不能の再発胃がんの患者に対して新治療(irinotecan+CDDPを増悪まで続ける)を標準治療(5-FU 持続静注療法)の比較対照に, 腫瘍縮小効果をエンドポイントとした。全適格例 40 例中 10 例以上が奏効したら「有望」と判断し phase III へ, 9 例以下なら「無効」と判断し排除するという判断規準(decision criteria)を設定する。患者, 治療, 評価の 3 要素に判断規準を加えた 4 要素が, 互いに関連していることをいくつか例をあげて示そう。

#### 1. 患者が変わると評価が変わる(図3)

たとえば生存期間を primary endpoint とし

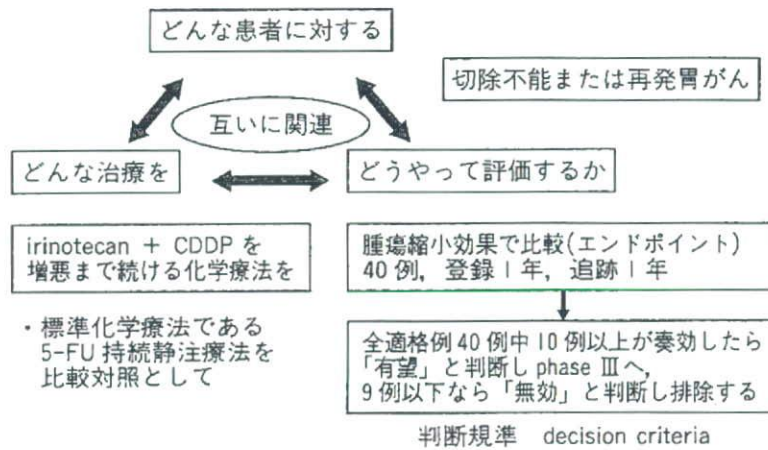


図2 試験デザインにおける三つの基本要素：phase IIの例

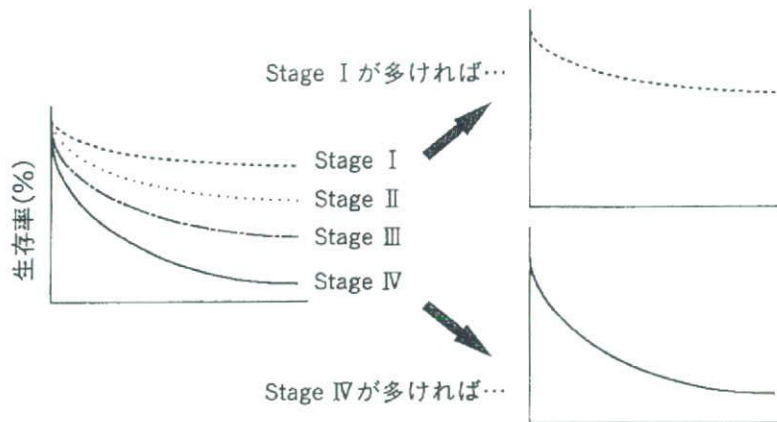


図3 対象によって判断規準は異なる  
何と比べて、どれくらいよければよいという判断規準が必要。

である治療を評価しようとする非ランダム化試験を行う場合、病期の異なる患者が混在していると全体の生存期間だけでは正しい評価ができない。対象患者群に予後の良好な Stage I の患者が多ければよい結果が得られ、Stage IV の患者が多ければ悪い結果となるからである。評価したい新治療を受ける患者集団と比較することが妥当な患者集団を特定し、比較における判断規準を明確に定義する必要がある。

## 2. 治療が変わると評価が変わる(図4)

JCOG 第II相試験 0210 は根治切除可能な大型3型、4型進行胃がん患者を対象に術前化学療法施行後に手術を行い、根治切除割合が手術

単独のデータより高いかどうかを評価する試験である。比べる相手が手術単独なので、化学療法の奏効割合は主たる endpoint とならず、根治切除割合を primary endpoint としている。この試験で有望な結果が得られたので第III相試験 0501 を計画、同じ対象に対して primary endpoint を全生存期間として、試験治療が手術単独を有意に上回れば新しい標準治療であるという decision criteria で実施中である。

## 3. 治療が変わると対象が変わる(図5)

局所進行腺管がん患者を対象として化学療法を評価するこの第II相試験では、1年生存割合を primary endpoint としており、結果がよけれ



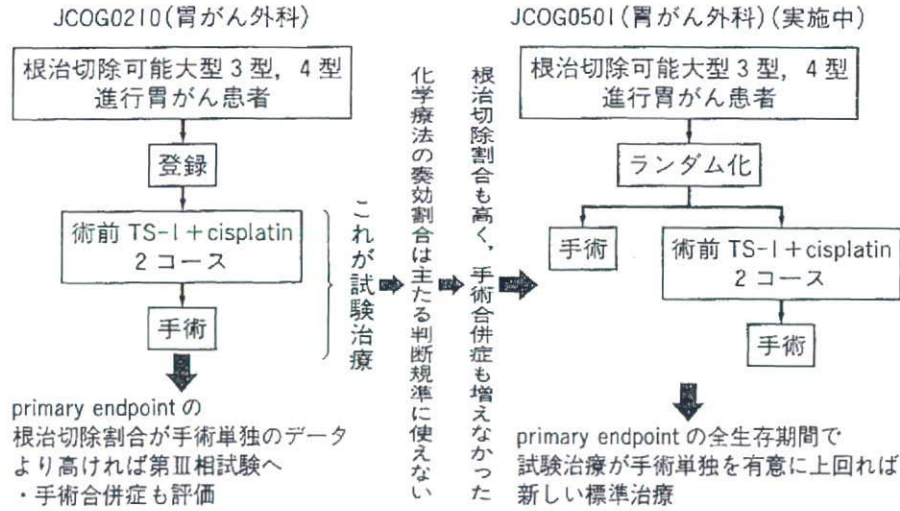


図4 JCOG 第II相試験の例1

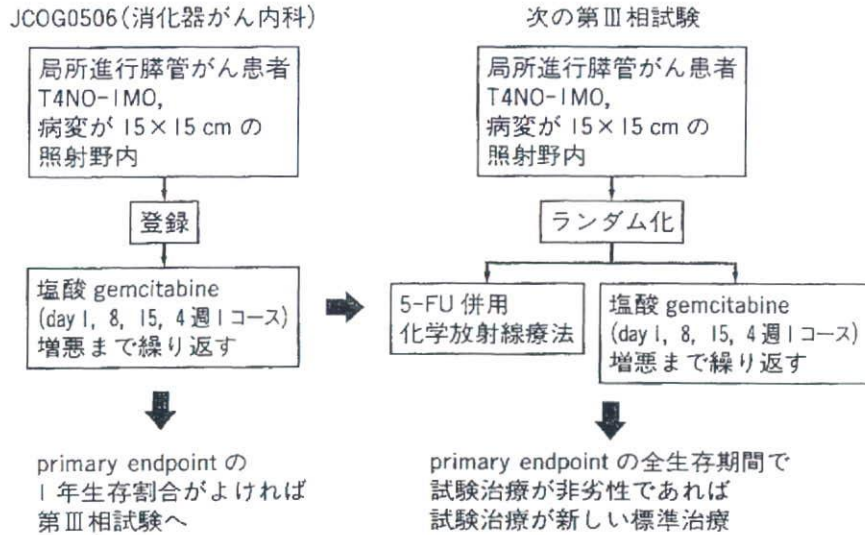


図5 JCOG 第II相試験の例2

ば第III相試験に進めるという前提で実施された。この試験では、対象患者の適格条件に「病変が $15 \times 15 \text{ cm}$ の照射野内に入っていること」を設定した。その理由は次の段階の第III相試験である。第II相試験で評価した化学療法と化学放射線療法とを比較する予定であったため、放射線治療の対象となる患者を対象に第II相試験を実施した。すなわち、次の第III相試験の適格患者になり得る患者を想定して、第II相試験の適格条件を決めなければならないということ

ある。

#### IV. 試験デザインの Tips & Pitfalls

##### — 第III相試験 —

##### 1. 優越性 vs 非劣性

第III相試験には大きく分けて優越性試験と非劣性試験がある。優越性試験では標準治療に対して毒性が強い新治療を比較し、非劣性試験では標準治療に対して他のメリットがある新治療を比較する。優越性試験では、たとえば標準治

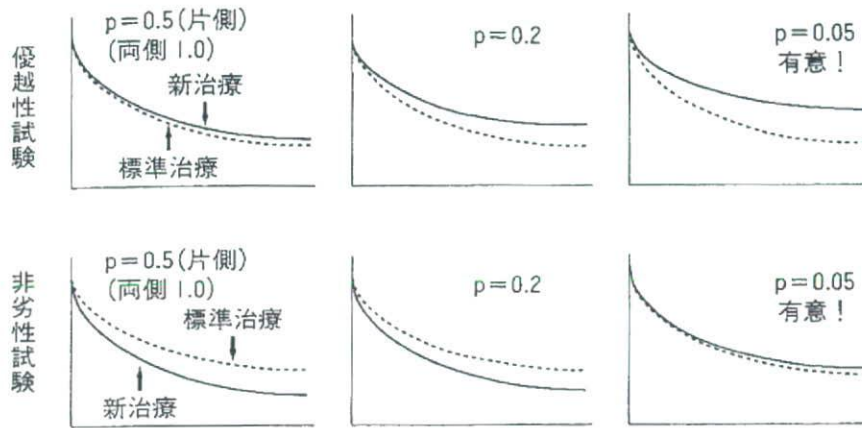


図6 優越性試験と非劣性試験の違い

療の生存曲線よりも新治療の生存曲線が優越していることを期待し、毒性の強さに見合う以上に優れた有効性を示すと仮定して差を見込む。標準治療と比較してこの程度優れていれば臨床医は新治療を選択するという線を決定し、この線と標準治療との差を臨床的に意味のある差 (clinically significant difference) として設定する。一方、非劣性試験では標準治療と比較して新治療は他にメリットがあるため、標準治療に劣っていなければよしとする設定である。たとえば、延命効果は同等であるが毒性が低い、または外来での治療が可能であるなどのメリットがある場合などである。メリットはあるがこれ以上下回るのであれば、標準治療を選択するという線を許容下限として設定する。非劣性試験では標準治療と同等か否かではなく、新治療が許容下限を上回っていることを検証する。

優越性試験と非劣性試験ではまったく手法が異なる(図6)。優越性試験では標準治療と新治療が同等の場合には有意でなく、大きく差が開けば有意であると判断される。すなわち有意に優越性が検証されてこの新治療が新しい標準治療になったという結論が得られる。非劣性試験では許容下限と新治療が同等である場合に有意でないと判断され、新治療と同等程度以上になると有意に劣っていないと判断される。すなわち有意に非劣性が検証されたことになる。第III相試験を計画する際には、まず新治療にどんな

メリットがあるのか、生存は劣っていないか、または優越性を検証しなければならないのかについて明確にし、非劣性の治療開発なのか、優越性の治療開発なのかを明確に区別する必要がある。

## 2. 多重性

何回も比較を行うとどこかで差がでる可能性は高くなる。これを多重性という。たとえば本当は差がなくても、20回比較するとどこかで有意差がでる確率は6割を超える。

### 1) 多重性への対処

多重性による誤った判断を回避するためには、あらかじめ宣言した解析のみを主たる判断に用いること、最初に決めておいたサブグループ解析しか結論に用いないこと、サブグループごとに十分なサンプルサイズを確保することなどの対処が必要である。それ以外の ad hoc (後知恵) な解析はすべて探索的な結果であり、別の研究/対象で確認する必要がある。探索的な解析に基づいて検証的な結論を下さないことが原則である。

### 2) 多重性の調整

上記の原則では1個の臨床試験で1個しか答えがでないため、多重性を調整して、誤った結論を回避する方法がある。最もよく用いられるのが、Bonferroniの調整(Bonferroni correction)である。これは $\alpha$ を比較の数で割る方法であり、10個のサブグループ解析を行った場

合、有意水準 0.05 を 10 で割った 0.005 にして、 $p < 0.005$  のみを有意と考えるという方法である。

### 3) 中間解析における多重性の調整

中間解析の方法について国際的に確立されているものは、少数回の中間解析をプロトコールであらかじめ規定したとおりに行う、独立データモニタリング委員会の第三者だけがデータを見るということであるが、多重性の調整には様々な方法が用いられており、国際標準が決まっているわけではない。ただし、小さな  $p$  値 (大きな群間差) の時だけ止まるというコンセンサスがあり、最も繁用されているのは O'Brien and Fleming タイプである。

### おわりに

臨床試験は一人の臨床医のみで実施できるものではなく、その計画のプロセスも他の臨床医

や生物統計家、データマネージャーなど異なる職種との共同作業である。試験デザインも、その基本となる 3 要素の患者、治療、評価を共同作業で決定しなければならない。その際に明確化しなければならないことは、答えの質問として研究仮説を立てること、意味のある仮説であること、対象集団を明確にすること、標準治療を明確にすること、新治療が標準治療と異なる点を明確にすること、エンドポイントと判断規準を明確にすること、有効性、安全性評価の方法を決定し、実施可能性を検討、確保することである。今回、がん治療の臨床開発をモデルに臨床試験方法論の統計的な側面に焦点を絞って解説した。試験デザインにおけるポイントを明確にし、各段階において正しい判断を下すことにより、効率のかつ倫理的な臨床試験の実施と真に有用な新治療の早期開発が可能となる。

# 癌の臨床試験のデザインとその特徴

黒川幸典/福田治彦

*Designs and characteristics of cancer clinical trials*

臨床試験は新薬・新治療開発のためのスクリーニングであり、大きく分けて第Ⅰ～Ⅲ相までの3段階からなる。各相にはそれぞれ標準的な試験デザインがあるが、目的に応じて試験ごとに異なったデザインを考慮する必要がある。

## 臨床試験の流れ

癌の分野に限らず、治療成績の向上のためにはより有効な新薬および新治療の開発が不可欠である。臨床試験は新薬・新治療開発のためのスクリーニングであり、動物などを対象とする前臨床試験を経て、人を対象とした第Ⅰ～Ⅲ相(第Ⅳ相)までの臨床試験が段階的に行われる(表)。多くの新薬・新治療は、そのスクリーニングのプロセスにおいて有効性や安全性の面でふるい落とされ、ほんの一部の新薬・新治療だけが最終的に新しい標準治療として生き残ることができる。

## 第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験の主たる目的は、抗癌剤の場合には新薬の最大耐用量(MTD)を推定し、次の第Ⅱ相試験での推奨用量(RD)を決定することである。プライマリーエンドポイントは、事前に設定した用量制限毒性(DLT)の出現の有無である。第Ⅰ相試験は、人に対して初めて医薬品が投与されるという不確実な条件下での臨床試験の場合が多いため、癌治療を専門とする単施設もしくはごく少数の複数施設に限って実施されるべきである。また、同時に複数の患者に投与するのではなく、一患者ごとに慎重な観察を経たうえで進められることが望ましい。

第Ⅰ相試験のデザインとしては、古典的なフィボナッチ変法(3例コホート法)が一般的である。これは、最も低い用量レベルから順に3人ずつ投与していく方法で、もし3人のうち1人もDLTが出現しなければ次の用量レベルへ、もし1人にDLTが出現すれば同じ用量レベルにもう3人追加登録、もし2人以上にDLTが出現すれば増量はそこで中止となる。用量の増量方法は、最初の用量を1とした場合、2番目以降の用量は2, 3.3, 5, 7, 9, 12とする。ただし、このような古典的な第Ⅰ相試験のデザインは、統計学的な根拠をもって設定されているわけではないため、MTDやRDの決定規準は試験ごとにさまざまであり、患者背景や薬剤の特性などを総合的に加味したうえで判断する必要がある。なお、抗癌剤以外の外科的手術、放射線治療、集学的治療などにおいては、標準的な第Ⅰ相試験のデザインが確立されているわけではない。

## 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験の主たる目的は、新薬・新治療の有効性(腫瘍縮小効果)の推定と安全性の評価である。プライマリーエンドポイントとしては、RECISTという世界共通の判定規準による奏効割合(奏効率)が一般的であるが、そのほかにも病理学的完全奏効(pCR)割合や治癒切除割合などが用いられる場合もあり、試験ごとの工夫が必要である。安全性の評価には、米国NCIによって作られたCTCAEという世界共通の判定規準を用いることが一般的である。第Ⅱ相試験は、通常40~100人程度の患者を対象に行われ、第Ⅰ相試験よりも幅広い複数施設が参加することになるが、参加施設は癌

### 用語解説——プライマリーエンドポイント

その試験における主たる結論を下す目的で測定される最も重要な評価項目のこと。通常、プライマリーエンドポイントは1つの試験につき1つだけであり、それ以外の評価項目はすべてセカンダリーエンドポイントと呼ぶ。

### 用語解説—— $\alpha$ エラー、 $\beta$ エラー

真には帰無仮説が正しいにもかかわらず、これを棄却して対立仮説を採択してしまう誤りを $\alpha$ エラーと呼ぶ。一方、真には対立仮説が正しいにもかかわらず、帰無仮説を棄却できない誤りを $\beta$ エラーと呼ぶ。

表 臨床試験の相とその特徴

|                       | 第Ⅰ相                              | 第Ⅱ相   | 第Ⅲ相   |
|-----------------------|----------------------------------|---|---|
| 主たる目的                 | MTDの推定とRDの決定<br>(第Ⅱ相に進めるかどうかを決定) | 腫瘍縮小効果の推定と<br>安全性の評価<br>(第Ⅲ相に進めるかどうかを決定)              | 標準治療の決定   |
| 標準的な<br>試験デザイン        | フィボナッチ変法<br>(3例コホート法)            | 一段階デザイン,<br>二段階デザイン,<br>ランダム化第Ⅱ相試験                    | 優越性試験, 非劣性試験  |
| 標準的なプライマリー<br>エンドポイント | 有害事象(DLT出現の有無)                   | 奏効割合  | OS  |
| 参加施設                  | 単施設(専門病院)                        | 多施設(専門病院)   | 多施設<br>(専門病院+一般病院)  |
| 標準的な患者数               | 10~20人                           | 40~100人<br>(閾値, 期待値,<br>$\alpha=0.1, \beta=0.1$ から算出) | 200~数千人<br>(帰無仮説, 対立仮説,<br>$\alpha=0.05, \beta=0.1\sim0.2$<br>から算出) |

治療を専門とする施設が主体となることが望ましい。

第Ⅱ相試験のデザインとしては、古典的な一段階デザインのほかに二段階デザイン、ランダム化第Ⅱ相試験などが挙げられる。二段階デザインとは、早期の段階における無効中止の判定規準をあらかじめ決めておく方法であり、ランダム化第Ⅱ相試験とは、複数の新薬・新治療の候補のなかから次の第Ⅲ相試験に進めるものを1つだけ選びたい場合に用いるデザインである。第Ⅱ相試験の患者数を決定するためには、閾値(帰無仮説に相当)、期待値(対立仮説に相当)、 $\alpha$ エラー、 $\beta$ エラーなどの設定が必要であり、これらの計算およびデザインの選択に際しては生物統計家の協力が必要である。

### 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相試験の主たる目的は、ランダム化比較にて新薬・新治療と現在の標準治療との直接比較を行い、どちらが標準治療としてふさわしいかを決定することである。第Ⅲ相試験は検証的試験であるため、プライマリーエンドポイントとしては治療による延命効果を最も直接的に評価できる全生存期間(OS)を用いることが一般的である。ただし、予後の良い患者を対象とする場合には、無再発生存期間(RFS)や無増悪生存期間(PFS)などを採用する場合もある。第Ⅲ相試験は、通常200~数千人程度の患者を対象に行われ、癌治療を専門とする施設だけでなく、実地医療に近い状況として一般病院も加えた多施設で実施されることが望ましい。

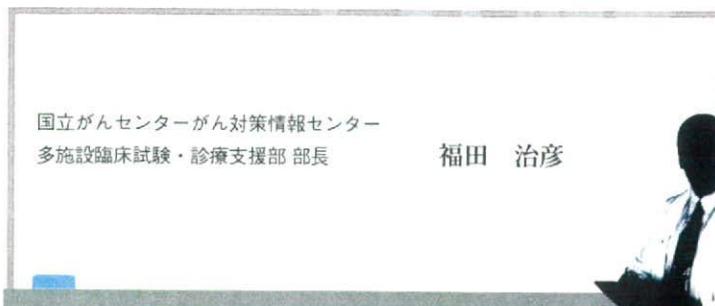
第Ⅲ相試験のデザインとしては、大きく分けて優越性試験と非劣性試験の2つがある。前者は新薬・新治療が現在の標準治療に比べて毒性が強いものの、延命効果も高いと考えられる場合に用いるデザインであり、後者は新薬・新治療が現在の標準治療に比べて延命効果では必ずしも優っているとはいえないが、毒性は明らかに軽いと考えられる場合に用いるデザインである。第Ⅲ相試験の患者数を決定するためには、帰無仮説、対立仮説、 $\alpha$ エラー、 $\beta$ エラーなどの設定が必要であり、第Ⅱ相試験の場合と同様に、生物統計家と十分に議論を行ったうえで決定することが重要である。

#### Recommended Readings

- ① 堀田治彦ほか 訳：米国 SWOG に学ぶがん臨床試験の実践—臨床医と統計家の協力をめざして、医学書院、東京、2004
- ② 日本臨床腫瘍学会 編：新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために、南江堂、東京、2006
- ③ 大橋鎔雄ほか 編：臨床試験の進め方、南江堂、東京、2006

#### 関連事項

- レシスト▶▶▶ 48頁
- NCI-CTC▶▶▶ 50頁
- 臨床腫瘍医が必要とする  
生物統計学の基本用語▶▶▶ 52頁



# レジデント・ノート

— 専門医がわかりやすく解説 —

**Q**uestion

臨床試験について教えてください。

**A**nswer

臨床試験とは、よりよい治療法や診断法の開発を目的として、患者さん(がん以外の第Ⅰ相試験では健常人)を対象に行われる研究です。特にがんの治療開発では研究者主導臨床試験が大きな役割を担っています。

### □ [相(phase)]と[試験の種類]について

一般的に医薬品開発は、以下の第Ⅰ相~第Ⅳ相という段階を経て行われます。

- 第Ⅰ相：人に安全に投与できるかどうかを探索する段階
- 第Ⅱ相：当該疾患に対する有効性があるかどうかを探索する段階
- 第Ⅲ相：標準治療よりもよい治療であるかどうかをランダム化比較にて検証する段階
- 第Ⅳ相：市販後の日常診療で広く使われてはじめてわかるような、長期投与による毒性やまれな毒性を調べる段階

各相で行われる臨床試験の種類は、典型的には第Ⅰ相-臨床薬理試験、第Ⅱ相-(有効性の)探索的試験、第Ⅲ相-検証的試験ですが、各相で複数の臨床試験が行われることも多く、抗がん剤以外の医薬品開発においては、第Ⅱ相や第Ⅲ

相で臨床薬理試験を行って用量を決定することもあり、治療開発の「相」と試験の「種類」とは必ずしも1対1対応しません。ただし、がんの治療開発においては、第Ⅰ相で増量しながら最大耐用量と推奨用量を決める試験を行い、推奨用量での腫瘍縮小効果を第Ⅱ相で評価し、第Ⅲ相で標準治療とのランダム化比較試験を行うという方法が定着していますので、試験の種類を「相」で表現する「第Ⅰ相試験」「第Ⅱ相試験」「第Ⅲ相試験」という呼び方が一般的となっています。

ちなみに「検証的研究」とは、その結果に基づいて日常診療の治療方針を決めることができる研究を指し、基本的にはランダム化比較第Ⅲ相試験のみが該当します。「探索的研究」とは、次の研究のために役立つ結果を出す研究のことであり、探索的研究の結果をそのまま日常診療に活用してはいけません。

### □ 臨床試験は「スクリーニング」であること

すべての医薬品が第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相と順当に進ん

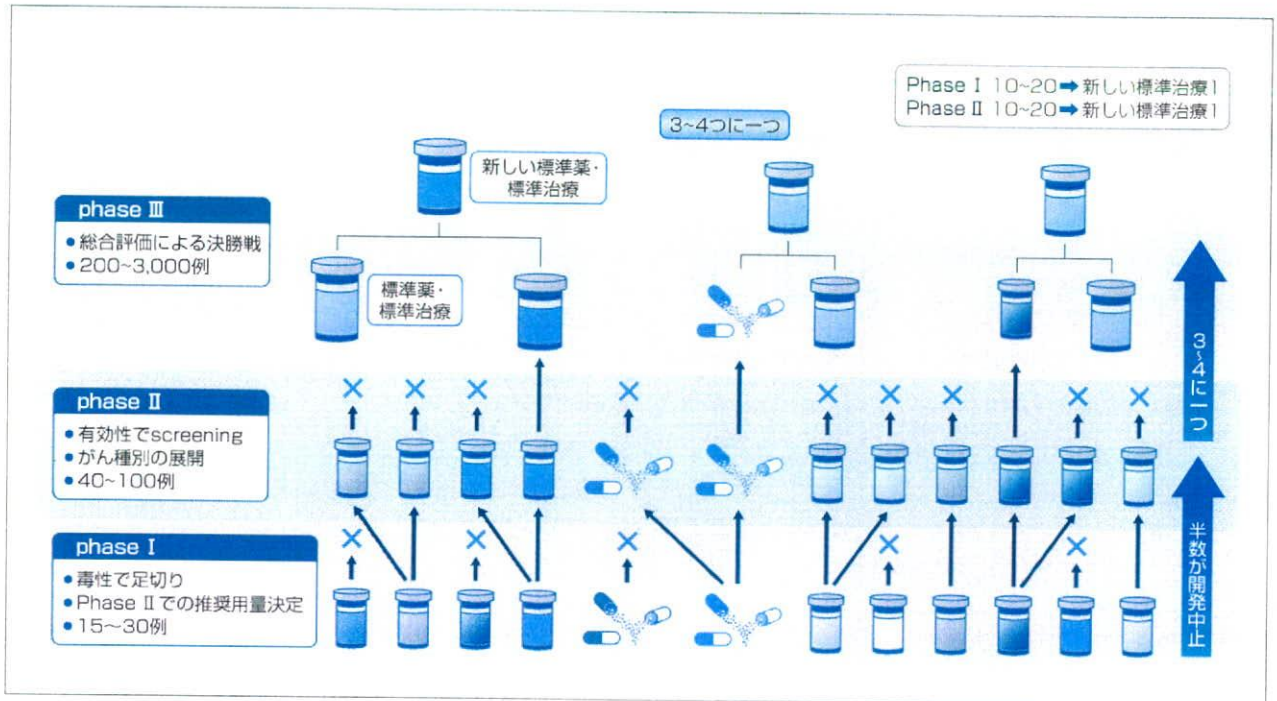


図1 臨床試験はスクリーニング

で、新薬や新しい標準治療が次々に出てくるのであれば、もっと急速に医学(治療学)は進歩していくはずですが、残念ながら治療開発の成功確率は高くありません。第I相に入った医薬品候補が最終的に規制当局の承認を得て市販薬になる確率は、医薬品全体では約10%です。最も確率の高い循環器用薬は20%で、5つに一つの医薬品候補が実際に薬となります。ところが抗がん剤のこの確率は5%しかなく、20の候補からわずか一つの抗がん剤しか生まれません。裏返せば、第I相試験に入った抗がん剤候補20のうち19までは抗がん剤にはならないということです。ですので、臨床試験による治療開発とは、全体として、有効でない医薬品(治療法)の候補をふるい落としていく「スクリーニング」の仕組みとすることができます。図1はその全体イメージと各相での成功確率を示したものです。抗がん剤の場合、第I相でおおむね半分が落とされます。安全であることがわかった抗がん剤候補は第II相に進むときに複数のがん種に展開されます(例:肺癌と乳癌)ので、世の中で行われているがんの第I相試験の数と第II相試験の数はおおむね同じになります。有望であると判断されて第II相から第III相に進むのがおおむ

ね3つか4つに一つ。第III相で標準薬(標準治療)に優って新しい標準薬(標準治療)になるのもやはり3つか4つに一つです。以上より、第I相試験がはじまった段階、第II相試験がはじまった段階ともに、その抗がん剤候補が新しい標準薬になる確率は20分の1程度であり、成功確率がやや高いと思われる分子標的薬の開発や、市販薬を用いた集学的治療の開発でもおそらくせいぜい10分の1程度と思われます。この低い成功確率という厳しい現実があるが故に、十分な根拠もなくやみくもに、また単なる思いつきで安易に臨床試験を行うことは厳に戒められなければなりません。また、無駄な繰り返しが行われないためにも、臨床試験を行った以上は、その結果が期待はずれのものであったにせよ、必ず公表しなければなりません。正しい方法論に基づいて個々の臨床試験を行い、適切に結果を公表することが、結局は、より早くよりよい治療を患者さんに届ける道であるといえます。

#### □ がんの治療開発と研究者主導臨床試験について

がん治療が他の疾患と異なる点として、致死的な疾患であること(患者さんの生命予後が悪い)や、毒性(副作用)が

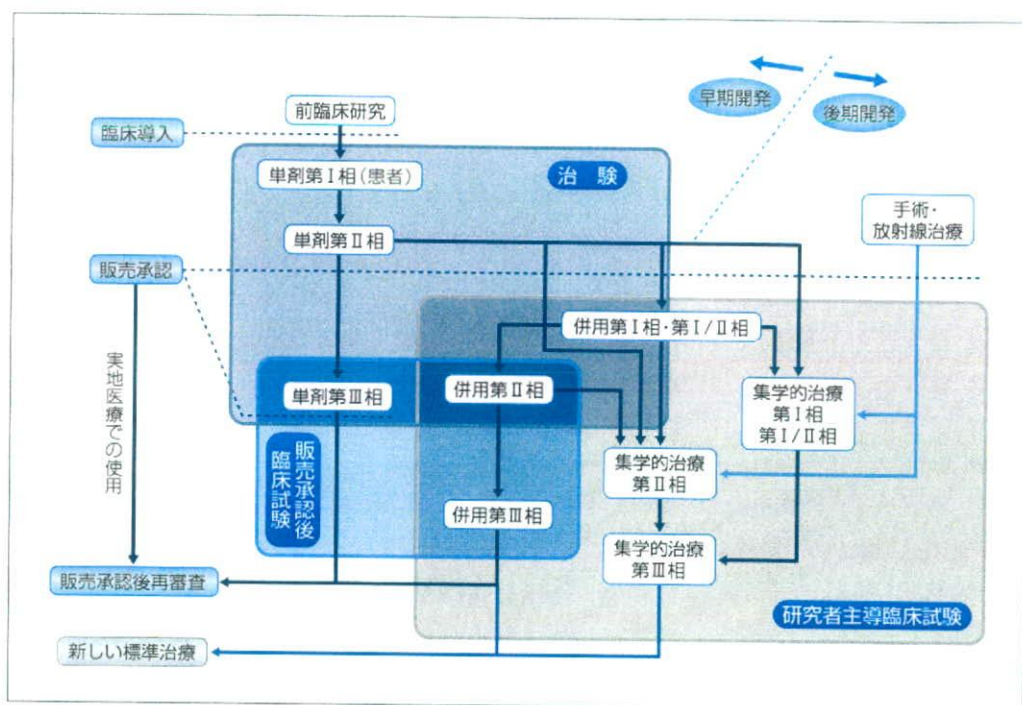


図2 がんの治療開発

必発であることがあげられますが、治療開発としての最大の特徴は、研究者主導臨床試験の占めるウェイトが大きいということです。化学療法、手術、放射線治療が、がん治療の3本柱といわれますが、これらそれぞれ単独で治療が得られるがん種はごく限られており(例：早期胃癌の手術、頭頸部癌の放射線治療、小児血液腫瘍の化学療法など)、これらの2つ以上を組み合わせる集学的治療(multi-modality therapy)が多くのがん種で標準治療となっています。そのため、図2に示したように、製薬企業による抗がん剤の治療開発だけでは必ずしも標準治療の進歩は達成されず、製薬企業が行わない、集学的治療としての治療開発を研究者主導で行わなければなりません。

がんの治療開発にとって研究者主導臨床試験は“不可欠”なのです。

#### □ 集学的治療の臨床試験の特徴について

多くが集学的治療の評価が目的である研究者主導臨床試験では、化学療法のみでの評価が目的である治験では用いない試験デザイン上やデータマネジメント上のノウハウが必要

となります。たとえば、標準治療である手術単独に対して術前化学療法を評価する臨床試験では、術前化学療法の奏効率のデータは比べる相手である手術単独療法には存在しません。そのため手術単独でも術前化学療法後の手術でも同じように比べることができて、かつ延命効果に関連していると考えられる根治切除割合(完全切除割合)を試験のprimary endpoint(主たる評価指標)に用いたりします。また、術前化学療法と術後化学療法のどちらがよいかを調べる臨床試験で、増悪と死亡をイベントとする無増悪生存期間(progression-free survival)をprimary endpointに用いたりすると、ランダム化してから手術の時期が両群間で異なるために非根治切除に終わった場合の解析上の扱いによっては、群間の公平な比較ができなくなり、結局はすべての死亡をイベントとする全生存期間(overall survival)をprimary endpointにすべきであるといったノウハウも集学的治療の研究者主導臨床試験ならではのものです。

集学的治療を評価する臨床試験は方法論的には難しいですが、研究者主導臨床試験ならではの取り組み甲斐のある研究でもあります。



## 臨床試験におけるデータセンターの役割

Roles of data coordinating center in multicenter clinical trials

木村 綾 福田治彦

**Key words** : 臨床試験, データセンター, がん

## はじめに

‘臨床試験には臨床医がいればよい’という時代は終わって久しいといえるだろう。臨床試験、特に多施設共同臨床試験の遂行に、臨床医の支援機構としてのデータセンターが不可欠であるとの認識は、ここ数年でかなり定着してきた。この認識の変化は、主としてデータの品質管理の必要性と試験結果の信頼性確保の観点からの意識の変化といえるだろう。しかし、多施設共同臨床試験におけるデータセンターの役割として、品質管理・品質保証といった‘管理的側面’のみならず、研究の円滑な遂行を促す‘支援的側面’も重要であるが、モニタリングや監査といった管理的側面の方法論が大筋として確立されてきたのと異なり、データセンターが実際にかかわっていくことが円滑な遂行を助けることとなるのか、という支援的側面については、依然、国内の研究グループがそれぞれ試行錯誤を続けている段階にある。

多数の医療機関が参加する、後期治療開発を中心とする多施設共同臨床試験では、試験の責任者である研究事務局は、参加医療機関の臨床医やCRCらと緊密な連絡を取ることが不可欠であるが、データセンターは研究事務局に代わって、もしくは研究事務局を支援して、臨床試験に関する情報を発信し、施設から報告される

様々な情報を一元管理している。それらを通じて研究事務局の負担を軽減し、試験のより円滑な遂行を支援することが可能であると考えられる。

データセンターが担う役割は、臨床試験におけるデータ入力・管理と解析のみ、と考える諸兄も多いと推察するが、実際にはデータセンターはそれより遙かに広範囲の役割を担っている。データの管理・集計・解析の信頼性は臨床試験の結論の信頼性に大きくかかわり<sup>1)</sup>、いうまでもなく大変重要であるが、本稿では、臨床試験を円滑に遂行するために必要なリソースとしてのデータセンターの支援的側面の役割を中心に述べる。

JCOGには、その中央支援機構として‘データセンター’と並んで‘運営事務局’が設置されている(図1)<sup>2)</sup>。‘データセンター’と‘運営事務局(Operations Office)’という中央支援機構の二頭体制は欧米の共同研究グループでは一般的であるが、本稿では両者の中央支援機構を一括して‘データセンター’として紹介することとする。また、中央支援機構には、管理的側面の強い有害事象報告を扱う部門と監査を扱う部門も必要であるが、今回は割愛する。

## 1. データセンターの構成と役割

データセンターで支援的側面を担う部門およ

Aya Kimura, Haruhiko Fukuda: Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Service/JCOG Data Center 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

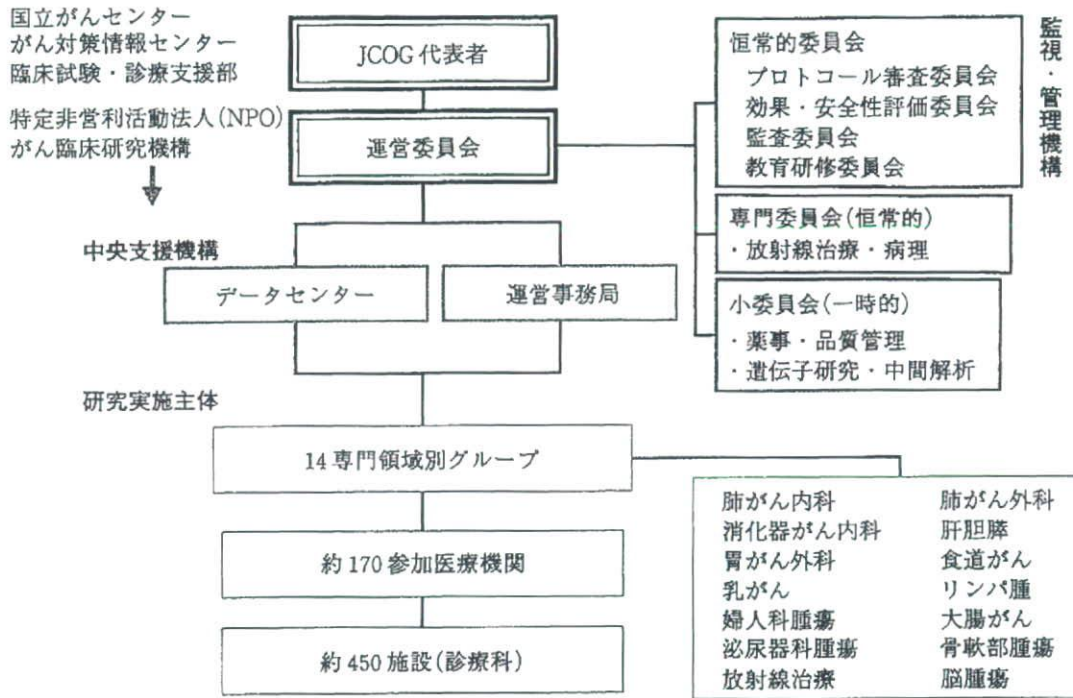


図1 JCOG組織図

びスタッフの職種は、以下のようにまとめられる<sup>3)</sup>。

**a. 統計部門：生物統計家**

臨床試験で正しい結論を導くためには、プロトコル作成段階から、統計学的な記述に関して生物統計家の関与が必要である。計画時には試験デザイン(サンプルサイズの計算など)を検討し、試験開始後は中央モニタリング、中間解析、最終解析における統計解析を担う。統計家は多くの臨床試験にかかわるため、臨床試験の運用、方法の専門家としての役割をもつ。

**b. データ管理部門：データマネージャー**

データセンターの中核をなす部門であり、各データマネージャーは、臨床試験を実施する研究グループ(専門領域別グループ)を担当し、登録業務、データ管理業務を行う。研究事務局に代わって、臨床試験進捗情報を施設の臨床医などに向けて発信し、施設からの問い合わせに対応する。グループの会議に出席し、担当する臨床試験の進捗を報告する。中央モニタリングではレポート作成において中心的な役割を担う。

**c. システム部門：システムエンジニア、システムアドミニストレーター**

データセンターで使用するシステム(ハードウェア、ソフトウェア、ネットワーク、データベース)の保守管理を担う。

**d. 研究支援部門：医師、メディカルライター**

JCOGでは研究支援部門がプロトコル作成支援を行っている。プロトコル本体と患者用説明文書の作成支援を行っており、更に試験開始後のプロトコル改訂も支援する。その他、Cooperative Groupでは不可欠の施設・研究者情報管理も担っている。

**2. 医療機関とデータセンターのかかわり**

多施設共同臨床試験において、データセンターが情報のやりとりを行う相手には、大きく分けて、試験に参加する医療機関の臨床医と、研究事務局や研究代表者という試験の責任者の二者が存在する。まず医療機関とデータセンターのかかわりについて述べる。

患者登録や登録後のCRF(case report form)

記入データの不明点の問い合わせにはデータマネージャーがあたり、研究者の異動や医療機関として試験に新規参加する場合の手続きなどには、施設・研究者情報担当者が対応する。施設側の責任者としてJCOGでは、施設研究責任者と施設コーディネーターを選出し、特に施設コーディネーターが、データセンターの各部門との連絡窓口を担っている。研究者の所属以外の施設情報としては、施設で使用している臨床検査データの施設基準値を定期的に調査して更新している。

#### a. 登録開始と治療開始

##### 1) IRB 承認の確認

各試験のプロトコルの施設IRB承認(正確にはIRB承認に基づく医療機関の長の承認)が得られると、施設コーディネーターはJCOGデータセンターに承認書のコピーをFAXで送付する。以前はこのIRB承認書は研究事務局が管理をしていたが、試験数が増加したことや、IRB承認書の書式が施設ごとに異なり、IRB承認書の確認が次第に複雑になってきたことから、JCOGデータセンターで管理することとした。送付されるIRB承認書の中には、条件付承認である場合や、試験計画の変更を要求するものである場合が時折みられる。プロトコル改訂が必要となるような指摘である場合には改訂を行うこともあるが、追加の説明でIRBの承認が得られることがほとんどであるため、そうした場合には必要に応じて、研究事務局とともにデータセンターが、施設IRBに対する追加説明の文書を作成したりして、施設の研究者を支援している。

##### 2) 登録業務について

患者登録は主に電話またはFAXにて行われる。WEBでのオンライン登録を開始したが、まだ1つの試験での限定運用のため、それ以外の試験の患者登録は、登録オペレーターが電話またはFAXを受けて患者登録業務を行っている。JCOGでは登録オペレーターはデータマネージャーが当番制で担当している。登録に際しては適格条件を一つ一つ確認し、すべての適格条件が確認されたらデータベースに患者を登録

する。登録完了後、登録確認通知をFAXし、当該患者用のCRF一式を施設コーディネーター宛に郵送する。


##### 3) 治療開始

マルチモダリティの臨床試験では、試験登録患者の診療に携わる医師が複数の診療科に存在することになる。informed consent(IC)を取得し登録を行った医師はその患者の‘担当医’として登録され、治療終了後に行われる追跡調査も登録した医師が実施することとなる。その間のプロトコル治療にあたる医師は、登録した医師である場合もあれば、モダリティにより手術担当医や内視鏡医、放射線治療医、化学療法担当医である場合もあり、施設内でのプロトコルの周知徹底が容易ではない。JCOGでは、常に最新版のプロトコルを施設の担当者が参照できるように、研究事務局が製本して配布するプロトコル冊子のほか、最新版のプロトコルを研究者専用サイトで公開している(図2)。

##### b. 試験実施期間中(治療期間中)

プロトコル治療開始後、施設研究者はCRFに治療経過を記載していくこととなる。CRF記入に関する質問のほか、それぞれの試験に関する質問の多くも、まずデータセンターに寄せられることが多い。データセンターではCRF記入に関する質問についてはデータマネージャーが回答するが、それ以外の治療に関する質問などはすべて研究事務局に報告している。







中央モニタリングの期間(詳細は後述)に入ると、CRFの回収と不完全CRFに関する問い合わせを行う。検査値の未記入や誤記と思われる項目の問い合わせのほか、後述する研究事務局によるCRFレビューにて指摘された項目について、再度施設研究者に問い合わせを行う場合がある。この段階では臨床医・CRCなど施設側研究者とのやりとりが多く発生する。主にデータマネージャーが対応するが、この期間の情報共有は臨床試験遂行上非常に重要である。データマネージャーは必要に応じて、研究者から寄せられた情報やCRFにて判明した疑問点などをまとめ、研究事務局に報告する。データマネージャーにとって、臨床的な判断を要する疑問



**JCOG**  
Japan Clinical  
MEMBERS

- 肺がん内科
- 肺がん外科
- 消化器がん内科
- 胃がん外科
- 食道がん
- 乳がん
- リンパ腫
- 婦人科腫瘍
- 大腸がん
- 泌尿器科腫瘍
- 骨軟部腫瘍
- 放射線治療
- 腫瘍薬
- 肝臓科
- 共通付表

## プロトコル等関連文書

|                | ファイル名   | ファイルタイプ      | ファイルサイズ |
|----------------|---|--------------|---------|
| メモランダム/覚え書き、付表 |  AppendixJCOG0110_070712.pdf | PDF ファイル     | 59K     |
| プロトコル承認書/改訂承認書 |  ApprovaJCOG0110v2_1.pdf     | PDF ファイル     | 328K    |
| 説明同意文書モデル      |  IC.JCOG0110_070712.doc      | ワードパッドドキュメント | 66K     |
| プロトコル改訂内容      |  LetterJCOG0110v2_1.pdf      | PDF ファイル     | 204K    |
| CRF記入マニュアル     |  ManualJCOG0110v1_2.pdf      | PDF ファイル     | 414K    |
| プロトコル          |  ProtocolJCOG0110v2_1.pdf    | PDF ファイル     | 515K    |

【注意】  
コンテンツ内のファイルはサイズが大きいものがあるため、デスクトップ等に保存してから閲覧するようにしてください。  
そのまま閲覧しようとするとファイルが破損する可能性があります。

CRF記入マニュアルに掲載しているCRFは、必ずしも最新のCRFとは限りません。ご了承ください。

図2 プロトコル関連文書ダウンロードページ

や不明点に遭遇し、それを適切に処理することは、その後の解析に影響を及ぼすこともあるため、かなり難易度が高い。その場合、データマネージャーは研究支援部門に所属する医師に相談し、研究事務局への報告手段や報告の内容、研究事務局への報告前に担当医に詳細を尋ねておくべきか否かなどについて指示を仰いでいる。データマネージャーとデータセンターの医師との連携も重要である。

### c. プロトコル治療終了後

治療終了後、プロトコルに規定された期間の追跡調査が行われる。第III相試験と第II相試験が中心のJCOG臨床試験では、プライマリー・エンドポイントとセカンダリー・エンドポイントのいずれかに、必ず生存期間が含まれるため、年余の長期に渡って追跡調査が行われる。治療後に、登録した施設以外の医療機関に患者が転院することもあるため、転院先への照会も施設研究者の役割となるが、この期間中に担当医が異動することも少なくない。そのため施設コーディネーターは、JCOG施設情報担当者に漏れなく担当医の異動連絡をすることが必要である。施設コーディネーターは試験開始時から施設の調整役を担っているが、タイムリーな連

絡が最も必要となるのは、この追跡期間中である。

### 3. 研究事務局とデータセンターのかかわり

続いて、各臨床試験の責任者である研究代表者・研究事務局とデータセンターがどのようにかかわっているかを述べる。

#### a. 試験の計画からプロトコル完成まで

##### 1) JCOGにおけるプロトコル作成の手順

JCOGでは欧米のCooperative Groupに倣って、プロトコル作成段階を「(プロトコル)コンセプト」と「フルプロトコル」の2段階としている(図3)<sup>4)</sup>。研究事務局が立案したコンセプトは、プロトコル審査委員会(Protocol Review Committee: PRC)の検討(予備審査)を経て、運営委員会会議にて審査を受ける。コンセプトが運営委員会で承認されると、フルプロトコルの作成が許可される。フルプロトコルはプロトコルマニュアルに示す章構成に沿って作成され、研究支援部門のプロトコルコーディネーターが窓口となって、章ごとに研究事務局とのやりとりを重ねていく。また、プロトコル作成の初期段階からデータセンターの