

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монт・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

表1 JCOG プロトコールコンセプトの章構成

0.	シエーマ
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い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い治療が、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勧めする。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。

② 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¹⁾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⁵⁾、「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⁵⁾。

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な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もしれ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

て大きな逸脱(その検査を一度も施行しない等)を招く。経験的にも、検査は本当に必須のもののみ規定し、実施時期には適当な幅を持たせたほうが、臨床的に問題となる大きな逸脱はかえって減少する。

CRFの提出、有害事象報告等の施設側のデータの提出手順に加えて、モニタリングの実施に関する手順等に関してはデータセンター側の手順も記述される。また、エンドポイントの具体的な定義と、効果判定を行う際の方法、統計的デザインと解析方法、解析時期等についても判断規準、実施手順が記述される。統計解析方法の詳細な記述は、データセンター以外の試験関係者には直接関係せず、また臨床医にとって難解な記述でもあるが、試験開始時に担当した統計家が、実際の中間解析や最終解析の際にもその試験の解析を担当するとは限らないため、筆者らは「解析する統計家が替わっても同じ解析結果が出る」程度の詳細度を目安としている。より詳細な解析手順に関しては実際の中間解析の際に「解析計画書」を作成して複数の統計家が確認したうえで解析を実施するようにしている。

4) その他:上記以外では、倫理的側面から要求される事項(インフォームド・コンセントやIRB審査承認についての規定)や、規制要件への対応(規制当局への副作用報告等)、多施設共同試験グループとして必要な手続き(プロトコルの変更を行う際の手順、研究結果の公表に関する取り決め等)、施設訪問監査の方法等に関して記述される。

b. プロトコルはどのように書くべきか

プロトコルは試験に係るさまざまな職種の人々が使用するため、プロトコルの記述は非専門家にも容易に理解できかつ間違っず解釈されないように書かれなければならない。また、複数の試験が同時に行われる場合が多いがんの多施設共同臨床試験では、プロトコルを「標準化」することが、その要件を満たすための解決策のひとつとなる。

以下、プロトコルを記述する際に求められる要件と、プロトコルの標準化に関して述べる。

① プロトコルの記述に求められる要件

Greenらによれば、プロトコルの記載に求められる要件として、一貫性/整合性(consistency)、明確性/明晰性(clarity)、正確性(correctness)、実行可能性(feasibility)があげられる⁵⁾。また、それ以外にも筆者らは「網羅性(comprehensive)」も重要と考えている。

1) 一貫性/整合性(consistency):前述のように、プロトコルでは、背景の「対象」「治療」「評価」の記述に従って、試験の実施手順の「対象」「治療」「評価」の記載が行われる(例えば、「対象集団選択の根拠」を元に「患者選択規準」が決定される)。しかし、背景と実施手順の間には必ずしも1対1の関係が成り立っているわけではなく、また、実施手順に関してはそれぞれが複雑に関連しあっている(例えば、「治療レジメン」の設定によって「効果判定の時期」と「毒性評価方法と時期」「治療変更規準」「エンドポイントの選択と定義」等が影響を受ける)。プロトコルの各「章」の相互関連の関係を図示したものが図1である。

試験を行う根拠となる記述と実施手順の間や、実施手順の記述間に不整合があれば読み手の混乱を招き、試験に登録すべきでない患者の登録や、不適切な判断によるプロトコル治療の変更等の原因となる。そのようなことが起こると、臨床試験の実施手順上の問題に止まらず、試験そのものの科学性や倫理性が損なわれかねない。そのためプロトコル全体にわたって、各記述の一貫性/整合性を保つ必要がある。

2) 明確性/明晰性(clarity)、正確性(correctness):臨床試験は実施手順書であるプロトコル

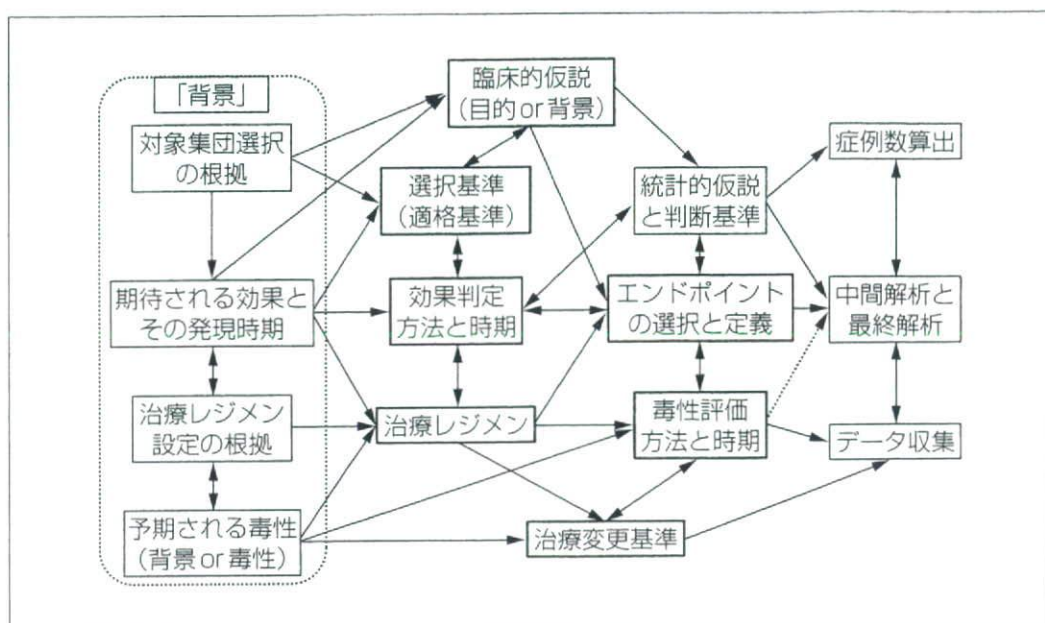


図1 プロトコール中の記載項目の相互関係

に基づいて行われるため、記述が曖昧であると試験を実施する際に間違いや混乱を生じ得る。そのため、プロトコールで用いられる規準等の記載は明確かつ正確でなければならない。また、可能な限り客観的な表現を心がけ、特殊な専門用語は使用しない、専門用語を使用する際には最初にその定義を述べるといった配慮が必要となる。

例えば適格規準に、単に「非小細胞肺癌と診断されている」としか書かれていなければ、「細胞診のみでの非小細胞肺癌」を適格と考える臨床医と（細胞診の診断精度は十分ではないと考えて）適格ではないと考える臨床医がいるだろう。また、組織亜型についても何を適格とし何を不適格とするかは組織亜型毎に明示する必要がある。JCOGの実例をあげると、「内視鏡生検による組織診にて腺がん」とされていた試験で、登録された生検診断「腺扁平上皮がん」の患者を適格とするか不適格とするかで実際に研究者の意見が分かれた（結局不適格とされた）。組織亜型は混在することも多いので、混在した場合の扱いも明確にしておく必要（例：主たる診断が〇〇であれば適格/〇〇がん成分が混在している場合は不適格）があるし、頻度の少ない亜型については特に解釈が分かれやすいのであらかじめ検討して明確にしておく必要がある。

除外規準の例をあげると「コントロール不良の糖尿病は除外」は明確な記述ではないと筆者らは考えている。この場合、ある担当医は「食餌療法のみで血糖値が不安定な患者」を不適格と判断して登録しないかもしれないし、他の担当医は「複雑な投与スケジュールのインスリン治療にて血糖値が安定している患者」は適格と考えて登録するかもしれない。化学療法による毒性（食欲不振による摂取カロリー減少）や支持療法（制吐目的のステロイド等）により低血糖や高血糖のリスクが高まるのは後者であるにもかかわらずである。しかし、「継続的なインスリン治療を要する糖尿病を除外」であれば、治療に伴うリスクが高い患者を適切に除外することができるかもしれない。可能な限り客観的かつ明確な記述を心がけることは、担当医間、施設間のバラツキを小さくするだけでなく、治療に伴う患者のリスク軽減にもつながると筆者らは考えている。

「治療変更規準」の記述は特に難しく、正確な用語を用いることが重要である。例えば「〇〇の時は治療を中止する」と記載してあった場合、それが治療を中止して再開しない「途中終了 (ter-

minate)」と解釈される以外に、途中でいったん止め条件が揃えば再開する「休止 (hold, suspend)」やその治療をとばして次に進む「スキップ (skip)」と解釈される場合がある。これらの用語を正確に定義して使用することによってそのような混乱を避けることが可能となる。JCOGでは「中止」は「途中終了」の場合のみに用い、「休止」や「スキップ」と混同しないようにしている。

その他にも、減量の場合に「何に対して」何%減量するかや「何回まで」減量するかを明確にすること、「かつ (and)」と「又は (or)」を1つの文の中で連続して用いない、「原則として〇〇する」や「〇〇を行ってもよい」等の曖昧な表現は避ける等の注意点がある。また、「and」=「かつ」、「or」=「又は」として訳している場合等、英語のプロトコル又は英語論文からそのまま逐語訳したプロトコル記述もしばしば見るが、両国語の文法の違いから、そのまま日本語にすると意味が異なってしまう⁶⁾こともよくあるので、英文の規準や定義を訳して用いる際には注意が必要である。

3) 実行可能性 (feasibility) : プロトコルには、治療変更規準や検査スケジュール等のさまざまな規準や手順が記載されている。しかし、それらがあまりに複雑・煩雑であったり、検査スケジュールが実地臨床とかけ離れたりしている場合には、プロトコルどおりの治療・評価が行われず逸脱/違反が多発する。そのため、変更規準は可能な限りシンプルなものとし、検査スケジュールも実施臨床を考慮して作成する必要がある。また、支持療法は、各施設での標準的な方法が異なるため、あまり細部まで規定すると有名無実となる。必須の支持療法 (行わなければ逸脱) とオプションの支持療法 (行わなくても逸脱ではない) は明確に区別する必要がある。JCOGでは、必須の支持療法は「プロトコル治療」の項に、必須ではない支持療法は「推奨される支持療法」、「許容される支持療法」の項に書き分けることとしている。

4) 網羅性 (comprehensive) : プロトコルは試験に係る全ての人々が使用するため、全ての人にとって理解できる記述となっていなければならない。しかし、臨床試験を計画した研究者や実際の治療にあたる担当医はお互いに同じ分野の専門家であり、共通の知識や認識を持っている場合が多いために、その知識や認識が暗黙の前提としてプロトコル記載から省略されることがしばしば起こる。

特に試験の根拠となる背景の記述は、非専門家がその試験を実施すべきかどうかの判断材料とするため、専門家にとっては「当たり前」のことにしても冗長になりすぎない範囲で網羅的に記述することが必要である。また、その研究者が専門家間では当たり前の共通認識と考えていたことが、実は専門家間でも認識が全く異なっていたということが多施設共同臨床試験ではしばしば経験される。そのため、専門家だけがその臨床試験に関して議論する場合でも、同様の配慮を行うことによって「前提としていた認識が異なっていたために議論がかみ合わない」や「試験を始めてみると特定の施設で逸脱が多発する」といったことを避けることができる。

② 標準化

がんの分野の多施設共同臨床試験グループでは、小～中規模の臨床試験が同時期に複数行われ、またその状態が継続される。そのため、プロトコル間で章構成や用語、定義等の一貫性を保つ (標準化する) ことによって、効率化と質の向上が可能となるといったメリットが生じる。

例えば、全てのプロトコルで、同じ章構成を使用することによって、利用者がどこに何が書いてあるかを参照しやすい、同じ定義を用いることによってプロトコル間で同じ記述が同じ意味を持つと理解しやすい、同じテンプレートを用いることによって重要項目の漏れと重複記述の減少、作成/審査プロセスの迅速化、教育が容易等といった点がメリットとしてあげられる⁵⁾。し

かし、標準化には、標準化を行うこと自体が難しい、疾病毎に特異な問題に対応できない、いったん標準化すると不具合があっても修正しにくく変更の影響範囲も大きい、等のデメリットも存在するため、何をどこまで標準化するかについては慎重かつ十分に検討する必要がある。

c. 誰が書くべきか

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した。

臨床試験のプロトコールに書かれた内容が臨床現場で行われる医療行為を規定することから、たとえ製薬企業がスポンサー（試験の法的な第一義的責任者）であったとしても、臨床試験のプロトコールの文書に最も重い責任を有するのはプロトコール作成に係った臨床医であり、研究者主導臨床試験では施設の臨床医のみならず試験の責任者である臨床医に全ての責任がある。自身が主治医となる患者以外の多くの患者の医療行為を左右する「プロトコール」が適切に書かれることの重要性と試験の責任者である臨床医の重責はいくら強調しても強調しすぎることはないだろう。

しかし、プロトコール作成、特に多施設共同臨床試験のプロトコール作成には、本項で述べたことをはじめとして多くのノウハウの蓄積と、プロトコール作成の経験の浅い臨床医が必ず過小評価している膨大な作業を要し⁴⁾、臨床医が片手間で全てを作成することはもはや不可能といてよい。そのため、臨床試験の先進国である米国では、プロトコール作成を含む医学的ドキュメントの専門職としてメディカルライターが分化しており、臨床医や統計家、データマネジャーとメディカルライターが共同してプロトコール作成を行っている。米国でも40年前までは（現在の日本と同様）臨床医のみで行われていた臨床試験が、まずは統計家が加わり、続いてデータマネジャーやシステムの専門家が加わってチームワークとなってきた過程の延長線上で、プロトコール作成はメディカルライター（プロトコールコーディネーター）を核とする異なる職種のチームワークであるとの認識が定着しつつある。プロトコールに含まれる「内容」は、臨床医、統計家、データマネジャーが分担して執筆すべきものであるが、異なる職種の複数の人間が分担執筆するために、プロトコール全体にわたっての整合性を確保する役割が必要であり、それを担うのがプロトコールコーディネーターである。そのためプロトコールコーディネーターは、臨床、統計、データマネジメント全てに関して、プロトコールに書かれている内容を理解できる知識が必要であり、異なる専門分野間の橋渡し役としてのメディカルライターがひとつの専門職として認知されてきたのである。SWOGでは、プロトコールのドキュメント執筆の中心はこうしたプロトコールコーディネーターであり、筆者らが所属するJCOGにおいても、それに習って2002年よりプロトコールコーディネーター制（現在はデータセンター臨床部門の医師が担当。非医師のプロトコールコーディネーターを養成中）が導入された。

プロトコールに対して第一義的な責任を持つのが、その試験の責任者である臨床医であることは今後も変わらないが、今後は日本でもプロトコールは臨床医、統計家、データマネジャー、メディカルライター等からなる、異なる職種の専門家によるチームワークの成果であるとの認識は広がっていくだろう。プロトコールは「誰が書くのか？」の問いに対する筆者らの答は「異なる職種の専門家によるチームが書く」である。

■参考文献

- 1) Pocock SJ : Clinical Trials : A Practical Approach, John Wiley & Sons, Chichester, New York, p.28-49, 1983
- 2) 福田治彦 : JCOG の役割と現状. 癌臨床研究・生物統計研究会誌 20(1) : 11-19, 2000
- 3) Shimoyama M, Fukuda H, Saijo N et al : Japan Clinical Oncology Group (JCOG) . Jpn J Clin Oncol 28(3) : 158-162, 1998
- 4) Reed E, Jones-Wells A : 臨床研究プロトコルの作成—技術的方法論. NIH 臨床研究の基本と実際, Gallin JI (編), 井村裕夫 (監修), 竹内正弘, 藤原康弘, 渡辺 亨 (監訳), 丸善, 東京, p.422-431, 2004
- 5) Green S, Benedetti J, Growley J : Data Management and Quality Control, Clinical Trials in Oncology, Chapman & Hall/CRC, Washington DC, 2nd Ed, 123-163, 2003
- 6) 本多勝一 : 六, 裁判の判決文を分析する. 実戦・日本語の作文技術, 朝日新聞社, 東京, p.140-163, 1994
- 7) 東京大学医学部附属病院 治験審査委員会・臨床試験部 : 「自主臨床試験の実施計画書作成の手引き」 ver1.4.2 (東京大学医学部附属病院臨床試験部ホームページ/医師のためのページに掲載)

2 多施設共同試験コーディネーティングセンター

a. 臨床試験に共通の基本要素

試験のタイプや疾患領域を問わず、全ての臨床試験に必要な組織の基本要素は、①臨床研究者、②支援機構、③第三者的監視機構、の3つといえる。

① 臨床研究者(集団)

研究の責任者として、臨床現場で患者の登録と治療を行ってその医学的責任を持つ臨床医の集団が「臨床研究者」であり、研究の実施主体である。試験関連業務の補佐を行う CRC (clinical research coordinator) は「支援機構」とも位置付けられるが、医療現場のリソースという観点から本項ではこれに含める。

② 支援機構

臨床現場以外で試験関連業務を行い、研究の支援や管理を担当する者がこれにあたる。具体的には、人としては生物統計家やデータマネージャーであり、組織としてはデータセンター (data center) や統計センター (statistical center) である (機能的には両者の区別はない)。この支援組織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、品質管理を通じて監視機構の役割も担うことから支援と管理という二面的性格を有するため、臨床研究者集団とは別の組織又は別の指揮系統を有することが望ましい。

③ 第三者的監視機構

臨床研究者と支援機構が協力して行う臨床試験に対して第三者的な監視機構として機能する各種の委員会(や特定の部門)である。また、支援と管理の二面性を持つ支援機構と臨床研究者の間ではしばしば意見の相違や対立が生じるが、そうした際の両者の調停者としての役割も担う。単施設の臨床研究では施設の倫理審査委員会 (institutional review board : IRB) がこの役割を担う。

b. 多施設共同臨床試験に必要な中央機構 (一般論)

多施設共同試験に必要な組織は複雑ではあるが、基本の3要素からなることは同様である。多施設共同試験の場合、医療機関のリソースを「ローカル」、それ以外のリソースを「セントラル」と呼び分ける。複数の医療機関が参加する多施設共同試験には、セントラルリソースとして、種々の試験関連業務やデータを取りまとめる中央機構が必要である。中央機構を表す名称として確立されたものはないが、「headquarters」や「central office」、「coordinating center」、「resource center」等と呼ばれる。「coordinating center」は「treatment coordinating center」と「data coordinating center」に分けられることがある(図1)。多施設共同臨床試験の中央機構は、上記の①②③の基本要素の中でのセントラルの機能を担う。

① 研究実施主体としての機能

治験の場合の治験依頼者 (sponsor) である製薬企業、研究者主導研究ではその試験の責任者である研究代表者 (study chair) や主任研究者 (principal investigator) が果たす機能である。具体的には、資金・施設・研究者(臨床医)の管理、契約関連事務、プロトコルの作成と開始後のバージョン管理、試験の進捗管理(集積ペース等)、各種規制要件の遵守と規制当局とのやりとり、有害事象報告、研究者会議や第三者的委員会会議の事務、治験薬・試験薬の配布と管理、中央判定や施設外校閲の管理、試験全体のトラブルシューティング等である。こうした機能を持つ中央機

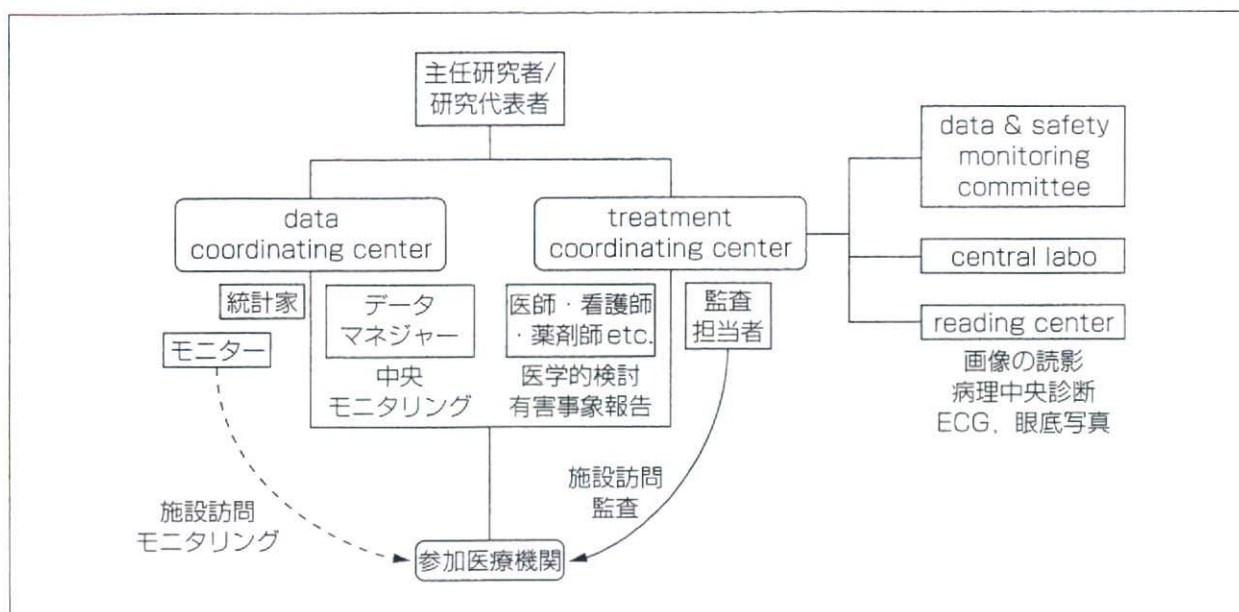


図 1 多施設共同試験の中央機構（一般論）

構は「treatment coordinating center」と総称され、研究全体の責任者である主任研究者自身が率いるか、もしくは医学的な品質管理・品質保証を担うことから医療職の研究者に率いられることが多い（図 1）。臨床検査の中央測定や、心電図や診断画像の中央判定の事務局を別に設ける場合は「reading center」と呼ぶこともある。

② 支援機能

一方、データ管理と統計解析を中心とする支援や品質管理活動を担う機構は「data coordinating center」と総称され、生物統計家、データマネジャー、IT 技術者等からなる。プロトコル作成支援、患者登録、データ管理、モニタリング、統計解析、結果の公表支援等を担う。施設訪問モニタリングを行う場合は「モニター」が置かれる。

ただし、「treatment coordinating center」や「data coordinating center」といった機能分担は概念的なものであり、実際にはひとつの中央機構が担うことや、もっと細分化されることもあり、あまり厳密なものではない。

③ 第三者的監視機能

主な第三者的監視機能としては、以下の機能があげられるが、研究機構から独立した第三者による審査が一般的である②の有効性の中間解析審査以外は、研究機構内部の部門（treatment coordinating center）が担うこともあるため必ずしも「委員会」の形とは限らない。

- ① プロトコルの検討・審査
- ② (有効性の) 中間解析の審査
- ③ モニタリング (主に安全性や試験の進捗)
- ④ 有害事象報告の検討・審査
- ⑤ 監査

1) プロトコルの検討・審査：プロトコル審査委員会 (protocol review committee: PRC)：試験開始前に研究実施計画書 (プロトコル) を検討し、研究組織としてプロトコルを承認する機能を持つ委員会を PRC と呼ぶ。ただし、プロトコルの作成責任は試験実施主体の責任であ

るため、PRCは内部機構であってよく、プロトコルの質の向上を狙って研究機構外のreviewerを置くことは有効であるが、IRBのような「第三者性」は必須ではない。要は「質の高いプロトコル」ができることが重要なので形にとらわれる必要はないが、プロトコル作成にあたっては誰か特定個人がドキュメントに責任を持つ体制が望ましく、委員会の共同責任体制だと不整合だらけのプロトコルになってしまう危険がある。

2) 有効性の中間解析審査：データ安全性モニタリング委員会 (data and safety monitoring committee / board)：第Ⅲ相試験において、あらかじめプロトコルに定められた時期に有効性の群間比較を行う中間解析 (interim analysis) を審査する委員会である。中間解析の結果は、研究者 (担当医) が途中結果を知ることから生じるバイアスや登録への影響を避けるために、第三者が秘密裏に審査する必要がある、原則当事者を含まない「第三者的委員会」として組織される。この委員会の目的は主に「有効性」の検討にあるのだが、慣習的に「データ安全性モニタリング委員会」や、「独立モニタリング委員会 (independent monitoring committee : IMC)」、 「独立データモニタリング委員会 (independent data monitoring committee)」等と呼ばれる。

3) 安全性や進捗のモニタリング：モニタリング委員会 (monitoring committee)：「モニタリング」とは一言でいうと、試験の実施中にその科学性と倫理性を確認する行為を指し、狭義には「医療機関に対する品質管理活動」と定義される。施設を訪れて行う「施設訪問モニタリング (site visit monitoring, on-site monitoring)」と data coordinating center に集められる CRF (case report form) に基づいて行う「中央モニタリング (central monitoring, in-house monitoring)」に大別される。両者とも具体的には、患者さんの安全が確保されているか、データが正確か、プロトコルが守られているか、が主たるチェックポイントであり、見つかった問題点を検討して試験の科学性と倫理性を高める「フィードバック」を行う。データをカルテと照合すること (source document verification : SDV) はモニタリングの一部である。モニタリングにより見つかる問題点は施設に起因する問題とプロトコルに起因する問題とに大別できるため、前者では施設に対する注意や警告がなされ、後者ではプロトコルの改訂や注意事項を周知するメモランダム の配布などのフィードバックがなされる。問題点が改善され得ない場合には試験の一時的もしくは永続的な中止につながることもある。「モニター」や data coordinating center がモニタリング結果をまとめた「モニタリングレポート」を検討する組織として「モニタリング委員会」を置くこともあるが、臨床現場やプロトコルへのフィードバックが目的なのでむしろ当事者である臨床研究者集団内の組織/委員会である。

4) 有害事象報告の検討・審査：治療関連死を含む重篤な有害事象や予期されない有害事象の情報 は、同様の有害事象の発生を予防 (患者リスクを最小化) するために、速やかに研究者集団内で共有される必要がある、場合によっては研究実施組織以外の臨床医にも伝える必要がある。しかし、前項のモニタリングはあらかじめ決められたスケジュールに従って行われるため速やかな情報共有の目的にはそぐわず、こうした有害事象の情報共有にはモニタリングとは別の仕組みが必要となる。つまり、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合、施設の研究者は通常の CRF とは別の書式を用いて、規定されたタイムラインで速やかに中央機構に報告を行うという仕組み (有害事象報告システム) が必要である。有害事象報告の検討・審査を行うのも臨床研究者集団内の組織/委員会であり。

5) 監査委員会 (監査部門)：監査 (audit) とは、医療機関やモニタリング担当者から独立した担当者が、試験の適正性やデータの正確性等を確認し、試験の科学性・倫理性を評価する行為であ

り、臨床試験の品質保証 (quality assurance) と位置付けられる。「監査」を行う組織が必ずしも「委員会」という形態を取る必要はない。GCPでも、監査部門は開発部門とは独立している必要があると規定されているが、「社内」であってよいので全く外部の第三者である必要はない。

c. 多施設共同臨床試験に必要な中央機構 (がんの cooperative group)

がん領域、特になん治療の臨床試験では、他の疾患領域の臨床試験に比して、①有害事象が必発かつ重篤である (参加患者のリスクが高い)、②治療レジメンが複雑 (多剤併用化学療法や集学的治療)、③生命予後が悪いため死亡をエンドポイントとする中規模第Ⅲ相試験が主体、等の特殊性があるため支援・管理には高度のノウハウが必要とされていることと、1950年代後半から米国NCI (National Cancer Institute) がこの形態を積極的に支援してきたことが背景となって、恒常的な中央機構を有する研究者主導の多施設共同研究グループ (cooperative group) が、がん臨床試験の主力であり続けている。実際、米国では全てのがん臨床試験に参加する患者のうち約6割が、NCIがスポンサーである cooperative group の第Ⅲ相試験に参加しており非常にメジャーな存在である (表1, 図2)。

表1 NCI スポンサーの共同研究グループ (NCI-sponsored cooperative groups)

成人腫瘍, 集学的治療 (Adult, multi-modality)
Cancer and Acute Leukemia Group B (CALGB)
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)
Southwest Oncology Group (SWOG)
疾患特異的 (Disease-oriented)
Gynecologic Oncology Group (GOG)
National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)
専門技術特異的 (Specific types)
Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)
American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG)
Children's Oncology Group (COG)

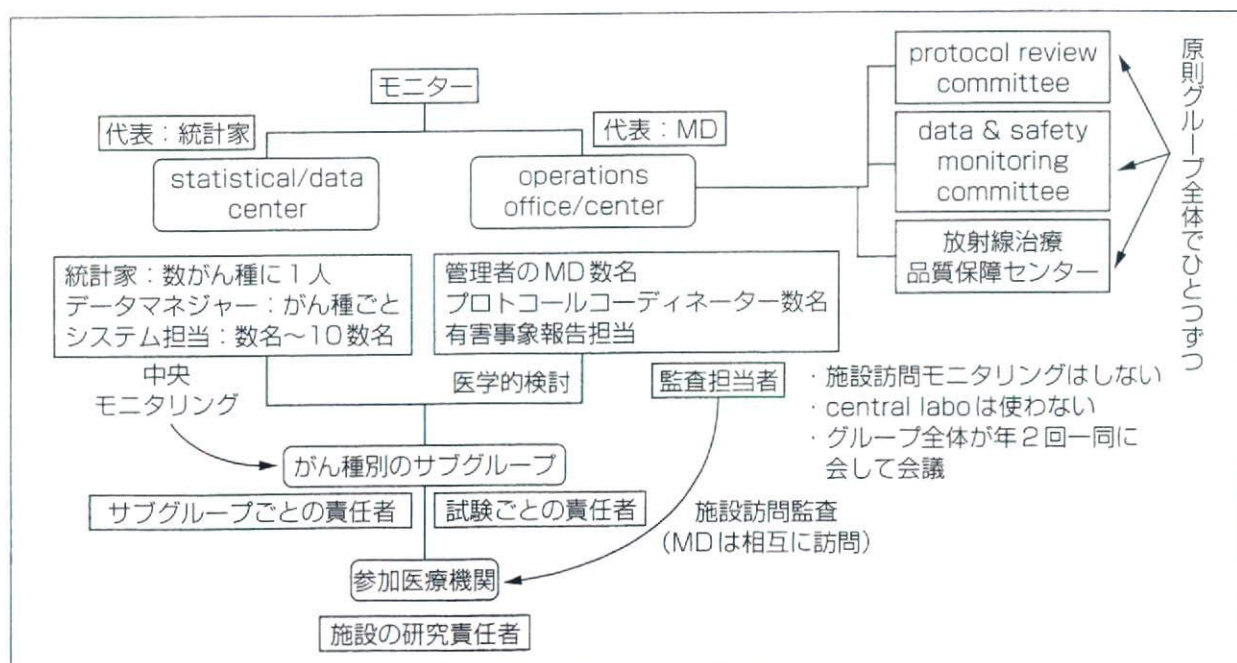


図2 がんの cooperative group の中央機構

現在9つある米国の cooperative group は「臨床試験共同研究グループプログラムガイドライン (Clinical Trials Cooperative Group Program Guidelines)」に従って組織構築がされているため組織構造はほぼ共通である。すなわち、treatment coordinating center である「operations office」又は「operations center」と、data coordinating center である「statistical center」又は「biostatistical center」という2つの中央機構を有し、数百の医療機関が参加する体制である。①②③の3つの基本要素の順にb. で述べた一般論と異なる点のみ概説する。

① 研究実施主体：運営事務局とサブグループのリーダー

cooperative group の最大の特徴のひとつが恒常的な coordinating center を有することであり、研究実施主体として複数の試験を同時並行で実施・管理する treatment coordinating center として「本部(headquarter)」、「運営事務局(operations office/operations center)」、「中央事務局(Central Office)」等と呼ばれる組織を有する。米国では coordinating center の機能は、日本の「研究実施要項」に相当する「臨床試験共同研究グループプログラムガイドライン (Clinical Trials Cooperative Group Program Guidelines)」で既に定式化されている。本部/運営事務局の主な機能を表2に示した。

表2 米国共同研究グループ (cooperative groups) の本部/運営事務局の主な役割

本部/運営事務局(headquarters / operations office)

グループ代表者(group chairperson)のグループ統括責任を実現する。各種規程の立案と実行、日常的なグループの活動の管理業務を行う。具体的な役割と責任は以下のとおり。

1. グループ全体の研究戦略を立案し実行する。
2. 参加メンバー(施設/研究者)の名簿とグループ規約(constitution and by-laws)を管理し、NCIに報告する。
3. ポリシーや各種手順をメンバーへ配布し、NCIへ提出する。
4. グループ内の研究者間、グループとグループ外の個人や組織との交流や情報交換を促進する。
5. グループ全体のリソース管理を行う。
6. 各委員会やサブグループの実務的・経済的支援を行い、それらのリーダーを選出する。
7. グループ会議を準備し実施する。
8. 参加メンバーのパフォーマンス(科学的貢献^{*}、患者登録と追跡、データの正確性とデータ提出期限の遵守、プロトコル逸脱、監査結果、規制要件遵守等)を定期的に評価する。
*：各種委員会委員としての貢献、研究代表者や論文執筆者としての貢献等
9. NCIガイドラインに従った、第Ⅱ相試験の中間解析審査のためのデータ安全性モニタリング委員会(data and safety monitoring committee)を組織し、その会議の庶務を行う。
10. プロトコル作成の実務的支援を行い、プロトコル標準フォーマットを作成する。
11. プロトコルコンセプトとフルプロトコル、プロトコル改訂のグループ内検討とそれらのNCI審査への提出に責任を持つ。
12. グループの活動に関する記録の作成と保管を行う。
13. 治験薬を用いる場合の薬剤管理、有害事象報告、研究倫理規程等の規制要件の遵守を統括する。
14. グループメンバーに対する、研究倫理や利害関係問題(conflict of interest)等の臨床試験方法論の教育指導を行う。
15. 研究に伴うリスクからの患者の保護やプロトコル遵守をモニタリングする手順を策定する。
16. グループ会議や各委員会会議へ患者や患者代弁者の参加を奨励しそのための経済的支援を行う。
17. 女性や少数民族の患者の臨床試験への参加を促進する。
18. 施設訪問監査を実施する(統計/データ管理事務局が行ってもよい)。
19. グループの公表ポリシーに従い、適切な時期に適切な雑誌で研究結果の論文公表を行う。
20. メンバーの研究費更新申請手続きを支援する。
21. 全ての参加メンバー施設が研究リスク保護局(office for human research protection from research risks : OHRP)の共同研究プロジェクト保証(cooperative project assurance : CPA)又は多目的プロジェクト保証(multiple project assurance : MPA)の承認を受けていることを確認する。
22. 全ての参加施設がプロトコルのIRB承認とその年次更新を受けていることを確認する。
23. 研究費を管理する。

(Clinical Trials Cooperative Group Program Guidelineより要約。一部割愛)

また、複数のがん種を対象に治療開発を行っている cooperative group はがん種単位のサブグループを有しており、サブグループを統括するリーダーが必要である。呼称としては「group chair」(米国では cooperative group 全体の代表者を指す)、「committee chair」,「グループ代表者」である。

② 支援機構：データセンター/統計センター

恒常的な data coordinating center は「データセンター (data center)」又は「統計センター (statistical center/biostatistical center)」と呼ばれる。主な機能を表3に示した。

③ 第三者的監視機構：各種委員会

多くの試験を同時並行で実施する cooperative group では、「第三者的監視機構」は試験毎ではなく、cooperative group 全体でひとつずつの機能別の委員会として組織されるのが一般的である。

1) プロトコル審査委員会 (protocol review committee: PRC) : cooperative group により PRC の組織形態はさまざまであるが、データセンターと運営事務局のメンバーが主体となることが多い。EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) では外部委員も擁している。

2) データ安全性モニタリング委員会 (data and safety monitoring committee / board) : cooperative group 全体でひとつ、外部の委員を中心に構成されることが一般的である。米国では、通常、年2回の cooperative group の例会の際に合わせて中間解析審査の会議が開かれ、NCIの担当官もオブザーバー参加して監視することになっている。

3) モニタリング委員会 (monitoring committee) : cooperative group によりさまざまであり、cooperative group 全体でひとつの委員会(データ安全性モニタリング委員会が兼ねる)が全試験の「モニタリングレポート」を検討するグループもあれば、臓器専門別のサブグループごとに委員会構成を取るグループもある。なお、欧米とも cooperative group では通常「施設訪問モニタリング」は行わない。

表3 米国共同研究グループ (cooperative groups) の統計/データ管理事務局の主な役割

統計/データ管理事務局 (statistical/data management office)
グループの研究の計画、実施、解析、報告の全ての段階における支援を行う。
1. 掲げられた研究目的の実現可能性と研究デザインの適切さを保証する。
2. 研究目的、適格規準、プライマリー・エンドポイント、安全性・有効性の評価規準、プロトコル治療中止規準が、明確であり一貫性があることを保証する。
3. 特殊な研究目的の場合には必要に応じて標準的でない研究デザインを考案する。
4. 研究データの中間評価(中間解析、毒性のモニタリング委員会への報告等)を計画して実施する。 中間報告はグループのポリシーに従って行い、登録中の試験では、登録状況、適格性、評価可能性、毒性の報告を少なくとも年2回行う。
5. 適切な登録やランダム化の手順を用い、登録の記録を保管する。
6. データ収集用紙をデザインする。
7. 全てのデータ収集とデータ管理を行う。
8. 試験の品質管理と(中央)モニタリングの手順を確立し実施する。(行う場合には)施設訪問モニタリングのコーディネートを行う。
9. グループの研究実施に関するあらゆる意思決定に加わる。
10. 標準となっている方法論 (state-of-the art methodology) に従って統計解析を行い、バイアスのない解析結果を出す。
11. グループの論文公表や学会発表に共著者として貢献する。

(Clinical Trials Cooperative Group Program Guidelineより要約。一部割愛)

4) 有害事象報告の検討・審査：「スポンサー」がどこか？に応じて cooperative group によりさまざまである。米国の cooperative group では NCI がスポンサーであるため詳細検討は NCI でなされることから概して有害事象報告システムは「報告」を主とする軽微なシステムであるが、自らが「スポンサー」である cooperative group では詳細検討を行う組織形態を取ることもある。

5) 施設訪問監査：先述のように cooperative group での「モニタリング」が中央モニタリングであることから、品質管理は施設から送られる CRF に依存している。それを cooperative group では「施設訪問監査」により補っている。つまり、企業の治験では当該試験のみに対する監査が行われるが、cooperative group では、実施中の試験も含めて複数の試験の監査を行うため問題点がフィードバックされ、施設での試験関連業務の質的向上に結び付くことから、個々の試験の質を確認する「品質保証」だけでなく「品質管理」の役割も併せ持っている。

■参考文献

- 1) Pocock SJ：クリニカルトライアル，コントローラー委員会（監訳），篠原出版，東京，1989.
- 2) 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
- 3) 福田治彦，新美三由紀，石塚直樹（訳）：米国 SWOG に学ぶがん臨床試験の実践，医学書院，東京，2004
- 4) Clinical Trials Cooperative Group Program Guidelines (<http://ctep.cancer.gov/resources/trialguide.html>)

part 6 実践レポート

7. 臨床試験の現状と展望

外来での治験実施の実際

患者の安全性を保ちQOLを重視した治験実施計画が熟慮され、必要最小限の入院、外来通院で治験が実施できるものが増えている。ここでは当施設の外来での治験実施の現状を概説する。

はじめに

患者の負担がより少ないさまざまな薬剤開発がなされ、積極的に外来での治験薬投与がおこなわれている。ここでは、当施設において臨床試験コーディネーター（clinical research coordinator：CRC）が外来・通院治療センターで実施する治験の現状について述べる。

1. 外来投与

まず、当院において注射剤の治験を実施している通院治療センターについて述べる。



1) 治療環境

651.7m²の敷地にベッド20床、リクライニングチェア16床の計36床からなる（図①）。外来担当医と連携を図りながら、内科医の注射当番が2交代制で対応している。

施設概要

施設名称	国立がんセンター中央病院
所在地	東京都中央区築地5-1-1
開設年	1962年2月
施設規模	600床
施設の特色など	がんの診断と治療を希望する患者のための国立の専門医療機関。

外来化学療法室概要

名称	通院治療センター
開設年	1998年12月
施設規模	ベッド：20床 リクライニングチェア：16台 その他：3(検査室)
スタッフの構成	医師：0名(専) 3名(兼) 看護師：8名(専) 0名(兼) 薬剤師：0名(専) 0名(兼) その他：点滴当番医師 午前・午後各1名 常駐 看護師8名中がん化学療法看護認定看護師2名
利用者数	月平均：約2,000名
おもな疾患(療法名など)	乳腺内科(AC, タモソーム, CEF) 消化器内科(MF, FOLFIRI, FOLFOX, 5FM/LV療法), 婦人科(TJ, OJ療法) 血液内科(CHOP療法)