

表3 わが国の臨床研究登録機関

1. 大学病院医療情報ネットワーク:UMIN  
(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)
2. 日本医薬情報センター:JAPIC  
([http://www.clinicaltrials.jp/user/cte\\_main.jsp](http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp))
3. 日本医師会治験促進センター:JMACCT  
(<https://dbcentre3.jmacct.med.or.jp/jmacct/>)  
・世界保健機関による日本の治験・臨床研究登録機関の認定について(Japan Primary Registries Networkの認定について)は、以下のURLを参照。  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2008/10/tp1017-1.html>

られており、今後実施される介入を伴うすべての臨床試験は第1例目が登録される前にこれらに登録しなければならない。JAPICは治験、JMACCTは医師主導治験などが多く登録されている。

#### 5. 臨床研究の適切な実施確保について

この部分では、重篤な有害事象および不具合などが発生した場合の、研究責任者および臨床研究機関の長のとらなければならない対応が明記された。

研究責任者は、「2. 研究責任者の責務等」に「(8) 研究責任者は、臨床研究に関連する重篤な有害事象および不具合等の発生を知ったときは、ただちにその旨を臨床研究機関の長に通知しなければならない」と規定され、「3. 臨床研究機関の長の責務等」として「(8) 有害事象等への対応臨床研究機関の長は(中略)臨床研究に関連する重篤な有害事象および不具合等の発生について通知がなされた場合には、(中略)倫理審査委員会等に報告し、その意見を聴き、当該臨床研究機関内における必要な措置を講じなければならない。(後略)」、さらに「(9) 厚生労働大臣等への報告(前略)臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象および不具合等が発生した場合には、(8)の対応の状況・結果を公表し、厚生労働大臣またはその委託を受けた者(以下「厚生労働大臣等」という)に逐次報告しなければならない」とされている。すなわち、「未知の重篤な有害事象」が起こった際には、研究責任者→臨床研究機関の長→倫理審査委員会→(臨床研究機関の長を経由して)厚生労働大臣へと有害事象報告が行われることになる。この具体的な報告先や様式などについては2008年12月時点では示されておらず、「当該

報告先については別途通知する」とされている。

このように、介入を伴う臨床試験で発生した重篤な有害事象については報告義務が明示された。しかし、十分に認知されているとはいえないが、現時点でも臨床試験を実施している制度・研究費・介入の種類によって、「薬事法第77条の4の2第2項に基づく報告」、「先進医療制度に基づく報告」、「高度医療評価制度に基づく報告」、「厚生労働科学研究における健康危険情報に基づく報告」など、報告基準・書式・報告先などもばらばらな有害事象の報告制度が研究者には科されている。今回はこれに「臨床研究に関する倫理指針に基づく報告」が加わり、臨床研究にかかわる研究者・医療機関では、今後このような各種有害事象報告を取り扱う体制を整備することが必須となると考えられる。また、規制当局に対してはこれらの諸制度の報告基準・書式・報告先・統合および、得られた情報の効率的な利用を期待したい。

この項ではその他、「(9) 研究責任者は、毎年1回、臨床研究の進捗状況ならびに有害事象および不具合等の発生状況を臨床研究機関の長に報告しなければならない。(後略)」とされており、治験と同様に年1回のIRBへ進捗報告および終了時の終了報告が必要となる。これは、臨床研究機関側にとっては、機関内で実施されている臨床研究の進捗・状況の把握を行わなければならないということの意味し、上記の有害事象の報告などと含めて倫理審査委員会事務局の機能をこれまで以上に強化しなければ今後臨床研究を実施していくことが困難になっていくことが予想される。

#### 6. 観察研究、試料等の保存および他の機関等の試料等の利用について

本改正では、臨床試験で得られた検体の保管や匿名化などについて、「第5. 試料等の保存および他の機関等の試料等の利用」として新たに項を設けている。この項では、「1. 試料等の保存等」として、臨床試験で得られた検体の保存方法および、既存試料の利用と同意取得のルールなどが規定されており、「2. 他の機関等の試料等の利用」として、他施設から既存試料などの提供を受けて研究を実施する場合の匿名化や同意取得に関するルールなどが規定されている。

## おわりに

これまでわが国では、企業主導の治験では国際標準であるInternational Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use-Good Clinical Practice (ICH-GCP)をより厳密に解釈してのqualityが求められる一方、研究者主導臨床試験はほとんど規制されていない状況が長らく続いてきた。これに対して諸外国、とくに欧米では程度の差があれ治験と同様に研究者主導臨床研究にもさまざまな規制が設けられており、賛否の分かれるところではあるが、欧州や韓国などではほぼ治験と同様の規制要件の中で臨床研究が実施されている。

このように、研究者主導臨床試験に対する規制が強化されるのは世界的な趨勢であり、人を対象として行う「実験」である以上、臨床試験が科学的・倫理的に行われることを担保するための規制が強化されるのは当然とも言える。わが国でも「臨床研究に関する倫理指針」は2003年の制定以来、改正のたびに臨床試験を実施する研究者・実施医療機関に対する要求水準を高めており、今回は見送られたが法制化も視野に入れながら次回以降の改正でもこの傾向は続くと考えられる。

研究者主導臨床試験に対する規制が厳しくなる一方、それをクリアするための体制はと言えば、かなり立ち後れていると言わざるを得ないのがわが国の現状である。たとえば、治験に対しては臨床研究コーディネーター(CRC)の支援がほとんどの施設で得られるが、研究者主導臨床試験に対してもCRCが支援を行っている施設はまだ少数でしかない。これは逆を言えばこれまでほとんど規制がなかったために、体制整備の必要性を研究者・臨床研究実施機関側が感じてこなかったためとも考えられる。

しかし一方、2007年に策定された「新たな治験活性化5か年計画」では、治験のみではなく研究者主導臨床試験に対する支援体制・人材育成が重要なテーマとして取り入れられており、わが国においてもようやく治験中核病院・拠点医療機関を中心に研究者主導臨床試験に対する支援・実施体制整備がモデル事業として進行中である。

とくにがんの分野では、標準治療の確立のためには、新薬を開発する治験のみではなくそれに引き続いて行われる研究者主導の臨床試験が果たす役割が大きく、これらの研究者主導臨床研究を実施・支援する体制が整備されなければ、今後わが国がなんのエビデンスも生みだせないことを意味している。逆に言えば、研究者主導臨床研究に対する要求水準が高まっていく中で、治験のみではなく研究者主導臨床試験を実施・支援する体制を整備できるかどうか、臨床開発を行う研究機関の競争力の大きな源泉の一つになっていくと考えられる。

## 文 献

- 1) 厚生労働省(旧厚生省)。医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令。平成9年厚生省令第28号(1997年3月27日)。
- 2) 厚生労働省。平成20年厚生労働省告示第415号。  
(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/ikenkyu/index.html#4>)
- 3) 文部科学省、厚生労働省、経済産業省。ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針。平成13年3月文部科学省、厚生労働省、経済産業省告示(2004年12月全部改正、2005年6月一部改正)。
- 4) 文部科学省、厚生労働省。疫学研究に関する倫理指針。平成14年6月文部科学省・厚生労働省告示(2004年12月全部改正、2007年8月全部改正)。
- 5) 文部科学省、厚生労働省。遺伝子治療臨床研究に関する指針。平成14年3月文部科学省・厚生労働省告示(2004年12月全部改正)。
- 6) 厚生労働省。ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針(2006年7月厚生労働省告示)。
- 7) 厚生労働省ホームページ。厚生労働省関係審議会 議事録等 厚生科学審議会(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/kousei.html#kagaku-rinrishishin>)
- 8) 厚生労働省医政局。臨床研究に関する倫理指針の改正等について。医政発第0731001(2008年7月31日)。
- 9) 厚生労働省医薬食品局審査管理課。「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について。医薬審査発第1001001号(2008年10月1日)。
- 10) 厚生労働省研究班。ICRweb。(<http://icrweb.jp/icr/>)
- 11) 日本医師会治験促進センター。臨床試験のためのe Training center。(<http://etrain.jmacct.med.or.jp>)



## 話題

# 抗体治療のpharmacoeconomics\*

柴田大朗\*\* 藤原康弘\*\*\*

Key Words : NICE, medical insurance system, drug pricing

### はじめに

現在のがんの治療において抗体薬の果たす役割が大きいことは言うまでもなく、注目を集めるところとなっているが、その費用面での負担についても看過できない状況になりつつある。海外においては本邦以上にその経済的側面が無視できない状況になっており、今後の本邦での動向を探る上でも注意を払っておく価値があると思われる。本稿では、薬剤経済学的な評価を行っている英国の国立健康最適医療研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE) (<http://www.nice.org.uk/>)による抗体薬の評価の状況を概観し、本邦との差異を概説する。

### 医薬品の承認・経済的評価とNICE

医薬品が医療現場で使用されるようになるためには、治験(臨床試験)の結果に基づき、有効性および安全性にかかわる情報が収集された後、制度は国によって異なるもののなんらかの規制に基づき当局による認可が必要となるのが一般的である。医薬品を臨床現場で使用するためには、さらにその価格やそれをだれが負担するかといった経済的側面についても検討が必要となるが、これらの制度・手続きに関する多様性はさらに大きく、自由価格を認めている国・一定の規制の下に価格が決まる国、公的な保険制

度をもつ国・もたない国などさまざまである。

本邦においては、医薬品を業として製造・販売することに関しては薬事法に基づく規制があり、また、保険診療は健康保険法、保険医療機関および保険医療費担当規則(省令)などで定められるところに従うこととなる。また、医薬品の価格は薬価基準によって定められる。現時点で本邦においては薬価基準収載の段階で薬剤経済学的データを提出する場合もあるようであるが、これは義務づけられておらずすべてのケースで提出されているわけではない。

英国においては、医療技術の「価値」にかかわる不確定性を解決し、英国内における医療へのアクセスを標準化することを目的としてNICEによる技術評価が行われており、2002年1月より、英国のNational Health Service(NHS)は、NICEの技術評価によって推奨された医薬品や治療を給付することが義務化されている<sup>1)</sup>。NICEによる技術評価は、対象として選択されて最終的な判断が下され技術評価指針が確定するまで一般的に30か月程度かかり、その間、NHS下の医療機関の多くで当該医療技術が提供されず、患者の治療機会が奪われることになるケースもあるようである<sup>2)</sup>。また、NICEの評価に対する厳しい批判もある<sup>3)</sup>。

医薬品の経済的評価や価格設定がどのような制度に基づき行われるべきか、どのような制度

\* Pharmacoeconomics of monoclonal antibody therapy in oncology.

\*\* Taro SHIBATA: 国立がんセンターがん対策情報センター多施設臨床試験・診療支援部(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo 104-0045, JAPAN

\*\*\* Yasuhiro FUJIWARA, M.D.: 国立がんセンター中央病院臨床試験・治療開発部

が本邦の医療にとって望ましいか、という問いに対して答えを出すことは非常に困難である。しかし、そうであるからこそまずはステークホルダー間の意見交換が密にされることが重要であろう。その参考情報となることを期待して海外での薬剤経済学的評価の例として、英国NICEでの評価の現状を取り上げ、本邦での状況と比べてみることにしたい。

## NICEによる抗体薬の評価と本邦での実態

表1にがん領域で用いられる主な抗体薬 (bevacizumab, cetuximab, rituximab, trastuzumab) に関するNICEによる評価の要約を示す。これらの医薬品は、日常診療において欠くことのできないものであり、とくにbevacizumab, cetuximabは本邦においても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(2005年7月) すみやかな開発・承認申請が行われるよう求められるなど社会的に注目の高いものである。

しかしながら、NICEによる評価は意外にも厳しいものとなっている。Bevacizumabは転移性結腸・直腸がんに対しては「非推奨」とされており (Technology Appraisal Guidance No.TA118)、乳がん、非小細胞肺癌においても十分な根拠がないために「評価不能」(unable to recommend)とされている (TA147, TA148)。Cetuximabも同様に転移性結腸・直腸がんに対して「非推奨」であり (TA118)、頭頸部がんに対して放射線治療との併用の下で「推奨」とされているが (TA145)、オキサリプラチンを含む化学療法にfailureした後の使用については「評価不能」とされている (TA150)。これらの評価結果のみならず、評価結果の発出時期にも着目してみると、たとえばcetuximabが頭頸部がんに対して「推奨」と評価されたのは2008年6月であるなど、つい最近であり、英国においてこれらの医薬品が入手可能となる時期(本邦における薬事法に相当する規制の下での医薬品の承認がなされる時期)と、NHSの下での利用可能となる時期のギャップは大きいようである(これに関して患者の治療機会を奪うのではないかと指摘があることについては前述のとおり)。

これらの医薬品の本邦における薬事法上の承認状況、および薬価基準への取組時期を表2に

示す。本邦の制度は、薬事法上の承認と医療現場での保険償還の可否とが例外はあるもののほぼ一対一に対応しており、薬事法上の承認取得後ののち薬価基準に収載された段階で保険診療下での使用が可能となる。多くの場合このタイムラグは数か月である。

## 医薬品の価格設定およびその内外差

これらの医薬品のうち、薬価算定にかかわる情報がインターネット上で入手できるbevacizumabとcetuximabについて、価格設定の内訳とその内外差は以下のようになっている。これらの薬価は、中央社会保険医療協議会総会資料 (bevacizumab: 2007年5月30日; <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/dl/s0530-8a.pdf>, cetuximab: 2008年8月27日; <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/08/dl/s0827-6a.pdf>) によると、以下のように原価計算方式で定められている。すなわち、bevacizumabは100mg 4 ml 1瓶50,291円〔内訳: 製品総原価35,759円, 営業利益8,497円(流通経費を除く価格の19.2%), 流通経費2,395円(消費税を除く価格の7.6%), 消費税2,395円〕, cetuximabは100mg 20ml 1瓶35,894円〔内訳: 製品総原価25,522円, 営業利益6,065円(流通経費を除く価格の19.2%), 流通経費2,598円(消費税を除く価格の7.6%), 消費税1,709円〕である。

なお、薬価算定の過程で、bevacizumabではこの算定案に対する不服意見(要点)として「学術情報提供活動としての『製品説明会』および『最新医療情報提供活動』に関わる諸費用は、他の費用項目と重複せず、本剤の安全対策上必須の活動であること等の理由により、本経費を必要経費とし、一般管理販売費として薬価算定に組み入れることを希望する」との見解が新薬取組希望者(製薬企業)から提出されているが、「一般管理販売費の中で、施設ごとに行う本剤の適正使用の徹底、安全性情報の提供、副作用の把握等に係わる経費については、必要かつ十分な額が計上されており、上記不服意見中の『製品説明会』および『最新医療情報提供活動』の内容は、当該業務の中で十分対応可能であることから、これらに係わる経費を別途計上することは認められない」との判断が下され、当初算定案とおりの額となっ

表1 英国NICEによる主な抗体薬の評価状況

薬剤名	Technology Appraisal Guidance No.	対象(抜粋記載)	評価	発出時期
Bevacizumab	TA118	Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer	非推奨	2007/1
	TA147	Bevacizumab for the first-line treatment of metastatic breast cancer	評価不能	2008/6
	TA148	Bevacizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer	評価不能	2008/6
	—	Bevacizumab, sorafenib, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma	[評価中]	[2009/3 予定]
	—	Erlotinib, in combination with bevacizumab for the maintenance treatment of non-squamous advanced or metastatic non-small-cell lung cancer after previous platinum-containing chemotherapy	[評価中]	[2010/10 予定]
	—	Bevacizumab in combination with non-taxane chemotherapy for the first line treatment of metastatic breast cancer	[評価中]	[未定]
Cetuximab	TA118	Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer	非推奨	2007/1
	TA145	Cetuximab for the treatment of head and neck cancer	推奨 (放射線治療と併用)	2008/6
	TA150	Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer following failure of oxaliplatin-containing chemotherapy	評価不能	2008/6
	—	Cetuximab for the first line treatment of metastatic colorectal cancer	[評価中]	[2009/4 予定]
	—	Cetuximab for the treatment of metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck	[評価中]	[2009/6 予定]
	—	Cetuximab for the treatment of advanced non-small cell lung cancer	[評価中]	[2009/11 予定]
Rituximab	TA65	Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphoma	推奨 (CHOPとの併用) [CHOPの適応とならない患者には非推奨]	2003/9
	TA110	Rituximab for the treatment of follicular lymphoma	推奨 (シクロホスファミド、 ビンクリスチン、プレ ドニゾロンとの併用)	2006/9
	TA137	Rituximab for the treatment of relapsed or refractory stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma (review of technology appraisal guidance 37)	選択肢の一つ	2008/2
	—	Rituximab for first line chronic lymphocytic leukaemia	[評価中]	[2009/8 予定]
	—	Rituximab for relapsed chronic lymphocytic leukaemia	[評価中]	[2010/8 予定]
Trastuzumab	TA34	The clinical effectiveness and cost effectiveness of trastuzumab for breast cancer	推奨 (バクリタキセルとの併 用 or 単剤)	2002/3
	TA107	Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer	選択肢の一つ	2006/8

2008年12月現在。評価不能：unable to recommend

表2 本邦における薬事法上の承認状況および薬価基準収載時期

医薬品名	効能・効果*	承認時期	薬価基準収載時期
Bevacizumab	治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん	2007年4月18日	2007年6月8日
Cetuximab	EGFR陽性の治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん	2008年7月16日	2008年9月12日
Rituximab	・CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 ・インジウム( <sup>111</sup> In), イブリツモマブ, チウキセタン(遺伝子組換え)注射液およびイットリウム( <sup>90</sup> Y), イブリツモマブ, チウキセタン(遺伝子組換え)注射液投与の前投与	2001年6月20日**	2001年8月31日
Trastuzumab	・HER2過剰発現が確認された転移性乳がん ・HER2過剰発現が確認された乳がんにおける術後補助化学療法	2001年4月4日**	2001年6月1日

\* 薬事法に基づく承認事項(2008年12月現在), \*\* 新有効成分含有医薬品としての承認(初回の承認)時期

ている(前述の中央社会保険医療協議会総会資料による)。

このような本邦での価格に対して, 海外では bevacizumab 100mg 4 ml 1 瓶が米国687.50ドル(80,369円), 英国242.66ポンド(54,162円), ドイツ432.96ユーロ(65,507円), cetuximab 100mg 20ml 1 瓶が米国576.0ドル(64,512円), 英国136.50ポンド(30,576円), ドイツ268.19ユーロ(43,447円)となっている(為替レートは bevacizumab では平成18年4月から平成19年3月の平均, cetuximab では平成19年8月から平成20年7月の平均による)。すなわち, 本邦での価格は米国に比べるとかなり低く抑えられているものの, 英国とは同程度, ドイツよりやや低い設定となっている。医薬品の経済評価が当該医薬品の価格のみで決まるわけではないことから, あまりにも単純化した議論は慎むべきであるが, 少なくとも医薬品の価格が英国で著しく高いことをもってこれらの抗体薬の経済評価がネガティブな結論になっているわけではないようである。

なお, 本邦における薬剤経済学的な分析の導入に関しては, NICEのような保険償還の可否判断に直接結びつく形ではなく, 保険の枠組みの中で当該医薬品を使用する際の価格算定に用いることが検討されているようである<sup>1)</sup>。

## おわりに

本稿では英国NICEでの抗体薬の評価と本邦での実態との差異を記したが, 実態を整理してみると画期的新薬と喧伝される医薬品の使用に実は制約がかかっていることがわかる。本邦では

欧米諸国で承認された医薬品の導入が遅れることが問題と指摘されるようになってかなりの時間経つが, そのようなドラッグラグの問題を議論する上で比較の対象とされる国の中に, 実は英国も含まれる(厚生労働省の未承認薬使用問題検討会議において医薬品の承認動向を追うこととなっている国は, 米国, 英国, フランス, ドイツである)。抗体薬のような社会的にも注目度が高く, かつ効果に対する期待も高い医薬品が本邦において使用できないことは問題であり, そのような医薬品の開発・評価・(薬事法上の)承認・薬価収載などがすみやかに進められるような体制整備は欠くことができない。しかしながら, 一方で, 抗体薬が高価であることによって生じる経済的問題から目を逸らすこともできない状況となりつつある。

加えてこのような新薬の導入にとどまらず, いわゆる適応外使用の問題も無視できない。これについては当該医薬品に対して「保険承認が得られていない」ために, 臨床現場で困難が生じる」という問題が指摘されることが多々ある。しかし, このような問題提起は, 医薬品の評価に複数の側面があることを区別せずに議論しているという意味で, 問題解決を困難にしてしまっている。ある医薬品に対してある効能・効果が薬事法上承認されていることと, それが保険の範囲内で使えることは, 本邦においてはほぼ一対一に対応しているが, これは本来異なる役割を担う制度, すなわち医薬品の臨床的・科学的な側面の評価を担う制度とその経済的側面の評価を担う制度とが組み合わされて実現されるも

のである。

このように、異なる役割を担う制度による評価を経て医薬品が医療現場で使用できるようになっている、という問題の原因に関する認識をもつことで、たとえば米国や英国での状況をより詳しく理解することができるようになり、本邦における問題を回避するための知見を蓄えることに繋がる。たとえば、米国における医療保険制度をみてみると(無保険者が非常に多く存在するなど問題は大きい)、高齢者や貧困者を対象とした保険制度Medicare/Medicaidでの医薬品の保険償還範囲はFood and Drug Administration (FDA)による承認内容よりも著しく広い<sup>(4)~(6)</sup>。すなわち、世界の標準治療は必ずしもFDAが承認した治療法ではなく、医薬品の承認と保険診療内への組み入れとの間にかなりの独立性がある。逆に、英国の例でみてきたように、世界の標準治療とみなされつつあるものであっても保険償還が推奨されないなどという事態が生じることもある。

ドラッグラグの原因の一つとして製薬企業に対する経済的インセンティブが小さく、日本の市場としての魅力が低いために本邦での開発が後回しにされる可能性が指摘されることがある<sup>7)</sup>。最も単純な解決策は医薬品の価格を米国並みに高く設定することであるが、それによって生じるデメリットもまた大きいであろう。

単純明快な解決策は存在しないであろうが、さまざまな制度や仕組みの下での実態を把握することは、問題に取り組む上で必須である。限られた人的・経済的リソースの下で良い医療環境を維持していくためには、好むと好まざると

にかかわらず、薬剤経済学的な側面からの評価そのものや、そういった評価方法が諸外国で制度にどのように組み込まれているかを知らずにはいられない状況になりつつある。

## 文 献

- 1) 池田俊也. 薬剤経済学研究の政策決定への利用と研究ガイドライン. In: 池上直己, 西村周三・編. 講座医療経済・政策学第4巻医療技術・医薬品. 東京: 勁草書房; 2005. p. 71.
- 2) McDonald R, Walley T. The public policy context for pharmacoeconomics. In: Walley T, Haycox A, Boland A, editors. Pharmacoeconomics. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2004. p. 37.
- 3) Steinbrook R. Saying No Isn't NICE—The Travails of Britain's National Institute for Health and Clinical Excellence. *N Engl J Med* 2008; 359: 1977.
- 4) 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)「国内未承認薬に関する調査研究」(主任研究者: 黒川 清). 平成15年度総括・分担研究報告書. 2004.
- 5) 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業)「『適応外使用』の対応に係る現状と今後の対応のあり方に関する研究」(主任研究者: 黒川 清). 平成16年度総括・分担研究報告書. 2005.
- 6) 金子ゆかり, 諏訪俊男, 藤原康弘. 抗がん剤—欧米との差は縮まったか—(消化器がん治療薬に見る日米比較). *医薬ジャーナル*. In press 2009.
- 7) 福原浩行. 医薬品の世界初上市から各国における上市までの期間—日本の医薬品へのアクセス改善に向けて—. *医薬産業政策研究所リサーチペーパー* 2006; No. 31.

\* \* \*



国立がんセンターがん対策情報センター  
多施設臨床試験・診療支援部 部長

福田 治彦



# 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相試験では健康人)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



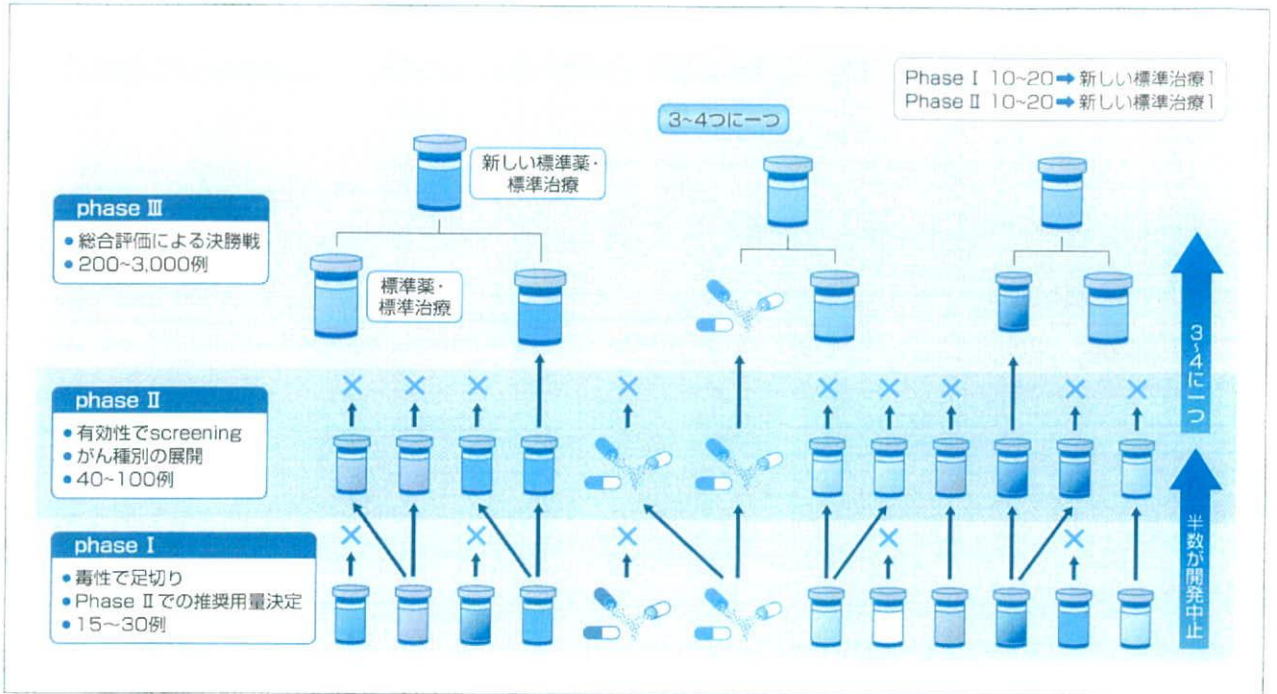


図1 臨床試験はスクリーニング

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うえにも、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

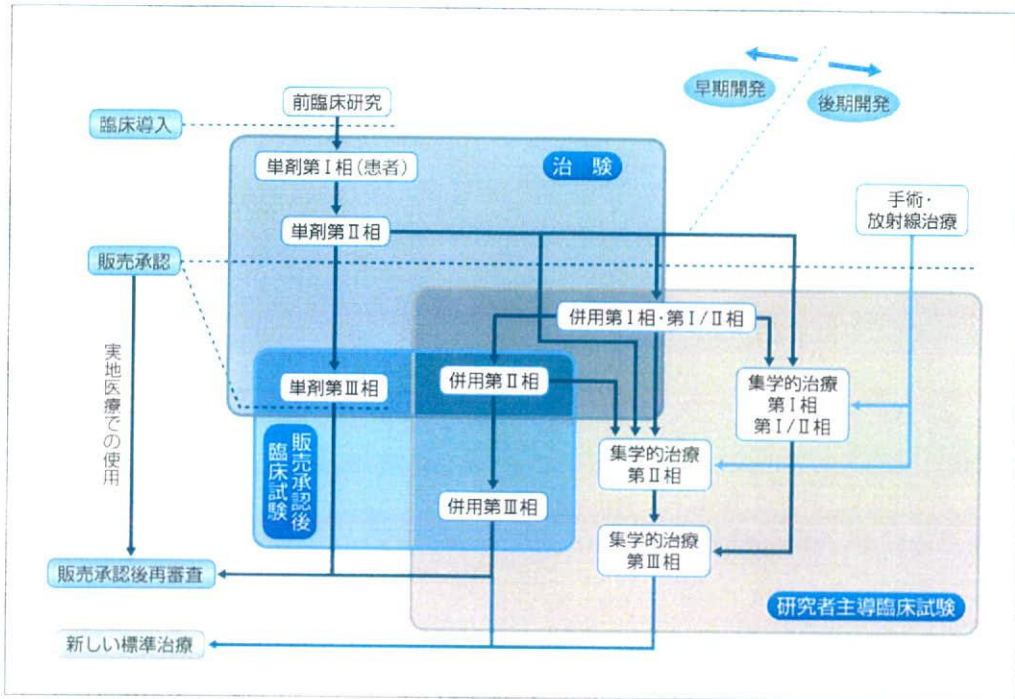


図2 がんの治療開発

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癒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ー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の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どのような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

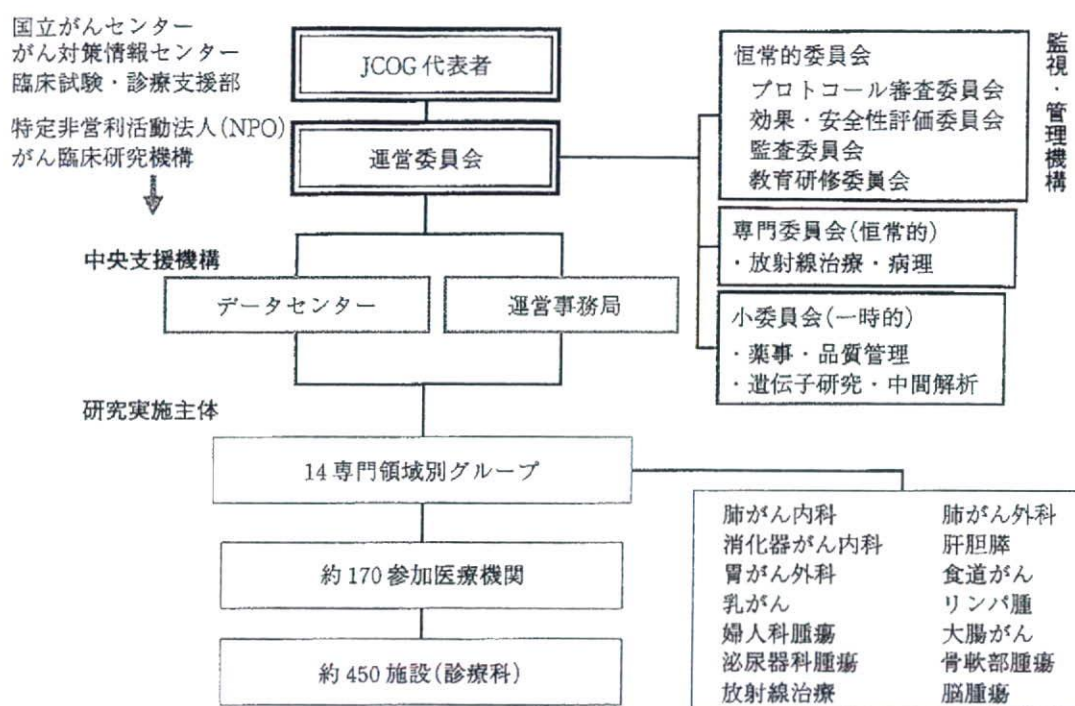


図1 JCOG組織図

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 Oncology Group

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  
脳腫瘍  
肝臓腫瘍  
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	ICJCOG0110_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】  
コンテナ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ご注意ください。  
そのまま閲覧しようとするとファイルが開かぬ可能性があります。

CRF記入マニュアルに掲載しているCRFは、おしる最新版のCRFとは異なります。ご了承ください。

メンバーページ

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

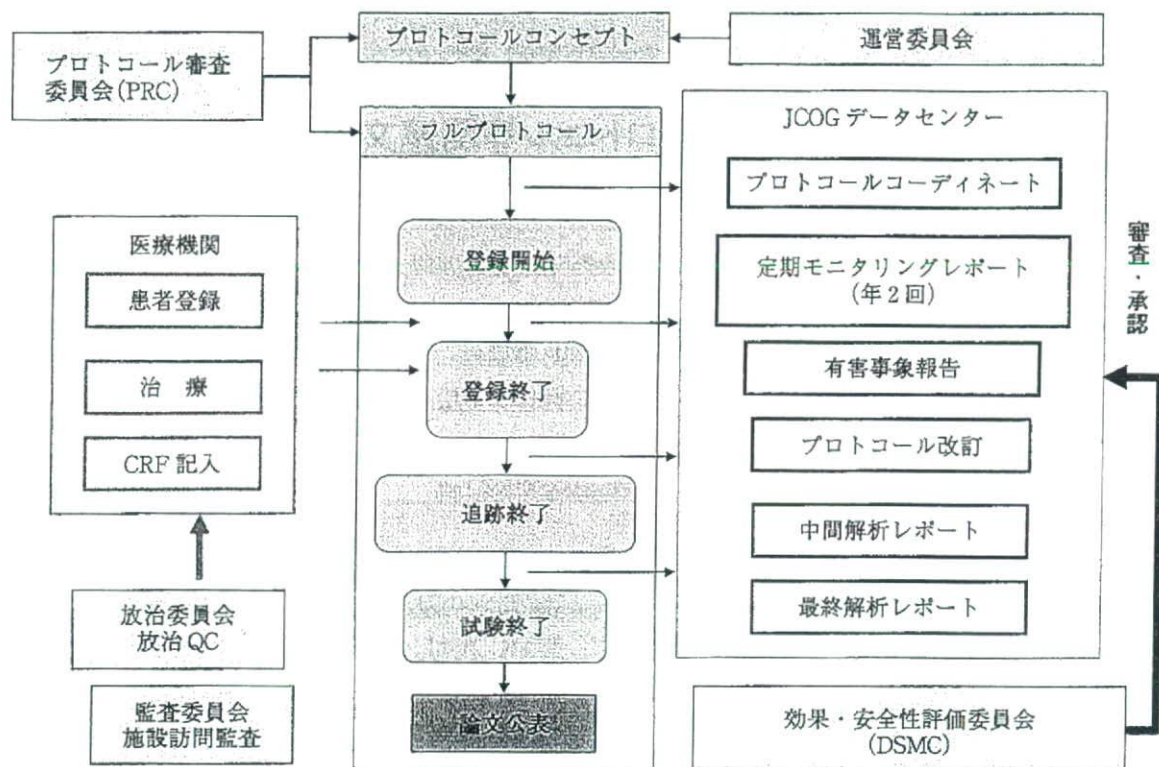


図3 プロトコル作成

生物統計家加わる。生物統計家が初期段階からかわることで、エンドポイントの解析に必要なデータがどのデータであるのか、またそのデータが確実に得られるかといった、実施可能性を含めたプロトコルレビューを行うことができる。プロトコル作成が進むとデータマネージャーも参加し、プロトコルレビューを行う。それらのレビューにより最終プロトコル案が完成する段階になるとメディカルライターによるマイクロエディットを行う。科学的な記載に加えて、日本語としての記述や章ごとの整合性を確認し、体裁を整える。

## 2) Case report form (CRF) の作成

研究事務局はプロトコルコーディネーターと協力して、CRFの項目を列記した‘CRFドラフト’をプロトコルと並行して作成する。CRFドラフトは、当該臓器がんに共通する背景因子情報や当該臨床試験に特化した臨床データなどを含み、プロトコルの一次審査の審査対象となる。一次審査終了後に、CRFドラフトを基にDM部門にてCRFを作成する。CRFが完成する

と、二次審査に提出されるとともに、並行して、参加施設のCRCや研究者の協力の下、CRF記入テストを行って、書きにくい箇所などの修正を加えてCRFを完成させる。

## 3) 患者説明文書

臨床試験の説明要件を統一することは、患者が知りうる情報を均一化し、不都合な情報が伝わらないことを防ぐために必要である。JCOGでは患者説明文書にテンプレートを用意し、均質な患者説明文書作成に努めており、また、プロトコルと同様、研究支援部門の担当者が直接加筆して研究事務局を支援している。

### b. 試験実施期間中

#### 1) 中央モニタリングと研究事務局によるCRFレビュー

JCOGデータセンターでは、登録開始後の全試験について、原則半年に一度のタイミングで中央モニタリングを実施している。データマネージャーが中心となり、施設からの登録状況、IRB承認状況、CRF回収状況、不適格の可能性、プロトコル治療中の逸脱などを報告し、追跡

調査による生存期間の更新などを行う。これらを掲載したモニタリングレポートが、研究代表者・研究事務局などに送付される。

モニタリングレポートを研究事務局に送付した後、研究事務局がデータセンターを訪れ、モニタリングレポートで指摘された問題点の検討を中心とするCRFレビューが行われる。データマネージャーが発見する問題点や不明点はモニタリングレポートに掲載し検討されるが、研究事務局によるCRFレビューにて発見される問題点も重要である。研究事務局はCRFレビューにより、プロトコル治療の進捗状況を把握し、問題点を直接施設の研究者にフィードバックする。中央モニタリングと研究事務局によるCRFレビューが、試験実施期間中において、最も重要な品質管理活動である。

## 2) 研究進捗会議

年に数回、研究進捗会議(グループ班会議)が開かれる。臨床試験を円滑に遂行するうえで会議が果たす役割は大きい。会議を利用してモニタリングレポートを参加施設に配布し、問題点の共有を図る。多施設共同臨床試験では、1例ずつの治療経験に加えて、データセンターに集められるデータでの傾向をつかむことも非常に重要である。普段は研究者向けのメーリングリストを通じた情報共有を図るが、会議に参加し研究者の意見を直接聞くことで当事者意識が育ち、以降の施設でのプロトコル遵守やCRF記入に与える影響も大きい。データマネージャーが気付いた情報を、正しく研究事務局に伝え、モニタリングレポートや会議の場で議論されることが、問題点の早期のフィードバックと試験データの質的向上、登録患者の安全性確保につながる。

### c. 最終解析、公表、総括報告

すべてのデータが回収されると、最終解析となる。ここでは、プロトコルに規定されているエンドポイントの解析に加え、サブグループ解析も行う。最終解析や統計学的事項については、他稿を参照されたい。解析に用いたデータセットの所有権は研究事務局とグループに帰属するが、CRF、データベースは引き続きJCOG

データセンターに保管される。

学会発表活動の支援として、JCOGデータセンターでは、JCOG試験を発表する際に用いるポスターテンプレートとスライドテンプレートを作成し2008年1月より提供を開始した。JCOG試験の発表が増えてきたことで、統一されたポスターデザインのニーズが高まったことによる。

## おわりに

臨床試験に携わる多くの研究者は日常診療を行いながら、臨床試験を立案、計画、実行している。特に臨床試験の責任者である研究事務局には、一定以上の臨床試験の知識と経験が必要であることはいうまでもない。しかし、臨床試験にのみ従事する‘臨床試験専門医’といった存在が臨床試験の責任者になればいいかというところではなく、また、臨床試験は治療法のためのプロトコルがあれば成立するものではないことも、今更特記すべきことではない。ところが、現実には臨床試験を実施するうえでの理解と実態に解離があることは否めない。それはどこに起因しているのかと考えると、ツールとしてのデータ管理システム、統計解析プログラムだけがあればことが足りていることが一番大きいのではないかと感じている。

プロトコル作成における適格規準の設定、治療レジメンのデザイン、治療変更規準の設定、試験開始後の想定外の事象に対する臨床的な判断などにおいては、臨床的なセンスとともに当該疾患や当該治療に対する十分な知識と経験が不可欠である。しかし、臨床試験の責任者たる臨床医は、日常診療の‘片手間’で臨床試験に従事せざるをえないという不可避的な矛盾を有する。しかし、だからといって、携わる者すべてが‘片手間’であるようなプロジェクトがうまくいくとも思えない。臨床試験も、やはり‘片手間’でなく毎日その試験のことを考えて働く専任の人間が居なければ成功は望めないであろう。システムとしての臨床試験を稼働させるには、専任の人間が臨床試験全体を管理する必要があると考える。



人に依存したシステムは精度が低いと思われる。ところが、臨床試験は、まさに人を対象とし、人が治療をし、人がデータを発生させている。いかに優れたデータ管理システムや解析プログラムを導入・構築しても、完全な臨床試験システムが構築できるはずがない。臨床試験は人を対象とする以上、想定外の事象は必ず起きるものであり、著者らの経験でも、そうした想定外のできごとへの対応を誤ると試験そのものを失敗に導いてしまうこともある。

多施設共同臨床試験のデータセンターの最も大きな役割は、機械的にデータを収集して解析結果を吐き出すことではない。むしろ、想定外の事象への対応を含めて‘人’の手に寄らざるをえない部分の臨床試験の支援であるといえる。

特に、日常診療の‘片手間’で臨床試験に従事しつつ、よりよい治療を1日も早く届けることを念じて臨床試験に携わる試験責任者の研究事務局と施設の臨床医の間の情報共有やコミュニケーションの媒体となることこそが、‘人’の手になるデータセンターが果たすべき重要な役割であると著者らは考える。臨床医間のコミュニケーションを支援し促進することは、有害事象情報の共有や、より適切な支持療法のノウハウの共有を通じて、臨床試験に参加して下さった患者さんの安全性を確保することにもつながると考える。臨床試験においても、大事なことは人と人とのコミュニケーションであることを強調して稿を終える。

#### ■ 文 献

- 1) 福田治彦：研究者主導のがん多施設共同臨床試験におけるデータマネジメント。日本小児臨床薬理学会雑誌 16(1)：76-82, 2003.
- 2) 佐藤暁洋，福田治彦：JCOGについて。分子細胞治療 6(4)：55-59, 2007.
- 3) 福田治彦：エビデンスをつくる人々。EBM ジャーナル 2(3)：100-112, 2001.
- 4) 福田治彦：「がん臨床試験の実践～JCOGを例に～」第2回「コンセプトの作成と審査 第三者に試験の意義を理解してもらう」。The MEDICAL Oncologists 3(3)：25-32, 2007.

## 臨床試験プロトコールの書き方 1\*

中村 健一\*\* 福田 治彦\*\*

**Key Words** : protocol, clinical trial, medical writing, quality control, cancer

## はじめに

今号から数回にわたり、臨床試験プロトコールの書き方について概説する。筆者らは、がんの集学的治療を開発するための研究者主導臨床試験を行っている「日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group : JCOG)」(<http://www.jcog.jp/>)のデータセンター、運営事務局の一員として、JCOG試験の支援や管理に携わっている。JCOGデータセンターとJCOG運営事務局は、計約40名のスタッフにより、計約90の試験を支援・管理しているが、そのうち計画中の約20試験については、JCOG運営事務局の研究支援部門の5名のスタッフ(うち3名が医師)が中心となり、プロトコール作成やプロトコール改訂の支援を行っている。

本シリーズでは、研究支援部門の日常業務における経験に基づいて、プロトコール作成にかかわる最低限の知識とコツを示していきたい。

## プロトコールとは？

「プロトコール」の定義であるが、臨床試験の古典的な教科書である Pocock の Clinical Trials<sup>1)</sup>には、「formal document specifying how the trial is to be conducted : どのように臨床試験が行われるのかが書かれた公式文書」と定義されている。

一般的な日本語訳としては、「研究実施計画書」があげられるが、治験においては「GCP(医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令)」で「治験実施計画書」、臨床研究に関する倫理指針では「臨床研究計画書」とされている。いずれにしても、その研究の手順を詳述した「計画書」をプロトコールと呼ぶ。慣習的には、「当科では現在〇本のプロトコールを走らせています」、あるいは「当科のプロトコールではシスプラチンを隔週で投与しています」など、「研究/試験」、あるいは「レジメン/治療法」の意味で用いられることもある。しかし、これらは誤りとまでは言えないが、“protocol”の原義が「外交儀典書」や「条約原案」といった「(公式)文書」であることから、混乱を避ける意味では、臨床試験やレジメンをプロトコールと呼ぶのではなく、文書である「計画書」をプロトコールと呼ぶことが推奨される。

## 臨床研究に関する倫理指針

被験者保護、および研究者が円滑に臨床研究を行えることを目的に定められた「臨床研究に関する倫理指針」(以下、臨床指針)が2008年7月に改正され、2009年4月より施行されることとなった。臨床指針では、あらゆる臨床研究において「研究責任者は、臨床研究計画において、臨床研究の実施計画および作業内容を明示しなければならない」と規定されており、さらに、それらの臨床研究計画が臨床指針に適合しているか否かを、あらかじめ倫理審査委員会に審査を行わせ

\* How to write a clinical trial protocol.

\*\* Kenichi NAKAMURA, M.D. & Haruhiko FUKUDA, M.D.: 国立がんセンターがん対策情報センター多施設臨床試験・診療支援部(〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1); Clinical Trials and Practice Support Division, Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, Tokyo 104-0045, JAPAN

なければならないと記述されている。つまりは、プロトコルを書くことなく臨床研究を行ってはならず、プロトコルは倫理審査委員会で必ず審査されなければならないと明記されている。データの単純な集計にとどまる観察研究の場合の扱いはQ&Aに盛り込まれる予定であるため、詳細は厚生労働省のホームページ(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html#4>)を参照いただきたいが、少なくとも、なんらかの介入を伴う臨床研究(すなわち臨床試験)の場合には、必ずプロトコルを作成し、倫理審査委員会の審査を受けることがこれまで以上に強く求められることになる。実際、改正後の臨床指針には、「3(11)厚生労働大臣等の調査への協力」として、臨床研究機関において臨床研究が臨床指針に従って行われているかどうかの適合性調査(いわゆる「監査」)が行われることが新たに盛り込まれており、実際に施設への訪問調査も行われる見込みである。倫理指針が刑事罰もあり得る連邦法である米国と異なり、わが国の臨床指針は法ではなく「ガイドライン」であって、罰則規定は設けられてはいない。しかし、臨床指針への重大な違反が発覚した場合には、社会的な批判は免れず、民事裁判における判断の根拠となることは容易に予想されることから、実質的にはかなりの強制力をもつと考えられる。

これまでプロトコルと言えば、治験で製薬企業が作成するもの、あるいは、大規模臨床試験でデータセンターが作成するものであって、「プロトコルを書くこと」は自らとは無縁のものと考えてきた臨床医も多いであろうが、今後は、これまでプロトコルなしでも事実上許容されていたと思われる単施設の研究においても、臨床医が自らの手でプロトコルを作成する必要があるであろう。そのため、プロトコルに何を、どのように書くべきか、という知識は臨床研究に携わる医師に欠くべからざるものになったと言える。

### プロトコルのもつべき機能

1. 多施設、多職種間のコミュニケーションツール  
がん領域の治療開発において、第I相試験や

早期第II相試験といった「早期開発」の臨床試験は、通常がんセンターや大学病院などの専門病院が中心となり、単施設～少数施設の研究として行われる。早期開発の段階では、評価する治療法の開発経緯や過去の安全性情報など事前にわかっている情報が少ないため、プロトコルに盛り込むべき情報は比較的少ない。そして、未知の有害事象が生じる可能性が高いため、治療変更や有害事象に対する対処などは、同じ施設内で情報共有を密にして、臨機応変に対応すべき場面も多い。このような段階の試験では、治療変更規準や支持療法に関するプロトコルにおける取り決めはシンプルかつ柔軟にしておき、むしろ、早期開発の専門家としての担当医の臨床的判断や、担当医間の直接のディスカッションを優先することの方が、登録患者の安全性を確保するためには重要である。

これに対して、後期第II相試験や第III相試験といった「後期開発」の臨床試験は、多数の病院かつ一般病院も参加する多施設共同試験の形をとる。早期開発の段階とは異なり、担当医同士がリアルタイムに口頭で密に情報共有を行うことは不可能であるため、文書による情報共有が基本となる。後期開発では、これまでの治療開発経緯や早期開発段階での安全性情報などの情報量は格段に多くなるし、早期開発で得られたノウハウを治療変更規準や支持療法、検査スケジュールとして具体化することができるため、後期開発のプロトコルに含めるべき内容は必然的に多くなる。さらに、後期開発のプロトコルでは、より多くの施設のより多くの研究者がプロトコルの内容を一義的に理解する必要があることから、内容の正確性や整合性、客観性がより強く求められることとなる。そのため、(プロトコルは分厚ければ良いというものではないが)JCOGの第III相試験のプロトコルは、通常70～100ページ程度のボリュームとなっている。

このように、とくに後期開発ではプロトコルは「多施設」の研究者に読まれることを念頭において作成する必要があるが、プロトコルはさらに「多職種」間のコミュニケーションツールでもある。プロトコルの読み手としては、参加施設の研究者(医師)、臨床研究コーディネー

ター(CRC), 看護師などの“local user”のほかにも, データセンターや運営事務局の中央支援機構の統計家やデータマネージャー, モニターといった“central user”, さらに, プロトコル審査委員会や効果・安全性評価委員会, 施設の倫理審査委員会の委員といった“reviewer”としてのユーザーが想定される。プロトコルとは, このように多職種かつさまざまな役割の人間が臨床試験を遂行していく上で用いる「取り扱い説明書(instruction manual)」であり, これらのすべての人に理解可能で, さらに, それらの人たちのニーズに応えたものでなければならない。プロトコルは該当する疾患の専門家が作成することが多いため, とかく難解で専門用語が羅列されているという印象があるかもしれないが, 専門用語を用いるのなら, 理解を助ける注釈がなければならないし, 内容が論理的で読みやすくなければ, ユーザーフレンドリーとは言えず, コミュニケーションツールとして機能しない。

とくに, この“reviewer”としてのユーザーには, 患者団体の代表やあるいは患者自身になり得ることを念頭に置く必要がある。もちろん患者が読み手の中心ではないため, 過度に非医療従事者向けの表現にする必要はないが, 少なくとも患者が読んで不快に感じるような表現は避けるべきである。JCOG試験においては, 求めがあればプロトコルを試験に参加する患者に渡すことも許容しているため, 患者が不快に感じる可能性を最小化すべく, たとえば「症例」はできるだけ用いず, 文脈に応じて「患者」や「の場合には」など, 他の表現に置き換える工夫を行っている。

## 2. 品質管理ツール

PiantadosiのClinical Trials<sup>2)</sup>には, プロトコルとは「臨床試験を行うにあたって最も重要な品質管理ツールである」と書かれている。多施設共同試験では, 異なる施設であっても, 同じ適格規準を満たした患者に対して, 同じ治療, 同じ治療変更規準, 同じ評価が行われることが原則である。施設によってばらばらの適格規準によりさまざまな背景の患者が登録され, 施設独自のスケジュールや投与量で薬剤の投与が行われ, 担当医ごとの治療変更規準により勝手に減量あるいは休止が行われた場合, その臨床試

験の結果, たとえ「有効であり安全である」と結論されたとしても, 「どういう治療が」有効であり安全であるのかが記述できない。つまり, その「有効性と安全性」を日常診療で再現することが不可能であることから, 患者に役立つエビデンスを創ったことにはならない。われわれはこうした試験を「Study for study」と呼ぶ。いくら仮説が正しかろうと, 臨床試験の「質」が悪ければ, 正しい結果や意味のある結論は導かれないのである。臨床試験の「質」とは, 結果・結論の「信頼性」であり, その社会的・科学的な「価値」である。

こうした臨床試験における「質」を保つためのさまざまな工夫・活動を, 臨床試験の「品質管理(quality control)」と呼ぶ。品質管理とは, 「臨床的仮説→プロトコル→治療→評価→解析→結論」と続く一連の臨床試験の流れのすべての段階で生じ得るエラーを最小化する作業のことであるが, 臨床的仮説とそれに対応するプロトコルは, この流れの最上流に位置しており, プロトコルに「エラー」があれば, 下流に位置する治療や解析の段階で「エラー」が増幅されつつ拡大再生産されることになってしまう。逆に, プロトコルの完成度が高ければ, あとはそれを遵守できれば, 正しい結論が導けるとも言える。プロトコルが, 「もっとも重要な品質管理ツール」であるとはそういう意味である。

多施設共同臨床試験のプロトコルを書く研究事務局(試験の責任者)にとっては, おのれがベストと信じるやり方で, すべての登録患者に同じ方針で治療を行い, その上で自分が興味をもっているclinical questionに対する答えを知りたいはずである。しかし, 現実には, 研究事務局がベストと考える治療法や治療変更規準, 支持療法を, 細部にわたるまで多施設のすべての担当医が同様にベストと考えるとは限らない。施設の担当医は, 医師法に基づく裁量権をもっており, 一般診療においては, 自らの責任において自らがベストと考える(あるいはその雇用責任者である施設の診療方針に基づいた)医療行為を行っている。多施設共同試験における治療とは, ある意味そうした医師の医療行為の裁量権に制限を課す特殊な医療行為であると言える。数十人, 時には数百人の他の医師の医療行為を,