

一臨床医である研究事務局の責任において制限するのが多施設共同試験である。よって、治療法、治療変更規準、支持療法をプロトコルに記述する研究事務局には重大な責任があり、記述の不備により患者に生じた不利益は、第一義的には研究事務局の責任である。しかし、その責任は、一臨床医である研究事務局に負わせるには大きすぎる責任であることは論を待たない。そのために、多施設共同試験のプロトコルは、(JCOGでは、当該グループ内での十分な議論に基づいて作成され、さらにプロトコル審査委員会のpeer reviewによる審査・承認を得た上で)各施設の倫理審査委員会での第三者的審査に基づく医療機関の長の承認を得ることが不可欠なのである。プロトコルの審査・承認のプロセスは、研究事務局にとっては煩雑な事務的過程かもしれないが、実は研究事務局の医学的責任を分掌することで、研究事務局を保護する仕組みであることを忘れてはならない。

このことを踏まえれば、多施設共同試験のプロトコル作成にあたって、研究事務局が、事前に十分な議論を行って参加施設のすべての研究者の十分な合意を得ることや、プロトコルの記述が医学的に妥当であるだけでなく、論理的かつわかりやすくしなければならないことは自明であろう。それは、責任を分掌してもらおう“local user”, “central user”, “reviewer”すべての人に対する研究事務局の義務であり、また礼儀とも言えるであろう。JCOGでは研究支援部門でのプロトコル作成支援やプロトコル審査委員会審査で、誤字・脱字や日本語として不適切な表現の修正も行っているが、それはこうした考えに基づいている。日常診療だけでも多忙な施設の担当医に、プロトコルに規定したとおりの治療あるいは評価を行ってもらうのは容易ではないため、プロトコルが読みやすく、適切で、かつ十分に説得力のもったものであることは最低限の必要条件と言えるだろう。

一方、試験開始後の品質管理活動としては、試験の進捗中に各施設においてプロトコル規定どおりの治療、評価が行われているかどうかを定期的にチェックし、不適格の可能性やプロトコル逸脱、重篤な有害事象などの問題を施

設側にフィードバックをかける「モニタリング」がなされる。つまり、プロトコルであるべき姿を示し、モニタリングによってそれらが遵守されていることを確認することが品質管理の大きな流れである。このモニタリングでは、個々の施設単位の問題だけでなく、多くの施設に共通する問題、すなわちプロトコルの記述の不備が見つかることも多い。いかに綿密に作成しても「完璧なプロトコル」はあり得ないため、プロトコルは試験開始後もモニタリングを通じて、常に改善・進歩していくものでもある。

参加する施設の研究者がプロトコルの内容をよく理解していないことや、プロトコル遵守の姿勢に欠ける研究者が中には存在することも事実であるが(明らかにプロトコルを読んでいると思われない場合もある)、これらを改善する努力は絶えず行わなければならない。そのためには、臨床試験を開始する前に全参加施設の研究者がプロトコルの内容を吟味した上で、それに合意することが必要であり、さらにそれに加えて、試験開始後は正しい結果を出すために、「自分たちの作った」プロトコルを遵守するという意識を高く保つことが、プロトコルを通じた品質管理のカギであると考えている。

3. 試験の意義を示す声明文

さて、プロトコルとは臨床試験の「取り扱い説明書」だと述べたが、もう一つ、プロトコルはその臨床試験を計画した「意義」を示す声明文的な役割も担っている。米国National Institutes of Health (NIH)のEmanuelら³⁴⁾は、臨床研究の8つの倫理要件を提唱しており(表1)、臨床試験のプロトコルでは、この中でも最初の4点、つまりSocial or scientific value, Scientific validity, Fair subject selection, Favorable risk-benefit ratioに十分に考慮されていることを示す必要があるとしている。一般的なプロトコルの章構成は次々回述べる予定であるが、これらのうちもっとも重要な「意義(Social or scientific value)」については、プロトコルの冒頭部分(JCOGでは2章「背景と試験計画の根拠」)に記載され、その臨床試験の「手順」については以降に続けられることが一般的である。これはreviewerにとっては、冒頭部分を読んで、この臨床試験

表1 臨床研究の8つの倫理要件(Emanuelらによる)

倫理要件	詳細要件
①Social 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
②Scientific 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
③Fair 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分離しない
④Favorable 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
⑤Independent review 第三者審査	研究と利害関係をも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
⑥Informed 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)
⑦Respect 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 開始後の新発見や研究結果の説明 継続的な被験者保護の監視
⑧Collaborative partnership 共同パートナーシップ	研究成果はコミュニティで共有 成果のみの搾取は防止 関係者は協調して研究を行う

の「意義」が理解できない場合や意義が乏しいと判断される場合には、その後の「手順」の記述を審査する価値がないということの意味する。また、local userにとっては、まず臨床試験の「意義」を十分に理解してから、実際の治療にあたるべきであることを意味している。このように、重要な「意義」の部分にSocial or scientific valueが十分かつ論理的に記述されている必要があるため、必然的に「背景」の記述は、ある程度の分量とならざるをえない(JCOGのプロトコルでは、通常10~15ページ程度)。

①~④の倫理要件を満たす内容が十分に記載されており、また説得力をもっているかどうか、第三者により審査されて承認が得られた(Emanuel 8要件のIndependent review)のち、個々の患者に「十分な説明」を行って、「理解」してもらった上で、「自発同意」によるインフォームド・コンセントを得て(Emanuel 8要件のInformed consent)、はじめて臨床試験による治療の開始が正当化される。

プロトコルは、研究者のみが理解できればよいという内部文書ではなく、第三者の審査の洗礼を受ける対外的文書、すなわち「他人が読む

ための文書」である。とかく臨床試験のプロトコルという、内部の取り決めのみが書かれた文書と捉えられがちであるが、他者に臨床試験の意義を理解させるためのツールでもあることは強く意識すべきである。

だれが書くか？

プロトコルの核となる部分の初稿は、もちろん実地臨床に携わり、その臨床試験におけるclinical questionをもっとも切実に感じている研究事務局が記載すべきである。具体的には、試験の意義、患者選択規準、治療、治療変更規準、安全性情報、評価スケジュールなどは臨床試験を立案した研究事務局自身が書くべき事項としてあげられる。しかし、実地臨床で多忙な臨床医が、時には100ページにもなるプロトコルを独力で作成することは不可能であり、また、多くの場合はじめて本格的なプロトコルを書く研究事務局が、プロトコル作成のノウハウをもたないことは当然である。JCOGでも古くは研究事務局自身がプロトコルを作成し、それがそのままプロトコル審査委員会へ提出されていたが、あまりにプロトコルの質のばらつき

が大きく、かつ標準化されていなかったため、データセンター長がプロトコル審査委員会提出前に、レビューもしくは直接部分執筆を行うようになり、その後プロトコルコーディネーター(医師)がデータセンター/運営事務局内での意見を取りまとめるとともに、自らも部分執筆を行う分担執筆体制へと変化してきた。そのため、現在ではプロトコル作成に関するノウハウは、JCOGの中でもプロトコルコーディネーターに蓄積されており、プロトコルコーディネーターは研究者と質疑応答を繰り返しながら不整合の修正、不足部分の追記を行って、研究者と二人三脚でプロトコルを完成へ近づけるとともに、これらのノウハウを最新のプロトコルに反映することで、プロトコルの質の向上ならびに標準化を図っている。

また、たとえば品質管理や品質保証、倫理や規制要件にかかわる定型的な部分や、データ管理や解析方法など、むしろcentral userであるデータセンター/運営事務局が記載すべき箇所も多い。現在、JCOGでは医師以外(non-MD)の研究支援部門スタッフが定型的な箇所を埋めて、書式を整えるとともに誤字・脱字や日本語表記のチェックを行っている。また、解析方法についてはデータセンターの統計家が記載し、当該試験担当のデータマネージャーがとくにデータ管理の部分に関してレビューを行っている。プロトコルコーディネーターはこれらのcentral userの意見をまとめ、研究事務局との窓口となってプロトコルを完成に導く役割を担っている。

現在、JCOGでは3名の医師がプロトコルコーディネーターを務めているが、米国の代表的な多施設共同試験グループであるSouthwest Oncology Group (SWOG : JCOGの兄貴分とも言える)のプロトコルコーディネーターは、すべてnon-MDである。全国的に医師不足が叫ばれている中、JCOGデータセンター/運営事務局の医師も限られているため、JCOGでもnon-MDのプロトコルコーディネーターの養成が必要と考えている。

高度な医学的知識が求められることから、non-MDがプロトコルコーディネーターとなるためには、一定期間の修練が必要であろうが、プロトコル作成のスピードアップや、安定したプロトコルの質の担保といったメリットも大きく、JCOGでもnon-MDのプロトコルコーディネーター養成に着手したところである。

おわりに

臨床試験が多くの組織で行われるようになり、それと呼応するように臨床指針の改正がなされるなど、プロトコルにかかわる規制要件も厳しくかつ細かくなってきた。必然的にプロトコルに書かれるべき事項は増え、倫理審査委員会の審査も厳しくなっており、「量」、「質」ともにこれまで以上の水準を求められている。多施設共同臨床試験のプロトコルは、もはや研究者ひとりの力で完成させられるものではなく、多施設・多職種の人々(これらの人々はユーザーでもある)が協力して完成させるものへと完全に移行したと言えるだろう。

今号では、プロトコルの「定義」、「機能」および「書き手」について概説を行った。次号では、引き続き「良いプロトコルの条件」や「プロトコルの標準化」などについて具体的な例をあげつつ解説を行う予定である。

文 献

- 1) Pocock SJ. Clinical Trials : A Practical Approach. Chichester : John Wiley ; 1983.
- 2) Piantadosi S. Clinical Trials : A Methodologic Perspective. 2nd ed. New York : John Wiley ; 2005.
- 3) Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What Makes Clinical Research Ethical? JAMA 2000 ; 283 : 2701-11.
- 4) Emanuel EJ, Wendler D, Killen J. What Makes Clinical Research in Developing Countries Ethical? The Benchmarks of Ethical Research. J Infect Dis 2004 ; 189 : 930-7.

* * *