

reviewer) の計 7 名である。審査項目には

1. 対象集団の選択は適切か
2. 対象に対する標準治療は適切か
3. 試験治療の選択は適切か
4. 試験デザインは適切か
5. 試験の実施可能性はあるか
6. 標準治療への貢献度はどの位か
7. 当該疾患の専門家以外の研究者にも研究の意義が理解できるか

があり、それぞれ自由に意見を述べると共に、各項目に「5(特に優れている)、4(優れている)、3(ふつう)、2(やや劣る)、1(劣る)」の5段階で点数を付ける(満点35点)。この点数はJCOG運営委員会での採否決定の参考資料となる。

審査委員のreview sheetはPRCメンバー全員で構成されるPRCメーリングリストに投稿され、PRCメンバーで共有されるとともに、当該グループの医学審査員を介して、研究事務局を含む当該グループにフィードバックされる。

当該グループはreview sheetの審査意見や質問に対し、PRC会議までに、可能な限りメーリングリストにて回答を行う。メーリングリストではreviewer以外のメンバーでも自由に発言することができる。

#### 4) プロトコル審査委員会会議での検討

予備審査を経て、会議によるコンセプト検討(PRC会議)が行われる。PRC会議は通常18時に開始し、短い場合は2時間程度だが、3時間を超える場合もある。

PRC会議には、コンセプトを提出した研究事務局と当該グループの医学審査員1名以上の出席が義務づけられており、可能な限り当該グループの代表者も出席するよう要請している。さらに

当該グループの他の研究者も出席可能となっている。PRCメンバーはreviewer以外であっても可能な限り出席してもらい、JCOGデータセンターの統計部門とJCOG運営事務局の研究支援部門は原則として出席するため、毎回概ね30~40名での会議となる。PRC会議では原則として、研究支援部門の医師が司会を行う。進行は疾患の背景→試験の対象集団→対象集団の標準治療→試験治療の順に議論し、それらを踏まえて試験デザインの検討を行う。

PRC会議には当該グループの医学審査員、統計reviewer、データセンターのグループ担当統計家が出席しているため、たとえ当該グループでは常識となっていることでも他分野の研究者から見て疑問に思われることについては、遠慮なく第三者的な批判が行われるため、他分野の専門家同士のpeer reviewと位置付けられる。当該グループは疑問に対して、他分野の専門家が納得するrationale(論拠)示さなければならないため、この会議は若手の臨床研究者の教育の場としても貴重な機会になっている。

書面による予備審査で未解決となっていた問題の多くは、PRC会議で直接議論することによって解決の道が見つかることが多く、当該グループ側はJCOG運営委員会での採否決定(本審査)までに、コンセプト原案における問題点の解決策を練ることができる。

PRC会議で検討された内容は、研究支援部門の医師が作成する議事録にまとめられ、PRCメーリングリストによって出席者間で内容が確認される。議事録は、JCOG運営委員会への提出資料となる。議事録には、PRC会議で当該グループ側が示せなかったデータやエビデンスを「追加コメント」として記載することができるため、JCOG運営委員会会議での検討をスムーズに進めることに役立っている。

## 5) JCOG 運営委員会での審査と採択

予備審査、PRC 会議で検討されたコンセプトは、年4回開催される JCOG 運営委員会会議の場で行われる本審査にて採否が決定する。

運営委員会の本審査では、まず、PRC に提出されたコンセプトを用いて、当該グループ代表者もしくは研究事務局が試験の概要を説明し、質疑を行う。続いて primary reviewer が PRC 会議の要約と PRC 会議で出されたアドバイス等が議事録を用いて説明される。

運営委員全員での質疑応答の後、運営委員全員が「採択」「却下」「保留」のいずれかに挙手をする。出席している運営委員の過半数が「採択」に挙手した場合、そのコンセプトが「承認」され、JCOG 試験としてのプロトコル作成が許可される。多くの場合は運営委員の大多数が「採択」に挙手することで、承認される。しかし、「採択」挙手がかろうじて過半数になることもあるし「採択」挙手が過半数に届かず、「却下」されることもある。

## コンセプトで重視される「背景」

### ●コンセプトで重要なのは「試験の意義を示す記述—声明文」的側面

前回紹介した S. J. Pocock の「Clinical trials: a practical approach」(1984, John Wiley & Sons Ltd.) には「プロトコル」の意義として、「試験の意義を示す記述—声明文」的側面と「試験の実施手順—マニュアル」的側面の2つの側面があるとされている。

JCOG におけるコンセプトの取り扱いを考えると、重要なのは「試験の意義を示す記述—声明文」的側面であることが理解されよう。臨床試験を行うグループは他の分野の専門家に対して、その研究の重要性、計画の適切性、実施の可能性を示す必要があり、そのツールがコンセプトと言える。

したがって、コンセプトで最も重要なのは、表1における「3. 背景情報」であり、表2における「2. 背景」なのである。

試験によって求められる結論が臨床的に価値の高いものであれば、導かれる結果を信頼性の高いものにするには、ある意味技術的な問題と言える。試験デザイン上の問題点はほとんどの場合、統計家を初めとするデータセンターのメンバーが知恵を絞ることによって、解決が可能であるためである。

### ●臨床研究者の最も重要な使命はコンセプトの記述にある

試験を計画する臨床医(臨床研究者)の最も重要な使命は、臨床的価値の高い研究仮説(clinical question)を設定すること。そしてその重要性を他分野の専門家に理解してもらうと同時に、協力が得られるようなコンセプトの記述(作文)をすることである。

前回強調した試験デザインの骨子である「患者」「治療」「評価」を「標準治療は何か?」を核として具体化するプロセスは、今回示した JCOG および CTEP の書式に従って、質の高いコンセプトを記述するプロセスそのものと言える。前回と今回の記事を併せて参照しつつ、質の高いコンセプトの作成を試みていただきたい。

連載 「がん臨床試験の実践～JCOGを例に～」第3回

## プロトコールの作成と審査(前編)

——異なる背景を持つ人が使うコミュニケーションツール

国立がんセンター がん対策情報センター 臨床試験・診療支援部

福田 治彦

第1回では試験デザインを、前回は試験デザインを文書として第三者に示すツールである「プロトコールコンセプト」を取り上げた。今回は臨床試験のメインツールである「プロトコール」を取り上げる。プロトコールの内容は大部となるため、2回に分けて掲載する。前編の今回は、プロトコールとは何か、プロトコールは誰が読むか等を確認し、後編ではプロトコールの標準化および各章で注意すべき点を述べる。

### 1. プロトコールとは何か？ (What is protocol?)

#### ●プロトコールの定義

一般的には「研究実施計画書」、治験では「治験実施計画書」のことを「プロトコールまたはプロトコル(protocol)」と呼ぶ。そもそも、プロトコールとはどういう意味なのか、広辞苑には「①(条約の)原案。議定書。②外交儀礼。③コンピュータ・システムで、データ通信を行うために定められた規約。～以下省略～」と記載されている。一方、Oxford 現代英英辞典では、以下のように記載されている(カッコ注、下線は筆者による)。

「1. a system of fixed rules and formal behaviour used at official meetings, usually between governments, 2. the first or original version of an agreement, especially a treaty( 協定、条約) between countries, etc., 3. a set of rules that control the way data is sent between computers, 4. a plan for carrying out a scientific experiment or medical

treatment.]

つまり研究実施計画書をプロトコールと呼ぶのは原義からの転用であって、古くは、条約原案や外交儀礼書がプロトコールと呼ばれていたことがわかる。さらにフリー百科事典『ウィキペディア(Wikipedia)』では、以下のように記載されている(下線は筆者による)。

『プロトコル(protocol、プロトコールとも)とは、複数の者が対象となる事項を確実に実行するための手順等について定めたもの。日本語では、場合に応じて規定、議定書、儀典などと訳される。

国際儀礼上のプロトコルとは、国際的な実務、交流の場における公式なルールや慣習などを指すものである。主に、列席者の序列、国旗の取扱についての原則、パーティーなどの場における進行や服装・マナーについての一般的な運用方法を示すものだが、これといった厳格な定義はない。日本では、外務省大臣官房儀典官室(英語名"Protocol Office")が「外交官及び領事官の接受・差遣、外国人に対する栄典の授与に関する推薦、外交上の儀礼」などといった「プロトコール」を

所掌している。なお、コンピュータ用語などでは "Protocol" は「プロトコル」と表記・発音されることが多いが「国際儀礼」の意味で使う場合は「プロトコール」とされることが一般的である。これは、前者が英語由来の外来語であるのに対して、後者がフランス語に由来する外交用語であることが理由であると思われる。』

以上の引用には、プロトコールの本質を表すいくつかのキーワードが含まれている。1つは「複数の者、国際、国家間、政府間」というユーザー（または読者）に関する特性であり、もう1つは、「formal、official、公式な」という位置づけに関する特性である。すなわちプロトコールとは「異なる背景や文化を有する複数の（異なる職種の）人間が共同で作業を（臨床試験を）行う上でのルールや手順を記述した公式文書」と定義することができる。ちなみに、S. J. Pocock の『Clinical trials: a practical approach』（1984, John Wiley & Sons Ltd.）では「formal document specifying how the trial is to be conducted: どのように試験が行われるかが記述されている公式文書」と「公式」という言葉がきちんと入っている。これに対して、類義語であるレジメン（regimen）は、「a set of rules about food and exercise or medical treatment that you follow in order to stay healthy or to improve your health」（Oxford 現代英英辞典）とある。「なにか身体に良いことをするための一連の手順」がレジメンであるから、筋トレプログラムもレジメンの1つと言えよう。ただし、ダイエットプログラムを「レジメン」と呼ぶかどうかは定かではない。

#### ●プロトコールの位置づけ

本題に戻ろう。以上のことから、「プロトコ

ール」は治療レジメンの上位概念であり、治療レジメンを含めた、研究全体の手順を記した公式文書と位置付けることができる。少なくとも臨床試験においては、研究実施計画書全体をプロトコールと呼び、治療内容の一連の規定を治療レジメンと呼ぶと混乱しないであろう。ちなみに「プロトコールをたくさん走らせる」のように、研究・試験そのものを指す場合もあるが、混乱を避けるためにも、臨床試験そのものは臨床試験と呼び、その手順を記した文書はプロトコールと呼ぶことを推奨する。

#### 2. 誰が読むのか？

（Who reads protocol?）

##### ●メモや覚書はプロトコールではない

例えば、実験方法を先輩から教えてもらう場合、多くの基礎研究者は試薬の調製方法、実験機器の使い方、反応させる時間等を聞いて記録し、それを基に自分なりのマニュアルを作成するであろう。このマニュアルは「作業を確実にを行うため、一連の手順を書いた文書」という意味ではプロトコールに似ているが、自分で読む文書、すなわち公式文書ではないため、プロトコールとは言えない。

同様に同じ実験室に在籍する、同じ程度の知識と技術を持った、同じ専門用語で会話する基礎研究者間で共通の作業を行うための文書やメモ書き等も、おそらくプロトコールとは言えないだろう。しかし異なる知識・技術を有する実験助手、または機器や試薬のメンテナンスを担当する助手と手順を共有する目的で作成された「〇〇研究室××遺伝子解析作業手順」といった文書であれば、プロトコールと呼べると思われる。

### ●プロトコールにおける3つのユーザー

ところで、プロトコールは、誰が読み・使うのであろうか？ 筆者はローカルユーザー、セントラルユーザー、レビューアーの3つに分けて考えている。

#### 1) ローカルユーザー (local users)

ローカルユーザーとは患者・被験者の診療に当たる医療現場でプロトコールを使う臨床医、CRC (臨床研究コーディネーター)、看護師、薬剤師、臨床検査技師などを指す。多くの試験では、職種や対象疾患に関係なく、ユーザーになることが考えられる。したがって、プロトコールは当該疾患を専門とする臨床医には常識であることについても、非専門家のユーザーにも理解できるように詳しく書かれていなければ、その機能を果たし得ないことになる。

こうした認識は、既に20年以上の歴史を有するJCOGであってもまだ浸透しているとは言い難く、未だに「施設の担当医にとっては自明であるから、プロトコールに記載する必要なし」と考える臨床医もまだ数多く存在する。

#### 2) セントラルユーザー (central users)

多施設共同臨床試験を行う際、施設のリソースを除いた中央機構のことを「セントラル」と呼ぶ。セントラルユーザーについて、JCOGを例にすると、JCOGデータセンターのデータマネージャー、統計家、JCOG運営事務局のプロトコールコーディネーターや試験進捗情報管理担当者、各種委員会の事務局担当者が該当する。

その他にも企業治験におけるモニターや、施設訪問監査の担当者もセントラルユーザーと言えるだろう。

#### 3) レビューアー (reviewers)

上記1と2は試験実施者側のスタッフであるため、「ユーザー」と位置付けたが、ユーザーとは異なる用途でプロトコールを読むレビューアーがいる。

レビューアーはローカルレビューアーとセントラルレビューアーに分けて考えることができる。ローカルレビューアーには、施設の倫理審査委員会の委員や事務局があげられる。一方、セントラルレビューアーは、プロトコール審査委員会 (Protocol Review Committee: PRC) や効果・安全性評価委員会 (Data and Safety Monitoring Committee: DSMC) の委員や事務局、規制当局で許認可のために試験結果を審査する審査官があげられる。

これら1~3を通じて言えることは、実際にプロトコールを読み、使用する人を考えると、当該疾患の専門家であっても、プロトコールを作る側の責任者である臨床医 (JCOGでは研究事務局と呼ぶ) は、人数の上ではごくわずかに過ぎないということである。したがって、その人にしか理解できない書き方でプロトコールを作成し、「事足り」と考えることは如何に浅薄であるかがわかれると思う。

### 3. 何が書かれるべきか？

(What should protocol include?)

#### ●プロトコールとプロトコールコンセプトの違い

前回、プロトコールの意義として「試験の意義を示す記述-声明文」的側面と「試験の実施手順-マニュアル」的側面があり、プロトコールコン

セプトでは声明文的側面がより重要であると述べた。しかし、プロトコルコンセプトはあくまでも研究組織が試験実施の是非を検討するための内部文書であり、たとえ質の高いコンセプトが作られたとしても、プロトコルで声明文的側面を省略できるわけではない。

#### ●プロトコル記述における2つの側面

「プロトコルに何が書かれるべきか？」については、 Pocock の『Clinical trials』に則って、「試験の意義を示す記述—声明文」的側面と「試験の実施手順—マニュアル」的側面から概説する。

##### 1) 試験の意義を示す記述—声明文的側面

声明文的側面としてプロトコルに書かれるべき内容は、以下の通りである。

- ① なぜ、今、この試験を行う 価値があるのか (rationale)
- ② 研究者相互の認識の共通化に必要な情報
- ③ 試験実施機構の意思決定 (その試験を行うかどうか) の判断材料となる情報
- ④ 施設が受け入れるかどうか (施設 IRB 審査) の判断材料となる情報
- ⑤ 患者さんへの説明に必要な情報

上記のうち、プロトコルコンセプトのシステムを有している研究組織では、①～③をプロトコルコンセプト、およびプロトコルでカバーしているが、④と⑤はプロトコルのみでカバーしなければならない。また、④と⑤の内容はプロトコルの「背景」に記載されるべき内容である。

##### 2) 試験の実施手順—マニュアル的側面

マニュアル的側面としてプロトコルに書かれるべき内容は、以下の通りである。

- ① 対象患者の特定、登録の手順
- ② 治療の内容、評価の方法
- ③ データ収集と管理の方法、解析の方法
- ④ 責任体制、連絡先

前章で述べたように、これら試験の意義や実施手順は、非専門家の臨床医および臨床医以外で試験に携わる人が理解できる文章で書かなければならない。当然、日本語として正しく、かつ読み易いことが必要であることは言うまでもない。

#### 4. どういう構造であるべきか？

(What should protocol be structured?)

#### ●プロトコルの“お作法”とは

プロトコルの章構成について、誰がいつどうやって決めたのか定かではないが、『Clinical trials』には、表1のような例が載っている。プロトコルの章構成はそれぞれの組織が各々決めてきたが、いくつかを比べてみると一定の“お作法”があることに気付く。表2に米国 The Southwest Oncology Group の例を示したので、まずは表1と表2をじっくりと見比べてみていただきたい。

章構成についてはヨーロッパの European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) や日米欧三極合同での ICH-GCP も概ね同様である。こうした共通の“お作法”というべき慣習を整理してみたのが表3である。“お作法”の例を1つ述べると「試験の意義を示す記述—声明文」的側面は試験の意義(背景、目的)に書かれており、それ以外の章は基本的には「試験の実施手順—マニュアル」的側面が書かれていることに気づくだろう。

● JCOGにおけるプロトコルの書式

最後にこれらの考察を踏まえて標準化したJCOGにおけるプロトコルの章構成を表4に示した。JCOGのすべてのプロトコルは、この章構成で作成される。特殊な研究で、章ごと該当す

る内容がない場合も、章をなくして番号を繰り上げるのではなく、「該当せず」として章番号も標準化している。

今回はJCOGでのプロトコルの標準化と各章毎の注意点について触れたいと思う。

表 1. プロトコル章構成の例 1 ( Pocock: Clinical Trials)

1. 背景と総論的な目的	Background and general aims
2. 特定の目的	Specific objectives
3. 患者選択規準	Patient selection criteria
4. 治療計画	Treatment schedules
5. 患者評価の方法	Methods of patient evaluation
6. 試験デザイン	Trial design
7. 登録とランダム割付	Registration and randomization
8. 患者の同意	Patient consent
9. 必要症例数	Required size of study
10. 試験進捗のモニタリング	Monitoring of trial progress
11. 記録用紙とデータの扱い	Forms and data handling
12. プロトコル逸脱	Protocol deviations
13. 統計解析計画	Plans for statistical analysis
14. 責任体制	Administrative responsibilities

表 2. プロトコル章構成の例 2 ( The Southwest Oncology Group)

0. シェーマ	10. 効果判定
1. 目的	11. 統計的考察
2. 背景	12. 専門的検討
3. 薬剤情報	13. 登録方法
4. 病期分類規準	14. データ提出
5. 適格規準	15. 特記事項
6. 層別因子	16. 倫理と規制要件
7. 治療計画	17. 参考文献
8. 評価する毒性と用量変更規準	18. CRF 一式
9. スタディカレンダー	19. 付表

表 3. 章構成の標準仕様

●試験の意義 ・背景、目的	通常、初めにある
●患者選択と登録 ・適格条件、登録手順	臨床現場/データセンター で何度も参照する部分 実際の時系列に添う事が望ましい
●治療と毒性 ・治療計画、予期される毒性、治療変更規準	
●評価 ・臨床評価項目、臨床検査、効果判定の方法	
●解析とデータ管理 ・記録用紙、データ収集、エンドポイントの定義、解析計画、統計学的考察	
●品質管理と品質保証 ・モニタリング、中央判定(施設外判定)、監査	1度は読んでおく
●倫理や規制要件 ・倫理、インフォームドコンセント、有害事象の報告	
●管理責任体制 ・研究組織、結果公表のポリシー	

表 4. プロトコル章構成の例 3 (JCOG)

0. 概要	10. 有害事象の報告
1. 目的	11. 効果判定とエンドポイントの定義
2. 背景と試験計画の根拠	12. 統計的事項
3. 本試験で用いる規準・定義	13. 倫理的事項
4. 患者選択規準	14. モニタリングと監査
5. 登録・割付	15. 特記事項
6. 治療計画と治療変更規準	16. 研究組織
7. 薬剤情報と予期される有害反応	17. 研究結果の発表
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	18. 参考文献
9. データ収集	19. 付表
	説明/同意文書、CRF 一式など



**連載企画** 「がん臨床試験の実践～JCOGを例に～」第4回

## プロトコルの作成と審査（後編）

——異なる背景を持つ人が使うコミュニケーションツール

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

福田 治彦

今回は、前回取り上げたプロトコル総論の続きとして、プロトコルの標準化および各章における注意すべき点について述べる。

### 1. Cooperative Groupにおける標準化

#### ●なぜ標準化？

米国で6位、世界で9位の規模を持つ格安航空会社で知られているサウスウエスト航空に「標準化」のメリットを見ることにしよう<sup>1)</sup>。同社は1973年の創業以来、全米有数の航空会社に成長した。その後も国際便への参入を行わずに国内格安航空会社路線を堅持している。

これを可能にしたのが、保有する全機体をボーイング737に統一することで「乗員はボーイング737を理解すれば、会社が保有する全機体を理解したことになる」という考え方だ。この考え方により、整備作業の正確さと高い安全性の保持を可能にし、整備コスト・教育コストの低減を図ることができた。

それを裏付けるものとして、同社は滑走路の積雪によるオーバーラン事故により巻き込まれた自動車に乗っていた子供の死亡事故が発生するまでは無事故であり、乗客の死亡事故は創業以来ゼロである。

このように、同社が行った「標準化」は、「効率化（整備コストと教育コストの低減）」および「質の向上（整備の確実性向上）」につながっているとと言える。同様のことが多施設共同臨床試験における標準化のメリットにも言える。

#### ●「効率化」

我々 JCOG では、年間約 10 試験、米国 SWOG (The Southwest Oncology Group) では年間約 30 試験の新しい試験が開始されている。登録中の試験数を見ても JCOG では 25 試験程度、SWOG では 100 試験程度となっており、追跡中や準備中のものを含めると総数は JCOG で 100 試験、SWOG で 300 試験にも及ぶ。

このように Cooperative Group では、多数の試験を同時並行で実施・管理しているため、限られたリソースでより多くの試験を行うには標準化による効率化を指向することは不可欠なものとなる。前稿でプロトコルのユーザーを、①ローカルユーザー、②セントラルユーザー、③レビューワー、の3つに分類したが、プロトコルの標準化はそれぞれ、①ローカルユーザーの参照の効率化、②セントラルユーザーの作成プロセスの効率化、③レビューワーの審査の効率化につながる。実際に標準化された多数のプロトコルを使用してみると体感できるが、「どこに何が書いてあるか」が決まっていることは非常に便利なものである。

#### ●「質の向上」

一方、質の向上についても、①ローカルユーザー、②セントラルユーザー、③レビューワー、に同様のメリットが期待できる。質の向上の多くは、「慣れ」によるミスの減少である。プロトコル作成時の作文、症例報告用紙 (CRF) へのデータ記入、審査に際してのチェックのいずれにおいても、同じことを意味する作業を常に同じように

行うことで、同じ意味の作業を試験によって異なる方法で行うことよりもミスは少なくなる<sup>2)</sup>。また、標準化によって記載される質の向上として「網羅性の向上」も挙げられる。

JCOGにおいても、標準化以前のプロトコルで、試験が始まってしばらくするまで「中間解析」の記述がごっそり抜けていることにデータセンターや審査委員が気付かずプロトコルを改訂し、中間解析を行ったという事例もあった。標準化することは、こうした必要事項の漏れがなくなることも期待される。

### ●何を標準化？

では、実際に何をどのように標準化すれば、このような効率化や質の向上が得られるのだろうか。

本稿では「プロトコル」が主題だが、臨床試験における標準化はプロトコルに限ったものではない。またプロトコルのみの標準化もあり得ない。図1に、標準化が必要な要素とそれらの相互関係を示す。

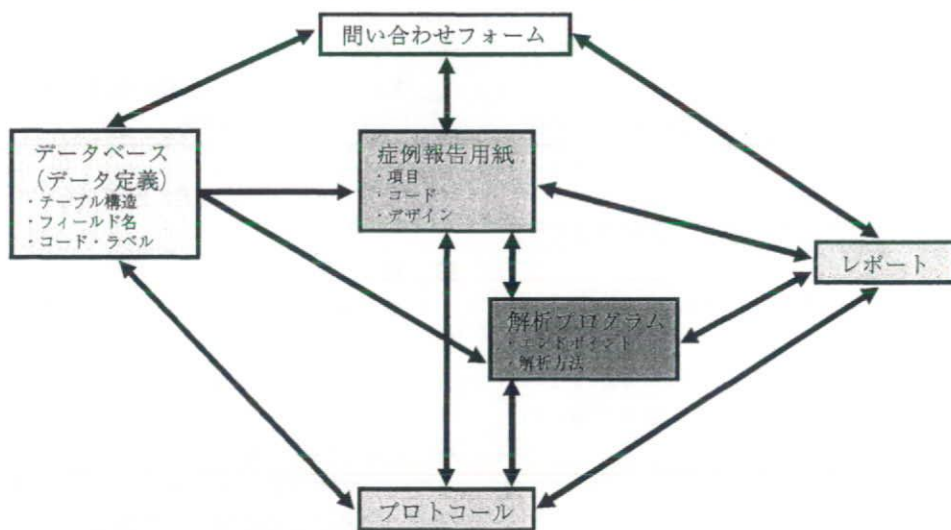
プロトコルの標準化には、エンドポイントの定義や解析と、関係するデータ定義とデータ形式の標準化が必要であり、解析プログラムやレポートされる集計結果との整合性がなくてはならない。つまり、図1の各要素は互いに密接に関連しており、どれかの要素を変更した場合には他の要素も影響を受けることになる。今までなかった

新しいタイプの治療法や新しいデザインの臨床試験を行う場合には、これらの全要素について追加・改変を加えなければならないため、標準化はどこかで「完成」するものではなく常に発展途上のものであると言える。データベース、CRF、解析プログラムの標準化については別の機会に譲るとして、本稿の主題であるプロトコルでの「何を標準化」するのかを考えよう。

プロトコルの標準化には大きく分けて2つある。その1つが前稿で述べた「章構成の標準化(構造の標準化)」であり、もう1つが今回述べる「記述の標準化(内容の標準化)」である。JCOGでは、「章構成の標準化」だけでなく、ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)の「マニュアル/ガイドライン」で公開している70ページ余りの「JCOGプロトコルマニュアル」により「記述の標準化」も図っている。

記述の標準化にはさらに2種類あり、その1つは章ごとコピーペーストしてわずかに試験特異的な事項に修正を加えれば完成するタイプの高度の標準化(5.登録・割付、9.データ収集、10.有害事象の報告、13.倫理的事項、14.モニタリングと監査、17.研究結果の発表)と、もう1つは試験ごとでプロトコルを記述する際に参考とする指針や例文が書かれているタイプの“ゆるい”標準化である。

図1. 臨床試験における標準化



## ●記述間の整合性

「記述の標準化」について解説する前にプロトコルマニュアルの各章の記述間の整合性について述べなければならない。図2に、プロトコルに書かれるべき各要素間の相互関係を示す。両方向矢印でつながれている要素は、互いにいずれの変更も他方に影響を及ぼす相互依存の関係に、一方向矢印でつながれている要素は、いずれかが決まると必然的に他方が決まる従属関係にある。矢印でつながれている要素間で記述に矛盾があってはならないが、現実にはこれらすべての要素間で矛盾のないプロトコルを作成することは容易ではない。

このような矛盾による不都合を最小化するためには、プロトコル作成時には図2にあるプロトコル内のロジックの“上流”（左端）に相当する要素から先に明確化、明文化し、順次下流に相当する部分のプロトコルの執筆を進めていくとよい。したがって、「背景」には「対象集団選択の根拠」「期待される効果とその発現時期」「治療レジメン設定の根拠」「予期される毒性（背景 or 毒性）」が最初に書かれる。

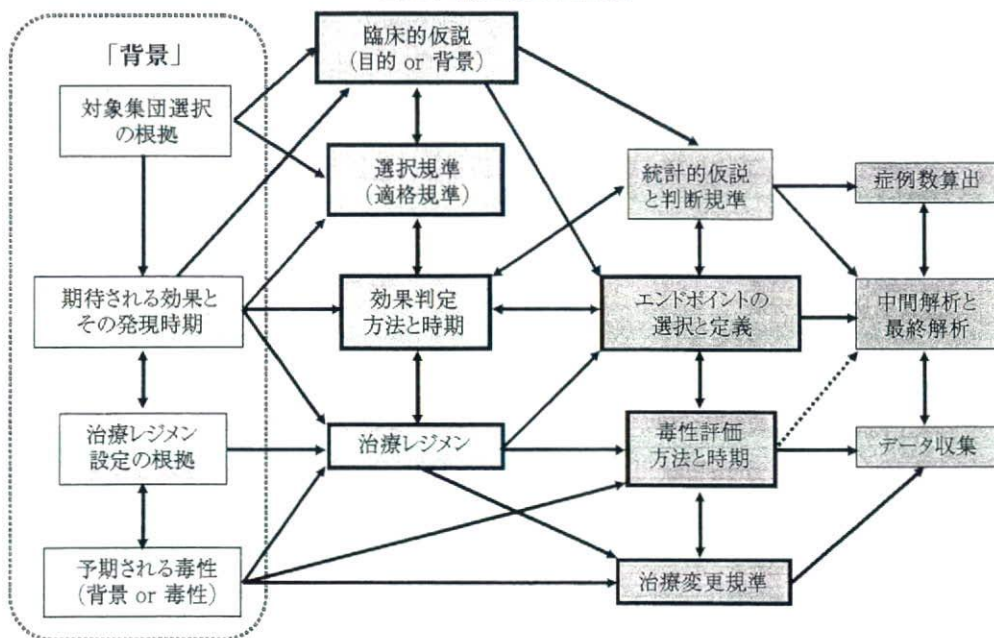
## 2. 「背景」に書くべきこと

前回述べたように「声明文的側面」を担う背景の章は、プロトコルにおいて重要である。JCOGプロトコルの背景は長すぎるとの批判もあるが、我々は背景の章に十分な情報を盛り込むことは、試験の科学性を担保する上で不可欠であると考えている。

表にJCOGプロトコルマニュアルの第2章で提示している「背景と試験計画の根拠」の章構成を示す。この章では、前々回で示した「試験デザインにおける3つの基本要素」である「患者」「治療」「評価」について必要十分な情報を記載することが求められる。以下、各項で記述すべき内容について順に解説する。

なお、前稿で述べたように、JCOGでは章番号を標準化しており、章の順序を入れ替えたり飛ばしたりすることは許容していないが、集学的治療や二次治療の試験の場合に標準化した構成では書きづらいこともあるため、「2.1. 対象」「2.2. 対象に対する標準治療」等、各項のレベル構成は、試験によって順序やタイトルを変えてもよいこととしている。

図2. 記述間の整合性



## 2.1. 対象

この項では、対象疾患（当該がん腫の疾患概念を含む）の説明、疫学的事項（疾患の頻度、増加・減少の trend など）、我が国における状況を中心に、可能な限り諸外国との対比を含めて述べる。これらの情報は、当該試験の位置づけ・重要性を示す上で重要であり、疫学的事項は登録患者がどの程度見込まれるかという試験の実施可能性を示す情報にもなる。

「2.1.1. 疫学」では、当該がん腫の死亡率や罹患率のデータを記載し、どの程度の common disease または rare disease なのかを示す。「2.1.2. 臨床病理」では、当該がん腫の特徴や組織学的亜分類を概説し、組織学的な適格規準の妥当性を示す。病期分類規準はがん腫により異なっており、当該がん腫の専門家以外にとって自明ではないため、「2.1.3. 病期分類」では、当該がん腫における病期分類を概説し、試験が対象とする病期の性質を明確化する。続いて「2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略」を記載することで、試験が対象とする病期の選択が妥当である（例：なぜⅣ期は除きⅢ期は含めるか）根拠を示す。ここまでの記述が十分であれば、読者は試験の位置づけを理解できるはずである。

それ以降の項では、エンドポイントが適切かどうかなど、試験デザインにおける配慮の根拠となる情報を記述する。「2.1.5. 腫瘍関連合併症」では、対象疾患に起因する特徴的な合併症、治療における患者管理において注意すべき合併症とその

対処について説明するが、それは、「データ収集」の章で記述されている安全性関連の収集データや治療変更規準が妥当かどうかを判断する材料となる。さらに「2.1.6. 再発／増悪形式」の記述は、無再発生存期間や無増悪生存期間、再発形式などをエンドポイントとする場合の定義の妥当性を判断する材料となる。「2.1.7. 予後因子／予測因子」の記述は、割付調整因子選択の妥当性の根拠となる。

ここまでに述べた、試験対象に関する総論的な情報を踏まえ、「2.1.8. 対象集団選択の根拠」に「なぜこの対象としたか？」を具体的に記述する。選択した組織型や病期は 2.1.1. ～ 2.1.4. に記述されているためここでの詳述は不要であり、それ以外の適格規準や除外規準の根拠となった情報を中心に記述する。記述する内容は、例えば、測定可能病変の有無を決めた根拠、前治療の規定を設けた根拠などが挙げられる。年齢や PS、臓器機能についても、特に一般的な規準と異なる規準とする場合にはその根拠を述べる。

## 2.2. 対象に対する標準治療

対象集団における現時点の標準治療が確立されてきた主たる経緯を概説し、試験の対象に対する現在の標準治療が何か、またその場合の予後（生存や再発などの有効性データ）について説明する。複数のモダリティによる集学的治療が標準治療である場合、それぞれのモダリティの治療についての概略も記述する。

標準治療が確立されていない場合はその旨明記

表. JCOG プロトコルマニュアル第2章「背景と試験計画の根拠」の章構成

2.1. 対象	2.4. 試験デザイン
2.1.1. 疫学	2.4.1. 計画されている第Ⅲ相試験デザイン (第Ⅱ相試験の場合)
2.1.2. 臨床病理	2.4.2. エンドポイントの設定根拠
2.1.3. 病期分類	2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠
2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略	2.4.4. 患者集積見込み
2.1.5. 腫瘍関連合併症	2.4.5. 割付調整因子設定の根拠
2.1.6. 再発／増悪形式	2.4.6. 病理中央診断について
2.1.7. 予後因子／予測因子	2.4.7. 効果の中央判定について
2.1.8. 対象集団選択の根拠	
2.2. 対象に対する標準治療	2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約
2.3. 治療計画設定の根拠	2.5.1. 予想される利益
2.3.1. 薬剤	2.5.2. 予想される危険と不利益
2.3.2. 外科切除術	
2.3.3. 放射線治療	2.6. 本試験の意義
2.3.4. 本試験の治療レジメン	
2.3.5. 後治療	2.7. 附随研究

し、広く用いられている治療が何かを記述する。ほとんどの試験において、それを計画するのに主として参照する過去の研究〔key trial(s)〕があるはずである。計画する試験が第Ⅱ相試験であっても第Ⅲ相試験であっても、試験計画時の時点での標準治療を決めた(いくつかの)第Ⅲ相試験が存在するはずである。そのようなkey trial(s)について試験デザインや主な有効性・安全性のデータ(数値)を記述する。複数のkey trial(s)がある場合は表にすると見やすい。

### 2.3. 治療計画設定の根拠

ここでは、評価する新治療のレジメンを決めた根拠を述べる。第Ⅲ相試験や複数の治療レジメンからなる第Ⅱ相試験では治療レジメンごとに記載する。化学療法を含む試験では「2.3.1. 薬剤」、手術を含む試験では「2.3.2. 外科切除術」、放射線治療を含む試験では「2.3.3. 放射線治療」とそれぞれ項立てし、「なぜこの薬剤か?」「なぜこの術式か?」「なぜこの照射法か?」が非専門家にも理解できるように根拠を記述する。前項で記載した標準治療との違いに焦点をあてた記述が望ましい。

集学的治療の試験においては、さらに「2.3.4. 本試験の治療レジメン」を項立てし、試験で評価する治療レジメンについて具体的に「なぜこの組み合わせにしたのか?」を述べる。過去の同一レジメン・類似レジメンの臨床試験がある場合には、その有効性(生存、再発、奏効割合など)・安全性(一般的な毒性と重篤な有害事象)のデータを詳細に記述する。第Ⅲ相試験の場合は、そのレジメンを評価した第Ⅱ相試験のデータを、第Ⅱ相試験の場合は、そのレジメンを評価した第Ⅰ相試験のデータを特に詳細に記述する。さらに、プロトコル治療により期待される効果と予期される有害反応について記述し、リスクとベネフィットのバランスに対する考察も加える。最後の「2.3.5. 後治療」の項では、プロトコル治療終了後に予想される後治療(1st lineの試験の場合、2nd lineとして予想される治療)を、エンドポイントに対する影響の考察とともに述べる。これは、エンドポイントの選択が適切かどうかや追跡調査での収集データの適切さの判断材料となる。

### 2.4. 試験デザイン

この項は、3つの基本要素のうち「評価」に関する記述である。第Ⅱ相試験の場合には、その試験の後に行われる予定の第Ⅲ相試験について、対照群の治療(標準治療)やprimary endpointなどの試験概略を示す。第Ⅱ相試験の試験デザインを考える上で、次に行われる第Ⅲ相試験を踏まえることは「比較相手」を明確化することであり、第Ⅱ相試験の計画に必須と考えてよい。推奨される項構成は、「2.4.1. 計画されている第Ⅲ相試験デザイン」「2.4.2. エンドポイントの設定根拠」「2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠」「2.4.4. 患者集積見込み」「2.4.5. 割付調整因子設定の根拠」であり、該当する場合には「2.4.6. 病理中央診断について」「2.4.7. 効果の中央判定について」を追加する。

「エンドポイントの設定根拠」では、第Ⅲ相試験での(全)生存期間、第Ⅱ相試験での奏効割合(奏効率)という典型的なprimary endpointの場合には特記しなくてもよいが、無増悪生存期間や根治切除割合など、上記以外のendpointは必ずしも当該疾患・当該病期でendpointとすることにコンセンサスが得られているとは限らないため、当該疾患における過去のkey trial(s)での事例や、そのendpointが妥当である理論的根拠を示さなければならない。

「臨床的仮説」とは、第Ⅲ相試験で喩えるならば、『本試験の主たる研究仮説は、「試験治療(〇〇療法)群の全生存期間が標準治療(××療法)群に対して統計的に有意に上回った場合、〇〇療法をより有用な治療法と判断する」とする。』といった表現になろう。さらにこの項で、サンプルサイズ(予定登録数)の設定に必要なパラメータ(例:生存期間中央値、5年生存割合、奏効割合などの過去のデータおよび期待できる上乗せ効果、臨床的に意味があると判断される上乗せ効果など)を示す。登録数の設定は主たる試験の結論を導くために必要な数字であるため、ここで必要なパラメータとは、primary endpointに関するものである。

「患者集積見込み」も、現実的な予定登録期間内に予定登録数が集積可能であることを示す上で、可能な限り客観的な根拠に基づいて示されるべきである。同じ対象に対する当該グループの過去の試験による登録実績がある場合はそれを最優先する。

割付調整因子に含める必要があるのは、もし大

大きく偏った場合に primary endpoint に影響して治療効果の差を正しく評価できなくなったり、解釈を困難にしたりする因子である。全生存期間が primary endpoint である第Ⅲ相試験においては過去の全生存期間に関する予後因子の evidence が述べられ、無再発生存期間が primary endpoint である第Ⅲ相試験においては、再発に関する予後因子の evidence が述べられる必要がある。

病理中央診断や画像メディアを用いた効果の中央判定には、研究者や病理医・画像診断医の大きな負担を伴うため、これを行う場合には行うに足る根拠が必要である。病理中央診断を行う場合には、対象ががん腫の病理診断上の特性（例：診断の困難性、施設診断のパラツキの現状など）と病理中央診断が必要な理由、および病理中央診断を行う項目の概要を記述する。

## 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

この項は説明文書と整合性をとる必要があるが、多く見られる勘違いは、「治療によって期待される効果」と「この臨床試験に参加することによる利益」との混同である。前者は、延命や痛み軽減等の症状改善を指すが、これらは当該臨床試験に参加せずに一般診療として同じもしくは類似の治療を受けた場合にも期待される効果であって、臨床試験に参加することで得られる利益ではない。新薬の治療であれば「有望な新薬候補の治療を受けることができる」が治療に参加する利益と言えるかもしれないが、保険診療として行われる研究者主導臨床試験では基本的に臨床試験に入ることから得られる利益はない。よってプロトコルと説明文書では「試験に参加することで特別な診療上の利益は生じない」ことを明記すべきである。

一方、「2.5.2. 予想される危険と不利益」については、治療としてより一般化されている標準治療を保険診療として受ける場合に比して、あくまでも「試験的治療」を受ける臨床試験では、標準治療では生じない毒性が生じる可能性があり、これは「この臨床試験に参加したことによる危険・不利益」と言えるので、それはプロトコルと説明文書に書かれなければならない。ただし、試験的治療を行う臨床試験であることから、研究者はそ

うしたリスクを最小化するための努力を行う体制が取られているはずであり、ここではそのことを主張する。JCOGでの記述例を以下に示す。

『これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4. 患者選択規準」「6.3. 治療変更規準」「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。』

## 2.6. 本試験の意義

この項では、当該試験を行うことにより得られる知見の重要性を主張する記述を総括的に記述する。すなわち、将来の患者に対するベネフィットに関して本試験が貢献し得る点を主張するということである。特に第Ⅲ相試験の場合は、positive results が得られたときのインパクトだけでなく、negative results に終わった際にも重要な知見となり得ることを記述する。言い換えれば、negative results に終わったときに有用な臨床的結論が得られない第Ⅲ相試験を行うことは倫理的ではないということである。

## 2.7. 附随研究

凍結検体を用いる遺伝子解析など、附随研究を行う場合に、その概略と意義を記述する。

## 3. その他の章の注意事項

詳細を知りたい読者は、JCOG ホームページの JCOG プロトコルマニュアルをお読みいただくとして要点のみ紹介しよう。

### ● 「第3章：本試験で用いる規準・定義」

がん腫によっては、腫瘍の進行度の規準として UICC の TNM 分類や国内の各学会による癌取扱規約が用いられるが、特に年余にわたる第Ⅲ相試

験では、試験の実施中にそのバージョンが新しくなることも珍しくない。試験の実施中に病期分類が変わってしまうとデータの一貫性が損なわれてしまうため、基本的には試験の開始時に採用した分類や規準はよほどの不都合がない限り、試験途中で変更するべきではない。そうすると、同じグループ、同じがん腫に対する試験で、異なるバージョンの分類や規約を同時並行で用いざるを得なくなる。こうした分類や規約のバージョン情報(その試験でどのバージョンを用いているか)をプロトコルの本文以外で管理することは事実上不可能なため、やはりプロトコルにその試験で用いる分類や規準そのものを掲載しておくことがもっとも確実に効率的である。そのためJCOGプロトコルマニュアルでは、第3章としてその試験で用いる分類や規準を掲載し、併せてその試験で特異的に用いる用語の定義などを記載することになっている。

#### ●「第4章：患者選択規準」

患者選択規準は、適格規準(組み入れ規準)と除外規準に分けて設けられる場合と、分けない場合があり、どちらが国際標準とも言い難い。また、適格規準と除外規準の分け方にも大きく分けて2つあり、1つは「～を満たす」という肯定表現のものを適格規準、「～ではない」という否定表現のものを除外規準として分ける場合、もう1つは、JCOGのように外的妥当性と内的妥当性の観点から適格規準と除外規準を分ける場合である。後者の分類の考え方は以下のとおりである。

適格規準を「治療法の有効性が示された場合にその治療を適用することが妥当とみなせる対象集団を規定する条件」と定義し、外的妥当性(一般化可能性)を規定するものとする。例えば、がん腫、組織型、Stage(腫瘍の拡がり)、病変の測定可能性、年齢、PS、前治療の規定、既往症、併存症、臓器機能といった条件がこれにあたる。一方、除外規準は、「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患者を除外するための条件」と定義し、倫理要件と内的妥当性(比較可能性)を規定するものとする。例えば、心疾患(心筋梗塞・狭心症)、肝疾患(慢性肝炎)、肺疾患(肺線維症)、糖尿病、高血圧、血栓症、特定の薬剤服用中、重複がん、

妊婦・授乳中といった条件がこれにあたる。

適格規準を満たす患者集団であれば、その試験の結果、より有用とされた治療法を新しい標準治療として適用するべきであり、心疾患等の臓器障害を有する患者であれば、その疾患に対する適切な支持療法を行いながら新しい標準治療を行うべきである。だが、そうした患者を試験に組み入れることにより、がんではない基礎疾患のために死亡したり、プロトコル治療中止になった場合には、その試験のendpointの適切な評価にはマイナスとなることから、その試験の内的妥当性を担保するために、ある程度以上のリスクを有する患者を除外規準によって除外するのである。

実際の適格規準の設定においては、以下の5つの因子を順に規定していけば漏れがなく設定ができるものと思われる。

- 1) 疾患(がん腫)の特定
  - ・原発巣や転移巣の確定診断と組織型：生検病理診断が一般的、細胞診は可/不可を明記
  - ・組織亜型：比較的可成な組織型では意見/解釈が異なるため、含める組織亜型を明記
- 2) 疾患の拡がり(tumor extent)
  - ・病期(stage)、局所進行・切除不能など
- 3) 患者背景(demographic data)
  - ・性、年齢、performance status
- 4) 有効性評価に関するパラメータ
  - ・測定可能病変の有無、前治療の規定
- 5) 安全性に関するパラメータ
  - ・臓器機能：臨床検査値、ECG、呼吸機能など
  - ・既往疾患、併存疾患

#### ●「第6章：治療計画と治療変更規準」

当然ではあるが、この章では特に治療変更規準が、プロトコル作成者の臨床医の腕の見せ所であり、プロトコル作成作業の中で実はもっとも難しいところである。毒性が見られた際に、治療を変更するバリエーションは、休止・延期・減量・中止など無限の組み合わせがあり、臨床的に妥当かつ論理的整合性が不可欠であることから臨床医としてのセンスと論理的思考能力が問われるところである。治療変更規準は、疾患・対象患者・治療法によって異なるため、高度な標準化は不可能である。JCOGでは、治療変更規準を構成するアクションを明確に定義して、混同されないように

するというレベルの標準化にとどめている。治療変更規準を構成するアクションは、以下のとおりである。

- ・延期 (delay)  
投与間隔の延長。投与を規定より遅らせること。
- ・中止 (terminate)  
治療全体または特定の薬剤やモダリティの永久的・継続的取りやめ。再開しない。
- ・休業 (hold/suspend/halt)  
治療薬の1剤以上をいったん休み、再開する条件が揃うのを待つこと。薬剤単位で規定するとき用いる。
- ・休止 (hold/suspend)  
治療全体または特定のモダリティをいったん休み、再開する条件が揃うのを待つこと。条件が満たされれば再開する。モダリティ単位で用いる。
- ・スキップ (skip)  
治療の一部以上を実施せず次の投与スケジュールに進むこと。

また、減量規準については、「〇%減量」という相対的な規準だと、「何に対して何%減量するのか?」や「何段階まで減量するのか?」というロジックが複雑かつ不明確になりやすいため、JCOGでは、予め決めた用量レベル〔レベル-1(マイナス1)、レベル-2(マイナス2)〕に減量する形の減量規準を推奨している。

## おわりに

ここまで、プロトコルの標準化のメリットを強調して述べたが、標準化にはメリットばかりではなくデメリットもある。1つは、標準化に従うことで個々の試験にとっては必ずしも最適のプロトコルではなくなるということである。その試験にとっては不要な記述であっても、同じグループが並行して行っている試験との混同を避けるために加えた方がよい記述や収集すべきデータもある。そのため、グループ全体での試験データの質的向上のために個々の試験のプロトコルの冗長性が増すことを許容せざるを得ないこともある。そのため標準化とは、選ぶモノと捨てるモノを取捨選択していくという多数の「trade-off」の積み重ねと言える。

また、標準化のプロセスそのものが、臨床医、統計家、データマネージャーという異なる職種の専門家の専門知識とチームプレーを要する困難な作業であり、よかれと思って行った標準化が、ある試験においては修復に多大な労力を要する問題を生み出すこともある。標準化の方法が誤っていた場合、多数の試験が従っているがために問題が波及する範囲も大きいのである。しかも、いったん標準化してしまえば、問題点を把握して修正しようとしても、修正作業が多数の試験におけるプロトコルの改訂を要することもあり得る。標準化は、成功した場合にその「功」も大きい代わりに、失敗した場合には「罪」も大きくなる。

我々 JCOG は、これまで1990年のJCOG統計センター立ち上げ時の第1世代データベースシステム構築時期、1997年頃の第2世代データベースシステム構築時期に、大幅な標準化を行ってきた。その後、微修正を加えつつプロトコルの標準化等を進めてきたが、現在、これまでに蓄積した問題点を解消すべく、三度目の大掛かりな標準化プロジェクトを立ち上げたところである。今回の標準化では、図1に示した各要素間の論理的整合性を強化して、より「功」の大きい標準化を目指している。公開可能な状態になれば、ホームページや総説等で紹介するので少しお時間を頂戴したい。

## 謝辞

4回目となる本連載は、残念ながらいったん休止となる。これまで原稿提出の大幅な遅延を繰り返しつつも、辛抱強く励まして連載を続けさせてくださった編集長の鈴木常夫氏を初めとするターギス株式会社の諸氏にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。ありがとうございました。

## 参考文献

- 1) Kevin Freiberg et al. 小幡照雄 訳: 破天荒!一サウスウエスト航空 驚愕の経営, 日経BP社, 1997年
- 2) Stephanie Green et al. 福田治彦他 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調をめざして, 医学書院, 2004年



## がん治療開発の臨床試験の推進

中村 健一<sup>\*1\*2</sup> 柴田大朗<sup>\*\*1\*3</sup> 福田治彦<sup>\*\*\*1\*\*3</sup>

### 要 旨

米国では国の機関である NCI が主導して、50 年以上にわたってがん治療開発を戦略的に進めてきたが、我が国でもがん対策基本法の成立やがん対策情報センターの設置の一環として、ようやく国としてがん治療開発に取り組む機運が出てきた。がん対策情報センターでは、その1つの機能として、多施設共同臨床試験支援の強化、臨床試験に関する情報の発信、がん診療連携拠点病院の研究基盤整備支援などを通じて、がん治療開発の効率化に着手している。

### はじめに

適切なデザインと品質管理のもとに行われる臨床試験が、がん治療開発には不可欠であることは、米国では 50 年前から認識され、国を挙げてがん臨床試験が推進されてきた。一方、我が国でがん治療開発における臨床試験の重要性が強く認識されるようになったのは、ごく最近であると言える。国立がんセンターにおいても、最近まで「臨床試験」と名のつく公式な部署は存在しなかったが、2006 年 10 月に設置された「がん対策情報センター」の一部門としてようやく、「臨床試験」を部名に含み、多施設共同臨床試験の支援を所掌事務（本務）とする「臨床試験・診療支

援部」が組織された。本稿では、筆者らが所属する臨床試験・診療支援部の多施設共同臨床試験支援機能を紹介するとともに、がん治療開発の効率化へ向けた今後のあるべき取り組みについて述べる。

### がん治療開発の流れ

臨床試験では、原則として前臨床試験で有望とされた候補薬・治療法が第Ⅰ相で安全性、第Ⅱ相で有効性のふるいにかけてられ、有望なもののみが第Ⅲ相に進んで、それまでの最善の治療法である「標準治療」とランダム化比較され、新たな標準治療となるかどうかを検証される。臨床試験とは、これらの各段階を経て無効な（有望でない）治療法をふるい落としていくためのスクリーニングのプロセスにはかならない。

「臨床試験」は治療法や予防法などの評価の目的で行う前向きな介入研究を指すが、そのうち新薬の製造販売承認申請のために行う臨床試験が「治験」である。抗がん剤以外の

\*1 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 企画管理室長

\*\*1 同 薬事・安全管理室長 \*\*\*1 同 部長

\*\*2 JCOG 運営事務局

\*\*3 JCOG データセンター \*\*\*3 同 データセンター長

キーワード：がん、治療開発、臨床試験、均てん化、がん対策情報センター

一般薬では、製薬企業が自社の医薬品について製造販売承認を得るために治験（通常は単剤での第Ⅰ相～第Ⅲ相）を行うため、「治験」から新たな「標準治療」が生み出されるが、がんの治療開発においては、治験が行われて抗がん剤が製造販売承認されたとしても、それによって即「新たな標準治療」が生まれるわけではない。がん領域では、複数の薬剤を組み合わせる併用化学療法や、手術や放射線治療と化学療法を組み合わせる補助化学療法や化学放射線療法などが「標準治療」であることが多いためである。そのため、がん治療開発においては、製造販売承認後に併用化学療法、補助化学療法、化学放射線療法などの「集学的治療」でのベストレジメンを開発しなければ、新たな「標準治療」は生み出されない。がん領域ではこれら製造販売承認後の集学的治療の治療開発を「後期開発」と呼び、承認までの「早期開発」とは区別される。

「後期開発」の中心は研究者主導の臨床試験である。新規抗がん剤の第Ⅲ相試験であれば製薬企業主導の臨床試験が行われる可能性はあるが、例えば同じ抗がん剤の術前投与と術後投与のいずれが有用かといった検討は、企業に課せられる承認用法・用量での使用を評価する製造販売後臨床試験には該当しないため、通常製薬企業によってなされることはない。そのため、これら製造販売承認後の集学的治療の開発は、大部分は研究者が主体となって行う必要がある。しかし、個々の研究者が独力で数百例～数千例規模の多施設共同試験を行うことは不可能であることから、データセンターを含む恒常的な組織により行われることになる。このような、後期開発のための恒常的な多施設共同研究グループのことを“Cooperative Group”と呼ぶ。米国では1950年代から国主導で多数のCooperative Groupが組織され、数多くのエビデンスが生み出されてきたが、我が国で本格的に

Cooperative Groupが組織され始めたのは1990年代からである。

Cooperative Groupが第Ⅰ相試験や第Ⅰ/Ⅱ相試験も含むがん治療開発の臨床試験全般を行う組織と考えられていることがあるが、少なくとも現行の標準的なCooperative Groupは、あくまで後期開発つまり多施設共同の第Ⅱ相試験と第Ⅲ相試験に適した組織であり、単施設や少数施設で行うことが適切である第Ⅰ相試験や第Ⅰ/Ⅱ相試験に適した組織形態ではない。抗がん剤単独にせよ集学的治療にせよ、そもそも第Ⅰ相試験は毒性情報がほとんどない状態で行われるため、試験に参加する患者のリスクは高く、抗がん治療のリスク（毒性や合併症）管理に長けた医師が治療を担当する必要がある。がん専門病院などで行われるべきである。さらに第Ⅰ相試験では、患者の毒性情報を担当医間で素早く共有する必要や、データにならない毒性情報（有害反応の徴候も含む）までもチェックする必要があるため、単施設ないし情報共有を緊密に行える少数の専門施設で行うべきであって、多施設共同試験で第Ⅰ相試験を行うことはむしろデメリットが大きい。また少数施設で行う早期開発では、データ数が少ない、データのやりとりのロジスティクスがさほど複雑でないなどの理由から、煩雑なデータマネジメントや複雑なデータベースの必要性は高くなく、むしろ各施設の病院情報システム上で情報共有のシステムやデータベースを作成するほうが効率的・経済的であると言える。つまり第Ⅰ相試験や第Ⅰ/Ⅱ相試験には、Cooperative Groupのデータセンターでのデータマネジメントとは異なる技術・仕組みを要することが一般的である。そのため、早期開発のリソースと後期開発のリソースは分けて考えるべきである。

後期開発の担い手として、筆者らがデータセンターおよび運営事務局を運営している

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、より短期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