

うかだけで判断すべきでなく、より臨床的な知識を用いてその差を検討すべきである。治療のコンプライアンスについては、経験上、正確に定義することと、それにあったデータを収集するのが難しいため、そのことに注意して解釈する必要がある。有効性の secondary endpoint として response rate が記載されている場合も多いが、Phase3 では response rate はあくまで参考値とすべきである。なぜなら、response rate はもともと、おもに Phase2 において新治療の有効性をほかの治療法と比較するために用いることを目的としたエンドポイントであり、phase3 では全員について計測されていないことや central review されていないことも多いからである。QOL について報告されている場合もあるが、QOL 自体を primary endpoint にした研究でなければ、これも参考程度と考えるべきである。patient report の QOL が重要であることは間違いないが、測定方法やデータの収集、適切な解析など全部をクリアし、正しい結論であることを保証することが非常に難しいからである。

最も重要なのは primary endpoint の結果である。前述の通り、primary endpoint としては全生存期間 OS が最も望ましく、PFS が primary endpoint である場合でも、OS は大きな意味をもつ。用いられる統計手法は、Kaplan-Meier curve による生存曲線の比較が一般的であり、打ち切りがどのくらいあるか（ひげはついていない場合もある）がデータの maturity の目安となる。生存曲線の比較には、Logrank 検定を用いることが多い。Generalized Wilcoxon 検定を用いることもあるが、これは logrank 検定に比べ、初期のイベントに大きな重みをおいている方法である。検定結果が有意であるかどうかとともに、効果の大きさ（ハザード比や Median Survival Time (MST) の差）についても着目する必要がある。Cox 回帰は、単変量、多変量ともに、ハザード比を出すのに用いられ、前述のように、

多変量調整した結果はあくまで補助的なものと考えるべきである。

discussion では、結果の解釈について議論される。優越性デザインの場合、試験がしっかり計画、実施、解析された場合には、primary endpoint で有意な結果が得られた場合、新治療が勝っていると判断する。その際、効果の大きさについても考慮することが重要である。primary endpoint で有意な結果が得られなかった場合には、対象とした集団全体では新治療が勝っているとはいえない。この場合にも、探索的にサブグループ解析をして、次につながる仮説を立てることが重要である。また、論文を読んでみて、試験がしっかり計画、実施、解析されていない場合と考えられる場合には、結果の解釈に注意が必要である。サンプルサイズが小さい、途中でリクルートできず終わった試験などは、有意であっても偶然の可能性も高いため、探索的な試験として考えるほうがよいといえる。

非劣性試験の場合には、結果の解釈に注意が必要である。非劣性試験とは、試験治療の primary endpoint（たとえば OS）が、標準治療と比べて「許容できる差」以内にあるかどうかを検証するデザインである（図5）。許容できる差以上に劣っている、という仮説を棄却することによって、許容できる差以内であることを検証する。この場合、有害事象が少ないなど、ほかにメリットがあるからこそ、OS は同等であればよいといえる。実際には、OS で同等以上が期待できる新治療に対し、ほかにメリットがあるために非劣性デザインを組むことが多い。非劣性デザインでは、試験がしっかり計画、実施、解析された場合には、primary endpoint で有意な差、かつ secondary endpoint で新治療の有効性が示されている場合、新治療が優れている、あるいは標準治療のオプションになりうると判断することになる。この場合、非劣性の許容域が

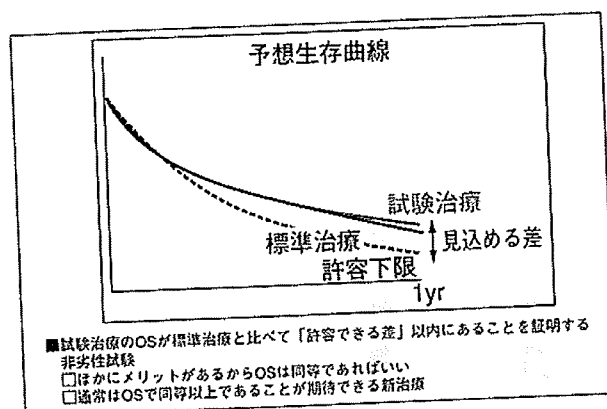


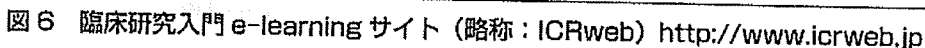
図5 非劣性試験とは

広すぎないこと（5年生存率で10%やハザード比1.5など）に注意する必要がある。primary endpointでは有意であったが、secondary endpointで新治療の有効性が示されていない場合、標準治療のオプションになり得るかは判断が難しい。また、primary endpointで有意な結果が得られなかった場合には、新治療は新しい標準治療、もしくはそのオプションとはなれないと考えるべきである。ただし、信頼区間で解釈して許容域を再定義することは解釈のうえで有用である。たとえば、5年生存率で3%劣っていないという許容域は棄却できなかったが、5%は劣っていないことは信頼区間による検討からいえる場合がある。この場合、5%に臨床的意義がある場合には、ある程度有効であるという判断をしてもよいであろう。もし、試験がしっかり計画、実施、解析されていないと考えられるような場合には注意が必要である。なぜなら、非劣性試験は、きっちり行わないと有意になりやすい（非劣性が証明されやすい）からである。これは、治療の不遵守で両群が同じ治療をしたり、測定の変異があると差が消えていった同じ成績に近づいていくからである。

試験のprimaryな結果に加えてdiscussionでよく議論されるのは、サブグループ解析の結果である。サブグループ解析をしていろいろな検討をすることは非常に重要なことであるが、結

果の解釈には慎重になるべきである。2007年に出版されたNew England Journal of Medicineのサブグループ解析の報告に関するガイドラインが解釈の参考になる。これには、サブグループの結果をabstractに報告してよいのは、それらがprimary endpointに対するものである場合、かつ、事前に規定したサブグループ解析を解析全体として解釈できる場合に限る、としている。また、methodsにサブグループ解析の数（報告数、実施数）を明記すること、事前に規定して実施したものとそうではなく事後的に実施したものを区別すること、エンドポイントと解析法の明記、特に興味のあるものをhomogeneityの評価と区別して記載、 α エラーへの影響の程度とそれに対する対応法の明記、治療効果の不均一性の評価には交互作用に対する検定を行うことが規定されている。discussionでは、過度の解釈を避ける、信憑性の評価、限界を記載、結果を支持/矛盾する先行研究結果を提示するなど、細かい規定が設けられている。一読することを勧めたい。

Phase3論文を読む際の注意をまとめると、abstractでは、研究の概略と質（研究仮説は何か、primary endpointは何か、デザインは適切か、試験が予定通り完遂しているかなど）を把握し、introductionでは、研究を行うに至った背景、特に対象と標準治療の決め方、なぜその新治療が



用いただきたい(図6)。当サイトは、厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針改正に伴う医政局長通知のなかで、臨床試験を行う際に必要な教育を受けられるサイトとしても紹介されたものである。すでに6,000人以上の臨床研究者にご登録いただき、2,500人以上の方に初級編の修了認定を発行している。結構骨があるので、ぜひ挑戦していただきたい。

● 文 献

- 1) 福田治彦, 大橋靖雄: Japanese Journal of Clinical Oncology 投稿に際しての統計解析結果のレポートに関するガイドライン (<http://www.jjco.org/UsefulInfo/guideline.html>)
- 2) Wang R, et al: Statistics in medicine -reporting of subgroup analyses in clinical trials. New Eng J Med 2007; 357: pp2189-2194.
- 3) Green S, Crowley J, Benedetti: (翻訳福田治彦他) 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.
- 4) 大橋靖雄, 荒川義弘 (編): 臨床試験のすすめ方. 南江堂 2006.
- 5) ICR 臨床試験入門: website (<http://www.cancerinfo.jp/ICR/index.htm>)

著者連絡先

〒104-0045
東京都中央区築地 5-1-1
国立がんセンターがん対策情報センター
JCOG データセンター
山本精一郎

経 験

品質管理の観点からみた治験業務と臨床検査部の共生

国立がんセンター中央病院臨床検査部における治験業務の経験

小 関 満*1 塩 谷 香 奈*2 古 田 耕*3

Harmonization Procedures Directed toward Clinical Trials in Laboratory Medicine at the National Cancer Center Hospital

Mitsuru OZEKI*1, Kana SHIOYA*2 and Koh FURUTA*3

Recent advances in pharmacology and molecular sciences made it possible to develop drugs for patients with various maladies. Frustration has existed concerning the delayed provision of these drugs for routine practices in the clinical field. To correct this problem, the importance of clinical trials is increasing. Although there exists a strong demand for participation of clinical laboratories in clinical trials, an awkward attitude in clinical laboratories frustrates those performing clinical trials. We are attempting to correct this problem by introducing our experience with harmonization procedures directed toward clinical trials in laboratory medicine in general. First we described the current status of clinical trials in our hospital. Then we will show personnel in need for clinical trials. Finally we describe in detail our clinical trial procedures. We focus particularly on three aspects of participation in clinical trials: pre-analytical, analytical, and post-analytical. Additionally we describe the problems and perspectives in clinical trials by giving special reference to the clinical laboratories in general through discussion with various personnel and specialists. Our goal in the field of laboratory medicine is to benefit patients through the establishment of a harmony between clinical trials and clinical laboratories.

[Rinsho Byori 57: 827~833, 2009]

Corresponding author: Koh FURUTA, Department of Clinical Laboratory, National Cancer Center Hospital, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan. E-mail: kfuruta@ncc.go.jp

【Key Words】 clinical trial(治験), quality management(品質管理), standardization(標準化), pre-analytical(検査前手順), post-analytical(検査後手順)

I. 背 景

治験とは、何か。厚生労働省のホームページ¹⁾によれば、くすりの候補の開発の最終段階で、健康な人や患者さんの協力によって人での効果と安全性を

調べるいわゆる臨床試験のことであり、くすりの候補を用いて国の承認を得るための成績を集める臨床試験を特に治験と呼ぶという説明がなされている。一般人を対象としたホームページだけに非常にわかりやすくかつ注意深い説明がなされていると思う。

受付 2009 年 4 月 1 日・受理 2009 年 8 月 3 日

*1~3 国立がんセンター中央病院臨床検査部(〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1)

*2 独立行政法人国立病院機構宇都宮病院(〒329-1193 宇都宮市下岡本町 2160)

平成9年に欧米と同等の治験の信頼性を確保するための基準が導入された。しかし、我が国の治験にまつわる体制が不十分だったため、治験の空洞化という日本での治験離れが生じた。この問題を解決するために厚生労働省は、平成15年に全国治験活性化3ヵ年計画を実施した。さらに平成19年には、新たな治験活性化5ヵ年計画を策定し、現在実施中である。このような国の後押しもあり、徐々に国内の種々の医療施設での治験が活性化してきている。

治験の種類としては、企業による治験、医師主導型の治験、さらに国内限定の治験、国際共同治験などがある。国立がんセンター中央病院での治験の現状としては、実施件数の増加があげられる。病院の収入面においてもTable 1に示すように現在は、約6%の割合であるが、徐々に治験の占める割合が増加している。

臨床検査部にとっての治験とは何か。臨床検査に関与する医師にとっても臨床検査技師にとっても従来の患者の診断治療のための臨床検査から考えると、治験と正面から向き合うことには、やや違和感があるかもしれない。しかし、医師も臨床検査技師もその最終目的は、患者の病気から生ずる問題解決のお手伝いをすることにあることから考えると、治験も最終的には、薬剤の開発が目的であり、患者のためにその結果が還元されることから考えて、本来業務

Table 1 歳入額に占める治験研究費の占める割合

年度	治験研究費の占める割合(%)
平成15年度	3.7
平成16年度	4.2
平成17年度	4.0
平成18年度	5.3
平成19年度	4.6
平成20年度	5.9

国立がんセンター中央病院歳入額全体における治験研究費の占める割合を年度別に示す。

平成20年度は、12月末までの結果を示す。

として正面から取り組むのは理にかなうのではなかろうか。さらに、病院収入の面から考えても、治験を本来業務の一つとして認識すべき状況になったといえよう。

本稿では、上記の背景にかんがみ、品質管理の観点からみた治験業務への臨床検査部の貢献について検討を加え、さらに多くの人々との意見交換を通じて今後の可能性についても考えてみた。

II. 過去および現在の治験業務の比較：臨床検査部が積極的に関わる前と後の違いに特に注目して

平成19年4月より臨床検査技師(非常勤)が専任として治験外部委託検査業務に携わるようになった(Table 2)。この時点をもって臨床検査部が治験業務に積極的に関わるようになったと考えている。院内検査の場合は、以前より治験の検査も日常の検査として行われており、通常の検査と同様の精度管理のもとで検査が行われている。したがって、通常業務と異なる外部委託検査の場合の治験業務の進行具合について以下に述べる。

A. 外来患者の場合

1. 採血前

臨床検査部の関与前も後も変化はない。採血日の前回受診日、CRC(治験コーディネーター)が患者に袋にいった治験検査用採血管を直接渡す。

2. 採血

この時点でも大きな変更はない。当日、患者自身が治験用の採血管をもって中央採血室に行く。院内の採血管を用いての採血が行われるため、採血室では、採血管用のラベルが発行され、臨床検査技師もしくは看護師が採血を行う。

3. 採血後

検査部関与前は、患者は、自身の血液が入った採血管をもって所定の場所に行き、CRCに採血管を手渡していた。CRCは、遠心を含めた検体の処理を自身で行い、必要時は、CRC毎に検体を保存し、その後、検体回収業者に検体を渡していた。検体処理の

Table 2 治験外部委託検査への臨床検査部の関与について

	外来患者		入院患者	
	採血	検体処理	採血	検体処理
平成19年3月以前	臨床検査技師	CRC	医師	CRC
平成19年4月以後	臨床検査技師	臨床検査技師	医師	CRC

CRC: 治験コーディネーター

Table 3 治験外部委託検査における採血数

外来患者		入院患者		
平成 20 年	採血数	採血数	平成 21 年	
5 月	54	30	1 月 13 日	火曜日
6 月	58	27	1 月 14 日	水曜日
7 月	56	20	1 月 15 日	木曜日
8 月	74	11	1 月 16 日	金曜日
9 月	78	2	1 月 17 日	土曜日
10 月	76	32	1 月 19 日	月曜日
11 月	61	28	1 月 20 日	火曜日
12 月	74	8	1 月 21 日	水曜日
平成 21 年		23	1 月 22 日	木曜日
1 月	68	16	1 月 23 日	金曜日
2 月	74	197	計	
3 月	68			
4 月	81			
計	822			
平均採血数/月	68.5	610.7	ひと月換算採血数	
外来:入院	1.0	8.9		

場所や検体保存用の冷蔵庫冷凍庫もまちまちでしかも、専用の遠心機もなく、研究用や検査部のものを借用しているという状態であった。

検査部関与後(Table 2)も、患者が治験用採血管をもって採血室に行く点、臨床検査技師もしくは看護師が採血する点は、関与前と変わりはない。採血後、治験担当の臨床検査技師が、検体の処理および保存を行い、検体回収業者に検体を手渡す。すなわち検体の取扱の専門家たる検査技師が、検体を取り扱うことになった。したがって、特殊な事例をのぞいて、CRC の関与なしに治験外部委託検査が動くようになっている。

入院患者の場合は、検査部関与の影響はない。原則として医師自身が直接採血し、患者を介さずに、検体は、CRC に渡され、CRC 自身による処理もしくは、保存を経て検体回収業者に渡されている。

B. 医師業務の軽減具合

治験責任医師の業務は、担当した治験全般にわたり、さらに多くの場合、治験参加のための説明を患者に行い、同意を得るということおよび入院患者の採血が加わる。これらの業務に関しては、検査部の関与の有無に拘らず大きな変化はない。

III. 考 察

まだ、記録が不備で全期間を通した数値は、把握

できていないが、Table 3 に示すように 2009 年 1 月のある 10 日間の記録では、のべ 72 人の患者から 197 件もの検体採取を行った。この数字をひと月分に換算し、外来患者における採血数と比較すると入院患者における採血数が外来患者のそれに比して、約 9 倍程度多いことがわかる。したがって、当院で行われている治験のごく一部[約 1/9]を検査部が肩代わりしただけの現状では、目に見えた効果を指摘するのは、難しい状況である。しかし、定量的なデータはないものの、定性的には、以前に比べると、多少は仕事がまわるようになったとの反応を複数の CRC から得ている。まだ、治験責任医師の業務は、改善されておらず、CRC も入院患者の検体処理保存に忙殺されている状況に大きな変化はなく、医師業務が軽減されたとか、CRC が、本来の業務である治験コーディネーション業務(具体的には、治験プロトコルのより一層の理解、さらにそれにもとづく患者への説明や質の高い臨床情報および臨床検査値への理解と治験依頼側への提供などの領域である。)に専念できるようになったとはいえない状況である。

今後、治験の大部分を占める入院患者の治験業務に関しても、検査部の支援を提供する体制を確立していくことが重要であろう。そのためには、現在の治験担当臨床検査技師 1 人体制では、無理で、Table

3に示した採血数から考えても複数の臨床検査技師が治験専任として加わることが必要であろう。

さらにもう一つ忘れてならないのは、検体の質の検討である。今後臨床検査技師が検体処理保存業務に参加することによりどの程度検体の質が向上したかについても検証していく必要があると考える。具体的方法については、まだ、思案中である。

以下に国立がんセンター中央病院臨床検査部における治験業務の経験を述べる。

IV. 治験業務の現状

A. 治験実施状況

背景の項で述べたように、治験の種類には、企業による治験、医師主導型の治験、さらに国内限定の治験、国際共同治験などがあり、Table 4で示すように、平成20年度に当院で行われているプロトコール総数としては、年間約144件、そのうち医師主導型は、5件、国際共同治験は、32件となっている。

治験が病院内で着実にその存在感を増している証拠として、病院収入の面からみるとTable 1に示すように、この6年間で3.7%から5.9%へとゆるやかではあるが、増加していることがわかる。

B. 治験に関与する部門

治験に関与する部門としては、依頼側の治験側と依頼される方の臨床検査部がある。臨床検査部側の業務としては、治験実務の事務的打ち合わせおよび実際の検体処理がある。当院では、2名体制で治験業務にあたっており、打ち合わせ担当として、常勤臨床検査技師一人、検体処理担当として、非常勤技師一人をあてている。打ち合わせには、二人の技師が出席している。治験側には、患者と直接接する業務を担っているCRC(治験コーディネーター)と依頼者としての製薬企業の担当者がある。また、必要

に応じて、当該薬剤に関連する医師がプロトコールのうち臨床的な面を見守る形で参加している。

V. 治験業務の紹介

A. 治験に関係する検査項目

治験に関係する検査には、検体検査だけでなく、病理検査や生理検査も含まれるが、当然ながら、内容が異なるため、かなり異なった対応が必要となっており、今回の検討では、検体検査のみに焦点をあてることにする。

治験に関係する検体検査の分け方には、種々のものがある。

1. 外部委託検査と院内検査

外部委託検査には、単に院内で行われていないという理由で外部委託になる検査もあるが、どちらかというと検体を中核となる検査室(Central Laboratory)における集中測定に持ち込むという意味で外部委託という形をとるものがある。

2. 外来患者の検査と入院患者の検査

外来であろうと入院であろうと検査という観点からは、差はない。可能性の問題ではあるが、外来では、患者の状態、例えば、食事の有無、来院までの運動状態、服用薬剤に関する情報は自己申告であるのに対して、入院の場合は、自己申告の部分もないことはないが、多くの場合、病棟の医療従事者が患者の状態を把握しており、検査前手順(preanalytical)の面でより質の高い検体が得られる可能性が大きいであろう。

3. 平日、通常勤務帯に行われる検査と夜間休日

という当直帯に行わざるを得ない検査

いわゆる当直帯での検査は、検査前手順(preanalytical)、検査中手順(analytical)、検査後手順(post-analytical)の面からも好ましくないが、採血のタイミ

Table 4 治験実施状況

年度	プロトコール総数	医師主導	国際共同治験
平成15年度	79	NA	NA
平成16年度	92	NA	NA
平成17年度	100	NA	NA
平成18年度	111	4	10
平成19年度	126	5	21
平成20年度	144	5	32

国立がんセンター中央病院における治験実施状況を示す。

平成20年度は、9月末までの結果を示す。NA: 該当データなし。

ングの関係でどうしても当直帯の時間に採血がずれこむことが稀にある。病棟にも検査部にも十分な人員がいらないため、例えば、採血法の選択、採血管の使用順序、検体処理と保存などという検体の質に大きな影響を与える検査前手順 (preanalytical) の面で、その質が担保しづらい傾向がある。治験を実施する施設の検査室は、治験検体の提出日時に拘らず平日、通常勤務帯に行われる検査と夜間休日という当直帯の検査精度に関して、十分に一致させておく必要がある。

B. 治験に関係する事務的側面

1. 治験側への臨床検査に関する情報の提供

臨床検査に関してできるかぎり多くのことを治験側は把握しておきたいと考えていると認識すべきである。まず、院内で行われている臨床検査の測定法、基準範囲に関する情報の提供が望まれている。時には、上記にかかわる書類の提出も求められることがある。

院内で行われている臨床検査の品質保証を担保するという意味で、院内検査の精度管理維持のためにどのような活動が行われているかに関する情報の提供も重要である。時には、治験事務局自体が、製薬企業による監査を求められ、その際、治験を片方で支えている相方として、立会を求められることもある。

治験側は、臨床検査の素人と考えておく必要があり、検体採取条件、さらには、検体採取の容器などの検査前手順 (preanalytical) に関する情報も提供しなければならない。

2. 治験に関する情報の共有化

治験を円滑にかつ確実に行うためには、実際の検査にかかわる諸対応や業務に関して、臨床検査側と治験側の意識の共有化が不可欠である。共有化 (share) というよりは、同期化 (synchronization) といってもよいかもしれない。具体的には、院内で検査を行う場合の検査のオーダーに関する事項、外部委託検査を行う場合の検体の集配送付方法に関する事項が重要であり、これらについては、以下に項目を改めて説明する。

3. 検査のオーダーに関して

検査項目セットのデザイン：一つの治験プログラムを遂行するにあたり、対応する検査をひとまとまりにして、セットとして組む必要がある。この一連の作業を臨床検査側と治験側でお互いに確認しながら

に行う必要がある。

検査項目セットの設定：上記打ち合わせにもとづき、臨床検査側は、検査部門システム上での必要な措置をとる。さらに検査項目セットを新たに設定するので、関連する書類を院内の情報管理部門へ提出しなければならない。これは、臨床検査側で行う。一方、治験側 (CRC) は、オーダーリングシステム上 (院内電子カルテ) で実際の設定を行う。

検査項目セットのテストオーダー：実際に、当該検査項目セットを電子カルテ上でオーダーし、電子カルテと検査部門システム間の通信に不具合がないことを確認する必要がある。

4. 検体の集配および送付方法

外部委託先で検査を行う場合、当院より委託先にむけて検体を送付する必要がある。まず、個々の患者レベルで得られた検体を臨床検査部門へ集める必要がある。さらに、検査部門では、必要に応じた検体の処理を行うことになる。

検体の処理方法に関しては、治験毎といってもよいほど多様な方法が存在する。また、検査部へ集めた検体を委託先へ移送する必要があるため、ここでもまた、個々の検体に適した梱包を行わなければならない。そのほかに、検体送付のための伝票の記載が必要であり、最終的に、処理済み検体と伝票を委託先に引き渡すことになる。

C. 治験に関係する臨床検査側の業務

治験に関係する検体は、まず患者から採取 (採血) され、臨床検査部に集められ、さらに必要に応じて検体の処理が行われる。院内検査の場合は、院内の検査機器にまわされ、また、外部委託の場合は、伝票とともに処理済み検体として委託先へ引き渡されることになる。臨床検査技師は、外来患者の検査であれば採血からの関与となり、入院患者の場合は、通常、検体処理からの関与になることが多い。

1. 検査前手順 (Preanalytical)

検査自体は、もちろん検査技師の重要な仕事であるが、もっともその関与活躍が期待できるのは、検査前手順 (preanalytical) の面ではなかろうか。採血時の患者の状態の確認、採血自体の質の確保、採血後の検体の移動、保存についての関与が考えられる。採血自体の質の確保としては、専用採血ホルダーを使用するのか、翼状針を使用するのかといったいわゆる採血法の選択、さらに採血管の選択や予備の用意、選択された個々の採血管の使用順序の確認、採

血量の確認、採血時間の確認などが重要である。この段階では、一人の治験対象患者に対して、看護師、臨床検査技師、CRC が混在して活動しているので、たいへん間違いが起きやすい状況が生まれている。このような状況下でこそ検体の取扱の専門家としての検査技師のリーダーシップが期待される。血清、血漿分離のための遠心条件の確認とそれに基づく、検査項目に最も適した検体処理の実施。また、検体をすぐに測定できない場合には、温度が重要な要素となる検体保管などにも技師の関与が考えられる。

2. 検査中手順 (Analytical)

測定法に関して：中核となる検査室 (Central Laboratory) における集中測定を行うことが多い国際治験の場合は、ほとんど問題にならないが、他の場合、外国と日本の検査方法すなわち、測定法の違いが問題となることがある。たとえば酵素活性の違い (例えばホロ酵素とアポ酵素の違いなど)²⁾などは、見過ごされがちな点である。十分考慮しておく必要がある。勧告法の導入、測定方法の標準化、さらには、異なる測定法間の補正などが、今後の課題となてよう。

基準範囲に関して：院内検査であれ、外部委託検査であれ、当然、基準範囲は、設定されているが、特に院内検査の場合は、できればその設定根拠を公開できるような形で整備しておくことが望ましいだろう。さらに、当然ではあるが、きめの細かい基準範囲すなわち、成人および小児を別として取り扱う基準範囲の設定も検査項目によっては、必要である。治験における有害事象などに該当しかねない臨床検査値異常が発生した場合の報告、さらに、そのような有害事象収集のルールも明確にしておかねばならない。

異なる検査会社、医療機関で測定されたデータが比較できるようになるためにはどうすればよいかという問題がある。これは、測定法だけでなく基準範囲の問題もあり、到底簡単に片が付く話ではない。このような場合、治験自体を滞らせないためにも現実的な対応が必要である。乱暴な意見ではあるが、測定法は、標準化するしか方法がないが、基準範囲の場合は、治験用と一般診療用の2本立てを考えてみるというのも一つの考え方ではないかと思う。

3. 検査後手順 (Postanalytical)

以外と見過ごされているのが、検査結果の書き換えである。意図的な書き換えは論外であるが、単純

な、たとえば検査結果の入力ミスで訂正するという形での検査結果の書き換えは、残念ながら日常的に行われている。欧米では、データ処理の内容を追跡調査できる記録 (audit trail) の考え方が浸透しつつあり、たとえば、その標準化 (C-DISC の導入) が進行しつつある³⁾。C-DISC 導入という個々の話題は、他に場を譲るとして、臨床検査側でいったん検査値を出力したら、その検査値を入力ミスとして訂正する場合でも上書きといった書き換えではなく、ログをのこした形での検査値の訂正とするように、記録に関与するシステムを改善していかねばならない。さらに検査値の入力にかかわる人間の意識も更新改善していかねばならない。

VI. ま と め

今回の臨床検査部における治験業務の現状分析によると、治験に関する臨床検査の標準化こそが、この領域で最も望まれていると結論できよう。そのためには、まず、日常の臨床検査の標準化がなしとげられなければならない。現在、色々な取り組みが行われているようであるが、一つの例として参考になるのは、福岡県⁴⁾のやり方である。各検査項目に関して、標準物質、基準測定法を定める必要も出てこよう。さらに治験検査を依頼する側と治験検査を引き受ける側のニーズを一致させることも必要であろう。このような大がかりなくわだてを実行するには、臨床検査側として JCCLS (日本臨床検査標準協議会)、JSCC (日本臨床化学会)、JSLM (日本臨床検査医学会)、技師会、検査請負企業、日本臨床検査薬協会、治験側として製薬企業、の足並みをそろえることが必須である。臨床検査側の学会組織の関与として、臨床化学会は標準物質の製造と測定法の制定に役割を果たし、臨床検査医学会は周辺の応用的なところで役割を果たすことが望まれる。ところで、治験施設 (治験をうける側) 自身による治験手順の標準化共通化さらには、治験依頼側による治験施設の評価 (たとえば倫理審査に要する時間など) の動きも最近出てきているようであり喜ばしいことである⁵⁾。

さらに、治験をめぐる昨今の動きとしては、治験に関する情報の公開があげられる。本件に関しては、欧米だけでなく、国内でも徐々に情報公開の場が整備されつつある⁶⁾。情報公開というどうしても治験の主体である薬剤の方に目がいくが、臨床検査の立場に立てば、治験の基盤としての臨床検査も情報

公開されうるということである。もちろん個々の検査値が公開されるわけではないが、臨床検査に関する種々の側面が公開されうるということを覚悟しておかねばなるまい。このような意味において、治験における臨床検査の標準化をめざすということは、たいへん重要なことと考える。

治験が広く受け入れられつつあるとはいっても、日本国内の臨床検査にたずさわる部門もしくは施設がすべて治験に参加することは、不可能である。どのような部門、施設が参加可能なかを明確にする必要がある。治験の側からすれば、精度管理の質や事務処理の煩雑さを考えるとできるだけ少ない施設でできるだけ多くの治験を行えることが望ましいであろう。しかし、これでは、国内でできるだけ多様な患者に治験に参加してもらうことは困難である。これらの要件を満たすには、中核となる検査室(Central Laboratory)とそれ以外の通常の検査室(Local Laboratory)のすみわけが必要と考える。中核となる検査室(Central Laboratory)においては、高い水準の精度管理が行われており、さらに、ISOやCAPといった国際的な認証をもうけていることが望ましいであろう。しかし、限られた数の施設しかこの要件を満たさないことが想像できる。問題は、それ以外の通常の検査室(Local Laboratory)の参加である。いかに多くの施設をそれ以外の通常の検査室(Local Laboratory)として取り込んでいけるかが、今後、臨床検査が治験と上手につきあっていく上で最も重要な点になると思う。臨床検査関連学会が真剣に取り組むべき課題である。色々な工夫があると思うが、たとえば、ある一定の要件を満たした施設を臨床検査関連の学会で治験参加可能施設として認定し、治験参加可能な通常の検査室(Local Laboratory)とするなどの方法も考えられよう。

今回の一病院における治験業務の経験を紹介することが治験と臨床検査の橋渡しになり、治験にかかわる臨床検査の標準化がまず日本国内で促進されることを強く望むものである。

謝辞(敬称略)

橋爪 愛(Table 3 資料の提供)、藤原康弘、寺門浩之(Table 2-4 資料の提供)、広瀬真理子(国立がんセンター中央病院)、小宮山靖、東宮秀夫、東 浩、酒井弘憲(日本製薬協)、濱崎直孝(長崎国際大学)、康 東天(九州大学大学院医学研究院)、日本臨床検査医学会標準化

委員会、小林利彦(米国製薬協)、永田 博(欧州製薬団体連合会)、今村恭子、八日市谷隆、高橋希人(日本製薬医学医師連合会)に貴重な意見をいただいた。

略語

CAP: College of American Pathologists Survey

CDISC: Clinical Data Interchange Standards Consortium
(臨床試験データ交換仕様コンソーシアム)

CRC: Clinical Research Coordinator(治験コーディネーター)

EFPIA: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations(欧州製薬団体連合会)

ISO: International Organization for Standardization

JACRI: Japan Association of Clinical Reagents Industries
(日本臨床検査薬協会)

JAMT: Japan Association of Medical Technologist(日本臨床衛生検査技師会)

JAPhMed: The Japanese Association of Pharmaceutical Medicine(日本製薬医学医師連合会)

JCCLS: Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards(日本臨床検査標準協議会)

JPMA: Japan Pharmaceutical Manufacturers Association
(日本製薬工業協会[製薬協])

JSCC: Japan Society of Clinical Chemistry(日本臨床化学会)

JSLM: Japan Society of Laboratory Medicine(日本臨床検査医学会)

PHRMA: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America(米国研究製薬工業協会[米国製薬協])

文 献

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/index.html>
- 2) 日本臨床化学会. 報告法総集編 2004 年版(補冊 1). 臨床化学 2004; 33: 16a-52a.
- 3) <http://www.cdisc.org/>
- 4) Kinoshita S, Toyofuku M, Iida H, et al Standardization of laboratory data and establishment of reference intervals in the Fukuoka Prefecture: a Japanese perspective. Clin Chem Lab Med 2001; 39: 256-62.
- 5) 若山尚彦, 加地弘明, 西村洋一郎, 他. 国内の治験環境: 治験依頼者側から見た治験を円滑に行うための課題. 臨床評価 2009; 36: 703-16.
- 6) Wod AJJ. Progress and deficiencies in the registration of clinical trial. NEJM 2009; 360: 824-30.

第6回 DIA 日本年会

●Global Development：実践上の課題－臨床上のオペレーション上の問題点(1)

ケーススタディ：施設の取り組み

CRC の立場から

国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 治験専門官（主任薬剤師） 寺門 浩之
臨床研究コーディネーター 中濱 洋子
部長 藤原 康弘

ご紹介ありがとうございました。国立がんセンター中央病院の寺門です。

さて、私に与えられました課題ですが、CRC の立場からみた国際共同治験ということで、本日は主に国立がんセンター中央病院のケースについて話をさせていただきます。

話の内容は、最初に国立がんセンター中央病院の現状を説明をさせていただいて、その後、当院で国際共同治験を実施してCRC が困っていること、また解決したこと、それと現在取り組んでいること、さらには将来の目標などの話をしたいと思います（表1）。

最初に、簡単に国立がんセンター中央病院の紹介をさせて下さい。当院は、東京の中央区築地にありますががん治療の専門病院です。病床数が600床、病棟数が17病棟で、1日平均の外來患者数が約1,000名、入院患者数が約550名です。がん専門病院ということもありまして、従来より抗がん剤の臨床開発に積極的に取り組んできています。

図1は過去4年の当院における治験実施状況のグラフです。左側のグラフはタイトルが“Local Trials”となっておりますが、当院で実施した2006年から2009年8月までの治験全体の数字を示しています。

2008年は合計144プロトコルの治験を実施し、2009年は8月までで137プロトコルを実施しています。今年度末には160プロトコルくらいになることを予想をしています。ここ数年の傾向としては、国際共同治験の実施増加に伴って、フェーズⅢの治験の割合が多くなってきていること、当院の場合には早期の臨床開発に力を入れていますので、フェーズⅠの割合が多くなっていることがあります。

右側のグラフは、当院の国際共同治験の実施数を示しました。4年前は数プロトコルだったのですが、ここ数年、特に昨年くらいから急激に増えてきていて、2009年は8月の段階で47プロトコルになっています。内訳は圧倒的にフェーズⅢの割合が多くなっています。

表1 Topics

-
- Current conditions at NCCH
 - CRCs issues in Global Trials
 - Matters resolved at NCCH
 - Matters to be resolved at NCCH
 - Issues for the future
-

図2は当院の治験実施体制を示しました。当院では、2008年10月に臨床試験・治療開発部が発足しまして、その中に臨床試験管理室と臨床試験支援室が設けられています。臨床試験管理室には23名のCRCが在職しています。

また、臨床試験支援室には治験事務局がおかれ、IRB事務局や治験の申請業務を行っています。23名のCRCの医療資格は、看護師が14名、薬剤師が6名、臨床検査技師が3名で、CRCは診療科ごとにグループとなって治験を担当しています。最近ではCRC業務を行うには英語の能力が必要となっていますが、CRCの採用に際して「英語ができること」といった条件は設けておりません。一般的なCRCとご理解下さい。

図3はタイトルを「当院での国際共同治験の歴史」としましたが、当院では、2000年に国際共同治験として1プロトコルを開始しています。その後、2005年にEDC (e-CRF) の治験が開始されました。当時はEDC (e-CRF) を導入していた治験のほとんどが国際共同治験でしたので、国際共同治験=EDC (e-CRF) といったイメージがありました。現在は、国内の治験でもEDC (e-CRF) を利用するものが大分多くなってきています。

2006年には国際共同治験やEDC (e-CRF) へ対応するため、院内的にインフラの整備にかなり力を入れました。

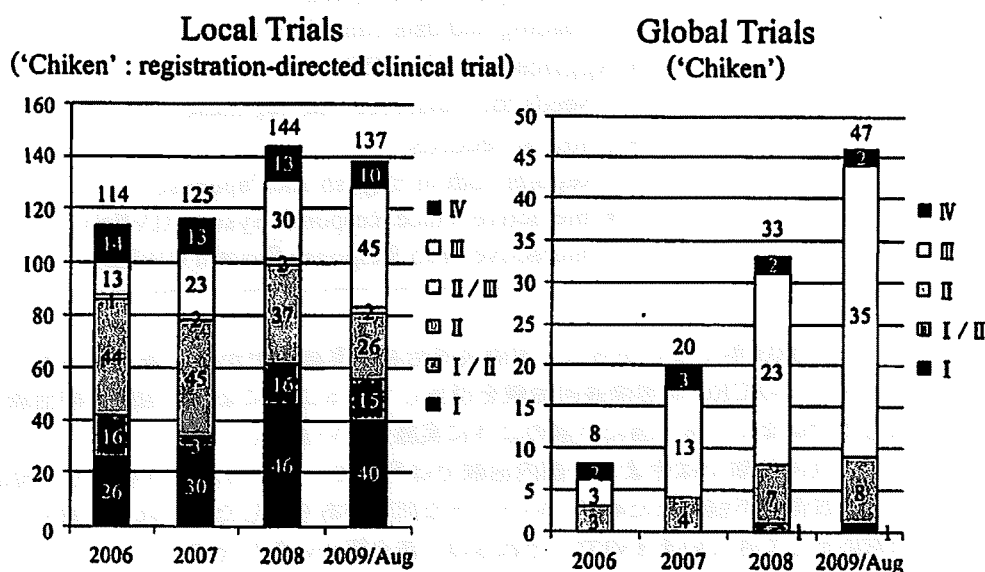


図1 Clinical Trials at NCCH

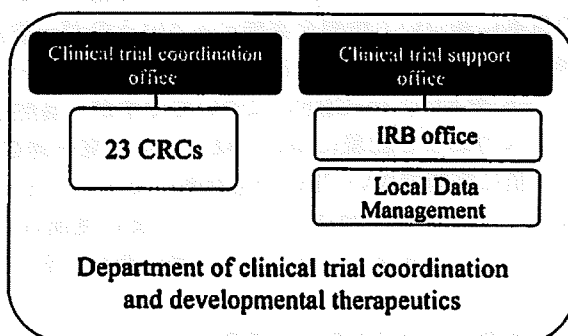


図2 Department of Clinical Trials at NCCH

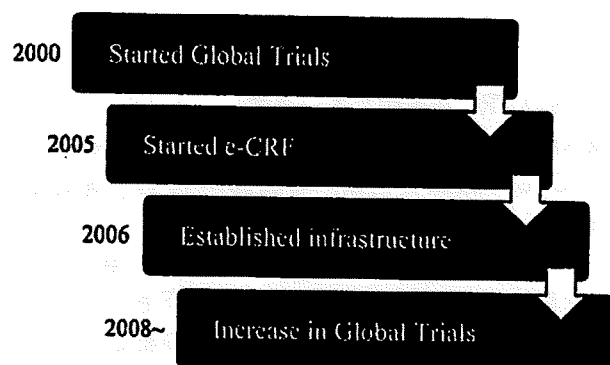


図3 History of Global Trials at NCCH

表2 Issues of differences in language

-
- Protocols and study procedure manuals
 - Usage of translated version
 - Case Report Form (CRF)
 - Reading and data entry in English
 - Applications for IRB
 - Needs for translation into Japanese
 - Clinical records
 - Reports both in English and Japanese
 - Interactive Voice Response System (IVRS)
 - Interactive Web Response System (IWRS)
-

また、2008年くらいからは、国際共同治験の実施数がかなり多くなってきて、この頃からすべてのCRCが国際共同治験を担当しているようになり、国際共同治験といっても特別なものではなく、もう当たり前のようになっています。

国際共同治験では今までの国内治験では行っていなかったような新しい経験がたくさんあり、施設側が不慣れなために、いろいろな問題がありました。それらに対して、今までに様々な対応をしてきていますので、それらの一部を紹介いたします。

まず大きな問題の一つは、言語の違いでした(表2)。当然、原本は英語のプロトコル、英語の手順書になるわけですが、実際は原本ではなくて和訳版を使って治験を実施しているのが現状です。そのために、まれに誤訳やニュアンスの違いによる逸脱などが起こることがありました。英語の原本に基づいて治験を実施するというのが一番良いのですが、すべてのスタッフが英語を理解して治験を実施するのは、現状ではまだ難しいところです。

もう一つ、CRFやEDC(e-CRF)についてですが、当然ながら両方とも英語で対応しています。それらの入力および記載については、最近では電子辞書やWebの翻訳機能等を利用すれば、それほど英語に堪能でないCRCでも対応ができています。

ただ、EDC(e-CRF)等を操作していて、たまに見慣れない警告等が出ますと、やっぱり自分たちではどうしようもなく、モニターに問い合わせをして対応を覚えてもらっているというのも現状です。

また、IRBの審査でもやはり和訳で審査をしているという現状があり、和訳が必要なくなるには、もうしばらく時間がかかるものと思っています。

それから、診療録に対して、モニターより日本語の記録にプラスして英語の記録を書いてほしいといわれることがあります。診療録については、日本語のみの対応で良いと思うのですが、医師、CRCともに苦勞しながら対応しております。

最近は登録や治験薬の搬入などに IVRS、IWRS を利用することが多くなっていますが、どの依頼者さんも日本語のガイダンスを作っていただけていますので、大変参考になりますし、扱いやすく、大きなトラブルはありません。ただ、回線不良や入力の間違いとか、そういうトラブルのときの問い合わせが英語になってしまったりとか、時間の対応がなかなかスムーズにできなかったりということで若干問題になることがあります。言語に対しては、施設側としてももっと慣れていかなければいけないと思っていますし、依頼者側、モニター側にかなりご支援いただいている部分だと思っています。

次は、医療環境の違いによる問題というのがあります(表3)。これもかなり種々問題があります。まず一つは、治験薬の取り扱いに関する違いです。最近は、GCPの改正もありまして、海外からの治験薬の直送も可能ということになり、当院でも受けているものがあります。国際便の配送業者が持ってこられるのですが、当初は病院の受付から直接、責任医師の所に届けられてしまい、保管場所の薬剤部門に届かなくなってしまうことがありました。これは施設側の不慣れというのが大きな原因ですので、院内的な手順をもう少し整備しなければいけないと思っています。

また、治験薬の温度管理についてですが、国際共同治験の薬ですと、日本では通常行われぬ常温(15~25℃)での保管を要求されるものがあります。日本の室内では対応できないこともありますので、新たな機材が必要となります。もう一つは、容器ラベルですが、最近は英語表記のみでも可ということになっていますが、海外においてはラベルの判読しやすさとか、取り間違いを防ぐとかといったような医療安全の認識があまりないような気がしています。治験薬名や規格がすぐに判読できないものもありますので、独自に表示をつけたりして対応をしています。

また、被験者への治験薬の提供ですが、海外製造品は当然のことながらボトル入りで、ボトルがチャイルドロック仕様のもになっています。さらに、治験によっては「1回に3ヵ月分の処方必須です」などといわれることもありますので、医療従事者側も被験者も戸惑ってしまうことがあります。これに対しては、CRCが被験者と密に連絡を取り合いながらケアをしています。

次に、検査等についてですが、国際共同治験の場合には、中央検査——海外に検体を送って、そこで検査をするという仕組みのもの——が多いです。その場合には、検査結果が出るまでに数日かかりますので、診療のために同じような検査項目を院内でも検査をすることにな

表3 Issues of differences in medical environment

-
- Investigational products
 - Differences in handling
 - Provided to patients
 - Central laboratory
 - Double samplings and results
 - Differences in methods and machineries for examinations
 - Differences in survival follow-up information
 - Enrollment speed
-

ります。これは被験者にとっては二重の採血が必要になりますし、さらにはPK採血だったり、遺伝子検査だったりということで、一度に10本以上、50ml以上の採血が必要になるケースもあります。被験者の負担がかなり大きくなっています。また、先ほども少しお話ししましたが、検査の結果が出るまでに数日を要しますので、それを待たないと登録ができないとなったときには、投与開始までに時間がかかってしまうこともあります。

さらにまた検査関係では、検査資材が段ボール数箱分をまとめて送ってこられますので、その資材の保管・管理に頭を悩ませています。

心電図測定についても、専用心電計の使用を求められるものが多くあります。治験ごとに心電計が1台ずつ搬入されますので、当院ですと、20台くらいを臨床試験管理室で保管をしています。スペースの確保に苦勞しているところです。さらには、海外に心電図データを送るのに、アナログ回線を使用するため国際電話回線を占領してしまうようなケースもありますので、もう少し何か対応を考えなければいけないと思っています。

もう一つ、検査については、測定方法が海外と同一であることが求められますので、日本ではなじみのない方法だったり、一般の臨床では行われなような方法で行うことがあります。心電図や心エコーで多いのですが、当院のようながん専門病院ですと、循環器の専門医が1人しかおりませんので、その担当医にかなりの負担をかけています。

あとは検査の結果についてもFAXで送られてきますので、時差の関係で、朝、出勤すると、FAX機の中にかなりの枚数がたまっているという状態になっています。1日で30~50枚くらいが届きますが、それも責任医師名の記載のみで治験名が不明のものが、仕分けに困ることがあります。

また、海外に検体を発送するというので、従来の国内試験ではなかった梱包作業というのもCRCの業務の一つになっています。

CTとかMRIについても、画像の複写をCD-ROMで海外に送るとき、当初はデータが海外で読み取れないなどのクレームがいくつか発生し、院内的なシステムの改築をして対応したということもあります。

検査については以上ですが、もう一つ、抗がん剤の場合には、生存調査というのが行われます。特にフェーズⅢの場合には必須です。欧米等は、ID管理により簡単に生存がわかるようなことを聞くのですが、日本ではそのようなシステムはありませんので、電話や、手紙、または戸籍調査で対応しています。

来院をしなくなった患者さんに電話をかけて状況を聞くというのが結構大変です。

最後のエントリーのスピードということについては、やはり当院でも問題が指摘されています。IRBの審査に若干時間がかかってしまいますので、フェーズⅢでスピードが速い治験だと、契約締結時には、もうエントリー期間が残りわずかなどということがありました。現在IRB審査期間の短縮を検討しています。

次は、規制の違いによる問題です(表4)。

ICH-GCPやFDAの規制に対応するために必要な書類、記録等が求められます。治験によって様々なものが必要といわれますので、教えていただいてその都度対応していますが、治験毎、依頼者毎にバリデーションの記録、温度の記録等、それぞれ違った依頼がありますので、対応が後手後手に回っているというのが現状です。監査等で、「性能の良い機械を使って、精度管理をして、質の高い検査をして、そういうすばらしいシステムを利用して、治験的には問題はないのだけれども、それを担保できる記録が乏しいです」ということをいわれることがありますので、課題として検討しています。

また、サイン、署名についてですが、これはやはり文化の違いでしょうか、様々な記録にサインを求められます。FAXで送られてくる検査結果へも必ずサインをして保管しておくこと

表 4 Issues of differences in regulations

-
- Documents
 - Differences in handling original data
 - Signature
 - Record retention
 - Serious Adverse Event (SAE)
 - Reports both in English and Japanese + eCRF
 - Report within 24 hours
 - Audit
 - Ready for the near future
-

が求められます。やはり確認をしたという記録が残らないといけなことは理解できますが、1週間で1人の医師で20枚くらいサインをしてもらいますと、うんざりされてしまうことがあります。これも感覚を変えていかなければいけないことと思いながら対応しています。

あともう一つ、保存資料の保管です。日本のGCPですと保管期間は3年ですが、国際共同治験では15年間ということ、当たり前のように要求されます。数年後のことを考えると今のうちに保管場所の対策をしておかないといけなと考えています。

また、SAE報告についてですが、抗がん剤分野では重篤な有害事象が頻発します。SAE報告は、従来は日本の統一様式の報告書を施設長に提出し、それと同じものを依頼者にも提出という形で行ってきたのですが、国際共同治験の場合には、英語の報告書や、EDC入力を要求をされますので、二重に報告を行うことになっています。これが当院の場合にはCRCの大きな負担になっています。

監査については、FDAの監査はかなり大変だとか厳しいとかと聞きます。当院の場合はまだ経験してないのですが、いろいろな情報を収集して準備をしているところです。

かなり細かい話ばかりしてしまいましたが、このような様々な問題に日々対応しながら実施しています。今までに対応してきたことを表5にまとめてみました。海外との通信とか、データの送付とか、検体の搬送とかというところで、どうしても院内的な設備や体制の不備が目立ちましたので、それらの整備に力を入れてきました。光通信で通信ができる部屋や、国際電話の回線を増設し、設備を充実して、さらには国際仕様に対応できるように院内のシステムを変更するといったことも行いました。

また、ソフト面では、治験を実施する前に、薬剤部や検査部、看護部などと打ち合わせをするのですが、国際共同治験の場合には今までの手順ではできないところがありますので、そこを綿密に打ち合わせをして、対応しています。その際にはできるだけ統一的な手順で行えるようにし、事前に役割分担を明確にしています。そういうインフラの整備とか、ハード面、ソフト面を整備することでCRCの手間と煩雑さは大分解消できています。

もう一つ、教育についてです(表6)。なかなか院内で治験に対する理解が得られないことがありますので、職員に教育を行うことが必要です。幸いにも当院では臨床研究に関するセミナーや勉強会が数多く開かれております。その中で製薬企業の方に来ていただいて、国際共同治験の現状や日本での問題点、またPMDAの方に日本の創薬の現況等を説明をいただいたりして、国際共同治験を実施していく役割を当院が担っていることを職員が認識する機会を設けることでできています。

スペシャルユニットについては、当院には治験や臨床研究参加者のための病棟が2病棟あります。また、外来で治験薬を投与するためには、通院治療センターというものがあります。傾

表 5 Matters resolved at NCCH

-
- Infrastructure Maintenance
 - Data communication environments
 - Correspond to global software
 - Expansion of SDV places
 - Made common methods
 - Cooperation with co-medical staff
 - Management of Investigational Products
 - Management of Examinations
-

表 6 Matters resolved at NCCH

-
- Education on clinical research in hospital
 - Training programs in clinical research
 - For doctors
 - For nurses
 - For co-medical staff
 - Special units in hospital
 - Two clinical trial units for inpatients (64 beds)
 - Conducted clinical trials to develop new treatments
 - Outpatient treatment center
-

れたスタッフによって治験薬が安全に投与できて、適切に観察や検査が実施できますので CRC の負担が軽減できています。

それから、現在取り組んでいる課題です (表 7)。省力化をしていかなければ、手間がかかる国際共同治験を数多くこなしていくことができないと考えておりますので、治験や臨床研究のための支援システムを電子カルテシステム上に構築をしています。被験者のスケジュール管理だとか、簡便な記録入力、または将来的には CDISC での対応というのを見据えて、今、検討を行っています。

もう一つ、システム化としては、審査のスピードアップ、またペーパーレスのために、申請・審査のためのシステムの構築というのもしております。

さらに、英語に強くならなければいけないというのは日々思っておりますので、CRC も英語のプロトコルを読んで理解ができるように努力をしています。

次は、将来的な課題です (表 8)。将来的には英語の原本で試験が実施できるようにしたいと思っています。また、今まではいろいろな経験で対応しているところがあるのですが、その割には知識が若干伴っていない部分がありますので、CRC ももっと知識を得ていかなければならないと思っています。

また、今までの経験を集約して、手順を標準化しなければいけないと思っています。さらには、いろいろなケースにあわせたインフラの整備も引き続き行っていかなければいけないと考えています。

今まで話をしてきましたように、当院ではインフラの整備、およびスタッフの経験によって、国際共同治験も普通の治験として一般的に行えるという環境が整ってきています (図 4)。

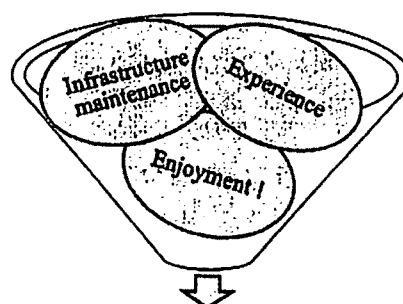
ただ、まだまだ解決できていない問題もあります。依頼者側と施設側とがお互いに協力をし

表 7 Matters to be resolved at NCCH

-
- Create an electronic clinical record system for clinical research
 - Management of patients in clinical research
 - Legibility and completeness of original data
 - Output system for CDISC
 - Create an efficient system for IRB
 - Speed up review
 - Move to a paperless system
 - Learn by experience
 - Practice in English
 - Just do it !!
-

表 8 Issues for the future at NCCH

-
- Try proprietary tools
 - Expand knowledge
 - Difference in regulations
 - Collection of the know-how from experience
 - Standardization
 - Promotion of efficiency
 - Management
 - Further improvement in Infrastructure Maintenance
-



Do not distinguish
between Local Trials and Global Trials

図 4 Current CRCs at NCCH

て、日本の新薬開発、ドラッグ・ラグの解消のために取り組んでいきたいと思っていますので、今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

どうもありがとうございました。

A Phase II Trial of Chemoradiotherapy for Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708)

Hoichi Kato¹, Akihiro Sato², Haruhiko Fukuda¹, Yoshikazu Kagami¹, Harushi Udagawa³, Akihiko Togo⁴, Nobutoshi Ando⁵, Otsuo Tanaka⁶, Masayuki Shinoda⁷, Hideaki Yamana⁸ and Satoshi Ishikura¹

¹National Cancer Center, Tokyo, ²National Cancer Center East, Chiba, ³Toranomon General Hospital, ⁴Togo Clinic, ⁵Tokyo Dental College, Tokyo, ⁶Niigata Cancer Center, Niigata, ⁷Aichi Cancer Center, Aichi and ⁸Kurume University Hospital, Fukuoka, Japan

Received February 5, 2009; accepted May 26, 2009; published online June 23, 2009

Objective: The study objective was to evaluate the efficacy and toxicity of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil (5-FU) plus cisplatin in patients with Stage I esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). The primary endpoint was proportion of complete response (%CR).

Methods: Patients with Stage I (T1N0M0) ESCC, aged 20–75 years, without indication of endoscopic mucosal resection were eligible. Treatment consisted of cisplatin 70 mg/m² (day 1) and 5-FU 700 mg/m²/day (days 1–4) combined with 30 Gy radiotherapy (2 Gy/day, 5 days/week, days 1–21). The cycle was repeated twice with 1-week split. Salvage surgery was recommended for residual tumor or local recurrence.

Results: From December 1997 to June 2000, 72 patients were enrolled. No ineligible patient or major protocol violation was observed. There were 63 CRs for %CR of 87.5% [95% confidence interval (CI): 77.6–94.1]. Six patients with residual tumor successfully underwent esophagectomy. There was no Grade 4 toxicity. Four-year survival proportion was 80.5% (95% CI: 71.3–89.7), and 4-year major relapse-free survival proportion was 68% (95% CI: 57.3–78.8) (mucosal recurrence removed by endoscopy was not counted as an event).

Conclusions: High CR proportion and survival proportion with mild toxicity suggest that this regimen could be considered as a candidate of new standard treatment to be compared with surgery in patients with Stage I ESCC.

Key words: esophageal neoplasms – combined modality therapy – clinical trial – Phase II – radiotherapy

INTRODUCTION

The more common endoscopy examinations have become, the more early stage (Stage I) esophageal squamous cell carcinomas (ESCC) have been detected. Stage I ESCC is categorized to mucosal (T1a) tumor or submucosal (T1b) tumor. Recently, most of the patients with mucosal tumor are potentially curable by endoscopic mucosal resection (EMR), which is considered a minimally invasive treatment. On the other hand, patients with submucosal tumors are generally treated by esophagectomy and prophylactic three-field lymphadenectomy (1,2). Although the survival proportion of patient with submucosal tumors treated surgically at 3 years

is over 80%, surgery can cause high morbidity (2–4). To reduce the risk of post-operative morbidity, alternative, less toxic modalities have been tested in several clinical trials.

For patients with more advanced ESCC, the efficacy of concurrent chemoradiotherapy has already been demonstrated (5,6), and the concurrent chemoradiotherapy regimen consisted of 5-fluorouracil (5-FU) plus cisplatin and radiation was promising. As an effective method of treating patients with early-stage cancer, chemoradiotherapy seems promising (7–9).

In terms of toxicities, comparing with surgery, the concurrent chemoradiotherapy is considered to have an advantage because it does not cause loss of esophagus and there are no post-operative complications.

If the efficacy of concurrent chemoradiotherapy was equivalent to that of esophagectomy, it would become a standard therapy for the patients with Stage I ESCC. Therefore, we performed a Phase II trial (JCOG9708) to

For reprints and all correspondence: Akihiro Sato, Research Center for Innovative Oncology, National Cancer Center Hospital East, 6-5-1, Kashiwanoha, Kashiwa, Chiba 277-8577, Japan.
E-mail: asato@east.ncc.go.jp

evaluate the efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy with 5-FU plus cisplatin as a candidate test-arm regimen in the subsequent Phase III trial for the patients with submucosal tumors.

PATIENTS AND METHODS

PATIENTS

Patients were eligible if they had histologically proven Stage I [UICC-TNM classification (10): T1, N0, M0] thoracic ESCC which were diagnosed as a submucosal tumor and out of indications for EMR. Patients were also eligible if they had multiple lesions within the radiation field or multiple lesions which were indicated for EMR except the primary lesion. The other eligibility criteria were as follows: (i) age 20–75 years, (ii) performance status (PS) 0 according to the classification of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) and (iii) adequate renal function (i.e. serum creatinine ≤ 1.5 mg/dl, blood urea nitrogen ≤ 25 mg/dl and creatinine clearance ≥ 60 ml/min), hepatic function (i.e. total bilirubin ≤ 1.5 mg/dl, glutamate oxaloacetate transaminase (GOT) ≤ 1.5 times the upper limit of normal, glutamate pyruvate transaminase (GPT) ≤ 1.5 times the upper limit of normal), pulmonary function ($\text{PaO}_2 \geq 70$ mmHg) and bone marrow function (i.e. hemoglobin ≥ 10.0 g/dl, white blood cell (WBC) count $\geq 4000/\mu\text{l}$ and platelets $\geq 100\,000/\mu\text{l}$). Patients were excluded if they had an active synchronous cancer, had recurrence after prior EMR for ESCC, were HBs-Ag-positive or HCV-Ag-positive, had concurrent uncontrolled medical illness (severe cardiac disease, uncontrollable hypertension or diabetes, or active bacterial infection), had prior chemotherapy or radiation therapy for any neoplasm, or were pregnant or lactating women. All patients provided written informed consent before registration. After the assessment of inclusion and exclusion criteria, patients were registered centrally at the JCOG Data Center by telephone or fax. The Data Center was in charge of data management and central monitoring throughout the study.

EVALUATION OF RESPONSE AND RELAPSE

Response was assessed by esophageal endoscope, chest computed tomography (CT), chest X-ray, and neck to abdominal CT or ultrasonography in accordance with study-specific response criteria. We used original study-specific criteria because there was no appropriate criterion for assessing the response of primary tumors of the esophagus accurately. A complete response (CR) required meeting all of the following criteria: (i) no evidence of tumor except flat erosion, flat fur or a scar, (ii) a negative biopsy, (iii) no new lesions and (iv) confirmation of (i)–(iii) with at least a 4-week interval. A progressive disease (PD) required meeting any of the following criteria: (i) tumor growth and (ii) appearance of any new lesions or metastasis. If neither the criteria of CR or PD were met, the response was categorized as non-CR/non-PD.

Response was evaluated by physicians at 5 weeks after chemoradiotherapy. If (i)–(iii) CR criteria were met at the time of the first evaluation, re-evaluation to confirm CR was performed again at 4 weeks after the first evaluation. All CRs were reviewed and confirmed by viewing endoscopy films at the regular meetings of Japan Esophageal Oncology Group (JEOG; subgroup of the JCOG).

We divided relapses into major relapses and minor relapses. Major relapse was defined as a relapse that could not be removed by endoscopic treatment. Minor relapse was defined as a relapse that could be removed by endoscopic treatment. The patients were assessed at least once every 6 months to find these possible relapses.

STATISTICAL ANALYSIS

Simon's (11) two-stage minimax design was used to investigate whether the %CR was high enough to evaluate in a future Phase III trial. Sample size was calculated on the basis of an expected %CR of 85% and a threshold %CR of 70% with α error 0.05 and β error 0.1, and 68 eligible patients were required. Considering some ineligible cases, we set the projected accrual number at 75 patients. In this design, the number of response exceeds 54 of 68 eligible's leads to the rejection of the null hypothesis that true %CR is $< 70\%$. %CR was defined as the proportion of the number of patients with CR divided by the total number of eligible patients. The confidence intervals (CIs) for the %CR were calculated on the basis of exact binomial distribution. Overall survival (OS) time was defined as the time from registration to death from any cause. Major relapse-free survival (major RFS) was calculated from the date of registration to the earliest occurrence of major relapse or death from any cause. RFS was calculated from the date of registration to the earliest occurrence of a major relapse, minor relapse or death from any cause. OS, major RFS and RFS were estimated by the Kaplan–Meier method and CIs were based on Greenwood's formula. Toxicity was graded according to Japan Clinical Oncology Group Toxicity Criteria (12). All analyses were performed by SAS software version 8 (SAS Institute, Cary, NC, USA) in the JCOG Data Center. The planned accrual period was 2 years, and the follow-up period was set as 2 years after the completion of accrual.

TREATMENT

The treatment schedule is summarized in Fig. 1. Cisplatin was administered at a dose of 70 mg/m^2 by slow drip infusion on days 1 and 29, and 5-FU was administered at a dose of 700 mg/m^2 per day by continuous infusion for 24 h on days 1–4 and 29–32.

Radiation therapy was delivered with megavoltage equipment ($\geq 6\text{ MV}$) with anterior/posterior opposed and bilateral oblique (off-cord) portals. Patients were treated 5 days per week at 2 Gy/day for a total dose of 60 Gy. The superior and inferior borders of the radiation field were 3 cm beyond the