

II. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山本精一郎	分子標的治療薬の臨床試験	西條長宏 編	インフォームドコンセントのための図説シリーズ 分子標的治療薬	医薬ジャーナル社	東京	2011	118-123

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中村健一 山下紀子 福田治彦	CTCAE ver4.0.	腫瘍内科	5(5)	494-499	2010
高島淳生 山下紀子 福田治彦	がん臨床試験における被験者保護と研究倫理	血液・腫瘍科	61(1)	87-93	2010
藤原康弘	高度医療評価制度	腫瘍内科	5(4)	419-425	2010
山本春風、安藤正志、 藤原康弘	医師主導型臨床試験 乳がん領域における実施状況	腫瘍内科	6(2)	122-126	2010
藤原康弘	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議によるドラッグラグ対策について	腫瘍内科	6(6)	591-595	2010
藤原康弘	特別発言：日本における医薬品開発と国民皆保険制度とのかかわり合いの抜本的見直し私案	腫瘍内科	7(1)	125-130	2011
藤原康弘	千葉大学、京都大学（医学部附属病院探索医療センター・医学研究科薬剤疫学）、慶應義塾大学共同シンポジウム 治験と臨床研究の統一は可能か －臨床試験の科学性と倫理性の向上、新たな制度と環境を求めて－ 臨床医からの提言：国民皆保険制度下での治験、高度医療評価制度と従来型医師主導臨床研究の協同システムの確立が必須	臨床医薬	27(1)	49-56	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yonemori K, Hirakawa A, Komiyama N, Kouno T, <u>Ando M</u> , <u>Fujiwara Y</u> , Urano T, Akagawa H, Maruyama H, Toyoshima S.	Participation of elderly patients in registration trials for oncology drug applications in Japan.	Ann Oncol	21	2112-2118	2010
Yonemori K, Hirakawa A, <u>Ando M</u> , Hirata T, Shimizu C, Katsumata N, Tamura K, <u>Fujiwara Y</u>	Do investigators show selection biases when enrolling patients in phase I oncology registration trials?	J Geriatric Oncology	2	25-30	2010
Yonemori K, Hirakawa A, <u>Ando M</u> , Hirata T, <u>Fujiwara Y</u> .	Compliance with Good Clinical Practice in Oncology Registration Trials in Japan	Ann Oncol	accepted for publication		2010
Yonemori K, Hirakawa A, <u>Ando M</u> , Hirata T, Yunokawa M, Shimizu C, Katsumata N, Tamura K, <u>Fujiwara Y</u> .	The notorious "drug lag" for oncology drugs in Japan	Invest New Drugs	Equipped ahead of print		2011
<u>山本精一郎</u>	がん臨床試験の生物統計学	産科と婦人科	77(5)	495-502	2010
<u>山本精一郎</u>	研究倫理と被験者保護：国内外における現状と今後の方策	血液・腫瘍科	60(5)	667-672	2010
吉村健一、 <u>山本精一郎</u>	免疫療法の臨床試験 a方法論、バイオマーカーがん免疫療法の新保と問題点-ペプチドワクチン療、抗体療法、細胞療法-	Mebio	27(12)	116-123	2010
<u>山下紀子</u> 、 <u>藤原康弘</u>	改正された臨床研究に関する倫理指針の基本理念	日本病院薬剤師会会誌	46(3)	343-346	2010

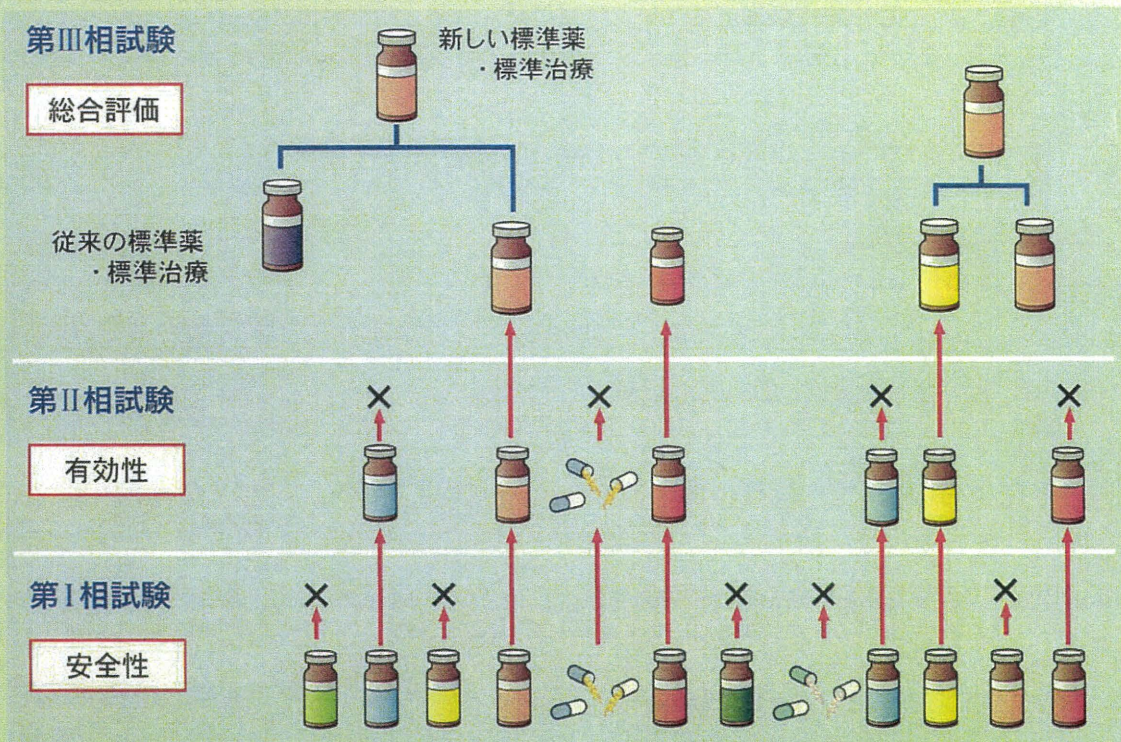
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
寺門浩之、中濱洋子、 藤原康弘	第6回 DIA日本年会 Global Development : 実践上の課題 ー臨床上のオペレーション上の 問題点(1)ケーススタディー:施設 の取り組み CRCの立場から	臨床医薬	26(2)	99-106	2010
小林典子、寺門浩之、 中村直子	がん臨床試験におけるプロトコ ールと逸脱防止策。抗がん剤の 開発戦略と承認申請のポイント	抗がん剤		179-190	2011
中山晶子、佐藤暁羊	研究者主導臨床試験でのCRCの 役割	Clinical Pharmacist	2(5)	475-479	2010
佐藤暁洋、土井俊彦	新薬開発におけるProof of concept studyのわが国での現状と 問題点	腫瘍内科	6(3)	185-190	2010
大久保靖子、佐藤暁 洋	治験コーディネーター	Drug Delivery System	25(5)	517-521	2010
長谷川裕美、佐藤暁 洋	モニタリングと監査	Drug Delivery System	26(1)	57-60	20110.

III. 研究成果の刊行物・別刷

4. 分子標的治療薬の臨床試験

治療開発はスクリーニング

新しい治療の開発は、スクリーニング（ふるい分け）のプロセスと考えることができます。初めて人に投与するまでに、さまざまな方法を使って安全性と有効性が調べられ、多くの候補の中から絞り込みが行われます。しかし、それだけでは十分ではありません。分野によって異なりますが、がんの分野では、人に投与するまでに至った薬の候補の中で、実際に承認され、薬として使えるようになるのは約20分の1といわれています。これは、20個のうち19個は副作用が強かったり、効かなかったりして薬になるには十分でなかったことを示しています。つまり、人に投与する段階まで育った薬でも、人に対していろいろ調べてみるというステップを省略すると、多くの効かない薬が世の中で使われることになってしまうということです。このように、人で薬の効果や副作用を調べることを、“臨床試験”といいます。



(日本臨床腫瘍研究グループ [JCOG] 作成)

臨床試験は、作用の不確かな薬を使うわけですから、通常の治療と同じではありません。安全性を担保し、効果をしっかり測定するために、厳密な手続きが行われます。臨床試験の中で、新薬の申請や薬の適応の拡大のために行われるものを特に治験と呼びます。

がんの臨床試験は、多くの場合、第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相という順に進められます。

第Ⅰ相（フェーズ・ワン）臨床試験

第Ⅰ相試験は初めて人に投与する段階ですので、万が一、大きな副作用が出ないように、とても低い用量から投与を始めます。

一人ずつ、慎重に結果を見ながら用量を上げていき、強い副作用が出ない範囲を定め、最適な投与量や投与方法を調べることが目的です。

抗がん剤は他の薬剤に比べて毒性が強いことが多いので、通常、がんに対する経験の豊富ながん専門病院で、数名から20名程度のがん患者さんを対象に行われます。

目的	主に評価する項目	対象とする患者さんの数	実施する施設
最適な投与量を探索	安全性（副作用）	数名から20名程度	少数施設

（日本臨床腫瘍研究グループ〔JCOG〕作成）

第Ⅱ相（フェーズ・ツー）臨床試験

副作用が許容できる範囲内の最適な投与量や投与方法が決まったら、次はその投与量で有効性がどのくらいあるかの評価を行います。

現在のチャンピオンである標準治療と対決する決勝戦が第Ⅲ相試験です。決勝戦に進む挑戦者を選ぶ段階が第Ⅱ相試験と考えればよいでしょう。

第Ⅰ相試験に引き続いて、安全性に関する情報を集めながら、腫瘍（がん）に対してしっかりと作用を發揮しているか（がんを小さくしているか、成長を止めているかなど）を評価します。

この段階でもまだまだ実験的要素が強いので、がんの専門病院を中心に複数の施設で数十名の患者さんを対象に行われます。

目的	主に評価する項目	対象とする患者さんの数	実施する施設
有効性の当たりをつける	腫瘍に対する効果（有効性）	数十名から100名程度	がん専門病院主体で10から数十施設

（日本臨床腫瘍研究グループ〔JCOG〕作成）

第Ⅲ相（フェーズ・スリー）臨床試験

副作用が許容できる範囲内で有効性がかなり期待できることが分かったら、最終的には、現在のチャンピオンである標準治療と総合的にみてどちらがいいか比較を行い、今後、標準治療として使っていけるかどうかの評価を行います。

延命効果がこれまでの標準治療を上回っているか、あるいは延命効果は同じくらいでも副作用が少ないといったほかのメリットがあるかなどを評価の対象として試験が行われます。一般臨床に近い形を想定するため、多施設でそれぞれ患者さんに参加をお願いし、治療の結果、得られたデータを集めて総合的に評価を行います。

厳密な比較をするために、ランダム化比較試験という研究デザインが用いられます。

目的	主に評価する項目	対象とする患者さんの数	実施する施設
標準治療を決める	延命効果	数百名から数千名	一般病院主体で 数十から数百施設

(日本臨床腫瘍研究グループ〔JCOG〕作成)



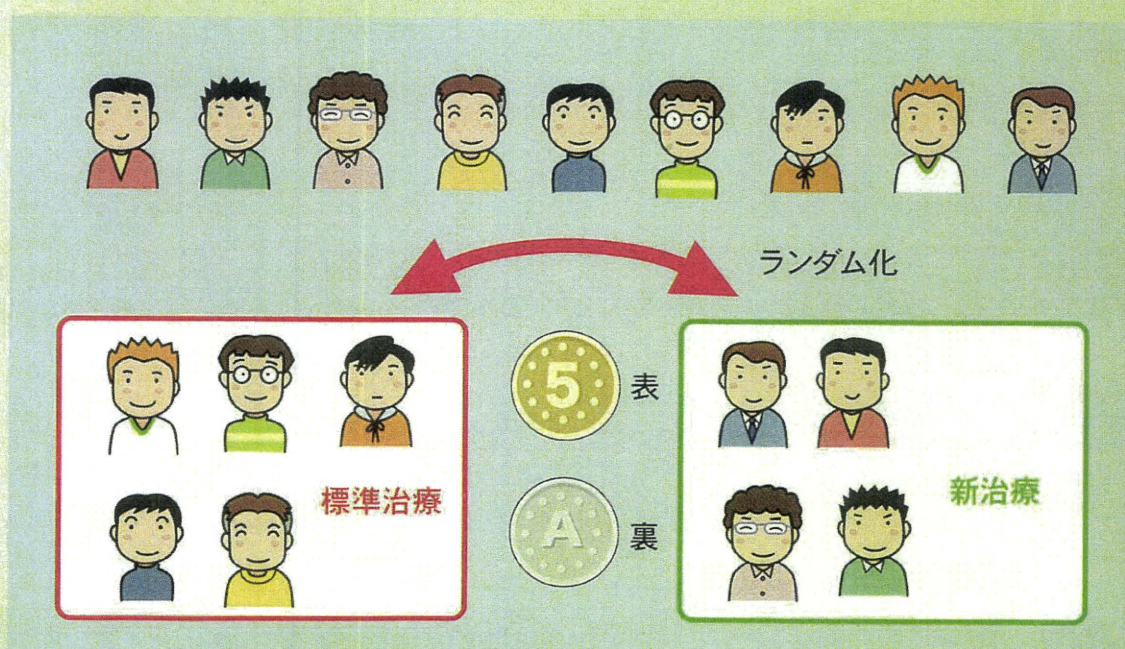
ランダム化比較試験

無作為化比較試験，RCT（アールシーティー；Randomized Controlled Trial）とも呼ばれます。

これは，考えられうる中で最も優れた臨床試験の方法で，患者さんを登録された順でランダムに2グループに分け，一つのグループにあたった患者さんには現時点で一番よいと考えられる標準治療，もう一つのグループにあたった患者さんにはまだ評価が定まっていない（これから評価したい）新治療を行い，最終的に2つのグループの比較を行って，治療法の優劣を決める方法です。

ランダムに分けるとは，コインを投げて表が出るか，裏が出るかをイメージすればいいでしょう。実際には，もっと厳密にコンピュータを使って計算した確率に基づいて，どちらの治療を受けるかが決定されます。ランダムに分けることで，標準治療を受ける患者さんたちと新治療を受ける患者さんたちがお互いに似通ったグループになり，標準治療と新治療の違いが調べられるようになります。

臨床試験が終わって結果が出るまで，患者さんにとっても医師にとってもどちらの治療がよいかはわからないわけですから，ランダム化するときには，どちらの治療がよいのかわかりません。新しい治療に当たった方が得な感じがするかもしれませんが，第Ⅲ相試験でランダム化比較試験を行った結果，新治療が勝つ確率は残念ながら必ずしも高くありません。その場合，標準治療に当たった方が結果的にはよかったということになります。どちらがよいか誰にもわからないときだけ，ランダム化比較試験が行われると考えればよいでしょう。



（日本臨床腫瘍研究グループ〔JCOG〕作成）

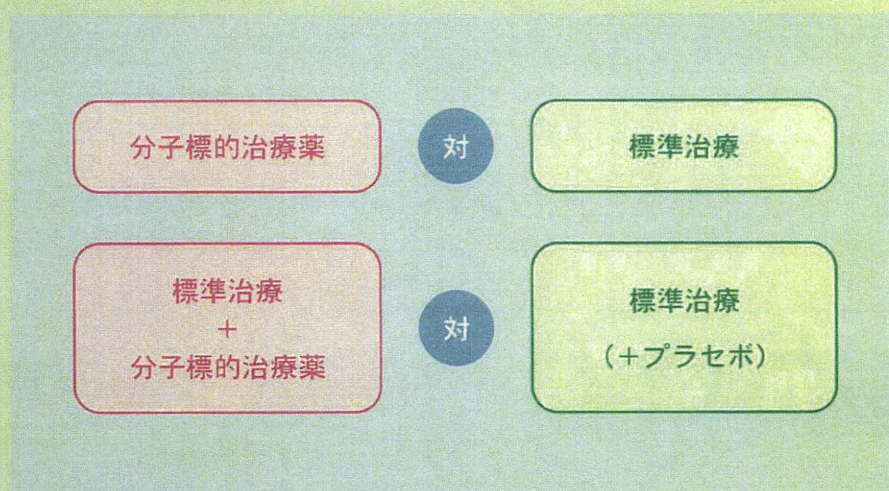
プラセボとは

がんの治療は、一つの薬で行うこともありますが、複数の薬を組み合わせで行うこともよくあります。

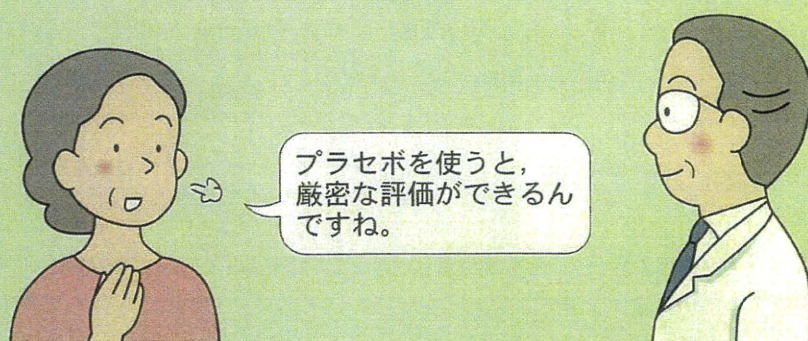
分子標的治療薬の場合にも、これまでの治療の代わりに分子標的治療薬を用いた方がよいのか、これまでの治療に分子標的治療薬を加えた方がよいのかは、調べてみなければわかりません。ですので、第Ⅲ相試験で行われる比較にも、この二つのパターンがあります。

標準治療に分子標的治療薬を加えたものと標準治療を比較する場合には、試験を行う医師側も患者さんの側も、新しいものを加えるのだからきっといいだろうと思いがちです。人間の力とはすごいもので、そう思い込むと実際の効果がよくなることがあることが知られています。これをプラセボ効果と呼びます。実際の効果が変わらなくても、医師側での評価も思い込みで間違ってしまうことがあることも知られています。

このような思い込みによる効果を防ぐために、標準治療だけのグループにも、分子標的治療薬と同じ形をしています。実際には作用のない薬（プラセボ）を用いることがあります。プラセボを用いるのは、非常に厳密な評価を行おうと思っている試験といえるでしょう。



(日本臨床腫瘍研究グループ [JCOG] 作成)



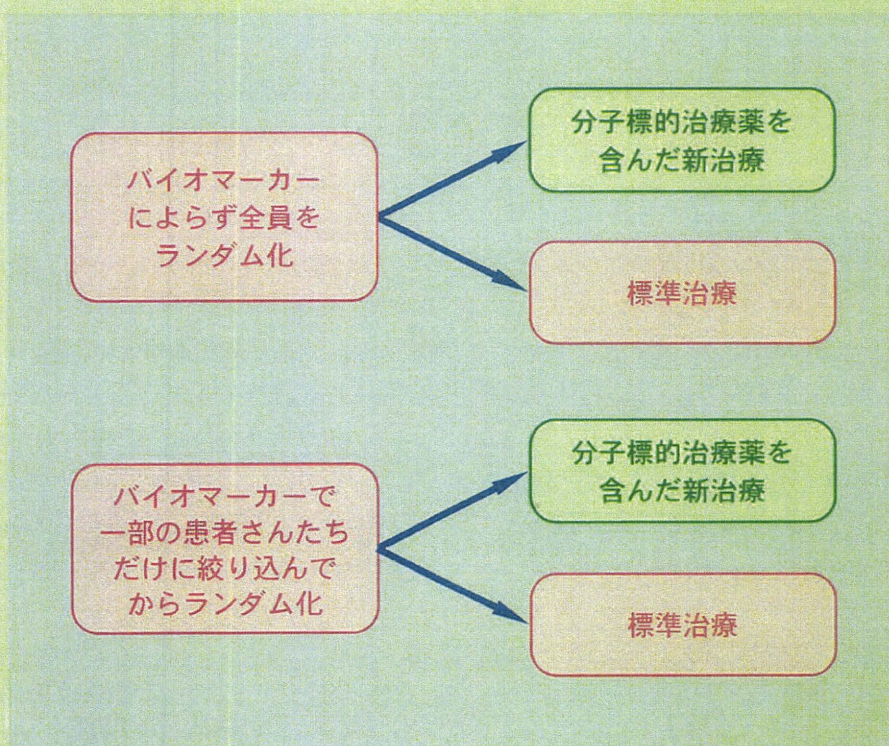
分子標的治療薬と個別化治療

これまで、分子標的治療薬は個別化治療につながるという説明をしてきました。しかしながら、実際には個別化治療ができるかどうかは、はじめからわかっているわけではありません。臨床試験を行っている段階では、ある特性を持った一部の患者さんだけに絞り込まず、より広い患者さんを対象に効果があるかを調べることから始めることも多いです。

ある程度の個別化が最初から期待されている場合には、治療が効きそうな患者さんを選んで臨床試験が行われることもあります。その場合でも、その人たちにこれまでの標準治療より分子標的治療薬が効果があるかどうかは調べてみないとわかりません。

どちらの方法がよいかは状況次第ですので、いずれにしろ、順を追って厳密に臨床試験を行い、しっかり評価することが新しい治療開発につながります。

がんの治療開発は、このような継続的な努力と患者さんの協力によって、少しずつ進歩してきました。今後もしっかりと進めていくことが必要です。



(日本臨床腫瘍研究グループ [JCOG] 作成)

(山本精一郎)



話題

CTCAE ver4.0*

中村 健一** 山下 紀子** 福田 治彦**

Key Words : CTCAE, NCI-CTC, adverse events, MedDRA, JCOG

CTCAEとは

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)とは、米国National Cancer Institute (NCI)の一部門であるCancer Therapy Evaluation Program (CTEP)が主体となって作成した、がん領域で観察される有害事象の網羅的な「リスト」であり、同時に有害事象を評価する「ものさし」でもある。CTCAEは“common”と名のつくとおり世界共通の有害事象評価規準として用いられることを意図して作成されており、これまで臨床試験における有害事象判定に汎用されてきた。CTCAEは有害事象の報告のみならず、臨床試験プロトコルにおける適格規準や治療変更規準、用量制限毒性規準などにも広く用いられている。

NCIにより1983年に最初に作成された有害事象評価規準はNCI-Common Toxicity Criteria (CTC)と呼ばれ、当初リストアップされた有害事象の数は50程度であったが、1998年には有害事象の数を300近くにまで大幅に増やしたNCI-CTC v2.0が公表されている。NCI-CTCは、「化学療法」の有害事象の記録と分析のために作成されており、手術合併症は含まれておらず、放射線治療による有害事象はRadiation Therapy Oncology Group (RTOG)/European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)による評価規

準が付録として別個に定められていた。

その後、放射線治療や手術を含めて、あらゆるがん治療のmodalityによる有害事象を網羅的にカバーする辞書的な役割を担うことを念頭に置いた大幅な改訂が行われ、2003年、CTCの「T」にあたる用語をtoxicityからterminologyに変更し、名称も新たにCTCAE v3.0が公表された。なお、NCI-CTC v2.0日本語訳Japan Clinical Oncology Group (JCOG)版と、CTCAE v3.0日本語訳JCOG/Japan Society of Clinical Oncology (JSCO)版については、JCOGホームページで公表されているため参照されたい¹⁾。

2009年5月NCI-CTEPはCTCAE v4.0を公表した²⁾(CTCAE v4.0日本語訳もすでにJCOGホームページで公表済)¹⁾。CTCAE v3.0からv4.0への改訂の最大のポイントは、有害事象名(AE term)をMedical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)対応としたことである。後述するように、わが国の治験では厚生労働省からの通知によりMedDRAを使用することが求められているが、研究者主導臨床試験ではMedDRAが用いられることはほとんどなく、これまで広くCTCAE v3.0が用いられてきた。MedDRAとCTCAE v3.0は、それぞれ異なるフォーマットを用いていたため、一方のデータを他方へ読みかえることは容易でなかった。今回のCTCAE改訂の主たる狙いはAE termをMedDRA対応とすることで、デー

* Concepts of revised Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE ver4.0).

** Kenichi NAKAMURA, M.D., Noriko YAMASHITA, RPh., CCRP & Haruhiko FUKUDA, M.D.: 独立行政法人国立がん研究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

表1 MedDRAの構造

	階層	数	例
SOC	System Organ Class 器官別大分類	26分類	心臓障害
-HLGT	High Level Group Term 高位グループ用語	332グループ	不整脈
-HLT	High Level Term 高位語	1,688語	上室性不整脈
-PT	Preferred Term 基本語	18,075語	心房頻脈
-LLT	Lowest Level Term 下層語	66,135語	発作性心房頻脈

タの標準化を進めることで、より広いデータの共有を可能とすることである。

MedDRAとは

MedDRAとは、国際的に共通の薬事関連用語集として日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH)が作成した、症状、徴候、疾患などに対応する網羅的な医学用語集である。CTCAEはがん領域の用語しかカバーしていないことに対してMedDRAは全疾患領域の用語を包括的にカバーしている。オリジナルのMedDRAは、米国のMaintenance and Support Services Organization (MSSO)で管理されており、原則年2回更新される。MedDRAの日本語版であるMedDRA/Jは、財団法人日本公定書協会が管轄するJapanese Maintenance Organization (JMO)が提供および維持管理を行っている。日本では、厚生労働省医薬食品局により、薬事法に基づく医薬品副作用報告、治験における副作用報告および安全性定期報告についてはMedDRA/Jの使用が必須で、承認審査資料に用いる副作用名などの用語については、可能な限りMedDRA/Jを使用することが推奨されている(薬食安発第0325001号、薬食審査発第0325032号、2004年3月25日)。

MedDRAの構造を表1に示す。MedDRAは26の器官別大分類(System Organ Class: SOC)を頂点とする5階層のピラミッド構造からなっている。SOCは臓器や病因ごとの26のサブセットからなる最上位の階層であり、他方、最下層の

表2 v3.0→v4.0の主な変更点

・大分類が「カテゴリー」からMedDRAの「SOC」へ変更 —死亡カテゴリーの廃止
・AE termは下層語(LLT)と完全対応 —Short nameの廃止
・「包括用語—選択」の廃止
・AE termの“definition”の新設

LLTには多様な病態に対応可能な66,000あまりの用語が存在する。MedDRAでは網羅性が重視されているため、たとえば「蕁麻疹」という基本語(PT)の下には急性蕁麻疹、再発蕁麻疹、アレルギー性蕁麻疹、皮下蕁麻疹、薬剤性蕁麻疹、蕁麻疹様紅斑、膨疹・・・と似通った多くの類義語がLLTとして並べられており、これらは病態として排反にはなっていないことに注意が必要である。

CTCAE v3.0からv4.0への変更点(表2)

1. 大分類が「カテゴリー」からMedDRAの「SOC」へ変更

CTCAE v3.0は、「カテゴリー(category)」—「有害事象(adverse event)」の2階層構造となっており、それぞれの有害事象について、「グレード(grade)」と「因果関係(attribution)」を評価するという構造となっていた。たとえば、胆嚢炎が生じた場合、まずはカテゴリーとして「肝胆臓」を選択し、その上で肝胆臓カテゴリー内の「胆嚢炎」を選択するといった具合である。

CTCAE v4.0ではv3.0と同じく有害事象は2階層構造となっているが、有害事象をまとめる大分類としてカテゴリーが廃止され、代わりにMedDRAのSOCが大分類として用いられている。

表3 CTCAE v3.0とv4.0の対比

A: CTCAE v3.0(例: 味覚障害)

カテゴリ	有害事象	Short name	Grade				
			1	2	3	4	5
消化管	味覚変化(味覚障害) Taste alteration (dysgeusia)	味覚変化 Taste alteration	味覚の変化はあるが食生活は変わらない	食生活の変化を伴う味覚変化(例: 経口サプリメント); 不快な味; 味の消失	—	—	—

B: CTCAE v4.0(例: 味覚障害)

SOC	AE term	Grade					用語の定義
		1	2	3	4	5	
胃腸障害	味覚異常 Dysgeusia	味覚の変化はあるが食生活は変わらない	食生活の変化を伴う味覚変化(例: 経口サプリメント); 不快な味; 味の消失	—	—	—	食物の味に関する異常知覚. 嗅覚の低下によることがある.

胆嚢炎の例では, SOC「肝胆道系障害」の中から, 「胆嚢炎」というAE termを選択するといった具合である. 基本構造は同じで「カテゴリ」-「有害事象」という2階層の呼び方が, MedDRAに対応して「SOC」-「LLT」に変わったということであるが, v3.0のカテゴリ(28カテゴリ)とv4.0のSOC(26分類)は一対一には対応しておらず, 死亡, 成長と発達, 出血, 疼痛, 症候群の5カテゴリは廃止されている. なお, 治療関連死が生じた場合, CTCAE v3.0ではどの有害事象のgrade 5としても分類できない場合に「死亡」カテゴリを用いることとなっていたが, v4.0ではこのような場合「SOC: 全身障害および投与局所様態」の「死亡NOS」あるいは「突然死NOS」に分類する.

2. MedDRA「下層語(LLT)」への対応

CTCAE v4.0のAE termはMedDRAにおけるLLTの中から選択されている. これと同時にCTCAE v3.0におけるshort nameは廃止となり, 新たに「用語の定義」が定められた. CTCAE v3.0とv4.0の基本構造を表3に示す.

一般にLLTに対応することにより, 概念的により細かな病態への対応が可能となっている. たとえば, v3.0の「心弁膜疾患」は, v4.0では「大動脈弁疾患」, 「僧帽弁疾患」, 「肺動脈弁疾患」, 「三尖弁疾患」に分けられている. これらは詳細な分類が求められる状況ではreasonableな変更と言えるだろう.

他方, LLTに対応するために概念的に重複する病態が別個の用語に分けられた例もある. たとえば, CTCAE v3.0における「Fatigue (malaise, leth-

argy, asthenia): 疲労(倦怠感, 嗜眠, 無力)」は, CTCAE v4.0では「Fatigue 疲労」, 「Malaise 倦怠感」, 「Lethargy 嗜眠」と別々の独立したAE termとして設定されている. 実際の臨床現場では, 1つの病態を, この3つの似通ったAE termの中のいずれに分類するかが問題になるが, この問題への対策の一つとして, CTCAE v4.0ではそれぞれのAE termに対して「用語の定義」が定められている.

- ・ Fatigue 疲労: 日常生活の遂行に十分なエネルギーが明らかに不足し, 全身的に弱くなった状態
- ・ Malaise 倦怠感: 全身的な不快感, だるさ, 元気がない
- ・ Lethargy 嗜眠: 精神的, 肉体的な活動性定価を特徴とする意識レベルの低下

これらの用語の定義はAE termを選択する上で一つの手がかりにはなるが, 上記の定義のように, 定義自体が類似しているものもあり, 必ずしも用語の定義が類義語の選択において十分な助けになるとは限らない. CTEPのホームページに掲載されているFAQによれば, このような場合には, LLTより1つ上位の分類である基本語(PT)の中から選択することが勧められているが, いちいちPTが何かをMedDRAで確認するのも非現実的であろう(この場合「疲労 Fatigue」). 実際の臨床試験での運用を考えると, 頻出することが予想される有害事象に関しては, 類似す

表4 包括用語－選択用語の廃止

・v3.0では…		
[カテゴリー]	[包括用語]	[選択用語]
消化管	— 消化管閉塞	— 回腸
・v4.0では…		
[SOC]	[AE term]	
胃腸障害	— 回腸閉塞	

るAE termの中から1つを選択してあらかじめcase report formに記載しておき、その発生頻度を集計することが実践的と考えられる。

3. 「包括用語－選択項目」の廃止

MedDRAのLLTへ完全対応したことに伴い、これまでの包括用語、選択項目は廃止された(表4参照)。CTCAE v3.0では機械的イレウスが生じた場合、「消化管」カテゴリーからまず包括用語として「消化管閉塞」を選択し、選択項目として空腸あるいは回腸、小腸NOSのいずれかを選ぶこととなっていた。これに対して、CTCAE v4.0ではAE termがLLT完全対応となったため、SOC「胃腸障害」の下のAE termである「空腸閉塞」、「回腸閉塞」、「小腸閉塞」のいずれかを直接選択することとなる。CTCAE v3.0では、包括用語の欄に並んだリストから適切な部位を選択できたが、v4.0ではまず「部位」を決定してから索引にあたる必要がある。消化管閉塞に関連する「部位」のリストを知りたいければ、電子ファイルを用いて「閉塞」と入力して検索をかけるしかない。

また、これまで包括用語で規定していた規準はv4.0では使えなくなる。たとえば、CTCAE v3.0では、治療変更規準において「G 3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)－選択」が生じた場合は治療を休止、といった規定が可能であったが、CTCAE v4.0では包括用語が廃止されたため、「上気道感染」、「肺感染」、「胆道感染」、「膀胱感染」、etc.が生じた場合は治療を休止する、といった具合にひとつひとつuniqueなAE termを治療変更規準の中に含めなければならなくなった。

もう一つ、特に「感染」に関する注意点として、v3.0で「G 3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)－胆道」に相当する有害事象は、v4.0では「胆道感染」と「好中球減少」の2つのAE termを選択してそれぞれgradingを行わなければならない、

という点があげられる。これは、当然「G 0-2の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)－選択」についてもあてはまる。この点はv3.0からv4.0へデータを変換する際にも注意が必要である。

CTCAE v4.0では、AE termがより細かなLLT対応となり、かつ「包括用語－選択項目」がそれぞれ独立したAE termとなったことから、有害事象の数としては、CTCAE v3.0の428(包括用語を1つとカウント)から、v4.0では790にほぼ倍増した。ただし、CTCAE v3.0で包括用語の中の選択項目をそれぞれ1つずつカウントすると有害事象数は1,059に上るため、有害事象数としては790へむしろ整理されたという見方も可能である(v4.0では、これまで実際にはほとんど報告されなかった用語が削除されたり、概念として重複する用語が整理されたりしている)。

CTCAE v3.0からv4.0への読みかえ

CTCAEが改訂となったことに伴い、現在進行中の試験の扱いが問題となるが、JCOGではNCI-CTC v2.0からCTCAE v3.0へ改訂されたときと同じく、登録開始後の試験については原則としてv3.0のまま試験を継続し、結果もv3.0で提示する方針である。一方、現在登録開始前で準備中の試験については、順次v4.0へ対応する予定としている(過去の試験との有害事象の比較可能性が重視される試験や、v3.0で進行中の試験との統合解析が予定されている試験などではv3.0を用いることもありうる)。

CTEPのホームページではv3.0とv4.0のAE termの対応を示したmapping documentが公開されており²⁾、これを用いれば現在登録中の試験であってもv3.0からv4.0に読みかえることは可能である。実際、米国のNCIがスポンサーである試験では、2009年10月をもって、登録開始後の試験も含めたすべての試験をv4.0へ読みかえることになっている。

CTCAE使用上の一般的な注意点

1. 有害事象の定義

CTCAEにおける有害事象(AE)とは、「治療や処置に際してみられる、あらゆる好ましくない症状、徴候、疾患、臨床検査値の異常であり、

治療や処置との因果関係は問わない」と定義されている (CTCAE v3.0のInstructions and Guidelinesによる)³⁾。つまり、AEの中には治療との因果関係があるものと、ないものの両方が含まれている。CTCAEにおける有害事象のgradingと因果関係の考察は独立して行うべきで、因果関係の有無で有害事象のgradeを変更してはならない。

なお、JCOGではNCIにならって治療との因果関係をdefinite, probable, possible, unlikely, not relatedの5段階に分け、possible以上を「因果関係あり」と判断している⁴⁾。また、治療との因果関係のある有害事象を「有害反応(adverse reaction: AR)」と呼び、治療の中でも特に「医薬品」との因果関係がある有害事象を「薬物有害反応(adverse drug reaction: ADR)」と呼んで使い分けている。

2. Gradingの目安

CTCAEでは有害事象の重症度を5段階に分類しているが、これはv4.0でも踏襲されている。Gradingの原則は以下のとおりで、v3.0とほぼ同様である。

- ・ Grade 1: 軽症。症状がない、または軽度の症状がある。臨床所見または検査所見のみ。治療を要さない。
- ・ Grade 2: 中等症。最小限/局所的/非侵襲的治療を要する。年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限。
- ・ Grade 3: 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない。入院または入院期間の延長を要する。活動不能/動作不能。身の回りの日常生活動作の制限。
- ・ Grade 4: 生命を脅かす。緊急処置を要する。
- ・ Grade 5: 有害事象による死亡。

CTCAE v4.0で新たに記述が加わった「日常生活動作の制限」は、大部分の読者にとってあまり馴染みのない言葉であろう。Grade 2の定義に含まれる「身の回り以外の日常生活動作(instrumental ADL)」とは、日常生活を送る上で必要な比較的高度なスキルを指し、具体的には、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などを指す。一方、grade 3の定義に含まれる「身の回りの日常生活動作(self care ADL)」とは、日常生活を送るための必要最低限の行為が独力で可能であることを指し、具体的には、入浴、

着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態を指している。

3. “Nearest match”の原則

臨床現場で観察される有害事象が複数のgradeの定義に該当するような場合には、「最も近い内容のgradeにgradingする(nearest match)」という原則がNCI-CTC v2.0マニュアルで明記されている。したがって、「少しでもあてはまったら重い方のgradeにgradingする」というのは誤りであり、総合的に判断すべきである。CTCAE v3.0の「解説と指針(Instructions and Guidelines)」³⁾にあたる指針はv4.0ではまだ公開されていないが、この原則は引き続き踏襲されると考えてよい。

4. Indicated vs. required

CTCAE v3.0において最もよくみられた誤解の一つに、食欲不振の「Grade 3: 輸液を要する」に対して、患者の希望で点滴を行ってしまったのでgrade 3とするという誤用があげられる。この場合、grade 3にするかどうかは医学的に輸液が必要であったかどうか(what should be done)で判断されるべきであり、実際に行ったかどうか(what was actually done)で判断すべきではない。CTCAE v4.0では、grade 3の定義の多くに「入院または入院期間の延長を要する」が含まれているが、これも同様に「医学的判断として」入院あるいは入院期間の延長が必要であったかどうかで判断されるべきである。

5. “No modification at baseline”の原則

「治療前(baseline)の状況によりgradeを調整しない」という原則である。たとえば、治療前からgrade 1の有害事象がみられ、治療開始後にgrade 2になった場合「grade 2 - grade 1 = grade 1」といった調整は行わず、あくまでもgrade 2とする。同様に、治療前からgrade 2で、治療後もgrade 2の場合も、grade 2のAEである。ただし、この場合、治療との因果関係はgradingとは別個に判定されるべきで、「unlikely」か「not related」と判断されるであろう。

CTCAE v4.0今後の動き

JCOGでは、2009年5月のCTCAE v4.0オリジナル版の公表を受けて、2009年12月にJCOGホー

ムページ上でCTCAE v4.0日本語訳JCOG版を公表した。NCIではCTCAE v4.0は主に電子媒体上で使用されることを想定しており、紙ベースの冊子は作成しないとしているが、日本ではすでにいくつかの企業によりCTCAE v4.0日本語版の小冊子が作成されている。

NCI-CTEPでは、今後CTCAE v3.0に存在した Navigation Note (検索上の注意) や Also Consider (関連AE) をv4.0でも整備する予定と聞いている。CTCAE v3.0の Navigation Note には、グレードの判断に必要な情報も含まれていたが(例：低アルブミン血症時の血清カルシウム値補正)、公表中のv4.0にはそれらが存在しないため、どのように対処すべきか、という質問がJCOGに多く寄せられている。JCOGとしては、NCI-CTEPのグレード判断の方針には変更はないと考え、v4.0の Navigation Note が公表されるまでは、v3.0のものをそのまま採用して運用している。また、CTCAE v4.0対応の「解説と指針」についてもオリジナル版が出版され次第、JCOGで翻訳を行う予定である。

CTCAE v4.0公表時の情報では、v4.0は2年ごとにメジャーな改訂が行われることになっている。また、SOCやAE termがMedDRA対応となっていることから、年1回のMedDRAの改訂にあわせたCTCAE修正も行われる見通しである。その他、細かい不整合などに関する改訂は随時行

われる予定である。JCOGでもすでにいくつかの gradingなどの不整合を見つけており、これらは定期的にNCI-CTEPに申し入れ、修正を依頼している。

また、日本語のAE termもMedDRAの日本語版であるMedDRA/Jの用語をそのまま用いているため、MedDRA/Jの改訂にあわせて日本語版の改訂も随時行っていく予定である。

文 献

- 1) JCOGホームページ。 Available from : URL : <http://www.jcog.jp>
- 2) National Cancer Center, Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and Common Toxicity Criteria (CTC). Available from : URL : http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
- 3) National Cancer Center, Cancer Therapy Evaluation Program, CTCAE v3.0, Instructions and Guidelines. Available from : URL : https://webapps.ctep.nci.nih.gov/webobj/ctc/webhelp/welcome_to_ctcae.htm
- 4) JCOG臨床安全性情報取扱いガイドライン。 Available from : URL : http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_16.pdf

* * *



話題

がん臨床試験における被験者保護と研究倫理*

高島 淳生** 福田 治彦** 山下 紀子***

Key Words : research ethics, ethical requirements, clinical trial, institutional review board, human research protections

はじめに

臨床試験はヒトを対象とした実験(experimentation)である¹⁾。動物実験を含む基礎研究のみでは、ヒトに対する有効性と安全性を十分に予測することは不可能であり、治療開発には臨床試験がどうしても必要となる。医学の進歩に臨床試験が不可欠であることは、ヘルシンキ宣言²⁾の序文、および臨床研究の倫理指針³⁾の前文にも述べられている。そして、ヒトを対象とした実験である以上、最低限守らなければいけないものが研究倫理である。本稿では、臨床試験に携わるうえで最低限知っておきたいと考えられる倫理(研究倫理)について概説する。前半は研究倫理がどのように確立してきたかについて述べ、後半は臨床医であっても理解しやすく、実践しやすいEmanuelの7つの倫理要件について述べる。

研究倫理の確立

臨床試験の二本柱は“倫理”と“科学”といわれる。いくら科学的に正しい試験であっても、倫理的に正しくなければ人体実験となってしまう。臨床試験の歴史を振り返ると、倫理的に問題があり、スキャンダル/事件としてマスコミに報じられ、社会問題に発展した研究も多数ある。研究倫理には、これらのスキャンダル/事件に対応する形で徐々に確立してきた経緯がある。以

下にその過程を述べる。

1. 研究倫理のはじまり

臨床研究に対する国際的な倫理規範は1947年に発表されたニュルンベルク綱領が嚆矢とされている。このニュルンベルク綱領は、第二次世界大戦中にナチスが行った人体実験を裁いたニュルンベルク裁判の結果、起草されたものである。この綱領は10項目からなるが、この中で特に「ヒトを対象とする研究は被験者の自発的な同意が不可欠である」はインフォームドコンセントの概念をはじめて示しており、後に作られた多くの研究倫理のガイドラインに多大な影響を与えている。しかし、ニュルンベルク綱領はナチスが行ったような人体実験に対して作成された倫理規範であり、治療開発を目的とした臨床試験には十分なものではなかった。

ニュルンベルク綱領を発展させ、ヒトを対象とするすべての医学研究に対する倫理原則として作成されたのがヘルシンキ宣言である。1964年に発表され、その後も時代に沿って内容が修正/追加されており、2008年版が最新版となる。ヘルシンキ宣言は、医学の進歩にはヒトを対象とした「実験」に頼らざるを得ないといううえで、満たすべき要件を規定したものである。主な内容を列記すると、①臨床研究は一般的な科学的原則とその時点での網羅的な知識に基づくべきであること、②研究内容はプロトコール(研究計

* Human research protections and research ethics for clinical trials.

** Atsuo TAKASHIMA, M.D. & Haruhiko FUKUDA, M.D.: 国立がん研究センター 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

*** Noriko YAMASHITA, M.D.: 国立がん研究センター中央病院 臨床試験・治療開発部

画書)に明記され、研究開始前に第三者からなる委員会の審査を受けるべきこと、③適切な資格を有する研究者によってのみ行われること、④被験者に対して予想されるリスクとベネフィットが十分に考慮されること、⑤被験者の参加は十分に知らされたうえでの自発的な同意に基づくこと、⑥結果の発表は正確であること、が述べられている。

さらに、ニュルンベルク綱領とヘルシンキ宣言をもとに、国際医学科学団体協議会(Council for International Organization of Medical Science; CIOMS)と世界保健機関(World Health Organization; WHO)により、「人を対象とする生物医学研究の国際倫理指針」が発表された⁴⁾。このガイドラインは特に発展途上国を考慮して作成されている。

2. 米国における研究倫理確立の流れ

米国では上記ガイドライン以外に研究倫理に関する法律が整備されている。それらが作成されるに至った経緯を歴史的背景とともに説明する。

医学研究は第二次世界大戦前後より、軍事研究の一貫と考えられるようになり、国家プロジェクトとして巨額の資金が投じられることとなった。それに伴い、臨床試験が積極的に行われるようになったが、その多くは、囚人や孤児、精神障害者などの社会的弱者が対象であり、彼らに参加するか否かの選択の自由はなかった。これは、その当時、戦時体制であったこともあり、個人の利益・尊厳より、社会の利益が優先されるという考えが影響していると考えられる。

上記の流れには1966年に転換期が訪れる。それは非倫理的な研究が米国内で数多く行われていることを告発する論文⁵⁾をBeecherが発表したことに始まる。その論文は、肝炎ウイルスの感染力の研究のために知的障害児に人為的に肝炎を罹患させたウィローブルック肝炎研究や、がんに対する免疫力を研究するために慢性疾患の末期患者にがん細胞を皮下注射したユダヤ人慢性疾患病院研究など22の研究について述べられている。これら22の研究の結果の多くは著明な雑誌に掲載されており、研究者はもちろんのこと、雑誌の査読者も倫理的に間違った研究であ

るとの認識がなかったことが推測される。Beecherの告発により、非人道的な臨床試験が米国内で行われていることを国民が知ることとなり、国として臨床研究に対する倫理規範の整備が必要であると考えられ、1966年にはガイドラインが作成されるに至った。

しかしながら、ガイドラインには法的な規制はなく、ガイドラインが発表された後も非倫理的な臨床試験が相次いでスキャンダルとして報道された。その中でもタスキギー梅毒研究は特に悪名高き臨床研究である。この研究は米国南部地方のタスキギーの公衆衛生局、つまり公的機関によって約40年にわたり実施された。黒人のみを対象として、梅毒に罹患した際に無治療で観察するとどのような経過をたどるかをみた研究である。本人には梅毒の罹患は説明されておらず、また、研究開始後に梅毒の特効薬であるペニシリンが使用可能となったにもかかわらず無治療のまま自然経過が観察されたため、梅毒による死亡、失明、精神障害をきたした被験者が多く認められた。この研究は1972年ニューヨーク・タイムズ紙にスキャンダルとして報じられた。また、貧しい黒人のみを対象としており、反人種差別運動とも連動して大々的に取り上げられることとなった。

タスキギー事件を通じて、研究倫理に対する国民の関心が一層高いものとなり、1974年には医学研究全般にわたる規制を目的とした世界初の法律“国家研究法(National Research Act)”が成立するに至る。国家研究法により、臨床研究を実施する機関にInstitutional Review Board (IRB)の設置が義務づけられ、被験者保護を法制化し、さらに「生物医学と行動学研究における被験者保護のための国家委員会」が設立された。この国家委員会により臨床研究の倫理規準が検討され17の報告書が発表されたが、その1つが「被験者保護のための倫理原則およびガイドライン」、通称ベルモントレポートである⁶⁾。

ベルモントレポートの倫理規範は①「人格の尊重(respect for persons)」、②「善行(beneficence)」、③「正義(justice)」の3原則からなり、これらはそれぞれ、「インフォームドコンセント」、「リスク/ベネフィットの評価」、「適正な被験者

選択」として臨床研究で実践されている。このベルモントレポートを根本原則とした連邦行政規則として、国立衛生研究所(National Institute of Health ; NIH)が「45CFR46」⁷⁾を、食品医薬品局(Food and Drug Administration ; FDA)が「21CFR50, 56」⁸⁾を作成した。しかし、機関ごとに規則が異なることが問題であったため、全体を包括した普遍的なルールとして1991年に45CFR46のpart Aの部分に14省庁が賛同することとなった。45CFR46のpart Aは「共通規則(通称コモンルール)」と呼ばれ、現在の米国の倫理規制法令の根幹となっている。

Emanuelの7つの倫理要件

前述した通り、研究倫理の原則は個別の事件やスキャンダルに対応するために作られてきたものが多く、必ずしも網羅的/系統的ではないという批判があった。また、倫理の専門家でない研究者にとって前述のガイドラインは理解し難く、さらに具体性に欠けるとの指摘もあった。これに答えるべく、Emanuelらは2000年に“*What Makes Clinical Research Ethical?*”というタイトルの論文で新しいガイドラインを発表した⁹⁾。このガイドラインでは、倫理的に妥当な臨床研究とはどのような研究であるか? を以下の7つの要件(The 7 Ethical Requirements)のフレームワークで説明している。

- (1)社会的/科学的価値(Social or Scientific Value)
- (2)科学的妥当性(Scientific Validity)
- (3)適正な被験者選択(Fair Subject Selection)
- (4)適切なリスク/ベネフィットバランス(Favorable Risk-Benefit Ratio)
- (5)第三者審査(Independent Review)
- (6)インフォームドコンセント(Informed Consent)
- (7)候補者を含む被験者の尊重(Respect for Potential and Enrolled Subjects)

上記の7要件すべてを満たしてはじめて倫理的な臨床研究であるとEmanuelらは述べている。以下に7要件の詳細を説明する。なお、Emanuelの倫理要件は2004年に“*研究を実施する地域社会との連携(Collaborative Partnership)*”の1要件が追加され8要件となっているが¹⁰⁾、この8要件目は、主に発展途上国で行われる治験を想定

したものであり、やや難解でもあることから、本稿ではオリジナルの7要件について説明する。

(1)社会的/科学的価値

臨床研究は、それにより得られる結果が価値あるもの(valuable)でなくてはならない。「価値」とは、医療の進歩・発展に直接貢献すること、または直接貢献するものでなくても、人体の仕組みの解明に役立つ重要な知見等、将来の医療の進歩に結びつくこと、とされる。逆に、臨床的に意味のない仮説の検討や、一般化できない結果しか得られないもの、すでにわかっていることしか導き出せないムダな重複は、「価値がない」研究であり、非倫理的であるということである。

理念的には単純であるが、実際の研究でこれを実践するのは実は容易ではない。なぜなら、社会的/科学的価値を正しく判断するには、研究が実施される分野についての、最新で網羅的かつ公平な知識が必要であり、臨床研究の結果が得られるのが計画時点から数年後であることを考えると、予測し推論する能力や想像力も必要となるからである。実際には、すでに報告されているエビデンスをくまなく調べることはもちろんのこと、現在行われている臨床試験についても把握する必要がある。現在行われている臨床試験は臨床試験登録システムを利用すると検索することができる。代表的な臨床試験登録システムとして、米国のClinicalTrials.gov(<http://clinicaltrials.gov/>)、日本ではUMIN臨床試験登録システム(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)がある。

研究者には、研究により得られる結果の価値が十分高いことを第三者に示す説明責任があり、通常は研究計画書(プロトコル)の背景にそれを記述して、(4)の第三者審査により認められてもらいお墨付をもらう、という構造である。

(2)科学的妥当性

倫理的な研究であるためには、方法論的に正しく実施される必要がある。明快かつ科学的に研究目的が記述され、一般に正しいと認められた科学的原則に基づく解析方法を用い、信頼できる実施手法によりデータ管理され、十分な検出力を有していなくてはならない。試験デザイ