

特集 臨床研究・臨床試験の信頼性確保への取り組み

がんの多施設共同研究グループによる 共通ガイドライン (モニタリング・監査・有害事象報告)

日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG)/国立がん研究センター

中村 健一 柴田 大朗 福田 治彦

西日本がん研究機構 (WJOG)

中村 慎一郎

日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG)/国立病院機構名古屋医療センター

齋藤 明子

婦人科悪性腫瘍研究機構 (JGOG)/北里大学

青谷 恵利子

日本臨床研究支援ユニット (J-CRSU)

関根 信幸

成人白血病治療共同研究グループ (JALSG)/長崎大学

本田 純久

はじめに

近年、特にがん領域では多数の多施設共同試験グループが構築され、多くの臨床試験が実施されている。それらのグループが臨床試験を実施する際に従うべき規範はヘルシンキ宣言¹⁾や「臨床研究に関する倫理指針」²⁾であったが、これらは主に被験者保護に重点を置いており、研究の質や具体的な臨床試験の実施手順については触れられていなかった。そのため、日本で実施されてきた臨床試験の「質」は玉石混淆であり、臨床試験の実施手順についても各グループがそれぞれ独自の方法で行ってきた。この①研究の質を担保するための規範の不在と、②実施手順の多様性が、最近の研究不正の事例を生じさせてきた大きな要因と考えられる。

①の研究の質を担保するための規範については、2015年4月から施行される「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」³⁾(以下、統合指針)で、侵襲を伴う介入研究については、モニタリングや監査、

情報の保管義務、臨床試験データベースへの試験結果の登録義務など、研究の「質」を保つための規定が盛り込まれた。

一方、②の実施手順の多様性については、統合指針でも具体的なモニタリングや監査の手法については研究ごとに適切に規定することとされている。研究の多様性から考えると、モニタリングや監査の手法を一律に規定できないのは当然であるが、他方で、これらについて一定の指針がなければ現場で混乱をきたし、研究の質を一定水準以上に保つという当初の目的を達成できない危険性がある。

これらの背景から、主にかん領域で第Ⅲ相試験を実施する6つの恒常的な多施設共同試験グループが集い、試験実施手順の標準化と、研究の質の向上を目指して、3つの共通ガイドラインを作成した。モニタリングと監査のガイドラインは2015年1月末に公開済みであり(<http://jctn.jp/>)、有害事象報告のガイドラインも2015年3月に公開している。

これらのガイドラインは、「薬理と治療」誌の3月号、4月号、5月号にも掲載されるため、詳細はウェブサイトや「薬理と治療」誌をご覧くださいとして、本稿では、共通ガイドライン策定の動機と、標準化・効率化・情報共有のための取り組み、各ガイドラインの概要について述べたい。

標準化の必要性——なぜ共通ガイドラインなのか

1 米国での多施設共同試験グループの再編と標準化

臨床試験の実施手順の標準化の必要性を考えるにあたって、迂遠なようであるがまず近年の米国での取り組みを紹介したい。

米国では1950年代から国が主導して、がんの多施設共同試験グループ (Cooperative Group) が構築されてきた。国の機関である National Cancer Institute (NCI) の Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) という部門が、Cooperative Group に資金提供を行うと同時に、プロトコル審査や試験の進捗管理、有害事象報告のレビューを行っており、また、Cooperative Group に対しては NCI-CTEP が定めたガイドラインに基づき標準化された手順で、モニタリングや監査、有害事象報告を行うよう求めている。つまり、研究費や薬剤提供といった“アメ”を使いつつ、プロトコル審査や実施手順ガイドラインといった“ムチ”によって、試験の質を高く保つという構図である。この仕組みによりこれまで数多くのエビデンスが Cooperative Group から創出され、がんのより良い標準治療を生み出してきた。

しかし最近、試験アイデアの重複や試験実施手順の多様化、試験実施プロセスの遅延といった非効率性が指摘されるようになり、NCIによってこの Cooperative Group を通じた臨床試験実施体制の大幅な改革が行われた⁴⁾。詳細は他稿に譲る⁵⁾が、改革の要点は①これまでに存在した10グループを5グループに減らすことと、②試験実施手順のより高度な標準化である。

①のグループ再編では、これまでは例えば RTOG という放射線治療に特化したグループや、GOG という婦人科腫瘍に特化したグループ、NSABP という大腸がんと乳がんの補助化学療法に特化したグループが存在したものを、すべて multi-disease, multi-modality に対応できる4つの成人腫瘍のグループ

と1つの小児腫瘍のグループに再編した。グループ数を減らすことで、類似の試験コンセプトの重複を排除するとともに、研究費を集中させることで有効に活用し、参加施設を集約することで登録スピードを加速するという狙いがある。

②の実施手順の標準化については、これまでに存在した全グループ共通の患者登録システム (OPEN)、共通の有害事象報告システム (CTEP-AERS) に加えて、共通の EDC システムとして Medidata Rave を導入し、さらに Case Report Form の標準化も進めている。さらにこれらのシステムの標準化をテコにして、グループ間の相互患者登録システム (CTSUS) を構築している。CTSUS の概念を簡単に言えば、ある施設がいずれかの Cooperative Group に参加していれば、そのグループ「以外」の試験であっても、共通の患者登録システム、共通の EDC システムを用いて患者登録を可能にする仕組みである。日本で言えば、WJOG の参加施設からすべての JCOG 試験に患者登録が可能とするような仕組みである。これらのシステムの標準化には研究者および中央支援機構の手間の軽減のみならず、臨床試験の質の担保、データの互換性の向上、共同試験の促進といった数多くのメリットが存在する。さらには最近では実施手順のみならずバイオバンクの集約化も図られている。

このように米国では、迅速な患者登録や効率的な試験実施を目的として、NCI による強力なトップダウンの手法により、グループの集約化と手順の標準化が図られている。

2 日本における多施設共同試験グループの現状

ひるがえって日本の現状はどうであろうか。図1は UMIN-CTR に第Ⅲ相試験を登録しているがんの多施設共同試験グループを示したものである。臨床試験グループの定義が曖昧であるため大学が実施しているものは除いており、実際に多施設共同試験を実施しているグループはさらに多い。米国では成人腫瘍の第Ⅲ相試験グループが全米で4つに再編されているところ、約半分の人口の日本ではこれほど多数のグループが、それぞれ独自の実施手順により、ばらばらに臨床試験を実施しているというのが現状である。統合指針では臨床試験に対するモニタリン

グと監査の規定が盛り込まれたが、モニタリングや監査の仕組みをもたないグループも多いことが予想され、その対応に追われているところと推察される。

では、日本でもできる方策は何であろうか。筆者らが考える方策は、①情報共有、②役割分担、③標準化の3点である。国立がん研究センター研究開発費(26-A-22)による研究班である、「共同研究グループ間およびがん診療連携拠点病院間の連携によるがん治療開発研究の効率化と質的向上のための研究」班〔主任研究者：福田治彦（国立がん研究センター研究支援センター）。以下、福田班〕では、これら3点を実現するためにさまざまな活動を行っている。

1 情報共有，共同試験促進のためのプラットフォーム
(研究者連携小班)

この「ヨコ」の關係の欠如を補うには、言うまで

もなく先にあげた①情報共有が重要となる。日本で実施されている研究者主導臨床試験は UMIN-CTR をはじめとした臨床試験登録システムで検索可能であるが、それだけでうまくいかないのは、臨床試験登録システムに試験概要が登録されるのは試験開始時点であるという理由による。試験開始時点では試験の実施という点で後戻りできない状況も多いため、この段階で調整機能を働かせようとするのは難しい。つまり、他グループの試験について情報共有を行って、その結果、別のアイデアに乗り換えたり、あるいは共同試験として提案したりといったアクションがとれるのは、試験開始後ではなくて、試験の立案段階である。

この問題を解決するために、上記の福田班では、消化管がんの治療開発を進める臨床試験グループの連携小班〔分担研究者：朴成和（国立がん研究センター中央病院）。以下、朴小班〕と、肺がんの治療開発を進める臨床試験グループの連携小班〔分担研究者：山本信之（和歌山医科大学）。以下、山本小班〕が情報共有の取り組みを行っている。朴小班のメンバーは CCOG, HGCSG, JACCRO, JCOG, KSCC, OGSF, TCOG, WJOG の 8 グループ、山本小班のメンバーは CJLSG, JCOG, LOGIK, NEJSG, OLCFSG, TCOG, TORG, WJOG の 8 グループである。朴小班や山本小班では、それぞれ試験立案段階の試験コンセプトを相互閲覧できるウェブサイトを立ち上げ、これらを随時アップデートすることで、試験立案段階での情報共有を図っている。これらのウェブサイトには試験コンセプトを掲載しているだけではなく、共同試験の実施が可能かどうかという情報も掲載し、共同試験の促進を図っている。また、朴小班や山本小班では、定期的に会合をもつことで、face-to-face での情報共有を図ると同時に、相互に共同試験の提案を行っている。

これら朴小班や山本小班の活動には、第 I 相試験や第 II 相試験を実施する、いわば探索的試験グループと、第 III 相試験を行う検証的試験グループとの「タテ」の関係を構築し、先にあげた②役割分担を円滑にするという意味合いも含まれている。朴小班や山本小班には、探索的グループと、検証的グループのいずれもが含まれているため、互いが実施中の試験を知ることで、探索的グループで実施中の試験を円

滑に検証的グループに導出したり、あるいは、検証的グループで試験を実施していない対象を狙って探索的グループで第 I 相試験、第 II 相試験を実施したりといった、有機的な連携が図られることが期待される。

2 実施手順の標準化のためのプラットフォーム (データセンター連携小班)

先にあげた③標準化には、臨床試験の質向上のみならず、他のさまざまなメリットも想定される。前述のように、日本では多くの臨床試験グループがそれぞれ独自の方法で試験を実施している。これだけ多くの臨床試験グループが存在する状況であるため、研究者によっては複数の臨床試験グループに関与していることも少なくない。そうした研究者にとっては、例えば有害事象報告ひとつをとってみても、グループごと、あるいは試験ごとに報告規準を確認する必要がある。すなわち、重症度 Grade がどれぐらいであれば報告を要するのか、あるいは、予期性や因果関係、入院によって報告対象が変わるのかどうか、また、報告期限や報告のフォーマットはどうか、ということをもひとつひとつ確認しなければならない。これらの相違が合理的な目的のために生じているのであれば致し方ないが、多くの場合は単なる伝統や風習の違いのために相違が生じているのが実状である。そのため、有害事象報告の対象や報告期限、報告フォーマットを標準化することで、複数のグループに関与する研究者の手間を軽減することができるというメリットがある。また、手順が標準化されていれば、共同試験を円滑に進めることができ、将来的に米国のように臨床試験グループ間でデータ共有を進めるような仕組みが構築されれば、その円滑な運用に寄与することも期待される。

この試験実施手順の標準化のためのプラットフォームが、福田班のデータセンター連携小班〔分担研究者：中村健一（国立がん研究センター研究支援センター）。以下、中村小班〕である。手間の軽減や共同試験推進というメリットに加えて、臨床試験の質向上にはこの機能が重要となる。中村小班を構成するのは JALSG, JCOG, J-CRSU, JGOG, JPLSG, WJOG の 6 グループである。これら 6 グループでは 2008 年より福田班の活動の一環として、プロトコ

ル作成やグループ運営、モニタリング、監査、有害事象報告といったさまざまな試験実施手順についての情報共有を図ってきた。そして、2012 年より単なる情報共有から一歩進め、モニタリング、監査、有害事象報告の実施手順の標準化を図る取り組みを開始し、今回この 6 グループを包括して Japanese Cancer Trial Network (JCTN) と称して、JCTN としての共通ガイドラインを策定した。先に述べたようにモニタリングと監査のガイドラインは 2015 年 1 月末に公開済みであり、有害事象報告のガイドラインも 2015 年 3 月に公開している。

各ガイドラインの紹介

1 中央モニタリングガイドライン

一般的なモニタリングの手法としては、原資料の確認を伴う「施設訪問モニタリング」と、データセンターに収集される症例報告用紙のデータに基づき行う「中央モニタリング」が存在するが、JCTN 共通ガイドラインでは、中央モニタリングの手順について定めている。これは、JCTN の 6 グループで実施される臨床試験は、予定登録患者数、参加施設数とも大規模な後期開発の臨床試験が主であり、主に米国 NCI 方式の中央モニタリングに施設訪問監査を組み合わせている方法を採用しているためである。

米国でがんの後期開発の主体となっている Cooperative Group では中央モニタリングに加え、3 年に 1 回の施設訪問監査で、データ収集と分析についてのプロセスを施設レベルで評価している。施設要件、研究スタッフの資格や、当該研究グループで行われる臨床試験の管理・規定方針に対するコンプライアンスへの審査を行うことで、継続的に研究グループ全体の質向上を目指すという考え方である。この活動の一環として、リスクに基づく方法による原資料の確認 (Source Data Verification, SDV) が行われている。

一方、欧州の代表的な多施設共同臨床試験グループである European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ではリスクに応じて試験ごとにモニタリングの方法・頻度を変えている。すなわち低リスクの試験では中央モニタリングのみ、中リスクの試験では中央+施設訪問モニタリング (サンプリング SDV)、高リスクの試験では中

央+施設訪問モニタリング (インテンシブ SDV) と、リスクに応じてモニタリングの濃淡を変え、それに加えてモニタリングとは別に、モニタリング担当部門とは別の部門が品質保証活動として施設訪問監査を実施するという方法を採用している (ただし監査の頻度は、3 年で全施設を一巡する米国に比べて非常に低い)。

品質管理活動を試験ごとに加えるモニタリング手法に重点を置く EORTC と、研究グループレベルでの恒常的な品質管理活動として監査を実施する NCI という手法の相違はあるものの、中央モニタリングを基本として、それに施設訪問による SDV を含めた評価を加えるという概念自体は NCI でも EORTC でも変わりがなく、いずれもデータの完全性を保証するための活動である。

JCTN の 6 グループでは、主に米国 NCI 方式の中央モニタリング+施設訪問監査の方式で品質管理活動、品質保証活動を行っており、JCTN ガイドラインでも中央モニタリングについての基本的な手順を示している。

JCTN 中央モニタリングガイドラインの特長は、中央モニタリングでチェックすべき必須項目を定めているものである。もちろんこの必須項目は JCTN に所属するグループでは必須ということであるが、それ以外のグループで中央モニタリングを行う際にも参考としていただきたい。

- ・研究概要
- ・登録状況
- ・CRF データ収集状況
- ・適格性の検討、治療開始前の中止例の検討
- ・背景因子の集計
- ・治療中止理由
- ・プロトコル逸脱の可能性のある症例の検討
- ・安全性の検討
- ・二次がんの検討

また、中央モニタリングの結果は、いわゆる「モニタリングレポート」として各施設の研究責任者等に報告され、研究者にフィードバックされることになる。モニタリングレポート上で明らかとなった不適切な登録や治療中止、プロトコル逸脱といった点を十分に研究者にフィードバックし、以後これらのエラーを減らすことで結果の信頼性を向上させる

ことが中央モニタリングの効用である。JCTN ガイドラインでは、付表としてガイドラインに対応したモニタリングレポートの雛形を MS Word 形式で公開している。JCTN 以外の研究者でも自由にダウンロードして利用可能であるため、是非積極的に活用していただきたい。

2 施設訪問監査ガイドライン

監査に関する JCTN ガイドラインでは、試験の質の最も影響が大きいと考えられる施設訪問監査について規定している。前述のように、米国 NCI 方式の施設訪問監査には、原資料の確認 (SDV) が含まれる。施設訪問モニタリングによって試験ごとのリスクに応じて SDV を実施するやり方もあるが、一般に Cooperative Group では参加施設が半固定的であり、ほぼ同じ参加施設で継続的に複数の試験を実施することから、施設の実施体制の質を上げることで、波及的に Cooperative Group として実施する各試験の質の底上げを図ることができる。JCTN 施設訪問ガイドラインでもこの考えに基づき、米国 NCI の施設訪問監査に関するガイドライン (NCI Guidelines for Auditing Clinical Trials for the National Clinical Trials⁶⁾) 等を参考に、日本の実状を加味して策定した。

なお、統合指針では「研究責任者は、監査の対象となる研究の実施に携わる者及びそのモニタリングに従事する者に、監査を行わせてはならない」と規定されており、監査はあくまで第三者的な立場で実施することが明記された。この点については解釈の余地があるが、JCTN ガイドラインでは、監査対象施設とは別の施設で当該試験に担当医として関与している研究者は、監査チームのメンバーになることを許容することとしている（ただし、研究代表者や研究事務局といった試験の中心的な役割を持つ研究者は監査チームのメンバーになれない）。つまり、A 病院で JCOG15XX 試験に「担当医」として参加している医師が、B 病院の JCOG15XX 試験の監査チームに加わることを許容するということである。これは、単一領域（例えば血液腫瘍）の研究グループでは当該試験にまったく関与しない研究者の確保は困難であるという practical な理由もあるが、逆に専門領域の研究者が監査に加わることで医学的な判断がより

適切にできるメリットも大きい。実際、米国の NCI Cooperative Group でも同様の運用を行っており、JCTN ガイドラインでも監査対象施設とは別の施設で当該試験に担当医として関与している研究者は、監査チームのメンバーになることを許容することとした。

その他の JCTN 施設訪問監査ガイドラインの主な内容は以下のとおりである。詳細はガイドライン本体を参照いただきたい。

- ・施設選定、症例選定の考え方
- ・監査の手順
- ・監査のチェック項目
- ・評価規準
- ・監査結果の報告と対応
- ・監査記録の保管

JCTN 施設訪問ガイドラインでも、監査結果報告書の雛形を MS Word 形式で公開している。こちらも JCTN 以外の研究者が自由にダウンロードして利用可能であるため、是非活用していただきたい。

3 有害事象報告ガイドライン

がん領域では古くから NCI による CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)⁷⁾が有害事象の共通規準として広く用いられてきた。NCI でも CTCAE を用いて有害事象報告の対象を規定している⁸⁾。統合指針のガイダンスにも「研究の内容により、特定の傷病領域において国際的に標準化されている有害事象評価規準等がある場合には、当該規準等を参照して研究計画書に反映することが望ましい」と書かれており、JCTN 有害事象報告ガイドラインでも CTCAE の重症度の Grading を用いて緊急対象となる有害事象を規定している。

CTCAE の general rule では、Grade 4 が「生命を脅かす」有害事象であり、基本的には Grade 4 であれば有害事象報告を求めることが ICH ガイドラインや統合指針での考え方となる。しかし、例えば白血球減少の Grade 4 ($<1,000/\text{mm}^3$) などは、抗がん剤治療においては非常に高い頻度で認められ、かつ、休薬や G-CSF 等により適切な対応することで、それ自体が生命を脅かすことはほとんどない。そのため、「Grade 4＝生命を脅かす」と解釈してすべてを有害事象報告の対象とするのではなく、Grade 4 で

表 1 JCTN 有害事象報告ガイドラインの抜粋

●緊急報告の対象となる有害事象

- ①死亡
 - ②Grade 4 の有害事象
 - ③予期されない Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長が必要となるもの
 - ④その他の医学的に重要な状態と判断される有害事象
- ※ただし、以下のいずれかに該当する場合は緊急報告の対象外とする。
- a. 最終プロトコール治療日から 31 日以降に発生した有害事象（死亡を含む）のうち、治療との因果関係が否定できる（unlikely, not related のいずれか）もの
 - b. 骨髄異形成症候群（MDS: Myelodysplastic syndromes）、二次がん
 - c. 研究計画書で緊急報告対象外と定められた有害事象（各研究計画書を参照）

●緊急報告の対象と報告期限

	Grade 1/2/3				Grade 4		死亡		その他医学的に 重要な状態
	予期される		予期されない		予期 される	予期 されない	予期 される	予期 されない	
	入院なし	入院あり	入院なし	入院あり					
因果関係あり	報告不要	報告不要	報告不要	初回：10 日以内 追加：随時	一次報告：72 時間以内 二次報告：7 日以内 追加報告：随時			初回：10 日以内 追加：随時	
因果関係なし	報告不要	報告不要	報告不要	<治療中または最終 プロトコール治療日 から 30 日以内のみ> 初回：10 日以内 追加：随時	<治療中または最終プロトコール 治療日から 30 日以内のみ> 一次報告：72 時間以内 二次報告：7 日以内 追加報告：随時			<治療中または最終 プロトコール治療日 から 30 日以内のみ> 初回：10 日以内 追加：随時	

あっても有害事象報告の対象とはしない有害事象のリストを設けることとした。ICH-GCP にも、研究計画書等で緊急報告が不要であることが規定された有害事象に関しては必ずしも報告を要さないことが記されており、また、米国 NCI でも Specific Protocol Exceptions to Expedited Reporting (SPEER) とよばれる報告対象外リストをプロトコールごとに定めている。これらの報告対象外とする有害事象は、一例一例の検討は要さないものの、定期的な（通常年 2 回）中央モニタリングでその頻度をチェックすることにより安全性を担保する。

以上の考えに基づき、JCTN 有害事象報告ガイドラインでは、緊急報告の対象となる有害事象と報告期限を表 1 のように規定している。また、有害事象報告書式の雛形も MS Word 形式で公開するため、JCTN 以外の研究者が自由にダウンロードして利用可能である。詳細は 2015 年 3 月に公開されたガイドライン本文を参照いただきたい。

おわりに

日本には米国 NCI のような臨床試験グループを統括する組織が存在せず、多数の研究グループが独自の方法で臨床試験を実施してきた。米国が NCI による強力なトップダウンにより効率的な臨床試験実施体制を構築しようとしているなか、日本でも臨床試験グループ間の連携と実施手順の標準化を図らなければ、この急激な変革の流れから置いて行かれるリスクがある。日本には米国 NCI のような組織が存在しない以上、こうした取り組みは他の誰でもない研究者自身が取り組む必要があるが、こうした連携と標準化には研究者の手間の軽減や迅速な試験の完遂といったメリットも存在する。JCTN ガイドラインが試験実施手順の標準的ツールとして広く活用され、日本の臨床試験の質向上に貢献することを期待している。

【本稿の執筆にあたっては、国立研究開発法人国立がん研究センター研究開発費 26-A-22「共同研究グループ間およびがん診療連携拠点病院間の連携によるがん治療開発研究の効率化と質的向上のための研究」の助成を受けた。】

文 献

- 1) ヘルシンキ宣言 (日本医師会訳) Available at : <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>
- 2) 臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)
- 3) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 26 年度文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)
- 4) Nass SJ, Moses HL, Mendelsohn J ed. Committee on Cancer Clinical Trials and the NCI Cooperative Group Program Board on Health Care Services. Institute of Medicine. A National Cancer Clinical Trials System for the 21st Century : Reinvigorating the NCI Cooperative Group Program. Washington, DC : National Academies Press ; 2010.
- 5) 臨床試験体制—米国の現状とわが国の今後—, Liver Cancer Journal 2012 ; 4 (2) : 28-35.
- 6) NCI Guidelines for Auditing Clinical Trials for the National Clinical Trials. Available at : http://ctep.cancer.gov/branches/ctmb/clinicalTrials/docs/ctmb_audit_guidelines.pdf
- 7) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. Available at : <http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcae4.html>
- 8) NCI Guidelines for Investigators : Adverse Event Reporting Requirements for DCTD (CTEP and CIP) and DCP INDs and IDEs. Available at : http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/aeguidelines.pdf