

抗癌剤開発臨床試験への JACCRO の取り組み

--- FLADS (Free license assisted data server) system による support ---

日本がん臨床試験支援機構(JACCRO)

中島聰總*¹、山口俊晴*²、藤井雅志*³、島田安博*⁴、福井 巖*⁵、曾根三郎*⁶、鶴尾 隆*⁷、
竹内正弘*⁸、小川一誠*⁹、青柳 宏*¹⁰

- * 1 : JACCRO 常任理事、癌研有明病院顧問、
- * 2 : 癌研有明病院消化器外科部長、
- * 3 : 駿河台日本大学病院消化器外科部長、* 4 : 国立がんセンター中央病院消化器新両グループ、
- * 5 : 癌研有明病院泌尿器科部長、* 6 : 徳島大学分子制御内科学教授、
- * 7 : 癌研化学療法センター長、* 8 : 北里大学臨床統計部門教授、
- * 9 : 愛知県がんセンター名誉総長、* 10 : タクトシステムズ株式会社 LS 開発室

はじめに

日本胃癌学会が胃癌治療ガイドライン¹⁾を制定して以来、わが国における胃癌治療はガイドラインに準拠する形で日常診療および臨床試験が施行されるようになった。とくに近年は続々と新しい有効な薬剤が癌の日常臨床に導入されるようになり、癌の薬物療法、集学的治療など、癌の治療学はかつてないほどの活況を呈している。すなわち、新薬の導入に伴い、より有効な治療法の開発のために prospective な臨床試験が国の内外を問わず活況を呈するにいたった。薬剤の効果や副作用も国際的に共通した評価方法^{2、3)}が確立するにつれて Global trial も盛んになってきた。こうした現状は癌の医療が好転したことを示唆するが、現実には種々の問題点を含み、必ずしも楽観できる状態ではない。そこでわが国における抗癌剤開発試験の問題点を探り、主として医師側の問題点である臨床試験の支援体制に対する日本がん臨床試験支援機構(JACCRO)の取り組みについて紹介する。

I. わが国における臨床試験の問題点

わが国の臨床試験の現状を、たとえば日本癌治療学会の発表によって見ると、発表演題数は飛躍的に増加したが、あいかわらず比較的小規模な第 I, II 相試験が多く、散見される大規模臨床試験はほとんど企業主導型試験であることが多い。

他方、最近の ASCO の annual meeting では 500 人、1000 人規模の第 III 相臨床試験の報告も稀ではなくなった。これらは多国籍企業による Global study であることが多く、わが国の研究者が参加する機会も増えている。しかし Global study における日本の評価は費用が高くつく (expensive) 割には進捗状況が緩慢 (slow) であり、Data quality も必ずしも高くない (poor quality) という評判をとっている。こうした現状に対する医師側の要因は 1) 癌の診断治療が高度化するにつれて過酷な労働が医師に強いられ、十分な時間を臨床試験にさけないこと、2) 無理して臨床試験に参加するとさらに過重な負担が医師にかかること、3) 過重な負担に見合った経済的な見返りが無いこと、4) 臨床試験に参加しなくても医師・研究者の死活にかかわる問題ではないこと、などに原因があると思われ、臨床試験に対する incentive を低下させる結果になっている。

これに対し欧米では 1) 複数の臨床試験に参加することによって多くの Grant を獲得することが研究者の評価につながること、2) そのためには多くの患者を研究に参加させ、プロトコールに従って

良質の臨床データを確実に提出することが求められる、3) 獲得した Grant の用途については研究者の自由裁量が大きく、研究者は研究に必要なスペースを確保し、自ら多くの研究支援要員を雇用し、研究の進捗に最大の努力を払っている。研究者は給与の一部を Grant から得ることも可能である。しかしわが国では治験費用は施設に納入され、研究者の手に直接渡ることはない。したがって Grant に対する自由裁量権は著しく制限されている。CRC(clinical research coordinator)は通常病院に所属し、研究者に任免権はない。提出する臨床データは企業から派遣される CRC 任せで、プロトコールに対する責任感が薄弱である。

このように対比してみると、わが国における臨床試験の問題点の解決策は明瞭に浮かび上がってくる。すなわち、解決策の一つとして研究の企画、実施を円滑に行うために医師、患者、研究要員を有機的に支援する組織の存在である。現在、徐々にではあるがこうした研究支援組織が立ち上がり、活動を開始している。我々の日本がん臨床試験支援機構(JACCRO)もその一つであり、以下に臨床試験の方法論に限定して特異的な活動の概要を紹介する。

II. JACCRO の取り組み

1) 組織

図 1 に JACCRO の組織図を示す。臨床研究の企画、実施を行うのが臨床研究委員会であり、プロトコールの科学的妥当性、倫理性、実践可能性を評価する倫理審査委員会、プロトコール実施上の問題点を検討する効果・安全性評価委員会などの組織は他の支援組織と変わらない。臨床データの収集、管理を行う Data center と、解析を行う解析センターは JACCRO 組織とは独立した施設に業務委託している。研究費は会員の拠出によるほか、協賛会員からの寄付、あるいは企業からの業務受託によってまかなっている。

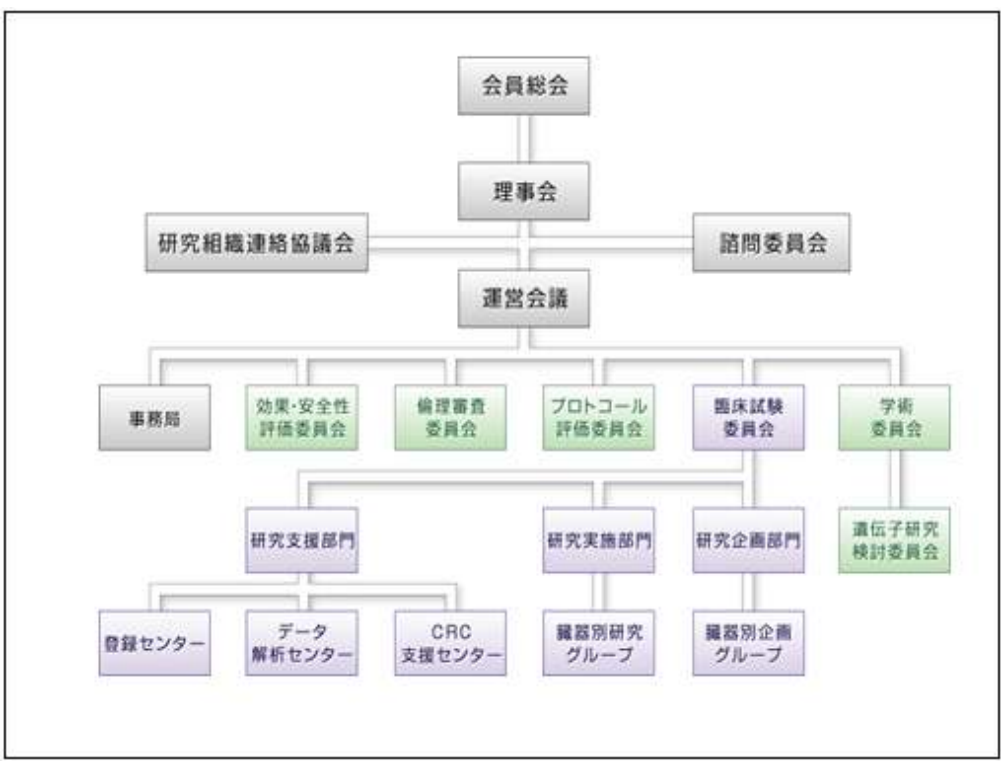


図 1 JACCRO 組織図

2) 支援システム : FLADS System

JACCRO の臨床研究支援の特徴はすべての臨床試験のステップをインターネットを通じて実行する FLADS System に基づいていることである。すなわち、症例の選択、登録、割付、対表面積に基づく薬剤投与量の表示、治療のスケジュール管理、治療の評価と記録、治療の変更、中止、緊急有害事象報告、追跡調査をインターネットで行う。また Base-line の腫瘍径と治療後の腫瘍径の入力による縮小率の自動計算、Labo. Data からみた副作用の自動 grading、各種がん取り扱い規約、TNM 分類の用語 Glossary、NCI-CTC など System 内に組み込まれている。

i) 個人情報の機密性

通常は紙ベースでやり取りされる個人情報をインターネットを通じて収集する際に最も留意すべき点はデータの機密性にある。これらは FLADS System にアクセスできる研究者を ID と毎回変わる matrix password で特定している。すべての通信は SSL(Secure Socket Layer) で保護されており、インターネット上で解読されることはない。各施設では患者のイニシャル、カルテ番号なども画面表示できるが、事務局、あるいは他の施設からはこうした個人情報を読み取ることはできない。事務局では登録番号のみが唯一個人情報に連結する Key となる。この方式であると施設側で個人情報管理者をおかなくても、試験に参加した患者の特定が容易である。

ii) データの信頼性、安全性

施設側で入力されたデータは自動的に仮ファイルに収納される。この段階ではデータの変更は自由にできるが、いったん、データを事務局に送付(submit)すると事務局側の data-base に格納され、施設側で自由にデータを改変することはできない。データに誤りが見つかった場合は FLADS System 支援センターに連絡して特定データのプロテクトを解除してもらい、データを訂正することができる。訂正記録(日時、訂正者氏名、新旧データなど)は Data-base 上に残る。この他、システムでは Double submit, bookmark, cross site scripting 対策などが施されている。

iii) Data management

欠落データ、正常範囲を著しく逸脱したデータ、整合性のないデータを半自動的にチェックする機能も備えている。

従来、臨床試験を適正に行うために医師、CRC、CRO などは多大の労力と費用を払ってきたが、FLADS System においては上記の種々のサポートを行って、労力と費用の削減に成功している。

3) FLADS System の機能

JACCRO では 2002 年の創立以来、8 種の臨床試験を施行してきたが、FLADS System も研究の進捗に合わせて各種の機能を開発してきた。表 1 に臨床試験の種類と開発された FLADS System の機能を示した。また試験に伴う FLADS System の流れを図 2, 3 に示した。以下に各機能の概要を示す。FLADS System の各ステップごとにデータが入力されると、事務局宛に notice mail が自動発信される。

表 1 臨床試験における FLADS system の諸機能

Protocol	対象疾患 Phase	登録・割付	投与量	入力 プロンプト		CTC/ 自動判定 取扱規約	緊急有害 事象報告	スケジュール管理				Data-base control
				検査	投与量			来院日 / to do	治療変更	評価	追跡	
GC-01	胃癌、II	○	○	○	○	○	○					△
CC-01	大腸癌、I	○	○	○	○	○	○					△
BC-01	乳癌、II	○	○	○	○	○	○					△
GC-02	胃癌、I,II	○	○	○	○	○	○					△
CC-02	大腸癌、II	○	○	○	○	○	○					△
GC-03	胃癌、III	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
GC-04	胃癌、II	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
LC-01	肺癌、II	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PC-01	肝癌、II,III	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

△：目視による control

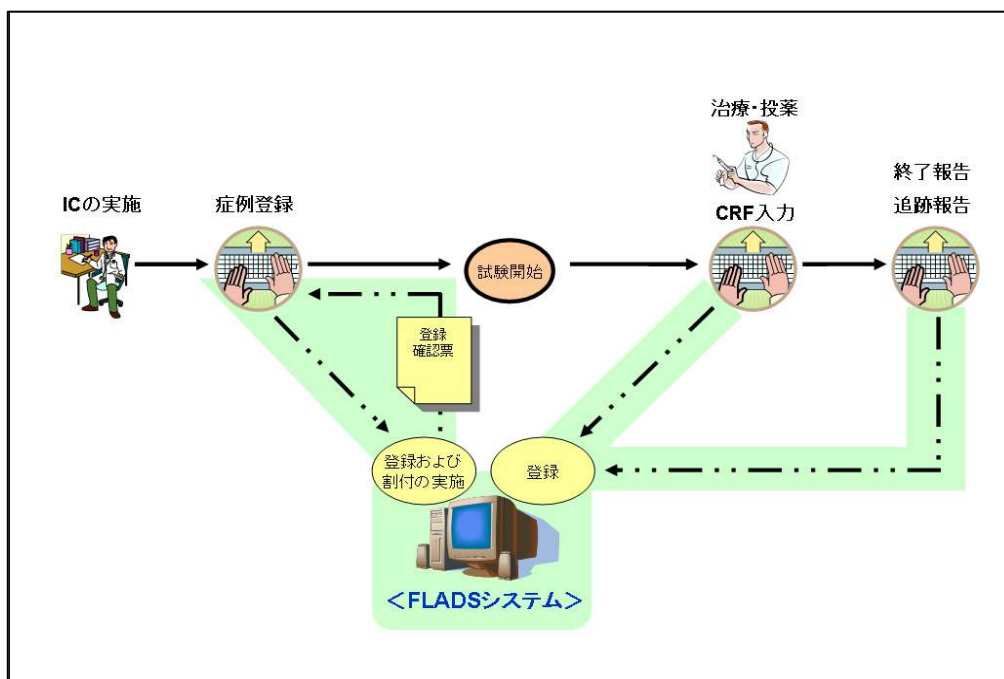


図 2 試験全体の流れ(症例登録～CRF入力)

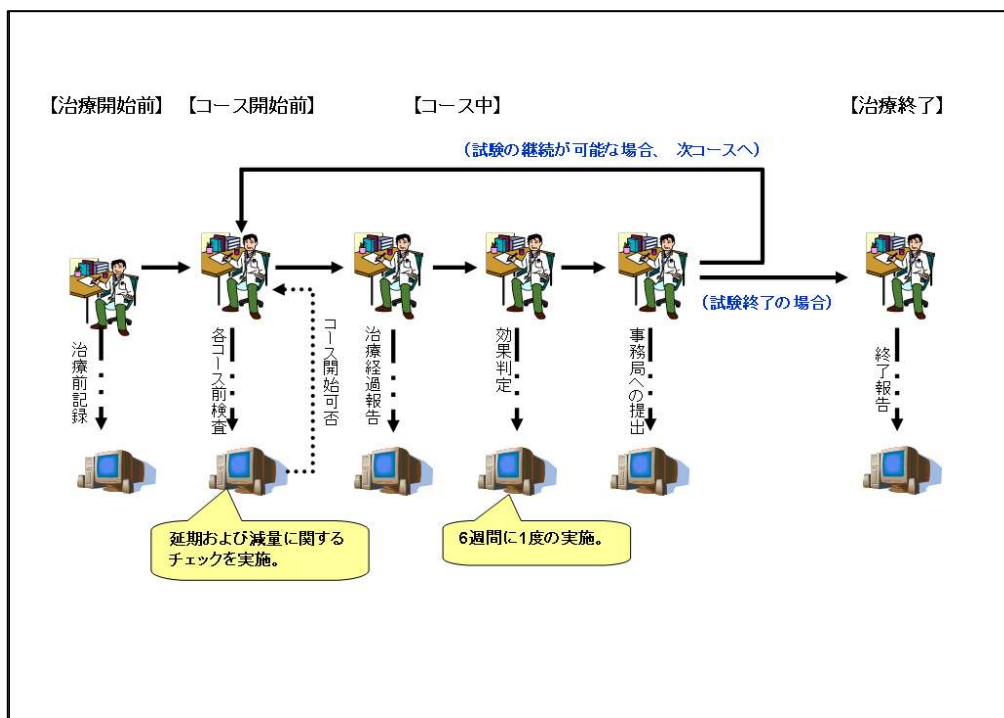


図3 CRF入力について－CRF入力の流れ

i) 症例の登録、割付、確認、

症例の登録に当たり、User ID, Matrix pass word を入力して FLADS System にアクセスする。プロトコルの適格条件を順次 yes, no で入力し、さらに検査値を入力すると、適格であるか否かが判断され、適格である症例は登録が完了する。さらに Randomized trial では治療群の無作為割付が行われる。登録症例には固有の登録番号が発行され、施設側の画面に表示される。研究者は登録内容を確認し、必要な場合は登録確認書を印刷して、カルテに保存する。

ii) 治療前入力：施設基準値、Base-line となる患者情報の入力プロンプト

初回のアクセス時には血算、生化学検査などの施設基準値を入力するよう促すメッセージ(プロンプト)が表示される。また治療前の初回アクセス時には標的病変の部位、大きさなど Base-line データを入力する。補助化学療法の場合は手術所見、治療内容などを入力するようプロンプトが表示される。これらのデータが入力されないと、次のステップに進めない。

iii) スケジュール管理

治療開始日を確定すると、プロトコルにしたがって次のような試験の実施日や副作用の出た場合の治療内容の変更など、試験実施上の to do スケジュールが表示される。

A) 治療開始にともなう Event 日時(投薬日、検査施行日、休薬期間など)の表示

登録後、治療開始日を入力すると、プロトコルに従って投薬を行う日時、中間の検査日の指定のある場合はその日時、治療サイクル間の休薬期間、次サイクルの開始日時などが表示される。

B) 治療開始前データの入力

登録日と治療開始日が異なる場合にプロトコールで治療開始直前の臨床データを入力するように規定している場合にはプロンプトが表示される。

C) 治療開始条件の適合性チェック

入力されたデータが治療開始条件に適合しているか判別される。この判別は特に 2 サイクル目以降の治療を安全に施行する上で重要なチェックポイントである。

D) 個別投与量の計算

身長、体重および前サイクルでの副作用の程度により個別の薬剤投与量が計算される。

E) 治療記録入力（薬剤名、実際の投与量、副作用）

治療経過中の特定の日に投与された薬剤名と投与量をチェックして、入力する。また副作用の発現状況を入力する。これらが入力されないと次のステップに進めない。

F) 副作用発現状況と治療スケジュールの変更

副作用状況が入力されると検査値はNCI-CTC基準に従って自動的に **grading** が表示され、自他覚症状は該当した **note** 欄を参照して、**grading** を入力する。これらの **Adverse event** のデータはプロトコールに規定した減量基準と照合され、減量あるいは投与の延期が表示される。研究者はこれらの表示を基にプロトコールを参照し、最終的に治療の変更を決定する。

G) 化療効果の計測結果

プロトコールに規定した期日に化療効果の評価(CT, US, 内視鏡などによる腫瘍縮小効果、腫瘍マーカーの測定)を行うようにプロンプトが表示される。観察結果を入力する。これらは施設判定として記録され、施設外判定と区別される。

H) 緊急有害事象の報告

緊急有害事象が発生した場合は報告先と報告書のフォーマットが表示される。緊急有害事象が事務局に送付されると、プロトコールに規定に従って効果・安全性評価委員会に送致され、研究の継続、中止、プロトコールの変更などの処置が勧告される。事務局はその結果を研究代表者に連絡し、参加施設に通告される。

I) 研究の中止、終了報告

プロトコールに規定したサイクル数の終了、副作用による治療の中止、あるいは病勢の進行による試験の終了規定に該当した場合は研究の中止、あるいは終了のプロンプトが表示される。研究者はプロトコールを参照して最終的な決定を事務局に送付する。

J) 追跡の実施年月日とその結果の入力

治療が終了あるいは中止した後の **follow up** はプロトコールの規定に従って実施日時が表示され、その結果を入力する。

K) Data-base の data management(欠損値、逸脱値、不整合値などのチェック)

入力されたデータに対して欠損値、著しい逸脱値、あるいは整合性のないデータの有無を半自動的にチェックするシステムによって、あるいは目視的にチェックし、必要に応じて参加施設に問い合わせを行う。

L) 必要データを解析用 data-base に移行

試験の記録用 **data-base** から解析に必要なデータを汎用的な解析用 **data-base**(Excel or SAS format)に自動的に落とす機能がある。

4) FLADS System の merit, demerit

FLADS System は患者を目の前にしながら試験の進行を即時的に管理、記録することができるので、いわゆる CRF を意識しなくても、試験の進行とその記録が集積される。収集するデータも厳選して必要不可欠なものに限定し、カテゴリー化できるものは実測値よりカテゴリー値を入力する方針を採用している。このため、入力の手間を軽減させる便利な操作が種々工夫されている。医師は routine work として流せる部分についてはプロトコルをいちいち参照しなくても FLADS System に依拠して作業を進められ、うっかりミスが少なく済む。治療の開始、終了、変更などの重要な意思決定をしなければならない場合にはプロトコルの参照ページが表示されるので、より適正な処置が可能である。FLADS System を立ち上げるためにはプロトコルの手順を忠実にプログラムに組んでいくので、時にはプロトコルの論理矛盾が発見されることもあり、プロトコルの改訂作業に役立つこともある。インターネットを通じた PC 作業は実用に耐えるスピードで業務を展開できる。しかし施設以外のコンピュータ(PC)をインターネットに接続することを許さない施設もあり、この場合は JACCRO 事務局で貸与した PC+PHS card を通じてインターネットに接続している。インターネットに直結した場合に比し、PHS card の通信速度はやや遅く、画面展開が実用的でないという批判があり、他の通信手段を検討する必要がある。PC 作業の共通の欠点として FLADS System 作業を通覧する操作にやや難点がある。

5) 試験結果の解析と公表

すべての臨床データは FLADS System を通じて Data Center に集約される。Data Center は JACCRO 事務局とは独立した組織(Takt 社に業務委託)であり、FLADS System の運用と管理に当たっている。解析センターも JACCRO とは独立した組織(北里大学臨床薬理学部門に研究的業務委託)であり、研究者とは独立に解析が行われる。解析が終了した時点で解析結果は研究者に報告され、臨床試験の報告の準備が行われる。通常、専門学会への報告と専門誌(欧文誌)への投稿の形で研究成果が公表される。これらの手順はプロトコルの記載にしたがって行われるが、登録症例数の最も多い施設の研究者、あるいは研究代表者が筆頭著者あるいは報告者になることが多い。

III. これからのわが国における臨床試験のあり方

本文の冒頭にわが国の臨床試験は比較的小規模なものが多いことを指摘した。Phase I trial はその性質上必要最小限度の規模でよいが、phase II, III trial は有効性の Evidence を確立するために大規模臨床試験を必要とすることが多い。わが国では医師が臨床試験に積極的に参加することには多くの社会的障壁があるが、日本で開発された薬剤、あるいはわが国に多い癌種については是非わが国が臨床試験の initiative を取りたいものである。そのためには施設が小規模研究を繰り返すのではなく、多施設共同研究の必要性がある。さらに西欧諸国では複数の研究グループが共同して Inter-group study を行っている。わが国でも緊急に解決すべき研究課題に順位をつけ、Inter-group study によって効率的な臨床研究を早期に実現する仕組みを構築すべきである。研究課題は医師のみでなく、製薬企業からの提案も歓迎すべきである。このためには研究者間で緊急課題に対する Consensus を醸成する組織を立ち上げ、共通のプロトコルを作成して各研究グループが効率的な臨床研究を実現することが必要である。各研究グループは紙ベースで、あるいは JACCRO のように web ベースで臨床試験を実施し、独立した Data Center で研究を統括する。このようにすれば抗癌剤の効果のみならず、

臨床試験の実施方法自体についても多くの成果が得られると思われる。我々はこうした新しい臨床試験のあり方について本年 4 月に JACCRO 学術講演会を開催し、consensus を求めるための第一歩を踏み出した。

参考文献

- 1) 日本胃癌学会編：胃癌治療ガイドライン 第 2 版、金原出版、東京、2004
- 2) JCOG・日本癌治療学会：有害事象共通用語基準 v.3 日本語訳 JCOG/JSCO 版，2004
- 3) Therasse, P. Arbuch, SG. Eisenhauer, EA. Wanders, J. Kaplan, RS. Rubinstein, L. Verweij, J. Glabbeke, MV. Oosterom, ATV. Christian, MC. Gwyther, SG. New guideline to evaluate the response to treatment in solid tumors. 2000 (92) pp 205-216, J. Natl. Cancer Inst.