

14 指 - 4 多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究

主任研究者 国立がんセンター 福田 治 彦

研究成果の要旨

本研究班は、データセンターと各種委員会の機能を担うことを通じて JCOG 臨床試験の品質管理・品質保証活動を行うとともに多施設共同研究体制確立のための方法論研究を行う。現在 JCOG は、13 研究グループ、約 190 医療機関・約 400 診療科、27 の厚生労働省研究班からなる多施設共同臨床試験グループである。14 指-4 の 3 年間で全 JCOG の総登録患者数は年間 1500 例程度に増加し、第 III 相試験に限っても 1000 例を超えるようになった。有害事象報告件数は年間 30～50 件となり、登録患者の安全性確保の体制が充実したと思われる。平成 12 年度より開始した施設訪問監査は平成 16 年度より第 2 サイクルに入り第 1 サイクルからの改善に関する具体的データの蓄積が期待される。放射線治療に関する品質管理体制もほぼ確立し、照射規定の遵守状況は大幅に改善した。試験計画初期におけるプロトコルコンセプトの検討体制が充実し、グループが作成するコンセプトの質的向上が見られた。有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版が完成し公開した。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
福田 治 彦	* ¹ 国立がんセンター研究所 室長 * ² 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 室長	多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究
下 山 正 徳	国立がんセンター中央病院客員研究員 /財団法人日本公定書協会 研究員	多施設共同研究の質的向上に必要な研究者主導研究の制度化と監査に関する研究
山本精一郎	* ³ 国立がんセンター研究所 研究員	多施設共同研究の質的向上に必要な生物統計手法とプロトコル作成手法に関する研究
石 塚 直 樹	* ⁴ 財団法人日本公定書協会 研究員 * ⁵ 国立国際医療センター研究所 室長	多施設共同研究の質的向上に必要な科学的方法と教育に関する研究
大 橋 靖 雄	東京大学大学院医学系研究科 教授	多施設共同研究の質的向上に必要なデータセンター機能と教育に関する研究
中嶋三由紀	* ⁶ 国立がんセンター 外来研究員 /財団法人日本公定書協会 研究員	多施設共同研究の質的向上に必要な規制要件と研究者主導研究の制度化に関する研究
藤 原 康 弘	国立がんセンター中央病院 医長	多施設共同研究の質的向上に必要なモニタリング体制に関する研究
島 田 安 博	国立がんセンター中央病院 医長	多施設共同研究の質的向上に必要なプロトコル審査体制に関する研究
室 圭	国立がんセンター中央病院 医員	多施設共同研究の質的向上に必要な各種委員会機能と監査に関する研究
大江裕一郎	国立がんセンター中央病院 医長	多施設共同研究の質的向上に必要な各種委員会機能と監査に関する研究

14 指-4 多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究

松 野 吉 宏 国立がんセンター中央病院 医長

石 倉 聡 国立がんセンター東病院 医員

*1：平成14年4月1日～平成15年9月31日

*2：平成15年10月1日～平成17年3月31日

*3：平成14年4月1日～平成15年3月31日

*4：平成15年4月1日～平成16年7月31日

*5：平成16年8月1日～平成17年3月31日

*6：平成14年4月1日～平成16年3月31日

総括研究報告

1 研究目的

本研究班 14 指-4 は、各種がんに対する標準治療確立のための多施設共同研究を行う 3 つの指定研究班 (14 指-1,2,3) および厚生労働科学研究費の研究班等と共同して JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ) を組織し、各グループが計画・立案する臨床研究に対する支援と品質管理/品質保証活動を行い、それを通じて多施設共同研究の科学的倫理的な質の向上のための方法論を確立することを目的とした。

2 研究成果

1) JCOG 研究機構

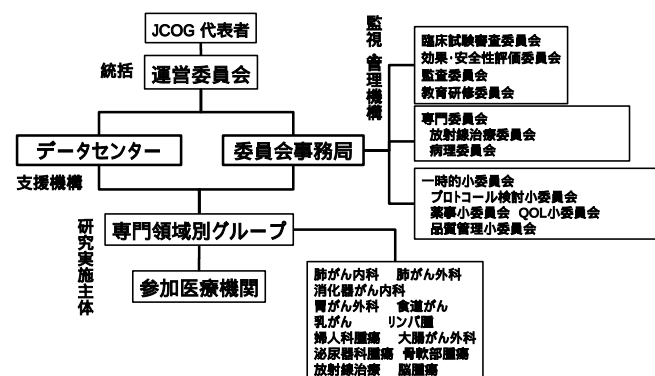


図 1：JCOG の研究機構

平成 13 年度に新たに JCOG に加わった「大腸がん外科研究グループ」と「泌尿器科腫瘍研究グループ」に加えて、平成 14 年度には「骨軟部腫瘍研究グループ」、「放射線治療グループ」、「脳腫瘍研究グループ」の 3 つが新たに加わったことから、平成 16 年度末現在、図 1 に示すように、「研究実施主体」としては 13 研究グループとなり、「支援機構」としての JCOG データセンター、「管理・監視機構」としての各種委員会とその事務を担う JCOG 委員

多施設共同研究の質的向上に必要な病理診断の品質管理と品質保証に関する研究

多施設共同研究の質的向上に必要な放射線治療の品質管理と品質保証に関する研究

会事務局とともに JCOG を構成し、それらを運営委員会と JCOG 代表者(14 指-2 主任研究者西條長宏)が統括する。平成 16 年度末現在、参加施設は医療機関単位で約 190、診療科単位で約 400 である。

年次別登録数の推移を図 2 に示す。3 年間で総登録数は 1000 例を超え、累積登録数は 16000 例を超えた。第 III 相試験に限っても平成 15、16 年度は 1000 例を超え、モニタリング等の品質管理体制を強化し始めた 1995 年頃から減少していた登録数は過去最高のレベルに復した。

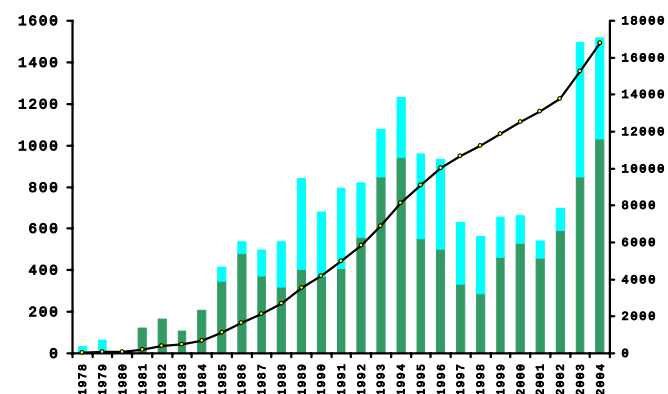


図 2：年次別登録数の推移（年間：左、累積：右）

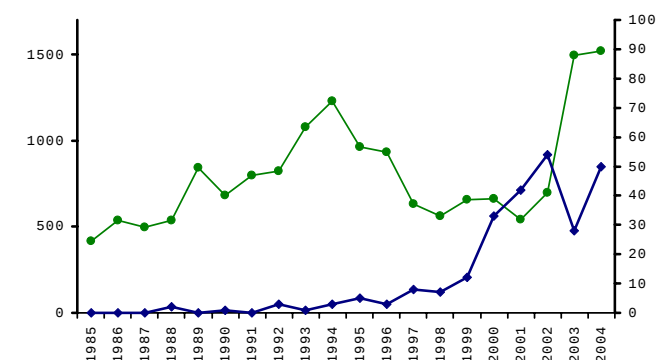


図 3：年次別の登録数（左）と有害事象報告件数（右）
また、図 3 に示すように、試験の安全性管理の指標の 1

14 指-4 多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究

つと言える効果・安全性評価委員会への有害事象報告件数は、11 指-4 により平成 12 年（2000 年）に施設訪問監査を開始して以降、年間 30～50 件と高いレベルを維持しており、14 指-4 の研究期間中の年間登録数の増加は試験の安全性が確保された上での増加と言える。

2）JCOG データセンター

JCOG データセンター（DC）は、平成 13 年度より厚生労働科学研究費データマネジメント推進事業費による財団法人日本公定書協会臨床研究データセンター築地分室と国立がんセンター研究所がん情報研究部がん臨床情報研究室（平成 15 年 10 月より組織改編によりがん予防・検診研究センター情報研究部臨床情報研究室）との協力により運用されている。

（1）定期モニタリング

DC による品質管理活動の中核が、データマネジメント部門が中心となって定期モニタリングである。DC は原則として年 2 回、登録中および追跡中の試験について、登録状況・治療経過・有害事象・不適格・逸脱・違反等の問題点を系統的に集計した定期モニタリングレポートを作成してきた。平成 14 年度のべ 50、平成 15 年度と平成 16 年度はのべ 69 ずつ、3 年間で計 188 のモニタリングレポートを作成した。

（2）プロトコル作成支援

JCOG では、プロトコル作成に先だって、試験の背景やデザインの骨子を記述した「（プロトコル）コンセプト」が運営委員会で採択されなければならない。コンセプトの採択後、試験の実務責任者である「研究事務局」が作成責任者となり DC が支援してフルプロトコルを作成する。プロトコル作成支援体制について 14 指-4 でのもっとも大きな変更点は DC の「プロトコルコーディネータ（PC）」（医師）が支援してフルプロトコルを作成する体制としたことである。11 指-4 にて作成した「JCOG プロトコルマニュアル」によるプロトコル章構成の標準化により、プロトコルコンセプトの運営委員会承認からフルプロトコルの臨床試験審査委員会承認までの期間はそれまでの 2 年以上から 1 年半程度まで短縮されたが、PC 制の導入によりさらに 1 年程度まで短縮された。しかしまだ十分ではないため、今後は半年を目標にさらに標準化と人的強化を図る。

また、PC によりプロトコル作成支援が強化されたことによりプロトコル改訂も含めたプロトコルの文書管理の中央化が可能となったため、平成 16 年度より効果・安全性評価委員会事務局によるプロトコルの中央バージョン管理と JCOG ホームページの研究者専用サイ

トからのプロトコルダウンロードを可能とした。これにより施設の研究者は常に最新版のプロトコルが入手可能であり、施設訪問監査にてしばしば散見される「旧バージョンプロトコル使用」による逸脱・違反が減少することが期待される。

（3）NCI-CTCAE v3.0 日本語訳完成

平成 15 年 3 月に米国 NCI から発表された「Common Terminology Criteria for Adverse Event v3.0」の日本語訳を DC が中心となって行い、JCOG 運営委員会で承認された JCOG 版が日本癌治療学会（JSCO）効果判定基準作成委員会で承認を受け、「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版（CTCAEv3.0 日本語訳）」として完成、JCOG ホームページで公開した。また、CTCAEv3.0 日本語訳の適正利用を図る目的で、使用上の注意等を記述した「解説と指針」を作成し併せて公開した。

3）委員会活動

（1）効果・安全性評価委員会

14 指-4 の成果としてまず特記すべき委員会活動には効果・安全性評価委員会による有害事象報告・審査システムの充実が挙げられる。

有害事象報告システムは、治療関連死亡を含む重篤な有害事象や予期されない有害事象の情報を速やかに収集し、その重要性和緊急性に応じて試験登録の一時停止や施設への情報の周知を行い、同様の有害事象を未然に防ぐとともに、有害事象とプロトコル治療との因果関係を第三者的に検討し、不可避の事象であったのか、プロトコルや施設に原因があり再発が予防できる事象であったのかを判断、必要に応じて改善勧告等を行うことで試験参加患者のリスクの最小化を図るシステムである。

平成 14 年度～16 年度に効果・安全性評価委員会の有害事象報告審査で治療関連死亡（治療との因果関係が definite、probable、possible のいずれか）と判断されたのは、年度別の治療試験全登録患者数を分母とした場合、平成 14 年度 1.5%、平成 15 年度 0.8%、平成 16 年度 0.8%と低いレベルに留まっている。このことは、参加施設がリスクの高い患者を登録していないという患者選択によるところも大きいと思われるが、有害事象報告システムの定着により、登録患者の安全性を確保する体制が充実してきた影響とも考えられる。

（2）監査委員会

次に特記すべき委員会活動は監査委員会による施設訪問監査である。平成 13 年度から平成 15 年度末までに通算 68 医療機関の施設訪問監査が行われ、3 年間で 5 例以上の患者登録があった施設が網羅されたことから、平成

16 年度から第 2 サイクルを開始した。図 3 に示したごとく平成 12 年度の施設訪問監査開始以降、有害事象報告件数が激増していることから、「正確なデータ提出」に関する監査の効果は明らかである。しかし、第 2 サイクルとなった平成 16 年度の監査においても、依然 5 件で「重大な問題があり改善を要する」とされた問題点が指摘されており、施設訪問監査が継続的に必要であることが示唆された。

(3) 放射線治療委員会

放射線治療委員会・放射線治療品質保証センターによる活動にも顕著な進歩が見られた。平成 13 年度に報告した JCOG9812 での照射規定の低いコンプライアンスを契機として、平成 15 年度より JCOG では、登録時の診断画像と照射計画フィルムのコピーを治療早期に施設から収集してプロトコル遵守状況をチェックし、逸脱が見られる場合には施設放射線治療医にフィードバックをかける品質管理プログラムを開始した。同プログラム最初の試験である限局型小細胞肺癌に対する JCOG0202 では、違反は施設からの登録 1 例目に集中しており、登録 2 例目以降は少ないことから、フィードバックによる改善効果が見られている。累積違反割合も、最初の 4 半期の 24% から最新 4 半期の 13% まで漸減が続いており、本プログラムによる試験参加患者の安全性向上と試験結果の信頼性の向上が得られつつある。また、放射線治療グループの JCOG0403「T1N0M0 非小細胞肺癌に対する体幹部定位放射線治療の第 II 相試験」では米国 Advanced Technology QA Consortium との共同プロジェクトとして 3 次元画像を用いた品質管理を開始しており、JCOG の放射線治療の品質管理・品質保証が国際標準準拠であることが欧米でも認知されるに至った。

(4) 病理委員会

病理診断に関する品質管理・品質保証を行う委員会であり、JCOG リンパ腫グループでこれまで行ってきた中央病理診断で培ったノウハウを全 JCOG に活用すべく、JCOG 共通の中央病理診断ポリシーや手順を検討してきた。その中で、従来必ずしも中央病理診断に協力いただく施設の病理医や検査技師に対する配慮が十分ではなかったことも明らかとなり、施設の病理医との事前相談も含めて中央病理診断の方法論を確立すべく中央病理診断ポリシーを策定中であり、今後も検討が必要である。

(5) プロトコル検討小委員会

平成 13 年度より、運営委員会審査に先立ってコンセプトを検討する体制となった PRC では、試験の対象→その対象に対する標準治療→今回評価する試験治療→

エンドポイント→研究デザインといった議論の進め方が標準化されてきた。特に「標準治療は何か？」を十分に議論することによって、より適切なの設定が容易になることが経験的に明らかになってきた。こうした PRC の議論の進め方は各グループ会議での議論にも影響を与え、グループから提出されるコンセプトの質的向上にもつながっていると考えられる。

(6) 薬事小委員会

平成 15 年度の薬事法改正により可能となった「医師主導治験」を JCOG として実施するための検討を行う委員会であり、今後、JCOG で適応拡大につながる医師主導治験を行い得る体制整備を検討中である。

3 倫理面への配慮

JCOG は「ヘルシンキ宣言」と「臨床研究に関する倫理指針」遵守を謳い、目標として ICH-GCP 準拠を掲げている。倫理規範の遵守状況は DC と各種委員会が監視する。

ヘルシンキ宣言の主な項目への対応は以下のとおり。

科学的妥当性：コンセプト審査により臨床的根拠と試験デザインが妥当と判断された研究のみ実施を許可し、国際標準の方法論に従って研究を実施する。

資格を有する研究者のみが参加：運営委員会承認を受けた施設のみが JCOG 試験に参加でき、かつ事前に登録された担当医しか患者登録が行えない。

プロトコルの第三者的委員会による審査：JCOG 臨床試験審査委員会審査・承認に加えて、施設 IRB の承認書が確認されなければ患者登録が行えない。

被験者の危険性と利益の勘案：リスク/ベネフィットバランスが、プロトコル審査で検討され、試験実施中は効果・安全性評価委員会により監視される。

プライバシー保護：追跡が年余に及び、二次的な附随研究のための追加追跡もあり得る JCOG 試験では、施設で発行する登録番号を用いた場合、研究者の人事異動等により患者の同定が不可能になるリスクが無視できないことから、やむを得ず患者同定にカルテ番号を用いている。そのため個人情報漏洩の危険を最小化する努力を最大限行っている。

十分知らされた上での同意：説明同意文書は臨床試験審査委員会と施設 IRB で審査承認を受けなければならず、患者同意は施設訪問監査で確認される。

正確な結果の発表：論文公表時には、DC が発表内容の正確性や結論と考察の妥当性を確認する。

本報告書で示した 14 指-4 のすべての活動が臨床試験の倫理性を確保する活動である。