

シンポジウム2●リスクベースドアプローチ——モニタリングと監査を考える 臨床研究のQuality Management

研究者主導臨床試験グループにおける 中央モニタリングの重要性

NTT 東日本関東病院産婦人科

喜多川 亮

はじめに

がん治療の進歩を目指し新たな標準治療を開発すべく行う臨床研究は、第Ⅰ相および第Ⅱ相試験で有望と思われた治療が第Ⅲ相での標準治療とのランダム化比較試験(RCT)で有用性に優るかどうかを検証される、というステップを踏む。企業が特定薬剤の薬事法上の承認を得るために行う治験とは異なり、化学療法であれば多剤併用として、また手術・放射線療法と組み合わせた集学的治療として検討されることが多いため、企業が主導することはなく、そのほとんどが研究者主導で立案・実行される。さらに、試験治療の侵襲の大きさから、被験者保護を含む安全管理は最も重要となる。

JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ)¹⁾ は、コストなどが限られるなか、規制に対応するためではなく研究の質や被験者保護に重点をおいた中央モニタリングの手法を積み上げ、発展させつつ、世界のがん治療に質の高いエビデンスを発信し続けてきた。筆者もJCOGにおいて、進行・再発子宮頸がんに対する化学療法のRCT (JCOG0505) を計画し、研究事務局として試験の進捗のほか安全性などを中央定期モニタリングでのCRF (case report form) レビューにて検討してきた。その経験をもとに、ここでは臨床医による研究者主導臨床研究の考え方、品質管理への努力、それを通して得られた試験からの副産物などを詳述する。

1 JCOG について

JCOG は、多領域のがん集学的治療を開発する日本で最も歴史ある研究者主導多施設共同研究グループであり、主に厚生労働省からの公的資金で運営されている。1999 年からは、欧米の臨床試験の質に対抗できる組織づくりが積極的に進められた。その結果、生物統計家による支援が試験コンセプトの作成当初から、試験の最終解析、さらには国際学会での発表や世界一流誌への論文投稿に至るまで一貫して得られ、研究の科学的な質を高めている。

JCOG の機構は、各領域のグループ代表者や研究代表者からなる運営委員会を中心に、それと独立した監視・管理機構として効果安全性評価委員会・監査委員会などからなる常設委員会、画像診断・利益相反などの専門委員会、中間解析や高齢者研究などに関する小委員会で構成されている。中核をなすデータセンター、運営事務局、バイオバンク担当のもとで研究実施主体として、筆者が所属する婦人科腫瘍グループを含め16の専門領域別グループが79試験(追跡・準備中を含む)を行っている(2014年10月現在)。各領域のグループごとに参加施設が絞り込まれ、年4回の運営委員会において承認された施設だけが試験に登録できる、というのも試験の質を担保する大きな特徴のひとつである。各領域に重複している施設が多いが、JCOG 研究に参画している医療機関は183であり、婦人科腫瘍グループは42

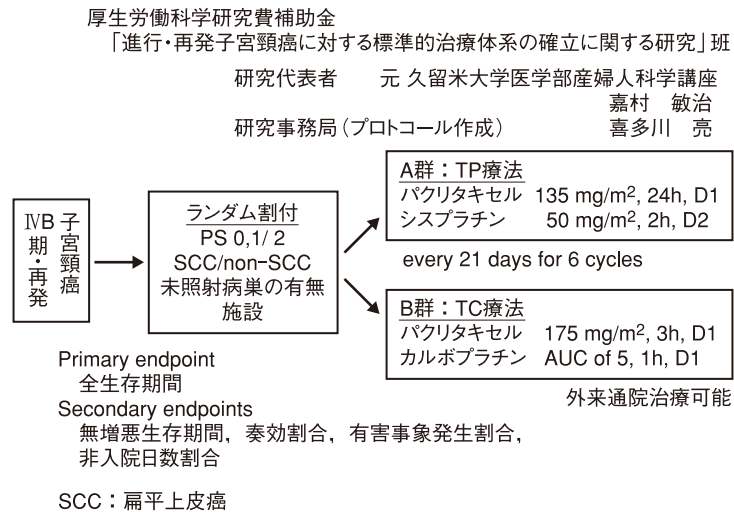


図 1 JCOG0505 試験

施設から構成されている。

JCOG は試験運用以外にも、世界共通の評価尺度として固形がんの腫瘍縮小効果判定に用いる RECIST (New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline [version 1.1]), 有害事象判定規準である CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) の日本語訳を担当するなど、日本全国のがん実地臨床の現場に貢献しているほか、日本の他の多施設共同臨床研究グループの見本となっている。

2 JCOG0505 試験

初発子宮頸がんIVB期、もしくは再発子宮頸がんの治療は、手術による根治切除、もしくは照射既往のない病巣への根治的照射による全病巣の完全制御ができないかぎり治癒が望めず、化学療法による症状緩和、さらには延命・QOL向上を目指す (palliative chemotherapy) 場合が多い。よって、これらは子宮頸がんに対する化学療法の臨床試験対象とされてきた。

米国 GOG (Gynecologic Oncology Group) が中心となり、数々の RCT を行い、ほとんどのエビデンスを創出してきた。2004 年に報告された GOG169 試験にてパクリタキセル (PTX) + シスプラチン (CDDP) 療法 (TP) が新たな標準治療に位置づけられた²⁾。しかし、CDDP は腎毒性や末梢神経障害をきたすため、PTX に関しては神経障害が少ない 135

mg/m² の 24 時間持続投与が採用され³⁾、入院治療を要する患者および医療者ともに負担がかかる治療法といえた。

そこで、筆者らは CDDP の誘導体であるカルボプラチン (CBDCA) に着目した。IVB 期・再発子宮頸がんに対する CBDCA 単剤は CDDP よりも低い有効性報告ばかりであり^{4~6)}、CDDP とランダム化比較されることもなく着目されなくなった。しかし、過去の試験での投与量は腎機能に応じて決定するカルバートの式が定着する前であったため、プラチナを効率的かつ安定して投与できていない。また、CBDCA は CDDP に比して消化器毒性や腎毒性が有意に軽く末梢神経障害も少ない⁷⁾。よって、PTX 175 mg/m² の 3 時間投与後に CBDCA を併用し 3 週ごとに投与 (TC) するレジメンが可能で、婦人科医には卵巣がん治療で馴染み深く外来投与もでき、有効性も期待できた。そこで、筆者らは TC の第 II 相試験を行い、十分有望な効果とともに外来通院治療としての実施可能性と安全性を前方視的に示した⁸⁾。

そこで、JCOG 婦人科腫瘍グループでは TC と世界標準治療である TP との RCT である JCOG0505 を計画した (図 1)。子宮頸がんにおいて世界ではじめて CBDCA を含むレジメンと CDDP を含むレジメンをランダム化比較し、CBDCA の臨床的有用性を検証しようとした画期的な試験であった。その結果、primary endpoint である OS に関し TC の TP に対する非劣性が統計学的に有意に示された (図 2)。QOL

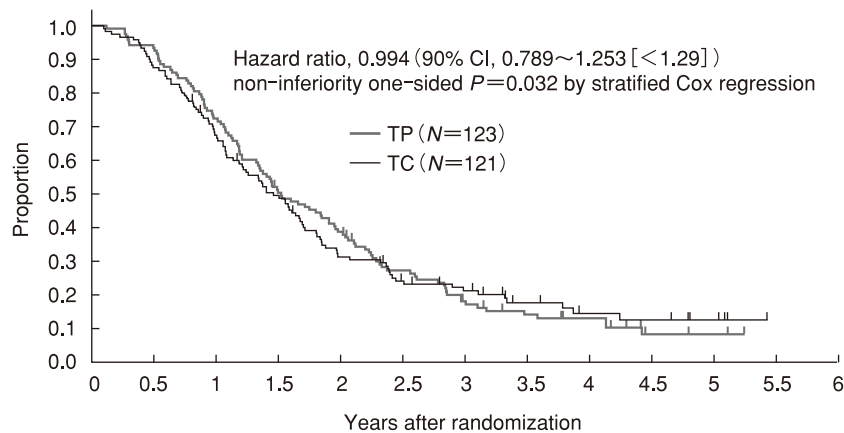


図 2 JCOG0505 における全生存期間の生存曲線

CI: Confidence interval, TP: Paclitaxel+Cisplatin, TC: Paclitaxel+Carboplatin

の代替指標とした“予定治療期間中の非入院日数割合”の中央値は、TP 群 46.4%，TC 群 61.9% ($P < 0.0001$) と TC 群が想定どおり有意に優れていた。有害事象に関しても試験開始前に想定された範疇であり、TC は IVB 期・再発子宮頸がんに対する新たな標準治療のひとつとして認知され、CBDCA を含むレジメンが子宮頸がん初めて有用性を示したこととなり、世界的に高い評価を受けている⁹⁾。

3 JCOG 研究事務局の責務と中央モニタリング

筆者も前項の JCOG0505 では、プロトコルコンセプトを作成した研究事務局としてフルプロトコルや説明・同意文書を完成し試験の進捗を促していった。同時に、施設からの研究内容や有害事象に対する直接問合せに対応し、重篤な有害事象は急送・通常報告を効果・安全性評価委員会へ行うことで試験の安全性確保に留意した。

なかでも、事務局が JCOG データセンターを訪れ、担当データマネージャーや生物統計家とともに年 2 回の定期中央モニタリングの意義は大きい。データセンターが作成したモニタリングレポートに沿って、試験の進捗状況や CRF の回収状況をはじめ、適格性や登録患者背景因子、プロトコル治療の経過の状況、プロトコル規定の不遵守や逸脱の頻度や多い施設を確認し、施設への問合せ事項の適正化を図っていく。また、有害事象全体の傾向などを随時確認し、グループ会議にて周知するとともに是正していく。このように、研究課題特有の本質

を熟知している研究者自身がしっかりとモニタリングを行うことで、被験者保護を優先した研究の質を担保することができる。

このモニタリングにおける要点は、企業治験と異なりどうしてもコストやマンパワーに劣り、研究者自身も実地臨床を兼務しつつの作業となるため研究者の負担が大きく、品質低下につながりかねない懸念(欠点)がありつつも、目の前にいる患者のために、新たな標準治療を生み出すことを熱望している研究者だからこそ欠点を埋め合わせる努力を惜しまず、研究の遂行に最適な対応を図り、品質をむしろ高める最大の利点を生むところにある。安全性情報に応じ研究プロトコルの不備を効果的に発見・対応し、施設の状況によっては研究実施体制を注意喚起し改善を促す。また、世界で同時に行われている同じ対象への他試験の動向も追いつつ、研究の世界的な意義を保つような調整も必要となる。その結果、必要に応じ計 4 回のプロトコル改訂を行い研究の質を確保した。SDV (source data/document verification) は 3 年に 1 回程度の施設訪問監査にて行った。そのうえで中間解析、最終解析が行われ、科学的に質の高い結果を世界に公表することができた。

2015 年 4 月 1 日にこれまでの「臨床研究に関する倫理指針」と「疫学研究に関する倫理指針」が統合され「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」が施行された。この新たな指針における最も重要な変更点は被験者保護にとどまらず、国内における研究不正が続いたことを受けモニタリングの義務化を

はじめとした研究の質に関する規定が大幅に追加されたことである。この指針に基づき、JCOG 研究のような侵襲・介入を伴う臨床研究にはモニタリングや監査が義務づけられたわけだが、前述のとおりすでに確立済みであり、今後の研究者主導研究の見本とされていくことだろう。

4 中央モニタリングがもたらしたJCOG0505の副産物

前項のとおり、モニタリングは医学研究のチェックポイントとして研究の質の確保に貢献するわけだが、JCOG0505において研究の適正化とともに得られた成果や副産物の経験を紹介する。

1) パクリタキセル 24 時間投与中の結晶析出に関する有害事象報告

本試験では TP 群のみ PTX の 24 時間投与が必要となる。登録開始 1 年後のモニタリングで、TP 群に限った計 3 人に PTX の点滴ルート内の結晶析出が発生し、原因を精査した。結果、溶解後の時間が長いことが原因と考えられ、PTX を 12 時間分ずつ 2 つの点滴バッグに分けて投与することとし、それぞれ可能なかぎり投与直前に溶解する、といった具体的投与法を規定・実践したところ、以後、結晶析出の報告はなくなった。この経緯を効果・安全性評価委員会に報告し、プロトコル改訂が承認された。

JCOG0505 開始後の 2009 年には、GOG204 試験 (TP 療法を標準治療群とし、3 つの他の CDDP 併用療法を同時比較した RCT) が無効中止となり、TP の有用性が改めて証明され¹⁰⁾、JCOG0505 のモニタリングレポートから日本の子宮頸がん患者における PTX の安全性も担保されているとして、2013 年 3 月に PTX が子宮頸がんに適応拡大された。その際に、PTX の結晶析出を防ぐ分割溶解法が薬剤添付文書にも記載された。これも JCOG 研究参加施設の管理の質の高さと迅速な研究事務局への直接報告、モニタリング時における事務局を交えた対応の検討、そのうえで行った効果・安全性評価委員会報告・審査および適切なプロトコル改訂を評価いただけた重要な成果といえる。

2) 腫瘍縮小効果判定規準の不備認識と是正

本試験の効果判定で用いた RECIST v1.0 では、腫瘍の長径和が 20% 増大すれば腫瘍増悪 (PD) であ

り試験治療中止となる。しかし、たとえば、治療前の長径 25 mm であった腫瘍が 10 mm まで縮小し、その後に 12 mm にまで (20%) 増大しても測定誤差と思われ、PD として治療中止するのは試験の科学性を損なう可能性が高いと思われた。そのため、定義を変更し、長径和が評価の前後 (今回のような 10 mm と 12 mm) でともに 20 mm 以下であれば、長径和が 20% 以上増大した場合も PD としないこととした。

これも、定期モニタリングの際に各施設からの CRF を緻密にレビューした成果である。RECIST v1.0 では対応不能だった有効性評価を改変した。その後の 2009 年に改訂された RECIST v1.1 では対応可能となった (標的病変の長径和の最小値から 5 mm 以上の増大を PD の判定に必要とした) が、世界基準が変更されるよりも早く試験の科学性を適正化することができた中央モニタリングの成果といえる。

3) プロトコル逸脱や有害事象の傾向把握による試験遂行の適正化

JCOG0505 の試験対象は根治の見込みのない患者である。つまり、治療に伴う QOL 低下は、できるかぎり最小化することが望ましい。なかでも、PTX の有害事象として予防困難な末梢神経障害は、日常生活に支障をきたすほど強い Grade 3 となれば治療中止と規定し、それが 5% 未満となるように規定していた。しかし、試験開始後 1 年で、TC 療法群に神経障害 Grade 3 の患者数が予想を上回り報告され、問題となった (TP 療法 0%, TC 療法 7%)。

しかし、モニタリングにて、神経障害時の治療延期や投与量減量の逸脱が TC 群に圧倒的に多いことが判明し、卵巣がんの術後補助療法など、実地臨床で使い慣れている TC 療法を施設担当医がプロトコルを十分読まず実施していたことが神経障害増加の要因として推測された。そこで、グループ会議やメーリングリスト上にてプロトコル遵守の注意喚起を行ったところ逸脱は減少し、神経障害の割合も減少して許容範囲の 5% 未満を満たした。

ま と め

研究者主導臨床研究は、品質を保つために研究者の負担が大きくなる。筆者も JCOG 試験開始当初は中央モニタリングが研究結果に重要な意義をもつ、

などとはまったく理解しておらず、義務的に感じつつ参画していた。しかし、試験開始後にさまざまな想定外の事象が生じ、被験者保護のために迅速かつ適切に対応しなければ、研究中止に追い込まれる可能性さえある重責を理解した。研究を策定し熟知している研究者が、情熱を保ちつつ当事者意識をもってモニタリングに積極的に関与し続けてこそ、適切に研究の質を高めることができるという最大の利点も生まれた。そして、そういった管理のもとで行われた研究こそが、新たな医療の発展を生み出すと確信する。

文 献

- 1) <http://www.jcog.jp/>
- 2) Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3113-9.
- 3) Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2654-66.
- 4) Arseneau J, Blessing JA, Stehman FB, et al. A phase II study of carboplatin in advanced squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *Invest New Drugs* 1986; 4: 187-91.
- 5) Weiss GR, Green S, Hannigan EV, et al. A phase II trial of carboplatin for recurrent or metastatic squamous carcinoma of the uterine cervix: a Southwest Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 332-6.
- 6) McGuire WP 3rd, Arseneau J, Blessing JA, et al. A randomized comparative trial of carboplatin and iproplatin in advanced squamous carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1462-8.
- 7) Anderson H, Wagstaff J, Crowther D, et al. Comparative toxicity of cisplatin, carboplatin (CBDCA) and iproplatin (CHIP) in combination with cyclophosphamide in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1471-9.
- 8) Kitagawa R, Katsumata N, Ando M, et al. A multi-institutional phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 307-11.
- 9) Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel plus Carboplatin Versus Paclitaxel plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2129-35.
- 10) Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4649-55.