

シンポジウム1 ● 臨床試験「がんに対する医師主導臨床試験の現状と展望」

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) の これまでと将来

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
直江 知樹

はじめに

Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) は、世界のトップレベルの白血病治療エビデンスを発信することを目的として結成された臨床研究グループで、①すでに市販されている薬剤の組み合わせで、標準治療よりも優れた併用療法を開発しようとする臨床試験を行ってきた。最近では、②同一プロトコルに登録された患者群における分子異常と後ろ向き解析、あるいは分子異常による前向き層別化治療研究、③前向き介入研究に組み入れにくい高齢者白血病なども含めた、施設への白血病患者すべてを対象とした登録・観察研究、④異なるメーカー薬剤間での head-to-head での比較研究、⑤適応外使用薬を用い、メーカーが治験を行わない場合の臨床試験、が加わってきた。本稿では、こうした流れを踏まえつつ、JALSG の現状と問題点について述べてみたい。

1 JALSG の概説

欧米から国家規模の臨床研究グループが続々とエビデンスを発表することに危機感を感じた大野竜三（前 JALSG 代表）らは、1987 年、14 施設からなる JALSG を創設した。現在、参加施設数は 123、その関連施設も合わせると 210 を超え、全国の主要施設をカバーしている（図 1）。白血病に対する新たな標準治療の確立のための第Ⅲ相試験（P-Ⅲ）を中心と

しつつ、移植や分子標的療法併用の有効性をみる第Ⅱ相試験（P-Ⅱ）や、分子標的薬併用化学療法の安全性・至適用量をみる第Ⅰ相試験（P-Ⅰ）も行っている。JALSG 試験と連動して実施される付随研究として、臨床検体における染色体や遺伝子異常の臨床意義に関する観察研究も行われている。最近、高齢者白血病や非定型白血病が増加するなかで、白血病・ハイリスク MDS（骨髄異形成症候群）患者全体をとらえようとする前向き登録研究、あるいは数少ないリンパ系白血病の実態をフォローしようとする前向き登録研究もスタートしている。JALSG のホームページ（<http://www.jalsg.jp/index.html>）では進行中の臨床研究も含め、組織、規約、研究実績などをみることができる。

これらの JALSG 活動を支えるにはまず、安定した資金が必要である。設立当初から「手弁当」を合い言葉に、わずかな入会金と年会費のみで事務局機能を維持してきた。厚生労働科学研究費やがん研究助成金（現在の“がん研究開発経費”）が主な研究資金であったし、現在もそのことにはかわりはないが、JALSG 活動の基盤を支えるには不十分である。2006 年に白血病臨床研究を広く支援するとともに、調査研究や教育研修ならびに情報提供などを円滑に行えるよう支援を行おうと、「特定非営利活動法人成人白血病治療共同研究支援機構」（<http://www.npo-jalsg.jp/>）が設立された。

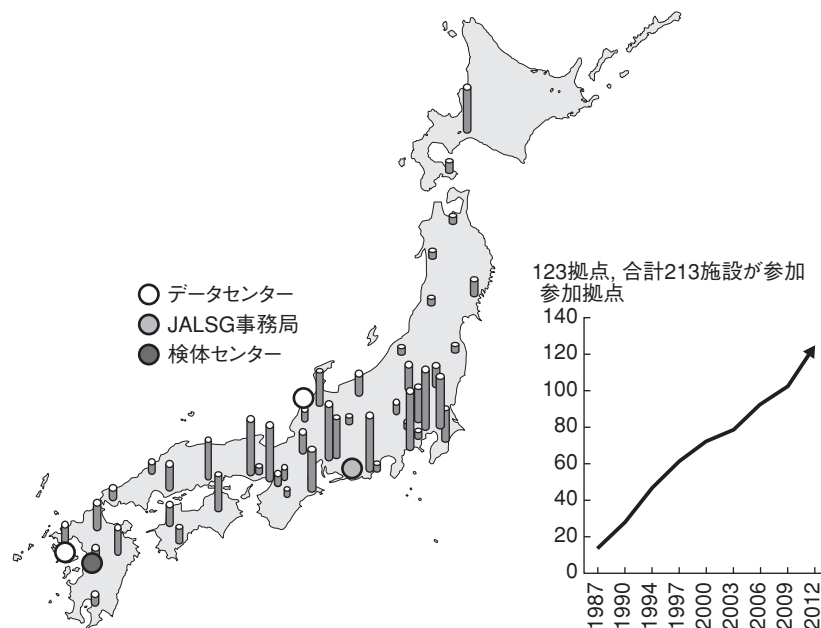


図 1 JALSG 施設数の経緯

JALSG では参加の条件として、白血病ならびに造血器腫瘍の強力化学療法や造血幹細胞移植等に十分の経験と相当数の該当症例を有し、かつ、血液専門医（日本血液学会専門医・指導医）のいる施設としており、これに条件を満たさない場合は参加施設の関連病院として参加することを認めてきた。前者を親施設（図では拠点）、後者を子施設とよび、グラフは親施設数のみを表す。

2 JALSG の運営と組織

JALSG 発足当時から公平かつ民主的な運営を心がけ、各施設から診療の実務者が 1 名ずつ出席する運営委員会や、関係者が一堂に会する定例会議ですべての問題が話し合われてきた。施設数の増加に伴い、2005 年より幹事会がより多くの役割を担っている。JALSG 組織の運営、プロトコル方向性、グループ内調整は幹事会が行っている。運営委員会は最高決定機関として、代表を含む幹事の選出、各種委員会メンバーの選出、プロトコルの承認、論文執筆・学会発表の決定、参加施設の受け入れ承認、会計監査の承認などを行う。疾患委員会・常設委員会は、JALSG の実務を行い運営委員会へ報告している（図 2）。

事務局は浜松医科大学にあり、事務運営や会計、ホームページの管理、NPO との連絡などを行っている。データセンターは金沢大学と長崎大学に設置され、運営委員会の委託を受けデータセンター委員会の支援のもと、JALSG 臨床研究にかかわる患者登録、データ管理およびデータベースの管理、効果安

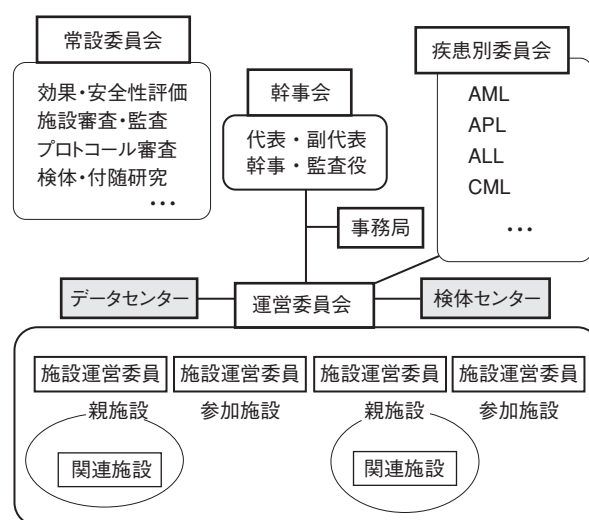


図 2 JALSG の組織

全性評価委員会への情報提供、統計解析、プロトコル作成支援、研究結果公表のための支援などを行っている（図 3）。これらの情報のやりとりは、当初紙ベースであったがプロトコルなど書類の配信、case report form (CRF) の入力システムはインター

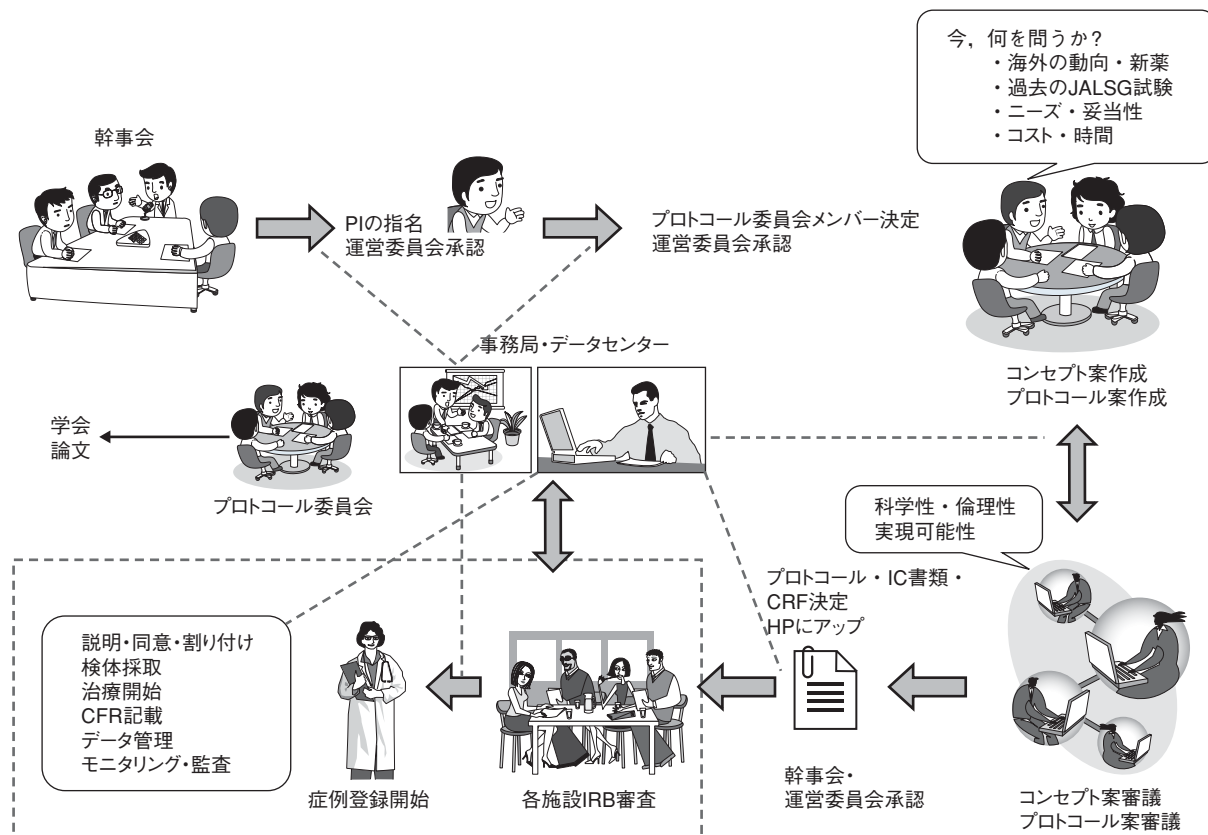


図 3 JALSG の臨床試験プロセス

ネットに移行した。これらの electronic data capture (EDC) システムは、データセンターメンバーが自ら構築したものである。常設委員会としては、効果・安全性評価委員会、参加施設審査・施設監査委員会、プロトコール審査委員会、セントラルレビュー委員会、検体研究・付随研究委員会などがある。また、プロトコールごとに委員会を設け、プロトコール案・研究計画案の作成、プロトコール・研究計画のフォローとクオリティ・コントロール、データセンターの協力による成績の解析と統計処理、論文執筆者・学会発表者の推薦を行っている。特にプロトコール委員長については、論文執筆が終了するまではその任に留まるものとして、principal investigator (PI) の責任を明確にしている。

2006 年より、検体研究・付随研究委員会の支援のもと、熊本大学に JALSG 検体センターが誕生した。これは、JALSG 試験と連動して実施される付随研究での残余検体（主に DNA/RNA）を前向きに保管するために設けられた。これら JALSG の活動はすべて

委員会が連携しながら行っており、委員会への参加は自薦・他薦によるが、各施設の貢献度（登録症例数、調査票への記入状況、会議への出席状況）も考慮して運営委員会で認められる。

3 現状からみえる問題点

JALSG 発足の理念は、“日本から白血病の治療成績を世界に向かって発信する” ことである。JALSG によって生み出された英文論文は、発足以来 New England Journal of Medicine, Journal of Clinical Oncology, BLOOD, Leukemia などへ 100 報以上にのぼり、その成果は WHO 分類や Leukemia Net による診療ガイドに活かされてきた。しかし、JALSG 運営は順風満帆ではなく、むしろ多くの問題を抱えつつ今日に至っていると言ったほうが正しい。

第1の問題は、組織の拡大とプロトコル登録率の低下である。JALSG 参加 200 施設のうち、この2年間、登録症例数がゼロの施設は半数に近い。アンケートによれば、①人手不足やオーバーワークのた

めに登録まで手が回らないといった悲痛な声が最も多く、②診療科のなかで JALSG に登録するという治療方針や意思伝達が不十分であった施設や、③プロトコールにあった適切な症例が見いだせず登録がなかったと答えている施設も多い。③に関しては、前向き登録研究が始まっているので今後はなくなるものと考えている。②についてはグループとしてのあり方やメンバーの研究姿勢が問われる問題であり、構成員の意識改革が必要であろう。①に関しては、CRC (clinical research coordinator) 派遣による CRF 入力支援やインセンティブの向上、電子カルテの共有やネット化によって解決の方向を探るべきであろう。一方、登録数が多く、しかも熱心な施設だけに参加を絞るという考え方もありうるであろう。今のところ、日本での標準治療を確立するという立場から、P-IIIを主体とする大きな研究グループを維持・発展させていくことを JALSG のベースとしたうえで、同時に、限られた施設で次世代の標準療法を探索するための P-I/IIを行うのがベターではないかと考えている。

4 今後の課題

過去を振り返ってみると、登録がきわめて順調であった臨床試験は、急性前骨髄球性白血病に対する ATRA (全トランス型レチノイン酸) 併用化学療法やフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病に対するイマチニブ併用化学療法など、分子診断に基づき分子標的薬との併用が行われた試験であった。いずれも P-II であるが、これらの試験は国際的にも高く評価され、後者においては後に保険診療にも反映された。

一方、登録は順調であったが実施例が悪かった例として、急性骨髄性白血病 (AML) 寛解導入後の同種造血幹細胞移植をランダム化した試験があげられる。患者との濃密な関係のなかでこそ移植医療が成立する現実を再認識するとともに、ランダム化の難しさを実感した。G-CSF プライミング化学療法や成熟 B 細胞急性リンパ性白血病 (ALL) のように、症例数が集まらず断念した試験も少なからず存在する。これらから学べることは、臨床上の問いが明確で、試験の実施が医師・患者にとっても魅力がある

ことだろう。PI の熱意や遺伝子検査によるインセンティブの付加も重要な要素であった。付け加えるならば、JALSG 構成員は、新規薬剤や分子診断法には関心が高く、新規治療法に参加しようとする意欲は高いと思う。全体としては、新規性・科学性・国際性と、実現可能性・保険診療とのバランスをとりながら進めていかざるをえないであろう。

新規治療法開発において今大きな問題は、使用法が保険上制限されている新薬の併用療法への組み入れである。当該薬剤が既承認であっても併用が認められていない場合や適応外である場合で、特に欧米から有効性を示唆するデータが出てきたがメーカーが治験を行わない場合、JALSG はいつも悩んできた。社会的な透明性、試験データの質、承認に向けた開発出口などを確保しつつ、メーカーや規制当局と相談しながら、医師主導治験、高度医療評価制度、通常の保険診療下での臨床試験のいずれかをケースバイケースで選んでいくことになる。臨床研究への参加そのものへのインセンティブをどのように高めるかも大きな問題である。広報・教育委員会が中心となって、毎年 JALSG 研修会を開催し、その模様をビデオ配信などを行っている。現場にいる若手への具体的支援として、CRF への記入に応じた報奨制度と JALSG Young Investigator ASH Travel Award も行っている。

おわりに

白血病は“がん”のなかで発症率が低いうえに病型や治療法が細分化しつつある。そのうえ、患者の高齢化によって一施設あたりのプロトコール該当症例数は減少傾向にある。数年前から、韓国・中国の施設では日本の多施設共同研究に匹敵する症例数を集めるようになってきた。このような状況であるからこそ、ネットワークを強化し、多施設での症例登録と情報や検体の集積を連動させ、質の高い臨床研究を行う必要性が増している。AML の国際コンセンサス会議では“the panel strongly recommends entry of AML patients on clinical trials, and storage of bio-samples to enable correlative laboratory studies.”とも述べている。