

プロトコール作成

—研究計画の立案—

ICR中級編 (2007.04.05)

国立がんセンター がん対策情報センター
臨床試験・診療支援部/JCOGデータセンター

福田治彦

本日のトピックス

1. プロトコールとは？

- 誰が読む？
- 何が書かれる？
- 標準化
- プロトコールの要件

2. 試験デザインの Tips & Pitfalls

- 研究仮説
- 3つの基本要素

3. プロトコール作成の Tips & Pitfalls

- 章ごとの Tips
- 不適格、脱落、逸脱、患者拒否 etc.

プロトコール (protocol) とは?

- 原義
 - 外交儀礼書
- その他の使い方
 - 勅許状の定式文、条約原案
 - 通信プロトコル (TCP/IP, http, ftp)
- 意味
 - 異なる背景 (言語、分化、国、技術) を持つ複数の人々が
 - 共同でなにかを行う時に
 - 双方互いに理解できる言語や形式で
 - 取り決め、お作法、文言などを記した文書・コード
 - ※ 書いた者自身のための覚え書きではなく、複数の他人が読むことが前提

研究プロトコール (study protocol) とは?

- 一般和名
 - 研究実施計画書 / 試験実施計画書 / 治験実施計画書 (省令GCP)
- 定義:
 - どのように臨床試験が行われるかが記述されている公式文書
 - Pocock : Clinical Trials
 - 「異なる施設/専門/役割の人間がいっしょに研究を行うにあたって必要な事項が書かれているもの」
- 慣習的使用 (誤用とは言えないが紛らわしい)
 - 試験 study, trial
 - 例: 「プロトコールをたくさん走らせる」、「プロトコール終了」等
 - 「protocol study」はヘン (研究にはプロトコールがあって当然)
 - レジメン regimen
 - A set of rules for diet, exercise・・・「トレーニングメニュー」が原義
 - 治療プロトコール treatment protocol の意 (治療変更規準も含む)

プロトコールは誰が読む/使うか？

1. 臨床医・看護師・薬剤師 (local users)
 - 疾患の専門医
 - 非専門医：他分野の専門家、レジデント、研修医
 - CRC
 - 病棟、外来の看護師
 - 薬剤部の薬剤師
 2. 生物統計家・データマネージャー・モニター (central users)
 3. 審査を行う第三者：IRB、委員会、規制当局 (reviewers)
 - 臨床医：非専門家
 - 生物統計家
 - 倫理の専門家
 - 患者代表
 - 監査担当者
- 試験に係わるすべての人が理解できる必要がある

何が書かれるべきか？

1. 試験の意義を示す記述 — 声明文的側面

- 「なぜ、今、この試験を行う価値があるのか (rationale)」を主張
- 「我々はこの研究を行うにふさわしい知識と経験を有している」を主張
- 研究者相互の認識の共通化
- 試験実施機構の意思決定：その試験を行うかどうか
- 施設が受け入れるかどうか - 施設 IRB 審査資料
- 患者さんへの説明 - 希望があれば患者さんに提示 説明文書との整合性

2. 試験の実施手順 — マニュアル的側面

- 対象患者の特定、登録の手順
- 治療の内容、評価の方法
- データ収集と管理の方法、解析の方法
- 責任体制、連絡先

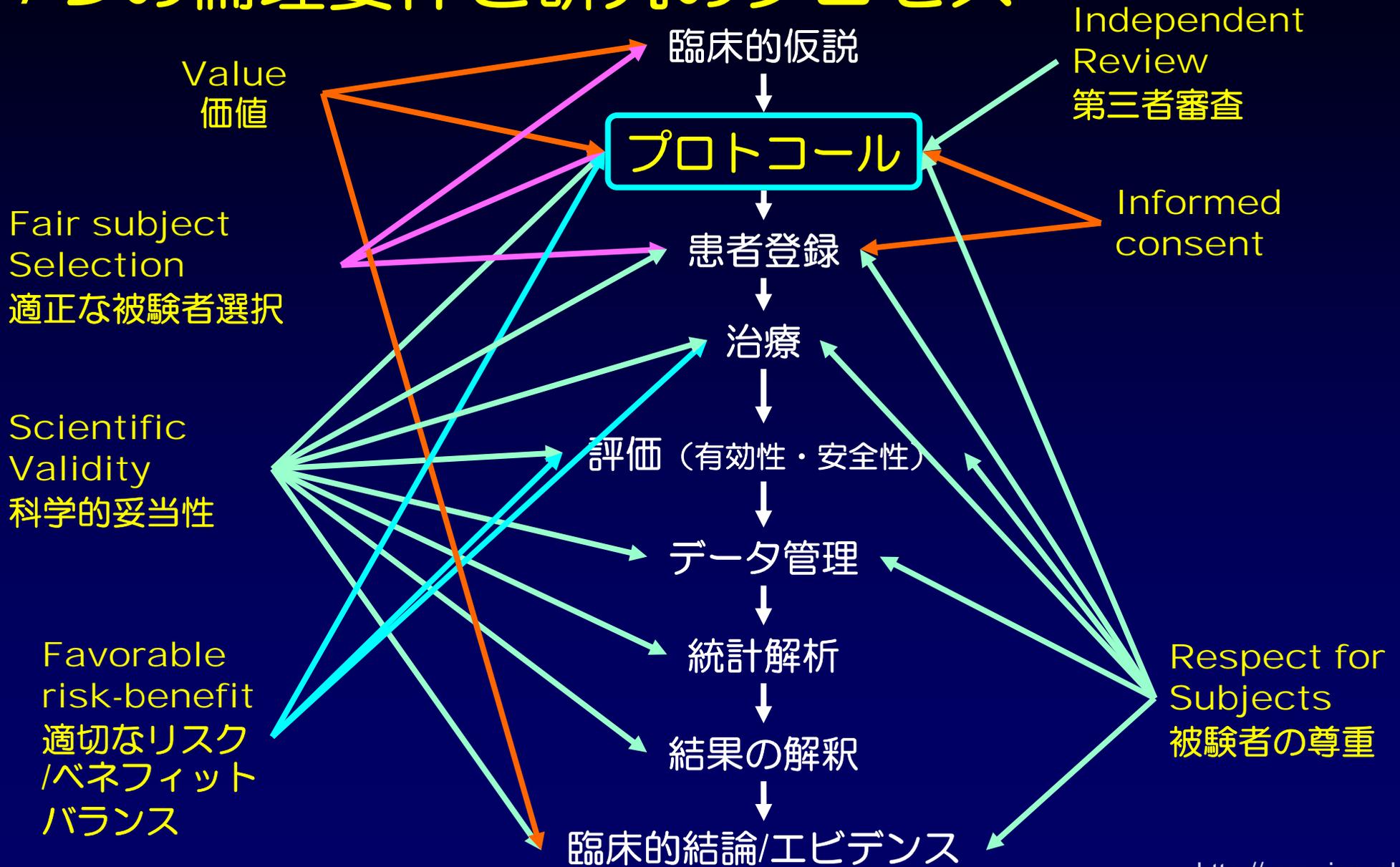
Pocock "Clinical Trials
-3.1.THE PROTOCOL "

臨床研究 7つの倫理要件

by Emanuel et al.,/NIH

倫理原則	詳細要件
Social or scientific value 社会的/科学的価値	診断・予防・治療の向上に貢献、疾患・健康に有用な知識を得る、既にある知識や無駄な重複ではない
Scientific validity 科学的妥当性	一般的に認められた科学的方法論 適切な統計手法・正しいデータ
Fair subject selection 適正な被験者選択	社会的弱者の保護・過大なリスクのある被験者の除外 利益を受ける集団とリスクを受ける集団が分離しない
Favorable risk-benefit ratio 適切なリスク/ベネフィットバランス	リスクの最小化・ベネフィットの最大化 被験者のリスクに見合う被験者/社会のベネフィット
Independent review 第三者審査	研究と利害関係を持たない独立した第三者による デザイン・対象・リスク/ベネフィットの評価
Informed consent インフォームドコンセント	研究目的・方法・リスク・ベネフィット・代替治療の 十分な説明 (information)、理解 (comprehension)、自発同意 (voluntariness)
Respect for potential and enrolled subjects 候補者と被験者の尊重	同意撤回の自由、プラセボ保護 開始後の新知見や研究結果の説明 継続的な被験者保護の監視

7つの倫理要件と研究のプロセス



Cooperative Groupでのプロトコール作成・審査

1. プロトコールの骨子

- その試験を行うかどうかを検討するための**研究概要** (数ページ)
 - プロトコール**コンセプト**: 米国 Cooperative group、JCOG
 - **カプセルサマリー**: SWOG (コンセプトの前の段階. 1ページ)
 - プロトコール**アウトライン**: EORTC (<http://www.eortc.be/>)
- 米 NCI-sponsored trials では NCI の承認が必要
 - Phase III - "concept", Phase I - II - "Letter of Intent"

2. フルプロトコール

- 試験を行う上で**必要なすべて**が含まれている (数十ページ)
 - プロトコール本文
 - CRF (Case Report Form)
 - 説明文書・同意書
 - 添付資料

3. 施設 IRB 審査・承認

- その施設で実施してよいかどうか

SOP

- 基本的には試験によらない
施設単位、役割単位での
詳細手順

Cooperative Groupでの「標準化」

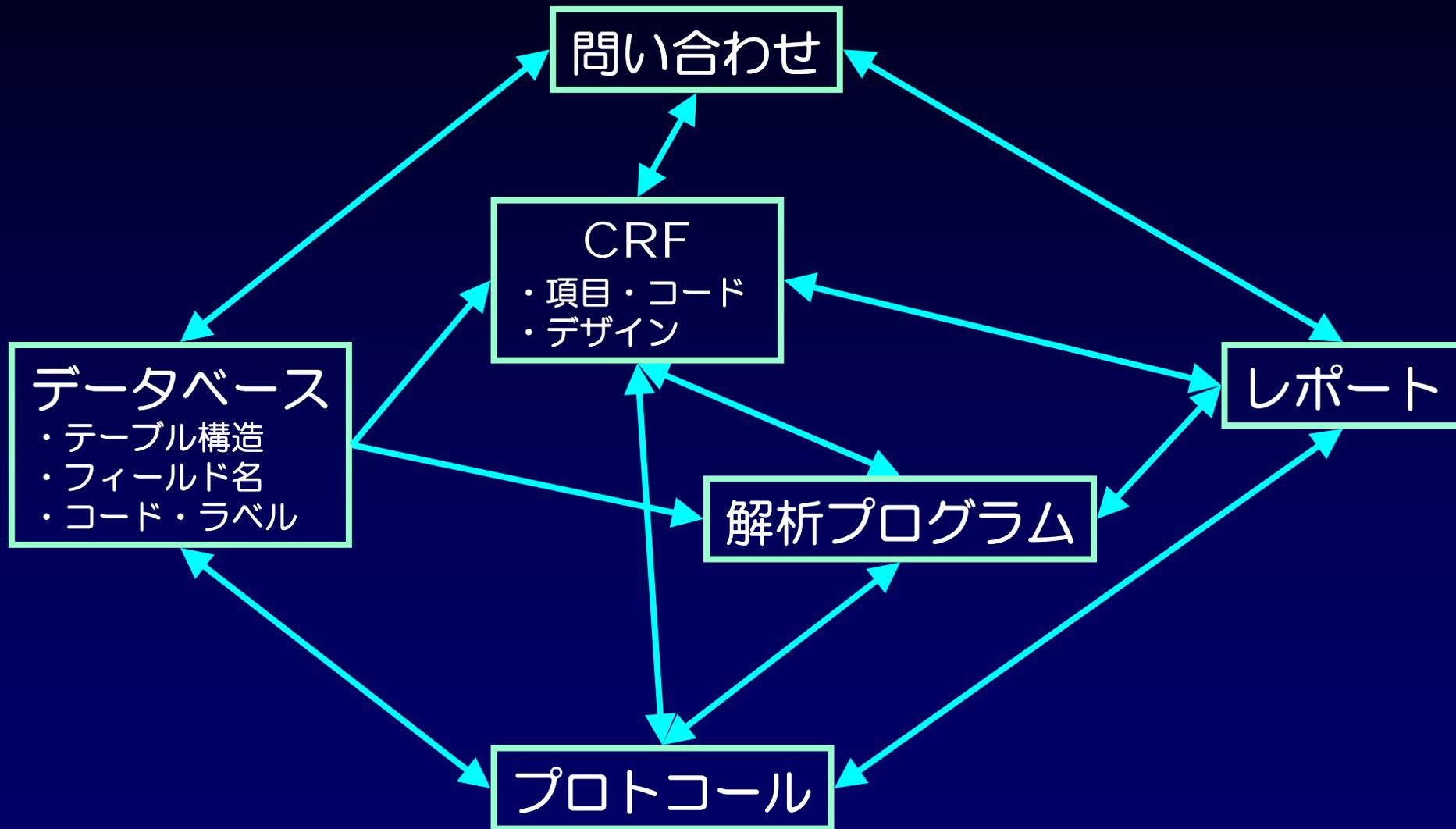
• なぜ標準化？

- 同時並行・多数の試験
- 作業・教育の効率化
- “慣れ”によるミス減少、問題点の feed back：質的向上

• なにを標準化？

- プロトコール：章構成、記述テンプレート、分類、用語
- データベース：テーブル構造、変数名、データ定義
- CRF：構成、レイアウト、書式
- 解析プログラム
- レポート：コンテンツ
- 各種手順：問い合わせ、報告

標準化の一貫性・整合性



プロトコールの標準化・「なぜ」？

・ メリット：効率化

- 「慣れ」の効果 どこに何が書いてあるかを覚えてしまう
 - ・ 現場での参照（担当医・CRC・データマネージャー）
 - ・ 作成（研究事務局の執筆・データセンターの review）
 - ・ 審査（審査委員）
- 標準化されたプロトコールが多くなるほど効果的

・ メリット：質の向上

- 網羅性の向上

- ・ 必要事項の「漏れ」が減る

- 重複の減少

- ・ 重複は不整合の素
- ・ 「〇〇参照」が多いと読みにくい
- ・ ただし、書いていないよりは重複の方がまし

プロトコールの標準化の功罪

• Pros

1. 現場での参照が容易
2. 作成/審査プロセスの迅速化
3. 解釈の一貫性
4. 重要項目の漏れ防止
5. 共通する問題の明確化
6. 教育が容易

Green et al.
Clinical Trials in Oncology
– 6.2. Protocol development

• Cons

- 個々の試験にとっては必ずしも「最適」ではない
- 難しい
 - 異なる専門分野、複数の部門にわたっての一貫性/整合性
 - 多くの " Trade-off " : シンプル vs. 網羅的、シンプル vs. 柔軟性
- 一度標準化すると容易に変えられない

プロトコールの「何を」標準化?

1. 章構成

- 章分け、章の順序、章タイトル

2. 内容/形式/文書

- ガイドライン・解説

- SWOG : Protocol Guidelines - <http://swog.org/>
- EORTC : IND Phase II Master Protocol (非公開)
- JCOG : JCOGプロトコールマニュアル - <http://www.jcog.jp/>
- NCI protocol templates - <http://ctep.cancer.gov/>

- テンプレート・文例・ツール

- 有害事象報告
- 倫理的事項
- 体表面積表、PS、ヘルシンキ宣言

3. 用語 Glossary/Terminology

JCOGプロトコールコンセプト章構成

0. シェーマ

1. 目的

2. 背景

- 疾患背景・試験対象・標準治療・試験治療・臨床的仮説

3. 患者選択規準

- 疾患・組織型・stage・前治療・PS・臓器機能

4. 治療計画

5. 効果判定の方法と判定規準

6. エンドポイントと統計学的考察

7. 集積見込み

8. その他特記事項

- 病理中央診断・効果の中央判定・附随研究・適応外使用

9. 研究班

プロトコールの章構成 ~概ね世界共通~

- 試験の意義

- 背景、目的

通常、初めにある

- 患者選択と登録

- 適格条件、登録手順

- 治療と毒性

- 治療計画、予期される毒性、治療変更規準

- 評価

- 臨床評価項目、臨床検査、効果判定の方法

臨床現場/データセンターで
何度も参照する部分
実際の時系列に添う事が
望ましい

.....解析とデータ管理.....

- 記録用紙、データ収集、エンドポイントの定義、解析計画、統計学的考察

- 品質管理と品質保証

- モニタリング、中央判定（施設外判定）、監査

- 倫理や規制要件

- 倫理、インフォームドコンセント、有害事象の報告

- 管理責任体制

- 研究組織、結果公表のポリシー

1回読んでおく
必要に応じて読む
特定の責任者のみ

章構成の例 ～ その 1

- Pocock — Clinical Trials : 1984
 1. 背景と総論的な目的 Background and general aims
 2. 特定の目的 Specific objectives
 3. 患者選択規準 Patient selection criteria
 4. 治療計画 Treatment schedules
 5. 患者評価の方法 Methods of patient evaluation
 6. 試験デザイン Trial design
 7. 登録とランダム割付 Registration and randomization
 8. 患者の同意 Patient consent
 9. 必要症例数 Required size of study
 10. 試験進捗のモニタリング Monitoring of trial progress
 11. 記録用紙とデータの扱い Forms and data handling
 12. プロトコール逸脱 Protocol deviations
 13. 統計解析計画 Plans for statistical analysis
 14. 責任体制 Administrative responsibilities

章構成の例 ～ その2

- EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)

1. 背景
2. 試験の目的
3. 患者選択条件
4. 試験デザインとシェーマ
5. 治療レジメン、毒性、用量変更規準
6. 臨床評価項目、臨床検査、経過観察
7. 効果判定規準とエンドポイント
8. 登録とランダム化の手順
9. 記録用紙とデータ収集の方法
10. 有害事象の報告
11. 統計学的考察
12. QOL評価
13. コスト評価
14. データモニタリング委員会
15. 品質管理
16. インフォームドコンセント
17. 責任体制
18. 公表に関する方針
19. 参加施設リストと登録見込み

章構成の例 ～ その3

- SWOG Protocol Guidelines (policy No.13)

シエーマ

1. 目的

2. 背景

3. 薬剤情報

4. 病期分類規準

5. 適格規準

6. 層別因子

7. 治療計画

8. 評価する毒性と用量変更規準

9. スタディカレンダー

10. 効果判定

11. 統計的考察

12. 専門的検討

13. 登録方法

14. データ提出

15. 特記事項

16. 倫理と規制要件

17. 参考文献

18. CRF一式

19. 付表

<http://www.swog.org>

章構成の例 ～ その 4

- ICH-GCP (Step4: 中央薬事審議会答申)

1. 治験実施体制
2. 背景情報
3. 治験の目的
4. 治験のデザイン
5. 被験者の選択、除外、中止規準
6. 被験者に対する治療
7. 有効性の評価
8. 安全性の評価
9. 統計解析
10. 原資料等の直接閲覧
11. 治験の品質管理及び品質保証
12. 倫理
13. データの取り扱い及び記録の保存
14. 金銭の支払い及び保険
15. 公表に関する取り決め
16. 治験期間

章構成の例 ～ その5

- 省令 GCP

1. 治験依頼者の氏名・住所
2. 業務委託者の氏名・住所・委託業務の範囲
3. 実施医療機関の名称・所在地
4. 治験責任医師の氏名・職名
5. 治験の目的
6. 被験薬の概要
7. 治験の方法
8. 被験者の選定に関する事項
9. 原資料の閲覧に関する事項
10. 記録（データを含む）の保存に関する事項
- （11. 治験調整医師の氏名・職名）
- （12. 治験調整委員会の構成医師の氏名・職名）
- （13. 効果安全性評価委員会の構成医師の氏名・職名）

章構成の例 ~その6

JCOGプロトコールマニュアル(ver.2)

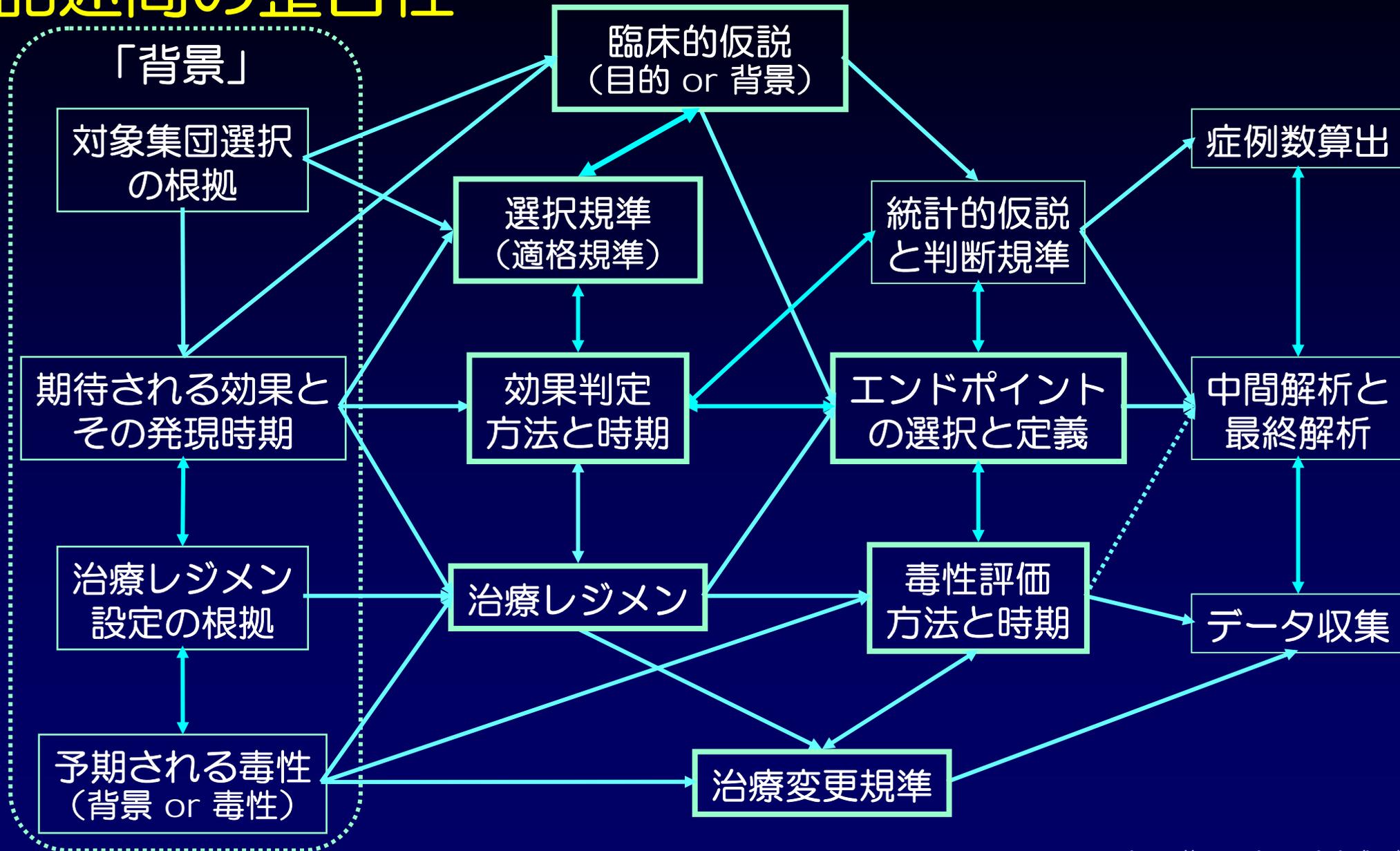
0. 概要
1. 目的
2. 背景と試験計画の根拠

3. 本試験で用いる規準・定義
4. 患者選択規準
5. 登録・割付
6. 治療計画と治療変更規準
7. 薬剤情報と予期される有害反応
8. 評価項目・臨床検査
 - ・評価スケジュール
9. データ収集

10. 有害事象の報告
11. 効果判定とエンドポイントの定義
12. 統計的事項
13. 倫理的事項
14. モニタリングと監査
15. 特記事項
16. 研究組織
17. 研究結果の発表
18. 参考文献
19. 付表
 - 説明/同意文書
 - CRF一式
 - PSの定義
 - 体表面積表
 - ヘルシンキ宣言

章構成にオリジナリティは不要!

記述間の整合性



プロトコールの要件

- Consistency 一貫性/整合性
- Clarity 明確性/明晰性
- Correctness 正確性
- Feasibility 実施可能性

Green et al. (SWOG)

“Clinical Trials in Oncology” – 6.2. Protocol development

一貫性/整合性 (consistency)

- 表現が一意であること
 - One word, one meaning
- 同じものに、異なる言葉をあてない
 - 文学では多彩な表現・・・として好ましい
 - 科学的文書では望ましくない
 - 例) 事務局
 - 研究事務局、PRC委員会事務局、効安委員会事務局・・・
- 異なるものに、同じ言葉をあてない
 - 例) 中止・・・ stop
 - 中止して再開しない：途中終了・・・・・・・・ terminate
 - 中止して条件がそろったら再開：休止・・・ hold, suspend

表現が明確/明瞭であること (clarity)

- 曖昧な表現の排除・客観的記述・原資料で確認し得る

– 例：除外規準

- 悪い例 (JCOGの過去の実例)

1. アドリアマイシンにより悪化と思われる心疾患
2. コントロール不良の糖尿病

- よい例

1. 6ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する
2. 不安定狭心症を有する
3. 抗不整脈薬の継続的使用を要する不整脈
4. 継続的なインスリン治療を要する糖尿病

– 例：日数

- 悪い例：登録前 1ヶ月以内に胸部CTを行う
- よい例：登録前 28日以内に胸部CTを行う（造影の有無は問わない）

「and」と「or」：1つの文に2つ以上はダメ

- A または B であり かつ C である → ×

例：胸部食道癌 または 頸部食道癌 であり リンパ節転移 がある

① (胸部食道癌 or 頸部食道癌) and リンパ節転移 がある

② 胸部食道癌 or (頸部食道癌 and リンパ節転移 がある)

– 句読点のみで区別するのは危険

① A または B、かつ C である

② A、または B かつ C である

- 論理的に一意にするには・・・

– ① 以下のすべてを (両方を) 満たす

- 胸部食道癌 もしくは 頸部食道癌 のいずれか

- リンパ節転移 がある

– ② 以下のいずれかを満たす

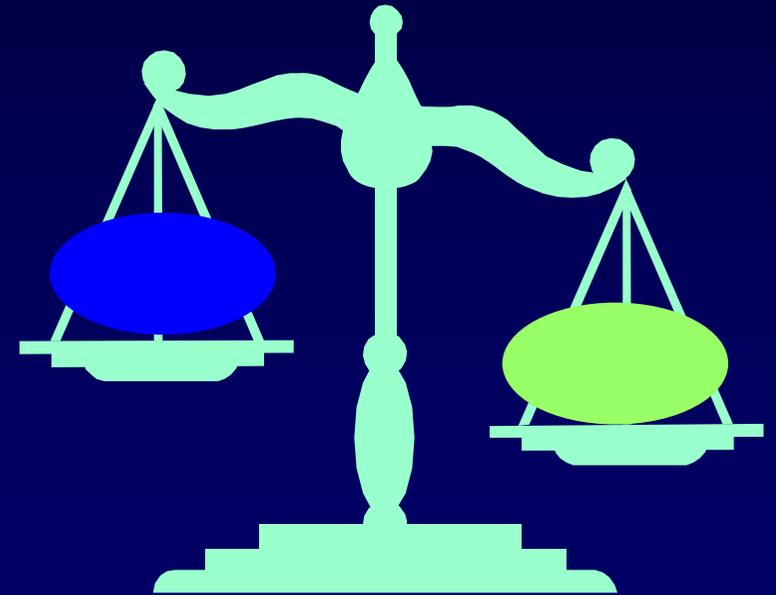
- 胸部食道癌 である

- 頸部食道癌 であり かつ リンパ節転移 がある

やらなければならない or やってもよい

- 「原則として〇〇する」は規定しないのと同じ
 - やること・やらなければならないこと
 - やらなければプロトコール逸脱
 - 「治療計画と治療変更規準」に書く
 - やった方がいいこと・やってもいいこと
 - やらなくても逸脱ではない
 - 「推奨される併用療法・支持療法」、「許容される併用療法・支持療法」
 - やってはならないこと
 - やったら逸脱・違反
 - 「許容されない併用療法・支持療法」、「後治療」に書く
- 「どちらでもよいこと（規定しない）」を書くべきか？
 - 迷う可能性が高いなら、書いておくと問い合わせの手間が減る

試験デザインの Tips & Pitfalls



経験上しばしば不明確なもの・・・

- 明らかにしたい仮説は何か？
 - **Clinical Question** は明確か？・・・「疑問文」で書いてみる
- 意味がある仮説か？
 - 研究の結果、**Clinical Decision Making** が変わるか？
- 標準治療はなにか？
 - **Standard therapy** or commonly-used therapy はなに？
 - 評価したい新治療のどこが「実験的」？なにがメリット？も明確になる
- どういう結果が出れば「よい治療」とするか？
 - **Decision Criteria** の明確化・**新治療のメリット**の明確化
 - 標準治療に勝たなければならないのか：優越性ストラテジー
 - 標準治療に負けなければならないのか：非劣性ストラテジー

仮説：陽の目を見なかったJCOG試験コンセプトを例に

コンセプト原案

IB-II期
非小細胞肺癌患者

ランダム化

手術

術前ドセタキセル+
シプラーチン2コース

手術

先行ランダム化
第II相試験
(JCOG0204)
に基づいて選択

【Clinical Question】

術前DC 2コースは上乗せ
延命効果があるか?
・・・わかりやすい

術後UFTがよいとの発表 の後に提案された修正案

IB-II期
非小細胞肺癌患者

ランダム化

手術

術前ドセタキセル+
シプラーチン2コース

UFT内服
2年間

手術

【グループ内の反対意見】

何を比べているのか
わからない！！

代替案 (最終的には廃案)

IB-II期
非小細胞肺癌患者

ランダム化

手術

術前ドセタキセル+
シプラーチン2コース

UFT内服
2年間

手術

UFT内服
2年間

Clinical Questionは原案と同じ
たしかにわかりやすい・・・
しかし most promising か?
第II相試験データもない

Hypothesis-based vs. Practice-oriented

私分類



【Hypothesis-based design】

「何を比べているかを明確に」
を優先

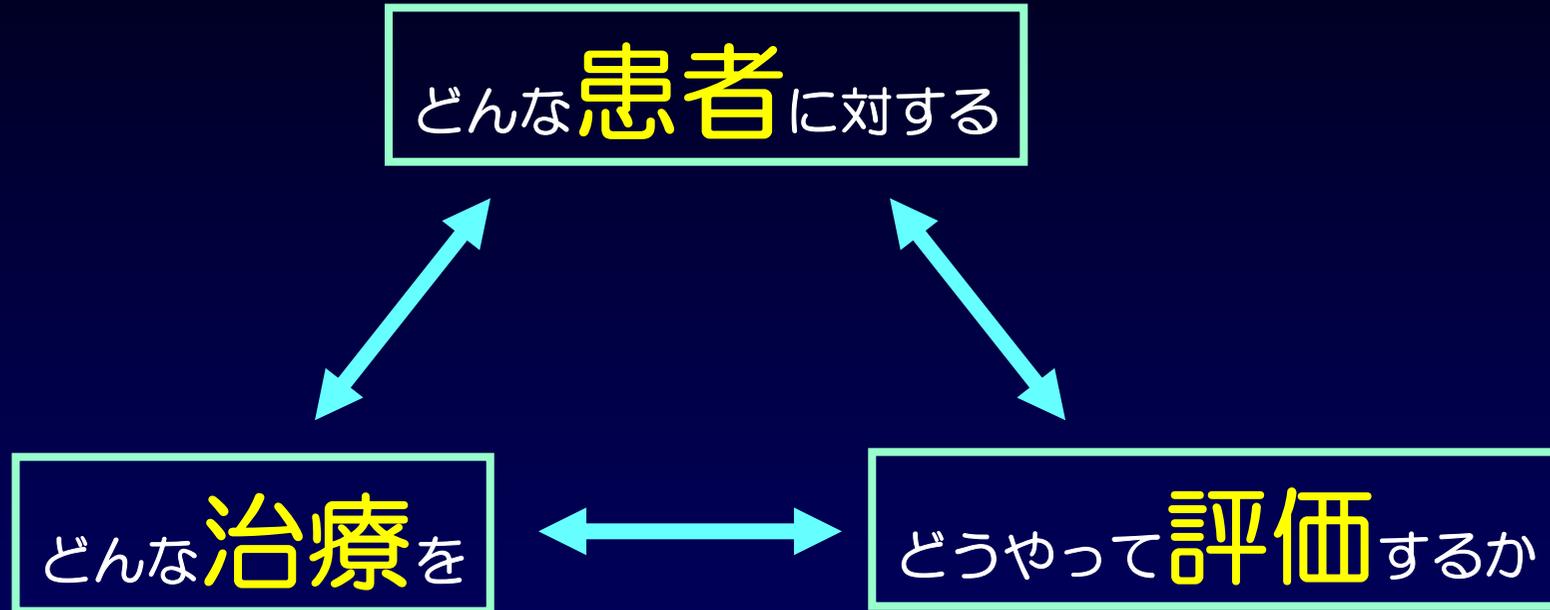
【Practice-oriented design】

「標準治療 vs. most promising
regimen の比較」を優先

両方満たされるのが理想・・・

食い違う時は「most promising である」を優先すべき（私見）

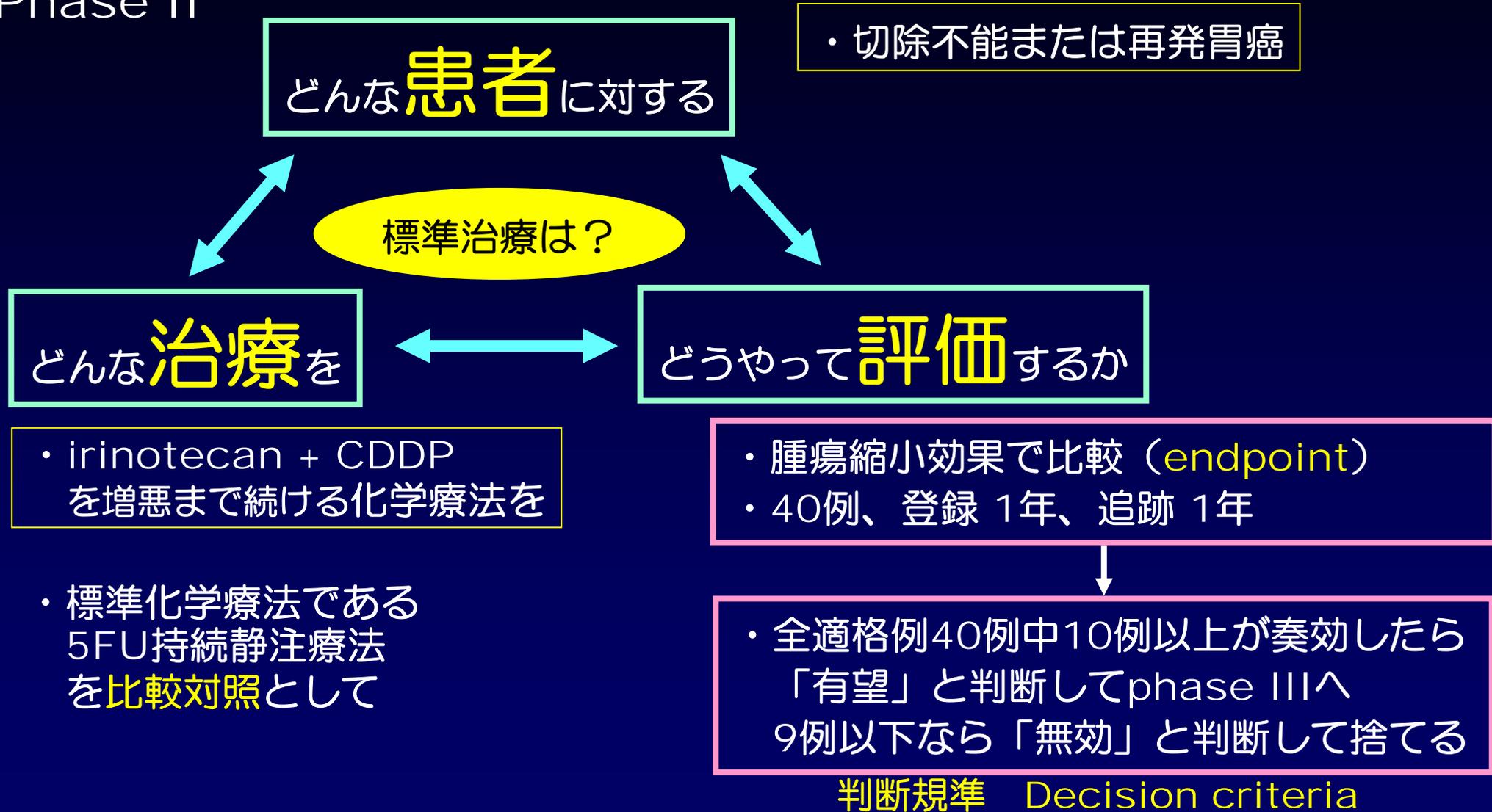
プロトコール: 3つの基本要素



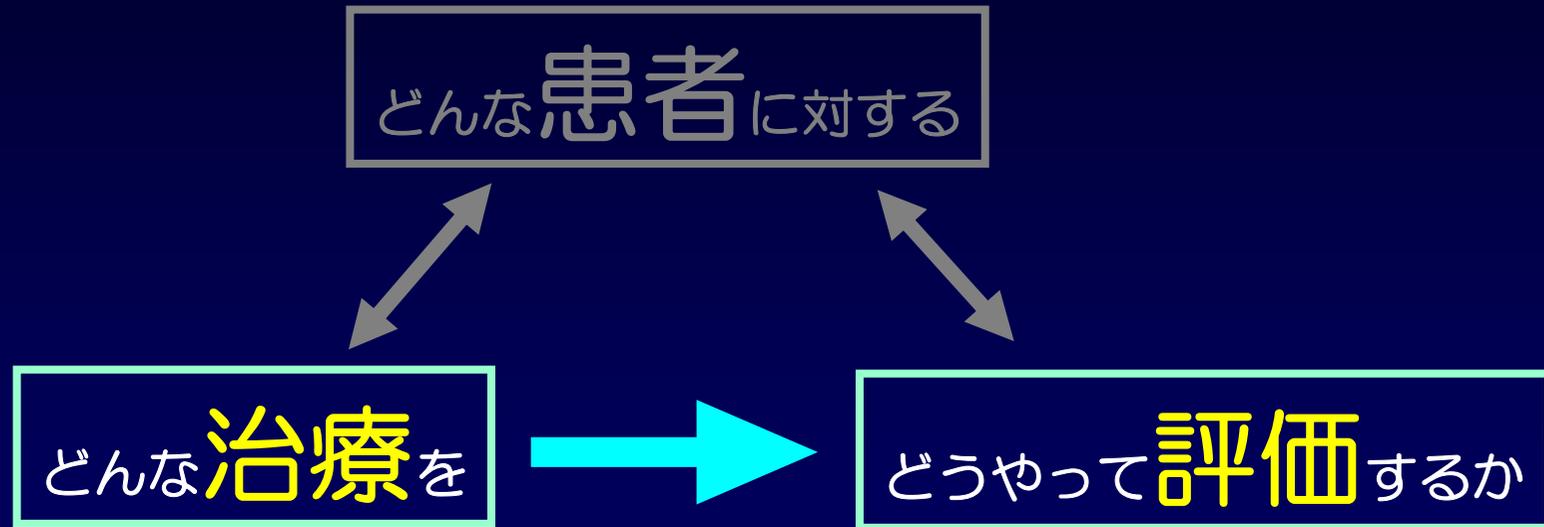
- ・ 明確であること
- ・ たがいに整合性があること

試験デザイン：3つの基本要素

Phase II



相互に関連



JCOGの第Ⅱ相試験の例1

JCOG0210 (胃がん外科)

根治切除可能大型3型・4型
進行胃癌患者

登録

術前TS1+ツスプラチン
2コース

手術

これが試験治療

Primary endpoint の
根治切除割合が手術単独のデータ
より高ければ第Ⅲ相試験へ
・手術合併症も評価

化学療法の奏効割合は主たる判断規準にならない

根治切除割合も高く、手術合併症も増えなかった

JCOG0501 (胃がん外科)
(実施中)

根治切除可能大型3型・4型
進行胃癌患者

ランダム化

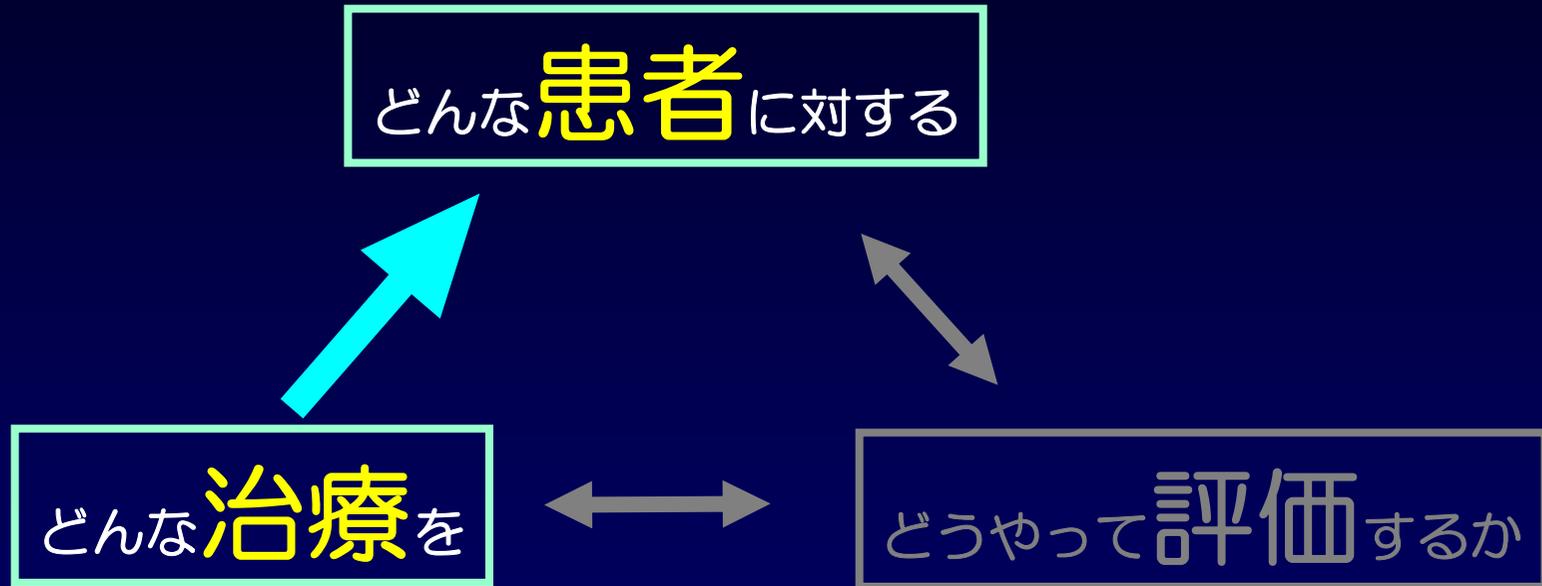
手術

術前TS1+ツスプラチン
2コース

手術

Primary endpoint の
全生存期間で
試験治療が手術単独を有意に
上回れば新しい標準治療

相互に関連



JCOGの第II相試験の例2

JCOG0506 (消化器がん内科)

局所進行膵管癌患者
T4N0-1M0, 病変が
15x15cmの照射野内

登録

塩酸ゲムシタビン
Day1,8,15
4週1コース
増悪まで繰り返す

Primary endpoint の
1年生存割合が
よければ第III相試験へ

次の第III相試験

局所進行膵管癌患者
T4N0-1M0, 病変が
15x15cmの照射野内

ランダム化

5FU併用
化学放射線療法

塩酸ゲムシタビン
Day1,8,15
4週1コース
増悪まで繰り返す

Primary endpoint の
全生存期間で
試験治療が非劣性であれば
試験治療が新しい標準治療

第II相試験のデザイン: Tips

1. 常に「標準治療は何か」を念頭に置く
2. 次に行う第III相試験をまず考える
 - 次は「標準治療」とのランダム化比較
3. 対象集団を決める
 - 新治療のメリットが期待できる集団
4. 試験治療を決める
 - Maximize benefit & minimize risk
5. 評価の方法を決める
 - エンドポイント: 集学的治療では奏効率が最適とは限らない
 - 登録のタイミング・解析対象の定義
 - 主たる解析の方法とdecision criteria
6. 2~5は to-and-fro



仮想例：5FU肝動注療法第II相試験のデザイン

3. 対象集団を決める（ラフ→詳細）

1. 肝転移を有する大腸癌患者
2. 対象集団に対する**標準治療**は？
 - IFL (irinotecan+5FU+LV) ?
 - FOLFOX? FOLFIRI?
3. 試験治療（5FU肝動注+全身 irinotecan (+LV)）の**標準治療に比してのメリット (strength)** は？
 - 肝転移巣に高濃度の5FU曝露→肝特異的に高い抗腫瘍効果を期待
4. 試験治療の**メリットが期待できる集団** (maximize benefit)
 - 肝以外に有意な（生命予後を規定する）病巣がない
 - 原発巣切除後、肺転移なし、脳転移なし、腹膜播種なし
5. 試験治療が**危険な集団の除外** (minimize risk)
 - 門脈閉塞? 肝動脈奇形? 慢性肝炎/肝硬変?



仮想例：5FU肝動注療法第II相試験のデザイン

4. (試験) 治療を決める

1. 5FUの肝動注以外は標準治療と同じにする？しない？

- 次の phase III を考えて設定する
 - 特に理由がなければ標準治療に合わせた方が第III相試験の計画は楽
- Irinotecan (・LV) の用量・用法
- 治療コース・期間・支持療法・標準的な評価スケジュール

2. 比べる相手 (標準治療) は適切か？を再吟味

- IFL (の奏効率) に勝っても promising と言えるか？
- FOLFOX が普及してもなお promising と言えるか？
 - 次の phase III での相手から decision rule (閾値・期待値) を決める

仮想例：5FU肝動注療法第II相試験のデザイン

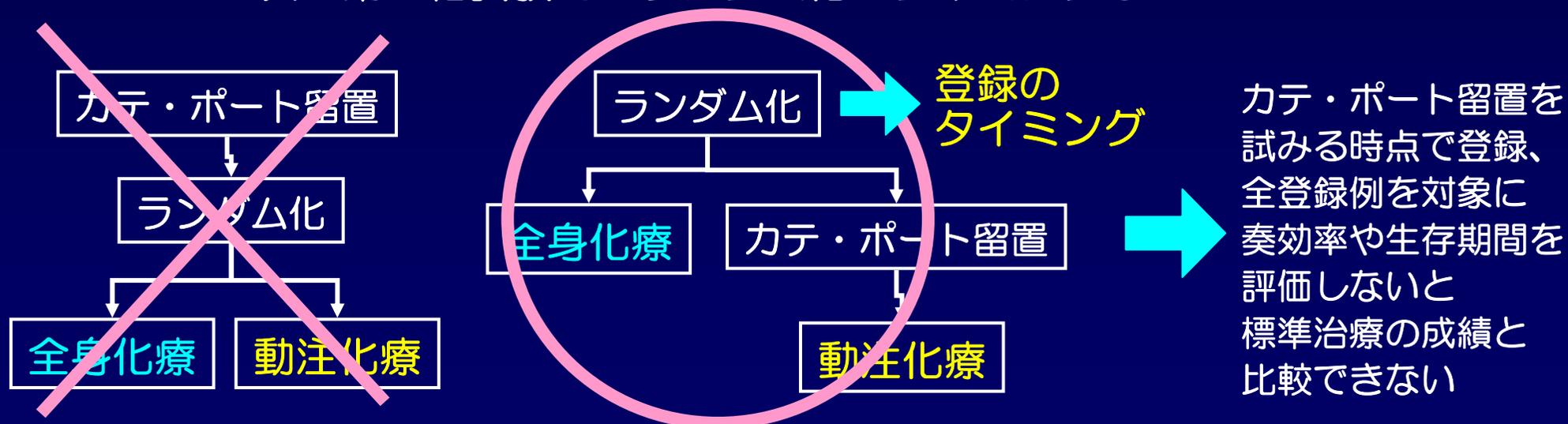
5. 評価の方法を決める

1. エンドポイント

- 肝転移巣の奏効率？
 - 何と比べる？ 標準治療の肝奏効率の信頼できるデータはあるか？
 - 肝以外の転移巣で有効性が劣っても most promising と言えるか？
- 全病変の奏効率で比べるべき・・・比べる相手と同じ方法で比べる

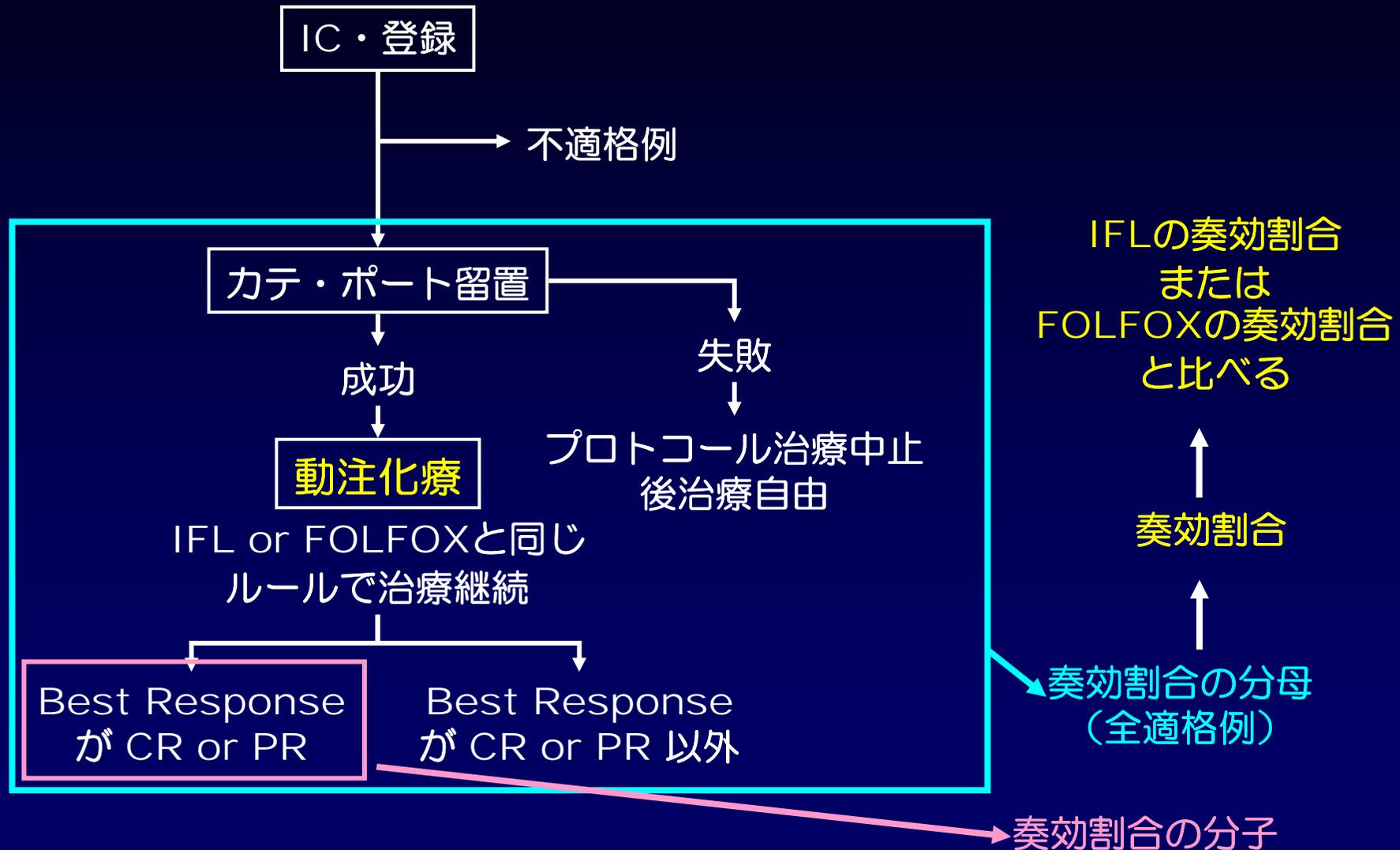
2. 登録のタイミング・適格患者（主たる解析の対象）の定義

- 次の第III相試験でのランダム化のタイミングは・・・

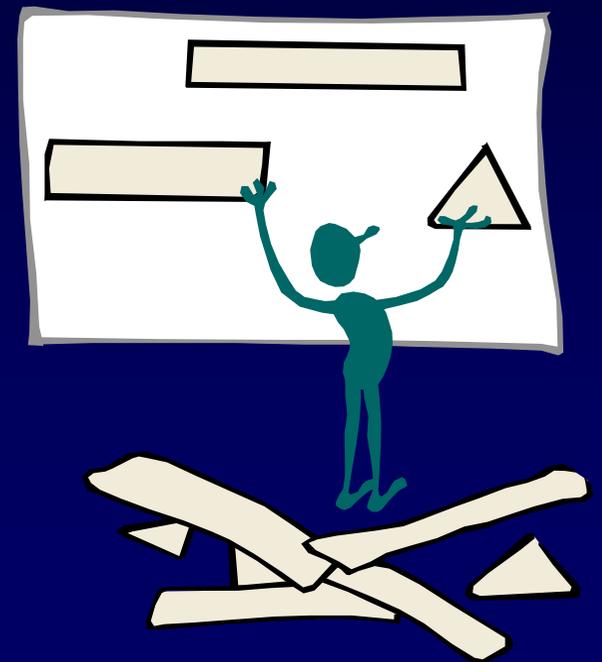


仮想例：5FU肝動注療法の第II相試験のデザイン

- Proposed design



プロトコールの Tips & Pitfalls



2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

- 対象疾患、対象集団選択の根拠
- 腫瘍関連合併症、再発/増悪形式
- 予後因子/予測因子

- ・どんな疾患が対象なのか
- ・どんな患者さんが対象なのか

2.2. 対象に対する標準治療

- ・対象となる患者さんに対する標準治療は何か

2.3. 治療計画設定の根拠

- 薬剤、外科切除術、放射線治療
- 本試験の治療レジメン
- 後治療

- ・なぜこの治療が有望か
- ・どれくらい有望か
- ・リスク/ベネフィットは

2.4. 試験デザイン

- (計画されている第Ⅲ相試験デザイン)
- 臨床的仮説と登録数設定根拠
- エンドポイントの設定根拠
- 患者集積見込み

- ・なぜこのデザインなのか
- ・なぜこのエンドポイントか
- ・試験は完遂できそうか
- ・次のステップは？

3. 本試験で用いる規準・定義

- 同じ名称でも内容が異なる規準や定義がある
 - 例：病期分類規準、切除不能〇癌

O.1. 病期分類規準（例）

病期分類(staging)には TNM 分類第 5 版 (1997 UICC)¹⁷⁾を用いる。

	N0	N1	M1
T1	I	II B	IV
T2	II A	II B	IV
T3	II A	III	IV
T4	III	III	IV

T1:腫瘍浸潤が粘膜固有層または粘膜下層にとどまる

T2:腫瘍浸潤が固有筋層にとどまる

T3:腫瘍浸潤が食道外膜に及ぶ

T4:腫瘍浸潤が食道周囲臓器に及ぶ

N0:所属リンパ節転移なし

N1:所属リンパ節転移あり

M1:遠隔転移

ただし、主病巣が胸部下部食道の場合の腹腔リンパ節転移、主病巣が胸部上部食道の場合の頸部リンパ節転移は M1a(旧規約の M1 LYM)として stage IVに分類する。

4. 患者選択規準

- 適格規準（組み入れ規準）

1. 疾患（がん種）

- 原発巣：生検病理診断が一般的、細胞診は可/不可を明記
- 組織亜型・・・比較的まれな組織型では意見/解釈が異なる

2. 疾患の拡がり

- 病期（stage）、局所進行・切除不能 etc.

3. 患者背景（demographic data）

- 性、年齢、performance status

4. 有効性評価に関するパラメータ

- 測定可能病変の有無、前治療の規定

5. 安全性に関するパラメータ

- 臓器機能：臨床検査値、ECG、呼吸機能
- 既往疾患、併存疾患

5. 登録と割付

- 定型記述

- 対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票をFAX送信する。

【登録に際しての注意事項】

- プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。

- 例外を認めるか認めないか？

- 一般薬の治験
 - 1項目のみ満たさなくても、スポンサーに連絡してOKなら登録可能
- 「がん」では「例外は認めない」が標準

- かつて耳にした事例

- 適格規準はすべて満たすが、スポンサー（製薬企業）の意向で登録できない！
- 登録が不適切ならプロトコル（適格規準）を変えるべき！！

7. 薬剤情報と予期される有害反応

- 単剤の治験では「薬剤情報」のみでよい
- 集学的治療では・・・
 - 併用化学療法により予期される有害反応
 - 放射線治療により・・・
 - 外科手術により・・・
 - 集学的治療により・・・
 - それぞれ、早期合併症、晚期合併症
- Phase IIIでは治療群別に記述
 - 項目、程度、頻度：同じレジメンの過去の phase II データが理想
 - 定期モニタリングの際に予期されたレベルを超えているかどうかチェック
 - 予期された有害反応が予期された範囲内で観察・・・・・・・・問題なし
 - 予期されない有害反応 or 予期された範囲を越えている・・・要検討
 - 「プロトコールに書かれていないことが起きた」には敏感に！

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

- 必要なデータのみ収集する
 - 欠測値が多いと集計しても意味がない・収集されたデータも無駄に
 - 詳細検討が目的なら詳細データを別途収集すればよい（有害事象報告）
 - 所詮、収集したデータで「臨床経過」のすべてを把握できるわけではない
- 必要なデータは「相」によって異なる
 - Phase I の治験：なにが起きるかわからないので広範囲・網羅的に収集
 - 集学的治療の Phase III：多くは「予期された有害反応」
- いずれにも当てはまらないデータの収集は、厳しく制限すべき
 1. 研究の**目的**を達成するために必要
 2. 患者を適切に**層別**するために必要
 3. 解析に必要な**予後因子**として認められている
 4. 患者の**適格性**を確認するために必要
 5. 患者の**安全性**を保証するために必要
 6. 報告することが**義務**付けられている

Green et al.
Clinical Trials in Oncology
– 6.3. Data Collection

不要なデータ?

- たかが1項目・・・されど・・・
 - 400例、1コース4週の治療を4コース、週2回測定だと・・・
 - $1 \times 2 \times 4 \times 4 \times 400 = 12800$ こ
 - カルテから転記する時間 + データ入力時間 + 確認/問い合わせ時間
- 収集のタイミングや頻度を検討すべきデータ
 - 腫瘍マーカー：毎コースでも多い? 効果判定時のみでよい?
 - ALP、LDH：骨転移/増悪でも上がる 効果判定時のみでよい?
 - 総蛋白、アルブミン：日単位の変動に意味がある? コースごと?
 - PaO₂：わざわざ痛い動脈穿刺 SaO₂の低下時のみ? 術前のみ?
 - 「経過中1度も測定せず」の症例がないJCOGスタディはない
- 本当に必要か?
 - γ -GTP、BUN、Cl：単独で異常を示す病態とは?
 - 尿糖、尿蛋白、尿沈渣：論文で集計結果を見たことがあるか?

5このデータなら注意深く記入する人でも50こあれば雑になる：SWOG本

高度に標準化が可能な部分

- 試験ごとに違える理由のないものは標準化・・・キツい標準化
 - 試験ごとの適正化・・・共通部分を標準化・・・ゆるい標準化
 - 9. データ収集
 - CRF 提出期限、送付方法
 - 10. 有害事象の報告
 - 報告義務のある有害事象、報告の手順
 - 11. 効果判定とエンドポイントの定義
 - 効果判定：いくつかのオプションから選択して記述
 - エンドポイント：生存期間、無増悪生存期間（PFS） etc.
 - 13. 倫理的事項
 - 試験毎で異なる方がおかしい
 - 14. モニタリングと監査
 - モニタリング項目は試験毎、監査は完全標準化
 - 16. 研究組織

解析対象集団の種類

大きく3種類・・・これ以外は特別な理由があるときのみ

1. 全登録例

- 登録/割り付けされた全患者（ミスによる誤登録・重複登録は除く）

2. 全適格例

- 「適切な手順を踏んで判定された不適格例」を除く
 - 担当医報告の「不適格例」はしばしば不適格でない
 - 研究の責任者（JCOGではグループ代表者）が決める
- 有効性（生存期間・無再発生存期間・奏効率）の解析対象
 - 除外される患者は少ないほどよい（試験の科学的な質＋倫理性）

3. 全治療例（安全性評価可能例）

- まったく治療が行われなかった患者（治療未施行例）を除く集団
 - 含めると毒性の頻度が低くなる（過小評価）
 - 適格・不適格かは問わない
- 安全性（毒性）の解析対象

適格条件と除外条件

- 適格条件（組み入れ条件 Inclusion criteria）
 - 治療法の有効性が示された場合にその治療を適用することが妥当とみなせる**対象集団を規定する条件** = **外的妥当性**
 - がん種、組織型、Stage（腫瘍の拡がり）、病変の測定可能性
 - 年齢、PS、前治療の規定、既往症、併存症、臓器機能
- 除外条件（Exclusion criteria）
 - 試験に組み入れることが**倫理的でないか**、有効性・安全性の**評価に影響を及ぼす**と判断される患者を除外するための条件 = 倫理と**内的妥当性**
 - 心疾患（心筋梗塞・狭心症）、肝疾患（慢性肝炎）、肺疾患（肺線維症）、糖尿病、高血圧、血栓症、特定の薬剤服用中、重複がん、妊婦・授乳中
 - 試験で有用性が検証されれば、日常診療では注意して治療する
 - JCOGでは電話登録時にまとめて「はい」「いいえ」

ただし「原則」であって分けることが必須ではない

適格・不適格の分類

1. 適格

- プロトコルで規定された方法（全例で施行）と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をみたす

2. 適格（プロトコル治療対象外）→ 従来の“事後不適格”

- 登録後に発生した情報により患者選択規準を満たさない
- 登録前に発生した情報だがプロトコルで規定された以外の方法や規準により患者選択規準を満たさない
 - 登録直後に骨シンチを追加 → 骨転移判明、stage IV
 - 血便が見られ colonoscopy → 進行大腸癌（重複がん）

全適格例の主たる解析対象

9. 不適格

- プロトコルで規定された方法（全例で施行）と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準を満たさない
 - 規定どおり登録前に撮っていたCTを指導医が見直したら明らかな肝転移があった（担当医のミス → 気を付ければ将来はなくせる）

99. 違反登録・・・misconduct・重大な問題

- 患者選択規準を満たさないと知りながら故意に（偽って）登録

脱落 (dropout) : がんでは不要

「エンドポイントの評価がまったくできなくなった状態」

- 一般薬の臨床試験では有り得る
 - 目薬の治験：登録後、初回投与以前になぐられて目を怪我
- がんの試験では・・・
 - エンドポイントごとに「評価不能」はあり得る
 - 「生死」はほとんどの試験のエンドポイント
 - 「データ利用も含めた同意の撤回」以外で「生存も評価できない」状態はあり得ない

！がんの Phase II, III では不要な概念、JCOGでは使わない

※ 追跡不能 lost to follow-up

- 試験途中での「追跡不能」 → 「久しぶりに来院して復活」有り
- 最終解析以外では不要

逸脱と違反

- 逸脱 deviation

「治療や評価がプロトコールの規定に従ってなされなかったもの」

- 分類の例 (Wolf & Makuch) ・ ・ 国際標準はない

- 違反 Violation : 結果に影響、担当医に原因
- 大きな逸脱 Major deviation : 結果に影響、患者の安全のために妥当
- 小さな逸脱 Minor deviation : 結果に影響しない

- 問題となる逸脱

- 試験の結果に影響を及ぼす : 群を間違えた 他の抗がん剤投与
- 危険な逸脱・臨床的に不適切 : 過量投与
- 故意・系統的・担当医/施設に原因 : VCR の代わりに VDS を投与

- 扱い

- (主たる) 解析から除くことはない
 - 結果の解釈の際に考察 : (例) 毒性が弱くなる逸脱が多かった → 毒性は過小評価
- 「施設の質」「試験の質」の指標
- 「臨床的に妥当な逸脱」が多いならプロトコールが不適切 → 改訂

プロトコール逸脱・違反

・ プロトコール逸脱

- 薬剤投与、放射線照射、外科的切除等の治療、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコールの規定に従って行われなかったもの
- プロトコール逸脱がない = 「規定どおり」

・ プロトコール逸脱の種類/区分

- 違反 violation

- ・ 臨床的に不適切で、担当医/施設に原因があり、①～③のいずれかに該当
- ・ ①プライマリエンドポイントに影響を及ぼす
- ・ ②故意または系統的、③危険または程度が著しい

- (ふつうの) 逸脱 deviation

- ・ 逸脱 : 臨床的に不適切・減らしたいもの
- ・ 逸脱 (やむを得ない) : ない方が望ましいが積極的に減らすほどではない
- ・ 逸脱 (臨床的に妥当) : 多発している場合にはプロトコール改訂検討

- 許容範囲 (の逸脱) acceptable deviation

- ・ 試験ごとに設けた許容範囲内の逸脱 : 患者ごとの“結果オーライ”ではない

逸脱のピックアップ、検討の意義

- 逸脱と重篤な有害事象

- 逸脱 → 重篤な有害事象・・・治療は危険じゃない？
- 遵守 → 重篤な有害事象・・・治療は危険、対策必要

- 過少治療の逸脱が多い

- その患者さん・・・ベネフィットが受けられない？
- 将来の患者さん・・・論文に従って治療したら実は危険？
 - 結果の解釈、結果の実地適用に影響

- 過剰治療の逸脱が多い

- その患者さん・・・危険、過剰リスク
- 将来の患者さん・・・論文に従って治療したら実は効かない？
 - 結果の解釈、結果の実地適用に影響

「中止 (stop) 」に注意!

- 途中終了 terminate
 - 中止して再開しない
- 休止、一時中止 hold, suspend
 - 持続投与/連日投与/連日照射を途中でいったん止める
 - 条件が揃えば止めたところから再開
- 延期 delay, postpone
 - コース開始を遅らせる 例: day15の投与を遅らせる
- スキップ skip
 - 飛ばして次に進む 例: day15の投与を行わず次のコースへ進む

! ぜんぶの中止/休止か? 一部の中止/休止か?

! 複数の意味で「中止」を使っているプロトコールはダメ

プロトコール治療中止/終了理由の分類

- がんの Cooperative Group では国際標準あり

1. プロトコール治療完了

SWOG, NSABP, EORTC共通

2. 無効中止

- 疾患の増悪：効果判定規準でのPD、臨床的な増悪
- 不変：規定のコース数終了時に No Change/Stable Disease

3. 毒性中止

- 中止規準に従って毒性中止
- 中止規準には該当しないが担当医が続行困難と判断

4. 患者拒否ー毒性と関連あり/毒性との関連が否定できない

5. 患者拒否ー毒性と関連なし/毒性との関連が否定できる

6. 治療中の死亡

- 治療中止と判断する前の死亡 まれ

7. その他

- 不適格判明、プロトコール違反

毒性関連の中止と扱って考察

「減量」は難しい

・ チェックポイント

- 何に対して〇%なのか？

- ・ 初回投与量に対して？ 前コース投与量に対して？
- ・ 前回投与量（同一コース内の直近の投与も含む）に対して？

- 何回まで減量するのか？

- ・ 減量後にも毒性出現 → さらに減量？ さらに減量？ さらに減量？

- 減量後の増量はするのか？

- ・ 毒性が全く出なかったら次のコースで元の投与量へ戻すのか？

- 治療中の体重変化による投与量再計算は？

- ・ コース毎に再計算
- ・ ± 5 kg以上の変化があれば再計算
- ・ 再計算しない

- 毒性による中止規準と矛盾しないか？

薬剤	用量レベル	用量
シスプラチン	レベル0(全量)	50 mg/m ² IV day1, 8, 29, 36
	レベル-1	25 mg/m ² IV day1, 8, 29, 36
	レベル-2	なし(投与しない)
エトポシド	レベル0(全量)	50 mg/m ² IV day1-5, 29-33
	レベル-1	35 mg/m ² IV day1-5, 29-33
	レベル-2	25 mg/m ² IV day1-5, 29-33

「回復」も難しい

- 毒性が「回復」すれば治療再開
- • • なにをもって「回復」？
 - Grade 0 に回復すれば再開？
 - Grade 2 で延期 → grade 1 で再開？ Grade 0 で再開？
 - 「治療開始前値 $-\alpha$ 」以上に回復すれば再開？
 - 例：PaO₂ が「治療前値 -10 torr」以下で中止
 - 「治療前値 -10 torr」を越えると再開
 - 「コース開始前値 $-\alpha$ 」以上に回復すれば再開？

患者拒否と同意撤回

- 患者拒否 (patient refusal)
 - プロトコル治療の継続を拒否
 - プロトコル治療中止 (off treatment)
 - 以後の検査、経過観察はプロトコルに従って行う (on protocol)
 - 「後治療開始以降は評価しない」規定なら off protocol
- 同意撤回 (consent withdrawal)
 - 試験参加/協力への同意を撤回
 - 私のデータを使って欲しくない、担当医の顔も見たくない
 - 当該患者のデータをデータベースから削除
 - ゆゆしき (不名誉な) 問題 . . . 予め選択枝に入れる??
 - JCOGでは「同意撤回」の選択枝なし もしあれば「その他」に分類



おつかれさまでした