

多施設共同CRC教育検討チームによる

「第2回CRCのためのがん臨床試験セミナー」

臨床試験マネジメントにおけるCRCの視点①

背景、目的、対象（選択基準）

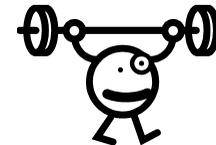


静岡がんセンター臨床試験支援室

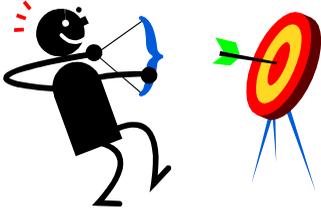
齋藤裕子

本講義の目標

- プロトコルの「背景」「目的」「対象(選択基準)」について「何が書かれている(べき)か」を理解し、CRCとしての日々の業務に生かせるようになる
 - 試験実施の意義を理解し、患者さんに説明できるようになる
 - 試験の目的を理解し、臨床試験をマネジメントする際の留意点やトラブル発生時の対応策を自ら考えることができるようになる
 - 適格性の確認を行う際の留意点を理解し、不適格患者を登録しないよう支援できるようになる
 - 日々元気に仕事ができるようになる！



「背景」、 「目的」



何が書かれているか

- そもそもプロトコルに書かれているべきこととは？
 - ① その試験を行う価値があるかどうかの判断材料となる「試験の意義を示す記述」(声明文的側面)
 - ② 試験を行う際の「実施手順」(マニュアル的側面)
 - プロトコルは審査資料であり、マニュアルでもある
 - どのような「対象」にどのような「治療」を行い、どのように「評価」するのか、及び、その妥当性
- 「背景」「目的」は①に該当する

「背景」

- 研究者、試験依頼者
 - いかにかその研究が重要/必要であるか、その研究によってどのような成果が得られ社会に貢献し得るか（医療の進歩に役立つか、将来の患者に役立つか）その研究を行うことの妥当性を主張（記載）する
- IRB
 - その研究を行う価値があるかどうか、被験者/患者の安全や権利は守られるかを判断する

実施する価値のない研究は非倫理的である。それは、いかに倫理的な手順を踏んで実施しても、である。

「背景」に何が書かれているか

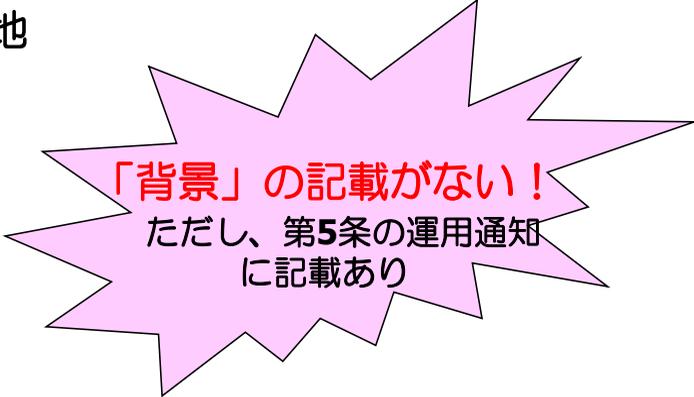
- 試験実施の「理論的根拠 (rationale)」
 - なぜその薬剤/治療法を開発する必要があるのか
 - 現在の治療法の限界や短所を述べた上で、新薬/
新治療法の特徴は何か、なぜ有望と考えたのか
 - ▶ 被験薬の非臨床及び臨床試験の成績、類約の
過去の報告等、被験薬の使用に伴うリスク
及び関連するデータ
- 書かれていなかったら？
 - 研究責任者や試験依頼者に質問してみましょう！



豆知識 「省令GCP」と「ICH-GCP」

■ 省令 GCP

1. 治験依頼者の氏名及び住所
(2. 業務受託者の氏名、住所及び当該委託業務の範囲)
3. 実施医療機関の名称及び所在地
4. 治験責任医師の氏名及び職名
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及び職名)
(12. 治験調整委員会の構成医師の氏名及び職名)
(13. 効果安全性評価委員会の設置について)



「背景」の記載がない！
ただし、第5条の運用通知
に記載あり

■ ICH-GCP

1. General Information
2. Background Information
3. Trial Objectives and Purpose
4. Trial Design
5. Selection and Withdrawal of Subjects
6. Treatment of Subjects
7. Assessment of Efficacy
8. Assessment of Safety
9. Statistics
10. Direct Access to Source Data/Documents
11. Quality Control and Quality Assurance
12. Ethics
13. Data Handling and Record Keeping
14. Financing and Insurance
15. Publication Policy
16. Supplements

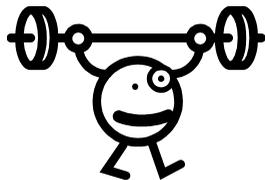
CRCの実務にどう生かせるか

- よく読んで理解することで、説明文書の作成時や患者さんへの説明時に
 - 試験実施の意義
 - その試験で評価する薬剤の作用機序や薬剤/治療法について、期待される効果と予想される副作用を説明することができるようになる
 - ✓ 治験薬概要書も参照



CRCの実務にどう生かせるか

- 自分のモチベーションの維持・向上
 - 自分が行っている日々の業務が医療水準の向上につながるものであるということを実感でき、やり甲斐をもって真摯に業務にあたることができるようになる
 - 意義のある研究は、期待をもたせてくれるものであるはず。そうでない場合は…



「目的」に何が書かれているか

- 当該試験によって明らかにしたいこと、回答を得たい **research question**
- 例：検証的試験（第3相試験）の場合
 - 試験デザインの概略
 - 検証しようとする仮説
 - エンドポイント（**endpoint**；評価項目）

例：進行・再発非小細胞肺癌患者に対するX療法の臨床的有用性を標準治療であるY療法とのランダム化比較により評価すること

Primary endpointは、無増悪生存期間

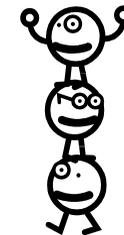
Secondary endpointは、全生存期間、有害事象発現割合

CRCの実務にどう生かせるか



- 十分理解しておくことで、臨床試験をマネジメントする際の留意点や、トラブルに直面した際にどう対応したら良いかがわかるようになる
 - 例1：業務が手一杯で仕事に優先順位をつける必要がある時、無増悪生存期間（PFS）を見ることがprimary endpointであるならば、腫瘍評価のための画像検査のスケジュール管理を優先する 等
 - 例2：患者が試験治療の中止を希望した場合、無増悪生存期間（PFS）がprimary endpointならできる限り腫瘍評価は継続させていただけるよう依頼する 等

「対象（選択基準）」



豆知識「基準と規準」

■ 基準 standard

- ものごとの基礎となる標準。比較して考えるためのよりどころ。－広辞苑

■ 規準 criteria

- ①規範・標準とするもの ②信仰・思惟・評価・行為などの則るべき範例・規則。規範。－広辞苑

- ただし、**criterion** (criteriaの単数形) を英和辞典で引くと、「〈判断・評価の〉標準、基準、尺度 (standard)」とある

※一般的には「基準」が使用されている (GCPでも「選択基準」とされている) が、JCOGでは「規準」を使用している

豆知識「適格基準、除外基準」

■ 適格基準（規準）

- eligibility criteria, inclusion criteria
- eligere 〈選択する〉
「eligi-（選ぶ） + ible =選ぶことができる」
- 「組み入れ基準（規準）」ともいう

■ 除外基準（規準）

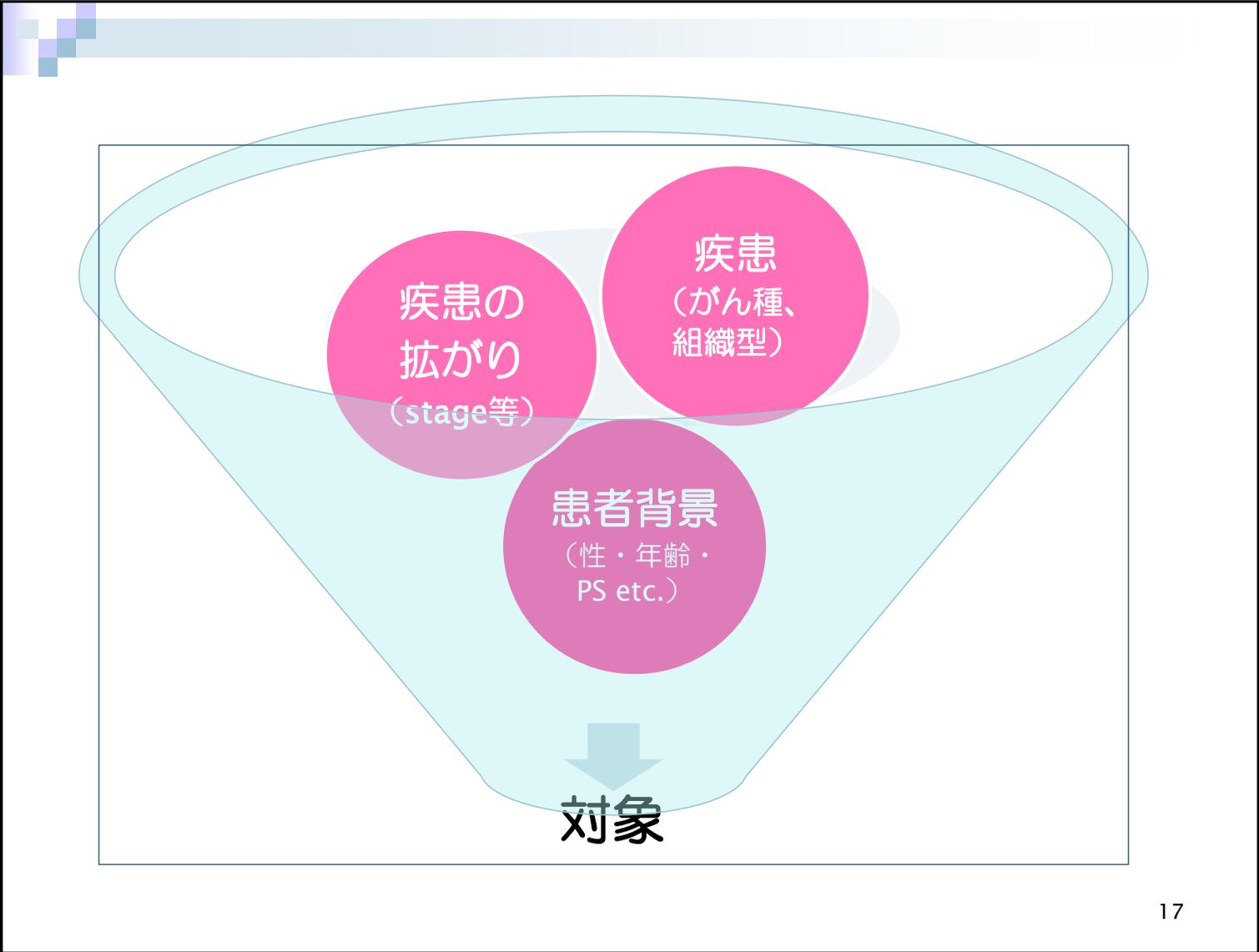
- exclusion criteria

※ 「選択基準」は、「適格基準」と同義で使用されることも少なくないが、「適格基準」と「除外基準」をあわせて「選択基準」とされる場合もある

「対象（選択基準）」に何が書かれているか

- ここでは、「選択基準＝適格基準＋除外基準」とする
 - 適格基準
 - 試験の結果、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もの
 - 一般化可能性（外的妥当性）と関連
 - 除外基準
 - 適格基準で示される対象集団には属するが、試験に組み入れることが倫理的でないか、試験で必要な有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと判断される対象を除外する条件を規定するもの
 - 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
- ※最近のプロトコルで選択基準が少しだけ書かれていて除外基準がたくさんあるものが増えているのはこの考えで整理されているためかもしれない

第2回CRCのためのがん臨床試験セミナー
臨床試験マネジメントにおけるCRCの視点1 「背景、目的、対象(選択・除外基準)」



「適格基準」に何が書かれているか

- 疾患（がん種、組織型）
 - 原発巣：生検病理診断が一般的（細胞診の可否）
- 疾患の拡がり
 - 病期（stage）、局所進行・切除不能etc.
- 患者背景
 - 性別、年齢、performance status（PS）、予後
- 有効性評価に関するパラメーター
 - 測定可能病変の有無、前治療の規定
- 安全性に関するパラメーター
 - 臓器機能：臨床検査値、ECG、呼吸機能
 - 既往疾患・併存疾患
 - 併用薬・併用療法

「除外基準」に何が書かれているか

- 一般的に除外基準に挙げられる項目
 - 糖尿病：インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併
 - 高血圧：コントロール不良の高血圧症を合併
 - 心疾患：不安定狭心症を合併または登録前6ヶ月以内に心筋梗塞の既往を有する
 - ウィルス性肝炎：HBs抗原陽性またはHCV抗体陽性
 - HIV抗体陽性
 - 慢性肺疾患：間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫を合併

「除外基準」に何が書かれているか

- ▶ 活動性の重複がん
 - ▶ 同時性重複がん及び無病期間が5年以内の異時性重複がん。
ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない。
- ▶ 全身的治療を要する感染症を有する
- ▶ 妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性
- ▶ 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される
- ▶ その他、治験責任医師・分担医師が本治験への参加が不相当と判断した患者

CRCの実務にどう生かせるか

- 説明文書作成時に、主な適格基準を記載することにより、
 - 「なぜ私が選ばれたのか」という患者の疑問に答える
 - 省令GCP第51条の運用通知には、説明文書に記載すべき事項として「被験者の選択基準」の記載がある
 - 説明文書作成時に、除外基準に該当する既往歴や家族歴を記載することにより、
 - 不適格患者さんの登録を回避する
 - 患者さんのため、効率化にも繋がる
 - 併用禁止薬の使用トラブルを回避する

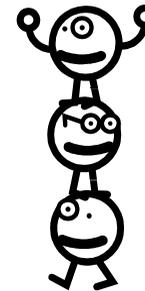


適格性確認におけるCRCの役割

- 適格性確認の責任は医師にあるが、不適格患者を登録してしまうことは大きな問題であり、CRCによる支援は有用
 - 試験結果に影響を与え、試験の質を問われる
 - 善意で試験に参加してくださった患者さんに多大なるご迷惑をおかけする（試験治療を中止せざるを得ない）こともある
- 可能な範囲で適格性を確認（ダブルチェック）する
 - 特に除外基準に該当する薬剤、合併症（高血圧）の有無等
- 疑義事項は必ず医師に確認する
 - ただし、登録適格性確認は医師が責任をもって行うべき業務のため、最終確認の際に医師署名を得ると良い



というわけで・・・
適格性確認の際のポイント



疾患（がん種、組織型）



- ✓ 細胞診だけでも良いか、組織診が必要か
 - 例：肺癌の喀痰細胞診だけで良いか
- ✓ 他院で実施されている場合の原資料の確認
 - 病理診断報告書>診療情報提供書>担当医師によるカルテへの記録
- 例：組織学的に非小細胞肺癌であることが確認（NSCLC；non-small cell lung cancer）とは？
 - small cell lung cancer以外の癌
 - adenocarcinoma＝腺癌
 - squamous＝扁平上皮癌
 - large cell lung cancer＝大細胞癌

患者背景：年齢、PS



● 年齢

- ✓ いつの年齢か：同意取得時？ 登録時？
- ✓ 以下 (\leq) と未満 ($<$)：「**79**歳以下=**80**歳未満」
- ✓ 「**18**歳以上」の場合は要注意！
 - 未成年を参加させる必要性について確認
 - 代諾者同意

※最近の試験では上限が定められていないものも
少なくない

- **PS**や臓器機能が良ければ高齢者も可

● Performance Status

- ECOG、WHO、KPS

安全性：臓器機能



● 臨床検査

- ▶ 肝機能：AST, ALT, ALP, T-bil
 - ✓ 肝転移の場合、基準値上限5倍までOKとなっていることも少なくない。でも・・・
- ▶ 腎機能：Cre, Ccr (実測値と計算値)
- ▶ 骨髄機能：WBC, Neutro, Hb, PLT
 - ✓ 登録前の輸血はOK？
 - ✓ 直前のデータだけではなく推移を見る

● 心電図、心エコー

- ▶ 心機能（現在、既往歴）
 - ✓ LVEFの基準値は？

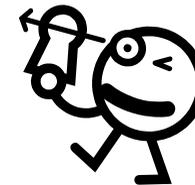
有効性：治療歴



- 前治療（化学療法）が〇レジメン以内
 - ✓ 術後補助化学療法は含まれる？
 - ✓ 途中で減量していたら？
 - ✓ 4剤併用療法が途中から3剤に変更していたら？
 - ✓ 3剤併用療法中に新薬が承認されて4剤併用に変更していたら？
 - ✓ 経口抗がん剤1回だけ内服していたら？
- 標準治療が無効もしくは存在しない
 - ✓ 第1相試験の場合、倫理的観点から

CRCとしての実務のコツ

- なぜその基準が定められているのかを理解する
 - ✓ 問題がある時にどうしたらよいか分かる
- 除外基準に検査値に関する規定が記載されていることがあるので要注意
- 対象の重なる試験を複数実施している場合は、選択基準・除外基準一覧表を作成しておくが良い



Take Home Messages

- 「背景」は一度は読んで試験実施の意義や各規定の設定根拠や妥当性を理解しましょう。
- 常に試験の「目的」を見失わないようにしましょう。特に問題にぶつかった時には「目的」に立ち戻ってどうすべきかを考えましょう。
- 「対象(選択基準・除外基準)」は、しっかりと読んで、不明確な点は事前に十分確認し、確実に理解しておきましょう。
- CRCとして鋭い視点を身につけて、素敵なCRCに！
 - CRCの仕事がより一層楽しいものになるでしょう！



参考文献



- 「臨床試験の進め方」
 - 大橋靖雄、荒川義弘 編集（南江堂）
- 「JCOGプロトコルマニュアル」
 - <http://www.jcog.jp/doctor/tool/index3.html>
- 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」
 - <http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/171101-b.pdf>