

## プロトコルの構造

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  
JCOGデータセンター  
福田治彦

### トピックス

- ・ 「プロトコル」とは?
- ・ コンテンツと章構成
- ・ 読む上での Tips (チェックポイント)

公的多施設共同臨床試験グループでの事例・経験から  
(欧・米・JCOG)

### プロトコル 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
      - ・ a formal document specifying how the trial is to be conducted.
      - Pocock : Clinical Trials, John Wiley & Sons, 1984
  - ・ 慣習的使用 (誤用?)
    - 試験 study, trial
      - ・ 例: 「プロトコルをたくさん走らせる」、「プロトコル終了」等
    - レジメン regimen
      - ・ 治療プロトコル treatment protocol の意
      - ・ 例: Biweekly CHOP 8コース + 治療変更規程 を「LSG20プロトコル」
- 口語で使っても支障はないが、文書では使い分けた方が誤解が少ない

### 何が書かれるべきか?

Pocock : Clinical Trials

- ・ 試験の意義を示す記述 - 科学的・倫理的側面
  - 「なぜ、今、この試験を行う価値があるのか (rationale)」を主張
  - 研究者相互の認識の共通化
  - 試験実施機構の意志決定 - JCOGでは運営委員会、臨床試験審査委員会
  - 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
- ・ 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

### プロトコルの「骨子」

Pocock : Clinical Trials

1. どのような患者が適格か
    - which patients are eligible
  2. どの治療を評価するか
    - which treatments are to be evaluated
  3. どのようにして反応 (治療効果と毒性) を評価するのか
    - how each patient's response is to be assessed
- 初期の計画段階から明確に
  - 明快で矛盾がなければ「いいプロトコル」
  - あいまいか矛盾だらけだと「悪いプロトコル」

### SOP と何が違う?

- ・ プロトコルは「試験」ごと、SOP は「人」/「業務」ごと
  - 基本的には施設内の決めごとは SOP
  - 厳格なルールはない
    - ・ 実務が円滑・確実に進めばよい
    - ・ どこまでをプロトコル、どこからを SOPか、はケースバイケース
    - ・ 試験毎の SOP を作ることもある: 長期の試験、複雑なレジメンの試験など例)
      - ・ 病院治験管理室: 文書保管の SOP、IRB申請の SOP
      - ・ データセンター: データ入力 SOP、データバックアップの SOP
- ・ SOP はより具体的
  - 役割分担も明記
    - ・ 担当者が、××の時に、ヘファイル・・・
  - 中間解析計画書
    - ・ 解析計画の骨子はプロトコルに、具体的手順は解析計画書に

### 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. 患者選択標準	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	12. QOI評価
2. 試験の目的	13. コスト評価
3. 患者選択条件	14. データモニタリング委員会
4. 試験デザインとシェーマ	15. 品質管理
5. 治療レジメン、毒性、用量変更標準	16. インフォームドコンセント
6. 臨床評価項目、臨床検査、経過観察	17. 責任体制
7. 効果判定標準とエンドポイント	18. 公表に関する方針
8. 登録とランダム化の手順	19. 参加施設リストと登録見込み
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	

### 章構成の例 ~ その3

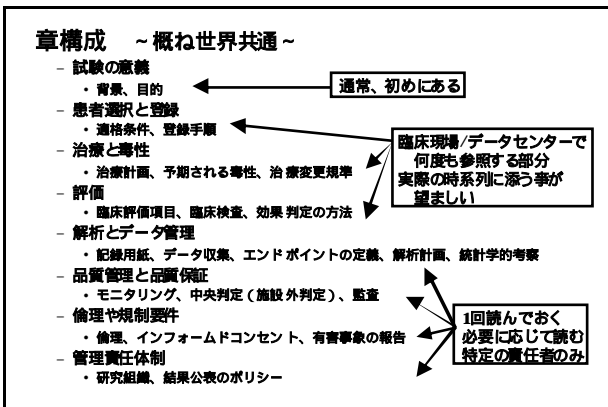
- ICH-GCP (Step4: 中央薬事審議会答申)

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

### 章構成の例 ~ その4

- 省令 GCP

1. 試験依頼者の氏名・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. 試験責任医師の氏名・職名
5. 試験の目的
6. 被験者の概要
7. 試験の方法
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. 試験調整医師の氏名・職名)
(12. 試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)



- ### プロトコルの標準化の意義
- なにが標準化される?
    - 章構成
    - 記述のしかた
  - 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
      - 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)
      - 現場での参照(担当医・CRC・データマネージャー)
  - 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
      - 「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

章構成の例 ~その5

- SWOG (Southwest Oncology Group)
 

0. シェーマ	13. 登録の手順
1. 目的	14. データ送付のスケジュール
2. 背景	15. 特記事項の説明
3. 薬剤情報	16. 倫理的考察・規制要件
4. 診断規準	17. 文献
5. 適格規準	18. 記録用紙一式
6. 層別とランダム化 (登録)	
7. 治療計画	
8. モニターする毒性と用量変更	
9. スタディカレンダー	
10. 効果判定規準とエンドポイント定義	
11. 統計学的考察	
12. Discipline Review (病理・放射線治療・手術のレビュー)	

章構成の例 ~その6

- JCOGプロトコルマニュアル案
 

0. 概要	13. 倫理的事項
1. 目的	14. モニタリングと監査
2. 背景	15. 特記事項
3. 診断規準	16. 研究組織
4. 症例選択規準	17. 研究結果の発表
5. 登録・割付	18. 参考文献
6. 治療計画	19. 付表
7. 予期される有害反応と治療変更規準	CRF一式
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	体表面積表
9. データ収集	ヘルシンキ宣言
10. 有害事象の報告	説明文書
11. 効果判定とエンドポイントの定義	
12. 統計的事項	

プロトコルを読むための Tips (ヒント)

- 解析の対象
- 適格条件と除外条件
- 不適格
- 脱落
- 逸脱と違反
- 中止
- 減量
- 支持療法
- and と or
- プロトコル「改訂」

解析対象集団の種類

- 全登録例 All registered/randomized patients
  - 登録/割り付けされた全症例 = 狭義の intention to treat 解析
    - ミスによる誤登録・重複登録は除く
- 全適格例 All eligibles
  - 「適切な手順を踏んで判定された不適格例」を除く症例
    - 担当医報告の「不適格例」はしばしば不適格でない
    - 胃癌の試験で事後的に判明した「胃悪性リンパ腫」
    - 広義の intention to treat 解析には該当
  - 有効性 (生存期間・無再発生存期間・無効率) の解析対象
    - 除外される症例は少ないほどよい (試験の質)
- 安全性評価可能例 All treated patients
  - まったく治療が行われなかった症例 (治療未施行例) を除く集団
    - 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)
  - 試験の結果、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 (腫瘍の広がり)、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
  - Stage III が対象の試験の結果を stage IV に適用できる?
- 除外条件 (Exclusion criteria)
  - 適格条件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が、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組み入れないための条件 = 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、特定の治療中、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してもよい?
- ただし、SWOGでは敢えて分けない

不適格 ineligible

- 登録時に症例選択規準を満たしていなかったことがあとで判明
  - ミス/勘違い/解釈の違いによる不適格
    - 理由を考察して feed back プロトコルの不備ならプロトコル改訂
  - 登録後の情報修正による不適格
    - リンパ腫と診断 表面マーカーの検査で未分化腺癌と診断変更
    - 中央診断 (病理/画像) による不適格
- ! 解析から除かれるとしても最終段階
  - 「不適格が判明して治療中止したので、あとの追跡は不要」・・・ではない!
- ! 予め不適格と判っていて虚偽報告で登録
  - WBC 3800/mm<sup>3</sup>だが「臨床的に問題ない」と 4000/mm<sup>3</sup>と偽って登録
  - 違反登録 = misconduct! 研究者生命を失う
- 登録後の早期増悪/治療開始前の同意撤回は不適格ではない!!

**脱落 dropout/withdrawal**

- 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、初回投与以前になくられて目を怪我  
脱落 ただし、解析の分母からも除くとは限らない
  - がんの試験では・・・
    - survival はほとんどの試験の endpoint
    - 「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「追跡不能」「久しぶりに来院して復活」有り
  - 最終追跡/最終解析以外では不要
  - lost to follow-up: 患者
  - loss(es) to follow-up: データ (Meinert)

**逸脱と違反**

- 逸脱 deviation
  - 治療や評価がプロトコルの規定に従ってなされなかったもの
- 分類 (Wolf & Makuch)
  - 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の替わりに 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: 毒性が弱くなる逸脱が多かったので毒性は過小評価
  - 「施設の質」「試験の質」の指標

**「中止」に注意!**

- 途中終了 terminate, discontinue permanently
    - 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、条件が揃えば再開
  - 延期 delay
    - コース開始を遅らせる day15の投与を遅らせる
  - スキップ skip
    - day15の投与を行わず次のコースへ進む
- ! 複数の意味で「中止」を使っているプロトコルは要注意  
! JCOGでは「中止」= terminate

**「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)
  - 何回まで減量するのか?
    - 減量後の毒性出現 さらに減量? その薬剤のみ中止? すべて中止?
  - 減量後の増量はするの?
    - 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?

**支持療法・併用療法**

- 必ず行うもの
    - 「プロトコル治療の一貫」と扱うべき
    - 大量化学療法での G-CSF など
  - 推奨されるもの
    - 制吐剤 輸液 止痛剤 など
  - 許容されるもの
    - 輸血、G-CSF の予防的投与 など
  - 許容されないもの
    - 他の抗がん剤 相互作用の知られている薬剤 など
- ! 「やらなければならない」か、「やってもよい」か?  
! 「予防的に使う」か、「症状が出れば使う」か?

**and と or**

- A または B であり かつ C である ×
  - 悪い例: 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  
(胸部食道癌 or 頸部食道癌) and リンパ節転移がある  
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  
A または B、かつ C である  
A、または B かつ C である
- 論理的に一意にするには・・・
  - 以下のすべてを (いづれも) 満たす
    - 胸部食道癌 もしくは 頸部食道癌 のいづれか
    - リンパ節転移 がある
  - 以下のいづれかを満たす
    - 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

### プロトコル「改訂」

- 改訂 Amendment
  - 患者の安全性やエンドポイントの評価に影響を及ぼす変更
  - 効果・安全性評価委員会および施設 IRBの審査承認が必要
- 修正 Revision
  - 患者の安全性やエンドポイントの評価に影響しない変更
    - 組織や責任者の変更
    - 連絡先の変更
  - 通常、IRB審査承認は不要
    - ただし、施設や実施機構のルールによる
    - JCOGでは、グループ代表者の承認と関係者への通知のみ

### まとめ

- プロトコル作成はたいへん難しい
  - 論理的な思考
  - 臨床のセンスと経験
  - 臨床試験方法論の理解
  - 正しい日本語
- 「完全なプロトコル」はない
  - 異なる職種 of 専門家の共同作業
    - 臨床医 1人で書けるものではない
  - 完全分業もあり得ない
    - 全体を通じての整合性を複数の人間がチェック
  - 試験開始後 (早期が望ましい) も見直しと feed back が必須
- 計画段階から CRC が関与すべき
  - 勉強と経験が必要
  - 単施設試験と多施設試験の違いを認識