

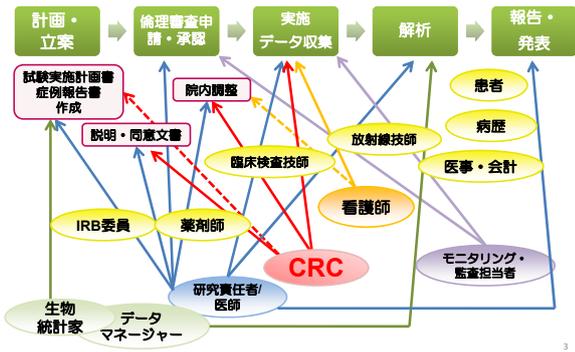
臨床試験の計画・実施 について

愛知県がんセンター中央病院
薬物療法部
安藤 正志

臨床試験を実施する際の手順

- **計画・デザイン**
 - 試験実施計画書（プロトコル）の作成
 - 科学性・倫理性・実現可能性を第三者により審査（IRBなど）
- **実施**
 - プロトコルの規定に基づく、対象症例選択、説明・同意
 - 症例登録、薬剤投与、効果・副作用などの観察
 - 重篤な有害事象に対する対応、試験の継続・中止の判断
 - 試験進捗状況のモニタリング、データの収集
- **分析と解析**
 - 収集されたデータの妥当性の検討、生物統計学的解析
 - 研究結果の解釈
- **報告と発表**
 - 研究結果の報告・発表 → 新たなエビデンスの蓄積へ

主な臨床試験チームメンバーと業務



臨床研究のプロトコル

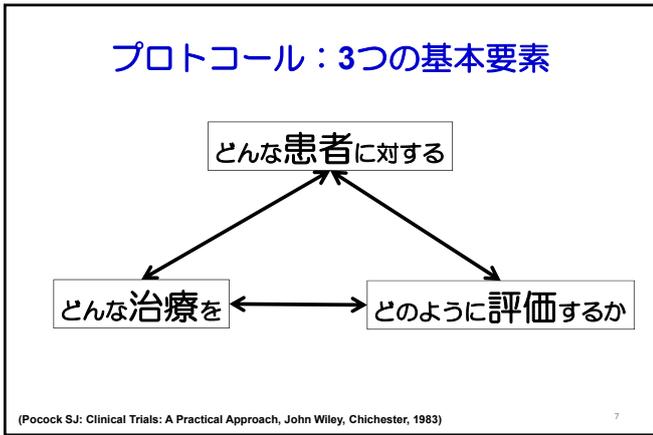
- 日本語では、研究実施計画書、試験実施計画書、治験実施計画書（省令GCP）と呼ばれる。
- どのように臨床試験が実施されるかについて記述した公式文書
「異なる施設/専門/役割の人々が参加して研究を行うにあたり必要な事項が書かれている公式文書」
—プロトコルの中にどこまで記載するか
施設で共通・個別、時期により変化するか
（例：生化学検査の具体的な検査方法など）
標準業務手順書（SOP）：
試験によらない施設単位、役割単位での詳細手順

記載すべき事項

1. 試験の**意義を示す**記述：声明文的側面（主に背景）
 - 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：その試験を実施するかどうか
 - 医療機関（施設）が受け入れるかどうか（施設IRBの審査）
 - 患者さんへの説明：希望があれば患者さんに開示（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（主に本文）
 - 対象患者の特定、登録手順
 - 治療の内容、評価方法
 - データ収集と管理の方法、解析方法
 - 責任体制、連絡先

プロトコルに記載が必要な事項

- ① 研究の名称
- ② 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む）
- ③ 研究の目的及び意義
- ④ 研究の方法及び期間
- ⑤ 研究対象者の選定方針
- ⑥ 研究の科学的合理性の根拠
- ⑦ インフォームド・コンセントを受け取る手順等
- ⑧ 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法）
- ⑨ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、並びに当該負担及びリスクを最小化する対策
- ⑩ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑪ 研究機関の長への報告内容及び方法
- ⑫ 研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑬ 研究の資金源等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭ 研究に関する情報公開の方法
- ⑮ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑯ 代替者等の選定方針並びに説明及び同意に関する事項
- ⑰ インフォームド・アセントの手続
- ⑱ 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危険が生じている状況における研究の取扱い
- ⑲ 研究対象者等に経済的負担又は贈礼がある場合には、その旨及びその内容
- ⑳ 真実（虚偽な虚偽を除く）を伴う研究の場合の重篤な有害事象が発生した際の対応
- ㉑ 患者を伴う研究の場合には、生じた重篤被害に対する情報の有無及びその内容
- ㉒ 治療の診察を担う医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
- ㉓ 研究対象者の健康、子孫に受け継がれる遺伝的特徴等の可能性がある場合の研究対象者に係る研究結果の取扱い
- ㉔ 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監査方法
- ㉕ 取得された試料・情報について、特定されない将来の研究や他の研究機関への提供の可能性のある研究に関する事項
- ㉖ モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順



- ### 臨床研究のプロトコール構成
- 試験の意義
 - 背景、目的
 - 患者選択と登録
 - 適格基準、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
 - 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
 - 順守する倫理指針・法律、インフォームド・コンセント、被験者の人権保護に関する事項、有害事象の報告
 - 管理責任体制
 - 研究組織体制、研究責任者、連絡先、研究資金、研究結果の公表に関する事項
- 臨床現場などで何度も参照する項目
試験の実際の時系列に沿うことが望ましい

- ### プロトコール作成の手順
1. プロトコール骨子の作成

その試験を実施する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
 2. フルプロトコールの作成

研究を実施する上で必要な全てが含まれている。

 - プロトコール本文
 - CRF (Case Report Form)
 - 説明・同意文書
 - 添付資料
 3. 施設のIRB審査・承認

当該研究を施設で実施してよいか判断

- ### 背景と試験計画の根拠
- 対象
 - 対象疾患、対象集団選択の根拠
 - 予後因子/予測因子
 - 対象に対する標準治療
 - 薬剤、外科的切除、放射線治療
 - 本試験の治療レジメン
 - 後治療
 - 試験デザイン
 - 計画されている試験デザイン（第I, II, III相）
 - 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
 - 症例の集積見込み
- どんな疾患が対象か
• どんな患者さんが対象か
- 対象となる患者さんに対する標準治療は何か
- 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
- 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
• この試験の次のステップは

- ### 治療の有効性は何によって評価するか？
- エンドポイント（Endpoint、評価項目）

治療の有効性を測る指標

 - 真のエンドポイント（True Endpoint）

患者さんへの利益を直接反映している。

誰がみても同じ、しかし、評価に時間がかかる、多くの症例が必要

延命効果（生存期間・生存率）

中間的なものとして、再発抑制効果（無再発生存期間・再発率）
 - 代わりのエンドポイント（Surrogate Endpoint）

真のエンドポイントの代わりに用いられる。

より簡便、早くわかる、少ない症例で評価可能

評価者によって異なる、他の影響を受けやすい

腫瘍縮小効果（奏効率）、QOLスコアなど

- ### 治療効果の判定規準
- 生存期間
 - 無再発生存期間
 - 無増悪生存期間
 - 腫瘍縮小効果
 - 固形癌
 - 白血病
 - 悪性リンパ腫
 - 症状緩和・QOL改善
 - その他：対費用効果など
- 治療効果の確かさがわかる
- 評価に時間がかかる

症例選択規準

- 適格規準（組み入れ規準）
 1. 疾患（がん種など）
 - 原発巣：生検病理診断が一般的、細胞診は可/不可を明記
 - 組織型：比較的可能な組織型でが解釈が異なる
 2. 病気の拡がり
 - 病期(stage)、局所進行・切除不能など
 3. 患者背景
 - 性、年齢、全身状態(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、心電図、呼吸機能など
 - 既往疾患、併存疾患

共通の判定規準

- 臨床試験においては、**risk（安全性）とbenefit（有効性）**を正しく評価することが必須
- 新規抗がん剤の評価には、異なる薬剤や医療機関などで実施された**試験結果の客観的な比較が必要**



世界的に共通の判定規準の作成

- **有効性（腫瘍縮小効果）：RECIST**
(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
- **安全性（毒性）：CTCAE**
(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)

臨床試験の説明内容

- 臨床試験とは
- 病気と標準的な治療法
- 試験薬〇〇とは
- 本試験の目的・意義
- 本試験の方法
- 試験の期間、参加人数
- 参加によって受ける利益
- 予想される不利益や副作用
- 副作用が起こったときの治療法
- 自由意思による参加であること
- 試験に参加しない場合の治療
- 試験を中止する場合の条件
- 補償について
- 新しい情報が得られた場合
- 試験実施の審査について
- プライバシーの保護について
- 費用について
- 遵守事項
- 担当医連絡先と病院相談窓口

説明・同意文書：文書を読みやすく

- 文字の大きさ：12ポイント以上
- フォント：明朝体より丸ゴシック体が読みやすい
- 行間・文字間を適切にとる
- 漢字はなるべく少なく
- 読みにくい漢字にはふりがなを
- 印刷は鮮明に

（佐藤恵子：臨床試験の進め方（大橋、荒川編）、南江堂、2006）



厚生労働省がん研究助成金指定研究班
を中心とする共同研究グループ
JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ）
によるJCOGプロトコルマニュアル
（version 3.0）

<http://www.jcog.jp/>にて公開されています。

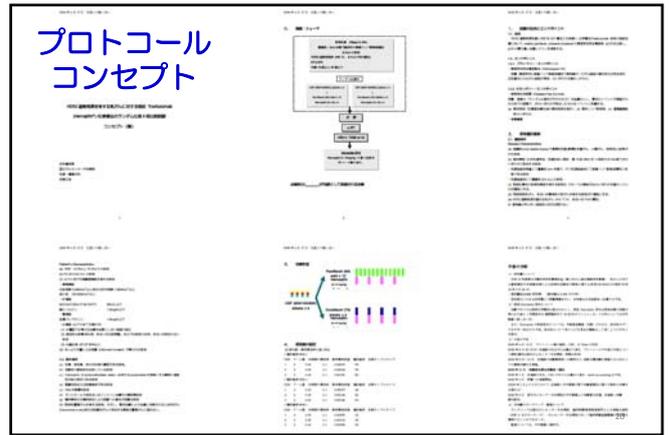
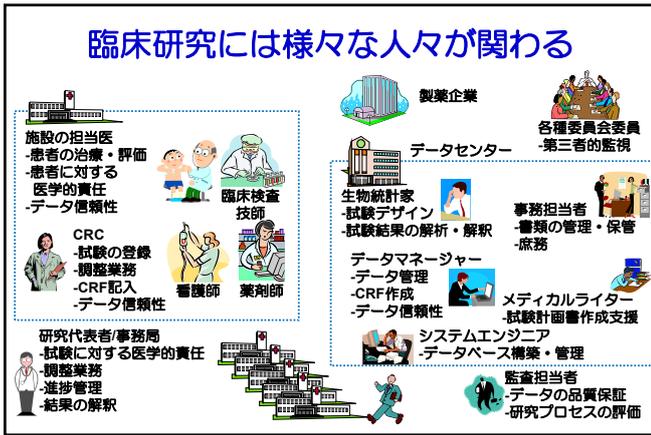
JCOGプロトコルマニュアル version 3.0

JCOGプロトコルマニュアルは厚生労働省がん研究助成金指定研究班を中心とする共同研究グループにより作成され、
JCOGのウェブサイトに公開されています。
JCOGプロトコルマニュアルは、JCOGのウェブサイトに公開されています。
JCOGプロトコルマニュアルは、JCOGのウェブサイトに公開されています。

JCOGプロトコル番号	実施期間
JCOG0101	1998年8月 - 2000年8月
JCOG0102	1998年10月 - 2000年10月
JCOG0103	1999年10月 - 2001年10月
JCOG0104	2000年10月 - 2002年10月
JCOG0105	2001年10月 - 2003年10月
JCOG0106	2002年10月 - 2004年10月
JCOG0107	2003年10月 - 2005年10月
JCOG0108	2004年10月 - 2006年10月
JCOG0109	2005年10月 - 2007年10月
JCOG0110	2006年10月 - 2008年10月
JCOG0111	2007年10月 - 2009年10月
JCOG0112	2008年10月 - 2010年10月
JCOG0113	2009年10月 - 2011年10月
JCOG0114	2010年10月 - 2012年10月
JCOG0115	2011年10月 - 2013年10月
JCOG0116	2012年10月 - 2014年10月
JCOG0117	2013年10月 - 2015年10月
JCOG0118	2014年10月 - 2016年10月
JCOG0119	2015年10月 - 2017年10月
JCOG0120	2016年10月 - 2018年10月

臨床試験を実施する際の手順

- **計画・デザイン**
 - 試験実施計画書（プロトコル）の作成
 - 科学性・倫理性・実現可能性を第三者により審査（IRBなど）
- **実施**
 - プロトコルの規定に基づく、対象症例選択、説明・同意
 - 症例登録、薬剤投与、効果・副作用などの観察
 - 重篤な有害事象に対する対応、試験の継続・中止の判断
 - 試験進捗状況のモニタリング、データの収集
- **分析と解析**
 - 収集されたデータの妥当性の検討、生物統計学的解析
 - 研究結果の解釈
- **報告と発表**
 - 研究結果の報告・発表 → 新たなエビデンスの蓄積へ



1. 試験の目的とエンドポイント

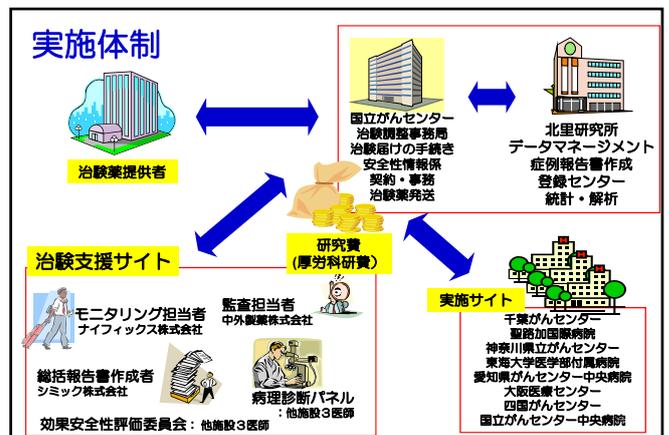
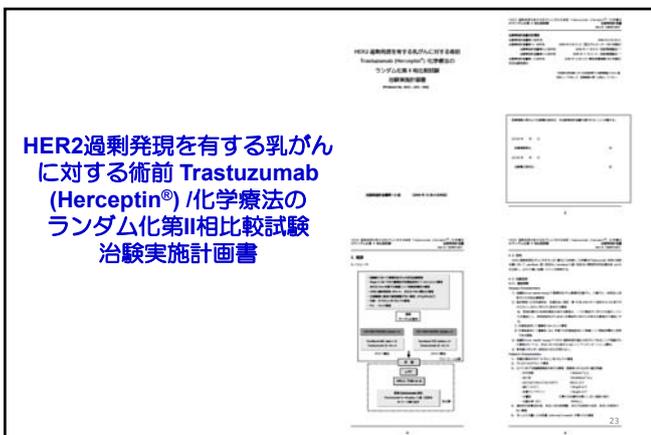
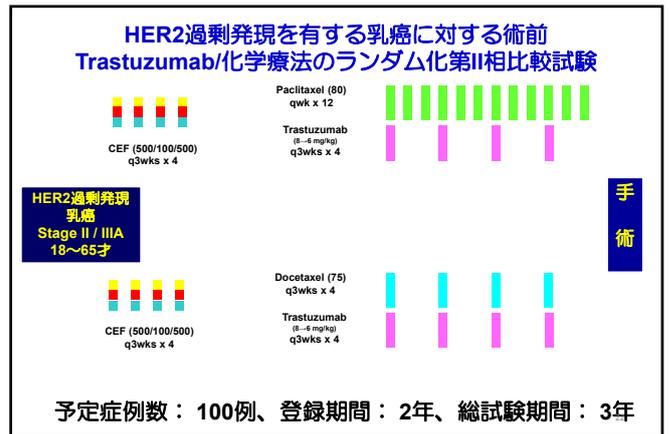
1.1. 目的

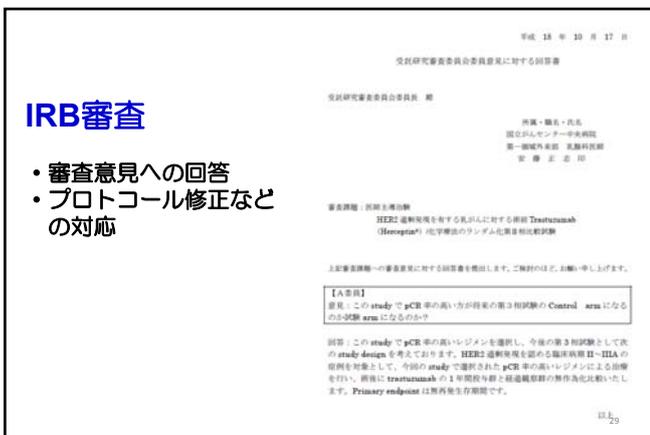
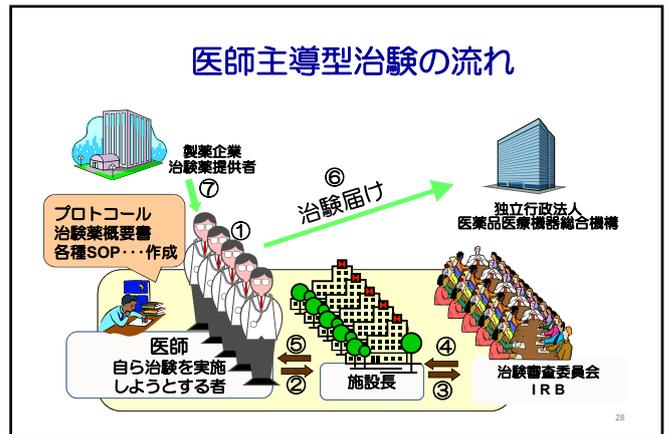
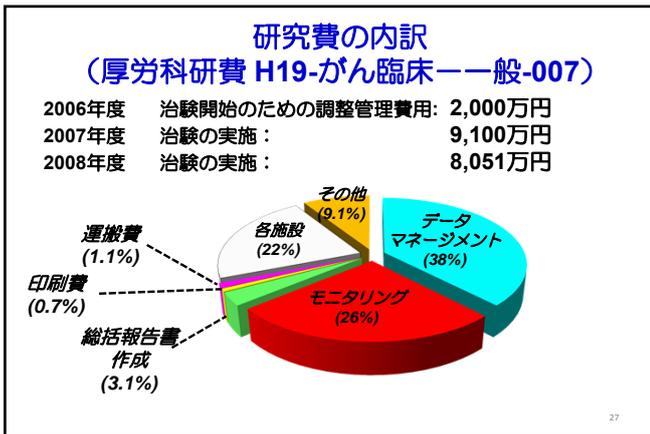
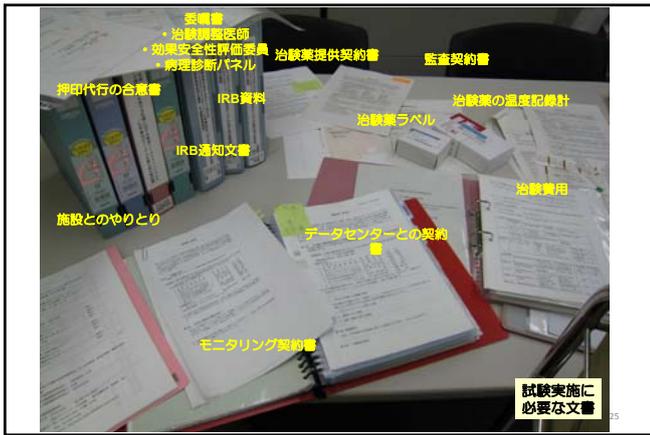
HER2過剰発現乳がんに対するCEF療法に引き続く、化学療法/Trastuzumab 併用の術前治療において、paclitaxel 1回投与とdocetaxel 3回投与のpCRを比較し、pCRの高い治療レジメンを探索する。→医師主導治験として実施し、Trastuzumabの術前化学療法の効能・効果追加申請・承認を目指す。

1.2. エンドポイント

- 1.2.1. プライマリー・エンドポイント
 - 1) 病理学的完全奏効率 (Pathological CR)

定義：病理学的に腋窩リンパ節転移陰性で原発巣が、①がん細胞の壊死または完全消失、②乳管内にのみがん細胞が残存、のいずれかを満たしたもの。
 - 1.2.2. セカンダリー・エンドポイント
 - 1) 無再発生存期間 (Disease-Free Survival)
 - 2) 臨床的完全奏効率
 - 3) 有害事象
 - 4) 乳房温存率
 - 5) Trastuzumab投与の安全性について
 - 6) 術前化学療法でのtaxane系薬剤との併用におけるTrastuzumabの薬物動態の解析 (実施の同意が得られた施設のみ)
 - 7) 腫瘍縮小効果、有害事象と遺伝子発現解析に関する解析 (cDNAアレイを用いた附随研究)





- 2005年
 - 5月 中外製薬株式会社に薬剤提供の打診
 - 10月 プロトコール等作成開始
- 2006年
 - 5月 厚生労働科学研究費申請
 - 6月 治験薬提供決定・実施体制構築
 - 12月 第1回全体Mtg.
 - 第2回全体Mtg.
- 2007年
 - 1月 第3回全体Mtg. (キックオフミーティング)
 - 3月 全参加医療機関IRB承認
 - 治験届を提出
 - 4月 第1例目登録
- 2008年
 - 6月 第4回全体Mtg.
 - 4月 第5回全体Mtg.
 - 6月 症例登録終了
 - 12月 全症例投与終了
 - 1月 全症例治験終了
- 2009年
 - 3月 症例報告書回収終了
 - 5月 データ固定
 - 8月 総括報告書完成
 - 9月 総括報告書監査
 - 治験薬提供者への情報提供
 - 治験薬提供者からの問合せ対応

医師主導治験 計画の届出

- 治験審査委員会の意見書、実施医療機関の長の承認書
- 当該治験の実施を科学的に正当と判断した理由を記した文書
- 治験実施計画書
- インフォームド・コンセントに用いられる説明文書及び同意文書
- 症例報告書の見本
- 最新の治験薬概要書

31

臨床試験の登録制度

- 医学雑誌編集者国際委員会は、2005年7月以降に症例登録を開始する全ての臨床試験の公的臨床試験登録システムへの登録を要求。(第I相試験などは適応外)。(JAMA 292:1363, 2004)
- 日本では、UMIN (大学病院医療情報ネットワーク)が2005年6月より臨床試験登録システムを運用開始。
- その他、日本医薬情報センタ(JAPIC)、日本医師会治験促進センター(JMACCT) JAPIC: http://www.clinicaltrials.jp/user/cte_main.jsp
JMACCT: <https://dbcentre2.jmacct.med.or.jp/ctrialr>

→Negativeな試験結果でも公開により研究者が責任を負う。

大学病院 医療情報 ネットワーク (UMIN) 臨床試験 登録システム

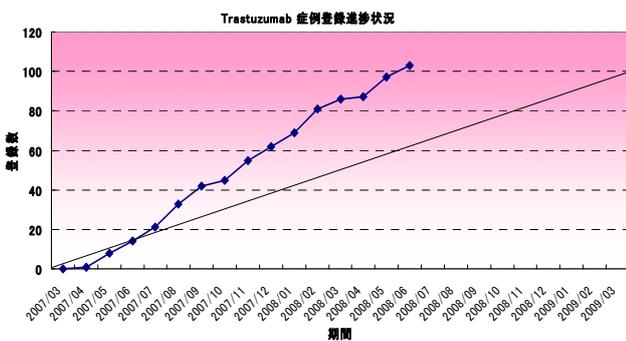
<http://www.umin.ac.jp/ctrindex-j.htm>

33

項目(Word)	日本語(Japanese)	英語(English)
試験名 (Title of the study)	HER2陽性乳癌に対する乳がんに対する前線 Trastuzumab (Herceptin) / 化学療法とのランダム化第III相比較試験	Randomized Phase III Study of Neoadjuvant Chemotherapy and Trastuzumab Therapy for Operable Breast Cancer with Overexpression of HER2
試験種別 (Type of study)	HER2陽性乳癌に対する前線化学療法とのランダム化比較試験	Phase III study of Neoadjuvant Chemotherapy / Test for HER2-positive BC
臨床実施地域 (Region)	日本/Japan	
項目(Word)	日本語(Japanese)	英語(English)
対象患者 (Condition)	乳癌	Breast Cancer
疾患区分 (Classification by system)	臨床試験/研究/知見/臨床的知見	clinical research/clinical knowledge
疾患区分 (Classification by system)	乳がん/Breast Cancer	
アズチン/薬剤名 (Generic information)	DL-1788	

34

症例登録の進捗状況



35

病理中央診断の実施 (3名の病理医)

第1回 病理中央診断

		施設				総合判定
cCR	NAC前	浸潤がん	○	○	○	○
		非浸潤がん 判定不能				
NAC前	乳管がん					
		乳頭腺管癌 充実腺管癌 硬癌	○	○	○	○
NAC前	小葉がん					
	その他					
病理	HER2	2+	2+	2+	2+	2+
	FISH	2.8	妥当	妥当	妥当	妥当
病理	pCR (完全)					
	pCR (乳管内)	55mm	○	○	○	○
リンパ節	pINV (浸潤癌の残存)	1mm	○	○	○	○
	腋窩リンパ節転移陽性数		0	0	0	0
NAC前	センチネルリンパ節					

G2b

36

