

早期臨床試験 プロトコルマニュアル version 1

緒言

臨床試験はある医学的条件に合致する将来の患者に対して最適な治療法を明らかにすべく前向きに計画された研究であり、有望とされる新しい治療法の有効性や安全性を評価し、確立した治療法を世に出すためのスクリーニング法である。治療法を開発するための臨床試験は相に分けられ、第Ⅰ相試験の目的は安全性の評価を、第Ⅱ相試験は第Ⅰ相試験によって定まった用法・用量に従って有効性・安全性の評価を行うことである。早期の第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験で探索された治療法が第Ⅲ相試験で検証されて初めて標準治療となる。このため早期臨床試験を効率的に、建設的に行うことは重要である。

質の良い臨床試験を行うためには、明快で適切な試験デザインを構築し、それを具現化するための整合性のとれたプロトコルを作成する必要がある。早期臨床試験のプロトコルには、その研究目的により様々な形式が考えられるが、臨床研究を行う上で必要項目についての情報は明確に記載されなければならない。詳細なプロトコルガイドライン、標準化したテンプレートに従って、プロトコル作成を行うことは種々の点で有益である。まず複数のプロトコルにわたって同じ項目が同じように解釈できるため、各試験施設においてプロトコルを参照し、それに基づいて臨床試験を実施することが容易となる。プロトコル作成者にとっても、重要なポイントを一貫してプロトコルに組み込むことが可能となり、また共通してみられる作成上の問題点が自動的に明らかになるため、プロトコルの科学性、倫理性が担保しやすくなる。必要な文書の作成も効率的になるため、矛盾の少ない一貫したプロトコル作成が可能となる。各研究グループ間でも標準化されたプロトコルを用いることができれば、効率的に早期臨床試験を進めることや、共同して次の相に移行することが可能であれば建設的に臨床試験を計画、実施可能となる。このプロトコルマニュアルは、既存の抗がん剤を用いた医師主導型の早期臨床試験（第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅰ／Ⅱ相試験）におけるプロトコル作成の助けとなることを意図したものである。保険承認申請の治療法として早期臨床試験は対象としていない。

本プロトコルマニュアルは、既承認薬の研究者主導型早期臨床試験（第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅰ／Ⅱ相試験）のプロトコル作成の標準化を支援することを目的に、厚生労働省がん研究助成金「がんの集学的治療の早期開発研究体制に関する研究」（20 指-7）班（代表者：大津 敦）において、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）データセンター／運営事務局（代表者：福田治彦）の協力を得て、JCOGプロトコルマニュアルver2.3 (<http://www.jcog.jp/doctor/tool/manual.html>) を基に作成されたものである。

マニュアルの記載については、

1. テンプレート部分（そのまま使用するもの）：黒字 MS P ゴシック
 2. 解説部分（説明書きであり、プロトコル完成時には削除されるもの）：赤字 MS P ゴシック
 3. 記載例（文章や表の例であり、修飾して使用される可能性のあるもの）：青字 MS P ゴシック
- に区別される。

注：本マニュアルの記載は原則として上記の形式に従っているが、切り分けが容易ではない箇所については必ずしもこの限りではない。

注記事項 NOTES

1) カバーページ(表紙)

プロトコルのカバーページには以下の情報を記載する。

- ・ **研究機関名:** 臨床試験実施施設の名前(多施設共同試験では臨床試験実施グループの名前)
- ・ **実施主体の研究班名称:** 研究費のリソースなどを記載する
- ・ **試験プロトコル#:** 研究グループにおける臨床試験 ID(該当する場合のみ)

略称には「がん種の略号」「薬剤またはレジメンの略号」「phase」が含まれることが望ましい。

例: NHL-CHOP-P3、MM-LSG25-P3、NSCLC-GEM+CDDP-P2 など

- ・ **プロトコルタイトル:**

例: 第Ⅱ 相試験、第Ⅰ/Ⅱ 相試験、第Ⅰ 相試験、実施可能性研究、妥当性研究

例: 「〇〇に対する〇〇・〇〇の第Ⅰ 相試験実施計画書」

試験のタイプ名: 第Ⅱ 相試験、第Ⅰ/Ⅱ 相試験、第Ⅰ 相試験、実施可能性研究、妥当性研究

- ・ **研究代表者:** 氏名、所属機関、連絡先、電話番号、Fax、E-mail

施設代表者: 氏名、所属機関、連絡先、電話番号、Fax、E-mail

研究事務局: 氏名、所属機関、連絡先、電話番号、Fax、E-mail

研究代表者: 臨床試験の遂行に関して全ての責任を持つ医師でなければならない。各試験に一人とする。

研究事務局: 臨床試験の遂行に必要な事務業務の実務を担当する研究者。具体的な業務としてプロトコル作成(改訂を含む)、参加施設/担当医との連絡、参加施設/担当医からの問い合わせに対する対応などが挙げられる。各試験に最低一人は必要で、研究代表者との兼務は可能。

施設代表者: 臨床試験が多施設で行われる場合、各医療機関における臨床試験の遂行に関して全ての責任を持つ医師。各施設ごとに一人とする。

データセンター: 臨床試験の患者登録、進捗管理、データ管理、統計解析を通じて臨床試験の結果の信頼性を保つための品質管理を行う。

- ・ **承認日・改訂日・発効日:**

プロトコル改訂の際は発効日を加える。

例: 200X 年XX 月XX 日 ver2.0 改訂

2) プロトコル改訂について(第 13 章も参照)

プロトコル改訂の際には、変更内容の実行(activation)に先だって「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。試験に参加する患者の安全性に影響を及ぼす可能性のある、または試験の endpoint に実質的な影響を及ぼすプロトコルの部分的変更においては各医療機関における再審査承認が必要である。試験の endpoint に影響しない変更においては各医療機関の迅速審査/報告のみで構わない。ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

プロトコルのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

研究番号とバージョンを入れる→ 0XXX verX.X

3) 文章表現について

- ・ 本マニュアルに従って必要な記述をすればプロトコルはかなりのボリュームになる。冗長な表現は極力避け、簡潔明瞭な記載を心がけること。
- ・ プロトコルは当該疾患の専門家である臨床医のみが読むためにあるのではない。専門外の臨床医(委員会委員)、生物統計家、データマネージャー、CRC らの研究協力者とのよりよい協力関係の中で試験を実施するための、コミュニケーションツールでもある。よって、専門家である研究事務局にとって自明のことであっても、非専門家にとって自明でないものは記述すべきである。当該専門領域の専門用語は極力用いず、用いる場合は初出時に簡単な解説を付けること。
- ・ 適格規準、診断規準、治療変更規準などの記載において、「または」や「かつ」を用いて「〇〇または××であり、かつ△△である」のように一文内に複数の規準を組み込むと、論理が不明確または非論理的となる

ことが多い。むしろ、下記のような表現を用いるほうがよい。

以下のすべてを満たす場合・・

- ①〇〇または××である
- ②△△である
- ③◎◎である

以下のいずれかを満たす場合・・

- ①〇〇である
- ②××かつ△△である

- ・ ひとつの文に肯定条件と否定条件が含まれないように注意すること。
- ・ 二重否定表現(否定の否定)は避ける。
- ・ 「、」「・」「／」などは「and」や「or」いずれにも解釈されるので、極力避けること。
- ・ プロトコルでは解釈のバラツキを避けるために、「同じ意味のものには同じ言葉を用いる」原則を重視した方がよい。また同時に、「異なる意味のものに同じ言葉を用いない」ことも重要である。

4)章構成

- ・ プロトコル検討や審査、試験実施中の参照を効率化するため、少なくとも最上位レベル、できればレベル2までの章番号は本マニュアルのものに従う(例:1. 目的、2.1. 対象)。
- ・ 原則として章番号は第3レベルまで(1.1.1.または1-1-1)とし、すべての章に章タイトルを付ける。第4レベルに相当する章立てや、章タイトルが不適切と思われる項目については1)、2)や①、②などとする。章立てに用いる項目の種類は、第4レベルは1)のような片カッコ付きの数字にし、第5レベルは①のような囲み数字とする、のように統一するとよい。
- ・ なお、登録開始後の改正や改訂の際の差し替え時の作業の軽減を図る目的で、各章の始まりで改ページすること。
- ・ すべてのページの右上段に、試験プロトコル#を入れる。研究の略称も入れてよい。
- ・ すべてのページの右下段に、該当ページ番号／全ページ数となるよう、ページ番号を入れる。

5)本マニュアルのバージョン

本マニュアルの更新は「がんの集学的治療の早期開発研究体制に関する研究」班で行う。そのため、今後細部の内容は頻回に修正・追加が加わっていくと思われる。

カバーページレイアウト例

〇〇腫瘍研究グループ

〇〇〇〇10XX

XXXX に対する XXXX 治療に関する第 I 相試験実施計画書 ver0.1

英語の試験名を記載

研究代表者 :XXXX
XX 大学大学院医学研究 XXXXX 科
〒XXX-XXX XX 県 XX 市 XXXX 3-1-1
TEL:0XX-XXX-XXXX (内線 XXXX)
FAX:0XX-XXX-XXXX
E-mail:xxxxx@xxxx.ac.jp
研究事務局 :XXXX
XX 大学大学院医学研究 XXXXX 科
〒XXX-XXX XX 県 XX 市 XXXX 3-1-1
TEL:0XX-XXX-XXXX (内線 XXXX)
FAX:0XX-XXX-XXXX
E-mail:xxxxx@xxxx.ac.jp

20XX 年 XX 月 XX 日 ver2.0 改訂

0. 概要

2 ページ以内で試験の概要を記載する。

0.1. シェーマ

(シェーマの例:シェーマでは、試験の概要をわかりやすく図示する。よって必要最低限の情報が含まれていればよい。

0.2. 目的

本文の目的と同文にする。

エンドポイントも記述。

0.3. 対象

適格規準のうち主なものを抜粋して対象を示す。臨床検査値の規準や一般的な除外規準は必ずしも必須ではない。

0.4. 治療

プロトコール治療の全体像、およびレジメンの骨子、使用薬剤と用量・投与法を示す。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:XXX 名。

登録期間:〇年。追跡期間:登録終了後△年。総研究期間:〇+△年

0.6. 問い合わせ先

下記カッコ内の XX.X.には、対応する章番号を記入する。

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、XX.X.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:データセンター(XX.X.)

有害事象報告:効果・安全性評価委員会事務局(XX.X.)

目次

原則としてレベル 2(例 1.1)までの目次を作成する。ワープロソフトの目次機能使用を推奨。
「0.概要」と「1.目的」の間に設ける。

0. 概要	5
0.1. シェーマ	5
0.2. 目的	5
0.3. 対象	5
0.4. 治療	5
0.5. 予定登録数と研究期間	5
0.6. 問い合わせ先	5
1. 目的	9
2. 背景と試験計画の根拠	10
2.1. 対象	10
2.2. 対象に対する標準治療	10
2.3. 治療計画設定の根拠	10
2.4. 試験デザイン	10
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	11
2.6. 本試験の意義	11
2.7. 附随研究	11
3. 本試験で用いる規準・定義	12
3.1. 例: 切除不能胃がん	12
3.2. 例: 臨床分類	12
3.3. 例: 組織型分類	12
3.4. 例: 用語の定義	12
4. 患者選択規準	13
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	13
4.2. 除外規準	15
5. 登録・割付	17
5.1. 登録の手順	17
6. 治療計画と治療変更規準	18
6.1. プロトコル治療	35
6.2. DLT(DOSE LIMITING TOXICITY)の定義	37
6.3. 最大耐用量(MTD)の推定および推奨用量(RD)の決定手順	38
6.4. 第Ⅱ相部分への移行	40
6.5. プロトコル治療中止・完了規準	41
6.6. 治療変更規準	42
6.7. 併用療法・支持療法	45
6.8. 後治療	46
7. 予期される有害反応	47
7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応	47
7.2. 併用化学療法により予期される有害反応	47
7.3. 有害事象/有害反応の評価	47
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	48

8.1.	登録前評価項目	48
8.2.	治療期間中の検査と評価	48
8.3.	治療終了後の検査と評価項目	49
8.4.	スタディカレンダー	49
9.	データ収集	52
9.1.	記録用紙 (CASE REPORT FORM : CRF)	52
10.	有害事象の報告	54
10.1.	報告義務のある有害事象	54
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	54
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	55
10.4.	効果・安全性評価委員会の責務	55
11.	効果判定とエンドポイントの定義	56
11.1.	効果判定	56
11.2.	解析対象集団の定義	62
11.3.	エンドポイントの定義	62
12.	統計的事項	64
12.1.	主たる解析と判断規準	64
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	64
12.3.	中間解析と試験の早期中止	64
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	65
12.5.	最終解析	65
13.	倫理的事項	66
13.1.	患者の保護	66
13.2.	インフォームドコンセント	66
13.3.	個人情報の保護と患者識別	67
13.4.	安全管理責任体制	67
13.5.	プロトコルの遵守	67
13.6.	医療機関の倫理審査委員会の承認	67
13.7.	臨床研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	68
14.	モニタリングと監査	69
14.1.	定期モニタリング	69
14.2.	施設訪問監査	70
15.	特記事項	71
16.	研究組織	72
16.1.	研究代表者	72
16.2.	研究事務局	72
16.3.	データセンター	72
16.4.	参加施設および施設代表者と利益相反	73
16.5.	効果・安全性評価委員会	73
17.	参考文献	74
18.	付表 APPENDIX	74

1. 目的

- 2～3 行を目安に簡潔に試験目的を記述する。その際、対象集団 (stage) と評価する治療法を明確に表現すること。
- 試験の目的により、第 I 相試験、第 I / II 相試験、第 II 相試験など最適な試験デザインを選択する。
- 第 I 相試験の目的は、1) 毒性の観察と質的・量的な安全性の評価、2) 用量制限毒性 (DLT: Dose Limiting Toxicity) の決定、3) 最大耐量 (MTD: maximum tolerated dose) の推定と次相への推奨用量 (RD: recommended dose) の決定、4) 薬物動態 (PK/PD) の解析、5) 治療効果の観察、6) 効果・副作用などに関するバイオマーカーの探索である。
- 第 II 相試験の目的は、1) 特定の対象疾患に対する RD での有効性の評価、2) RD での認容性、安全性の再評価、3) 効果・副作用などに関するバイオマーカーの探索、4) 第 III 相試験に進めるかの判断である。
- 第 I / II 相試験は通常、毒性のみならず、一定の効果が予測される状況で、対象疾患を特定して治療法を評価するために実施されることが多い。第 I 相部分で RD での投与をされた症例も第 II 相部分の症例と合わせて効果・有害事象の評価が行われるため、第 II 相部分で奏効割合が endpoint である場合には第 I 相部分から「測定可能病変を有する」が適格基準となる。
- Primary endpoint、secondary endpoint(s)を記述する。
Primary endpoint は試験の主要な目的を評価する変数であり、secondary endpoint は試験の副次的な目的を評価する変数である。Primary endpoint は通常一つであるが、secondary endpoint は複数設定してよい。必要登録数の算出には primary endpoint を用いる。
- 保険承認用量などにより投与量の上限が規定される場合、MTD の推定ができず RD が投与量の上限に決定される場合もある。
- 例 1) 第 I 相試験
遠隔臓器転移を有する (stage IV の) 〇〇癌患者に対する XXX 療法 (Drug A + Drug B) の用量制限毒性 (DLT) の決定、最大耐量 (MTD) の推定、推奨用量 (RD) の決定を行い、安全性の評価を行う。
Primary endpoint: 例) 各投与レベルでの DLT 発現割合
Secondary endpoints: 例) 奏効割合、例) 有害事象発現割合、例) 薬物動態パラメータ
- 例 2) 第 II 相試験
遠隔臓器転移を有する (stage IV の) 〇〇癌患者に対する XXX 療法 (Drug A + Drug B) の有効性と安全性の評価を行う。
Primary endpoint: 例) 奏効割合
他に下記のようなものも第 II 相試験の Primary endpoint になりうる
例) 2 年生存割合
例) 2 年無病生存割合 例) 治療完遂割合
Secondary endpoints: 例) 無増悪生存期間、例) 全生存期間、例) 有害事象発現割合、例) 無病生存期間、
- 例 3) 第 I / II 相試験
遠隔臓器転移を有する (stage IV の) 〇〇癌患者に対する XXX 療法の DLT の決定、MTD の推定、RD の決定を行い、有効性と安全性を評価する。
第 I 相部分と第 II 相部分に分けて記載をする。

2. 背景と試験計画の根拠

- 以下の内容について、他分野の研究者が理解できる平易な表現にて明確かつ簡明に記述する。
- 論文や学会抄録での報告内容を引用する場合、単に「・・と報告されている」という解釈のみ述べた曖昧な表現ではなく、報告されている対象、患者数、数値(点推定値・区間推定値)も記載すること。ひとつの表の中や同一パラグラフの中で一連の研究結果の対比を示す場合、同じ単位で表記すること。例えば OS の MST の記載に「年」「ヶ月」「週」が混在することは避けること。

2.1. 対象

- 非専門家が読むことを前提として、対象疾患(当該疾患の疾患概念など)の説明、疫学的事項(疾患の頻度、増加・減少の trend など)を簡潔に述べる。
- 試験の対象となる stage の特定とその臨床像を記述し、「なぜこの対象としたか?」が判るように説明する。原則として対象疾患と stage など、有効性のパラメータに大きく関連する因子について特定し説明する。
- 対象疾患が異なると毒性の性質、程度が異なることがあるため、複数の疾患を対象とする第 I 相試験ではその妥当性の根拠について説明する。

2.2. 対象に対する標準治療

- 対象集団における現時点の標準治療(state of the art)が確立されてきた主たる経緯を概説し、現在の”state of the art”の治療が何か、その場合の予後(生存や再発などの有効性データ)、および現時点の標準治療での unmet medical needs について説明する。
- 標準治療が確立されていない場合はその旨明記し、広く用いられている治療が何かを記述する。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 試験薬剤A

- 臨床試験の有効性データを中心に薬剤選択の根拠となった情報を記述する。薬剤別の有害反応データの詳細は「7.予期される有害反応」で記述するため、主たる毒性のみでよい。
- 開発の主たる経緯や、作用機序や特徴、非臨床試験および臨床試験での薬物動態、排泄の主たる経路を記述する。可能であれば試験薬剤の代謝および薬物相互作用の可能性についても情報を記述する。
- 用量設定試験においては、開始量の設定および投与量増量方法の根拠を記述する。
- 試験で用いる薬剤が、対象疾患に対して適応が承認されているかどうか、および承認されている用法・用量も薬剤毎に記述する。適応がない薬剤を用いる場合や承認用法・用量以外の用法・用量を用いる場合はその旨明記し、問題点に対する考察や対策などについて記述する。適応がない薬剤を研究費で購入する場合は「施設は保険請求しない」ことなどを明記し、かつ「15.特記事項」にも章立てして明記すること。
- 被験薬(治験薬)概要書、被験(治験)機器概要書などがある場合には、「18.付表」に添付する。

2.3.2. 試験薬剤B

2.3.3. 本臨床試験の治療レジメン

2.4. 試験デザイン

- ここでは、試験目的で掲げた臨床的課題(clinical question)に答えを出すために、本試験の対象をどのように設定し、その対象に対してどういう指標で臨床的ベネフィット(clinical benefit)または毒性の評価を測ることにしたかというエンドポイントの設定根拠と、それがどれくらいの値になれば次相の臨床試験に進む価値があると判断することにしたのかという decision criteria: 臨床的仮説を記述する。

2.4.1. 計画されている次相の臨床試験(本試験後の展開)

- 新治療を標準治療として確立するためには第Ⅲ相試験による検証が必要である。ここでは早期臨床試験をどのように次相の臨床試験に進めていくかの展望について述べる。
- 第Ⅲ相試験が計画されていれば、対象群の治療(標準治療)や Primary endpoint などの試験概略を記述する。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

- エンドポイントの設定根拠について記載する。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

臨床的仮説と判断規準を明記する。

2.4.4. 患者登録見込み

- 当該疾患に対する過去の臨床試験での登録状況や予測集積状況を示し、予定登録期間内に予定登録数が集積可能であることを述べる。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

- 試験の登録患者において予想される利益と不利益を「2.1.対象」、「2.2.対象に対する標準治療」の記述内容に基づいてそれぞれ総合的に記述する。記述内容は説明文書と不整合がないよう注意すること。

2.5.1. 予想される利益

- 本試験に参加することで、登録患者が得られると予想される利益(benefit)について記述する。
- 患者が試験に参加することで特別な診療上の利益は生じない場合、そのことを明記する。

例:

試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

- ここでは、患者が試験に参加することで予想される不利益とそのリスク(害を被る可能性/確率)を要約し、それに対してリスクを最小化するために取られたデザイン上の工夫や有害事象に対する対策の主なものを示す。

2.6. 本試験の意義

- 前項は個々の試験参加患者のリスクとベネフィットのバランスに関する記述であるが、本項には、本試験を行うことにより得られる知見の重要性を主張する記述を総括的に記述する。すなわち、将来の患者に対するベネフィットに関して本試験が貢献しうる点を主張する。

2.7. 附随研究

- 凍結検体を用いる遺伝子解析など、附随研究を行う場合は、その概略と意義を記述する。こうした附随研究の研究計画書(プロトコール)は本プロトコールとは別に作成・審査されることが原則であるため、ここでは当該附随研究が本試験に及ぼす影響と利点・欠点を中心に記述する。

3. 本試験で用いる規準・定義

- ・ 試験の対象集団を規定する上での stage や疾患の程度・拡がりを診断する規準を記載する。
- ・ 原則として、患者選択(適格規準)、治療前評価項目に関係する規準や定義が該当する。「切除不能胃癌」、「炎症性乳がん」、非ホジキンリンパ腫における「International Index の High-risk」などが例としてあげられる。効果判定規準はこの章ではなく「11.1.効果判定」に書く。
- ・ 診断規準名称が同じであっても原著と変法の違いや、日常用いている版などが施設や研究者により異なることがしばしばあることに注意して記述する。
- ・ 略語は初出時にスペルアウトする。必要であれば、3 章に略語表を入れてもよい。

3.1. 例:切除不能胃癌

以下の①～③をすべて満たすものを「切除不能胃癌」とする。

- ① 臨床所見または手術所見により stage IV と診断される。ただし、腹腔細胞診(CY1)のみにより stage IV となる場合は含まない。(3.1.の表の網掛け部分が該当)
- ② 画像診断を含む臨床所見にて手術適応がないと判断された非手術例、または胃切除術(試験開腹も含む)を行ったが根治度 C に終わった手術例。
- ③ 胃原発巣からの内視鏡生検にて組織学的に腺癌と診断されている。

3.2. 例:病期分類

3.3. 例:組織型分類

3.4. 例:用語の定義

4. 患者選択規準

- 適格規準と除外規準に分けて、選択規準を規定する。
- 試験の結果、治療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ものが適格規準 (inclusion criteria) であり、一般化可能性 (generalizability) に関連する。
- 一方、適格規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、試験に必要な有効性・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が除外規準 (exclusion criteria) である。
- 対象集団の設定すなわち患者選択規準は、「試験の目的」、「エンドポイント」、「治療内容」と密接に関連する。狭すぎる選択規準の試験結果は特定の患者集団にしか適用できないものとなる (一般化可能性が低い) し、逆に広すぎると治療効果が期待できない患者が多く含まれることとなって治療効果の差が薄まってしまふ。試験の目的である治療効果の評価に適切な集団を選択する適格規準を設定しなければならない。またエンドポイントの評価ができない患者 (測定可能病変がない) や、規定のプロトコル治療の一部があらかじめ行えないことがわかっている (髄液注入療法を含む治療レジメンの試験におけるクモ膜下出血の既往など) 患者が適切に除外される適格規準、除外規準を設定する。
- 第Ⅰ/Ⅱ相試験における第Ⅰ相試験部分、第Ⅱ相試験部分で患者選択基準が異なることもある。この場合、第Ⅰ相部分と第Ⅱ相部分に分けて記載をする。
-

以下の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患者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準 (組み入れ規準)

- 以下の項目について、他分野の研究者が理解できる平易かつ明確な表現を用いて記述する。
- 可能な限り客観的な表現を用いること。「～と思われる」、「～と判断される」などは不可。
- 特に「かつ and」「または or」を明確に記述する。(「注記事項」の 3) も参照)
- 「原則として」や、「ただし…ならば可能」などの例外事項は不可。
- 1 文をなるべく短くし、1 文に 2 つの条件が含まれないように記述する。
「組織学的に確認された局所進行非小細胞肺癌」は望ましくなく、「局所進行非小細胞肺癌」と「組織学的に確認された非小細胞肺癌」のように分ける。
- 二重否定表現 (否定の否定) は避ける。
- 各条件には 1) からの連番を付ける。

1) 疾患: Disease

- 組織学的サブタイプを特定する場合は明記する。
- 組織学的 (細胞学的) 診断の有無と許容される方法・検体の規定を明記する。

例: 組織学的又は細胞学的に胃癌と診断された患者

例: 組織学的診断、細胞学的診断、画像診断の少なくとも一つで、肝細胞癌と診断された患者

例: 原発巣からの組織学的検査にて扁平上皮癌と診断されている患者

例: 原発巣が頸部・胸部食道のいずれかである患者

2) 疾患の拡がり・程度: Extent of disease

- stage や小細胞肺癌の LD/ED、乳癌や胃癌の進行/再発の別などは、「3. 本試験で用いる規準・定義」で定義すること。
- 診断の方法や検体 (切除材料の病理診断の要否、臨床診断の許容範囲など)
- 画像診断による staging の場合、許容される検査方法 (例: CT または MRI) や検査日の許容範囲 (「日」で規定し、同時に臨床的に適切かつ実施可能性を考慮して決定する。臨床試験の多くの標準は登録日を含まない 28 日以内である。ただし、進行が遅い疾患が対象の場合はもっと長い許容範囲も有り得る。
- リスクグループなど特定の分類を用いる場合は、その定義を明記 (例: リスクファクターの項目、項目数と属するグループ)。

例1: 画像診断により切除不能局所進行膵癌と診断された患者 (登録28日以内のCTにて確認)

例2: 画像診断により臨床病期Ⅳ期と診断された患者 (登録28日以内のCTにて確認)

例3: 病理病期がⅢ期である患者

例 4: 明らかな遠隔転移を認めない患者

3) 年齢: Age

- 歳以上、○歳以下(登録時の年齢で規定する。「○歳未満」は不可。)

例: 登録時の年齢が20歳以上の患者

例: 登録時の年齢が20歳以上74歳以下の患者

例: 登録時の年齢が70歳以上の患者

4) PS: Performance status

- 多くの場合 ECOG performance status score を用いて規定する。

例: PS(ECOG)が0~2の患者

5) 病変の評価可能性: Measurability

- 測定可能病変の有無の別およびその定義を明確に規定する。第Ⅱ相試験においてエンドポイントが奏効割合の場合には必須である。

- 測定可能病変の有無を問わない場合はその旨明記する。

例: RECIST ver.x.xにより定義される測定可能病変を1つ以上有する患者。

例: 測定可能病変を有する。(測定可能病変: 病変の長径が1 cm 以上かつ CT スライス幅の2倍以上)

例: 測定可能病変の有無は問わない。

6) 前治療の規定: Prior treatment

- 試験の対象となる疾患に対する前治療の規定なのか、術後補助療法を含む規定であるか、既往疾患としての他の悪性腫瘍に対する治療も含む規定であるのかを明確に区別して記載する。

- 適格規準で前治療の規定を加えるのは、

① 予後や治療への response が異なるために当該疾患に対する既治療例を除く、または前治療を制限することで、患者集団を均一化する。

② 臨床試験の安全性の評価に前治療が影響することを考慮し、前治療から一定の期間をあける

③ 抗悪性腫瘍薬の蓄積毒性を考慮し、前治療(レジメン数など)を制限するという観点による。

例: 非小細胞肺癌に対する化学療法、放射線治療、いずれの既往もない。ただし胸膜癒着目的のピシバニール(OK-432)は化学療法に含まない。

例: 他の悪性腫瘍に対する治療も含めて化学療法、放射線治療、いずれの既往もない。

例: アントラサイクリンとタキサン、両薬剤の既治療例

例: 前治療として1レジメンのプラチナ製剤を含む化学療法既治療例(術後補助療法は含まない)

- 特定の前治療からの治療休止期間を設ける場合、月でなく「日」または「週」で規定。

例: 術後補助化学療法後の再発の場合、補助化学療法最終治療日より24週以上経過している。

例: 登録前28日以内に原疾患に対する治療(化学療法、分子標的治療薬、免疫療法、その他未承認薬を含む)を受けていない患者。ただしニトロソウレア、マイトマイシンCは登録前42日以内に投与されていない患者。

例: 450 mg/m²以上のドキソルビシンの投与を受けていない患者

- 予想される蓄積性の心毒性を除外するため

例: 前治療の副作用から回復している患者(回復とはCTCAEでGrade 0またはGrade 1で、かつ症状が安定している状態)

例: 登録前28日以内に全身麻酔を要する手術を受けていない患者

例: 登録前28日以内に広範な放射線治療または、登録前14日以内に限局された放射線治療を受けていない患者

7) 既往疾患・併存疾患に関する制限事項: Prior or concomitant disease (ある場合)

8) 臓器機能(臨床検査値): Laboratory tests

例: 登録前14日以内の最新の検査値(登録日の2週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。

- ① 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
- ② 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- ③ ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
- ④ 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- ⑤ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

- ⑥ AST(GOT) ≤ 100 IU/L
- ⑦ ALT(GPT) ≤ 100 IU/L
- ⑧ 血清クレアチニン ≤ 1.2 mg/dL
- ⑨ クレアチニン・クリアランス推定値 ≥ 60 mL/min
Ccr は Cockcroft-Gault の式を用いる
男性: $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$
女性: $Ccr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

eGFR を用いてもよいが、実測値、補正值の区別をつけること

$eGFR \geq 60$ mL/min/1.73m²

- ⑩ $PaO_2 \geq 70$ Torr (room air)

- ・ 検査項目毎に検査日の許容範囲を規定する。
- ・ 肝転移がある場合に異なる許容範囲を用いることも認められるが、その際も具体的な許容範囲を設けること。「制限なし」としない。
- ・ 末梢血液検査: 絶対値で規定
白血球数・好中球数は実数 / mm³、血小板数は $\times 10^4$ / mm³ で統一して記載。
好中球数を規定する場合、幼若好中球を含む全好中球数とするのか、成熟好中球(桿状核球 + 分節核球)のみをカウントする ANC (Absolute Neutrophil Count) を用いるのか明記すること。
- ・ ヘモグロビン値を適格規準に含める場合、輸血による上昇を許容するかどうかを明記する。輸血に依存している患者を不適格としたい試験の場合、例えば「登録前 14 日以内に輸血を行っていない」など、ヘモグロビンの規定とは別に独立した適格規準として立てること。
- ・ AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニンなどの施設基準値の施設間差は測定値自体の施設間差よりも大きい可能性があり、適格規準や毒性評価に施設基準値比を用いるか、測定値自体を用いるか、について現時点ではいずれがよいとも言えない。多施設共同試験においては、参加予定施設での施設基準値のバラツキを検討し、どちらを用いるかを試験毎に決定する。
- ・ 血液ガス分析: 酸素吸入なしの状態 (room air) であることを明記。
- ・ 左心駆出率、呼吸機能検査などの生理学的検査: 検査日は実施可能性を考慮して決定する。

9) 催奇形性

例: 妊娠可能な女性の場合、登録前7日以内の妊娠検査の結果が陰性であること

- ・ 催奇形性が知られている、または胎児に及ぼす影響が明らかでなく胎児に対する安全性を確保する必要がある場合には規定する。胎児に対する安全性が問題にならないと判断される場合には不要である。

10) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている: Written informed consent

4.2. 除外規準

1) 重複がん

例: 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が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 Carcinoma in situ (上皮内癌) や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんを含めない)

例: 活動性の重複がん患者。ただし安全性、有効性の評価に影響を与えない重複がん患者は除外しない。

- ・ 対象疾患の有効性、安全性に影響を及ぼす可能性がある場合設定をする
- ・ 第 I 相試験においては重複がんが試験の Endpoint に影響しないと考えられる場合には不要である。

2) 合併症に関する項目:

- ・ 臨床試験の実施可能性、有効性、安全性の評価に影響を与える合併症を必要に応じて制限する。ある程度の主観的表現はやむを得ないが、可能な限り客観的な表現に努めること。つまり「〇〇により悪化するとと思われる心疾患」や「△△と判断される肺疾患」のような表現は避け、可能な限り具体的な疾患または病態を特定する。

- ・ 感染症に関する条件

例: 全身の治療を要する感染症を有する患者 (38°C 以上の発熱を認める症例等)

例: 既知の HBs 抗原陽性 (登録時の新たな検査は必須としない)

例: 既知の HCV 抗体陽性 (登録時の新たな検査は必須としない)

例:既知のヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症の患者(登録時の新たな検査は必須としない)

・ 糖尿病に関する条件

例: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している患者

・ 高血圧に関する条件

例:コントロール不良の高血圧症を合併している患者

・ 心疾患に関する条件

例:不安定狭心症(最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心性)を合併、または6ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する。

例:コントロール不良なうっ血性心不全、不整脈などの重大な心疾患を有する患者

例:MUGAスキャン又は心エコーによる測定で左室駆出率(LVEF) < 50%

・ 肺疾患に関する条件

例:肺線維症、間質性肺炎のいずれか、もしくは両疾患の合併、および、既往歴を有する患者。それらを疑う画像所見を有する場合も不適格とする

例:胸部 CT で判明する間質性肺炎または肺線維症を有する患者

・ 消化管疾患に関する条件

例:水様便や慢性の便秘等の便通コントロールが困難な患者

例:出血性の消化性潰瘍、腸管麻痺、腸閉塞を有する患者

例:抗悪性腫瘍薬 A(経口薬の場合)の吸収に著しく影響するような消化器系の機能障害又は消化器疾患を有する患者(吸収不良症候群、広範小腸切除など)

・ 体腔液に関する条件

例:中等度以上(ドレナージを必要とするなど)の胸水、腹水を認める患者

・ 中枢神経に関する条件

神経症状が増悪した際に臨床試験の安全性の評価が困難になると予想される場合は除外する

例:脳転移、中枢神経系への転移を有する患者(無症状の場合、登録時の新たな検査は必須としない)

例:症状を有する、または治療を要する脳転移、中枢神経系への転移を有する患者

・ 末梢神経に関する条件

例:CTCAE で Grade 2 以上の神経障害を有する患者

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外的妥当性(一般化可能性)に関連する項目が適格基準。一方、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内的妥当性に関する項目が除外規準である。条件を適格基準に含めるか、除外基準に含めるかはいずれに当てはまるかを検討して決定するべきである。

3) 併用薬の規定: Concomitant agent

試験薬の活性や薬物動態に影響を与える併用薬や物質に関する適切な除外基準を記載する。CYP450アイソザイム系や他の薬物相互作用系(P糖タンパクなど)を介して試験薬の活性や薬物動態に影響を与える薬物や物質も含まれる。特に除外すべき薬物や物質が多数に及ぶ時は、「6.4.3. 許容されない併用療法・支持療法」またはAppendixにリストとして記載する。

例:CYP3A4誘導薬(リファンピシン、セントジョーンズワートなど)やCYP3A4阻害剤(イトラコナゾールなど)を摂取中の患者

例:フェニトイン又はワルファリンカリウム、フルシトシンを使用している患者

例:慢性的な全身性副腎皮質ステロイド剤の投与を必要とする患者

例:抗凝固薬の投与を必要とする患者(深部静脈血栓症予防または中心静脈カテーテなどの医療用具の通過性を保持するための低用量の抗凝固薬の使用を除く)

4) その他

以下の項目は原則として含める。

例:妊娠中、授乳中の女性。又は適切な方法で避妊を実施しない男性あるいは女性

例: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患者。

5. 登録・割付

もし本臨床試験が単施設で実施される場合、より簡便な記載が適切と考えられる場合もあるが、必要に応じた適切な登録手順は規定されるべきである。臨床試験遂行のための適切な報告用紙(登録適格性確認票、登録確認票など)はプロトコルに含まれなければならない。

5.1. 登録の手順

・(例)担当医は、対象患者が適格条件をすべて満たし除外条件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(附〇〇)に必要事項をすべて記入の上、データセンターにFAXで送付し、症例の登録を申請する。

・Web 登録も可能(登録適格性確認票の送付は不要)な場合には URL を記載する。

患者登録の連絡先と受付時間

XXXXX データセンター

TEL: 0X-XXXX-XXXX

FAX: 0X-XXXX-XXXX

平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

URL: https:// (Web 登録は 24 時間登録可能)

患者選択規準に関する問い合わせ先

研究事務局

XX 大学大学院医学研究XXXXX 科

〒XXX-XXX XX 県XX 市XXXX 3-1-1

TEL: 0XX-XXX-XXXX (内線XXXX)

FAX: 0XX-XXX-XXXX

E-mail: xxxxx@xxxx.ac.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

(例)

- 1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) データセンターは、登録適格性確認票(附〇〇)の内容を確認し、不備があった場合は、その内容を担当医師に確認の上、すべての規準が満たされていることが確認された後、登録を受け付ける。FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって、登録完了とする。
- 3) 登録完了後、またはデータセンターから FAX にて担当医に送付される「登録確認通知」は保管すること。
- 4) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- 5) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

(例: Web 登録の場合)

- 1) Web 登録は、5.1.の「患者登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。
- 2) Web 登録の場合、登録適格性確認票をデータセンターに送付する必要はない。
- 3) 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- 5) 登録完了後に「登録確認通知」が CRF とともにデータセンターから FAX または郵送にて担当医に送付されるので保管すること。
- 6) eCRF を用いる場合には、「5.1. 患者登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は、「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる（「14.1.3.プロトコル逸脱・違反」参照）。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

・本プロトコルマニュアルでは早期臨床試験を対象としているため、早期臨床試験の各々の試験のPhase（第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅰ/Ⅱ相試験）ごとに「6. 治療計画と治療変更規準」を作成する。プロトコル作成者は、実施予定の臨床試験に合わせて、必要な項目を選択する。

・「第Ⅰ相試験」：安全性の評価（用量制限毒性の決定、最大耐量の推定、次相への推奨用量の決定）を主目的とする。対象患者に対する試験治療の用法用量を決定するために行われる。

・「第Ⅱ相試験」：特定の対象患者に対する推奨投与量における抗腫瘍効果（奏効割合や2年生存割合など）の評価を主目的とする。試験治療の有効性を評価し、安全性を再評価し、第Ⅲ相試験に進むかどうかを決定する。

・「第Ⅰ/Ⅱ相試験」：特定の対象患者に対する安全性の評価を行った後、そこで決定された推奨用量で有効性の評価を行うことを目的とする。すなわち、第Ⅰ/Ⅱ相試験は、「第Ⅰ相試験」と「第Ⅱ相試験」の段階に分けて実施される。

「第Ⅰ相試験」

6.1. プロトコル治療

・必要に応じて、プロトコル治療中の入院・外来の別を明記する。外来治療を可とする場合は、外来スケジュールとコース中の検査頻度の規定との間で不整合が生じないように注意する。

例：本臨床試験において入院治療を原則とするが外来治療も可とする。

例：本臨床試験においてDLT評価期間は原則として入院治療とするが、その後の治療は外来治療も可とする。

・試験で評価する「プロトコル治療」の定義と全体像を説明した上で、個々の治療内容をモダリティ別に詳述する。

・登録後に治療を開始するまでの期間の上限を規定する。入院治療の場合は「登録後4日以内」（金曜に登録、月曜が祝日の場合に火曜の治療開始まで許容）、外来治療の場合は「登録後7日以内」を原則とすることが多い。

例：登録後7日以内にプロトコル治療を開始する。

なんらかの理由で開始が8日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。臨床検査値などの悪化にて治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

本試験で用いられる抗悪性腫瘍薬の有害事象や予想される危険性については「7. 予期される有害反応」に記載される。投与量変更などの適切な治療変更については「6.5. 治療変更基準」に記載されるが、第1コース開始時には適用しない。

6.1.1. 薬物療法

1) 本試験で用いられる抗悪性腫瘍薬

・後発品を許容する場合、製薬企業名は記載せず、薬品名のみを記載する。

例：抗悪性腫瘍薬A：〇〇薬品工業 10mg/20mL/vial、25mg/50mL/vial、50mg/100mL/vial

例：抗悪性腫瘍薬B（後発品を許容）： 20mg/0.5mL/vial、80mg/2mL/vial

2) 薬物療法

・コースの表現は「〇週を1コースとして×コース行う」を標準とする。

・体表面積から実投与量を計算する際の、まるめ（切り上げ/切り捨て/四捨五入）の方法を明記する。同一の薬剤で異なる剤形（注射薬と内服薬など）が混在する場合は各々について明示する。各施設の規定に合わせる場合には、その方法を明記する。

・治療開始後の体重変動による投与量補正（再計算）を行うかどうかを明記する。行う場合はその方法を明記する。

例：下記に示す薬物療法を4週1コースとして最大4コース繰り返す。

例：下記に示す薬物療法を4週1コースとして、増悪まで繰り返す。

例：体表面積から計算された投与量は、5FUは50 mg/body (1 mL) 単位で切り捨て、CCDPは1 mg/body (2mL) 単位で切り捨てて決定する。

例：体表面積から計算された投与量は、各施設の規定に合わせて1 mg/body単位で切り捨てて決定する。

有害事象ではなく、祝日や患者の都合などにより投与日の変更を許容する場合は、予め設定した許容範囲内で投与を行う。

3) 薬物療法の開始用量、用法

・治療レジメンについて薬剤名、投与法、投与日を明記する。2種類以上の抗悪性腫瘍薬を投与する場合、投与の順序についても規定することが望ましい。

・抗悪性腫瘍薬の溶解液の種類、投与速度、投与時間、方法、必要な前投薬についても記載をする。(シェーマの形で示してもよい)

例：抗悪性腫瘍薬Aの投与量に応じ、バイアルより必要な量を抜き取り、生理食塩水50mlに溶解し、30分で点滴静注する。

抗悪性腫瘍薬	前投薬：予防策	方法	スケジュール	コース期間
抗悪性腫瘍薬 A	前投薬として抗ヒスタミン薬を投与する	生理食塩水 50ml に溶解し、急速静注	1、8、15 日目に投与	4 週を 1 コースとして 6 コース行う
抗悪性腫瘍薬 B	予防的性吐剤として 5HT3 阻害剤とデキサメサゾンに抗悪性腫瘍薬 B 投与 30 分前に用いる	生理食塩水 500ml に溶解し 2 時間かけて点滴投与	1 日目に投与	
抗悪性腫瘍薬 C	朝夕食後に内服	錠剤	14 日間連日	

・用量設定試験においては各薬剤の開始量、増量のシェーマ、治療レジメンについて記載する。増量のレベルは割合 (%) ではなく、正確な単位で記載する (例: mg/m², µg/kg など)

増量方法			
投与レベル	投与量*		
	抗悪性腫瘍薬 A (単位)	抗悪性腫瘍薬 B (単位)	抗悪性腫瘍薬 C (単位)
Level 0			
Level 1			
Level 2			
Level 3			
Level 4			
*投与量は割合ではなく正確な単位で記載する (例: mg/m ² , µg/kg など)			

①第1コース開始量、用法

- ・用量設定試験においては、試験薬の開始用量、用法の設定根拠の概略を述べる。
- ・併用療法における増量試験では毒性のオーバーラップ、薬物相互作用などから単剤での推奨量より減量した開始量が勧められる。
- ・各薬剤の開始量においては、固定法ではkey drugと考えられる薬剤を単剤での推奨量の75-100%、もう一方の薬剤を30-40%から、交互法では両薬剤を50%程度とすることが多い。
- ・毒性の少ない分子標的治療薬を含んだ併用療法では100%の投与量から開始することもある。
- ・他の悪性腫瘍や病期が違う状況で十分な安全性が確認されている場合でも、他の悪性腫瘍や他の状況では安全性のデータが当てはまらないことがあるためFeasibility studyとして推奨投与量もしくは1段階下のレベルから開始することもある。

・当該の併用療法の臨床データがない場合は、強力な科学的根拠がない限り、単剤の推奨用量より減量して開始する。

・投与のタイミングについては、pharmacokinetics (PK) の相互作用、pharmacodynamics (PD) の相互作用を念頭に入れ決定するが、いずれも非臨床試験や先行する単剤でのPK/PD試験での評価を念頭に置くことが重要である。

例：各々の抗悪性腫瘍薬単剤での推奨量の50%を開始量とした。

例：他癌腫における同様の先行試験において安全性・耐用性が良好と考えられる用量の80%を本試験の開始用量・用法とした。

②増量レベル

・併用療法では、予想されるdose-response curveのslope、相互作用の程度を考慮し、通常は単剤推奨用量の10-20%程度を増量幅として用いられる。

・分子標的治療薬の増量幅はもっと大きくて良い場合がある。

例：増量幅のサンプル

投与レベル	固定法		交互法		混合法	
	A	B	A	B	A	B
Level 0	80	30	50	50	70	40
Level 1	80	40	50	60	70	50
Level 2	80	50	60	60	70	60
Level 3	80	60	60	70	70	70
Level 4	80	70	70	70	80	70

*実際の投与量は割合ではなく正確な単位で記載する（例：mg/m², µg/kgなど）

6.2. DLT (dose limiting toxicity) の定義

・DLTを評価する期間を記載する。DLT評価は計画されている次相の臨床試験の対象を考えたうえで適切な期間を定義する。

・第I相試験では投与レベルを適切なスピードで評価し、MTDの推定、RDの決定を行うために、DLTは第1コース投与開始日から第2コース目開始直前までで行われることが多い。

・末梢神経障害や心筋障害など蓄積毒性がDLTになることが予想されうる場合、2コース目以降の重篤な有害事象のデータもDLT評価の参考とし、MTDの推定、RDの決定を行うことも考慮する。

・次相に術後補助療法などが計画されている場合、治療完遂割合、Dose Intensityが保たれることを保証するために、第1コース目だけでなく、2または3コース目までをDLT評価期間とすることも可能である。

例：有害事象の評価はCTCAE v〇〇日本語訳によって行う。

例：第1コース投与開始日から第2コース目開始直前まで、または第2コースを開始できず、投与中止が決定された日までに発現した、以下に挙げる重篤な有害事象のうち、試験薬と因果関係があると判断されたものをDLTとする。（下記に該当しても、毒性と治療との因果関係が否定できる場合はDLTとはしない。）

例：増量の決定は1コース中のみのデータで行い、2コース目以降のデータを参考として検討をする。MTD及び推奨用量（RD）の決定は2コース目以降のデータも加味して行うものとする。

例：DLTの評価は2コース目までに発現した、以下に挙げる重篤な有害事象のうち、試験薬と因果関係があると判断されたものをDLTとする。

・有害事象の種類、Grade、期間の明白な定義を記載する。

・固形がんを対象とした通常の併用療法の場合、DLTはGrade 3の非血液毒性、Grade 4の血液毒性を対象とするものが多い。

・例えば造血幹細胞移植などにおいては高度な血液毒性が許容されるなど、試験の実態や対象とする癌腫、計画されている次相の臨床試験の対象（転移性、術前、術後）を考えたうえで定義する。

例：5日以上継続するGrade 4の好中球減少症

例：Grade 4の好中球減少症

- ・一般に結腸直腸がんや乳がんなど感染のリスクの低い癌腫を対象とした臨床試験では「5日以上継続するGrade 4の好中球減少症」などのより程度の高い骨髄抑制をDLTと定義するのに比べて、非小細胞肺癌や胆道癌などの感染のリスクの高い癌腫を対象とした臨床試験では「Grade 4の好中球減少症」「3日以上継続するGrade 4の好中球減少症」などのより程度の低い骨髄抑制を定義する。

- ・コース内投与のスキップや連日投与する薬剤における休薬をDLT評価に加える場合には定義する。

例：Grade 4の血小板減少症又は出血を伴うGrade 3の血小板減少症

例：発熱性好中球減少症（好中球 $<1,000 /\text{mm}^3$ で、かつ、1回でも 38.3°C を超える、または1時間以上を超えて持続する 38°C 以上の発熱）

例：Grade 3以上の非血液毒性（ただし適切な処置により対処可能な悪心、嘔吐、食欲不振、疲労、下痢、便秘、電解質異常および過敏反応は除く）

例：2コース目投与予定日より14日以上経過しても投与開始基準を満たさない有害事象

例：「6. 6. 3. コース内休止・再開基準」や有害事象による、予定投与量の70%以上の投与ができない休薬

例：「6. 6. 3. コース内休止・再開基準」や有害事象による、第1コース目のコース内投与のスキップ

例：（アントラサイクリンなどの心毒性を有する薬物療法の場合）心エコーにおけるLVEFが40%以下、または治療前に比べて20%以上の低下

6. 3. 最大耐用量（MTD）の推定および推奨用量（RD）の決定手順

- ・用量設定試験は用量反応関係により重篤な有害事象が出現することもあるため、単施設で、または複数施設であっても少数の施設に限って実施されることが望ましい。

6. 3. 1. 試験開始レベル

例：レベル1（「6. 1. 1. 薬物療法」参照）から投与を開始し、最大レベル4までとする。レベル0が耐用不能となった場合は試験を中止する。

6. 3. 2. 投与レベルの移行と各レベルでの患者数

- ・用量設定試験ではエンドポイントはDLTの頻度でありその頻度からMTDを推定する。MTDの定義やその判定法については統一された見解はなく、癌腫や臨床設定に依存するため試験ごとに異なっているが、Grade 3-4を中心とする重篤な有害事象が33%程度に出る投与量とすることが多い。

- ・抗悪性腫瘍薬併用療法においては、DLT出現頻度を33%に設定するか、50%に設定するかによってMTDを決める方法がよく用いられる。

- ・DLT出現頻度を何%に設定するかは対象集団やDLT基準とのバランスを含めて考慮される。

- ・実際に多く使われている各投与レベルの必要症例数は3-3法（最初に3例治療し、DLTの出現頻度に応じてさらに3例追加する方法）である。

- ・他の増量方法として、一定の毒性が出現するまで各用量レベルに1例ずつ登録するAccelerated Titration Design、薬物動態を指標に下Pharmacologically Guided Dose Escalation、事前情報を活用するベイズ流アプローチを用いたContinual Reassessment Methodなどがある。・プロトコル治療のリスクによっては、同時に複数の被験者に投与することを許容せずに1例毎に結果を確認したうえで次の被験者の登録を行うべきケースもある（そのような場合、多施設で試験を行うことは困難である）

- ・多施設で行う試験の場合、ほぼ同時に別の施設から症例が登録されることで、予定登録数を超過してしまうケースが生じ得るので、そのようなケースに対する対処法をプロトコルに記載する必要がある

例：薬物有害事象以外の理由でDLT観察期間中にプロトコル治療中止となった患者は、DLT解析対象外とする。

またDLTの解析対象外となった患者を認めた場合は、該当するレベルに追加登録を行う。

例：各レベル3名までを登録し、表6. 3. 2. aに示したDLT発現数に応じて、必要な場合にはさらに3名の追加登録を行う。各レベルの登録患者数は3名もしくは6名となるが、登録一時中止のアナウンスが行われる前に複数の未登録患者から試験参加への同意取得が得られていた場合、3名もしくは6名を超えて患者登録を行うことを許容する。（表6. 3. 2. b）

例：表6. 3. 2. a：DLT 33%の場合

各投与レベルにおける DLT 発現人数	増量判断基準
3 例中 0 例	次の投与レベルに 3 例の患者を登録する
3 例中 1 例	この投与レベルに最大 3 例の患者を追加登録する。 もしこのレベルの DLT 発現が 1 例ならば、次の投与レベルに進む。 もしこのレベルの DLT 発現が 2 例以上ならば、増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに 3 例の患者を追加登録する。（より低いレベルに 3 例しか投与されていない場合。最大 6 例まで。）
3 例中 2-3 例	増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに 3 例の患者を追加登録する。（より低いレベルに 3 例しか投与されていない場合。最大 6 例まで。）
6 例中 1 例以下の最大投与量レベル	最大耐用量（MTD）と推定する。推奨投与量（RD）は MTD 以下で決定される。（推奨投与レベルには少なくとも 6 例が投与されなければならない）

例：表 6.3.2.b：DLT 33% 各レベルの登録患者数が 3 名もしくは 6 名を超えた場合

各投与レベルにおける DLT 発現人数	増量判断基準
投与レベル全例中 0 例	次の投与レベルに 3 例の患者を登録する
投与レベル全例中 1 例 (投与レベル登録数 4 または 5 例)	この投与レベルで最大 6 例まで患者を追加登録する。 もしこのレベルの DLT 発現が 1 例ならば、次の投与レベルに進む。 もしこのレベルの DLT 発現が 2 例以上ならば、増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに 3 例の患者を追加登録する。（より低いレベルに 3 例しか投与されていない場合。最大 6 例まで。）
投与レベル全例中 1 例 (投与レベル登録数 6 例以上)	次の投与レベルに 3 例の患者を登録する
投与レベル全例中 2 例 (投与レベル登録数 6 例以下)	増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに 3 例の患者を追加登録する。（より低いレベルに 3 例しか投与されていない場合。最大 6 例まで。）
投与レベル全例中 2 例 (投与レベル登録数 7 例以上)	最大耐用量（MTD）と推定する。推奨投与量（RD）は MTD 以下で決定される。
投与レベル全例中 3 例以上	増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに 3 例の患者を追加登録する。（より低いレベルに 3 例しか投与されていない場合。最大 6 例まで。）

例：表 6.3.2.a：DLT 50% 各レベルの登録患者数が 3 名もしくは 6 名を超えた場合

各投与レベルにおける DLT 発現人数	増量判断基準
3 例中 0 例	次の投与レベルに 3 例の患者を登録する
3 例中 1-2 例	この投与レベルに最大 3 例の患者を追加登録する。 もしこのレベルの DLT 発現が 1-2 例ならば、次の投与レベルに進む。

	もしこのレベルのDLT発現が3例以上ならば、増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに3例の患者を追加登録する。(より低いレベルに3例しか投与されていない場合。最大6例まで。)
3 例中 3 例	増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに3例の患者を追加登録する。(より低いレベルに3例しか投与されていない場合。最大6例まで。)
6 例中 2 例以下の最大投与量レベル	最大耐用量 (MTD) と推定する。推奨投与量 (RD) は MTD 以下で決定される。(推奨投与レベルには少なくとも6例が投与されなければならない)

例：表6.3.2.b：DLT 50% 各レベルの登録患者数が3名もしくは6名を超えた場合

各投与レベルにおける DLT 発現人数	増量判断基準
投与レベル全例中 0 例	次の投与レベルに 3 例の患者を登録する
投与レベル全例中 1-2 例 (投与レベル登録数 4 または 5 例)	この投与レベルで最大 6 例まで患者を追加登録する。 もしこのレベルの DLT 発現が 1-2 例ならば、次の投与レベルに進む。 もしこのレベルのDLT発現が3例以上ならば、増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに3例の患者を追加登録する。(より低いレベルに3例しか投与されていない場合。最大6例まで。)
投与レベル全例中 1-2 例 (投与レベル登録数 6 例以上)	次の投与レベルに 3 例の患者を登録する
投与レベル全例中 3 例 (投与レベル登録数 6 例以下)	増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに 3 例の患者を追加登録する。(より低いレベルに 3 例しか投与されていない場合。最大 6 例まで。)
投与レベル全例中 3 例 (投与レベル登録数 7 例以上)	最大耐用量 (MTD) と推定する。推奨投与量 (RD) は MTD 以下で決定される。
投与レベル全例中 4 例以上	増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに 3 例の患者を追加登録する。(より低いレベルに 3 例しか投与されていない場合。最大 6 例まで。)

6.3.3. MTDの推定およびRDの決定

- ・ RDはMTD=RDまたはMTD>RDと決定される。いずれにするかは前もってプロトコールに記載する。
- ・ DLTの出現頻度よりMTDを推定したのち、有害事象の種類、程度、治療継続での有害事象、治療コース数、治療強度、腫瘍縮小効果の手掛かり、薬物動態などを総合的に判断したうえでRDを決定する。
- ・ 推奨投与レベルでは最低6例の患者を登録し、その投与レベルでの安全性を確認する。6例の患者で認められるDLT発現頻度の信頼区間は広く、次相の臨床試験に移行した際に予想以上の有害事象発現を認めることも考えられる。安全性の評価の少ない治療法の場合には、次相においても安全性の評価を十分に行うか、MTDまたはRDの投与レベルにさらに患者を追加登録（例えば合計12例など）し、安全性の評価を積み重ねることも必要である。

例：各レベルでのDLT発現頻度の結果に基づき、研究事務局が各レベルでの患者追加、次レベルへの移行の是非について判断する。Grade 4の有害事象や治療関連死亡などの発生数が多く、研究事務局または研究代表者が必要と判断した場合には、効果・安全性評価委員会に審査を依頼する。

例：表6.3.2.に示したDLT発現数に応じてMTDを推定する。RDはMTD=RDと仮決定する。

例：表6.3.2.に示したDLT発現数に応じてMTDを推定する。MTDより1レベル下の投与量をRDと仮決定する。

例：研究事務局は研究代表者と協議したのちRDを決定する。RDの決定には、有害事象の種類、程度、治療継続での有害事象、治療コース数、治療強度などを総合的に判断する。この決定について必要であると判断されれば、各施設代表者、効果・安全委員会の意見を求め協議を行う。

例：推奨投与レベルでは最低6例の患者を登録し、その投与レベルでの安全性を確認する。

6.4. プロトコール治療中止・完了規準

・ プロトコール治療完了とみなす治療内容やコース数、原病の増悪・再発、治療中止とすべき毒性（有害事象）またはプロトコール治療期間全体の延長許容範囲などの判断規準を記述する。

・ プロトコール治療中止理由の分類の基本は以下のとおりであるが、後述するようにプロトコール毎に詳細な表現に変更して細分類を付加することは、治療中止規準を明確にする上でも推奨される。

① 治療完了：プロトコール規定の治療完了

② 増悪/再発：原病の増悪・再発による治療中止。増悪・再発以外の状況での無効中止を設ける場合はここに分類し、「②増悪/再発/無効」としてよい。

③ 有害事象：担当医判断または中止規定に従った、有害事象による治療中止

④ 拒否（有害事象）：有害事象に関連する患者拒否による治療中止

⑤ 拒否（その他）：有害事象に関連しない患者拒否による治療中止

⑥ 死亡：プロトコール治療中（投与後の観察期間を含む）の死亡（治療との関連を問わない）

⑦ その他：①～⑥以外の理由による治療中止

・ コースや評価期間が規定される試験の場合は、その規定コースまで治療が継続されたものを「①治療完了」とし、規定の最終コースの治療を完了する前に増悪のため治療が中止されたものを「②増悪/再発」に分類することとする。その際、評価期間を明確に示すこと。

・ 増悪まで治療を続け、かつ「評価期間は〇コースまで」と規定されない試験の場合、①と②が分離不能のため、「①治療完了」の分類は用いない。

・ 患者拒否による中止の場合、それが毒性（有害事象）に関連する（関係が否定できない）場合と、毒性との関係が否定できる場合を区別する。後者は本人や家人の転居による場合など、かなり限られた状況のみとなる。

6.4.1. プロトコール治療完了の定義

例：本試験ではプロトコール治療中止規準に該当しない限りプロトコール治療は継続されるため、プロトコール治療完了の定義は設けない

6.4.2. プロトコール治療中止の規準

例：以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

1) 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断

① 治療開始後に原病の増悪が認められた場合

② 〇コース終了時点までに腫瘍の縮小や症状の改善が見られない場合

2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合

① Grade 4 の非血液毒性が認められた場合

② 「6.5.1. コース開始基準」を満たさず、投与予定日より〇日以内に次コース開始できなかった場合

③ 「6.5. 治療変更規準」でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合

④ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合

3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

・ 有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。

4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

・ 本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。

5) プロトコール治療中の死亡

・ 他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡

6) その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった）、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

プロトコール治療中止/完了日は、「6.4.1」の完了の場合は最終コースのコース最終日（4 週1 コースの場合 day28）、「6.4.2」の中止の場合は死亡日、またはそれ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.4.3. 有害事象観察期間

・早期臨床試験においてはDLT評価期間のみでなく、その後の蓄積毒性の評価のため有害事象の評価を継続することが望ましい。

例：プロトコル中止から30日間は有害事象の観察を行い、重篤な有害事象が発現した場合には「10. 有害事象の報告」に従い報告をしなければならない。

例：ただしプロトコル中止後に発生した有害事象が、本臨床試験で用いられた抗悪性腫瘍薬あるいは試験手順との因果関係が否定される場合には報告する必要はない。

6.5. 治療変更規準

毒性の種類、程度（grade や検査値）毎に、研究者による解釈の違いが生じないように変更規準を明確に規定する。有害事象ではなく、祝日や患者の都合などの関係から予め設定された許容範囲内で投与することは治療変更には該当しない。

適切な章構成は試験によって異なるが、例として以下の章構成が考えられる。

6.5.1. コース開始規準

6.5.2. コース内投与規準

6.5.3. コース内休止/再開規準

6.5.3. 減量/中止規準

用語の一貫性について

以下、用語の定義、注意点を列記する。本項の冒頭にこれらの用語の定義を示すことが望ましい。

- ・ 延期 delay

投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。延期可能な期間を明記すること。

例：投与開始予定日より3 週を越えても次コース開始規準を満たさない場合、プロトコル治療中止

- ・ 中止 terminate

治療全体または特定の薬剤やモダリティの永久的・継続的取りやめ。再開しない。

- ・ 休薬 hold/suspend/halt

治療薬の1 剤以上をいったん休み、再開する条件が揃うのを待つこと。薬剤単位で規定するとき用いる。再開する際には休薬した時点で予定されていた治療を再開する。後述の「スキップ」では予定していた治療の一部を行うことなく次（コース）に進む。

例：治療中、WBC<2,000 /mm³を認めた場合は、抗悪性腫瘍薬Cの内服治療を休止し、WBC≥2,000 /mm³を確認した後に再開する。

- ・ スキップ skip

治療の一部または全部を実施せず次の投与スケジュールに進むこと。

本稿の冒頭にこれらの用語の定義を示すことが望ましい。

例：6.5. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止：治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

休止：条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休薬

スキップ：治療薬の1 剤以上を投与せず次の投与スケジュールに進むこと

治療変更規準作成のヒント

・ 治療変更規準はできる限りシンプルで明確、かつ臨床的に妥当なものでなければならないが、実際には、薬剤の特性、治療レジメンの特徴、薬事承認されている用量・用法、保険診療内で行える用法・用量、先行研究で用いられた用法・用量など、考慮すべきパラメータが非常に多く、プロトコル作成の中でもっとも難しい部分と言える。

- ・ 説明は箇条書きが望ましい。

- ・ grade を用いて規定する場合、当該grade の定義を冗長にならない範囲で記述する。

- ・ 「コース開始規準」と「減量/中止規準」に分けて規定する。

・ 好中球数を治療変更規準に用いる場合、幼若好中球を含む全好中球数とするのか、成熟好中球（桿状核球＋分節核球）のみをカウントするANC（Absolute Neutrophil Count）を用いるのか明記すること。

減量についての注意点

- ・ 用量の変更（減量）「どれくらい減量するか」「何回まで減量を行うか」を明確にする。

- ・減量については割合(%)でなく、実投与量（投与レベル。例：mg/m²、mg/kgなど）で記載する。
- ・毒性回復後の再投与や再増量の可否
「回復」とする定義を明確にする（例：Grade 1以下に回復。治療前のGradeに回復）。また、再開時に「減量した投与量」を継続するのか、「減量前の投与量に戻す（再増量）」のかを明確にする。
- ・減量後にも規定の毒性が継続または再出現する場合の投与量
「さらに減量を行う」のか「それ以上の減量を行わずプロトコル治療を中止する」のかを明確にする。
- ・次コース開始条件・投与可能条件

他の治療変更（減量・延期）規準、適格規準との整合性を十分検討の上で用いる。その際、開始規準を満たさない場合の対応を明確にする。

- ・体重変動による投与量変更

コース・投与毎に体重変動により投与量変更を行うのか、体重変動によらず初回投与量を続けるのかを明記する。特定の条件下でのみ体重変動による投与量変更を行う場合、その条件を明記すること。体重変動による投与量変更は「増量」「減量」と呼ばない。

例：治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±5kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5kg を超える体重変動が見られた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。

6.5.1. コース開始規準

- ・次コースを開始しても安全と思われる程度に臓器機能が回復していることを確認するための指標であり、開始当日またはその前日（または3日前など）までに満たすべき臨床検査値の値などとして決定する。
- ・コース開始規準を第1コースにも適用するのしないのかを明記すること。

例：第2コース以降、コース開始当日またはその前日に以下の条件をすべて満たすことを確認の上、各コースを開始する。

有害事象	コース開始規準（全て満たす）
白血球数	≥ 3,000 / mm ³
好中球数	≥ 1,500 / mm ³
血小板数	≥ 100,000 / mm ³
総ビリルビン	≤ 1.5 mg/dL
クレアチニン	≤ 1.5 mg/dL
体温（発熱）	< 38.0度
口内炎、下痢	Grade 1 以下

例：「コース開始規準」を一つでも満たさない場合、コース開始基準を満たすまで日単位で投与を延期する。

例：コース開始が15日以上延期した場合はプロトコル治療を中止する。

6.5.2. コース内投与規準

- ・コース内投与を実施しても安全と思われる程度に臓器機能が安定していることを確認するための指標であり、開始当日（またはその前日）までに満たすべき臨床検査値の値などとして決定する。
- ・コース内投与規準は、一般にコース開始規準と同じか、より広い許容範囲で設定される。
- ・有害事象ではなく、祝日や患者の都合などによりコース内投与日の変更を許容する場合は、予め設定した許容範囲内で投与を行う。

例：コース内投与とは例えば28日を1コースとした場合のday8、15に投与する抗悪性腫瘍薬Aの投与を指す。

例：コース内投与当日または前日に以下の条件をすべて満たすことを確認の上、コース内投与を行う。

有害事象	コース開始規準（全て満たす）
好中球数	≥ 1,000 / mm ³
血小板数	≥ 75,000 / mm ³
総ビリルビン	≤ 1.5 mg/dL
クレアチニン	≤ 1.5 mg/dL
体温（発熱）	< 38.0度
口内炎、下痢	Grade 1 以下

- ・スキップを規定した場合、その投与は実施せず次の投与スケジュールに進む。

例：「コース内投与規準」を一つでも満たさない場合、スキップする。

- ・休薬期間の許容範囲を設定する場合は、超えた場合にスキップするかプロトコル中止とするかの判断を記

載する。

- ・休薬を規定した場合、投与延期に合わせて次コース開始予定日も延期するか記載する。

例：「コース内投与と規準」を一つでも満たさない場合、コース開始基準を満たすまで日単位で投与を延期する。

例：コース内投与を7日以上延期した場合はスキップする。

例：コース内投与が延期された場合、次コース開始予定日はコース内投与日の14日（2週）後となる。

6.5.3. コース内休止・再開規準

- ・コース内休止・再開規準は5FUのような持続静注薬や連日内服する経口薬において規定されることが多い。

休止・再開を行わない場合は「該当なし」。

・コース内休止とは投与継続により重篤な有害事象が出現することを避けるための指標であり、いずれかに該当した場合、速やかに抗悪性腫瘍薬の投与を休止する。

・コース内再開とは再開しても安全と思われる程度に臓器機能が回復していることを確認するための指標であり、再開当日（またはその前日）までに満たすべき臨床検査値の値などとして決定する。

- ・コース内休止・再開をした場合、予定投与終了日を超えて投与期間の延長を行うか否かを予め決めておく。

例：コース内投与当日または前日に以下の条件をすべて満たすことを確認の上、コース内投与を行う。

例：休止規準に該当する有害事象が認められた場合、回復するまで抗悪性腫瘍薬Cを休止し、再開規準を満たしたことを確認の上、再開する。抗悪性腫瘍薬Cの投与は予定投与終了日までとし、休止による投与期間の延長は行わない。

有害事象	コース休止規準（いずれかに該当）	コース再開規準（全て満たす）
好中球数	$< 1,000 / \text{mm}^3$	$\geq 1,000 / \text{mm}^3$
血小板数	$< 50,000 / \text{mm}^3$	$\geq 50,000 / \text{mm}^3$
総ビリルビン	$> 2.5 \text{ mg/dL}$	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
体温（発熱）	≥ 38.0 度	< 38.0 度
下痢、粘膜炎/口内炎	Grade 3 以下	Grade 1 以下

減量/中止規準

・前コースで観察された有害事象がある条件を満たす場合に次のコースの投与量を減量するための規準。すべての薬剤を減量する場合と特定の薬剤のみ減量/中止する場合がある。

例：前コースで以下のいずれかの毒性が見られた場合、抗悪性腫瘍薬A、抗悪性腫瘍薬Bともに用量レベルをひとつ下げる。レベルー1またはレベルー2にて以下の毒性が見られない場合も再増量は行わない。レベルー2においても以下のいずれかの毒性が見られた場合はプロトコール治療中止とする。

- ① 好中球減少Grade 4(好中球数 $< 500 / \text{mm}^3$)
- ② 血小板減少Grade 3(血小板数 $< 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$)
- ③ クレアチニン $\geq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ④ 食欲不振・悪心・嘔吐・低ナトリウム血症・低カリウム血症を除くプロトコール治療と因果関係のあるGrade 3 以上の非血液毒性(CTCAE v4.0)

・抗悪性腫瘍薬の減量レベルは割合(%)ではなく、正確な単位(mg/m²など)で記載する

・非血液毒性による減量中止基準は具体的な事象を挙げて各々の基準を決めてもよい

6.5.4. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.2. 研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先：〇〇〇〇

××××病院 内科

〒XXX-XXXX XX 県XX 市XX 町1-1-1

TEL：xx-xxxx-xxxx

FAX：xx-xxxx-xxxx

E-mail：xxxxxx@xxx.xx.xx

6.6. 併用療法・支持療法

- ・ プロトコル治療期間中の併用療法・支持療法について、「推奨される」、「許容される」、「許容されない」の区分毎に列記する。用量や用法についての条件がある場合も明記すること。
- ・ 特に、サイトカイン製剤（G-CSFなど）、制吐剤についての取扱いは明確に規定すること。
- ・ 「行わなければならない支持療法」は、プロトコル治療の一環とすべきであり、「6.1 プロトコル治療」の章に記述する。

6.6.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

- ・ 支持療法については、初回投与の予防で用いる場合、前コースで特定の毒性が見られた際に次コースより予防的に用いる場合、症状がある時のみ用いるのかの区別を明確に行うこと。
- ・ この項の記述に従ってなくてもプロトコル逸脱とはしない。
- ・ 用量設定試験において血液毒性がDLTになる場合、G-CSFの投与や輸血を施行した場合にDLT評価の対象になるかを考慮して記載する。
- ・ 「原則として投与しない」「なるべく投与しない」という位置付けの併用療法は6.6.3.ではなくここに記述する。
- ・ 「・・・を考慮する」は具体的意思決定には役立たない曖昧表現であるため用いない。

例：以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコル逸脱とはしない。

1) G-CSF

G-CSF は下表に示す承認用法・用量に従って投与する。予防的投与は行わない。

開始時期

- ・ 好中球1,000 / mm³未満で発熱（原則として38℃以上）が見られた時点
- ・ 好中球500 / mm³が観察された時点
- ・ 前コースで好中球1,000 / mm³未満で発熱（原則として38℃以上）が見られた場合や、好中球500 / mm³が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球1,000 / mm³ 未満が観察された時点

中止時期

- ・ 好中球が最低値を示す時期を経過後、5,000 / mm³以上に達した場合は投与を中止する。
- ・ 好中球が2,000 / mm³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

6.6.2. 許容される併用療法・支持療法

- ・ 骨転移に対する症状緩和目的の局所放射線治療を許容する場合、許容される照射範囲や総線量などを規定すること。

例：

以下の併用・支持療法は必要に応じて行ってもよい。

1) 骨転移に対するビスホスホネート製剤

2) ・・・

6.6.3. 許容されない併用療法・支持療法

- ・ 本項の規定に反した場合にプロトコル逸脱または違反となるような併用療法・支持療法について記述する。従っていない場合、プロトコル逸脱または違反となる。

例：

プロトコル治療中は以下のいずれの治療も行わない。

1) プロトコル治療レジメンに含まれる以外の抗がん剤

2) ・・・

6.7. 後治療

- ・ プロトコル治療中止/終了後の他の治療（プロトコル治療と同一の治療の全部または一部の反復を含む）に対する制限を記述する。

例：

- ・ プロトコル治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。
- ・ プロトコル治療中止後の治療、および完了後の増悪や再発後の治療は規定しない。

「第Ⅱ相試験」

6.1. プロトコール治療

- ・必要に応じて、プロトコール治療中の入院・外来の別を明記する。外来治療を可とする場合は、外来スケジュールとコース中の検査頻度の規定との間で不整合が生じないように注意する。

例：本臨床試験において入院治療を原則とするが外来治療も可とする。

例：本臨床試験においてDLT評価期間は原則として入院治療とするが、その後の治療は外来治療も可とする。

- ・試験で評価する「プロトコール治療」の定義と全体像を説明した上で、個々の治療内容をモダリティ別に詳述する。

- ・登録後に治療を開始するまでの期間の上限を規定する。入院治療の場合は「登録後4日以内」（金曜に登録、月曜が祝日の場合に火曜の治療開始まで許容）、外来治療の場合は「登録後7日以内」を原則とすることが多い。

例：登録後7日以内にプロトコール治療を開始する。

なんらかの理由で開始が8日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。臨床検査値などの悪化にて治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

本試験で用いられる抗悪性腫瘍薬の有害事象や予想される危険性については「7. 予期される有害反応」に記載される。投与量変更などの適切な治療変更については「6.3. 治療変更基準」に記載されるが、第1コース開始時には適用しない。

6.1.1. 薬物療法

1) 本試験で用いられる抗悪性腫瘍薬

- ・後発品を許容する場合、製薬企業名は記載せず、薬品名のみを記載する。

例：抗悪性腫瘍薬A：〇〇薬品工業 10mg/20mL/vial、25mg/50mL/vial、50mg/100mL/vial

例：抗悪性腫瘍薬B：〇〇製薬 20mg/0.5mL/vial、80mg/2mL/vial

2) 薬物療法

- ・コースの表現は「〇週を1コースとして×コース行う」を標準とする。
- ・体表面積から実投与量を計算する際の、まるめ（切り上げ/切り捨て/四捨五入）の方法を明記する。同一の薬剤で異なる剤形（注射薬と内服薬など）が混在する場合は各々について明示する。各施設の規定に合わせる場合には、その方法を明記する。
- ・治療開始後の体重変動による投与量補正（再計算）を行うかどうかを明記する。行う場合はその方法を明記する。

例：下記に示す薬物療法を4週1コースとして最大4コース繰り返す。

例：下記に示す薬物療法を4週1コースとして、増悪まで繰り返す。

例：体表面積から計算された投与量は、5FUは50 mg/body（1 mL）単位で切り捨て、CDDPIは1 mg/body（2mL）単位で切り捨てて決定する。

有害事象ではなく、祝日や患者の都合などにより投与日の変更を許容する場合は、予め設定した許容範囲内で投与を行う。

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

- ・プロトコール治療完了とみなす治療内容やコース数、原病の増悪・再発、治療中止とすべき毒性（有害事象）またはプロトコール治療期間全体の延長許容範囲などの判断規準を記述する。

- ・プロトコール治療中止理由の分類の基本は以下のとおりであるが、後述するようにプロトコール毎に詳細な表現に変更して細分類を付加することは、治療中止規準を明確にする上でも推奨される。

① 治療完了：プロトコール規定の治療完了

② 増悪/再発：原病の増悪・再発による治療中止。増悪・再発以外の状況での無効中止を設ける場合はここに分類し、「②増悪/再発/無効」としてよい。

③ 有害事象：担当医判断または中止規定に従った、有害事象による治療中止

④ 拒否（有害事象）：有害事象に関連する患者拒否による治療中止

⑤ 拒否（その他）：有害事象に関連しない患者拒否による治療中止

⑥ 死亡：プロトコール治療中（投与後の観察期間を含む）の死亡（治療との関連を問わない）

⑦ その他：①～⑥以外の理由による治療中止

- ・コースや評価期間が規定される試験の場合は、その規定コースまで治療が継続されたものを「①治療完了」

とし、規定の最終コースの治療を完了する前に増悪のため治療が中止されたものを「②増悪/再発」に分類することとする。その際、評価期間を明確に示すこと。

- ・ 増悪まで治療を続け、かつ「評価期間は〇コースまで」と規定されない試験の場合、①と②が分離不能のため、「①治療完了」の分類は用いない。

- ・ 患者拒否による中止の場合、それが毒性（有害事象）に関連する（関係が否定できない）場合と、毒性との関係が否定できる場合を区別する。後者は本人や家人の転居による場合など、かなり限られた状況のみとなる。

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

例：本試験ではプロトコール治療中止規準に該当しない限りプロトコール治療は継続されるため、プロトコール治療完了の定義は設けない

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

例：以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

1) 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断

① 治療開始後に原病の増悪が認められた場合

② 〇コース終了時点までに腫瘍の縮小や症状の改善が見られない場合

2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合

① Grade 4 の非血液毒性が認められた場合

② 「6.3.1. コース開始基準」を満たさず、投与予定日より〇日以内に次コース開始できなかった場合

③ 「6.3. 治療変更規準」でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合

④ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合

3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

- ・ 有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。

4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

- ・ 本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。

5) プロトコール治療中の死亡

- ・ 他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡

6) その他、登録後治療開始前の増悪（急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった）、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

プロトコール治療中止/完了日は、「6.2.1」の完了の場合は最終コースのコース最終日（4 週1 コースの場合 day28）、「6.2.2」の中止の場合は死亡日、またはそれ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.2.3. 有害事象観察期間

- ・ 早期臨床試験においては、蓄積毒性の評価のため有害事象の評価を継続して行うことが望ましい。

例：プロトコール中止から30日間は有害事象の観察を行い、重篤な有害事象が発現した場合には「10. 有害事象の報告」に従い報告をしなければならない。

例：ただしプロトコール中止後に発生した有害事象が、本臨床試験で用いられた抗悪性腫瘍薬あるいは試験手順との因果関係が否定される場合には報告する必要はない。

6.3. 治療変更規準

毒性の種類、程度（grade や検査値）毎に、研究者による解釈の違いが生じないよう変更規準を明確に規定する。有害事象ではなく、祝日や患者の都合などの関係から予め設定された許容範囲内で投与することは治療変更には該当しない。

適切な章構成は試験によって異なるが、例として以下の章構成が考えられる。

6.3.1. コース開始規準

6.3.2. コース内投与規準

6.3.3. コース内休止/再開規準

6.3.3. 減量/中止規準

用語の一貫性について

以下、用語の定義、注意点を列記する。本項の冒頭にこれらの用語の定義を示すことが望ましい。

- ・ 延期 delay

投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。延期可能な期間を明記すること。

例：投与開始予定日より3 週を越えても次コース開始規準を満たさない場合、プロトコル治療中止

- ・ 中止 terminate

治療全体または特定の薬剤やモダリティの永久的・継続的取りやめ。再開しない。

- ・ 休薬 hold/suspend/halt

治療薬の1 剤以上をいったん休み、再開する条件が揃うのを待つこと。薬剤単位で規定するとき用いる。再開する際には休薬した時点で予定されていた治療を再開する。後述の「スキップ」では予定していた治療の一部を行うことなく次（コース）に進む。

例：治療中、WBC<2,000 /mm³を認めた場合は、抗悪性腫瘍薬C の内服治療を休止し、WBC≥2,000 /mm³を確認した後に再開する。

- ・ スキップ skip

治療の一部または全部を実施せず次の投与スケジュールに進むこと。

本稿の冒頭にこれらの用語の定義を示すことが望ましい。

例：6.3. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止：治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

休止：条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休薬

スキップ：治療薬の1 剤以上を投与せず次の投与スケジュールに進むこと

治療変更規準作成のヒント

・ 治療変更規準はできる限りシンプルで明確、かつ臨床的に妥当なものでなければならないが、実際には、薬剤の特性、治療レジメンの特徴、薬事承認されている用法・用量、保険診療内で行える用法・用量、先行研究で用いられたなど、考慮すべきパラメータが非常に多く、プロトコル作成の中でもっとも難しい部分と言える。

- ・ 説明は箇条書きが望ましい。
- ・ grade を用いて規定する場合、当該grade の定義を冗長にならない範囲で記述する。
- ・ 「コース開始規準」と「減量/中止規準」に分けて規定する。
- ・ 好中球数を治療変更規準に用いる場合、幼若好中球を含む全好中球数とするのか、成熟好中球（桿状核球＋分節核球）のみをカウントするANC（Absolute Neutrophil Count）を用いるのか明記すること。

減量についての注意点

- ・ 用量の変更（減量）「どれくらい減量するか」「何回まで減量を行うか」を明確にする。
- ・ 減量については割合(%)でなく、実投与量（投与レベル。例：mg/m²、mg/kgなど）で記載する。
- ・ 毒性回復後の再投与や再増量の可否

「回復」とする定義を明確にする（例：Grade 1以下に回復。治療前のGradeに回復）。また、再開時に「減量した投与量」を継続するのか、「減量前の投与量に戻す（再増量）」のかを明確にする。

- ・ 減量後にも規定の毒性が継続または再出現する場合の投与量
- 「さらに減量を行う」のか「それ以上の減量を行わずプロトコル治療を中止する」のかを明確にする。
- ・ 次コース開始条件・投与可能条件

他の治療変更（減量・延期）規準、適格規準との整合性を十分検討の上で用いる。その際、開始規準を満たさない場合の対応を明確にする。

- ・ 体重変動による投与量変更

コース・投与毎に体重変動により投与量変更を行うのか、体重変動によらず初回投与量を続けるのかを明記する。特定の条件下でのみ体重変動による投与量変更を行う場合、その条件を明記すること。体重変動による投与量変更は「増量」「減量」と呼ばない。

例：治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±5kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5kg を超える体重変動が見られた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。

6.3.1. コース開始規準

- ・ 次コースを開始しても安全と思われる程度に臓器機能が回復していることを確認するための指標であり、開始当日またはその前日（または3日前など）までに満たすべき臨床検査値の値などとして決定する。
- ・ コース開始規準を第1コースにも適用するのしないのかを明記すること。

例：第2コース以降、コース開始当日またはその前日に以下の条件をすべて満たすことを確認の上、各コースを

開始する。

有害事象	コース開始規準（全て満たす）
白血球数	$\geq 3,000 / \text{mm}^3$
好中球数	$\geq 1,500 / \text{mm}^3$
血小板数	$\geq 100,000 / \text{mm}^3$
総ビリルビン	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
クレアチニン	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
体温（発熱）	< 38.0 度
口内炎、下痢	Grade 1 以下

例：「コース開始規準」を一つでも満たさない場合、コース開始基準を満たすまで日単位で投与を延期する。

例：コース開始が15日以上延期した場合はプロトコル治療を中止する。

6.3.2. コース内投与規準

・コース内投与を実施しても安全と思われる程度に臓器機能が安定していることを確認するための指標であり、開始当日（またはその前日）までに満たすべき臨床検査値の値などとして決定する。

・コース内投与規準は、一般にコース開始規準と同じか、より広い許容範囲で設定される。

・有害事象ではなく、祝日や患者の都合などによりコース内投与日の変更を許容する場合は、予め設定した許容範囲内で投与を行う。

例：コース内投与とは例えば28日を1コースとした場合のday8. 15に投与する抗悪性腫瘍薬Aの投与を指す。

例：コース内投与当日または前日に以下の条件をすべて満たすことを確認の上、コース内投与を行う。

有害事象	コース開始規準（全て満たす）
好中球数	$\geq 1,000 / \text{mm}^3$
血小板数	$\geq 75,000 / \text{mm}^3$
総ビリルビン	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
クレアチニン	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
体温（発熱）	< 38.0 度
口内炎、下痢	Grade 1 以下

・スキップを規定した場合、その投与は実施せず次の投与スケジュールに進む。

例：「コース内投与規準」を一つでも満たさない場合、スキップする。

・休薬期間の許容範囲を設定する場合は、超えた場合にスキップするかプロトコル中止とするかの判断を記載する。

・休薬を規定した場合、投与延期に合わせて次コース開始予定日も延期するか記載する。

例：「コース内投与規準」を一つでも満たさない場合、コース開始基準を満たすまで日単位で投与を延期する。

例：コース内投与を7日以上延期した場合はスキップする。

例：コース内投与が延期された場合、次コース開始予定日はコース内投与日の14日（2週）後となる。

6.3.3. コース内休止・再開規準

・コース内休止・再開規準は5FUのような持続静注薬や連日内服する経口薬において規定されることが多い。休止・再開を行わない場合は「該当なし」。

・コース内休止とは投与継続により重篤な有害事象が出現することを避けるための指標であり、いずれかに該当した場合、速やかに抗悪性腫瘍薬の投与を休止する。

・コース内再開とは再開しても安全と思われる程度に臓器機能が回復していることを確認するための指標であり、再開当日（またはその前日）までに満たすべき臨床検査値の値などとして決定する。

・コース内休止・再開をした場合、予定投与終了日を超えて投与期間の延長を行うか否かを予め決めておく。

例：コース内投与当日または前日に以下の条件をすべて満たすことを確認の上、コース内投与を行う。

例：休止規準に該当する有害事象が認められた場合、回復するまで抗悪性腫瘍薬Cを休止し、再開規準を満たしたことを確認の上、再開する。抗悪性腫瘍薬Cの投与は予定投与終了日までとし、休止による投与期間の延長は行わない。

有害事象	コース休止規準（いずれかに該当）	コース再開規準（全て満たす）
好中球数	$< 1,000 / \text{mm}^3$	$\geq 1,000 / \text{mm}^3$
血小板数	$< 50,000 / \text{mm}^3$	$\geq 50,000 / \text{mm}^3$
総ビリルビン	$> 2.5 \text{ mg/dL}$	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$

体温（発熱）	≥ 38.0度	< 38.0度
下痢、粘膜炎/口内炎	Grade 3 以下	Grade 1 以下

減量/中止規準

・ 前コースで観察された有害事象がある条件を満たす場合に次のコースの投与量を減量するための規準。すべての薬剤を減量する場合と特定の薬剤のみ減量/中止する場合がある。

例：前コースで以下のいずれかの毒性が見られた場合、抗悪性腫瘍薬A、抗悪性腫瘍薬Bともに用量レベルをひとつ下げる。レベル1またはレベル2にて以下の毒性が見られない場合も再増量は行わない。レベル2においても以下のいずれかの毒性が見られた場合はプロトコール治療中止とする。

- ① 好中球減少Grade 4(好中球数 $< 500 / \text{mm}^3$)
- ② 血小板減少Grade 3(血小板数 $< 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$)
- ③ クレアチニン $\geq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ④ 食欲不振・悪心・嘔吐・低ナトリウム血症・低カリウム血症を除くプロトコール治療と因果関係のあるGrade 3 以上の非血液毒性(CTCAE v4.0)

- ・抗悪性腫瘍薬の減量レベルは割合(%)ではなく、正確な単位(mg/m^2 など)で記載する
- ・非血液毒性による減量中止基準は具体的な事象を挙げて各々の基準を決めてもよい

6.3.4. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.2. 研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先：〇〇〇〇

××××病院 内科

〒XXX-XXXX XX 県XX 市XX 町1-1-1

TEL：xx-xxxx-xxxx

FAX：xx-xxxx-xxxx

E-mail：xxxxxx@xxx.xx.xx

6.4. 併用療法・支持療法

・ プロトコール治療期間中の併用療法・支持療法について、「推奨される」、「許容される」、「許容されない」の区分毎に列記する。用量や用法についての条件がある場合も明記すること。

- ・ 特に、サイトカイン製剤（G-CSFなど）、制吐剤についての取り扱いは明確に規定すること。
- ・ 「行わなければならない支持療法」は、プロトコール治療の一環とすべきであり、「6.1 プロトコール治療」の章に記述する。

6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

・ 支持療法については、初回投与の予防で用いる場合、前コースで特定の毒性が見られた際に次コースより予防的に用いる場合、症状がある時のみ用いるのかの区別を明確に行うこと。

- ・ この項の記述に従ってなくてもプロトコール逸脱とはしない。
- ・ 「原則として投与しない」「なるべく投与しない」という位置付けの併用療法は6.4.3.ではなくここに記述する。
- ・ 「・・・を考慮する」は具体的意思決定には役立たない曖昧表現であるため用いない。

例：以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

1) G-CSF

G-CSF は下表に示す承認用法・用量に従って投与する。予防的投与は行わない。

開始時期

- ・ 好中球 $1,000 / \text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）が見られた時点
- ・ 好中球 $500 / \text{mm}^3$ が観察された時点
- ・ 前コースで好中球 $1,000 / \text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38°C 以上）が見られた場合や、好中球 $500 / \text{mm}^3$ が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 $1,000 / \text{mm}^3$ 未満が観察された時点

中止時期

- ・ 好中球が最低値を示す時期を経過後、 $5,000 / \text{mm}^3$ 以上に達した場合は投与を中止する。
- ・ 好中球が $2,000 / \text{mm}^3$ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

6.4.2. 許容される併用療法・支持療法

- ・ 骨転移に対する症状緩和目的の局所放射線治療を許容する場合、許容される照射範囲や総線量などを規定すること。

例：

以下の併用・支持療法は必要に応じて行ってもよい。

- 1) 骨転移に対するビスホスホネート製剤
- 2) ・・・

6.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

- ・ 本項の規定に反した場合にプロトコル逸脱または違反となるような併用療法・支持療法について記述する。従っていない場合、プロトコル逸脱または違反となる。

例：

プロトコル治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- 1) プロトコル治療レジメンに含まれる以外の抗がん剤
- 2) ・・・

6.5. 後治療

- ・ プロトコル治療中止/終了後の他の治療（プロトコル治療と同一の治療の全部または一部の反復を含む）に対する制限を記述する。

例：

- ・ プロトコル治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。
- ・ プロトコル治療中止後の治療、および完了後の増悪や再発後の治療は規定しない。

「第Ⅰ/Ⅱ相試験」

6.1. プロトコール治療

- ・必要に応じて、プロトコール治療中の入院・外来の別を明記する。外来治療を可とする場合は、外来スケジュールとコース中の検査頻度の規定との間で不整合が生じないように注意する。
- ・試験で評価する「プロトコール治療」の定義と全体像を説明した上で、個々の治療内容をモダリティ別に詳述する。
- ・登録後に治療を開始するまでの期間の上限を規定する。入院治療の場合は「登録後4日以内」（金曜に登録、月曜が祝日の場合に火曜の治療開始まで許容）、外来治療の場合は「登録後7日以内」を原則とすることが多い。

例：登録後7日以内にプロトコール治療を開始する。

なんらかの理由で開始が8日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。臨床検査値などの悪化にて治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

本試験で用いられる抗悪性腫瘍薬の有害事象や予想される危険性については「7. 予期される有害反応」に記載される。投与量変更などの適切な治療変更については「6.6. 治療変更基準」に記載されるが、第1コース開始時には適用しない。

6.1.1. 薬物療法

1) 本試験で用いられる抗悪性腫瘍薬

- ・後発品を許容する場合、製薬企業名は記載せず、薬品名のみを記載する。

例：抗悪性腫瘍薬A：〇〇薬品工業 10 mg/20 mL/vial、25 mg/50 mL/vial、50 mg/100 mL/vial

例：抗悪性腫瘍薬B：〇〇製薬 20 mg/0.5 mL/vial、80 mg/2 mL/vial

2) 薬物療法

- ・コースの表現は「〇週を1コースとして×コース行う」を標準とする。
- ・体表面積から実投与量を計算する際の、まるめ（切り上げ/切り捨て/四捨五入）の方法を明記する。同一の薬剤で異なる剤形（注射薬と内服薬など）が混在する場合は各々について明示する。各施設の規定に合わせる場合には、その方法を明記する。
- ・治療開始後の体重変動による投与量補正（再計算）を行うかどうかを明記する。行う場合はその方法を明記する。

例：下記に示す薬物療法を4週1コースとして最大4コース繰り返す。

例：下記に示す薬物療法を4週1コースとして、増悪まで繰り返す。

例：体表面積から計算された投与量は、5FUは50 mg/body（1 mL）単位で切り捨て、CDDPIは1 mg/body（2 mL）単位で切り捨てて決定する。

有害事象ではなく、祝日や患者の都合などにより投与日の変更を許容する場合は、予め設定した許容範囲内で投与を行う。

3) 薬物療法の開始用量、用法

第Ⅰ相試験部分においては、データセンターから伝えられる投与レベルで初回投与を行う。

第Ⅱ相試験部分においては、第Ⅰ相試験で決定されたRDに基づき初回投与を行う。

- ・治療レジメンについて薬剤名、投与方法、投与日を明記する。2種類以上の抗悪性腫瘍薬を投与する場合、投与の順序についても規定することが望ましい。
- ・抗悪性腫瘍薬の溶解液の種類、投与速度、投与時間、方法、必要な前投薬についても記載をする。（シェーマの形で示してもよい）

例：抗悪性腫瘍薬Aの投与量に応じ、バイアルより必要な量を抜き取り、生理食塩水50 mLに溶解し、30分で点滴静注する。

抗悪性腫瘍薬	前投薬：予防策	方法	スケジュール	コース期間
抗悪性腫瘍薬A	前投薬として抗ヒスタミン薬を投与する	生理食塩水 50ml に溶解し、急速静注	1、8、15 日目に投与	4週を1コースとして6コース行う
抗悪性腫瘍薬B	予防的性吐剤として5HT3阻害剤とデキサメ	生理食塩水 500ml に溶解し 2 時間かけて点滴	1 日目に投与	

	サゾンを抗悪性腫瘍薬 B 投与 30 分前に用いる	投与		
抗悪性腫瘍薬 C	朝夕食後に内服	錠剤	14 日間連日	

・用量設定試験においては各薬剤の開始量、増量のシェーマ、治療レジメンについて記載する。増量のレベルは割合(%)ではなく、正確な単位で記載する(例: mg/m², mcg/kgなど)

増量方法			
投与レベル	投与量*		
	抗悪性腫瘍薬 A (単位)	抗悪性腫瘍薬 B (単位)	抗悪性腫瘍薬 C (単位)
Level 0			
Level 1			
Level 2			
Level 3			
Level 4			
*投与量は割合ではなく正確な単位で記載する(例: mg/m ² , µg/kgなど)			

① 第 1 コース開始量、用法

- ・用量設定試験においては、試験薬の開始用量、用法の設定根拠の概略を述べる。
- ・併用療法における増量試験では毒性のオーバーラップ、薬物相互作用などから単剤での推奨量より減量した開始量が勧められる。
- ・各薬剤の開始量においては、固定法ではkey drugと考えられる薬剤を単剤での推奨量の75-100%、もう一方の薬剤を30-40%から、交互法では両薬剤を50%程度とすることが多い。
- ・毒性の少ない分子標的治療薬を含んだ併用療法では100%の投与量から開始することもある。
- ・他の悪性腫瘍や病期が違う状況で十分な安全性が確認されている場合でも、他の悪性腫瘍や他の状況では安全性のデータが当てはまらないことがあるためFeasibility studyとして推奨投与量もしくは1段階下のレベルから開始することもある。
- ・当該の併用療法の臨床データがない場合は、強力な科学的根拠がない限り、単剤の推奨用量より減量して開始する。
- ・投与のタイミングについては、pharmacokinetics (PK)の相互作用、pharmacodynamics(PD)の相互作用を念頭に入れ決定するが、いずれも非臨床試験や先行する単剤でのPK/PD試験での評価を念頭に置くことが重要である。

例: 各々の抗悪性腫瘍薬単剤での推奨量の50%を開始量とした。

例: 他癌腫における同様の先行試験において安全性・耐用性が良好と考えられる用量の 80%を本試験の開始用量・用法とした。

② 増量レベル

- ・併用療法では、予想されるdose-response curveのslope、相互作用の程度を考慮し、通常は単剤推奨用量の10-20%程度を増量幅として用いられる。
- ・分子標的治療薬の増量幅はもっと大きくて良い場合がある。

例: 増量幅のサンプル

投与レベル	固定法		交互法		混合法	
	A	B	A	B	A	B
Level 0	80	30	50	50	70	40
Level 1	80	40	50	60	70	50

Level 2	80	50	60	60	70	60
Level 3	80	60	60	70	70	70
Level 4	80	70	70	70	80	70
*実際の投与量は割合ではなく正確な単位で記載する(例: mg/m ² , µg/kgなど)						

6.2. DLT(dose limiting toxicity)の定義

・DLTを評価する期間を記載する。DLT評価は計画されている次相の臨床試験の対象を考えうえて適切な期間を定義する。

・第Ⅰ相試験では投与レベルを適切なスピードで評価し、MTDの推定、RDの決定を行うために、DLTは第1コース投与開始日から第2コース目開始直前までで行われることが多い。

・末梢神経障害や心筋障害など蓄積毒性がDLTになることが予想されうる場合、2コース目以降の重篤な有害事象のデータもDLT評価の参考とし、MTDの推定、RDの決定を行うことも考慮する。

・次相に術後補助療法などが計画されている場合、治療完遂割合、Dose Intensityが保たれることを保証するために、第1コース目だけでなく、2または3コース目までをDLT評価期間とすることも可能である。

例: 有害事象の評価はCTCAE v〇〇日本語訳によって行う。

例: 第1コース投与開始日から第2コース目開始直前まで、または第2コースを開始できず、投与中止が決定された日までに発現した、以下に挙げる重篤な有害事象のうち、試験薬と因果関係があると判断されたものをDLTとする。(下記に該当しても、毒性と治療との因果関係が否定できる場合はDLTとはしない。)

例: 増量の決定は1コース中のみのデータで行い、2コース目以降のデータを参考として検討をする。MTD及び推奨用量(RD)の決定は2コース目以降のデータも加味して行うものとする。

例: DLTの評価は2コース目までに発現した、以下に挙げる重篤な有害事象のうち、試験薬と因果関係があると判断されたものをDLTとする。

・有害事象の種類、Grade、期間の明白な定義を記載する。

・固形がんを対象とした通常の併用療法の場合、DLTはGrade3の非血液毒性、Grade4の血液毒性を対象とするものが多い。

・例えば造血幹細胞移植などにおいては高度な血液毒性が許容されるなど、試験の実態や対象とする癌腫、計画されている次相の臨床試験の対象(転移性、術前、術後)を考えうえて定義する。

例: 5日以上継続するGrade 4の好中球減少症

例: Grade 4の好中球減少症

・一般に結腸直腸がんや乳がんなど感染のリスクの低い癌腫を対象とした臨床試験では「5日以上継続するGrade 4の好中球減少症」などのより程度の高い骨髄抑制をDLTと定義するのに比べて、非小細胞肺癌や胆道癌などの感染のリスクの高い癌腫を対象とした臨床試験では「Grade 4の好中球減少症」「3日以上継続するGrade 4の好中球減少症」などのより程度の低い骨髄抑制を定義する。

・コース内投与のスキップや連日投与する薬物における休薬をDLT評価に加える場合には定義する。

例: Grade 4の血小板減少症又は出血を伴うGrade 3の血小板減少症

例: 発熱性好中球減少症(好中球<1,000 /mm³で、かつ、1回でも38.3°Cを超える、または1時間以上を超えて持続する38°C以上の発熱)

例: Grade 3以上の非血液毒性(ただし適切な処置により対処可能な悪心、嘔吐、食欲不振、疲労、下痢、便秘、電解質異常および過敏反応は除く)

例: 2コース目投与予定日より14日以上経過しても投与開始基準を満たさない有害事象

例: 「6.6.3.コース内休止・再開規準」や有害事象による、予定投与量の70%以上の投与ができない休薬

例: 「6.6.3.コース内休止・再開規準」や有害事象による、第1コース目のコース内スキップ

例: (アントラサイクリンなどの心毒性を有する薬物療法の場合)心エコーにおけるLVEFが40%以下、または治療前に比べて20%以上の低下

6.3. 最大耐用量(MTD)の推定および推奨用量(RD)の決定手順

6.3.1. 試験開始レベル

例:レベル1(「6.1.1.薬物療法」参照)から投与を開始し、最大レベル4までとする。レベル0が耐用不能となった場合は試験を中止する。

6.3.2. 投与レベルの移行と各レベルでの患者数

- ・用量設定試験ではエンドポイントはDLTの頻度でありその頻度からMTDを推定する。MTDの定義やその判定法については統一された見解はなく、癌腫や臨床設定に依存するため試験ごとに異なっているが、Grade 3-4を中心とする重篤な有害事象が33%程度に出る投与量とすることが多い。
- ・抗悪性腫瘍薬併用療法においては、DLT出現頻度を33%に設定するか、50%に設定するかによってMTDを決める方法がよく用いられる。
- ・DLT出現頻度を何%に設定するかは対象集団やDLT規準とのバランスを含めて考慮される。
- ・実際に多く使われている各投与レベルの必要症例数は3-3法(最初に3例治療し、DLTの出現頻度に応じてさらに3例追加する方法)である。
- ・他の増量方法として、一定の毒性が出現するまで各用量レベルに1例ずつ登録するAccelerated Titration Design、薬物動態を指標に下Pharmacologically Guided Dose Escalation、事前情報を活用するベイズ流アプローチを用いたContinual Reassessment Methodなどがある。
- ・プロトコル治療のリスクによっては、同時に複数の被験者に投与することを許容せずに1例毎に結果を確認したうえで次の被験者の登録を行うべきケースもある(そのような場合、多施設で試験を行うことは困難である)
- ・多施設で行う試験の場合、ほぼ同時に別の施設から症例が登録されることで、予定登録数を超過してしまうケースが生じ得るので、そのようなケースに対する対処法をプロトコルに記載する必要がある

例:薬物有害事象以外の理由でDLT観察期間中にプロトコル治療中止となった患者は、DLT解析対象外とする。またDLTの解析対象外となった患者を認めた場合は、該当するレベルに追加登録を行う。

例:各レベル3名までを登録し、表6.3.2.aに示したDLT発現数に応じて、必要な場合にはさらに3名の追加登録を行う。各レベルの登録患者数は3名もしくは6名となるが、登録一時中止のアナウンスが行われる前に複数の未登録患者から試験参加への同意取得が得られていた場合、3名もしくは6名を超えて患者登録を行うことを許容する。(表6.3.2.b)

例:表 6.3.2.a: **DLT 33%の場合**

各投与レベルにおける DLT 発現人数	増量判断基準
3 例中 0 例	次の投与レベルに 3 例の患者を登録する
3 例中 1 例	この投与レベルに最大 3 例の患者を追加登録する。 ・もしこのレベルの DLT 発現が 1 例ならば、次の投与レベルに進む。 もしこのレベルのDLT発現が2例以上ならば、増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに3例の患者を追加登録する。(より低いレベルに3例しか投与されていない場合。最大6例まで。)
3 例中 2-3 例	・増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに 3 例の患者を追加登録する。(より低いレベルに 3 例しか投与されていない場合。最大 6 例まで。)
6 例中 1 例以下の最大投与量レベル	最大耐用量 (MTD) と推定する。推奨投与量 (RD) は MTD 以下で決定される。(推奨投与レベルには少なくとも 6 例が投与されなければならない)

例:表 6.3.2.b: **DLT 33%** 各レベルの登録患者数が3名もしくは6名を超えた場合

各投与レベルにおける DLT 発現人数	増量判断基準
投与レベル全例中 0 例	次の投与レベルに 3 例の患者を登録する
投与レベル全例中 1 例 (投与レベル登録数 4 または 5 例)	この投与レベルで最大 6 例まで患者を追加登録する。 もしこのレベルの DLT 発現が 1 例ならば、次の投与レベルに進む。 もしこのレベルの DLT 発現が 2 例以上ならば、増量中止。 この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに 3 例の患者を追加登録する。(より低いレベルに 3 例しか投与されていない場合。最大 6 例まで。)
投与レベル全例中 1 例 (投与レベル登録数 6 例以上)	次の投与レベルに 3 例の患者を登録する
投与レベル全例中 2 例 (投与レベル登録数 6 例以下)	増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに 3 例の患者を追加登録する。(より低いレベルに 3 例しか投与されていない場合。最大 6 例まで。)
投与レベル全例中 2 例 (投与レベル登録数 7 例以上)	最大耐用量 (MTD) と推定する。推奨投与量 (RD) は MTD 以下で決定される。
投与レベル全例中 3 例以上	増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに 3 例の患者を追加登録する。(より低いレベルに 3 例しか投与されていない場合。最大 6 例まで。)

例: 表 6.3.2.a: **DLT 50% の場合**

各投与レベルにおける DLT 発現人数	増量判断基準
3 例中 0 例	次の投与レベルに 3 例の患者を登録する
3 例中 3 例	増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに 3 例の患者を追加登録する。(より低いレベルに 3 例しか投与されていない場合。最大 6 例まで。)
3 例中 1-2 例	この投与レベルに最大 3 例の患者を追加登録する。 - もしこのレベルの DLT 発現が 1-2 例ならば、次の投与レベルに進む。 - もしこのレベルの DLT 発現が 3 例以上ならば、増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに 3 例の患者を追加登録する。(より低いレベルに 3 例しか投与されていない場合。最大 6 例まで。)
6 例中 2 例以下の最大投与量レベル	最大耐用量 (MTD) と推定する。推奨投与量 (RD) は MTD 以下で決定される。(推奨投与レベルには少なくとも 6 例が投与されなければならない)

例: 表 6.3.2.b: **DLT 50%** 各レベルの登録患者数が 3 名もしくは 6 名を超えた場合

各投与レベルにおける DLT 発現人数	増量判断基準
投与レベル全例中 0 例	次の投与レベルに 3 例の患者を登録する

投与レベル全例中 1-2 例 (投与レベル登録数 4 または 5 例)	この投与レベルで最大 6 例まで患者を追加登録する。 もしこのレベルの DLT 発現が 1-2 例ならば、次の投与レベルに進む。 もしこのレベルの DLT 発現が 3 例以上ならば、増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに 3 例の患者を追加登録する。(より低いレベルに 3 例しか投与されていない場合。最大 6 例まで。)
投与レベル全例中 1-2 例 (投与レベル登録数 6 例以上)	次の投与レベルに 3 例の患者を登録する
投与レベル全例中 3 例 (投与レベル登録数 6 例以下)	増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに 3 例の患者を追加登録する。(より低いレベルに 3 例しか投与されていない場合。最大 6 例まで。)
投与レベル全例中 3 例 (投与レベル登録数 7 例以上)	最大耐用量 (MTD) と推定する。推奨投与量 (RD) は MTD 以下で決定される。
投与レベル全例中 4 例以上	増量中止。この投与量は耐用不能と考えられるため、より低い投与レベルに 3 例の患者を追加登録する。(より低いレベルに 3 例しか投与されていない場合。最大 6 例まで。)

6.3.3. MTDの推定およびRDの決定

- ・RDはMTD=RDまたはMTD>RDと決定される。いずれにするかは前もってプロトコールに記載する。
- ・DLTの出現頻度よりMTDを推定したのち、有害事象の種類、程度、治療継続での有害事象、治療コース数、治療強度、腫瘍縮小効果の手掛かり、薬物動態などを総合的に判断したうえでRDを決定する。
- ・推奨投与レベルでは最低6例の患者を登録し、その投与レベルでの安全性を確認する。6例の患者で認められるDLT発現頻度の信頼区間は広く、次相の臨床試験に移行した際に予想以上の有害事象発現を認めることも考えられる。安全性の評価の少ない治療法の場合には、次相においても安全性の評価を十分に行うか、MTDまたはRDの投与レベルにさらに患者を追加登録(例えば合計12例など)し、安全性の評価を積み重ねることも必要である。

例: 各レベルでのDLT発現頻度の結果に基づき、研究事務局が各レベルでの患者追加、次レベルへの移行の是非について判断する。Grade 4の有害事象や治療関連死亡などの発生数が多く、研究事務局または研究代表者が必要と判断した場合には、効果・安全性評価委員会に審査を依頼する。

例: 表6.3.2.に示したDLT発現数に応じてMTDを推定する。RDはMTD=RDと仮決定する。

例: 表6.3.2.に示したDLT発現数に応じてMTDを推定する。MTDより1レベル下の投与量をRDと仮決定する。

例: 研究事務局は研究代表者と協議したのちRDを決定する。RDの決定には、有害事象の種類、程度、治療継続での有害事象、治療コース数、治療強度などを総合的に判断する。この決定について必要であると判断されれば、各施設代表者、効果・安全委員会の意見を求め協議を行う。

例: 推奨投与レベルでは最低6例の患者を登録し、その投与レベルでの安全性を確認する。

6.4. 第Ⅱ相部分への移行

第Ⅰ相部分においてMTDの推定およびRDの決定後、第Ⅱ相部分へ移行する。第Ⅰ相部分のRDとなったレベルに登録された症例を含め、第Ⅱ相部分の症例数として〇〇名を登録する。

- ・第Ⅰ/Ⅱ相試験では、第Ⅰ相部分を少数施設で施行し、第Ⅱ相部分へ移行する段階で施設数を増やすことも多い。

6.5. プロトコル治療中止・完了規準

- ・プロトコル治療完了とみなす治療内容やコース数、原病の増悪・再発、治療中止とすべき毒性(有害事象)またはプロトコル治療期間全体の延長許容範囲などの判断規準を記述する。
- ・プロトコル治療中止理由の分類の基本は以下のとおりであるが、後述するようにプロトコル毎に詳細な表現に変更して細分類を付加することは、治療中止規準を明確にする上でも推奨される。
 - ① 治療完了:プロトコル規定の治療完了
 - ② 増悪/再発:原病の増悪・再発による治療中止。増悪・再発以外の状況での無効中止を設ける場合はここに分類し、「②増悪/再発/無効」としてよい。
 - ③ 有害事象:担当医判断または中止規定に従った、有害事象による治療中止
 - ④ 拒否(有害事象):有害事象に関連する患者拒否による治療中止
 - ⑤ 拒否(その他):有害事象に関連しない患者拒否による治療中止
 - ⑥ 死亡:プロトコル治療中(投与間の観察期間を含む)の死亡(治療との関連を問わない)
 - ⑦ その他:①～⑥以外の理由による治療中止
- ・コースや評価期間が規定される試験の場合は、その規定コースまで治療が継続されたものを「①治療完了」とし、規定の最終コースの治療を完了する前に増悪のため治療が中止されたものを「②増悪/再発」に分類することとする。その際、評価期間を明確に示すこと。
- ・増悪まで治療を続け、かつ「評価期間は〇コースまで」と規定されない試験の場合、①と②が分離不能のため、「①治療完了」の分類は用いない。
- ・患者拒否による中止の場合、それが毒性(有害事象)に関連する(関係が否定できない)場合と、毒性との関係が否定できる場合を区別する。後者は本人や家人の転居による場合など、かなり限られた状況のみとなる。

6.5.1. プロトコル治療完了の定義

例:本試験ではプロトコル治療中止規準に該当しない限りプロトコル治療は継続されるため、プロトコル治療完了の定義は設けない

6.5.2. プロトコル治療中止の規準

例:以下のいずれかの場合、プロトコル治療を中止する。

- 1) 以下のいずれかによりプロトコル治療無効と判断
 - ① 治療開始後に原病の増悪が認められた場合
 - ② 〇コース終了時点までに腫瘍の縮小や症状の改善が見られない場合
- 2) 有害事象によりプロトコル治療が継続できない場合
 - ① Grade 4 の非血液毒性が認められた場合
 - ② 「6.6.1.コース開始基準」を満たさず、投与予定日より〇日以内に次コース開始できなかった場合
 - ③ 「6.6.治療変更規準」でのプロトコル治療中止の規定に該当した場合
 - ④ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコル治療中止を要すると判断した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合
 - ・有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合
 - ・本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- 5) プロトコル治療中の死亡
 - ・他の理由によりプロトコル治療中止と判断する以前の死亡
- 6) その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコル治療が開始できなかった)、プロトコル違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など

プロトコル治療中止/完了日は、「6.4.1」の完了の場合は最終コースのコース最終日(4 週 1 コースの場合 day28)、「6.4.2」の中止の場合は死亡日、またはそれ以外の場合は担当医がプロトコル治療中止と判断した日とする。

6.5.3. 有害事象観察期間

・早期臨床試験においてはDLT評価期間のみでなく、その後の蓄積毒性の評価のため有害事象の評価を継続することが望ましい。

例：プロトコール中止から30日間は有害事象の観察を行い、重篤な有害事象が発現した場合には「10.有害事象の報告」に従い報告をしなければならない。

例：ただしプロトコール中止後に発生した有害事象が、本臨床試験で用いられた抗悪性腫瘍薬あるいは試験手順との因果関係が否定される場合には報告する必要はない。

6.6. 治療変更規準

毒性の種類、程度 (grade や検査値) 毎に、研究者による解釈の違いが生じないように変更規準を明確に規定する。有害事象ではなく、祝日や患者の都合などの関係から予め設定された許容範囲内で投与することは治療変更には該当しない。

適切な章構成は試験によって異なるが、例として以下の章構成が考えられる。

6.6.1. コース開始規準

6.6.2. コース内投与規準

6.6.3. コース内休止/再開規準

6.6.3. 減量/中止規準

用語の一貫性について

以下、用語の定義、注意点を列記する。本項の冒頭にこれらの用語の定義を示すことが望ましい。

- ・延期 delay

投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。延期可能な期間を明記すること。

例：投与開始予定日より 3 週を越えても次コース開始規準を満たさない場合、プロトコール治療中止

- ・中止 terminate

治療全体または特定の薬剤やモダリティの永久的・継続的取りやめ。再開しない。

- ・休薬 hold/suspend/halt

治療薬の 1 剤以上をいったん休み、再開する条件が揃うのを待つこと。薬剤単位で規定するとき用いる。再開する際には休薬した時点で予定されていた治療を再開する。後述の「スキップ」では予定していた治療の一部を行うことなく次(コース)に進む。

例：治療中、WBC<2,000 /mm³を認めた場合は、抗悪性腫瘍薬C の内服治療を休止し、WBC≥2,000 /mm³を確認した後に再開する。

- ・スキップ skip

治療の一部以上を実施せず次の投与スケジュールに進むこと。

本項の冒頭にこれらの用語の定義を示すことが望ましい。

例：6.6. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止：治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

休止：条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休薬

スキップ：治療薬の 1 剤以上を投与せず次の投与スケジュールに進むこと

治療変更規準作成のヒント

- ・治療変更規準はできる限りシンプルで明確、かつ臨床的に妥当なものでなければならないが、実際には、薬剤の特性、治療レジメンの特徴、薬事承認されている用法・用量、保険診療内で行える用法・用量、先行研究で用いられた用量・用法など、考慮すべきパラメータが非常に多く、プロトコール作成の中でもっとも難しい部分と言える。
- ・説明は箇条書きが望ましい。
- ・grade を用いて規定する場合、当該 grade の定義を冗長にならない範囲で記述する。

- ・「コース開始規準」と「減量/中止規準」に分けて規定する。
- ・好中球数を治療変更規準に用いる場合、幼若好中球を含む全好中球数とするのか、成熟好中球(桿状核球+分節核球)のみをカウントするANC(Absolute Neutrophil Count)を用いるのか明記すること。

減量についての注意点

- ・用量の変更(減量)「どれくらい減量するか」「何回まで減量を行うか」を明確にする。
- ・減量については割合(%)でなく、実投与量(投与レベル。例:mg/m², mg/kgなど)で記載する。
- ・毒性回復後の再投与や増量の可否
 - 「回復」とする定義を明確にする(例:Grade 1 以下に回復。治療前の Grade に回復)。また、再開時に「減量した投与量」を継続するのか、「減量前の投与量に戻す(再増量)」のかを明確にする。
- ・減量後にも規定の毒性が継続または再出現する場合の投与量
 - 「さらに減量を行う」のか「それ以上の減量を行わず中止する」のかを明確にする。
- ・次コース開始条件・投与可能条件
 - 他の治療変更(減量・延期)規準、適格規準との整合性を十分検討の上で用いる。その際、開始規準を満たさない場合の対応を明確にする。
- ・体重変動による投与量変更
 - コース・投与毎に体重変動により投与量変更を行うのか、体重変動によらず初回投与量を続けるのかを明記する。特定の条件下でのみ体重変動による投与量変更を行う場合、その条件を明記すること。体重変動による投与量変更は「増量」「減量」と呼ばない。
 - 例:治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±5kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5kg を超える体重変動が見られた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。

6.6.1. コース開始規準

- ・次コースを開始しても安全と思われる程度に臓器機能が回復していることを確認するための指標であり、開始当日またはその前日(または3日前など)までに満たすべき臨床検査値の値などとして決定する。
- ・コース開始規準を第1コースにも適用するのかしないのかを明記すること。

例:第2コース以降、コース開始当日またはその前日に以下の条件をすべて満たすことを確認の上、各コースを開始する。

有害事象	コース開始規準(全て満たす)
白血球数	≥ 3,000 / mm ³
好中球数	≥ 1,500 / mm ³
血小板数	≥ 100,000 / mm ³
総ビリルビン	≤ 1.5 mg/dL
クレアチニン	≤ 1.5 mg/dL
体温(発熱)	< 38.0度
口内炎、下痢	Grade 1 以下

例:「コース開始規準」を一つでも満たさない場合、コース開始基準を満たすまで日単位で投与を延期する。

例:コース開始が15日以上延期した場合はプロトコル治療を中止する。

6.6.2. コース内投与規準

- ・コース内投与を実施しても安全と思われる程度に臓器機能が安定していることを確認するための指標であり、開始当日(またはその前日)までに満たすべき臨床検査値の値などとして決定する。
- ・コース内投与規準は、一般にコース開始規準と同じか、より広い許容範囲で設定される。
- ・有害事象ではなく、祝日や患者の都合などによりコース内投与日の変更を許容する場合は、予め設定した許容範囲内で投与を行う。

例:コース内投与とは例えば28日を1コースとした場合のday8.15に投与する抗悪性腫瘍薬Aの投与を指す。

例:コース内投与当日または前日に以下の条件をすべて満たすことを確認の上、コース内投与を行う。

有害事象	コース開始規準(全て満たす)
好中球数	≥ 1,000 / mm ³
血小板数	≥ 75,000 / mm ³

総ビリルビン	≤1.5 mg/dL
クレアチニン	≤1.5 mg/dL
体温（発熱）	< 38.0度
口内炎、下痢	Grade 1 以下

・スキップを規定した場合、その投与は実施せず次の投与スケジュールに進む。

例:「コース内投与規準」を一つでも満たさない場合、スキップする。

・休薬期間の許容範囲を設定する場合は、超えた場合にスキップするかプロトコル中止とするかの判断を記載する。

・休薬を規定した場合、投与延期に合わせて次コース開始予定日も延期するか記載する。

例:「コース内投与規準」を一つでも満たさない場合、コース開始基準を満たすまで日単位で投与を延期する。

例:コース内投与を7日以上延期した場合はスキップする。

例:コース内投与が延期された場合、次コース開始予定日はコース内投与日の14日(2週)後となる。

6.6.3. コース内休止・再開規準

・コース内休止・再開規準は5FUのような持続静注薬や連日内服する経口薬において規定されることが多い。休止・再開を行わない場合は「該当なし」。

・コース内休止とは投与継続により重篤な有害事象が出現することを避けるための指標であり、いずれかに該当した場合、速やかに抗悪性腫瘍薬の投与を休止する。

・コース内再開とは再開しても安全と思われる程度に臓器機能が回復していることを確認するための指標であり、再開当日(またはその前日)までに満たすべき臨床検査値の値などとして決定する。

・コース内休止・再開をした場合、予定投与終了日を超えて投与期間の延長を行うか否かを予め決めておく。

例:コース内投与当日または前日に以下の条件をすべて満たすことを確認の上、コース内投与を行う。

例:休止規準に該当する有害事象が認められた場合、回復するまで抗悪性腫瘍薬Cを休止し、再開規準を満たしたことを確認の上、再開する。抗悪性腫瘍薬Cの投与は予定投与終了日までとし、休止による投与期間の延長は行わない。

有害事象	コース休止規準(いずれかに該当)	コース再開規準(全て満たす)
好中球数	< 1,000 / mm ³	≥ 1,000 / mm ³
血小板数	< 50,000 / mm ³	≥ 50,000 / mm ³
総ビリルビン	>2.5 mg/dL	≤1.5 mg/dL
体温(発熱)	≥ 38.0度	< 38.0度
下痢、粘膜炎/口内炎	Grade 3 以下	Grade 1 以下

6.6.4. 減量/中止規準

・前コースで観察された有害事象がある条件を満たす場合に次のコースの投与量を減量するための規準。すべての薬剤を減量する場合と特定の薬剤のみ減量/中止する場合がある。

例:前コースで以下のいずれかの毒性が見られた場合、抗悪性腫瘍薬A、抗悪性腫瘍薬Bともに用量レベルをひとつ下げる。レベルー1 またはレベルー2にて以下の毒性が見られない場合も再増量は行わない。レベルー2 においても以下のいずれかの毒性が見られた場合はプロトコル治療中止とする。

① 好中球減少Grade 4(好中球数<500 / mm³)

② 血小板減少Grade 3(血小板数<5.0×10⁴ / mm³)

③ クレアチニン≥2.0 mg/dL

④ 食欲不振・悪心・嘔吐・低ナトリウム血症・低カリウム血症を除くプロトコル治療と因果関係のあるGrade 3 以上の非血液毒性(CTCAE v4.0)

・抗悪性腫瘍薬の減量レベルは割合(%)ではなく、正確な単位(mg/m²など)で記載する

・非血液毒性による減量中止基準は具体的な事象を挙げて各々の基準を決めてもよい

6.6.5. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.2.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先: 〇〇〇〇

× × × × 病院 内科

〒XXX-XXXX XX 県 XX 市 XX 町 1-1-1

TEL: xx-xxxx-xxxx

FAX: xx-xxxx-xxxx

E-mail: xxxxxx@xxx.xx.xx

6.7. 併用療法・支持療法

- ・プロトコール治療期間中の併用療法・支持療法について、「推奨される」、「許容される」、「許容されない」の区分毎に列記する。用量や用法についての条件がある場合も明記すること。
- ・特に、サイトカイン製剤(G-CSF など)、制吐剤についての取り扱いは明確に規定すること。
- ・「行わなければならない支持療法」は、プロトコール治療の一環とすべきであり、「6.1 プロトコール治療」の章に記述する。

6.7.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

- ・支持療法については、初回投与の予防で用いる場合、前コースで特定の毒性が見られた際に次コースより予防的に用いる場合、症状がある時のみ用いるのかの区別を明確に行うこと。
- ・この項の記述に従ってなくてもプロトコール逸脱とはしない。
- ・用量設定試験において血液毒性がDLTになる場合、G-CSF の投与や輸血を施行した場合にDLT 評価の対象になるかを考慮して記載する。
- ・「原則として投与しない」「なるべく投与しない」という位置付けの併用療法は 6.6.3.ではなくここに記述する。
- ・「・・・を考慮する」は具体的意思決定には役立たない曖昧表現であるため用いない。

例: 以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

1) G-CSF

G-CSF は下表に示す承認用法・用量に従って投与する。予防的投与は行わない。

開始時期

- ・好中球1,000 / mm³未満で発熱(原則として38℃以上)が見られた時点
- ・好中球500 / mm³が観察された時点
- ・前コースで好中球1,000 / mm³未満で発熱(原則として38℃以上)が見られた場合や、好中球500 / mm³が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球1,000 / mm³ 未満が観察された時点

中止時期

- ・好中球が最低値を示す時期を経過後、5,000 / mm³以上に達した場合は投与を中止する。
- ・好中球が2,000 / mm³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

6.7.2. 許容される併用療法・支持療法

- ・骨転移に対する症状緩和目的の局所放射線治療を許容する場合、許容される照射範囲や総線量などを規定すること。

例:

以下の併用・支持療法は必要に応じて行ってもよい。

- 1) 骨転移に対するビスホスホネート製剤
- 2) ..

6.7.3. 許容されない併用療法・支持療法

- ・本項の規定に反した場合にプロトコール逸脱または違反となるような併用療法・支持療法について記述する。従っていない場合、プロトコール逸脱または違反となる。

例:

プロトコール治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- 1) プロトコール治療レジメンに含まれる以外の抗がん剤
- 2) ..

6.8. 後治療

- ・ プロトコール治療中止/終了後の他の治療(プロトコール治療と同一の治療の全部または一部の反復を含む)に対する制限を記述する。

例:

- ・ プロトコール治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。
- ・ プロトコール治療中止後の治療、および完了後の増悪や再発後の治療は規定しない。

7. 予期される有害反応

7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応

個々の薬剤で予期される薬物有害反応は、付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

7.2. 併用化学療法により予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

- 各薬剤の薬物有害反応は「7.1.個々の薬剤で予期される薬物有害反応」に記述し、ここでは、併用化学療法の場合の薬物有害反応について記載する。
- 薬物有害反応のうち、重篤な有害反応となりうるものを明記しておくこと。「10.1.報告義務のある有害事象」において必要になる。
- 併用することで増強される可能性がある有害反応について、試験薬剤の代謝および薬物相互作用の可能性など特に注意して詳述する。頻度は文章で羅列するよりも表で簡潔にまとめることが推奨される。文献や添付文書により頻度が数値として判っている場合には数値を記述し、そうでない場合には「しばしば」「まれに」などで記述する。
- 「重篤な有害反応」が予期される場合にその頻度が予期されたレベルよりも増えているとき、研究代表者から効果安全性評価委員会への報告が必要となるため、可能な限りその頻度を数値で示しておくこと。

7.3. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準v4.0 日本語訳JCOG/JSCO 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(CTCAE v4.0)の日本語訳)」を用いる。

有害事象のgrading に際しては、それぞれGrade 0～4 の定義内容にもっとも近いものにgrading する。例として「8.2.治療期間中の検査と評価」、「8.3.治療終了後の検査と評価項目」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)にGrade とそのGrade の初発現日を記載する。それ以外の有害事象についてはGrade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目とGrade およびそのGrade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入したGrade はカルテにも必ず記録を残すこと。

なお、CTCAE では、「有害事象(Adverse Event)」とは、「治療や処置に際して観察される、あらゆる好ましくない意図しない徴候(臨床検査値の異常も含む)、症状、疾患であり、治療や処置との因果関係は問わない。すなわち因果関係があると判断されるものと、因果関係ありと判断されないもの両者を含む。」である。したがって、「明らかに原疾患(がん)による」ものであっても、試験治療(プロトコール治療)本体ではなく支持療法や併用療法により生じたと思われるものであっても、「有害事象」と定義される。

しかし、追跡期間中の「有害事象」データをすべて一律に収集することは現実的ではなく意味がない。

そこで、例として以下の原則を設ける。

例:

- ①プロトコール治療の最終治療日から30 日以内の有害事象は、因果関係によらずすべて収集する。(有害事象報告に際しては、有害事象のgrading とは別に「因果関係」が検討される)
- ②プロトコール治療の最終治療日から31 日以降の有害事象は、プロトコール治療との因果関係があり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものののみ(＝有害反応・薬物有害反応)を収集する。

注)「治療中/治療終了後の評価項目」で規定した以外の毒性について、CRF に記載すべき毒性 Grade は試験によって異なる。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

- 原則として、「登録前」、「治療期間中」、「治療終了後」の 3 つの時期別に、検査項目と頻度（間隔）を明記する。
- この章で規定される評価項目、検査項目は、適格性確認や安全性・有効性評価のために実施するものを意味する。ここで規定された項目のデータがすべて CRF に含まれて収集されるわけではなく、「検査は行うがデータは収集しない」項目があってもよい。
- 評価項目・検査項目の決定にあたっては細心の注意を払い、必要最小限の項目に絞ること。日常診療として比較的一般的でない検査項目（血清学的・免疫学的・凝固系検査などが多い）には非常に欠測が多く、集計解析ができない/意味がない事例が極めて多い。一般的でない検査項目については保険診療内で実施できる検査であるかどうかも含めて検討し、全参加施設において規定通りの検査が可能であることを必ず確認すること。保険適用外である場合は研究費で負担するなどの方策を講じること。
- 検査法、検査項目は一意的に決定されるように記載する。例えば、CT の場合は、単純 CT、造影 CT、単純または造影 CT、を区別する。
- RECIST に従う場合、腫瘍縮小効果（奏効割合）がエンドポイントに含まれる試験では、経過中の効果判定はベースライン評価と同じ検査方法で行わなければならない。

8.1. 登録前評価項目

- 登録前に必要な評価項目を列記する。
- 検査日の規定については登録日よりさかのぼって何日以内までの検査を許容するかを明記すること。「日」で規定するが、7 日、14 日、28 日など、週単位の規定と一致する方が望ましい。「登録前 7 日以内」は、1 週前の登録日と同一曜日までを含むこととする。

例:

登録前 7 日以内に施行

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、身長、体重
- 2) 自他覚所見
- 3) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 4) 血液生化学:総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、BUN、クレアチニン、LDH、カルシウム、ナトリウム、カリウム、CRP、FBS(空腹時血糖)
- 5) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9 (登録前 14 日以内)
- 6) 動脈血液ガス:PaO₂
- 7) 尿検査(随時尿):尿糖定性、尿蛋白定性
- 8) クレアチンクリアランス(Cockcroft-Gault 法:体表面積補正なし)
- 9) 胸部 X-P (登録前 14 日以内)
- 10) 胸部 CT、腹部(造影)CT、脳 MRI (登録前 28 日以内)
- 11) 安静時 12 誘導心電図 (登録前 14 日以内)

8.2. 治療期間中の検査と評価

- 治療中の毒性評価、有効性評価に必要な臨床評価項目、臨床検査、画像検査を検査間隔毎に記載する。
- 検査項目別にまとめるよりも頻度や検査時期毎にまとめることを推奨する。下記参照。
- 定型的に CRF で収集する有害事象項目については下線を付す。以下、例を示す。

8.2.1. 週 1 回評価する安全性評価項目 (CTCAE v4.0 日本語訳で記載)

例:

- 1) 全身状態:PS(ECOG)
- 2) 自他覚所見(CTCAE v4.0 日本語訳で記載)
 - ・全身症状:発熱
 - ・臨床症状
- 3) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 4) 生化学検査:アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、BUN、クレアチニン

注) 上記、末梢血算、生化学検査に関しては、前コースが延期・減量がなくスケジュール通りに投与可能であった場合、次コースは2週間毎でもよい。

8.2.2. コース毎に評価する安全性評価項目

例)

- 1) 全身状態: 体重
- 2) 尿検査(随時尿): 尿糖定性、尿蛋白定性
- 3) 血液生化学: CRP、FBS(空腹時血糖)

8.2.3. 有効性評価項目

- ・用量設定試験において有効性評価をSecondary endpointとしない場合には、必ずしも必要ではない
- ・PFSをEndpointとする場合には評価の間隔を規定する必要がある。

例)

プロトコル治療中は8週(±1週)ごとに以下の検査を行い、「12.1.効果判定」に従って腫瘍縮小効果を評価する。ただしCRまたはPRの縮小を認めた場合には、可能な限り4週後に確定の評価を行う。

ベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。

8.3. 治療終了後の検査と評価項目

- ・用量設定試験では必ずしも必要ではない
- ・プロトコル治療終了/中止後の追跡期間における評価項目や臨床検査を頻度とともに記載する。

8.3.1. 治療終了後の安全性評価

例:

試験治療終了後より28日目(±7日)後に施行する例)

- 1) 全身状態: PS(ECOG)
- 2) 自他覚所見(CTCAE v4.0 日本語訳で記載)
 - ・全身症状: 発熱
 - ・臨床症状
- 3) 末梢血算: 白血球数、好中球数(ANC: 桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 4) 生化学検査: アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、BUN、クレアチニン

8.4. スタディカレンダー

- ・原則として1ページを使って表形式で作成する。

8.5. 薬物動態評価

- ・薬物動態評価を行わない試験では本項目は「該当なし」とする。
- ・薬物動態評価は以下のような場合に考慮されることがある。
 - ・併用薬物療法において相互作用が予想される場合に、薬物動態の変化を検証するため
 - ・臓器障害など特定の患者集団に対する薬物療法における薬物動態の変化の検討
 - ・効果・副作用を予測するパラメータを同定し、最適な治療法を開発するため

例: 第I相部分のすべての患者で薬物動態評価を行う。以下の手順で生体試料中XXXXX濃度測定を実施する。

8.5.1. 被験薬投与

例: 薬物動態評価期間中(1コース1日目から8日目まで)、XXXXXを1日1回朝食後30分以内に服用する。期間中、連日経口投与する。

例: XXXXX初回点滴投与時(1コース目1日目)に薬物動態評価を行う。XXXXXは1時間で点滴投与され、点滴投与時にはXXXXX投与速度を一定とし、速度の変更は行わない。

8.5.2. 生体試料の採取

1. 対象試料

・薬物動態評価に必要な試料(投与薬物の濃度だけでなく、代謝物の濃度も含めて)を適切に選択する。血液中濃度も血漿を測定するのか、血清で測定するのか、遊離体の濃度を測定するのかは、各薬物に依存するため既知の測定方法をもとに適切な試料を選択する。

例:血漿

例:尿

2. 検体採取法**1) 血漿中薬物動態評価**

・薬物動態評価に必要な採取時間を適切に選択する。至適採取時間は各薬物の投与方法、投与時間、分布容積、半減期などの薬物動態パラメータに依存するため、既知の薬物血中濃度測定 of 採取時間をもとに適切な採取時間を選択する。

例: 定常状態のトラフ値が効果・副作用を予測するパラメータである場合には、定常状態のトラフ値のみを測定することも考慮される。

例: 複数の薬物血中濃度を測定する場合には同一の採血ポイントで採血回数が必要最小となることが可能か考慮する。

例:表XXXXX 薬物動態評価用血漿検体の採取時間

コース	日	検体番号	採取時間
1コース	1日目	①	被験薬投与前
		②	1日目の投与30分後 (±15分)
		③	1日目の投与1時間後 (±15分)
		④	1日目の投与1.5時間後 (±15分)
		⑤	1日目の投与2時間後 (±15分)
		⑥	1日目の投与3時間後 (±15分)
		⑦	1日目の投与4時間後 (±30分)
		⑧	1日目の投与6時間後 (±30分)
		⑨	1日目の投与12時間後 (±2時間)
	2日目	⑩	2日目の投与前
	5日目	⑪	5日目の投与前
	8日目	⑫	8日目の投与30分後 (±15分)
		⑬	8日目の投与1時間後 (±15分)
		⑭	8日目の投与1.5時間後 (±15分)
		⑮	8日目の投与2時間後 (±15分)
		⑯	8日目の投与3時間後 (±15分)
		⑰	8日目の投与4時間後 (±30分)
		⑱	8日目の投与6時間後 (±30分)
		⑲	8日目の投与12時間後 (±2時間)
	9日目	⑳	9日目の投与前

例:表XXXXX 薬物動態評価用血漿検体の採取時間

コース	日	検体番号	採取時間
1コース	1日目	①	被験薬投与前
		②	点滴投与30分後 (±5分)
		③	点滴投与終了直前 (-15分)
		④	点滴投与30分後 (±15分)
		⑤	点滴投与1時間後 (±15分)
		⑥	点滴投与2時間後 (±15分)
		⑦	点滴投与4時間後 (±30分)
		⑧	点滴投与8時間後 (±30分)
		⑨	点滴投与12時間後 (±2時間)
	2日目	⑩	点滴投与24時間後 (±2時間)

例:表XXXXX 薬物動態評価用血漿検体の採取時間

コース	日	検体番号	採取時間
1コース	1日目	①	被験薬投与前
	8日目	②	被験薬投与前

2) 尿中薬物動態評価

患者の状態に鑑み、表XXXXに示す時間に採取する。

例: 表XXXX 薬物動態評価用尿検体の採取時間

コース	日	検体番号	採取時間
1コース	1日目	①	投与前(随時尿)
		②	投与後～ 8 時間(蓄尿)
		③	8時間～16 時間(蓄尿)
		④	16時間～24 時間(蓄尿)

3) 検体の取り扱い

例: ① 血漿:

- 1回当たり約2mLをエチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)処理した採血管に採取する。
- 採取後直ちに氷冷し、速やかに冷却遠心機にて4℃、1500gで10分間遠心分離し、血漿を得る。
- 得られた血漿は速やかに-80℃(-60℃～-80℃)にて冷凍保存する。

例: ② 随時尿:

- 随時尿を専用のボトルに採取し、直ちに尿量を計測後、記録する。
- 得られた尿を良く混和した後、尿5mLを採取する。
- 得られた尿を-80℃(-60℃～-80℃)にて冷凍保存する。

例: ③ 蓄尿:

- 投与後から24時間までの尿を採取し、尿量を計測後、記録する。
- 得られた尿を良く混和した後、尿5mLを採取する。
- 得られた尿を-80℃(-60℃～-80℃)にて冷凍保存する。

4) 薬物濃度測定

・薬物濃度測定に適切な方法を選択する。投与薬物のみならず、必要に応じて活性代謝物、非活性代謝物も含めて薬物動態の測定を行う。既知の測定方法をもとに適切な採取時間を選択する。

例: 3)にて処理した血漿および尿試料は、別途定める試験法により、液体クロマトグラフィー/質量分析法(liquid chromatography/mass spectrometry: LC/MS)あるいは高速液体クロマトグラフィー法(high performance liquid chromatography: HPLC)を用いて測定する。

9. データ収集

9.1. 記録用紙 (Case Report Form : CRF)

9.1.1. CRFの種類と提出期限

- 標準的な CRF の構成は原則として以下のとおりであるが、試験の種類(第Ⅲ 相・第Ⅱ 相)、治療のモダリティ、レジメンの構成などによって変更される。
- ここでは、CRF の種類とその CRF の提出期限を記載する。
- 登録時の情報を記載するもの
- 治療開始前の情報を記録するもの
- 効果判定・有効性に関する情報を記録するもの
- 毒性を記録するもの
- 追跡調査結果を記録するもの
- 治療中止理由を記録するもの
-
- 全ての CRF 様式のヘッダには、試験の Identifier、CRF 様式の Identifier、患者の Identifier、記載時期の Identifier、記載者の Identifier を記す必要がある。
- Visit 型の CRF や Book 型の CRF などの様式の選択は CRF 回収方法と連携しつつ定める必要がある。
- CRF におけるチェック項目は重複なく、漏れなく定める必要がある。
-

例)

本試験で用いる記録用紙 (Case Report Form : CRF) と提出期限は以下のとおり。

- 登録適格性確認票ー 電話登録の場合、登録後 2 日以内に研究事務局(またはデータセンター)へ送付する(郵送、FAX、または手渡し)。
- 治療前報告ー 登録後 2 週間以内
 - 背景因子
 - 腫瘍評価
- 経過記録ー プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内
 - 治療
 - 検査
 - 有害事象
- 治療終了報告ー プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内
- 腫瘍縮小効果報告ー 効果判定後 2 週間以内
- 追跡調査ー 追跡調査用紙に記載された期限内

- 「1)登録適格性確認票」は、試験開始前にあらかじめプロトコルとともに研究事務局から各施設に配布される。
- 「2)治療前報告～5) 腫瘍縮小効果報告」は、登録後、研究事務局(またはデータセンター)より患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされた CRF が郵送される。登録後 1 週間経過しても届かない場合、あるいは CRF を紛失・破損した場合は、研究事務局(またはデータセンター)に電話などで連絡し、再発行を依頼すること。
- 「6)追跡調査」は、研究事務局(またはデータセンター)で行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、研究事務局(またはデータセンター)より郵送される。
- Web 登録及び eCRF が可能な場合には、「5.1. 患者登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。

9.1.2. CRFの送付方法(単施設で試験が施行される場合、「CRFの保管方法」とする)

- 多施設で施行される試験では登録時の登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信を許容する。

- 単施設で施行される試験ではすべての CRF は手渡しにて研究事務局(またはデータセンター)に提出する。
- 多施設で施行される試験では登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送あるいは手渡しにて研究事務局(またはデータセンター)に提出する。登録時、電話登録した場合に提出する登録適格性確認票は、迅速性が要求されるため例外的にFAX 送信も可とする。また、FAX 登録した場合に研究事務局(またはデータセンター)から施設へ送付する登録確認通知は、FAX 送信とする。
- Web 登録及び eCRF が可能な場合には、「5.1. 患者登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。
- 患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などの研究事務局(またはデータセンター)への連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

10. 有害事象の報告

有害事象の報告は薬事法、GCP 省令、臨床試験に関わる倫理指針、先進医療・高度医療評価制度、厚生労働科学研究費など、試験が従うべき制度に従って記載をする必要がある。

“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”が生じた場合、施設代表者は研究事務局/研究代表者へ報告する。

薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告（宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX：03-3508-4364 書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>）、臨床研究に関する倫理指針（平成20年厚生労働省告示第415号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>）に基づく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設代表者の責任において適切に行うこと。

10.1. 報告義務のある有害事象

10.1.1. 報告義務がある有害事象（重篤な有害事象）

以下のいずれかに該当する有害事象を「重篤」とする。ただし、病勢の進行または新病変の出現による場合は重篤な有害事象として取り扱わない。明確に判断できない場合はこの限りではない。

- 1) プロトコル治療中の死亡で、プロトコル治療との因果関係の有無は問わないあらゆる死亡。
- 2) プロトコル治療終了後の死亡で、プロトコル治療との因果関係が否定できない死亡。明らかな原病死は該当しない。
- 3) 生命を脅かすもの。CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria of Adverse Event)における Grade 4 の非血液毒性(CTCAE v3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)あるいはこれに該当するものとする。
- 4) 治療のための入院または入院期間の延長が必要とされる場合
ただし、以下の目的で入院した場合は重篤な有害事象とは取り扱わないこととする。
— 遠隔地から受診する患者の負担を軽減する目的の入院
— 事前に計画された入院
- 5) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの。
- 6) 再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がんなど、後世代における先天性の疾患または異常。
- 7) その他重大な医学的事象。

上記の 1)～6)のいずれにも該当しないが、医学的に重要と担当医師が判断するもの。

10.2. 施設代表者の報告義務と報告手順

10.2.1. 医療機関の長（および倫理審査委員会）への報告

1) 初回報告

重篤な有害事象（「10.1.1.重篤な有害事象」を参照）、もしくは「報告義務のある不具合」が発生した場合、担当医はすみやかに施設代表者に報告する。施設代表者は、発生した重篤な有害事象について、発生を知ってから 24 時間以内に医療機関の長（および倫理審査委員会）へ、重篤な有害事象発生とその内容を文書（例：「重篤な有害事象に関する報告書」もしくは自由書式）で報告する。

2) 追加報告

施設代表者は、重篤な有害事象を追跡し、追加情報について「重篤な有害事象に関する報告書」（追加報告、自由書式も可とする）を記載し、速やかに医療機関の長（および倫理審査委員会）へ送付する。

多施設共同試験の場合

10.2.2. 研究代表者または研究事務局への報告

施設研究責任者は、重篤な有害事象（「10.1.1.重篤な有害事象」を参照）、もしくは「報告義務のある不具合」が発生した場合、「臨床研究に関する倫理指針」に則り研究代表者または研究事務局にすみやかに報告を行う。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

10.3.1. 登録停止と施設内の緊急通知の必要性の有無の判断

研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止(研究事務局(またはデータセンター)へ連絡)や施設内の担当医への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。

研究事務局(またはデータセンター)や施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、重篤な有害事象について効果・安全性評価委員会の審査が必要と判断した場合、速やかに効果・安全性評価委員会に報告し、研究代表者の見解および有害事象への対応に関する妥当性について意見を求める。

10.4. 効果・安全性評価委員会の責務

効果・安全性評価委員会は、有害事象の報告内容を検討し、試験継続の可否や、プロトコル改訂の要否などを含む対応について、研究代表者および研究事務局(またはデータセンター)に文書で勧告する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

- 固形がんの腫瘍縮小効果判定は原則として New response evaluation criteria in solid tumours [Revised RECIST guideline (version 1.1)]に従って行う。悪性リンパ腫等、RECIST 以外に疾患特異的な国際規格がある場合には RECIST 以外の判定規準も可とするが、いずれの場合も、引用のみは不可であり、規準の内容を本章に網羅的に記述すること。

RECISTv1.1 の引用文献

Eisenhauer E.A. et al., New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer 45 (2009) 228–247

- 腫瘍縮小効果が endpoint に含まれない臨床試験においても、適切に効果判定を行う基準を明記すること。

例)

腫瘍縮小効果判定は「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) 改訂版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版—: Revised RECIST guideline(version 1.1)」に従った手順により行う。

RECISTv1.0 原著論文には、「治療継続の決定を目的とした使用は本ガイドラインの主旨ではない」と明記されており、同様の記載は RECISTv1.1 にも引き続き下記のように明記されている。

「腫瘍専門医の多くは、日常診療で悪性腫瘍患者の経過観察のための画像検査による客観的な規準と、症状に基づく規準の双方に基づいて、治療継続の是非についての意思決定を行っているが、本改訂ガイドラインは、治療を担当する腫瘍医が適切であると判断する場合を除いて、このような個々の患者における治療継続の是非についての意思決定に用いられることを意図していない。」

従って、RECIST ガイドラインに基づく効果判定によって決定される「総合効果」は、「薬剤あるいはレジメンが開発研究を続けるに値する有望な結果を示すかどうかの判断に用いられる」べきものである。すなわち、個々の患者における治療継続の是非の判断は、総合効果の CR/PR/SD/PD に基づいて行うのではなく、画像所見に加えて、症状や身体所見、各種検査値等を総合的に加味して行う「臨床的判断」に基づくべきである。

以上より、画像診断に基づく効果判定による総合効果としての「PD (Progressive Disease: 進行)」と画像診断に依らない臨床的・総合的な判断による「臨床的増悪」を区別し、「PD」と「臨床的増悪」をあわせて「増悪 (progression)」と呼び、これが、無増悪生存期間のイベントになると考えられる。つまり「PD」、「臨床的増悪」、「増悪による治療中止」の関係は下図のようになる。

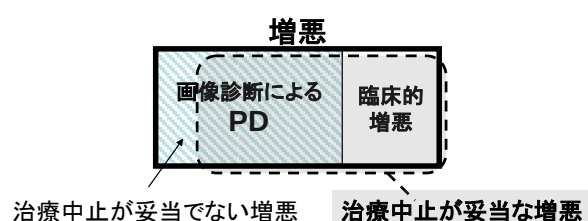


図 11.1 増悪、画像診断による PD、臨床的増悪の関係

画像診断に基づく効果判定規準での「PD」には該当しなくても、担当医が「臨床的増悪」と判断した場合は、「6.2.2. プロトコル治療中止規準」に従って、プロトコル治療を中止すべきである。逆に、画像診断に基づく効果判定による総合効果が「PD」となったとしても、臨床的に「増悪」と判断されない場合は治療を中止する必要はないと判断する。ただし、RECISTv1.1 原著論文では、非標的病変の PD 規準の中には、「明らかな増悪 (unequivocal progression)」とは「全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度 of 非標的病変の著しい増悪」との表現があることから、非標的病変の PD 判定には一部「個々の患者における治療継続の是非の判断」が含まれることになり、混乱を招く記載となっているが、この「unequivocal progression」はあくまでも「非標的病変の PD」に限った判断規準であることに注意が必要である。

11.1.1. ベースライン評価

「8.1.登録前評価項目」に従い、胸部造影 CT(スライス厚 5 mm 以下)、上腹部造影 CT(スライス厚 5 mm 以下)(以上が必須項目)、および病変の存在が疑われた場合の骨盤 CT(スライス厚 5 mm 以下)、上部消化管内視鏡により、登録前の腫瘍性病変の特定を行い、それぞれの病変を「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類する。

登録後、治療開始前に画像検査を再検した場合は再検した最新の画像検査を用いる。

CT のスライス厚が 5 mm を超える場合は、測定可能病変のサイズの最小値はスライス厚の 2 倍とする。

ある特定の状況においては MRI を用いることも許容される。その場合は、CT と同様に経過中の評価で用いる撮影モダリティはベースラインと同一にし、同じパルスシーケンスで測定する必要がある。強調方法、造影について、プロトコルで規定する。

11.1.2. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変(measurable lesion)とする。

- 1) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変(非リンパ節病変)
 - ① スライス厚 5 mm 以下の CT または MRI(→MRI を許容する場合)にて最大径 10 mm 以上
 - ② スライス厚 5 mm を超える CT や MRI(→MRI を許容する場合)にて最大径がスライス厚の 2 倍以上
 - ③ ①または②を満たす軟部組織成分を有する、溶骨性骨転移病変
 - ④ 他に測定可能な嚢胞性病変を有さない場合の、①または②を満たす嚢胞性転移病変
- 2) スライス厚 5 mm 以下の CT にて短径 15 mm 以上のリンパ節病変
(短径が 10 mm 以上 15 mm 未満のリンパ節病変は非標的病変とし、短径が 10 mm 未満のリンパ節は病変としない)
- 3) 胸部単純 X 線写真にて最大径 20 mm 以上で、かつ周囲が肺野で囲まれている
(縦隔や胸壁に接していない)
- 4) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 10 mm 以上の臨床的病変(表在性の皮膚病変など)

上記 1)–③④を測定可能病変としない試験においては③④を削除する。胸部 CT が必須検査の場合は 3) を削除することを推奨する。

上記以外のすべての病変を測定不能病変(non-measurable lesion)とする。

以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

- 骨病変(測定可能な軟部組織成分を有する溶骨性病変を除く)
- 嚢胞性病変(上記 1)–④を除く)
- 放射線治療等の局所治療の既往のある病変
局所治療の既往のある病変を測定可能と扱う時には、許容される条件を明確にすること。
- 軟膜髄膜病変
- 腹水、胸水、心嚢水
- 炎症性乳がん
- 皮膚や肺のリンパ管症
- 触知可能だが画像検査法では測定可能でない腹部腫瘍や腹部臓器の腫大

適格規準から考えて「あり得ない病変」は削除しておくこと。

例)

乳がんの試験以外での「炎症性乳がん」など

11.1.3. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、径(非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径)の大きい順に 5 つまで、1 臓器あたり最大 2 個までを選択して標的病変(target lesion)とする。選択の際には、測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさ

(reproducible repeated measurement)を考慮して選択する(径が大きくても測りにくい病変は避ける)。

選択した標的病変について、頭側から尾側の順に、部位(コード)、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ節標的病変の短径、およびすべての標的病変の径の和(以下、径和)を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

標的病変の選択条件に優先順位を設ける場合には、試験ごとに設定し、下記の例を参考に追記する。

例)

登録時に認められた測定可能病変のうち、①径(非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径)の大きい順に5つまで、②1臓器あたり最大2個までを選択して標的病変(target lesion)とする。選択の際には、③測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと、④繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさ(reproducible repeated measurement)を考慮して選択する(径が大きくても測りにくい病変は避ける)。

時に、①最大の病変が再現性のある測定に適さない場合もあるが、その場合は、④繰り返し計測の際の再現性、次に①大きな病変を選択する。そのため、上記の①～④の選択条件の優先順位は、②→④→①→③となる。

11.1.4. 非標的病変のベースライン記録

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的病変(non-target lesion)として病変の部位(コード)、検査方法、検査日を「治療前報告-腫瘍評価」に記録する。同一臓器内の複数の非標的病変は、1病変として記録してよい(例:複数の腫大骨盤リンパ節、多発性肝転移)。

11.1.5. 腫瘍縮小効果の判定

例)

治療開始から8週毎に「8.2.治療期間中の検査と評価」に従って標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の径、非標的病変の消失または増悪の有無を「治療経過記録-腫瘍評価」に記録する。

注) 従来はコース単位で規定することが一般的であったが、RECISTv1.1では以下の記述により週単位での規定が推奨されている。コース間隔に応じて、4週毎、6週毎、8週毎といった週単位で規定することを推奨する。

「4.5.腫瘍の再評価の頻度」

予定された効果判定はスケジュール表に記された通りに実施されるべきであり(例えば、治療期間中は6～8週毎、治療終了後は3～4か月毎など)、効果判定の時期が治療群間で偏る原因となるような事象によって左右されるべきではない(たとえば、「2コース毎」のように、治療の遅延や休薬によって評価時期が異なる決め方は避けるべきである)。

11.1.6. 標的病変の効果判定規準

・CR(Complete Response):完全奏効

すべての非リンパ節標的病変が消失し、すべてのリンパ節標的病変の短径が10 mm未満となった場合。ベースラインでリンパ節標的病変が選択された場合、径和が0 mmにならない場合でも標的病変の効果がCRとなることもある。

【プロトコル規定でFDG-PETを許容する場合の記載例】

CTで標的病変が残存しているが、それらがすべて瘢痕組織と考えられる場合にはFDG-PETをCR判定に用いることができる。その場合、すべての標的病変がFDG-PETで陰性であることをもってCRとする。

・PR(Partial Response):部分奏効

ベースライン径和に比して、標的病変の径和が30%以上減少

・PD(Progressive Disease):進行

経過中の最小の径和(ベースラインが経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする)に比して、標的病変の径和が20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも5 mm以上増加

・SD(Stable Disease):安定

経過中の最小の径和に比して、PRに相当する縮小がなくPDに相当する増大がない

・評価の欠損あり:Not all Evaluated

なんらかの理由で検査が行えない場合、またはCR、PR、PD、SDいずれとも判定できない場合

$$\text{径和の縮小割合} = \frac{\text{治療前の径和} - \text{評価時の径和}}{\text{治療前の径和}} \times 100\%$$

$$\text{径和の増大割合} = \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100\%$$

- ※ 標的病変の径は測定可能な限り(例えば 5 mm 未満であっても)実測値を記録するが、標的病変の径が「小さすぎて測定できない(too small to measure)」と判断された場合には、CT のスライス厚によらず、腫瘍病変が残存していないと判断される時は径を 0 mm とし、腫瘍病変が残存していると判断される時は径を 5 mm とする。
- ※ 縮小割合が PR の条件を満たし、同時に増大割合が PD の条件を満たす場合には PD とする。
- ※ 治療中に 1 つの病変が分離した場合は、それぞれの径を径和に加算する。
- ※ 治療中に複数の病変が癒合して境界が識別できなくなった場合は、癒合した病変の径を径和に加算する。病変どうしが接していても、病変の境界が識別可能な場合は各病変の径を径和に加算する。

11.1.7. 非標的病変の効果判定規準

・CR(Complete Response):完全奏効

すべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 未満となり、腫瘍マーカー(試験毎に規定)がすべて施設基準値上限以下となった場合。

【プロトコール規定で FDG-PET を許容する場合の記載例】

CT で非標的病変が残存しているが、それらがすべて瘢痕組織と考えられる場合には FDG-PET を CR 判定に用いることができる。その場合、すべての非標的病変が FDG-PET で陰性であることをもって CR とする。

・Non-CR/non-PD:非CR/非PD

1 つ以上の非標的病変の残存(リンパ節非標的病変の短径 10 mm 以上の残存も含む)、かつ/または腫瘍マーカーのいずれかが施設基準値上限を越える場合

・PD(Progressive Disease):進行

既存の非標的病変の「明らかな増悪」(再発を含む)。

測定可能病変を有する場合: 標的病変の効果が SD や PR であっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。標的病変の効果が SD や PR の場合に、腫瘍量の減少を遙かに上回る程度の非標的病変の腫瘍量の増加を「明らかな増悪」とし、そうでない場合には Non-CR/non-PD とする。

測定不能病変のみを有する場合: 目安として、径の 20% の増大、腫瘍体積の 73% の増大に相当する腫瘍量を明らかに超えると判断されるような非標的病変の増大を「明らかな増悪」とする。

・評価の欠損あり:Not all Evaluated

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、または CR、Non-CR/non-PD、PD いずれとも判定できない場合。

【RECISTv1.1:4.3.4. 非標的病変の増悪の評価に関する特別の注意点】

非標的病変の増悪の概念について下記に説明する。

測定可能病変を有する場合:

この場合、標的病変の効果が SD や PR であっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるためには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の、非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない(付録Ⅱの例および以下の詳細を参照)。1 つ以上の非標的病変のサイズが若干「増大」しても、通常は「明らかな増悪」とは判定しない。したがって、標的病変の効果が SD や PR の場合に、非標的病変の変化のみに基づいて全体の効果として PD と判定することは、きわ

めて稀である。

測定不能病変のみを有する場合：

測定可能病変を 1 つ以上有することが適格条件ではない第 III 相試験では、このような状況が起こり得る。上記と同じ原則が適用されるが、この場合、測定可能病変の評価結果を、測定不能病変の腫瘍量増大の解釈に加えることができない。(すべての病変が真に測定不能であれば定義上自明のこととして)非標的病変の増悪の定量的評価は容易ではないため、「明らかな増悪」と判定する際に適用され得る有用な方法として、測定不能病変の変化に基づく全体の腫瘍量の増加の程度が、測定可能病変の PD を判定する際に必要とされる増加量に匹敵するかどうかを判断するという方法があり得る。すなわち、腫瘍量の増加が「体積」として 73%の増加に相当するかどうかを判断するのである(これは、測定可能病変では径の 20%増加と同等である)。このような例としては、胸水量の「微量」から「大量」への増加、限局していたリンパ管症の広範な拡大などがあり、また、プロトコールに「治療の変更を要するに十分な増悪」として表現しておくこともできる。「明らかな増悪」が認められた場合、その時点で総合効果は PD とされるべきである。測定不能病変に適用する客観的な規準を定めることが理想ではあるが、病変の性質上それは不可能であり、測定不能病変における増大とは「顕著な(substantial)ものである」とせざるを得ない。

11.1.8. 新病変出現の有無

ベースラインでは存在しなかった病変が治療開始後に認められた場合、「新病変」の出現ありとする。

ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査との撮影方法の相違や画像モダリティの変更による画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。例えば、肝転移巣の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしない。ベースライン(登録前評価)にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする¹⁾。

ある病変が消失し、後に再び出現した場合には、測定を継続する。ただし、病変が再出現した時点での効果は、他の病変の状態により異なる。CR 後に病変が再出現した場合は、再出現の時点で PD と判定される。一方、PR または SD の場合には、一度消失した病変が再出現した場合、その病変の径が効果を算出するために残りの病変の径和に加えられることになる。すなわち、多くの病変が残存する状態では、1 つの病変が見かけ上「消失」した後に再出現したとしても、そのみで PD とは判定せず、全病変の径和が PD の規準を満たした場合に PD と判定する。これは、大半の病変は真に「消失」するわけではなく、使用した画像モダリティの分解能の限界によって描出されないだけであるという認識があるためである。

新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず、臨床的に適切な時期を空けて画像検査を再検する。再検した画像検査にて新病変であると確定した場合、新病変と確定した時点の画像検査日をもって新病変出現とする²⁾。

- 1) ベースライン(登録前評価)にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変を新病変とするか否かは、試験毎にプロトコールに明記すること(例:脳 CT や脳 MRI を必須としていない試験において治療開始後の CT や MRI で認められた脳転移を新病変とするかどうかを明記する)。
- 2) RECISTv1.1 原著論文では、PD 判定日は、最初に新病変を疑った検査日まで遡ることとしているが、本臨床試験における PD 判定日は、無増悪生存期間における増悪日と同様、新病変を疑った日ではなく、確定した検査日とする。

【プロトコール規定で FDG-PET を許容する場合の記載例】

ベースラインの FDG-PET にて陰性であった部位に FDG-PET 陽性(減弱補正画像にて FDG の取り込みが周囲組織の 2 倍を超える FDG 集積を認める)の病変が出現した場合は新病変の出現とする³⁾。

ベースラインの FDG-PET を施行しておらず、治療開始後に行った FDG-PET により FDG-PET 陽性の病変が出現した場合は、FDG-PET 陽性の部位に CT もしくは MRI にてベースラインには認められなかった病変が確認された場合に新病変出現とする⁴⁾。

3) ベースラインで FDG-PET を必須検査項目としていた場合にこの記述を用いる。

4) ベースラインで FDG-PET を必須検査項目としていなかった場合に、3) とともにこの記述を用いる。

11.1.9. 総合効果(Overall Response)

総合効果(Overall response)は標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせか

ら、以下の表 11.1.9.a)に従って 8 週毎※に判定する。ベースラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、標的病変の効果と新病変出現の有無により判定し、ベースラインで標的病変が存在しない場合の総合効果は非標的病変の効果と新病変出現の有無により表 11.1.9.b)に従って判定する。

※総合効果判定の頻度は、コース間隔に応じて、4 週毎、6 週毎、8 週毎のように週単位で試験毎に規定することを推奨する。

表 11.1.9.a 各時点での総合効果:標的病変(非標的病変の有無にかかわらず)を有する場合

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/non-PD	なし	PR
CR	評価なし	なし	PR
PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE
PD	問わない	あり or なし	PD
問わない	PD	あり or なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

表 11.1.9.b 各時点での総合効果:非標的病変のみを有する場合

非標的病変	新病変	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/non-PD	なし	Non-CR/non-PD
評価の欠損あり	なし	NE
明らかな増悪	あり or なし	PD
問わない	あり	PD

11.1.10. 最良総合効果(Best Overall Response) (confirmationを要する場合)

- 効果が primary endpoint である非ランダム化試験において、「最良総合効果」を PR または CR とするためには、それらの確定 (confirmation) が必要である。

総合効果 (overall response) は CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」とできるとし、全コースの総合効果から以下の規準に従って最良総合効果 (Best Overall Response) を判定する。複数の区分の定義に該当する場合は、CR>PR>SD>PD>NE の順に、より良好なものに区分する。

- **CR (Complete Response): 完全奏効**

4 週※(28 日)以上の間隔で連続 2 回以上の総合効果 CR が得られた場合。

2 回目の総合効果 CR が確認され最良総合効果 CR が確定した日を「CR 確定日」とする。

- **PR (Partial Response): 部分奏効**

4 週※(28 日)以上の間隔で連続 2 回以上の PR 以上の総合効果 (CR または PR) が得られた場合。2 回目の PR 以上の総合効果が確認され最良総合効果 PR が確定した日を「PR 確定日」とする。

- **SD (Stable Disease): 安定**

最良総合効果の CR も PR も得られなかったが、治療開始後 8 週後※の判定以降まで総合効果が PD ではなく、かつ総合効果が 1 回以上 SD 以上である場合。

※コース間隔に応じて、週単位で試験毎に規定する。

- **PD (Progressive Disease): 進行**

最良総合効果 CR、PR、SD のいずれにも該当せずに、総合効果が PD となった場合。

- **NE (Not Evaluable): 評価不能**

総合効果がすべて NE であった場合

表 11.1.10. 最良総合効果

最初の総合効果	次の総合効果	その次の総合効果	最良総合効果
PR、CR のいずれか	SD	PD	SD
PR、CR のいずれか	SD	NE	SD
PR、CR のいずれか	PD	-	PD
PR、CR のいずれか	NE	NE	NE

PR、CR のいずれか	NE	SD	SD
SD	PD	–	PD
SD	SD	PD	SD
SD	NE	PD	PD
NE	NE	PD	PD
NE	NE	NE	NE
NE	NE	PD	PD

11.1.11. 最良総合効果(Best Overall Response) (confirmationを要さない場合)

- 術前治療の試験のように、confirmationを待たずに手術などの他の治療法を行う方が適切と考えられる場合や、過去の奏効割合との比較が重要でなく群間での比較可能性が保たれていればよいランダム化試験の場合、最良総合効果のCR、PRの判定に必ずしもconfirmationを必要としない。その場合はこの規定を用いてよい。

CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」とあり、全コースを通じてもっとも良好な総合効果をもって最良総合効果とする。

ただし、最良総合効果をSDとするには、治療開始時から8週後※の判定まで総合効果がSD以上である必要がある。治療開始時から4週後の判定(最初の判定)でSD、8週後の判定でPDの場合、最良総合効果はPDとなる。また、最初の判定でSDだった後に追跡不能となった場合には、最良総合効果はNEとなる。

最初の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合はPDとする。また、最初の効果判定以前の毒性中止や患者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合はNEとする。

※コース間隔に応じて、6～8週となるように試験毎に週単位で規定する。

11.2. 解析対象集団の定義

最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

11.2.1. 全登録例

「5.1.登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

11.2.2. 全適格例

- 不適格例の決定の方法をあらかじめ規定しておくことが望ましい。特に中央病理診断を行う場合、中央病理診断による不適格例の扱いについては明記しておくこと。

全登録例から、グループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

11.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。

プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかは研究事務局(またはデータセンター)が研究事務局の了解の上で決定してよい。

11.3. エンドポイントの定義

- 試験に特有のエンドポイント(例:術後30日以内の重篤な有害事象発現割合、再発・再燃部位など)を用いる場合、担当医によって判断が異ならないように明確に定義する。

11.3.1. 奏効割合(奏効率) Response proportion(Response rate)

- 奏効割合を primary endpoint とする第Ⅱ相試験では、「測定可能病変を有する」が適格規準となるため奏効割合の分母は全適格例となる。

11.3.2. 完全奏効割合(完全奏効率) Complete response proportion(Complete response rate)

11.3.3. 無増悪生存期間(Progression free survival)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- 「増悪progression」は、「11.1.9.総合効果」における画像上のPD(進行)、画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。画像診断にて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。ただし、腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えばPDとなる場合であっても、臨床的に明らかに増悪ではないと判断される場合は、

臨床的判断を優先して増悪とはしない。同様に、効果判定規準に従えばPD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合も臨床的判断を優先して増悪とする。

- ・ 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする（画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする）。
- ・ 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・ 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- ・ 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- ・ 二次がん（異時性重複がん）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

11.3.4. 全生存期間Overall survival

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・ 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。
- ・ 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

11.3.5. 有害事象(有害反応)発生割合

例:

プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母とし、下記の有害事象(毒性)について、それぞれ CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版による 1 コース目および全コース中の最悪の Grade の頻度を(群別に)求める。不適格患者を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が決定する。

11.3.6. 重篤な有害事象発生割合

例:

プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象が1 つ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。不適格患者を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が決定する。

例:

1) 治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)

すべての死亡のうちプロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possibleのいずれか)と判断される死亡。

2) Grade 4 の非血液毒性発生割合

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

試験の主要な目的(clinical question)を統計的な表現で説明し、統計解析によって検討する仮説を判断規準(decision criteria)とともに記載する。

用量設定試験では、「6.3. 推奨用法・用量の設定」にDLT出現頻度の判断基準が記載されていればよい。

例) phase II

本試験では、患者登録終了後に行う primary endpoint の解析を中心とする解析を主たる解析とする。本試験の主たる解析の目的は、XXXX 療法が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価し、第 III 相試験の試験治療として適切であるかどうかを判断することである。主たる解析では、primary endpoint である奏効割合について、観察された奏効割合に基づいて「真の奏効割合が、無効と判断する閾値奏効割合(P0)以下である」という帰無仮説(H0)の検定を二項分布を用いて行う。帰無仮説が棄却されれば有効と判断し、棄却されなければ無効と判断する。対立仮説(HA)は「真の奏効割合が、有効と判断する期待奏効割合(PA)以上である」とする。区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。

例) phase I

本試験の第I相部分における主たる目的は、XXXX療法の最大耐容量と推奨用量を決定することおよびXXXX療法の用量制限毒性を推定することである。これらの決定は「6.3. 最大耐用量(MTD)の推定および推奨用量(RD)の決定手順」で示した方法に基づいて行う。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

・「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示されたパラメータと判断規準に基づき、必要登録数の算出について記述する。いくつかの仮定の下に計算されたサンプルサイズをあげることが望ましい。

例: phase II

「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値奏効割合をXX%、期待奏効割合を〇〇%、 α エラー0.1、 β エラー0.1 とすると、二項分布に基づく必要適格例数は〇〇例となるため、約△%の不適格例を見込んで予定登録数を〇〇例とする。

「2.4.3.患者登録見込み」より年間登録数は〇例と見込まれるため、登録期間は1.5 年とする。

予定登録数: XXX 例

登録期間: X 年、追跡期間: 登録終了後X 年

ただし6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

例: Phase I

DLTの解析対象症例として、各投与量レベル3例以上6例以下で検討することを予定しており、最大で〇〇例の参加を予定している。

「2.4.3.患者登録見込み」より年間登録数は〇例と見込まれるため、登録期間は1.5 年とする。

予定登録数: XXX 例

登録期間: X 年、追跡期間: 登録終了後X 年

ただし6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

12.3. 中間解析と試験の早期中止

- ・試験期間の途中において、試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断するために主として有効性のエンドポイントの解析を行うことを中間解析と呼ぶ。
- ・ここでは中間解析の目的、時期、解析方法について記述する。
- ・用量設定試験では中間解析は不要であるため、該当なしとする。

12.3.1. 中間解析の目的と時期

例: phase II

登録途中で予想したよりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合に登録を中止する(無効中止)目的で登録中に1回の中間解析を行う。

逆に予想したよりも有効性が優れていることが判明した場合は、それ以上試験に参加する患者に対する倫理性は問題とならず、かつ、次の第 III 相試験のために安全性についても十分なデータを蓄積する必要がある

ことから、登録は中止しない(有効中止はしない)。

12.3.2. 中間解析の方法

12.3.3. 中間解析結果の報告と審査

12.4. Secondary endpointsの解析

探索的な目的にて行う secondary endpoints の解析について記述する。試験が、secondary endpoint の解析を検証的に行うためにデザインされていないこと(探索的であること)を明記する。必ずしも詳細な統計手法を記載する必要はないが、事前にできるだけ具体的な仮説を明示しておくことが望ましい。

12.4.1. 安全性のsecondary endpointsの解析

安全性の secondary endpoints の解析時期と解析時の判断規準を記述する。

例：secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは、薬物療法による薬物有害反応であり、区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。必要に応じてFisher の直接検定を用いて群間比較を行う。

12.4.2. 有効性のsecondary endpointsの解析

有効性の secondary endpoints の解析時期と解析時の判断規準を記述する。

例：Secondary endpoints のうち、有効性のエンドポイントは、薬物療法の奏効率（奏効割合）、無増悪生存期間であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ解析する。

Secondary endpoints の解析では多重性の調整は行わない。

12.5. 最終解析

最終解析の時期について記述する。

13. 倫理的事項

13.1. 患者の保護

例:

本試験に関係するすべての研究者は「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年厚生労働省告示第415号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>) およびヘルシンキ宣言(2009年韓国ソウル)に従って本試験を実施する。

本プロトコルでの「医療機関」は、上記指針における「臨床研究機関」に対応する。

13.2. インフォームドコンセント

13.2.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書(付表の説明文書または医療機関で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

なお、本プロトコルで「医療機関の承認」とは、以下のいずれかに該当する場合を指す。

1. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会(IRB: Institutional Review Board)で審査された結果を基に、当該医療機関の長が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合
2. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会で審査された結果を基に、当該委員会が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合

患者への説明事項

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本研究が臨床試験であること
- 3) 本試験のデザインおよび根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的、割付など)
- 4) プロトコル治療の内容
薬品名、投与法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など
- 5) プロトコル治療により期待される効果
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、およびそれらが生じた際の対処法に関する説明
- 7) 費用負担と補償
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明
- 8) 代替治療法
現在の一般的治療(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性など
代替治療を選択した場合の利益と不利益
- 9) 予想される利益と可能性のある不利益について
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明
- 10) 病歴の直接閲覧について
「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明
- 11) 同意拒否と同意撤回
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
※同意撤回とは、研究参加への同意の撤回(下記②、③)を意味し、プロトコル治療継続の拒否(下記①)とは区別すること。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかにデータセンターに連絡すること。
 - ① 患者拒否: 以降のプロトコル治療継続の拒否(フォローアップは続ける)
 - ② 同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコルに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること

- ③ (すべてのデータの研究利用を含む)同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること

- 12) 人権保護
氏名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること
 - 13) 臨床研究に関わる利益相反
各々の研究者が本研究に関する利益相反の有無の申告書を提出していること
利益相反があっても、それにより研究の倫理性および科学性がゆるがないこと
 - 14) 研究に関わる費用
本研究、またはその一部が研究費によって行われる場合には、その内容
 - 15) 研究成果の公表
本臨床試験で得られた結果は学術論文、学会にて公表すること。その際にも公表内容には個人情報に関することは含まないこと
 - 16) データの二次利用
委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること
 - 17) 知的財産権の帰属
本研究から生じる知的財産権は研究者に帰属すること
 - 18) 研究組織
本臨床試験が研究助成金などの資金提供を受けている場合には、それらを記載する。
 - 19) 質問の自由
担当医の連絡先のみでなく、医療機関の研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明
- ※以下については該当する場合に説明する。
- 20) 医薬品を保険適用外で使用する場合は、その内容と負担に関する説明
 - 21) 病理中央診断や研究用の検体採取について(薬物動態、遺伝子解析など)

13.2.2. 同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付の記載があることを確認する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテに保管する。

13.3. 個人情報の保護と患者識別

個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、プライバシー保護に努める。

13.4. 安全管理責任体制

研究事務局(またはデータセンター)が、個人情報の利用に当たっては情報流出のリスクを最小化すべく各種安全管理対策を講じる。

13.5. プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコルを遵守する。

13.6. 医療機関の倫理審査委員会の承認

13.6.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本プロトコルおよび患者への説明文書が、各医療機関の承認を得なければならない。

承認が得られた場合、各医療機関の施設代表者は各医療機関の承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

なお、患者への説明文書は、臨床試験についての諸要件から逸脱しない範囲において医療機関毎に改変を加えたものを当該医療機関の承認を得て用いることができるが、プロトコルについては医療機関毎の内容変更は許容されない。全医療機関共通のプロトコルを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコルとして改正もしくは改訂を行うため、医療機関からプロトコル本文の修正依頼があった場合

は、施設コーディネーターは研究事務局に相談すること。説明文書を医療機関の指示等により改変した場合は、改変した説明文書を研究事務局に送付する。研究代表者/研究事務局は、施設での改変(削除や内容変更)が不適切と判断した場合、施設研究責任者/施設コーディネーターを通じて医療機関に再検討を依頼することができる。

13.6.2. 各医療機関の承認の年次更新

本プロトコルおよび患者への説明文書の各医療機関の審査承認の年次更新の有無は各参加医療機関の規定に従う。

13.7. プロトコルの内容変更について

13.7.1. プロトコルの内容変更と医療機関の承認

プロトコル改訂の際には、変更内容の実行(activation)に先だって「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。試験に参加する患者の安全性に影響を及ぼす可能性のある、または試験の endpoint に実質的な影響を及ぼすプロトコルの部分的変更においては各医療機関における再審査承認が必要である。試験の endpoint に影響しない変更においては各医療機関の迅速審査/報告のみで構わない。ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

各医療機関において承認が得られた場合、施設代表者は各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設代表者が保管、コピーはデータセンターが保管する。

プロトコルのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

研究番号とバージョンを入れる→ 0XXX verX.X

13.8. 臨床研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について

臨床研究に関わる研究者の COI は以下のように管理する。

- 1) 施設研究責任者や施設コーディネーターなど参加施設での診療において本臨床研究に関わる者の COI については、参加施設の医療機関の規定に従う。
- 2) 各施設代表者の COI は「16.4. 参加施設及び施設代表者と利益相反」を参照する。

13.9. 補償について

「臨床試験に関する倫理指針」において臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険その他の必要な措置の内容について、事前に十分な説明を行い、被験者の同意を受けることが必須である。臨床試験に関する倫理指針で求められている保証は全ての健康被害ではなく、「一定水準以上の健康被害」であり、被験者に健康被害が生じた場合でも、研究者などに故意・過失がない場合には、研究者などは必ずしも金銭的な補償を行う義務が生じるものではないとされている。製造承認を得た通常の医薬品の場合には「医薬品副作用被害救済制度」や治験においては「被験者の健康被害補償に関するガイドライン」(医薬品企業法務研究会)が基準となるが、ガイドラインにおいても抗癌剤など治療比の低い薬剤はその内容を制限し対処し、薬剤や対象疾患の特性、被験者の受ける便益や負担するリスクなどを評価した上で、実施計画書ごとに補償基準を定めるべきと記載されている。

臨床試験の健康被害に対する補償も施設の事情や規定を確認したうえで、薬剤や対象疾患の特性、被験者の受ける便益や負担するリスクなどに基き補償基準を定めるべきである。

例)

本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

14. モニタリングと監査

- ・ 定期モニタリングおよび監査を行う場合に、その方法を記載する。
- ・ 以下に中央モニタリングを行う場合の記載例を示すが、施設訪問モニタリングを行う場合はそれにあわせた記載とする必要がある。
- ・ 施設訪問モニタリングを行う場合、施設外の者が診療情報を閲覧することについて、同意説明文書で説明し同意を得る必要がある。
- ・ 恒常的なデータセンターではなく、臨床試験毎にデータ管理を行う場合、データベースの管理方法、CRF に記載されているデータの確認方法、CRF に記載されている情報の確認の時期、CRF からデータベースへの入力のタイミング・手順、データベースのデータに誤りや訂正事項があった場合の訂正手順等のデータ管理方法を定めておくほうが良い。

14.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年1回定期モニタリングが行われる。

モニタリングはデータセンターに収集される CRF の記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。データセンターは試験の進捗状況を把握し、回収された症例報告書を閲覧することで施設のプロトコル遵守状況などを確認する。また有害事象の発現状況を急総報告及び通常報告で確認し、試験治療との因果関係が否定できない重篤な有害事象報告があった場合には、効果安全性評価委員会に試験継続の可否について諮問することとする。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、効果・安全性評価委員会に提出され、モニタリングに関する規定に従って検討される。定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、研究事務局、研究代表者、施設研究責任者はレポートで指摘された問題点の改善に努める。

研究代表者は、毎年1回、臨床試験の進捗状況並びに有害事象及び不具合などの発生状況を臨床試験機関の長に報告する。また、臨床試験を修了したときは、臨床試験機関の長にその旨及び結果の概要を文書により報告する。

14.1.1. モニタリングの項目

- ① 集積達成状況:登録数－累積/期間別、施設別
- ② 適格性:不適格例/不適格の可能性のある患者:施設
- ③ 治療前背景因子:
- ④ プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由:施設
- ⑤ プロトコル逸脱:施設
- ⑥ 重篤な有害事象:施設
- ⑦ 有害反応/有害事象:
- ⑧ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

・定期モニタリングは効果、有効性に関するデータよりも有害事象、毒性に関するデータをフィードバックすることで、研究者間で情報を共有することを優先する。

14.1.2. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則として予めもしくは試験開始後にデータセンターと研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

1) 違反 violation

臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ② 担当医/施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

違反の例

- ・比較試験において割り付け群以外の群の治療を実施
- ・プロトコル治療中に他の抗がん剤や併用禁止治療を併用(薬剤、放射線治療、外科切除)
- ・複数の患者で継続的に治療レジメン中の特定の薬剤の投与を行わなかった
- ・大幅な過量投与 など

2) 逸脱 deviation

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱。

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱……………望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱(やむを得ない)・・積極的に減らすほどではないもの
- ③ 逸脱(臨床的に妥当)・・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの

* 逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一に優先されるため、個々の患者の状態によりプロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合は上記③「逸脱(臨床的に妥当)」と記録される。臨床的に妥当な逸脱が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。

3) 許容範囲 acceptable deviation

研究組織、または研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

14.2. 施設訪問監査

- ・監査を行う際には監査の方法について記載する。予定していない場合には「必要時以外の監査は予定していない」とする。
- ・施設訪問モニタリングを行う場合、施設外の者が診療情報を閲覧することについて、同意説明文書で説明し同意を得る必要がある。

例: 研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。

研究代表者及び研究事務局が指名する研究組織内の研究者(監査担当者)が本研究参加施設を訪問し、医療機関の承認文書の確認、患者同意文書の確認、CRF 記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)などを行う。

15. 特記事項

- 必要に応じて記載する。

例:腫瘍縮小効果の中央判定

例:附随研究

原則として附随研究は本プロトコールとは別に附随研究計画書を作成しプロトコール審査委員会の審査承認を受けることとする。

16. 研究組織

・本臨床試験が研究助成金などの資金提供を受けている場合には、それらを記載する。

例：厚生労働省がん研究助成金指定研究20 指-1

「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班の一部として行われる

・「臨床研究に関する倫理指針」では侵襲性を有するものを実施する場合には、あらかじめ登録された臨床研究計画の内容が公開されているデータベースに当該研究に係わる臨床研究計画を登録しなければならない。倫理委員会の許可後、臨床研究開始前に臨床試験登録をすることが原則である。

・しかしながら施設によっては倫理委員会開催前に臨床試験登録を要請している場合には記載をする

例：臨床試験事前登録#: 臨床試験事前登録(UMIN-CTR など)の臨床試験 ID

16.1. 研究代表者

研究代表者は一研究につき一人であり、医師でなければならず、行われる研究全ての責任を負わなければならない。

〇〇〇〇

XXXX 病院 △△△

住所: 〒

電話:

FAX:

E-mail:

16.2. 研究事務局

〇〇〇〇

XXXX 病院 △△△

住所: 〒

電話:

FAX:

E-mail:

16.3. データセンター

・試験の規模によりデータセンターは研究事務局が兼ねることとはできる

XXXXXデータセンター

TEL: 0X-XXXX-XXXX

FAX: 0X-XXXX-XXXX

平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

(例: Web登録が可能な場合)

URL: https:// (Web 登録は 24 時間登録可能) XXXX (所属)

16.4. 参加施設および施設代表者と利益相反

	医療機関名	科名(施設名)	施設研究責任者	利益相反の有無

計 人

16.5. 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視(有害事象報告、中間解析審査、モニタリングレポート審査、プロトコル改訂審査など)を受ける。

〇〇〇〇 XXXX 病院 △△△
〇〇〇〇 XXXX 病院 △△△
〇〇〇〇 XXXX 病院 △△△

17. 参考文献

引用文献の書式は、the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)による“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”(Vancouver Style:<http://www.icmje.org/>)に従う。

18. 付表Appendix

- 説明文書・同意書
 - 併用禁止薬
 - 体表面積表
 - 毒性規準(CTCAE v4.0)
 - CRF 一式
- 登録・適格性確認票
登録確認通知
治療前報告
経過記録
腫瘍縮小効果報告
治療中止報告
追跡調査用紙

謝辞

本プロトコルマニュアルは厚生労働省がん研究助成金「がんの集学的治療の早期開発研究体制に関する研究」(20 指-7) 班(代表者: 大津 敦)における研究成果をまとめたものである。本マニュアルはJCOGプロトコルマニュアル ver2.3 を基に、既承認薬の研究者主導型早期臨床試験を対象とすべく作成されたものであり、その作成にあたっては、日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)データセンター/運営事務局のご指導をいただいた。福田治彦先生(データセンター長)、中村健一先生(運営事務局長)、片山宏先生、國枝太史先生、柴田大朗先生、高島淳生先生、水澤純基先生に深謝の意を表す。研究班班員、JSMO ガイドライン委員会、JSMO 事務局および関係していただいたすべての方に感謝の意を表す。

本研究は厚生労働省がん研究助成金「がんの集学的治療の早期開発研究体制に関する研究」(20 指-7) 班によった。

・「がんの集学的治療の早期開発研究体制に関する研究」(20 指-7) 班

大津敦(代表)、安藤正志、石塚直樹、佐藤暁洋、瀧内比呂也、藤原豊、松村保広、南博信、山本信之

・日本臨床研究グループ(JCOG)データセンター/運営事務局

・特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会(JSMO)ガイドライン委員会

室圭(委員長)、向井博文(副委員長)、加藤晃史、照井康仁、藤原豊、山本一仁、吉野孝之

・JSMO 理事長 田村和夫

(敬称略。50 音順)