

プロトコールコンセプト書式

ver 1.0:1999/4/1、ver 1.1:2005/1/31

ver2.0:2009/2/28

【改訂(ver2.0)の目的】

これまでのコンセプトの章構成は、フルプロトコールの章構成と異なっていたため、研究事務局は一旦完成したコンセプトの背景記述を、改めてフルプロトコールの章立てにあわせて書き直す必要があり、そのことがフルプロトコール作成スピード遅延の一因になっていた可能性がある。

一方、コンセプトには 8 ページというページ数制限があったため、背景記述が自ずと限られたものとなっていた。特に疾患そのものに対する説明不足が原因で、非専門家である reviewer にとって理解が難しいという状況もしばしば見られた。

これらを受けて、①フルプロトコールの章構成との対応、②背景記述の充実、の 2 点を主目的として、これまでのコンセプト書式を大幅に改訂した(ver2.0)。背景記述を充実させるため、コンセプトのページ制限は原則 10 ページ以内とする(カバーページと末尾の文献を除く)。また、フルプロトコール作成の効率化のために、特に 2 章の記述に関しては、コンセプトの記載をそのままフルプロトコールに転載できるよう記述することが望ましい。

運営委員会におけるコンセプト承認後、コンセプトの内容をフルプロトコールに転載し、定型的な記述を付け加えた「フルプロトコール初稿フレーム」が、研究支援部門の担当者から研究事務局に送付されるので、プロトコールマニュアルを参考にフルプロトコール初稿を書き上げて、研究支援部門の担当者へ返送すること。

※ カバーページ

- ・ JCOG ホームページ会員専用ページより「プロトコール審査依頼共用カバーレター」をダウンロードして用いる。

※ 章構成と内容

- ・ レベル 2 までの章構成および章タイトルは原則として変更不可とする。レベル 3 以下の章構成および章タイトルは変更可能。
- ・ 目次は不要。
- ・ 各ページにページ数を付けること。カバーページと末尾の文献を除いて原則 10 ページ以内とする。
- ・ フォントは MS P ゴシックを標準とし、本文の文字サイズは 10 ポイントが望ましい。
- ・ 章タイトルに続く番号(例:【P-2.1.1.】)はフルプロトコール(プロトコールマニュアル)の対応する章を示す。記載に関する詳細な説明についてはプロトコールマニュアルも参考にすること。

タイトル

- ・ 試験名を記述。

シェーマ【P-0.1】

- ・ ランダム化比較試験、複数のレジメンの組み合わせ、複数のモダリティの組み合わせの場合、シェーマを作成する。

1 目的【P-1】

- ・ 2~3 行を目安に簡潔に試験目的を記述。対象集団 (stage) と評価する治療法を明確に表現する。
- ・ primary endpoint (原則ひとつ)、secondary endpoint(s) を記述。

2 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学【P-2.1.1.】

- ・ 非専門家が読むことを前提として、対象疾患(当該がん種の疾患概念など)の説明、疫学的事項(疾患の頻度、増加・減少の trend など)、我が国特有の事情など、我が国における状況を中心に、可能なら諸外国との対比を含めて述べる。

2.1.2. 臨床病理【P-2.1.2.】

- ・ 主要な組織型と、それぞれの頻度、標準治療、予後などを簡潔に示す。

2.1.3. 病期別の標準治療と予後の概略【P-2.1.3.、P-2.1.4.】

- ・ 主な stage など主要なサブグループの内訳とそれぞれに対する標準治療とその予後を簡潔に示す。
- ・ TNM 分類を用いる場合は UICG が取扱い規約かいずれのどの版を用いるかを明記する。

2.1.4. 再発/増悪形式【P-2.1.6.】

- ・ 再発/増悪形式およびその時期について、簡潔に記述する。これらの記載は無再発生存期間や無増悪生存期間、再発形式などをエンドポイントとする場合の妥当性を判断する材料となる。

2.1.5. 予後因子/予測因子【P-2.1.7.】

- ・ 対象疾患で知られている予後因子(prognostic factor)や、再発や奏効についての予測因子(predictive factor)があれば記載する。

2.1.6. 対象集団選択の根拠【P-2.1.8.】

- ・ 試験の対象となる stage の特定とその臨床像を記述し、3.1.の適格規準に対応させて「なぜこの対象としたか？」が判るように説明する。原則としてがん種と 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。一般的に用いられている規準についての説明は不要。

2.2. 対象に対する標準治療【P-2.2.】

- ・ 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、およびその場合の予後(生存や再発などの有効性データ)について説明する。
- ・ 海外における標準治療と国内における標準治療が異なる場合には、それらを区別し、必要なら章を分けて記述する。
- ・ 複数のモダリティによる集学的治療が標準治療である場合、それぞれのモダリティ毎に章を分けて記述することが望ましい。
- ・ 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。
- ・ ほとんどの試験において、それを計画するのに主として参照する過去の研究(key trial(s))があるはずである。そのような key trial(s)についてここで試験デザインや主な有効性・安全性のデータ(数値)を記述する。複数の key trials がある時は表にして提示すること。
- ・ 有効性のデータのみならず、標準治療における安全性のデータも提示すること。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 本試験の治療レジメン【P-2.3.4.】

- ・治療レジメン設定の根拠について述べる。過去の同一レジメン・類似レジメンの臨床試験における有効性(生存、再発、奏効割合など)・安全性(一般的な毒性と重篤な有害事象)のデータを記述する。Phase III の場合はそのレジメンを評価した phase II のデータ、phase II の場合はそのレジメンを評価した phase I のデータを特に詳細に記述する。Phase III や複数の治療レジメンからなる phase II では治療レジメン毎に記載する。複数の報告を記述することは表形式で提示すること。
- ・薬剤の併用療法の場合、単剤における主な毒性や有効性データと、併用療法で予期される毒性や有効性データを区別して記述する。
- ・複数のモダリティによる集学的治療が標準治療である場合、それぞれのモダリティ毎に章を分けて記述することが望ましい。
- ・プロトコル治療によって予想される有害反応について記述し、期待される効果とのリスク・ベネフィットバランスについて考察を加える。

2.3.2. 後治療【P-2.3.5.】

- ・当該疾患に対してプロトコル治療終了後に予想される後治療(1st line の試験の場合、2nd line として予想される治療)を、エンドポイントに対する影響の考察とともに述べる。
- ・後治療を規定しない場合、する場合、それぞれの根拠を述べる。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. 計画されている第 III 相試験デザイン(第 II 相試験の場合)【P-2.4.1.】

- ・ phase II の場合、その試験で positive な結果が得られた場合に予定されている phase III における対照群の治療(標準治療)や primary endpoint などの試験概略を示す。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠【P-2.4.2.】

- ・エンドポイントの設定根拠について記載する。特に、Phase III で全生存期間以外を primary endpoint にする場合や、phase II で奏効割合以外を primary endpoint にする場合は、その妥当性を説明すること。secondary endpoints についての記述は必須ではない。

2.4.3. 臨床的仮説【P-2.4.3.】

- ・臨床的仮説と判断規準を明記する。第 III 相試験の場合、優越性試験か非劣性試験かの区別を明記し、非劣性試験の場合は非劣性での判断を行うことの妥当性(例:毒性が軽い、外来治療可能などの有効性以外の試験治療群のメリット)を述べる。

記述例)Phase III

本試験の主たる研究仮説は「試験治療(〇〇療法)群の全生存期間が標準治療(××療法)群に対して有意に上回った場合、〇〇療法をより有用な治療法と判断する」とする。

2.4.4. 本試験の意義【P-2.6.】

- ・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。
- ・特に phase III の場合は、positive results が得られた時のインパクトだけでなく、negative results に終わった際にも重要な知見となり得ることを根拠と共に記述すること。

3. 患者選択規準【P-4.1.】

- ・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。
- ・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、試験で必要な有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと判断される対象を除外する条件を規定するものが除外規準 (exclusion criteria) である。コンセプトでは除外規準の記述は不要。
- ・「～を除く」という規定であっても、原病に関わる記載は適格規準に記述する。(例:「通過障害を伴う場合は対象から除外する」などは適格規準に記述)
- ・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」、「原則として」などは不可。
- ・各条件には 1) からの連番を付ける。
- ・二段階登録の場合には一次登録適格規準、二次登録適格規準を分けて記述する。

1) 疾患(がん種): 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) 確定の有無と許容される方法・検体の規定を明記する。
記載例) 胃原発癌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。

2) 疾患の拡がり・程度: Extent of disease

- ・臨床病期などを記述する。
- ・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。

3) 年齢: Age

- ・〇歳以上、〇歳以下(登録時の年齢で規定する。「〇歳未満」は不可)。
- ・特に事情がない場合には 20 歳未満は対象に含めず、年齢の上限も規定する。

4) PS: Performance status

- ・ ECOG performance status score を用いて規定する。

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。
- ・測定可能病変の有無を問わない場合はその旨明記する。

6) 前治療の規定: Prior treatment

- ・試験の対象となるがんに対する前治療の規定なのか、既往疾患としての他のがん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。
記載例) 他のがん種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。

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

8) 併用薬・併用療法に関する制限事項: Prior or concomitant treatment (必要な場合)

- ・試験で用いられる薬剤との相互作用が知られている薬剤があり、相互作用により予期される有害事象が重篤なものである場合は、除外規準でなく適格規準として制限事項を記載する。

9) 臓器機能(臨床検査値): Laboratory tests

- ・“<”や“>”は使わず、以上: “≥”、以下: “≤”で規定する。
- ・可能な限り「施設基準値の何倍」といった記述ではなく、絶対値で規定する。

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. 治療計画

4.1. プロトコール治療【P-6.1.】

- ・特に複数のレジメンや複数のモダリティによる治療レジメンの場合、「プロトコール治療」の定義を明確に行う。後治療との区別を明確に定義する。
- ・治療変更規準や支持療法などの記述は不要。
- ・ランダム化試験では群別、集学的治療の試験ではモダリティ別に、小見出しをつけてそれぞれ記述する。

記述例 1: 4.1.1 術前化学放射線療法、4.1.2.手術、4.1.3.術後化学療法

記述例 2: 4.1.1. 標準治療群(A 群)、4.1.2. ○○療法群(B 群)

4.2. プロトコール治療完了規準【P-6.2.1.】

- ・プロトコール治療完了とみなす条件(コース数や効果判定、手術の根治性など)を記述する。
- ・化学療法の場合は、決められたコース数でプロトコールを終えるのか、増悪を認めるまで続けるのかを明確にする。

記載例 1: 化学放射線療法 2 コースと、それに引き続く追加化学療法 2 コースが終了した場合をプロトコール治療完了と定義する。

記載例 2: 本試験では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はない。

5. 効果判定の方法と判定規準【P-8.2.5.】

- ・効果判定の時期(○コース毎、○コース終了後、プロトコール治療終了後○日..等)
- ・評価のモダリティ(頭部 CT、胸部 CT、胸部 X 線等、必須のものと許容範囲が明確になるように記述)と判定規準
- ・効果判定を行わない試験では「本試験では効果判定は行わない」と記述。

記載例: 効果判定は胸部 CT および腹部 CT を用いて行う。効果判定時期は 2 コース終了 4 週後および 4 コース終了 4 週後に行う。

6. エンドポイントと統計学的考察

6.1. エンドポイント【P-11.3.】

- ・ primary endpoint と secondary endpoint(s)を明記
- ・ 特殊なエンドポイントを用いる場合には定義をあわせて記述する。一般的なエンドポイントについては定義の記述は不要。

6.2. 登録数設定根拠【P-2.4.3.後半】

- ・ 第Ⅲ相試験: 標準治療群の生存時間分布の推定値(5 年生存割合や生存期間中央値など)とその根拠。臨床的に意味がある群間の差。 α エラー、 β エラー。
- ・ 第Ⅱ相試験: 期待奏効割合や閾値奏効割合、 α 、 β 等
- ・ 予定登録数と予定登録期間の概算

6.3. 割付調整因子【P-5.2.】

- ・ ランダム割付を行う場合の割付調整因子

7. 患者登録見込み【P-2.4.4.】

- ・ 年間登録数の見込みおよび予定登録期間内の登録見込み
- ・ 原則として同一疾患における過去の JCOG 試験での登録実績に基づく。該当するデータがない場合、参加施設の年間適格患者数や手術例数等から推定した結果を記述する。

8. その他特記事項

- ・ 該当する場合、簡潔に記述する。
- ・ 病理中央診断: 病理中央診断を行う研究においては、対象がん種の病理診断上の特性(例: 診断の困難性、施設診断のバラツキの現状など)と中央病理診断が必要な理由、および中央診断を行う項目の概要を記述する。
- ・ 腫瘍縮小効果の中央判定や施設外校閲
- ・ 試料等を用いた附随研究
- ・ 適応外医薬品を用いる場合その取扱いについて

9. 研究班

- ・ 主たる研究班の名称と主任研究者。本試験の研究代表者と研究班の関係を明記。
- ・ 20 指-6「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」班以外で共同研究体制とする研究班があれば何を役割分担するかも含めて明記。

10. 参考文献

- ・ Key trial についての参考文献を記載する。
- ・ コンセプトは原則として 10 ページ以内であるが、参考文献はページ数にカウントしない