

JCOG プロトコルマニュアル version 2.1

JCOG プロトコル審査委員会の審査を受けるプロトコルは本マニュアルに従って作成する。
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 MSP 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 MSP 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 MSP 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。

JCOG データセンター作成

ドラフト(ver.0):	1999年6月26日
第1版(ver. 1.0):	2000年5月22日
第1版再審査提出:	2001年10月9日
JCOG 運営委員会承認(ver. 1.0):	2001年11月5日
JCOG データセンター改訂(v1.1):	2002年1月31日
JCOG データセンター改訂(v1.11):	2005年1月24日
第2版運営委員会承認(ver. 2.0):	2008年9月6日
JCOG データセンター改訂(v2.1):	2009年8月5日

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。

- Japan Clinical Oncology Group
- 研究グループ名(和名・英名問わず):
例:リンパ腫グループ
- 実施主体の研究班名称:
主体となるがん研究助成金もしくは厚生労働科学研究班のいずれか
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
- JCOG 研究番号(一次審査提出時は「JCOGXXXX」と研究略称)
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
- プロトコル名:
例:「〇〇に対する〇〇・〇〇のランダム化比較試験実施計画書」
試験のタイプ名:ランダム化比較試験、ランダム化第Ⅱ相試験*1、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
*1) ランダム化第Ⅱ相試験は「比較試験」とは言わない
- グループ代表者:氏名、所属機関
- 研究代表者:氏名、所属機関、住所、電話番号(内線*2)、FAX 番号、E-mail アドレス
- 研究事務局:氏名、所属機関、住所、電話番号(内線*2)、FAX 番号、E-mail アドレス
*2) 内線番号がある場合は必ず記載すること。
- 承認日・改訂/改正日・発効日:
委員会承認前のドラフトにおいては、プロトコルコンセプト承認日を記載。
プロトコルのプロトコル審査委員会承認後は承認日を加える。
プロトコル改訂/改正の際は効果・安全性委員会の承認日および発効日を加える。
例:200X 年 XX 月 XX 日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PCXXX)
200X 年 XX 月 XX 日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認
200X 年 XX 月 XX 日 ver.1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 XX 月 XX 日発効
200X 年 XX 月 XX 日 ver.2.0 改正 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 XX 月 XX 日発効

2) プロトコル内容変更について(第 13 章も参照)

プロトコル内容変更の際には、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。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。JCOG データセンターが管理する試験においては効果・安全性評価委員会への申請前に JCOG データセンター長の了承が必要。下記の改正とするか改訂とするかは改訂申請受領後に効果・安全性評価委員長が決定する。

改正(Amendment):

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼすプロトコルの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。

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。

改訂(Revision):

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさないプロトコルの変更。効果・安全性評価委員長の承認を要する。効果・安全性評価委員長への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。

医療機関の承認については各医療機関の取り決めに従う。

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。

メモランダム/覚え書き(Memorandum):

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

配布前にグループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

プロトコルのカバーページへの記載は不要である。

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「○○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○○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○○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、JCOG 研究番号を入れる。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JCOG データセンターで行う。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。大きな内容変更はJCOG 運営委員会審査承認を要することとし、その場合のバージョンアップは2.0、3.0のように1の位で示す。小さな内容変更はJCOG データセンター長の責任において行い、1.1、1.2のように小数第1位以下で示す。

6)用語について

- ・「症例」か「患者」か？
プロトコルは患者からの要望があった際には提示するものであり、患者が読んで不愉快に感じる可能性

を最小にする目的で、「症例」は用いず「患者」「～例」などを用いた方が望ましい。「症例報告」、(解析における)「症例の取り扱い」、など、「患者」とすると意味が違ってしまう場合はこの限りではない。

- 「率」と「割合」

「奏効率」や「生存率」で汎用されている「率 rate」は、本来、死亡率やハザードなど「速度」の概念(分母に時間の尺度を持つ)として用いられるべきである。たとえば、「死亡率」の場合の「率」は「単位時間あたり単位人数あたりに発生する死亡」である。ところが、いわゆる奏効率や生存率、有病率の場合は分子も分母も人数であり、速度の概念を含まない。そこで、速度の概念を含む前者を「率」、速度の概念を含まず 0~1 の範囲に収まる後者を「割合 proportion」とすると、区別しやすく、誤解が少ない、という報告がある。JCOG でもこれに従い、「奏効割合」「生存割合」を推奨するため、本マニュアルでは「割合」を優先した。しかし、世界中で「奏効率」「生存率」と汎用されているため、これらの表現を強制するものではない。

カバーページレイアウト例



Japan Clinical Oncology Group

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)
〇〇〇〇グループ

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

JCOG09XX

XXXX に対する XXXX 治療に関するランダム化比較試験実施計画書 ver0.1

英語の試験名を記載

略称: (略称は CRF のヘッダにも用いるため、試験の概要が判別できるものであること。具体的には、「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)

グループ代表者: XXXX (グループ代表者は氏名と所属のみ記載する)
XX 大学大学院医学研究 XXXXX 科

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

200X 年 XX 月 XX 日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PCXXX)
200X 年 XX 月 XX 日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認
200X 年 XX 月 XX 日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 XX 月 XX 日発効
200X 年 XX 月 XX 日 ver.2.0 改正 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 XX 月 XX 日発効

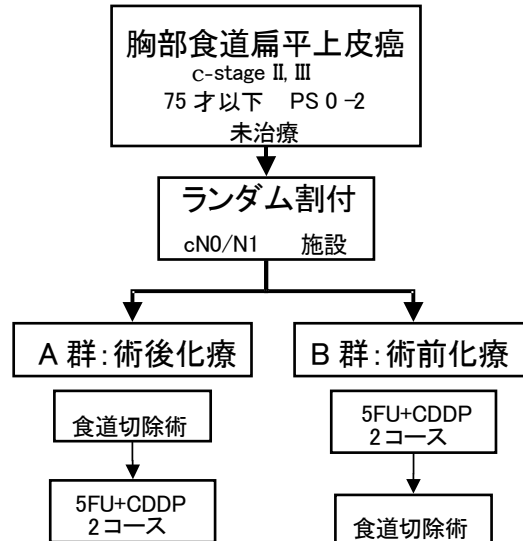
0. 概要

2 ページ以内で試験の概要を記載する。以下の①～③に該当するデザインの試験では、冒頭にシェーマをつける。

- ① すべてのランダム化試験(第Ⅱ相、第Ⅲ相)
- ② 複数のレジメンの組み合わせによる第Ⅱ相試験
- ③ 複数のモダリティの組み合わせによる第Ⅱ相試験

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。

原則として薬剤投与量は不要。

原則として、標準治療はA群で左側または上、試験治療はB群で右側または下に配する。

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不要。

0.4. 治療

プロトコル治療の全体像、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:○年。追跡期間:登録終了後△年。総研究期間:○+△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。

0.6. 問い合わせ先

下記カッコ内のXXX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、XXX.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOGデータセンター(XXX.)

有害事象報告:JCOG効果・安全性評価委員会事務局(XXX.)

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	6
0.1. シーマ	6
0.2. 目的	6
0.3. 対象	6
0.4. 治療	6
0.5. 予定登録数と研究期間	6
0.6. 問い合わせ先	6
1. 目的	10
2. 背景と試験計画の根拠	11
2.1. 対象	11
2.2. 対象に対する標準治療	12
2.3. 治療計画設定の根拠	12
2.4. 試験デザイン	13
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	15
2.6. 本試験の意義	15
2.7. 附随研究	16
3. 本試験で用いる規準・定義	17
3.1. 病期分類規準(例)	17
3.2. 切除不能胃がん(例)	17
4. 患者選択規準	18
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	18
4.2. 除外規準	20
5. 登録・割付	21
5.1. 登録の手順	21
5.2. ランダム割付と割付調整因子	22
5.3. 多段階登録	23
6. 治療計画と治療変更規準	24
6.1. プロトコール治療	24
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	28
6.3. 治療変更規準	29
6.4. 併用療法・支持療法	33
6.5. 後治療	34
7. 予期される有害反応	35
7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応	35
7.2. 併用化学療法や集学的治療により予期される有害反応	35
7.3. 有害事象/有害反応の評価	36
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	37
8.1. 登録前評価項目	37
8.2. 治療期間中の検査と評価	37

8.3.	治療終了後の検査と評価項目	39
8.4.	スタディカレンダー	41
9.	データ収集	42
9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM: CRF)	42
9.2.	放射線治療品質管理・品質保証に関するもの	43
10.	有害事象の報告	44
10.1.	報告義務のある有害事象	44
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	44
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	45
10.4.	効果・安全性評価委員会での検討	45
11.	効果判定とエンドポイントの定義	46
11.1.	効果判定	46
11.2.	解析対象集団の定義	49
11.3.	エンドポイントの定義	50
12.	統計的事項	55
12.1.	主たる解析と判断規準	55
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	56
12.3.	中間解析と試験の早期中止	56
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	59
12.5.	最終解析	59
13.	倫理的事項	61
13.1.	患者の保護	61
13.2.	インフォームドコンセント	61
13.3.	個人情報の保護と患者識別	62
13.4.	プロトコルの遵守	63
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	63
13.6.	プロトコルの内容変更について	63
14.	モニタリングと監査	65
14.1.	定期モニタリング	65
14.2.	施設訪問監査	67
14.3.	放射線治療の品質管理・品質保証活動	67
15.	特記事項	68
15.1.	例:腫瘍縮小効果の中央判定	68
15.2.	病理診断の中央判定(病理中央診断)	68
15.3.	附随研究	68
16.	研究組織	69
16.1.	本試験の主たる研究班	69
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP:日本臨床腫瘍研究グループ)	69
16.3.	JCOG 代表者	70
16.4.	研究グループとグループ代表者	70
16.5.	研究代表者	70
16.6.	研究事務局	70
16.7.	放射線治療研究事務局	70

16.8.	外科手術研究事務局.....	70
16.9.	薬物療法研究事務局.....	71
16.10.	病理中央診断事務局.....	71
16.11.	病理判定委員.....	71
16.12.	参加施設.....	72
16.13.	JCOG プロトコール審査委員会.....	73
16.14.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	73
16.15.	JCOG 監査委員会.....	73
16.16.	データセンター/運営事務局.....	73
16.17.	放射線治療品質管理・品質保証支援組織.....	74
16.18.	プロトコール作成.....	74
17.	研究結果の発表.....	75
18.	参考文献.....	76
19.	付表 APPENDIX.....	76

【一次審査提出時の添付資料】

- 説明文書・同意書
- CRF ドラフト
- 薬剤添付文書

【二次審査提出時の添付資料】

- 説明文書・同意書
- ケースレポートフォーム一式
- Performance status scale (ECOG)
- 薬剤添付文書

【二次審査承認後、施設への配布時に添付する資料】

- 説明文書・同意書
- ケースレポートフォーム一式
- Performance status scale (ECOG)
- 体表面積表
- 毒性規準 (CTCAE v3.0)

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。
- 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。
- 「エンドポイント endpoint」は、元々「end」の「point」すなわち「終点」「ゴール」「目標」を指し、転じて「目的」の意味でも使われるが、臨床研究/臨床試験においては“outcome measure”(結果を測るものさし)の意味で用いられるため、JCOG では「エンドポイント」を「目的」の意味では用いない。

例 1) phase III

遠隔臓器転移を有する(stage IV の)〇〇癌患者に対する XXX 療法の臨床的有用性を標準治療である YYY 療法とのランダム化比較にて評価する。

Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints は無増悪生存期間、有害事象発現割合とする。

例 2) phase III

切除可能な stage 〇の〇〇癌患者に対する XXX 療法による術前補助化学療法が、標準治療である外科切除単独に対して優れていることをランダム化比較にて検証する。

Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints は無増悪生存期間、治癒切除割合、有害事象発現割合とする。

例 3) phase II

遠隔臓器転移を有する(stage IV の)〇〇癌患者に対する XXX 療法の有効性と安全性を評価する。

例 4) feasibility study/pilot study

切除可能な stage 〇の〇〇癌患者に対する XXX による術前補助化学療法の有用性評価のための第 III 相試験の準備として、同療法の実施可能性を評価する。

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。
- 目標とする日本語レベルは新聞の日本語
- 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

2.1.1. 疫学(または疾患概念と疫学的事項)

- 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。複数の臓器がん領域に渡る JCOG における当該試験の位置づけ・重要性を示す上で、どの程度の common disease、あるいは rare disease なのかを示すことは必須であるため、省略不可とする。
- 試験の意義を非専門家に理解してもらう上で必要と判断される場合は、項タイトルを「疾患概念」や「疾患概念と疫学的事項」などとし、疾患概念の説明を加えること。

2.1.2. 臨床病理

2.1.3. 病期分類

- 主な組織型、stage などの主要なサブグループの内訳を示す。

2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

- 2.1.3.のそれぞれに対する標準治療とその予後を簡潔に示す。

2.1.5. 腫瘍関連合併症

- 対象疾患に起因する特徴的な合併症、特に治療における患者管理において注意すべき合併症とその対処について説明する。**治療による有害反応は 2.3.に記述すること**。試験の対象とする stage での合併症について記述すればよい(stage I～ II 対象の試験において、まず stage IV のみでしか生じないものは記載不要)。
- 小細胞肺癌における SIADH、多発性骨髄腫における腎不全やアミロイドーシス、胃癌における潰瘍性病変からの出血、大腸癌による腸閉塞などが該当する。

2.1.6. 再発/増悪形式

- 根治的外科切除や標準治療により腫瘍消失が得られた後の再発形式や、腫瘍縮小が得られた後の増悪形式について主なものを記述する。再発時期について特徴があれば記述する(例:食道癌治療切除後の再発はほとんど3年以内に見られる。乳癌治療切除後の再発は10年以上経ってから見られることもまれでない、など)。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。
- 再発/増悪の診断における疾患特異的な問題点があれば記述する(例:胃癌の腹膜転移は腹水や腸閉塞が出現するまでは画像検査では診断できないなど)。

2.1.7. 予後因子/予測因子

- 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)を引用文献とともに記述する。ハザード比やオッズ比が文献に示されている場合はその点推定値や区間推定値(信頼区間)とともに表形式でまとめる。割付調整因子選択の妥当性の検討に必要である。

2.1.8. 対象集団選択の根拠

- 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。
- なお、20 歳未満の未成年患者を試験に組み入れるにあたっては、ヘルシンキ宣言でも述べられているよう

に、「患者本人だけでなく法的な資格を持つ代理人（親権者など）からも同意が必要である」などの特別な配慮が必要であり、背景の記述や説明文書、同意文書の書式も、成人のみの試験の場合と同じであってはならない。未成年者を試験に組み入れることが妥当かつ重要である場合はそうした配慮を行った上で適格規準の年齢下限を20歳未満の年齢に設定することは可であるが、その妥当性が十分示せない場合は安易に未成年者を組み入れる適格規準にしないこと。未成年者を組み入れる適格規準にする場合はその妥当性について本項に記載する。

- 説明した対象集団から、実際に個々の適格規準、除外規準で対象を絞りこんだ点についても記述する。年齢の下限（特に未成年者を組み入れる試験の場合）、上限の根拠、PS の上限の根拠、造血機能、肝機能、腎機能、肺機能などの根拠を記述する。特に臨床試験で一般的に用いられている規準と異なる場合には必ず記述すること。除外規準については、JCOG で一般的に用いられるもの以外が必要な場合のみ説明する（イリノテカンの試験での「下痢」に関する規定など）。

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、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。
- 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の治療についての概略も記述すること。試験で実際に規定する手術手技などの詳細は原則として「6.1.3.外科的切除術」で記述する。試験の rationale に関係する場合はここで概略を記述する。
- 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。
- 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。計画する試験が phase II であっても phase III であっても、試験計画時の時点での標準治療を決めた（いくつかの）phase III が存在する。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見やすくするなど配慮すること。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 薬剤

- 開発の主な経緯や、作用機序や特徴、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、薬剤選択の根拠となった主たる毒性のみでよい。
- 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。日常保険診療下で行う時は薬剤費（1回投与分、総投与分としての見込み）も記述する。研究費で購入する場合は「施設は保険請求しない」ことを明記し、かつ「15.特記事項」にも章立てして明記すること。

2.3.2. 外科切除術

- 外科的手術手技の評価や外科切除を含む集学的治療の試験の場合、試験で用いられる手術手技について説明する。手術手技の評価を目的とする場合は、切除範囲や郭清範囲をシェーマを用いて図示するなど、可能な限り非専門家にも理解できるよう工夫する。シェーマを含む詳細記述は、rationale を示すのに有用と思われる場合はここに、そうでなければ「6.1.3.外科的切除術」に配する。
- 術前化学療法（放射線治療）＋切除術の場合、化療後や放治後に手術を行うことで合併症のリスクが高まる可能性があることに言及し、（データがあればデータを示す）それがリスクとベネフィットのバランスで考えた場合に試験の rationale を損なわないことを説明する。

2.3.3. 放射線治療

- 放射線治療法や用量自体の評価を目的とする場合や、放射線治療を含む集学的治療の試験の場合、用量や照射野の規定・放射線治療計画の決定根拠などを説明する。
- 照射野はシェーマを用いて図示することが望ましい。照射野が rationale を示すのに有用と思われる場合はここに、そうでなければ「6.1.2.放射線治療」に記載する。

- 化学放射線療法の場合、化学療法と放射線治療の併用によって増強する毒性についても言及する。データがある場合は提示すること。

2.3.4. 本試験の治療レジメン

- 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）のデータを詳細に記述する。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。
- 入院治療と外来治療の別も記述する。オプションとしては、「必ず入院にて行う」、「入院治療を原則とするが外来治療も可とする」（ただしこの場合適切な来院間隔を治療計画の中に示すこと）、「第 1 コースは入院とするが、第 2 コース以降は外来通院治療も可とする」、「入院治療・外来通院治療の別は問わない」などが考えられる。
- 複数の臨床試験の報告を紹介する際には、全生存期間（中央値 Median survival time: MST や 5 年生存割合）、奏効割合、毒性の程度や頻度などは文章で羅列せず、可能な限り表形式でまとめ、本文中に挿入する。
- プロトコル治療により期待される効果と予期される有害反応について記述する。リスクとベネフィットのバランスに対する考察も加える。

例)

・表 1 に示すごとく、化学放射線療法と放射線単独治療のランダム化比較試験の 3 つの報告では・

表 1

報告者	報告年	薬剤	照射量(cGy)	CR 割合	2 年生存割合
Araujo et al. ⁶⁾	1991	5FU/MMC/cisplatin	5,000/5,000	75% vs. 58%	38% vs. 22%
Herskovic et al. ⁷⁾	1991	5FU/cisplatin	5,000/6,400	73% vs. 60%	38% vs. 10%
Roussel et al. ⁸⁾	1988	MTX	5,600/4,500	記載なし	12% vs. 6%

2.3.5. 後治療

- 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。エンドポイントの選択が適切かどうかの判断材料となる。
- 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

- 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）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標準治療とみなせる、または第 III 相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。
- 以下の項目について、第 3 レベルの章に分割して記述の中に盛り込むことが望ましい。

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）

- 集学的治療の phase II の場合、試験デザインの妥当性を検討するには、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 デザインの情報が必要であるため、phase III で予定されている対照群の治療（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

- 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。

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。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。

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。

- 登録数の設定に必要なパラメータ(例:MST、5年生存割合、奏効割合などの過去のデータおよび期待できる上乗せ効果、臨床的に意味があると判断される上乗せ効果など)を根拠と共に示す。登録数の設定は主たる試験の結論を導くために必要な数字であるため、ここで必要なパラメータは、primary endpointに関するものである。ここでは登録数設定の根拠となったパラメータと設定した登録数を記述するのみでよく、統計的考察を含む詳細は「12.2.予定登録数・登録期間・追跡期間」で述べる。

例)Phase III

したがって、本試験では5年生存割合として〇%の上乗せ効果を期待することとし、両群の全生存期間の真の差が5年生存割合で〇%に相当する差より小さければ、臨床的に意義なしと判断することとした。

以上のパラメータを用いて後述(「12.2.予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)する考察に基づいて必要登録数を計算し、登録期間〇年、追跡期間△年として、両群計XXX例を登録予定登録数とした。

2.4.4. 患者登録見込み

- 当該疾患に対する過去の登録状況*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。
 - *当該グループのJCOGスタディによる登録実績がある場合はそれを最優先する。
- 同一疾患に対して当該グループで他に臨床試験を行っている場合は、その試験と対象が重複しないことを明記する。やむを得ず重複する場合はその旨を説明すること。JCOGの試験でなくても当該グループの参加施設が参加している他の大きな試験(市販後臨床試験など)がある場合は、それとの関係も記述する。

2.4.5. 割付調整因子設定の根拠

- ランダム化試験で動的割付*(最小化法など)を行う場合、動的割付の際に調整する因子と、その選択根拠もここで記述する。
 - *従来、割付層別因子と呼ばれていたが、正しい呼称ではないためJCOGのプロトコールでは用いない:「5.2.ランダム割付と割付調整因子」の解説参照。ただし慣習的な使用や学会発表においてはその限りではない。
- 割付調整因子に含める必要があるのは、もし大きく偏った場合に primary endpoint に影響して治療効果の差を正しく評価できなくしたり解釈を困難にしたりする因子である。したがって、ここでは全生存期間が primary endpoint である第Ⅲ相試験においては過去の全生存期間に関する予後因子の evidence が述べられ、無再発生存期間が primary endpoint である第Ⅲ相試験においては再発に関する予後因子(予測因子)の evidence が述べられる必要がある。「2.1.7.予後因子/予測因子」の記載を受けて、2.1.7.で述べた予後因子のうち、どれを採用したかを根拠とともに述べるのが望ましい。2.1.7.で示したハザード比やオッズ比の数値を再掲する必要はない。

1) 施設

第Ⅲ相試験では特に理由がない限り調整因子に含める。

例)

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整はJCOGにおける標準となっている。

2) β 2-MG, CRP によるリスクグループ(例)

β 2-MG, CRP の組み合わせによるリスクグループの報告(下表)に基づき、Low/Intermediate/High の3カテゴリーとする。

Risk group	条件	生存期間中央値
Low	β 2-MG<6 mg/dL かつ CRP<6 mg/dL	54ヶ月
Intermediate	β 2-MG、CRP いずれかが \geq 6	27ヶ月
High	β 2-MG \geq 6 かつ CRP \geq 6	6ヶ月

2.4.6. 病理中央診断について

- 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。

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.、2.2.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。
- 通常、「予期される expected」は、好ましいものか好ましくないものかを問わず「evidence をもって予想できる」の意であり、「予期される有害事象」はこの意味で用いられる。一方、ここで言う「予想される foreseeable/anticipated」とは、必ずしも evidence があるもののみに限らず、論理的に推定・推察し得る利益や危険も含まれる。

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。
- ただし、研究費で購入して配布する薬剤を用いるような場合を除き、通常の JCOG 臨床試験では標準治療またはその可能性のある治療法のオプションが行われる。試験の治療レジメンで用いる薬剤はいずれも市販薬剤であり、薬剤費を含む診療費はいずれも患者の保険より支払われるため、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のでそのことを明記する。

例)

本試験で用いる薬剤はいずれも本試験の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、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。まず本試験特有の工夫を示す。
- 次に、JCOG 試験一般として、定期モニタリングにより、定期的に毒性の程度や頻度がチェックされ、予想されるレベルを超えていると判断される場合は試験中止を含む試験計画の変更が検討されることや、予期されない有害事象は JCOG の安全性情報報告システムに従って報告、審査され、必要に応じて施設への情報伝達がなされるなど、本試験において、患者のリスクを最小化する努力が最大限行われていることを主張する。

後半部の例)

- これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

施設(医療機関)に対する注意事項(適応外使用を含む場合)

- 本試験のプロトコル治療の実施に際して、施設では、通常の一般診療と同様に保険請求を行うため、事後的に保険査定を受ける可能性がある。しかし、施設の損失が発生した場合も JCOG 研究組織として補填する仕組みを持たないため、その場合は参加施設(医療機関)の損失となる。実際に施設の損失が発生した場合には試験の継続参加の可否を施設研究責任者と研究代表者/研究事務局間で慎重に協議する。各施設の研究責任者はそのことも含めて施設 IRB および医療機関の長の承認を得ること。

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。
- 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記述すること。言い換えれば、negative results に終わったときに有用な

臨床的結論が得られない phase III は意味がない。

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)や割付調整因子、治療前評価項目に関する規準や定義が該当する。「切除不能胃がん」、「進行乳がん」、非ホジキンリンパ腫における International Index 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ため、診断規準や規約の名称のみでなく、バージョンを明記するとともに、試験で用いる実際の定義の内容(要約・抜粋可)を文章または表で記述すること。試験で用いない stage の定義は省略してもよい。
- 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. 病期分類規準(例)

病期分類(staging)には TNM 分類第 5 版 (1997 UICC)¹⁷⁾を用いる。

	N0	N1	M1
T1	I	IIb	IV
T2	IIa	IIb	IV
T3	IIa	III	IV
T4	III	III	IV

T1: 腫瘍浸潤が粘膜固有層または粘膜下層にとどまる

T2: 腫瘍浸潤が固有筋層にとどまる

T3: 腫瘍浸潤が食道外膜に及ぶ

T4: 腫瘍浸潤が食道周囲臓器に及ぶ

N0: 所属リンパ節転移なし

N1: 所属リンパ節転移あり

M1: 遠隔転移

ただし、主病巣が胸部下部食道の場合の腹腔リンパ節転移、主病巣が胸部上部食道の場合の頸部リンパ節転移は M1a(旧規約の M1 LYM)として stage IV に分類する。

3.2. 切除不能胃がん(例)

以下の①～③をすべて満たすものを「切除不能胃がん」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。

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、治療法の有効性が示された場合にその治療を適用することが妥当とみなせる対象集団を規定するものが適格規準 (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う。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。

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。
- ・ 登録システムは曖昧さを許さないため、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胸部食道扁平上皮癌」は不可。
「胸部食道癌 (主占居部位が Ut、Mt、Lt のいずれか)」と「内視鏡生検にて組織学的に確認された扁平上皮癌」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 (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) 診断の有無と許容される方法・検体の規定を明記する。
例) 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。

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。JCOG の標準は登録日を含まない 28 日以内である。つまり登録日を day0 として day28 まで許容される。ただし、進行が遅いがん種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)。

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。)

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。
 - 「評価可能病変」は用いない。
 - 例)測定可能病変を有する。(測定可能:CT または MRI で長径 2 cm 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。
 - 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
 - ② 抗癌剤の蓄積毒性を考慮し、当該疾患に限らず他のがん腫に対する既治療例も除く
 という 2 つの観点による。治療レジメンが比較的短期のもので、薬剤の総投与量が少ない場合(例:2 コースの化学放射線療法)や、試験で用いる薬剤の予期される毒性が過去の抗癌剤や放射線治療による蓄積毒性と関連しないことが知られている場合(血液毒性が弱い薬剤など)は、①の当該疾患に対する規定のみが妥当な場合もあるが、それ以外の場合は②の観点からの、「他のがん腫に対する化学療法や放射線治療の既治療例も除く」ことが妥当である場合が多いと思われる。
 - 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。
 - 特定の既往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。
- 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) 併用薬・併用療法に関する制限事項: Prior or concomitant treatment (ある場合)
- 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
- 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) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑦ ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑧ 血清クレアチニン $\leq 1.3 \text{ mg/dL}$
 - ⑨ クレアチンクリアランス* $\geq 70 \text{ mL/min}$
 - “<”や“>”は使わず、以上:“ \geq ”、以下:“ \leq ”で規定する。
 - 検査項目毎に検査日の許容範囲を規定する。JCOG 標準は、一般的な採血による血液検査や生化学検査は「登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同じ曜日の検査は許容)」、呼吸機能検査や負荷心電図などの特殊検査は「21 日以内」または「28 日以内」でもよいとしている。ただし、stageIV や PS が悪い患者を対象とし、短期間に病状や臓器機能が変化する可能性が高い試験においては、当然短く規定する必要があるし、進行の遅いがん種ではもっと長い規定が適切な場合も有り得る。
 - 肝浸潤・腎浸潤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 / mm^3 、血小板数は $\times 10^4 / \text{mm}^3$ 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。JCOG 標準は後者とする。
 - 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しないかを明記する。
 - また、腫瘍からの出血が予想される対象を試験に組み入れる場合、貧血に対して繰り返して輸血を行っているような患者が適格となり登録される可能性がある。こうした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。

血液ガス分析時のヘモグロビンは許容されないの、その旨明記する。

- 生化学: 絶対値または施設基準値との比で規定
施設によって単位が異なる場合、データセンターのデータベースに登録されている単位を用いる。(試験開始前の調査で確認する)
 - 「AST(GOT)/ALT(GPT) ≤ ○○」のような包括的表現ではなく、「AST(GOT) ≤ ○○」「ALT(GPT) ≤ ○○」と別々に記載する。
 - 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。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。また、クレアチニンは男女で基準値が異なることもあり、現時点では絶対値(例:クレアチニン ≤ 1.2 mg/dL)で規定する方が望ましい。
 - クレアチニンクリアランス: 体表面積補正は行わず実測値で規定する。かつ24時間法をJCOGでの標準とする。日本腎臓学会の見解によれば、「体表面積補正が必要な場合」とは、a) 発達段階にある小児のGFRの評価(個人および集団)、b) 体格、筋肉量などの異なる個人、集団を比較するとき(成人)、のいずれかとされている(日本腎臓学会誌2001;43(1):1-19)。すなわち、体表面積補正は(特に)集団の比較を行う際に必要なものであって、患者個人の腎排泄能を示すのはむしろ絶対値である。
 - 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。左心駆出率については、すぐに心エコーを実施できない施設もあること、および胸郭の形状などによって駆出率算出が極めて困難な患者も存在することを考慮し、適格規準に含める場合は、事前に十分全参加施設の研究者と相談すること。
 - FDP: 施設によっては、total FDP、FDP-D-dimer、FDP-E のいずれかしか測定できない場合もあることから、適格規準に含める場合は事前に十分全参加施設の状態を把握して無理のない規定を行うこと。
 - PT・APTT: 施設によって単位が「秒」の場合と「%」の場合があり、適格規準とするのは推奨されない。
- 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

- 一般的に除外規準に挙げられる項目としては、以下のようなものがある。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「○○により悪化すると思われる心疾患」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。
 - 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
 - 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
 - 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。
 - ウィルス肝炎 例: HBs 抗原陽性またはHCV 抗体陽性
 - その他の感染症 例: HIV 抗体陽性
 - 慢性肺疾患 例: 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫を合併
- 以下の項目は原則として含める。
- 1) 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に含まない)。
 - 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
 - 3) 38°C以上の発熱を有する。
 - 4) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性
 - 5) 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。
 - 6) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

JCOG データセンターで登録を行う試験では下記の文面をそのまま用いる。

【Web 登録なしの場合】

対象患者が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ことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票を FAX 送信する。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

研究事務局の医師名と連絡先(TEL・FAX・e-mail)を明記。

【Web 登録ありの場合】

対象患者が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ことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票を FAX 送信する。

JCOG Web Entry System による登録(登録適格性確認票の送付は不要)も可能である。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

患者選択規準に関する問い合わせ先

研究事務局の医師名と連絡先(TEL・FAX・e-mail)を明記。

5.1.1. 登録に際しての注意事項

【Web 登録なしの場合】

- 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) 電話登録の場合、登録後 2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターへ送付する(郵送、FAX、または手渡し)。
- 3) 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、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。
- 5) 登録完了後に「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。
- 6) 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。
- 7) 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。
- 8) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(Dubois 式: 体表面積(m²) = 体重(kg)^{0.425} × 身長(cm)^{0.725} × 71.84 ÷ 10,000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。

【Web 登録ありの場合】

1) 電話登録・FAX 登録・Web 登録共通事項

- 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。
- ③ 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。
- ④ 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(Dubois 式: 体表面積(m²) = 体重(kg)^{0.425} × 身長(cm)^{0.725} × 71.84 ÷ 10,000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。

2) 電話登録・FAX 登録の場合

- ① 電話登録の場合、登録後 2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターへ送付する(郵送、FAX、または手渡し)。
- ② 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ③ データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、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。
- ④ 登録完了後に「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

3) Web 登録の場合(Web 登録には、JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要となる。)

- 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郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

・ランダム割付の方法には以下のものがある。JCOG データセンターで登録を行う比較試験においては、どの方法を用いるかは JCOG データセンターと相談すること。

- ① 単純ランダム割付 Simple randomization
常に一定の確率(通常 1 対 1)で割り付ける
- ② 静的ランダム割付 Static randomization(stratified randomization)
ブロック法 Blocked randomization
層別ブロック法 Blocked stratified randomization
(いわゆる層別ランダム割付。層別に用いる因子が割付層別因子)
- ③ 動的ランダム割付 Adaptive randomization(Adaptive stratification method)
バイアスコイン法 Biased coin method
最小化法 Minimization method
(バランスをとる因子を割付調整因子と呼ぶ)

・ランダム化比較試験(第Ⅲ相試験またはランダム化第Ⅱ相試験)においては、治療群がランダム割り付けられること、および割り付けを行う場合に調整する因子(層別割付因子や動的割付調整因子)について記述する。

・層別割付や動的割付調整因子による調整は、治療効果の差よりも明らかにエンドポイントに大きな影響を与える因子について、群間で不均等が生じないようにするためであり、通常、既に確立された予後因子の中から選ばれる。附随研究(遺伝子解析など)での群間差を減らす目的で検体提供への同意の有無を調整因

子に加えることは原則として不可。

- ランダム化の割付調整因子は、施設を含めて 3 つ程度が適当である。割付調整因子の決定根拠は「2. 背景」に記述する。ただし、施設のみを層別または調整因子とすることは予測性を高めるため望ましくない。
- 割付調整因子の「層(カテゴリー)」については、例えばPSを「0と1」と「2」に分ける層とするよりは、「0」、「1」、「2」のように別の層とする方が望ましい。前者では「0と1」でバランスが取れることは保証されないからである。ある層が非常に少ないと予想されても予想に反することもあり、バランスが崩れていることが結果の解釈に影響を及ぼし得る。
- ランダム化についての詳細な手法はプロトコルには明記しない。データセンターと研究事務局/研究代表者間の内規とし、記録はデータセンターが保管する。

例)

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②PS(0 vs. 1 vs. 2)、③stage(II vs. III)で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

5.3. 多段階登録

- 二次登録を行う場合、二次登録の適格規準は原則として4章に記述する。しかし、二次登録の内容によっては、本章や他の適切な箇所に適格規準を記載し、4章には参照箇所を明記する。
- 初回登録後に導入療法を行い、ある条件を満たした場合に二次治療として複数の維持療法をランダムに割り付けるような試験においては、多段階登録があり得る。この場合の章構成は以下とする。
 - 4.1.一次登録の適格規準
 - 4.2.除外規準
 - 5.1.一次登録の手順
 - 5.2.二次登録の手順
 - 5.3.ランダム割付と割付調整因子
- 多段階登録は、プロトコルや登録システムが複雑となるため、あらかじめデータセンターとの十分な相談が必要である。
- 多段階登録を行う場合、「一次登録」、「二次登録」・・と表現する。「仮登録」「本登録」は用いない。
- 該当しない試験ではこの章立ては不要。

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。「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）。有効性を高める意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

6.1. プロトコル治療

- 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。
- 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、「プロトコル治療」の定義を明確に行う。後治療との区別も明確に定義する。
- 複数コースからなる治療レジメンの場合、何コースをもって「プロトコル治療完了」とみなすかを明記する。
- 効果や毒性などによってコース数や次に進むレジメンが異なるような場合は、その判断規準を明確に示す。
- 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。ただし、手術や放射線治療がプロトコル治療に含まれる場合は、手術室予約や放射線治療計画に時間を要するため、「登録後 14 日以内」や「登録後 28 日以内」なども許容される。
- 「コース開始規準」は第 2 コース以降に適用し、第 1 コースの開始に際してはコース開始規準や適格規準は適用しない。
- 「登録時に適格規準を満たしたが治療開始前に検査値が適格規準を満たさなくなった」という場合、治療を開始してもプロトコル逸脱/違反とはならない。そのため、登録後の治療開始までの期間は十分に短く決める必要がある。十分短く設定しても、治療開始前に臓器機能の検査値が悪化して担当医判断により治療を開始せず「プロトコル治療中止」となる場合もあり得るが、それが頻発するようなら適格規準を再検討する必要がある（ごく少数例生じるのは問題とされない）。なお Southwest Oncology Group (SWOG) においては、「登録当日または登録翌日」に治療を開始しなければならないとしている。つまり治療開始予定日が登録当日か翌日でないと登録が受け付けられない。

例)

登録後 4 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 5 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。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。

登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコル治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

「6.3.治療変更規準」は第 1 コース開始時には適用しない。

- プロトコル治療中の入院・外来の別を明記する。入院治療に限る、入院治療を原則とするが外来治療も可とする、第 1 コースは必ず入院とするが、第 2 コース以降は外来治療も可とする、などのオプションが考えられる。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。

6.1.1. 化学療法

- 比較試験の場合、群毎に分けて記載する。
- 治療レジメンについて、薬剤名、投与量、投与方法、投与日を明記する。
- コースの表現は「○週 1 コースとして×コース行う」を標準とする。
(薬剤投与が 1 週間、3 週 1 コースのレジメンの場合、「3 週間隔で×コース」という表現に対して、4 週 1 コースと解釈したための系統的逸脱の事例がある。)
- 登録から治療開始までの期間を規定する。
- 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。
- 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。

- 「～の場合、○コース追加してもよい」は不可。「～の場合は○コース追加する。～の場合は終了」など、追加の条件を明確にする。

例)

登録後、1週間以内に化学療法を開始し、以下のレジメンを4週1コースとして最大4コース繰り返す。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
5FU	800 mg/m ²	civ	day1～5
CDDP	80 mg/m ²	div	day1

- 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、CDDP は 1 mg/body(2 mL)単位で切り捨てて決定する。
- 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- 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。

6.1.2. 放射線治療

以下の項目につき、各試験の放射線治療研究事務局と相談の上適切に記載する。

1) 開始時期と休止期間など

放射線治療の開始時期、予定休止期間の有無、祝祭日などの扱いについて記載する。

例)

放射線治療は化学療法 1 コース目の day1 に開始する。予定休止期間は設けない。祝祭日などにより照射が不可能となった場合は翌治療日に順延するが、線量は変更しない。

2) 線量と分割法

1 回線量、1 日照射回数、週間治療日数、総治療回数、総線量、総治療期間、許容総治療期間などにつき記載する。また多分割照射がある場合には同日の治療間隔についても記載する。総線量や総治療期間に幅を持たせる場合は「〇～× Gy(基本は〇Gy)」とする。

例)

1 回 1.5 Gy、1 日 2 回(午前/午後)、週 5 日、計 30 回、総線量 45 Gy、総治療期間 19 日、許容総治療期間 42 日間とする。

午前/午後の治療間隔は 6 時間以上空け、治療実施時刻を放射線治療照射録に記載する。

3) 放射線治療装置

必要とする放射線治療装置のエネルギー、線質、Source Surface Distance: SSD/Source Axis Distance: SAD などについて記載する。

例)

以下の全てを満たす装置を用いる。

①4-6MV の X 線発生装置

②Source Axis Distance (SAD)が 100 cm 以上

4) 標的体積(target volume)

肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)、臨床標的体積(clinical target volume: CTV)、計画標的体積(planning target volume: PTV)等の定義につき記載する。治療の途中で治療計画を変更する場合にはその際の GTV、CTV、PTV の変更の可否についても記載する。

また照射野の形成法、多門照射における照射法等について記載する。

付表または本文中の図として、典型的な症例に対する照射法のシェーマをつけることが望ましい。

例)

肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

GTV は、画像診断等により明らかに腫瘍が存在すると判断される領域の体積である。肺野条件 CT(レベル -700、ウィンドウ幅 2000)を基準として、必要に応じて、他の表示条件で検討した上、腫瘍が存在すると判断される範囲を決定する。Spiculation 部分など腫瘍浸潤の疑われる部分は GTV に含める。自由呼吸下にて Long scan time CT を用いる場合は GTV を規定できない。

臨床標的体積(clinical target volume: CTV)

CTV は、上記の GTV と同一とする。

内的標的体積(internal target volume: ITV)

ITV は、CTV に臓器移動に対する margin を加えた標的体積であり、治療計画用 CT の撮影方法により、CTV と区別できる場合とできない場合がある。自由呼吸下にて Long scan time CT を用いる場合は、直接 ITV を決定できる。呼吸同期、追従照射を行う場合は、同期・追従精度に応じた Internal margin を CTV に加えることで ITV を決定する。

計画標的体積(planning target volume: PTV)

PTV は、ITV に対して患者およびビームの位置合わせに関する不正確性を表す setup margin (SM)を考慮した領域であり、SM を ITV に三次元的に加えることで決定される。SM は原則 5 mm とする。

照射野の形成には multileaf collimator を用いる。

Leaf margin は 5 mm 程度とする。

線量制限を守るために 5 mm 以下にすることを認める。

なお、1回の治療においては各門全てを照射する。2門以上の照射において1回1門のみの照射は許容されない。

5) 線量分布計算

a) 標的基準点

標的基準点の位置について定義する。

例)

標的基準点は、原則として PTV の中心ないしその近傍に位置するように設定する。線量勾配の急峻な位置、あるいは、照射野辺縁から 2 cm 以内の位置に設定しない。

異なる照射野で治療する場合や Half-field technique によるつなぎ照射を行う場合には、それぞれの照射野について適切な標的基準点を設定する。

b) 標的内の線量均一性

標的内の線量均一性の許容範囲について記載する。

例)

PTV の 1%以上が処方線量の 93%未満にならずに、かつ PTV の 20%以上が処方線量の 110%以上にならないように照射野を設定する。また、腫瘍が皮膚表面に露出しているなどの理由で PTV が皮膚の外側となり標的内の線量均一性が基準範囲外となる場合は、皮膚表面のビルドアップ領域を削除した評価用 PTV を想定した上で線量の上限・下限の規定を満たしていれば許容とする。

c) 線量分布図、線量計算(モニターユニット計算)

線量分布図作成、線量計算の方法、不均質補正の有無について記載する。

例)

治療に先立ち、連続撮影された CT 画像を使用して 3 次元治療計画を行なう。計画に当たっては PTV 内の線量分布を可能な限り均一化し、かつ周囲リスク臓器(Planning organ at Risk Volume: PRV)の許容線量を超えない治療計画を行い、線量分布図を作成、保存する。不均質補正には、各施設で使用出来るアルゴリズムのうち、superposition 法相当のもの(散乱線計算に対する密度補正も考慮した計算法)およびマトリックスサイズ 2.5 mm 以下を用いる。使用したアルゴリズムによる計算で、PTV、PRV の Dose Volume Histogram (DVH) を求め、PTV の最大線量、最小線量、平均線量、 D_{95} 、Homogeneity Index (HI)、Conformity Index (CI) を含めて記録する。

6) 位置決め

位置決めの方法、照合写真の撮影時期などについて記載する。

例)

- 体位の指定はない
- 固定方法: 放射線治療中の照射中心位置の固定精度が ± 5 mm 以内に収まるようにできる固定方法とする。
- X 線 CT 所見に基づき、治療計画用 CT (CT シミュレータ)による撮影を行う。また同時に位置決めの照準写真を撮影ないし作成しておく。
- 治療計画用 CT 撮影は、診断用 CT とは別個に標的体積の決定の目的のため、治療体位で行う。すなわち、治療計画用 CT 装置、または通常の診断用 CT 装置の場合は平天板、ボディフレームなどで治療体位と同じにした状態で撮影する。設定は以下を満たすものとする。

- ① 患者状態: 治療条件と同じ呼吸状態とし、呼吸同期照射を行う場合はそれを考慮する
- ② 撮影範囲: 腫瘍範囲の頭尾方向に少なくとも 3 cm 以上の scan 範囲の余裕をとって、なおかつすべての肺野を含む範囲
- ③ 造影剤: 使用しない
- ④ スライス厚:
 - 腫瘍近傍 1-3 mm 幅、1-3 mm 間隔
 - 腫瘍と離れた部位 10 mm 幅以下、10 mm 間隔以下
- ⑤ 呼吸同期照射:
 - 行う場合 呼吸同期照射と同じ条件で CT 撮影を行う
 - 行わない場合 1 スライスあたり、1 呼吸周期以上のスキャン時間をかけたいわゆる Long scan time CT を

自由呼吸下で撮影する方法、あるいは呼気相と吸気相の CT を組み合わせる方法を用いる

照合写真は、照射回毎に CT、正側 2 方向のリニアックグラフィまたは正側 2 方向の EPID (electronic portal imaging device) を撮影し、治療計画時の照準写真と位置照合を行う。治療計画時のアイソセンター位置 (planning isocenter) と毎回の治療時のアイソセンター位置の誤差は 5 mm 以内でなければならない

7) リスク臓器—最大線量(処方線量でなく線量分布計算による線量)

脊髄、肺、食道、心臓など、該当するリスク臓器に対する線量上限について記載する。

例)

- 脊髄: 48 Gy (ただし、45 Gy を超える範囲は、頭尾側 10 cm 以内の範囲とする)
- 心臓(全体): mean dose < 40 Gy 照射される体積は可能な限り小さくする
- 肺: V10 < 50%、V15 < 40%、V20 < 25%
(可能な限り、V5 < 50%、V10 < 40%、V15 < 30%、V20 < 20%であることが望ましい)
- 胃前庭部: 50 Gy
- 小腸・十二指腸: 40 Gy
- 大腸: 45 Gy

6.1.3. 外科的切除術

- 手術術式の特定、切除範囲、再建術式など、必須とされる手技や許容範囲とする手技を明確に記述する。図示が望ましい。

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)、コース開始延期の許容範囲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。
- RECIST に従う効果判定は、他の試験との奏効割合の比較可能性を確保するために行われることから、個々の患者の治療継続の是非の決定を RECIST に従って判定した「総合効果」に基づいて決めることは必ずしも適切ではない。従って「無効中止」の規定を CR/PR/SD/PD を用いて行うことは許容されない。
- 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。
- 複数のレジメンやモダリティを組み合わせたプロトコール治療では、一次治療レジメン中止の後に二次治療レジメンを行う場合もあり、「一次治療中止」、「二次治療中止」、「プロトコール治療中止」の関係が複雑となるため注意する。次の治療レジメンへの移行の規準を明確にする。プロトコール治療が二次治療までの場合は、「一次治療中止・完了規準」と「プロトコール治療(全治療)中止・完了規準」を別に設け、三次治療ま

での場合は「一次」、「二次」、「プロトコール治療」の3つを設けることを推奨する。

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

例)

- 1) ○コースの化学療法とそれに引き続くXX Gyの放射線治療が終了(○コース目のday8のシスプラチンが投与されていれば化学療法は完了とする)

【マルチモダリティの場合の記載例を検討中】

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 ○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

注) 治療継続の可否を決める「治療無効」かどうかの判断は総合的な臨床判断で行う。画像による総合効果(CR/PR/SD/PD)はあくまでも参考とする。実際には腫瘍が縮小していても総合効果はPDとなり得るし、腫瘍が増大していても総合効果はPRとなり得る。総合効果がPRの時に臨床的には無効と判断してプロトコール治療中止とすることが妥当である場合もあるし、総合効果がPDであっても治療が有効と判断して治療継続が妥当である場合もある。
- 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
(非血液毒性:CTCAE v3.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)
 - ② 有害事象により次コース開始が○週間遅延した場合
 - ③ 治療変更規準(6.3.)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、6.2.1.1)の完了の場合、最終コースのコース最終日(4週1コースの場合day28)、6.2.2.5)の場合死亡日、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。

6.3. 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に変更規準を明確に規定する。

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. 用量レベル
- 6.3.2. コース開始規準
- 6.3.3. コース内の休止/再開規準
- 6.3.4. 減量規定

以下、注意点を列記する。

用語の一貫性について

英語では、

hold/suspend/halt:いったん中止して条件がそろえば再開(discontinue temporarily)

terminate:再開しない途中中止=終了 (discontinue permanently)

skip:その時のみ投与しない

complete:予定通りすべて投与して終了=完了

など、使い分けが比較的容易だが、日本語では「中止」がさまざまな意味を有するため十分注意して記述すること。下記の定義による「延期」「中止」「休薬」「休止」「スキップ」を用いることを推奨する。

• **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。

• **休止 hold/suspend**

治療全体または特定のモダリティをいったん休み、再開する条件が揃うのを待つこと。条件が満たされれば再開する。モダリティ単位で用いる。

休止の場合、再開する際には休止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:

放射線治療中、WBC<2,000 mm³を認めた場合は放射線治療を休止し、WBC≥2,000 mm³を確認した後に放射線治療を再開する。

• **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)

6.3. 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

6.3.1. 用量レベル

...

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、認可された用量・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。
- 論理的な変更規準を作成するには枝分かれ図、いわゆる“decision tree”を作成することを推奨する。プロトコール本文や付表にシエマとして decision tree を付してもよい。逆に、tree が書けない変更規準は論理的でないと言えるし、tree が複雑になり過ぎる場合は逸脱/違反が必発するだろう。
- 「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。JCOG の標準は後者である。

減量についての注意点

- 用量の変更(減量)
 - 「何に対してどれくらい減量するか」を明確にする。
 - 初回投与量に対して〇%に減量
 - 前コース投与量に対して〇%に減量
 - 前回(直近)の投与量(同じコースでの前回投与を含む)に対して〇%に減量
 - 何回まで減量を行うか
- 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 0 に回復。治療前 PaO₂ -10 torr 以上に回復)。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。

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。
- 外来治療があり得る場合、当日の検査値のうち、血算は検査値を確認してから投与の可否や減量の有無を決定できても、生化学検査は投与時までには検査結果が判明しないことが多いため、当日(や直近)の検査値を用いて規定することが不適切となる。この点を考慮して規定すること。
- コース開始規準を第1コースにも適用するのかもしれないかを明記すること。

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。

- ① 白血球数 $\geq 3,000 / \text{mm}^3$
- ② 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$
- ③ クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ④ 口内炎が Grade 1 以下 (Grade 1: 疼痛がない潰瘍、紅斑又は病変を特定できない軽度の疼痛、Grade 2: 疼痛がある紅斑、浮腫、潰瘍、摂食・嚥下可能)

減量/中止規定:

- 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、シスプラチン、エトポシド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 白血球減少 Grade 4 (白血球数 $< 1,000 / \text{mm}^3$)
- ② 血小板減少 Grade 4 (血小板数 $< 1.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$)
- 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 Grade 3 以上の非血液毒性 (CTCAE v3.0)

以下、Southwest Oncology Group の例(エトポシド+シスプラチン+放射線治療)を一部改変したものを示

す。

例)
化学療法の用量レベル

薬剤	用量レベル	投与量	投与方法	投与日
シスプラチン	レベル 0(全量)	50 mg/m ²	IV	day1, 8, 29, 36
	レベル-1(マイナ1)	25 mg/m ²	IV	day1, 8, 29, 36
	レベル-2(マイナ2)	なし(投与しない)		
エトポシド	レベル 0(全量)	50 mg/m ²	IV	day1-5, 29-33
	レベル-1	35 mg/m ²	IV	day1-5, 29-33
	レベル-2	25 mg/m ²	IV	day1-5, 29-33

6.3.1. 血液毒性による変更(例 1)

投与可能条件: 好中球数 $\geq 1,000 / \text{mm}^3$ かつ血小板数 $\geq 100,000 / \text{mm}^3$

- 投与当日または直近の検査値が投与可能条件を満たさなければシスプラチン、エトポシドともに1週間延期する。
- 1週間延期後、投与可能条件を満たせば前回投与と同じ用量レベルで投与。満たさなければさらに1週間延期する。
- 2回の延期(2週間延期)後、投与可能条件を満たせば前回より1レベル低い用量レベルで投与する。満たさなければ、以後シスプラチン、エトポシドともに投与しない。

6.3.2. 血液毒性による変更(例 2)

- 以下のいずれかひとつ以上が見られたら次コースより、シスプラチン、エトポシドとも1レベル減量する。
 - 好中球数 $< 100 / \text{mm}^3$
 - 白血球数 $< 1,000 / \text{mm}^3$ (Grade 4)
 - 血小板数 $< 50,000 / \text{mm}^3$ (Grade 3)

6.3.3. 血液毒性による変更(例 3)

- 以下のいずれかひとつ以上が見られたら次コースより、シスプラチン、エトポシドとも1レベル減量する。
 - 好中球数 $< 100 / \text{mm}^3$
 - 好中球数 $< 500 / \text{mm}^3$ (Grade 4)が3日以上の間隔をおいて同一コース内で2回以上観察
 - 白血球数 $< 1,000 / \text{mm}^3$ (Grade 4)
 - 血小板数 $< 50,000 / \text{mm}^3$ (Grade 3)

6.3.4. 神経毒性による変更(例 4)

- Grade 2 の「神経障害-感覚性」または「神経障害-脳神経」が見られた場合、以後のシスプラチンはレベル-1で投与する。
- Grade 3-4 の「神経障害-感覚性」または Grade 3-4 の「神経障害-脳神経」が見られた場合、いずれもが Grade 2 以下に回復するまでシスプラチンは投与しない。回復後はレベル-1で投与する。
- レベル-1で Grade 3-4 の「神経障害-感覚性」または Grade 3-4 の「神経障害-脳神経」が見られた場合、以後シスプラチンは投与しない。

6.3.5. 放射線治療の変更(例 5)

- 化学療法の延期、中止の場合も放射線治療は継続する。
- Grade 4 の白血球減少($< 1,000 / \text{mm}^3$)、好中球減少($< 500 / \text{mm}^3$)、血小板減少($< 25,000 / \text{mm}^3$)のいずれかが見られた場合は、すべてが Grade 2 以下に回復するまで放射線治療は休止する。
- Grade 3 以上の食道炎(Grade 3: 経管栄養、静注補液、高カロリー輸液を要する嚥下困難; Grade 4: 完全閉塞、出血性潰瘍)が見られている間は放射線治療、化学療法ともに休止する。
- 放射線治療の休止期間が2週間を越えても白血球減少、好中球減少、血小板減少、食道炎のいずれかでも Grade 2 以下に回復しない場合、プロトコール治療全体を中止とする。

6.3.6. 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、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先: ○○○○

××××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いなくてもプロトコール逸脱とはしない。
- ・単に「承認用法・用量に従って投与する」は不可。明確な投与方法を記載する。
- ・「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 6.4.3.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	<ul style="list-style-type: none"> ・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
使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> ・フィルグラスチム: 50 μg/m² を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m² を 1 日 1 回静脈投与 ・ナルグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与 ・レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> ・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。

2) CDDP 投与当日の注意

CDDP 投与当日は、アミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン、非ステロイド系抗炎症薬を投与しない、または併用する際は慎重に投与を行う。

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。過去にJCOGでも、「疼痛緩和目的」として 50 Gy 以上が照射され、有効性と安全性評価が問題となったこともある。

例)

以下の併用・支持療法は必要に応じて行ってもよい。

- 1) ..
- 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) ..

プロトコル治療完了または中止後も以下の治療は行わない。

- 1) ..

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。
- ランダム化試験の場合、プロトコル治療中止/終了後に、もう片方の群の治療を行ってもよいのかどうかを必ず記述すること。
- また、従来 JCOG 試験においても、毒性による中止規準に該当したり患者拒否により「プロトコル治療中止」とした後、さらにプロトコル治療と同じレジメンを「後治療」として継続している例が多く見られたが、それは推奨されない。理由は、同じ治療レジメンであれば、担当医が「後治療」と主張したとしても、それにより生じた有害事象はプロトコル治療の安全性評価に含めるべきであるためである。「中止規定に該当したが担当医判断や患者の希望で同じ治療を継続」した場合は、「プロトコル治療中止→後治療」ではなく「中止規定を逸脱した上でのプロトコル治療継続」とする。これを「後治療」として評価の枠外に置くことを許容すれば、例えば「7コース目で都合の悪い(逸脱に引き続いて生じた)重篤な有害事象が生じたため、さかのぼって6コースでプロトコル治療中止として後は後治療と扱う」と言った恣意的な過小評価が可能になってしまう。
- 特に、化学療法に続いて放射線治療を行うような集学的治療レジメンの場合、化学療法中止例における事後の放射線治療をプロトコル治療の一部と扱う(毒性評価データを収集する)のか、後治療と扱う(毒性評価データを収集しない)のかを明確に区別すること。

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。
- ただし、割り付けられた以外の群の治療レジメンに含まれる薬剤を用いた治療(cross over)は行わない。
- また、プロトコル治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコル治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコル治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコル治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコル治療継続」が頻発する場合は、プロトコル治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループメーリングリストを利用してプロトコル治療中止規準の見直しについて検討する。

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. 併用化学療法や集学的治療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、外科手術・放射線治療の有害反応について記載する。phase III の場合は試験治療群だけでなく標準治療群についても予期される有害反応を記述する。
- 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。
- 複数のモダリティからなるレジメンの場合、それぞれのモダリティ別に記述した上で、併用することによって増強される可能性がある有害反応について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。
- 放射線治療を含むレジメンの場合、想定される照射野から特に注意すべき有害反応が特定できる場合は、それについて予期される時期と共に詳細に記述する。原則として急性毒性(放射線治療開始より 90 日以内)、遅発性毒性(放射線治療開始より 90 日以降)に分けて記述する。
- 外科的切除術を含むレジメンの場合、1)術中、2)術後早期、3)術後晩期など、時期別に合併症を早期と晩期の定義とともに記述する。術死、在院死などのデータがある場合は定義と共に記述する。定義はそれぞれのがん種の取り扱い規約に従って構わない。

7.2.1. 化学療法により予期される薬物有害反応

- プロトコル治療で用いている化学療法レジメンにより予期される有害反応を頻度とともに列記する。
- 単剤の治療レジメンの場合も、「7.1.個々の薬剤で予期される薬物有害反応」に記載したような他の用法用量の場合も含む網羅的な情報は必要ないが、本試験で採用した投与レジメンについて、過去の試験から予期される薬物有害反応を頻度とともに記述する。
- 過去の同一または類似レジメンによる臨床試験の文献データを用いることが原則だが、論文公表されていない JCOG 臨床試験の場合はモニタリングレポートのデータを用いてもよい。
- 毒性・grade・頻度(%)を表で示すことが望ましい。

7.2.2. 外科的切除術により予期される有害反応・手術合併症

- 術中合併症
- 術後早期合併症
- 術後晩期合併症

7.2.3. 放射線治療により予期される有害反応

- 早期合併症(早期有害反応)
- 晩期合併症(遅発性放射線反応)

7.2.4. 集学的治療(放射線化学療法など)により予期される有害反応

- 早期合併症(早期有害反応)
- 晩期合併症(晩期有害反応)

7.2.5. 標準治療群(A群)において予期される有害反応(phase IIIの場合)

- 7.2.1.~7.2.4.で記述したモダリティ毎の有害反応データを総括して、当該治療群で予期される有害反応の程度と頻度を記述する。同じレジメンの過去の phase II のデータがもっとも適当である。

7.2.6. 試験治療群(B群)において予期される有害反応(phase IIIの場合)

- 前項と同様

7.2.7. 本試験の治療レジメンにおいて予期される有害反応(phase II の場合)

- 前々項と同様

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 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE v3.0)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。

また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にも関わらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was actually done)ではなく、何がなされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決定される)

「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。施設訪問監査の際に確認される。

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、やはり「有害事象」である。

しかし、がんの臨床試験においては、多くの場合「死亡」まで追跡がされることから、最終的には多くの登録患者において「原疾患(がん)による有害事象」が多数観察されることになり、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いし意味がない。

そこで、JCOG では、有害事象データの収集ポリシーとして以下の原則を設ける。

- ①プロトコ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。標準的には、毒性の情報がある程度蓄積されているはずである第 III 相試験においては Grade 3 以上で十分と思われるが、第 II 相試験や第 I/II 相試験では、試験にもよるが Grade 2 以上や、Grade 1 以上が妥当な場合もあると思われる。

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い。すなわち「検査は行うがデータは収集しない」項目があってもよい。
- 複数のレジメンや複数のモダリティによるプロトコール治療では、治療期間を複数の時期に区分してもよい。その場合「8.2.1.化学療法中の検査項目」「8.2.2.放射線治療中の評価項目」のように8.2.を細分する。
- 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適応も含めて参加施設のすべてで規定通りの検査が可能であることを必ず確認し、保険適応外の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。したがって、該当する試験(多くの試験が該当する)では、登録前評価において他院で行った画像検査は許容されないことを明記する。
- **必須項目のみ記載する。**「必要に応じて」や「可能なら」という規定を用いると結局欠測値が混入して集計できない無駄なデータとなるため。ただし、「〇〇の場合に」のように条件が明確であれば許容される。
- 「腫瘍マーカー」のみは不可。「腫瘍マーカー:CEA、CA19-9、CA125」のように特定する。同様に、「血算」、「肝機能」、「凝固系」のみは不可。
- 好中球数のデータを収集する場合、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。例:好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)

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)

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、体重
- 2) 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
- 3) 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)
- 4) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9
- 5) 動脈血液ガス:PaO₂
- 6) 尿検査(随時尿):尿糖定性、尿蛋白定性
- 7) 24時間クレアチニンクリアランス(体表面積補正なし)
- 8) 胸部X-P(2方向):肺野条件
- 9) 胸部CT、上腹部CT、脳MRI(他院で行った検査は不可)
- 10) 安静時12誘導心電図
- 11) 呼吸機能検査:FEV1.0%、%VC
- 12) 上部消化管内視鏡

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。

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。

下線は CRF で定型的に収集するデータ項目である。

8.2.1. 週 1 回評価する安全性評価項目 (CTCAEv3.0 日本語訳、short name で記載)

例)

- 1) PS
- 2) 自他覚所見 (CTCAEv3.0 日本語訳、short name で記載)
 - ・ 全身症状: 発熱
 - ・ 皮膚科/皮膚: 手足皮膚反応、色素沈着
 - ・ 消化管: 食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎 (機能/症状)-口腔、粘膜炎 (診察所見)-口腔、味覚変化
 - ・ 神経: 神経障害: 脳神経-臭覚、神経障害-感覚性
 - ・ 感染: 好中球数不明の感染-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類 不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
感染性大腸炎
- 3) 末梢血算: ヘモグロビン、白血球、血小板、好中球数(桿状球数+分節球数)
- 4) 生化学検査: T-Bil、ALP、AST(GOT)、ALT(GPT)、BUN、Cr

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、PS (ECOG)
- 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. 4 コース終了時・8 コース終了時のみ評価する安全性評価項目

例)

- 1) 24 時間クレアチンクリアランス(体表面積補正なし)

8.2.4. 必要に応じて実施する安全性評価項目

例)

- 1) 呼吸困難が見られた場合
 - ・ 動脈血液ガス: PaO₂
 - ・ 胸部 X-P
- 2) 不整脈が見られた場合
 - ・ 安静時 12 誘導心電図

8.2.5. 有効性評価項目

例)

プロトコル治療中は 2 コース毎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。ベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。

- 1) 胸部 CT
- 2) 上腹部 CT
- 3) 脳 MRI または脳 CT
- 4) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9

8.3. 治療終了後の検査と評価項目

- ・プロトコール治療終了/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。
- ・比較試験の場合、群間で評価間隔に差が生じないように注意すること。
- ・放射線治療を含むレジメンの試験や、注意すべき晩期毒性を有する抗がん剤を用いている試験においては、それらの晩期毒性が適切に評価されるように評価項目を決定すること。特に放射線関連の有害事象は「治療開始から 90 日以内」の急性毒性と「91 日以降」の遅発性反応に区別して評価されるため、期間の区分のしかたに注意すること。

8.3.1. 治療終了後の安全性評価

例)

- 1) 術後の評価項目
 - ① 病理所見
 - ・組織学的深達度
 - ・組織学的リンパ節転移
 - ・組織学的切除近位断端、組織学的遠位断端
 - ・総合的根治度、組織学的病期
 - ② 術後早期合併症:手術終了から術後初回退院まで
 - i) 輸血量:手術翌日から術後初回退院まで
 - ii) 自他覚症状(CTCAEv3.0 の Short Name) (* JCOG 術中・術後合併症規準)
 - ・全身状態:発熱
 - ・消化器:縫合不全 *-[食道、胃、大腸]、消化管瘻-[食道、胃、結腸/盲腸/虫垂]、機械的イレウス *-[空腸、回腸、小腸-細分類不能、結腸]、麻痺性イレウス
 - ・肺/上気道:術後無気肺/喀痰排出困難 *
 - ・皮膚科/皮膚:創傷合併症-非感染性
 - ・感染:正常好中球数の感染-[カテーテル感染、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
 - ・出血:消化管出血-[胃、十二指腸、結腸]
 - ③ 術後晩期合併症:術後初回退院より 6 カ月毎に術後 5 年目まで
自他覚症状(CTCAEv3.0 の Short Name) (* JCOG 術中・術後合併症規準)
 - ・消化器:機械的イレウス-[空腸、回腸、小腸-細分類不能、結腸]、消化管狭窄-[胃、結腸]、便秘、下痢
 - ・肺/上気道:誤嚥
 - ・神経:神経障害:神経障害:脳神経-口蓋、咽頭、喉頭の運動、横隔神経
 - ・リンパ管:浮腫:四肢
 - ・浮腫:体幹/生殖器
 - ・心臓全般:心膜炎
- 2) 必要に応じて実施する安全性評価項目
 - ① 呼吸困難がみられた場合
 - ・動脈血液ガス:PaO₂、PaCO₂
 - ・胸部 X 線写真
 - ② 不整脈がみられた場合
 - ・安静時 12 誘導心電図

8.3.2. 治療終了後の有効性評価

例)

- 1) 食道切除術群(A・C 群)の治療終了後の有効性評価項目

根治切除例で、経過観察中の有効性評価

- ① 上部消化管内視鏡検査(必要に応じて)
- ② 頸部、胸部、腹部 CT
- ③ 腫瘍マーカー(CEA、SCC)

評価間隔:術後～1年まで:	3か月毎
術後1年～2年:	4か月毎
術後2年～5年:	6か月毎
術後5年以降:	1年毎

2) 化学放射線療法群(B・D群)の治療終了後の有効性評価項目

治療終了後4～5週目に行う有効性評価項目

- ① 上部消化管内視鏡検査
- ② 頸部、胸部、腹部 CT
- ③ 腫瘍マーカー(CEA、SCC)

CR例で、経過観察中の有効性評価

- ① 上部消化管内視鏡検査
- ② 頸部、胸部、腹部 CT
- ③ 腫瘍マーカー(CEA、SCC)

評価間隔:CR後～1年まで:	3か月毎
CR後1年～2年:	4か月毎
CR後2年～5年:	6か月毎
CR後5年以降:	1年毎

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。
- ・比較試験の場合に群別にするかどうかや縦横は自由。
- ・8.1～8.3で具体的な検査項目が示されていればスタディカレンダーでは「血算」「生化学」のような省略表現は可。

例)

コース 週	治療前	1				2				3							
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
全身状態																	
理学所見																	
体重、PS																	
臨床検査																	
白血球、Hb、血小板																	
分画(好中球)																	
AST, ALT, T-Bil																	
Cr, BUN, Na, K, Ca																	
FDP, PT																	
PaO2																	
CEA, CA19-9																	
CCr(24時間)																	
尿検査(尿糖、尿蛋白)																	
放射線検査(効果判定)																	
胸部 X-P																	
胸部 CT/MR																	
頭部 CT/MR																	
毒性評価																	
自覚症状チェック																	
他覚症状チェック																	
緩和スコア																	
治療																	
5FU																	
CDDP																	
記録用紙提出																	
登録適格性確認票																	
治療開始報告用紙																	
治療経過記録用紙																	
治療終了報告用紙																	
効果判定記録用紙																	
追跡調査用紙																	

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

- 現在の標準的な 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。
- CRF の種類などは二次審査提出までに決定すればよく、一次審査では確定していなくてよい。
- ここでは、CRF の種類とその CRF の提出期限を記載する。

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。

- | | |
|-----------------|---|
| 1) 登録適格性確認票 (白) | — 電話登録の場合、登録後 2 日以内にデータセンターへ送付する (郵送、FAX、または手渡し)。 |
| 2) 治療前報告 (青) | — 登録後 2 週間以内 |
| 2-1 背景因子 | |
| 2-2 腫瘍評価 | |
| 3) 経過記録 | — プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内 |
| 3-1 治療 (黄) | |
| 3-2 検査 (黄) | |
| 3-3 有害事象 (黄) | |
| 4) 治療終了報告 (赤) | — プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内 |
| 5) 腫瘍縮小効果報告 (緑) | — 効果判定後 2 週間以内 |
| 6) 追跡調査 (白) | — 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ールとともに研究事務局から各施設に配布される。JCOG ホームページからもダウンロードして入手することができる。
- 「2)治療前報告～5) 腫瘍縮小効果報告」は、登録後、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、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、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、データセンターより郵送される。

9.1.2. CRF の送付方法

旧来の試験では CRF の FAX 送信を許容していたが、送信時のミスによる白紙、判読困難などの事例が多く、また誤送信による患者情報漏洩の危険もあるため FAX 送信は許容されない。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。

- 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。
- 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。

9.1.3. CRF の修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

9.2. 放射線治療品質管理・品質保証に関するもの

本試験の放射線治療品質管理・品質保証を支援する組織と相談の上、適切に記載する。

9.2.1. 放射線治療支援センター(RSC)へ送付する用紙・資料の種類と提出期限と送付先

1) 適合性検討用資料と提出期限

- 送付用紙—「放治 QA チェックリスト 1」
- 送付資料—登録前直近の診断画像および放射線治療に関する資料のコピー等(放治 QA チェックリスト 1 参照)
- 提出期限—放射線治療開始日を含めて 7 日以内

2) 最終検討用資料と提出期限

- 送付用紙—「放治 QA チェックリスト 2」
- 送付資料—放射線治療記録のコピー等(放治 QA チェックリスト 2 参照)
- 提出期限—放射線治療終了から 7 日以内

3) 資料の送付先

〒111-0052 東京都台東区柳橋 1-1-15 浅草橋産業会館柳橋タウン 408 号
 特定非営利活動法人 放射線治療支援センター宛

※提出資料は、患者登録後データセンターより CRF とともに送付される「放治 QA チェックリスト 1、2」とともに、上記放射線治療支援センター宛に送付する。

※送付先がデータセンターとは異なるので注意する。

※提出資料は、各施設のポリシーに従い患者名などの個人識別情報をマスクすること。

放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れは下図 9.2.1. のとおりである。

適合性検討、最終検討の流れ

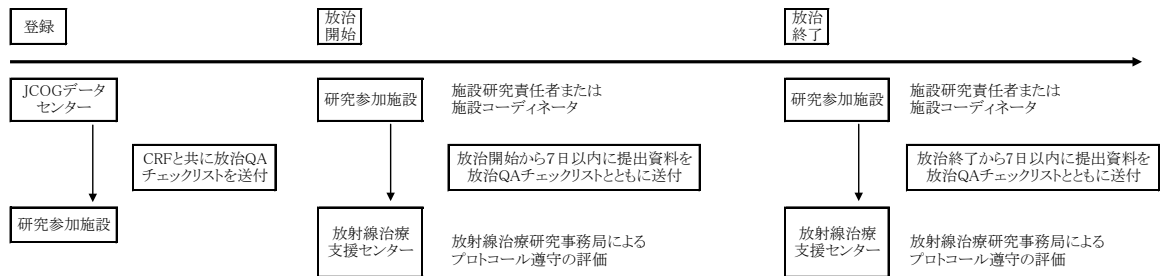


図 9.2.1. 放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れ

10. 有害事象の報告

「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に基づく本章の規定に従い、“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、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。

報告書式は JCOG ホームページにて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

なお、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研究責任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. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象とする。

① プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象とする。

(「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)

※登録後、プロトコール治療未施行で死亡した場合は、急送報告の対象とはしない。ただし、登録時の適格性の検討など必要な評価はモニタリングにて適切に行うこと。

② 予期されない Grade 4 の有害事象

「7. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていない Grade 4 の有害事象。

プロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。

10.1.2. 通常報告義務のある有害事象

①～④のうちプロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを通常報告の対象とする。

① 最終プロトコール治療日から 31 日以降の死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当する。明らかな原病死は該当しない。

② 予期される 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)

「7. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されている Grade 4 の非血液毒性。

予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意する。

③ 予期されない Grade 3 の有害事象

「7. 予期される有害反応」に記載されていない Grade 3 相当の有害事象。

④ その他重大な医学的事象

10.1.1.の①②、10.1.2.の①～③のいずれにも該当しないが、研究グループや全 JCOG で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。永続的または顕著な障害(MDS、二次がん等を除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。

※MDS、二次がん等は通常報告の対象とせず、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合は、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1 次報告:

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に「JCOG AE/AR/ADR 急送 1 次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX 送付および電話連絡を行う。

2 次報告:

さらに施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告(A4 自由書式)を別紙として作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に両者を研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も速やかに送付すること。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務**10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断**

施設研究責任者から報告を受けた研究事務局は、研究代表者およびグループ代表者に報告し相談の上、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(JCOG データセンターと全参加施設へ連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。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・手渡し)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

研究事務局は、研究代表者に報告し相談の上、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから 15 日以内に効果・安全性評価委員会事務局宛に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「JCOG AE/AR/ADR 急送 1 次報告書」および「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に研究事務局/研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)などを含める。また、10.1.1 ①の30日以内の死亡、10.1.2. ①の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、10.1.2. ②予期される Grade 4 の非血液毒性については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の「II.有害事象の分類-その他」にもその旨記載する。

10.3.3. 施設の研究者への通知

研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書(電子メール可)にて通知する。

効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究事務局/研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究事務局/研究代表者の判断を文書(電子メール可)にて通知する。

10.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し、研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートのグループ検討結果報告欄等に明記する。

10.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、「臨床安全性情報取扱いガイドライン」に記述された手順、およびその他 JCOG 運営委員会で承認された手順に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の可否を含む今後の対応について研究代表者および JCOG 代表者に文書で勧告する。

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 Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST criteria) に従って行う。非固形がん(リンパ腫などの血液腫瘍)においては 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。

RECIST の引用文献)

Journal of the National Cancer Institute, Vol. 92, No. 3, 205-216, February 2, 2000

New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors

Patrick Therasse, Susan G. Arbuck, Elizabeth A. Eisenhauer, Jantien Wanders, Richard S. Kaplan, Larry Rubinstein, Jaap Verweij, Martine Van Glabbeke, Allan T. van Oosterom, Michaele C. Christian, Steve G. Gwyther

例)

腫瘍縮小効果判定は Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST criteria)^{x)}に従った以下の手順により行う。

11.1.1. 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) 10 mm 以下のスライス厚の CT または MRI にて最大径 20 mm 以上
ただし、5 mm 以下のスライスの CT (spiral CT) や MRI の場合は最大径 10 mm 以上
- 2) 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)
- 3) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 20 mm 以上の表在性病変(皮膚転移など)

上記以外のすべての病変を測定不能病変(non-measurable lesion)とする。ただし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
- ・ 髄膜病変
- ・ 腹水
- ・ 胸水・心膜液
- ・ 炎症性乳がん
- ・ 皮膚/肺リンパ管症
- ・ 画像診断により確認できない腹部腫瘤
- ・ 嚢胞性病変

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」、骨転移があると不適格となる試験での「骨病変」

11.1.2. 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、最大径(以下、長径)の大きい順に 5 つまでを選択して標的病変(Target lesion)とする。選択した標的病変の部位(コード)、検査法、検査日、長径、すべての標的病変の長径の和(以下、長径和)を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

標的病変の個数は、RECIST 原本では「10 こまで」となっており、他の第 II 相試験との奏効割合の比較を念頭に置いている第 II 相試験では「10 こまで」としてもよい。特に必要がなければ「5 こまで」を標準とする。

11.1.3. 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)として部位(コード)、検査方法、検査日のみを「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

11.1.4. 腫瘍縮小効果の判定

コース毎に「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、標的病変の長径、非標的病変の消失または増悪の有無を「治療経過記録用紙-腫瘍評価」に記録する。

11.1.5. 標的病変の効果判定規準

- 標的病変が著明に縮小した場合、誤差範囲とみなせるような長径(和)の変化によってもPDと判定されてしまう(例:治療前 20 mm→5 mm→6 mm となると 6 mm で 20%増大となりPD)ため、プロトコル毎にPDと扱わない長径和の範囲を明記する。

例)

•CR: Complete Response: 完全奏効

すべての標的病変が腫瘍による二次的变化を含めて消失した場合。

•PR: Partial Response: 部分奏効

標的病変の長径和が、治療開始前の長径和に比し 30%以上小さくなった場合。

•PD: Progression: 進行

標的病変の長径和が、それまでのもっとも小さい長径和に比して 20%以上大きくなった場合(再発を含む)。ただし、長径和の絶対値が 20 mm 以下であれば長径和が 20%以上増大した場合もPDとしない。

•SD: Stable Disease: 安定

PRに該当する腫瘍縮小やPDに該当する腫瘍増大を認めない場合。

•NE: Not Evaluable: 評価不能

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

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

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

※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。

- 従来、PRが得られた次の評価において腫瘍径の変化がない場合にNCと呼ぶ誤解が多く見られたが、長径和の縮小割合は治療開始前の長径和を基準とし、増大割合はもっとも小さくなった長径和を基準とするものであり、前回評価時の長径和に対する割合ではないことに注意すること。
- 例えば、治療前の長径和 10 cm、1コース後の長径和 6 cm、2コース後の長径和 5.5 cm の場合は、1コース、2コースともPRである。
- また、腫瘍や臓器の特性により、実際には腫瘍細胞が消失していても、瘢痕が残存して画像上消失しない場合があることが知られている領域においては、試験毎に「uncertain CR: CRu」や「good PR」などの定義を設けることは許容される。

11.1.6. 非標的病変の効果判定規準

•CR: Complete Response: 完全奏効

すべての非標的病変が消失し、腫瘍マーカー(SCC、CEA)がすべて施設基準値上限以下となった場合。

•IR/SD: Incomplete Response/Stable Disease: 不完全奏効/安定

1 つ以上の非標的病変が消失しないか、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: Progression: 進行

非標的病変の明らかな増大(再発を含む)。

•NE: Not Evaluable: 評価不能

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

11.1.7. 新病変出現の有無

RECIST 原著では「新病変の出現」は「標的病変の効果」、「非標的病変の効果」のいずれにおいても「PD」と

なるとされているが、次項の総合効果判定の規定と矛盾するため、「新病変の出現」は「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」を左右しないこととし、「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」とは別に評価する。

例えば、標的病変の長径和の増大割合<20%、非標的病変の増大がない場合、それ以外に新病変が認められた場合、「標的病変効果=SD、非標的病変効果=IR/SD、新病変出現あり」として、次項の表に従い「総合効果=PD」とする。

11.1.8. 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、以下の表に従ってコース毎に判定する。標的病変、非標的病変のいずれかでも NE の場合は総合効果は NE とする。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する。

標的病変の効果	非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

なお、総合効果の CR、PR の判定には従来の WHO 規準による「4 週間の持続期間(duration)」は不要であり、総合効果 CR、PR の判定日をそれぞれ「CR 判定日」「PR 判定日」と表現する。

注)総合効果判定の頻度は、「コース毎」、「2 コース毎」など、プロトコル毎に設定してよい。

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

- ・単アームの第 II 相試験、過去の response rate との比較も重要であるランダム化第 II 相試験の場合は、confirmation が必要なこの規定を用いることを標準とする。

総合効果(overall response)は CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」であるとし、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 回目の総合効果 PR 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 2 コース終了時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。

例:

1 コース総合効果	2 コース総合効果	3 コース総合効果	最良総合効果
SD	SD	PD	SD
NE	SD	PD	SD
SD	NE	PD	PD
NE	NE	PD	PD
SD、PR、CR のいずれか、	PD	-	PD
PR、CR のいずれか、	NE	PD	PD

- ・PD(Progressive Disease):進行
最良総合効果 CR、PR、SD のいずれにも該当せず、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

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

- neoadjuvant study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response rate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第Ⅲ相試験の場合、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が、その旨明記すること。

CR>PR>SD>PD>NEの順に「良好」であるとし、全コースを通じて良好な総合効果をもって最良総合効果とする。

ただし、最良総合効果のSDの判定には、治療開始時から2コース終了時の判定まで総合効果がSDであることを必要とする(1コースSD、2コースPDは最良総合効果PD)

第1コース後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とし、第1コース後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評価不能NEとする。

注1)

RECIST原著によれば、Best overall responseの「SD」判定は、治療開始後最低6~8週の間隔を置いてoverall responseがSDと判定されなくてはならないとされているため、1コースが3週ないし4週の治療レジメンでは上記の規定になる。1コース3週以上で2コース毎に効果判定を行うプロトコルでは治療開始後初回の効果判定でSDであればSDとしてよいためこの記述は不要となる。

注2)

旧WHO効果判定規準では、最良総合効果のCRやPRの判定には、4週以上の効果持続期間(duration of response)による確定(confirmation)がいずれの場合も必須であったが、新規規準であるRECIST criteriaでは、単アームの第Ⅱ相試験では従来通り確定が必要としながらも、特にphaseⅢや確定以前に手術を行う術前補助化学療法のphaseⅡでは確定なしで最良総合効果を判定してよいこととなった。試験の位置づけに従って、いずれか適切な方の定義を用いること。

11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、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。

- 注:原則として、最終解析や中間解析における有効性のエンドポイントの解析には「全登録例」または「全適格例」を用い、安全性(毒性・有害事象)の解析には「全治療例」を用いるが、プロトコルに規定すること。ただし、定期モニタリングの集計においては、不適格の判定、プロトコル治療実施の有無についての情報の確実性に欠けるため、全登録例を用いる。

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。

- 学会・論文公表の際の英語表記は、第Ⅲ相試験およびランダム化第Ⅱ相試験の場合は“All randomized”、非ランダム化試験の場合は“All registered”とする。
- 多段階登録の場合、全登録例と全ランダム化例とは異なる可能性があるため、一次登録全例、二次登録全例など、区別して明記する。

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。

担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。

グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

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。
- 検証的な比較試験において生存時間(time-to-event)をエンドポイントに用いる場合、特に試験特有の事情がない限り、全生存期間 Overall survival、無増悪生存期間 Progression-free survival、無再発生存期間 Relapse-free survival、無病生存期間 Disease-free survival、治療成功期間 Time to treatment-failure の中から選択する。これらの生存時間でのイベントの関係は下表のとおりである。なお、対象はいずれも全登録例(第Ⅲ相試験ではランダム化された全例)または全適格例であり、全登録例とするか全適格例とするかは試験毎に規定し、「統計的事項」の項に記述する。起算日はいずれも登録日である。

エンドポイント	イベント(いずれか早いもの)		
全生存期間 Overall survival(OS)	あらゆる死亡	-	-
無増悪生存期間 Progression-free survival(PFS)	あらゆる死亡	増悪/再発	
無再発生存期間 Relapse-free survival(RFS)	あらゆる死亡	再発	
無病生存期間 Disease-free survival(DFS)	あらゆる死亡	再発	二次がん
治療成功期間 Time to Treatment Failure(TTF)	あらゆる死亡	増悪/再発	治療中止

Time to progression(TTP)は Cooperative group によってさまざまな定義で用いられているが、SWOG では、TTP を「増悪または原病死」、PFS を「増悪または理由を問わない死亡」と区別し、かつ競合リスク(competing risk)の問題を避けるため TTP は使わないポリシーである。JCOG も混乱・誤解を避けるため、SWOG のポリシーに準じて TTP は用いないこととする。

11.3.1. 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)。
- 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。

11.3.2. 無増悪生存期間(PFS:Progression-free survival)

JCOG 試験における無増悪生存期間は「増悪または理由を問わない死亡」をイベントとするが、特に複数のモダリティからなる治療レジメンの場合、全生存期間と異なり試験毎に慎重な検討が必要である。

例:

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、「11.1.8.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。

11.3.3. 無再発生存期間(RFS: Relapse-free survival)

術後補助療法の比較試験など、登録時に無病状態である(担癌状態でない)試験において、「再発または理由を問わない死亡」をイベントとする生存時間。「11.3.2.無増悪生存期間」の「増悪」を「再発」に置き換えたものであり、統計的扱いは無増悪生存期間と同じ。

無再発生存期間がエンドポイントになることが多い術後補助療法では、治療後長期観察を要することが多く、MDS(骨髄異型性症候群)などの二次がんや重複がんの発生が予想されるため、特にエンドポイントの定義は明確に決めておく必要がある。

例)

登録日を起算日とし、再発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。

- 「再発 relapse」は、画像診断で確認できるものと、画像診断検査で確認できない病状の増悪による再発の判断(臨床的再発)の両者を含む。画像診断にて再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を再発日とし、臨床的再発の場合は臨床的判断日を再発日とする。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認した検査日または病状の増悪の臨床的な判断を行った日をもって再発とする。
- 再発と判断されていない生存例では再発がないことが確認された最終日(最終無再発生存確認日:入院中では調査日、通院治療中は最新の外来受診日、最新の検査受診日のうちもっとも新しい日)をもって打ち切りとする(画像検査や検体検査による無再発の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無再発確認でよい。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再発や無再発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。
- 再発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再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。
- 再発の確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床上再発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再発生存期間とする。

11.3.4. 無病生存期間(DFS: Disease-free survival)

予後の良いがん種に対する術後補助療法の試験では、治療後長期観察を要することが多く、MDS(骨髄異型性症候群)などの二次がんや重複がんの発生が予想され、二次がんや重複がんをイベントとするエンドポイントが用いられることがある。JCOGではこれを無病生存期間とする。

定義は「無再発生存期間」に「二次がんの診断(ただし Carcinoma in situ 相当の病変は除く)」をイベントとして加えたものである。「二次がん」の定義については試験毎に明確に規定すること。

例)

登録日を起算日とし、再発と判断された日、二次がんの診断、あらゆる原因による死亡日のうちいずれかもっとも早い方までの期間。

- 「再発 relapse」は、画像診断で確認できるものと、画像診断検査で確認できない病状の増悪による再発の判断(臨床的再発)の両者を含む。画像診断にて再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を再発日とし、臨床的再発の場合は臨床的判断日を再発日とする。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認した検査日または病状の増悪の臨床的な判断を行った日をもって再発とする。

- Carcinoma in situ や粘膜内癌は二次がんを含めない。
- 再発とも二次がんとも判断されていない生存例では、再発も二次がんもないことが確認された最終日（最終無病生存確認日：入院中では調査日、通院治療中は最新の外来受診日、最新の検査受診日のうちもっとも新しい日）をもって打ち切りとする（画像検査や検体検査による無病確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無病確認でよい。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再発や二次がんの有無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。
- 再発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再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。
- 再発や二次がんの確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床上再発や二次がんと診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発や二次がんとして診断し得ず生検病理診断によって診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

11.3.5. 治療成功期間(TTF: Time-to-treatment-failure)

無増悪生存期間のイベント(増悪または理由を問わない死亡)に、プロトコル治療完了以前の理由を問わないプロトコル治療中止(early discontinuation of protocol treatment)を加えたものが TTF である。プロトコル治療完了例では完了後増悪(または再発)がみられた時点でイベント、プロトコル治療中の増悪(または再発)では増悪と判断された日(無増悪生存期間のイベント日と同じ)でイベント、それ以外の中止ではプロトコル治療中止と判断した日でイベントとする。

プロトコル治療中の場合は、治療中であることの最終確認日(最終診療日、最終生存確認日のいずれかを選択)で打ち切り、プロトコル治療完了例ではその後、無治療でかつ無増悪で経過していること最終確認日で打ち切りとなる。

複数の modality や治療レジメンからなる試験の場合、イベントと打ち切りの定義は複雑となるため慎重な検討を要する。

例)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日、あらゆる原因による死亡日、プロトコル治療完了以前のプロトコル治療中止日のうち、もっとも早いものまでの期間。

- プロトコル治療中止日は中止と判断した日とする。
- 「増悪 progression」は、「11.1.8.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病状の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。
- 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または再発と判断した場合は、増悪または再発と臨床的に判断した日をもってイベントとする。
- 再発の確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床上再発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。
- プロトコル治療中で増悪がない場合は最新の診療日(または最終生存確認日。試験毎にいずれかを選択)、プロトコル治療完了後増悪が確認されていない場合は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。
- 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治療成功期間とする。

11.3.6. 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。しかし第 III 相試験では必ずしも「測定可能病変を有する」必要はないため、測定可能病変を有さない患者も適格例となる場合は、奏効割合の分母は「測定可能病変を有する適格例」となる。

第 II 相試験の例)

全適格例のうち、「11.1.9.最良総合効果」が CR、PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

第Ⅲ 相試験の例)

測定可能病変を有する適格例のうち、「11.1.9.最良総合効果」がCRまたはPRのいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

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

第Ⅱ 相試験の例)

全適格例のうち、「11.1.9.最良総合効果」がCRである患者の割合を完全奏効割合(CR割合)とする。

第Ⅲ 相試験の例)

測定可能病変を有する適格例のうち、「11.1.9.最良総合効果」がCRである患者の割合を完全奏効割合(CR割合)とする。

11.3.8. 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 v3.0日本語訳JCOG/JSCO版による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JCOGデータセンターと協議の上決定する。

血液/骨髄:ヘモグロビン、白血球、好中球、血小板

全身症状:発熱、体重減少

皮膚科/皮膚:脱毛

胃腸:食欲不振、便秘、脱水、下痢、悪心、口内炎/咽頭炎、嘔吐

肝臓:ビリルビン、低アルブミン血症、AST(GOT)、ALT(GPT)

感染/発熱性好中球減少:発熱性好中球減少、Grade 3-4の好中球減少を伴う感染、
好中球減少を伴わない感染

神経学:神経障害-感覚性

肺:呼吸困難、低酸素血症、肺臓炎/肺浸潤

腎/泌尿生殖器:クレアチニン

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髄区分)以外のGrade 3以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

放射線治療を含む治療レジメンの試験の場合、早期合併症(急性毒性)と晚期合併症(遅発性放射線反応)を90日以前と91日以降で区別することが標準であるため、該当する場合は適切に規定すること。

11.3.9. 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JCOGデータセンターと協議の上決定する。

【CTCAEv3.0 適用中は以下を記載例とする】

- 1) プロトコル治療期間中、あるいは最終化学療法日から30日以内の全ての死亡。
(死因は治療との因果関係を問わない)
- 2) 最終化学療法日から31日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡。
- 3) Grade 4の非血液毒性(血液/骨髄区分の有害事象を除く)。

【CTCAEv4.0 適用後は以下を記載例とする】

- 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
「ヘモグロビン」、「白血球」、「好中球」、「血小板」、「リンパ球減少」、「骨髄細胞密度」、「骨髄異型性」以外の有害事象。

11.3.10. 手術合併症発生割合

例)

全登録例

分母とし、「7.2.2..外科的切除術により予期される有害反応・手術合併症」に示す手術合併症およびその他の予期されない手術合併症がひとつ以上観察された患者の割合を手術合併症発生割合とする。

解説

- **奏効期間、完全奏効期間**

従来、time-to-event endpointとして奏効期間(Response Duration; 効果持続期間とも表現されてきた)や完全奏効期間(Complete Response Duration)が用いられることがあったが、対象がresponderに限られることから比較可能性(群間比較および過去のデータとの比較可能性)に乏しいため、治療法を評価するエンドポイントとして適切ではなく、JCOGとしては許容されない。

- **時点生存割合(5年生存割合、3年無増悪生存割合など)**

ログランク検定や一般化ウィルコクソン検定のように生存時間(time-to-event)を比較する検定手法は、打ち切り例を含む両群の生存時間分布(生存曲線全体)を比較する手法であるが、「5年生存割合」などある特定の時点での生存割合を打ち切り(censoring)を考慮して検定を行うのは一般的でない。

従って第Ⅲ相試験のエンドポイントとして「5年生存割合」などの特定の時点生存割合は不適切であり、生存時間分布自体を示す「全生存期間 overall survival」や「無増悪生存期間 Progression-free survival」と表現すべきである。

一方、奏効割合や完全奏効割合をエンドポイントとすることが不適切な第Ⅱ相試験において、全生存期間や無増悪生存期間をエンドポイントとすることが妥当とされる場合に、2年生存割合や3年無増悪生存割合といった時点生存割合の点推定値または区間推定値を用いることは可能である。区間推定においてはGreenwoodの公式を用いることが一般的である。

- **「イベント」と「打ち切り」**

研究によっては、「他病死」を死亡日で打ち切りとする生存期間、いわゆる「Cause-specific survival」や、血液腫瘍の領域で他病死を打ちきりとする「Progression-free survival」、放射線治療で遠隔転移を打ち切りとする局所制御率「local control rate」などが用いられてきた。

しかし、「他病死」であると言っても、その死亡が原病であるがんや治療の毒性による影響を完全に否定できる場合はむしろ稀であり、多くの場合、原病または治療の毒性により全身状態が悪化した後に直接死因として他病死が生じることの方が多い。

統計的に「打ち切り」と扱ってもバイアスを生じないとされているのは、打ち切りがイベントと無関係に生じた場合のみであり、そうでない場合(何らかの関連を持っている場合)にはバイアスの原因となるため、打ち切りとすることは望ましくない。これを統計的には競合リスク(competing risk)の問題と呼ぶ。無再発生存期間(DFS)で「二次がん」を打ち切りとしたり、TTFで「患者拒否」を打ち切りとする定義も不適切である。

以上より、JCOGでは、ある「出来事」が生じた場合に、出来事の内容によってイベントとしたり打ち切りとしたりする定義のtime-to-event endpointは採用しない。あくまでも「イベント(のリスト)」としてtime-to-event endpointを定義し、定義したイベントがいずれも観察されていない場合のみ、その確認日で「打ち切り」とする。

強いて「局所制御率」を意味するtime-to-event endpointを用いるならば、競合リスクを回避できる定義は、「局所再発またはすべての死亡」をイベントとし、「遠隔再発が生じてもそこで打ち切りとはしない」とするものである。名称としては「無局所再発生存期間 local relapse free survival」となる。

12. 統計的事項

JCOG データセンターで管理を行う試験では、本章は JCOG データセンター統計担当が記載する。

12.1. 主たる解析と判断規準

試験の主要な目的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。

例) phase III

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である A 群 (〇〇療法) に対し、試験治療群である B 群 (XX 療法) が、primary endpoint である全生存期間において有意に上回るかどうかを検証することである。主たる解析における両群の全生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、グループでの検討を経て決定した全適格例を対象に、割付調整因子を用いた層別ログランク検定により行う。参考として全登録例を対象とした解析も行う。

試験治療群が標準治療群に劣っている時は統計的に有意かどうかは関心事ではないため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側 2.5% とする。

試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療である〇〇療法がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療である × × 療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 95% 信頼区間を求める。群間比較には施設以外の割付調整因子を層とした層別ログランク検定を用いる。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95% 信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

※ 病理中央診断による不適格など、事後的にしか判明しないような不適格を除く適格例の解析を、主たる解析とすることは試験結果の一般化において問題となる。「中央診断を行ってから治療を決める」ことが日常診療として行えるようにならない以上、試験結果が得られた対象集団と試験結果を外挿する集団とは同じにならないからである。推定値を求める上で、こうした事後不適格を除いた解析を用いることは許容されるが、それを主たる解析とすることは望ましくない。こうした場合、解析の対象集団は、「全登録例から、中央病理診断以外の理由による不適格例を除いた集団を対象に」と規定する。「ただし、参考として中央病理診断による不適格例も除いた全適格例の解析も行う」を追記してもよい。

※ 有意水準を両側 5%、片側 2.5%、片側 5% のいずれに設定するのが適切かは、比較する治療間の毒性の違いや過去のデータや、経験から推定される差の見込みとその確からしさなどに基づいて決定される統計的仮説および要求される結果の精度によって決まるので、一律の指針は決め難く、試験毎に慎重に検討するべきである。

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 (P_0) 以下である」という帰無仮説 (H_0) 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 (H_A) は「真の奏効割合が、有効と判断する期待奏効割合 (P_A) 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 III 非劣性

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である A 群 (〇〇療法) に対し、試験治療群である B 群 (XX 療法) が、primary endpoint である全生存期間において許容範囲を超えて下回ることが否定できること (非劣性) を検証することである。

試験治療群が標準治療群に対し非劣性であることが証明でき、他のエンドポイントで優越性が示された場合には、試験治療である〇〇療法がより有用な治療法であると結論する。非劣性が証明できなかった場合、非劣性であっても他のエンドポイントで優越性が示されなかった場合には、標準治療である × × 療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

主たる解析は、グループでの検討を経て決定した全適格例を対象に、施設以外の割付調整因子と治療

法を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、試験治療群の標準治療群に対するハザード比の信頼区間を用いて検証する。信頼区間の構成は Wald 法を用いる。非劣性の比較における許容域は、脾温存群の脾摘群に対するハザード比 <1.16 とする。参考として全登録例を対象とした解析も行う。

非劣性試験であるため、片側検定を行う。試験全体の有意水準は ICH-E9 に従い、片側 2.5%(あるいは単に片側 5.0%)とする。累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を求める。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を求める。必要に応じて偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

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 III

「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、A群の〇年生存割合を〇〇%と仮定し、B群のそれが $\Delta\%$ 上回るかどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、登録X年、追跡X年、 $\alpha=5\%$ (片側)、検出力80%として、Schoenfeld & Richterの方法(→引用: Schoenfeld DA, Richter JR. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. *Biometrics* 1982;38(1):163-170.)を用いて必要登録数を求めると、1群XXX例、両群計XXX例が必要となる。若干の不適合例を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数: 各群 XXX 例、両群計 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 II

「2.4.3.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 $\Delta\%$ の不適合例を見込んで予定登録数を〇〇例とする。

「2.4.4.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。

主たる解析は、全登録患者のプロトコル治療と腫瘍縮小効果の評価が終了する時期である登録終了〇ヶ月後を目途に JCOG データセンターが行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、効果・安全性評価委員会に提出する。

主たる解析終了後も、secondary endpoints である全生存期間や晩期有害事象評価目的にて登録終了後〇年間を追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。

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。定期モニタリングにおいて安全性の点から試験を中止する場合の規準については、「14.1.定期モニタリング」に記述する。
- 中間解析・最終解析の詳細な手順については、解析を行う前に別途「解析計画書」を作成してもよい。中間解析を行わない場合には理由とともにその旨明記する。
- 非劣性試験(phase III)の場合、中間解析の場合の有効中止(非劣性中止)、無効中止の規準について十分に検討する。例えば以下のようなものが考えられる。

有効中止: 優越性 or 非劣性 + secondary endpoint の優越性

無効中止: 試験治療群の標準治療群に対するハザード比の点推定値が許容ハザード域(ハザード比 <1.16)を超えて上回った場合

- 中間解析で登録中止となった場合のその後の追跡期間は、予め登録完了後の追跡期間としてプロトコルで予定していた期間を標準とする。予定していた期間よりも追跡期間を短縮もしくは延長する場合は、効果・

12.3.1. 中間解析の目的と時期

例) : phase III

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で2回の中間解析を行う。1回目の中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で、2回目の中間解析は登録終了後早期に、予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。

1回目の中間解析は、予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行い、2回目の中間解析は、登録が終了し、すべての登録患者のプロトコル治療が終了する時期を目途に、データセンターと研究事務局で相談した上で適切と思われる時期の定期モニタリングに合わせて行う。

原則として中間解析中も登録は停止しない。

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

例 1) phase III: Lan & DeMets の α 消費関数

中間解析はデータセンターが行う。試験全体の α エラーを5%に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性をLan & DeMets の α 消費関数を用いて調整し、群間の生存期間の差について統計学的有意性を調べる。 α 消費関数として、O'Brien & Fleming タイプを用いる(→引用: Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika 1983;70(3):659-663.)。中間解析の詳細について、データセンターの当該グループ担当統計スタッフは、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。実際の中間解析は、当該グループ担当ではない統計スタッフが行い、中間解析レポートを作成する。中間解析において、B群の生存期間がA群のそれを上回り、層別ログランク検定のp値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計的に有意と判断し、原則として試験を中止する。B群の生存曲線がA群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験中止の可否を検討することとする。

例 2) phase III: SWOG の方法

中間解析はデータセンターが行う。

試験全体の有意水準を2.5%に保つために中間解析と最終解析による多重性を考慮し、それぞれの時期におけるprimary endpointの解析においてはThe Southwest Oncology Group(SWOG)の方法(→引用: Green S, Benedetti J, Crowley J. Interim Analysis and Data Monitoring Committees. In: Clinical trials in oncology. 2nd ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2003. p.97-122.)に従う。下記の有意水準(いずれも片側)を用いる。

1回目中間解析:	0.005
2回目中間解析:	0.005
最終解析:	0.045

それぞれの時期の解析において、〇〇群の全生存期間が標準治療群のそれを上回り、層別ログランク検定のp値が上記の有意水準を下回った場合、「統計的に有意」と判断する。

〇群の全生存期間が標準治療群のそれを下回っている場合は検定による判断を行わず、総合的に試験中止の可否を検討することとする。

例 3) phase II: SWOG の方法*

中間解析はSouthwest Oncology Group(SWOG)の方法(→引用: Green S, Benedetti J, Crowley J. The design of clinical trials. In: Clinical trials in oncology. 2nd ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2003. p.41-77.)に準じて下記のようにJCOGデータセンターで行う。

登録数が予定登録数の半数(XX例)に達した時点で、JCOGデータセンターは研究事務局にその旨通知

し、中間解析を行えるデータが得られる解析時期(〇ヶ月後)を予想する。JCOG データセンターは研究事務局と協力して予想した解析時期に適切な中間解析が行えるよう、記録用紙の督促や記録用紙の不明点の問い合わせなどを行う。研究事務局は解析に先だって記録用紙の検討(CRF review)を行い、解析に用いる効果判定などのデータを確定する。

JCOG データセンターは、研究事務局により確定された最良総合効果(11.1.9.)を用いて奏効割合(11.3.6.)を計算し、求められた奏効割合に基づいて、対立仮説 H_A (真の奏効割合が〇%以上である)が棄却できるかどうかを有意水準 0.05 で調べる。対立仮説が棄却された場合、「本治療レジメンは期待された効果が得られる見込みがない」と判断して試験を中止する。対立仮説が棄却されない場合、「本治療レジメンは期待された効果が得られる見込みがある」と判断して登録を継続する。

***オリジナルの SWOG の方法は、全体の α が 0.05、中間解析の対立仮説の検定の有意水準は 0.02。**

12.3.3. 中間解析結果の報告と審査

例) phase II

中間解析結果は中間解析レポートとしてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、審査結果に基づいて研究代表者またはグループ代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

ただし、効果・安全性評価委員会委員のうち、当該グループのメンバーは審査には加わらない。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験の中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者およびグループ代表者は効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコル改正願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者およびグループ代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表者およびグループ代表者は効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果・安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には JCOG 代表者の指示に従う。

例) phase III

中間解析結果は中間解析レポートとしてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、会議により試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表者またはグループ代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

ただし、効果・安全性評価委員会委員のうち、当該グループのメンバーは審査には加わらない。また、中間解析の結果により効果・安全性評価委員会から本試験の中止の勧告が出されない限り、最終追跡が終了するまで、本試験の研究代表者、研究事務局、参加施設の研究者、グループ代表者、グループ事務局は中間解析結果を知ることはできない。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験の中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者およびグループ代表者は効果・安全性評価委員会に連名で「試験中止許可願い」または「プロトコル改訂願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表者およびグループ代表者は効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果・安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には JCOG 代表者の指示に従う。

試験中止となった場合、その後の追跡期間は最終登録から 5 年間とする。

中間解析により試験中止となった場合、その中間解析が本試験の主たる解析となる。データセンターは、研究代表者、研究事務局と協力して、当該中間解析結果を中心に、不完全データの補完や結果の公表に必要な解析を行い、すみやかに「主たる解析レポート」を作成してグループと効果・安全性評価委員会に提出する。

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。

例: phase III)

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。Secondary endpoint の解析は探索的であるので、多重性の調整は行わない。必要に応じて群間比較を行うが、群間比較の結果が有意でない場合には、両群に差がないということを意味しないことに注意する。

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: phase III)

secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは、化学療法による薬物有害反応、手術合併症割合、術後照射早期合併症割合/晩期合併症割合であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする(「14.1.定期モニタリング」)。

手術合併症割合は術前化療による腫瘍縮小によって手術の安全性が高まることが期待されるため、術前化療群が標準治療群を下回ることを期待する。

術後照射早期合併症割合、術後照射晩期合併症割合については、いずれも術前化療が放射線治療による合併症を増大させないかどうかに関心があるため、術前化療群が標準治療群を上回らないことを期待する。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: phase III)

Secondary endpoints のうち、有効性のエンドポイントは、術前化学療法の奏効率(奏効割合)、無増悪生存期間、広汎子宮全摘出術完遂割合、術後照射不要割合であり、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。

無増悪生存期間は、全生存期間の surrogate endpoint と位置づけられるので、術前化療群が標準治療群を上回ることを期待する。グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例を対象とするが、全登録例による比較も参考として行う。

広汎子宮全摘出術完遂割合および術後照射不要割合は、いずれも術前化療が手術の根治性を高めるかどうかの指標であるため術前化療群が標準治療群を上回ることを期待する。

奏効率(奏効割合)、広汎子宮全摘出術完遂割合、術後照射不要割合の群間比較には Fisher の直接確率検定を用い、区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、時点無増悪生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を求める。群間比較には施設以外の割付調整因子を層とした層別ログランク検定を用いる。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

12.5. 最終解析

最終解析の時期について記述する。特に問題がない場合は、以下の例を基本とする。

例: phase III)

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。

それ以外の時期は、プロトコルに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合をのぞき、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、および JCOG 代表者に提出する。

研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、グループ代表者および

JCOG データセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

効果・安全性評価委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

13. 倫理的事項

13.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(付表)および「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

- 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り、JCOG が実施する研究であること
- 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、投与方法、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 JCOG 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
氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること
 - 13) データの二次利用
JCOG の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
 - 14) 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。
- 15) 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ことの説明
 - 16) 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)
 - 17) 放射線治療の品質管理・品質保証活動における診療情報の参照について
治療内容などの品質管理・品質保証活動に必要な診療情報が、医療機関外の医療関係者により参照されること

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

JCOG は、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、「JCOG プライバシーポリシー」を定め、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。詳細については、JCOG ホームページ参照。

13.3.1. JCOG が従うポリシー、法令、規範

JCOG は JCOG 研究を行うにあたり原則として、「JCOG プライバシーポリシー」の他、以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。

- ・ 個人情報の保護に関する法律(平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正:平成 15 年 7 月 16 日法律第 119 号)
- ・ ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)
- ・ 臨床研究に関する倫理指針(平成 15 年 7 月 30 日制定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省告示第 415 号)

13.3.2. 個人情報の利用目的と利用する項目、および利用方法

- 1) 利用目的
JCOG では、基本理念「最善の治療法をより多くの患者へ提供すること」に従い、「臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけでなく治療終了後も長期間にわたり患者個人を特定して調査を行うこと、および取得した情報を適切に管理すること」を目的として、患者の個人情報を利用する。
- 2) 利用する項目
JCOG が患者の同定や照会のために最低限必要と考え、利用する項目は下記のとおりとする。
患者 ID(カルテ番号)、生年月日、イニシャル、病理検体番号(必要時)
すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報が参加医療機関からデータセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。
- 3) 利用方法
患者の個人情報および診療情報は、各種 CRF に医療機関の研究者が記載し、原則として郵送あるいは手渡しのいずれかの方法でデータセンター宛に提出することにより収集する。ただし、迅速な連絡が必要となる患者登録に限り、電話あるいは FAX を利用する。

その他、収集した情報の正確性の確認のため、データセンターと医療機関の研究者間で各種 CRF の写しをやりとりする場合は、郵送あるいは手渡しに限定する。

なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

13.3.3. データの二次利用について

本試験で得られたデータについては、JCOG の該当する委員会(プロトコル審査委員会など)の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用(メタアナリシスなど)することがあり得る。

13.3.4. 安全管理責任体制

プライバシー保護管理責任者およびプライバシー保護担当者を定め、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。

13.3.5. 患者情報の開示等に対する対応

患者本人より JCOG が保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の医療機関の研究者(施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医)とする。

13.3.6. 一般的な問い合わせおよび苦情の受付

プライバシーポリシーに関する一般的な問い合わせや苦情は、下記にて、郵便、電子メール、FAX のいずれかの方法で受け付ける。

問い合わせ窓口： JCOG データセンター プライバシー保護担当

13.4. 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。

13.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認

13.5.1. 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を用いて試験を実施することが、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、各医療機関の施設コーディネーター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。全施設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。

13.5.2. 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。JCOG として各医療機関の年次更新承認書の提出は求めない。

13.6. プロトコルの内容変更について

13.6.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコル内容変更の際には、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。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。

JCOG では、プロトコル審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼすプロトコルの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。
効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。
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。

2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさないプロトコルの変更。効果・安全性評価委員長の承認を要する。効果・安全性評価委員長への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。
医療機関の承認については各医療機関の取り決めに従う。
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。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。
配布前にグループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。
プロトコルのカバーページへの記載は不要である。

13.6.2. プロトコル改正/改訂時の医療機関の承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本プロトコルまたは患者への説明文書の改正がなされた場合、改正されたプロトコルおよび説明文書は各医療機関で承認されなければならない。
内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各医療機関の承認を要するか否かは各医療機関の取り決めに従う。

改正に対する承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーター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。

13.6.3. CRF の修正 (9.1.3.を再掲)

試験開始後に、CRFに必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない CRF の修正は JCOG としてはプロトコル改訂としない。 CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は医療機関の規定に従う。

14. モニタリングと監査

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2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、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG代表者に提出され、JCOGの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、グループ代表者は各グループの会議で定期モニタリングレポートを配布して検討し、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。

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、群/施設別
- ② 適格性:不適格例/不適格の可能性のある患者:群/施設
- ③ 治療前背景因子:群
- ④ プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由:群/施設
- ⑤ プロトコル逸脱:群/施設
- ⑥ 重篤な有害事象:群/施設
- ⑦ 有害反応/有害事象:群
- ⑧ 全生存期間、無増悪生存期間:全登録例
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

※非比較試験では「群/」は不要である。

14.1.2. 有害事象の許容範囲

対象疾患、State of the Art、試験治療の内容などにより、予期される主な有害事象の許容範囲を設定する。

治療関連死亡がある程度予期される試験においては、過去の研究におけるその頻度を示し、各試験における許容範囲をその設定根拠とともに割合(%)または実患者数で示す。幅のある記述も可である。許容範囲はあくまでも参考値であり、重篤な有害事象については統計学的有意性に基づいた推論は必ずしも適切ではないため、信頼区間や検定手法など、統計学的な記述は不要である。

治療関連死亡が予期されない試験においては、臨床安全性情報ガイドラインにおける「重篤な有害事象(治療終了後30日以内のすべての死亡・31日以降の治療関連が否定できない死亡、およびGrade 4の非血液毒性)」としての許容範囲をその設定根拠とともに割合(%)で示す。

治療関連死亡は「〇%以下を許容範囲とする」という表現ではなく、「〇%を超えないことを期待する」や「〇%以下と考えられる」、「〇%を超えてはならないと考える」という表現にすること。

例)

本試験で予想される有害事象の中で、臨床的に問題となる可能性が高いものはEMR後の出血と穿孔である。EMRの絶対適応であるpM1-2の病変に対して行った場合、生命を脅かす出血は1%程度、生命を脅かす穿孔の頻度も多くとも2-3%程度である。ただし本試験では、EMRの絶対適応よりさらに深達度の深い病変を対象とするため、その頻度は若干増加することが予想される。同一対象に対する外科手術の手術関連死の頻度は3-5%程度あり、これらの有害事象もしくはその他の治療関連死の発生頻度の許容域を5%とする。この場合、生命を脅かす出血や生命を脅かす穿孔、もしくはその他の治療関連死が合計で7名となった時点で、最終的な発生割合の点推定値が5%以上となることがほぼ明らかであるため、登録を即刻中止する。これらの有害事象もしくはその他の治療関連死が6名以下の時点では、患者ごとに効果・安全性評価委員会に報告し、その判断を仰ぐが、審査結果が得られる間では原則として登録を継続する。なお、全適格患者数を137名とした場合にこの許容域にほぼ等しく7名(5.1%)に有害事象が生じたとすると、その両側90%信頼区間は[2.4%, 9.4%]となる。この両側90%信頼区間は片側95%信頼区間、片側有意水準5%の検定と同等である。

14.1.3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線治療、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、あらかじめ、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」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。

※許容範囲をプロトコルに明示することは、それによって許容範囲内での系統的な偏りが生じ、試験結果に影響を及ぼす可能性もあるため、必ずしも望ましいとは限らない。試験の性質、グループの参加施設の担当医全体として臨床試験にどの程度精通しているか、なども加味して試験毎に判断する。

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。

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(例:年末年始による延期、患者希望など)
- 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(再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの)

* 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、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(の逸脱)acceptable deviation

JCOG 全体、研究グループ、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

JCOG では、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。

監査委員会が指名する JCOG 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)などを監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って作成した標準業務手順書(SOP)に従って行う。

なお、各施設の監査結果は、監査報告書の JCOG 監査委員会審査結果とともに、当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、研究事務局と研究代表者、グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 代表者に報告される。必要に応じてグループの研究者や JCOG 運営委員会にも報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

14.3. 放射線治療の品質管理・品質保証活動

【適合性検討・最終検討ともに実施の場合】

例)

全登録例に対し放射線治療開始後早期の段階と、治療終了後の段階で、放射線治療規定の遵守に関する評価を行う。治療開始早期の評価は各施設での放射線治療計画がプロトコル規定通りになされたかどうかを確認し、問題点を早期にフィードバックすることを目的とする。治療終了後の評価は、実際の治療がプロトコル規定に従って行われたかどうかを確認するとともに、その後に登録される患者の治療にフィードバックすることを目的とする。

評価は「9.2. 放射線治療品質管理・品質保証に関するもの」で規定した資料を用いて、放射線治療研究事務局が放射線治療支援センターの協力を得て行う。

なお、各施設から送付する「放治 QA チェックリスト 1」、「放治 QA チェックリスト 2」で用いる個人識別情報は「13.3. 個人情報の保護と患者識別」に従って取り扱う。送付用紙・送付資料・電子化された資料のコピーは、放射線治療支援センターで保管され公開されることはない。評価の結果は当該施設の施設放射線治療責任者、JCOG 放射線治療委員会に報告され、放射線治療委員会を通じて、JCOG データセンター、JCOG 運営委員会およびグループ代表者に報告される。放射線治療委員会またはグループ代表者以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

【最終検討のみ実施の場合】

例)

全登録例に対し放射線治療終了後の段階で、放射線治療規定の遵守に関する評価を行う。この評価は各施設での実際の治療がプロトコル規定に従って行われたかどうかを確認するとともに、その後に登録される患者の治療にフィードバックすることを目的とする。

評価は「9.2. 放射線治療品質管理・品質保証に関するもの」で規定した資料を用いて、放射線治療研究事務局が放射線治療支援センターの協力を得て行う。

なお、各施設から送付する「放治 QA チェックリスト」で用いる個人識別情報は「13.3. 個人情報の保護と患者識別」に従って取り扱う。送付用紙・送付資料・電子化された資料のコピーは、放射線治療支援センターで保管され公開されることはない。評価の結果は当該施設の施設放射線治療責任者、JCOG 放射線治療委員会に報告され、放射線治療委員会を通じて、JCOG データセンター、JCOG 運営委員会およびグループ代表者に報告される。放射線治療委員会またはグループ代表者以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

15. 特記事項

腫瘍縮小効果の中央判定や施設外判定、病理診断の中央判定などを行う場合に、判定を行う材料(胸部 X線フィルム、CT フィルム、プレパレート、パラフィンブロックなど)、収集(送付や持参)の方法、判定を行う担当者などを明確に記載する。

以下に該当する場合、レベル 2 の章立てを行い簡潔に記述する。

- 病理中央診断
- 腫瘍縮小効果の中央判定・施設外判定
- 凍結検体を用いた附随研究
- 適応外医薬品の取扱について

該当しない場合、

「病理中央診断や腫瘍縮小効果の施設外判定は行わない」と記述する。

なお、研究事務局による CRF review は全研究必須なので、ここで記述する必要はない。

15.1. 例:腫瘍縮小効果の中央判定

- 施設での効果判定の CRF が記入されていない症例や治療中の症例に対して中央判定を行うと、原資料に記録された施設の担当医の判定と、中央判定の結果が記入された CRF との間で必然的に不整合が生じる。その結果、治療継続/中止の判断と CRF に記入された効果との間にも不整合が生じ、逸脱・違反の判断も困難となる。中央判定の対象は施設での効果判定が終了(プロトコール治療終了)し、効果に関する CRF が揃っている症例に限るべきである。

例)

腫瘍縮小効果に関する中央判定を行う。

時期:原則として年 2 回、研究グループの会議の際に行う。

対象:プロトコール治療が終了して効果判定に関する CRF が回収され、かつ担当医判定による最良総合効果が PR または CR の患者

方法:効果判定に用いたすべての画像診断フィルム(またはそのレプリカ、コピー)及び治療経過中の病歴を用い、グループ代表者が指名する 2 名以上の効果判定委員により腫瘍縮小効果の再判定を行う。

効果判定委員は自身が所属する施設からの登録患者の中央判定は行わない。

なお、中央判定の結果をもって施設側で CRF 記入データの変更を行わないこと。

15.2. 病理診断の中央判定(病理中央診断)

例)

病理学的適格性に関する中央判定を行う。

時期:登録患者 20 名分の病理標本が集積する毎に中央診断会議を行うこととする。

対象:すべての登録患者

方法:登録施設において適格規準判定に用いられた病理標本(もしくは同一パラフィンブロックから作製された複製標本)を集積し、必要な染色(…試験毎に実施する染色方法を列記する…)を加えた後、グループ代表者が指名する 2 名以上の病理判定委員(16.11 病理判定委員)により病理学的適格性の再判定を行う。

集積標本の管理:研究事務局が行う。

染色実施:病理中央診断事務局(16.10)が行う。

各施設への中央判定の通知:研究事務局は病理中央診断の結果が固定されたのち、判定結果を各症例の登録施設へ通知する。その際、判定の根拠を文書で添付する。

15.3. 附随研究

凍結検体を用いた附随研究を行うような場合、その概略と手順の主なものをここで記載する。

附随研究を行うことの意義などは「2.7.附随研究」として 2 章(背景)に記載し、附随研究の内容と手順において本研究に影響する点を記述する。

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

本章の内容変更はプロトコル改正 (Amendment) ではなく、改訂 (Revision) とみなす。

効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOG データセンターに変更内容を文書で速やかに通知する。

16.1. 本試験の主たる研究班

次項(16.2)の指定研究班と他の研究班(助成金計画研究・総合研究など)との共同研究の場合は、それらの研究班を列記する。指定研究は最新の研究班のみを記載し、その他の研究班は、過去のものも含めてすべて記載する。

例)

- ・厚生労働省がん研究助成金 指定研究 20 指-3 主任研究者: 島田安博(国立がんセンター中央病院)
「消化器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」
- ・厚生労働省 厚生労働科学研究費「第3次対がん総合戦略研究事業がん臨床研究事業」
「大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究」
主任研究者: 加藤知行(愛知県がんセンター中央病院)

16.2. JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOG は下記の 6 つの指定研究班を中心とする研究グループであるため、所属する指定研究のみでなく 6 つの指定研究すべてを記載すること。

JCOG は厚生労働省がん研究助成金指定研究 20 指-1、-2、-3、-4、-5、-6 の 6 つの研究班(下記)を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。本研究は JCOG の研究組織を用い、JCOG 運営委員会の定める諸規定に従って行われる。なお、指定研究 20 指-6 は JCOG データセンター/運営事務局業務をサポートする。

- ・指定研究 20 指-1 主任研究者: 飛内賢正(国立がんセンター中央病院)
「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」
- ・指定研究 20 指-2 主任研究者: 田村友秀(国立がんセンター中央病院)
「呼吸器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」
- ・指定研究 20 指-3 主任研究者: 島田安博(国立がんセンター中央病院)
「消化器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」
- ・指定研究 20 指-4 主任研究者: 渋井壮一郎(国立がんセンター中央病院)
「希少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」
- ・指定研究 20 指-5 主任研究者: 平岡真寛(京都大学医学部附属病院)
「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・指定研究 20 指-6 主任研究者: 福田治彦(国立がんセンターがん対策情報センター)
「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」

16.3. JCOG 代表者

田村友秀 国立がんセンター中央病院

16.4. 研究グループとグループ代表者

JCOG〇〇〇〇グループ

グループ代表者: 〇〇〇〇

XXXX 病院 △△△

住所: 〒

電話:

FAX:

E-mail:

グループ事務局: 〇〇〇〇

XXXX 病院 △△△

住所: 〒

電話:

FAX:

E-mail:

16.5. 研究代表者

〇〇〇〇

XXXX 病院 △△△

住所: 〒

電話:

FAX:

E-mail:

16.6. 研究事務局

〇〇〇〇

XXXX 病院 △△△

住所: 〒

電話:

FAX:

E-mail:

16.7. 放射線治療研究事務局

(設ける場合)

放射線治療に関する相談窓口を研究事務局以外に設ける場合はその担当者を明記する。

〇〇〇〇

XXXX 病院 △△△

住所: 〒

電話:

FAX:

E-mail:

16.8. 外科手術研究事務局

(設ける場合)

外科手術手技に関する相談窓口を研究事務局以外に設ける場合はその担当者を明記する。

〇〇〇〇

XXXX 病院 △△△

住所: 〒

電話:

FAX:

E-mail:

16.9. 薬物療法研究事務局

(設ける場合)

薬物療法に関する相談窓口を研究事務局以外に設ける場合はその担当者を明記する。

○○○○

XXXX 病院 △△△

住所: 〒

電話:

FAX:

E-mail:

16.10. 病理中央診断事務局

(設ける場合)

病理中央診断を行う場合はその事務局および病理判定委員全員を明記する。

○○○○

XXXX 病院 △△△

住所: 〒

電話:

FAX:

E-mail:

16.11. 病理判定委員

XXXX (所属)

YYYY (所属)

16.12. 参加施設

- プロトコルをプロトコル審査委員会の一次審査に提出するまでに、研究事務局は施設の参加意志を確認し、参加意志が確認された施設のみ行頭に○印を付ける。
- 参加施設の追加や登録可能施設の追跡協力施設への変更、研究責任者、コーディネーターの変更などによる内容変更は、プロトコル改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない。
なお、最新の参加施設一覧は JCOG ホームページで 1 か月に 1 度更新されているので、確認可能である。
(200X 年 X 月現在)
- 下記の JCOG〇〇グループのうち、本試験への参加予定施設は行頭に○印の付いた XX 施設である。

	医療機関名	科名(施設名)	研究責任者	コーディネーター	施設放射線治療責任者※	年間登録数見込み

計 人

※プロトコル治療に放射線治療が含まれる場合のみ

16.13. JCOG プロトコール審査委員会

本プロトコールは参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG プロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。本プロトコールの審査は以下の○印の委員および審査員が担当した。該当者に○印をつける。

委員長	飛内 賢正	国立がんセンター中央病院
副委員長	山本 精一郎	国立がんセンターがん対策情報センター
副委員長	久保田 馨	国立がんセンター東病院
事務局長	中村 健一	国立がんセンターがん対策情報センター
委員	石塚 直樹	国立国際医療センター研究所
	○山口 拓洋	東京大学大学院医学系研究科臨床試験データ管理学
	山中 竹春	国立病院機構九州がんセンター
	濱口 哲弥	国立がんセンター中央病院
	宮北 康二	国立がんセンター中央病院
	○伊藤 芳紀	国立がんセンター中央病院
	軒原 浩	国立がんセンター中央病院
	佐治 重衝	東京都立駒込病院
	○吉川 貴己	神奈川県立がんセンター
	吉野 孝之	国立がんセンター東病院
	佐藤 豊実	筑波大学臨床医学系
	齋藤 裕子	静岡県立静岡がんセンター
	小原 泉	自治医科大学
	植田 いずみ	東海大学医学部
審査員	○XXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX ←審査を担当した審査員のみ列記する
	○XXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX
	○XXXXXXXX	XXXXXXXXXXXX
事務局	鈴木 竜子	国立がんセンターがん対策情報センター

連絡先: JCOG 運営事務局 プロトコール審査委員会事務局
 国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部

16.14. JCOG 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、プロトコール改訂審査など)を受ける。

連絡先: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局
 国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部/JCOG 運営事務局

16.15. JCOG 監査委員会

研究期間中は監査委員会による施設訪問監査を受ける。
 (委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/audit.html> 参照)

連絡先: JCOG 監査委員会事務局
 国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部/JCOG 運営事務局

16.16. データセンター/運営事務局

JCOG データセンター

JCOG 運営事務局

研究グループ担当者

JCOG データセンター

統計部門 ○○ ○○

DM 部門 ○○ ○○/○○ ○○

JCOG 運営事務局

研究支援部門 ○○ ○○

16.17. 放射線治療品質管理・品質保証支援組織

16.18. プロトコール作成

プロトコール作成 主にプロトコール作成を支援したグループのメンバーを記載する

○○大学医学部○○科 ○○ ○○

プロトコール作成支援 プロトコール作成時の支援者を記載する

JCOG データセンター

統計部門(デザイン担当) ○○ ○○

DM 部門(CRF 作成) ○○ ○○

JCOG 運営事務局

研究支援部門 ○○ ○○

研究支援部門(I C 文書担当) ○○ ○○

17. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

プロトコルで規定された主たる解析と最終解析以外の発表に際しては、事前に効果・安全性評価委員会の承認を得ることが必要である。

ただし、研究代表者または研究事務局による、研究の endpoint の解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表、および登録終了後の、患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表は研究グループ代表者および JCOG データセンター長の了承を得て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者1名)、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局と JCOG データセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

18. 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。以下主な例を挙げる。

Articles in Journals:

1. Standard journal article

List the first six authors followed by et al.

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1;124 (11):980-3.

More than six authors:

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006- 12.

2. Organization as author

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164: 282-4.

Books and Other Monographs:

16. Personal author(s)

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

17. Editor(s), compiler(s) as author

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

18. Organization as author and publisher

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

19. Chapter in a book

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

20. Conference proceedings

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Electronic Material:

33. Journal article in electronic format

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

19. 付表 Appendix

- 説明文書・同意書
- 体表面積表※
- 毒性規準 (CTCAE v3.0)◎
- CRF 一式※(一次審査提出時は CRF ドラフトを添付)

※印の資料は一次審査では添付不要。

◎は二次審査も添付不要。プロトコル審査委員会承認後、施設に送付する際に添付すること。