

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
表紙		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、	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原則として、	
表紙		<p>カバーページ(表紙)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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:独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-17 JCOG 研究番号 (一次審査提出時は「JCOGxxxx」と研究略称) 	<p>カバーページ(表紙)</p> <ul style="list-style-type: none"> 実施主体の研究班名称: 主体となるがん研究開発費研究班もしくは厚生労働科学研究班のいずれか 例:独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-17 JCOG 研究番号と研究略称 	
表紙		<p>2)プロトコル内容変更について(第 13 章も参照)</p> <p>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。</p>	<p>2)プロトコル内容変更について(第 13 章も参照)</p> <p>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である。</p>	
表紙		<p>3)文章表現について</p> <p>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。</p>	<p>3)文章表現について</p> <p>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」原則を重視する。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。</p>	
表紙		4)章構成	4)章構成	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<ul style="list-style-type: none"> ・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、<u>すべての章に章タイトルを付ける</u>。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。 	<ul style="list-style-type: none"> ・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記載に従う(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.)とし、<u>すべての章に章タイトルを付ける</u>。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、第1レベルの各章の始まりで改ページすること。 	
表紙	注意事項 NOTES	<p>注意事項 NOTES</p> <p>2) プロトコル内容変更について(第13章も参照)</p> <p><u>改正 (Amendment)</u></p> <p>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</p>	<p>注意事項 NOTES</p> <p>2) プロトコル内容変更について(第13章も参照)</p> <p><u>改正 (Amendment)</u></p> <p>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</p>	注意書きの更新(13章更新による)

		<p align="center">【旧】 ver2.3</p>	<p align="center">【新】 ver2.4</p>	<p align="center">備考・コメント</p>
		<p>に実質的な影響を及ぼすプロトコールの部分的変更。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。</p> <p>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。</p> <p>プロトコー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。</p> <p>改訂(Revision)</p> <p>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ールの変更。効果・安全性評価委員長の承認を要す</p>	<p>に実質的な影響を及ぼすプロトコールの部分的変更。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。</p> <p>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。</p> <p>プロトコー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。</p> <p>効果・安全性評価委員会で「改正」に相当すると判断された時点で患者登録が継続されていた場合には、患者登録を一時中止し、改正内容につき各医療機関の承認を得る。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。承認文書が確認された施設から順次登録を再開する。</p> <p>改訂(Revision)</p> <p>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ールの変更。効果・安全性評価委員長の会および</p>	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p>る。</p> <p>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を必須とする。</p> <p>医療機関の承認については各医療機関の規定に従う。</p> <p>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。</p>	<p>各医療機関の承認を要する。各医療機関での審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。原則として「改訂」の際には患者登録の一時中止は行わない。</p> <p>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を必須とする。</p> <p>医療機関の承認については各医療機関の規定に従う。</p> <p>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。</p> <p>発効日以降、医療機関の承認前であっても原則として承認された改訂内容に従って試験を実施する。施設の事情により、医療機関の承認まで改訂内容を発効できない場合には、研究事務局およびデータセンターへ相談すること。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。</p>	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
1章		<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> Primary endpoint は試験の主要な目的のために評価する変数であり、secondary endpoint は試験の副次的な目的のために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。 	
2章	2.1.6.再発/増悪形式	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 根治的外科切除や標準治療により腫瘍が消失した後の再発形式や、腫瘍が縮小した後の増悪形式について主なものを記述する。 	
2章	2.1.8.対象集団選択の根拠	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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。米国の臨床試験において適格規準での年齢下限が 18 才となっているのは、米国での成人が法的に「18 才以上」であるためであり、日本で行う試験にそのまま導入するのは適切でない。 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(未成年者を組み入れる試験の場合)、上限の根拠、PS の上限の根拠などを記述する。特に臨床試験 	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		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)。	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章	2.2.1. 現在の標準治療に至る治療開発の経緯	・	・	新設
2章	2.2.2.本試験の標準治療レジメン	・	・ 第Ⅲ相試験もしくはスクリーニングデザイン のランダム化第Ⅱ相試験における標準治療群の 治療レジメンについて説明する。総論的な説明は 2.2.1.で行い、本試験用に加えた工夫や詳細な条件 についてここで根拠と共に説明する。本試験の標準 治療レジメン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。	新設
2章		・	・ 開発の主な経緯や、「2.3.1. 薬剤」、「2.3.2. 外科 切除術」、「2.3.3. 放射線治療」は、記載の論理の 流れによっては「2.2.1. 現在の標準治療に至る 治療開発の経緯」または「2.3.4. 本試験の試験 治療」に盛り込んでもよい。	新設
2章	2.3.1.	・ <u>作用機序や特徴、臨床試験の有効性デー</u>	・ 試験治療レジメンに含まれる薬剤の作用機	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p><u>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、<u>薬剤選択根拠となった主たる毒性のみ</u>でよい。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 	<p><u>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」で記述するが、<u>リスク/ベネフィットバランスの考察を左右するような主な毒性はここで記述する。</u></u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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<u>を</u>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」にも章立てて<u>記載</u>すること。 	
2.3.2.		<ul style="list-style-type: none"> 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、 	<ul style="list-style-type: none"> 外科的手術手技の評価や<u>プロトコル治療</u>に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<u>等</u>をシェーマを用 	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		可能な限り非専門家にも理解できるよう工夫する。	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。	
	2.3.3.	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 放射線治療法や用量自体の評価を目的とする場合や、プロトコル治療に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。 	
2章	2.3.4.本試験の試験治療レジメン	本試験の治療レジメン	本試験の試験治療レジメン	タイトル変更
2章	2.3.4.本試験の試験治療レジメン	<ul style="list-style-type: none"> ——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。 	<ul style="list-style-type: none"> 試験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。 複数のモダリティによる集学的治療が試験治療である場合、それぞれのモダリティ毎に章を分けて記述することが望ましい。 JCOG や JCOG 以外のグループで、本試験の継続や解釈に影響を与え得るような試験が計画、実施されている場合には、その内容を記述する。 	
2章	2.3.5. 標準治療と試験治療のリスク/ベネフィットバランスのまとめ		<ul style="list-style-type: none"> ここでは試験治療が標準治療と比べて toxic new であるか、less toxic new であるかがわかるようにリスク/ベネフィットバランスに関する考察をデータと共に具体的に示す。臨床試験を行う意義は、「2.6.本試験の意義」に記載す 	項目新設

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			る。 <ul style="list-style-type: none"> 優越性試験の場合は試験治療のデメリットの大きさ、非劣性試験の場合は試験治療のメリットについて記載する。 	
2章	2.4.	<ul style="list-style-type: none"> 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、 	<ul style="list-style-type: none"> ここでは、試験目的で掲げた臨床的疑問 (clinical question) に答えを出すために、 	記載例の修正
2章	2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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」とる。」であり、この仮説が検証された場合、〇〇療法をより有用な治療法と判断する。 	記載例の修正
2章	2.4.7. 効果の中央判定について	-	<ul style="list-style-type: none"> 腫瘍縮小効果等の中央判定を行う研究においては、対象がん種の画像診断上の特性(例:診断の困難性、施設診断のバラツキの現状など)と中央判定が必要な理由、および 	項目新設

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			中央判定を行う項目の概要を記述する。	
2章	2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 試験の登録患者が本試験に参加することによって生じると予想される利益と不利益を記述する。記述内容は説明文書と不整合がないよう注意すること。 	解説の追加
2章	2.5.1. 予想される利益	<ul style="list-style-type: none"> 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・・・ 	<ul style="list-style-type: none"> 本試験に参加することで、登録患者が得られると予想される利益 (benefit) について記述する。 患者が試験に参加することで特別な診療上の利益は生じない場合、そのことを明記する。 ただし、研究費で・・・ 	解説の追加
	2.5.2. 予想される危険と不利益	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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。プロトコル治療に伴う有害事象の詳細は 2.2と 2.3に記載してあるため、ここでは日常診療で標準治療を受ける場合に比して増大すると予想される不利益について記載する。日常診療では行われない検査を行う場合や日常診療よりも検査 	解説の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			<p>の頻度が高まる場合は不利益とみなして記載する。日常診療における危険と不利益と同等と予想されるのであれば、その旨記載する。</p>	
	<p>2.5.2. 予想される危険と不利益</p>		<p>例) A 群 B 群ともに行われる手術、HD-MTX 療法、放射線治療等は通常の保険診療として行われるものであり、日常診療に比して特別な危険や不利益が生じるわけではない。手術後の化学療法と放射線治療による毒性のうち、放射線治療の急性期の有害反応は照射に伴う脳浮腫であり、嘔気、嘔吐が出現することがある。遅発性障害として脳萎縮に伴う記憶力障害などの知的機能障害や、主に血管内皮細胞の障害に起因すると考えられている脳実質の脳壊死などが挙げられる。特に後者は周囲の脳浮腫を伴い、画像診断上、腫瘍の再発と区別がつきにくいことも多く手術的摘出を要することもある。 B 群で付加される TMZ による有害反応は、投与直後から数時間以内出現する嘔気、嘔吐、数週間後出現する骨髄抑制などがある。白血球減少、血小板減少などの骨髄抑制は TMZ の次の投与の量・時期にも影響を与えるもので</p>	<p>記載例の追加</p>

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			ある。また、時に肺線維症やPneumocystis肺炎などの呼吸器障害を来すこともある。これらが試験に参加することで増大するリスク・不利益とみなせる。	
		<p>後半部の例)</p> <p>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。</p>	<p>例)</p> <p>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。</p>	
2.6.本試験の意義		<p>・ 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</p>	<p>・ 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する点を主張する。</p>	解説の修正

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p>ットに関して本試験が貢献しうる点を主張する。</p>		
	2.7. 附随研究(試料解析研究を含む)	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 試料解析研究を含む附随研究を行う場合は、JCOG ポリシーに従い本プロトコールとは別に附随研究実施計画書を作成する。このため、本章では当該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。 	解説部分の修正
	2.8.QOL 調査(実施する場合のみ)	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> QOL 調査を行う場合は、JCOG ポリシー「QOL 調査」に従うこと。 本章では、QOL 調査を実施する理由、使用する評価尺度(例: FACT-L、EORTC-QLQ-C30 等)と評価項目、QOL 調査を実施するための組織・体制について簡潔に記載する。 詳細な手順等は、15.特記事項に記載すること。 	新規項目と解説の追加
3 章	本試験で用いる規準・定義	<ul style="list-style-type: none"> 効果判定規準はこの章ではなく「11.1.効果判定」に書く。エンドポイントの定義はこの章ではなく「11.3.エンドポイントの定義」に書く。 	<ul style="list-style-type: none"> 効果判定規準はこの章ではなく「11.1.効果判定」に記載する。エンドポイントの定義はこの章ではなく「11.3.エンドポイントの定義」に記載する。 	解説部分の修正
3 章	3.1.病期分類規準	病期分類(staging)には TNM 分類第 5 版	病期分類(staging)には TNM 分類第 X 版	記載例の変更

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
	(例)	(1997 UICC) ¹⁷⁾ を用いる。	(XXXX UICC) ¹⁷⁾ を用いる。	
4 章	患者選択規準	<ul style="list-style-type: none"> 適格規準と除外規準に分けて、選択規準を規定する。 試験の結果、治療の有効性が示された場合にその治療を適用することが妥当とみなせる対象集団を規定するものが適格規準 (inclusion criteria) であり、一般化可能性 (generalizability) に関連する。 一方、適格規準で示される対象集団には属するが、試験に組み入れることが倫理的でないか、試験で必要な有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと判断される対象を除外する条件を規定するものが除外規準 (exclusion criteria) である。 	<ul style="list-style-type: none"> 適格規準と除外規準に分けて、選択規準を規定する。 試験の結果、治療の有効性が示された場合にその治療を適用することが妥当とみなせる対象集団を規定するものが適格規準 (inclusion criteria) であり、外的妥当性 (external validity) すなわち一般化可能性 (generalizability) に関連する。 一方、適格規準で示される対象集団には属するが、試験に組み入れることが倫理的でないか、試験で必要な有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと判断される対象を除外する条件を規定するものが除外規準 (exclusion criteria) であり内的妥当性 (internal validity) すなわち比較可能性 (comparability) に関係する。例えば、適格規準をすべて満たすが心筋梗塞の既往を有する患者の場合、将来、試験の結果が得られて新しい標準治療となった治療を、心虚血に注意しながらそうした患者に行うことは正当化される。しかし、そうした患者を試験に組み入れることにより、その患者が心筋梗塞で死 	解説部分の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<p>亡した場合には、対象疾患であるがんに対する治療効果の正しい評価に影響を及ぼし得るために試験からは除外すべきと考えるのである。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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(内的妥当性が低い)。 適格性(適格・不適格)の分類については「14.1.3. 適格性(適格・不適格)」を参照のこと。 	
4章	4.1.5.) 病変の評価可能性	例)測定可能病変を有する(測定可能:CT または MRI で長径 2cm 以上)	例)測定可能病変を有する(測定可能:5 mm 以下のスライス厚の CT または MRI で長径 10 mm 以上)。	記載例の変更
4章	4.1.6) 前治療の規定	<p>特定の前治療からの治療休止期間を設ける場合、月でなく「日」または「週」で規定。</p> <p>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。</p>	<p>特定の前治療からの治療休止期間を設ける場合、月でなく「日」または「週」で規定し、その期間が明確となる表現を用いること。</p> <p>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再発確認日までの</p>	<p>解説部分の変更</p> <p>記載例の変更</p>

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			期間が 24 週(168 日)以上である(最終投与日の 24 週後の同一曜日の再発は可)。	
4 章	4.1.6) 前治療の規定	<p>・ 適格規準で前治療の規定を加えるのは、</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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。</p>	<p>・ 適格規準で前治療の規定を加えるのは、</p> <p>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</p> <p>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種に対する既治療例も除く</p> <p>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、「他のがん種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。</p> <p>シスプラチンやドキシソルビシンのように毒性の発現に累積投与量の閾値があるような場合は、許容累積投与量を明記する。</p>	解説部分の変更
		・	・ ホルモン療法(内分泌療法)の既往のほか、疾患や治療レジメンによっては分子標的薬	解説と記載例の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			<p>についても既往の有無を明記する。</p> <p>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、ホルモン療法、分子標的薬いずれの既往もない。</p>	
	<p>4.1.8) 併用薬・併用療法に関する制限事項：Prior or concomitant treatment (ある場合)</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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、相互作用により予想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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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、相互作用により予想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。そうした薬剤は試験結果を日常診療に適用する際にも制限事項となる(外的妥当性に関係する)ためである。 	<p>解説部分の変更</p>
	<p>4.1.9) 臓器機能 (臨床検査値) : Laboratory tests</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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、相互作用により予想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。 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。 <p>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</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>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</p>	<p>解説部分の変更</p>

		<p align="center">【旧】 ver2.3</p>	<p align="center">【新】 ver2.4</p>	<p align="center">備考・コメント</p>
		<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 血液ガス分析時のヘモグロビンは許容されないで、その旨明記する。 	<p>試験の場合、例えば「登録用の採血前 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 血液ガス分析時に用いた動脈血によるヘモグロビン測定は許容されないで、その旨を明記する。 	
	<p>4.1.9) 臓器機能 (臨床検査値) : Laboratory tests</p>	<ul style="list-style-type: none"> クレアチンクリアランス: <u>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JGOGでの標準とする。</u>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。 	<ul style="list-style-type: none"> クレアチンクリアランス: <u>24 時間法を用いる場合、体表面積補正は行わず実測値で規定する。</u>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。<u>Cockcroft-Gault 式による推定値の使用も可とする。</u> 血液ガス分析: 酸素吸入なしの状態 (room air) であることを明記する。SpO₂ でも問題ない時は侵襲性のない SpO₂ を推奨する。 	<p>解説部分の変更</p>

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
4 章	4.2.除外規準	<p>1)活動性の重複がんを有する(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)。</p> <p>ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんを含めない。</p>	<p>1)活動性の重複がん、多発がんを有する(同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん/多発がん)。</p> <p>ただし 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/多発がんを含めない。</p>	多発がんについても記載
		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。	6)ステロイド剤またはその他の免疫抑制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 章	5.1.登録の手順	<p>【Web登録なしの場合】</p> <p>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。</p> <p>【Web登録なしの場合】</p> <p>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。</p> <p>2) 電話登録の場合、登録後2目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、手渡しのいずれか)。</p>		記載例の削除

		<p>【旧】 ver2.3</p>	<p>【新】 ver2.4</p>	<p>備考・コメント</p>
		<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>		

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		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(m ²)=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。		
5章	5.2.ランダム化と割付調整因子	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> ランダム割付の方法には以下のものがある。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。標準は最小化法である。 	解説部分の変更
5章	5.3.多段階登録	<ul style="list-style-type: none"> 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。 <ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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。 <ul style="list-style-type: none"> 4.1.一次登録の適格規準 4.2.一次登録の除外規準 4.3.二次登録の適格規準 5.1.一次登録の手順 5.2.二次登録の手順 	解説部分の変更

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		5.3.ランダム割付と割付調整因子	5.3.ランダム割付と割付調整因子	
6章	6.1.プロトコル治療	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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、個々の治療内容を群別(比較試験の場合)モダリティ別に詳述する。比較試験では群別の記載を基本とし、放射線治療や手術等、群で共通の治療がある場合には「両群共通」として記載する。 	解説部分の変更
		<ul style="list-style-type: none"> 薬剤名は一般名(一般的名称)を記載する。ただし、後発医薬品(ジェネリック医薬品)の使用や、用いる薬剤の剤形(錠剤と顆粒剤など)に特別な規定を設ける場合は、その旨を記載すること。 	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤名は一般名(一般的名称)を記載する。ただし、用いる薬剤の剤形(錠剤と顆粒剤など)に特別な規定を設ける場合は、その旨を記載すること。 後発医薬品(ジェネリック医薬品)の使用の可否については各医療機関の方針によるため、JCOGとしては原則として後発医薬品の使用を制限しない。制限を加える必要がある場合には本章に記載する。 	解説部分の変更
6章	6.1.プロトコル治療		<p>例)</p> <p>使用薬剤</p> <ul style="list-style-type: none"> アドリアマイシン シスプラチン メトレキサート イホスファミド ホリナートカルシウム 	薬剤名の記載に関する解説と、記載例の追記。

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			<ul style="list-style-type: none"> 炭酸水素ナトリウム メイロン エンテカビル水和物錠 <p>なお、後発医薬品(ジェネリック医薬品)の使用は制限しない。</p>	
	6.1.1.化学療法	<ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> 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。同じグループの複数の試験でまるめの方法が異なることはミスの基本となるため、切り捨てを標準とし、疾患や薬剤によって切り上げや四捨五入が適切な場合は許容する。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。 	解説部分の変更
6章	6.2.1.プロトコール治療完了の定義	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 day 8 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)	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 day 8 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)。プロトコール治療完了日は最終抗がん剤投与日と最終放射線照射日のうち遅い方の日付とする。	記載例の変更
6章	6.2.1.プロトコール	【マルチモダリティの場合の記載例を検討中】	<ul style="list-style-type: none"> プロトコール治療が複数のレジメンや複数の 	解説部分の変更

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
	治療完了の定義		モダリティの逐次的な組み合わせである場合、それぞれのレジメンについて「完了」の定義、「中止」の規準を設けることを推奨する。	
6章	6.2.2.プロトコル治療中止の規準	<p>例) 以下のいずれかの場合、プロトコル治療を中止する。</p> <p>1) 以下のいずれかによりプロトコル治療無効と判断</p> <p>① 治療開始後に原病の増悪が認められた場合</p> <p>② O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</p> <p>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ル治療</p>	<p>例) 以下のいずれかの場合、プロトコル治療を中止する。</p> <p>1) 以下のいずれかによりプロトコル治療無効と判断</p> <p>① 治療開始後に原病の増悪が認められた場合。</p> <p>※ <u>画像による効果判定で PD と判定されても臨床的にプロトコル治療継続が妥当と判断される場合にはプロトコル治療中止とはせず、プロトコル治療を継続する。</u></p> <p>② O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</p> <p>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ル治療</p>	記載例の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		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。	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。	
6 章	6.2.2. プロトコル治療中止の規準	プロトコル治療中止/完子日は、 6.2.1.1)の完子の場合、最終コースのコース最終日(4週+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ル治療中止と判断した日とする。	プロトコル治療中止日は、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ル治療中止と判断した日とする。	記載例の変更
6 章	6.3.治療変更規準		<ul style="list-style-type: none"> CTCAEv4.0 では「感染」や「皮疹」といった総称的な有害事象項目がなく、部位別・機序別の有害事象名に細分化されているため、治療変更規準や毒性評価に関するプロトコル記載が行いにくい。そのため、必要に応じて、以下のように総称としての有害事象名を試験毎に定義して用いること。ただし、試験全体として定義してしまうと背景等の記載では支障をきたすことから章ごとに用いることとし、該当する章の冒頭に以下のような記載を行うこと。 	解説部分の変更
6 章	6.3.治療変更規準	<ul style="list-style-type: none"> 	<p>例)</p> <p>感染: CTCAEv4.0 感染症および寄生虫症</p> <p>本章での「感染」は以下を指す。</p> <p>気管支感染、肺感染、上気道感染、カテー</p>	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			<p>テル関連感染、胆道感染、胆嚢感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染、腹膜感染</p> <p>皮疹:CTCAEv4.0 皮膚および皮下組織障害</p> <p>本章での「皮疹」は以下を指す。</p> <p>斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹</p>	
		<p>減量についての注意点</p> <ul style="list-style-type: none"> 用量の変更(減量) <p>「何に対してどれくらい減量するか」を明確にする。</p> <p>初回投与量に対して〇%に減量</p> <p>前コース投与量に対して〇%に減量</p> <p>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</p> <p>何回まで減量を行うか</p>	<p>減量についての注意点</p> <ul style="list-style-type: none"> 用量の変更(減量) <p>減量規準を文章で表現すると、「何に対してどれくらい減量するか」を明確にすることは困難であり、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、等が不明確になりやすいことから、JCOG では後述する例のように「用量レベル」を設定する減量規準とすることを推奨する</p>	<p>解説部分の変更</p>
		<p>コース開始規準:</p> <ul style="list-style-type: none"> 	<p>コース開始規準:</p> <ul style="list-style-type: none"> コース開始規準は、第 1 コースには適用されないことを明記すること 	<p>解説部分の変更</p>
		<p>減量/中止規定:</p> <ul style="list-style-type: none"> 前コースで観察された有害事象がある条件 	<p>減量/中止規準:</p> <ul style="list-style-type: none"> 基本的には、前コースで観察された有害事 	<p>解説部分の変更</p>

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		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。	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。	
	6.4.2. 推奨される/ 推奨されない併用療法・支持療法	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 支持療法については、初回投与時から予防的に用いるか、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か、症状がある時のみ用いるのかの区別を明確に行うこと。 	解説部分の変更
6 章	6.5.後治療	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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）に対する制限を記載する。 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(クロスオーバー)のかどうかを必ず記載すること。 	解説部分の変更
7 章	7.1.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		タイトル変更
7 章	7.2.予期される有害反応	併用化学療法や集学的治療により予期される有害反応		タイトル変更
7 章	7.2.予期される有害反応	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 薬物有害反応のうち、重篤な有害反応となり得るものを明記しておくこと。「10.1.報告義務 	解説部分の変更

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		のある有害事象」において必要になる。	のある有害事象」において必要になる。「重篤な有害反応」として項立てするか、予期される有害反応のうち重篤となり得るものに下線を付すこと。	
7章	7.2.1. 化学療法により予期される薬物有害反応	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 単剤の治療の場合も、本試験で採用した投与レジメン(用量・スケジュール)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。 	解説部分の変更
8章	8.1. 登録前評価項目		8.1.1. 登録までに行う検査(登録前であれば時期を問わない) 8.1.2. 登録前 28 日以内に行う検査 8.1.3. 登録前 14 日以内に行う検査	タイトル変更
8章	8.2. 治療期間中の検査と評価	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	解説部分の変更
8章	8.2.1 週 1 回評価する安全性評価項目	2) 自他覚所見(CTCAE v4.0 日本語訳で記載) <ul style="list-style-type: none"> 全身障害および投与局所様態:発熱 皮膚および皮下組織障害:手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚色素過剰 	2) 自他覚所見(CTCAE v4.0 日本語訳で記載) <ul style="list-style-type: none"> 一般・全身障害および投与部位の状態:発熱 皮膚および皮下組織障害:手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚色素過剰 	記載例の変更
8章	8.2.1 治療終了後の	<ul style="list-style-type: none"> 全身障害および投与局所様態:発熱 	<ul style="list-style-type: none"> 一般・全身障害および投与部位の状態:発熱 	記載例の変更

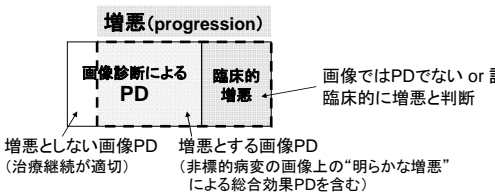
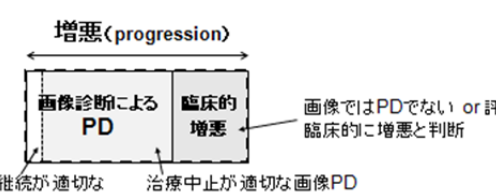
		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
	安全性評価			
10章	10.1. 報告義務のある有害事象	MDS、二次がん等は有害事象報告の対象とせず、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。	骨髄異形成症候群(MDS: Myelodysplastic syndrome)、二次がん等は有害事象報告の対象とせず、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。	記載の補完
10章	10.1.1. 急送報告義務のある有害事象	(「30日」とは、最終プロトコル治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)	(「30日」とは、最終プロトコル治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日 (day 30 まで) を指す)	記載の補完
	10.1.2. 通常報告義務のある有害事象	<p>②予期される Grade 4 の非血液毒性※</p> <p>「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。</p> <p>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。</p>	<p>②予期される Grade 4 の非血液毒性※</p> <p>「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。</p> <p>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。</p> <p>予期される Grade4 の非血液毒性のうち、当該疾患や治療の特性として比較的頻度が高く、対処方法が既に確立されていて生命を脅かす状況になりにくいと考えられているものについては、通常報告による 1 例ごとの検討の価値が低いいため、本項に明記した上で、通常報告の対象外とすることを許容する。</p> <p>例)ただし、本試験では、原病に合併する SIADH による Grade 4 の低ナトリウム血症については、通常報告の対象外とする。</p>	解説の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0 における下記以外の有害事象を指す。 「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」	※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0 における下記以外の有害事象を指す。 「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」	
10 章	10.2.1. 急送報告	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 有害事象報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究事務局へFAX 送付および電話連絡を行う。	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 有害事象報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究事務局へ電子メール、FAX、電話のいずれかにて連絡する。	
11 章	11.1. 効果判定	-	術後補助化学療法の試験など、効果判定を行わない試験では、「本試験では効果判定を行わない」と記載する。	効果判定を行わない場合の対応を記載。
11 章	11.1 効果判定	(略) 従って、RECIST ガイドラインに基づく効果判定によって決定される「総合効果」は、「薬剤あるいはレジメンが開発研究を続けるに値する有望な結果を示すかどうかの判断に用いられる」べきものである。すなわち、個々の患者における治療継続の是非の判断は、総合効果の CR/PR/SD/PD に基づいて行うのではなく、画像所見に加えて、症状や身体所見、各種検査値等を総合的に加味して行う「臨床的	(略) 従って、RECIST ガイドラインに基づく効果判定によって決定される「総合効果」は、「薬剤あるいはレジメンが開発研究を続けるに値する有望な結果を示すかどうかの判断に用いられる」べきものである。すなわち、個々の患者における治療継続の是非の判断は、総合効果の CR/PR/SD/PD に基づいて行うのではなく、画像所見に加えて、症状や身体所見、各種検査値等を総合的に加味して行う「臨床的	RECISTv1.1 記載

		<p>【旧】 ver2.3</p>	<p>【新】 ver2.4</p>	<p>備考・コメント</p>
		<p>判断」に基づくべきである。</p> <p>以上より JCOG では、画像診断に基づく効果判定による総合効果としての「PD (Progressive Disease: 進行)」と、個々の患者における治療継続の是非の判断に用いる「増悪」を区別する。すなわち、画像診断に依る効果判定での「PD」を、「増悪とする画像 PD」と「増悪としない画像 PD」に分け、「増悪とする画像 PD」と画像診断に依らない臨床的・総合的な判断による「臨床的増悪」をあわせて「増悪 (progression)」と呼び、無増悪生存期間のイベントに用いる。「増悪としない画像 PD」とは、効果判定上は総合効果が PD となるが、臨床的には増悪とするのが不適切な画像上の腫瘍の変化をさし、治療後に腫瘍径が著明に縮小した場合等に起こり得る。「増悪としない画像 PD」では、プロトコル治療継続が適切であり、無増悪生存期間のイベントともしない。</p> <p>逆に、画像診断に基づく効果判定規準での「PD」には該当しなくても、担当医が「臨床的増悪」と判断した場合は、「6.2.2.プロトコル治療中止規準」に従って、プロトコル治療を</p>	<p>判断」に基づくべきである。</p>	

		<p>【旧】 ver2.3</p>	<p>【新】 ver2.4</p>	<p>備考・コメント</p>
		<p>中止すべきである。</p>	<p>そのため、画像診断に基づく効果判定による総合効果としての「PD (Progressive Disease: 進行)」と判断した時点でも、臨床的にはプロトコル治療継続が適切な場合が存在する。この場合には効果判定に依らず臨床的判断によってプロトコル治療継続の是非を判断すべきではあるが、無増悪生存期間のイベント日としては総合効果 PD と判断した日を採用する。これは、(i) 群毎にプロトコル治療を継続すべきかどうかの判断が異なりうること、(ii) RECIST は奏効割合のみならず、無増悪生存期間の標準化をも意図した規準であること、(iii) 米国の Cooperative Group の標準的な定義は総合効果が PD であれば、いかなる理由であっても無増悪生存期間のイベントとしていること、の3点の理由による。</p> <p>一方、画像診断に基づく効果判定規準での「PD」には該当しなくても、画像診断に依らない臨床的・総合的な判断により担当医が「臨床的増悪」と判断した場合は、「6.2.2.プロトコル治療中止規準」に従って、プロトコル治療を中止すべきである。「臨床的増悪」と判断</p>	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p>ただし、RECISTv1.1 原著論文では、非標的病変の PD 規準の中に「明らかな増悪 (unequivocal progression)」とは「全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪」と記載されていることから、非標的病変の PD 判定には一部“個々の患者における治療継続の是非の判断”が含まれることになり、混乱を招く記載となっている。この“unequivocal progression”はあくまでも「非標的病変の PD」に限った判断規準</p>	<p>された場合には効果判定で「PD」と判定されていなくとも、「臨床的増悪」と判断された日をもって無増悪生存期間のイベントとする。これは、「臨床的増悪」と判断された後の画像検査がしばしば予定通りに行われなため、「臨床的増悪」をもって無増悪生存期間のイベントとしなければ、結果的に無増悪生存期間が過大評価されるリスクが大きいからである。なお、「臨床的増悪」をもって無増悪生存期間の「打ち切り」と扱うことも、増悪や死亡のリスクの高い患者を打ち切りにすることになるため (informative censoring) 統計学的に正しくない。</p> <p>なお、RECISTv1.1 原著論文では、非標的病変の PD 規準の中に「明らかな増悪 (unequivocal progression)」とは「全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪」と記載されていることから、非標的病変の PD 判定には一部“個々の患者における治療継続の是非の判断”が含まれることになり、混乱を招く記載となっている。この“unequivocal progression”はあくまでも「非標的病変の PD」に限った判断規準</p>	

		<p>【旧】 ver2.3</p>	<p>【新】 ver2.4</p>	<p>備考・コメント</p>
		<p>であることに注意が必要である。 JCOG における「画像診断による PD」、「増悪としない画像 PD」、「増悪とする画像 PD」、「臨床的増悪」、「増悪」の関係は下図のようになる。</p>  <p>図 11.1 増悪、画像診断によるPD、臨床的増悪の関係</p>	<p>であることに注意が必要である。 JCOG における「PD」、「臨床的増悪」、「増悪」、無増悪生存期間のイベントの関係は下図のようになる。</p>  <p>図 11.1 増悪、画像診断によるPD、臨床的増悪の関係</p>	
<p>11 章</p>	<p>11.1.2.測定可能病変の定義</p>	<p>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。</p> <p>1) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変(非リンパ節病変)</p> <ul style="list-style-type: none"> ① スライス厚 5 mm 以下の CT または MRI (→MRI を許容する場合)にて最大径 10 mm 以上 ② スライス厚 5 mm を超える CT や MRI (→MRI を許容する場合)にて最大径がスライス厚の 2 倍以上 ③ ①または②を満たす軟部組織成分を 	<p>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。</p> <p>1) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変(非リンパ節病変)</p> <ul style="list-style-type: none"> ① スライス厚 5 mm 以下の CT または MRI (→MRI を許容する場合)にて最大径 10 mm 以上 ② スライス厚 5 mm を超える CT や MRI (→MRI を許容する場合)にて最大径がスライス厚の 2 倍以上 ③ ①または②を満たす軟部組織成分を 	<p>記載例への変更</p>

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p>有する、溶骨性骨転移病変</p> <p>④ 他に測定可能な非嚢胞性病変を有さない場合の、①または②を満たす嚢胞性転移病変</p> <p>2) スライス厚 5 mm 以下の CT にて短径 15 mm 以上のリンパ節病変 (短径が 10 mm 以上 15 mm 未満のリンパ節病変は非標的病変とし、短径が 10 mm 未満のリンパ節は病変としない)</p> <p>3) 胸部単純 X 線写真にて最大径 20 mm 以上で、かつ周囲が肺野で囲まれている(縦隔や胸壁に接していない)</p> <p>4) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 10 mm 以上の臨床的病変(表在性の皮膚病変など)</p> <p>上記 1)-③④を測定可能病変としない試験においては③④を削除する。胸部 CT が必須検査の場合は 3)を削除することを推奨する。</p>	<p>有する、溶骨性骨転移病変</p> <p>④ 他に測定可能な非嚢胞性病変を有さない場合の、①または②を満たす嚢胞性転移病変</p> <p>2) スライス厚 5 mm 以下の CT にて短径 15 mm 以上のリンパ節病変 (短径が 10 mm 以上 15 mm 未満のリンパ節病変は非標的病変とし、短径が 10 mm 未満のリンパ節は病変としない)</p> <p>3) 胸部単純 X 線写真にて最大径 20 mm 以上で、かつ周囲が肺野で囲まれている(縦隔や胸壁に接していない)</p> <p>4) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 10 mm 以上の臨床的病変(表在性の皮膚病変など)</p> <p>上記 1)-③④を測定可能病変としない試験においては③④を削除する。胸部 CT が必須検査の場合は 3)を削除することを推奨する。</p>	
11 章	11.1.2.測定可能病変の定義	<p>上記以外のすべての病変を測定不能病変(non-measurable lesion)とする。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 骨病変(測定可能な軟部組織成分を有する 	<p>上記以外のすべての病変を測定不能病変(non-measurable lesion)とする。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 骨病変(測定可能な軟部組織成分を有する 	測定不能病変の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p>溶骨性病変を除く)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 嚢胞性病変(上記 1)-④を除く) ・ 放射線治療等の局所治療の既往のある病変 <p>局所治療の既往のある病変を測定可能と扱う時には、許容される条件を明確にすること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 軟膜髄膜病変 ・ 腹水、胸水、心嚢水 ・ 炎症性乳がん ・ 皮膚や肺のリンパ管症 ・ 触知可能だが画像検査法では測定可能でない腹部腫瘤や腹部臓器の腫大 <p>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。</p>	<p>溶骨性病変を除く)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 嚢胞性病変(上記 1)-④を除く) ・ 放射線治療等の局所治療の既往のある病変 <p>局所治療の既往のある病変を測定可能と扱う時には、許容される条件を明確にすること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 軟膜髄膜病変 ・ 腹水、胸水、心嚢水 ・ 炎症性乳がん ・ 皮膚や肺のリンパ管症 ・ 触知可能だが画像検査法では測定可能でない腹部腫瘤や腹部臓器の腫大 ・ 表在性の皮膚病変※ <p>※表在性の皮膚病変を測定可能病変とするか、測定不能病変とするかについては、試験ごとに検討し、プロトコルに取扱いを明記する。</p> <p>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。</p>	<p>皮膚腫瘍や悪性リンパ腫以外の場合は、原則として測定不能病変とする解説を追加した。</p>
11 章	11.1.7. 非標的病変の効果判定規準	<p>【RECISTv1.1:4.3.4. 非標的病変の増悪の評価に関する特別の注意点】非標的病変の増悪の概念について下記に説明する。</p> <p>測定可能病変を有する場合:</p>	<p>【RECISTv1.1:4.3.4. 非標的病変の増悪の評価に関する特別の注意点】非標的病変の増悪の概念について説明する。</p> <p>測定可能病変を有する場合:</p>	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p>この場合、標的病変の効果がSDやPRであっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるためには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の、非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない(付録Ⅱの例および以下の詳細を参照)。</p> <p>測定不能病変のみを有する場合：</p> <p>すなわち、腫瘍量の増加が「体積」として73%の増加に相当するかどうかを判断するのである(これは、測定可能病変では径の20%増加と同等である)。このような例としては、胸水量の「微量」から「大量」への増加、限局していたリンパ管症の広範な拡大などがあり、また、プロトコルに「治療の変更を要するに十分な増悪」として表現しておくこともできる(付録Ⅱの図5、図6参照)。</p>	<p>この場合、標的病変の効果がSDやPRであっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるためには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の、非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。</p> <p>測定不能病変のみを有する場合：</p> <p>すなわち、腫瘍量の増加が「体積」として73%の増加に相当するかどうかを判断するのである(これは、測定可能病変では径の20%増加と同等である)。このような例としては、胸水量の「微量」から「大量」への増加、限局していたリンパ管症の広範な拡大などがあり、また、プロトコルに「治療の変更を要するに十分な増悪」として表現しておくこともできる。</p>	
11章	11.1.8. 新病変出現の有無	<p>ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査との撮影方法の相違や画像モダリティの変更による画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。例えば、肝転移巣の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしな</p>	<p>ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査との撮影方法の相違や画像モダリティの変更による画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。例えば、肝転移巣の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしな</p>	記載例への修正

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p>い。ベースライン（登録前評価）にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする¹⁾。</p> <p>ある病変が消失し、後に再び出現した場合には、測定を継続する。ただし、病変が再出現した時点での効果は、他の病変の状態により異なる。</p> <p>CR 後に病変が再出現した場合は、再出現の時点で PD と判定される。</p> <p>一方、PR または SD の場合には、一度消失した病変が再出現した場合、その病変の径が効果を算出するために残りの病変の径和に加えられることになる。</p>	<p>い。ベースライン（登録前評価）にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする¹⁾。</p> <p>ある病変が消失し、後に再び出現した場合には、測定を継続する。ただし、病変が再出現した時点での効果は、他の病変の状態により異なる。</p> <p>総合効果が CR 後に病変が再出現した場合は、再出現の時点で PD と判定される。</p> <p>一方、総合効果が PR または SD の場合には、一度消失した病変が再出現した場合、その病変の径が効果を算出するために残りの病変の径和に加えられることになる。</p>	
11 章	11.1.8. 新病変出現の有無	<p>1)ベースライン（登録前評価）にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変を新病変とするか否かは、試験毎にプロトコルに明記すること（例：脳 CT や脳 MRI を必須としていない試験において治療開始後の CT や MRI で認められた脳転移を新病変とするかどうかを明記する）。</p>	<p>1)ベースライン（登録前評価）にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変を新病変とするか否かは、試験毎にプロトコルに記載すること（例：脳 CT や脳 MRI を必須としていない試験において治療開始後の CT や MRI で認められた脳転移を新病変とするかどうかを明記する）。上記青字部分はベースラインで必須としていなかった部位の検査で新たに認められた病変も新病変とする時の記載例である。</p>	解説部分の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント																																																																																				
11章	11.1.9. 総合効果	<p>表 11.1.9.a 各時点での総合効果:標的病変(非標的病変の有無にかかわらず)を有する場合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>非標的病変</th> <th>非標的病変</th> <th>新病変</th> <th>総合効果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>評価の欠損あり</td> <td>Non-PD</td> <td>なし</td> <td>NE</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>問わない</td> <td>あり or なし</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>問わない</td> <td>PD</td> <td>あり or なし</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>問わない</td> <td>問わない</td> <td>あり</td> <td>PD</td> </tr> </tbody> </table> <p>表 11.1.9.b 各時点での総合効果:非標的病変のみを有する場合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>非標的病変</th> <th>新病変</th> <th>総合効果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>なし</td> <td>CR</td> </tr> <tr> <td>Non-CR/non-PD</td> <td>なし</td> <td>Non-CR/non-PD</td> </tr> <tr> <td>評価の欠損あり</td> <td>なし</td> <td>NE</td> </tr> <tr> <td>明らかな増悪</td> <td>あり or なし</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>問わない</td> <td>あり</td> <td>PD</td> </tr> </tbody> </table>	非標的病変	非標的病変	新病変	総合効果	(略)				評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE	PD	問わない	あり or なし	PD	問わない	PD	あり or なし	PD	問わない	問わない	あり	PD	非標的病変	新病変	総合効果	CR	なし	CR	Non-CR/non-PD	なし	Non-CR/non-PD	評価の欠損あり	なし	NE	明らかな増悪	あり or なし	PD	問わない	あり	PD	<p>表 11.1.9.a 各時点での総合効果:標的病変(非標的病変の有無にかかわらず)を有する場合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>非標的病変</th> <th>非標的病変</th> <th>新病変</th> <th>総合効果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(略)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>評価の欠損あり</td> <td>Non-PD</td> <td>なし</td> <td>NE</td> </tr> <tr> <td>PD(明らかな増悪)</td> <td>問わない</td> <td>あり or なし</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>問わない</td> <td>PD</td> <td>あり or なし</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>問わない</td> <td>問わない</td> <td>あり</td> <td>PD</td> </tr> </tbody> </table> <p>表 11.1.9.b 各時点での総合効果:非標的病変のみを有する場合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>非標的病変</th> <th>新病変</th> <th>総合効果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR</td> <td>なし</td> <td>CR</td> </tr> <tr> <td>Non-CR/non-PD</td> <td>なし</td> <td>Non-CR/non-PD</td> </tr> <tr> <td>評価の欠損あり</td> <td>なし</td> <td>NE</td> </tr> <tr> <td>PD(明らかな増悪)</td> <td>あり or なし</td> <td>PD</td> </tr> <tr> <td>問わない</td> <td>あり</td> <td>PD</td> </tr> </tbody> </table>	非標的病変	非標的病変	新病変	総合効果	(略)				評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE	PD(明らかな増悪)	問わない	あり or なし	PD	問わない	PD	あり or なし	PD	問わない	問わない	あり	PD	非標的病変	新病変	総合効果	CR	なし	CR	Non-CR/non-PD	なし	Non-CR/non-PD	評価の欠損あり	なし	NE	PD(明らかな増悪)	あり or なし	PD	問わない	あり	PD	<p>表記ゆれの修正 PD(明らかな増悪)とする。</p>
非標的病変	非標的病変	新病変	総合効果																																																																																					
(略)																																																																																								
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE																																																																																					
PD	問わない	あり or なし	PD																																																																																					
問わない	PD	あり or なし	PD																																																																																					
問わない	問わない	あり	PD																																																																																					
非標的病変	新病変	総合効果																																																																																						
CR	なし	CR																																																																																						
Non-CR/non-PD	なし	Non-CR/non-PD																																																																																						
評価の欠損あり	なし	NE																																																																																						
明らかな増悪	あり or なし	PD																																																																																						
問わない	あり	PD																																																																																						
非標的病変	非標的病変	新病変	総合効果																																																																																					
(略)																																																																																								
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE																																																																																					
PD(明らかな増悪)	問わない	あり or なし	PD																																																																																					
問わない	PD	あり or なし	PD																																																																																					
問わない	問わない	あり	PD																																																																																					
非標的病変	新病変	総合効果																																																																																						
CR	なし	CR																																																																																						
Non-CR/non-PD	なし	Non-CR/non-PD																																																																																						
評価の欠損あり	なし	NE																																																																																						
PD(明らかな増悪)	あり or なし	PD																																																																																						
問わない	あり	PD																																																																																						
11章	11.1.10. 最良総合効果 (Best Overall Response)	<p>SD (Stable Disease) : 安定 最良総合効果のCRもPRも得られなかったが、治療開始後-8 週後*の判定以降まで総合効果</p>	<p>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 8 週後*の判定以降まで総合効果が</p>	<p>解説の追加</p>																																																																																				

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
	(confirmation を要する場合)	<p>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。</p> <p>※コース間隔に応じて、週単位で試験毎に規定する。</p>	<p>PD ではなく、かつ総合効果が 1 回以上 SD 以上である場合。</p> <p>※コース間隔に応じて、6~8 週となるように試験毎に週単位で規定する。1 コースが 3 週や 6 週であれば 6 週、1 コースが 4 週や 8 週であれば 8 週とする。上記青字部分は 1 コース 4 週の場合の記載例。</p>	
11 章	<p>11.1.11. 最良総合効果 (Best Overall Response)</p> <p>(confirmation を要さない場合)</p>	<p>CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」であるとし、全コースを通じてもっとも良好な総合効果をもって最良総合効果とする。</p> <p>ただし、最良総合効果を SD とするには、治療開始時から 8 週間後の判定まで総合効果が SD 以上である必要がある。治療開始時から 4 週間後の判定 (最初の判定) で SD、8 週間後の判定で PD の場合、最良総合効果は PD となる。また、最初の判定で SD だった後に追跡不能となった場合には、最良総合効果は NE となる。</p> <p>最初の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合は PD とする。また、最初の効果判定以前の毒性中止や患者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は NE とする。</p>	<p>CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」であるとし、全コースを通じてもっとも良好な総合効果をもって最良総合効果とする。</p> <p>ただし、最良総合効果を SD とするには、治療開始 8 週間後の判定まで総合効果が SD 以上である必要がある。治療開始時から 4 週間後の判定 (最初の判定) で SD、8 週間後の判定で PD の場合、最良総合効果は PD となる。また、最初の判定で SD だった後に追跡不能となった場合には、最良総合効果は NE となる。</p> <p>最初の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合は PD とする。また、最初の効果判定以前の毒性中止や患者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は NE とする。</p>	記載例への変更
11.2.	対象集団の定義		<ul style="list-style-type: none"> ランダム化第Ⅲ相試験における主たる解析 	解説の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			対象集団は、全登録例とする。ただし、単群の検証的試験、第 II 相試験では試験毎に解析対象集団を定義すること。	
11 章	11.2.2. 全適格例	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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、中央病理診断により適格ではないと判断された場合の扱いについては明記しておくこと。 	解説の追加
11 章	11.2.2. 全適格例	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>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（事後不適格、登録時不適格、違反登録）」を除いた集団を「全適格例」とする。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>中央病理診断により適格ではないと判断された</p>	解析対象集団を全登録例としたことに関連する、適格（治療対象外）の廃止による記載変更。

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			のみでは不適格例とせず全適格例に含める。	
11章	11.2.3.全治療例	<p>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。</p> <p>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。また、不適格例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。</p>	<p>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。</p> <p>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。また、不適格例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。</p>	
11.2.	適格性	<p>・適格性についての解説</p>	<p>・適格性と解析対象集団の定義についての解説</p> <p>JCOG では 1999 年以降これまで、適格性を</p> <p>1.適格</p> <p>2.適格(プロトコル治療対象外)(旧「事後不適格」)</p> <p>登録後や規定外検査の情報で不適格性が判明したもの</p> <p>3.不適格</p> <p>規定に従って得られた登録前の情報で不適格性が明らかなものと分類し、「1.適格」+「2.適格(プロトコル治</p>	<p>14.1.3⇒</p> <p>11.2.解析対象集団の定義の、末尾に掲載。</p>

		<p>【旧】 ver2.3</p>	<p>【新】 ver2.4</p>	<p>備考・コメント</p>
		<p>登録後に発生した情報が患者選択規準を満たさない場合に不適格として主たる解析の解析対象から除外することは、比較可能性(内的妥当性)と一般化可能性(外的妥当性)の両面で問題がある。ランダム化試験の場合、ランダム化により治療群間の比較可能性が担保されているのはランダム化された全登録例であり、ランダム化以降の除外はすべて多かれ少なかれ比較可能性を損なう可能性がある2)①の場合、再発に対する担当医の懸念(不安)の群間差により、less-toxicな治療群でより選択的に治療前の骨シンチが実施されるといった群間での検査の不均衡も生じる可能性があり、その群で骨転移によるstage-IV患者が選択的に解析から除外されればその群の予後は不当に良好になるという選択バイアスの元となり得る。</p> <p>一般化可能性の観点では、当該試験の結果(治療Bが治療Aよりも有効)は骨シンチを行わずに診断されたstage II-IIIの患者集団に対するものであって、骨シンチを行って診断されたstage II-IIIの患者集団に試験を行った場合に同じ結論が得られるかどうかは不明であり、骨シ</p>	<p>療対象外)」を「全適格例」として、第Ⅲ相試験の主たる解析対象のデフォルトとしてきた。これは米国 SWOGと同じ方針である。</p> <p>登録後に発生した情報が患者選択規準を満たさない場合に不適格として主たる解析の解析対象から除外することは、比較可能性(内的妥当性)と一般化可能性(外的妥当性)の両面で問題がある。ランダム化試験の場合、ランダム化により治療群間の比較可能性が担保されているのはランダム化された全登録例であり、ランダム化以降の除外はすべて多かれ少なかれ比較可能性を損なう可能性がある。</p> <p>一般化可能性の観点では、当該試験の結果(治療Bが治療Aよりも有効)は、登録前検査に規定された検査(例:CT)により診断された患者集団(例:stage II, III)から得られるものであ</p>	

		<p>【旧】 ver2.3</p>	<p>【新】 ver2.4</p>	<p>備考・コメント</p>
		<p>ンチを行って診断された stage II-III の患者に試験結果を適用することの妥当性は担保されない（治療 B は治療 A より有効ではないかもしれない）。</p> <p>以上より、JCOG では、登録後に発生した情報や、プロトコルで規定した以外の検査による情報が適格性を満たさない場合であっても不適格として主たる解析からは除外しないこととしている。ただし、試験の質を高める上で、そうした問題例は通常の「適格例」とは区別して検討に供する必要があることから、「適格（プロトコル治療対象外）」または略して「適格（治療対象外）」と呼ぶこととしている。（プロトコル治療対象外）としたのは、そうした事例では標準治療が異なる（上記の③では悪性リンパ腫の治療を行わなければならない）ことが多く、プロトコル治療をそのまま継続することが臨床的に不適切で、プロトコル治療が中止となる場合が多いためである。</p>	<p>て、規定されていない検査（例：骨シンチ）を行って診断された患者集団（例：骨シンチによる stage IV を除外）によるものではない。これら両者の患者集団で同じ結論が得られるかどうかは不明であり、規定されていない検査を行って診断された患者集団に試験結果を適用することの妥当性は担保されない。</p> <p>こうした考察に基づき、結果を一般化したい対象と、解析対象集団が乖離することを最小化する目的で、登録後に発生した情報や、プロトコルで規定した以外の検査による情報が適格性を満たさない場合であっても不適格として主たる解析から除外することをせず、規定に従って得られた登録前の情報で不適格性が明らかになった場合のみ「不適格」として主たる解析の対象集団から除外してきた。</p> <p>しかし、近年の傾向をしてみると、全適格例を主たる解析の対象集団とすることは、必ずしも万人の理解を得られているとは言い難いと思われる。この 10 年間に、ITT 解析の原則が広く浸透し、ITT 解析＝全登録例での解析と認識している研究者も多くなっており、JCOG で行ってきた全適格例での解析が ITT 解析と言えるのか</p>	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			<p>という意見もしばしば出されるようになってきた。</p> <p>また、NCCTG、NSABP など SWOG 以外の cooperative group では全登録例を主たる解析の対象としていることもわかった。</p> <p>比較可能性の観点からは、本来全登録例を主たる解析の対象とすることが望ましく、また、JCOG では一般的に「登録前の情報での不適格」が少ないことから全登録例を主たる解析の対象集団とすることにしても、ほとんど結果に影響しないと考えられたことから、主たる解析の対象のデフォルトを全適格例から全登録例に変更することとした。</p> <p>ただし、単群の検証的試験、第II相試験では比較対照のデータが必ずしも全登録例のデータでない場合があることや、ランダム化第II相試験など探索的な段階の試験では、全適格例を対象とした解析によって試験治療がpromisingかどうかの結論を下すことが適切な場合があるため、ランダム化第III相試験以外の試験では、全適格例を主たる解析の対象とすることも許容し、試験毎に解析対象集団を定義することとした。</p>	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント																																			
			以上については、第 80 回 JCOG 運営委員会 (2012 年 9 月 15 日開催)にて、検討・承認された。																																				
		<ul style="list-style-type: none"> 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。 第Ⅲ相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と打ち切り日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(ランダム化された日)である。 以下の表は、使用するエンドポイントに応じて記載を変更し、掲載すること。 	<p>以上については、第 80 回 JCOG 運営委員会 (2012 年 9 月 15 日開催)にて、検討・承認された。</p>	<p>解説の更新 記載例の変更</p> <p>エンドポイントのイベント定義表を、解説(赤字)から本文記載例(青字)へ変更。 プロトコルに掲載する。 使用するエンドポイントに応じて、項目を削除、あるいは追加する。</p>																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th>エンドポイント</th> <th colspan="3">イベント(いずれか早いもの)</th> <th>打ち切り日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全生存期間 Overall survival(OS)</td> <td>あらゆる死亡</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>最終生存確認日</td> </tr> <tr> <td>無増悪生存期間 Progression-free survival(PFS)</td> <td>あらゆる死亡</td> <td>増悪/再発</td> <td></td> <td>臨床的に増悪が無いことが確認された最終日</td> </tr> <tr> <td>無再発生存期間 Relapse-free survival(RFS)</td> <td>あらゆる死亡</td> <td>再発</td> <td></td> <td>最終生存確認日*3</td> </tr> <tr> <td>無病生存期間 Disease-free survival(DFS)</td> <td>あらゆる死亡</td> <td>再発</td> <td>二次がん</td> <td>最終生存確認日*3</td> </tr> <tr> <td>治療成功期間(プロトコル治療完了がない場合) Time to Treatment Failure(TTF)</td> <td>あらゆる死亡</td> <td>治療中止*1</td> <td></td> <td>最終治療継続確認日</td> </tr> <tr> <td>治療成功期間 (プロトコル治療完了がある場</td> <td>あらゆる死亡</td> <td>治療中止*1</td> <td>プロトコル治療完了後</td> <td>プロトコル治療完了前:最終治療継続確認日、プロトコル治</td> </tr> </tbody> </table>	エンドポイント	イベント(いずれか早いもの)			打ち切り日	全生存期間 Overall survival(OS)	あらゆる死亡	-	-	最終生存確認日	無増悪生存期間 Progression-free survival(PFS)	あらゆる死亡	増悪/再発		臨床的に増悪が無いことが確認された最終日	無再発生存期間 Relapse-free survival(RFS)	あらゆる死亡	再発		最終生存確認日*3	無病生存期間 Disease-free survival(DFS)	あらゆる死亡	再発	二次がん	最終生存確認日*3	治療成功期間(プロトコル治療完了がない場合) Time to Treatment Failure(TTF)	あらゆる死亡	治療中止*1		最終治療継続確認日	治療成功期間 (プロトコル治療完了がある場	あらゆる死亡	治療中止*1	プロトコル治療完了後	プロトコル治療完了前:最終治療継続確認日、プロトコル治				
エンドポイント	イベント(いずれか早いもの)			打ち切り日																																			
全生存期間 Overall survival(OS)	あらゆる死亡	-	-	最終生存確認日																																			
無増悪生存期間 Progression-free survival(PFS)	あらゆる死亡	増悪/再発		臨床的に増悪が無いことが確認された最終日																																			
無再発生存期間 Relapse-free survival(RFS)	あらゆる死亡	再発		最終生存確認日*3																																			
無病生存期間 Disease-free survival(DFS)	あらゆる死亡	再発	二次がん	最終生存確認日*3																																			
治療成功期間(プロトコル治療完了がない場合) Time to Treatment Failure(TTF)	あらゆる死亡	治療中止*1		最終治療継続確認日																																			
治療成功期間 (プロトコル治療完了がある場	あらゆる死亡	治療中止*1	プロトコル治療完了後	プロトコル治療完了前:最終治療継続確認日、プロトコル治																																			

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p>合) Time to Treatment Failure (TTF)</p>	<p>の増悪/再発 *2</p> <p>療完了後:最終的に増悪が無い ことが確認された最終日*2</p>	
<p>*1:プロトコル治療中の増悪/再発は「治療中止」に含まれる</p> <p>*2:プロトコル治療完了がある試験の場合</p> <p>*3:厳密には、PFS の場合に臨床的に増悪が無いことが確認された最終日で打ち切りとするのと同様に、RFS の場合は最終無再発確認日、DFS の場合は最終無病確認日で打ち切りとすべきであるが、予後良好な集団を対象として詳細な無再発・無病の確認を行うことが一般的でないこと、また、過大評価の可能性も低いこともあり、いずれも最終生存確認日で打ちきりとする方針を採用した。厳密な無再発・無病の確認を要する臨床試験の場合には、最終無再発確認日・最終無病確認日で打ち切りとする旨を記す必要がある。TTF の場合も同様に、最終生存確認日で打ちきりとする考え方もありえるが、予後不良の集団を対象とした臨床試験で用いることを想定し、ここでは PFS に準じた方針を採用した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 • Time to event 型のエンドポイントを用いる場合、case report form 上でのデータの記録方法、CRF のデータセンターへの送付方法、データベースへの入力方法等、データマネージメント方針・データマネージメントに関わるロジスティクスを確認した上でプロトコルの記載内容を定める必要がある。TTF を例に挙げると、上記の定義に基づき解析を実施するためには解析時のデータベース上に各患者が治療中か否かの情報が入力されていることが必要となるが、長期にわたる追跡を行う臨床試験においてこれが可能となるようなデータ管理体制を設けることは一般に容易ではなく、プロトコル規定通りの解析が実行できない状態が生じる危険性がある。 				

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
11章	11.3.エンドポイントの定義	11.3. エンドポイントの定義 治療成功期間 Time to treatment Failure (TTF) イベント(いずれか早いもの) あらゆる死亡 増悪/再発 治療中止	11.3. エンドポイントの定義 治療成功期間 Time to treatment Failure (TTF) イベント(いずれか早いもの) あらゆる死亡 増悪/再発(治療完了の場合) 治療中止	解説の更新
11章	11.3.2. 無増悪生存期間 (PFS : Progression-free survival)	打ち切りの定義:最終無増悪生存確認日は最終診察日とする。画像検査や検体検査の確認は必須としないが、電話連絡のみは不可である。最終生存確認日で打ち切りにしない理由は、無増悪生存期間が過大評価となるためである。次項「無再発生存期間」の解説参照。 ・	・ 打ち切りの定義:最終無増悪生存確認日は最終診察日とする。画像検査や検体検査の確認は必須としないが、電話連絡のみは不可である。電話連絡による確認も可とする最終生存確認日で打ち切りにしない理由は、無増悪生存期間が過大評価となるためである。次項「無再発生存期間」の解説参照。	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
11章	11.3.2. 無増悪生存期間（PFS : Progression-free survival）	<p>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。</p> <p>「増悪 progression」は、「11.1.8.総合効果」における画像診断に基づくPD（進行）と画像診断に依らない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像診断に基づい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、画像診断に依らない臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。従って、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。</p> <p>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は臨床的判断を優先して増悪とする。</p>	<p>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。</p> <p>「増悪 progression」は、「11.1.8.総合効果」における画像診断に基づくPD（進行）と画像診断に依らない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像診断に基づい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、画像診断に依らない臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。従って、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。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となるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従ったPDを優先して増悪とする（この場合にプロトコル治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する）。同様に、また、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は臨床的</p>	<p>記載例の更新</p> <p>効果判定を行わない場合の記載例の追加</p>

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			<p>判断を優先して増悪とする。</p> <p>・効果判定を行わない場合の記載例</p> <p>・「増悪(progression)」は、画像診断に基づくPD(進行)と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。画像診断に基づい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。腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、画像診断による「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、臨床的判断日を優先して増悪とする。</p>	
11章	11.3.2. 無増悪生存期間 (PFS : Progression-free survival)		<p>プロトコル治療に手術が含まれる場合の記載例</p> <p>・プロトコル治療に手術が含まれる場合のPFSのイベントは以下のように扱う(R2切除(肉眼的遺残あり)であった場合)</p> <p>・手術のタイミングが群間で同じ場合:手術日でイベント</p> <p>・手術のタイミングが群間で異なる場合:R2切除ではイベントとも打ち切りともせず、次のイベ</p>	<p>記載例の更新</p> <p>プロトコル治療に手術が含まれる場合の記載例の追加</p>

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			ントが観察されるまで無増悪生存期間とする。	
11章	11.3.4. 無病生存期間	<p>・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。</p> <p>JCOG ではこれを無病生存期間とする。</p> <p>・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。</p> <p>・なお、「無再発生存期間」と同様に打ち切りの定義については、原則として最終生存確認日とするが、対象によって、下記の例を変更した方が相応しい場合があるため、あらかじめ検討して規定すること。前項「無再発生存期間」の解説参照。</p>	<p>・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)などの治療関連二次がんや治療との因果関係が否定的な二次がんが散見されることが予想され、これらも含めたイベントの多寡によって臨床的ベネフィットを評価することが適切と考えられる状況があり得る。JCOG では再発に加えてこれらをイベントとする生存期間を「悪性腫瘍を有せずに生存した時間」として無病生存期間とする。</p> <p>・定義は「無再発生存期間」に「二次がんの診断」をイベントとして加えたものである。</p> <p>・JCOG では、下図に新すように試験の治療対象となるがんの診断日以降に新たに診断された悪性腫瘍を「二次がん」と定義し、登録日以降に診断された悪性腫瘍を「DFS のイベントとなる二次がん」と定義する。</p>	解説の補完

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
11章	11.3.4.無病生存期間			概念図の追加
11章	11.3.4.無病生存期間		<p>・DFS のイベントとなる二次がんには、治療開始前に診断された悪性腫瘍と、治療開始後に診断された悪性腫瘍の両者が含まれる。さらに、治療開始後に診断された二次がんには、プロトコル治療により生じたと考えられる(因果関係がdefinite、probable、possibleのいずれか)白血病や MDS 等の「治療関連二次がん (treatment-related secondary cancer)」とプロトコル治療との因果関係が否定的な(unlikely、not related のいずれか)二次がんの両者が含まれる</p> <p>・ただし、Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は DFS のイベントに含めない。</p> <p>・なお、「無再発生存期間」と同様に打ち切りの</p>	解説の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			<p>定義については、原則として最終生存確認日とするが、対象によって、下記の例を変更した方が相応しい場合があるため、あらかじめ検討して規定すること。前項「無再発生存期間」の解説参照。</p>	
11章	11.3.4. 無病生存期間	<p>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最も早いものまでの期間。 ・「再発 (relapse)」は、画像診断に基づいて判断されるものと、画像診断に依ら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。画像診断に基づい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により臨床的に再発の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に含まない。</p>	<p>例) 登録日を起算日とし、再発と判断された日、二次がんの診断日、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早いものまでの期間。 ・「再発 (relapse)」は、画像診断に基づいて判断されるものと、画像診断に依ら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。画像診断に基づい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により臨床的に再発の判断を行った日をもって再発とする。 ・登録日以降に診断された全ての悪性腫瘍を「二次がん」とし、二次がんとして診断された日をもってイベントとする。ただし、Carcinoma in situ や粘膜内癌相当の病変はイベントに含まない。</p>	イベント定義の補完

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<ul style="list-style-type: none"> ・再発とも二次がんとも判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする(電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること)。 ・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を診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発や二次がんを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。 	<ul style="list-style-type: none"> ・再発とも二次がんとも判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする(電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること)。 ・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。 ・再発または二次がん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または二次がんと診断した場合は、臨床的に診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を診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発や二次がんを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章	11.3.5. 治療成功期	無増悪生存期間のイベント(増悪または理	無増悪生存期間のイベント(増悪または理	解説の更新

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
	<p>間 (TTF : Time-to-treatment -failure)</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>	<p>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。プロトコル治療中止例では中止と判断した日でイベントとし、プロトコル治療完了例では完了後、増悪(または再発)か、あらゆる理由による死亡を認めた時点でイベントとする。</p> <p>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無増悪生存確認日で打ち切りとなる。</p> <p>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</p>	<p>記載例の更新</p>

		<p style="text-align: center;">【旧】 ver2.3</p>	<p style="text-align: center;">【新】 ver2.4</p>	<p style="text-align: center;">備考・コメント</p>
		<p style="color: red;">雑となるため慎重な検討を要する。</p> <p>例)</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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」における画像診断に基づく PD(進行)と画像診断に依らない原病の増悪(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 	<p style="color: red;">となるため慎重な検討を要する。</p> <p>例)</p> <p>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。</p> <p>プロトコル治療完了の場合には、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ものまでの期間。プロトコル治療中止の場合には、登録日を起算日とし、プロトコル治療中止日までの期間。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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」における画像診断に基づく PD(進行)と画像診断に依らない原病の増悪(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 	

		<p>【旧】 ver2.3</p>	<p>【新】 ver2.4</p>	<p>備考・コメント</p>
		<p>床的に判断した日をもってイベントとする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発の確定診断が生検病理診断による場合、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、異時性多発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。 	<p>的に判断した日をもってイベントとする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 再発の確定診断が生検病理診断による場合、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、異時性多発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。 	
<p>11 章</p>	<p>11.3.6.奏効割合</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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登録例となる。しかし第 III 相試験では必ずしも「測定 	<p>解説部分の更新</p>

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p>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。その場合は、奏効割合の分母は「測定可能病変を有する適格例」となる。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>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登録される。その場合は、奏効割合の分母は「測定可能病変を有する登録例」となる。</p> <p>第 II 相試験の例) 全登録例のうち、「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。</p> <p>第 III 相試験の例) 測定可能病変を有する登録例のうち、「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。</p>	
11 章	11.3.7.完全奏効割合	<p>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。</p> <p>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。</p>	<p>第 II 相試験の例) 全登録例のうち、「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。</p> <p>第 III 相試験の例) 測定可能病変を有する登録例のうち、「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。</p>	記載の変更
11 章	11.3.9.重篤な有害事象(有害反応)発生割合	<p>11.3.9. Grade 4 の非血液毒性発生割合</p> <p>11.3.10.早期死亡割合</p> <p>11.3.11 治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割</p>	<p>11.3.9. 重篤な有害事象(有害反応)発生割合</p> <p>1) Grade 4 の非血液毒性発生割合</p> <p>2) 早期死亡割合</p>	見出しレベルの変更

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		合) 11.3.12.手術合併症発生割合	3) 治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合) 11.3.10.手術合併症発生割合	
11 章		-	<p>・二次がん</p> <p>JCOG では、下図に示すように、臨床試験の対象となるがん (Primary cancer) の診断日以降に新たに診断された悪性腫瘍を「二次がん」と定義し、primary cancer の診断日以前から存在する悪性腫瘍は、「二次がんではない重複がん、多発がん」と定義する。</p> <p>「11.3.4.無病生存期間」で記載したように、登録日以降に診断された悪性腫瘍を「無病生存期間 (DFS) のイベントとなる二次がん」と定義する。DFS のイベントとなる二次がんには、治療開始前に診断された悪性腫瘍と、治療開始後に診断された悪性腫瘍の両者を含む。さらに、治療開始後に診断された二次がんには、プロトコル治療により生じたと考えられる (因果関係が definite、probable、possible のいずれか) 白血病や骨髄異形成症候群 (MDS) 等の「治療関連二次がん (treatment-related secondary cancer)」と、プロトコル治療との因果関係が否定的な (unlikely、not related のいずれか) 二</p>	解説の追加

		<p>【旧】 ver2.3</p>	<p>【新】 ver2.4</p>	<p>備考・コメント</p>
			<p>次がんの両者が含まれる。 Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変も二次がんではあるが、DFS のイベントには含めない。</p>  <p>The diagram illustrates the timeline of cancer events. Key dates are marked: 診断日 (Diagnosis date), 登録日 (Registration date), and 治療開始日 (Treatment start date). Events are categorized into: 1. 試験の治療対象がんの診断日以前から存在する悪性腫瘍 (Malignant tumor existing before diagnosis). 2. 試験の治療対象がんの診断日以降に発見された悪性腫瘍 (Malignant tumor discovered after diagnosis), which includes 登録日以降に発見された悪性腫瘍 (Malignant tumor discovered after registration) and 治療開始日以降に発見された悪性腫瘍 (Malignant tumor discovered after treatment start). The latter is further divided into 治療関連二次がん (Treatment-related secondary cancer) with sub-categories: definite, probable, possible, unlikely, and not related. 3. DFSのイベントとなる二次がん (Secondary cancer as a DFS event), which includes 二次がん (Secondary cancer) and 二次がんではない重複がん、多発がん (Multiple primary cancer, not secondary cancer). 4. あらゆる重複がん、多発がん (All multiple primary cancer, multiple primary cancer).</p>	
<p>12 章</p>	<p>12.1.主たる解析と判断規準</p>		<p>【片側と両側】 優越性試験と非劣性試験のいずれにおいても、主たる解析の検定は片側検定を JCOG 標準とする。 優越性試験が行われるのは、試験治療が標準治療に比して毒性が強い等のデメリットを有している場合 (toxic new) であり、試験治療はそのデメリット(毒性)に見合うメリット(有効性)を有することが示されて初めて標準治療に優っていると見える。主たる解析では、試験治療群が標準治療群に有効性で優っているか否かを統計学的帰無仮説検定を用いて判断する。すな</p>	<p>解説の追加 修正</p>

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			<p>わち、検定が統計的に有意であった時に「試験治療が標準治療よりもよい治療である」と結論し、有意でなかった時には「引き続き標準治療がよりよい治療である」と結論する。一方、試験治療群が有効性において標準治療群に劣っている時は、統計的に有意であってもなくても「引き続き標準治療がよりよい治療である」という結論は変わらない。つまり、患者に対する「引き続き標準治療を第一選択として推奨する」という意思決定が統計学的に有意か否かによって変わらないのだから、それは臨床的意思決定に寄与しない(臨床的に意味がない)検定であり、主たる解析に組み込むことは適切でないとする。</p> <p>同様に、非劣性試験においても、有効性以外のメリット(毒性が軽い等)を有する試験治療群 (less toxic new) が許容下限(非劣性マージン)を統計学的に有意に上回っているか否かによって「試験治療が標準治療よりもよい治療である」と結論するか「引き続き標準治療がよりよい治療である」と結論するかが変わる。試験治療群が許容下限を統計学的に有意に下回っている</p>	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			<p>か否かによって結論は変わらず、同様に臨床的意思決定に寄与しない検定であることから、非劣性試験においても主たる解析は片側検定にて行う。</p> <p>両側検定が妥当な状況としては、試験治療のデメリットが標準治療と同等と考えられる場合 (equitoxic new) や、デメリットが同等と考えられる 2 つの標準治療がある場合 (standard A vs. standard B) で、2 つの治療のうち有効性で有意に上回った方を「よりよい治療である」と結論づけるような状況が考えられる。臨床的意思決定は、治療 A が有意に優れた時は「治療 A が第一選択である」、治療 B が有意に優れた時は「治療 B が第一選択である」、両者に有意差がなかった時には「治療 A と治療 B のどちらでもよい」となる。ただし、デメリットの面で同等な 2 つの標準治療がある時に、敢えてその両者に優劣を付けるための大規模な第Ⅲ相試験を行う価値があるという状況はさほど多くないと考えられる。</p>	
12 章			<p>【5%か 2.5%か】</p> <p>統計的な精度として、有意水準片側 5%は両側 10%に相当し、両側 5%に相当するのは片側 2.5%である。</p>	解説の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			<p>ICH のガイドライン「E9: 臨床試験のための統計的原則」には「原則として片側仮説を検証する場合は 2.5%、両側仮説の場合は 5%とする」とあり、少なくとも治験における片側検定の有意水準の国際標準は 2.5%である。</p> <p>「有意水準(α)を 5%にする」ということは、臨床的意思決定の観点から表現すると、「有意水準 5%で検定を行って有意であった」ことに基づいて「試験治療がよりよい治療である」と結論してその治療を行った場合、「その意思決定が誤っている確率は 5%(正しい確率が 95%)であるが、それは許容範囲(やむを得ないレベル)と考える」ということである。有意水準 5%の検定で標準治療を決める意思決定を行うということは 20 分の 1 の誤りの確率を許容することであり、有意水準を 2.5%にするということは、意思決定の誤りの確率を 40 分の 1 に押さえるということである。片側有意水準の国際標準が 2.5%であることから、JCOG でも 2.5%を推奨するが、多くのがん種の多くの対象集団における意思決定の誤りの確率 5%(20 分の 1)は決して不当に高いとは考えられないことから、JCOG では片側有意水準 5%を許容する。</p>	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			ただし、当該がん種の国際的コミュニティのコンセンサスによっては、結果の公表の際に片側2.5%ではないことで学会や雑誌に検証的な結果として受け入れられない可能性がある。そのことを十分に認識した上で、グループが自らの責任において片側5%を選択すること。	
12.章	12.1 主たる解析と判断規準	<p>例)phase III</p> <p>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(〇〇[〇〇vs.〇〇]、〇〇[〇〇vs.〇〇])を用いた層別ログランク検定により行う。</p> <p>また、参考として全登録例を対象とした解析</p>	<p>例)phase III(優越性試験)</p> <p>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登録例を対象に、施設以外の割付調整因子(〇〇[〇〇vs.〇〇]、〇〇[〇〇vs.〇〇])を層とした層別ログランク検定により行う。ただし、各層の被験者数・イベント数が小さい場合など、●つの因子を用いて適切に層別ログランク検定が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。また、感度解析として全登録例</p>	<p>記載例の修正</p> <p>記載例の修正</p>

		<p>【旧】 ver2.3</p>	<p>【新】 ver2.4</p>	<p>備考・コメント</p>
		<p>も行う。</p> <p>試験治療群が標準治療群に劣っている場合にそれが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。主たる解析は有意水準片側 2.5%に対応する信頼区間を算出し、その他の解析は記述目的として両側 95%信頼区間を算出する。</p> <p>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。</p> <p>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</p>	<p>を対象とした解析も行う。</p> <p>試験治療群が標準治療群に劣っている場合にそれが統計的に有意かどうかは関心事ではない(有意か否かによって「標準治療である〇〇療法が引き続き有用な治療法である」という結論は変わらない)ため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側 5%とする。主たる解析では有意水準片側 5%に対応する両側 90%信頼区間を算出し、その他の解析では記述目的で両側 95%信頼区間を算出する。</p> <p>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。</p> <p>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 の公式を用いて信頼区間を求める。</p> <p>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</p>	

		<p>【旧】 ver2.3</p>	<p>【新】 ver2.4</p>	<p>備考・コメント</p>
		<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>	<p>した Cox 回帰を行う。</p>	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p>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。</p>		
12 章	12.1 主たる解析と判断規準	<p>例)phase III(非劣性試験) 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。感度解析として全登録例を対象とした解析も行う。</p>	<p>例)phase III(非劣性試験) 主たる解析は全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子 (○○[○○vs.○○]、○○[○○vs.○○])を層とし、治療法を共変量として含めた層別 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、試験治療群の標準治療群に対するハザード比<1.16 とする。感度解析として全適格例を対象とした解析も行う。 ただし、各層の被験者数・イベント数が小さい場合など、●つの因子を用いて適切に層別 Cox 比例ハザードモデルによる解析が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。また、感度解析として、全適格例を対象とした解析、および必要に応じて全治療例</p>	<p>記載例の修正</p> <p>記載例の追加</p>

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p>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。</p>	<p>対象とした解析も行う。</p> <p>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(片側5%の場合は90%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。</p>	記載例の修正
12章	12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間	<p>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△%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の方法を用いて必要適格例数を求めると、1群XXX例、両群計XXX例となる。</p>	<p>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△%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の方法を用いて必要適格例数を求めると、1群XXX例、両群計XXX例(必要イベント数〇)となる。なお、標準治療群の〇年生存割合、想定から乖離があった場合の必要適格例数(必要イベント数)は下表</p>	記載例の修正

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント																				
			<p>12.2.1 のようになる。</p> <p>表 12.2.1</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="3">検出力</th> </tr> <tr> <th>〇年生生存割合</th> <th>75%</th> <th>80%</th> <th>85%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>〇% vs 〇%</td> <td>〇(〇)</td> <td>〇(〇)</td> <td>〇(〇)</td> </tr> <tr> <td>〇% vs 〇%</td> <td>〇(〇)</td> <td>〇(〇)</td> <td>〇(〇)</td> </tr> <tr> <td>〇% vs 〇%</td> <td>〇(〇)</td> <td>〇(〇)</td> <td>〇(〇)</td> </tr> </tbody> </table> <p>※()内は必要イベント数</p>		検出力			〇年生生存割合	75%	80%	85%	〇% vs 〇%	〇(〇)	〇(〇)	〇(〇)	〇% vs 〇%	〇(〇)	〇(〇)	〇(〇)	〇% vs 〇%	〇(〇)	〇(〇)	〇(〇)	
	検出力																							
〇年生生存割合	75%	80%	85%																					
〇% vs 〇%	〇(〇)	〇(〇)	〇(〇)																					
〇% vs 〇%	〇(〇)	〇(〇)	〇(〇)																					
〇% vs 〇%	〇(〇)	〇(〇)	〇(〇)																					
12 章	12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間	<p>例) : phase II</p> <p>「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、二項分布に基づく正確な方法による必要適格例数は〇〇例となるため、若干の追跡不能例等を見込んで予定登録数を〇〇例とする。</p> <p>「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。</p> <p>予定登録数: XXX 例</p> <p>登録期間: X 年、追跡期間: 登録終了後 X 年</p> <p>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。</p>	<p>例) : phase II</p> <p>「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 = 10% (片側)、検出力 90%とすると、二項分布に基づく正確な方法による必要解析対象数は〇〇例となるため、若干の不適格例、追跡不能例等を見込んで予定登録数を〇〇例とする。</p> <p>「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。</p> <p>予定登録数: XXX 例</p> <p>登録期間: X 年、追跡期間: 登録終了後 X 年</p> <p>ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロト</p>	<p>記載整備</p> <p>(phaseIII の記載例と同様の記載となるよう修正)</p>																				

		<p>【旧】 ver2.3</p>	<p>【新】 ver2.4</p>	<p>備考・コメント</p>
		<p>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か月後を目途に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。</p> <p>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。</p> <p>例): <phase II、1 ステージデザインの場合> 「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値奏効割合を XX%、期待奏効割合を〇〇%、α エラ 片側 0.1、β エラ 0.1とすると、二項分布に基づく正確な方法による必要適格例数は〇〇例となるため、約△%の追跡不能例等を見込んで予定登録数を〇〇例とする。</p> <p>「2.4.3.患者登録見込み」より年間登録数は〇例と見込まれるため、登録期間は 1.5 年とする。</p> <p>予定登録数: XXX 例</p>	<p>コール改訂手続き不要とする。</p> <p>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か月後を目途に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。</p> <p>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。</p> <p>例): <phase II、1 ステージデザインの場合> 「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値奏効割合を XX%、期待奏効割合を〇〇%、α = 10% (片側)、検出力 90%とすると、二項分布に基づく正確な方法による必要解析対象数は〇〇例となるため、約△%の不適格例、追跡不能例等を見込んで予定登録数を〇〇例とする。</p> <p>「2.4.3.患者登録見込み」より年間登録数は〇例と見込まれるため、登録期間は 1.5 年とする。</p>	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p>登録期間: X 年、追跡期間: 登録終了後 X 年</p> <p>例): <phase II、2 ステージデザインの場合> 「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値奏効割合を XX%、期待奏効割合を〇〇%、全体の α エラー片側 0.1、β エラー 0.1 とすると、Southwest Oncology Group(SWOG)の 2 ステージデザインに基づく必要適格例数は、第 1 ステージ△△例、第 2 ステージ□□例の合計 ■■例となる。判断規準は、後述(「12.3.2 中間解析の方法」)に従う。 「2.4.3.患者登録見込み」より年間登録数は〇例と見込まれるため、登録期間は 1.5 年とする。 予定登録数: XXX 例 登録期間: X 年、追跡期間: 登録終了後 X 年</p>	<p>予定登録数: XXX 例 登録期間: X 年、追跡期間: 登録終了後 X 年</p> <p>例): <phase II、2 ステージデザインの場合> 「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値奏効割合を XX%、期待奏効割合を〇〇%、全体の $\alpha = 10\%$(片側)、検出力 90% とすると、Southwest Oncology Group(SWOG)の 2 ステージデザインに基づく必要解析対象数は、第 1 ステージ△△例、第 2 ステージ□□例の合計 ■■例となる。判断規準は、後述(「12.3.2 中間解析の方法」)に従う。 「2.4.3.患者登録見込み」より年間登録数は〇例と見込まれるため、登録期間は 1.5 年とする。 予定登録数: XXX 例 登録期間: X 年、追跡期間: 登録終了後 X 年</p>	
12 章	12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間	これらも踏まえ、若干の 不適格例 を見込んで、下記のように設定した。	これらも踏まえ、若干の 追跡不能例等 を見込んで、下記のように設定した。	記載例の修正
12 章	12.1. 12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間		例): <phase II、1 ステージデザインの場合> 「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値奏効割合を XX%、期待奏効割合を〇〇%、 α エラー片側 0.1、 β エラー 0.1	PhaseII の記載例の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			<p>とすると、二項分布に基づく正確な方法による必要適格例数は〇〇例となるため、約△%の追跡不能例等を見込んで予定登録数を〇〇例とする。</p> <p>「2.4.3.患者登録見込み」より年間登録数は〇例と見込まれるため、登録期間は 1.5 年とする。</p> <p>予定登録数: XXX 例 登録期間: X 年、追跡期間: 登録終了後 X 年</p> <p>例): <phase II、2 ステージデザインの場合> 「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値奏効割合を XX%、期待奏効割合を〇〇%、全体の α エラー片側 0.1、β エラー 0.1 とすると、Southwest Oncology Group(SWOG)の 2 ステージデザインに基づく必要適格例数は、第 1 ステージ△△例、第 2 ステージ□□例の合計■■例となる。判断規準は、後述(「12.3.2 中間解析の方法」)に従う。</p> <p>「2.4.3.患者登録見込み」より年間登録数は〇例と見込まれるため、登録期間は 1.5 年とする。</p> <p>予定登録数: XXX 例 登録期間: X 年、追跡期間: 登録終了後 X 年</p>	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
12 章	12.3.1. 中間解析の 目的と時期	<p>例) :phase III</p> <p>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。</p> <p>原則として中間解析中も登録は停止しない。</p>	<p>例) :phase III</p> <p>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。</p> <p>原則として 1 回目の中間解析中も登録は停止しない。</p> <p>なお、試験進捗が予定通り進んだ場合、12.2 に示す前提の下での中間解析実施時の期待イベント数は、第 1 回中間解析が登録開始後●年時点、第 2 回中間解析が登録終了後●年時点で行われるとした場合、それぞれ●、●となることが予想される。</p>	記載例の追加
12 章	12.3.2. 中間解析の 方法	<p>例 1) phase III: Lan & DeMets の α 消費関数</p> <p>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</p>	<p>例 1) phase III: Lan & DeMets の α 消費関数</p> <p>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</p>	記載例の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		費関数として、O'Brien & Fleming タイプを用いる。	費関数として、O'Brien & Fleming タイプを用いる。	記載例の変更 新たな方法(αの丸め)を導入することを見送ったため、該当部分を削除。
12章	12.3.2. 中間解析の方法		<p>例4) 第Ⅱ相試験、2ステージデザインの場合</p> <p>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.)に準じて以下のようにデータセンターで行う。</p> <p>登録数がXX例に達した時点で、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(○か月後)を予想する。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。</p> <p>データセンターは、研究事務局により確定さ</p>	記載例の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント								
			<p>れた最良総合効果(11.1.X.)を用いて奏効割合(11.3.X)を算出し、得られた奏効割合に基づいて、対立仮説 HA(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。</p> <p>以下に全登録例が全適格例であった場合の判断規準を示す。</p> <p>表 12.3.2.: 奏効割合の設定値と判断規準</p> <table border="1" data-bbox="1041 917 1579 1204"> <tr> <td data-bbox="1041 917 1142 1109">期待奏効割合</td> <td data-bbox="1142 917 1243 1109">閾値奏効割合</td> <td data-bbox="1243 917 1388 1109">主たる解析で有効と判断する奏効数</td> <td data-bbox="1388 917 1579 1109">第1ステージ(中間解析)で無効中止と判断する奏効数</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1041 1109 1142 1204">〇〇%</td> <td data-bbox="1142 1109 1243 1204">XX%</td> <td data-bbox="1243 1109 1388 1204">≥ ■(/ ■■■例)</td> <td data-bbox="1388 1109 1579 1204">< △(/ △△例)</td> </tr> </table>	期待奏効割合	閾値奏効割合	主たる解析で有効と判断する奏効数	第1ステージ(中間解析)で無効中止と判断する奏効数	〇〇%	XX%	≥ ■(/ ■■■例)	< △(/ △△例)	
期待奏効割合	閾値奏効割合	主たる解析で有効と判断する奏効数	第1ステージ(中間解析)で無効中止と判断する奏効数									
〇〇%	XX%	≥ ■(/ ■■■例)	< △(/ △△例)									
12章	12.4.1. 安全性のsecondary endpointsの解析	<p>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。</p> <p>例: phase III)</p> <p>secondary endpointsのうち、安全性のエンド</p>	<p>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。</p> <p>例: phase III)</p> <p>secondary endpointsのうち、安全性のエンド</p>	記載例の修正								

		<p>【旧】 ver2.3</p>	<p>【新】 ver2.4</p>	<p>備考・コメント</p>
		<p>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」)。</p> <p>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。</p> <p>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。割合の区間推定を行う場合は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。必要に応じて Fisher の直接検定を用いて群間比較を行う。</p>	<p>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」)。</p> <p>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。</p> <p>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に基づく正確な信頼区間を用いて行う。必要に応じて Fisher の直接確率計算法による検定を用いて群間比較を行う。</p>	
	<p>12.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析</p>	<p>例: phase III)</p> <p>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。</p>	<p>例: phase III)</p> <p>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。<u>ただ</u></p>	<p>記載例の追加</p>

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			し、〇〇割合は中間解析時には解釈可能な状況ではないと考えられることから、データが適切に得られているか否かを確認する目的で集計することとし、中間解析レポートへの結果の提示は行わない。	
12章	12.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析	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に基づく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り付け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。	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に基づく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。	記載例の変更
12章	12.6.探索的解析	-	・試験開始時点で予定している探索的解析について記述する。 例: phase III) 治療効果と部分対象集団との交互作用を検討	新規項目 探索的解析の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			<p>するため、次に示す因子に関して探索的にサブグループ解析を実施する。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。</p> <p>サブグループ解析を予定している因子</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢(XX 歳以下 vs. XX 歳以上) ・PS(0, 1 vs 2) 	
13 章	13.1 患者の保護	<p>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。</p> <p>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。</p>	<p>本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」(日本医師会訳)¹⁾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)²⁾に従って本試験を実施する。</p> <p>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。</p> <p>1) http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html</p> <p>2) http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html</p>	記載方法の変更
13 章	13.2.1. 患者への説明	<p>8) 代替治療法</p> <p>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</p> <p>代替治療を選択した場合の利益と不利益</p>	<p>8) 代替治療法</p> <p>本試験に参加しなかった場合に受け得る治療の説明</p>	記載の修正
13 章	13.2.1. 患者への説明	11) 同意拒否と同意撤回	11) 同意拒否と同意撤回	記載の補完

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
	明	<p>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</p> <p>※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のいずれであることを明確にし、速やかに JCOG データセンターに連絡すること。</p> <p>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)</p> <p>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</p> <p>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</p>	<p>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</p> <p>※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のいずれであることを明確にし、速やかに JCOG データセンターに連絡すること。③の場合は当該患者のデータをデータベースから削除する必要がある。</p> <p>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)</p> <p>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</p> <p>③ 全同意撤回:研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究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</p>	
13章	13.6.1. プロトコルの内容変更の区	<p>1)改正 (Amendment)</p> <p>試験に参加する患者の危険を増大させる可能</p>	<p>1)改正 (Amendment)</p> <p>試験に参加する患者の危険を増大させる可能</p>	記載の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
	分	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>効果・安全性評価委員会で「改正」に相当すると判断された時点で患者登録が継続されていた場合には、患者登録を一時中止し、改正内容につき各医療機関の承認を得る。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。承認文書が確認された施設から順次登録を再開する。</p>	
13章	13.6.1. プロトコルの内容変更の区分	<p>2)改訂(Revision)</p> <p>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・安全性評価委員長承認を要する。</p>	<p>2)改訂(Revision)</p> <p>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・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。各医療機関での審査</p>	記載の追加

		<p>【旧】 ver2.3</p>	<p>【新】 ver2.4</p>	<p>備考・コメント</p>
		<p>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を必須とする。</p> <p>医療機関の承認については各医療機関の規定に従う。</p> <p>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。</p>	<p>形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。原則として「改訂」の際には患者登録の一時中止は行わない。</p> <p>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を必須とする。</p> <p>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。</p> <p>発効日以降、医療機関の承認前であっても原則として承認された改訂内容に従って試験を実施する。施設の事情により、医療機関の承認まで改訂内容を発効できない場合には、研究事務局およびデータセンターへ相談すること。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。</p>	
<p>13章</p>	<p>13.6.2. プロトコ</p>	<p>試験中に効果・安全性評価委員会の承認を</p>	<p>試験中に効果・安全性評価委員会の承認を</p>	<p>記載の追加</p>

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
	ル改正/改訂時の医療機関の承認	<p>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の承認を得なければならない。</p> <p>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。</p> <p>内容変更が改訂(改正ではない)の場合に、各医療機関の承認の要否については各医療機関の規定に従う。</p> <p>各医療機関の規定により改訂に対する承認が得られた場合は、承認文書の原本は施設コーディネーターが保管するがコピーのデータセンターへの送付は不要である。</p>	<p>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の承認を得なければならない。患者登録中の場合には各医療機関の承認が得られるまで登録を一時中止し、承認が得られた施設から順次登録を再開する。</p> <p>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。</p> <p>内容変更が改訂(改正ではない)の場合にも、各医療機関の承認を要する。審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。</p> <p>各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。</p>	
14章	14.1.定期モニタリング	<p>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</p>	<p>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</p>	記載の修正

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		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事前もしくは当日に配布した定期モニタリングレポートを検討し、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。	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事前もしくは当日に配布した定期モニタリングレポートを検討し、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を参加施設の研究者と情報共有し、その改善に努める。	
14章	14.1.1.モニタリングの項目	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> ① 登録状況: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(または無再発生存期間等):全登録例 ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点 	記載の修正
14章	14.1.2.有害事象の	対象疾患、State-of-the-Art、試験治療の内容な	対象疾患、標準治療、試験治療の内容などによ	解説の修正

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
	許容範囲	<p>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。</p> <p>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。</p>	<p>り、予期される主な有害事象の許容範囲を設定する。</p> <p>治療関連死亡が予期されない試験においては、「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。</p>	
14 章	14.1.2. 有害事象の許容範囲	<p>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。</p> <p>例)</p> <p>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</p>	<p>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。</p> <p>例)</p> <p>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</p>	解説の修正

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p>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。</p> <p>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例に生じた時点で、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、即刻登録を一時中止して試験中止の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。これらの有害事象もしくはその他の治療関連死が6例以下の時点では、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例とした場合にこの許容域にほぼ等しく7例(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。</p>	<p>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は5%を超えないことを期待する。</p> <p>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例に生じた時点で、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、即刻登録を一時中止して試験中止の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。これらの有害事象もしくはその他の治療関連死が6例以下の時点では、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例とした場合にこの許容域にほぼ等しく7例(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。</p>	
14章	14.1.3.適格性	<p>全登録患者について、以下の定義に従って適格性を1)~4)のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、データセンターが不適格の可能性のある例をモニタリングレポートの「適格性</p>	<p>全登録患者について、以下の定義に従って適格性を以下)のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、データセンターが不適格の可能性のある例をモニタリングレポートの「適格性の</p>	<p>新規作成 1)~4)ではなく、 1)、2)、9)、99) であるため。</p>

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		の検討」欄に列記し、研究事務局による CRF review での検討を経て、最終的にはグループ代表者の承認をもって 1) 4) のいずれかを主たる解析実施前に確定する。	検討」欄に列記し、研究事務局による CRF review での検討を経て、最終的にはグループ代表者の承認をもって 1) 2)、9)、99) のいずれかを主たる解析実施前に確定する確定する。	
14 章	14.1.3.適格性	-	<p>1) 適格と 2) 適格(プロトコル治療対象外/治療対象外)を「適格例」とし、9) 不適格と 99) 違反登録を「不適格例」とする。主たる解析は「不適格例」を除いた全適格例を対象とする。</p> <p>1) 適格 プロトコルで規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をすべてみたす。</p> <p>2) 適格(プロトコル治療対象外) 登録後に発生した情報により患者選択規準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報だがプロトコルで規定された以外の方法や規準により患者選択規準のいずれかを満たさない。</p> <p>例) ①stage II-III が対象の試験で、登録直後に骨シンチを行ったところ骨転移が判明して stage IV と診断。プロトコル治療中止となった。 ②早期胃癌が対象の試験で、登録後に血便が</p>	新規作成

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			<p>見られ colonoscopy を行ったところ、進行大腸癌(同時性重複がん)が見つかり、プロトコル治療を中止して結腸切除術を行った。</p> <p>③胃癌(腺癌)が対象の試験で、登録後に施設の病理診断が悪性リンパ腫に変更となった。</p> <p>9)不適格</p> <p>プロトコルで規定された方法(全例で施行)と規準により登録前に発生した情報が誤っており、患者選択規準を満たしていなかったことが登録後に判明。</p> <p>例)</p> <p>規定どおり登録前に行っていたCT画像を指導医が見直したら明らかな肝転移があった場合(担当医のミスであり、将来はなくせると考えられるような場合が該当する)。</p> <p>99)違反登録</p> <p>患者選択規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題と扱う。</p>	
		<p>1)適格と 2)適格(プロトコル治療対象外/治療対象外)を「適格例」とし、9)不適格と 99)違反登録を「不適格例」とする。主たる解析は「不適格例」を除いた全適格例を対象とする。</p>	<p>1)適格のみを「適格例」とし、2)事後不適格、9)登録時不適格、99)違反登録を「不適格例」とする。主たる解析は全登録例を対象とする。</p>	<p>解析対象集団を全登録例としたことに関連する、適格(治療対象外)の廃止による変更</p>

		<p style="text-align: center;">【旧】 ver2.3</p>	<p style="text-align: center;">【新】 ver2.4</p>	<p style="text-align: center;">備考・コメント</p>
		<p>1)適格 プロトコルで規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をすべてみたす。</p> <p>2)適格(プロトコル治療対象外) 登録後に発生した情報により患者選択規準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報だがプロトコルで規定された以外の方法や規準により患者選択規準のいずれかを満たさない。</p> <p>例) ①stage II-III が対象の試験で、登録直後に骨シンチを行ったところ骨転移が判明して stage IV と診断。プロトコル治療中止となった。 ②早期胃癌が対象の試験で、登録後に血便が見られ colonoscopy を行ったところ、進行大腸癌(同時性重複がん)が見つかり、プロトコル治療を中止して結腸切除術を行った。 ③胃癌(腺癌)が対象の試験で、登録後に施設の病理診断が悪性リンパ腫に変更となった。</p> <p>9)不適格 プロトコルで規定された方法(全例で施行)と規準により登録前に発生した情報が誤ってお</p>	<p>1)適格 プロトコルで規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をすべて満たす。</p> <p>2)事後不適格 登録後に発生した情報により患者選択規準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報だがプロトコルで規定された以外の方法や規準により患者選択規準のいずれかを満たさない。</p> <p>例) ①stage II-III が対象の試験で、登録直後に骨シンチを行ったところ骨転移が判明して stage IV と診断。プロトコル治療中止となった。 ②早期胃癌が対象の試験で、登録後に血便が見られ colonoscopy を行ったところ、進行大腸癌(同時性重複がん)が見つかり、プロトコル治療を中止して結腸切除術を行った。 ③胃癌(腺癌)が対象の試験で、登録後に施設の病理診断が悪性リンパ腫に変更となった。</p> <p>9)登録時不適格 プロトコルで規定された方法(全例で施行)と規準により登録前に発生した情報が誤ってお</p>	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p>り、患者選択規準を満たしていなかったことが登録後に判明。</p> <p>例) 規定どおり登録前に行っていたCT画像を指導医が見直したら明らかな肝転移があった場合(担当医のミスであり、将来はなくせると考えられるような場合が該当する)。</p> <p>99)違反登録 患者選択規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題と扱う。</p>	<p>り、患者選択規準を満たしていなかったことが登録後に判明。</p> <p>例) 規定どおり登録前に行っていたCT画像を指導医が見直したら明らかな肝転移があった場合(担当医のミスであり、将来はなくせると考えられるような場合が該当する)。</p> <p>99)違反登録 患者選択規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題と扱う。</p>	
14章	14.1.3.適格性	-	<p>適格性についての解説</p> <p>登録後に発生した情報が患者選択規準を満たさない場合に不適格として主たる解析の解析対象から除外することは、比較可能性(内的妥当性)と一般化可能性(外的妥当性)の両面で問題がある。ランダム化試験の場合、ランダム化により治療群間の比較可能性が担保されているのはランダム化された全登録例であり、ランダム化以降の除外はすべて多かれ少なかれ比較可能性を損なう可能性がある。</p> <p>上記①の場合、再発に対する担当医の懸念(不安)の群間差により、less toxic な治療群で</p>	<p>新規作成と解説の追加</p> <p>解析対象集団を全登録例としたため、解説部分を削除。</p> <p>全登録例にした経緯の説明を追記予定。</p>

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			<p>より選択的に治療前の骨シンチが実施される といった群間での検査の不均衡も生じる可能性があり、その群で骨転移による stage IV 患者が選択的に解析から除外されればその群の予後は不当に良好になるという選択バイアスの元となり得る。</p> <p>一般化可能性の観点では、当該試験の結果（治療 B が治療 A よりも有効）は骨シンチを行わずに診断された stage II-III の患者集団に対するものであって、骨シンチを行って診断された stage II-III の患者集団に試験を行った場合に同じ結論が得られるかどうかは不明であり、骨シンチを行って診断された stage II-III の患者に試験結果を適用することの妥当性は担保されない（治療 B は治療 A より有効ではないかもしれない）。</p> <p>以上より、JCOG では、登録後に発生した情報や、プロトコルで規定した以外の検査による情報が適格性を満たさない場合であっても不適格として主たる解析からは除外しないこととしている。ただし、試験の質を高める上で、そうした問題例は通常の「適格例」とは区別して検討に供する必要があることから、「適格（プロ</p>	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			<p>「トコール治療対象外）」または略して「適格(治療対象外)」と呼ぶこととしている。(プロトコール治療対象外)としたのは、そうした事例では標準治療が異なる(上記の③では悪性リンパ腫の治療を行わなければならない)ことが多く、プロトコール治療をそのまま継続することが臨床的に不適切で、プロトコール治療が中止となる場合が多いためである。</p>	
14章	14.1.4. プロトコール逸脱・違反	<p>2)逸脱 deviation</p> <ul style="list-style-type: none"> 逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一に優先されるため、個々の患者の状態によりプロトコー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ールの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコール改訂を検討する必要がある。 	<p>2)逸脱 deviation</p> <ul style="list-style-type: none"> 逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一に優先されるため、個々の患者の状態によりプロトコー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ールの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコール改訂を検討する必要がある。ただし、安全性以外の意図 	記載の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			で行われた逸脱(有効性を高めることを期待しての抗がん剤の増量、プロトコル規定外の治療期間の短縮など)は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。	
15章	15.1. 例:腫瘍縮小効果の中央判定	<ul style="list-style-type: none"> 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 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。 腫瘍縮小効果の画像中央判定を行う場合は、JCOG画像委員会の定める「JCOG画像中央判定ポリシー」にに従い、「画像中央判定 実施手順書」を作成すること。 	解説の追加
15章	15.2. 病理診断の中央判定(病理中央診断)		<ul style="list-style-type: none"> 病理中央診断を行う場合は、JCOG病理委員会への報告と、JCOG病理委員会の定める「病理中央診断に関するSOP」に従い、「病理中央診断 実施手順書」を作成すること。 	解説の追加 記載例の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p>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。</p>	<p>と。</p> <p>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。</p>	
15章	15.3..附随研究	<ul style="list-style-type: none"> 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。 原則として附随研究は本プロトコルとは別に附随研究計画書を作成しプロトコル審査委員会の審査承認を受けることとする。 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。 	<ul style="list-style-type: none"> 附随研究を行う場合は、JCOG ポリシー「データの二次利用・附随研究ポリシー」に従い、附随研究プロトコルを作成すること。 凍結検体等を用いる試料解析研究を行う場合は、JCOG ポリシー「試料解析研究」に従い、試料解析研究委員会による、附随研究プロトコルの審査を受ける。 本章には附随研究を行う場合の概略と手順の主なものを記載する。 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。 	解説の追加
15章	15.4.QOL 調査	<ul style="list-style-type: none"> 	<ul style="list-style-type: none"> QOL 調査を行う場合は、JCOG ポリシー「QOL 調査」に従う。 	新規作成と解説の追加

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
			<ul style="list-style-type: none"> ・ 本章には、QOL 調査の具体的な手順を示す。 ・ 解析方法の詳細は、12 章(12.4.3.QOL の解析)に記載すること。 	
16 章	16.1 本試験の主たる研究班	<p>次項(16.2)の研究班と他の研究班との共同研究の場合は、それらの研究班を列記する。16.2 の研究班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。</p> <p>例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-19 班研究代表者: 島田安博(国立がん研究センター中央病院) 「消化管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」 <p>班研究代表者: 加藤知行(愛知県がんセンター中央病院)</p>	<p>次項(16.2)の研究班と他の研究班との共同研究の場合は、それらの研究班を列記する。16.2 の研究班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。</p> <p>例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-19 主任研究者: 島田安博(国立がん研究センター中央病院) 「消化管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」 <p>班研究代表者: 加藤知行(愛知県がんセンター中央病院)</p>	<p>名称の変更 記載例の変更</p>

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
16章	16.13. JCOG プロトコール 審査委員会	委員 佐治 重衡 埼玉医科大学	委員 佐治 重衡 埼玉医科大学 京都大学大学院医学研究科	所属変更
	16.13. JCOG プロトコール 審査委員会	委員 鹿間 直人 佐久総合病院	委員 鹿間 直人 佐久総合病院 埼玉医科大学国 際医療センター	所属変更
16章	16.2. JCOG	23-A-16 班研究代表者: 福田治彦(国立がん 研究センターがん対策情報センター)	23-A-16 班研究代表者: 福田治彦(国立がん 研究センターがん対策情報センター多施設臨 床試験支援センター)	所属変更
16章	16.13. JCOG プロトコール 審査委員会	審査員 福田 治彦 JCOG データセンター	審査員 福田 治彦 国立がん研究センター/JCOG デー タセンター	所属変更
		事務局長 中村 健一 国立がん研究センターがん対策情 報センター	事務局長 中村 健一 国立がん研究センター/がん対策情 報センター JCOG 運営事務局	所属変更
		中村 健一 国立がん研究センターJCOG 運営 事務局	片山 宏 国立がん研究センターJCOG 運営事 務局	事務局長交代
		事務局 鈴木 竜子 国立がん研究センターがん対策情 報センター	事務局 村上 智美 国立がん研究センター/がん対策情 報センター JCOG 運営事務局	所属変更 事務局交代
		連絡先: JCOG 運営事務局 プロトコール審査	連絡先: JCOG 運営事務局 プロトコール審査	所属変更

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		委員会事務局 国立がん研究センター がん対策情報センター 臨床試験支援部	委員会事務局 国立がん研究センター 多施設臨床試験支援 センター	
	16.14. JCOG 効果・安全 性評価委員会	連絡先:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局 国立がん研究センター がん対策情報センター 臨床試験支援部/JCOG 運営事務局	連絡先:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局 国立がん研究センター 多施設臨床試験支援 センター/JCOG 運営事務局	所属変更
	16.15. JCOG 監査委員会	連絡先:JCOG 監査委員会事務局 国立がん研究センターがん対策情報センター 臨床試験支援部/JCOG 運営事務局	連絡先:JCOG 監査委員会事務局 国立がん研究センター 多施設臨床試験支援 センター/JCOG 運営事務局	所属変更
	16.16. データセンター/運 営事務局	国立がん研究センターがん対策情報センター 臨床試験支援部	国立がん研究センター 多施設臨床試験支援 センター	所属変更
17 章	研究結果の発表	主たる公表論文は英文誌に投稿する。 研究代表者または研究事務局による、研究 のエンドポイントの解析結果を含まない、研究 の紹介目的の学会・論文(総説)発表や、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下承を得て行うことが できる。これらに該当しない、主たる解析と最終 解析以外の発表については、事前に効果・安全 性評価委員会の承認を得た場合を除いて行わ ない。	主たる公表論文は英文誌に投稿する。 研究代表者または研究事務局による、研究 のエンドポイントの解析結果を含まない、研究 の紹介目的の学会・論文(総説)発表や、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下承を得て行うことが できる。これらに該当しない、主たる解析と最終 解析以外の発表については、事前に効果・安全 性評価委員会の承認を得た場合を除いて行わ ない。	「モダリティ別の研究事務局」に する。 ただし、名ばかり事務局も存在しうるので、説明書きとして、「貢献度に応じて 著者に含めるかどうか検討する」or「含 めるかどうかはグループ代表者が決定 する」といった内容を記載する。

		<p>【旧】 ver2.3</p>	<p>【新】 ver2.4</p>	<p>備考・コメント</p>
		<p>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)、放射線治療研究事務局、グループ代表者の順とする。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>	<p>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)、モダリティ別研究事務局(著者に含めるかどうかは、貢献度に応じてグループ代表者が最終的に決定する)、グループ代表者の順とする(グループ代表者を最終著者とする可)。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局(モダリティ別の研究事務局を含む)、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</p>	

		【旧】 ver2.3	【新】 ver2.4	備考・コメント
		<p>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</p>	<p>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。</p>	