

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
注記事項	1)カバーページ表紙	試験のタイプ名:ランダム化比較試験、ランダム化第II相試験*1、第II相試験、第I/II相試験、第I相試験、実施可能性研究、妥当性研究、 <del>*1ランダム化第II相試験は「比較試験」とは言わない</del>	試験のタイプ名:ランダム化比較第III相試験、非ランダム化検証的試験、ランダム化第II相試験、第II相試験、第I/II相試験、第I相試験、実施可能性研究、妥当性研究など	記載例追加 順番の入れ替え、注釈の削除
注記事項	1)カバーページ表紙	XXXX に対する XXXX 治療に関するランダム化比較試験実施計画書 ver0.1	XXXX に対する XXXX 治療に関するランダム化比較第III相試験実施計画書 ver0.1	試験タイトル例追加による、記載例の変更
2章	2.1.1 疫学	<del>疫学(または疾患概念と疫学的事項)</del>	疫学	項タイトル()を削除。
2章	2.1.7. 予後因子 / 予測因子	<ul style="list-style-type: none"> <li>対象疾患で知られている予後因子 (prognostic factor) や、再発や奏効についての予測因子 (predictive facto) を引用文献とともに記述する。ハザード比やオッズ比が文献に示されている場合はその点推定値や区間推定値(信頼区間)とともに表形式でまとめる。割付調整因子選択の妥当性の検討に必要である。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>対象疾患で知られている予後因子 (prognostic factor) や、再発や奏効についての予測因子 (predictive factor、治療効果予測因子とも言う) を引用文献とともに記述する。ハザード比やオッズ比が文献に示されている場合はその点推定値や区間推定値(信頼区間)とともに表形式でまとめる。割付調整因子選択の妥当性の検討に必要である。</li> </ul>	解説の追加
	2.4.5. 割付調整因子設定の根拠	<ul style="list-style-type: none"> <li>割付調整因子に含める必要があるのは、もし大きく偏った場合に primary endpoint に影響して治療効果の差を正しく評価できなくしたり解釈を困難にしたりする因子である。したがって、ここでは全生存期間が primary endpoint である第III相試験においては過去の全生存期間に関する予後因子の evidence</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>割付調整因子に含める必要があるのは、もし大きく偏った場合に primary endpoint に影響して治療効果の差を正しく評価できなくしたり解釈を困難にしたりする因子である。したがって、ここでは全生存期間が primary endpoint である第III相試験においては過去の全生存期間に関する予後因子の evidence</li> </ul>	解説の修正

		<p style="text-align: center;"><b>【旧】</b> ver2.4</p>	<p style="text-align: center;"><b>【新】</b> ver2.5</p>	<p style="text-align: center;">備考・コメント</p>
		<p>が述べられ、無再発生存期間が primary endpoint である第 III 相試験においては再発に関する予後因子(予測因子)の evidence が述べられる必要がある。「2.1.7. 予後因子/予測因子」の記載を受けて、2.1.7.で述べた予後因子のうち、どれを採用したかを根拠とともに述べるのが望ましい。2.1.7.で示したハザード比やオッズ比の数値を再掲する必要はない。</p>	<p>が述べられ、無再発生存期間が primary endpoint である第 III 相試験においては再発に関する予後因子の evidence が述べられる必要がある。「2.1.7. 予後因子/予測因子」の記載を受けて、2.1.7.で述べた予後因子のうち、どれを採用したかを根拠とともに述べるのが望ましい。2.1.7.で示したハザード比やオッズ比の数値を再掲する必要はない。</p>	
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• 割付調整因子に含めるか否かは、「治療群間で primary endpoint に差がない」という帰無仮説が正しい状況において考えることを優先すべきであり、これは臨床試験の方法論が <math>\alpha</math> エラーの制御を <math>\beta</math> エラーの制御より優先する枠組みであることに起因する。つまり、primary endpoint が全生存期間である場合には、治療群間に全生存期間で差がないことが真実である場合に、ある因子の分布が群間で偏ったために見かけ上の全生存期間の差が生じる状況(交絡)、すなわちその因子が全生存期間について予後因子である状況が該当する。一方、ある因子が治療効果予測因子であるということは、治療群間で全生存期間に差がある、もしくは差があるサブ</li> </ul>	<p>解説の追加</p>

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
			<p>グループが存在するという、対立仮説が正しいという状況に対応した考察である。「<math>\alpha</math>エラーの制御を<math>\beta</math>エラーの制御より優先する」という立場に立てば、治療効果予測因子の候補となる因子は割付調整因子とする優先順位は予後因子よりも低いことになる。以上より、割付調整因子とすべき因子の候補が複数ある場合には、「予後因子」を「治療効果予測因子」よりも優先させることになる(ただし、予後因子の影響の大きさ、治療効果予測因子の影響の大きさの如何によっては、予後因子を差し置いて治療効果予測因子を採用する可能性がないわけではない)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>「割付調整因子はいくつまで許容されるか？」は試験計画時によく出される質問である。JCOG 標準としている最小化法では、調整因子の数が多くとも技術的には対応可能である。しかし、割付調整をする際に確率的な要素を導入してはいるものの、ある因子について偏りを小さくするための割付調整を行うことで、他の因子の群間での偏りを助長する可能性が常にある。既知の因子で偏りが生じた場合には解析の際に事後的に調整することも可能であるが、</li> </ul>	

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
			<p>未知の因子・測定されていない因子で偏りが生じたとしても我々はそれを知ることができない。割付調整因子が多すぎることに對する懸念が未知の因子に偏りが生じることであるため、割付調整因子がいくつまでなら大丈夫でいくつを超えると望ましくないかを定式化することは不可能である。以上より、JCOG では SWOG が経験に基づいて適切としている「割付調整因子は 3~4 つまで」を標準とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• なお、割付調整因子の数、割付調整因子の層の数を決める際には、主たる解析での解析方法との対応についても考慮が必要である。JCOG では検証的なランダム化比較試験の主たる解析手法の標準を割付調整因子を用いた層別 log-rank 検定としており、この方法は各層ごとに検定を行うわけではなく試験全体で一つの検定を行う方法ではあるものの、割付調整因子の数や割付調整因子の層の数が多いことが理由で複数の割付調整因子の組み合わせで構成される各層ごとの被験者数・各層ごとに観察されるイベント数が少ない場合には解析上支障が生じ得る。そのような場合には、層別 log-rank 検定を行う際に割付調整因子の複数の層を併合し</li> </ul>	

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
			て解析を行う、あるいは、相対的に影響が少ないと考えられる因子を用いずに解析を行うなどの対応方針を主たる解析実施前に定めることになる。そのため、計画段階でこれらの状況についても検討の上、割付調整因子および各因子の層の定め方を決める必要がある。	
4章	患者選択 規準	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>一方、適格規準で示される対象集団には属するが、治療のリスクが高いために試験に組み入れることが倫理的でないか(倫理的側面)、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(科学的側面)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、科学的側面としては内的妥当性(internal validity)すなわち比較可能性(comparability)に関係する。</li> </ul>	適格規準解説の補完
4.2.	4.2. 除外 規準	<p>一般的に除外規準に挙げられる項目としては、以下のようなものがある。ある程度の主観的表現はやむを得ないが、可能な限り客観的な表現に努めること。つまり「〇〇により悪化するとと思われる心疾患」や「△△と判断される肺疾患」のような表現は避け、可能な限り具体的な疾患または病態を特定する。</p> <p>糖尿病に関する条件 <span style="color: blue;">例: インスリンの継続的使</span></p>	<p>一般的に除外規準に挙げられる項目としては、以下のようなものがある。ある程度の主観的表現はやむを得ないが、可能な限り客観的な表現に努めること。つまり「〇〇により悪化するとと思われる心疾患」や「△△と判断される肺疾患」のような表現は避け、可能な限り具体的な疾患または病態を特定する。</p>	除外条件の記載例の配置修正

		<p style="text-align: center;"><b>【旧】</b> ver2.4</p>	<p style="text-align: center;"><b>【新】</b> ver2.5</p>	<p style="text-align: center;">備考・コメント</p>
		<p>用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併  <del>高血圧に関する条件</del>——例:コントロール不良の高血圧症を合併  <del>心疾患に関する条件</del>——例:不安定狭心症(最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)を合併、または6ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する。  <del>ウイルス肝炎</del>——例:HBs 抗原陽性またはHCV 抗体陽性  <del>その他の感染症</del>——例:HIV 抗体陽性  <del>慢性肺疾患</del>——例:間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫を合併                  以下の項目は原則として含める。</p> <p>1) 活動性の重複がんを有する(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。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/多発がんに含まない)。</p>	<p>以下の項目は原則として含める。                  以下の 1)~6) は原則として含める <b>こととするが、解説を参考に必要な場合には修飾を加えること。</b></p> <p>1)活動性の重複がんを有する(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。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/多発がんに含まない)。</p>	

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
			<ul style="list-style-type: none"> <li> <p>• ほとんどの JCOG 試験では全生存期間がエンドポイントに含まれており、試験参加患者が重複がんにより死亡した場合、治療効果の差が正しく評価できなくなることから、原則として、全生存期間に影響を及ぼし得る重複がんを有する患者は除外することとする。「無病期間が 5 年以内」とするのは、多くのがん種で 5 年以上の無病状態が得られれば治癒とみなすことが多いことによる。「粘膜内癌“相当”」としたのは、消化管癌では粘膜内癌が内視鏡的切除等の局所治療で治癒が見込まれる対象とみなせるが、膀胱癌等、必ずしも「局所治療で治癒が見込めるのが粘膜内癌」という概念が確立されていないがん種もあるためである。「全生存期間に影響を及ぼし得る」観点から考えると、非常に予後が悪い集団を対象とする試験の場合、許容される重複がんを粘膜内癌相当に限る必要はないため、例えば、「ただし、根治的治療が行われ、治療完了後 5 年以上無病状態が持続している場合は除く」等とすることも許容される。</p> <p>2) 全身的治療を要する感染症を有する。</p> </li> <li> <p>• 肺炎や尿路感染等、活動性の感染症を有する場合、化学療法等によりその悪化が懸念されるため、</p> </li> </ul>	

		<p>【旧】 ver2.4</p>	<p>【新】 ver2.5</p>	<p>備考・コメント</p>
		<p>2) 全身的治療を要する感染症を有する。</p> <p>3) 登録時に 38℃以上の発熱を有する。</p> <p>4) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性</p>	<p>患者リスクの最小化の観点から除外する。以前は「活動性の感染症」としていたが、白癬や食道カンジダ症等、活動性の感染症ではあるが、局所治療の対象であるものや、必ずしも治療の対象とならないものも含まれることになるため「全身的治療を要する」という表現になった。</p> <p>3) 登録時に 38℃以上の発熱を有する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>感染症による発熱がある場合は2)によって除外されるが、腫瘍熱と思われる発熱がある場合も、感染による発熱である可能性はなくはないことと、たとえ腫瘍熱であったとしても、化学療法や放射線治療を開始する際には解熱鎮痛剤等により発熱をコントロールしておくべきであるとの議論があり、それに基づいて2)とは別個に除外規準に加えることになった。</li> </ul> <p>4) 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>「妊娠中」、「妊娠の可能性がある」、「授乳中」の条件は、女性患者の胎児もしくは乳児に対する化学療法や放射線治療の影響を避けるための条件であり、「産後 28 日以内」は、出産後の易感染性の観点から女性患者自身のリスクを考慮した条件である。</li> </ul>	



		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
		<p>5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。</p> <p>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。</p>	<p>5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>試験参加におけるリスク/ベネフィットを適切に理解する同意能力を有するかという被験者保護の観点と、試験参加後のプロトコル遵守が見込めるかという科学的評価の観点からの除外条件である。以前は、「精神病を合併」や「向精神薬を処方されている」と表現していたが、うつ病患者やマイナー・トランキライザーを処方されている患者まで除外されてしまうとの議論があり、現在のファジーな表現となった。</li> </ul> <p>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。</p> <p>かつて JCOG 試験において、膠原病によりステロイド治療を受けている患者がプロトコル治療中に重篤な感染症を合併して治療関連死亡となったことから加えられた除外条件である。ステロイド軟膏等の局所治療ではそうしたリスクの増大は考えにくいことから、内服または静脈内の全身療法に限ることとした。ステロイド剤等による免疫抑制がプロトコル治療のリスクを高めない状況においては必須ではない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>糖尿病に関する条件</li> </ul>	

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
			<p>例: インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・高血圧に関する条件                     <p>例: コントロール不良の高血圧症を合併</p> </li> <li>・心疾患に関する条件                     <p>例: 不安定狭心症(最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)を合併、または6か月以内の心筋梗塞の既往を有する。</p> </li> <li>・ウイルス肝炎                     <p>例: HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性である</p> <p>HBs 抗原陽性を除外しない場合</p> <p>6.4.1 規定とする併用療法支持療法に「HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法」と、6.4.2 推奨する併用療法支持療法に「HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に対する検査と支持療法」についての記載を入れること</p> <p>HBs 抗原陽性を除外する場合</p> <p>6.4.2 推奨する併用療法支持療法に「HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に対する検査と支持療法」についての記載を入れること</p> </li> <li>・その他の感染症</li> </ul>	

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
			<p><b>HIV 抗体の記載例について</b></p> <p>未検でも登録可の場合 例:HIV 抗体陽性である(HIV 抗体は未検でも可)</p> <p><b>未検では登録不可の場合</b> 例:HIV 抗体陽性である</p> <p><b>「8.1.登録前評価項目」に HIV 抗体を記載すること</b></p> <p>・慢性肺疾患 例:胸部 CT で診断される、間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれか、もしくは複数を合併 胸部放射線照射や肺臓炎のリスクを有する抗がん剤をプロトコル治療に含む場合、もともと上記の肺疾患を有している患者では、肺臓炎を来した場合に重篤化するリスクが高いと考えられる。患者リスクの最小化の観点と、肺臓炎が生じた際の重症度を過大評価する可能性の観点から、該当する場合には除外条件に含める。プロトコル治療の肺臓炎に対するリスクの大きさにより、「胸部 CT で診断される」や「胸部 X 線で診断される」等の診断のモダリティを選択する。</p>	
6 章	6.2.1.	<p>・プロトコル治療が複数のレジメンや複数の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</p>	<p>・プロトコル治療が複数のレジメンや複数の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</p>	解説・記載例の追加

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
		<p>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。</p>	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>増悪中止、毒性中止、患者拒否中止までプロトコル治療を継続する治療レジメンの場合、完了はないため、以下のように記述する。</li> </ul> <p>例) 両群ともプロトコル中止規準に該当するまでプロトコル治療を継続するため、プロトコル治療完了の定義は設けない。</p>	
6章	6.2.2. プロトコル治療中止の規準	<p>4)有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。</li> </ul>	<p>4)有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>登録後、プロトコル治療開始前の患者拒否の場合。</li> <li>プロトコル治療中の本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合。</li> </ul>	<p>プロトコル治療をまったく行わずに、中止となった場合の分類を明記。 表現整備</p>
6章	6.3. 治療変更規準	<p>治療変更規準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>適切な章構成は試験によって異なるが、例として以下の章構成が考えられる。</li> </ul> <p>6.3.1. 用量レベル</p>	<p>治療変更規準</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>適切な章構成は試験によって異なるが、例として以下の章構成が考えられる。</li> </ul> <p>6.3.1. 用量レベル</p>	<p>表記ゆれ修正</p>

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
		<p>6.3.2. コース開始規準</p> <p>6.3.3. コース内の休止/再開規準</p> <p>6.3.4. 減量</p> <p>以下、注意点を列記する。</p>	<p>6.3.2. コース開始規準</p> <p>6.3.3. コース内の休止/再開規準</p> <p>6.3.4. 減量規準</p> <p>以下、注意点を列記する。</p>	
	6.3. 治療 変更規準	<p><b>減量/中止規準:</b></p> <p>例)</p> <p>前コースで以下のいずれかの毒性が見られた場合、シスプラチン、エトポシドともに用量レベルをひとつ下げる。レベル-1 またはレベル-2 にて以下の毒性が見られない場合も再増量は行わない。レベル-2 においても以下のいずれかの毒性が見られた場合はプロトコル治療中止とする。</p> <p>① 白血球減少 Grade 4(白血球数&lt;1,000 / mm<sup>3</sup>)</p> <p>② 血小板減少 Grade 4(血小板数&lt;1.0×10<sup>4</sup> / mm<sup>3</sup>)</p> <p>③ クレアチニン≥2.0 mg/dL</p> <p>④ 食欲不振・悪心・嘔吐・低ナトリウム血症・低カリウム血症を除く Grade 3 以上の非血液毒性(CTCAE v4.0)</p>	<p><b>減量/中止規準:</b></p> <p>例)</p> <p>前コースで以下のいずれかの毒性が見られた場合、シスプラチン、エトポシドともに用量レベルをひとつ下げる。レベル-1 またはレベル-2 にて以下の毒性が見られない場合も再増量は行わない。レベル-2 においても以下のいずれかの毒性が見られた場合はプロトコル治療中止とする。</p> <p>① 白血球減少 Grade 4(白血球数&lt;1,000 / mm<sup>3</sup>)</p> <p>② 血小板減少 Grade 4(血小板数&lt;1.0×10<sup>4</sup> / mm<sup>3</sup>)</p> <p>③ クレアチニン≥2.0 mg/dL</p> <p>④ 食欲不振・悪心・嘔吐・低ナトリウム血症・低カリウム血症を除く Grade 3 以上の非血液毒性※(CTCAE v4.0)</p> <p>※シスプラチン、エトポシドとの因果関係が unlikely/not related の有害事象は除く</p>	記載例の追加
6 章	6.4.2. 推	2) G-CSF	2) G-CSF	施行→実施

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
	奨される/ 推奨され ない併用 療法・支 持療法	・前コースで好中球数 1,000 / mm <sup>3</sup> 未満で発熱(原則として 38℃以上)がみられた場合や、 好中球数 500 / mm <sup>3</sup> 未満が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球数 1,000 / mm <sup>3</sup> 未満が観察された時点	・前コースで好中球数 1,000 / mm <sup>3</sup> 未満で発熱(原則として 38℃以上)がみられた場合や、 好中球数 500 / mm <sup>3</sup> 未満が観察された場合、同一の化学療法 <b>実施</b> 後に好中球数 1,000 / mm <sup>3</sup> 未満が観察された時点	
6 章		発熱性好中球減少症	発熱性好中球減少時の発熱に対する対処法については、現在までに米国感染症学会 (IDSA) によるガイドライン (2002、2010)、日本臨床腫瘍学会 (JSMO) によるガイドライン (2012) が公表されている。その中で、JSMO から発行されたガイドライン「JSMO 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン」は「日本の日常診療の実態に適した FN の対処方法を明らかにすることを目的に、『発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン』を作成した。」とある。このため、プロトコルマニュアルの記載例は、JSMO ガイドラインに準拠した。試験により書き換え可能であるが、原則として、以下の記載とする。 <b>4) 好中球減少時の発熱に対する対処</b> ① 好中球数が 500/ mm <sup>3</sup> 未満、または 1000/ mm <sup>3</sup> 未満で 48 時間以内に 500/ mm <sup>3</sup> 未満に減少すると予測される状態で、かつ、腋窩温 37.5℃以上(口腔内温 38℃以上)の場合、速やかにリスク評価を行いリスクに応じて抗菌薬治療を開始する。	追加

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
			<p>② リスク評価は Multinational Association for Supportive Care in Cancer(MASCC)スコアリングシステム※1 を参考に にして行う。</p> <p>③ 初期評価のために、白血球分画と血小板数を含む全血 球計算、腎機能(BUN、クレアチニン)、電解質、肝機能 (トランスアミナーゼ、総ビリルビン、アルカリホスファター ゼ)検査、抗菌薬開始前に 2 セット以上の静脈血培養検 査、中心静脈カテーテルが留置されている場合はカテー テル内腔から 1 セットと末梢静脈から 1 セットの培養検 査、感染が疑われる部位の培養検査、呼吸器症状・徴候 がある場合は胸部 X 線写真検査を行う。</p> <p>④ 高リスク患者では、抗緑膿菌活性を有するβラクタム薬 を単剤で経静脈的に投与する。ただし、状態が不安定ま たは合併症を有する患者や薬剤耐性菌が強く疑われる 場合には、初期レジメンの単剤に他の抗菌薬(アミノグリ コシド系薬、フルオロキノロン系薬および/またはバンコマ イシン)を追加してもよい。低リスク患者では、経口または 静注で抗菌薬を投与し、入院または十分な評価を行った うえで適切な場合には外来治療も可とする。</p> <p>⑤ 抗菌薬開始 3-4 日後に再評価を行って抗菌薬の継続ま たは変更について検討し、原則として、好中球数が</p>	

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
			<p>500/mm<sup>3</sup>以上に回復するまで抗菌薬を継続する。</p> <p>⑥ 高リスク患者で、4-7 日間の広域抗菌薬投与に反応しない場合には、経験的な抗真菌薬投与が推奨される。</p> <p>⑦ 好中球数 100/mm<sup>3</sup>以下が7日を超えて続くことが予想される高リスク患者ではフルオロキノロンの予防投与が推奨される。</p> <p>⑧ 発熱性好中球減少症の発症リスクが 20%以上の患者、および、発症リスクが 10-20%で、かつ、i) 65 歳以上の高齢者、ii) 病期分類で進行期に該当する患者、iii) 抗菌薬を予防投与されていない患者、iv) 発熱性好中球減少症の既往のある患者のいずれかの患者では、G-CSF の予防投与が推奨される。発症リスクが 10%未満の患者では、重篤な経過が予測される場合にのみ推奨される。</p> <p>⑨ 中心静脈カテーテルが挿入されている患者に発熱性好中球減少症 (FN) が発症した場合、カテーテルと末梢血からの血液培養を行い、両者の陽性化に 120 分以上の時間差がある場合はカテーテル関連感染症と考える。適切な抗菌薬治療を 72 時間以上行っても改善しない場合にはカテーテル抜去を行う。黄色ブドウ球菌、緑膿菌、バチラス、真菌、抗酸菌による感染ではカテーテルを抜去し、培養結果に基づいた適切な抗菌薬治療を行う。</p>	



		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント																						
			<p>⑩ 手指衛生、医療従事者の感染標準予防策、患者病原体隔離予防策等を行って感染予防策を実施する。</p> <p>※1 Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)スコアリングシステム (発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン[編集 日本臨床腫瘍学会]より一部改変し引用※2)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>スコア</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床症状(下記の*印 3 項のうち 1 項を選択)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>*無症状</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>*軽度の症状</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>*中等度の症状</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>血圧低下なし</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>慢性閉塞性肺疾患なし</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>固形がんである、あるいは造血器腫瘍で真菌感染症の既往がない</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>脱水症状なし</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>外来管理中に発熱した患者</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>60 歳未満</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p>スコアの合計は最大 26 点。21 点以上を低リスク、20 点以下を高リスクとする</p> <p>※2 本試験では 20 歳以上の患者が対象であるため、発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン[編集 日本臨床腫瘍学会]原著から「16 才未満には適用しない」を削除した。</p>	項目	スコア	臨床症状(下記の*印 3 項のうち 1 項を選択)		*無症状	5	*軽度の症状	5	*中等度の症状	3	血圧低下なし	5	慢性閉塞性肺疾患なし	4	固形がんである、あるいは造血器腫瘍で真菌感染症の既往がない	4	脱水症状なし	3	外来管理中に発熱した患者	3	60 歳未満	2	
項目	スコア																									
臨床症状(下記の*印 3 項のうち 1 項を選択)																										
*無症状	5																									
*軽度の症状	5																									
*中等度の症状	3																									
血圧低下なし	5																									
慢性閉塞性肺疾患なし	4																									
固形がんである、あるいは造血器腫瘍で真菌感染症の既往がない	4																									
脱水症状なし	3																									
外来管理中に発熱した患者	3																									
60 歳未満	2																									
9 章	9.1.1. CRF の種類と	本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。	本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。	Web 登録の場合の記載例追加																						

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
	提出期限	1)登録適格性確認票(白) — 電話登録の場合、登録後2日以内にデータセンターへ送付する(郵送、FAX、手渡しのいずれか)。	1)登録適格性確認票(白) — 電話登録の場合の <b>み</b> ：登録後2日以内にデータセンターへ送付する(郵送、FAX、手渡しのいずれか)。	
10章	冒頭	<p>なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX：03-3508-4364 書式は <a href="http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html">http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html</a>)、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 <a href="http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html">http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html</a>)に基づく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。</p>	<p>なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX：03-3508-4364 書式は <a href="http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html">http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html</a>)、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 <a href="http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html">http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html</a>)に基づく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、<b>予期されない重篤な有害事象の医療機関の長から厚生労働大臣等への報告</b>、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って適切に行うこと。</p>	医療機関の長の役割の追加

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
11章	効果判定とエンドポイントの定義 (RECISTv 1.1 対応)	<p style="text-align: center;"><b>増悪 (progression)</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>増悪 (=PFSのイベント)</b></p>	図の更新
11章	11.1.6. 標的病変の効果判定規準	<p><b>SD (Stable Disease) : 安定</b> 経過中の最小の径和に比べてPRに相当する縮小がなくPDに相当する増大がない</p>	<p><b>SD (Stable Disease) : 安定</b> PRに相当する縮小がなくPDに相当する増大がない</p> <p>※SD (Stable Disease) : 安定について、RECIST 原著では「経過中の最小の径和に比べてPRに相当する縮小がなくPDに相当する増大がない」とされているが、「経過中の最小の径和に比べて」は、PD のみにかかるため、プロトコルマニュアルでは削除して使用する。</p>	「経過中の最小の径和に比べて」は、PD のみにかかる。RECIST 原著の誤りであるが、プロトコルマニュアルでは削除。削除した旨の解説の追加
		<b>評価の欠損あり : NE (Not all Evaluated)</b>	<b>NE (Not all Evaluated) : 評価の欠損あり</b>	表記の修正 (英語: 日本語)
	11.1.7. 非標的病変の効果判	<b>評価の欠損あり : NE (Not all Evaluated)</b>	<b>NE (Not all Evaluated) : 評価の欠損あり</b>	表記の修正 (英語: 日本語)

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
	定規準			
11.3.2.	無増悪生存期間	<p>例)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>効果判定を行わない場合の記載例</li> <li>「増悪(progression)」は、画像診断に基づく <del>PD(進行)</del>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。</li> </ul>	<p>例)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>効果判定を行わない場合の記載例</li> <li>「増悪(progression)」は、画像診断に基づく原病の増悪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。画像診断にて増悪を疑うが確診はできず、後日の再検査で増悪と確診した場合には、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。</li> </ul>	記載例の変更
11.3.5.	治療成功期間	<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>	<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、登録日を起算日とする、プロトコル治療中止日までの期間。</p>	定型文の変更
11章	11.1.8. 新	【プロトコル規定で FDG-PET を許容する場合の記載	【プロトコル規定で FDG-PET を許容する場合の記載	施行して→行って

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
	病変出現の有無	例] ベースラインの FDG-PET を施行しておらず、治療開始後に行った FDG-PET により FDG-PET 陽性の病変が出現した場合は、FDG-PET 陽性の部位に CT もしくは MRI にてベースラインには認められなかった病変が確認された場合に新病変出現とする <sup>4)</sup> 。	例] ベースラインの FDG-PET を行っておらず、治療開始後に行った FDG-PET により FDG-PET 陽性の病変が出現した場合は、FDG-PET 陽性の部位に CT もしくは MRI にてベースラインには認められなかった病変が確認された場合に新病変出現とする <sup>4)</sup> 。	
	11.2.3. 全治療例	全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。 プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の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。	全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が行われた全患者を「全治療例」とする。 プロトコル治療がまったく行われなかった「治療非施行例」の決定と安全性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。	施行→行う
	11.3.2. 無増悪生存期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイベントとする。</li> </ul>	生検施行日→生検日 (「手術日」と表現を合わせた)
	11.3.3. 無再発生存期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもって</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイ</li> </ul>	生検施行日→生検日 (「手術日」と表現を合わせた)

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
		てイベントとする。	イベントとする。	
11.3.4. 治療成功期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイベントとする。</li> </ul>	生検施行日→生検日 (「手術日」と表現を合わせた)	
11.3.5. 無再発生存期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイベントとする。</li> </ul>	生検施行日→生検日 (「手術日」と表現を合わせた)	
11.3.10 手術合併症発生割合	全登録例を分母とし、「7.2.2.外科的切除術により予期される有害反応・手術合併症」に示す手術合併症およびその他の予期されない手術合併症がひとつ以上観察された患者の割合を手術合併症発生割合とする。	全手術例を分母とし、「7.2.2.外科的切除術により予期される有害反応・手術合併症」に示す手術合併症およびその他の予期されない手術合併症がひとつ以上観察された患者の割合を手術合併症発生割合とする。	対象集団の変更	
12章	12.1. 主たる解析	例):phase III(優越性試験)  本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である A	例):phase III(優越性試験) <u>本試験は主たる解析が最終解析となる。</u> 本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である A	記載例への追記

		<p style="text-align: center;"><b>【旧】</b> ver2.4</p>	<p style="text-align: center;"><b>【新】</b> ver2.5</p>	<p style="text-align: center;">備考・コメント</p>
		<p>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。</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</p>	<p>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。</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>本試験では、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ICH-E9に従い、片側 2.5%とする。主たる仮説の検証に用いる有意水準およびそれに対応する信頼係数は、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。主たる仮説の検証以外では、要約目的で 95%信頼区間を算出する。</p>	

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
		<p>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>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。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した Cox 回帰を行う。</p>	<p><u>Primary endpoint の全生存期間に関して</u>、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、<u>Brookmeyer and Crowley の方法を用いて生存期間中央値の 95%信頼区間を求め</u>、Greenwood の公式を用いて<u>年次生存割合の信頼区間</u>を求める。治療効果の推定値として、<u>主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別</u> 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した Cox 回帰を行う。</p>	
12章	12.1. 主たる解析と判断規準	<p><b>例) : phase III(非劣性試験)</b></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許容範囲を超えて下回ることが否定できること(非劣性)を検証することである。</p>	<p><b>例) : phase III(非劣性試験)</b></p> <p><u>本試験は主たる解析が最終解析となる。</u></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許容範囲を超えて下回ることが否定できること(非劣性)を検証することである。</p>	記載例の補完



		<p style="text-align: center;"><b>【旧】</b> ver2.4</p>	<p style="text-align: center;"><b>【新】</b> ver2.5</p>	<p style="text-align: center;">備考・コメント</p>
		<p>試験治療群が標準治療群に対し非劣性であることが証明でき、他のエンドポイントで優越性が示された場合には、試験治療である〇〇療法がより有用な治療法であると結論する。非劣性が証明できなかった場合、非劣性であっても他のエンドポイントで優越性が示されなかった場合には、標準治療である××療法が引き続き有用な治療法であると結論する。</p> <p>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(〇〇[〇〇vs.〇〇]、〇〇[〇〇vs.〇〇])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&lt;1.16</p>	<p>試験治療群が標準治療群に対し非劣性であることが証明でき、他のエンドポイントで優越性が示された場合には、試験治療である〇〇療法がより有用な治療法であると結論する。非劣性が証明できなかった場合、非劣性であっても他のエンドポイントで優越性が示されなかった場合には、標準治療である××療法が引き続き有用な治療法であると結論する。</p> <p>本試験は非劣性を検証する試験であるため、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。主たる仮説の検証に用いる有意水準およびそれに対応する信頼係数は、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。主たる仮説の検証以外では、要約目的で95%信頼区間を算出する。</p> <p>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(〇〇[〇〇vs.〇〇]、〇〇[〇〇vs.〇〇])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&lt;1.16</p>	

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
		<p>とする。</p> <p>感度解析として全適格例を対象とした解析も行う。</p>	<p>とする。すなわち、多重性の調整を踏まえたハザード比の信頼区間上限が 1.16 を下回った場合に、統計学的に有意に非劣性が証明されたと判断する。</p> <p>主たる解析で全生存期間における非劣性が証明された場合に限り、優越性の検定を行う。このとき閉検定の手順により多重性の調整は必要ないため、有意水準は片側 2.5%とする。優越性の検証は、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 Cox 回帰によるハザード比に基づき行い、その信頼区間の上限が1未満であれば優越性が証明されたと判断する。優越性の検証をログランク検定にて行う選択肢もあるが、非劣性の検証に用いたハザード比とその信頼区間をそのまま用いることができる単純さを重視して Cox 回帰によるハザード比を用いることとした。参考として、層別しないログランク検定による群間比較結果も提示するが、主たる判断はハザード比の信頼区間上限に基づく結果によって下すこととする。また、感度解析として全適格例、および必要に応じて全治療例を対象とした解析も行う。</p>	

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
		治療効果の推定値として、Cox 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 ( <del>片側 5%の場合は 90%信頼区間</del> ) 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。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。	Primary endpoint の全生存期間に関して、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、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて生存期間中央値の 95%信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次生存割合の信頼区間を求める。	
12章	12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間	例): phase III 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。 予定登録数: 各群 XXX 例、両群計 XXX 例 登録期間: X 年、追跡期間: 登録終了後 X 年 ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。	例): phase III (優越性試験) 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。 予定登録数: 各群 XXX 例、両群計 XXX 例 登録期間: X 年、追跡期間: 登録終了後 X 年 ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。 定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。	記載例の追加
12章	12.2. 予	例): phase III	例): phase III (優越性試験)	非劣性試験の記載

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント																	
	定 登 録 数・登 録 期 間・追 跡 期 間		<p><b>例): phase III(非劣性試験)</b></p> <p>「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、B 群の生存期間中央値をそれぞれ XX か月、XX か月(B 群の A 群に対するハザード比=X.XX)と仮定する。非劣性マージンを X か月(許容ハザード比 1.xxx)とする。</p> <p>登録 X 年、追跡 X 年、<math>\alpha = 5\%</math>(片側)、許容ハザード比 1.XXX として、試験治療群の標準治療群に対する非劣性の検証に必要な両群合計の解析対象数を Schoenfeld &amp; Richter の方法(→引用: Schoenfeld DA, Richter JR. <i>Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. Biometrics</i> 1982;38(1):163-170.)を用いて必要解析対象数を求めると、各群 XXX 例、両群計 XXX 例(必要イベント数○)となる。なお、標準治療群の生存期間中央値に想定から乖離があった場合の必要解析対象数(必要イベント数)は下表 12.2.1 のようになる。</p> <p>表 12.2.1.両群の生存期間中央値と検出力に対応する必要解析対象数</p> <table border="1" data-bbox="1111 1241 1646 1353"> <thead> <tr> <th colspan="2">生存期間中央値 (か月)</th> <th rowspan="2">許容 ハザ ード 比</th> <th colspan="3">各検出力における両群合計 の必要解析対象数 (必要イベント数)</th> </tr> <tr> <th>標準</th> <th>試験治</th> <th>75%</th> <th>80%</th> <th>85%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	生存期間中央値 (か月)		許容 ハザ ード 比	各検出力における両群合計 の必要解析対象数 (必要イベント数)			標準	試験治	75%	80%	85%							例追加 修正
生存期間中央値 (か月)		許容 ハザ ード 比	各検出力における両群合計 の必要解析対象数 (必要イベント数)																		
標準	試験治		75%	80%	85%																

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5						備考・コメント	
			治療群 (XX療法)	療群 (XX療法)	(*)					
XX	XX		XXX (XXX)	XXX (XXX)	XXX (XXX)					
XX	XX	XX	XXX (XXX)	XXX (XXX)	XXX (XXX)					
XX	XX		XXX (XXX)	XXX (XXX)	XXX (XXX)					
<p>(*) 帰無仮説に対応する、試験治療群の標準治療群に対するハザード比</p>										
<p>すなわち、想定どおりの設定で検出力を 80%以上にするためにはXXXイベントが必要である。仮に、想定よりも予後が良かった場合でも XXX 例あれば許容ハザード比 1.xxx のもとで検出力 75%以上を確保することができる。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。</p>										
<p>予定登録数:各群 XXX 例、両群計 XXX 例 登録期間:X 年、追跡期間:登録終了後 X 年 ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。</p>										
<p>定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖</p>										

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
			離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。	
12章	12.3.2. 中間解析の方法	<p><b>例 1) phase III: Lan &amp; DeMets の <math>\alpha</math> 消費関数</b></p> <p>中間解析はデータセンターが行う。試験全体の <math>\alpha</math> 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 &amp; DeMets の <math>\alpha</math> 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。</p>	<p><b>例 1) phase III: Lan &amp; DeMets の <math>\alpha</math> 消費関数</b></p> <p>中間解析はデータセンターが行う。試験全体の <math>\alpha</math> エラーを片側 2.5% (あるいは片側 5.0%) 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 &amp; DeMets の <math>\alpha</math> 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。</p>	他の例文に合わせて記載
12章	12.3.2. 中間解析の方法	<p>中間解析において、B 群の生存期間が A 群のそれを上回り、層別ログランク検定の p 値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計的に有意と判断し、原則として試験を中止する。B 群の生存曲線が A 群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験中止の是非を検討することとする。</p>	<p><b>【優越性試験】</b></p> <p>中間解析において、B 群の生存期間が A 群のそれを上回り、層別ログランク検定の p 値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計的に有意と判断し、原則として試験を中止する。B 群の生存曲線が A 群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験中止の是非を検討することとする。</p> <p><b>【非劣性試験】</b></p> <p>中間解析において、「12.1 主たる解析と判断規準」に定めた方法で、治療効果のハザード比およびその解析時点での有意水準に対応する信頼区間を算出し、B 群</p>	非劣性試験の記載例追加

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
			<p>(XX療法)の全生存期間がA群(XX療法)のそれを上回り、多重性を調整したハザード比の信頼区間の上限が許容ハザード比 1.XXX を下回った場合、統計的に有意に非劣性が証明されたと判断する。</p> <p>また、非劣性が証明された場合、引き続き優越性の検証を行う。多重性を調整したハザード比の信頼区間の上限が 1 を下回った場合、統計的に有意に優越性が証明されたと判断する。</p> <p>本試験の中間解析結果に基づく判断規準は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>標準治療群(XX療法)に対して試験治療群(XX療法)が全生存期間で上回っているものの、非劣性が証明されなかった場合、あるいは、非劣性が証明されたものの優越性が証明されなかった場合はいずれの場合も試験を継続する。</li> <li>標準治療群(XX療法)に対して、試験治療群(XX療法)の全生存期間での非劣性が証明され、さらに優越性まで証明された場合、試験を中止する(有効中止)。</li> <li>試験治療群(XX療法)の全生存期間が標準治療群(XX療法)のそれを下回っている場合には</li> </ul>	

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
			<p>検定等の統計学的な判断に制約されずに総合的に試験中止の要否を検討することとするが、ハザード比の点推定値が許容ハザード域(ハザード比=1.XXX)を超えて上回った場合(試験治療群の許容範囲を超えて悪い場合)には、試験を中止する(無効中止)。</p>	
12.4.1.		<p><b>例:phase III)</b> Secondary endpointsのうち、<b>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/晚期合併症割合</b>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><b>例:phase III)</b> Secondary endpointsのうち、<b>安全性のエンドポイントは、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手術合併症割合(プロトコル治療に手術を含む場合)、術後照射早期合併症割合/晚期合併症割合(プロトコル治療に放射線治療を含む場合)</b>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><b>有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合については、試験治療群は標準治療群と比較して大きく上回らないことを期待する。(非劣性試験の場合は、「同等もしくは低いことを期待する」となる。)有害事象発生割合は各有害事象発生の頻度を集計すると共に、Grade3以上の発生割合を算出する。臨床検査値以外の有害事象については Grade2以上の発生割合も算出する。重篤な有</b></p>	記載例の追加



		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
		<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、術後照射晚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。区間推定に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 の直接確率計算法による検定を用いて群間比較を行う。</p>	<p>害事象である、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合は定期モニタリングレポートにて登録番号とその詳細を報告する。また、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合は、中間解析、主たる解析、最終解析時に割合を算出する。割合の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。これらのエンドポイントに関してはいずれも統計学的な検定に基づく判断は行わないが、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>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、術後照射晚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。区間推定に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 の直接確率計算法による検定を用いて群間比較を行う。</p>	
12.4.2.		奏効率(奏効割合)、広汎子宮全摘出術完遂割合、術後	奏効率(奏効割合)、広汎子宮全摘出術完遂割合、術後	記載例の追加

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
	有効性の secondary endpoints の解析	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。	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、 <b>年次無増悪生存割合</b> などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、 <b>Brookmeyer and Crowley の方法を用いて無増悪生存期間中央値の 95%信頼区間を求め、</b> Greenwood の公式を用いて <b>年次無増悪生存割合の 95%信頼区間</b> を求める。群間比較にはログランク検定を用いる。	
13章	13.2.1.	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。	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。 <b>同意撤回以前のデータの研究利用は可。</b>	定型文の追加
	13.2.2. 同意	試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、 <b>同意を得た日付</b> の記載があることを確認する。	試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、 <b>同意日</b> の記載があることを確認する。	同意取得日→同意日に修正
14章	14.1.3. 適	1) 適格のみを「適格例」とし、2) 事後不適格、9) 登録時不	1) 適格のみを「適格例」とし、2) 事後不適格、9) 登録時不	主たる解析の記載を

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
	格性(適格・不適格)	適格と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。	適格と99)違反登録を「不適格例」とする。	削除
16章	16.13.	<del>森田 智視</del> 横浜市立大学大学院医学研究科  笹山 洋子 静岡県立静岡がんセンター	平川 晃弘 名古屋大学医学部附属病院  笹山 洋子 国立病院機構大阪医療センター	委員の交代  委員の所属変更
16章		JCOG 運営事務局 プロトコル審査委員会事務局 TEL:03-3542-2511(内線 2404) FAX:03-3542-7006	JCOG 運営事務局 プロトコル審査委員会事務局 /JCOG 運営事務局 TEL:03-3542-2511(内線 2407) FAX:03-3547-1002	連絡先の修正
16章		JCOG 効果・安全性評価委員会事務局 JCOG 監査委員会事務局 TEL:03-3542-2511(内線 2404)	JCOG 効果・安全性評価委員会事務局 JCOG 監査委員会事務局 TEL:03-3542-2511(内線 2403)	連絡先の修正
16章		JCOG 運営事務局	JCOG 運営事務局	連絡先の修正
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	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	Autor の記載例追加

		<p>【旧】 ver2.4</p>	<p>【新】 ver2.5</p>	<p>備考・コメント</p>
		<p>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。</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)、<del>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ことも可)</del>。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<del>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。</del></p> <p>すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発</p>	<p>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。</p> <p>原則として、研究結果の主たる公表論文 (<u>primary endpoint の結果を初めて公表する論文</u>)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)、<u>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)</u>とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に<u>貢献度の高かった施設研究者を施設毎に選んで共著者とし、最終著者はグループ代表者(または研究代表者)とする。運営事務局研究支援部門の担当者を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決定する。主たる公表論文以外の論文(Secondary endpoints に関する論文、副次的解析の論文など)の著者は、研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。</u></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、議論しても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代</p>	

		<p style="text-align: center;">【旧】 ver2.4</p>	<p style="text-align: center;">【新】 ver2.5</p>	<p style="text-align: center;">備考・コメント</p>
		<p>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>	<p>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><b>主たる学会発表(primary endpointの結果の初めての学会発表)の筆頭演者は原則として研究事務局とする。</b></p> <p><b>その他の</b>学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、<b>モダリティ別の研究事務局</b>、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局とJCOG データセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。</p>	
			<p>&lt;解説&gt;</p> <p>研究結果の主たる公表論文の筆頭著者や、主たる学会発表の筆頭演者は原則として研究事務局とする。臨床試験の立案から主たる解析までのエフォートや貢献度</p>	<p>解説の追加</p>

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
			<p>は通常は研究事務局が最も高く、試験全体を把握しているためである。ただし、学会発表の筆頭演者については、学会の性質や語学力、試験内容の把握度などを総合的に加味することもあり得るため、「筆頭演者は原則として研究事務局とするが、学会の性質等を加味して研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。」としてもよい。</p> <p>研究事務局が複数存在する場合や、複数グループの共同試験の場合などは、プロトコルマニュアルの記載をそのまま用いることができないため、プロトコル作成時に17章の記載の修正を要する。研究事務局が複数存在する場合は、原則として研究事務局(主)を筆頭著者とし、研究事務局(副)を第2著者とする。複数グループの共同試験の場合にはリーディンググループの研究事務局を原則として筆頭著者とする。ただし、これらについては、研究事務局以外の共著者を含め試験毎にプロトコル作成時に決定する。</p> <p>また、共著者を施設から選出する場合は、貢献度に応じて施設毎に共著者を選定する。施設からの共著者を施設研究責任者、施設コーディネーター、それ以外の担当医とするかは、施設レベルで貢献度に応じて決定す</p>	

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
			<p>る。特定の施設からの患者登録数が非常に多い場合には、その施設から複数の研究者が共著者となってもよい。最終的には研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。</p> <p>最多登録施設の研究者を筆頭著者や筆頭演者とするべきとの意見もあるが、データセンター/運営事務局は以下の理由により賛成しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 先述のごとく試験に対する労力と貢献度は研究事務局が最も高く、試験の問題点も最もよく把握している。</li> <li>② 最多登録数をもって決める場合、「最多登録数の施設の研究者」か「最多登録数の担当医」かがあり得るが、個人単位では前者が後者よりも貢献度が高いとは限らないし、後者の場合、実質的な担当医とは別の上司等が担当医として登録されていることもあることも考えなければならない。また、登録数が多くても不適格例の登録やプロトコル逸脱/違反が多い場合や、CRF 提出のコンプライアンスが悪かったり提出データの質が低い場合、試験に対する貢献度が高いとは言えない。</li> </ul>	

		【旧】 ver2.4	【新】 ver2.5	備考・コメント
			<p>③ 最多登録数をもって決める場合、登録総数第 1 位の施設が複数存在した場合にどうするかも予め決めなければならない。さらに、グループの多施設共同試験なのであるから、ある 1 施設の患者登録数がずば抜けて多いという状況はそもそも好ましくなく、登録総数第 1 位はむしろ僅差で決まるはずで。その場合に 1 位施設と 2 位以下の施設との間に貢献に対する(学術的な)報酬の大きな格差が生じるのも望ましいとは言えない。</p>	