

# 「JCOG プロトコールマニュアル ver3.0」

## ver2.0 からの主な変更箇所

2015/4/28

章	おもな変更点と概要 青字・太字 v3.0 より新たに追加した章
0章	0.5.予定登録数と研究期間 (研究期間:登録期間、追跡期間、解析期間(1年))
1章	更新なし
2章	2.4.5.割付調整因子 ※割付調整因子設定根拠解説の追加 <a href="#">2.8.JCOG-バイオバンク・ジャパン(BBJ)連携バイオバンク</a> <a href="#">2.9.QOL 調査(実施する場合のみ)</a> <a href="#">2.10.複数試験登録について(実施する場合のみ)</a>
3章	更新なし
4章	4.2.除外規準 ※除外規準の設定についての解説を追加
5章	多段階登録の場合の手順を追記
6章	<b>6.4.併用療法支持療法 大幅加筆</b> <b>6.4.1.「B型肝炎治療ガイドライン 第2版(日本肝臓学会)」の追加</b> <b>6.4.2.「発熱性好中球減少症」各種ガイドラインへの対応</b> <b>6.4.2.「インフルエンザ、肺炎球菌ワクチン」</b>
7章	予期される有害事象の記載を整理 手術がプロトコール治療に含まれる試験での「全身麻酔により予期される合併症」を追加
8章	登録までに行う検査の事例を明記
9章	CRFとeCRFの記載を追加 CRF(およびデータ)保管の記載を追加
10章	「JCOG 安全性情報ガイドライン」から「JCTN ガイドライン」に更新 <b>10.1.報告義務のある有害事象</b> ※急送報告、通常報告の廃止→緊急報告に1本化 ※緊急報告対象外の有害事象は試験毎に決定する <b>10.2.施設研究責任者の報告義務と報告手順</b> ※緊急報告期限のまとめ <b>10.3.研究代表者/研究事務局の責務</b> <b>10.4.参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応</b> <b>10.5.有害事象発生施設の研究機関の長の対応</b>
11章	11.1.効果判定 ※効果判定規準「RECISTv1.1」に更新 11.2.解析対象集団の定義 ※CONSORT 対応シェーマを作成 ※適格性と解析対象集団についての解説の追加 11.3.エンドポイントの定義 ※イベント定義表の追加 ※各エンドポイントのイベント定義の更新 ※二次がん、集計についての解説の追加
12章	12.1 主たる解析と判断規準 ※片側と両側の解説の追加 ※デザイン別記載例の追加 12.2.予定登録数・登録期間・追跡期間 ※デザイン別記載例の追加 12.3.中間解析と試験の早期中止 ※中間解析ポリシーの内容の反映 12.4.Secondary endpoint の解析 ※記載例の追加 12.5.最終解析 <a href="#">12.6.探索的解析</a> <a href="#">12.7.研究終了</a>

章	おもな変更点と概要 <b>青字・太字</b> v3.0 より新たに追加した章
13章	<p>「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に更新</p> <p>13.2.インフォームドコンセント</p> <p>13.2.1.説明する内容(最新のものに更新)</p> <p><b>13.2.3.</b>同意語の問い合わせ、相談等に対する対応</p> <p>13.3.個人情報の保護と患者識別</p> <p><b>13.3.3.</b>データ等の保管 (参加施設におけるデータの保管期限、データセンターにおけるデータの保管期間の記載)</p> <p>13.6.改正、改訂の区分整理</p> <p><b>13.7.JCOG 研究に関わる者の利益相反について</b> (研究者の COI 管理、研究代表者などの COI 管理と開示について)</p> <p><b>13.8.補償について</b></p> <p><b>13.9.知的財産について</b></p> <p><b>13.10.本試験に関する情報公開</b></p>

JCOG プロトコルマニュアル ver2.7 から ver3.0 への新旧対照表

Page	旧文書	新文書
新:1 旧:1	<p data-bbox="197 456 1077 576"> <b>JCOGプロトコルマニュアル version</b>  <b><del>2.7</del></b> </p> <p data-bbox="300 722 1155 1029">                     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、                     <ol style="list-style-type: none"> <li>1.テンプレート部分(そのまま使用するもの):黒字 MS P ゴシック</li> <li>2.解説部分(説明書きであり、プロトコル完成時には削除されるもの):赤字 MS P ゴシック</li> <li>3.記載例(文章や表の例であり、修飾して使用される可能性のあるもの):青字 MS P ゴシック</li> </ol>                     に区別される。                 </p> <p data-bbox="528 1233 824 1262" style="text-align: center;">                     JCOG データセンター作成                 </p> <p data-bbox="315 1331 983 1458">                     ドラフト(ver.0): 1999年 6月 26日                      第1版(ver. 1.0): 2000年 5月 22日                      第1版再審査提出: 2001年 10月 9日                      JCOG 運営委員会承認(ver. 1.0): 2001年 11月 5日                 </p>	<p data-bbox="1178 456 2058 576"> <b>JCOGプロトコルマニュアル version</b>  <b>3.0</b> </p> <p data-bbox="1281 722 2136 1029">                     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、                     <ol style="list-style-type: none"> <li>1.テンプレート部分(そのまま使用するもの):黒字 MS P ゴシック</li> <li>2.解説部分(説明書きであり、プロトコル完成時には削除されるもの):赤字 MS P ゴシック</li> <li>3.記載例(文章や表の例であり、修飾して使用<b>できる</b>もの):青字 MS P ゴシック</li> </ol>                     に区別される。                 </p> <p data-bbox="1281 1066 2136 1129" style="background-color: yellow;">                     注:本マニュアルの記載は原則として上記の形式に従っているが、切り分けが容易ではない箇所については必ずしもこの限りではない。                 </p> <p data-bbox="1507 1201 1803 1230" style="text-align: center;">                     JCOG データセンター作成                 </p> <p data-bbox="1281 1299 1964 1458">                     ドラフト(ver.0): 1999年 6月 26日                      第1版(ver. 1.0): 2000年 5月 22日                      第1版再審査提出: 2001年 10月 9日                      JCOG 運営委員会承認(ver. 1.0): 2001年 11月 5日                      第2版運営委員会承認(ver. 2.0): 2008年 9月 6日                 </p>

Page	旧文書	新文書
	<p>第2版運営委員会承認(ver. 2.0): 2008年9月6日                      JCOG データセンター改訂(v2.1): 2009年8月5日                      JCOG データセンター改訂(v2.2): 2010年12月14日                      JCOG データセンター改訂(v2.3): 2011年6月28日                      JCOG データセンター改訂(v2.4): 2012年12月17日                      JCOG データセンター改訂(v2.5): 2013年7月2日                      JCOG データセンター改訂(v2.6): 2013年12月25日                      JCOG データセンター改訂(v2.7): 2014年12月20日</p>	<p>JCOG データセンター改訂(v2.1): 2009年8月5日                      JCOG データセンター改訂(v2.2): 2010年12月14日                      JCOG データセンター改訂(v2.3): 2011年6月28日                      JCOG データセンター改訂(v2.4): 2012年12月17日                      JCOG データセンター改訂(v2.5): 2013年7月2日                      JCOG データセンター改訂(v2.6): 2013年12月25日                      JCOG データセンター改訂(v2.7): 2014年12月20日  <b>第3版運営委員会承認(ver. 3.0): 2015年4月28日</b></p>
	<p><b>注記事項 NOTES</b></p> <p>1)カバーページ(表紙)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>実施主体の研究班名称: 主体となるがん研究開発費<b>研究班</b>もしくは厚生労働科学研究班のいずれか</li> <li>JCOG 研究番号と研究略称 略称には「がん種の略号」「薬剤またはレジメンの略号」「phase」が含まれることが望ましい。</li> </ul> <p>5)本マニュアルのバージョン</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本マニュアルの更新は JCOG データセンターで行う。そのため、<b>今後</b>細部の内容は頻回に修正・追加が加わって行く<b>と思われる</b>。大きな内容変更は JCOG 運営委員会審査承認を要することとし、その場合のバージョンアップは 2.0、3.0 のように 1 の位で示す。小さな内容変更は JCOG データセンター長の責任において行い、1.1、1.2 のように小数第 1 位以下で示す。</li> </ul> <p>6)用語について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>「症例」か「患者」か？ プロトコルは患者からの要望があった際には提示するものであり、患者が読んで不愉快に感じる可能性を最小にする目的で、「症例」は用いず「患者」「～例」などを<b>用いた方</b>が望ましい。「症例報告」、(解析における)「症例の取り扱い」、など、「患者」とすると意味が違ってしまふ場合はこの限りではない。</li> <li>「率」と「割合」 「奏効率」や「生存率」で汎用されている「率 rate」は、本来、死亡率やハザード</li> </ul>	<p><b>注記事項 NOTES</b></p> <p>1)カバーページ(表紙)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>実施主体の研究班名称: 主体となる<b>国立がん研究センター研究</b>開発費、厚生労働科学研究班、<b>日本医療研究開発機構研究費</b>のいずれか</li> <li>JCOG 研究番号と研究略称 略称には「がん種の略号」「薬剤またはレジメンの略号」「<b>開発相(phase)</b>」が含まれることが望ましい。</li> </ul> <p>5)本マニュアルのバージョン</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本マニュアルの更新は JCOG データセンターで行う。そのため、細部の内容は頻回に修正・追加が加わって行く。大きな内容変更は JCOG 運営委員会審査承認を要することとし、その場合のバージョンアップは 2.0、3.0 のように 1 の位で示す。小さな内容変更は JCOG データセンター長の責任において行い、1.1、1.2 のように小数第 1 位以下で示す。</li> </ul> <p>6)用語について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>「症例」か「患者」か？ プロトコルは患者からの要望があった際には提示するものであり、患者が読んで不愉快に感じる可能性を最小にする目的で、「症例」は用いず「患者」「～例」などの<b>使用</b>が望ましい。「症例報告」、(解析における)「症例の取り扱い」、など、「患者」とすると意味が違ってしまふ場合はこの限りではない。</li> <li>「率」と「割合」 「奏効率」や「生存率」で汎用されている「率 rate」は、本来、死亡率やハザード</li> </ul>

Page	旧文書	新文書
	<p>など「速度」の概念(分母に時間の尺度を持つ)として用いられるべきである。例えば、「死亡率」の場合の「率」は「単位時間あたり単位人数あたりに発生する死亡」である。ところが、いわゆる奏効率や生存率、有病率の場合は分子も分母も人数であり、速度の概念を含まない。そこで、速度の概念を含む前者を「率」、速度の概念を含まず 0~1 の範囲に収まる後者を「割合 (proportion)」とすると、区別しやすく、誤解が少ない、という報告がある。JCOG でもこれに従い、「奏効割合」「生存割合」を推奨するため、本マニュアルでは「割合」を優先した。しかし、世界中で「奏効率」「生存率」と汎用されているため、これらの表現を強制するものではない。</p>	<p>など「速度」の概念(分母に時間の尺度を持つ)として用いられるべきである。例えば、「死亡率」の場合の「率」は「単位時間あたり単位人数あたりに発生する死亡」であり「率」は正しい。ところが、いわゆる奏効率や生存率、有病率の場合は分子も分母も人数であり、速度の概念を含まない。そこで、速度の概念を含む前者を「率」、速度の概念を含まず 0~1 の範囲に収まる後者を「割合 (proportion)」とすると、区別しやすく、誤解が少ない、という報告がある。JCOG でもこれに従い、「奏効割合」「生存割合」を推奨するため、本マニュアルでは「割合」を優先した。しかし、世界中で「奏効率」「生存率」と汎用されているため、これらの表現の使用を禁ずるものではない。</p> <p><b>7) 共用基準範囲について</b></p> <p>従来 JCOG では、2 年毎に各医療機関で使用中の(施設)基準範囲を収集し、臨床検査値で定義される有害事象の Grading に使用してきた。しかし、各医療機関における施設基準範囲のばらつきが、検査値自体のばらつきよりもむしろ大きいことが問題となっていた。</p> <p>2013 年 6 月、特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会 (Japanese Committee For Clinical Laboratory Standards: JCCLS)にて共用基準範囲の策定作業が開始された。この「共用基準範囲」は日本臨床衛生検査技師会調査など 6,345 人分のデータが用いられ、基準範囲の定義と設定方法も個々の臨床検査値の分布を考慮されたものとなっており、全国約 200 の医療機関が参加する JCOG 試験で用いる基準範囲としてはこれ以上適切なものはないと判断した。共用基準範囲は2014年3月現在も策定中であるが、基準範囲の概要はほぼ固定したことを受け、JCCLS より JCOG での使用許諾を得た上で、同共用基準範囲を「JCOG 共用基準範囲」として 2014 年 4 月より使用することとした。</p> <p>ただし、JCCLS における「共用基準範囲」は、CTCAEv4.0 中の臨床検査値すべての項目は網羅されていないため、一部の項目については、JCOG 運営委員会で承認された基準範囲を用いる。</p>
<p>新:6 旧:6</p>	<p><b>0.1. 対象</b> 4.1.適格規準を記載する。 ※患者登録の際には「4.2.除外規準」を参照すること。</p>	<p><b>0.1. 対象</b> 4.1.適格規準を記載する。除外規準は、試験特異的で特に重要な事項以外は不要。 ※患者登録の際には「4.2.除外規準」を参照すること。</p>
<p>新:6 旧:6</p>	<p><b>0.2. 予定登録数と研究期間</b> 予定登録患者数:XXX 人</p>	<p><b>0.3. 予定登録数と研究期間</b> 予定登録患者数:XXX 人</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>登録期間:○年。追跡期間:登録終了後△年。総研究期間:○+△年 ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。</p>	<p>登録期間:○年。追跡期間:登録終了後△年。<b>解析期間 1 年。</b>総研究期間: ○+△+<b>1</b>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>新:10 旧:10</p>	<p><b>1. 目的</b>                      例 1) <b>phase-III</b>                      遠隔臓器転移を有する(stage IV の)○○癌患者に対する XXX 療法の臨床的有用性を標準治療である YYY 療法とのランダム化比較にて<b>評価</b>する。                      Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints は無増悪生存期間、有害事象発現割合とする。                      例 2) <b>phase-III</b>                      切除可能な <b>stage-○</b>の○○癌患者に対する XXX 療法による術前補助化学療法が、標準治療である外科切除単独に対して優れていることをランダム化比較にて<b>検証</b>する。                      Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints は無増悪生存期間、治癒切除割合、有害事象発現割合とする。                      例 3) <b>phase-II</b>                      遠隔臓器転移を有する(stage IV の)○○癌患者に対する XXX 療法の有効性と安全性を<b>評価</b>する。                      例 4) feasibility study/pilot study                      切除可能な <b>stage-○</b>の○○癌患者に対する XXX による術前補助化学療法の有用性評価のための第 III 相試験の準備として、同療法の実施可能性を<b>評価</b>する。</p>	<p><b>1. 目的</b>                      例 1) <b>第 III 相試験</b>                      遠隔臓器転移を有する(stage IV の)○○癌患者に対する XXX 療法の臨床的有用性を標準治療である YYY 療法とのランダム化比較にて<b>検証</b>する。                      Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints は無増悪生存期間、有害事象発現割合とする。                      例 2) <b>第 III 相試験</b>                      切除可能な<b>臨床病期</b>○の○○癌患者に対する XXX 療法による術前補助化学療法が、標準治療である外科切除単独に対して優れていることをランダム化比較にて<b>検証</b>する。                      Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints は無増悪生存期間、治癒切除割合、有害事象発現割合とする。                      例 3) <b>第 II 相試験</b>                      遠隔臓器転移を有する(stage IV の)○○癌患者に対する XXX 療法の有効性と安全性を<b>評価</b>する。                      例 4) feasibility study/pilot study                      切除可能な<b>臨床病期</b>○の○○癌患者に対する XXX による術前補助化学療法の有用性評価のための第 III 相試験の準備として、同療法の実施可能性を<b>評価</b>する。</p>
<p>新:11 旧:11</p>	<p><b>2. 背景と試験計画の根拠</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>以下の内容について、<b>他分野の研究者が理解できる平易な表現</b>にて明確かつ簡明に記述する。</li> <li>目標とする日本語レベルは新聞の日本語</li> </ul>	<p><b>2. 背景と試験計画の根拠</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>以下の内容について、<b>他分野の研究者が理解できる平易な表現</b>にて明確かつ簡明に記述する。</li> <li>目標とする日本語レベルは新聞の日本語。<b>美辞麗句や自画自賛は不要。主観的な表現は極力控え、具体的かつ客観的な記載に努める。</b></li> </ul>
<p>新:11 旧:11</p>	<p><b>2.1.1.病期別の標準治療と予後の概略</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1.3.のそれぞれに対する標準治療とその予後を簡潔に示す。</li> </ul>	<p><b>2.1.1.病期別の標準治療と予後の概略</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2.1.3.のそれぞれに対する標準治療とその予後を<b>簡潔に示す</b>。<b>標準治療の詳細は 2.2.に記載するので、ここでは読者が対象がん種の治療全体を把握するのに必要な簡単な記載でよい。</b></li> </ul>



Page	旧文書	新文書
<p>新:11 旧:11</p>	<p><b>2.1.6.再発/増悪形式</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。再発時期について特徴があれば記述する(例:食道癌治癒切除後の再発はほとんど3年以内にみられる。乳癌治癒切除後の再発は10年以上経ってからみられることも稀でない、など)。これらの記載は無再発生存期間や無増悪生存期間、再発形式などをエンドポイントとする場合の妥当性を判断する材料となる。</li> <li>再発/増悪の診断における疾患特異的な問題点があれば記述する(例:胃癌の腹膜転移は腹水や腸閉塞が出現するまでは画像検査では診断できないなど)。</li> </ul>	<p><b>2.1.6.再発/増悪形式</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。再発時期について特徴があれば記述する(例:食道癌治癒切除後の再発はほとんど3年以内にみられる。乳癌治癒切除後の再発は10年以上経ってからみられることも稀でない、など)。これらの記載は無再発生存期間や無増悪生存期間、再発形式などをエンドポイントとする<b>こと</b>の妥当性を判断する材料となる。</li> <li>再発/増悪の診断における疾患特異的な問題点があれば記述する(例:胃癌の腹膜転移は腹水や腸閉塞が出現するまでは画像検査では<b>診断が困難である</b>など)。</li> </ul>
<p>新:11 旧:11</p>	<p><b>2.1.8.対象集団選択の根拠</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>試験の対象となる stage の特定とその臨床像を記述し、「なぜこの対象としたか？」が判るように説明する。原則としてがん種と stage など、有効性のパラメータに大きく関連する因子について特定し説明する。</li> <li>なお、20歳未満の未成年患者を試験に組み入れるにあたっては、ヘルシンキ宣言でも述べられているように、「患者本人だけでなく法的な資格を持つ代理人(親権者など)からも同意が必要である」などの特別な配慮が必要であり、背景の記述や説明文書、同意文書の書式も、成人のみの試験の場合と同じであってはならない。未成年患者を試験に組み入れることが妥当かつ重要である場合はそうした配慮を行った上で適格規準の年齢下限を20歳未満の年齢に設定することは可であるが、その妥当性が十分示せない場合は安易に未成年者を組み入れる適格規準にしないこと。未成年者を組み入れる適格規準にする場合はその妥当性について本項に記載する。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。</li> <li>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)。</li> </ul>	<p><b>2.1.8.対象集団選択の根拠</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>試験の対象となる stage の特定とその臨床像を記述し、「なぜこの対象としたか？」が判るように説明する。原則としてがん種と stage など、有効性のパラメータに大きく関連する因子について特定し説明する。</li> <li>なお、20歳未満の未成年患者を試験に組み入れるにあたっては、ヘルシンキ宣言でも述べられているように、「患者本人だけでなく法的な資格を持つ代理人(親権者など)からも同意が必要である」などの特別な配慮が必要であり、背景の記述や説明文書、同意文書の書式も、成人のみの試験の場合とは<b>異なる配慮が必要である</b>。未成年患者を試験に組み入れることが妥当かつ重要である場合はそうした配慮を行った上で適格規準の年齢下限を20歳未満の年齢に設定することは可であるが、その妥当性が十分示せない場合は安易に未成年者を組み入れる適格規準にしないこと。未成年者を組み入れる適格規準にする場合はその妥当性について本項に記載する。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。</li> <li>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)。</li> <li><b>高齢者のみを対象とした試験以外では、年齢上限を設けることを原則とする。</b></li> </ul>

Page	旧文書	新文書
		<p>暦年齢が必ずしも患者のリスクや治療の忍容性を反映しないことはよく知られているが、高齢者機能評価尺度等もまだ現在のところ、暦年齢に換わるリスク評価の尺度として確立しているわけではない(JCOG 高齢者研究小委員会が取り組んでいるところである)。やはり非高齢者に比して超高齢者では重篤な有害事象の発現リスクや有害事象発現時の重篤化のリスクは高いことが知られており、また併存症の重篤化や他病死のリスクも高く、リスク/ベネフィットバランスは非高齢者とは異なると考えられる。また、例えば大部分の登録患者が75歳以下の場合に、80歳の患者や85歳の患者が1人ずつ試験に登録されたとしても、試験の結果(試験治療が有効である/安全である)が85歳まで一般化できるわけではなく、試験の social/scientific value が増すと考えられない。得られる価値とリスクのバランスを考えれば、年齢上限を定める方が適切と考えられる。</p>
<p>新:12 旧:12</p>	<p><b>2.2.1.現在の標準治療に至る治療開発の経緯</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>対象集団における現時点の標準治療が確立されてきた主たる経緯を概説し、現在の”state of the art”の治療が何か、その場合の予後(生存や再発などの有効性データ)、および現時点の標準治療での unmet medical needs について説明する。</li> <li></li> <li>複数のモダリティによる集学的治療が標準治療である場合、それぞれのモダリティの治療についての概略も記述すること。試験で実際に規定する手術手技などの詳細は原則として「6.1.3.外科的切除術」で記述する。試験の rationale に関係する場合はここで概略を記述する。</li> <li>標準治療が確立されていない場合はその旨を明記し、広く用いられている治療が何かを記述する。</li> </ul>	<p><b>2.2.1.現在の標準治療に至る治療開発の経緯</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>対象集団における現時点の標準治療が確立されてきた主たる経緯を概説し、現在の”state of the art”の治療が何か、その場合の予後(生存や再発などの有効性データ)、および現時点の標準治療での unmet medical needs (現在の標準治療で困っていること、足りないことは何か)について説明する。</li> <li>複数のモダリティによる集学的治療が標準治療である場合、それぞれのモダリティの治療についての概略も記述すること。試験で実際に規定する手術手技などの詳細は原則として「6.1.3.外科的切除術」で記述する。試験の rationale に関係する場合はここで概略を記述する。</li> <li>JCOG では、「標準治療」を「科学的証拠に基づいて患者に第一選択として推奨すべき治療」と定義している(JCOG ポリシー01「基本規約」)。これは、がん種や stage 等で特定される、試験の対象集団に含まれる標準的なリスクの患者に第一選択として推奨すべき治療を意味する。高リスクの患者や併存症や臓器障害を有する患者も含めて「一律に適応すべき治療」を意味しない。この考え方は、「第一選択として推奨すべき治療」であっても当該患者にとってはリスクが高いと判断される場合に担当医の医学的判断により別の治療を選択することを否定するものではない。各グループはグループ会議等で、これを前提に議論して、「対象に対する標準治療」を決定すること。</li> <li>標準治療が確立されていない場合はその旨を明記し、広く用いられている治療が何かを記述する。ランダム化試験の結果のみが“エビデンス”ではない。以下のうち、より上位のエビデンスが優先的に標準治療の決定に用いられるべきだが、上位のエビデンスが存在しない時には順次下位のエビデンスを用</li> </ul>



Page	旧文書	新文書
	<p>ほとんどの試験において、それを計画するのに主として参照する過去の研究 (key trial(s)) があるはずである。計画する試験が phase-II であっても phase-III であっても、試験計画時の時点で標準治療を決めた(いくつかの) phase-III が存在する。そのような key trial(s) についてここで試験デザインや主な有効性・安全性のデータ(数値)を記述する。複数の key trials がある時は表にして見やすくするなど配慮すること。</p>	<p>いて理論構築すべきである。「ランダム化試験の結果がない＝標準治療がない」ではないし、「エビデンスがない＝施設/医師の好みでなにをやってもよい」でもない。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 結論が同じ、複数のランダム化第Ⅲ相試験の結果</li> <li>② 結論が異なる他の第Ⅲ相試験がない、単一の第Ⅲ相試験</li> <li>③ 結論が異なる他の第Ⅲ相試験がある時の、自分たちで実施した第Ⅲ相試験</li> <li>④ 自分たちで実施した検証的な非ランダム化試験(単アーム試験)</li> <li>⑤ 自分たちの臨床試験がない状況での、海外の第Ⅲ相試験</li> <li>⑥ 臨床試験がない状況での、コミュニティのコンセンサス</li> <li>⑦ コンセンサスがいない状況で、理論的に最善と考えられる治療</li> </ol> <p>ほとんどの試験において、それを計画するのに主として参照した過去の研究 (key trial(s)) があるはずである。計画する試験が第Ⅱ相試験であっても第Ⅲ相試験であっても、試験計画の時点で標準治療を決めた(いくつかの)第Ⅲ相試験が存在するはずである。そのような key trial(s) についてここで試験デザインや主な有効性・安全性のデータ(数値)を記述する。複数の key trials がある時は表にして見やすくするなど配慮すること。</p>
<p>新:13 旧:13</p>	<p><b>2.3.3.放射線治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul>	<p><b>2.3.3.放射線治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>放射線治療の照射法や線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、線量や照射野の規定・放射線治療計画の決定根拠などを説明する。</li> </ul>
<p>新:13 旧:13</p>	<p><b>2.3.4.本試験の試験治療レジメン</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>入院治療と外来治療の別も記述する。オプションとしては、「必ず入院にて行う」、「入院治療を原則とするが外来治療も可とする」(ただしこの場合適切な</li> </ul>	<p><b>2.3.4.本試験の試験治療レジメン</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>入院治療と外来治療の別も、その根拠とともに記述する。オプションとしては、「必ず入院にて行う」、「入院治療を原則とするが外来治療も可とする」(ただし</li> </ul>

Page	旧文書	新文書
	<p>来院間隔を治療計画の中に示すこと)、「第1コースは入院とするが、第2コース以降は外来通院治療も可とする」、「入院治療・外来通院治療の別は問わない」などが考えられる。</p>	<p>この場合適切な来院間隔を治療計画の中に示すこと)、「第1コースは入院とするが、第2コース以降は外来通院治療も可とする」、「入院治療・外来通院治療の別は問わない」などが考えられる。</p>
<p>新:14 旧:13</p>	<p><b>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</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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 であるかが判るようにリスク/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」に記載する。</li> <li>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。</li> </ul>	<p><b>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</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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 であるかが判るようにリスク/ベネフィットバランスに関する要約を示す。冗長になることを避けるため、前項までの記載をそのまま再掲はしない。表にしてわかりやすく示すことは可。また、「まとめ」なので前項までに記載のない新しい情報を記載することは不可。臨床試験を行う意義は、「2.6.本試験の意義」に記載する。</li> <li>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。</li> </ul>
<p>新:14 旧:13</p>	<p><b>2.4.試験デザイン</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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、本試験の対象をどのように設定し、その対象に対してどういう指標で臨床的ベネフィット (clinical benefit) を測ることにしたかというエンドポイントの設定根拠と、それがどれくらいの値になれば標準治療とみなせる、または第 III 相試験に進む価値があると判断することにしたのかという decision criteria+臨床的仮説を記述する。</li> <li>以下の項目について、第 3 レベルの章に分割して記述の中に盛り込むことが望ましい。</li> </ul>	<p><b>2.4. 試験デザイン</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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、本試験の対象をどのように設定し、その対象に対してどういう指標で臨床的ベネフィット (clinical benefit) を測ることにしたかというエンドポイントの設定根拠と、それがどれくらいの値になれば新たな標準治療とみなせる、または第 III 相試験に進む価値があると判断することにしたのかという判断規準 (decision criteria) を記述する。</li> <li>以下の項目について、第 3 レベルの章に分割して記述の中に盛り込むことが望ましい。</li> </ul>
<p>新:14 旧:14</p>	<p><b>2.4.1.計画されている第 III 相試験デザイン(第 II 相試験の場合)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>集学的治療の phase-II の場合、試験デザインの妥当性を検討するには、その試験で positive な結果が得られた場合に予定されている phase-III デザインの情報が必要であるため、phase-III で予定されている対照群の治療 (標準治療) や primary endpoint などの試験概略を示す。</li> </ul>	<p><b>2.4.1.計画されている第 III 相試験デザイン(第 II 相試験の場合)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>集学的治療の第 II 相試験の場合、試験デザインの妥当性を検討するには、その試験で positive な結果が得られた場合に予定されている第 III 相試験のデザインの情報が必要であるため、第 III 相試験で予定されている対照群の治療 (標準治療) や primary endpoint などの試験概略を示す。</li> <li>第 III 相試験では本項は不要。</li> </ul>
<p>新:14 旧:14</p>	<p><b>2.4.2.エンドポイントの設定根拠</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>エンドポイントの設定根拠について記載する。特に、Phase-III で全生存期間以外を primary endpoint にする場合や、phase-II で奏効割合以外を primary endpoint にする場合は、その妥当性を説明すること。</li> </ul>	<p><b>2.4.2.エンドポイントの設定根拠</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>エンドポイントの設定根拠について記載する。特に、第 III 相試験で全生存期間以外を primary endpoint にする場合や、第 II 相試験で奏効割合以外を primary endpoint にする場合は、その妥当性を説明すること (true endpoint として用いる時には測られる患者のベネフィットについて記載し、surrogate endpoint とし</li> </ul>

Page	旧文書	新文書
		<p>て用いる場合には OS に対する surrogacy について記載する)。</p> <p>例) 第Ⅲ相試験: 全生存期間・非劣性</p> <p>本試験は切除可能胸部食道癌を対象とし、標準治療である開胸食道切除手術に対して、胸腔鏡下食道切除術の非劣性を検証することを目的とした第Ⅲ相試験である。胸腔鏡下食道切除術は短期・長期の安全性については開胸食道切除手術に優ることが期待できるが、有効性においては劣る可能性もあり、両術式の優劣を決定するには安全性と有効性のバランスの総合評価が必要であり、全生存期間による評価が最も適しており、かつ、食道癌において全生存期間の surrogate endpoint となる指標は確立していないことから、真の endpoint である全生存期間を primary endpoint とした。</p> <p>例) 第Ⅱ相試験: 無病生存期間・優越性</p> <p>本試験の primary endpoint は無病生存期間 (DFS: Disease-free survival) とする。</p> <p>Sargent らは、大腸癌術後補助化学療法の 18 のランダム化比較試験の統合解析を行い、大腸癌の術後補助化学療法の臨床試験において、無病生存期間が全生存期間の surrogate endpoint として妥当であることを示した。この統合解析では 3 年無病生存割合の点推定値が 5 年生存割合の点推定値とほぼ一致することも示されており、primary endpoint を無病生存期間とし、3 年の追跡期間の後に主たる解析を行うことの妥当性を示している。なお、この統合解析では無病生存期間における二次がんの定義が試験毎に異なることから二次がんをイベントとせず再発・死亡のみをイベントとした無病生存期間 (JCOG での無再発生存期間に相当) の surrogacy を示している。この統合解析の結果のみをみれば JCOG の標準定義における無再発生存期間を全生存期間の surrogate endpoint として用いるべきであるが、多くの大腸癌の術後補助化学療法の臨床試験では二次がんもイベントに含めた無病生存期間が用いられている。本試験では JCOG0205 や米国 NSABP の定義と同じく、あらゆる二次がんをイベントに含んだ無病生存期間を primary endpoint とするが、これは主な転移形式のひとつである肺転移において、肺原発の二次がんであるか肺転移であるかの区別がつきにくいことが主な理由である。なお、無病生存期間の定義の中には大腸の多発癌のみをイベントにする定義もあるが (MOSAIC 試験等)、この定義では肺原発と肺転移の区別がつきにくいという問題は解決されない。Sargent らの統合解析で二次がんをイベントから除いた理由も試験毎に定義が異</p>

Page	旧文書	新文書
		<p>なることが理由であるため、本試験では JCOG の標準的な定義に従った、あらゆる二次がん(ただし carcinoma in situ や粘膜内癌は除く)をイベントに含めた無病生存期間を primary endpoint に設定した。ただし、無再発生存期間も secondary endpoints のひとつとして算出する。</p>
<p>新:15 旧:14</p>	<p><b>2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>例)Phase-III 従って、本試験では 5 年生存割合として XX%の上乗せ効果を期待することとし、両群の全生存期間の真の差が 5 年生存割合で XX%に相当する差より小さければ、臨床的に意義なしと判断することとした。 以上のパラメータを用いて後述(「12.2.予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)する考察に基づいて必要登録数を計算し、登録期間〇年、追跡期間△年として、両群計 XXX 例を登録予定登録数とした。</li> </ul>	<p><b>2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床的仮説(clinical question)と判断規準(decision criteria)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。</li> <li>例)第 III 相試験 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)群に対して上回る。」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。</li> <li>例)第 III 相試験 従って、本試験では 5 年生存割合として XX%の上乗せ効果を期待することとし、両群の全生存期間の真の差が 5 年生存割合で XX%に相当する差より小さければ、臨床的に意義なしと判断することとした。 以上のパラメータを用いて後述(「12.2.予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)する考察に基づいて必要登録数を計算し、登録期間〇年、追跡期間△年として、両群計 XXX 例を予定登録数とした。</li> </ul>
<p>新:15 旧:14</p>	<p><b>2.4.4.患者登録見込み</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>当該疾患に対する過去の登録状況*や予測集積状況を示し、予定登録期間内に予定登録数が集積可能であることを述べる。</li> <li>*当該グループの JCOG スタディによる登録実績がある場合はそれを最優先する。</li> <li>同一疾患に対して当該グループで他に臨床試験を行っている場合は、その試験と対象が重複しないことを明記する。やむを得ず重複する場合はその旨を</li> </ul>	<p><b>2.4.4.患者登録見込み</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>当該疾患に対する過去の試験の登録状況*や予測集積状況を示し、予定登録期間内に予定登録数が集積可能であることを述べる。過去の試験の登録実績ではなく診療患者数に基づいて見込む場合には、当該がん種の診療患者数、うち本試験の対象病期の患者数、うち本試験の適格患者数(または適格である割合)を示し、それに見込み同意取得割合を掛けて年間見込み登録数を算出する。</li> <li>*当該グループの JCOG スタディによる登録実績がある場合はそれを最優先する。</li> <li>同一疾患に対して当該グループで他に臨床試験を行っている場合は、その試験と対象が重複しないことを明記する。やむを得ず重複する場合はその旨を説明すること。JCOG の試験でなくても当該グループの参加施設が参加してい</li> </ul>



Page	旧文書	新文書
	<p>説明すること。JCOG の試験でなくても当該グループの参加施設が参加している他の大きな試験(市販後臨床試験など)がある場合は、それとの関係も記述する。</p>	<p>る他の大きな試験(製造販売後臨床試験など)がある場合は、それとの関係も記述する。</p>
<p>新:16 旧:14</p>	<p><b>2.4.5. 割付調整因子設定の根拠</b></p> <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。従って、ここでは全生存期間が primary endpoint である第Ⅲ相試験においては過去の全生存期間に関する予後因子の evidence が述べられ、無再発生存期間が primary endpoint である第Ⅲ相試験においては再発に関する予後因子の 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共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。</li> <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、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。</li> <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、この方法は各層毎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毎の被験者数・各層毎に観察されるイベント数が少ない場合には</li> </ul>	<p><b>2.4.5. 割付調整因子設定の根拠</b></p> <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。従って、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 <b>エビデンス</b> 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 <b>エビデンス</b> 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共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。</li> <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、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 <b>を踏まえた上で、それでもなんらかの目安はあった方がよいとの考察の下</b>、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。</li> <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 <b>ログランク</b> 検定としており、この方法は各層毎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毎の被験者数・各層毎に観察されるイベント数が少ない場合には</li> </ul>



Page	旧文書	新文書
	<p>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。</p>	<p>は解析上支障が生じ得る。そのような場合には、層別 <b>ログランク</b> 検定を行う際に割付調整因子の複数の層を併合して解析を行う、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。</p>
<p>新:17 旧:15</p>	<p><b>2.4.6. 病理中央診断について</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>病理中央診断を行う研究においては、対象がん種の病理診断上の特性(例: 診断の困難性、施設診断のバラツキの現状など)と中央病理診断が必要な理由、および中央診断を行う項目の概要を記述する。</li> </ul>	<p><b>2.4.6. 病理中央診断について</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>病理中央診断を行う研究においては、対象がん種の病理診断上の特性(例: 診断の困難性、施設診断のバラツキの現状など)と病理 <b>中央</b> 診断が必要な理由、および中央診断を行う項目の概要を記述する。</li> </ul>
<p>新:17 旧:15</p>	<p><b>2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>通常、「予期される expected」は、好ましいものか好ましくないものかを問わず「evidenceをもって予想できる」の意であり、「予期される有害事象」はこの意味で用いられる。一方、ここで言う「予想される foreseeable/anticipated」とは、必ずしも evidenceがあるもののみに限らず、論理的に推定・推察し得る利益や危険も含まれる。</li> </ul>	<p><b>2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>通常、「予期される [expected]」は、好ましいものか好ましくないものかを問わず「<b>エビデンス</b>をもって予想できる」の意であり、「予期される有害事象」はこの意味で用いられる。一方、ここで言う「予想される foreseeable/_anticipated」とは、必ずしも <b>エビデンス</b>があるもののみに限らず、論理的に推定・推察し得る利益や危険も含まれる。</li> </ul>
<p>新:17 旧:16</p>	<p><b>2.5.2. 予想される危険と不利益</b></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、<b>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共に、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。</b></p>	<p><b>2.5.1. 予想される危険と不利益</b></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、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共に、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「<b>JCTN 有害事象報告ガイドライン</b>」、<b>「JCOG 臨床安全性情報取扱いガイドライン」</b>、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>新:18 旧:17</p>	<p><b>2.6. 本試験の意義</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本項には、本試験を行うことにより得られる知見の重要性を主張する記述を総括的に記述する。すなわち、将来の患者に対するベネフィットに関して本試験が貢献しうる点を主張する。</li> <li>特に phase-III の場合は、positive results が得られた時のインパクトだけでなく、negative results に終わった際にも重要な知見となり得ることを記述すること。</li> </ul>	<p><b>2.6. 本試験の意義</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本項には、本試験を行うことにより得られる知見の重要性を主張する記述を総括的に記述する。すなわち、将来の患者に対するベネフィットに関して本試験が貢献しうる点を主張する。<b>ただし、「非常に意義は大きい」や「極めて重要である」といった自画自賛は避けること。</b></li> <li>特に <b>第 III 相試験</b> の場合は、positive results が得られた時のインパクトだけで</li> </ul>

Page	旧文書	新文書
	<p>言い換えれば、negative results に終わった時に有用な臨床的結論が得られない phase-III は意味がない。</p>	<p>なく、negative results に終わった際にも重要な知見となり得ることを記述すること。言い換えれば、negative results に終わった時に有用な臨床的結論が得られない第Ⅲ相試験は social/scientific value が低いと言える。</p>
<p>新:18 旧:17</p>	<p><b>2.8.JCOG バイオバンクプロジェクト</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・プロトコル立案・作成時点でバイオバンクプロジェクト参加の意志を明記すること。</li> </ul> <p><b>【参加しない場合】</b> 本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトへは参加しない。</p> <p><b>【参加する場合】</b> 本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトに参加する。</p> <p>JCOG バイオバンクプロジェクトは、事前に計画された試料解析研究の有無によらず、JCOG で実施される臨床試験に登録された患者の試料を収集して一括保管し、将来実施される試料解析研究に試料、および本体研究を通じて得られた診療情報を適切に提供することを目的として実施される。</p> <p>対象は、本試験への参加に同意した患者のうち、JCOG バイオバンクへの試料の提供と将来の試料解析研究での利用について同意(以下、バンキングへの同意)が得られた患者である。</p> <p>収集する試料は全血と日常診療における保存病理組織である。血液から分離・抽出された血漿・DNA が JCOG バイオバンクで保管され、将来実施される試料解析研究へ提供されることとなる。また、手術や生検・臨床検査等の日常診療における保存病理組織も収集予定であるが、当該患者の診療に支障なく提供可能な保存組織の有無の判断や、病理組織の種類、標本作製方法および組織量等、また収集の時期・方法等の具体的な運用方法は現時点では未定である。従って、診療後の保存病理組織利用に関する同意はバンキングへの同意時に得おくこととするが、実際の収集は、後述の JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書の改訂を行い、詳細を定めた上で開始する。</p>	<p><b>2.8. JCOG バイオバンク・ジャパン(BBJ)連携バイオバンク</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・プロトコル立案・作成時点で全 JCOG 試験共通のプロトコルに基づく JCOG-BBJ 連携バイオバンクでの血液試料(DNA・血漿)のバンキング(以下、「共通バンキング」と呼ぶ)への参加の意志を明記すること。</li> </ul> <p><b>【参加しない場合】</b> 本試験は、全 JCOG 試験共通のプロトコルに基づく JCOG-BBJ 連携バイオバンクでの血液試料(DNA・血漿)のバンキングへは参加しない。</p> <p><b>【参加する場合】</b> 本試験は、全 JCOG 試験共通のプロトコルに基づく JCOG-BBJ 連携バイオバンクでの血液試料(DNA・血漿)のバンキング(以下、「共通バンキング」と呼ぶ)に参加する。</p> <p>JCOG-BBJ 連携バイオバンクにおける共通バンキングは、事前に計画された試料解析研究の有無によらず、JCOG で実施される臨床試験に登録された患者の試料を収集して一括保管し、将来実施される試料解析研究に試料、および本体研究を通じて得られた診療情報を適切に提供することを目的として実施される。</p> <p>対象は、本試験への参加に同意した患者のうち、JCOG-BBJ 連携バイオバンクへの試料の提供と将来の試料解析研究での利用について同意(以下、バンキングへの同意)が得られた患者である。</p> <p>共通バンキングで収集する試料は、全血と日常診療における保存病理組織である。血液から分離・抽出された血漿・DNA が JCOG-BBJ 連携バイオバンクで保管され、将来実施される試料解析研究へ提供されることとなる。また、手術や生検・臨床検査等の日常診療における保存病理組織も将来の試料解析研究で使用され得るものの、研究によって必要な病理組織の種類、標本作製方法および組織量は異なり、前向きに一定の方法で病理組織をバンキングすることが効率的であるとのコンセンサスは必ずしも得られていない。さらに保存病理組織から薄切した標本を長期保存する場合、試料が劣化(DNA が断片化)するとの意見もある。これらの問題を JCOG と BBJ 関係者で協議した結果、診療後の保存病理組織に関しては将来の利用についての同意のみを得ることとし、実際の収集は、個別に実施計画書を作成し、研究内容に最も適した手順を実施計画書に定めたうえで開始する。</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>試料の収集、保管、および将来実施される試料解析研究への試料提供方法の詳細な手順は、全 JCOG 試験共通の「JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書」に定められている。JCOG バイオバンクプロジェクトに参加するには、参加施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。</p> <p>なお、将来 JCOG バイオバンクに保管された試料を用いて試料解析研究を行う際は、「試料解析研究実施計画書」を新たに作成の上、JCOG プロトコル審査委員会および試料解析研究に関わる施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。</p>	<p><b>共通バンキングにおける</b>試料の収集、保管、および将来実施される試料解析研究への試料提供方法の詳細な手順は、全 JCOG 試験共通の「JCOG バイオバンク・ジャパン連携バイオバンク実施計画書」に定められている。JCOG <b>BBJ 連携</b>バイオバンクの<b>共通バンキング</b>に参加するには、参加施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。</p> <p>なお、将来 JCOG <b>BBJ 連携</b>バイオバンクに保管された試料を用いて試料解析研究を行う際は、「試料解析研究実施計画書」を新たに作成の上、JCOG プロトコル審査委員会および試料解析研究に関わる施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。</p>
<p>新:20 旧:18</p>	<p><b>3.本試験で用いる規準・定義</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>試験の対象集団を規定する上での stage や疾患の程度・拡がりを診断する規準を記載する。</li> <li>原則として、患者選択(適格規準)や割付調整因子、治療前評価項目に関係する規準や定義が該当する。「切除不能胃がん」、「進行乳がん」、非ホジキンリンパ腫における International Index などが例としてあげられる。効果判定規準はこの章ではなく「11.1.効果判定」に記載する。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。</li> </ul>	<p><b>3. 本試験で用いる規準・定義</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>試験の対象集団を規定する上での stage や疾患の程度・拡がりを診断する規準を記載する。</li> <li>原則として、患者選択(適格規準)や割付調整因子、治療前評価項目に関係する規準や定義が該当する。「切除不能胃がん」、「進行乳がん」、非ホジキンリンパ腫における International <b>Prognostic</b> Index などが例としてあげられる。効果判定規準はこの章ではなく「11.1.効果判定」に記載する。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。</li> </ul>
<p>新:21 旧:19</p>	<p><b>4.患者選択規準</b></p> <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)、試験に必要な有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと判断される(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。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るべきと考えるのである。</li> <li>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</li> </ul>	<p><b>4. 患者選択規準</b></p> <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)、試験に必要な有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと判断される<b>対象を除外する</b>(科学的側面)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。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るべきと考えるのである。</li> <li>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</li> </ul>

Page	旧文書	新文書
	<p>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)。試験の目的である治療効果の評価に適切な集団を選択する適格規準を設定しなければならない。またエンドポイントの評価ができない患者(測定可能病変がない)や、規定のプロトコル治療の一部があらかじめ行えないことが判っている(髄液注入療法を含む治療レジメンの試験におけるクモ膜下出血の既往など)患者が適切に除外される適格規準、除外規準を設定する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul> <p>以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。</p>	<p>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)。試験の目的である治療効果の評価に適切な集団を選択する適格規準を設定しなければならない。またエンドポイントの評価ができない患者(測定可能病変がない)や、規定のプロトコル治療の一部があらかじめ行えないことが判っている(髄液注入療法を含む治療レジメンの試験におけるクモ膜下出血の既往など)患者が適切に除外される適格規準、除外規準を設定する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>一般化可能性/外的妥当性について、「特定の施設に限って試験を行った場合、その結果は日本全体には外挿できないことから標準治療とは言えないのではないか」といった質問を受けることがある。例えば、手術手技の試験において、技術認定を受けた外科医に術者を限るといった場合が挙げられる。こうした制限を設けることは、まだ一般には普及していない難度の高い新しい技術を要する実験的治療に伴う患者リスクを最小化するという倫理的側面が第一義であるが、その新しい技術が有効性で真に優れたものである時に、技術が未熟な術者が加わることでその技術の真の有効性が正しく評価されないという科学的側面(比較可能性/内的妥当性)もある。また、試験によってその技術の有用性が検証された場合には、その治療を行うことが患者にとってはベネフィットになるのだから、訓練・教育を推進して均てん化することにより当該技術は「患者に第一選択として推奨すべき標準治療」となり得るし、そうすべきである。広く普及させることが困難な場合は、例えばがん診療連携拠点病院に患者を集約するなどの対策を講じるべきである。いずれにせよそれは当該疾患の専門家集団による試験後の努力・活動の問題であって、「一定レベルの技術を有する特定の施設に限って試験を行うこと」を妨げる理由にはならない。JCOG では「日本全国どこでもできる治療」を標準治療とするというスタンスを取らない。</li> <li>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。</li> </ul> <p>以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。</p>



Page	旧文書	新文書
新:21 旧:19	<p><b>4.1.適格規準(組み入れ規準)</b></p> <p>9) 臓器機能(臨床検査値): Laboratory tests                      例)登録前14日以内の最新の検査値(登録日の2週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 白血球数<math>\geq 3,000/\text{mm}^3</math></li> <li>② 好中球数<math>\geq 1,500/\text{mm}^3</math></li> <li>③ ヘモグロビン<math>\geq 8.0 \text{ g/dL}</math></li> <li>④ 血小板数<math>\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3</math></li> <li>⑤ 総ビリルビン<math>\leq 1.5 \text{ mg/dL}</math></li> <li>⑥ AST(GOT) <math>\leq 100 \text{ IU/L}</math></li> <li>⑦ ALT(GPT) <math>\leq 100 \text{ IU/L}</math></li> <li>⑧ 血清クレアチニン<math>\leq 1.3 \text{ mg/dL}</math></li> <li>⑨ クレアチンクリアランス*<math>\geq 70 \text{ mL/min}</math></li> </ul>	<p><b>4.1. 適格規準(組み入れ規準)</b></p> <p>9) 臓器機能(臨床検査値): Laboratory tests                      例)登録前14日以内の最新の検査値(登録日の2週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>① 白血球数<math>\geq 3,000/\text{mm}^3</math></li> <li>② 好中球数<math>\geq 1,500/\text{mm}^3</math></li> <li>③ ヘモグロビン<math>\geq 10.0 \text{ g/dL}</math>(登録に用いた検査の採血日前14日以内に輸血を行っていないこと)</li> <li>④ 血小板数<math>\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3</math></li> <li>⑤ 総ビリルビン<math>\leq 1.5 \text{ mg/dL}</math></li> <li>⑥ AST(GOT) <math>\leq 100 \text{ IU/L}</math></li> <li>⑦ ALT(GPT) <math>\leq 100 \text{ IU/L}</math></li> <li>⑧ 血清クレアチニン<math>\leq 1.3 \text{ mg/dL}</math></li> <li>⑨ クレアチンクリアランス*<math>\geq 70 \text{ mL/min}</math></li> <li>⑩ <math>\text{SpO}_2 \geq 95\%</math></li> </ul>
新:25 旧:21	<p><b>4.2.除外規準</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。</li> </ul> <p>以下の 1)~6)は原則として含めることとするが、解説を参考に必要な場合には修飾を加えること。</p>	<p><b>4.2. 除外規準</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。<u>目安は、日常の診療記録により該当する/しないが容易に判断できること、である。</u></li> </ul> <p>以下の 1)~6)は原則として含めることとするが、解説を参考に必要な場合には修飾を加えること。</p>



Page	旧文書	新文書
新:30 旧:27	<p><b>6. プロトコール治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>試験で評価する「プロトコール治療」の定義と全体像を説明した上で、個々の治療内容を群別(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。</li> <li>特に複数のレジメンや複数のモダリティによる治療レジメンの場合、「<b>プロトコール治療</b>」の定義を明確に行う。後治療との区別も明確に定義する。</li> <li>複数コースからなる治療レジメンの場合、何コースをもって「プロトコール治療完了」とみなすかを明記する。</li> <li>「登録時に適格規準を満たしたが治療開始前に検査値が適格規準を満たさなくなった」という場合、治療を開始してもプロトコール逸脱/違反とはならない。そのため、登録後の治療開始までの期間は十分に短く決める必要がある。十分短く設定しても、治療開始前に臓器機能の検査値が悪化して担当医判断により治療を開始せず「プロトコール治療中止」となる場合もあり得るが、それが頻発するようなら適格規準を再検討する必要がある(ごく少数例生じるのは問題とならない)。なお Southwest Oncology Group (SWOG)においては、「登録当日または登録翌日」に治療を開始しなければならないとしている。つまり治療開始予定日が登録当日か翌日でないと登録が受け付けられない。</li> </ul>	<p><b>6. プロトコール治療</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>試験で評価する「プロトコール治療」の定義と全体像を説明した上で、個々の治療内容を群別(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<b>してもよい</b>。</li> <li>特に複数のレジメンや複数のモダリティによる治療レジメンの場合、「<b>プロトコール治療</b>」の定義を明確に行う。後治療との区別も明確に定義する。</li> <li>複数コースからなる治療レジメンの場合、何コースをもって「プロトコール治療完了」と<b>する</b>かを明記する。</li> <li>「登録時に適格規準を満たしたが治療開始前に検査値が適格規準を満たさなくなった」という場合、治療を開始してもプロトコール逸脱/違反とはならない。そのため、登録後の治療開始までの期間は十分に短く決める必要がある。十分短く設定しても、治療開始前に臓器機能の検査値が悪化して担当医判断により治療を開始せず「プロトコール治療中止」となる場合もあり得るが、それが頻発するようなら適格規準を再検討する必要がある(ごく少数例生じるのは問題とならない)。なお Southwest Oncology Group (SWOG)においては、「登録当日または登録翌日」に治療を開始しなければならないとしている。つまり治療開始予定日が登録当日か翌日でないと登録が<b>できない</b>。</li> </ul>
新:35 旧:32	<p><b>6.1.2. プロトコール治療中止の規準</b>                      プロトコール治療中止日は、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ール治療中止と判断した日とする。</p>	<p><b>6.1.2. プロトコール治療中止の規準</b>                      プロトコール治療中止日は、6.2.2.5)の場合死亡日、<b>登録後不適格が判明した場合は担当医が不適格と判断した日</b>、それ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。</p>
新:36 旧:32	<p><b>6.3. 治療変更規準</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>延期 delay</b>                      投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。                      延期可能な期間を明記すること                      例-                      投与開始予定日より3週を越えても次コース開始規準を満たさない場合、プロトコール治療中止とする。</li> <li><b>中止-terminate</b>                      治療全体または特定の薬剤やモダリティの永久的・継続的取りやめ。再開しない。</li> </ul>	<p><b>6.3. 治療変更規準</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>延期 delay</b>                      投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。                      延期可能な期間を明記すること</li> <li><b>中止 terminate</b>                      治療全体または特定の薬剤やモダリティの永久的・継続的取りやめ。再開しない。</li> </ul>

Page	旧文書	新文書
	<p><b>治療変更規準作成のヒント</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>治療変更規準はできる限りシンプルで明確、かつ臨床的に妥当なものでなければならないが、実際には、薬剤の特性、治療レジメンの特徴、認可された用量・用法など、考慮すべきパラメータが非常に多く、プロトコル作成の中でももっとも難しい部分と言える。</li> <li>説明は箇条書きが望ましい。</li> <li>Grade を用いて規定する場合、当該 Grade の定義を冗長にならない範囲で記述する。</li> <li>論理的な変更規準を作成するには枝分かれ図、いわゆる“decision tree”を作成することを推奨する。プロトコル本文や付表にシエーマとして decision tree を付してもよい。逆に、tree が書けない変更規準は論理的でないと言えるし、tree が複雑になり過ぎる場合は逸脱/違反が必発するだろう。</li> <li>「コース開始規準」と「減量/中止規準」に分けて規定する。</li> <li>好中球数を治療変更規準に用いる場合、幼若好中球を含む全好中球数とするのか、成熟好中球（桿状核球＋分節核球）のみをカウントする ANC (Absolute Neutrophil Count)を用いるのか明記すること。JCOG の標準は後者である。</li> </ul> <p><b>コース開始規準:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>次コースを開始しても安全と思われる程度に臓器機能が回復していることを確認するための指標であり、開始当日またはその前日(または 3 日前など)までに満たすべき臨床検査値の値などとして決定する。</li> <li>外来治療があり得る場合、当日の検査値のうち、血算は検査値を確認してから投与の可否や減量の有無を決定できても、生化学検査は投与までに検査結果が判明しないことが多いため、当日(や直近)の検査値を用いて規定することが不適切となる。この点を考慮して規定すること。</li> <li>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</li> </ul>	<p><b>例:</b> 投与開始予定日より3週を越えても次コース開始規準を満たさない場合、プロトコル治療中止とする。</p> <p><b>治療変更規準作成のヒント</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>治療変更規準はできる限りシンプルで明確、かつ臨床的に妥当なものでなければならないが、実際には、薬剤の特性、治療レジメンの特徴、認可された用量・用法など、考慮すべきパラメータが非常に多く、プロトコル作成の中でももっとも難しい部分と言える。</li> <li>説明は箇条書きが望ましい。</li> <li>Grade を用いて規定する場合、当該 Grade の定義を冗長にならない範囲で記述する。</li> <li>論理的な変更規準を作成するには枝分かれ図、いわゆる“decision tree”を作成することを推奨する。プロトコル本文や付表にシエーマとして decision tree を付してもよい。逆に、tree が書けない変更規準は論理的でないと言えるし、tree が複雑になり過ぎる場合は逸脱/違反が<b>頻</b>発するだろう。</li> <li>「コース開始規準」と「減量/中止規準」に分けて規定する。</li> <li>好中球数を治療変更規準に用いる場合、幼若好中球を含む全好中球数とするのか、成熟好中球（桿状核球＋分節核球）のみをカウントする ANC (Absolute Neutrophil Count)を用いるのか明記すること。JCOG の標準は後者である。</li> </ul> <p><b>コース開始規準:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>次コースを開始しても安全と思われる程度に臓器機能が回復していることを確認するための指標であり、開始当日またはその前日(または 3 日前など)までに満たすべき臨床検査値の値などとして決定する。</li> <li>外来治療<b>の</b>場合、当日の検査値のうち、血算は検査値を確認してから投与の可否や減量の有無を決定できても、生化学検査は投与までに検査結果が判明しないことも<b>ある</b>ため、当日(や直近)の検査値を用いて規定することが不適切な<b>場合がある</b>。この点を考慮して規定すること。</li> <li>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</li> </ul>
<p>新:41 旧:38</p>	<p><b>6.4.1.規定とする併用療法・支持療法</b></p> <p><b>2)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</b></p>	<p><b>6.4.1.規定とする併用療法・支持療法</b></p> <p><b>2)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</b></p>

Page	旧文書	新文書
	<p>i) 化学療法開始前の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HBs 抗原陽性例を対象に含む場合は、以下の記載を使用する。             <ol style="list-style-type: none"> <li><b>①化学療法開始前に行う検査:HBV-DNA 定量</b> 化学療法開始前に最低1回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。HBV-DNA 定量は、リアルタイム PCR 法により実施する。</li> <li><b>②支持療法(核酸アナログ予防投与)の用法・用量</b> 「1)HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法」における核酸アナログ(エンテカビルもしくはテノホビル)の用法・用量に従う。核酸アナログ投与中止の条件も同じ。</li> <li><b>③モニタリング:HBV-DNA 定量(核酸アナログ投与中および投与終了後)</b> 核酸アナログ投与中、投与中止後のモニタリングの間隔は「1)HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法」の規定に従う。</li> </ol> </li> <li>HBs 抗原陽性例を除外する場合は、以下の記載を使用する。             <ol style="list-style-type: none"> <li><b>①化学療法開始前に行う検査:HBV-DNA 定量</b> 化学療法開始前に最低1回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。HBV-DNA 定量は、リアルタイム PCR 法により実施する。</li> <li><b>②支持療法(核酸アナログ予防投与)の用法・用量</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>使用薬剤                             <ul style="list-style-type: none"> <li>エンテカビル (プリストル・マイヤーズ:バラクルード錠 0.5 mg)</li> <li>テノホビル (グラクソ・スミスクライン:テノゼット錠 300 mg)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li><b>③モニタリング:HBV-DNA 定量(核酸アナログ投与中および投与終了後)</b></li> </ol> </li> </ul>	<p><b>化学療法開始前に最低1回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。HBV-DNA 定量は、リアルタイム PCR 法により実施する。</b></p> <p>i) 化学療法開始前の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HBs 抗原陽性例を対象に含む場合は、以下の記載を使用する。             <ol style="list-style-type: none"> <li><b>①支持療法(核酸アナログ予防投与)の用法・用量</b> 「1)HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法」における核酸アナログ(エンテカビルもしくはテノホビル)の用法・用量に従う。核酸アナログ投与中止の条件も同じ。</li> <li><b>②モニタリング:HBV-DNA 定量(核酸アナログ投与中および投与終了後)</b> 核酸アナログ投与中、投与中止後のモニタリングの間隔は「1)HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法」の規定に従う。</li> </ol> </li> <li>HBs 抗原陽性例を除外する場合は、以下の記載を使用する。             <ol style="list-style-type: none"> <li><b>①支持療法(核酸アナログ予防投与)の用法・用量</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>使用薬剤                             <ul style="list-style-type: none"> <li>エンテカビル (プリストル・マイヤーズ:バラクルード錠 0.5 mg)</li> <li>テノホビル (グラクソ・スミスクライン:テノゼット錠 300 mg)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li><b>②モニタリング:HBV-DNA 定量(核酸アナログ投与中および投与終了後)</b></li> </ol> </li> </ul>
<p>新:45 旧:40</p>	<p>6.4.2.推奨される/推奨されない併用療法・支持療法 以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコル逸脱とはしない。</p> <p><b>1) G-CSF</b> G-CSF は下表に示す承認用法・用量に従って投与する。予防的投与は行わない。</p>	<p>6.4.2. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法 以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコル逸脱とはしない。</p> <p><b>1) 好中球減少時の発熱に対する対処</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>発熱性好中球減少症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)、ASCO によるガイドライン (2013) 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</li> </ul>

Page	旧文書	新文書
		<p>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。</p> <p>① 発熱性好中球減少症(FN)発症時の評価</p> <p>a) 好中球数が<math>500/\text{mm}^3</math>未満、または<math>1,000/\text{mm}^3</math>未満で48時間以内に<math>500/\text{mm}^3</math>未満に減少すると予測される状態で、かつ、腋窩温<math>37.5^\circ\text{C}</math>以上(口腔内温<math>38^\circ\text{C}</math>以上)の場合、速やかに重症度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。</p> <p>b) 重症度リスク評価は Multinational Association for Supportive Care in Cancer(MASCC)スコアリングシステム<sup>*1</sup>を参考にして行う。</p> <p>c) 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線検査を行う。</p> <p>d) 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、パチラス、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> <p>② 抗菌薬の使用</p> <p>a) 高リスク患者では、抗緑膿菌活性を有する<math>\beta</math>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上で適切な場合には外来治療も可とする。</p> <p>b) 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</p>

Page	旧文書	新文書
		<p>ついて検討し、原則として、好中球数が <math>500/\text{mm}^3</math> 以上に回復するまで抗菌薬を継続する。</p> <p>c) 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>d) 好中球数 <math>100/\text{mm}^3</math> 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>③ G-CSF の治療的投与 FN 発生時の G-CSF の治療的投与については、「6.4.5. 3) G-CSF の治療的投与」を参照すること</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>
旧:41	<p>開始時期</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球数 <math>1,000/\text{mm}^3</math> 未満で発熱(原則として <math>38^\circ\text{C}</math> 以上)がみられた時点</li> <li>・好中球数 <math>500/\text{mm}^3</math> 未満が観察された時点</li> <li>・前コースで好中球数 <math>1,000/\text{mm}^3</math> 未満で発熱(原則として <math>38^\circ\text{C}</math> 以上)がみられた場合や、</li> <li>・好中球数 <math>500/\text{mm}^3</math> 未満が観察された場合、同一の化学療法実施後に好中球数 <math>1,000/\text{mm}^3</math> 未満が観察された時点</li> </ul> <p>使用量 使用法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・フィルグラスチム: <math>50\mu\text{g}/\text{m}^2</math> を 1 日 1 回皮下注、または <math>100\mu\text{g}/\text{m}^2</math> を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・ナルトグラスチム: <math>1\mu\text{g}/\text{kg}</math> を 1 日 1 回皮下注、または <math>2\mu\text{g}/\text{kg}</math> を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・レノグラスチム: <math>2\mu\text{g}/\text{kg}</math> を 1 日 1 回皮下注、または <math>5\mu\text{g}/\text{kg}</math> を 1 日 1 回静脈投与</li> </ul> <p>中止時期</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球数が最低値を示す時期を経過後 <math>5,000/\text{mm}^3</math> 以上に達した場合は投与を中止する。</li> <li>・好中球数が <math>2,000/\text{mm}^3</math> 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤の中止、減量を検討する。</li> </ul>	
旧:41	<p><b>2) CDDP 投与当日の注意</b> CDDP 投与当日は、アミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン、非ステ</p>	



Page	旧文書	新文書
	<p style="text-align: center;"><b>ロイド系抗炎症薬を投与しない、または併用する際は慎重に投与を行う。</b></p> <p><b>3)好中球減少時の発熱に対する対処</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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「<del>JSMO 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン</del>」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、<del>JSMO ガイドライン</del>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。</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>① <del>好中球数が 500 /mm<sup>3</sup> 未満、または 1,000 /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°C 以上 (口腔内温 38°C 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。</del></li> <li>② <del>リスク評価は Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) スコアリングシステム<sup>※</sup>を参考にして行う。</del></li> <li>③ <del>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。</del></li> <li>④ <del>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上で適切な場合には外来治療も可とする。</del></li> <li>⑤ <del>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 500 /mm<sup>3</sup> 以上に回復するまで抗菌薬を継続する。</del></li> <li>⑥ <del>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</del></li> </ol>	

Page	旧文書	新文書
	<p><del>験的な抗真菌薬投与が推奨される。</del></p> <p><del>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。</del></p> <p><del>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。</del></p> <p><del>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。</del></p> <p><del>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。</del></p> <p><del>※ 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)</del></p>	
<p>新:46 旧:42</p>	<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 歳未満には適用しない」を削除した。</p> <p><b>4)インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ワクチン接種については、各種ガイドラインを参照し、臨床的な判断で投与することを推奨する。ワクチン接種を推奨する場合の記載例として以下に示す。試験により書き換え可能である。本項目を含めるかどうかは、試験毎に決定する。</li> </ul> <p>化学療法開始前や化学療法中、術前の予防接種の有用性や接種のタイム</p>	<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 歳未満には適用しない」を削除した。</p> <p><b>2)インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ワクチン接種については、各種ガイドラインを参照し、臨床的な判断で投与することを推奨する。ワクチン接種を推奨する場合の記載例として以下に示す。試験により書き換え可能である。本項目を含めるかどうかは、試験毎に決定する。</li> </ul> <p>化学療法開始前や化学療法中、術前の予防接種の有用性や接種のタイム</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>ングに関するエビデンスは明らかではない。しかし、免疫能低下患者では感染症が重篤になることが知られているため、米国感染症学会等のガイドラインに ならい、日本臨床腫瘍学会の「発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン」 (JSMO ガイドライン)でも、インフルエンザワクチンの接種は推奨グレード A、 肺炎球菌ワクチンの接種は推奨グレード B と記載されている。そのため、ワク チン接種のベネフィットが期待でき、かつ、安全性が確保されると判断される 場合には、プロトコル治療とワクチン接種の時期を考慮し、JSMO ガイドライン を参照してワクチンの接種を検討すること。</p>	<p>ングに関するエビデンスは明らかではない。しかし、免疫能低下患者では感染症が重篤になることが知られているため、米国感染症学会等のガイドラインに ならい、日本臨床腫瘍学会の「発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン」 (JSMO ガイドライン)でも、インフルエンザワクチンの接種は推奨グレード A、 肺炎球菌ワクチンの接種は推奨グレード B と記載されている。そのため、ワク チン接種のベネフィットが期待でき、かつ、安全性が確保されると判断される 場合には、プロトコル治療とワクチン接種の時期を考慮し、JSMO ガイドライン を参照してワクチンの接種を検討すること。</p> <p><b>3) CDDP 投与当日の注意</b> CDDP 投与当日は、アミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン、非ステロイ ド系抗炎症薬を投与しない、または併用する際は慎重に投与を行う。</p>
新:47		<p><b>6.4.3. 顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>G-CSF については、試験ごとに、一次予防的投与、二次予防的投与、治療的 投与、それぞれについて、推奨される、許容される、推奨されない、のいずれ かを選択して記載すること。</li> <li>バイオシミラーの使用を許容するかどうかについては、2013 年 12 月 21 日の JCOG 運営委員会で試験ごとに検討してプロトコルに明記することが決定さ れた。G-CSF 製剤のバイオシミラーの使用を許容する場合は以下の文章を当 該箇所に含めること。 ※本試験では G-CSF のバイオ後発品(バイオシミラー)の使用を許容する。</li> </ul> <p><b>1) G-CSF の一次予防的投与</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>G-CSF の使用に関する以下の解説部分は、日本癌治療学会から発行された 「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版」、2012 年に日本臨床腫瘍学会 (JSMO) から発行された「JSMO 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン」、および各薬剤の添付文書に準拠した。</li> <li>G-CSF の一次予防的投与*の推奨グレードは、「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版」、「JSMO 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン」ともに、レジ メンの FN 発症リスクの程度に応じて以下のように 3 段階に分けられている。 ※一次予防的投与: 抗がん剤治療の 1 コース目から、発熱性好中球減少症 を予防する目的で、好中球減少や発熱を確認することなく G-CSF を投与す ること。</li> </ul>

Page	旧文書	新文書			
新:47		<b>G-CSF の一次予防的投与の推奨グレード</b>			
		<b>レジメンの FN 発症リスク</b>  20%以上  10%以上 20%未 満  10%未満	<b>推奨グレード</b>  日本癌治療学会 G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版  推奨グレード A  推奨グレード B  推奨グレード D	JSMO 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン  推奨グレード A  推奨グレード B  推奨グレード C1	
新:47		<p>                             推奨グレード A: 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる                              推奨グレード B: 科学的根拠があり、行うよう勧められる                              推奨グレード C1: 科学的根拠は明確ではないが、行うよう勧められる                              推奨グレード D: 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないように勧められる                         </p> <ul style="list-style-type: none"> <li>「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版」の解説では、20%の閾値は厳密なエビデンスに裏打ちされたものではないため注意が必要であるとの記載もあるが、日本だけでなく、ASCO、EORTC、NCCN いずれのガイドラインでも、FN 発症リスクが 20%以上のレジメンを使用するときには G-CSF の一次予防的投与を推奨している。また、FN 発症リスクが 20%未満のレジメンについて、「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版」では、G-CSF 使用の意義は今後の検討課題であり、現時点では FN 発症リスクが 10-20%のレジメンについては、FN 発症または重症化リスクに基づく個別の判断が重視されると解説されている。そして、FN 発症のリスク因子として、「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版」では、ASCO、EORTC、NCCN の各ガイドラインで挙げられている項目に言及し、「JSMO 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン」では 4 項目が挙げられている。</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>FN 発症リスク因子</b></p>			
新:47		<b>ASCO</b> ・ 高齢者(65 歳以上) ・ PS 不良 ・ レジメンの異なる先行 化学療法における FN	<b>EORTC</b> ・ 高齢者(65 歳 以上) ・ 進行がん ・ レジメンの異	<b>NCCN</b> ・ 高齢者(65 歳以 上) ・ PS 不良 ・ 化学療法施行	<b>JSMO</b> ・ 高齢者(65 歳以 上) ・ 進行がん ・ 抗菌薬予防投

Page	旧文書	新文書			
		<p><u>の既往歴</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>広範囲放射線照射などの強い前治療</u></li> <li>• <u>放射線同時併用化学療法</u></li> <li>• <u>腫瘍の骨髄浸潤による血球減少</u></li> <li>• <u>栄養状態不良</u></li> <li>• <u>開放創や活動性感染</u></li> <li>• <u>進行がん</u></li> <li>• <u>重篤な合併症</u></li> </ul>	<p><u>なる先行化学療法におけるFNの既往歴</u></p>	<p><u>歴</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>放射線治療歴</u></li> <li>• <u>治療前好中球減少</u></li> <li>• <u>腫瘍の骨髄浸潤</u></li> <li>• <u>感染や開放創</u></li> <li>• <u>最近の手術歴</u></li> <li>• <u>腎障害</u></li> <li>• <u>肝障害(ビリルビン高値)</u></li> </ul>	<p><u>与なし</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>FNの既往歴</u></li> </ul>
新:48		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>以上より、JCOGプロトコルマニュアルでは、一次予防的投与が「推奨される場合」、「許容される場合」、「許容されない場合」の3つの記載例を以下に示す。2章、7章で記載する、プロトコル治療で予想されるFN発症頻度に基づいて検討し、いずれかを選択すること。また、ガイドラインに従うと一次予防的投与が推奨される場合であっても、がん種によっては一次予防的投与の使用が承認されていない場合や、レジメンの投与間隔によっては添付文書上の安全性に関する注意を満たすことができない場合もある。その場合は、予想されるFN発症リスクに基づいて一次予防的投与を推奨することができない理由も、以下の記載例に従って記述すること。</u></li> <li>• <u>推奨される場合の記載例</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>●群のFN発症リスクは20%以上であるため/●群のFN発症リスクは10-20%で対象はFN発症のリスク因子である●●を有するため、「G-CSF適正使用ガイドライン2013年版」、「JSMO発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン」に従い、G-CSFの一次予防的投与が推奨される。ただし、投与しなくてもプロトコル逸脱とはしない。</li> </ul> </li> <li>• <u>許容される場合の記載例</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>●群のFN発症リスクは20%以上であるため/FN発症リスクは10-20%で対象はFN発症のリスク因子である●●を有するため(リスクに応じて適切に理由を記述)、「G-CSF適正使用ガイドライン2013年版」、「JSMO発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン」に従うと、G-CSFの一次予防的投与が推奨される。ただし、本試験の対象疾患は予後が限られており、G-CSFの一次予防的投与よりは減量やスケジュール変更が優先される状況が多いため、G-CSF</li> </ul> </li> </ul>			



Page	旧文書	新文書								
		<p>の一次予防的投与は推奨しない。ただし、FN 発症のリスク因子である●●等を有する場合には G-CSF の一次予防的投与が許容される。</p> <p>表 6.4.5. G-CSF の一次予防的投与は下表に示す承認用法・用量に従って行う。</p>								
新:48		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1178 424 1294 564">薬剤</td> <td data-bbox="1294 424 2136 564"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグフィルグラスチム<sup>※1</sup></li> <li>・フィルグラスチム<sup>※2</sup></li> <li>・ナルトグラスチム<sup>※2</sup></li> <li>・レノグラスチム<sup>※2</sup></li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1178 564 1294 603">開始時期</td> <td data-bbox="1294 564 2136 603"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・がん化学療法剤投与終了後 24 時間以降</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1178 603 1294 884">使用量 使用法</td> <td data-bbox="1294 603 2136 884"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6 mg を化学療法 1 コースあたり 1 回皮下投与</li> <li>・フィルグラスチム: 50 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・ナルトグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1178 884 1294 1058">中止時期 (ペグフィ ルグラス チム以 外)</td> <td data-bbox="1294 884 2136 1058"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm<sup>3</sup> 以上に達した場合は投与を中止する。</li> <li>・好中球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤の中止、減量を検討する。</li> </ul> </td> </tr> </table>	薬剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグフィルグラスチム<sup>※1</sup></li> <li>・フィルグラスチム<sup>※2</sup></li> <li>・ナルトグラスチム<sup>※2</sup></li> <li>・レノグラスチム<sup>※2</sup></li> </ul>	開始時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・がん化学療法剤投与終了後 24 時間以降</li> </ul>	使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6 mg を化学療法 1 コースあたり 1 回皮下投与</li> <li>・フィルグラスチム: 50 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・ナルトグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> </ul>	中止時期 (ペグフィ ルグラス チム以 外)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm<sup>3</sup> 以上に達した場合は投与を中止する。</li> <li>・好中球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤の中止、減量を検討する。</li> </ul>
薬剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグフィルグラスチム<sup>※1</sup></li> <li>・フィルグラスチム<sup>※2</sup></li> <li>・ナルトグラスチム<sup>※2</sup></li> <li>・レノグラスチム<sup>※2</sup></li> </ul>									
開始時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・がん化学療法剤投与終了後 24 時間以降</li> </ul>									
使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6 mg を化学療法 1 コースあたり 1 回皮下投与</li> <li>・フィルグラスチム: 50 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・ナルトグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> </ul>									
中止時期 (ペグフィ ルグラス チム以 外)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm<sup>3</sup> 以上に達した場合は投与を中止する。</li> <li>・好中球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤の中止、減量を検討する。</li> </ul>									
新:48		<p>※1 添付文書の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉に「がん化学療法剤の投与開始 14 日前から投与終了後 24 時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない」とあるため、レジメンごとに使用が適切か確認すること。「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版 Ver.2」では、「抗がん薬投与と同日のペグフィルグラスチム投与は推奨されない」、「毎週投与の化学療法との併用でペグフィルグラスチムを使用することについても、その安全性や有効性は確立しておらず、推奨されない」とあり、「2 週毎または 3 週毎投与レジメンの抗がん薬投与終了から 24 時間以上経過したタイミングで、皮下注射により、1 サイクルあたり 1 回のみ投与される」とある。</p> <p>※2 添付文書上、急性白血病、悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍(睾丸腫瘍、卵巣腫瘍など)、神経芽細胞腫、小児がんでは、一次予防的投与が認められている。</p>								

Page	旧文書	新文書
		<p> <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>推奨されない場合の記載例</b>  <b>&lt;FN 発症リスクが 10%以上の場合&gt;</b>  <b>●群の FN 発症リスクは 20%以上であるため/FN 発症リスクは 10-20%で FN 発症のリスク因子である●●を有するため(リスクに応じて適切に理由を記述)、「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版」、「JSMO 発熱性好中球減少症(FN) 診療ガイドライン」に従うと、G-CSF の一次予防的投与が推奨される。しかし、フィルグラスチム、ナルトグラスチム、レノグラスチムのいずれの添付文書でも、本試験で対象とするがん種では一次予防的投与の使用は承認されていない。また、ベグフィルグラスチムはがん種を問わず一次予防的投与の使用が承認されているが、●群では抗がん剤を 1 週に 1 回投与するため、ベグフィルグラスチムの添付文書にある使用上の注意(がん化学療法剤の投与開始 14 日前から投与終了後 24 時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない)に基づくと、本試験では一次予防的投与は推奨されない。</b> </li> <li> <b>&lt;FN 発症リスクが 10%未満の場合&gt;</b>  <b>●群の FN 発症リスクは 10%未満であるため、「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版」、「JSMO 発熱性好中球減少症(FN) 診療ガイドライン」に従い、G-CSF の一次予防的投与は推奨されない。</b> </li> </ul> <p> <b>2) G-CSF の二次予防的投与</b> <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>前コースで発熱性好中球減少症を生じた場合、投与量減量など適切な処置をとらなければ G-CSF の二次予防的投与<sup>※1</sup>を行ったとしても次コース以降での FN 発症リスクは高いと考えられる。そのため、抗がん剤の減量やスケジュール変更を行うことが望ましい。また、G-CSF の二次予防的投与により生存期間が延長したという報告はないが、二次予防的投与を行うことで治療強度を維持し、結果として生存期間延長に寄与する可能性はある。そのため、抗がん剤の減量やスケジュール変更を行うことが望ましくない患者<sup>※2</sup>では、次コース以降で G-CSF の二次予防的投与を行うことを推奨する。JCOG プロトコルマニュアルでは、二次予防的投与が「推奨される場合」、「許容される場合」、「許容されない場合」の 3 つの記載例を以下に示す。試験毎に検討し、いずれかを選択すること。</b> <ul style="list-style-type: none"> <li> <b>※1 二次予防的投与: 抗がん剤治療において前コースで発熱性好中球減少症を生じたり、遷延性の好中球減少症で投与スケジュール</b> </li> </ul> </li> </ul> </p> </p>

Page	旧文書	新文書						
		<p>ルの延期が必要となったりした場合に、次コースで予防的に G-CSF を投与すること。</p> <p>※2 化学療法により「治癒」を含む十分な効果が期待でき、治療強度を下げない方がよいと考えられる疾患の患者。例えば、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫(中、高悪性)、乳がん(術後化学療法)、胚細胞腫瘍、絨毛がん、小細胞肺癌、急性白血病など。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 推奨される場合の記載例 前コースで発熱性好中球減少症を生じた場合、次コース以降での G-CSF の二次予防的投与が推奨される。ただし、投与しなくてもプロトコル逸脱とはしない。</li> <li>• 許容される場合の記載例 前コースで発熱性好中球減少症を生じた場合、G-CSF の二次予防的投与により生存期間が延長するというエビデンスは十分ではないが、次コース以降で G-CSF の二次予防的投与は許容される。</li> </ul> <p>G-CSF の二次予防的投与は下表に示す承認用法・用量に従って行う。</p>						
新:49		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1182 917 1294 949">薬剤</td> <td data-bbox="1294 917 2134 1050"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグフィルグラスチム<sup>※1</sup></li> <li>・フィルグラスチム</li> <li>・ナルトグラスチム</li> <li>・レノグラスチム</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1182 1058 1294 1090">開始時期</td> <td data-bbox="1294 1058 2134 1190"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグフィルグラスチム がん化学療法剤投与終了後 24 時間以降</li> <li>・フィルグラスチム、ナルトグラスチム、レノグラスチム 好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 未満が観察された時点</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1182 1198 1294 1262">使用量 使用法</td> <td data-bbox="1294 1198 2134 1468"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6 mg を化学療法 1 コースあたり 1 回皮下投与</li> <li>・フィルグラスチム: 50 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・ナルトグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> </ul> </td> </tr> </table>	薬剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグフィルグラスチム<sup>※1</sup></li> <li>・フィルグラスチム</li> <li>・ナルトグラスチム</li> <li>・レノグラスチム</li> </ul>	開始時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグフィルグラスチム がん化学療法剤投与終了後 24 時間以降</li> <li>・フィルグラスチム、ナルトグラスチム、レノグラスチム 好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 未満が観察された時点</li> </ul>	使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6 mg を化学療法 1 コースあたり 1 回皮下投与</li> <li>・フィルグラスチム: 50 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・ナルトグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> </ul>
薬剤	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグフィルグラスチム<sup>※1</sup></li> <li>・フィルグラスチム</li> <li>・ナルトグラスチム</li> <li>・レノグラスチム</li> </ul>							
開始時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグフィルグラスチム がん化学療法剤投与終了後 24 時間以降</li> <li>・フィルグラスチム、ナルトグラスチム、レノグラスチム 好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 未満が観察された時点</li> </ul>							
使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6 mg を化学療法 1 コースあたり 1 回皮下投与</li> <li>・フィルグラスチム: 50 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・ナルトグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> </ul>							

Page	旧文書	新文書
		<p><b>中止時期</b> (ペグフィ ルグラス チム以 外)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm<sup>3</sup> 以上に達した場合は投与を中止する。</li> <li>・好中球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 以上に回復し、感染症が疑われる症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤を中止または減量する。</li> </ul>
新:50		<p>※1 添付文書の&lt;用法・用量に関連する使用上の注意&gt;に「がん化学療法剤の投与開始 14 日前から投与終了後 24 時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない」とあるため、レジメンごとに使用が適切か確認すること。「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版 Ver.2」では、「抗がん薬投与と同日のペグフィルグラスチム投与は推奨されない」、「毎週投与の化学療法との併用でペグフィルグラスチムを使用することについても、その安全性や有効性は確立しておらず、推奨されない」とあり、「2 週毎または 3 週毎投与レジメンの抗がん薬投与終了から 24 時間以上経過したタイミングで、皮下注射により、1 サイクルあたり 1 回のみ投与される」とある</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨されない場合の記載例 前コースで発熱性好中球減少症を生じた場合、●●●●(試験毎に理由を記載)により抗がん剤の減量やスケジュール変更を行うことが望ましい。そのため、次コース以降で G-CSF の二次予防的投与は推奨されない。</li> </ul> <p><b>3) G-CSF の治療的投与</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 既に発症した発熱性好中球減少症に対して一律に治療的な G-CSF 投与を行うことは推奨されない。高齢者、肺炎、臓器障害などの重篤化する危険因子を有する患者において検討することは妥当である。 G-CSF の治療的投与は、下表に示す承認用法・用量に従って行う。</li> </ul>
新:50		<p><b>開始時期</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・好中球数 1,000/mm<sup>3</sup> 未満で発熱(原則として 38℃以上)がみられた時点</li> <li>・好中球数 500/mm<sup>3</sup> 未満が観察された時点</li> </ul> <p><b>使用量 使用法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・フィルグラスチム: 50 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・ナルトグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>・レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> </ul> <p>・好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm<sup>3</sup> 以上に達した場合は投</p>

Page	旧文書	新文書
		<p><b>中止時期</b> 与を中止する。                      ・好中球数が 2,000/mm<sup>3</sup> 以上に回復し、感染症が疑われる症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤を中止または減量する。</p>
<p>新:50 旧:43</p>	<p><b>6.5. 後治療</b>                      主たる解析や中間解析で、いずれかの治療群が良いと結論された場合（単群試験の場合）プロトコール治療が良い、または良くないと結論された場合）、必要に応じて試験に登録された患者に試験の結果を説明し、個々の患者の治療経過を考慮の上、最良と考えられる治療法を提供する。                      また、プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として（時間的余裕がない場合を除いて）、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループミーティングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。</p>	<p><b>6.5. 後治療</b>                      主たる解析や中間解析等により試験の主たる結論が判明した場合、必要に応じて試験に登録された患者に試験の結果を説明し、個々の患者の治療経過を考慮の上、最良と考えられる治療法を提供する。                      また、プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として（時間的余裕がない場合を除いて）、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループミーティングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。</p>
<p>新:52 旧:44</p>	<p><b>7. 予期される有害事象</b>  <b>7.1. 予期される有害反応</b>                      本試験において予期される有害反応は以下のとおり。                      ・併用化学療法の場合の薬物有害反応、外科手術・放射線治療の有害反応について記載する。Phase-III の場合は試験治療群だけでなく標準治療群についても予期される有害反応を記述する。                      ・複数のモダリティからなるレジメンの場合、それぞれのモダリティ別に記述した上で、併用することによって増強される可能性がある有害反応について特に注意して詳述する。頻度は文章で羅列するよりも表で簡潔にまとめることが推奨される。文献や添付文書により頻度が数値として判っている場合には数値を記述し、そうでない場合には「しばしば」「まれに」などで記述する。                      ・「重篤な有害反応」が予期される場合にその頻度が予期されたレベルよりも増</p>	<p><b>7. 予期される有害事象</b>  <b>7.2. 予期される有害反応</b>                      本試験において予期される有害反応は以下のとおり。                      ・併用化学療法の場合の薬物有害反応、外科手術・放射線治療の有害反応について記載する。第III相試験の場合は試験治療群だけでなく標準治療群についても予期される有害反応を記述する。                      ・複数のモダリティからなるレジメンの場合、それぞれのモダリティ別に記述した上で、併用することによって増強される可能性がある有害反応について特に注意して詳述する。頻度は文章で羅列するよりも表で簡潔にまとめることが推奨される。文献や添付文書により頻度が数値として判っている場合には数値を記述し、そうでない場合には「しばしば」「まれに」などで記述する。                      ・「重篤な有害反応」が予期される場合にその頻度が予期されたレベルよりも増</p>



Page	旧文書	新文書
	えている時、研究代表者から委員会への報告が必要となるため、可能な限りその頻度を数値で示しておくこと。	えている時、研究代表者から <b>効果・安全性評価委員会</b> への報告が必要となるため、可能な限りその頻度を数値で示しておくこと。
新:52 旧:44	<p>7.1.6. 標準治療群(A群)において予期される有害反応(<b>phase-III</b>の場合)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>7.2.1.~7.2.4.で記述したモダリティ毎の有害反応データを総括して、当該治療群で予期される有害反応の程度と頻度を記述する。同じレジメンの過去の<b>phase-II</b>のデータがもっとも適当である。</li> </ul>	<p>7.1.6. 標準治療群(A群)において予期される有害反応(<b>第III相試験</b>の場合)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>7.2.1.~7.2.4.で記述したモダリティ毎の有害反応データを総括して、当該治療群で予期される有害反応の程度と頻度を記述する。同じレジメンの過去の<b>第II相試験</b>のデータがもっとも適当である。</li> </ul>
新:53 旧:45	<p>7.2. 有害事象/有害反応の評価</p> <p>治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際してみられた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、<b>急送</b>報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決定される)「8.2.治療期間中の検査と評価」、「8.3.治療終了後の検査と評価項目」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)にGradeとそのGradeの初発現日を記載する。それ以外の有害事象についてはGrade 3以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目とGrade およびそのGradeの初発現日を記載する。</p> <p>記録用紙に記入したGradeはカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。</p>	<p>7.2. 有害事象/有害反応の評価</p> <p>治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際してみられた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、<b>緊急</b>報告を行う。(緊急報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決定される)「8.2.治療期間中の検査と評価」、「8.3.治療終了後の検査と評価項目」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)にGradeとそのGradeの初発現日を記載する。それ以外の有害事象についてはGrade 3以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目とGrade およびそのGradeの初発現日を記載する。</p> <p>記録用紙に記入したGradeはカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。</p>
新:54 旧:46	<p>8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール</p> <p>8.1.2.登録前28日以内に行う検査</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>胸部造影CT、上腹部造影CT、脳造影MRIまたは脳造影CT(いずれも他院で行った検査は不可。造影剤アレルギーを有する場合は単純CTもしくは単純MRIを許容する)</li> <li>上部消化管内視鏡</li> <li>安静時12誘導心電図</li> <li>呼吸機能検査:FEV1.0%、%VC</li> </ol>	<p>8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール</p> <p>8.1.2. 登録前28日以内に行う検査</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>胸部造影CT、上腹部造影CT、脳造影MRIまたは脳造影CT(いずれも他院で行った検査は不可。造影剤アレルギー、<b>腎機能障害、気管支喘息が原因で造影CTが不可能な</b>場合は単純CTもしくは単純MRIを許容する)</li> <li>上部消化管内視鏡</li> <li>安静時12誘導心電図</li> <li>呼吸機能検査:FEV1.0%、%VC</li> </ol>
新:55 旧:47	<p>8.2.2.コース毎に評価する安全性評価項目</p> <p>例)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>全身状態:体重、PS(ECOG)</li> </ol>	<p>8.2.2.コース毎に評価する安全性評価項目</p> <p>例)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>全身状態:体重、PS(ECOG)</li> </ol>

Page	旧文書	新文書
新:56 旧:47	<p>2) 血液生化学: CRP、<del>FBS(空腹時血糖)</del></p> <p><b>8.2.5. 有効性評価項目</b>                      例)                      プロトコル治療中は2コース毎に以下の検査を行い、「12.1.効果判定」に従って腫瘍縮小効果を評価する。ベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 胸部造影 CT</li> <li>2) 上腹部造影 CT</li> <li>3) 脳造影 MRI または脳造影 CT</li> <li>4) 腫瘍マーカー: CEA、CA19-9</li> </ol>	<p>2) 血液生化学: CRP</p> <p><b>8.2.5.有効性評価項目</b>                      例)                      プロトコル治療中は2コース毎に以下の検査を行い、「12.1.効果判定」に従って腫瘍縮小効果を評価する。ベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 胸部造影 CT※</li> <li>2) 上腹部造影 CT※</li> <li>3) 脳造影 MRI※または脳造影 CT※</li> <li>4) 腫瘍マーカー: CEA、CA19-9</li> </ol> <p>※ 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合には単純 CT、単純 MRI も許容</p>
新:56 旧:48	<p><b>8.3.1.治療終了後の有効性評価</b>                      例)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 食道切除術群(A・C 群)の治療終了後の有効性評価項目                          根治切除例で、経過観察中の有効性評価                         <ol style="list-style-type: none"> <li>① 上部消化管内視鏡検査(必要に応じて)</li> <li>② 頸部、胸部、腹部 CT</li> <li>③ 腫瘍マーカー(CEA、SCC)</li> </ol> </li> </ol> <p>評価間隔: 術後～1 年まで: 3 か月毎                      術後 1 年～2 年: 4 か月毎                      術後 2 年～5 年: 6 か月毎                      術後 5 年以降: 1 年毎</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) 化学放射線療法群(B・D 群)の治療終了後の有効性評価項目                          治療終了後 4～5 週目に行う有効性評価項目                         <ol style="list-style-type: none"> <li>① 上部消化管内視鏡検査</li> <li>② 頸部、胸部、腹部 CT</li> <li>③ 腫瘍マーカー(CEA、SCC)</li> </ol> </li> </ol> <p>CR 例で、経過観察中の有効性評価</p>	<p><b>8.3.1. 治療終了後の有効性評価</b>                      例)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 食道切除術群(A・C 群)の治療終了後の有効性評価項目                          根治切除例で、経過観察中の有効性評価                         <ol style="list-style-type: none"> <li>① 上部消化管内視鏡検査(必要に応じて)</li> <li>② 頸部、胸部、腹部の造影 CT(造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合には単純 CT も許容)</li> <li>③ 腫瘍マーカー(CEA、SCC)</li> </ol> </li> </ol> <p>評価間隔: 術後～1 年まで: 3 か月毎                      術後 1 年～2 年: 4 か月毎                      術後 2 年～5 年: 6 か月毎                      術後 5 年以降: 1 年毎</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2) 化学放射線療法群(B・D 群)の治療終了後の有効性評価項目                          治療終了後 4～5 週目に行う有効性評価項目                         <ol style="list-style-type: none"> <li>① 上部消化管内視鏡検査</li> <li>② 頸部、胸部、腹部の造影 CT(造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合には単純 CT も許容)</li> <li>③ 腫瘍マーカー(CEA、SCC)</li> </ol> </li> </ol> <p>CR 例で、経過観察中の有効性評価</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>① 上部消化管内視鏡検査 ② 頸部、胸部、腹部 CT</p> <p>③ 腫瘍マーカー(CEA、SCC) 評価間隔:CR 後～1 年まで: 3 か月毎 CR 後 1 年～2 年: 4 か月毎 CR 後 2 年～5 年: 6 か月毎 CR 後 5 年以降: 1 年毎</p>	<p>① 上部消化管内視鏡検査 ② 頸部、胸部、腹部の造影 CT (造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合には単純 CT も許容) ③ 腫瘍マーカー(CEA、SCC) 評価間隔:CR 後～1 年まで: 3 か月毎 CR 後 1 年～2 年: 4 か月毎 CR 後 2 年～5 年: 6 か月毎 CR 後 5 年以降: 1 年毎</p>
新:59 旧:51	9.1. 記録用紙(Case Report Form : CRF)	9.1. 記録用紙(Case Report Form : CRF) <u>(Electronic Case Report Form : eCRF)</u>
新:59 旧:51	<p>9.1.1. CRF の種類と提出期限</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ここでは、CRF の種類とその CRF の提出期限を記載する。</li> </ul> <p>例) 本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。</p> <p>1) 治療前報告(青) — 登録後 2 週間以内 1)-1 背景因子 1)-2 腫瘍評価</p> <p>2) 経過記録 — プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内 2)-1 治療(黄) 2)-2 検査(黄) 2)-3 有害事象(黄)</p> <p>3) 治療終了報告(赤) — プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内 4) 腫瘍縮小効果報告(緑) — 効果判定後 2 週間以内 5) 追跡調査(白) — 追跡調査用紙に記載された期限内</p>	<p>9.1.1. CRF の種類と提出期限</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ここでは、CRF の種類とその CRF の提出期限および eCRF の入力期限を記載する。</li> </ul> <p>例) 本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。</p> <p>1) 治療開始前(青) — 登録後 2 週間以内 1)-1 背景因子 1)-2 検査 1)-3 腫瘍評価</p> <p>2) 治療経過(1～X コース)(黄) — プロトコル治療中止/終了後 6 週間以内 2)-1 治療(黄) 2)-2 検査(黄) 2)-3 有害事象(黄)</p> <p>3) 効果判定(緑) — 効果判定後 2 週間以内 4) 治療終了報告(赤) — プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内 5) 追跡調査(白・EDC) — 追跡調査用紙に記載された期限内 またはデータセンターより通知される期限内</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>CRF は、紙 CRF または eCRF を用いる。</li> </ul>

Page	旧文書	新文書								
	<ul style="list-style-type: none"> <li>「1) 治療前報告～4) 腫瘍縮小効果報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされた CRF が郵送される。登録後 1 週間経過しても届かない場合、あるいは CRF を紛失・破損した場合は、データセンターに電話などで連絡し、再発行を依頼すること。</li> <li>「5) 追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>「1) 治療開始前報告～4) 治療終了報告」は、登録後データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされた CRF が郵送される(紙CRFを用いる場合で、登録後1週間経過しても届かない場合、あるいはCRFを紛失・破損した場合は、データセンターに連絡し、再発行を依頼すること)。eCRFの場合は、登録後にJCOG Web Entry Systemにて表示される。</li> <li>「5) 追跡調査」は、紙CRFを用いる場合はデータセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。JCOG Web Entry Systemを用いる場合、追跡調査のタイミングはデータセンターよりグループメーリングリストを通じて通知される。</li> <li>「不適合例」(14.1.3.参照)の取扱いについては、不適合が確定するまでは、CRFの提出期限に従い提出する。不適合例においても、治療開始前報告、治療終了報告、追跡調査用紙は提出する。不適合が確定した以降は、治療経過や効果判定などのCRFの提出は不要とする。</li> </ul> <p><b>&lt;eCRFの注意事項&gt;</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>データの入力および問い合わせに対する回答はJCOG Web Entry Systemを介して行う。</li> <li>問い合わせのタイミングは、データセンターよりグループメーリングリストを通じて通知される。</li> <li>入力方法の詳細は別途入力マニュアルを参照のこと。</li> <li>入力時、回答に迷った場合などは施設用備考欄に詳細を入力する。後日、研究事務局 review あるいはグループ内で検討しデータ修正を行う場合がある。データ修正については問い合わせのタイミングでデータセンターからメールにて通知されるので確認すること。</li> <li>患者個人情報漏洩の危険を避けるため、データセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。</li> <li>「5) 追跡調査」のタイミングはデータセンターよりグループメーリングリストを通じて通知される。</li> <li>Electronic Data Capture (EDC)システムの詳細を以下の表に記す。</li> </ul>								
新:59		<table border="1"> <tr> <td>システム名</td> <td>E-DMS Online</td> </tr> <tr> <td>システム開発会社</td> <td>イートライアル株式会社</td> </tr> <tr> <td>入力方法</td> <td>Web 経由データ入力</td> </tr> <tr> <td>入力端末</td> <td>参加施設の personal computer</td> </tr> </table>	システム名	E-DMS Online	システム開発会社	イートライアル株式会社	入力方法	Web 経由データ入力	入力端末	参加施設の personal computer
システム名	E-DMS Online									
システム開発会社	イートライアル株式会社									
入力方法	Web 経由データ入力									
入力端末	参加施設の personal computer									

Page	旧文書	新文書						
		<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1176 284 1608 355">対応ブラウザ</td> <td data-bbox="1608 284 2139 355">推奨: Windows Internet Explorer: バージョン 6.0 以上</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1176 355 1608 389">入力者識別方法</td> <td data-bbox="1608 355 2139 389">個人ID およびパスワード</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1176 389 1608 429">通信の暗号化形式</td> <td data-bbox="1608 389 2139 429">SSL (RSA 鍵長 2048bit)</td> </tr> </table>	対応ブラウザ	推奨: Windows Internet Explorer: バージョン 6.0 以上	入力者識別方法	個人ID およびパスワード	通信の暗号化形式	SSL (RSA 鍵長 2048bit)
対応ブラウザ	推奨: Windows Internet Explorer: バージョン 6.0 以上							
入力者識別方法	個人ID およびパスワード							
通信の暗号化形式	SSL (RSA 鍵長 2048bit)							
新:60 旧:51	<p><b>9.1.2.CRF の保管</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>紙の CRF を使用する場合は、記載済の CRF はすべてコピーまたは電子媒体にて施設で保管する。この、CRF のコピーは、別の CRF を記載する際に参照する、あるいはデータセンターからの問い合わせに対応する際に参照する目的のため、最終解析レポート発行まで保管する。</li> <li>EDC (Electronic Data Capturing) を使用する場合は、施設でも CRF の内容を EDC 画面上で確認できるため、CRF を紙に出力して施設で保管する必要はない。</li> </ul>	<p><b>9.1.2. CRF の保管</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>紙の CRF を使用する場合は、記載済の CRF はすべてコピーまたは電子媒体にて施設で保管する。この、CRF のコピーは、別の CRF を記載する際に参照する、あるいはデータセンターからの問い合わせに対応する際に参照する目的のため、最終解析レポート発行まで保管する。</li> <li><b>eCRF に入力されたデータは、データセンターにて半永久的に保管する。</b></li> <li>EDC (Electronic Data Capturing) を使用する場合は、施設でも eCRF の内容を EDC 画面上で確認できるため、eCRF を紙に出力して施設で保管する必要はない。</li> </ul>						
新:60 旧:51	<p><b>9.1.3.CRF の送付方法</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>FAX 送信は許容されない。</b></li> <li>すべての CRF は郵送あるいは手渡しにてデータセンターに提出する。FAX 送信は行わない。</li> <li>患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。</li> </ul>	<p><b>9.1.3. CRF の送付方法(紙 CRF を用いる場合のみ)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>FAX 送信は許容されない。</b></li> <li><b>スキャナーで電子化されたファイルのメール送信は許容しない。</b></li> <li>すべての紙 CRF は郵送あるいは手渡しにてデータセンターに提出する。FAX 送信は行わない。</li> <li>患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。</li> </ul>						
新:62 旧:53	<p><b>10.有害事象の報告</b></p> <p>「JCOG-臨床安全性情報取扱いガイドライン」に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象」または「予期されない有害事象」が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。</p> <p>報告書式は JCOG ホームページ (<a href="http://www.jcog.jp/">http://www.jcog.jp/</a>) にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。</p> <p>なお、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬機法)に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先: 医薬品医療機器総合機構安全第一部安全性情報課 FAX: 0120-395-390、E-mail:</p>	<p><b>10.有害事象の報告</b></p> <p><b>JCTN 有害事象報告ガイドライン</b> および「JCOG 臨床安全性情報取扱いガイドライン」に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象」または「予期されない有害事象」が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。</p> <p>報告書式は JCOG ホームページ (<a href="http://www.jcog.jp/">http://www.jcog.jp/</a>) にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。</p> <p>なお、<b>医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律</b>に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先: 医薬品医療機器</p>						



Page	旧文書	新文書
	<p>anzensei-hokoku@pmda.go.jp <del>書式は</del>  <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、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、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>総合機構安全第一部安全性情報課 FAX : 0120-395-390、E-mail :            anzensei-hokoku@pmda.go.jp<sup>1)</sup>、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)<sup>2)</sup>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、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、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>1) <a href="http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html">http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html</a>            2) <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html</a></p>
<p>新:62 旧:53</p>	<p><b>10.1.報告義務のある有害事象</b>  <del>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。</del></p>	<p><b>10.1. 報告義務のある有害事象</b></p>
<p>新:62 旧:53</p>	<p><b>10.1.1.急送報告義務のある有害事象</b>            以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象とする。</p> <p><b>①</b> <del>プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から30日以内のすべての死亡</del>  <del>プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から30日以内であれば急送報告の対象とする。</del>            (「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)  <del>※登録後、プロトコル治療未施行で死亡した場合は、急送報告の対象とはしない。ただし、登録時の適格性の検討など必要な評価はモニタリングにて適切に行うこと。</del></p> <p><b>②</b> <del>予期されない Grade-4 の有害事象</del>  <del>Grade-4 の有害事象のうち、「7.予期される有害反応」に記載されていない有害事象。</del>  <del>プロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。</del></p>	<p><b>10.1.1. 緊急報告義務のある有害事象</b>            以下のいずれかに該当する有害事象は緊急報告の対象とする。</p> <p><b>1) 死亡</b>            ※ 登録後、プロトコル治療未施行で死亡した場合も、登録時の適格性の検討が必要な場合があるため緊急報告の対象とする。</p> <p><b>2) Grade 4 の有害事象</b></p> <p><b>3) 予期されない Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために24時間以上の入院または入院期間の延長*が必要となるもの</b>            ※ 「予期されない」とは、「7.予期される有害事象」に記載されていないものを指す            ※ 「入院または入院期間の延長」については、有害事象の治療のために24時間以上の入院/入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指し、次のような場合は報告対象外とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象が消失または軽快しているものの経過観察のために行われた入院/入院期間の延長</li> <li>遠隔地から受診する場合等、患者の負担を軽減する目的の入院/入院期間の延長</li> </ul>

Page	旧文書	新文書				
		<p>・ <u>その他、医学的には必要のない入院／入院期間の延長</u></p> <p><b>4)その他の医学的に重要な状態と判断される有害事象</b></p> <p>※ <u>1)～3)のいずれにも該当しないが、研究グループや全 JCOG で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。永続的または顕著な障害(MDS、二次がん等を除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。</u></p> <p><u>ただし、1)～4)とも以下の a)～c)のいずれかに該当する場合は緊急報告の対象外とする。</u></p> <p>a) <u>最終プロトコル治療日から 31 日以降に発生した有害事象(死亡を含む)のうち、治療との因果関係が否定できる(unlikely, not related のいずれか)もの</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から 30 日以内であれば<b>緊急</b>報告の対象とする。(「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)</li> </ul> <p>b) <u>骨髄異形成症候群(MDS: Myelodysplastic syndrome)、二次がんの発生</u></p> <p>c) <u>以下に定める緊急報告対象外の有害事象</u>  <u>本試験では当該疾患や治療の特性として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る事象については緊急報告の対象外とする。具体的には以下の有害事象のうち死に至らないものを緊急報告の対象外とし、これらの有害事象はモニタリングレポートで評価する。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>当該疾患や治療の特性として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、緊急報告による 1 例毎の検討の価値が低いため、本項に明記した上で、緊急報告の対象外とすることを許容する。報告対象外とする有害事象はプロトコル作成段階で試験毎に適切に規定すること。</u></li> </ul>				
<p>新:63 旧:53</p>	<p><b>10.1.2-通常報告義務のある有害事象</b></p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1178 1394 1487 1436">SOC*(CTCAE ver4.0)</td> <td data-bbox="1487 1394 2134 1436">AE term</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1178 1436 1487 1471">血液およびリンパ球障害</td> <td data-bbox="1487 1436 2134 1471">貧血、骨髄細胞減少</td> </tr> </table>	SOC*(CTCAE ver4.0)	AE term	血液およびリンパ球障害	貧血、骨髄細胞減少
SOC*(CTCAE ver4.0)	AE term					
血液およびリンパ球障害	貧血、骨髄細胞減少					

Page	旧文書	新文書																		
	<p>①～④のうちプロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possibleのいずれか)と判断されるものを通常報告の対象とする。</p> <p><b>①最終プロトコル治療日から31日以降の死亡</b> 治療関連死の疑いのある死亡が該当する。明らかな原病死は該当しない。</p> <p><b>②予期される Grade 4 の非血液毒性※</b> Grade 4 の非血液毒性のうち、「7.予期される有害反応」に記載されている有害事象。 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。 予期される Grade 4 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例毎の検討の価値が低いため、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。 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。 ※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOG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」</p> <p><b>③予期されない Grade 3 の有害事象</b> 「7.予期される有害反応」に記載されていない Grade 3 相当の有害事象。</p> <p><b>④その他重大な医学的事象</b> 10.1.1.の①②、10.1.2.の①～③のいずれにも該当しないが、研究グループや全 JCOG で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。永続的または顕著な障害(MDS、二次がん等を除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。</p>	<table border="1"> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>便秘</td> </tr> <tr> <td>全身障害および局所症状</td> <td>発熱</td> </tr> <tr> <td>感染症および寄生虫症</td> <td>ウイルス性肝炎</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>アルカリホスファターゼ増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール増加、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少</td> </tr> <tr> <td>代謝および栄養障害</td> <td>肥満、食欲不振、高尿酸血症、低アルブミン血症</td> </tr> <tr> <td>筋骨格系および結合組織障害</td> <td>深部結合組織線維化、表在軟部組織線維化</td> </tr> <tr> <td>腎および尿路障害</td> <td>慢性腎臓病</td> </tr> <tr> <td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td> <td>副鼻腔障害、睡眠時無呼吸</td> </tr> <tr> <td>皮膚および皮下組織障害</td> <td>乏汗症</td> </tr> </table> <p>※ SOC: System Organ Class (器官別大分類)</p>	胃腸障害	便秘	全身障害および局所症状	発熱	感染症および寄生虫症	ウイルス性肝炎	臨床検査	アルカリホスファターゼ増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール増加、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少	代謝および栄養障害	肥満、食欲不振、高尿酸血症、低アルブミン血症	筋骨格系および結合組織障害	深部結合組織線維化、表在軟部組織線維化	腎および尿路障害	慢性腎臓病	呼吸器、胸郭および縦隔障害	副鼻腔障害、睡眠時無呼吸	皮膚および皮下組織障害	乏汗症
胃腸障害	便秘																			
全身障害および局所症状	発熱																			
感染症および寄生虫症	ウイルス性肝炎																			
臨床検査	アルカリホスファターゼ増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール増加、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少																			
代謝および栄養障害	肥満、食欲不振、高尿酸血症、低アルブミン血症																			
筋骨格系および結合組織障害	深部結合組織線維化、表在軟部組織線維化																			
腎および尿路障害	慢性腎臓病																			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	副鼻腔障害、睡眠時無呼吸																			
皮膚および皮下組織障害	乏汗症																			
<p>新:63 旧:54</p>	<p><b>10.2.1. 急送報告</b> 急送報告の対象となる有害事象が発生した場合は、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければなら</p>	<p><b>10.2.1. 緊急報告</b> 緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合は、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければなら</p>																		

Page	旧文書	新文書																																																											
	<p>ない。</p> <p><b>1 次報告:</b> 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。</p> <p><b>二次報告:</b> さらに施設研究責任者は「JCOG 有害事象報告書」に所定事項をすべて記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に両者を研究事務局へ電子メール、FAX、郵送、手渡しのいずれかにて送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。送付に際しては患者氏名やカルテ番号等の個人識別情報が含まれないよう留意する(以下同様)。</p>	<p>ない。施設研究責任者は以下の手順に従い、報告を行う。送付に際しては患者氏名やカルテ番号等の個人識別情報が含まれないよう留意する。</p> <p><b>1) 死亡または Grade 4 の有害事象</b></p> <p><b>一次報告:</b> 有害事象の発生を知った担当医は速やかに施設研究責任者に報告する。報告を受けた施設研究責任者は、有害事象の発生を知ってから 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。</p> <p><b>二次報告:</b> 施設研究責任者は有害事象の発生を知ってから 7 日以内に有害事象の詳細な情報を「JCOG 有害事象報告書」に追記し、研究事務局へ電子メール、FAX、郵送、手渡しのいずれかにて送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。</p> <p><b>2) 10.1.1.3.) の Grade 3 以下の有害事象、または、その他の医学的に重要な状態と判断される有害事象</b> 有害事象の発生を知った担当医は速やかに施設研究責任者に報告する。報告を受けた施設研究責任者は有害事象の発生を知ってから 10 日以内に有害事象の詳細な情報を「JCOG 有害事象報告書」に記載し、必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付し報告する。</p> <p><b>3) 追加報告</b> 上記の報告を行った後に新たな情報が得られた場合は、施設研究責任者は所定の様式に情報を追記し随時報告する。 緊急報告の対象となる有害事象と報告期限のまとめを、以下の表に示す。</p>																																																											
<p>新:63 旧:54</p>	<p><b>10.2.2. 通常報告</b> 施設研究責任者は「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ電子メール、FAX、郵送、手渡しのいずれかにて送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">因果関係</th> <th colspan="4">Grade 1/2/3</th> <th colspan="2">Grade 4</th> <th colspan="2">死亡</th> <th rowspan="2">その他医学的に重要な状態</th> </tr> <tr> <th>予期される</th> <th colspan="3">予期されない</th> <th>予期される</th> <th>予期されない</th> <th>予期される</th> <th>予期されない</th> </tr> <tr> <th></th> <th>入院なし</th> <th>入院あり</th> <th>入院なし</th> <th>入院あり</th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>あり</td> <td>報告不要</td> <td>報告不要</td> <td>報告不要</td> <td>初回: 10 日以内 追加: 随時</td> <td colspan="2">一次報告: 72 時間以内 二次報告: 7 日以内 追加報告: 随時</td> <td colspan="2">初回: 10 日以内 追加: 随時</td> <td></td> </tr> <tr> <td>なし</td> <td>報告不要</td> <td>報告不要</td> <td>報告不要</td> <td colspan="6">&lt; 治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のみ &gt;</td> <td>初回: 10 日</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>初回: 10 日</td> <td colspan="2">一次報告: 72 時間以内</td> <td colspan="2">初回: 10 日</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	因果関係	Grade 1/2/3				Grade 4		死亡		その他医学的に重要な状態	予期される	予期されない			予期される	予期されない	予期される	予期されない		入院なし	入院あり	入院なし	入院あり						あり	報告不要	報告不要	報告不要	初回: 10 日以内 追加: 随時	一次報告: 72 時間以内 二次報告: 7 日以内 追加報告: 随時		初回: 10 日以内 追加: 随時			なし	報告不要	報告不要	報告不要	< 治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のみ >						初回: 10 日					初回: 10 日	一次報告: 72 時間以内		初回: 10 日		
因果関係	Grade 1/2/3				Grade 4		死亡		その他医学的に重要な状態																																																				
	予期される	予期されない			予期される	予期されない	予期される	予期されない																																																					
	入院なし	入院あり	入院なし	入院あり																																																									
あり	報告不要	報告不要	報告不要	初回: 10 日以内 追加: 随時	一次報告: 72 時間以内 二次報告: 7 日以内 追加報告: 随時		初回: 10 日以内 追加: 随時																																																						
なし	報告不要	報告不要	報告不要	< 治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のみ >						初回: 10 日																																																			
				初回: 10 日	一次報告: 72 時間以内		初回: 10 日																																																						

Page	旧文書	新文書							
		<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>以内 追加:随時</td> <td>二次報告:7日以内 追加報告:随時</td> <td>以内 追加:随時</td> </tr> </table>					以内 追加:随時	二次報告:7日以内 追加報告:随時	以内 追加:随時
				以内 追加:随時	二次報告:7日以内 追加報告:随時	以内 追加:随時			
<p>新:64 旧:54</p>	<p><b>10.2.3.医療機関の長に対する報告</b>  急送報告または通常報告の対象となる有害事象(「予期されないGrade 3の有害事象」を除く)である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表者/研究事務局を通じて効果・安全性評価委員会に報告され審査される予定であることを添える。</p>	<p><b>10.2.2. 医療機関の長に対する報告</b>  緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合、施設研究責任者は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」における「重篤な有害事象」として、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表者/研究事務局を通じて効果・安全性評価委員会に報告され審査される予定であることを添える。</p>							
<p>新:64 旧:54</p>	<p><b>10.2.4. その他の報告先に対する報告</b>  本試験に適用される規制により義務づけられている次の報告等は、各医療機関の規定に従って各施設の責任において適切に行う。</p> <p><b>医薬品・医療機器・再生医療等製品安全性情報の報告:</b>  医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬機法)第 68 条の 10 第 2 項に基づき、報告の必要があると判断した情報を厚生労働大臣に報告する。  【以下は該当する場合のみ記載する】</p> <p>高度医療(第 3 項先進医療)における安全性情報の報告:  関連通知に従い地方厚生(支)局および厚生労働大臣に報告する。</p>	<p><b>10.2.3. その他の報告先に対する報告</b>  本試験に適用される規制により義務づけられている次の報告等は、各医療機関の規定に従って各施設の責任において適切に行う。</p> <p><b>医薬品・医療機器・再生医療等製品安全性情報の報告:</b>  医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 68 条の 10 第 2 項に基づき、報告の必要があると判断した情報を厚生労働大臣に報告する。</p> <p>【以下は先進医療通知*に示される先進医療 B で実施する試験のみ記載する】</p> <p>※ 先進医療通知:「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」(平成 27 年 3 月 31 日医政発 0331 第 16 号、薬食発 0331 第 3 号、保発 0331 第 5 号)</p> <p><b>先進医療における安全性情報の報告:</b>  研究事務局は、施設から緊急報告された有害事象が、「10.1 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、研究代表者およびグループ代表者に相談した上で、調整医療機関を通じて速やかに地方厚生(支)局長および厚生労働省医政局長へ郵送または FAX 送付する。</p>							
<p>新:64 旧:55</p>	<p><b>10.3.2.効果・安全性評価委員会への報告</b>  研究事務局は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、研究代表者およびグループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから 15 日以内</p>	<p><b>10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告</b>  研究事務局は、施設から緊急報告された有害事象が、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、研究代表者およびグループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから 15 日以内に効果・安全性評価</p>							



Page	旧文書	新文書
	<p>に効果・安全性評価委員会事務局宛に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。</p> <p>その際、施設から送付された「JCOG 有害事象報告書」および「<del>JCOG-有害事象詳細報告書</del>」に研究事務局/研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)などを記載した意見書を添える。また、10.1.1-④の30日以内の死亡、10.1.2-①の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、および、10.1.2-②予期されるGrade 4の非血液毒性については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。</p>	<p>委員会事務局宛に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。</p> <p>その際、施設から送付された「JCOG 有害事象報告書」に研究事務局/研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)などを記載した意見書を添える。また、10.1.1.1)の死亡、および、2)のGrade 4の有害事象のうち予期されるものについては、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。</p>
<p>新:65 旧:55</p>	<p><b>10.4.参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応</b>                      本試験の参加施設の施設研究責任者は、研究事務局/研究代表者の指示に従って対応する。また、当該有害事象が急送報告または通常報告の対象となる有害事象(「予期されないGrade 3の有害事象」を除く)である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。</p>	<p><b>10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応</b>                      本試験の参加施設の施設研究責任者は、研究事務局/研究代表者の指示に従って対応する。また、当該有害事象が緊急報告の対象となる有害事象である場合は、施設研究責任者は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」における「重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。</p>
<p>新:65</p>		<p><b>10.5. 有害事象発生施設の研究機関の長の対応</b>                      本試験の実施中に、プロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断される予期しない重篤な有害事象が発生した場合、当該有害事象が発生した医療機関の長は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の規定に従って、厚生労働大臣に報告を行い、倫理審査委員会による検討結果を公表する。</p>
<p>新:65 旧:55</p>	<p><b>10.5. 効果・安全性評価委員会での検討</b>                      効果・安全性評価委員会は、「臨床安全性情報取扱いガイドライン」に記述された手順、およびその他 JCOG 運営委員会で承認された手順に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の可否を含む今後の対応について研究代表者、研究事務局、グループ代表者、グループ事務局、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、JCOG 代表者に文書で勧告する。</p>	<p><b>10.6. 効果・安全性評価委員会での検討</b>                      効果・安全性評価委員会は、「JCOG 臨床安全性情報取扱いガイドライン」に記述された手順、およびその他 JCOG 運営委員会で承認された手順に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の可否を含む今後の対応について研究代表者、研究事務局、グループ代表者、グループ事務局、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、JCOG 代表者に文書で勧告する。</p>
<p>新:66 旧:56</p>	<p><b>11.効果判定とエンドポイントの定義</b>  10.1. 効果判定</p>	<p><b>11.効果判定とエンドポイントの定義</b>  11.1. 効果判定</p>

Page	旧文書	新文書
	<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よ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。</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<b>結果</b>によ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。</p>
<p>新:68 旧:58</p>	<p><b>11.1.3. 標的病変の選択とベースライン記録</b> 登録時に認められた測定可能病変のうち、径(非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径)の大きい順に5つまで、1臓器あたり最大2個までを選択して標的病変(target lesion)とする。選択の際には、測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさ(reproducible repeated measurement)を考慮して選択する(径が大きくても測りにくい病変は避ける)。 選択した標的病変について、頭側から尾側の順に、部位(コード)、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ節標的病変の短径、およびすべての標的病変の径の和(以下、径和)を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。</p>	<p><b>11.1.3. 標的病変の選択とベースライン記録</b> 登録時に認められた測定可能病変のうち、径(非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径)の大きい順に5つまで、1臓器あたり最大2個までを選択して標的病変(target lesion)とする。選択の際には、測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさ(reproducible repeated measurement)を考慮して選択する(径が大きくても測りにくい病変は避ける)。 選択した標的病変について、頭側から尾側の順に、部位(コード)、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ節標的病変の短径、およびすべての標的病変の径の和(以下、径和)を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。 <b>※ 「臓器」の数え方</b> 1) 左右のある臓器(肺・腎など)は左右合わせて1臓器とする 2) 部位によらず全てのリンパ節は1臓器とする</p> <p>・ <b>なお、JCOG 標準の「臓器」の数え方は上記の通りであるが、ヒストリカルコントロールでの「臓器」の数え方に合わせる必要がある試験や、JCOG 標準の「臓器」の数え方が適さない試験(リンパ腫の試験など)では、試験毎に「臓器」の数え方を設定することを許容する。</b></p>
<p>新:71 旧:60</p>	<p><b>11.1.8. 新病変出現の有無</b> 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。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。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。すなわち、多くの病変が残存する状態では、1つの病変が見かけ上「消失」した後に再出現したとしても、そのみで PD とは判定せず、全病変の径和が PD の規準を満たした場合に PD と判定する。これは、大半の病変は真に「消失」するわけではなく、使用した画像モダリティの分解能の限界によって</p>	<p><b>11.1.8. 新病変出現の有無</b> ある病変が消失し、後に再び出現した場合には<b>「新病変」とはせず</b>、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。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。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。すなわち、多くの病変が残存する状態では、1つの病変が見かけ上「消失」した後に再出現したとしても、そのみで PD とは判定せず、全病変の径和が PD の規準を満たした場合に PD と判定する。これは、大半の病変は真に「消失」するわけではなく、使用した画像モダリティの分</p>

Page	旧文書	新文書
	描出されないだけであるという認識があるためである。	解能の限界によって描出されないだけであるという認識があるためである。
新:72 旧:62	<p><b>11.1.9.最良総合効果(Best Overall Response) (confirmationを要する場合)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>効果が primary endpoint である非ランダム化試験において、「最良総合効果」を PR または CR とするためには、それらの確定 (confirmation) が必要である。</li> </ul> <p><b>SD (Stable Disease) : 安定</b></p> <p>最良総合効果の CR も PR も得られなかったが、治療開始 8 週間<sup>*</sup>の判定以降まで総合効果が PD ではなく、かつ総合効果が 1 回以上 SD 以上である場合。</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>	<p><b>11.1.9. 最良総合効果(Best Overall Response) (confirmationを要する場合)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>奏効割合や完全奏効割合</b>が primary endpoint である非ランダム化試験において、「最良総合効果」を PR または CR とするためには、それらの確定 (confirmation) が必要である。</li> </ul> <p><b>SD (Stable Disease) : 安定</b></p> <p>最良総合効果の CR も PR も得られなかったが、治療開始 8 週間<sup>*</sup>の判定以降まで総合効果が PD ではなく、かつ総合効果が 1 回以上 SD 以上である場合。</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。<b>治療開始後の最初の効果判定が 6 週間後や 8 週間後の場合は初回の効果判定で SD であれば最良総合効果は SD としてよいので青字部分は不要である。</b></p>
新:73 旧:62	<p><b>11.1.11. 最良総合効果(Best Overall Response) (confirmationを要さない場合)</b></p> <p>CR&gt;PR&gt;SD&gt;PD&gt;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<sup>*</sup>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>※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>	<p><b>11.1.11. 最良総合効果(Best Overall Response) (confirmationを要さない場合)</b></p> <p>CR&gt;PR&gt;SD&gt;PD&gt;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><b>ただし、最良総合効果を SD とするには、治療開始 8 週間<sup>*</sup>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。</b></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>※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。<b>治療開始後の最初の効果判定が 6 週間後や 8 週間後の場合は初回の効果判定で SD であれば最良総合効果は SD としてよいので青字部分は不要である。</b></p>
新:74	<b>適格性と解析対象集団についての解説</b>	<b>適格性と解析対象集団についての解説</b>

Page	旧文書	新文書
旧:64	<p>JCOG では 1999 年以降これまで、適格性を</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.適格</li> <li>2.適格(プロトコル治療対象外)(旧「事後不適格」):登録後や規定外検査の情報で不適格性が判明したもの</li> <li>3.不適格: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</li> </ol> <p>と分類し、「1.適格」+「2.適格(プロトコル治療対象外)」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。</p> <p>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って、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って、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>JCOG では 1999 年以降これまで、適格性を</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.適格</li> <li>2.適格(プロトコル治療対象外)(旧「事後不適格」):登録後や規定外検査の情報で不適格性が判明したもの</li> <li>3.不適格: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</li> </ol> <p>と分類し、「1.適格」+「2.適格(プロトコル治療対象外)」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。</p> <p><b>比較可能性の観点では</b>、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って、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って、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>
新:75 旧:65	<p>11.3. エンドポイントの定義</p>	<p>11.3. エンドポイントの定義</p>
新:76 旧:65	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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」(<b>他病死は死亡日で</b></li> </ul>



Page	旧文書	新文書
	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Time to event 型のエンドポイントを用いる場合、<i>case report form</i> 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、長期に渡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、プロトコル規定どおりの解析が実行できない状態が生じる危険性がある。</li> </ul>	<p><b>打ち切り</b>)、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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Time to event 型のエンドポイントを用いる場合、<b>CRF</b> 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、長期に渡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、プロトコル規定どおりの解析が実行できない状態が生じる危険がある。</li> </ul>
<p>新:78 旧:67</p>	<p><b>11.3.3. 無再発生存期間 (RFS: Relapse-free survival)</b></p> <p>無再発生存期間がエンドポイントになることが多い術後補助療法では、治療後長期観察を要することが多く、MDS (骨髄異型性症候群) などの二次がんや重複がんの発生が予想されるため、特にエンドポイントの定義は明確に決めておく必要がある。</p> <p>例)</p> <p>登録日を起算日とし、再発と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>二次がん、<del>異時性重複がん</del>、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無再発生存期間とする。</li> </ul>	<p><b>11.3.3. 無再発生存期間 (RFS: Relapse-free survival)</b></p> <p>無再発生存期間がエンドポイントになることが多い術後補助療法では、治療後長期観察を要することが多く、MDS (骨髄異<b>形成</b>症候群) などの二次がんや重複がんの発生が予想されるため、特にエンドポイントの定義は明確に決めておく必要がある。</p> <p>例)</p> <p>登録日を起算日とし、再発と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>二次がん、<b>異時性重複がん</b>、異時性多発がん<b>を含む</b>の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無再発生存期間とする。</li> </ul>
<p>新:78 旧:67</p>	<p><b>11.3.4. 無病生存期間 (DFS: Disease-free survival)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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「悪性腫瘍を有さずに生存した時間」として無病生存期間とする。</li> </ul>	<p><b>11.3.4. 無病生存期間 (DFS: Disease-free survival)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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<b>形成</b>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「悪性腫瘍を有さずに生存した時間」として無病生存期間とする。</li> </ul>
<p>新:80 旧:69</p>	<p><b>11.3.5. 治療成功期間 (TTF: Time-to-treatment-failure)</b></p>	<p><b>11.3.5. 治療成功期間 (TTF: Time-to-treatment-failure)</b></p>



Page	旧文書	新文書
	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>二次がん(異時性重複がん、異時性多発がんを含む)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。</li> </ul>
<p>新:80 旧:69</p>	<p><b>11.3.6. 奏効割合(奏効率) Response proportion(Response rate)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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全登録例」となる。</li> </ul> <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>	<p><b>11.3.6.奏効割合(奏効率) Response proportion(Response rate)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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(または全適格例)となる。しかし第Ⅲ相試験では必ずしも「測定可能病変を有する」必要はないため、測定可能病変を有さない患者も登録される。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(または適格例)」となる。</li> </ul> <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>新:80 旧:69</p>	<p><b>11.3.7.完全奏効割合(完全奏効率) Complete response proportion(Complete response rate)</b></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>	<p><b>11.3.7.完全奏効割合(完全奏効率) Complete response proportion(Complete response rate)</b></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 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>新:84 旧:73</p>	<p><b>12.統計的事項</b></p> <p><b>12.1.主たる解析と判断規準</b></p> <p>ただし、デメリットの面で同等な 2 つの標準治療候補がある時に、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> <p>例) phase-Ⅲ(優越性試験)</p> <p>例) phase-Ⅱ 本試験では、患者登録終了後に行う primary endpoint の解析を中心とする</p>	<p><b>12.1. 主たる解析と判断規準</b></p> <p>ただし、デメリットの面で同等な 2 つの標準治療候補がある時に、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> <p>例) 第Ⅲ相試験(優越性試験)</p> <p>例) 第Ⅱ相試験 本試験では、患者登録終了後に行う primary endpoint の解析を中心とする</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>解析を主たる解析とする。</p> <p>本試験の主たる解析の目的は、XXXX 療法が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価し、第 III 相試験の試験治療として適切であるかどうかを判断することである。</p> <p>主たる解析では、primary endpoint である奏効割合について、観察された奏効割合に基づいて「真の奏効割合が、無効と判断する閾値奏効割合 (<math>P_0</math>) 以下である」という帰無仮説 (<math>H_0</math>) について二項検定を行う。対立仮説 (<math>H_A</math>) は「真の奏効割合が、有効と判断する期待奏効割合 (<math>P_A</math>) 以上である」とする。帰無仮説が棄却されれば有効と判断し、棄却されなければ無効と判断する。試験全体の有意水準は片側 5.0%とする。</p> <p>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。</p> <p>主たる解析結果はデータセンターが「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。</p> <p>研究代表者/研究事務局は主たる解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、グループ代表者および JCOG データセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。</p> <p><b>例) phase-III(非劣性試験)</b></p> <p>本試験は主たる解析が最終解析となる。</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>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</p>	<p>解析を主たる解析とする。</p> <p>本試験の主たる解析の目的は、XXXX 療法が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価し、第 III 相試験の試験治療として適切であるかどうかを判断することである。</p> <p>主たる解析では、primary endpoint である奏効割合について、観察された奏効割合に基づいて「真の奏効割合が、無効と判断する閾値奏効割合 (<math>P_0</math>) 以下である」という帰無仮説 (<math>H_0</math>) について二項検定を行う。対立仮説 (<math>H_A</math>) は「真の奏効割合が、有効と判断する期待奏効割合 (<math>P_A</math>) 以上である」とする。帰無仮説が棄却されれば有効と判断し、棄却されなければ無効と判断する。試験全体の有意水準は片側 10%とする。</p> <p>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。</p> <p>主たる解析結果はデータセンターが「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。</p> <p>研究代表者/研究事務局は主たる解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、グループ代表者および JCOG データセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。</p> <p><b>例) 第 III 相試験(非劣性試験)</b></p> <p>本試験は主たる解析が最終解析となる。</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>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れていること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らなかった場合には、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%)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</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>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>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>新:86 旧:75</p>	<p><b>12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間</b>  <b>例): phase-III(優越性試験)</b>            「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、<math>\alpha = 5\%</math>(片側)、検出力 80%として、Schoenfeld &amp; Richter の方法(→引用: Schoenfeld DA, Richter JR. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. Biometrics 1982;38(1):163-170.)を用いて必要解析対象数を求めると、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。            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>	<p><b>12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間</b>  <b>例): 第 III 相試験(優越性試験)</b>            「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、<math>\alpha = 5\%</math>(片側)、検出力 80%として、Schoenfeld &amp; Richter の方法(→引用: Schoenfeld DA, Richter JR. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. Biometrics 1982;38(1):163-170.)を用いて必要解析対象数を求めると、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。            表 12.2.1.両群の〇年生存割合と検出力に対応する必要解析対象数</p>
<p>新:87 旧:75</p>	<p><b>例): phase-III(非劣性試験)</b>            表 12.2.1</p>	<p><b>例): 第 III 相試験(非劣性試験)</b>            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>
<p>新:87 旧:76</p>	<p><b>例): phase-II</b>  <b>例): &lt;phase-II、1 ステージデザインの場合&gt;</b>  <b>例): &lt;phase-II、2 ステージデザインの場合&gt;</b></p>	<p><b>例): 第 II 相試験</b>  <b>例): &lt;第 II 相試験、1 ステージデザインの場合&gt;</b>  <b>例): &lt;第 II 相試験、2 ステージデザインの場合&gt;</b></p>
<p>新:88 旧:77</p>	<p><b>12.3. 中間解析と試験の早期中止</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ここでは中間解析の目的、時期、解析方法について記述する。定期モニタリングにおいて安全性の点から試験を中止する場合の規準については、「14.1.定期モニタリング」に記述する。</li> <li>中間解析・最終解析の詳細な手順については、解析を行う前に別途「解析計画書」を作成してもよい。中間解析を行わない場合には理由とともにその旨を明記する。</li> <li>非劣性試験(phase-III)の場合、中間解析の場合の有効中止(非劣性中止)、無効中止の規準について十分に検討する。例えば以下のようなものが考えられる。            有効中止:優越性 or 非劣性+secondary endpoint の優越性            無効中止:試験治療群の標準治療群に対するハザード比の点推定値が</li> </ul>	<p><b>12.3. 中間解析と試験の早期中止</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ここでは中間解析の目的、時期、解析方法について記述する。定期モニタリングにおいて安全性の点から試験を中止する場合の規準については、「14.1.定期モニタリング」に記述する。</li> <li>中間解析・最終解析の詳細な手順については、解析を行う前に別途「解析計画書」を作成してもよい。</li> <li>中間解析を行わない場合には理由とともにその旨を明記する。</li> <li>非劣性試験(第 III 相試験)の中間解析の場合、登録中の中間解析では有意に非劣性が示されただけでは有効中止(非劣性中止)は行わず、有意に優越性が示された場合に有効中止を行うこととし、登録終了後の中間解析では有意に非劣性が示されれば有効中止を行うことを原則とする。無効中止については、試験治療群が標準治療群を下回っている時には総合的に検討すること</li> </ul>

Page	旧文書	新文書
	<p style="text-align: center;">許容ハザード域(ハザード比&lt;1.16)を超えて上回った場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>中間解析で登録中止となった場合のその後の追跡期間は、あらかじめ登録完了後の追跡期間としてプロトコルで予定していた期間を標準とする。予定していた期間よりも追跡期間を短縮もしくは延長する場合は、効果・安全性評価委員会に改訂申請が必要である。標準以外の設定を用いる場合、プロトコルに明記すること。</li> </ul>	<p style="text-align: center;">し、試験治療群の標準治療群に対するハザード比の点推定値が許容ハザード域を超えて上回った場合は無効中止することを原則とする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>中間解析で登録中止となった場合のその後の追跡期間は、あらかじめ登録完了後の追跡期間としてプロトコルで予定していた期間を標準とする。予定していた期間よりも追跡期間を短縮もしくは延長する場合は、効果・安全性評価委員会に改訂申請が必要である。標準以外の設定を用いる場合、プロトコルに明記すること。</li> </ul>
<p>新:88 旧:77</p>	<p>12.3.1.中間解析の目的と時期 例): phase-III 例): phase-II</p>	<p>12.3.1. 中間解析の目的と時期 例): 第III相試験 例): 第II相試験</p>
<p>新:89 旧:78</p>	<p>12.3.2.中間解析の方法 例 1) phase-III: Lan &amp; DeMets の <math>\alpha</math> 消費関数 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。<math>\alpha</math> 消費関数として、O'Brien &amp; Fleming タイプを用いる(→引用: Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika 1983;70(3):659-663.)。 中間解析の詳細について、データセンターの当該グループ担当統計スタッフは、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。実際の中間解析は、当該グループ担当ではない統計スタッフが行い、中間解析レポートを作成する。 【優越性試験】 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>12.3.2. 中間解析の方法 例 1) 第III相試験: Lan &amp; DeMets の <math>\alpha</math> 消費関数 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。<math>\alpha</math> 消費関数として、O'Brien &amp; Fleming タイプを用いる(→引用: Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika 1983;70(3):659-663.)。 中間解析の詳細について、データセンターの当該グループ担当統計スタッフは、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。実際の中間解析は、当該グループ担当ではない統計スタッフが行い、中間解析レポートを作成する。 【優越性試験】 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。 無効中止するか否かを判断する為の情報の一つとして、以下を算出する。 ● Primary endpoint に関する予測確率(predictive probability: Spiegelhalterらの方法(→引用: Spiegelhalter DJ, Freedman LS, Parmar MKB. Applying Bayesian ideas in drug development and clinical trials. Statistics in Medicine 12:1501-1511, 1993.)に基づき研究終了時に得られるハザード比の分布を推定し、算出する確率)</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>【非劣性試験】</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 (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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primary endpoint に関して最終解析時に統計学的有意に B 群の A 群に対する優越性が証明される予測確率</u></li> <li>• <u>最終解析時に B 群の A 群に対するハザード比の点推定値が 1.0 を超えて上回る予測確率</u></li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>Primary endpoint に関する条件付き検出力 (conditional power: Halperin らの方法 (→引用: Halperin M, Lan KKG, Ware JH, et al. An aid to data monitoring in long-term clinical trials. Controlled Clinical Trials 3:311-323, 1982.) に基づき算出する検出力)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>中間解析後、B 群と A 群のハザード比が帰無仮説 (HR=1.0) のまま維持されると想定した場合の、中間解析結果を与えたもとの条件付き検出力</u></li> <li>• <u>中間解析後、試験治療群と標準治療群のハザード比が試験計画時 (HR=0.XX) のまま推移すると想定した場合の、中間解析結果を与えた元での条件付き検出力</u></li> </ul> </li> </ul> <p>【非劣性試験】</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 (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><u>無効中止するか否かを判断する為の情報の一つとして、以下を算出する。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <u>Primary endpoint に関する予測確率 (predictive probability: Spiegelhalter らの方法 (→引用: Spiegelhalter DJ, Freedman LS, Parmar MKB. Applying Bayesian ideas in drug development and clinical trials. Statistics in Medicine 12:1501-1511, 1983.) に基づき研究終了時に得られるハザード比の分布を推定し、算出する確率)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primary endpoint に関して最終解析時に統計学的有意に B 群の A 群に対する非劣性が証明される予測確率</u></li> <li>• <u>最終解析時に B 群の A 群に対するハザード比の点推定値が 1.XX を超えて上回る予測確率</u></li> </ul> </li> <li>● <u>Primary endpoint に関する条件付き検出力 (conditional power: Halperin ら</u></li> </ul>



Page	旧文書	新文書
	<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 <del>上回っているものの</del>、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> </ul> <p><b>例 2) phase-III: SWOG の方法</b>  <b>例 3) phase-II: SWOG の方法</b><sup>※</sup></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 &amp; 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を通知し、中間解析を行えるデータが得られる解析時期 (〇か月後) 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れた最良総合効果 (11.1.9.) を用いて奏効割合 (11.3.6.) を算出し、得られた奏効割合に基づいて、対立仮説</p>	<p><b>の方法 (→引用: Halperin M, Lan KKG, Ware JH, et al. An aid to data monitoring in long-term clinical trials. Controlled Clinical Trials 3:311-323, 1982.) に基づき算出する検出力)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>中間解析後、B 群と A 群のハザード比が帰無仮説 (HR=1.XX) のまま維持されると想定した場合の、中間解析結果を与えたもとの条件付き検出力</li> <li>中間解析後、試験治療群と標準治療群のハザード比が試験計画時 (HR=1) のまま推移すると想定した場合の、中間解析結果を与えた元での条件付き検出力</li> </ul> <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) に対する試験治療群 (XX 療法) の全生存期間で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) に対する試験治療群 (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> </ul> <p><b>例 2) 第 III 相試験: SWOG の方法</b>  <b>例 3) 第 II 相試験 - 2 stage design: SWOG の方法</b><sup>※</sup></p>

Page	旧文書	新文書
	<p><math>H_A</math>(真の奏効割合が○%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>※オリジナルの SWOG の方法は、全体の <math>\alpha</math> が 0.05、中間解析の対立仮説の検定の有意水準は 0.02。</p> <p><b>例 4) &lt;第 II 相試験、2 ステージデザインの場合&gt;</b></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 &amp; 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れた最良総合効果 (11.1.✕) を用いて奏効割合 (11.3.✕) を算出し、得られた奏効割合に基づいて、対立仮説 <math>H_A</math> (真の奏効割合が○%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>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 &amp; 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を通知し、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れた最良総合効果 (11.1.9) を用いて奏効割合 (11.3.6) を算出し、得られた奏効割合に基づいて、対立仮説 <math>H_A</math> (真の奏効割合が○%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>新:91 旧:79</p>	<p><b>12.3.3. 中間解析結果の報告と審査</b></p> <p>例) phase-II 例) phase-III</p>	<p><b>12.3.3. 中間解析結果の報告と審査</b></p> <p>例) 第 II 相試験 例) 第 III 相試験</p>
<p>新:92 旧:80</p>	<p><b>12.4. Secondary endpoints の解析</b></p> <p>例: phase-III)</p> <p>試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints</p>	<p><b>12.4. Secondary endpoints の解析</b></p> <p>例: 第 III 相試験)</p> <p>試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>の解析を行う。Secondary endpoint の解析は探索的であるため、多重性の調整は行わない。必要に応じて群間比較を行うが、群間比較の結果が有意でない場合には、両群に差がないということを意味しないことに注意する。</p>	<p>の解析を行う。Secondary endpoint の解析は探索的であるため、多重性の調整は行わない。必要に応じて群間比較を行うが、群間比較の結果が有意でない場合には、両群に差がないということを意味しないことに注意する。</p>
<p>新:92 旧:80</p>	<p><b>12.4.1. 安全性の secondary endpoints の解析</b> 例: <b>phase-III</b>)</p> <p>Secondary endpointsのうち、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/晩期合併症割合(プロトコル治療に放射線治療を含む場合)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>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、Grade 3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Grade 2以上の発生割合も算出する。重篤な有害事象である、Grade 4の非血液毒性、早期死亡、治療関連死亡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><b>12.4.1. 安全性の secondary endpoints の解析</b> 例: <b>第Ⅲ相試験</b>)</p> <p>Secondary endpointsのうち、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/晩期合併症割合(プロトコル治療に放射線治療を含む場合)、術後の呼吸機能低下割合(モニタリングで集計が困難なエンドポイントの例)である。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」)。術後の呼吸機能低下割合は登録期間中は適切な分母と分子の設定が困難であるために結果の解釈は不可能であるものの、データが集計可能な形で得られていることを確認する目的で定期モニタリング時に集計を行う。</p> <p>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、Grade 3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 Grade 2以上の発生割合も算出する。重篤な有害事象である、Grade 4の非血液毒性、早期死亡、治療関連死亡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>新:92 旧:81</p>	<p><b>12.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有効性の secondary endpoints の解析時期と解析時の判断規準を記述する。</li> </ul> <p>例: <b>phase-III</b>)</p>	<p><b>12.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>有効性の secondary endpoints の解析時期と解析時の判断規準を記述する。</li> </ul> <p>例: <b>第Ⅲ相試験</b>)</p>
<p>新:93 旧:81</p>	<p><b>12.5. 最終解析</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最終解析の時期について記述する。</li> </ul>	<p><b>12.5. 最終解析</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最終解析の時期と手順について記述する。</li> </ul>

Page	旧文書	新文書
	<p><b>例: phase-III)</b>                      追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。</p> <p>それ以外の時期は、プロトコルに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。</p> <p>最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。</p> <p>研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」(先に主たる解析レポートで「総括報告書」が作成されている場合は、更新分を追加した「総括報告書(増補版)」とする)を作成し、グループ代表者および JCOG データセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。</p> <p>効果・安全性評価委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。</p>	<p><b>例: 第Ⅲ相試験)</b>                      追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。<b>なお、本試験は主たる解析が最終解析となる(12.1. 参照)。</b></p> <p>それ以外の時期は、プロトコルに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。</p> <p>最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。</p> <p>研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」(先に主たる解析レポートで「総括報告書」が作成されている場合は、更新分を追加した「総括報告書(増補版)」とする)を作成し、グループ代表者および JCOG データセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。</p> <p><b>JCOGにおいては、</b>効果・安全性評価委員会の総括報告書承認をもって「<b>研究管理終了</b>」とする。</p>
<p>新:93 旧:81</p>	<p><b>12.6. 探索的解析</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul> <p><b>例: phase-III)</b>                      治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、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"> <li>年齢(XX 歳未満/ XX 歳以上)</li> <li>PS(0, 1 / 2)</li> </ul>	<p><b>12.6. 探索的解析</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul> <p><b>例: 第Ⅲ相試験)</b>                      治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、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"> <li>年齢(XX 歳未満/ XX 歳以上)</li> <li>PS(0, 1 / 2)</li> </ul>
<p>新:93</p>		<p><b>12.7. 研究終了</b>                      最終解析レポートが、データセンターより研究事務局、研究代表者、グルー</p>

Page	旧文書	新文書
		<p>ブ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者へ提出された日をもって、「研究終了」とする。</p> <p>最終解析レポートを受け取った研究代表者/研究事務局は、結果の概要とともに研究が終了したことの報告を参加施設の研究者に対して行う。最終解析レポートの参加施設への配布のタイミングは、主たる結果の公表時期などを考慮して研究代表者/研究事務局が決定し、研究代表者/研究事務局が自らもしくはデータセンターを通じて最終解析レポートを参加施設の研究者に配布する。</p> <p>研究終了の報告を受けた施設研究責任者は、遅滞なく医療機関の長に研究終了と結果の概要を文書にて報告する。結果の概要については、最終解析終了後に研究事務局が作成する「総括報告書」を用いて報告してもよい。</p> <p>なお、患者登録がなかった施設においては登録終了日をもって当該施設の研究終了日としてもよい。</p>
<p>新:94 旧:83</p>	<p><b>13.1. 患者の保護</b></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」(日本医師会記)<sup>1)</sup> および「<del>臨床研究に関する倫理指針</del>」(<del>平成 20 年厚生労働省告示第 415 号</del>)<sup>2)</sup> 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「<del>臨床研究機関</del>」に対応する。</p> <p>1) <a href="http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf">http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf</a> 2) <del><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></del></p>	<p><b>13.1.患者の保護</b></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」(日本医師会記)<sup>1)</sup> および「<u>人を対象とする医学系研究に関する倫理指針</u>」(<u>平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号</u>)<sup>2)</sup> 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「研究機関<u>および共同研究機関</u>」に対応する。</p> <p>1) <a href="http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf">http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf</a> 2) <a href="http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyuu/i-kenkyu/index.html">http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyuu/i-kenkyu/index.html</a></p>
<p>新:94 旧:83</p>	<p><b>説明する項目および内容</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 病名、病期、推測される予後に関する説明 (Helsinki 6)</li> <li>2) 本研究が臨床試験であり、JCOG が実施する研究であること (Helsinki 5、6、10、12、21、22、31)</li> <li>3) 本試験のデザインおよび根拠 (<del>rationale: 意義、登録数、必要性、目的、割付など</del>) (Helsinki 22、31、33)</li> <li>4) プロトコル治療の内容 (Helsinki 16、18、22、33) <del>薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など</del></li> <li>5) <del>プロトコル治療</del>により期待される効果 (Helsinki 16、17、18) <del>延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など</del></li> </ol>	<p><b>説明する内容</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 病名、病期、推測される予後に関する説明 (Helsinki 6) (<u>指針第 12 3⑤</u>)</li> <li>2) 本研究が臨床試験であり、JCOG が実施する研究であること (Helsinki 5、6、10、12、21、22、31) (<u>指針第 12 3①、②、⑬</u>)</li> <li>3) 本試験のデザインおよび根拠 (Helsinki 22、31、33) (<u>指針第 12 3③、④</u>)</li> <li>4) プロトコル治療の内容 (Helsinki 16、18、22、33) (<u>指針第 12 3④</u>)</li> <li>5) プロトコル治療により期待される効果 (Helsinki 16、17、18) (<u>指針第 12 3⑥</u>)</li> <li>6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について (Helsinki 15、16、17、18) (<u>指針第 12 3⑥、⑱</u>)</li> </ol>



Page	旧文書	新文書
	<p>6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について(Helsinki 15、16、17、18) 合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、それらが生じた際の対処法に関する説明</p> <p>7) プロトコル治療終了後の後治療も適切に行われること(Helsinki 18、22、34)</p> <p>8) 費用負担と補償(Helsinki 15、22) 治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明</p> <p>9) 代替治療法(Helsinki 37) 本試験に参加しなかった場合に受け得る治療の説明</p> <p>10) 予想される利益と可能性のある不利益について(Helsinki 11、16、17、18) 試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明</p> <p>11) 病歴の直接閲覧について(Helsinki 23) 「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明</p> <p>12) 同意拒否と同意撤回(Helsinki 8、9、10、14、25、26、27、28、29) 試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと ※同意撤回とは、研究参加への同意の撤回(下記②、③)を意味し、プロトコル治療継続の拒否(下記①)とは区別すること。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかにJCOG データセンターに連絡すること。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。 ① 患者拒否:以降のプロトコル治療継続の拒否(フォローアップは続ける)。 ② 同意撤回:研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコルに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。 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> <p>13) 人権保護(Helsinki 7、9、24)</p>	<p>合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、それらが生じた際の対処法に関する説明</p> <p>7) プロトコル治療終了後の後治療も適切に行われること(Helsinki 18、22、34)(指針第12.3⑰)</p> <p>8) 費用負担と補償(Helsinki 15、22)(指針第12.3⑬、⑮、⑰) 治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明</p> <p>9) 代替治療法(Helsinki 37)(指針第12.3⑯) 本試験に参加しなかった場合に受け得る治療の説明</p> <p>10) 予想される利益と可能性のある不利益について(Helsinki 11、16、17、18)(指針第12.3⑥、⑰) 試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明</p> <p>11) 病歴の直接閲覧について(Helsinki 23)(指針第12.3⑳) 「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明</p> <p>12) 同意拒否と同意撤回(Helsinki 8、9、10、14、25、26、27、28、29)(指針第12.3⑦、⑧、⑫、⑭) 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>13) 人権保護(Helsinki 7、9、24)(指針第12.3⑰)</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること</p> <p>14) 利益相反の管理(Helsinki 22、23、36)</p> <p>15) データの二次利用(Helsinki 34) JCOG の委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること</p> <p>16) 質問の自由(Helsinki 8、9、24) 担当医の連絡先のみでなく、医療機関の研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明</p> <p>※以下については該当する場合に説明する。</p> <p>17) 医薬品を保険適用外で使用する事と負担に関する事の説明(Helsinki 16)</p> <p>18) 病理中央診断について(Helsinki 24)</p> <p>19) 効果の中央判定について(Helsinki 24)</p> <p>20) 附随研究(試料解析研究、バイオバンクを含む)用の検体採取について(Helsinki 32)</p> <p>21) 放射線治療の品質管理・品質保証活動における診療情報の参照について(Helsinki 24) 治療内容などの品質管理・品質保証活動に必要な診療情報が、医療機関外の医療関係者により参照されること</p>	<p>氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること</p> <p>14) 利益相反について(Helsinki 22、23、36)(指針第 12 3(13)、第 18(3))</p> <p>15) データの二次利用(Helsinki 34)(指針第 12 3(20)) JCOG の委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること</p> <p>16) 研究に関する情報公開の方法(指針第 12 3(9))</p> <p>17) 質問の自由(Helsinki 8、9、24)(指針第 12 3(1)、(2)、(10)、(14)) 担当医の連絡先のみでなく、医療機関の研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明</p> <p>※以下については該当する場合に説明する。</p> <p>18) 医薬品を保険適用外で使用する事と負担に関する事の説明(Helsinki 16)</p> <p>19) 病理中央診断について(Helsinki 24)(指針第 12 3(7))</p> <p>20) 効果の中央判定について(Helsinki 24)(指針第 12 3(21))</p> <p>21) 附随研究(試料解析研究、バイオバンクを含む)用の検体採取について(Helsinki 32)(指針第 12 3(12))</p> <p>22) 放射線治療の品質管理・品質保証活動における診療情報の参照について(Helsinki 24)(指針第 12 3(7)) 治療内容などの品質管理・品質保証活動に必要な診療情報が、医療機関外の医療関係者により参照されること</p> <p>23) 子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴に関する重要な知見がある場合の取扱い(指針第 12 3(18))</p>
<p>新:95 旧:84</p>	<p><b>13.2.2.同意</b></p> <p>同意文書は 2 部コピーし、1 部は患者本人に手渡し、1 部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテもしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。</p>	<p><b>13.2.2.同意</b></p> <p>同意書は 2 部コピーし、1 部は患者本人に手渡し、1 部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテもしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。</p>
<p>新:95</p>		<p><b>13.2.3.同意後の問い合わせ、相談等に対する対応</b></p> <p>登録後に患者やその家族から本試験に関する相談があった場合には、原則として当該患者の医療機関の研究者(施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医)が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究事務局、研究代表者、グループ事務局、グループ代表者、データセンター、運営事務局等と協議の上で対応する。</p>

Page	旧文書	新文書
新:95 旧:84	<p><b>13.3.1.JCOG が従うポリシー、法令、規範</b>                      JCOG は JCOG 研究を行うにあたり、原則として「JCOG プライバシーポリシー」の他、以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>個人情報の保護に関する法律(平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正:平成 <del>15</del>年 <del>7</del>月 <del>16</del> 日法律第 <del>44</del>9 号)</li> <li>ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)</li> <li><del>臨床研究に関する倫理指針(平成 15 年 7 月 30 日制定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省告示第 445 号)</del></li> </ul>	<p><b>13.3.1.JCOG が従うポリシー、法令、規範</b>                      JCOG は JCOG 研究を行うにあたり、原則として「JCOG プライバシーポリシー」の他、以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>個人情報の保護に関する法律(平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正:平成 <u>21</u> 年 6 月 <u>5</u> 日法律第 <u>49</u> 号)</li> <li>ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)</li> <li><u>人を対象とする医学系研究に関する倫理指針</u>(平成 <u>26</u> 年 <u>文部科学省</u>・厚生労働省告示第 <u>3</u> 号)</li> </ul>
新:95 旧:84	<p><b>13.3.2.個人情報の利用目的と利用する項目、および利用方法</b>  <b>2)利用する項目</b>                      JCOG が患者の同定や照会のために最低限必要と考え、利用する項目は下記のとおりとする。                      患者 ID(カルテ番号)、生年月日、<del>イニシャル</del>、病理検体番号(必要時)                      すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報が参加医療機関からデータセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。</p>	<p><b>13.3.2.個人情報の利用目的と利用する項目、および利用方法</b>  <b>2)利用する項目</b>                      JCOG が患者の同定や照会のために最低限必要と考え、利用する項目は下記のとおりとする。                      患者 ID(カルテ番号)、生年月日、病理検体番号(必要時)                      すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報が参加医療機関からデータセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。</p>
新:96		<p><b>13.3.3.データ等の保管</b>  <u>参加施設における本試験に関するデータの保管期限は最終解析レポート提出日から 5 年、あるいは、本試験に関連したあらゆる論文の公表日から 3 年のいずれか遅い日までとし、期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管することが推奨される。保管期間経過後、本試験に関する試料および情報を廃棄する場合は、匿名化したのち廃棄すること。なお、JCOG データセンターに収集したデータの保管期限は長期の追跡および二次的研究利用等の可能性を鑑み半永久的とする。</u></p>
新:96 旧:85	<p><b>13.5.1.試験参加開始時の承認</b>                      本試験への参加に際しては、本プロトコルおよび患者への説明文書を用いて試験を実施すること<del>が</del>、各医療機関の承認を得なければならない。</p>	<p><b>13.5.1.試験参加開始時の承認</b>                      本試験への参加に際しては、本プロトコルおよび患者への説明文書を用いて試験を実施すること<u>について</u>、各医療機関の<u>長</u>の承認を得なければなら</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>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>ない。  <b>当該医療機関の長の承認</b>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>新:98 旧:87</p>	<p><b>13.7.JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理</b>について  <b>JCOGの研究に関わる研究者やJCOG研究を支援する者のCOIは以下のように管理する。</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>施設研究責任者や施設コーディネーターなど参加施設での診療においてJCOG研究に関わる者のCOIについては、参加施設の医療機関の規定に従う。</b></li> <li>2) <b>研究代表者や研究事務局、グループ代表者やグループ事務局など、JCOG研究に中心的な役割をもって関わる者のCOIについては、JCOG COI委員会が管理する。その他、JCOGの効果・安全性評価委員会などの委員や、個々のJCOG研究に関わるJCOGデータセンター/運営事務局スタッフのCOIについても同様に管理する。</b></li> </ol>	<p>13.7.JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)について</p>
<p>新:98</p>		<p><b>13.7.1.JCOG 研究に関わる者のCOI管理について</b>  <b>JCOGの研究に関わる研究者やJCOG研究を支援する者のCOIは以下のように管理する。</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>施設研究責任者や施設コーディネーターなど参加施設での診療においてJCOG研究に関わる者のCOIについては、参加施設の医療機関の規定に従う。</b></li> <li>2) <b>研究代表者や研究事務局、グループ代表者やグループ事務局など、JCOG研究に中心的な役割をもって関わる者のCOIについては、JCOG利益相反委員会が管理する。その他、JCOGの効果・安全性評価委員会などの委員や、個々のJCOG研究に関わるJCOGデータセンター/運営事務局スタッフのCOIについても同様に管理する。</b></li> </ol>
<p>新:98</p>		<p><b>13.7.2.本試験に中心的な役割を持つ者のCOIについて</b>  <b>研究代表者や研究事務局、グループ代表者、グループ事務局が、JCOG利益相反ポリシーに定めた一定額以上のCOIを有する場合には、該当するCOIについてJCOGホームページにて公開し、年1回を目途に更新を行う。本試験開始の上記4者のCOIは以下のとおり。</b></p>

Page	旧文書	新文書
		<p><b>【COIなしの記載例】</b>                      本試験に関連し、開示すべき利益相反はない。</p> <p><b>【COIありの記載例】</b>                      本試験に関連し、開示すべき利益相反は以下のとおり。                      研究代表者 奨学(奨励)寄付金(XXXX年):XXXX株式会社、XXXX株式会社</p>
新:99		<p><b>13.10.本試験に関する情報公開</b>                      本試験の概要、進捗状況、主な結果はJCOGホームページ(www.jcog.jp)およびUMIN-CTR(www.umin.ac.jp/ctr/)で公開する。UMIN試験IDは、上記のいずれかのサイトから確認可能である。</p>
新:100 旧:88	<p><b>14.1. 定期モニタリング</b>                      試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングを行う。                      モニタリングはデータセンターに収集されるCRFの記入データに基づいて、データセンター、研究事務局、研究代表者が主体となって行う中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。                      データセンターは作成した定期モニタリングレポートを、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG代表者に提出する。JCOGのモニタリングに関する規定に従って検討される。                      定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、グループ代表者は各グループの会議で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。</p>	<p><b>14.1. 定期モニタリング</b>  <b>本試験では</b>、試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、<b>「JCTN 中央モニタリングガイドライン」に従って</b>、原則として年2回定期モニタリングを行う。                      モニタリングはデータセンターに収集されるCRFの記入データに基づいて、データセンター、研究事務局、研究代表者が主体となって行う中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。                      データセンターは作成した定期モニタリングレポートを、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG代表者に提出する。JCOGのモニタリングに関する規定に従って検討される。                      定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、グループ代表者は各グループの会議で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。</p>
新:102		<p><b>14.1.1. 同意撤回</b>                      同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、プロトコル治療継続の拒否(下記①)とは区別する。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかにJCOGデータセンターに連絡すること。</p>



Page	旧文書	新文書
		<p>データセンターは②同意撤回の場合は、以降のプロトコルに従ったフォローアップの依頼を中止する。③の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該患者のデータをデータベースから削除する。</p> <p>当該患者のフォローアップの依頼の中止および患者データ削除の手順は別途、手順書に定めることとし、それぞれの作業が完了したことを、当該研究代表者、研究事務局に報告する。</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。同意撤回以前のデータの研究利用は可。</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>
<p>新:102 旧:91</p>	<p><b>施設訪問監査</b> JCOG では、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。</p>	<p><b>14.2. 施設訪問監査</b> JCOG では、「<b>JCTN 施設訪問監査ガイドライン</b>」に従って、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。</p>
<p>新:104 旧:92</p>	<p><b>15.特記事項</b></p> <p><b>15.1. 例：腫瘍縮小効果の中央判定</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> </ul>	<p><b>15.1. 例：腫瘍縮小効果の中央判定</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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<b>患者</b>に限るべきである。</li> </ul>
<p>新:105 旧:93</p>	<p><b>15.5.JCOG バイオバンクプロジェクト</b> 【参加しない場合】 本試験は、JCOG バイオバンク<b>プロジェクト</b>へは参加しない。</p> <p>【参加する場合】 本試験は、JCOG バイオバンク<b>プロジェクト</b>に参加する。</p>	<p><b>15.5. JCOG バイオバンク・ジャパン (BBJ) 連携バイオバンク</b> 【参加しない場合】 本試験は、<b>全 JCOG 試験共通のプロトコルに基づく JCOG-BBJ 連携</b>バイオバンクでの血液試料 (DNA・血漿) の<b>バンキング</b>へは参加しない。</p> <p>【参加する場合】 本試験は、<b>全 JCOG 試験共通のプロトコルに基づく JCOG-BBJ 連携</b>バイオバンクでの血液試料 (DNA・血漿) の<b>バンキング</b> (以下、「<b>共通バンキング</b>」と呼</p>

Page	旧文書	新文書
	<p><b>対象:</b>本試験への参加に同意した患者のうち、バンキングへの同意が得られた患者</p> <p><b>試料:</b></p> <p>1)全血 採血は、原則として本試験のプロトコル治療開始前に行う。ただし、プロトコル治療開始後の採血も許容する。JCOG バイオバンクプロジェクト専用の EDTANa 入り採血管(血算用)を用いて 7 mL×2 本(計 14 mL)の静脈血を採血し、試料搬送・処理業者に手渡すまで各施設で 4℃にて保管する(詳細は「JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書」参照)。</p> <p>2)病理組織 手術や生検・臨床検査等の日常診療における保存病理組織も<b>収集予定であるが、当該患者の診療に支障なく提供可能な保存組織の有無の判断や、</b>病理組織の種類、標本作製方法および組織量等、<b>また収集の時期・方法等の具体的運用方法は現時点では未定である。</b> 従って、診療後の保存病理組織利用に関する同意はバンキングへの同意時に得ておくこととするが、実際の収集は、「<b>JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書</b>」の改訂を行い、<b>詳細</b>を定めたうえで開始する。</p>	<p><b>ぶ)</b>に参加する。</p> <p><b>対象:</b>本試験への参加に同意した患者のうち、<b>共通</b>バンキングへの同意が得られた患者</p> <p><b>試料:</b></p> <p>1)全血 採血は、原則として本試験のプロトコル治療開始前に行う。ただし、プロトコル治療開始後の採血も許容する。JCOG-<b>BBJ 連携</b>バイオバンクの<b>共通バンキング</b>専用の EDTANa 入り採血管(血算用)を用いて 7 mL×2 本(計 14 mL)の静脈血を採血し、試料搬送・処理業者に手渡すまで各施設で 4℃にて保管する(詳細は「JCOG-<b>バイオバンク・ジャパン連携バイオバンク</b>実施計画書」参照)。</p> <p>2)病理組織 手術や生検・臨床検査等の日常診療における保存病理組織も<b>将来の試料解析研究で使用され得るものの、研究によって必要な</b>病理組織の種類、標本作製方法および組織量は<b>異なり、前向きに一定の方法で病理組織をバンキングすることが効率的であるとのコンセンサスは必ずしも得られていない。</b>さらに<b>保存病理組織から薄切した標本を長期保存する場合、試料が劣化(DNA が断片化)するとの意見もある。</b>従って、診療後の保存病理組織利用に関する同意はバンキングへの同意時に得ておくこととするが、実際の収集は、<b>個別に</b>実施計画書を<b>作成し、研究内容に最も適した手順を実施計画書に定めた上</b>で開始する。</p>
:112 旧:100	<p><b>16.研究組織</b></p> <p><b>17.研究結果の発表</b> 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><b>16.研究組織</b></p> <p><b>17.研究結果の発表</b> 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。<b>グループとデータセンター/運営事務局間で合意が得られない場合、最終的には JCOG 代表者の指示に従う。</b></p>