

JCOG プロトコルマニュアル ver3.0 から ver3.1 への新旧対照表

Page	旧文書	新文書
新:1	<p>JCOGプロトコルマニュアル version 3.0</p> <p>JCOG データセンター作成</p> <p>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> <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</p> <p>第3版運営委員会承認(ver. 3.0): 2015年4月28日</p>	<p>JCOGプロトコルマニュアル version 3.1</p> <p>JCOG データセンター作成</p> <p>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 第3版運営委員会承認(ver. 3.0): 2015年4月28日</p> <p><u>JCOG データセンター改訂(v3.1): 2016年6月14日</u></p>
	<p>注記事項 Notes</p> <p>2)プロトコル内容変更について(第13章も参照)</p> <p>プロトコル内容変更の際には、変更内容の発効(activation)に先だって</p>	<p>注記事項 Notes</p> <p>2)プロトコル内容変更について(第13章も参照)</p> <p>プロトコル内容変更の際には、変更内容の発効(activation)に先だって</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。JCOG データセンターが管理する試験においては効果・安全性評価委員会への申請前に JCOG データセンター長の了承が必要である。下記の改正とするか改訂とするかは改訂申請受領後に効果・安全性評価委員長が決定する。</p>	<p>「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。JCOG データセンターが管理する試験においては効果・安全性評価委員会への申請前に JCOG データセンター長の了承が必要である。下記の改正とするか改訂とするかは改訂申請受領後に効果・安全性評価委員長が決定する。</p>
<p>新:6 旧:6</p>	<p>0.5.予定登録数と研究期間</p> <p>予定登録患者数:XXX人</p> <p>登録期間:○年。追跡期間:登録終了後△年。解析期間 1年。総研究期間:○+△+1年</p> <p>ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。</p>	<p>0.5.予定登録数と研究期間</p> <p>予定登録患者数:XXX人</p> <p>登録期間:XXX年。追跡期間:登録終了後XXX年。解析期間 1年。総研究期間:XXX年</p>
<p>新:6 旧:6</p>	<p>0.6.問い合わせ先</p> <p>下記カッコ内の XX.X.には、対応する章番号を記入する。</p> <p>適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、XX.X.)</p> <p>登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(XX.X.)</p> <p>有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(XX.X.)</p>	<p>0.6.問い合わせ先</p> <p>下記カッコ内の XX.X.には、対応する章番号を記入する。</p> <p>適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、XX.X.)</p> <p>登録手順、CRF 入力など:JCOG データセンター(XX.X.)</p> <p>有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(XX.X.)</p>
<p>新:15 旧:15</p>	<p>2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠</p> <ul style="list-style-type: none"> 登録数の設定に必要なパラメータ(例:MST、5年生存割合、奏効割合などの過去のデータ、期待できる上乗せ効果、臨床的に意味があると判断される上乗せ効果など)を根拠と共に示す。登録数の設定は主たる試験の結論を導くために必要な数字であるため、ここで必要なパラメータは、primary endpoint に関するものである。ここでは登録数設定の根拠となったパラメータと設定した登録数を記述するのみでよく、統計的考察を含む 	<p>2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠</p> <ul style="list-style-type: none"> 登録数の設定に必要なパラメータ(例:MST、5年生存割合、奏効割合などの過去のデータ、期待できる上乗せ効果、臨床的に意味があると判断される上乗せ効果など)を根拠と共に示す。登録数の設定は主たる試験の結論を導くために必要な数字であるため、ここで必要なパラメータは、primary endpointに関するものである。ここでは登録数設定の根拠となったパラメータと設定した登録数を記述するのみでよく、統計的考察を含む詳

Page	旧文書	新文書
	<p>詳細は「12.2.予定登録数・登録期間・追跡期間」で述べる。</p> <p>例) 第 III 相試験</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>細は「12.2.予定登録数・登録期間・追跡期間」で述べる。</p> <ul style="list-style-type: none"> 登録期間については、試験開始時の施設倫理審査委員会承認手続き等を考慮し、サンプルサイズ設定に用いた期間に 6 か月ほどの上乗せをもって設定する。 患者登録終了の手続きについては、5 章に記載する。 <p>例) 第 III 相試験</p> <p>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。</p> <p>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。ただし、登録期間については、施設倫理審査委員会への手続きにかかる期間を考慮し、〇+0.5 年とした。</p>
<p>新:21 旧:21</p>	<p>4.1. 適格規準(組み入れ規準)</p> <p>1) 臓器機能(臨床検査値): Laboratory tests</p> <p>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> <ol style="list-style-type: none"> ① 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ ② 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ③ ヘモグロビン $\geq 10.0 \text{ g/dL}$(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) ④ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ⑤ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ ⑥ AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$ ⑦ ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$ 	<p>4.2. 適格規準(組み入れ規準)</p> <p>1) 臓器機能(臨床検査値): Laboratory tests</p> <p>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> <ol style="list-style-type: none"> ① 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ ② 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ③ ヘモグロビン $\geq 10.0 \text{ g/dL}$(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) ④ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ⑤ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ ⑥ AST $\leq 100 \text{ U/L}$ ⑦ ALT $\leq 100 \text{ U/L}$

Page	旧文書	新文書
	<ul style="list-style-type: none"> ⑧ 血清クレアチニン≤ 1.3 mg/dL ⑨ クレアチニンクリアランス*≥ 70 mL/min ⑩ SpO₂$\geq 95\%$ 	<ul style="list-style-type: none"> ⑧ 血清クレアチニン≤ 1.3 mg/dL ⑨ クレアチニンクリアランス*≥ 70 mL/min ⑩ SpO₂$\geq 95\%$
<p>新:25 旧:25</p>	<p>4.3. 除外規準</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。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。 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>1) 活動性の重複がんを有する(同時性重複がん/多発がんおよび無病</p>	<p>4.3. 除外規準</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。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。 • 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。 • 【重複がんについての除外条件】 ほとんどの JCOG 試験では全生存期間がエンドポイントに含まれており、試験参加患者が重複がんにより死亡した場合、治療効果の差が正しく評価できなくなることから、原則として、全生存期間に影響を及ぼし得る重複がんを有する患者は除外する。「無病期間が5年以内」とするのは、多くのがん種で5年以上の無病状態が得られれば治癒とみなすことが多いことによる。 ただし、無病期間が5年以内の重複がんであっても、5年相対生存率が95%以上という予後が極めて良好ながんが全生存期間に影響を及ぼす影響は小さい。そのため原則として、「がんの統計'13」に基づき、5年相対生存率が95%以上のがん(病期は病理病期)は対象から除外しないこととした。 <p>1) 活動性の重複がんを有する(同時性重複がん/多発がんおよび無病</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>期間が5年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断されるCarcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含めない。</p> <p>ほとんどのJCOG試験では全生存期間がエンドポイントに含まれており、試験参加患者が重複がんにより死亡した場合、治療効果の差が正しく評価できなくなることから、原則として、全生存期間に影響を及ぼし得る重複がんを有する患者は除外することとする。「無病期間が5年以内」とするのは、多くのがん種で5年以上の無病状態が得られれば治癒とみなすことが多いことによる。「粘膜内癌“相当”」としたのは、消化管癌では粘膜内癌が内視鏡的切除等の局所治療で治癒が見込まれる対象とみなせるが、膀胱癌等、必ずしも「局所治療で治癒が見込めるのが粘膜内癌」という概念が確立されていないがん種もあるためである。「全生存期間に影響を及ぼし得る」観点から考えると、非常に予後が悪い集団を対象とする試験の場合、許容される重複がんを粘膜内癌相当に限る必要はないため、例えば、「ただし、根治的治療が行われ、治療完了後5年以上無病状態が持続している場合は除く」等とすることも許容される。</p>	<p>期間が5年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし無病期間が5年未満であっても、臨床病期I期の前立腺癌、および、完全切除された、以下の病理病期のがんの既往は活動性の重複がん/多発がんに含めない。</p> <p>胃癌「腺癌(一般型)」:0期-I期、結腸癌(腺癌):0期-I期、直腸癌(腺癌):0期-I期、食道癌(扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌):0期、乳癌(非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌):0期、乳癌(浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、Paget病):0期-IIA期、子宮体癌(類内膜腺癌、粘液性腺癌):I期、前立腺癌(腺癌):I期-II期、子宮頸癌(扁平上皮癌):0期、甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌):I期、II期、III期、腎癌(淡明細胞癌、嫌色素細胞癌):I期</p>
<p>新:27 旧:27</p>	<p>5.1.1. 登録に際しての注意事項</p> <ol style="list-style-type: none"> ① プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。 ② 登録は5.1の「患者登録」のURLへアクセスして行う。 ③ 適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送やFAXで送付する必要はない。 ④ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。 ⑤ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行され 	<p>5.1.1. 登録に際しての注意事項</p> <ol style="list-style-type: none"> ① プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。 ② 登録は5.1の「患者登録」のURLへアクセスして行う。 ③ 適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送やFAXで送付する必要はない。 ④ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。 ⑤ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行され

Page	旧文書	新文書
	<p>たことをもって、登録完了とする。</p> <p>⑥ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF と共にデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。</p> <p>⑦ データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。</p>	<p>たことをもって、登録完了とする。</p> <p>⑥ データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。</p>
<p>新:28 旧:29</p>	<p>5.4.1. 二次登録に際しての注意事項</p> <p>1) Web 登録・電話登録共通事項</p> <p>2) Web 登録の場合(Web 登録には、JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要)</p> <p>① Web 登録は、5.X.の「二次登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。</p> <p>② Web 登録の場合、適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送や FAX で送付する必要はない。</p> <p>③ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。</p> <p>④ 登録画面上で適格性が確認された後に、割付群が表示されたことをもって、二次登録完了とする。</p> <p>⑤ 二次登録完了後に「登録確認通知」が CRF と共にデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。</p>	<p>5.4.1. 二次登録に際しての注意事項</p> <p>1) Web 登録・電話登録共通事項</p> <p>2) Web 登録の場合(Web 登録には、JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要)</p> <p>① Web 登録は、5.X.の「二次登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。</p> <p>② Web 登録の場合、適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送や FAX で送付する必要はない。</p> <p>③ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。</p> <p>④ 登録画面上で適格性が確認された後に、割付群が表示されたことをもって、二次登録完了とする。</p>
<p>新:29</p>		<p>5.5. 登録終了の手続き</p>

Page	旧文書	新文書
		<ul style="list-style-type: none"> • 予定登録数に到達した場合や、登録期間中の中間解析にて試験中止となった場合には、速やかに患者登録を終了する。本章では、登録終了時の手順について記載する。 • 多施設共同研究では、予定登録数を超えて登録されること(オーバーシュート)は多施設で同意取得のタイミングをコントロールすることが困難であるためやむを得ない。また、既に同意を得た患者の登録を不可とすることも問題である。 • 第Ⅱ相試験や第Ⅲ相試験では、被験者リスクの観点から多少のオーバーシュートは許容されるものの、参加施設への周知を含め、必要以上の患者登録を防ぐ策が必要である。 • 第Ⅰ相試験や被験者リスクの高い試験を多施設で実施する場合には、より具体的な登録の手順と登録終了手順を記載すること(例:候補患者の有無をメーリングリストで共有する等)。 • 本試験で予定した登録終了の半年前を目安に、登録達成状況を検討し、達成見込みが低い場合には登録期間の延長等を検討する。 <p>【第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験の場合は以下の記載を用いる】</p> <p>本試験で予定した登録数の達成が見込まれる場合(残り10例未満となった場合)、JCOG データセンターは、研究事務局にその旨を伝え、グループメーリングリストに登録状況を知らせるメールを配信する。</p> <p>登録終了日についてデータセンターからの連絡を受けた研究事務局は、登録数が達成される旨と、今後の患者登録の注意点(予定登録数に達した以降は、参加施設では新規患者への説明は行わない)について参加施設に周知する。</p> <p>データセンターは、登録達成後規定した期日(原則として予定登録数が登録された日の翌週の金曜日 17時)に本試験の JCOG Web Entry System を停止する。</p>

Page	旧文書	新文書
新:30 旧:30	<p>6.1. プロトコル治療</p> <p>例)</p> <p>登録後 4 日以内にプロトコル治療を開始する。</p> <p>なんらかの理由で開始が 5 日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。</p>	<p>6.1. プロトコル治療</p> <p>例)</p> <p>登録後 4 日以内にプロトコル治療を開始する。</p> <p>なんらかの理由で開始が 5 日以降になった場合はその理由を治療経過記録に入力すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。</p>
新:40 旧:40	<p>6.4. 併用療法・支持療法</p> <ul style="list-style-type: none"> プロトコル治療期間中の併用療法・支持療法について、「規定とする」、「推奨される」、「許容される」、「許容されない」の区分毎に記載する。用量や用法についての条件がある場合もその旨を明記すること。 特に、サイトカイン製剤(G-CSF など)、制吐剤についての取扱いは明確に規定すること。 「行わなければならない支持療法」は、プロトコル治療の一部とすべきであり、「6.1 プロトコル治療」に組み込むか、「6.4.1.規定とする併用療法・支持療法」に記述する。 	<p>6.4. 併用療法・支持療法</p> <ul style="list-style-type: none"> プロトコル治療期間中の併用療法・支持療法について、「規定とする」、「推奨される」、「推奨されない」、「許容されない」の区分毎に記載する。用量や用法についての条件がある場合もその旨を明記すること。 特に、サイトカイン製剤(G-CSF など)、制吐剤についての取扱いは明確に規定すること。 「行わなければならない支持療法」は、プロトコル治療の一部とすべきであり、「6.1 プロトコル治療」に組み込むか、「6.4.1.規定とする併用療法・支持療法」に記述する。
新:46 旧:47	<p>6.4.5. 顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF)</p> <ul style="list-style-type: none"> G-CSF については、試験ごと、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。 <p>1) G-CSF の一次予防的投与</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	<p>6.4.5. 顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF)</p> <ul style="list-style-type: none"> G-CSF については、試験毎に、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」、「規定しない」のいずれかを選択して記載すること。 <p>1) G-CSF の一次予防的投与*</p> <p>※一次予防的投与: 抗がん剤治療において、発熱性好中球減少症や遷延性の好中球減少症が生じる前から、これらを予防する目的で G-CSF を投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> G-CSF の使用に関する以下の解説部分は、日本癌治療学会「G-CSF 適

Page	旧文書	新文書
	<p>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。</p>	<p>正使用ガイドライン 2013 年版」、日本臨床腫瘍学会 (JSMO)「JSMO 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン」(2012 年)、および各薬剤の添付文書に準拠した。</p>
<p>新:47 旧:48</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 推奨される場合の記載例 <ul style="list-style-type: none"> ●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。 • 許容される場合の記載例 	<ul style="list-style-type: none"> • 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」、「推奨されない場合」、「規定しない場合」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。 • 推奨される場合の記載例 <ul style="list-style-type: none"> ●群の発熱性好中球減少症発症リスクは 20%以上であるため/●群の発熱性好中球減少症発症リスクは 10-20%で対象は発熱性好中球減少症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。 • 許容される場合の記載例 1(推奨するエビデンスがあるが投与しないことが許容される) <ul style="list-style-type: none"> 両群の発熱性好中球減少症発症リスクは20%以上であるため、「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 の一次予防的投与が推奨される。ただし、G-CSF 製剤の投与により重大ではないものの有害反応が生じた既往があ

Page	旧文書	新文書
	<p>●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 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>る患者では、一次予防的投与を行わないことは許容される(G-CSF 製剤により重大な有害反応が生じた患者および各 G-CSF 製剤の成分に過敏症の患者には G-CSF 製剤を投与してはならない)。なお、この場合、一次予防的投与を行わなくてもプロトコル逸脱とはしない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 許容される場合の記載例 2(推奨されないエビデンスがあるが投与することが許容される) <ul style="list-style-type: none"> ●群の発熱性好中球減少症発症リスクは 20%以上であるため/発熱性好中球減少症発症リスクは 10-20%で対象は発熱性好中球減少症発症のリスク因子である●●を有するため(リスクに応じて以下のリスク因子のなかから適切に理由を記述)、「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 の一次予防的投与は推奨しない。ただし、発熱性好中球減少症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。 (以下のリスク因子を試験に応じて選択すること)発症頻度、重篤化のリスク因子:JSMO ガイドラインより ※ 【発熱性好中球減少症発症頻度を高めるリスク因子】: ①患者年齢 65 歳以上、②前治療として化学療法や放射線療法を有する、③好中球減少症や腫瘍の骨髄浸潤を有する、④発熱性好中球減少症発症前に以下の合併症がある 1)好中球減少症、2)感染症や開放創がある、3)直近に手術療法を受けた、⑤Performance Status が悪い、⑥腎機能の低下、⑦肝機能障害特に高ビリルビン血症。 ※ 【発熱性好中球減少症発症時に重篤化するリスク因子】: ①難治性のがん、②慢性閉塞性肺疾患や臓器障害を有する患者、③高齢者、

Page	旧文書	新文書
		<p>④急性骨髄性白血病の寛解導入療法や造血幹細胞移植の前処置治療を受ける患者、⑤化学療法によりANCが100/μL以下のより重度な好中球減少が7日間以上持続するか重篤な合併症を有する患者(重篤な合併症には低血圧、食事摂取が困難な口腔粘膜の炎症や重篤な下痢による消化管粘膜障害、神経症状、低酸素血症を伴う肺浸潤や慢性肺疾患、肝機能障害(正常値の5倍を超える高トランスアミナーゼ血症)、腎機能障害(クレアチニンクリアランス<30 mL/min)が含まれる)。</p> <ul style="list-style-type: none"> 許容される場合の記載例 3(推奨するとしてもしないともエビデンスがないため投与することが許容される) <p>両群の発熱性好中球減少症発症リスクに関するエビデンスは乏しいため、G-CSFの一次予防投与を行うべきとも、行うべきでないともいえない。しかし、以下の発熱性好中球減少症のリスク因子※(リスクに応じて以下のリスク因子のなかから適切に理由を記述)を勘案して発熱性好中球減少症発症のリスクが高いと考えられる場合にはG-CSFの一次予防投与は許容される。</p> <p>(以下のリスク因子を試験に応じて選択すること)発症頻度、重篤化のリスク因子:JSMOガイドラインより</p> <ul style="list-style-type: none"> ※【発熱性好中球減少症発症頻度を高めるリスク因子】: ①患者年齢65歳以上、②前治療として化学療法や放射線療法を有する、③好中球減少症や腫瘍の骨髄浸潤を有する、④発熱性好中球減少症発症前に以下の合併症がある 1)好中球減少症、2)感染症や開放創がある、3)直近に手術療法を受けた、⑤Performance Statusが悪い、⑥腎機能の低下、⑦肝機能障害特に高ビリルビン血症。 ※【発熱性好中球減少症発症時に重篤化するリスク因子】: ①難治性のがん、②慢性閉塞性肺疾患や臓器障害を有する患者、③高齢者、

Page	旧文書	新文書
	<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>	<p>④急性骨髄性白血病の寛解導入療法や造血幹細胞移植の前処置治療を受ける患者、⑤化学療法によりANCが100/μL以下のより重度な好中球減少が7日間以上持続するか重篤な合併症を有する患者(重篤な合併症には低血圧、食事摂取が困難な口腔粘膜の炎症や重篤な下痢による消化管粘膜障害、神経症状、低酸素血症を伴う肺浸潤や慢性肺疾患、肝機能障害(正常値の5倍を超える高トランスアミナーゼ血症)、腎機能障害(クレアチニンクリアランス<30 mL/min)が含まれる)。</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>
<p>新:48 旧:48</p>	<p>• 推奨されない場合の記載例 <FN 発症リスクが10%以上の場合></p> <p>●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、PEG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、PEG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。</p> <p><FN 発症リスクが10%未満の場合></p>	<p>• 推奨されない場合の記載例 <FN 発症リスクが10%以上の場合></p> <p>●群の発熱性好中球減少症発症リスクは20%以上であるため/発熱性好中球減少症発症リスクは10-20%で発熱性好中球減少症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、PEG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、PEG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。</p> <p><FN 発症リスクが10%未満の場合></p>

Page	旧文書	新文書
	<p>●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。</p>	<p>●群の発熱性好中球減少症発症リスクは 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 規定しない場合の記載例(投与するとしてもしないエビデンスがなく、推奨もできない場合のみこの記載を使用する(一次予防投与はデータが十分にあるため、一次予防的投与で「規定しない」を用いることは非常に希であると考えられる)) <p>両群の発熱性好中球減少症発症リスクに関するエビデンスは乏しいため、G-CSF の一次予防投与を実施すべきとも、実施すべきでないともいえない。このため、本試験では G-CSF の一次予防的投与については規定しない。</p>
	<p>2) G-CSF の二次予防的投与</p> <ul style="list-style-type: none"> 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^{※1}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 	<p>2) G-CSF の二次予防的投与[※]</p> <p>※二次予防的投与: 抗がん剤治療において、発熱性好中球減少症や遷延性の好中球減少症がいったん生じた後に、再びこれらが生じることを予防する目的で G-CSF を投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> G-CSF の使用に関する以下の解説部分は、日本癌治療学会「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版」、日本臨床腫瘍学会(JSMO)「JSMO 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン」(2012 年)、および各薬剤の添付文書に準拠した。 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^{※1}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

Page	旧文書	新文書
	<p>ない患者※2 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。</p> <p>※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"> 推奨される場合の記載例 <p>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。</p> 許容される場合の記載例 <p>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。</p> 	<p>ない患者※2 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」、「規定しない場合」、「推奨されない場合」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。</p> <p>※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"> 推奨される場合の記載例 <p>前コースで発熱性好中球減少症を生じた場合、減量もしくはスケジュール変更、抗菌薬投与により発熱性好中球減少症発症リスクが低いと考えられる場合でも、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。</p> 許容される場合の記載例(前コースで FN を生じた場合に次コース以降で G-CSF の二次予防的投与を実施すべきか否かに関するエビデンスは乏しいため、G-CSF の二次予防的投与を実施すべきとも、実施すべきでないともいえない。しかし、以下の FN のリスク因子※を勘案して FN のリスクが高いと考えられる場合は G-CSF の二次予防的投与は許容される) <p>前コースで発熱性好中球減少症を生じた場合、減量もしくはスケジュール変更、抗菌薬投与により発熱性好中球減少症発症リスクが低いと考えられる場合でも、次コース以降での <u>G-CSF の二次予防的投与を許容す</u></p>

Page	旧文書	新文書
	<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>	<p>る。ただし、投与しなくてもプロトコル逸脱とはしない。</p> <p>※ 【発熱性好中球減少症発症頻度を高めるリスク】: ①患者年齢 65 歳以上、②前治療として化学療法や放射線療法を有する、③好中球減少症や腫瘍の骨髄浸潤を有する、④発熱性好中球減少症発症前に以下の合併症がある 1)好中球減少症、2)感染症や開放創がある、3)直近に手術療法を受けた、⑤Performance Status が悪い、⑥腎機能の低下、⑦肝機能障害特に高ビリルビン血症。</p> <p>※ 【発熱性好中球減少症発症時に重篤化する高リスク】: ①難治性のがん、②慢性閉塞性肺疾患や臓器障害を有する患者、③高齢者、④急性骨髄性白血病の寛解導入療法や造血幹細胞移植の前処置治療を受ける患者、⑤化学療法により ANC が 100/μL 以下のより重度な好中球減少が 7 日間以上持続するか重篤な合併症を有する患者 (重篤な合併症には低血圧、食事摂取が困難な口腔粘膜の炎症や重篤な下痢による消化管粘膜障害、神経症状、低酸素血症を伴う肺浸潤や慢性肺疾患、肝機能障害 (正常値の 5 倍を超える高トランスアミナーゼ血症)、腎機能障害 (クレアチニンクリアランス < 30 mL/min) が含まれる)。</p> <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>
<p>新:50 旧:50</p>	<p>• 推奨されない場合の記載例</p> <p>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</p>	<p>• 規定しない場合の記載例</p> <p>前コースで発熱性好中球減少症を生じた場合、G-CSF の二次予防的を実施すべきか否かに関するエビデンスは十分ではないため、G-CSF の二次予防投与を実施すべきとも、実施すべきでないともいえない。このため、本試験では G-CSF の二次予防的投与を行うかどうかは規定しない。</p> <p>• 推奨されない場合の記載例</p> <p>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</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>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。</p>	<p>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。</p>
<p>新:51 旧:50</p>	<p>6.5. 後治療</p> <p>また、プロトコル治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコル治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコル治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコル治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコル治療継続」が頻発する場合は、プロトコル治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループメーリングリストを利用してプロトコル治療中止規準の見直しについて検討する。</p>	<p>6.5. 後治療</p> <p>また、プロトコル治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコル治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコル治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコル治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告や経過記録のコメント欄に詳細を入力すること。なお、「逸脱してプロトコル治療継続」が頻発する場合は、プロトコル治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループメーリングリストを利用してプロトコル治療中止規準の見直しについて検討する。</p>
<p>新:52 旧:52</p>	<p>7.1. 予期される有害反応</p> <p>本試験において予期される有害反応は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	<p>7.1. 予期される有害反応</p> <p>本試験において予期される有害反応は以下のとおり。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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

Page	旧文書	新文書
	<p>述する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 「重篤な有害反応」が予期される場合にその頻度が予期されたレベルよりも増えている時、研究代表者から効果・安全性評価委員会への報告が必要となるため、可能な限りその頻度を数値で示しておくこと。 放射線治療を含むレジメンの場合、想定される照射野から特に注意すべき有害反応が特定できる場合は、それについて予期される時期と共に詳細に記述する。原則として急性毒性(放射線治療開始より90日以内)、遅発性毒性(放射線治療開始より91日以降)に分けて記述する。 外科的切除術を含むレジメンの場合、1)術中、2)術後早期、3)術後晚期など、時期別に合併症を早期と晚期の定義と共に記述する。術死、在院死などのデータがある場合は定義と共に記述する。定義はそれぞれのがん種の取り扱い規約に従って構わない。 	<p>述する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 「重篤な有害反応」が予期される場合にその頻度が予期されたレベルよりも増えている時、研究代表者から効果・安全性評価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。
<p>新:52 旧:52</p>	<p>7.1.3. 外科的切除術により予期される有害反応・手術合併症</p> <p>1) 全身麻酔合併症 2) 術中合併症 3) 術後早期合併症</p>	<p>7.1.3. 外科的切除術により予期される有害反応・手術合併症</p> <ul style="list-style-type: none"> 外科的切除術を含むレジメンの場合、1)術中、2)術後早期(術後 30 日以内に発現)、3)術後晚期(術後 31 日以降に発現)など、時期別に合併症を早期と晚期の定義と共に記述する。術死、在院死などのデータがある場合は定義と共に記述する。術後早期合併症は術後 30 日以内の発現したもの、術後晚期合併症は術後 31 日以降に発現したものを指し、入院中か否かは問わない。 術後 30 日以内の術後早期合併症に続発して、術後 31 日以降かつ初回入院中に合併症が発生する場合がある。そのようなことが予期される合併症については、術後晚期合併症として予期されるものに記述する。 <p>1) 全身麻酔合併症 2) 術中合併症 3) 術後早期合併症^{※4}(術後 30 日以内に発現)</p> <p>※4 術後 30 日以内に発現して術後 31 日以降も持続している場合</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>4) 術後晩期合併症</p>	<p>は、術後早期合併症と扱う。 4) 術後晩期合併症(術後 31 日以降に発現)</p>
<p>新:52 旧:52</p>	<p>7.1.4. 放射線治療により予期される有害反応</p> <p>1) 早期合併症(早期有害反応) 2) 晩期合併症(遅発性放射線反応)</p>	<p>7.1.4. 放射線治療により予期される有害反応</p> <ul style="list-style-type: none"> 放射線治療を含むレジメンの場合、放射線治療により予期される有害事象を時期別に記述する。原則として急性毒性(放射線治療開始より 90 日以内)、遅発性毒性(放射線治療開始より 91 日以降)に分けて記述する。 <p>1) 早期合併症(早期有害反応) 2) 晩期合併症(遅発性放射線反応)</p>
<p>新:53 旧:53</p>	<p>7.2. 有害事象/有害反応の評価</p> <p>有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0)の日本語訳)」(以下、CTCAE v4.0-JCOG)を用いる。</p> <p>有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。</p> <p>また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was actually done)ではなく、何がなされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。</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、緊急報告を行う。(緊急報告</p>	<p>7.2. 有害事象/有害反応の評価</p> <p>有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0)の日本語訳)」(以下、CTCAE v4.0-JCOG)を用いる。</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうか決定される)「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 の初発現目を記載する。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 の初発現目を記載する。</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> <ul style="list-style-type: none"> • なお、CTCAE では、「有害事象(Adverse Event)」とは、「治療や処置に際して観察される、あらゆる好ましくない意図しない徴候(臨床検査値の異常も含む)、症状、疾患であり、治療や処置との因果関係は問わない。すなわち因果関係があると判断されるものと、因果関係ありと判断されないもの両者を含む。」である。 • 従って、「明らかに原疾患(がん)による」ものであっても、試験治療(プロトコル治療)本体ではなく支持療法や併用療法により生じたと思われるものであっても、やはり「有害事象」である。 • しかし、がんの臨床試験においては、多くの場合「死亡」まで追跡がされることから、最終的には多くの登録患者において「原疾患(がん)による有害事象」が多数観察されることになり、追跡期間中の「有害事象」データをすべて一律に収集することは現実的ではないし意味がない。 • そこで、JCOG では、有害事象データの収集ポリシーとして以下の原則を設ける。 <ul style="list-style-type: none"> ①プロトコル治療の最終治療日から 30 日以内の有害事象は、因果関係によらずすべて収集する(有害事象報告に際しては、有害事象の grading とは別に「因果関係」が検討される)。 ②プロトコル治療の最終治療日から 31 日以降の有害事象は、プロトコ 	

Page	旧文書	新文書
	<p>＝ル治療との因果関係があり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるもののみ(＝有害反応・薬物有害反応)を収集する。</p> <p>注)</p> <ul style="list-style-type: none"> 「治療中/治療終了後の評価項目」で規定した以外の毒性について、CRF に記載すべき毒性 Grade は試験によって異なる。標準的には、毒性の情報がある程度蓄積されているはずである第 III 相試験においては Grade 3 以上で十分と思われるが、第 II 相試験や第 I/II 相試験では、試験にもよるが Grade 2 以上や、Grade 1 以上が妥当な場合もあると思われる。 	
<p>新:53</p>		<p>7.2.1. 有害事象の grading</p> <p>有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0～4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。</p> <p>また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか (what was actually done) ではなく、何がなされるべきであったか (what should be done) という医学的判断に基づいて grading を行う。</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 CRF への入力においては「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、治療終了報告や追跡調査の「死亡時の状況」欄に入力し、緊急報告を行う(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 CRF (治療経過記録)に Grade とその Grade の初発現日を入力する。それ以外の有害事象については Grade 3 以上が観察</p>

Page	旧文書	新文書
		<p>された場合、あるいは 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(10.1.1.3.)参照)が必要となった場合のみ治療経過記録の自由記入欄に有害事象項目と Grade およびその Grade の初発現日を入力する。</p> <p>CRFに入力した 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> <ul style="list-style-type: none"> • なお、CTCAE では、「有害事象(Adverse Event)」とは、「治療や処置に際して観察される、あらゆる好ましくない意図しない徴候(臨床検査値の異常も含む)、症状、疾患であり、治療や処置との因果関係は問わない。すなわち因果関係があると判断されるものと、因果関係ありと判断されないもの両者を含む。」である。 • 従って、「明らかに原疾患(がん)による」ものであっても、試験治療(プロトコル治療)本体ではなく支持療法や併用療法により生じたと思われるものであっても、やはり「有害事象」である。 • しかし、がんの臨床試験においては、多くの場合「死亡」まで追跡がされることから、最終的には多くの登録患者において「原疾患(がん)による有害事象」が多数観察されることになり、追跡期間中の「有害事象」データをすべて一律に収集することは現実的ではないし意味がない。 • そこで、JCOG では、有害事象データの収集ポリシーとして以下の原則を設ける。 <ul style="list-style-type: none"> ①プロトコル治療の最終治療日から 30 日以内の有害事象は、因果関係によらずすべて収集する(有害事象報告に際しては、有害事象の grading とは別に「因果関係」が検討される)。 ②プロトコル治療の最終治療日から 31 日以降の有害事象は、プロトコル治療との因果関係があり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるもののみ(=有害反応・薬物有害反応)を収集する。

Page	旧文書	新文書
		<p>注)</p> <ul style="list-style-type: none"> 「治療中/治療終了後の評価項目」で規定した以外の毒性について、GRF に入力すべき毒性 Grade は試験によって異なる。標準的には、毒性の情報がある程度蓄積されているはずである第 III 相試験においては Grade 3 以上で十分と思われるが、第 II 相試験や第 I/II 相試験では、試験にもよるが Grade 2 以上や、Grade 1 以上が妥当な場合もあると思われる。
新:54		<p>7.2.2. 因果関係の判定</p> <p>因果関係の判定に際しては、“definite、probable、possible、unlikely、not related”の 5 カテゴリーに分類する。それぞれ“definite、probable、possible”のいずれかと判断された場合は「因果関係あり」とし、“unlikely、not related”のいずれかと判断された場合は「因果関係なし」と定義する(表 7.2.2.参照)。</p> <p>有害事象の Grade により、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当する場合には、「10.2.施設研究責任者の報告義務と報告手順」に従い、研究事務局へ報告する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 従来、JCOG 試験の有害事象の因果関係の判断は、米国 National Cancer Institute (NCI) の ガイドライン (NCI GUIDELINES FOR INVESTIGATORS:ADVERSE EVENT REPORTING REQUIREMENTS FOR DCTD (CTEP AND CIP) AND DCP INDs AND IDEs) に準じて、因果関係の程度を definite、probable、possible、unlikely、not related の 5 段階に分けて評価を行い、definite、probable、possible のいずれかと判断された場合は「因果関係あり」とし、unlikely、not related のいずれかと判断された場合は「因果関係なし」と定義してきた。 因果関係の考え方には、大きく分けて「因果関係を否定できないものをありとする (cannot be ruled out)」と「合理的な可能性を有するものをありとす

Page	旧文書	新文書										
		<p>る(reasonable possibility)」の 2 つの考え方があり、日本や米国では伝統的に前者が、欧州では後者が重視されてきた。</p> <ul style="list-style-type: none"> 後期開発を主としている JCOG 試験では、より積極的に因果関係が疑われるもののみを「因果関係あり」とすることが合理的という考えに基づき、因果関係の考え方として“reasonable possibility”をより重視し、「どちらによると考えるのがよりもっともらしいか」によって判断する、すなわちプロトコール治療により生じた/重症化したと考える方がもっともらしければ“possible”、原病の増悪や他の要因によると考える方がもっともらしければ“unlikely”と判断する。(第 94 回 JCOG 運営委員会(2016 年 3 月 12 日開催)にて決定) <p>表 7.2.2.因果関係の判定規準</p>										
新:54		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1176 746 1245 794"></th> <th data-bbox="1245 746 1435 794">判定</th> <th data-bbox="1435 746 2121 794">判定の考え方</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1176 794 1245 1038" rowspan="3">因果関係あり</td> <td data-bbox="1245 794 1435 1038"> <u>definite</u> (certain) : 明確に </td> <td data-bbox="1435 794 2121 1038"> The AE is clearly related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性がほとんどないと判断される </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 1038 1435 1233"> <u>probable</u> : おそらく </td> <td data-bbox="1435 1038 2121 1233"> The AE is likely related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化した可能性はありそうに、プロトコール治療による可能性が高いと判断される </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1245 1233 1435 1469"> <u>possible</u> : ありうる </td> <td data-bbox="1435 1233 2121 1469"> The AE may be related to the intervention 有害事象が、どちらかと言えばプロトコール治療により生じた/重症化したと考える方がもっともらしく(plausible)、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性は低いと判断される </td> </tr> </tbody> </table>		判定	判定の考え方	因果関係あり	<u>definite</u> (certain) : 明確に	The AE is clearly related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性がほとんどないと判断される	<u>probable</u> : おそらく	The AE is likely related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化した可能性はありそうに、プロトコール治療による可能性が高いと判断される	<u>possible</u> : ありうる	The AE may be related to the intervention 有害事象が、どちらかと言えばプロトコール治療により生じた/重症化したと考える方がもっともらしく(plausible)、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性は低いと判断される
	判定	判定の考え方										
因果関係あり	<u>definite</u> (certain) : 明確に	The AE is clearly related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性がほとんどないと判断される										
	<u>probable</u> : おそらく	The AE is likely related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化した可能性はありそうに、プロトコール治療による可能性が高いと判断される										
	<u>possible</u> : ありうる	The AE may be related to the intervention 有害事象が、どちらかと言えばプロトコール治療により生じた/重症化したと考える方がもっともらしく(plausible)、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性は低いと判断される										

Page	旧文書	新文書	
		<p>因果関係なし</p> <p>unlikely : あり そうにない</p>	<p>The AE is doubtfully related to the intervention</p> <p>有害事象が、プロトコル治療により生じた/重症化したと考えるよりも、どちらかと言えば原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)によると考える方がもっともらしい(plausible)と判断される</p>
		<p>関係なし</p> <p>not related (unrelated): 関係ない</p>	<p>The AE is clearly NOT related to the intervention</p> <p>有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化したことが明らかで、プロトコル治療による可能性がほとんどないと判断される</p>
<p>新:55 旧:54</p>	<p>8.1.2. 登録前 28 日以内に行う検査</p> <p>1) 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、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT もしくは単純 MRI を許容する)</p> <p>2) 上部消化管内視鏡</p> <p>3) 安静時 12 誘導心電図</p>	<p>8.1.2. 登録前 28 日以内に行う検査</p> <p>1) 胸部造影 CT、上腹部造影 CT 撮影条件、登録時の造影剤の使用可否についての補足を追記する。 (いずれも他院で行った検査は不可。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 が不可能な場合は単純 CT もしくは単純 MRI を許容する)</p> <p>2) 脳造影 MRI または脳造影 CT/頭部造影 MRI または頭部造影 CT(脳または頭部とするかは試験毎に決定)撮影条件、造影剤の使用可否、CT で代用することの可否についての補足を追記する。(T1 強調像、T2 強調像または FLAIR 像での axial、造影 T1 強調像 axial、coronal 像、ペースメーカーや閉所恐怖症などで MRI が不可能な場合は CT での評価を許容する。また、造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息などで造影が不可能な場合、または造影剤使用拒否の場合は単純を許容する。)</p> <p>3) 上部消化管内視鏡</p> <p>4) 安静時 12 誘導心電図</p>	

Page	旧文書	新文書
	4) 呼吸機能検査:FEV1.0%、%VC	5) 呼吸機能検査:FEV1.0%、%VC
新:56		<p>8.2. 評価期間の定義(必要な場合のみ)</p> <ul style="list-style-type: none"> 比較的予後の良い疾患に対し、原病の増悪までプロトコル治療を継続する試験では、有害事象や治療経過を密に収集する「観察期間」と安全性情報のみを収集する「患者追跡期間」とを定義してもよい。 「観察期間」や「患者追跡期間」を定める場合は、データ収集の項目や頻度を両者で変更してもよい。 評価期間の定義を定める場合は、以下を用いる。 <p>1)観察期間</p> <p>A 群: 3コース終了まで(4コース開始前日)まで。</p> <p>B 群: 6コース終了まで(7コース開始前日)まで。</p> <p>いずれの群においても、観察期間終了前にプロトコル治療が中止された場合はプロトコル治療中止日までを観察期間とする。</p> <p>2)患者追跡期間</p> <p>観察期間終了から死亡もしくは本試験の最終追跡までの期間。</p> <p>患者追跡期間は以下の2つの期間を含む(通常の「追跡期間」と区別するため「患者追跡期間」という表現を用いた)。</p> <p>1)観察期間終了後からプロトコル治療中止まで</p> <p>2)プロトコル治療中止後から死亡日もしくは本試験の最終追跡まで</p>
新:56 旧:55	<p>8.2. 治療期間中の検査と評価</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療中の毒性評価、有効性評価に必要な臨床評価項目、臨床検査、画像検査を検査間隔毎に記載する。 検査項目別にまとめるよりも頻度や検査時期毎にまとめることを推奨する。 	<p>8.3. 治療期間中の検査と評価</p> <ul style="list-style-type: none"> 治療中の毒性評価、有効性評価に必要な臨床評価項目、臨床検査、画像検査を検査間隔毎に記載する。 検査項目別にまとめるよりも頻度や検査時期毎にまとめることを推奨する。

Page	旧文書	新文書
	<p>以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。</p> <p>ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。</p>	<ul style="list-style-type: none"> 観察期間を設ける試験では、患者追跡期間中は追跡調査にて有害事象を収集する。 <p>以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。</p> <p>ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。<u>規定された時期以外に行われた検査結果は、増悪の有無の判断には用いるが、総合効果における CR/PR/SD の判定には用いない。</u></p>
<p>新:57 旧:56</p>	<p>8.3. 治療終了後の検査と評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> プロトコル治療終了/中止後の追跡期間における評価項目や臨床検査を頻度と共に記載する。 比較試験の場合、原則として群間で評価間隔に差が生じないように注意すること。 放射線治療を含むレジメンの試験や、注意すべき晩期毒性を有する抗がん剤を用いている試験においては、それらの晩期毒性が適切に評価されるように評価項目を決定すること。特に放射線関連の有害事象は「治療開始から 90 日以内」の急性毒性と「91 日以降」の遅発性反応に区別して評価されるため、期間の区分のしかたに注意すること。 	<p>8.4. 治療終了後の検査と評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> プロトコル治療終了/中止後の追跡期間における評価項目や臨床検査を頻度と共に記載する。 観察期間を設ける試験では、患者追跡期間中かつプロトコル治療終了日から 30 日以内に発生した有害事象は追跡調査に記載する。 比較試験の場合、原則として群間で評価間隔に差が生じないように注意すること。 放射線治療を含むレジメンの試験や、注意すべき晩期毒性を有する抗がん剤を用いている試験においては、それらの晩期毒性が適切に評価されるように評価項目を決定すること。特に放射線関連の有害事象は「治療開始から 90 日以内」の急性毒性と「91 日以降」の遅発性反応に区別して評価されるため、期間の区分のしかたに注意すること。 外科的切除術を含むレジメンの場合は、7章で定義した期間の区分を用いること。
<p>新:57 旧:56</p>	<p>8.3.1. 治療終了後の安全性評価 例)</p>	<p>8.4.1. 治療終了後の安全性評価 例)</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>1) 術後の評価項目</p> <p>① 術後早期合併症: 手術終了から術後初回退院まで</p> <p>② 術後晚期合併症: 術後初回退院より6 か月毎に術後</p>	<p>1) 術後の評価項目</p> <p>① 術後早期合併症: (術後 30 日以内に発現)</p> <p>② 術後晚期合併症※: (術後 31 日以降に発現) 6 か月毎に術後 5 年目まで</p> <p>※術後 30 日以内に発現して術後 31 日以降も持続している場合は、術後早期合併症として報告する。</p>
<p>新:60 旧:59</p>	<p>9.1. 記録用紙 (Case Report Form : CRF) (Electronic Case Report Form : eCRF)</p>	<p>9.1. 症例報告書 (Case Report Form : CRF)</p>
<p>新:60 旧:59</p>	<p>9.1.1. CRF の種類と提出期限</p> <p>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>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> CRF は、紙 CRF または eCRF を用いる。 「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。 「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プーマーリングリストを通じて通知される。 「不適格例」(14.1.3.参照)の取扱いについては、不適格が確定するまでは、CRF の提出期限に従い提出する。不適格例においても、治療開始前報告、治療終了報告、追跡調査用紙は提出する。不適格が確定した以降は、治療経過や効果判定などの CRF の提出は不要とする。 	<p>9.1.1. CRF の種類と入力期限</p> <p>本試験で用いる CRF と入力期限は以下のとおり。</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> CRF への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 を介した Electronic Data Capture (EDC) システムで行う。 「1) 治療開始前報告～4) 治療終了報告」は、登録後に JCOG Web Entry System にて表示される。 「5) 追跡調査」は、追跡調査の時期に、データセンターよりデータ入力が可能となる日がメールで通知される。 問い合わせは、追跡調査の時期にあわせてデータセンターよりメールで通知される。 入力方法の詳細は別途入力マニュアルを参照のこと。 入力時、回答に迷った場合などは各ページに設けられている施設用備考欄に詳細を入力する。 研究事務局 review あるいはグループ内で検討しデータ修正が必要となる場合がある。データ修正が必要になった場合は、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内容を確認の上で修正すること。

Page	旧文書	新文書
	<p style="text-align: center;"><eCRFの注意事項></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 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。 • 入力方法の詳細は別途入力マニュアルを参照のこと。 • 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。 • 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。 • 「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。 • Electronic Data Capture (EDC) システムの詳細を以下の表に記す。 	<ul style="list-style-type: none"> • 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。 • EDC システムの詳細を以下の表に記す。 • 「不適格例」(14.1.3.参照)の取扱いについては、不適格が確定するまでは、CRF の入力期限に従い入力する。不適格が確定した以降は、治療経過や効果判定などの CRF の入力は不要とする。ただし、不適格例においても、治療開始前報告、治療終了報告、追跡調査は入力する。
<p>新:60 旧:60</p>	<p>9.1.2. CRF の保管</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 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。 • 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。 	<p>9.1.3. CRF の保管</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRF 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。 • CRF の内容は 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。
<p>旧:60</p>	<p>9.1.3. CRF の送付方法(紙 CRF を用いる場合のみ)</p>	

Page	旧文書	新文書																																																																										
	<ul style="list-style-type: none"> • FAX 送信は許容されない。 • 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。 • 全ての紙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。 • 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。 																																																																											
新:61 旧:60	9.1.4. CRF の修正	9.1.3. CRF の修正																																																																										
新:64 旧:63	<p>10.2.1. 緊急報告</p> <p><u>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</u></p> <p>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 <u>10 日以内</u>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>10.2.1. 緊急報告</p> <p><u>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</u></p> <p>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 <u>10 日以内</u>に有害事象の詳細な情報を「JCOG 有害事象報告書」に記入し、<u>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</u>。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>																																																																										
新:65 旧:63	<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>予期される入院なし</th> <th>予期される入院あり</th> <th>予期されない入院なし</th> <th>予期されない入院あり</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> </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> </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="5"><治療中または最終プロトコル治療日から30日以内のみ></td> <td>初回:10日以内 追加:随時</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	予期される入院なし	予期される入院あり	予期されない入院なし	予期されない入院あり	予期される	予期されない	予期される	予期されない	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日以内 追加:随時	<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>予期される入院なし</th> <th>予期される入院あり</th> <th>予期されない入院なし</th> <th>予期されない入院あり</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> </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> </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="5"><治療中[※]または最終プロトコル治療日から30日以内のみ></td> <td>初回:10日以内 追加:随時</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	予期される入院なし	予期される入院あり	予期されない入院なし	予期されない入院あり	予期される	予期されない	予期される	予期されない	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日以内 追加:随時
因果関係	Grade 1/2/3				Grade 4		死亡		その他医学的に重要な状態																																																																			
	予期される入院なし	予期される入院あり	予期されない入院なし	予期されない入院あり	予期される	予期されない	予期される	予期されない																																																																				
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日以内 追加:随時																																																																			
因果関係	Grade 1/2/3				Grade 4		死亡		その他医学的に重要な状態																																																																			
	予期される入院なし	予期される入院あり	予期されない入院なし	予期されない入院あり	予期される	予期されない	予期される	予期されない																																																																				
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日以内 追加:随時																																																																			
新:65		※ただし、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。																																																																										

Page	旧文書	新文書
新:65 旧:64	<p>10.2.3. その他の報告先に対する報告</p> <p>医薬品・医療機器・再生医療等製品安全性情報の報告:</p> <p>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>10.2.3. その他の報告先に対する報告</p> <p>医薬品・医療機器・再生医療等製品安全性情報の報告:</p> <p>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については、各医療機関の規定に従って適切に厚生労働大臣に報告を行う。</p>
新:68 旧:67	<p>11.1.1. ベースライン評価</p> <p>「8.1.登録前評価項目」に従い、胸部造影 CT(スライス厚 5 mm 以下)、上腹部造影 CT(スライス厚 5 mm 以下)、上部消化管内視鏡(以上が必須項目)、および病変の存在が疑われた場合の骨盤 CT(スライス厚 5 mm 以下)により、登録前の腫瘍性病変の特定を行い、それぞれの病変を「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類する。</p> <p>腫瘍径の計測は CT の横断面像にて行い、3 次元再構成画像による矢状断や冠状断での計測は用いない。ベースライン評価は登録前 28 日以内の最新の画像検査を用いて行う。登録後、治療開始前に画像検査を再検した場合は再検した最新の画像検査を用いること。</p>	<p>11.1.1. ベースライン評価</p> <p>「8.1.登録前評価項目」に従い、胸部造影 CT(スライス厚 5 mm 以下)、上腹部造影 CT(スライス厚 5 mm 以下)、上部消化管内視鏡(以上が必須項目)、および病変の存在が疑われた場合の骨盤 CT(スライス厚 5 mm 以下)により、登録前の腫瘍性病変の特定を行い、それぞれの病変を「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類する。</p> <p>腫瘍径の計測は CT の横断面像にて行い、3 次元再構成画像による矢状断や冠状断での計測は用いない。ベースライン評価は登録前 28 日以内の最新の画像検査を用いて行う。登録後、治療開始前に画像検査を再検した場合は再検した最新の画像検査を用いること。</p> <p>ベースライン評価に含める病変は、ベースライン評価および観察期間を通じて同一の評価法かつ同一の技術で行われた画像診断に基づく評価が可能な病変でなければならない。追跡する病変が、画像評価はできないが臨床的評価はできるという場合を除いて、常に臨床的評価ではなく画像診断に基づく評価を行わなければならない。</p>
新:70 旧:69	<p>11.1.5. 腫瘍縮小効果の判定</p> <p>治療開始から 8 週毎に「8.2.治療期間中の検査と評価」に従って標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の径、非標的病変の消失または増悪の有無を「治療経過記録-腫瘍評価」に記録する。</p>	<p>11.1.5. 腫瘍縮小効果の判定</p> <p>治療開始から 8 週毎に「8.3.治療期間中の検査と評価」に従って標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の径、非標的病変の消失または増悪の有無を「治療経過記録-腫瘍評価」に記録する。</p>

Page	旧文書	新文書
		<p>有効性の評価は、頻度を密にすることで有効性評価に影響を及ぼす可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。規定された時期以外に行われた検査結果は、増悪の有無の判断には用いるが、総合効果における CR/PR/SD の効果判定には用いない。</p>
<p>新:75 旧:74</p>	<p>11.2.3. 全治療例</p> <p>全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が行われた全患者を「全治療例」とする。</p> <p>プロトコル治療がまったく行われなかった「治療非施行例」の決定と安全性の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。また、不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセンターと協議の上決定する。</p>	<p>11.2.3. 全治療例</p> <p>全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が行われた全患者を「全治療例」とする。</p> <p>プロトコル治療がまったく行われなかった「治療非施行例」の決定と安全性の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。不適格例は全治療例から除くこととする。ただし、不適格例を解析対象に含める状況がある場合には、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセンターと協議の上決定する。</p>
<p>新:78 旧:78</p>	<p>11.3.3. 無再発生存期間</p> <p>(略)</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(骨髄異形成症候群)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>11.3.3. 無再発生存期間</p> <p>(略)</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(骨髄異形成症候群)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>UICC-TNM 分類では、治療後の遺残腫瘍の有無について、R 記号を用いて次のように表される。</p> <ul style="list-style-type: none"> • RX: 遺残腫瘍の存在が評価できない • R0: 遺残腫瘍なし • R1: 顕微鏡的遺残腫瘍あり • R2: 肉眼的遺残腫瘍あり <p>プロトコル治療に手術が含まれ、病理所見で癌遺残度が R2 の場合</p>

Page	旧文書	新文書
	<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"> 「再発 (relapse)」は、画像診断に基づいて判断されるものと、画像診断によらない病状の増悪による再発の判断 (臨床的再発) の両者を含む。画像診断に基づいて再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を再発日とし、臨床的再発の場合は臨床的判断日を再発日とする。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認した検査日または病状の増悪により臨床的に再発の判断を行った日をもって再発とする。 再発と判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする (電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること)。 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。 再発の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。 	<p>は、初回手術日をもってイベントとする。R1 の場合は、①イベントとするという規定、②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追跡調査を継続するという規定場合がありうる。一方で、例えば初回手術の病理所見で切除断端が陽性でR1となったが、追加切除によりR0となる場合がありうる。いずれの場合も、初回手術の R1 をイベントとするか否かどうかについては、臓器ごと試験ごとに検討するして定める必要がある。</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"> 「再発 (relapse)」は、画像診断に基づいて判断されるものと、画像診断によらない病状の増悪による再発の判断 (臨床的再発) の両者を含む。画像診断に基づいて再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を再発日とし、臨床的再発の場合は臨床的判断日を再発日とする。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認した検査日または病状の増悪により臨床的に再発の判断を行った日をもって再発とする。 再発と判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする (電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること)。 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。 再発の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。

Page	旧文書	新文書
	<ul style="list-style-type: none"> 再発の確定診断が生検病理診断による場合、生検前に臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイベントとする。 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無再発生存期間とする。 	<ul style="list-style-type: none"> 再発の確定診断が生検病理診断による場合、生検前に臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイベントとする。 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無再発生存期間とする。 病理所見で癌遺残度が R2 となった場合は、初回手術日をもってイベントとする。 病理所見で癌遺残度が R1 となった場合は、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。
<p>新:79 旧:78</p>	<p>11.3.4. 無病生存期間(DFS:Disease-free survival)</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> DFS のイベントとなる二次がんには、治療開始前に診断された悪性腫瘍と、治療開始後に診断された悪性腫瘍の両者が含まれる。さらに、治療開始後に診断された二次がんには、プロトコル治療により生じたと考えられる(因果関係が definite、probable、possible のいずれか)白血病や MDS 等の「治療関連二次がん(treatment-related secondary cancer)」とプロトコル治療との因果関係が否定的な(unlikely、not related のいずれか)二次がんの両者が含まれる ただし、Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は DFS のイベントに含めない。 	<p>11.3.4. 無病生存期間(DFS:Disease-free survival)</p> <p>(略)</p> <ul style="list-style-type: none"> DFS のイベントとなる二次がんには、治療開始前に診断された悪性腫瘍と、治療開始後に診断された悪性腫瘍の両者が含まれる。さらに、治療開始後に診断された二次がんには、プロトコル治療により生じたと考えられる(因果関係が definite、probable、possible のいずれか)白血病や MDS 等の「治療関連二次がん(treatment-related secondary cancer)」とプロトコル治療との因果関係が否定的な(unlikely、not related のいずれか)二次がんの両者が含まれる 無病生存期間は予後良好ながん種を対象とした試験で用いられるエンドポイントであり、再発、死亡の他に二次がんをイベントとする。ただし、例えば5年相対生存率が95%以上であるような予後良好な二次がんがあったとしても、そのがんが死亡につながることは稀であり、再発や死亡に比べて患者のベネフィットを損なう程度は無視できると考えられるため、それらは DFS のイベントとはしない。 それぞれの二次がんが予後良好かどうかは疫学データに基づいて判断さ

Page	旧文書	新文書
	<p>• なお、「無再発生存期間」と同様に打ち切りの定義については、原則として最終生存確認日とするが、対象によって、下記の例を変更した方が相応しい場合があるため、あらかじめ検討して規定すること。前項「無再発生存期間」の解説参照。</p> <p>例)</p> <p>登録日を起算日とし、再発と判断された日、二次がんの診断日、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早いものまでの期間。</p> <ul style="list-style-type: none"> 「再発 (relapse)」は、画像診断に基づいて判断されるものと、画像診断によらない病状の増悪による再発の判断 (臨床的再発) の両者を含む。画像診断に基づいて再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を再発日とし、臨床的再発の場合は臨床的判断日を再発日とする。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認した検査日または病状の増悪により臨床的に再発の判断を行った日をもって再発とする。 登録日以降に診断されたすべての悪性腫瘍を「二次がん」とし、二次がんと診断された日をもってイベントとする。ただし、Carcinoma-in-situ 	<p>れるべきであるが、「がんの統計」など多くの疫学データでは、各がんの病理病期別の予後が示されており、臨床病期別の予後が示されていることは多くないことから、各がんが予後良好かどうかの判断は理想的には病理病期に基づいて行うべきである。しかし、治療の対象となった主たるがんが無病状態にあるとはいえ、むしろ早期の癌として発見されることが多い登録後の二次がんは必ずしもすぐに外科的切除の対象となるとは限らず、無治療で経過観察されることも多い。そのため、DFS のイベントとどうかを病理病期のみによって規定すると、イベントとするか否かが決められない二次がんが多くなることから、DFS のイベントとするか否かの病期は病理病期に限らず臨床病期も用いることとする。</p> <p>• なお、「無再発生存期間」と同様に打ち切りの定義については、原則として最終生存確認日とするが、対象によって、下記の例を変更した方が相応しい場合があるため、あらかじめ検討して規定すること。前項「無再発生存期間」の解説参照。</p> <p>例)</p> <p>登録日を起算日とし、再発と判断された日、二次がんの診断日、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早いものまでの期間。</p> <ul style="list-style-type: none"> 「再発 (relapse)」は、画像診断に基づいて判断されるものと、画像診断によらない病状の増悪による再発の判断 (臨床的再発) の両者を含む。画像診断に基づいて再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を再発日とし、臨床的再発の場合は臨床的判断日を再発日とする。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認した検査日または病状の増悪により臨床的に再発の判断を行った日をもって再発とする。 登録日以降に診断されたすべての悪性腫瘍を「二次がん」とし、二次がんと診断された日をもってイベントとする。ただし、5年相対生存率

Page	旧文書	新文書
	<p>や粘膜内癌相当の病変はイベントに含めない。</p> <p>・ 再発とも二次がんとも判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする(電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること)。 (略)</p>	<p>が95%以上と予後良好であることが知られている以下のがん(病期は臨床病期か病理病期かは問わない)はDFSのイベントに含めない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ 胃癌「腺癌(一般型)」:0期-I期 ➤ 結腸癌(腺癌):0期-I期 ➤ 直腸癌(腺癌):0期-I期 ➤ 食道癌(扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌):0期 ➤ 乳癌(非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌):0期 ➤ 乳癌(浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、Paget病):0期-IIA期 ➤ 子宮体癌(類内膜腺癌、粘液性腺癌):0期 ➤ 前立腺癌(腺癌):I期-II期 ➤ 子宮頸癌(扁平上皮癌):0期 ➤ 甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌):I期、II期、III期 ➤ 腎癌(淡明細胞癌、嫌色素細胞癌):I期 <p>・ 再発とも二次がんとも判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする(電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること)。 (略)</p>
<p>新:82 旧:80</p>	<p>11.3.6. 奏効割合(奏効率)Response proportion(Response rate)</p> <p>第II相試験の例)</p> <p>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)</p> <p>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>11.3.6. 奏効割合(奏効率)Response proportion(Response rate)</p> <p>第II相試験の例)</p> <p>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)</p> <p>測定可能病変を有する全登録例のうち、「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>新:82 旧:80</p>	<p>11.3.7. 完全奏効割合(完全奏効率) Complete response proportion (Complete response rate)</p>	<p>11.3.7. 完全奏効割合(完全奏効率) Complete response proportion (Complete response rate)</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>第Ⅱ相試験の例) 全適格例のうち、「11.1.9.最良総合効果」が CR である患者の割合を完全奏効割合 (CR 割合) とする。</p> <p>第Ⅲ相試験の例) 測定可能病変を有する適格例のうち、「11.1.9.最良総合効果」が CR である患者の割合を完全奏効割合 (CR 割合) とする。</p>	<p>第Ⅱ相試験の例) 全登録例のうち、「11.1.9.最良総合効果」が CR である患者の割合を完全奏効割合 (CR 割合) とする。</p> <p>第Ⅲ相試験の例) 測定可能病変を有する全登録例のうち、「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>新:82 旧:80</p>	<p>11.3.8. 有害事象(有害反応)発生割合</p> <p>例) 全治療例を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による全コース中の最悪の Grade の頻度を(群別に)求める。 臨床検査:白血球減少、好中球数減少、血小板数減少、体重減少、血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST または GOT) 増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT または GPT) 増加、クレアチニン増加 (略) 上記以外の有害事象(毒性)については、Grade 3 以上の非血液毒性*が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。</p> <p>※「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> <ul style="list-style-type: none"> 放射線治療を含む治療レジメンの試験の場合、早期合併症(急性毒性)と晩期合併症(遅発性放射線反応)を 90 日以前と 91 日以降で区別すること 	<p>11.3.8. 有害事象(有害反応)発生割合</p> <p>例) 全治療例を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による全コース中の最悪の Grade の頻度を(群別に)求める。 臨床検査:白血球減少、好中球数減少、血小板数減少、体重減少、血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加、クレアチニン増加 (略) 上記以外の有害事象(毒性)については、Grade 3 以上の非血液毒性*が観察された場合、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(10.1.1.3)参照が必要となった場合のみ CRF に入力するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。</p> <p>※「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」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」</p> <ul style="list-style-type: none"> 放射線治療を含む治療レジメンの試験の場合、早期合併症(急性毒性)と晩期合併症(遅発性放射線反応)を 90 日以前と 91 日以降で区別すること

Page	旧文書	新文書
	<p>が標準であるため、該当する場合は適切に規定すること。</p>	<p>が標準であるため、該当する場合は適切に規定すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> 外科的切除術を含むレジメンの試験の場合は、1)術中、2)術後早期(術後30日以内に発現)、3)術後晩期(術後31日以降に発現)など、7章で定義した期間の区分を用いること。
<p>新:82 旧:81</p>	<p>11.3.9. 重篤な有害事象(有害反応)発生割合</p> <p>1)Grade 4 の非血液毒性発生割合</p> <p>全治療例を分母として、11.3.8.の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、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 Grade 4 の非血液毒性*が1つ以上みられた患者の数を分子とする割合。</p> <p>※「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。</p> <p>「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>2)早期死亡割合</p> <p>全治療例を分母として、プロトコル治療期間中、あるいは最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコル治療との因果関係を問わない。</p> <p>3)治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)</p> <p>全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断される死亡の数を分子とする割合。</p>	<p>11.3.9. 重篤な有害事象(有害反応)発生割合</p> <p>1)Grade 4 の非血液毒性発生割合</p> <p>全治療例を分母として、11.3.8.の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に入力された有害事象のうち、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 Grade 4 の非血液毒性*が1つ以上みられた患者の数を分子とする割合。</p> <p>※「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。</p> <p>「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」</p> <p>2)早期死亡割合</p> <p>全治療例を分母として、プロトコル治療期間中、あるいは最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコル治療との因果関係を問わない。ただし、全治療例から除かれた患者で早期死亡が発生した場合は、別途その内容を示す。</p> <p>3)治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)</p> <p>全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断される死亡の数を分子とする割合。ただし、全治療例から除かれた患者で TRD が発生した場合は、別途その内容を示す。</p>
<p>新:85 旧:84</p>	<p>12.1. 主たる解析と判断規準</p> <p>例)第Ⅲ相試験(優越性試験)</p>	<p>12.1. 主たる解析と判断規準</p> <p>例)第Ⅲ相試験(優越性試験)</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>(略)</p> <p>本試験では、試験治療群が標準治療群に劣っている場合にそれが統計的に有意かどうかは関心事ではない(有意か否かによって「標準治療である〇〇療法が引き続き有用な治療法である」という結論は変わらない)ため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は ICH-E9 に従い、片側 2.5%とする(あるいは単に片側 5%)。主たる仮説の検証に用いる有意水準およびそれに対応する信頼係数は、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。主たる仮説の検証以外では、要約目的で 95%信頼区間を算出する。</p> <p>主たる解析における両群の全生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子(〇〇[〇〇vs.〇〇]、〇〇[〇〇vs.〇〇])を層とした層別ログランク検定により行う。ただし、各層の被験者数・イベント数が小さい場合など、●つの因子を用いて適切に層別ログランク検定が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。また、感度解析として全適格例を対象とした解析も行う。</p>	<p>(略)</p> <p>本試験では、試験治療群が標準治療群に劣っている場合にそれが統計的に有意かどうかは関心事ではない(有意か否かによって「標準治療である〇〇療法が引き続き有用な治療法である」という結論は変わらない)ため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は ICH-E9 に従い、片側 2.5%とする(あるいは単に片側 5%)。主たる仮説の検証に用いる有意水準およびそれに対応する信頼係数は、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。主たる仮説の検証以外は探索・要約目的であるため、secondary endpoint の解析も含め信頼係数は 95%を用いる。</p> <p>主たる解析における両群の全生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子(〇〇[〇〇vs.〇〇]、〇〇[〇〇vs.〇〇])を層とした層別ログランク検定により行う。ただし、各層の被験者数・イベント数が少ない場合など、●つの因子を用いて適切に層別ログランク検定が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。また、感度解析として全適格例を対象とした解析も行う。</p>
	<p>例) 第Ⅲ相試験(非劣性試験)</p> <p>(略)</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</p>	<p>例) 第Ⅲ相試験(非劣性試験)</p> <p>(略)</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</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>する。主たる仮説 の検証に用いる有意水準およびそれに対応する信頼係数は、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。主たる仮説の検証以外では、要約目的で 95%信頼区間を算出する。</p> <p>主たる解析は、全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子(〇〇[〇〇vs.〇〇]、〇〇[〇〇vs. 〇〇])を層とし、治療法を共変量として含めた層別 Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、試験治療群の標準治療群に対するハザード比の信頼区間を用いて検証する。信頼区間の構成は Wald 法を用いる。非劣性の比較における許容域は、試験治療群の標準治療群に対するハザード比<1.16 とする。すなわち、多重性の調整を踏まえたハザード比の信頼区間上限が 1.16 を下回った場合に、統計学的に有意に非劣性が証明されたと判断する。ただし、各層の被験者数・イベント数が小さい場合など、●つの因子を用いて適切に層別 Cox 比例ハザードモデルによる解析が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。</p> <p>(略)</p> <p>Primary endpoint の全生存期間に関して、累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて生存期間中央値の 95%信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次生存割合の 95%信頼区間を求める。治療効果の推定値として、上述の層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間(片側 5%の場合は「その 90%信頼区間および 95%信頼区間」)を求める。必要に応じて偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。</p> <p>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</p>	<p>する。主たる仮説 の検証に用いる有意水準およびそれに対応する信頼係数は、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。主たる仮説の検証以外では探索・要約目的であるため、secondary endpoint の解析も含め信頼係数は 95%を用いる。</p> <p>主たる解析は、全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子(〇〇[〇〇vs.〇〇]、〇〇[〇〇vs.〇〇])を層とし、治療法を共変量として含めた層別 Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、試験治療群の標準治療群に対するハザード比の信頼区間を用いて検証する。信頼区間の構成は Wald 法を用いる。非劣性の比較における許容域は、試験治療群の標準治療群に対するハザード比<1.16 とする。すなわち、多重性の調整を踏まえたハザード比の信頼区間上限が 1.16 を下回った場合に、統計学的に有意に非劣性が証明されたと判断する。ただし、各層の被験者数・イベント数が少ない場合など、●つの因子を用いて適切に層別 Cox 比例ハザードモデルによる解析が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。</p> <p>(略)</p> <p>Primary endpoint の全生存期間に関して、累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて生存期間中央値の信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次生存割合の信頼区間を求める。治療効果の推定値として、上述の層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその信頼区間(片側 5%の場合は「その 90%信頼区間および 95%信頼区間」)を求める。必要に応じて偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。</p> <p>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</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>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>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>新:87 旧:86</p>	<p>12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間 例): 第Ⅲ相試験(優越性試験)</p> <p>「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、A 群の〇年生存割合を〇〇%と仮定し、B 群のそれが△%上回るかどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、登録 X 年、追跡 X 年、$\alpha = 5\%$(片側)、検出力 80%として、Schoenfeld & Richter の方法(→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。</p>	<p>12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間 例): 第Ⅲ相試験(優越性試験)</p> <p>「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、A 群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 [T1] 年、追跡 [T2] 年、$\alpha = 5\%$(片側)、検出力 80%として、Schoenfeld & Richter の方法(→引用: Schoenfeld DA, Richter JR. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. Biometrics 1982;38(1):163-170.)を用いて必要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。</p>
<p>新:87 旧:87</p>	<p>これらも踏まえ、若干の追跡不能例等を見込んで、下記のように設定した。</p> <p>予定登録数:各群 XXX 例、両群計 XXX 例 登録期間:X年、追跡期間:登録終了後 X年 ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。</p> <p>定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。</p> <p>例): 第Ⅲ相試験(非劣性試験)</p> <p>「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、A 群、B 群</p>	<p>これらも踏まえ、若干の追跡不能例と施設倫理審査委員会への手続きにかかる期間の6か月等を見込んで、下記のように設定した。</p> <p>予定登録数:各群 XXX 例、両群計 XXX 例 登録期間:[T1+0.5]年、追跡期間:登録終了後 [T2]年 なお、解析期間として1年を見込み、総研究期間は[T1+T2+1.5]年となる。</p> <p>定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。</p> <p>例): 第Ⅲ相試験(非劣性試験)</p> <p>「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、A 群、B 群</p>

Page	旧文書	新文書																																																						
	<p>の生存期間中央値をそれぞれ XX か月、XX か月 (B 群の A 群に対するハザード比=X.XX) と仮定する。非劣性マージンを X か月 (許容ハザード比 1.xxx) とする。</p> <p>登録 X年、追跡 X年、$\alpha=5\%$ (片側)、許容ハザード比 1.XXX として、試験治療群の標準治療群に対する非劣性の検証に必要な両群合計の解析対象数を Schoenfeld & 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、各群 XXX 例、両群計 XXX 例 (必要イベント数 ○) となる。なお、標準治療群の生存期間中央値に想定から乖離があった場合の必要解析対象数 (必要イベント数) は下表 12.2.1 のようになる。</p>	<p>の生存期間中央値をそれぞれ XX か月、XX か月 (B 群の A 群に対するハザード比=X.XX) と仮定する。非劣性マージンを X か月 (ハザード比 における非劣性マージン 1.xxx) とする。</p> <p>登録 [T1]年、追跡 [T2]年、$\alpha=5\%$ (片側)、ハザード比 における非劣性マージン 1.XXX として、試験治療群の標準治療群に対する非劣性の検証に必要な両群合計の解析対象数を Schoenfeld & 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、各群 XXX 例、両群計 XXX 例 (必要イベント数 ○) となる。なお、標準治療群の生存期間中央値に想定から乖離があった場合の必要解析対象数 (必要イベント数) は下表 12.2.1 のようになる。</p>																																																						
<p>新:88 旧:87</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">生存期間中央値 (Xか月)</th> <th rowspan="2">許容ハザード比 (*)</th> <th colspan="3">各検出力における両群合計の必要解析対象数 (必要イベント数)</th> </tr> <tr> <th>標準治療群 (XX療法)</th> <th>試験治療群 (XX療法)</th> <th>75%</th> <th>80%</th> <th>85%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>XX</td> <td>XX</td> <td rowspan="3">XX</td> <td>XXX (XXX)</td> <td>XXX (XXX)</td> <td>XXX (XXX)</td> </tr> <tr> <td>XX</td> <td>XX</td> <td>XXX (XXX)</td> <td>XXX (XXX)</td> <td>XXX (XXX)</td> </tr> <tr> <td>XX</td> <td>XX</td> <td>XXX (XXX)</td> <td>XXX (XXX)</td> <td>XXX (XXX)</td> </tr> </tbody> </table>	生存期間中央値 (Xか月)		許容ハザード比 (*)	各検出力における両群合計の必要解析対象数 (必要イベント数)			標準治療群 (XX療法)	試験治療群 (XX療法)	75%	80%	85%	XX	XX	XX	XXX (XXX)	XXX (XXX)	XXX (XXX)	XX	XX	XXX (XXX)	XXX (XXX)	XXX (XXX)	XX	XX	XXX (XXX)	XXX (XXX)	XXX (XXX)	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">生存期間中央値 (Xか月)</th> <th rowspan="2">ハザード比 における非劣性マージン (*)</th> <th colspan="3">各検出力における両群合計の必要解析対象数 (必要イベント数)</th> </tr> <tr> <th>標準治療群 (XX療法)</th> <th>試験治療群 (XX療法)</th> <th>75%</th> <th>80%</th> <th>85%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>XX</td> <td>XX</td> <td rowspan="3">XX</td> <td>XXX (XXX)</td> <td>XXX (XXX)</td> <td>XXX (XXX)</td> </tr> <tr> <td>XX</td> <td>XX</td> <td>XXX (XXX)</td> <td>XXX (XXX)</td> <td>XXX (XXX)</td> </tr> <tr> <td>XX</td> <td>XX</td> <td>XXX (XXX)</td> <td>XXX (XXX)</td> <td>XXX (XXX)</td> </tr> </tbody> </table>	生存期間中央値 (Xか月)		ハザード比 における非劣性マージン (*)	各検出力における両群合計の必要解析対象数 (必要イベント数)			標準治療群 (XX療法)	試験治療群 (XX療法)	75%	80%	85%	XX	XX	XX	XXX (XXX)	XXX (XXX)	XXX (XXX)	XX	XX	XXX (XXX)	XXX (XXX)	XXX (XXX)	XX	XX	XXX (XXX)	XXX (XXX)	XXX (XXX)
生存期間中央値 (Xか月)		許容ハザード比 (*)	各検出力における両群合計の必要解析対象数 (必要イベント数)																																																					
標準治療群 (XX療法)	試験治療群 (XX療法)		75%	80%	85%																																																			
XX	XX	XX	XXX (XXX)	XXX (XXX)	XXX (XXX)																																																			
XX	XX		XXX (XXX)	XXX (XXX)	XXX (XXX)																																																			
XX	XX		XXX (XXX)	XXX (XXX)	XXX (XXX)																																																			
生存期間中央値 (Xか月)		ハザード比 における非劣性マージン (*)	各検出力における両群合計の必要解析対象数 (必要イベント数)																																																					
標準治療群 (XX療法)	試験治療群 (XX療法)		75%	80%	85%																																																			
XX	XX	XX	XXX (XXX)	XXX (XXX)	XXX (XXX)																																																			
XX	XX		XXX (XXX)	XXX (XXX)	XXX (XXX)																																																			
XX	XX		XXX (XXX)	XXX (XXX)	XXX (XXX)																																																			
	<p>(*) 帰無仮説に対応する、試験治療群の標準治療群に対するハザード比</p>	<p>(*) 帰無仮説に対応する、試験治療群の標準治療群に対するハザード比</p>																																																						
<p>新:88 旧:87</p>	<p>すなわち、想定どおりの設定で検出力を 80%以上にするためには XXX イベントが必要である。仮に、想定よりも予後が良かった場合でも XXX 例あれば許容ハザード比 1.xxx のもとで検出力 75%以上を確保することができる。</p> <p>これらも踏まえ、若干の追跡不能例等を見込んで、下記のように設定した。</p> <p>予定登録数:各群 XXX 例、両群計 XXX 例 登録期間: X年、追跡期間:登録終了後 X年</p>	<p>すなわち、想定どおりの設定で検出力を 80%以上にするためには XXX イベントが必要である。仮に、想定よりも予後が良かった場合でも XXX 例あればハザード比 における非劣性マージン 1.xxx のもとで検出力 75%以上を確保することができる。</p> <p>これらも踏まえ、若干の追跡不能例と施設倫理審査委員会への手続き にかかる期間の 6 か月等を見込んで、下記のように設定した。</p> <p>予定登録数:各群 XXX 例、両群計 XXX 例 登録期間: [T1+0.5]年、追跡期間:登録終了後 [T2]年</p>																																																						

Page	旧文書	新文書
	<p>ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。</p> <p>定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。</p>	<p>なお、解析期間として1年を見込み、総研究期間は[T1+T2+1.5]年となる。</p> <p>定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。</p>
	<p>例):第Ⅱ相試験</p> <p>「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値奏効割合をXX%、期待奏効割合を〇〇%、$\alpha = 10\%$(片側)、検出力90%とすると、二項分布に基づく正確な方法による必要解析対象数は〇〇例となるため、若干の追跡不能例等を見込んで予定登録数を〇〇例とする。</p> <p>「2.4.4.患者登録見込み」より年間登録数は〇例と見込まれるため、登録期間は1.5年とする。</p> <p>予定登録数: XXX 例 登録期間:X年、追跡期間:登録終了後X年</p> <p>ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。</p> <p>主たる解析は、全登録患者のプロトコル治療と腫瘍縮小効果の評価が終了する時期である登録終了〇か月後を目途に JCOG データセンターが行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、効果・安全性評価委員会に提出する。</p> <p>主たる解析終了後も、secondary endpoints である全生存期間や晩期有害事象評価等の目的にて登録終了後〇年間を追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。</p>	<p>例):第Ⅱ相試験</p> <p>「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値奏効割合をXX%、期待奏効割合を〇〇%、$\alpha = 10\%$(片側)、検出力90%とすると、二項分布に基づく正確な方法による必要解析対象数は〇〇例となるため、若干の追跡不能例と施設倫理審査委員会への手続きにかかる期間の6か月等を見込んで下記のように設定した。</p> <p>予定登録数: XXX 例 登録期間: [T1+0.5]年、追跡期間:登録終了後[T2]年</p> <p>なお、解析期間として1年を見込み、総研究期間は[T1+T2+1.5]年となる。</p> <p>主たる解析は、全登録患者のプロトコル治療と腫瘍縮小効果の評価が終了する時期である登録終了〇か月後を目途に JCOG データセンターが行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、効果・安全性評価委員会に提出する。</p> <p>主たる解析終了後も、secondary endpoints である全生存期間や晩期有害事象評価等の目的にて登録終了後〇年間を追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。</p>
	<p>例):<第Ⅱ相試験、1ステージデザインの場合></p> <p>「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値奏</p>	<p>例):<第Ⅱ相試験、1ステージデザインの場合></p> <p>「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値奏</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>効割合を XX%、期待奏効割合を○○%、$\alpha = 10\%$(片側)、検出力 90% とすると、二項分布に基づく正確な方法による必要解析対象数は○○例となるため、約△%の追跡不能例等を見込んで予定登録数を○○例とする。</p> <p>「2.4.3.患者登録見込み」より年間登録数は○例と見込まれるため、登録期間は 1.5 年とする。</p> <p>予定登録数: XXX 例 登録期間: X年、追跡期間: 登録終了後 X 年</p>	<p>効割合を XX%、期待奏効割合を○○%、$\alpha = 10\%$(片側)、検出力 90% とすると、二項分布に基づく正確な方法による必要解析対象数は○○例となるため、約△%の追跡不能例と施設倫理審査委員会への手続きにかかる期間の 6 か月等を見込んで下記のように設定した。</p> <p>「2.4.3.患者登録見込み」より年間登録数は○例と見込まれるため、登録期間は [T1] 年とする。</p> <p>予定登録数: XXX 例 登録期間: [T1+0.5]年、追跡期間: 登録終了後 [T2] 年 なお、解析期間として 1 年を見込み、総研究期間は [T1+T2+1.5]年となる。</p>
	<p>例): <第Ⅱ相試験、2ステージデザインの場合></p> <p>「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値奏効割合を XX%、期待奏効割合を○○%、全体の $\alpha = 10\%$(片側)、検出力 90% とすると、Southwest Oncology Group (SWOG) の 2 ステージデザインに基づく必要解析対象数は、第 1 ステージ△△例、第 2 ステージ□□例の合計 ■■例となる。判断規準は、後述(「12.3.2 中間解析の方法」)に従う。</p> <p>「2.4.3.患者登録見込み」より年間登録数は○例と見込まれるため、登録期間は 1.5 年とする。</p> <p>予定登録数: XXX 例 登録期間: X年、追跡期間: 登録終了後 X 年</p>	<p>例): <第Ⅱ相試験、2ステージデザインの場合></p> <p>「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値奏効割合を XX%、期待奏効割合を○○%、全体の $\alpha = 10\%$(片側)、検出力 90% とすると、Southwest Oncology Group (SWOG) の 2 ステージデザインに基づく必要解析対象数は、第 1 ステージ△△例、第 2 ステージ□□例の合計 ■■例となる。判断規準は、後述(「12.3.2 中間解析の方法」)に従う。</p> <p>約△%の追跡不能例と施設倫理審査委員会への手続きにかかる期間の 6 か月等を見込んで、下記のように設定した。</p> <p>予定登録数: XXX 例 登録期間: X+0.5 年、追跡期間: 登録終了後 X 年 なお、解析期間として 1 年を見込み、総研究期間は [T1+T2+1.5]年となる。</p>
<p>新:89 旧:88</p>	<p>12.3. 中間解析と試験の早期中止 (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	<p>12.3. 中間解析と試験の早期中止 (略)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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

Page	旧文書	新文書
	<p>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とし、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>	<p>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とし、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ハザード比における非劣性マージン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>
<p>新:89 旧:88</p>	<p>12.3.1. 中間解析の目的と時期 例): 第Ⅲ相試験</p> <p>試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で2回の中間解析を行う。1回目の中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で、2回目の中間解析は登録終了後早期に、予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、速やかに試験結果を学会および論文にて公表する。</p> <p>1回目の中間解析は、原則として予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行い、2回目の中間解析は、登録が終了し、すべての登録患者のプロトコル治療が終了する時期を目途に、データセンターと研究事務局で相談した上で適切と思われる時期の定期モニタリングに合わせて行う。</p> <p>原則として1回目の中間解析中も登録は停止しない。</p> <p>なお、試験進捗が予定どおり進んだ場合、12.2 に示す前提の下での中間解析実施時の期待イベント数は、第1回中間解析が登録開始後●年時点、第2回中間解析が登録終了後●年時点で行われるとした場合、それぞれ●、●となることが予想される。</p>	<p>12.3.1. 中間解析の目的と時期 例): 第Ⅲ相試験</p> <p>試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で2回の中間解析を行う。1回目の中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で、2回目の中間解析は登録終了後早期に、予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、速やかに試験結果を学会および論文にて公表する。</p> <p>1回目の中間解析は、原則として予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行い、2回目の中間解析は、登録が終了し、すべての登録患者のプロトコル治療が終了する時期を目途に、データセンターと研究事務局で相談した上で適切と思われる時期の定期モニタリングに合わせて行う。ただし、中間解析時点のイベント数が想定よりも極端に少ない場合は、少なくとも無効中止の検討に必要なイベント数(20イベントを目安とする)が観察されるまで中間解析の実施を延期する。</p> <p>原則として1回目の中間解析中も登録は停止しない。</p> <p>なお、試験進捗が予定どおりであった場合、12.2 に示す前提の下での中間解析実施時の期待イベント数は、第1回中間解析が登録開始後●年</p>

Page	旧文書	新文書
		<p>時点、第 2 回中間解析が登録終了後●年時点で行われるとした場合、それぞれ●、●となることが予想される。</p> <p>(第 1 回中間解析のイベント数が 20 以下の場合: 第 1 回中間解析のイベント数は 20 以下となるため、予定通りであれば第 1 回中間解析は 20 イベント観察されるまで延期するが、可能な限り登録期間中に中間解析を行えるようにデータセンターは研究事務局と協議して適切な中間解析の時期を決定する。)</p>
<p>新:90 旧:89</p>	<p>12.3.2. 中間解析の方法</p> <p>例 1) 第 III 相試験: Lan & DeMets の α 消費関数 【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>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。</p> <p>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)</p> <ul style="list-style-type: none"> Primary endpoint に関して最終解析時に統計学的有意に B 群 	<p>12.3.2. 中間解析の方法</p> <p>例 1) 第 III 相試験: Lan & DeMets の α 消費関数 【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ハザード比における非劣性マージン 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>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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)

Page	旧文書	新文書
	<p>の A 群に対する非劣性が証明される予測確率</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 ● 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) <ul style="list-style-type: none"> 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 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 <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"> 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。 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)。 試験治療群(XX 療法)の全生存期間が標準治療群(XX 療法)のそれを下回っている場合には検定等の統計学的な判断に制約されずに総合的に試験中止の要否を検討することとするが、ハザード比の点推定値が許容ハザード域(ハザード比=1.XXX)を超えて上回った場合(試験治療群の許容範囲を超えて悪い場合)には、試験を中止 	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 ● 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 ● 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) <ul style="list-style-type: none"> ● 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 ● 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 <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"> 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。 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)。 試験治療群(XX 療法)の全生存期間が標準治療群(XX 療法)のそれを下回っている場合には検定等の統計学的な判断に制約されずに総合的に試験中止の要否を検討することとするが、ハザード比の点推定値がハザード比における非劣性マージン(ハザード比

Page	旧文書	新文書
	<p>する(無効中止)。</p>	<p>=1.XXX)を超えて上回った場合(試験治療群の許容範囲を超えて悪い場合)には、試験を中止する(無効中止)。</p>
<p>新:90 旧:89</p>	<p>例 3) 第 II 相試験 - 2 stage design: SWOG の方法*</p> <p>中間解析は Southwest Oncology Group (SWOG) の方法(→引用: Green S, Benedetti J, Crowley J. The design of clinical trials. In: Clinical trials in oncology. 2nd ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2003. p.41-77.) に準じて以下のようにデータセンターで行う。</p> <p>登録数が XX 例に達した時点で、データセンターは研究事務局にその旨を通知し、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>例 3) 第 II 相試験 - 2 stage design: SWOG の方法*</p> <p>中間解析は Southwest Oncology Group (SWOG) の方法(→引用: Green S, Benedetti J, Crowley J. The design of clinical trials. In: Clinical trials in oncology. 2nd ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2003. p.41-77.) に準じて以下のようにデータセンターで行う。</p> <p>登録数が XX 例に達した時点で、データセンターは研究事務局にその旨を通知し、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、CRF の督促や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 CRF の検討(研究事務局 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>新:93 旧:92</p>	<p>12.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>例: 第 III 相試験)</p> <p>Secondary endpoints のうち、有効性のエンドポイントは、術前化学療法の奏効率(奏効割合)、無増悪生存期間、広汎子宮全摘出術完遂割合、術後照射不要割合であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ解析する。ただし、〇〇割合は中間解析時には解釈可能な状況ではないと考えられることから、データが適切に得られているか否かを確認する目的で集計することとし、中間解析レポートへの結果の提示は行わない。</p> <p>無増悪生存期間は、全生存期間の surrogate endpoint と位置づけられるので、術前化療群が標準治療群を上回ることを期待する。全登録例を対象とするが、グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例</p>	<p>12.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>例: 第 III 相試験)</p> <p>Secondary endpoints のうち、有効性のエンドポイントは、術前化学療法の奏効率(奏効割合)、無増悪生存期間、広汎子宮全摘出術完遂割合、術後照射不要割合であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ解析する。ただし、〇〇割合は中間解析時には解釈可能な状況ではないと考えられることから、データが適切に得られているか否かを確認する目的で集計することとし、中間解析レポートへの結果の提示は行わない。</p> <p>無増悪生存期間は、術前化療群が標準治療群を上回ることを期待する。全登録例を対象とするが、グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例による比較も感度解析として行う。</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>による比較も感度解析として行う。</p> <p>広汎子宮全摘出術完遂割合および術後照射不要割合は、いずれも術前化療が手術の根治性を高めるかどうかの指標であるため術前化療群が標準治療群を上回ることを期待する。</p> <p>奏効率(奏効割合)、広汎子宮全摘出術完遂割合、術後照射不要割合の群間比較には Fisher の直接確率検定を用い、区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、年次無増悪生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて無増悪生存期間中央値の 95% 信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次無増悪生存割合の 95% 信頼区間を求める。群間比較にはログランク検定を用いる。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95% 信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。</p>	<p>広汎子宮全摘出術完遂割合および術後照射不要割合は、いずれも術前化療が手術の根治性を高めるかどうかの指標であるため術前化療群が標準治療群を上回ることを期待する。</p> <p>奏効率(奏効割合)、広汎子宮全摘出術完遂割合、術後照射不要割合の群間比較には Fisher の直接確率検定を用い、区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、年次無増悪生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて無増悪生存期間中央値の信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次無増悪生存割合の信頼区間を求める。群間比較にはログランク検定を用いる。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。</p>
<p>新:96 旧:95</p>	<p>13.3.1. JCOG が従うポリシー、法令、規範</p> <p>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"> ・ 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 21 年 6 月 5 日法律第 49 号) ・ ヘルシンキ宣言(日本医師会訳) ・ 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) 	<p>13.3.1. JCOG が従うポリシー、法令、規範</p> <p>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"> ・ 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 27 年 9 月 9 日法律第 65 号) ・ ヘルシンキ宣言(日本医師会訳) ・ 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)
<p>新:96 旧:95</p>	<p>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</p> <p>1)利用目的</p> <p>2)利用する項目</p>	<p>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</p> <p>1)利用目的</p> <p>2)利用する項目</p>

Page	旧文書	新文書
	<p>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。</p> <p>患者 ID(カルテ番号)、生年月日、病理検体番号(必要時)</p> <p>すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報に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>3) 利用方法</p> <p>患者の個人情報および診療情報は、各種 CRF に医療機関の研究者が記載し、原則として郵送あるいは手渡しのいずれかの方法でデータセンター宛に提出することにより収集する。ただし、迅速な連絡が必要となる患者登録に限り、電話を利用する。</p> <p>その他、収集した情報の正確性の確認のため、データセンターと医療機関の研究者間で各種 CRF の写しをやりとりする場合は、郵送あるいは手渡しに限定する。</p> <p>なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。</p>	<p>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。</p> <p>患者 ID(カルテ番号)、生年月日、イニシャル、病理検体番号(必要時)</p> <p>すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報に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>3) 利用方法</p> <p>患者の個人情報および診療情報は、各種 CRF 等に医療機関の研究者が入力し、原則として JCOG Web Entry System、郵送、手渡し、のいずれかの方法でデータセンター宛に提出することにより収集する。ただし、迅速な連絡が必要となる患者登録に限り、電話を利用する。</p> <p>その他、収集した情報の正確性の確認のため、データセンターと医療機関の研究者間で個人情報を含む各種 CRF 等に関する問い合わせのやりとりをする場合は、JCOG Web Entry System、郵送、手渡し、のいずれかに限定する。電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。</p>
<p>新:98 旧:97</p>	<p>13.6.1. プロトコルの内容変更の区分</p> <p>プロトコル内容変更の際には、変更内容の発効(activation)に先だつて「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。</p> <p>JCOG では、プロトコル審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメ</p>	<p>13.6.1. プロトコルの内容変更の区分</p> <p>プロトコル内容変更の際には、変更内容の発効(activation)に先だつて「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。</p> <p>JCOG では、プロトコル審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。</p>

Page	旧文書	新文書
	モランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。	
新:100 旧:100	<p>14.1. 定期モニタリング</p> <p>本試験では、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、「JCTN 中央モニタリングガイドライン」に従って、原則として年 2 回定期モニタリングを行う。</p> <p>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。</p>	<p>14.1. 定期モニタリング</p> <p>本試験では、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、「JCTN モニタリングガイドライン」に従って、原則として年 2 回定期モニタリングを行う。</p> <p>モニタリングはデータセンターに収集される CRF の入力データに基づいて、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。</p>
新:102 旧:102	<p>14.2. 施設訪問監査</p> <p>JCOG では、「JCTN 施設訪問監査ガイドライン」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>監査委員会が指名する JCOG 内の研究者（監査担当者）が本研究参加施設を訪問し、医療機関の承認文書の確認、患者同意文書の確認、CRF 記入データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）などを監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って作成した標準業務手順書（SOP）に従って行う。</p>	<p>14.2. 施設訪問監査</p> <p>JCOG では、「JCTN 監査ガイドライン」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>監査委員会が指名する JCOG 内の研究者（監査担当者）が本研究参加施設を訪問し、医療機関の承認文書の確認、患者同意文書の確認、CRF の入力データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）などを監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って作成した標準業務手順書（SOP）に従って行う。</p>
新:111 旧:112	<p>17. 研究結果の発表</p> <p>主たる公表論文は英文誌に投稿する。</p> <p>研究代表者または研究事務局による、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表や、登録終了後の患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表は研究グループ代表者およびJCOG データセンター長の了承を得て行うことができる。これらに該当しない、主たる解析と最終解析以外の発表については、事前に効</p>	<p>17. 研究結果の発表</p> <p>主たる公表論文は英文誌に投稿する。</p> <p>研究のエンドポイントの解析結果を含まない研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表や、登録終了後の患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表は、研究代表者、研究グループ代表者、JCOG データセンター長の了承を得て行うことができる。これらに該当しない、主たる解析と最終解析以外の発表については、事前に効果・安全性評価委員会の承認を得た</p>

プロトコルマニュアル新旧対照表 ver3.0→ver3.1

Page	旧文書	新文書
	果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて行わない。 (略)	場合を除いて行わない。 (略)