

プロトコルマニュアル新旧対照表

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
旧:1 新:1	<p>JCOGプロトコルマニュアル version 3.6</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 JCOG データセンター改訂(ver. 3.1): 2016年 6月 14日 JCOG データセンター改訂(ver. 3.2): 2018年 3月 6日 臨床研究法対応(ver. 3.3)公開 2018年 7月 5日 JCOG データセンター改訂(ver. 3.4): 2019年 9月 17日 JCOG データセンター改訂(ver. 3.5): 2020年 12月 25日 JCOG データセンター改訂(ver. 3.6): 2021年 9月 14日</p>	<p>JCOGプロトコルマニュアル version 3.7</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 JCOG データセンター改訂(ver. 3.1): 2016年 6月 14日 JCOG データセンター改訂(ver. 3.2): 2018年 3月 6日 臨床研究法対応(ver. 3.3)公開 2018年 7月 5日 JCOG データセンター改訂(ver. 3.4): 2019年 9月 17日 JCOG データセンター改訂(ver. 3.5): 2020年 12月 25日 JCOG データセンター改訂(ver. 3.6): 2021年 9月 14日 JCOG データセンター改訂(Ver. 3.7): 2023年 2月 22日</p>	変更
旧:10 新:10	<p>2.1.8. 対象集団選択の根拠</p> <ul style="list-style-type: none"> 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(標準である16歳以外を下限とする場合)、上限の根拠(年齢上限を設ける場合)、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)。 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 	<p>2.1.8. 対象集団選択の根拠</p> <ul style="list-style-type: none"> 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(標準である16歳以外を下限とする場合)、上限の根拠(年齢上限を設ける場合)、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)。 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 	変更

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>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異なる配慮が必要であるという考えの下、これまで JCOG では特段の理由のない限り、こうした特別な配慮が不要となるように、適格規準における年齢下限の標準を日本の民法における成人の年齢(16 歳以上の既婚者を除く)である「20 歳」としてきた。</p> <p>しかし、2000 年代になって分子標的治療薬ががん治療開発の主体となり、臨床試験の適格規準条件に分子標的の有無等が組み込まれる等によって臨床試験の対象集団が細分化され、個々の試験の患者集積や試験の完遂がより困難になってきたといった議論がなされるようになった。その対策の一環として、2010 年代半ばには、過度に厳しい適格規準は、登録の進捗、新規治療法への患者のアクセス、結果の一般化可能性の妨げとなる(Kim, ES et al. J Clin Oncol 33: 2815-2820, 2015)という考えに基づき、米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology:ASCO)と米国の NPO である Friends(Friends of Cancer Research)が共同で、適格規準緩和の検討(modernizing eligibility criteria と呼ばれる)を行い、2017 年 10 月に適格規準緩和に関する提案を行った。</p> <p>(https://www.asco.org/research-progress/clinical-trials/clinical-trial-eligibility-criteria)。</p> <p>この提案における適格規準の年齢下限として、対象とするがん種が小児から成人に発生する場合は「12 歳」が推奨されており、従来の米国における標準である「18 歳」(米国の法的な成人年齢)から 6 歳引き下げる提案である。</p> <p>一方、我が国では、「臨床研究法」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)において、インフォームド・コンセントを与える能力がある者の年齢下限は「16 歳」とされている。すなわち、16 歳以上であれば、親権者などの同意も必要ではあるものの、成人患者用とは別のアセント文書を作成することなく成人患者用の説明文書を用いることができる。</p> <p>以上より、今後、JCOG 試験における年齢下限の標準は「16 歳」とし、未成年患者の登録を可とする方針が 2018 年 6 月の JCOG 運営委員会で承認された。16 歳～19 歳の患者に対しては、説明文書は成人用と同じものを用いてよいが、患者本人だけでなく代諾者(親権者など)からも同意を得ることとし、プロトコルと、説明同意文書に、代諾者の署名を得</p>	<p>べられているように、「患者本人だけでなく法的代理人(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異なる配慮が必要であるという考えの下、これまで JCOG では特段の理由のない限り、こうした特別な配慮が不要となるように、適格規準における年齢下限の標準を日本の民法における成人の年齢(16 歳以上の既婚者を除く)としてきた。</p> <p>しかし、2000 年代になって分子標的治療薬ががん治療開発の主体となり、臨床試験の適格規準条件に分子標的の有無等が組み込まれる等によって臨床試験の対象集団が細分化され、個々の試験の患者集積や試験の完遂がより困難になってきたといった議論がなされるようになった。その対策の一環として、2010 年代半ばには、過度に厳しい適格規準は、登録の進捗、新規治療法への患者のアクセス、結果の一般化可能性の妨げとなる(Kim, ES et al. J Clin Oncol 33: 2815-2820, 2015)という考えに基づき、米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology:ASCO)と米国の NPO である Friends(Friends of Cancer Research)が共同で、適格規準緩和の検討(modernizing eligibility criteria と呼ばれる)を行い、2017 年 10 月に適格規準緩和に関する提案を行った。(https://www.asco.org/research-progress/clinical-trials/clinical-trial-eligibility-criteria)。この提案における適格規準の年齢下限として、対象とするがん種が小児から成人に発生する場合は「12 歳」が推奨されており、従来の米国における標準である「18 歳」(米国の法的な成人年齢)から 6 歳引き下げる提案である。</p> <p>一方、我が国では、「臨床研究法」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)において、インフォームド・コンセントを与える能力がある者の年齢下限は「16 歳」とされている。すなわち、16 歳以上であれば、親権者などの同意も必要ではあるものの、成人患者用とは別のアセント文書を作成することなく成人患者用の説明文書を用いることができる。</p> <p>以上より、今後、JCOG 試験における年齢下限の標準は「16 歳」とし、未成年患者の登録を可とする方針が 2018 年 6 月の JCOG 運営委員会で承認された。</p> <p>なお、「民法の一部を改正する法律」(2022 年 4 月 1 日施行)により民法の成年年齢が 20 歳から 18 歳に引き下げられたことに伴い、JCOG プロトコルマニュアルにおける「成年」、「未成年」の定義も改正民法に従うこととする。16 歳～17 歳の未成年患者に対しては、説明文書は成人</p>	

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>ることを記載する。</p> <p>ただし、19 歳以下の発生頻度が低いがん種では従来どおり年齢下限を 20 歳としてもよい。</p> <p>なお、16 歳未満の未成年患者を組み入れることが妥当かつ重要である場合には、16 歳未満の年齢下限とすることも可とするが、その根拠を本項に記載する。また、説明同意文書に加えてアセント文書を作成し、できるだけ患者本人からの同意の意思を確認し、代諾者(親権者など)からも同意を得る。</p> <ul style="list-style-type: none"> 適格規準の年齢上限についても従来さまざまな議論があった。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も、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く、やはり非高齢者に比して少なくとも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、併存症の重篤化、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、必ずしも試験の social/scientific value を高めることにはならない。 <p>以上の考えに基づき、従来 JCOG では、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してきたが、2018 年 6 月の JCOG 運営委員会で年齢上限は原則設けない方針となった。方針を変更した理由としては、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に加えて、年齢上限を設けた pivotal study の結果は年齢上限を超えた状態の良い高齢者(fit elderly)に外挿され得る一方で、高齢者を対象とした臨床試験では pivotal study の結果を外挿できない集団(vulnerable elderly)を対象に実施されることが多いために「fit elderly」がどの治療開発の対象にも含まれない状況に陥っていると考えられるようになったことである。上述の 2017 年 10 月の ASCO/Friends からの適格規準緩和の提案に基づいて年齢下限を 16 歳に引き下げたことに併せて、「fit elderly」を通常の JCOG 試験の対象患者に含めるべく、原則 JCOG 試験では年齢上限を設けない方針とした。</p>	<p>用と同じものを用いてよいが、患者本人だけでなく代諾者(親権者など)からも同意を得ることとし、プロトコルと、説明同意文書に、代諾者の署名を得ることを記載する。ただし、未成年(2022 年 3 月 31 日まで「19 歳以下」、2022 年 4 月 1 日から「17 歳以下」)の発生頻度が低いがん種では年齢下限を成年以上(2022 年 3 月 31 日まで「20 歳以上」、2022 年 4 月 1 日から「18 歳以上」)としてもよい。なお、16 歳未満の未成年患者を組み入れることが妥当かつ重要である場合には、16 歳未満の年齢下限とすることも可とするが、その根拠を本項に記載する。また、説明同意文書に加えてアセント文書を作成し、できるだけ患者本人からの同意の意思を確認し、代諾者(親権者など)からも同意を得る。</p> <ul style="list-style-type: none"> 適格規準の年齢上限についても従来よりさまざまな議論があった。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も、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く、やはり非高齢者に比して少なくとも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、併存症の重篤化、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、必ずしも試験の social/scientific value を高めることにはならない。 <p>以上の考えに基づき、従来 JCOG では、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してきたが、2018 年 6 月の JCOG 運営委員会で年齢上限は原則設けない方針となった。方針を変更した理由としては、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に加えて、年齢上限を設けた pivotal study の結果は年齢上限を超えた状態の良い高齢者(fit elderly)に外挿され得る一方で、高齢者を対象とした臨床試験では pivotal study の結果を外挿できない集団(vulnerable elderly)を対象に実施されることが多いために「fit elderly」がどの治療開発の対象にも含まれない状況に陥っていると考えられるようになったことである。上述の 2017 年 10 月の ASCO/Friends からの適格規準緩和の提案に基づいて年齢下限を 16 歳に引き下げたことに併せて、「fit elderly」を通常の JCOG 試験の対象患者に含めるべく、原則 JCOG 試験では年齢上限を設けない方針とした。</p>	
<p>旧:15 新: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"> 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、 	<p>2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、 	<p>追加</p>

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>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の根拠(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のメリット)を述べる。</p> <p>例)第III相試験(優越性試験)</p> <p>本試験の主たる研究仮説は「試験治療(××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、××療法をより有用な治療法と判断する。</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、統計学的考察を含む詳細は「12.7. 予定登録数・登録期間・追跡期間」で述べる。 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(優越性試験)</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(「12.7. 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、以下のように設定した。</p> <p>予定登録数:各群 XXX 例、両群計 XXX 例 $\alpha=5\%$(片側)、検出力 80% 予定登録期間:[T1]年、追跡期間:登録終了後[T2]年</p>	<p>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の根拠(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のメリット)を述べる。</p> <p>例)第III相試験(優越性試験)</p> <p>本試験の主たる研究仮説は「試験治療(××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、××療法をより有用な治療法と判断する。</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、統計学的考察を含む詳細は「12.7. 予定登録数・登録期間・追跡期間」で述べる。 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(優越性試験)</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(「12.7. 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、以下のように設定した。</p> <p>予定登録数:各群 XXX 例、両群計 XXX 例 $\alpha=5\%$(片側)、検出力 80% 予定登録期間:[T1]年、追跡期間:登録終了後[T2]年</p> <ul style="list-style-type: none"> 検出力は一般的に 80%以上とすることが望ましいとされている。そのため、実施可能性などが理由で 80%未満の検出力を設定する際には、ここにその理由を記載する <p>例)</p> <p>また、検出力は一般に80%以上が望ましいとされている。アンケートに基づく患者登録見込みは年間●例、予定登録期間●年で●例であり検出力80%を担保する●例を下回っている。【ここに試験特異的に理由があれば記載する】。検出力 80%を担保できないためランダム化臨床試験を実施せずに日常臨床に試験治療が広まることによるリスクと、検出力 70%であってもランダム化比較試験を行うことにより得られる知見の価値を比較考量し、後者であっても臨床的に十分に意義があると考えられることから検出力 70%で試験を開始することとした。</p>	

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
旧:17 新:18	<p>2.6. 本試験の分類と従う規制要件</p> <ul style="list-style-type: none"> 本項には、本試験に含まれるプロトコル治療について、「侵襲の有無」、「介入の有無」、「医行為の有無」、「未承認・適応外の医療の有無」、「保険適用の有無」の説明と、「製薬企業等からの資金提供の有無」について説明する。 上記を踏まえ、本試験がどの研究カテゴリーに分類されるのか(医師主導治験、特定臨床研究、努力義務研究、生命・医学系指針研究)と、従うべき規制要件(薬機法・GCP 省令、臨床研究法・臨床研究法施行規則、生命・医学系指針、先進医療通知など)についても記載する。 	<p>2.6. 本試験の分類と従う規制要件</p> <ul style="list-style-type: none"> 本項には、本試験に含まれるプロトコル治療について、「侵襲の有無」、「介入の有無」、「医行為の有無」、「未承認・適応外の医療の有無」、「保険適用の有無」の説明と、「製薬企業等からの資金提供の有無」について説明する。特に、臨床研究法の適応外の解釈については、添付文書の「用法・用量」や「効能・効果」と異なる場合は適応外と判断されるため注意すること。 上記を踏まえ、本試験がどの研究カテゴリーに分類されるのか(医師主導治験、特定臨床研究、努力義務研究、生命・医学系指針研究)と、従うべき規制要件(薬機法・GCP 省令、臨床研究法・臨床研究法施行規則、生命・医学系指針、先進医療通知など)についても記載する。 	追加
旧:20 新:20	<p>4.1. 適格規準(組み入れ規準)</p> <p>3) 年齢:Age</p> <ul style="list-style-type: none"> ○歳以上(登録時の年齢で規定する) 年齢下限は 16 歳をデフォルトとし、16-19 歳でほとんど発生しないがん種を対象とする試験では 20 歳としてもよい。 “fit”な集団の標準治療が非高齢者も高齢者も同じである場合、年齢上限を規定すると“fit”な高齢者は治療開発の対象に含まれないことになる。よって、年齢上限は設けないことをデフォルトとする。ただし、“fit”な集団は、年齢だけでなく、performance status (PS) や検査値等の組み合わせによって規定できると考えられるため、年齢によって PS や検査値が異なる規定としてもよい(例: 75 歳以下では PS 0-2、76 歳以上では PS 0-1)。 単群試験で年齢上限を設定する方がヒストリカルコントロールとの比較可能性が保たれると考えられる場合や非高齢者と高齢者で標準治療が異なる場合は、年齢上限を設定してもよい。プロトコル治療の安全性確保等の理由で年齢上限を規定する場合は「○歳以下」で規定すること(「○歳未満」は不可)。 <p>例)登録日の年齢が 16 歳以上である。</p>	<p>4.1. 適格規準(組み入れ規準)</p> <p>3) 年齢:Age</p> <ul style="list-style-type: none"> ○歳以上(登録時の年齢で規定する) 年齢下限は 16 歳をデフォルトとし、16-17 歳でほとんど発生しないがん種を対象とする試験では 18 歳としてもよい。 “fit”な集団の標準治療が非高齢者も高齢者も同じである場合、年齢上限を規定すると“fit”な高齢者は治療開発の対象に含まれないことになる。よって、年齢上限は設けないことをデフォルトとする。ただし、“fit”な集団は、年齢だけでなく、performance status (PS) や検査値等の組み合わせによって規定できると考えられるため、年齢によって PS や検査値が異なる規定としてもよい(例: 75 歳以下では PS 0-2、76 歳以上では PS 0-1)。 単群試験で年齢上限を設定する方がヒストリカルコントロールとの比較可能性が保たれると考えられる場合や非高齢者と高齢者で標準治療が異なる場合は、年齢上限を設定してもよい。プロトコル治療の安全性確保等の理由で年齢上限を規定する場合は「○歳以下」で規定すること(「○歳未満」は不可)。 <p>例)登録日の年齢が 16 歳以上である。</p>	変更
旧:34 新:34	<p>c)線量計算</p> <ul style="list-style-type: none"> 線量計算の方法、不均質補正の有無、許容される線量計算アルゴリズムや計算グリッドサイズについて記載する。 <p>例)</p> <p>線量計算及びモニターユニット値の算出にあたっては、Superposition 法相当以上のアルゴリズムを用い、不均質補正を行う。モンテカルロ法の場合、全門合計の統計誤差が 2%以下となるように設定する。線量計</p>	<p>c)線量計算</p> <ul style="list-style-type: none"> 線量計算の方法、不均質補正の有無、許容される線量計算アルゴリズムや計算グリッドサイズについて記載する。 <p>例)</p> <p>線量計算及びモニターユニット値の算出にあたっては、Superposition 法相当以上のアルゴリズムを用い、不均質補正を行う。モンテカルロ法の場合、全門合計の統計誤差が 2%以下となるように設定する。線量計</p>	変更

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>算グリッドサイズは、3 mm 以下とする(IMRT および定位放射線治療におけるグリッドサイズは 2 mm 以下とする。脳定位放射線治療におけるグリッドサイズは 1 mm 以下とする)*。</p> <p>* JASTRO QA システムガイドライン 2016 年版および JASTRO 放射線治療計画ガイドライン 2020 年版に準じる。</p> <p>9)照射時の位置照合</p> <ul style="list-style-type: none"> 照射時の位置照合について記載する。 例) 位置照合は 3D-CRT では週に 1 回以上、IMRT では照射回毎に行う。位置照合は治療装置に付属した CT 装置(MV-CT、コーンビーム CT、同室 CT など)で取得した CT 画像と治療計画 CT 画像との腫瘍照合を推奨するが、2 方向の kV 照合画像、リニアックグラフィまたは EPID (electronic portal imaging device)による、骨構造での照合も許容する。 <p>10)IMRT を行うための施設条件</p> <ul style="list-style-type: none"> IMRT を行うための施設条件を記載する。試験に特化した IMRT の定義が必要な場合には、ここで記載する。 例) 本試験では照射による有害反応に注意が必要なリスク臓器への線量を低減するため IMRT を許容する。ただし、本試験の IMRT 実施施設においては、以下の 1)-3)をすべて満たし、かつ JCOG 放射線治療委員会が IMRT の実施を承認していることを必須条件とする。JCOG 放射線治療委員会による承認手続きは、JCOG 放射線治療委員会ポリシーに従う。 <ol style="list-style-type: none"> IMRT 治療計画内容の事前確認を受け、研究事務局および放射線治療研究事務局によりプロトコル規定を遵守した治療計画が可能であると判断されている。 JCOG 放射線治療グループ医学物理ワーキンググループによる IMRT 線量検証等医学物理的調査を受け、放射線治療委員会によりその精度が許容範囲内であることが確認されている。 日常診療でⅢ期非小細胞肺癌に対して IMRT による根治的照射を 5 人以上実施した実績がある。 <p>放射線治療研究事務局は、参加施設が追加される度にリストを作成して更新の旨を肺がん外科グループメーリングリストで周知することとし、JCOG データセンターにそのリストを送付する。IMRT 実施施設のリストは、放射線治療研究事務局が保持する。IMRT 実施可能施設のリストは JCOG ホームページに更新毎に掲載する。</p>	<p>算グリッドサイズは、3 mm 以下とする(IMRT および定位放射線治療におけるグリッドサイズは 2 mm 以下とする。脳定位放射線治療におけるグリッドサイズは 1 mm 以下とする)*。</p> <p>* JASTRO QA システムガイドライン 2016 年版および JASTRO 放射線治療計画ガイドライン 2020 年版に準じる。</p> <p>9)照射時の位置照合</p> <ul style="list-style-type: none"> 照射時の位置照合について記載する。 例) 位置照合は 3D-CRT では週に 1 回以上、IMRT では照射回毎に行う。位置照合は治療装置に付属した CT 装置(MV-CT、コーンビーム CT、同室 CT など)で取得した CT 画像と治療計画 CT 画像との腫瘍照合を推奨するが、2 方向の kV 照合画像、リニアックグラフィまたは EPID (electronic portal imaging device)による、骨構造での照合も許容する。 <p>10)IMRT を行うための施設条件</p> <ul style="list-style-type: none"> IMRT を行うための施設条件を記載する。試験に特化した IMRT の定義が必要な場合には、ここで記載する。 例) 本試験では照射による有害反応に注意が必要なリスク臓器への線量を低減するため IMRT を許容する。ただし、本試験の IMRT 実施施設においては、以下の 1)-3)をすべて満たし、かつ JCOG 放射線治療委員会が IMRT の実施を承認していることを必須条件とする。JCOG 放射線治療委員会による承認手続きは、JCOG 放射線治療委員会ポリシーに従う。 <ol style="list-style-type: none"> IMRT 治療計画内容の事前確認*1を受け、研究事務局および放射線治療研究事務局によりプロトコル規定を遵守した治療計画が可能であると判断されている。 JCOG 放射線治療グループ医学物理ワーキンググループによる IMRT 線量検証*2等医学物理的調査を受け、放射線治療委員会によりその精度が許容範囲内*3であることが確認されている。 日常診療でⅢ期非小細胞肺癌に対して IMRT による根治的照射を 5 人以上実施した実績がある。 <p>*1 IMRT 治療計画内容の事前確認ではダミーランとして 1 人の模擬患者の治療計画を作成する。</p> <p>*2 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センターが実施する IMRT 線量検証を受け、その線量検証内容が同一であることを JCOG 放射線治療グループ医学物理ワーキンググループが確認した場合も、調査結果を JCOG 医学物理ワーキ</p>	

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>11)放射線治療品質管理 ・放射線治療品質管理について記載する。</p> <p>12)放射線治療に関する問い合わせ <u>例)</u> 放射線治療に関する疑問点がある場合は、「46.6. 研究事務局」に問い合わせる。</p>	<p><u>ンググループの IMRT 線量検証の調査結果と同等とみなす。</u> *3 精度の許容範囲は日本放射線腫瘍学会 (JASTRO) IMRT 物理技術ガイドライン (平成 23 年 4 月 26 日、日本放射線腫瘍学会理事会承認) に準じる。</p> <p>放射線治療研究事務局は、参加施設が追加される度にリストを作成して更新の旨を肺がん外科グループメーリングリストで周知することとし、JCOG データセンターにそのリストを送付する。IMRT 実施施設のリストは、放射線治療研究事務局が保持する。IMRT 実施可能施設のリストは JCOG ホームページに更新毎に掲載する。</p> <p>11)放射線治療品質管理 ・放射線治療品質管理について記載する。</p> <p>12)放射線治療に関する問い合わせ 放射線治療に関する疑問点がある場合は、「XX.X.X. 放射線治療グループ研究事務局」に問い合わせる。</p>	
旧:47 新:46	<p>6.4.2. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法 1)好中球減少時の発熱に対する対処 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) 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 ※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>6.4.2. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法 1)好中球減少時の発熱に対する対処 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) 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 ※2 本試験では 20 歳以上【適格規準で設定した年齢下限に合わせて変更する。適格規準を 18 歳以上と設定した場合、「18 歳以上」とする】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>	変更
旧:80 新:80	<p>11.1.5. 腫瘍縮小効果の判定 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^{*1}または増悪の有無を「治療経過記録-腫瘍評価」に記録する。 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</p>	<p>11.1.5. 腫瘍縮小効果の判定 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^{*1}または増悪の有無を「治療経過記録-腫瘍評価」に記録する。 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</p>	追加

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>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>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追加で行われた検査の結果は、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>旧:102 新:102</p>	<p>12.1.1. 試験結果の主たる判断規準</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験の主要な目的や臨床的仮説を統計学的な表現で説明し、統計解析によって検討する仮説を判断規準 (decision criteria) とともに記載する。 <p>例) 第 III 相試験 (優越性試験)</p> <p>本試験は主たる解析が最終解析となる。</p> <p>登録終了 XX 年後を目処に行う、本試験の primary endpoint に関する主たる解析の目的は、標準治療群である A 群(○○療法)に対し、試験治療群である B 群(××療法)が、primary endpoint である全生存期間において上回るかどうかを検証することである。</p> <p>試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療である××療法がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療である○○療法が引き続き有用な治療法であると結論する。</p> <p>なお、12.2.-12.4.に記載する各エンドポイントの解析方法の詳細は、中間解析の手順の詳細も含め、データセンターの当該グループ担当統計スタッフが検証的な解析を実施する前に統計解析計画書に記載する。</p> <p>例) 第 III 相試験 (非劣性試験)</p>	<p>12.1.1. 試験結果の主たる判断規準</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験の主要な目的や臨床的仮説を統計学的な表現で説明し、統計解析によって検討する仮説を判断規準 (decision criteria) とともに記載する。 <p>例) 第 III 相試験 (優越性試験)</p> <p>本試験は主たる解析が最終解析となる。</p> <p>登録終了 XX 年後を目処に行う、本試験の primary endpoint に関する主たる解析の目的は、標準治療群である A 群(○○療法)に対し、試験治療群である B 群(××療法)が、primary endpoint である全生存期間において上回るかどうかを検証することである。</p> <p>試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療である××療法がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療である○○療法が引き続き有用な治療法であると結論する。</p> <p>なお、12.2.-12.4.に記載する各エンドポイントの解析方法の詳細は、中間解析の手順の詳細も含め、データセンターの当該グループ担当統計スタッフが検証的な解析を実施する前に統計解析計画書に記載する。</p> <p>例) 第 III 相試験 (非劣性試験)</p> <p>JCOG では優越性が非劣性かによらず主たる解析対象は全登録例をデフォルトとしていたが、2020 年 9 月 23 日に運営委員会で承認された JCOG ポリシー「07 統計的原則と試験デザイン」に従い、非劣性試験の場合には主たる解析対象のデフォルトを全治療例に変更した。</p> <p>非劣性の検証を目的としたランダム化第 III 相試験の場合、疾患または治療の性質により、プロトコル治療をより遵守している集団(ここでは、Per-protocol set: PPS とする)を主たる解析対象とすることも多い。がん領域の場合、割り付けられたプロトコル治療を一部でも行った対象を PPS と定義することが多く、JCOG でもこの考え方を踏襲する。PPS を主たる解析対象とする理由は、全登録例を用いると、プロトコル不遵守の患者が多くなるほど群間の治療効果の差が小さくなり、結果的に非劣性が証明しやすくなる(保守的ではない)ためである。一方、全登録例から多くの患者が除外され、全登録例と PPS の人数が大きく異なる場合、PPS は比較可能性が損なわれる可能性があるため、α エラーが増加し得る。すなわち、全登録例または PPS のどちらを主たる解析対象と</p>	<p>追加</p>

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>登録終了 XX 年後を目処に行う、本試験の primary endpoint に関する主たる解析の目的は、標準治療群である A 群(○○療法)に対し、試験治療群である B 群(××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>した場合も、解析対象集団によって得られる結果が異なる場合は試験治療の効果を慎重に解釈すべきである。プロトコル治療の性質によって PPS の定義を適切に定めた上で、JCOG では PPS に対応する全治療例を主たる解析対象とするものの、CONSORT diagram に未治療例や不適格例の内訳を提示した上で、全登録例や全適格例(全登録例から登録後の情報に基づき不適格が判明した事後不適格例を除外した対象集団)を対象とした補足的解析も行う。</p> <p>登録終了 XX 年後を目処に行う、本試験の primary endpoint に関する主たる解析の目的は、標準治療群である A 群(○○療法)に対し、試験治療群である B 群(××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>旧:102 新:103</p>	<p>12.1.2. 試験全体の有意水準および多重性の調整</p> <ul style="list-style-type: none"> 中間解析で用いる α ではなく試験全体の α の設定についてここに記載する 非劣性試験の場合に、OS などの primary endpoint の検定に加えて、key secondary endpoint の検定も行うデザインである時など、複数のエンドポイントの検定により生じる多重性の調整を行う場合は α の調整の方法をここに記載する。 <p>【5%か2.5%か】 統計学的な精度として、有意水準片側 5%は両側 10%に相当し、両側 5%に相当するのは片側 2.5%である。 ICH のガイドライン「E9:臨床試験のための統計的原則」には「原則として片側仮説を検証する場合は 2.5%、両側仮説の場合は 5%とする」とあり、少なくとも試験における片側検定の有意水準の国際標準は 2.5%である。 「有意水準(α)を5%にする」ということは、臨床的意思決定の観点から表現すると、「有意水準 5%で検定を行って有意であった」ことに基づいて「試験治療がよりよい治療である」と結論してその治療を行った場合、「その意思決定が無効な治療を誤って有効だと結論付ける確率は 5% (無効な治療を正しく無効と結論付ける確率が 95%)」であるが、それは許容範囲(やむを得ないレベル)と考える」ということである。有意水準 5% の検定で標準治療を決める意思決定を行うということは 20 分の 1 の誤りの確率を許容することであり、有意水準を 2.5%にすることは、意思決定の誤りの確率を 40 分の 1 に押さえるということである。片側有意水準の国際標準が 2.5%であることから、JCOG でも 2.5%を推奨する</p>	<p>12.1.2. 試験全体の有意水準および多重性の調整</p> <ul style="list-style-type: none"> 中間解析で用いる α ではなく試験全体の α の設定についてここに記載する 非劣性試験の場合に、OS などの primary endpoint の検定に加えて、key secondary endpoint の検定も行うデザインである時など、複数のエンドポイントの検定により生じる多重性の調整を行う場合は α の調整の方法をここに記載する。 <p>【片側と両側】 優越性試験と非劣性試験のいずれにおいても、primary endpoint の解析の検定は片側検定を JCOG 標準とする。 優越性試験を行うのは、試験治療が標準治療に比して毒性が強い等のデメリットを有している場合(toxic new)であり、試験治療はそのデメリット(毒性)に見合うメリット(有効性)を有することが示されて初めて標準治療に優っているとと言える。Primary endpoint の解析では、試験治療群が標準治療群に有効性に優っているか否かを統計学的帰無仮説検定を用いて判断する。すなわち、検定が統計学的に有意であった時に「試験治療が標準治療よりもよい治療である」と結論し、有意でなかった時には「引き続き標準治療がよりよい治療である」と結論する。一方、試験治療群が有効性において標準治療群に劣っている時は、統計学的に有意であってもなくても「引き続き標準治療がよりよい治療である」という結論は変わらない。つまり、患者に対する「引き続き標準治療を第一選択として推奨する」という意思決定は統計学的に有意か否かによって変わらないつまり、検定に基づいて臨床的意思決定を行うわけではないことから、primary endpoint の解析では片側仮説を評価していることになる。以上</p>	<p>変更</p>

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>が、多くのがん種の多くの対象集団における意思決定の誤りの確率 5% (20 分の 1) は決して不当に高いとは考えられないことから、JCOG では片側有意水準 5% を許容する。</p> <p>ただし、当該がん種の国際的コミュニティのコンセンサスによっては、結果の公表の際に片側 2.5% ではないことで学会や雑誌に検証的な結果として受け入れられない可能性がある。そのことを十分に認識した上で、グループが自らの責任において片側 5% を選択すること。</p> <p>【片側と両側】</p> <p>優越性試験と非劣性試験のいずれにおいても、primary endpoint の解析の検定は片側検定を JCOG 標準とする。</p> <p>優越性試験を行うのは、試験治療が標準治療に比して毒性が強い等のデメリットを有している場合 (toxic new) であり、試験治療はそのデメリット (毒性) に見合うメリット (有効性) を有することが示されて初めて標準治療に優れていると言える。Primary endpoint の解析では、試験治療群が標準治療群に有効性で優っているか否かを統計学的帰無仮説検定を用いて判断する。すなわち、検定が統計学的に有意であった時に「試験治療が標準治療よりもよい治療である」と結論し、有意でなかった時には「引き続き標準治療がよりよい治療である」と結論する。一方、試験治療群が有効性において標準治療群に劣っている時は、統計学的に有意であってもなくても「引き続き標準治療がよりよい治療である」という結論は変わらない。つまり、患者に対する「引き続き標準治療を第一選択として推奨する」という意思決定は統計学的に有意か否かによって変わらない。つまり、検定に基づいて臨床的意思決定を行うわけではないことから、primary endpoint の解析では片側仮説を評価していることになる。以上より、優越性試験における primary endpoint の解析の検定は片側検定を標準とする。</p> <p>同様に、非劣性試験においても、有効性以外のメリット (毒性が軽い等) を有する試験治療群 (less toxic new) が許容下限 (非劣性マージン) を統計学的に有意に上回っているか否かによって「試験治療が標準治療よりもよい治療である」と結論するか「引き続き標準治療がよりよい治療である」と結論するかが変わる。試験治療群が許容下限を統計学的に有意に下回っているか否かによって結論は変わらず、同様に検定に基づいて臨床的意思決定を行うわけではないことから、非劣性試験においても primary endpoint の解析は片側検定にて行う。</p> <p>両側検定が妥当な状況としては、試験治療のデメリットが標準治療と同等と考えられる場合 (equitoxic new) や、デメリットが同等と考えられる 2 つの標準治療がある場合 (standard A vs. standard B) で、2 つの治療</p>	<p>より、優越性試験における primary endpoint の解析の検定は片側検定を標準とする。</p> <p>同様に、非劣性試験においても、有効性以外のメリット (毒性が軽い等) を有する試験治療群 (less toxic new) が許容下限 (非劣性マージン) を統計学的に有意に上回っているか否かによって「試験治療が標準治療よりもよい治療である」と結論するか「引き続き標準治療がよりよい治療である」と結論するかが変わる。試験治療群が許容下限を統計学的に有意に下回っているか否かによって結論は変わらず、同様に検定に基づいて臨床的意思決定を行うわけではないことから、非劣性試験においても primary endpoint の解析は片側検定にて行う。</p> <p>登録中の試験に対する中間解析を行う場合、片側検定の無効中止は劣っている方向の統計学的有意差を示せなくても試験中止となるが、両側検定の無効中止は劣っている方向の統計学的有意差を示すまで登録を継続することになる。従って、非可逆的な転帰を伴うあるいは致死的な疾患を対象に、副作用等の負担が明確に異なる状況下での比較において両側検定の中間解析を行うことは適切でない。</p> <p>両側検定が妥当な状況としては、試験治療のデメリットが標準治療と同等と考えられる場合 (equitoxic new) や、デメリットが同等と考えられる 2 つの標準治療がある場合 (standard A vs. standard B) で、2 つの治療のうち有効性で有意に上回った方を「よりよい治療である」と結論付けるような状況が考えられる。臨床的意思決定は、治療 A が有意に優った時は「治療 A が第一選択である」、治療 B が有意に優った時は「治療 B が第一選択である」、両者に有意差がなかった時には「いずれかを第一選択として優先させる根拠が無いため治療 A と治療 B のどちらでもよい」となる。</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>【5%か 2.5%か】</p> <p>統計学的な精度として、有意水準片側 5% は両側 10% に相当し、両側 5% に相当するのは片側 2.5% である。</p> <p>ICH のガイドライン「E9: 臨床試験のための統計的原則」には「原則として片側仮説を検証する場合は 2.5%、両側仮説の場合は 5% とする」とあり、少なくとも試験における片側検定の有意水準の国際標準は 2.5% である。ただし、医薬品の承認申請の場合であっても、原則は両側 5% (片側 2.5%) としつつ、欧米当局も含め、希少疾病・小児領域等で有意水準を緩めた対応を認めている。例えば、ICH-E9 通知 (厚生省医薬安</p>	

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>のうち有効性で有意に上回った方を「よりよい治療である」と結論付けるような状況が考えられる。臨床的意思決定は、治療 A が有意に優れた時は「治療 A が第一選択である」、治療 B が有意に優れた時は「治療 B が第一選択である」、両者に有意差がなかった時には「いずれかを第一選択として優先させる根拠が無いため治療 A と治療 B のどちらでもよい」となる。</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>本試験では、B 群が A 群に劣っている場合にそれが統計学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(または単に「試験全体の有意水準は片側 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、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。</p> <p>例) 第 III 相試験(非劣性試験)</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%(または単に「試験全体の有意水準は片側 5% とする」)とする。主たる仮説の検証に用いる有意水準およびそれに対応する信頼係数は、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。</p> <p>主たる解析で全生存期間における非劣性が証明された場合に限り、優越性の検定を行う。このとき閉検定の手順により多重性の調整は必要ないため、有意水準は非劣性検証に用いたものと同一とする。</p> <p>例) 第 II 相試験</p> <p>試験全体の有意水準は片側 10% とする。</p>	<p>全局審査管理課長通知、平成 10 年 11 月 30 日)に添えられている「『臨床試験のための統計的原則』に関する質疑応答」には「稀少疾病用医薬品にみられる例のように十分な被験者を集めることが困難な場合は有意水準を緩くする、などの措置をとってもよい。」という厚生省の公式見解が示されている(https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf)。</p> <p>一般に両側 5% 水準よりも片側 5% 水準の方が「緩い」基準と言われるが、両側検定か片側検定かの選択の是非、片側 2.5% を片側 5% に緩めることの是非の二つの論点に切り分けて議論する必要がある。前者の見解は前述の【片側と両側】で示しているため、ここでは後者について説明する。「有意水準(α)を 5% にする」ということは、臨床的意思決定の観点から表現すると、「有意水準 5% で検定を行って有意であった」ことに基づいて「試験治療がよりよい治療である」と結論してその治療を行った場合、「その意思決定が無効な治療を誤って有効だと結論付ける確率は 5%(無効な治療を正しく無効と結論付ける確率が 95%)」であるが、それは許容範囲(やむを得ないレベル)と考える」ということである。有意水準 5% の検定で標準治療を決める意思決定を行うということは 20 分の 1 の誤りの確率を許容することであり、有意水準を 2.5% にするということは、意思決定の誤りの確率を 40 分の 1 に押さえるということである。片側有意水準の国際標準が 2.5% であることから、JCOG でも 2.5% を推奨するが、多くのがん種の多くの対象集団における意思決定の誤りの確率 5% (20 分の 1) は決して不当に高いとは考えられず、各国の当局も有意水準を緩める対応を一部認めていることから、JCOG では片側有意水準 5% を許容する。</p> <p>ただし、当該がん種の国際的コミュニティのコンセンサスによっては、結果の公表の際に片側 2.5% ではないことで学会や雑誌に検証的な結果として受け入れられない可能性がある。そのことを十分に認識した上で、グループが自らの責任において片側 5% を選択すること。</p> <p>例) 第 III 相試験(優越性試験)</p> <p>本試験では、B 群が A 群に劣っている場合にそれが統計学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(または単に「試験全体の有意水準は片側 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、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。</p> <p>例) 第 III 相試験(非劣性試験)</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</p>	

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
		<p>体の有意水準は ICH-E9 に従い、片側 2.5%(または単に「試験全体の有意水準は片側 5%とする」とする。主たる仮説の検証に用いる有意水準およびそれに対応する信頼係数は、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。</p> <p>主たる解析で全生存期間における非劣性が証明された場合に限り、優越性の検定を行う。このとき閉検定の手順により多重性の調整は必要ないため、有意水準は非劣性検証に用いたものと同じとする。</p> <p>例)第 II 相試験 試験全体の有意水準は片側 10%とする。</p>	
旧:104 新:104	<p>12.2.1. Primary endpoint の解析 1)主たる解析の方法 例)第 III 相試験(優越性試験) 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(○○[○○vs.○○]、○○[○○vs.○○])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統計解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。</p> <p>累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、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。</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、研究代表医師、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>例)第 III 相試験(非劣性試験) 主たる解析は、全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子(○○[○○vs.○○]、○○[○○vs.○○])を層とし、治療法を共変量として含めた層別 Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、B 群の A 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。非劣性の検証における非劣性マージンは、B 群の A 群に対するハザード比 1.16 とする。すなわち、多重性の調整を加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</p>	<p>12.2.1. Primary endpoint の解析 1)主たる解析の方法 例)第 III 相試験(優越性試験) 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(○○[○○vs.○○]、○○[○○vs.○○])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統計解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。</p> <p>累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて生存期間中央値の両側信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次生存割合の両側信頼区間を求める。</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、研究代表医師、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>例)第 III 相試験(非劣性試験) 主たる解析は、全治療例を対象に、施設以外の割付調整因子(○○[○○vs.○○]、○○[○○vs.○○])を層とし、治療法を共変量として含めた層別 Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、B 群の A 群に対するハザード比の両側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。非劣性の検証における非劣性マージンは、B 群の A 群に対するハザード比 1.16 とする。すなわち、多重性の調整を加えたハザード比の両側信頼区間上限が 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</p>	変更

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>に群間比較に関わる情報がない下で作成する統計解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。</p> <p>累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、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。</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、研究代表医師、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>2)モデルを用いた解析の方法</p> <ul style="list-style-type: none"> • ないときは「該当せず」と記載する <p>例)第 III 相試験(優越性試験)</p> <p>治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 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を求める。</p> <p>例)第 III 相試験(非劣性試験)</p> <p>治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 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を求める。</p> <p>3)サブグループ解析の方法</p> <p>以下に記す因子に基づくサブグループ解析を行う。</p> <p>また、治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、探索的に、次に示す因子について層別しない 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%信頼区間を求める。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。</p> <p><サブグループ解析を予定している因子></p> <ul style="list-style-type: none"> • 年齢(XX 歳未満/ XX 歳以上) • PS(0、1/2) <p>4)補足的解析の方法</p> <p>主たる解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の補足的解析を行う。</p> <p>例)第 III 相試験(優越性試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 全登録例を対象に、層別しないログランク検定を行う。 • 全登録例を対象に、層別しない 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を求める。 	<p>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統計解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。</p> <p>累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて生存期間中央値の 両側 95%信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次生存割合の 両側 95%信頼区間を求める。</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、研究代表医師、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>2)モデルを用いた解析の方法</p> <ul style="list-style-type: none"> • ないときは「該当せず」と記載する <p>例)第 III 相試験(優越性試験)</p> <p>治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 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 両側 信頼区間を求める。信頼区間の構成は Wald 型を用いる。タイデータの処理には正確な方法を用いる。</p> <p>例)第 III 相試験(非劣性試験)</p> <p>治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 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 両側 信頼区間を求める。信頼区間の構成は Wald 型を用いる。タイデータの処理には正確な方法を用いる。</p> <p>3)サブグループ解析の方法</p> <p>以下に記す因子に基づくサブグループ解析を行う。</p> <p>また、治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、探索的に、次に示す因子について層別しない 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% 両側 信頼区間を求める。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。</p> <p><サブグループ解析を予定している因子></p> <ul style="list-style-type: none"> • 年齢(XX 歳未満/ XX 歳以上) • PS(0、1/2) <p>4)補足的解析の方法</p> <p>主たる解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の補足的解析を行う。</p> <p>例)第 III 相試験(優越性試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 全登録例を対象に、層別しないログランク検定を行う。 	

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<ul style="list-style-type: none"> 全登録例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 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を求める。 全適格例を対象に、施設以外の割付調整因子 (○○[○○vs.○○]、○○[○○vs.○○])を層とした層別ログランク検定を行う。 全適格例を対象に、層別しない 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を求める。 <p>例)第 III 相試験(非劣性試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> 全登録例を対象に、層別しない 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を求める。 全登録例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 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を求める。 全適格例を対象に、層別しない 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を求める。 全治療例を対象に、層別しない 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を求める。 	<ul style="list-style-type: none"> 全登録例を対象に、層別しない 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両側信頼区間を求める。 全登録例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 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両側信頼区間を求める。 全適格例を対象に、施設以外の割付調整因子 (○○[○○vs.○○]、○○[○○vs.○○])を層とした層別ログランク検定を行う。 全適格例を対象に、層別しない 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両側信頼区間を求める。 <p>例)第 III 相試験(非劣性試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> 全治療例を対象に、層別しない 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両側信頼区間を求める。 全治療例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 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両側信頼区間を求める。 全適格例を対象に、層別しない 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両側信頼区間を求める。 全登録例を対象に、層別しない 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両側信頼区間を求める。 	
旧:106 新:106	<p>12.2.2. Secondary endpoint(無増悪生存期間)の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 探索的な目的にて行う secondary endpoints の解析について記述する。試験が、secondary endpoint の解析を検証的に行うためにデザインされていないこと(探索的であること)を明記する。必ずしも詳細な統計手法を記載する必要はないが、事前にできるだけ具体的な仮説を明示しておくことが望ましい。 <p>1)主たる解析の方法</p> <p>例)第 III 相試験(優越性試験)</p> <p>両群の無増悪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、層別しないログランク検定により行う。</p> <p>累積無増悪生存曲線、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。</p> <p>例)第 III 相試験(非劣性試験)</p>	<p>12.2.2. Secondary endpoint(無増悪生存期間)の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 探索的な目的にて行う secondary endpoints の解析について記述する。試験が、secondary endpoint の解析を検証的に行うためにデザインされていないこと(探索的であること)を明記する。必ずしも詳細な統計手法を記載する必要はないが、事前にできるだけ具体的な仮説を明示しておくことが望ましい。 <p>1)主たる解析の方法</p> <p>例)第 III 相試験(優越性試験)</p> <p>両群の無増悪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、層別しないログランク検定により行う。</p> <p>累積無増悪生存曲線、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%両側信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次無増悪生存割合の 95%両側信頼区間を求める。</p> <p>例)第 III 相試験(非劣性試験)</p>	変更

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>累積無増悪生存曲線、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。</p> <p>2)モデルを用いた解析の方法</p> <p>例)第 III 相試験(優越性試験) 治療効果の推定値として、層別しない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%信頼区間を求める。</p> <p>例)第 III 相試験(非劣性試験) 治療効果の推定値として、層別しない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%信頼区間を求める。</p> <p>3)サブグループ解析の方法 以下に記す因子に基づくサブグループ解析を行う。 また、治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、探索的に、次に示す因子について層別しない 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%信頼区間を求める。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。 <サブグループ解析を予定している因子></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢(XX 歳未満/ XX 歳以上) ・ PS(0、1 / 2) <p>4)補足的解析の方法 主たる解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の補足的解析を行う。</p> <p>例)第 III 相試験(優越性試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子を層とした層別ログランク検定を行う。 ・ 全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子を層とした層別 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%信頼区間を求める。 ・ 全登録例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、層別しない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を求める。 ・ 全適格例を対象に、層別しないログランク検定を行う。 ・ 全適格例を対象に、層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて 	<p>累積無増悪生存曲線、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%両側信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次無増悪生存割合の 95%両側信頼区間を求める。</p> <p>2)モデルを用いた解析の方法</p> <p>例)第 III 相試験(優越性試験) 治療効果の推定値として、層別しない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%両側信頼区間を求める。</p> <p>例)第 III 相試験(非劣性試験) 治療効果の推定値として、層別しない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%両側信頼区間を求める。</p> <p>3)サブグループ解析の方法 以下に記す因子に基づくサブグループ解析を行う。 また、治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、探索的に、次に示す因子について層別しない 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%両側信頼区間を求める。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。 <サブグループ解析を予定している因子></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢(XX 歳未満/ XX 歳以上) ・ PS(0、1 / 2) <p>4)補足的解析の方法 主たる解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の補足的解析を行う。</p> <p>例)第 III 相試験(優越性試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子を層とした層別ログランク検定を行う。 ・ 全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子を層とした層別 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%両側信頼区間を求める。 ・ 全登録例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、層別しない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両側信頼区間を求める。 ・ 全適格例を対象に、層別しないログランク検定を行う。 ・ 全適格例を対象に、層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて 	

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>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。</p> <p>例) 第 III 相試験 (非劣性試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> 全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子を層とした層別 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%信頼区間を求める。 全登録例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、層別しない 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を求める。 全適格例を対象に、層別しない 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%信頼区間を求める。 全治療例を対象に、層別しない 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%信頼区間を求める。 <p>5) 欠測データの扱い</p>	<p>群間の治療効果のハザード比とその 95%<u>両側</u>信頼区間を求める。</p> <p>例) 第 III 相試験 (非劣性試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> 全治療例を対象に、施設以外の割付調整因子を層とした層別 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%<u>両側</u>信頼区間を求める。 全治療例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、層別しない 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<u>両側</u>信頼区間を求める。 全登録例を対象に、層別しない 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<u>両側</u> 95%信頼区間を求める。 全適格例を対象に、層別しない 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<u>両側</u> 95%信頼区間を求める。 <p>5) 欠測データの扱い</p>	
<p>旧:107 新:107</p>	<p>12.2.3. Secondary endpoint (奏効割合) の解析</p> <p>1) 主たる解析の方法</p> <p>例) 第 II 相試験</p> <p>観察された奏効割合に基づいて「真の奏効割合が、無効と判断する閾値奏効割合 (P_0) 以下である」という帰無仮説 (H_0) について二項検定を行う。対立仮説 (H_A) は「真の奏効割合が、有効と判断する期待奏効割合 (P_A) 以上である」とする。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。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>例) 第 III 相試験</p> <p>奏効率 (奏効割合) 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方法を用いて 95%信頼区間を算出する。</p> <p>2) モデルを用いた解析の方法</p> <p>該当せず。</p> <p>3) サブグループ解析の方法</p> <p>以下に記す因子に基づくサブグループ解析を行う。</p> <p>また、治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、探索的に、次に示す因子について単変量ロジスティック回帰モデルを用いて群間の治療効果のオッズ比とその 95%信頼区間を求める。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>12.2.3. Secondary endpoint (奏効割合) の解析</p> <p>1) 主たる解析の方法</p> <p>例) 第 II 相試験</p> <p>観察された奏効割合に基づいて「真の奏効割合が、無効と判断する閾値奏効割合 (P_0) 以下である」という帰無仮説 (H_0) について二項検定を行う。対立仮説 (H_A) は「真の奏効割合が、有効と判断する期待奏効割合 (P_A) 以上である」とする。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。区間推定には二項分布に基づく正確な<u>両側</u>信頼区間を用いる。</p> <p>例) 第 III 相試験</p> <p>奏効率 (奏効割合) 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方法を用いて<u>両側</u> 95%信頼区間を算出する。</p> <p>2) モデルを用いた解析の方法</p> <p>該当せず。</p> <p>3) サブグループ解析の方法</p> <p>以下に記す因子に基づくサブグループ解析を行う。</p> <p>また、治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、探索的に、次に示す因子について単変量ロジスティック回帰モデルを用いて群間の治療効果のオッズ比とその<u>両側</u> 95%信頼区間を求める。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><u>追加</u></p>

Page	JCOG プロトコールマニュアル version 3.6	JCOG プロトコールマニュアル version 3.7	差分
	<p><サブグループ解析を予定している因子></p> <ul style="list-style-type: none"> 年齢(XX 歳未満/ XX 歳以上) PS(0, 1 / 2) <p>4)補足的解析の方法 該当せず。</p>	<p><サブグループ解析を予定している因子></p> <ul style="list-style-type: none"> 年齢(XX 歳未満/ XX 歳以上) PS(0, 1 / 2) <p>4)補足的解析の方法 該当せず。</p>	
旧:108 新:108	<p>12.3.1. 有害事象発生割合 例:第 III 相試験 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」)。有害事象発生割合は、A 群と比較して B 群が大きく上回らないことを期待する。(非劣性試験の場合は、「同等または低いことを期待する」となる。)</p> <p>全治療例を対象として、各有害事象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。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>12.3.1. 有害事象発生割合 例:第 III 相試験 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」)。有害事象発生割合は、A 群と比較して B 群が大きく上回らないことを期待する。(非劣性試験の場合は、「同等または低いことを期待する」となる。)</p> <p>全治療例を対象として、各有害事象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。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な両側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>	追加
旧:108 新:108	<p>12.3.2. 手術合併症発生割合(該当する場合のみ) 例:第 III 相試験 原則として定期モニタリングの項目とする(「14.1.定期モニタリング」)。手術合併症割合は、B 群は A 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、「同等または低いことを期待する」となる)。</p> <p>全治療例を対象として、各手術合併症の頻度を集計すると共に、Grade 2 以上、Grade 3 以上の発生割合を算出する。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>12.3.2. 手術合併症発生割合(該当する場合のみ) 例:第 III 相試験 原則として定期モニタリングの項目とする(「14.1.定期モニタリング」)。手術合併症割合は、B 群は A 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、「同等または低いことを期待する」となる)。</p> <p>全治療例を対象として、各手術合併症の頻度を集計すると共に、Grade 2 以上、Grade 3 以上の発生割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な両側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>	追加
旧:108 新:109	<p>12.3.3. 重篤な有害事象発生割合 例:第 III 相試験 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、全治療例を対象として、有効性の解析の群間比較を行う際に併せて算出する。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</p>	<p>12.3.3. 重篤な有害事象発生割合 例:第 III 相試験 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、全治療例を対象として、有効性の解析の群間比較を行う際に併せて算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な両側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</p>	追加

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>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>1) Grade 4 の非血液毒性発生割合 全治療例を対象として、有効性の解析の群間比較を行う際に併せて算出する。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。</p> <p>2) 早期死亡割合 全治療例を対象として、有効性の解析の群間比較を行う際に併せて算出する。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。</p> <p>3) 治療関連死亡発生割合 全治療例を対象として、有効性の解析の群間比較を行う際に併せて算出する。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。</p>	<p>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>1) Grade 4 の非血液毒性発生割合 全治療例を対象として、有効性の解析の群間比較を行う際に併せて算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な<u>両側</u>信頼区間を用いて行う。</p> <p>2) 早期死亡割合 全治療例を対象として、有効性の解析の群間比較を行う際に併せて算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な<u>両側</u>信頼区間を用いて行う。</p> <p>3) 治療関連死亡発生割合 全治療例を対象として、有効性の解析の群間比較を行う際に併せて算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な<u>両側</u>信頼区間を用いて行う。</p>	
<p>旧:109 新:110</p>	<p>12.4.2. 治療完遂割合</p> <p>1) 主たる解析の方法 全登録例を分母とし、プロトコル治療完了(プロトコル 6.2.1.参照)と判断された患者数を分子とする割合を算出する。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。</p> <p>2) 感度解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 全治療例を分母とし、プロトコル治療完了(プロトコル 6.2.1.参照)と判断された患者数を分子とする割合を算出する。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。 全登録例を分母とし、プロトコル治療完了(プロトコル 6.2.1.参照)と判断された患者数と非治癒因子が CY1 のみであった患者数を分子とする割合を算出する。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。 全治療例を分母とし、プロトコル治療完了(プロトコル 6.2.1.参照)と判断された患者数と非治癒因子が CY1 のみであった患者数を分子とする割合を算出する。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。 	<p>12.4.2. 治療完遂割合</p> <p>1) 主たる解析の方法 全登録例を分母とし、プロトコル治療完了(プロトコル 6.2.1.参照)と判断された患者数を分子とする割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な<u>両側</u>信頼区間を用いて行う。</p> <p>2) 感度解析</p> <ul style="list-style-type: none"> 全治療例を分母とし、プロトコル治療完了(プロトコル 6.2.1.参照)と判断された患者数を分子とする割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な<u>両側</u>信頼区間を用いて行う。 全登録例を分母とし、プロトコル治療完了(プロトコル 6.2.1.参照)と判断された患者数と非治癒因子が CY1 のみであった患者数を分子とする割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な<u>両側</u>信頼区間を用いて行う。 全治療例を分母とし、プロトコル治療完了(プロトコル 6.2.1.参照)と判断された患者数と非治癒因子が CY1 のみであった患者数を分子とする割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な<u>両側</u>信頼区間を用いて行う。 	<p><u>追加</u></p>
<p>旧:112 新:112</p>	<p>12.5.4. 中間解析における判断規準</p> <p>例) 優越性試験 無効中止判断の参考情報 例) 非劣性試験</p>	<p>12.5.4. 中間解析における判断規準</p> <p>例) 優越性試験 無効中止判断の参考情報 例) 非劣性試験</p>	<p><u>追加</u></p>

1) 第 1 回中間解析

本試験の第 1 回(登録中)中間解析結果に基づく判断規準は以下のとおりである。

- 「12.2.1.1)主たる解析の方法」に示す方法により A 群に対する B 群の primary endpoint 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)。
- A 群に対する B 群の primary endpoint の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 1.XX)を超えて上回った場合(B 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)。
- B 群の primary endpoint が A 群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早期中止の可否を検討することとする。
- A 群に対する B 群の primary endpoint での非劣性が証明されなかった場合、または、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。

2) 第 2 回中間解析

1) 第 1 回中間解析

本試験の第 1 回(登録中)中間解析結果に基づく判断規準は以下のとおりである。[The extension of the CONSORT 2010 statement for Noninferiority and Equivalence Randomized Trials \(引用→Piaggio G, Elbourne DR, Pocock SJ, et al. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials: extension of the CONSORT 2010 statement. JAMA 2012;308:2594-604.\)](#) やその他の文献(引用→D'Agostino RB, Sr., Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues - the encounters of academic consultants in statistics. Stat Med 2003;22:169-86. Saad ED, Buyse M. Non-inferiority trials in breast and non-small cell lung cancer: choice of non-inferiority margins and other statistical aspects. Acta Oncol 2012;51:890-6.)でも言及されているように、非劣性試験の中間解析において非劣性が証明された時点で有効中止するのは一般的に推奨されていない。登録中に行う試験の早期の中間解析時は試験治療が標準治療に対して安全性や利便性などの観点で事前の想定通りに非劣性がどうか明らかではないこともあり、中間解析時に非劣性が証明されるのみでは、その後の情報の蓄積により非劣性の前提の結論が覆る可能性もある。ただし、中間解析段階であっても優越性が証明された場合は、[上記の文献で言及されている非推奨の理由に当てはまらないことに基づき例外と考えられるとの意見もあるため\(引用→Korn EL, Freidlin B. Interim monitoring for non-inferiority trials: minimizing patient exposure to inferior therapies. Ann Oncol 2018;29:573-577.\)](#)、試験早期の中間解析では、優越性が証明された場合には有効中止する旨の条件とした。

- 「12.2.1.1)主たる解析の方法」に示す方法により A 群に対する B 群の primary endpoint 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)。
- A 群に対する B 群の primary endpoint の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 1.XX)を超えて上回った場合(B 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)。
- B 群の primary endpoint が A 群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早期中止の可否を検討することとする。
- A 群に対する B 群の primary endpoint での非劣性が証明されなかった場合、または、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。

2) 第 2 回中間解析

本試験の第 2 回(登録終了後)中間解析結果に基づく判断規準は以下

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>本試験の第2回(登録終了後)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"> 「12.2.1.1 主たる解析の方法」に示す方法によりA群に対するB群の primary endpoint での非劣性が証明された場合、試験を中止する(有効中止)。 A群に対するB群の primary endpoint の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 1.XX)を超えて上回った場合(B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)。 B群の primary endpoint がA群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早期中止の可否を検討することとする。 上の3つのいずれにも該当しない場合、試験を継続する。 <p>3)無効中止判断の参考情報</p>	<p>のとおりである。安全性や利便性についても一定数の情報量があることを踏まえ、登録終了後に治療が一通り終了した後の中間解析時は、試験治療が標準治療に対して安全性や利便性などの観点で非劣性かどうかが明らかになっていると考えられる。この段階の情報量であれば、有効中止をして結果を実臨床に反映し、その上で予定された追跡期間終了後により信頼できる情報の精度を保った結果を提示するという方針をとることが好ましいと考え、非劣性が証明された場合には有効中止する旨の条件とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 「12.2.1.1 主たる解析の方法」に示す方法によりA群に対するB群の primary endpoint での非劣性が証明された場合、試験を中止する(有効中止)。 A群に対するB群の primary endpoint の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 1.XX)を超えて上回った場合(B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)。 B群の primary endpoint がA群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早期中止の可否を検討することとする。 上の3つのいずれにも該当しない場合、試験を継続する。 <p>3)無効中止判断の参考情報</p>	
<p>旧:115 新:116</p>	<p>これらも踏まえ、若干の追跡不能例を見込んで、以下のように設定した。</p> <p>予定登録数:各群 XXX 例、両群計 XXX 例 $\alpha=5\%$(片側)、検出力 80% 予定登録期間:[T1]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]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、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.XX)とする。</p>	<p>これらも踏まえ、若干の追跡不能例を見込んで、以下のように設定した。</p> <p>予定登録数:各群 XXX 例、両群計 XXX 例 $\alpha=5\%$(片側)、検出力 80% 予定登録期間:[T1]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]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、<u>群間比較を伴わない盲検下で再設計を行うこととする。期待イベント数を変更する再設計を行う場合には、中間解析の実施前に行う。</u></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</p>	<p><u>追加</u></p>

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<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.XX 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、各群 XXX 例、両群計 XXX 例(必要イベント数○)となる。なお、A 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 12.7. のようになる。</p> <p>表 12.7. 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>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.XX)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.XX 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、各群 XXX 例、両群計 XXX 例(必要イベント数○)となる。なお、A 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 12.7. のようになる。</p> <p>表 12.7. 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>旧:116 新:117</p>	<p>(*)帰無仮説に対応する、B 群の A 群に対するハザード比</p> <p>すなわち、想定どおりの設定で検出力を 80%以上にするためには XXX イベントが必要である。仮に、想定よりも予後が良かった場合でも XXX 例あればハザード比における非劣性マージン 1.XX のもとで検出力 75%以上を確保することができる。</p> <p>これらを踏まえ、若干の追跡不能例を見込んで、以下のように設定した。</p> <p>予定登録数:各群 XXX 例、両群計 XXX 例 予定登録期間:[T1]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]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、盲検下で再設計を行うこととする。</p>	<p>(*)帰無仮説に対応する、B 群の A 群に対するハザード比</p> <p>すなわち、想定どおりの設定で検出力を 80%以上にするためには XXX イベントが必要である。仮に、想定よりも予後が良かった場合でも XXX 例あればハザード比における非劣性マージン 1.XX の下で検出力 75%以上を確保することができる。</p> <p>これらを踏まえ、若干の追跡不能例を見込んで、以下のように設定した。</p> <p>予定登録数:各群 XXX 例、両群計 XXX 例 予定登録期間:[T1]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]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、<u>群間比較を伴わない盲検下で再設計を行うこととする。期待イベント数を変更する再設計を行う場合には、中間解析の実施前に行う。</u></p>	<p>変更</p>
<p>旧:117 新:118</p>	<p>12.8. 試験早期中止</p> <ul style="list-style-type: none"> 中間解析を行わない場合には 1)および「12.8.1. 中間解析による試験早期中止」を削除する。 <p>本試験では以下の場合に試験早期中止を行うことがあり得る。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 中間解析による試験早期中止(中間解析を行う場合のみ) 2) 有害事象による試験早期中止 3) 登録不良による試験早期中止 	<p>12.8. 試験早期中止</p> <ul style="list-style-type: none"> 中間解析を行わない場合には 1)および「12.8.1. 中間解析による試験早期中止」を削除する。 <p>本試験では以下の場合に試験早期中止を行うことがあり得る。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 中間解析<u>中止</u>による試験早期中止(中間解析を行う場合のみ) 2) 有害事象による試験早期中止 3) 登録不良による試験早期中止 	<p>追加</p>

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	4) その他の理由による試験早期中止	4) その他の理由による試験早期中止	
旧:122 新:123	<p>13.2.4. 研究により得られた結果の説明(「生命・医学系指針」下で実施する JCOG 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従って実施する試験ではこちらを使用する。 <p>本試験の結果は「17.2. 主要評価項目報告書・総括報告書」に従ってまとめられ、その概要が UMIN-臨床試験登録システム (UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)): https://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm) および JCOG ウェブサイト (http://www.jcog.jp) で公開される。</p> <p>登録患者やその家族から個別に説明の希望があった場合には、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、公開された「17.2. 主要評価項目報告書・総括報告書」の概要に基づいて説明を行う。</p>	<p>13.2.4. 研究により得られた結果の説明(「生命・医学系指針」下で実施する JCOG 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従って実施する試験ではこちらを使用する。 <p>本試験の結果は「17.2. 主要評価項目報告書・総括報告書」に従ってまとめられ、その概要が jRCT(臨床研究法施行規則第 24 条第 1 項に規定する厚生労働省が整備するデータベース(臨床研究等提出・公開システム Japan Registry of Clinical Trials)) https://www.jcog.jp/jrcr/) および JCOG ウェブサイト (http://www.jcog.jp) で公開される。</p> <p>登録患者やその家族から個別に説明の希望があった場合には、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、公開された「17.2. 主要評価項目報告書・総括報告書」の概要に基づいて説明を行う。</p> <p>偶発的所見の取扱いについて</p> <p>本試験実施に伴って二次的に得られた所見(いわゆる偶発的所見(「偶発的所見」とは、研究の過程において偶然見つかった、生命に重大な影響を及ぼす恐れのある情報(例えば、がんや遺伝病への罹患等)をいう。もし偶発的所見が得られた場合には、患者が希望しない場合を除いて患者に説明し、適切に対応する。))</p>	変更
旧:123 新:124	<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、研究の内容に応じて以下の法令、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"> 臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号) 個人情報の保護に関する法律(平成 15 年法律第 57 号、最終改正:令和 2 年 6 月 12 日法律第 44 号) ヘルシンキ宣言(日本医師会訳) 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 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、研究の内容に応じて以下の法令、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"> 臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号) 個人情報の保護に関する法律(平成 15 年法律第 57 号、最終改正:令和 3 年 5 月 19 日法律第 37 号) ヘルシンキ宣言(日本医師会訳) 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号) 	変更
旧:126 新:127	<p>13.5.2. 要件の確認手順</p> <p>1)新規申請時</p> <p>① 研究代表医師は試験開始前に、本試験の参加施設(16.X 参照)へ「実施医療機関の要件 各施設確認シート」を送付する。</p>	<p>13.5.2. 要件の確認手順</p> <p>1)新規申請時</p> <p>① 研究代表医師は試験開始前に、本試験の参加施設(16.X 参照)へ 13.5.1.で定める「実施医療機関の要件」を通知する。</p>	変更

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>② 各施設の研究責任医師は、「実施医療機関の要件各施設確認シ →」に沿って自施設の体制が要件を満たしているか確認し JCOG 運営事務局を通じて研究代表医師に提出する。研究代表医師は各施 設が参加要件を満たしていることを確認する。</p>	<p>② 各施設の研究責任医師は、自施設の体制が要件を満たしているか 確認し JCOG 運営事務局を通じて研究代表医師に参加を申し出 る。研究代表医師は各施設が参加要件を満たしていることを確認 する。</p>	
<p>旧:127 新:129</p>	<p>13.6. 認定臨床研究審査委員会への申請および実施計画の届出(「臨床研 究法」に従う JCOG 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> 特定臨床研究ではこちらを使用する。 本試験の実施に際しては、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について、認定臨床研究審査委員会の承認、および各医療機関の管理者の研究実施許可を得なければならない。また、試験の開始に先立って、厚生労働大臣への実施計画^{*1}の提出、jRCT^{*2}への試験情報の公表を行わなければならない。研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への申請、実施計画の厚生労働大臣への提出、jRCTへの登録に対して責任を負い、JCOG 運営事務局はこれらの各申請手続きを支援する。 ※1 臨床研究法施行規則第 39 条第 1 項に規定する省令様式第一 ※2 臨床研究法施行規則第 24 条第 1 項に規定する厚生労働省が整備するデータベース(Japan Registry of Clinical Trials) https://jrct.niph.go.jp/ 臨床研究法に従って行う努力義務研究ではこちらを使用する。 本試験の実施に際しては、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について、認定臨床研究審査委員会の承認、および各医療機関の管理者の研究実施許可を得なければならない。また、試験の開始に先立って、jRCT[*]への試験情報の公表を行わなければならない。研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への申請、jRCTへの登録に対して責任を負い、JCOG 運営事務局はこれらの各申請手続きを支援する(実施計画の厚生労働大臣への提出は不要)。 ※ 臨床研究法施行規則第 24 条第 1 項に規定する厚生労働省が整備するデータベース(Japan Registry of Clinical Trials) https://jrct.niph.go.jp/ 	<p>13.6. 認定臨床研究審査委員会への申請および実施計画の届出(「臨床研 究法」に従う JCOG 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> 特定臨床研究ではこちらを使用する。 本試験の実施に際しては、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について、認定臨床研究審査委員会の承認、および各医療機関の管理者の研究実施許可を得なければならない。また、試験の開始に先立って、厚生労働大臣への実施計画^{*1}の提出、jRCT^{*2}への試験情報の公表を行わなければならない。研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への申請、実施計画の厚生労働大臣への提出、jRCTへの登録に対して責任を負い、JCOG 運営事務局はこれらの各申請手続きを支援する。 ※1 臨床研究法施行規則第 39 条第 1 項に規定する省令様式第一 ※2 臨床研究法施行規則第 24 条第 1 項に規定する厚生労働省が整備するデータベース(臨床研究等提出・公開システム Japan Registry of Clinical Trials) https://jrct.niph.go.jp/ 臨床研究法に従って行う努力義務研究ではこちらを使用する。 本試験の実施に際しては、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について、認定臨床研究審査委員会の承認、および各医療機関の管理者の研究実施許可を得なければならない。また、試験の開始に先立って、jRCT[*]への試験情報の公表を行わなければならない。研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への申請、jRCTへの登録に対して責任を負い、JCOG 運営事務局はこれらの各申請手続きを支援する(実施計画の厚生労働大臣への提出は不要)。 ※ 臨床研究法施行規則第 24 条第 1 項に規定する厚生労働省が整備するデータベース(臨床研究等提出・公開システム Japan Registry of Clinical Trials) https://jrct.niph.go.jp/ 	<p>追加</p>
<p>旧:128 新:129</p>	<p>13.6.1. 新規申請時の手続き 1) 研究代表医師が行う手続き ＜初回申請から試験開始までの手続き＞ ① JCOG プロトコル審査委員会によるプロトコルの審査・承認を受ける(ver. 1.0.0)。</p>	<p>13.6.1. 新規申請時の手続き 1) 研究代表医師が行う手続き ＜初回申請から試験開始までの手続き＞ ① JCOG プロトコル審査委員会によるプロトコルの審査・承認を受ける(ver. 1.0.0)。</p>	<p>変更</p>

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>② 研究代表医師は、本試験について以下の書類を作成し、これらを JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へ提出し、審査を依頼する。</p> <ul style="list-style-type: none"> □ 新規審査依頼書(臨床研究に係る統一書式 2) □ 実施計画(省令様式第一) □ 研究計画書(本プロトコル)(疾病等発生時の対応を含む) □ 説明同意文書 □ 医薬品等の概要を記載した書類(プロトコル治療として用いる薬剤の添付文書等) □ 研究分担医師リスト(臨床研究に係る統一書式 1) □ 利益相反管理基準(ガイダンス様式 A)、利益相反管理計画(ガイダンス様式 E)(13.X 参照) □ その他作成した場合に提出する書類(JCOG プロトコル審査委員会審査資料、症例報告書の見本、医薬品等製造販売業者またはその特殊関係者との資金提供に関する契約書(案)) <p>③ 認定臨床研究審査委員会より提出された審査意見に対して必要に応じてプロトコル、説明文書等の修正を行う。</p> <p>※ 認定臨床研究審査委員会で受けた指摘への対応:プロトコルまたは説明文書の修正を要する場合は、その都度、データセンター長の了承を得て修正版(ver. 1.0.1、ver. 1.0.2、ver. 1.0.3...)を作成する。</p> <p>④ JCOG 運営事務局は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、プロトコルおよび説明文書の表紙に認定臨床研究審査委員会の承認日と承認された版番号を記載し、JCOG ウェブサイトのプロトコルダウンロードページに掲載する。</p> <p>⑤ 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書および②で提出した書類を用いて、自らが所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得るとともに、これらの書類を実施計画に記載されたすべての参加医療機関の研究責任医師へ送付し、各参加医療機関の管理者の研究実施許可申請を依頼する。</p> <p>⑥ JCOG 運営事務局は、実施計画に記載されたすべての参加医療機関の管理者の許可が得られ、登録システムがオープン可能であることを確認した段階で、研究代表医師の監督のもと JRCT への登録申請を行う。登録事項の「研究の進捗状況」は「募集中」として登録する。 臨床研究法に従って行う努力義務研究では①～⑥に加え、以下の</p>	<p>② 研究代表医師は、本試験について以下の書類を作成し、これらを JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へ提出し、審査を依頼する。</p> <ul style="list-style-type: none"> □ 新規審査依頼書(臨床研究に係る統一書式 2) □ 実施計画(省令様式第一) □ 研究計画書(本プロトコル)(疾病等発生時の対応を含む) □ 説明同意文書 □ 医薬品等の概要を記載した書類(プロトコル治療として用いる薬剤の添付文書等) □ 研究分担医師リスト(臨床研究に係る統一書式 1) □ 利益相反管理基準(ガイダンス様式 A)、利益相反管理計画(ガイダンス様式 E)(13.8 参照) □ その他作成した場合に提出する書類(JCOG プロトコル審査委員会審査資料、症例報告書の見本、医薬品等製造販売業者またはその特殊関係者との資金提供に関する契約書(案)) <p>③ 認定臨床研究審査委員会より提出された審査意見に対して必要に応じてプロトコル、説明文書等の修正を行う。</p> <p>※ 認定臨床研究審査委員会で受けた指摘への対応:プロトコルまたは説明文書の修正を要する場合は、その都度、データセンター長の了承を得て修正版(ver. 1.0.1、ver. 1.0.2、ver. 1.0.3...)を作成する。</p> <p>④ JCOG 運営事務局は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、プロトコルおよび説明文書の表紙に認定臨床研究審査委員会の承認日と承認された版番号を記載し、JCOG ウェブサイトのプロトコルダウンロードページに掲載する。</p> <p>⑤ 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書および②で提出した書類を用いて、自らが所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得るとともに、これらの書類を実施計画に記載されたすべての参加医療機関の研究責任医師へ送付し、各参加医療機関の管理者の研究実施許可申請を依頼する。</p> <p>⑥ JCOG 運営事務局は、試験開始予定日に、登録システムがオープン可能であることを確認した段階で、研究代表医師の監督の下 JRCT への登録申請を行う。登録事項の「研究の進捗状況」は「募集中」として登録する。 臨床研究法に従って行う努力義務研究では①～⑥に加え、以下の⑦を記載する。</p>	

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>⑦を記載する。</p> <p>⑦ JCOG 運営事務局は、jRCT への登録後、JCOG データセンターの登録システムをオープンし、当該試験の研究グループに対して試験開始のアナウンスを行う。jRCT の登録公開日が本試験開始日となる。</p> <p>【特定臨床研究の場合は以下①～⑥に加え、以下の⑦、⑧を追記</p> <p>⑦ JCOG 運営事務局は、登録申請後、研究代表医師へjRCT への登録が完了した旨を連絡する。研究代表医師はjRCT より実施計画を出カシ、厚生労働大臣（認定臨床研究審査委員会の所在地を管轄する地方厚生局。以下、同じ）へ実施計画、説明同意文書、認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書を提出する。提出後、研究代表医師は速やかにその旨を当該実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会に通知する。また、実施計画の提出について研究代表医師は速やかに自らが所属する医療機関の管理者に報告するとともに、その旨を実施計画に記載されたすべての参加医療機関の研究責任医師とJCOG 運営事務局に情報提供する。</p> <p>⑧ 研究代表医師は、地方厚生局への実施計画等の届出が受理され、jRCT のステータスが「登録申請中」から「登録公開」へ更新されたことを確認の後、JCOG 運営事務局へ「登録公開」となった旨を連絡する。JCOG 運営事務局は、JCOG データセンターの登録システムをオープンし、当該試験の研究グループに対して試験開始のアナウンスを行う。jRCT の登録公開日が本試験開始日となる。】</p> <p>初回申請後に参加施設を追加する場合の手続きはJCOG 運営事務局に問い合わせること。</p> <p>「16.X. 実施医療機関」の変更（参加医療機関の追加、入れ替え）は、プロトコルの内容の変更該当するため、「13.6.2. 試験開始後に実施計画の変更が生じる場合の手続き」に従って変更手続きを行う。</p> <p>2)各参加医療機関の研究責任医師が行う手続き</p> <p>各参加医療機関の研究責任医師は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、研究代表医師から受領した書類一式（認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書と認定臨床研究審査委員会への提出書類）を用いて、所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得る。研究責任医師は、管理者の研究実施許可が得られた後、速やかに当該医療機関の研究実施許可書のコピーをデータセンターへ送付する。</p> <p>【特定臨床研究の場合は以下を追記「また、当該試験が臨床研究法上の特定臨床研究に該当する場合には、研究代表医師から実施計画を</p>	<p>⑦ JCOG 運営事務局は、jRCT 上で試験情報が公表されたことを確認した後、JCOG データセンターの登録システムをオープンし、当該試験の研究グループに対して試験開始のアナウンスを行う。jRCT の登録公開日が本試験開始日となる。</p> <p>【特定臨床研究の場合は以下①～⑥に加え、以下の⑦、⑧を追記</p> <p>⑦ 研究代表医師および JCOG 運営事務局は、jRCT 登録を通じて行った実施計画の届出について、厚生労働大臣（認定臨床研究審査委員会の所在地を管轄する地方厚生局。以下、同じ）に受理され、jRCT 上で試験情報が公表されたことを確認する。地方厚生局へ実施計画の届出を行う際には、認定臨床研究審査委員会承認済の説明同意文書、認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書も併せて提出する。</p> <p>⑧ 研究代表医師は jRCT 公表後、速やかにその旨を当該実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会に通知する。また、実施計画の提出について研究代表医師は速やかに自らが所属する医療機関の管理者に報告するとともに、その旨を実施計画に記載されたすべての参加医療機関の研究責任医師に情報提供する。</p> <p>JCOG 運営事務局は、JCOG データセンターの登録システムをオープンし、当該試験の研究グループに対して試験開始のアナウンスを行う。jRCT の登録公開日が本試験開始日となる。】</p> <p>初回申請後、「16.X. 実施医療機関」の変更（参加医療機関の追加、取り下げ）は、プロトコルの内容の変更に該当するため、「13.6.2. 試験開始後に研究計画の変更が生じる場合の手続き」に従って変更手続きを行う。</p> <p>2)各参加医療機関の研究責任医師が行う手続き</p> <p>各参加医療機関の研究責任医師は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、研究代表医師から受領した書類一式（認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書と認定臨床研究審査委員会への提出書類）を用いて、所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得る。研究責任医師は、管理者の研究実施許可が得られた後、速やかに当該医療機関の研究実施許可書のコピーをデータセンターへ送付する。</p> <p>【特定臨床研究の場合は以下を追記「また、当該試験が臨床研究法上の特定臨床研究に該当する場合には、研究代表医師から実施計画を厚生労働大臣に提出した旨の情報提供を受けた研究責任医師は、速やかに、実施計画が提出されたことを所属する医療機関の管理者に報告する。】</p>	

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>厚生労働大臣に提出した旨の情報提供を受けた研究責任医師は、速やかに、実施計画が提出されたことを所属する医療機関の管理者に報告する。】</p> <p>3)各参加医療機関での研究実施許可について</p> <p>所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得る手順については、各医療機関の規定に従う。</p> <p>医療機関の研究実施許可書のコピーを JCOG データセンターへ送付する際は、研究責任医師、施設コーディネーターのいずれかより送付すること。研究実施許可書の原本は施設コーディネーターが保管し、コピーは JCOG データセンターが保管する。</p> <p>所属する医療機関が診療録番号等の個人情報の提供に制限を設けている場合、研究実施許可書のコピーを JCOG データセンターへ送付する際に、提供できない個人情報を伝えるとともに JCOG プライバシーポリシーに定められた「登録用 ID 番号と診療録番号の対応表」等の書類も送付する。</p> <p>なお、認定臨床研究審査委員会にて承認された患者への説明同意文書は施設の連絡先やあらかじめ指定された選択項目以外の変更は認められない。プロトコルについても医療機関毎の内容変更は許容されないため全医療機関共通のプロトコルを用いる。もしプロトコルや説明同意文書の内容の変更が必要な場合は、全医療機関で用いるプロトコル、説明同意文書として変更を行うため、医療機関の管理者からプロトコル、説明同意文書本文の修正依頼があった場合は、研究代表医師、研究事務局に相談すること。</p>	<p>3)各参加医療機関での研究実施許可について</p> <p>所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得る手順については、各医療機関の規定に従う。</p> <p>医療機関の研究実施許可書のコピーを JCOG データセンターへ送付する際は、研究責任医師、施設コーディネーターのいずれかより送付すること。研究実施許可書の原本は施設コーディネーターが保管し、コピーは JCOG データセンターが保管する。</p> <p>所属する医療機関が診療録番号等の個人情報の提供に制限を設けている場合、研究実施許可書のコピーを JCOG データセンターへ送付する際に、提供できない個人情報を伝えるとともに JCOG プライバシーポリシーに定められた「登録用 ID 番号と診療録番号の対応表」等の書類も送付する。</p> <p>なお、認定臨床研究審査委員会にて承認された患者への説明同意文書は施設の連絡先やあらかじめ指定された選択項目以外の変更は認められない。プロトコルについても医療機関毎の内容変更は許容されないため全医療機関共通のプロトコルを用いる。もしプロトコルや説明同意文書の内容の変更が必要な場合は、全医療機関で用いるプロトコル、説明同意文書として変更を行うため、医療機関の管理者からプロトコル、説明同意文書本文の修正依頼があった場合は、研究代表医師、研究事務局に相談すること。</p>	
<p>旧:129 新:131</p>	<p>13.6.2. 試験開始後に研究計画の変更が生じる場合の手続き</p> <p>1)研究代表医師が行う手続き</p> <p>本試験の実施に際して、「13.6.1. 新規申請時の手続き」の<初回申請から試験開始までの手続き>より下記(1)、(2)、(3)いずれかの変更が生じる場合は、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会への変更申請により、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。</p> <p>認定臨床研究審査委員会への変更申請手続きは、「13.6.1. 新規申請時の手続き」の<初回申請から試験開始までの手続き>②、③、④に準ずる。【特定臨床研究の場合は以下を追記「その結果、実施計画の変更がない場合は厚生労働大臣への届出は不要である。実施計画の変更が生じる場合は、厚生労働大臣への届出が必要となる。」】研究代表医師は実施計画の変更予定を知り得た場合、速やかに JCOG 運営事務局へ連絡すること。JCOG 運営事務局は認定臨床研究審査委員会への変更申請手続きおよび jRCT への変更登録を支援する。</p>	<p>13.6.2. 試験開始後に研究計画の変更が生じる場合の手続き</p> <p>1)研究代表医師が行う手続き</p> <p>研究計画の変更は、①通常の変更、②軽微な変更、③届出外変更 に分類されるため、それぞれの手続きについて以下に示す。</p> <p>① 通常の変更(軽微な変更や届出外変更に該当しないもの):<変更前に認定臨床研究審査委員会への変更申請【特定臨床研究の場合は以下を追記「厚生労働大臣への変更届出」】が必要な場合の手続き></p> <p>本試験の実施に際して、「13.6.1. 新規申請時の手続き」の<初回申請から試験開始までの手続き>より下記(1)、(2)、(3)、(4)いずれかの変更が生じる場合は、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会への変更申請により、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。</p> <p>認定臨床研究審査委員会への変更申請手続きは、「13.6.1. 新規申請時の手続き」の<初回申請から試験開始までの手続き>②、③、④に</p>	<p>変更</p>

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>(1) プロトコルまたは説明同意文書の内容を変更する場合 (13.7.1. の改正・改訂にあたる場合)</p> <p>(2) プロトコルまたは説明同意文書に変更は生じないが、実施計画(jRCT登録内容)を変更する場合</p> <p>(3) 利益相反管理基準または利益相反管理計画を変更する場合 【特定臨床研究の場合は以下を追記「(厚生労働大臣への)」】実施計画(jRCT登録内容)の変更【特定臨床研究の場合は以下を追記「届出」】は研究の進捗状況の変更を除いて変更前に行う必要があるため、研究代表医師は、各参加医療機関での研究責任医師や研究分担医師の交替を含め、必ず事前に研究代表医師およびJCOG 運営事務局に変更の連絡を行うよう周知する。また、周知すべき変更事項があれば速やかに他の研究責任医師に情報提供する。</p> <p>研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会から意見を述べられた場合には、速やかに、その意見の内容について、自らが所属する実施医療機関の管理者に対し報告を行うとともに、これを他の研究責任医師に対し情報提供する。</p> <p>＜変更前に認定臨床研究審査委員会【特定臨床研究の場合は以下を追記「(厚生労働大臣)」】への変更届出が必要な場合の手続き＞</p> <p>1. 実施計画の変更</p> <p>上記(1)、(2)、(3)いずれかの変更について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた後、実施計画(jRCT登録内容)に変更が生じる場合、JCOG 運営事務局は研究代表医師の監督のもとjRCT に変更内容を入力する。【特定臨床研究の場合は以下を追記「また、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。」】あらかじめ定めた変更内容の発効日以降は、変更内容に従って当該臨床研究を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> □ 実施計画事項変更届書(省令様式第二) □ 変更後の実施計画(jRCTの変更内容を出力したもの) □ 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書 <p>※ 参加施設の入れ替えにより JCOG 協力施設へ移行する施設について： 協力施設への移行前に患者登録がなかった施設については、研究代表医師は実施計画の変更届出を行うことにより実施医療機関から除くこと。</p> <p>＜変更後に認定臨床研究審査委員会【特定臨床研究の場合は以下を追記「(厚生労働大臣)」】への変更届出が必要な場合の手続き＞</p> <p>1. 進捗状況の変更</p>	<p>準ずる。【特定臨床研究の場合は以下を追記「その結果、実施計画の変更がない場合は厚生労働大臣への届出は不要である。実施計画の変更が生じる場合は、厚生労働大臣への届出が必要となる。」】研究代表医師は実施計画の変更予定を知り得た場合、速やかにJCOG 運営事務局へ連絡すること。JCOG 運営事務局は認定臨床研究審査委員会への変更申請手続きおよびjRCT への変更登録を支援する。</p> <p>(1) プロトコルまたは説明同意文書の内容を変更する場合 (13.7.1. の改正・改訂にあたる場合)</p> <p>(2) プロトコルまたは説明同意文書に変更は生じないが、実施計画を変更する場合(臨床研究法施行規則第 42 条の実施計画の軽微な変更を除く)</p> <p>(3) 利益相反管理基準または利益相反管理計画を変更する場合</p> <p>(4) 上記(1)、(2)、(3)以外で新規申請時に認定臨床研究審査委員会へ提出した書類に変更、追加が生じる場合</p> <p>【特定臨床研究の場合は以下を追記「(厚生労働大臣への)」】実施計画の変更【特定臨床研究の場合は以下を追記「届出」】は、臨床研究法施行規則第 42 条の軽微な変更を除いて変更前に行う必要があるため、研究代表医師は、各参加医療機関での研究責任医師や研究分担医師の交替を含め、必ず事前に研究代表医師およびJCOG 運営事務局に変更の手続きを行うよう周知する。また、周知すべき変更事項があれば速やかに他の研究責任医師に情報提供する。</p> <p>研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への変更申請を行った場合は、速やかに自らが所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得るとともに、変更書類を実施計画に記載されたすべての参加医療機関の研究責任医師へ送付し、各参加医療機関の管理者の研究実施許可申請を依頼する。</p> <p>＜変更申請における実施医療機関の管理者の承認を得る時期について＞ 臨床研究の実施に与える影響が少ない研究計画の変更(例: 「軽微な変更」に該当する場合、医療機関固有の事情による変更申請、等)については、多施設共同研究を円滑に進める観点から、審査承認後ただちに全医療機関での管理者許可を得る運用とはせず、次回の変更申請承認時等に事後的にまとめて管理者の承認を得る。(臨床研究法Q&A(統合版) 問 2-4 参照)</p> <p>上記(1)、(2)、(3)、(4)いずれかの変更について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた後、実施計画に変更が生じる場合、JCOG 運営事務局は研究代表医師の監督の下jRCT に変更内容を入力する。【特定臨床研究の場合は以下を追記「また、jRCT の変更登録により厚</p>	

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>(2)実施計画(jRCT 登録内容)の変更のうち、「3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項(2)特定臨床研究の進捗状況」の変更は、変更後遅滞なく行う。この場合、研究代表医師の監督のもと JCOG 運営事務局にて jRCT の「研究の進捗状況」を変更入力し、登録する。その後、研究代表医師は速やかに認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う。【特定臨床研究の場合は以下を追記「認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。」】</p> <ul style="list-style-type: none"> □ 実施計画事項変更届書(省令様式第二) □ 変更後の実施計画(jRCT の変更内容を出力したもの) □ 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書」】 <p>2. 第1症例登録後の実施計画の変更 初回申請時は、実施計画の「第1 症例登録日」を空欄で提出している。第1 症例登録後遅滞なく、実施計画の変更を行うこと。この場合、JCOG 運営事務局は研究代表医師の監督のもと jRCT の「第1 症例登録日」を入力し、登録する。その後、研究代表医師は速やかに認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う。【特定臨床研究の場合は以下を追記「認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。」】</p> <ul style="list-style-type: none"> □ 実施計画事項変更届書(省令様式第二) □ 変更後の実施計画(jRCT の変更内容を出力したもの) □ 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書」】 <p>3. 厚生労働省令で定める軽微な変更(認定臨床研究審査委員会への変更申請は不要) 研究代表医師は、【特定臨床研究の場合は以下を追記「実施計画および jRCT の登録について以下の軽微な変更をしたときは、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く必要はなく、その変更の日から 10 日以内に、変更内容を認定臨床研究審査委員会に通知する。【特定臨床研究の場合は以下を追記「また、厚生労働大臣へ届書(省令様式第三)を提出する。」】】</p> <p>臨床研究法施行規則第 42 条 実施計画の軽微な変更の範囲</p> <ul style="list-style-type: none"> □ 特定臨床研究に従事する者の氏名の変更であって、特定臨床研究に従事する者の変更を伴わないもの □ 地域の名称の変更または地番の変更に伴う変更 <p>2)各参加医療機関の研究責任医師が行う手続き 実施計画の「(4)多施設共同研究における研究責任医師に関する事</p>	<p>生労働大臣へ以下の届書を提出する。】あらかじめ定められた変更内容の発効日以降は、変更内容に従って当該臨床研究を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> □ 実施計画事項変更届書(省令様式第二) □ 変更後の実施計画(省令様式第一) □ 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書 <p>※ 参加施設の入れ替えにより JCOG 協力施設へ移行する施設について： 協力施設への移行前に患者登録がなかった施設については、研究代表医師は実施計画の変更届出を行うことにより実施医療機関から除くこと。</p> <p>② 軽微な変更：<変更後に【特定臨床研究の場合は以下を追記「厚生労働大臣への変更届出、】認定臨床研究審査委員会への通知が必要な場合の手続き> 研究代表医師は、実施計画について厚生労働省令で定める以下の軽微な変更を行う場合は、変更前に認定臨床研究審査委員会の意見を聴く必要はなく、jRCT の変更登録により【特定臨床研究の場合は以下を追記「厚生労働大臣へ実施計画事項軽微変更届書(省令様式第三)を提出し、】実施計画を変更する。また、その変更の日から 10 日以内に、軽微変更通知書(臨床研究に係る統一書式 14)をもって変更内容を認定臨床研究審査委員会に通知する。</p>	

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分																		
	<p>項等」の自身が所属する医療機関に該当する部分について変更が生じる場合は、必ず変更前に研究代表医師および JCOG 運営事務局へ予定される変更内容を伝えること。研究責任医師は、変更内容に応じて、機関要件確認書を確認し、利益相反に関する書類、研究分担医師リスト等の認定臨床研究審査委員会への提出書類を作成した上で、研究代表医師および JCOG 運営事務局に連絡する。</p> <p>なお、自身が所属する医療機関に関する最新の実施計画の記載内容 (JRCT 登録内容と同じ) は、JRCT ウェブサイトにて確認すること。</p>																				
新:132		<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="1124 418 1688 491">臨床研究法施行規則第 42 条 実施計画の軽微な変更の範囲</th> <th data-bbox="1688 418 2016 491">実施計画の該当する箇所</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="1124 491 1688 667">1 特定臨床研究に従事する者の氏名、連絡先又は所属する機関の名称の変更であって、当該者又は当該者の所属する機関の変更を伴わないもの</td> <td data-bbox="1688 491 2016 667">研究代表医師、研究責任医師、統計解析担当責任者、研究を総括する者の人物の変更/所属機関の変更を伴わない連絡先等の変更</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1124 667 1688 772">2 地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更</td> <td data-bbox="1688 667 2016 772">所在地は変わらず、所在地の地域の名称の変更または地番の変更</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1124 772 1688 842">3 苦情及び問合せを受け付けるための窓口の変更</td> <td data-bbox="1688 772 2016 842">研究代表医師所属医療機関の問合せ先の変更</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1124 842 1688 912">4 研究責任医師又は研究代表医師の所属する実施医療機関の管理者の氏名の変更</td> <td data-bbox="1688 842 2016 912">管理者の氏名の変更</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1124 912 1688 983">5 特定臨床研究の実施の可否についての管理者の承認に伴う変更</td> <td data-bbox="1688 912 2016 983">管理者の許可の有無の変更</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1124 983 1688 1088">6 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項の変更であって、当該特定臨床研究の結果及び監査の実施の変更を伴わないもの</td> <td data-bbox="1688 983 2016 1088">症例登録開始予定日、第1症例登録日、進捗状況(※)の変更</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1124 1088 1688 1232">7 審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称又は連絡先の変更であって、当該認定臨床研究審査委員会の変更を伴わないもの</td> <td data-bbox="1688 1088 2016 1232">認定臨床研究審査委員会の名称、住所、電話番号、電子メールアドレス等の変更</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1124 1232 1688 1375">8 前各号に掲げる変更のほか、特定臨床研究の実施の適否及び実施に当たって留意すべき事項に影響を与えないものとして厚生労働省医政局長が定めるもの</td> <td data-bbox="1688 1232 2016 1375">他の臨床研究登録機関発行の研究番号、他の臨床研究登録機関の名称、その他の事項に関する変更</td> </tr> </tbody> </table>	臨床研究法施行規則第 42 条 実施計画の軽微な変更の範囲	実施計画の該当する箇所	1 特定臨床研究に従事する者の氏名、連絡先又は所属する機関の名称の変更であって、当該者又は当該者の所属する機関の変更を伴わないもの	研究代表医師、研究責任医師、統計解析担当責任者、研究を総括する者の人物の変更/所属機関の変更を伴わない連絡先等の変更	2 地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更	所在地は変わらず、所在地の地域の名称の変更または地番の変更	3 苦情及び問合せを受け付けるための窓口の変更	研究代表医師所属医療機関の問合せ先の変更	4 研究責任医師又は研究代表医師の所属する実施医療機関の管理者の氏名の変更	管理者の氏名の変更	5 特定臨床研究の実施の可否についての管理者の承認に伴う変更	管理者の許可の有無の変更	6 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項の変更であって、当該特定臨床研究の結果及び監査の実施の変更を伴わないもの	症例登録開始予定日、第1症例登録日、進捗状況(※)の変更	7 審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称又は連絡先の変更であって、当該認定臨床研究審査委員会の変更を伴わないもの	認定臨床研究審査委員会の名称、住所、電話番号、電子メールアドレス等の変更	8 前各号に掲げる変更のほか、特定臨床研究の実施の適否及び実施に当たって留意すべき事項に影響を与えないものとして厚生労働省医政局長が定めるもの	他の臨床研究登録機関発行の研究番号、他の臨床研究登録機関の名称、その他の事項に関する変更	追加
臨床研究法施行規則第 42 条 実施計画の軽微な変更の範囲	実施計画の該当する箇所																				
1 特定臨床研究に従事する者の氏名、連絡先又は所属する機関の名称の変更であって、当該者又は当該者の所属する機関の変更を伴わないもの	研究代表医師、研究責任医師、統計解析担当責任者、研究を総括する者の人物の変更/所属機関の変更を伴わない連絡先等の変更																				
2 地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更	所在地は変わらず、所在地の地域の名称の変更または地番の変更																				
3 苦情及び問合せを受け付けるための窓口の変更	研究代表医師所属医療機関の問合せ先の変更																				
4 研究責任医師又は研究代表医師の所属する実施医療機関の管理者の氏名の変更	管理者の氏名の変更																				
5 特定臨床研究の実施の可否についての管理者の承認に伴う変更	管理者の許可の有無の変更																				
6 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項の変更であって、当該特定臨床研究の結果及び監査の実施の変更を伴わないもの	症例登録開始予定日、第1症例登録日、進捗状況(※)の変更																				
7 審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会の名称又は連絡先の変更であって、当該認定臨床研究審査委員会の変更を伴わないもの	認定臨床研究審査委員会の名称、住所、電話番号、電子メールアドレス等の変更																				
8 前各号に掲げる変更のほか、特定臨床研究の実施の適否及び実施に当たって留意すべき事項に影響を与えないものとして厚生労働省医政局長が定めるもの	他の臨床研究登録機関発行の研究番号、他の臨床研究登録機関の名称、その他の事項に関する変更																				
新:132		※ 進捗状況について: 募集中断から募集再開への変更のように慎重	追加																		

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
		<p>な判断を要する時は、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で変更する。</p> <p>厚生労働省令で定める軽微な変更を行った場合も、実施計画の変更は医療機関の管理者の承認を得る必要があるが、軽微な変更は臨床研究の実施に与える影響が少ないため、変更後ただちに全医療機関での管理者許可を得る運用とはせず、次回の変更申請承認時に事後的に管理者の承認を得る。</p> <p>③ 届出外変更:<認定臨床研究審査委員会への変更申請や通知【特定臨床研究の場合は以下を追記「および厚生労働大臣への変更届出】が不要である jRCT 登録内容の変更></p> <p>研究代表医師は認定臨床研究審査委員会【特定臨床研究の場合は以下を追記「および厚生労働大臣】への届出が不要である jRCT 登録内容(※)の変更を知り得た場合、jRCT の変更登録を行う。この「届出外変更」は前述の「変更」、「軽微な変更」を行うタイミング等に合わせ、一定期間に集まった変更内容についてまとめて行う。届出外変更は jRCT 上で即時に反映されるが、変更内容について各実施医療機関の管理者の承認を得る必要がないため、研究代表医師は変更ごとの参加医療機関への情報提供は不要である。</p> <p>※ 変更届出が不要である jRCT 登録内容:研究代表医師の所属医療機関以外の参加医療機関の問合せ先の変更、「研究責任医師以外の臨床研究に従事する者に関する事項」のうち、統計解析担当責任者、研究を総括する者以外の担当責任者の変更</p> <p>2)各参加医療機関の研究責任医師が行う手続き</p> <p>実施計画の「(4)多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等」の自身が所属する医療機関に該当する部分について変更が生じる場合は、研究代表医師より定期的に案内される変更申請の手続きに従って対応する。研究責任医師は、変更内容に応じて、13.5.1.で定める機関の要件を再確認した上で、利益相反に関する書類、研究分担医師リスト等の認定臨床研究審査委員会への申請書類を作成し、JCOG 運営事務局を通じて研究代表医師へ提出する。前項の、変更前に変更申請、届出を行う必要がある「変更」については、研究代表医師からの届出完了の連絡を受けた後に変更後の体制へ移行する。</p> <p>なお、自身が所属する医療機関に関する最新の実施計画の記載内容(jRCT 登録内容)は、jRCT ウェブサイト(https://jrct.niph.go.jp/)にて確認すること。</p>	

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
旧:131 新:133	<p>13.6.1. 試験開始時の承認(中央一括審査を利用しない場合)</p> <p>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について、各医療機関の承認を得なければならぬ。</p> <p>当該医療機関の承認が得られた場合、当該医療機関の施設コーディネーターは当該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>なお、患者への説明文書は、医療機関毎に改変可能な箇所を除いて内容変更は許容されない。医療機関毎に改変可能な箇所にのみ改変を加えたものを当該医療機関の長の許可を得て用いること。プロトコルについては医療機関毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコルを用いる。プロトコル、説明文書の共通部分ともに、内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコル、説明文書として改正または改訂を行うため、医療機関からプロトコル、説明文書本文の修正依頼があった場合は、施設コーディネーターは研究事務局に相談すること</p>	<p>13.6.1. 試験開始時の承認(中央一括審査を利用する場合)</p> <p>本試験の開始に先立ち、研究代表者は国立研究開発法人国立がん研究センター研究倫理審査委員会での中央一括審査を受ける。同委員会での承認を得た後、本試験の参加施設の施設研究責任者は、当該研究機関の長から、当該研究機関における試験の実施について許可を受けなければならない</p> <p>また、試験の開始に先立って、jRCT (https://jrct.niph.go.jp/) への試験情報の公表を行わなければならない。研究代表者は、倫理審査委員会への申請、jRCT への登録に対して責任を負い、JCOG 運営事務局はこれらの各申請手続きを支援する。</p> <p>① JCOG プロトコル審査委員会によるプロトコルの審査・承認を受ける(ver. 1.0.0)。</p> <p>② 研究代表者は、本試験について必要書類を作成し、倫理審査委員会へ提出し審査を依頼する。本試験の参加医療機関は「16.X. 参加施設」に記載のとおり。各医療機関の研究責任者および研究者等に関する最新の情報は JCOG データセンターの施設・研究者データベースで管理されており、研究者リストは審査資料には含めない。なお、本試験に関わる研究者はすべて「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守する者とする(13.5.1.参照)。</p> <p>③ 倫理審査委員会より提出された審査意見に対して必要に応じてプロトコル、説明文書等の修正を行う。</p> <p>※ 倫理審査委員会を受けた指摘への版管理:プロトコルまたは説明文書の修正を要する場合は、その都度、データセンター長の了承を得て修正版(ver. 1.0.1, ver. 1.0.2, ver. 1.0.3...)を作成する。</p> <p>④ JCOG 運営事務局は、倫理審査委員会の承認が得られた後、プロトコルおよび説明文書の表紙に倫理審査委員会の承認日と承認された版番号を記載し、JCOG ウェブサイトのプロトコルダウンロードページに掲載する。</p> <p>⑤ 研究代表者は、倫理審査委員会の審査結果通知書および②で提出した書類を用いて、自らが所属する医療機関の長の研究実施許可を得るとともに、これらの書類をすべての参加医療機関の研究責任者、施設コーディネーターへ送付し、各参加医療機関の長の研究実施許可申請を依頼する。</p> <p>⑥ 当該医療機関の長の許可が得られた場合、当該医療機関の施設コーディネーターは当該医療機関の許可書のコピーをデータセンタ</p>	変更

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
		<p>一へ送付する。許可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>なお、患者への説明文書は、医療機関毎に変更可能な箇所を除いて内容変更は許容されない。医療機関毎に変更可能な箇所のみに変更を加えたものを当該医療機関の長の許可を得て用いること。また、プロトコルについては医療機関毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコルを用いる。プロトコル、説明文書の共通部分ともに、内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコル、説明文書として改正または改訂を行うため、医療機関からプロトコル、説明文書本文の修正依頼があった場合は、施設コーディネーターは研究事務局に相談すること</p> <p>⑦ JCOG 運営事務局は、登録システムがオープン可能であることを確認した段階で、研究代表者の監督の下 jRCT への登録申請を行う。</p> <p>⑧ JCOG 運営事務局は、jRCT への登録後、JCOG データセンターの登録システムをオープンし、当該試験の研究グループに対して試験開始のアナウンスを行う。</p> <p>初回申請後に参加施設を追加する場合の手続きは JCOG 運営事務局に問い合わせること。</p>	
新:134		<p>13.6.2. 研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認(中央一括審査を利用する場合)</p> <p>研究の進捗状況や有害事象の発生状況等に関する年 1 回の定期報告、および研究継続の審査等の手順については国立研究開発法人国立がん研究センター研究倫理審査委員会の規定に従う。研究代表者は、倫理審査委員会の審査結果通知書および提出した書類を用いて、自らが所属する医療機関の長に対して報告するとともに、これらの書類をすべての参加医療機関の研究責任者へ送付し、各参加医療機関の長への報告を依頼する。医療機関の長への報告手順については各医療機関の規定に従う。定期報告や研究継続に関する許可書の JCOG データセンターへの提出は求めない。ただし、研究の継続が許可されなかった場合は、施設研究責任者/施設コーディネーターは速やかにデータセンターに連絡すること。</p>	追加
新:134		<p>13.6.3. 試験開始時の承認(中央一括審査を利用しない場合)</p> <p>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について、各医療機関の承認を得なければならない。</p>	追加

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
		<p>当該医療機関の承認が得られた場合、当該医療機関の施設コーディネーターは当該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>なお、患者への説明文書は、医療機関毎に変更可能な箇所を除いて内容変更は許容されない。医療機関毎に変更可能な箇所のみに変更を加えたものを当該医療機関の長の許可を得て用いること。プロトコルについては医療機関毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコルを用いる。プロトコル、説明文書の共通部分ともに、内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコル、説明文書として改正または改訂を行うため、医療機関からプロトコル、説明文書本文の修正依頼があった場合は、施設コーディネーターは研究事務局に相談すること</p>	
<p>旧:132 新:135</p>	<p>13.7.1. プロトコルの内容の区分と変更手順 1)改正 (Amendment)</p> <p>i) 試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がある、ii) 試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼす、iii) 試験の実施体制に本質的な影響を及ぼす、のうち 1 つ以上に該当するプロトコルの部分的変更。</p> <p>改正によるプロトコルと説明同意文書の版番号のバージョンアップは 2.0.0、3.0.0、4.0.0・・・のように示す。</p> <p>効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。</p> <p>効果・安全性評価委員会事務局長により「改正」と分類された場合には、認定臨床研究審査委員会の審査に先だって、効果・安全性評価委員会による変更内容の審査が行われる。効果・安全性評価委員会がプロトコル改正が承認された後に、JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へプロトコル変更申請を行う(この時点で版番号は ver. 2.0.0、3.0.0、4.0.0・・・とする)。その後、認定臨床研究審査委員会で受けた審査意見に基づきプロトコル内容を変更した場合の版番号は、ver. 2.0.1、ver. 2.0.2・・・とする。認定臨床研究審査委員会でプロトコル内容が変更された場合、効果・安全性評価委員会に変更内容を報告するものの原則として効果・安全性評価委員会による再審査は行わない。認定臨床研究審査委員会でプロトコル変更が承認されたら、【特定臨床研究の場合は以下を追記「地方厚生局へ実施計画の変更届を提出するとともに、」】プロトコルのカバーページに効果・安全性評価委員会および臨床研究審査委員会の承認日を記載する。</p>	<p>13.7.1. プロトコルの内容の区分と変更手順 1)改正 (Amendment)</p> <p>i) 試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がある、ii) 試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼす、iii) 試験の実施体制に本質的な影響を及ぼす、のうち 1 つ以上に該当するプロトコルの部分的変更。</p> <p>改正によるプロトコルと説明同意文書の版番号のバージョンアップは 2.0.0、3.0.0、4.0.0・・・のように示す。</p> <p>効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。</p> <p>効果・安全性評価委員会事務局長により「改正」と分類された場合には、認定臨床研究審査委員会の審査に先だって、効果・安全性評価委員会による変更内容の審査が行われる。効果・安全性評価委員会がプロトコル改正が承認された後に、JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へプロトコル変更申請を行う(この時点で版番号は ver. 2.0.0、3.0.0、4.0.0・・・とする)。その後、認定臨床研究審査委員会で受けた審査意見に基づきプロトコル内容を変更した場合の版番号は、ver. 2.0.1、ver. 2.0.2・・・とする。認定臨床研究審査委員会でプロトコル内容が変更された場合、効果・安全性評価委員会に変更内容を報告するものの原則として効果・安全性評価委員会による再審査は行わない。認定臨床研究審査委員会でプロトコル変更が承認されたら、プロトコルのカバーページに効果・安全性評価委員会および臨床研究審査委員会の承認日を記載する。</p> <p>認定臨床研究審査委員会の承認後、改正内容につき各医療機関の</p>	<p>変更</p>

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	<p>認定臨床研究審査委員会の承認後、改正内容につき各医療機関の管理者の許可を得る。許可が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の管理者の許可書のコピーをデータセンターへ送付する。全医療機関の管理者の許可が得られた後、プロトコル変更内容を発効する(この間、特に必要がなければ患者登録は停止しない)。実際の発効日については、JCOG 運営事務局よりアナウンスされ、発効日以降、全参加施設は認定臨床研究審査委員会で承認された改訂内容に従って試験を実施する。</p> <p>なお、発効日までは変更前の version のプロトコルに従って登録患者の治療・評価を実施するが、治療変更規準の不備等、変更前のプロトコルの内容では患者の安全性が脅かされる場合には、治療中の患者の安全性を高めるためのプロトコル逸脱を許容する。プロトコル逸脱を行った場合には、そのことをモニタリングレポートにリストアップする。</p> <p>2)改訂(Revision)</p> <p>i) 試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がない、ii) 試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさない、iii) 試験の実施体制に本質的な影響を及ぼさない、のすべてを満たすプロトコルの変更。誤記または施設固有の情報に関する変更等によるプロトコルの変更、プロトコルの変更を伴わない各施設固有の情報に関する変更(実施計画や jRCT 登録内容の変更)および各施設の利益相反に関する変更等を含む。原則として「改訂」の際には患者登録の一時停止は行わない。</p> <p>改訂によるプロトコルと説明同意文書の版番号のバージョンアップは 1.1.0、1.2.0、1.3.0・・・のように示す。</p> <p>効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。</p> <p>効果・安全性評価委員会事務局長により「改訂」と分類された場合は、効果・安全性評価委員会事務局長が確認書を発行し、効果・安全性評価委員会による変更内容の審査は行わず、JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へプロトコル変更申請を行う(この時点で版番号は ver. 1.1.0、1.2.0、1.3.0・・・とする)。認定臨床研究審査委員会で受けた指摘に基づきプロトコル内容を変更した場合は、ver. 1.1.1、ver. 1.1.2・・・とする。認定臨床研究審査委員会でプロトコル変更が承認されたら、【特定臨床研究の場合は以下を追記「地方厚生局へ実施計画の変更届を提出するとともに、」】プロトコルのカバーページに臨床研究審査委員会の承認日を記載する。</p> <p>プロトコル変更内容の発効日は特別な事情がない限りは認定臨床</p>	<p>管理者の許可を得る。許可が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の管理者の許可書のコピーをデータセンターへ送付する。全医療機関の管理者の許可が得られた後、【特定臨床研究の場合は以下を追記「地方厚生局へ実施計画の変更届を提出し、」】プロトコル変更内容を発効する(この間、特に必要がなければ患者登録は停止しない)。実際の発効日については、JCOG 運営事務局よりアナウンスされ、発効日以降、全参加施設は認定臨床研究審査委員会で承認された改訂内容に従って試験を実施する。</p> <p>なお、発効日までは変更前の version のプロトコルに従って登録患者の治療・評価を実施するが、治療変更規準の不備等、変更前のプロトコルの内容では患者の安全性が脅かされる場合には、治療中の患者の安全性を高めるためのプロトコル逸脱を許容する。プロトコル逸脱を行った場合には、そのことをモニタリングレポートにリストアップする。</p> <p>2)改訂(Revision)</p> <p>i) 試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がない、ii) 試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさない、iii) 試験の実施体制に本質的な影響を及ぼさない、のすべてを満たすプロトコルの変更。誤記または施設固有の情報に関する変更等によるプロトコルの変更、プロトコルの変更を伴わない各施設固有の情報に関する変更(実施計画や jRCT 登録内容の変更)および各施設の利益相反に関する変更等を含む。原則として「改訂」の際には患者登録の一時停止は行わない。</p> <p>改訂によるプロトコルと説明同意文書の版番号のバージョンアップは 1.1.0、1.2.0、1.3.0・・・のように示す。</p> <p>効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。</p> <p>効果・安全性評価委員会事務局長により「改訂」と分類された場合は、効果・安全性評価委員会事務局長が確認書を発行し、効果・安全性評価委員会による変更内容の審査は行わず、JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へプロトコル変更申請を行う(この時点で版番号は ver. 1.1.0、1.2.0、1.3.0・・・とする)。認定臨床研究審査委員会で受けた指摘に基づきプロトコル内容を変更した場合は、ver. 1.1.1、ver. 1.1.2・・・とする。認定臨床研究審査委員会でプロトコル変更が承認されたら、プロトコルのカバーページに臨床研究審査委員会の承認日を記載する。</p> <p>プロトコル変更内容の発効日は特別な事情がない限りは認定臨床研究審査委員会の承認日の 2 週間後とする。【特定臨床研究の場合は</p>	

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	研究審査委員会の承認日の 2 週間後とする。【特定臨床研究の場合は以下を追記「発効日は地方厚生局への実施計画の変更届提出より後の日付となる。」】	以下を追記「プロトコルの変更に伴い実施計画に変更が生じる場合は、発効日は地方厚生局への実施計画の変更届提出より後の日付となる。」】	
旧:136 新:139	<p>13.8.1. 本試験に関わる COI 管理について</p> <p>1)新規申請時の手続き</p> <p>利益相反管理基準</p> <p>① 臨床研究法に従うすべての JCOG 試験では、ガイダンスに従い利益相反管理基準(様式 A)を採用する。</p> <p>利益相反の確認依頼</p> <p>② JCOG 運営事務局は、プロトコル一次審査が開始された時点で、プロトコル治療として規定されている医薬品、医療機器(6.1.参照)の情報から、利益相反管理を要する本試験と関わりのある企業等を同定し、様式 B に当該企業とのかかわりを記入し、研究代表医師に記入内容の正確性の確認を依頼する。</p> <p>③ 研究代表医師は、JCOG 運営事務局より受領した様式 B の記載内容を確認した上で、各参加施設の施設研究責任者および施設コーディネーターに様式一式を送付し、様式 B の記載内容の確認、様式 C の作成、様式 E の作成を依頼する。なお、「実施計画」の「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」に該当する者にも、研究代表医師から様式一式を送付し、様式 C および様式 E の作成を依頼する。</p>	<p>13.8.1. 本試験に関わる COI 管理について</p> <p>1)新規申請時の手続き</p> <p>利益相反管理基準</p> <p>① 臨床研究法に従うすべての JCOG 試験では、ガイダンスに従い利益相反管理基準(様式 A)を採用する。</p> <p>利益相反の確認依頼</p> <p>② JCOG 運営事務局は、プロトコル一次審査が開始された時点で、プロトコル治療として規定されている医薬品、医療機器(6.1.参照)の情報から、利益相反管理を要する本試験と関わりのある企業等を同定し、様式 B に当該企業とのかかわりを記入し、研究代表医師に記入内容の正確性の確認を依頼する。</p> <p>③ 研究代表医師は、JCOG 運営事務局より受領した様式 B の記載内容を確認した上で、各参加施設の施設研究責任者および施設コーディネーターに様式一式を送付し、様式 B の記載内容の確認、様式 C の作成、様式 E の作成を依頼する。なお、「実施計画」の「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」に該当する者にも、研究代表医師から様式一式を送付し、様式 C および様式 E の作成を依頼する。</p> <p>なお、研究代表医師と研究事務局は様式 B に記載の本試験と関わりのある企業について個人的な COI が様式 A の基準 4 に該当する場合は、原則として研究代表医師、研究事務局となれないため、自身の COI についてこの時点で確認しておく。</p>	変更
旧:139 新:142	<p>13.11.本試験に関する情報公開</p> <p>・「臨床研究法」に従って実施する臨床試験の場合はこちらを使用する。本試験の概要、進捗状況、主な結果は JCOG ウェブサイト、jRCT で公開する。</p> <p>・「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って実施する臨床試験の場合はこちらを使用する。本試験の概要、進捗状況、主な結果は JCOG ウェブサイトおよび UMIN-CTR で公開する。UMIN 試験 ID は、上記のいずれかのサイトで</p>	<p>13.11.本試験に関する情報公開</p> <p>本試験の概要、進捗状況、主な結果は JCOG ウェブサイト (www.jcog.jp)、jRCT (https://jrcr.niph.go.jp/) で公開する。</p>	変更

Page	JCOG プロトコルマニュアル version 3.6	JCOG プロトコルマニュアル version 3.7	差分
	ら確認可能である。		
旧:145 新:147	<p>14.3.2. 重大な不適合 重大な不適合とは、臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。JCOG 試験における「重大な不適合」の例を以下に示す。これらの重大な不適合に相当する可能性がある場合には、研究代表医師/研究事務局は状況を把握次第速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。</p> <p>1) 適格性に関する重大な不適合 違反登録</p> <ul style="list-style-type: none"> □ 適格規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した □ 必要なインフォームド・コンセントを行わずに患者登録をし、プロトコル治療を実施した □ 適格性を判断するための原資料が確認できない(同意書の紛失も含む) <p>2) プロトコル違反 登録患者のリスク増大に影響がある違反、または試験結果の信頼性に影響を及ぼす違反</p> <ul style="list-style-type: none"> □ 重大な適格規準・除外規準違反 □ 患者の安全性を脅かす中止規準違反 □ 重大な併用禁止薬違反・禁止併用療法等の不遵守 □ 故意または系統的なプロトコル規定の不遵守など <p>3) その他の重大な不適合</p> <ul style="list-style-type: none"> □ 認定臨床研究審査委員会の承認前または実施医療機関の管理者の承認前に研究を実施した □ 試験継続意思に影響を及ぼす可能性がある情報を提供せずに試験を継続した □ 研究不正(データの捏造、データの改竄等)と判断されるもの □ 個人情報の漏洩または人権侵害により登録患者への重大な影響が認められるもの 	<p>14.3.2. 重大な不適合 重大な不適合とは、臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。JCOG 試験における「重大な不適合」の例を以下に示す。これらの重大な不適合に相当する可能性がある場合には、研究代表医師/研究事務局は状況を把握次第速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。なお、実施医療機関の管理者は自施設で「重大な不適合」が発生した場合には、適切な時期に対応の状況等を公表すること。</p> <p>1) 適格性に関する重大な不適合 違反登録</p> <ul style="list-style-type: none"> □ 適格規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した □ 必要なインフォームド・コンセントを取得せずに患者登録をし、プロトコル治療を実施した □ 適格性を判断するための原資料が確認できない <p>2) プロトコル違反 登録患者のリスク増大に影響がある違反、または試験結果の信頼性に影響を及ぼす違反</p> <ul style="list-style-type: none"> □ 重大な適格規準・除外規準違反 □ 患者の安全性を脅かす中止規準違反 □ 重大な併用禁止薬違反・禁止併用療法等の不遵守 □ 故意または系統的なプロトコル規定の不遵守など <p>3) その他の重大な不適合</p> <ul style="list-style-type: none"> □ 認定臨床研究審査委員会の承認前または実施医療機関の管理者の承認前に研究を実施した □ 試験継続意思に影響を及ぼす可能性がある情報を提供せずに試験を継続した □ 研究不正(データの捏造、データの改竄等)と判断されるもの □ 個人情報の漏洩または人権侵害により登録患者への重大な影響が認められるもの 	変更