

JCOGプロトコールマニュアル version 3.8

JCOG プロトコール審査委員会の審査を受けるプロトコールは本マニュアルに従って作成する。
マニュアルの記載については原則として、

1. テンプレート部分(そのまま使用するもの): 黒字 MS P ゴシック
2. 解説部分(説明書きであり、プロトコール完成時には削除されるもの): 赤字 MS P ゴシック
3. 記載例(文章や表の例であり、修飾して使用できるもの): 青字 MS P ゴシック

に区別される。

注: 本マニュアルの記載は原則として上記の形式に従っているが、切り分けが容易ではない箇所については必ずしもこの限りではない。

JCOG データセンター作成

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
JCOG データセンター改訂(ver. 3.8):	2025 年 4 月 30 日

注記事項 Notes**1) カバーページ(表紙)**

プロトコルのカバーページには以下の情報を記載する。

- ・ 研究グループ名(和名・英名問わず):
- ・ 実施主体の研究班名称:
- ・ JCOG 研究番号と研究略称
- ・ プロトコル名:
- ・ 研究代表者(研究代表医師):氏名、所属機関、所在地、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス
- ・ 研究事務局:氏名、所属機関、所在地、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレス
- ・ 承認日・改訂/改正日

2) プロトコル内容変更について(詳細は、第 13 章を参照)

プロトコル内容変更の際には、変更内容の発効(activation)に先立って「プロトコル改訂申請」を認定臨床研究審査委員会または効果・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下承が必要である。改正とするか改訂とするかは改訂申請受領後に効果・安全性評価委員会事務局長が決定する。

3) 文章表現について

- ・ 本マニュアルに従って必要な記述をすればプロトコルはかなりのボリュームになる。冗長な表現は極力避け、簡潔明瞭な記載を心がけること。
- ・ プロトコルは当該疾患の専門家である臨床医のみが読むためにあるのではない。専門外の臨床医(委員会委員)、生物統計家、データマネージャー、CRC らの研究協力者とのよりよい協力関係の中で試験を実施するためのコミュニケーションツールでもある。よって、専門家である研究事務局にとって自明のことであっても、非専門家にとって自明でないものは記述すべきである。当該専門領域の専門用語は極力用いず、用いる場合は初出時に簡単な解説を付けること。
- ・ 適格規準、診断規準、治療変更規準などの記載において、「または」や「かつ」を用いて「○○または××であり、かつ△△である」のように 1 文内に複数の規準を組み込むと、論理が不明確または非論理的となることが多い。むしろ、下記のような表現を用いる方がよい。

以下のすべてを満たす場合・・

- ①○○または××である
- ②△△である
- ③◎◎である

以下のいずれかを満たす場合・・

- ①○○である
- ②××かつ△△である

- ・ ひとつの文に肯定条件と否定条件が含まれないように注意すること。
- ・ 二重否定表現(否定の否定)は避ける。
- ・ 「、」「・」「／」などは「and」や「or」いずれにも解釈されるので、極力避けること。
- ・ プロトコルでは解釈のバラツキを避けるために、「同じ意味のものには同じ言葉を用いる」原則を重視する。また同時に、「異なる意味のものに同じ言葉を用いない」ことも重要である。

4) 章構成

- ・ プロトコル検討や審査、試験実施中の参照を効率化するため、少なくとも最上位レベル、できればレベル 2 までの章番号は本マニュアルの記載に従う(例: 1. 目的、2.1. 対象)。
- ・ 原則として章番号は第 3 レベルまで(1.1.1.)とし、すべての章に章タイトルを付ける。第 4 レベルに相当する章立てや、章タイトルが不適切と思われる項目については 1)、2) や①、②などとする。章立てに用いる項目の種類は、第 4 レベルは 1) のような片カッコ付きの数字にし、第 5 レベルは①のような囲み数字とする、のように統一するとよい。
- ・ なお、登録開始後の改正や改訂の際の差し替え時の作業の軽減を図る目的で、第 1 レベルの各章の始まりで改ページすること。
- ・ すべてのページの右上段に、JCOG 研究番号を入れる。研究の略称も入れてよい。

- すべてのページの右下段に、該当ページ番号/全ページ数となるよう、ページ番号を入れる。

5) 本マニュアルのバージョン

- 本マニュアルの更新は JCOG データセンターで行う。そのため、細部の内容は頻回に修正・追加が加わって行く。大きな内容変更は JCOG 運営委員会審査承認を要することとし、その場合のバージョンアップは 2.0、3.0 のように 1 の位で示す。小さな内容変更は JCOG データセンター長の責任において行い、1.1、1.2 のように小数第 1 位以下で示す。

6) 用語について

「症例」か「患者」か？

プロトコールは患者からの要望があった際には提示するものであり、患者が読んで不愉快に感じる可能性を最小にする目的で、「症例」は用いず「患者」「～例」などの使用が望ましい。「症例報告」、(解析における)「症例の取扱い」、など、「患者」とすると意味が違ってしまう場合はこの限りではない。

「率」と「割合」

「奏効率」や「生存率」で汎用されている「率 rate」は、本来、死亡率やハザードなど「速度」の概念(分母に時間の尺度を持つ)として用いられるべきである。例えば、「死亡率」の場合の「率」は「単位時間あたり単位人数あたりに発生する死亡」であり「率」は正しい。ところが、いわゆる奏効率や生存率、有病率の場合は分子も分母も人数であり、速度の概念を含まない。そこで、速度の概念を含む前者を「率」、速度の概念を含まず 0～1 の範囲に収まる後者を「割合(proportion)」とすると、区別しやすく、誤解が少ない、という報告がある。JCOG でもこれに従い、「奏効割合」「生存割合」を推奨するため、本マニュアルでは「割合」を優先した。しかし、世界中で「奏効率」「生存率」と汎用されているため、これらの表現の使用を禁ずるものではない。

「脱落(drop out)」

「脱落(drop out)」とは「エンドポイントの評価がまったくできなくなった状態」と定義される。

一般薬の治験や臨床試験ではそういう状態は起こり得る(例: 目薬の治験で、登録後、初回投与前に殴られて目を怪我してしまった・・・など)が、第Ⅰ相試験を除いて「がん」の臨床試験ではほぼすべての試験で「生存期間」はエンドポイントの 1 つとなっており、「データ利用も含めた同意の撤回」の場合を除いて「生存も評価できない」状態は生じ得ないことから、JCOG 試験においては「脱落」は用いない。

7) 共用基準範囲について

従来 JCOG では、2 年毎に各医療機関で使用中の(施設)基準範囲を収集し、臨床検査値で定義される有害事象の Grading に使用してきた。しかし、各医療機関における施設基準範囲のばらつきが、検査値自体のばらつきよりもむしろ大きいことが問題となっていた。

2013 年 6 月、特定非営利活動法人日本臨床検査標準協議会(Japanese Committee For Clinical Laboratory Standards: JCCLS)にて共用基準範囲の策定作業が開始された。この「共用基準範囲」は日本臨床衛生検査技師会調査など 6,345 人分のデータが用いられ、基準範囲の定義と設定方法も個々の臨床検査値の分布を考慮されたものとなっており、全国約 200 の医療機関が参加する JCOG 試験で用いる基準範囲としてはこれ以上適切なものはないと判断した。共用基準範囲は 2014 年 3 月現在も策定中であるが、基準範囲の概要はほぼ固定したことを受け、JCCLS より JCOG での使用許諾を得た上で、同共用基準範囲を「JCOG 共用基準範囲」として 2014 年 4 月より使用することとした。

ただし、JCCLS における「共用基準範囲」は、CTCAEv5.0 中の臨床検査値すべての項目は網羅されていないため、一部の項目については、JCOG 運営委員会で承認された基準範囲を用いる。

Japan Clinical Oncology Group(日本臨床腫瘍研究グループ)
〇〇〇〇グループ

研究費
「研究課題名」

JCOGXXXX

XXXX に対する XXXX 治療に関するランダム化比較第 III 相試験

実施計画書 ver. 0.1

英語の試験名を記載

グループ代表者:XXXX (グループ代表者は氏名と所属のみ記載する)

XX 病院 XXXXX 科

研究代表者(研究代表医師):XXXX

XX 病院 XXXXX 科

〒XXX-XXX XX 県 XX 市 XXXX 0-1-1

TEL:0XX-XXX-XXXX

FAX:0XX-XXX-XXXX

E-mail:xxxxx@xxxx.ac.jp

研究事務局:XXXX

XX 病院 XXXXX 科

〒XXX-XXX XX 県 XX 市 XXXX 0-1-1

TEL:0XX-XXX-XXXX

FAX:0XX-XXX-XXXX

E-mail:xxxxx@xxxx.ac.jp

20XX 年 XX 月 XX 日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PCXXXX)

20XX 年 XX 月 XX 日 ver. 1.0.0JCOG プロトコル審査委員会承認

20XX 年 XX 月 XX 日 ver. 1.1.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認

20XX 年 XX 月 XX 日 ver. 2.0.0 改正 JCOG 効果・安全性評価委員会承認

0. 概要

(特定臨床研究の場合)本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。

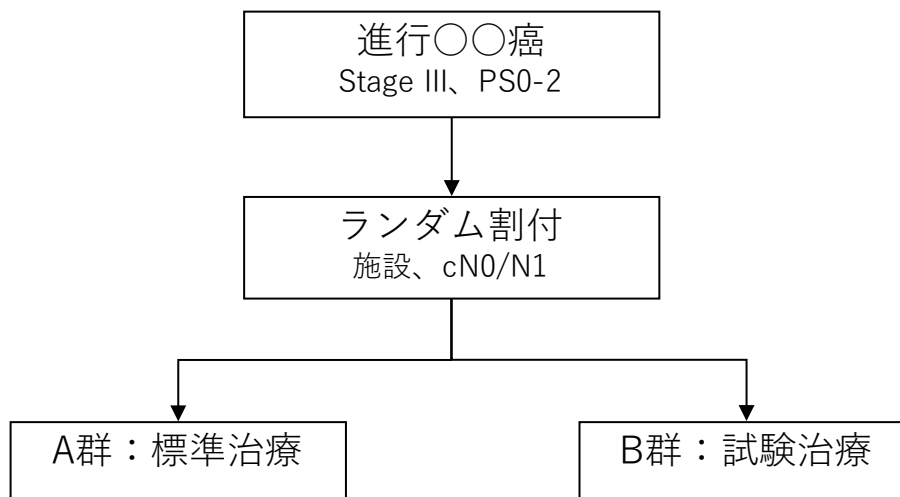
(努力義務研究の場合)本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に従って実施する。

研究名称:「試験タイトルを記載する」

平易な研究名称:「実施計画に記載する、平易な研究名称を記載する」

- 人を対象とする生命科学・医学系研究倫理指針に従う試験では以下を用いる
本試験は、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)に従って実施する。

0.1. シェーマ



0.2. 目的

本文の目的と同文にする。

エンドポイントも記述。

0.3. 対象

4.1.適格規準を記載する。除外規準は、試験特異的で特に重要な事項以外は不要。

※患者登録の際には「4.2.除外規準」を参照すること。

0.4. 治療

プロトコール治療の全体像、レジメンの骨子、使用薬剤と用量・投与法を示す。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:XXX 人

予定登録期間: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

0.6. 問い合わせ先

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、16.X.)

登録手順、CRF 入力など:JCOG データセンター(16.X.)

疾病等(有害事象)報告:JCOG 運営事務局/JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.X.)

目次

原則としてレベル2(例 1.1)までの目次を作成する。「0.概要」と「1.目的」の間に設ける。

0. 概要	5
0.1. シェーマ	5
0.2. 目的	5
0.3. 対象	5
0.4. 治療	5
0.5. 予定登録数と研究期間	5
0.6. 問い合わせ先	5
1. 目的	9
2. 背景と試験計画の根拠	10
2.1. 対象	10
2.2. 対象に対する標準治療	12
2.3. 治療計画設定の根拠	12
2.4. 試験デザイン	14
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	17
2.6. 本試験の分類と従う規制要件	18
2.7. 本試験の意義	18
2.8. 附随研究(試料解析研究を含む)	18
2.9. JCOG-バイオバンク・ジャパン(BBJ)連携バイオバンク	18
2.10. QOL 調査(実施する場合のみ)	18
2.11. 複数試験登録について(実施する場合のみ)	18
3. 本試験で用いる規準・定義	19
3.1. 病期分類規準(例)	19
3.2. 切除不能胃癌(例)	19
4. 患者選択規準	20
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	20
4.2. 除外規準	24
5. 登録・割付	27
5.1. 登録の手順	27
5.2. ランダム割付と割付調整因子	27
5.3. 多段階登録	28
5.4. 二次登録の手順(電話登録を許容する場合)	28
5.5. 登録終了の手続き	29
6. 治療計画と治療変更規準	30
6.1. プロトコル治療	30
6.2. プロトコル治療中止・完了規準	36
6.3. 治療変更規準	38
6.4. 併用療法・支持療法	42
6.5. 後治療	54
7. 予期される有害事象	55
7.1. 予期される有害反応	55
7.2. 有害事象/有害反応の評価	56

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	59
8.1. 登録前評価項目	60
8.2. 評価期間の定義(必要な場合のみ)	62
8.3. 治療期間中の検査と評価	62
8.4. 治療終了後の検査と評価項目	63
8.5. スタディカレンダー	65
9. データ収集	66
9.1. 症例報告書(CASE REPORT FORM:CRF)	66
9.2. 放射線治療品質管理・品質保証に関するもの	66
10. 疾病等(有害事象)報告(「臨床研究法」下で実施する試験の場合はこちらを用いる)	67
10.1. 重篤な有害事象と緊急報告の対象	67
10.2. 研究責任医師の報告義務と報告手順	68
10.3. 研究代表医師/研究事務局の責務	70
10.4. 参加施設(当該施設を含む)の研究責任医師の対応	71
10.5. 効果・安全性評価委員会の対応	72
10. 有害事象の報告(「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」下で実施する試験の場合はこちらを用いる)	73
10.1. 重篤な有害事象と緊急報告の対象	73
10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順	74
10.3. 研究代表者/研究事務局の責務	75
10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応	76
10.5. 効果・安全性評価委員会での検討	76
11. 効果判定とエンドポイントの定義(RECISTV1.1 対応)	78
11.1. 効果判定	78
11.2. 解析対象集団の定義	91
11.3. エンドポイントの定義	92
12. 統計学的事項	103
12.1. 主たる解析と判断規準	103
12.2. 有効性の解析	106
12.3. 安全性の解析	110
12.4. その他の解析	111
12.5. 中間解析	113
12.6. 最終解析	118
12.7. 予定登録数・登録期間・追跡期間	118
12.8. 試験早期中止	120
12.9. 試験早期中止後の手続き	121
13. 倫理的事項	122
13.1. 患者の保護	122
13.2. インフォームド・コンセント	122
13.3. 個人情報の保護と患者識別	126
13.4. プロトコルの遵守	128
13.5. 研究責任医師、実施医療機関の要件(「臨床研究法」下で実施する JCOG 試験)	128
13.5. 研究責任者、研究機関の要件(「生命・医学系指針」下で実施する JCOG 試験)	130
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)	130

13.6.	医療機関の承認(「生命・医学系指針」下で実施する JCOG 試験)	135
13.7.	プロトコルの内容変更について(「臨床研究法」下で実施する JCOG 試験)	136
13.7.	プロトコルの内容変更について(「生命・医学系指針」下で実施する JCOG 試験)	138
13.8.	本試験に関わる利益相反(COI)について(「臨床研究法」下で実施する JCOG 試験)	140
13.8.	JCOG 研究に関わる利益相反(COI)について(「生命・医学系指針」下で実施する JCOG 試験)	142
13.9.	補償について	143
13.10.	知的財産について	144
13.11.	本試験に関する情報公開	144
14.	モニタリングと監査	145
14.1.	定期モニタリング	145
14.2.	施設訪問監査	147
14.3.	不適合の管理(臨床研究法に従って実施する JCOG 試験)	148
14.4.	放射線治療の品質管理・品質保証活動(実施する場合)	149
15.	特記事項	150
15.1.	例:腫瘍縮小効果の中央判定	150
15.2.	病理診断の中央判定(病理中央診断)	150
15.3.	附随研究	150
15.4.	放射線治療品質管理・品質保証活動に関する副次的解析(実施する場合のみ)	150
15.5.	QOL 調査	150
15.6.	JCOG-バイオバンク・ジャパン(BBJ)連携バイオバンク	150
15.7.	複数試験登録について(実施する場合のみ)	150
15.8.	本試験の検査に関する業務委託(業務委託契約ありの場合)	150
16.	研究組織	151
16.1.	本試験の主たる研究班(資金源)	151
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	151
16.3.	JCOG 代表者	151
16.4.	研究グループとグループ代表者	151
16.5.	研究代表者(研究代表医師)	151
16.6.	研究事務局	151
16.7.	参加施設(実施医療機関)	152
16.8.	JCOG プロトコル審査委員会	152
16.9.	JCOG 効果・安全性評価委員会	152
16.10.	JCOG 監査委員会	152
16.11.	JCOG 利益相反委員会	152
17.	研究結果の発表と研究の終了	153
17.1.	論文および学会発表	153
17.2.	主要評価項目報告書・総括報告書	153
17.3.	研究終了	155
18.	参考文献	157
19.	付表 APPENDIX	157

1. 目的

- 2～3 行を目安に簡潔に試験目的を記述する。その際、対象集団 (stage)と評価する治療法を明確に表現すること。
- Primary endpoint、secondary endpoint(s)を記述する。
- Primary endpoint は試験の主要な目的のために評価する変数であり、secondary endpoint は試験の副次的な目的のために評価する変数である。Primary endpoint は通常一つであるが、secondary endpoint は複数設定してよい。必要登録数の算出には primary endpoint を用いる。
- 「エンドポイント(endpoint)」は、もともと「end」の「point」すなわち「終点」「ゴール」「目標」を指し、転じて「目的」の意味でも使われるが、臨床研究/臨床試験においては“outcome measure”(結果を測るものさし)の意味で用いられるため、JCOG では「エンドポイント」を「目的」の意味では用いない。

例 1) 第 III 相試験

遠隔臓器転移を有する(stage IV の)〇〇癌患者に対する XXX 療法の臨床的有用性を標準治療である YYY 療法とのランダム化比較にて検証する。

Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints は無増悪生存期間、有害事象発現割合とする。

例 2) 第 III 相試験

切除可能な臨床病期〇の〇〇癌患者に対する XXX 療法による術前補助化学療法が、標準治療である外科切除単独に対して優れていることをランダム化比較にて検証する。

Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints は無増悪生存期間、治癒切除割合、有害事象発現割合とする。

例 3) 第 II 相試験

遠隔臓器転移を有する(stage IV の)〇〇癌患者に対する XXX 療法の有効性と安全性を評価する。

例 4) feasibility study/pilot study

切除可能な臨床病期〇の〇〇癌患者に対する XXX による術前補助化学療法の有用性評価のための第 III 相試験の準備として、同療法の実施可能性を評価する。

2. 背景と試験計画の根拠

- 以下の内容について、他分野の研究者が理解できる平易な表現にて明確かつ簡明に記述する。
- 目標とする日本語レベルは新聞の日本語。美辞麗句や自画自賛は不要。主観的な表現は極力控え、具体的かつ客観的な記載に努める。
- 論文や学会抄録での報告内容を引用する場合、単に「・・と報告されている」という解釈のみ述べた曖昧な表現ではなく、報告されている数値(点推定値・区間推定値)も記載すること。ひとつの表の中や同一パラグラフの中で一連の研究結果の対比を示す場合、同じ単位で表記すること。例えば OS の MST の記載に「年」「月」「週」が混在することは避けること。

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

- 非専門家が読むことを前提として、対象疾患(当該がん種の疾患概念など)の説明、疫学的事項(疾患の頻度、増加・減少の trend など)、我が国特有の事情など、我が国における状況を中心に、可能なら諸外国との対比を含めて述べる。複数の臓器がん領域に渡る JCOG における当該試験の位置付け・重要性を示す上で、どの程度の common disease、あるいは rare disease なのかを示すことは必須であるため、省略不可とする。
- 試験の意義を非専門家に理解してもらう上で必要と判断される場合は、項タイトルを「疾患概念」や「疾患概念と疫学的事項」などとし、疾患概念の説明を加えること。

2.1.2. 臨床病理

- 対象がん種の主な組織型や試験の対象となる組織亜型などを説明する。

2.1.3. 病期分類

- 対象がん種で用いられる病期分類を説明する。

2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

- 2.1.3.のそれぞれに対する標準治療とその予後を簡潔に示す。標準治療の詳細は 2.2.に記載するので、ここでは読者が対象がん種の治療全体を把握するのに必要な簡単な記載でよい。

2.1.5. 腫瘍関連合併症

- 対象疾患に起因する特徴的な合併症、特に治療における患者管理において注意すべき合併症とその対処について説明する。治療による有害反応は 2.3.に記述すること。試験の対象とする stage での合併症について記述すればよい(stage I～ II 対象の試験において、まず stage IV のみでしか生じないものは記載不要)。
- 小細胞肺癌における SIADH、多発性骨髄腫における腎不全やアミロイドーシス、胃癌における潰瘍性病変からの出血、大腸癌による腸閉塞などが該当する。

2.1.6. 再発/増悪形式

- 根治的外科切除や標準治療により腫瘍が消失した後の再発形式や、腫瘍が縮小した後の増悪形式について主なものを記述する。再発時期について特徴があれば記述する(例:食道癌治療切除後の再発はほとんど3年以内にみられる。乳癌治療切除後の再発は10年以上経ってからみられることも稀でない、など)。これらの記載は無再発生存期間や無増悪生存期間、再発形式などをエンドポイントとすることの妥当性を判断する材料となる。
- 再発/増悪の診断における疾患特異的な問題点があれば記述する(例:胃癌の腹膜転移は腹水や腸閉塞が出現するまでは画像検査では診断が困難であるなど)。

2.1.7. 予後因子/予測因子

- 対象疾患で知られている予後因子(prognostic factor)や、再発や奏効についての予測因子(predictive factor、治療効果予測因子とも言う)を引用文献と共に記述する。ハザード比やオッズ比が文献に示されている場合はその点推定値や区間推定値(信頼区間)と共に表形式でまとめる。割付調整因子選択の妥当性の検討に必要である。

2.1.8. 対象集団選択の根拠

- 試験の対象となる stage の特定とその臨床像を記述し、「なぜこの対象としたか?」が判るように説明する。原則としてがん種と stage など、有効性のパラメータに大きく関連する因子について特定し説明する。

- 通常、背景の構成は、対象→標準治療→試験治療→評価であるため、対象集団選択の根拠はこの項に書くのが標準であるが、試験によっては、対象集団が、試験治療によるベネフィットが期待される集団として選択された場合には、試験治療に触れる前に選択の根拠を説明するのが難しいことがある。その場合には「本試験の対象」として、この項には大まかな記載のみを行い、詳細は「対象集団選択の根拠」として 2.3.項に記載してもよい。
- 説明した対象集団から、実際に個々の適格規準、除外規準で対象を絞りこんだ点についても記述する。年齢の下限(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。

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。

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。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。

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。

- 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。

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。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 現在の標準治療に至る治療開発の経緯

- 対象集団における現時点の標準治療が確立されてきた主たる経緯を概説し、現在の“state of the art”の治療が何か、その場合の予後(生存や再発などの有効性データ)、および現時点の標準治療での unmet medical needs(現在の標準治療で困っていること、足りないことは何か)について説明する。
- 複数のモダリティによる集学的治療が標準治療である場合、それぞれのモダリティの治療についての概略も記述すること。試験で実際に規定する手術手技などの詳細は原則として「6.1.3.外科的切除術」で記述する。試験の rationale に関係する場合はここで概略を記述する。
- JCOG では、「標準治療」を「科学的証拠に基づいて患者に第一選択として推奨すべき治療」と定義している (JCOG ポリシー01「基本規約」)。これは、がん種や stage 等で特定される、試験の対象集団に含まれる標準的なリスクの患者に第一選択として推奨すべき治療を意味する。高リスクの患者や併存症や臓器障害を有する患者も含めて「一律に適応すべき治療」を意味しない。この考え方は、「第一選択として推奨すべき治療」であっても当該患者にとってはリスクが高いと判断される場合に担当医の医学的判断により別の治療を選択することを否定するものではない。各グループはグループ会議等で、これを前提に議論して、「対象に対する標準治療」を決定すること。
- 標準治療が確立されていない場合はその旨を明記し、広く用いられている治療が何かを記述する。ランダム化試験の結果のみが“エビデンス”ではない。以下のうち、より上位のエビデンスが優先的に標準治療の決定に用いられるべきだが、上位のエビデンスが存在しない時には順次下位のエビデンスを用いて理論構築すべきである。「ランダム化試験の結果がない＝標準治療がない」ではないし、「エビデンスがない＝施設/医師の好みでなにをやってもよい」でもない。
 - ① 結論が同じ、複数のランダム化第 III 相試験の結果
 - ② 結論が異なる他の第 III 相試験がない、単一の第 III 相試験
 - ③ 結論が異なる他の第 III 相試験がある時の、自分たちで実施した第 III 相試験
 - ④ 自分たちで実施した検証的な非ランダム化試験(単アーム試験)
 - ⑤ 自分たちの臨床試験がない状況での、海外の第 III 相試験
 - ⑥ 臨床試験がない状況での、コミュニティのコンセンサス
 - ⑦ コンセンサスがない状況で、理論的に最善と考えられる治療
- ほとんどの試験において、それを計画するのに主として参照した過去の研究(key trial(s))があるはずである。計画する試験が第 II 相試験であっても第 III 相試験であっても、試験計画の時点で標準治療を決めた(いくつかの)第 III 相試験が存在するはずである。そのような key trial(s)についてここで試験デザインや主な有効性・安全性のデータ(数値)を記述する。複数の key trials がある時は表にして見やすくするなど配慮すること。

2.2.2. 本試験の標準治療レジメン

- 第 III 相試験またはスクリーニングデザインのランダム化第 II 相試験における標準治療群の治療レジメンについて説明する。総論的な説明は 2.2.1.で行い、本試験用に加えた工夫や詳細な条件についてここで根拠と共に説明する。本試験の標準治療レジメンにより期待される効果と予期される有害反応について記述する。

2.3. 治療計画設定の根拠

- 「2.3.1. 薬剤」、「2.3.2. 外科切除術」、「2.3.3. 放射線治療」は、記載の論理の流れによっては「2.2.1. 現在

の標準治療に至る治療開発の経緯」または「2.3.4. 本試験の試験治療」に盛り込んでよい。

2.3.1. 薬剤

- 試験治療レジメンに含まれる薬剤の作用機序や特徴、臨床試験の有効性データを中心に薬剤選択の根拠となった情報を記述する。薬剤別の有害反応データの詳細は「7. 予期される有害反応」で記述するが、リスク/ベネフィットバランスの考察を左右するような主な毒性はここで記述する。
- 試験で用いる薬剤が、対象疾患に対して適応が承認されているかどうか、および承認されている用法・用量も薬剤毎に記述する。適応がない薬剤を用いる場合や承認用法・用量以外の用法・用量を用いる場合は臨床研究法上の「特定臨床研究」となるため、その旨を明記し、臨床研究法に対応した記載とする。
- 一般名称(国内外で未承認の場合は開発コードを記載すること)
- 販売名(海外製品の場合は国名も記載すること)

2.3.2. 外科切除術

- 外科的手術手技の評価やプロトコル治療に外科切除を含む集学的治療の試験の場合、試験で用いられる手術手技について説明する。手術手技の評価を目的とする場合は、切除範囲や郭清範囲等をシェーマを用いて図示するなど、可能な限り非専門家にも理解できるよう工夫する。シェーマを含む詳細記述は、rationaleを示すのに有用と思われる場合はここに、そうでなければ「6.1.3. 外科的切除術」に配する。
- 術前化学療法(放射線治療)+切除術の場合、化療後や放治後に手術を行うことで合併症のリスクが高まる可能性があることに言及し、(データがあればデータを示す)それがリスクとベネフィットのバランスで考えた場合に試験の rationale を損なわないことを説明する。

2.3.3. 放射線治療

- 放射線治療の照射法や線量自体の評価を目的とする場合や、プロトコル治療に放射線治療を含む集学的治療の試験の場合、線量や照射野の規定・放射線治療計画の決定根拠などを説明する。
- 照射野はシェーマを用いて図示することが望ましい。照射野が rationale を示すのに有用と思われる場合はここに、そうでなければ「6.1.2. 放射線治療」に記載する。
- 化学放射線療法の場合、化学療法と放射線治療の併用によって増強する毒性についても言及する。データがある場合は提示すること。

2.3.4. 本試験の試験治療レジメン

- 治療レジメン設定の根拠について述べる。過去の同一レジメン・類似レジメンの臨床試験における有効性(生存、再発、奏効割合など)・安全性(一般的な毒性と重篤な有害事象)のデータを詳細に記述する。第 III 相試験の場合はそのレジメンを評価した第 II 相試験のデータ、第 II 相試験の場合はそのレジメンを評価した第 I 相試験のデータを特に詳細に記述する。第 III 相試験や複数の治療レジメンからなる第 II 相試験では治療レジメン毎に記載する。
- 試験治療により期待される効果と予期される有害反応について記述する。
- 複数のモダリティによる集学的治療が試験治療である場合、それぞれのモダリティ毎に章を分けて記述することが望ましい。
- JCOG や JCOG 以外のグループで、本試験の継続や解釈に影響を与え得るような試験が計画、実施されている場合には、その内容を記述する。
- 入院治療と外来治療の別も、その根拠と共に記述する。オプションとしては、「必ず入院にて行う」、「入院治療を原則とするが外来治療も可とする」(ただしこの場合適切な来院間隔を治療計画の中に示すこと)、「第 1 コースは入院とするが、第 2 コース以降は外来通院治療も可とする」、「入院治療・外来通院治療の別は問わない」などが考えられる。
- 複数の臨床試験の報告を紹介する際には、全生存期間(中央値 Median survival time: MST や 5 年生存割合)、奏効割合、毒性の程度や頻度などは文章で羅列せず、可能な限り表形式でまとめ、本文中に挿入する。

例)

・表 2.3.4. に示すごとく、化学放射線療法と放射線単独治療のランダム化比較試験の報告によれば・

表 2.3.4.

報告者	報告年	薬剤	照射量(cGy)	CR 割合	2 年生存割合
Araujo et al. ⁶⁾	1991	5FU/MMC/cisplatin	5,000/5,000	75% vs. 58%	38% vs. 22%
Herskovic et al. ⁷⁾	1991	5FU/cisplatin	5,000/6,400	73% vs. 60%	38% vs. 10%

Roussel et al. ⁸⁾	1988	MTX	5,600/4,500	記載なし	12% vs. 6%
------------------------------	------	-----	-------------	------	------------

2.3.5. 標準治療と試験治療のリスク/ベネフィットバランスのまとめ

- ここでは試験治療が標準治療と比べて toxic new であるか、less toxic new であるかが判るようにリスク/ベネフィットバランスに関する要約を示す。冗長になることを避けるため、前項までの記載をそのまま再掲はしない。表にしてわかりやすく示すことは可。また、「まとめ」なので前項までに記載のない新しい情報を記載することは不可。臨床試験を行う意義は、「2.6.本試験の意義」に記載する。
- 優越性試験の場合は試験治療のデメリットの大きさ、非劣性試験の場合は試験治療のメリットについて記載する。

2.3.6. 後治療

- 当該疾患に対してプロトコル治療終了後に予想される後治療(1st line の試験の場合、2nd line として予想される治療)を、エンドポイントに対する影響の考察と共に述べる。エンドポイントの選択が適切かどうかの判断材料となる。
- 後治療を規定しない場合、する場合、それぞれの根拠を述べる。

2.4. 試験デザイン

- ここでは、試験目的で掲げた臨床的疑問(clinical question)に答えを出すために、本試験の対象をどのように設定し、その対象に対してどういう指標で臨床的ベネフィット(clinical benefit)を測ることにしたかというエンドポイントの設定根拠と、それがどれくらいの値になれば新たな標準治療とみなせる、または第 III 相試験に進む価値があると判断することにしたのかという判断規準(decision criteria)を記述する。
- 以下の項目について、第 3 レベルの章に分割して記述の中に盛り込むことが望ましい。

2.4.1. 計画されている第 III 相試験デザイン(第 II 相試験の場合)

- 集学的治療の第 II 相試験の場合、試験デザインの妥当性を検討するには、その試験で positive な結果が得られた場合に予定されている第 III 相試験のデザインの情報が必要であるため、第 III 相試験で予定されている対照群の治療(標準治療)や primary endpoint などの試験概略を示す。
- 第 III 相試験では本項は不要。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

- エンドポイントの設定根拠について記載する。特に、第 III 相試験で全生存期間以外を primary endpoint にする場合や、第 II 相試験で奏効割合以外を primary endpoint にする場合は、その妥当性を説明すること(true endpoint として用いる時には測られる患者のベネフィットについて記載し、surrogate endpoint として用いる場合には OS に対する surrogacy について記載する)。

例)第 III 相試験:全生存期間・非劣性

本試験は切除可能胸部食道癌を対象とし、標準治療である開胸食道切除手術に対して、胸腔鏡下食道切除術の非劣性を検証することを目的とした第 III 相試験である。胸腔鏡下食道切除術は短期・長期の安全性については開胸食道切除手術に優ることが期待できるが、有効性においては劣る可能性もあり、両術式の優劣を決定するには安全性と有効性のバランスの総合評価が必要であり、全生存期間による評価が最も適しており、かつ、食道癌において全生存期間の surrogate endpoint となる指標は確立していないことから、真の endpoint である全生存期間を primary endpoint とした。

例)第 II 相試験:無病生存期間・優越性

本試験の primary endpoint は無病生存期間(DFS: Disease-free survival)とする。

Sargent らは、大腸癌術後補助化学療法 18 のランダム化比較試験の統合解析を行い、大腸癌の術後補助化学療法の臨床試験において、無病生存期間が全生存期間の surrogate endpoint として妥当であることを示した。この統合解析では 3 年無病生存割合の点推定値が 5 年生存割合の点推定値とほぼ一致することも示されており、primary endpoint を無病生存期間とし、3 年の追跡期間の後に主たる解析を行うことの妥当性を示している。なお、この統合解析では無病生存期間における二次がんの定義が試験毎に異なることから二次がんをイベントとせず再発・死亡のみをイベントとした無病生存期間(JCOG での無再発生存期間に相当)の surrogacy を示している。この統合解析の結果のみをみれば JCOG の標準定義における無再発生存期間を全生存期間の surrogate endpoint として用いるべきであるが、多くの大腸癌の術後補助化学療法の臨床試験では二次がんもイベントに含めた無病生存期間が用いられている。本試験では JCOG0205 や米国 NSABP の定義と同じく、あらゆる二次がんをイベントに含んだ無病生存期間を primary endpoint とするが、

これは主な転移形式のひとつである肺転移において、肺原発の二次がんであるか肺転移であるかの区別がつきにくいことが主な理由である。なお、無病生存期間の定義の中には大腸の多発癌のみをイベントにする定義もあるが(MOSAIC 試験等)、この定義では肺原発と肺転移の区別がつきにくいという問題は解決されない。Sargent らの統合解析で二次がんをイベントから除いた理由も試験毎に定義が異なることが理由であるため、本試験では JCOG の標準的な定義に従った、あらゆる二次がん(ただし carcinoma in situ や粘膜内癌は除く)をイベントに含めた無病生存期間を primary endpoint に設定した。ただし、無再発生存期間も secondary endpoints のひとつとして算出する。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

- 臨床的仮説(clinical question)と判断規準(decision criteria)を明記する。第 III 相試験の場合、優越性試験か非劣性試験かの区別を明記し、非劣性試験の場合は非劣性での判断を行うことの妥当性の根拠(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。

例)第 III 相試験(優越性試験)

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。

- 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。

例)第 III 相試験(優越性試験)

従って、本試験では 5 年生存割合として XX%の上乗せ効果を期待することとし、両群の全生存期間の真の差が 5 年生存割合で XX%に相当する差より小さければ、臨床的に意義なしと判断することとした。

以上のパラメータを用いて後述(「12.7. 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。

統計記載時、12 章の記載を以下にコピーペーストすること

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

- 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

例)

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。

2.4.4. 患者登録見込み

- 当該疾患に対する過去の試験の登録状況や予測集積状況を示し、予定登録期間内に予定登録数が集積可能であることを述べる。過去の試験の登録実績ではなく診療患者数に基づいて見込む場合には、当該がん種の診療患者数、うち本試験の対象病期の患者数、うち本試験の適格患者数(または適格である割合)を示し、それに見込み同意取得割合を掛けて年間見込み登録数を算出する。

*当該グループの JCOG 試験による登録実績がある場合はそれを最優先する。

- 同一疾患に対して当該グループで他に臨床試験を行っている場合は、その試験と対象が重複しないことを明記する。やむを得ず重複する場合はその旨を説明すること。JCOG の試験でなくても当該グループの参加施設が参加している他の大きな試験(製造販売後臨床試験など)がある場合は、それとの関係も記述する。

2.4.5. 割付調整因子設定の根拠

- ランダム化試験で動的割付* (最小化法など) を行う場合、動的割付の際に調整する因子と、その選択根拠もここで記述する。
*従来、割付層別因子と呼ばれていたが、正しい呼称ではないため JCOG のプロトコルでは用いない。
「5.2.ランダム割付と割付調整因子」の解説参照。ただし慣習的な使用や学会発表においてはその限りではない。
- 割付調整因子に含める必要があるのは、もし大きく偏った場合に primary endpoint に影響して治療効果の差を正しく評価できなくなったり解釈を困難にしたりする因子である。従って、ここでは全生存期間が primary endpoint である第 III 相試験においては過去の全生存期間に関する予後因子のエビデンスが述べられ、無再発生存期間が primary endpoint である第 III 相試験においては再発に関する予後因子のエビデンスが述べられる必要がある。「2.1.7.予後因子/予測因子」の記載を受けて、2.1.7.で述べた予後因子のうち、どれを採用したかを根拠と共に述べるのが望ましい。2.1.7.で示したハザード比やオッズ比の数値を再掲する必要はない。
- 割付調整因子に含めるか否かは、「治療群間で primary endpoint に差がない」という帰無仮説が正しい状況において考えることを優先すべきであり、これは臨床試験の方法論が α エラーの制御を β エラーの制御より優先する枠組みであることに起因する。つまり、primary endpoint が全生存期間である場合には、治療群間に全生存期間で差がないことが真実である場合に、ある因子の分布が群間で偏ったために見かけ上の全生存期間の差が生じる状況(交絡)、すなわちその因子が全生存期間について予後因子である状況が該当する。一方、ある因子が治療効果予測因子であるということは、治療群間で全生存期間に差がある、または差があるサブグループが存在するという、対立仮説が正しいという状況に対応した考察である。「 α エラーの制御を β エラーの制御より優先する」という立場に立てば、治療効果予測因子の候補となる因子は割付調整因子とする優先順位は予後因子よりも低いことになる。以上より、割付調整因子とすべき因子の候補が複数ある場合には、「予後因子」を「治療効果予測因子」よりも優先させることになる(ただし、予後因子の影響の大きさ、治療効果予測因子の影響の大きさの如何によっては、予後因子を差し置いて治療効果予測因子を採用する可能性がないわけではない)。
- 「割付調整因子はいくつまで許容されるか?」は試験計画時によく出される質問である。JCOG 標準としている最小化法では、調整因子の数が多くとも技術的には対応可能である。しかし、割付調整をする際に確率的な要素を導入してはいるものの、ある因子について偏りを小さくするための割付調整を行うことで、他の因子の群間での偏りを助長する可能性が常にある。既知の因子で偏りが生じた場合には解析の際に事後的に調整することも可能であるが、未知の因子・測定されていない因子で偏りが生じたとしても我々はそれを知ることができない。割付調整因子が多すぎることに對する懸念が未知の因子に偏りが生じることであるため、割付調整因子がいくつまでなら大丈夫でいくつを超えると望ましくないかを定式化することは不可能である。以上を踏まえた上で、それでもなんらかの目安はあった方がよいとの考察の下、JCOG では SWOG が経験に基づいて適切としている「割付調整因子は 3~4 つまで」を標準とする。
- なお、割付調整因子の数、割付調整因子の層の数を決める際には、主たる解析での解析方法との対応についても考慮が必要である。JCOG では検証的なランダム化比較試験の主たる解析手法の標準を割付調整因子を用いた層別ログランク検定としており、この方法は各層毎に検定を行うわけではなく試験全体で一つの検定を行う方法ではあるものの、割付調整因子の数や割付調整因子の層の数が多いことが理由で複数の割付調整因子の組み合わせで構成される各層毎の被験者数・各層毎に観察されるイベント数が少ない場合には解析上支障が生じ得る。そのような場合には、層別ログランク検定を行う際に割付調整因子の複数の層を併合して解析を行う、または、相対的に影響が少ないと考えられる因子を用いずに解析を行うなどの対応方針を主たる解析実施前に定めることになる。そのため、計画段階でこれらの状況についても検討の上、割付調整因子および各因子の層の定め方を決める必要がある。

1) 施設

- 第 III 相試験では特に理由がない限り調整因子に含める。

例)

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整は JCOG における標準となっている。

2) β 2-MG, CRP によるリスクグループ(例)

β 2-MG, CRP の組み合わせによるリスクグループの報告(下表)に基づき、Low/Intermediate/High の 3 カテゴリーとする。

Risk group	条件	生存期間中央値
Low	β 2-MG < 6 mg/dL かつ CRP < 6 mg/dL	54 か月
Intermediate	β 2-MG、CRP いずれかが ≥ 6	27 か月
High	β 2-MG ≥ 6 かつ CRP ≥ 6	6 か月

2.4.6. 病理中央診断について

- 病理中央診断を行う研究においては、対象がん種の病理診断上の特性(例: 診断の困難性、施設診断のバラツキの現状など)と病理中央診断が必要な理由、および中央診断を行う項目の概要を記述する。

2.4.7. 効果の中央判定について

- 腫瘍縮小効果等の中央判定を行う研究においては、対象がん種の画像診断上の特性(例: 診断の困難性、施設診断のバラツキの現状など)と中央判定が必要な理由、および中央判定を行う項目の概要を記述する。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

- 試験の登録患者が本試験に参加することによって生じると予想される利益と不利益を記述する。記述内容は説明文書と不整合がないよう注意すること。
- 通常、「予想される(expected)」は、好ましいものか好ましくないものを問わず「エビデンスをもって予想できる」の意であり、「予想される有害事象」はこの意味で用いられる。一方、ここで言う「予想される foreseeable/ anticipated」とは、必ずしもエビデンスがあるもののみに限らず、論理的に推定・推察し得る利益や危険も含まれる。

2.5.1. 予想される利益

- 本試験に参加することで、登録患者が得られると予想される利益(benefit)について記述する。
- 患者が試験に参加することで特別な診療上の利益は生じない場合、そのことを明記する。
- ただし、研究費で購入して配布する薬剤を用いるような場合を除き、通常の JCOG 臨床試験では標準治療またはその可能性のある治療法のオプションが行われる。試験の治療レジメンで用いる薬剤はいずれも市販薬剤であり、薬剤費を含む診療費はいずれも患者の保険より支払われるため、患者が試験に参加することで特別な診療上の利益は生じないのでそのことを明記する。

例)

本試験で用いる薬剤はいずれも本試験の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

- ここでは、患者が試験に参加することで予想される不利益とそのリスク(害を被る可能性/確率)を要約し、それに対してリスクを最小化するために取られたデザイン上の工夫や有害事象に対する対策の主なものを示す。まず本試験特有の工夫を示す。プロトコル治療に伴う有害事象の詳細は 2.2.と 2.3.に記載してあるため、ここでは日常診療で標準治療を受ける場合に比して増大すると予想される不利益について記載する。日常診療では行われない検査を行う場合や日常診療よりも検査の頻度が高まる場合は不利益とみなして記載する。日常診療における危険と不利益と同等と予想されるのであれば、その旨記載する。

例)

A 群 B 群ともに行われる手術、HD-MTX 療法、放射線治療等は通常の保険診療として行われるものであり、日常診療に比して特別な危険や不利益が生じるわけではない。手術後の化学療法と放射線治療による毒性のうち、放射線治療の急性期の有害反応は照射に伴う脳浮腫であり、嘔気、嘔吐が出現することがある。遅発性障害として脳萎縮に伴う記憶力障害などの知的機能障害や、主に血管内皮細胞の障害に起因すると考えられている脳実質の脳壊死などが挙げられる。特に後者は周囲の脳浮腫を伴い、画像診断上、腫瘍の再発と区別が付きにくいことも多く手術的摘出を要することもある。B 群で付加される TMZ による有害反応は、投与直後から数時間以内出現する嘔気、嘔吐、数週間後に出現する骨髄抑制などがある。白血球減少、血小板減少などの骨髄抑制は TMZ の次の投与の量・時期にも影響を与えるものである。また、時に肺線維

症や Pneumocystis 肺炎などの呼吸器障害を来すこともある。これらが試験に参加することで増大するリスク・不利益とみなせる。

- 次に、JCOG 試験一般として、定期モニタリングにより、定期的に毒性の程度や頻度がチェックされ、予想されるレベルを超えていると判断される場合は試験早期中止を含む試験計画の変更が検討されることや、予期されない有害事象は JCOG の安全性情報報告システムに従って報告、審査され、必要に応じて施設への情報伝達が行なわれるなど、本試験において、患者のリスクを最小化する努力が最大限行われていることを主張する。

例)

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターすると共に、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には「JCTN-有害事象報告ガイドライン」、「JCOG 臨床安全性情報取扱いガイドライン」、および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

2.6. 本試験の分類と従う規制要件

- 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。

2.7. 本試験の意義

- 本項には、本試験を行うことにより得られる知見の重要性を主張する記述を総括的に記述する。すなわち、将来の患者に対するベネフィットに関して本試験が貢献しうる点を主張する。ただし、「非常に意義は大きい」や「極めて重要である」といった自画自賛は避けること。
- 特に第 III 相試験の場合は、positive results が得られた時のインパクトだけでなく、negative results に終わった際にも重要な知見となり得ることを記述すること。言い換えれば、negative results に終わった時に有用な臨床的結論が得られない第 III 相試験は social/scientific value が低いと言える。

2.8. 附随研究(試料解析研究を含む)

- 試料解析研究を含む附随研究を行う場合は、JCOG ポリシーに従い本プロトコルとは別に附随研究実施計画書を作成する。このため、本章では当該研究が本試験に及ぼす影響と利点・欠点を中心に記述する。
- プロトコル立案・作成時点では計画されていない場合は、その旨を明記すること。

2.9. JCOG-バイオバンク・ジャパン(BBJ)連携バイオバンク

- プロトコル立案・作成時点で全 JCOG 試験共通のプロトコルに基づく JCOG-BBJ 連携バイオバンクでの血液試料(DNA・血漿)のバンキング(以下、「共通バンキング」と呼ぶ)への参加の意志を明記すること。

2.10. QOL 調査(実施する場合のみ)

- QOL 調査を行う場合は、JCOG ポリシー「QOL 調査」に従うこと。
- 本章では、QOL 調査を実施する理由、使用する評価尺度(例:FACT-L、EORTC-QLQ-C30 等)と評価項目、QOL 調査を実施するための組織・体制について簡潔に記載する。
- 詳細な手順等は、15.特記事項に記載すること。

2.11. 複数試験登録について(実施する場合のみ)

- 本試験以外に競合する臨床試験が実施され、複数試験登録に関する規定を設ける場合の取扱いは、JCOG ポリシー「患者登録と登録患者情報の収集」に従うこと。
- 他の臨床試験との複数試験登録を許容する場合、本章にその理由について簡潔に記載する。
- 複数試験登録を実施する場合の詳細な手順は、15.特記事項に記載すること。

3. 本試験で用いる規準・定義

- 試験の対象集団を規定する上での stage や疾患の程度・拡がりを診断する規準を記載する。
- 原則として、患者選択(適格規準)や割付調整因子、治療前評価項目に関係する規準や定義が該当する。「切除不能胃がん」、「進行乳がん」、非ホジキンリンパ腫における International Prognostic Index などが例としてあげられる。効果判定規準はこの章ではなく「11.1. 効果判定」に記載する。エンドポイントの定義はこの章ではなく「11.3. エンドポイントの定義」に記載する。
- 診断規準名称が同じであっても原著と変法の違いや、日常用いている版などが施設や研究者により異なることがしばしばあるため、診断規準や規約の名称のみでなく、バージョンを明記すると共に、試験で用いる実際の定義の内容(要約・抜粋可)を文章または表で記述すること。試験で用いない stage の定義は省略してもよい。
- 略語は初出時にスペルアウトする。必要であれば、3 章に略語表を入れてもよい。

記載例

本試験では組織分類は「〇〇癌取り扱い規約第 X 版」に従う。病期分類は「UICC TNM 悪性腫瘍の分類 第 X 版 XXXX 年度版(UICC-TNM 第 X 版)」に従う。

※取り扱い規約での TNM 分類と区別するため、UICC による TNM 分類の場合は「UICC-TNM」と表記する。

3.1. 病期分類規準(例)

病期分類(staging)には UICC TNM 悪性腫瘍の分類 第 X 版 XXXX 年度版(UICC-TNM 第 X 版)を用いる。

	N0	N1	M1
T1	I	II B	IV
T2	II A	II B	IV
T3	II A	III	IV
T4	III	III	IV

T1: 腫瘍浸潤が粘膜固有層または粘膜下層にとどまる

T2: 腫瘍浸潤が固有筋層にとどまる

T3: 腫瘍浸潤が食道外膜に及ぶ

T4: 腫瘍浸潤が食道周囲臓器に及ぶ

N0: 所属リンパ節転移なし

N1: 所属リンパ節転移あり

M1: 遠隔転移

ただし、主病巣が胸部下部食道の場合の腹腔リンパ節転移、主病巣が胸部上部食道の場合の頸部リンパ節転移は M1a(旧規約の M1 LYM)として stage IV に分類する。

3.2. 切除不能胃がん(例)

以下の①～③をすべて満たすものを「切除不能胃がん」とする。

- 臨床所見または手術所見により stage IV と診断される。ただし、腹腔細胞診(CY1)のみにより stage IV となる場合は含まない。(3.1.の表の網掛け部分が該当)
- 画像診断を含む臨床所見にて手術適応がないと判断された非手術例、または胃切除術(試験開腹も含む)を行ったが根治度 C に終わった手術例。
- 胃原発巣からの内視鏡生検にて組織学的に腺癌と診断されている。

4. 患者選択規準

- 適格規準と除外規準に分けて、選択規準を規定する。
- 試験の結果、治療法の有効性が示された場合にその治療を適用することが妥当とみなせる対象集団を規定するものが適格規準 (inclusion criteria) であり、外的妥当性 (external validity) すなわち一般化可能性 (generalizability) に関連する。
- 一方、適格規準で示される対象集団には属するが、治療のリスクが高いために試験に組み入れることが倫理的でないか (倫理的側面)、試験に必要な有効性・安全性の評価に影響を及ぼすと判断される対象を除外する (科学的側面) 条件を規定するものが除外規準 (exclusion criteria) であり、科学的側面としては内的妥当性 (internal validity) すなわち比較可能性 (comparability) に関係する。例えば、適格規準をすべて満たすが心筋梗塞の既往を有する患者の場合、将来、試験の結果が得られて新しい標準治療となった治療を、心虚血に注意しながらそうした患者に行うことは正当化される。しかし、そうした患者を試験に組み入れることにより、その患者が心筋梗塞で死亡した場合には、対象疾患であるがんに対する治療効果の正しい評価に影響を及ぼし得るために試験からは除外するべきと考えるのである。
- 対象集団の設定すなわち患者選択規準は、「試験の目的」、「エンドポイント」、「治療内容」と密接に関連する。狭すぎる選択規準の試験結果は特定の患者集団にしか適用できないものとなる (一般化可能性が低い) し、逆に広すぎると治療効果が期待できない患者が多く含まれることとなって治療効果の差が薄まってしまう (内的妥当性が低い)。試験の目的である治療効果の評価に適切な集団を選択する適格規準を設定しなければならない。またエンドポイントの評価ができない患者 (測定可能病変がない) や、規定のプロトコール治療の一部があらかじめ行えないことが判っている (髄液注入療法を含む治療レジメンの試験におけるクモ膜下出血の既往など) 患者が適切に除外される適格規準、除外規準を設定する。
- 一般化可能性/外的妥当性について、「特定の施設に限って試験を行った場合、その結果は日本全体には外挿できないことから標準治療とは言えないのではないか」といった質問を受けることがある。例えば、手術手技の試験において、技術認定を受けた外科医に術者を限るといった場合が挙げられる。こうした制限を設けることは、まだ一般には普及していない難度の高い新しい技術を要する実験的治療に伴う患者リスクを最小化するという倫理的側面が第一義であるが、その新しい技術が有効性で真に優れたものである時に、技術が未熟な術者が加わることでその技術の真の有効性が正しく評価されないという科学的側面 (比較可能性/内的妥当性) もある。また、試験によってその技術の有用性が検証された場合には、その治療を行うことが患者にとってはベネフィットになるのだから、訓練・教育を推進して均てん化することにより当該技術は「患者に第一選択として推奨すべき標準治療」となり得るし、そうすべきである。広く普及させることが困難な場合は、例えばがん診療連携拠点病院に患者を集約するなどの対策を講じるべきである。いずれにせよそれは当該疾患の専門家集団による試験後の努力・活動の問題であって、「一定レベルの技術を有する特定の施設に限って試験を行うこと」を妨げる理由にはならない。JCOG では「日本全国どこでもできる治療」を標準治療とするというスタンスを取らない。
- 適格性 (適格・不適格) の分類については「14.1.2. 適格性 (適格・不適格)」を参照のこと。

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準 (組み入れ規準)

- 以下の項目について、**他分野の研究者が理解できる**平易かつ明確な表現を用いて記述する。
- 可能な限り客観的な表現を用いること。「～と思われる」、「～と判断される」などは不可。
- 登録システムは曖昧さを許さないため、特に「かつ (and)」「または (or)」を明確に記述する。(「注記事項」の 3) も参照)
- 「原則として」や、「ただし…ならば可能」などの例外事項は不可。
- 1 文をなるべく短くし、1 文に 2 つの条件が含まれないように記述する。
「組織学的に確認された胸部食道扁平上皮癌」は不可。
「胸部食道癌 (主占居部位が Ut、Mt、Lt のいずれか)」と「内視鏡生検にて組織学的に確認された扁平上皮癌」のように分ける。
- 二重否定表現 (否定の否定) は避ける。
- 各条件には 1) からの連番を付ける。
- 検査日の許容範囲に関する規定: 安全性に関する評価項目で日単位で変動し、かつ軽微な侵襲のものは

「4.1. 適格規準(組み入れ規準)」で検査日の期限を規定し許容範囲を設けない。期限を超えた場合は不適格とする。その他の検査は「8.1. 登録前評価項目」で検査日の期限を規定し、許容範囲を設けてもよい。許容範囲の中であれば逸脱と扱い、不適格とはしない。

1) 疾患(がん種): Disease

- 組織学的サブタイプを特定する場合は明記する。
- 組織学的(細胞学的)診断の有無と許容される方法・検体の規定を明記する。

例) 胃原発巣からの内視鏡生検にて組織学的に腺癌と診断されている。

2) 疾患の拡がり・程度: Extent of disease

- stage や小細胞肺癌の LD/ED、乳癌や胃癌の進行/再発の別などは、「3.本試験で用いる規準・定義」で定義すること。
- 診断の方法や検体(切除材料の病理診断の要否、臨床診断の許容範囲など)
- 画像診断による staging の場合、許容される検査方法(例: CT または MRI)を規定する。造影の有無、および造影が不可能な場合や造影剤使用拒否の場合に単純を許容するかどうか「8.1. 登録前評価項目」に合わせて規定する。また、検査日の期限も含めて「8.1. 登録前評価項目」で規定する。
- リスクグループなど特定の分類を用いる場合は、その定義を明記(例: リスクファクターの項目、項目数と属するグループ)。
- 脳転移の記載例

例) 中枢神経症状を伴う脳転移および髄膜転移のいずれも有さない。

3) 年齢: Age

- 〇歳以上(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「〇歳以下」で規定すること(「〇歳未満」は不可)。

例) 登録日の年齢が 16 歳以上である。

4) PS: Performance status

- ECOG performance status score を用いて規定する。
- 分子標的薬をプロトコル治療として用いる場合は、薬剤にもよるが、細胞傷害性抗がん薬を用いる場合よりも緩めて規定できないか検討すること(例: PS 0-2)

例) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0 または 1 である(PS は必ず診療録に記載すること)

例) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0-2、または腫瘍による神経症状のみに起因する PS 3 のいずれかである(PS は必ず診療録に記載すること)

5) 病変の評価可能性: Measurability

- 測定可能病変の有無の別およびその定義を明確に規定する。
- 測定可能病変の有無を問わない場合はその旨を明記する。
- 「評価可能病変」は用いない。

例) 測定可能病変を有する(測定可能の定義は 11.1.2.を参照)。

例) 測定可能病変の有無は問わない。

6) 前治療の規定: Prior treatment

- 試験の対象となるがんに対する前治療の規定なのか、既往疾患としての他のがんに対する治療も含む規定であるのかを明確に区別して記載する。

- 適格規準で前治療の規定を加えるのは、
 - ① 予後や治療への response が異なるために当該疾患に対する既治療例を除く
 - ② 抗がん薬の蓄積毒性を考慮し、当該疾患に限らず他のがん種に対する既治療例も除く
 という 2 つの観点による。治療レジメンが比較的短期のもので、薬剤の総投与量が少ない場合(例: 2 コースの化学放射線療法)や、試験で用いる薬剤の予期される毒性と過去の抗がん薬や放射線治療による蓄積毒性との因果関係がないことが知られている場合(血液毒性が弱い薬剤など)は、①の当該疾患に対する規定のみが妥当な場合もあるが、それ以外の場合は②の観点からの、「他のがん種に対する化学療法や放射線治療の既治療例も除く」ことが妥当である場合が多いと思われる。シスプラチンやドキソルビシンのように毒性の発現に累積投与量の閾値があるような場合は、許容累積投与量を明記する。
- ホルモン療法(内分泌療法)の既往の他、疾患や治療レジメンによっては分子標的薬についても既往の有無を明記する。

例) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、ホルモン療法、分子標的薬いずれの既往もない。
- がん種やプロトコル治療の内容に応じて、許容される/許容されない前治療を特定して規定してもよい。

例) 他のがん種に対する治療も含めて胸部への放射線治療の既往がない。
- 特定の前治療からの治療休止期間を設ける場合、月でなく「日」または「週」で規定し、その期間が明確となる表現を用いること。

例) 術後補助化学療法後の再発の場合、補助化学療法最終治療日より再発確認日までの期間が 24 週(168 日)以上である(最終投与日の 24 週後の同一曜日の再発は可)。

例) 脳転移に対する治療歴がある場合、登録 4 週(28 日)以上前に治療が終了しており、登録までに脳転移による症状の悪化がない。治療後、登録前に脳 CT/MRI を行った場合には脳転移の増大がないことが確認されている。
- 7) 既往疾患・併存疾患に関する制限事項: Prior or concomitant disease (ある場合)
- 8) 併用薬・併用療法に関する制限事項: Prior or concomitant treatment (ある場合)
 - 試験で用いられる薬剤との相互作用が知られている薬剤があり、相互作用により予期される有害事象が重篤なものである場合は、除外規準でなく適格規準として制限事項を記載する。そうした薬剤は試験結果を日常診療に適用する際にも制限事項となる(外的妥当性に関係する)ためである。
- 9) 臓器機能(臨床検査値): Laboratory tests

例) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。

 - 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 $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ (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 $\text{AST} \leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑦ $\text{ALT} \leq 100 \text{ U/L}$
 - ⑧ クレアチンクリアランス* $\geq 50 \text{ mL/min}$ (クレアチンクリアランス計算値は必ず診療録に記載すること)
 - ⑨ 血清クレアチニン $\leq 1.3 \text{ mg/dL}$
 - ⑩ $\text{SpO}_2 \geq 95\%$
 - “<”や“>”は使わず、以上: “ $\geq$ ”、以下: “ $\leq$ ”で規定する。
 - 検査項目毎に検査日の期限を規定する。JCOG 標準は、一般的な採血による血液検査や生化学検査は「登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同じ曜日の検査は許容)」、呼吸機能検査や負荷心電図などの特殊検査は「21 日以内」または「28 日以内」でもよいとしている。ただし、stage IV や PS が悪い患者を対象とし、短期間に病状や臓器機能に変化する可能性が高い試験においては、当然短く規定する必要があるし、進行の遅いがん種ではもっと長い規定が適切な場合もあり得る。
 - 肝浸潤・腎浸潤がある場合に異なる検査値の規定を用いることも認められるが、その際も具体的な検査値の規定を設けること。「制限なし」としない。
 - 末梢血液検査: 絶対値で規定

白血球数・好中球数は実数 /mm³、血小板数は×10⁴/mm³ で統一して記載。好中球数を規定する場合、幼若好中球を含む全好中球数とするのか、成熟好中球(桿状核球+分節核球)のみをカウントする ANC (Absolute Neutrophil Count) を用いるのか明記すること。JCOG 標準は後者とする。

- 白血球数と好中球数は、日常診療では手術単独では白血球数、化学療法では好中球数が治療開始の可否の判断に用いられることが多い。白血球数と好中球数の両方を規定する必要があるかどうかを検討して設定すること。いずれか一方とすることを推奨する。
- 白血球数や好中球数の上限は、対象とするがん種の特性やプロトコル治療のリスクに応じて、原発巣とは異なる部位に明らかな感染を伴う患者を除外したい場合のみ上限を設けること。癌病変自体が閉塞機転となり感染が生じて好中球数や白血球数が上昇している場合は、除外せずに治療を開始し、閉塞機転を解除することが優先される。
- ヘモグロビン値を適格規準に含める場合、輸血による上昇を許容するかしないかを明記する。

また、腫瘍からの出血が予想される対象を試験に組み入れる場合、貧血に対して繰り返して輸血を行っているような患者が適格となり登録される可能性がある。こうした患者を不適格としたい試験の場合、例えば「登録用の採血前 14 日以内に輸血を行っていない」など、ヘモグロビンの規定とは別に独立した適格規準として立てること。

血液ガス分析時に用いた動脈血によるヘモグロビン測定は許容されないの、その旨を明記する。

- 生化学: 絶対値または JCOG 共用基準範囲との比で規定
- 「AST/ALT ≤ 100 U/L」のような包括的表現ではなく、「AST ≤ 100 U/L」「ALT ≤ 100 U/L」と別々に記載する。
- 血清クレアチニンは腎機能を正確に反映しないため、腎機能はクレアチニンクリアランスで規定することを推奨する (J Clin Oncol. 2017;35(33):3753-3759)。ただし、特に高齢の女性を対象にする場合など、Cockcroft-Gault 式による推定値では正確にクレアチニンクリアランスを推定できないことが想定され、登録前に 24 時間法の実測値を用いることが現実的ではない場合には、血清クレアチニン値で規定することも許容する。
- クレアチニンクリアランス: 24 時間法を用いる場合、体表面積補正は行わず実測値で規定する。日本腎臓学会の見解によれば、「体表面積補正が必要な場合」とは、a) 発達段階にある小児の GFR の評価(個人および集団)、b) 体格、筋肉量などの異なる個人、集団を比較するとき(成人)、のいずれかとされている(日本腎臓学会誌 2001; 43(1): 1-19)。すなわち、体表面積補正は(特に)集団の比較を行う際に必要なものであって、患者個人の腎排泄能を示すのはむしろ絶対値である。Cockcroft-Gault 式による推定値の使用も可とする。

Cockcroft-Gault 式

男性: $CCr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

女性: $CCr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

- 腎毒性がなく、非腎排泄型の薬剤を用いる場合は、用量変更によって安全性と有効性が担保できるとするエビデンスがあり(例: カルボプラチン、メソトレキセート、カペシタビン)、非臨床および臨床データ(PK, PD を含む)に基づいて適格とすることが安全であると判断される場合は、クレアチニンクリアランス下限を 30 mL/min に緩めることを推奨する。一方、腎毒性があり、腎排泄型の薬剤を用いる場合は、より保守的な規準とすることを推奨する (J Clin Oncol. 2017;35(33):3753-3759)。
- 血液ガス分析: 酸素吸入なしの状態(room air)であることを明記する。SpO₂ でも問題ない時は侵襲性のない SpO₂ を推奨する。
- 左室駆出率、呼吸機能検査などの生理学的検査: 検査日は実施可能性を考慮して決定する。左室駆出率については、すぐに心エコーを実施できない施設もあること、および胸郭の形状などによって駆出率算出が極めて困難な患者も存在することを考慮し、適格規準に含める場合は、事前に十分全参加施設の研究者と相談すること。ただし、トラスツズマブやスニチニブなど収縮機能障害を生ずる薬剤を用いる場合は、左室駆出率だけでなく、有用性が検証された臨床的分類(例: New York Heart Association Functional Classification)も実施可能性を検討した上で併せて規定し、また、循環器科医と密に連携することを推奨する (J Clin Oncol. 2017;35(33):3753-3759)。
- FDP: 施設によっては、total FDP、FDP-D-dimer、FDP-E のいずれかしか測定できない場合もあることから、適格規準に含める場合は事前に十分全参加施設の状態を把握して無理のない規定を行うこと。

- PT・APTT:施設によって単位が「秒」の場合と「%」の場合があり、適格規準とするのは推奨されない。

10) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている:Written informed consent

4.2. 除外規準

- 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。従来、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ため、「無病期間が 5 年以内」としてきた。

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可能性は小さい。そのため原則として、「がんの統計 2024」に基づき、5 年相対生存率が 95%以上のがん(病期は UICC-TNM 第 7 版に基づく病理病期)は対象から除外しないこととした。実際には対象集団の予後に応じて、試験ごとに予後良好ながん種を選択する。

また、無病期間は対象集団の予後に応じて検討し、エンドポイントの評価に影響しない期間(例:対象集団の予後が不良な場合は 2 年など)を設定することが望ましいため、以下に予後良好な集団を対象とする場合と、予後不良な集団を対象とする場合の記載例を示す。

予後良好な集団を対象とする場合

- 1) 活動性の重複がんを有する(同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし無病期間が 5 年未満であっても、臨床病期 I 期の前立腺癌、放射線治療により完全奏効となった臨床病期 0 期、I 期の喉頭癌、完全切除された、以下の病理病期のがんのように 5 年相対生存率が 95%以上相当のがんの既往は活動性の重複がん/多発がんを含めない)。

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、その他の粘膜内癌相当の病変

※病期分類は、原則として UICC-TNM 第 7 版またはそれに準ずる癌取扱い規約に従う

予後不良な集団を対象とする場合

- 1) 活動性の重複がんを有する(同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 2 年以内の異時性重複がん/多発がんのうち、治療を要するもの)

- 2) 全身の治療を要する感染症を有する。

肺炎や尿路感染等、活動性の感染症を有する場合、化学療法等によりその悪化が懸念されるため、患者リスクの最小化の観点から除外する。以前は「活動性の感染症」としていたが、白癬や食道カンジダ症等、活動性の感染症ではあるが、局所治療の対象であるものや、必ずしも治療の対象とならないものも含まれることになるため「全身的治疗を要する」という表現になった。

- 3) 登録時に 38.0℃以上の発熱を有する。

感染症による発熱がある場合は 2)によって除外されるが、腫瘍熱と思われる発熱がある場合も、感染による発熱である可能性はなくはないことと、たとえ腫瘍熱であったとしても、化学療法や放射線治療を開始する際には解熱鎮痛薬等により発熱をコントロールしておくべきであるとの議論があり、それに基づいて 2)とは別個に除外規準に加えることになった。

- 4) 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。パートナーの妊娠を希望する男性。

「妊娠中」、「妊娠の可能性がある」、「授乳中」の条件は、女性患者の胎児または乳児に対する化学

療法や放射線治療の影響を避けるための条件であり、「産後 28 日以内」は、出産後の易感染性の観点から女性患者自身のリスクを考慮した条件である。「パートナーの妊娠を希望する男性」は、男性患者のパートナーが妊娠した際に、胎児に対する化学療法の影響を避けるための条件である。

- 5) 日常生活に支障をきたす精神疾患または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
試験参加におけるリスク/ベネフィットを適切に理解する同意能力を有するかという被験者保護の観点と、試験参加後のプロトコル遵守が見込めるかという科学的評価の観点からの除外条件である。以前は、「精神病を合併」や「向精神薬を処方されている」と表現していたが、うつ病患者やマイナー・トランクライザーを処方されている患者まで除外されてしまうとの議論があり、現在のファジーな表現となった。その後、「重症度」に関する記載がなく、治療により病状が安定している患者まで除外されるという懸念が指摘されたため、「日常生活に支障をきたす」ものを除外するように変更した。
- 6) ステロイド薬またはその他の免疫抑制薬の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
かつて JCOG 試験において、膠原病によりステロイド治療を受けている患者がプロトコル治療中に重篤な感染症を合併して治療関連死亡となったことから加えられた除外条件である。ステロイド軟膏等の局所治療ではそうしたリスクの増大は考えにくいことから、内服または静脈内の全身療法に限ることとした。ステロイド薬等による免疫抑制がプロトコル治療のリスクを高めない状況においては必須ではない。

【上記以外の除外規準】

・糖尿病に関する条件

例:インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併

プロトコル治療または支持療法にステロイド薬を含む場合に含めるべき除外条件である。ステロイド薬を用いない試験では不要な除外条件であるが、逆に、高用量のステロイド薬を用いる試験等においては HbA1c の値で規定する等、より厳しい規準とすべきである。

・高血圧に関する条件

例:コントロール不良の高血圧症を合併

高血圧症を悪化させる可能性のあるプロトコル治療の場合に設けるべき除外条件である。ただし、糖尿病以上に重症度の客観的な規定が困難な病態であり、かつては「2 剤以上の降圧薬を処方されている」等の客観的な条件も検討されたが、近年は機序の異なる複数の薬剤の合剤の降圧薬も登場しており、明文化が困難なため現行のファジーな表現になっている。

・虚血性心疾患に関する条件

例:不安定狭心症(最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する。

心虚血のリスクを有する薬剤・治療を含む場合に含めるべき除外条件である。より心虚血のリスクの高い治療の場合には、時期を問わない狭心症や心筋梗塞の既往例はすべて除外する等のより厳しい規準とすることが適切である。

・心弁膜疾患、心筋疾患に関する条件

例:コントロール不良の、弁膜症、拡張型心筋症、肥大型心筋症を有する。

心弁膜疾患、心筋疾患など突然死を起こしうる疾患を有する場合、リスクを増大させる薬剤・治療を含む場合に検討すべき除外条件である。

・ウイルス肝炎

例:HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性である

HBs 抗原陽性を除外しない場合

「6.4.1 規定とする併用療法支持療法」に「1)HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法」と「2)HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に対する検査と支持療法」についての記載を入れること

HBs 抗原陽性を除外する場合

「6.4.1 規定とする併用療法支持療法」に「2)HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に

対する検査と支持療法」についての記載を入れること

- その他の感染症

HIV 抗体の記載例について

未検でも登録可の場合

例:HIV 抗体陽性である(HIV 抗体は未検でも可)

未検では登録不可の場合

例:HIV 抗体陽性である

「8.1.登録前評価項目」に HIV 抗体を記載すること

- 慢性肺疾患

例:胸部 CT で診断される、間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれか、または複数を合併

胸部放射線照射や肺臓炎のリスクを有する抗がん薬をプロトコール治療に含む場合、もともと上記の肺疾患を有している患者では、肺臓炎を来した場合に重篤化するリスクが高いと考えられる。患者リスクの最小化の観点と、肺臓炎が生じた際の重症度を過大評価する可能性の観点から、該当する場合には除外条件に含める。プロトコール治療の肺臓炎に対するリスクの大きさにより、「胸部 CT で診断される」や「胸部 X 線で診断される」等の診断のモダリティを選択する。

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、Web Entry System より登録する。

患者登録 JCOG Web Entry System

患者登録や JCOG Web Entry System に関する問い合わせ先
JCOG データセンター

患者選択規準に関する問い合わせ先
研究事務局: 氏名 施設名
TEL:
FAX:
E-mail:

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 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たことをもって、登録完了とする。
- 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。
- ⑦ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- ⑧ 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時に Web Entry System に表示される体表面積と薬剤投与量は、あくまでもダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(Dubois 式: 体表面積(m²) = 体重(kg)^{0.425} x 身長(cm)^{0.725} x 71.84 ÷ 10,000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは研究責任医師が決定する。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

- ・ ランダム割付の方法には以下のものがある。どの方法を用いるかは JCOG データセンターと相談すること。標準は最小化法である。
 - ①単純ランダム割付(Simple randomization)
常に一定の確率(通常 1 対 1)で割り付ける
 - ②静的ランダム割付(Static randomization(stratified randomization))
ブロック法(Blocked randomization)
層別ブロック法(Blocked stratified randomization)
(いわゆる層別ランダム割付。層別に用いる因子が割付層別因子)
 - ③動的ランダム割付(Adaptive randomization(Adaptive stratification method))
バイアスコイン法(Biased coin method)
最小化法(Minimization method)
(バランスをとる因子を割付調整因子と呼ぶ)
- ・ ランダム化比較試験(第 III 相試験またはランダム化第 II 相試験)においては、治療群がランダム割付されること、および割付を行う場合に調整する因子(層別割付因子や割付調整因子)について記述する。
- ・ 層別割付や割付調整因子による調整は、治療効果の差よりも明らかにエンドポイントに大きな影響を与える

因子について、群間で不均等が生じないようにするためであり、通常、既に確立された予後因子の中から選ぶ。附随研究や試料解析研究での群間差を減らす目的で検体提供への同意の有無を調整因子に加えることは原則として不可。

- ランダム化の割付調整因子は、施設を含めて 3 つ程度が適当である。割付調整因子の決定根拠は「2. 背景」に記述する。ただし、施設のみを層別または調整因子とすることは予測性を高めるため望ましくない。
- 割付調整因子の「層(カテゴリー)」については、例えば PS を「0 と 1」と「2」に分ける層とするよりは、「0」、「1」、「2」のように別の層とする方が望ましい。前者では「0」と「1」でバランスが取れることは保証されないからである。ある層が非常に少ないと予想されても予想に反することもあり、バランスが崩れていることが結果の解釈に影響を及ぼし得る。
- ランダム化についての詳細な手法はプロトコールには記載しない。データセンターと研究事務局/研究代表者間の内規とし、記録はデータセンターが保管する。

例)

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割付に際しては、①施設、②PS(0 vs. 1 vs. 2)、③stage(II vs. III)で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

5.3. 多段階登録

- 二次登録を行う場合、二次登録の適格規準は原則として 4 章に記述する。しかし、二次登録の内容によっては、本章や他の適切な箇所に適格規準を記載し、4 章には参照箇所を明記する。
- 初回登録後に導入療法を行い、ある条件を満たした場合に二次治療として複数の維持療法をランダムに割り付けようとする試験においては、多段階登録があり得る。この場合の章構成は以下とする。
 - 4.1. 一次登録の適格規準
 - 4.2. 一次登録の除外規準
 - 4.3. 二次登録の適格規準
 - 5.1. 一次登録の手順
 - 5.2. 二次登録の手順
 - 5.3. ランダム割付と割付調整因子
- 多段階登録は、プロトコールや登録システムが複雑となるため、あらかじめデータセンターとの十分な相談が必要である。
- 多段階登録を行う場合、「一次登録」、「二次登録」・と表現する。「仮登録」、「本登録」は用いない。
- 該当しない試験ではこの章立ては不要。
- 多段階登録を行う場合で二次登録に電話登録を許容する場合には以下を参考に記載する。

5.4. 二次登録の手順(電話登録を許容する場合)

本試験で事前に一次登録を行った患者に対し、一次登録後 X 日以内に二次登録を行う。

一次登録から二次登録までの手順は以下のとおりである。JCOG Web Entry System による登録、電話登録のいずれかにて登録する。

5.4.1. 二次登録に際しての注意事項

1) Web 登録・電話登録共通事項

- ① 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(一次登録で発行された登録番号、割付群)を採用する。
 - ② 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- ##### 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)
- 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。
 - 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する必要はない。
 - 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。
 - 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。

3) 電話登録の場合

- ① 電話登録の場合、登録適格性確認票を事前にダウンロードし、内容を記載の上電話登録する。

- ② 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ③ データセンターで適格性が確認された後に、登録番号と割付群が伝えられる。電話連絡の場合は登録番号と割付群の通知をもって二次登録完了とする。
- ④ 二次登録完了後は、JCOG Web Entry System の画面に登録適格性確認票の内容と割付群が表示されるので、内容に誤りがないことを確認する。

5.5. 登録終了の手続き

- 予定登録数に到達した場合や、予定登録期間中の中間解析にて試験早期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予定登録期間の延長等を検討する。

【第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験の場合は以下の記載を用いる】

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。

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。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

6.1. プロトコール治療

- 試験で評価する「プロトコール治療」の定義と全体像を説明した上で、個々の治療内容を群別（比較試験の場合）・モダリティ別に詳述する。比較試験では群別の記載を基本とし、放射線治療や手術等、群で共通の治療がある場合には「両群共通」として記載してもよい。
- 特に複数のレジメンや複数のモダリティによる治療レジメンの場合、「プロトコール治療」の定義を明確に行う。後治療との区別も明確に定義する。
- 複数コースからなる治療レジメンの場合、何コースをもって「プロトコール治療完了」とするかを明記する。
- 効果や毒性などによってコース数や次に進むレジメンが異なるような場合は、その判断規準を明確に示す。
- 登録後に治療を開始するまでの期間の上限を規定する。入院治療の場合は「登録後 7 日以内」（登録日の翌週の同じ曜日まで）、外来治療の場合は「登録後 14 日以内」を原則とする。ただし、手術や放射線治療がプロトコール治療に含まれる場合は、手術室予約や放射線治療計画に時間を要するため、「登録後 21 日以内」や「登録後 28 日以内」なども許容される。
- 原則として「コース開始規準」は第 2 コース以降に適用し、第 1 コースの開始に際してはコース開始規準や適格規準は適用しない。
- 「登録時に適格規準を満たしたが治療開始前に検査値が適格規準を満たさなくなった」という場合、治療を開始してもプロトコール逸脱/違反とはならない。そのため、登録後の治療開始までの期間は十分に短く決める必要がある。十分短く設定しても、治療開始前に臓器機能の検査値が悪化して担当医判断により治療を開始せず「プロトコール治療中止」となる場合もあり得るが、それが頻発するようなら適格規準を再検討する必要がある（ごく少数例生じるのは問題とならない）。なお Southwest Oncology Group (SWOG) においては、「登録当日または登録翌日」に治療を開始しなければならないとしている。つまり治療開始予定日が登録当日か翌日でないと登録ができない。

例)

登録後 14 日以内にプロトコール治療を開始する。

なんらかの理由で開始が 15 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「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を入力する。

登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

「6.3.治療変更規準」は第 1 コース開始時には適用しない。

- プロトコール治療として、使用が規定されるすべての薬剤（抗がん薬、支持療法薬）を記載すること。
- 薬剤名は一般名（一般的名称）を記載する。ただし、用いる薬剤の剤形（錠剤と顆粒剤など）に特別な規定を設ける場合は、その旨を記載すること。
- 後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用の可否については各医療機関の方針によるため、JCOG としては原則として後発医薬品の使用を制限しない。制限を加える必要がある場合には本章に記載する。

例)

使用薬剤

薬剤名は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のサイト

(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) で検索できるように、一般名（一般的名称）で記載すること。

- 薬剤名※
- エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

なお、後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用は制限しない。

※ 当該薬剤を製造販売する、または製造販売しようとする企業等は、本試験と関わりのある企業等として臨床研究法上の利益相反管理を要する（13.8.参照）

使用医療機器

医療機器の名称は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のサイト

(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiSearch/>) で検索できるように、一般名（一般的名称）で記載すること。

と。

- 医療機器名※

※ 当該医療機器を製造販売する、または製造販売しようとする企業等は、本試験と関わりのある企業等として臨床研究法上の利益相反管理を要する(13.8.参照)

6.1.1. 化学療法

- ランダム化試験の場合、群毎に分けて記載する。
- 治療レジメンについて、薬剤名、投与量、投与法、投与日を明記する。
- コースの表現は「○週 1 コースとして×コース行う」を標準とする。
(薬剤投与が 1 週間、3 週 1 コースのレジメンの場合、「3 週間隔で×コース」という表現に対して、4 週 1 コースと解釈したための系統的逸脱の事例がある)
- 体表面積から実投与量を計算する際の、まるめ(切り上げ/切り捨て/四捨五入)の方法を明記する。同じグループの複数の試験でまるめの方法が異なることはミス元となるため、切り捨てを標準とし、疾患や薬剤によって切り上げや四捨五入が適切な場合は許容する。同一の薬剤で異なる剤形(注射薬と内服薬など)が混在する場合は各々について明示する。
- 治療開始後の体重変動による投与量補正(再計算)を行うかどうかを明記する。行う場合はその方法を明記する。体重が増加した時も減少した時も再計算を行うとする規定(±0kg または±0%で規定)、体重減少の時のみ再計算を行うとする規定のいずれも可である。kg と%のどちらで規定してもよい。
- 「～の場合、○コース追加してもよい」は不可。「～の場合は○コース追加する。～の場合は終了」など、追加の条件を明確にする。

例)

以下のレジメンを 4 週 1 コースとして最大 4 コース繰り返す。

薬剤	投与量	投与法	投与日
5-FU	800 mg/m ²	civ	day 1～5
CDDP	80 mg/m ²	div	day 1

- 体表面積から計算された投与量は、5-FU は 50 mg/body (1 mL) 単位で切り捨て、CDDP は 1 mg/body (2 mL) 単位で切り捨てて決定する(例:5-FU は計算値が 815 mg の場合は 800 mg、CDDP は計算値が 80.5 mg の場合は 80 mg)。
- 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時に Web Entry System に表示される体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- 治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±5kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5kg を超える体重変動がみられた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。また、再計算を行った以降、さらに再計算時の体重に比して±5kg を超える体重変動がみられた場合、体表面積を再計算して投与量を決定する。

6.1.2. 放射線治療

- 以下の項目に対して、各試験の放射線治療研究事務局と相談の上、適切に記載する。

1) 開始時期と休止期間など

- 放射線治療の開始時期、予定休止期間の有無、祝日などの扱いについて記載する。

例)

- 放射線治療は化学療法 1 コースの day 1 に開始する。
- 放射線治療は登録後 14 日以内に開始する。開始の曜日を問わない。
- 予定休止期間は設けない。祝日や機器のメンテナンスなどにより照射が不可能となった場合は翌治療日に順延するが、線量は変更しない。
- 土日祝日や年末年始などによる放射線治療の連続休止期間は 5 日以下とすることを推奨する。
- 1 日 2 回照射は、土日、祝日、年末年始などによる連続休止期間が 4 日以上となる場合には、治療期間中 2 日に限り許容する。この場合、照射間隔は 6 時間以上とする。
- 放射線治療を休止した場合、1 週間の照射日が 5 日未満の場合には、土日、祝日の照射を許容する。ただし、いずれの場合も 1 週間の最大照射回数は月曜日から日曜日まで数えて 6 回までとする。

2) 線量と分割法

- 1 回線量、1 日照射回数、週間治療日数、総治療回数、総線量、総治療期間、許容総治療期間などについて記載する。また多分割照射がある場合には同日の治療間隔についても記載する。

例)

- 1 回 2 Gy、1 日 1 回、週 5 日、計 30 回、総線量 60 Gy
- 総治療期間 42 日、許容総治療期間 63 日間とする。
- 許容総治療期間内で終了するように照射日を設定し、連日照射、隔日照射、週 2 回照射を許容する。
- 午前/午後の治療間隔は 6 時間以上空け、治療実施時刻を放射線治療照射録に記載する。
- 1 回の治療においては、機器の故障が無い限り、すべての門を照射する。
- 体型や腫瘍の形状変化に伴う再治療計画を許容する/しない。再治療計画にあたっては、新たに撮影された治療計画 CT 画像で総線量 60 Gy の治療計画を作成し、表 6.1.2.8) の線量制約を満たすこと。

3) 放射線治療装置

- 必要とする放射線治療装置のエネルギー、線質などについて記載する。

例)

- 4-10 MV の高エネルギー X 線発生装置を用いる。
- 照射毎に画像誘導による照射位置照合が可能な装置を用いる。

4) 前処置と患者固定法

- 前処置と患者固定について記載する。

例)

- 治療計画 CT 撮影時および治療時の前処置
 - 治療計画 CT の撮影および治療においては、排尿・排便(ガス)後、300 mL ほど飲水し、その約 1 時間後蓄尿した状態で実施する。治療計画 CT の撮影時に、もし直腸内に内容物やガスが著明に認められた場合には、改めて排便・排ガスを促したのちに再撮像を行う。治療時においても、位置照合時に直腸内に著明な内容物やガスが認められた場合には、排便・排ガスを促し改めて内容物やガスが減じたことを確認後に治療を行う。
- 体位は規定しない。
- 専用の固定具を用いて固定し、セットアップエラーや治療中の体動の抑制を図る。
- 放射線治療中の照射野中心位置の固定精度が ± 5 mm 以内に収まるような固定方法とする。

5) 治療計画用 CT 撮影

- CT 撮影条件について記載する。呼吸性移動対策が必要となる試験については、ここで呼吸性移動対策に関する記載を含める。

例)

- 治療体位で行う。
- 治療計画用 CT 装置で撮影する、または診断用 CT 装置を使用する場合は平天板などで治療体位と同

- 一の状態で撮影する。
- 以下の条件を満たすものとする。
 - 撮影範囲:全肺を含み、かつ体表面やその外側(カウチ構造や固定具)を線量計算で考慮できるように、適切な FOV にて撮影する。
 - スライス厚:3 mm 以下とする。(IMRT および定位放射線治療における CT スライス厚は 2.5 mm 以下とする。脳定位放射線治療におけるスライス厚は 1.25 mm 以下とする。)
 - 造影剤:
 - 例 1)使用しない。
 - 例 2)使用する。アレルギー歴や腎障害、喘息の既往、施設の設備やマンパワーの問題などで造影 CT が撮像できない場合は、単純 CT 画像のみも許容する。線量分布計算に用いる画像は単純 CT 画像とするが、単純 CT 画像を撮像していない場合は画素値の変化に対して必要な措置を検討した上で造影 CT 画像を使用することを可とする。
 - 呼吸性移動対策:
 - 例 1)【項目の削除】。
 - 例 2)必要に応じて呼吸性移動を小さくするための呼吸性移動対策※を講じる。
- ※ 呼吸性移動対策は、JASTRO 呼吸性移動対策ガイドライン(2012 年 6 月 18 日、日本放射線腫瘍学会理事会承認)に準じる。

6) 標的体積(target volume)

- 肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)、臨床標的体積(clinical target volume: CTV)、体内標的体積(internal target volume: ITV)、計画標的体積(planning target volume: PTV)等を定義する。治療途中に治療計画を変更する場合には、その際の GTV、CTV、ITV、PTV の変更の可否について記載する。

例)

肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

肺野条件の CT 上での原発巣を GTVprimary、転移ありと判断された肺門および縦隔リンパ節を GTVnode とする。CT 上短径 10 mm 未満で臨床病期診断では転移なしとされたリンパ節でも、PET で集積を認めるリンパ節を GTVnode に含めてもよい。

臨床標的体積(clinical target volume: CTV)

GTVprimary に subclinical extension を考慮した 5 mm 程度のマージンを加えたものを CTVprimary とする。リンパ節転移についても 0~5 mm 程度のマージンを加えたものを CTVnode とする。CTV に二次陰影や無気肺は含めない。GTVnode が存在するリンパ節領域を CTV に含めてもよい。

体内標的体積(internal target volume: ITV)

生理学的要因による CTV の移動を考慮したマージンを加えたものを ITV とする。

計画標的体積(planning target volume: PTV)

PTV は、ITV に対して患者およびビームの位置合わせに関する不確かさを考慮したマージン(setup margin: SM)を付与した標的体積である。SM を ITV に 3 次的に加えることで決定される。SM は 3~5 mm とする。

7) リスク臓器(organ at risk: OAR)および計画リスク臓器体積(planning organ at risk volume: PRV)

- OAR の設定について記載する。OAR に対して移動などを考慮した計画リスク臓器体積(planning organ at risk volume: PRV)の設定が必要な場合もここに記載する。

例)

表 6.1.2.7) 対象臓器の描出方法

対象臓器	計画装置上の輪郭名	描出方法
脊髄	SpinalCord	各ビームに含まれる可能性のある範囲で、脊髄の代わりに脊柱管の輪郭描出を行う。
脊髄の PRV	SpinalCord_03	脊髄に対して各方向に三次元的に 3 mm を加える。
肺	Lungs-GTV	すべての肺の輪郭抽出を行う。全肺から GTV を除いたものを作成する。
食道	Esophagus	全食道(輪状軟骨から胃噴門部まで)輪郭描出を行う。
食道の PRV	Esophagus_05	XX Gy の線量分布曲線内に食道が含まれる場合は、食道に対して各方向に三次元的に 5 mm を加える。

対象臓器	計画装置上の輪郭名	描出方法
冠動脈	A_Coronary	各ビームに含まれる可能性のある範囲で輪郭描出を行う。
皮膚	External	体表面から内側に 5 mm 縮小した範囲とする。
その他の臓器	臓器名	照射範囲またはその近傍に存在する場合描出する。
その他の臓器の PRV	臓器名_05	腫瘍近傍に存在する場合、位置誤差に対する安全域として各方向に三次元的に 5 mm を加える。

8) 線量分布計算

a) 処方線量の定義

- 標的線量の定義について記載する。

例：体積処方の場合）

本試験では、PTV における $D_{50\%}$ を処方線量と定義する。

例：標的基準点への処方の場合）

本試験では、PTV 内における線量分布が平坦で、臨床的に明確な意義がある位置を標的基準点とし、その位置へ与えられる線量を処方線量と定義する。

b) 線量制約

- 標的体積およびリスク臓器等の線量制約について記載する。

例)

表 6.1.2.8) における線量制約において、すべてを遵守することが望ましいが、一部が「逸脱（許容範囲）」の条件も達成できない場合には放射線治療担当医が臨床的に判断する。判断に迷う場合には放射線治療研究事務局と相談する。

また、線量評価用に PTV から体輪郭外、肺、気管および気管支を除いた PTV_Eval を作成する。脊髄の線量制約を遵守するためにやむを得ない場合には、CTV より小さくならない範囲において PTV_Eval の一部を縮小してよい。

リスク臓器の線量制約において、最大線量には治療計画装置による計算値を用いるが、 $D_{0.03cc}$ で代用してもよい。

表 6.1.2.8) 線量制約

輪郭	治療計画装置上の輪郭名		遵守	逸脱 (許容範囲)
すべての照射体積		D_{max}	$< XX\%$	$< XX\%$
PTV	PTV	$D_{50\%}$	$XX\text{ Gy} \leq \text{ } \leq YY\text{ Gy}$	$WW\text{ Gy} \leq \text{ } < XX\text{ Gy}$ または $YY\text{ Gy} < \text{ } \leq ZZ\text{ Gy}$
		$D_{1\%}$	$\leq XX\text{ Gy}$	$XX\text{ Gy} < \text{ } \leq YY\text{ Gy}$
線量評価用 PTV	PTV_Eval	$D_{99\%}$	$XX\text{ Gy} \leq$	$XX\text{ Gy} \leq \text{ } < YY\text{ Gy}$
CTV	CTV	$D_{99\%}$	$XX\text{ Gy} \leq$	$XX\text{ Gy} \leq \text{ } < YY\text{ Gy}$
脊髄	SpinalCord	D_{max}	$\leq XX\text{ Gy}$	$\leq YY\text{ Gy}$
全肺	Lungs	$V_{XX\text{ Gy}}$	$\leq XX\%$	$\leq YY\%$
食道	Esophagus	D_{max}	$\leq XX\text{ Gy}$	$\leq YY\text{ Gy}$

c) 線量計算

- 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。

例)

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)*。

* 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。

9) 照射時の位置照合

- 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。

10) IMRT を行うための施設条件

- 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。

- 1) 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ー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。
- 2) 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。
- 3) 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。

*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。

*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 医学物理ワーキンググループの IMRT 線量検証の調査結果と同等とみなす。

*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。

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。

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。

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。

6.1.3. 外科的切除術

- 手術術式の特定、切除範囲、再建術式など、必須とされる手技や許容範囲とする手技を明確に記述する。図示が望ましい。

6.2. プロトコル治療中止・完了規準

- ・ プロトコル治療完了とみなす治療内容やコース数、原病の増悪・再発、治療中止とすべき毒性(有害事象)、コース開始延期の許容範囲またはプロトコル治療期間全体の延長許容範囲などの判断規準を記述する。
- ・ プロトコル治療中止理由の分類の基本は以下のとおりであるが、後述するようにプロトコル毎に詳細な表現に変更して細分類を付加することは、治療中止規準を明確にする上でも推奨される。
 - ① **治療完了**: プロトコル規定の治療完了
 - ② **増悪/再発**: 原病の増悪・再発による治療中止。増悪・再発以外の状況での無効中止を設ける場合はここに分類し、「②増悪/再発/無効」としてよい。
 - ③ **有害事象**: 担当医判断または中止規定に従った、有害事象による治療中止
 - ④ **拒否(有害事象)**: 有害事象との因果関係がある患者拒否による治療中止
 - ⑤ **拒否(その他)**: 有害事象との因果関係がない患者拒否による治療中止
 - ⑥ **死亡**: プロトコル治療中(投与間の観察期間を含む)の死亡(治療との因果関係を問わない)
 - ⑦ **その他**: ①～⑥以外の理由による治療中止
- ・ コースや評価期間が規定される試験の場合は、その規定コースまで治療が継続されたものを「①治療完了」とし、規定の最終コースの治療を完了する前に増悪のため治療が中止されたものを「②増悪/再発」に分類することとする。その際、評価期間を明確に示すこと。
- ・ 増悪まで治療を続け、かつ「評価期間は〇コースまで」と規定されない試験の場合、①と②が分離不能のため、「①治療完了」の分類は用いない。
- ・ RECIST に従う効果判定は、他の試験との奏効割合の比較可能性を確保するために行われることから、個々の患者の治療継続の是非の決定を RECIST に従って判定した「総合効果」に基づいて決めることは必ずしも適切ではない。従って「無効中止」の規定を CR/PR/SD/PD を用いて行うことは許容されない。
- ・ 患者拒否による中止の場合、その理由が毒性(有害事象)との因果関係があると判断される場合と、毒性との因果関係がないと判断される場合を区別する。有害事象との因果関係あり/なしの判断は治療との因果関係あり/なしの判断に準じて、「7.2.2. 有害事象と治療との因果関係の判定」に示した、“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、unrelated”のいずれかと判断された場合は「因果関係なし」とする。“possible”と“unlikely”の区別については、“reasonable possibility”の考え方を重視し、「どちらによると考えるのがよりもらしいか」によって判断する、すなわち有害事象により患者が中止を希望したと考える方がもっともらしいければ“possible”、有害事象以外の要因により患者が中止を希望したと考える方がもっともらしいければ“unlikely”と判断する。
- ・ 複数のレジメンやモダリティを組み合わせたプロトコル治療では、一次治療レジメン中止の後に二次治療レジメンを行う場合もあり、「一次治療中止」、「二次治療中止」、「プロトコル治療中止」の関係が複雑となるため注意する。次の治療レジメンへの移行の規準を明確にする。プロトコル治療が二次治療までの場合は、「一次治療中止・完了規準」と「プロトコル治療(全治療)中止・完了規準」を別に設け、三次治療までの場合は「一次」、「二次」、「プロトコル治療」の3つを設けることを推奨する。

6.2.1. プロトコル治療完了の定義

例)

- 1) Oコースの化学療法とそれに引き続くXX Gyの放射線治療が終了(Oコースの day 8 のシスプラチンが投与されていれば化学療法は完了とする)。プロトコル治療完了日は最終抗がん薬投与日と最終放射線照射日のうち遅い方の日付とする。
- ・ プロトコル治療が複数のレジメンや複数のモダリティの逐次的な組み合わせである場合、それぞれのレジメンについて「完了」の定義、「中止」の規準を設けることを推奨する。
- ・ 増悪中止、毒性中止、患者拒否中止までプロトコル治療を継続する治療レジメンの場合、完了はないため、以下のように記述する。

例)

両群ともプロトコル中止規準に該当するまでプロトコル治療を継続するため、プロトコル治療完了の定義は設けない。

6.2.2. プロトコル治療中止の規準

例)

以下のいずれかの場合、プロトコル治療を中止する。

1) プロトコル治療無効と判断

注) 以下の②を設けない場合は「1) 治療開始後に原病の増悪が認められた場合」とする。

① 治療開始後に原病の増悪が認められた場合

※画像による効果判定で PD と判定されても臨床的にプロトコル治療継続が妥当と判断される場合には原病の増悪とはせず、プロトコル治療を継続する。

② Oコース終了時点までに腫瘍の縮小や症状の改善がみられない場合

注) 治療継続の可否を決める「治療無効」かどうかの判断は総合的な臨床判断で行う。画像による総合効果(CR/PR/SD/PD)はあくまでも参考とする。実際には腫瘍が縮小していても総合効果は PD となり得るし、腫瘍が増大していても総合効果は PR となり得る。総合効果が PR の時に臨床的には無効と判断してプロトコル治療中止とすることが妥当である場合もあるし、総合効果が PD であっても治療が有効と判断して治療継続が妥当である場合もある。

2) 有害事象によりプロトコル治療が継続できない場合

① Grade 4 の非血液毒性が認められた場合

(非血液毒性:CTCAE v5.0-JCOG における「貧血」「骨髓細胞減少」「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」以外の有害事象)

② 有害事象により次コース開始がO週間遅延した場合

③ 治療変更規準(6.3.)でのプロトコル治療中止の規定に該当した場合

④ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコル治療中止を要すると判断した場合

3) 有害事象との因果関係がある理由により、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合

- ・ 有害事象との因果関係がある(definite, probable, possible)と判断される理由の場合はこの分類を用いる

4) 有害事象との因果関係がない理由により、患者がプロトコル治療の中止を申し出た場合

- ・ 有害事象との因果関係がない(unlikely, unrelated)と判断される理由の場合はこの分類を用いる
- ・ 登録後、プロトコル治療開始前の患者拒否の場合
- ・ プロトコル治療中の本人や家人の転居など、有害事象との因果関係がまず否定できる場合

5) プロトコル治療中の死亡

- ・ 他の理由によりプロトコル治療中止と判断する以前の死亡

6) その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコル治療が開始できなかった)、プロトコル違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更、社会的理由や安全管理上の問題によりプロトコル治療の継続が困難と判断された場合など

プロトコル治療中止日は、6.2.2.5)の場合死亡日、登録後不適格が判明した場合は担当医が不適格と判断した日、それ以外の場合は担当医がプロトコル治療中止と判断した日とする。

6.3. 治療変更規準

- 毒性の種類、程度(Grade や検査値)毎に、研究者による解釈の違いが生じないよう変更規準を明確に規定する。
- 適切な章構成は試験によって異なるが、例として以下の章構成が考えられる。

6.3.1. 用量レベル

6.3.2. コース開始規準

6.3.3. コース内の休止/再開規準

6.3.4. 減量規準

以下、注意点を列記する。

用語の一貫性について

英語では、

hold/suspend/halt: いったん中止して条件が揃えば再開(discontinue temporally)

terminate: 再開しない途中中止＝終了(discontinue permanently)

skip: その時のみ投与しない

complete: 予定どおりすべて投与して終了＝完了

など、使い分けが比較的容易だが、日本語では「中止」がさまざまな意味を有するため十分注意して記述すること。下記の定義による「延期」「中止」「休薬」「休止」「スキップ」を用いることを推奨する。

• 延期 delay

投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。

延期可能な期間を明記すること

• 中止 terminate

治療全体または特定の薬剤やモダリティの永久的・継続的取りやめ。再開しない。

例:

投与開始予定日より 3 週を越えても次コース開始規準を満たさない場合、プロトコル治療中止とする。

• 休薬 hold/suspend/halt

治療薬の 1 剤以上をいったん休み、再開する条件が揃うのを待つこと。

薬剤単位で規定する時に用いる。

• 休止 hold/suspend

治療全体または特定のモダリティをいったん休み、再開する条件が揃うのを待つこと。条件が満たされれば再開する。モダリティ単位で用いる。

休止の場合、再開する際には休止した時点で予定されていた治療を再開する。後述の「スキップ」では予定していた治療の一部を行うことなく次(コース)に進む。

例:

放射線治療中、WBC < 2,000 mm³ を認めた場合は放射線治療を休止し、WBC ≥ 2,000 mm³ を確認した後に放射線治療を再開する。

• スキップ skip

治療の一部以上を実施せず次の投与スケジュールに進むこと。

- CTCAEv5.0 では「感染」や「皮疹」といった総称的な有害事象項目がなく、部位別・機序別の有害事象名に細分化されているため、治療変更規準や毒性評価に関するプロトコル記載が行いにくい。そのため、必要に応じて、以下のように総称としての有害事象名を試験毎に定義して用いること。ただし、試験全体として定義してしまうと背景等の記載では支障を来すことから章毎に用いることとし、該当する章の冒頭に以下のような記載を行うこととする。

例)

本章での「感染」は以下をさすこととする。

感染: CTCAEv5.0-JCOG 感染症および寄生虫症

気管支感染、肺感染、上気道感染、カテーテル関連感染、胆道感染、胆嚢感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染、腹膜感染

本章での「皮疹」は以下をさすこととする。

皮疹:CTCAEv5.0-JCOG 皮膚および皮下組織障害

斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹

- ・ 本項の冒頭にこれらの用語の定義を示すことが望ましい。

例)

6.3. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止:治療の一部または全部の、再開しない途中終了

延期:投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること

休止:条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休薬

スキップ:治療薬の1剤以上を投与せず次の投与スケジュールに進むこと

治療変更規準作成のヒント

- ・ 治療変更規準はできる限りシンプルで明確、かつ臨床的に妥当なものでなければならないが、実際には、薬剤の特性、治療レジメンの特徴、認可された用量・用法など、考慮すべきパラメータが非常に多く、プロトコール作成の中でもっとも難しい部分と言える。
- ・ 説明は箇条書きが望ましい。
- ・ Gradeを用いて規定する場合、当該 Grade の定義を冗長にならない範囲で記述する。
- ・ 論理的な変更規準を作成するには枝分かれ図、いわゆる“decision tree”を作成することを推奨する。プロトコール本文や付表にシェーマとして decision tree を付してもよい。逆に、tree が書けない変更規準は論理的でないと言えるし、tree が複雑になり過ぎる場合は逸脱/違反が頻発するだろう。
- ・ 原則として、プロトコール治療との因果関係を問わない「有害事象」として規定すべき「コース開始規準」(連日投与の治療の場合は「休止/再開規準」と、プロトコール治療との因果関係を加味すべき(プロトコール治療以外に原因があって生じた有害事象は加味すべきでない)「減量/中止規準」に分けて規定する。
- ・ 好中球数を治療変更規準に用いる場合、幼若好中球を含む全好中球数とするのか、成熟好中球(桿状核球+分節核球)のみをカウントする ANC(Absolute Neutrophil Count)を用いるのか明記すること。JCOG の標準は後者である。

減量についての注意点

- ・ 用量の変更(減量)

減量規準を文章で表現すると、「何に対してどれくらい減量するか」を明確にすることは困難であり、初回投与量に対して〇%に減量、前コース投与量に対して〇%に減量、前回(直近)の投与量(同じコースでの前回投与を含む)に対して〇%に減量、何回まで減量を行うか、等が不明確になりやすいことから、JCOG では後述する例のように「用量レベル」を設定する減量規準とすることを推奨する。
- ・ 毒性回復後の再投与や増量の可否

「回復」とする定義を明確にする(例:Grade 0 に回復。治療前 PaO₂ -10 torr 以上に回復)。また、再開時に「減量した投与量」を継続するのか、「減量前の投与量に戻す(再増量)」のかを明確にする。
- ・ 減量後も規定の毒性が持続または再出現する場合の投与量

「さらに減量を行う」のか「それ以上の減量を行わず中止する」のかを明確にする。
- ・ 次コース開始条件・投与可能条件

他の治療変更(減量・延期)規準、適格規準との整合性を十分検討の上で用いる。その際、開始規準を満たさない場合の対応を明確にする。
- ・ 体重変動による投与量変更

コース・投与毎に体重変動により投与量変更を行うのか、体重変動によらず初回投与量が続けるのかを明記する。特定の条件下でのみ体重変動による投与量変更を行う場合、その条件を明記すること。体重変動による投与量変更は「増量」「減量」とは呼ばない。

6.3.1. ○群:治療変更規準

1)用量レベル

例)

薬剤の用量レベル(例)

薬剤	用量レベル	投与量投与方法	投与日
シスプラチン	レベル 0(全量)	50 mg/m ² IV	day 1, 8, 29, 36
	レベルー1(マイナス 1)	25 mg/m ² IV	day 1, 8, 29, 36
	レベルー2(マイナス 2)	なし(投与しない)	
エトポシド	レベル 0(全量)	50 mg/m ² IV	day 1-5, 29-33
	レベルー1	35 mg/m ² IV	day 1-5, 29-33
	レベルー2	25 mg/m ² IV	day 1-5, 29-33

2)コース開始規準:

- 次コースを開始しても安全と思われる程度に臓器機能が回復していることを確認するための指標であり、開始当日またはその前日(または3日前など)までに満たすべき臨床検査値の値などとして決定する。
- コース開始規準(や休止規準)は、プロトコル治療との因果関係を問わない有害事象として規定する。例えば、「発熱」があれば、プロトコル治療とは関係がない「感冒」によるものであったとしても、抗がん治療は延期することが妥当であると考えられるためである。
- 外来治療の場合、当日の検査値のうち、血算は検査値を確認してから投与の可否や減量の有無を決定できても、生化学検査は投与時までに検査結果が判明しないこともあるため、当日(や直近)の検査値を用いて規定することが不適切な場合がある。この点を考慮して規定すること。
- コース開始規準は、第1コースには適用されないことを明記すること

例)

第2コース以降、コース開始3日前から投与時点までに「表 6.3.X. コース開始規準」をすべて満たすことを確認の上、各コースを開始する。

表 6.3.X. コース開始規準(例)

項目	
好中球数	$\geq 1,200 /\text{mm}^3$
血小板数	$\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$
クレアチニン	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
口腔粘膜炎	Grade 0-2
食欲不振、悪心、嘔吐、下痢	Grade 0-1
AST	$\leq 100 \text{ IU/L}$
ALT	$\leq 100 \text{ IU/L}$

3)減量/中止規準:

- 基本的には、前コースで観察された有害事象がある条件を満たす場合に次のコースの投与量を減量するための規準。すべての薬剤を減量する場合と特定の薬剤のみ減量/中止する場合がある。
- コース開始規準と異なり、減量/中止規準は、プロトコル治療との因果関係がある「有害反応」として規定すべきである。例えば、前コースで Grade 3 の下痢が見られていたとしても、それが、他の原因が明らかな食中毒のようなものであれば、減量する必要はないと考えられるためである。
- 神経毒性を治療変更規準に含める試験での注意点
CTCAE v5.0 で、末梢性運動ニューロパチーと末梢性感覚ニューロパチーは以下のように定義される。

神経障害:末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー(CTCAE v5.0)

CTCAE v5.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
末梢性運動ニューロパチー	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限; 補助具を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する
末梢性感覚ニューロパチー	症状がない	中等度の症状がある; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する

- Grade 1 と Grade 2 のどちらにも「軽度の症状がある」が含まれていないため、軽度の症状の場合に Grade 1 と Grade 2 のどちらに grading するか医師によって判断が異なる可能性がある。また、Grade 2 の「身の回り以外の日常生活動作の制限」と Grade 3 の「身の回りの日常生活動作の制限」も、この定義だけではどちらに grading するか担当によって判断が異なる可能性がある。よって、以下のような注釈を付けることを推奨する。ただし、軽度の症状がある場合を Grade 1 とするか、Grade 2 とするかは、領域によっても異なり得るため、グループ内で検討して決定し、参加施設に方針を周知すること。

※ "nearest match"の原則に従い、軽度の症状がある場合つまり日常生活に支障がない場合は、Grade 1 とする

※ Grade 2 の「身の回り以外の日常生活動作の制限」とは、食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などが可能である状態をさすため、いずれかに制限がある場合は Grade 2 とする

※ Grade 3 の「身の回りの日常生活動作」とは、入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服などが可能で、寝たきりではない状態をさすため、いずれかに制限がある場合は Grade 3 とする

例)

- 前コースで以下のいずれかの毒性(プロトコル治療との因果関係あり)が現れた場合用量レベルをひとつ下げる。レベルー1 またはレベルー2 にて以下の毒性が現れなかった場合も再増量を行わない。
- レベルー2 でも以下のいずれかの毒性がみられた場合はプロトコル治療中止とする。

表 6.3.X 減量・中止規準(例)

項目	治療変更規準	対応
好中球数	$<500 /\text{mm}^3$	エトポシドを 1 レベル減量
血小板数	$<5.0 \times 10^4 /\text{mm}^3$	エトポシドを 1 レベル減量
クレアチニン	$>1.5 \text{ mg/ml}$	シスプラチンを 1 レベル減量
ALT	$>100 \text{ IU/L}$	両薬剤を 1 レベル減量
AST	$>100 \text{ IU/L}$	両薬剤を 1 レベル減量
発熱性好中球減少症	Grade 3	両薬剤を 1 レベル減量
食欲不振、悪心、嘔吐	Grade 3	シスプラチンを 1 レベル減量

6.3.2. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

6.4. 併用療法・支持療法

- ・ プロトコー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」、「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)、制吐薬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、プロトコール治療の一部とすべきであり、「6.1 プロトコール治療」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。

6.4.1. 規定とする併用療法・支持療法

1) HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法

HBs 抗原陽性例では、ステロイドの投与や化学療法により、B 型肝炎ウイルス(HBV)の急激な増殖(再活性化: reactivation)が起こり、致死的な重症肝炎が発症する可能性がある。このため、B 型肝炎治療ガイドライン 第 3 版(日本肝臓学会)」に基づき、以下の検査および支持療法を行う。核酸アナログ(エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

①化学療法開始前に行う検査:HBV-DNA 定量

化学療法開始前に最低 1 回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。

HBV-DNA 定量は、リアルタイム PCR 法により実施する。

なお、HBe 抗原および HBe 抗体も、「B 型肝炎治療ガイドライン 第 3 版(日本肝臓学会)」に従い、必ず測定する。

②支持療法(核酸アナログ予防投与)の用法・用量

・ 使用薬剤

- エンテカビル(ブリストル・マイヤーズ:バラクルード錠 0.5 mg)
- テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩(グラクソ・スミスクライン:テノゼット錠 300 mg)
- テノホビル アラフェナミドフマル酸塩(ギリアド:ベムリディ錠 25 mg)

下記の用法用量に従い、化学療法開始 1 週間以上前(できるだけ早い時点)から核酸アナログの投与を開始し、化学療法終了後も 12 か月間以上継続する。ただし、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。化学療法終了 12 か月後以降、核酸アナログ投与中止の条件※1、2 を満たす場合は、核酸アナログの投与を中止してもよい。ただし、核酸アナログ投与を中止する場合には必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止する。

※1 核酸アナログ(エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)中止の必要条件:以下をすべて満たす

1. 核酸アナログ投与開始後 2 年以上経過している
2. HBV-DNA 定量が検出感度以下である
3. HBe 抗原が陰性化している

※2 患者背景の必要条件:以下のすべてを満たす

1. 核酸アナログ中止後には肝炎再燃が高頻度にみられ、時に重症化する危険性があることを担当医、患者共に十分に理解している。
2. 中止後の経過観察が可能であり、再燃しても適切な対処が可能である。
3. 肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくいと判断される。

(B 型肝炎治療ガイドライン第 3 版(日本肝臓学会)より改変して転載)

エンテカビル

- ・ 用法:空腹時(食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前)に服用する。
- ・ 用量:

クレアチニンクリアランス(mL/min)	用量
50 以上	0.5 mg を 1 日に 1 回
30 以上 50 未満	0.5 mg を 2 日に 1 回
10 以上 30 未満	0.5 mg を 3 日に 1 回

10 未満

0.5 mg を 7 日に 1 回

・ **副作用(全グレードの発現割合):**ヌクレオシド類縁体未治療患者

下痢(6.0%)、悪心(4.5%)、便秘(3.7%)、上腹部痛(3.0%)、倦怠感(1.5%)、鼻咽頭炎(3.0%)、筋硬直(2.2%)、頭痛(14.2%)、浮動性めまい(3.0%)、発疹(頻度不明)、脱毛(頻度不明)、臨床検査:AST 上昇(3.7%)、ALT 上昇(3.7%)、血中ビリルビン増加(6.0%)、血中アミラーゼ増加(10.4%)、リパーゼ増加(10.4%)、血中ブドウ糖増加(6.0%)、血中乳酸増加(23.1%)、BUN 上昇(6.7%)、尿潜血陽性(4.5%)、尿中白血球陽性(3.0%)、白血球数減少(8.2%)、好酸球数増加(0.7%)、【**重大な副作用(頻度は不明)**】投与終了後の肝炎の悪化、アナフィラキシー様症状、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

- ・ **用法:**1 回 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。

・ **用量:**

クレアチニンクリアランス(mL/min)	用量
50 以上	300 mg を 1 日に 1 回
30 以上 50 未満	300 mg を 2 日に 1 回
10 以上 30 未満	300 mg を 3~4 日に 1 回
血液透析	300 mg を 7 日に 1 回 ^{注)} または累積約 12 時間の透析終了後に 300 mg を投与 (注)血液透析実施後。なお、クレアチニンクリアランスが 10 mL/min 未満で、透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。

・ **投与上の注意:**

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の長期投与では、腎機能障害、低リン血症(ファンコニー症候群を含む)、骨密度の低下に注意する。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩投与中は定期的に腎機能と血清リンの測定を行うことが推奨される。

・ **副作用(全グレードの発現割合):**

肝機能検査値異常(AST、ALT、γ-GTP 増加等)7 例(4.9%)、クレアチニン増加 4 例(2.8%)、アミラーゼ増加、リパーゼ増加および悪心各 3 例(2.1%)、腹痛 2 例(1.4%)、【**重大な副作用(頻度は不明)**】腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症または腎炎等の重度の腎機能障害、乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、肺炎

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

- ・ **用法:**1 回 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。

・ **用量:**

クレアチニンクリアランス(mL/min)	用量
15 以上	25 mg を 1 日に 1 回
15 未満	投与中止を考慮

・ **投与上の注意:**

テノホビルアラフェナミドフマル酸塩の長期投与では、腎機能障害、低リン血症(ファンコニー症候群を含む)、骨密度の低下に注意する。テノホビル アラフェナミドフマル酸塩投与中は定期的に腎機能と血清リンの測定を行うことが推奨される。

・ **副作用(全グレードの発現割合):**

悪心および腹部膨満、頭痛、疲労(1%以上)、消化不良および下痢、放屁、上腹部痛、便秘、ALT 増加、関節痛、浮動性めまい、不眠症、そう痒症、発疹(0.5%以上 1%未満)、【**重大な副作用(頻度は不明)**】腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症または腎炎等の重度の腎機能障害、乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)

③モニタリング:HBV-DNA 定量(核酸アナログ投与中および投与終了後)

核酸アナログ投与中:

4 週毎に HBV-DNA 定量と肝機能 (AST、ALT) の両方によるモニタリングを行う。ただし、核酸アナログ投与中で、かつ HBV-DNA 定量で 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 未満の場合は、4-12 週毎の検査とすることを許容する。

核酸アナログ投与中止後:

核酸アナログ投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、肝臓専門医にコンサルトの上、核酸アナログ投与中止後少なくとも 1 年間は 4 週毎に HBV-DNA 定量と肝機能 (AST、ALT) による経過観察を行う。その後の経過観察については肝臓専門医にコンサルトの上、決定する。

2) HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に対する検査と支持療法

化学療法開始前に最低 1 回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。HBV-DNA 定量は、リアルタイム PCR 法により実施する。

i) 化学療法開始前の HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上の場合

HBs 抗原陰性であっても、HBc 抗体または HBs 抗体が陽性の場合、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながら HBV-DNA の複製が持続することが明らかになっている。このような既往感染例においても、強力な免疫抑制薬の使用により HBV の再活性化が起こり、重症肝炎が発症することが報告されている。

HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上の場合、HBs 抗原陽性例と同様に HBV 再活性化リスクが高いと判断し、核酸アナログ (エンテカビルまたはテノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフルマル酸塩) の予防投与を行う。化学療法開始前に行う検査、支持療法の用法・用量、モニタリングについては、以下を参考に「B 型肝炎治療ガイドライン 第 3 版 (日本肝臓学会)」に従い、以下の検査と支持療法を行う。

ただし、HBs 抗体単独陽性の場合で、HBV ワクチン接種歴が明らかな場合は対象外とする。

- ・ HBs 抗原陽性例を対象に含む場合は、以下の記載を使用する。

① 支持療法 (核酸アナログ予防投与) の用法・用量

「1) HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法」における核酸アナログ (エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフルマル酸塩) の用法・用量に従う。核酸アナログ投与中止の条件も同じ。

② モニタリング: HBV-DNA 定量 (核酸アナログ投与中および投与終了後)

核酸アナログ投与中、投与中止後のモニタリングの間隔は「1) HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法」の規定に従う。

- ・ HBs 抗原陽性例を除外する場合は、以下の記載を使用する。

① 支持療法 (核酸アナログ予防投与) の用法・用量

・ 使用薬剤

- エンテカビル (ブリストル・マイヤーズ: パラクルード錠 0.5 mg)
- テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩 (グラクソ・スミスクライン: テノゼット錠 300 mg)
- テノホビル アラフェナミドフルマル酸塩 (ギリアド: ベムリディ錠 25 mg)

下記の用法用量に従い、化学療法開始 1 週間以上前 (できるだけ早い時点) から核酸アナログの投与を開始し、化学療法終了後も 12 か月間以上継続する。化学療法終了 12 か月後以降、核酸アナログ投与中止の条件※を満たす場合は、核酸アナログの投与を中止してもよい。ただし、核酸アナログ投与を中止する場合には必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止する。なお、核酸アナログ投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、「②モニタリング」に定めた間隔で HBV-DNA 定量を継続する。また、核酸アナログ投与中止後に HBV-DNA 定量で 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上となった場合、直ちに核酸アナログの投与を再開する。

※核酸アナログ (エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフルマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフルマル酸塩) 中止の必要条件: 以下をすべて満たす

1. 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 か月間は投与が継続されている
2. HBV-DNA 定量が持続陰性化している
3. HBs 抗原および HB コア関連抗原が持続陰性化している
4. ALT が正常化している (ただし HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く)

(B 型肝炎治療ガイドライン第 3 版 (日本肝臓学会) より改変して転載)

エンテカビル

- **用法:** 空腹時(食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前)に服用する。
- **用量:**

クレアチニンクリアランス (mL/min)	用量
50 以上	0.5 mg を 1 日に 1 回
30 以上 50 未満	0.5 mg を 2 日に 1 回
10 以上 30 未満	0.5 mg を 3 日に 1 回
10 未満	0.5 mg を 7 日に 1 回

- **副作用(全グレードの発現割合):** スクレオシド類縁体未治療患者
下痢(6.0%)、悪心(4.5%)、便秘(3.7%)、上腹部痛(3.0%)、倦怠感(1.5%)、鼻咽頭炎(3.0%)、筋硬直(2.2%)、頭痛(14.2%)、浮動性めまい(3.0%)、発疹(頻度不明)、脱毛(頻度不明)、臨床検査: AST 上昇(3.7%)、ALT 上昇(3.7%)、血中ビリルビン増加(6.0%)、血中アミラーゼ増加(10.4%)、リパーゼ増加(10.4%)、血中ブドウ糖増加(6.0%)、血中乳酸増加(23.1%)、BUN 上昇(6.7%)、尿潜血陽性(4.5%)、尿中白血球陽性(3.0%)、白血球数減少(8.2%)、好酸球数増加(0.7%)、【**重大な副作用(頻度は不明)**】投与終了後の肝炎の悪化、アナフィラキシー様症状、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

- **用法:** 1 回 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- **用量:**

クレアチニンクリアランス (mL/min)	用量
50 以上	300 mg を 1 日に 1 回
30 以上 50 未満	300 mg を 2 日に 1 回
10 以上 30 未満	300 mg を 3~4 日に 1 回
血液透析	300 mg を 7 日に 1 回 ^{注)} または累積約 12 時間の透析終了後に 300 mg を投与 (注) 血液透析実施後。なお、クレアチニンクリアランスが 10 mL/min 未満で、透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。

- **投与上の注意:**
テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の長期投与では、腎機能障害、低リン血症(ファンコニー症候群を含む)、骨密度の低下に注意する。テノホビルジソプロキシルフマル酸塩投与中は定期的に腎機能と血清リンの測定を行うことが推奨される。
- **副作用(全グレードの発現割合):**
肝機能検査値異常 (AST、ALT、γ-GTP 増加等) 7 例(4.9%)、クレアチニン増加 4 例(2.8%)、アミラーゼ増加、リパーゼ増加および悪心各 3 例(2.1%)、腹痛 2 例(1.4%)、【**重大な副作用(頻度は不明)**】腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症または腎炎等の重度の腎機能障害、乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、膵炎

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

- **用法:** 1 回 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- **用量:**

クレアチニンクリアランス (mL/min)	用量
15 以上	25 mg を 1 日に 1 回
15 未満	投与中止を考慮

- **投与上の注意:**
テノホビル アラフェナミドフマル酸塩の長期投与では、腎機能障害、低リン血症(ファンコニー症候群を含む)、骨密度の低下に注意する。テノホビル アラフェナミドフマル酸塩投与中は定期的に腎機能と血清リンの

測定を行うことが推奨される。

・ **副作用(全グレードの発現割合):**

悪心および腹部膨満、頭痛、疲労(1%以上)、消化不良および下痢、放屁、上腹部痛、便秘、ALT 増加、関節痛、浮動性めまい、不眠症、そう痒症、発疹(0.5%以上 1%未満)、【重大な副作用(頻度は不明)】腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症または腎炎等の重度の腎機能障害、乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)

②モニタリング:HBV-DNA 定量(核酸アナログ投与中および投与終了後)

核酸アナログ投与中:

4 週毎に HBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行う。ただし、核酸アナログ投与中で、かつ HBV-DNA 定量で 20 IU/mL (1.3 log IU/mL)未満の場合は、4-12 週毎の検査とすることを許容する。

核酸アナログ投与中止後:

核酸アナログ投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、肝臓専門医にコンサルトの上、核酸アナログ投与中止後少なくとも 1 年間は 4 週毎に HBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)による経過観察を行う。核酸アナログ投与中止後に HBV-DNA 定量で 20 IU/mL (1.3 log IU/mL)以上となった場合、直ちに核酸アナログの投与を再開する。

ii) 化学療法開始前の HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 log IU/mL)未満の場合

HBV-DNA 定量かつ肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行い、20 IU/mL (1.3 log IU/mL)以上になった時点で核酸アナログ(エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)の投与を開始する。

日本肝臓学会による「B 型肝炎治療ガイドライン 第 3 版(日本肝臓学会)」では、再活性化のリスクに応じて、化学療法中および化学療法後の HBV-DNA 定量または高感度 HBs 抗原によるモニタリングを推奨している。(検査間隔については、a.か b.のいずれかを選択し、記載すること。)

①モニタリング:HBV-DNA 定量(リスクに応じてモニタリング間隔を検討する)

- a. 再活性化のリスク:高(リツキシマブ(エステロイド)、フルダラビンを含む化学療法、または造血幹細胞移植を行う場合等)

化学療法開始から化学療法終了後、少なくとも 12 か月後までは、4 週毎に HBV-DNA 定量を行う。

HBV-DNA 定量で 20 IU/mL (1.3 log IU/mL)以上となった場合には、「B 型肝炎治療ガイドライン 第 3 版(日本肝臓学会)」に従い、直ちに核酸アナログの投与を開始する。核酸アナログ開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

- b. 再活性化のリスク:a 以外(免疫抑制・修飾作用を有する分子標的治療薬、ステロイドを併用する場合、一般的な化学療法を行う場合が該当。再活性化リスクについては a.以外については不明である。このため、プロトコル治療の強度等を考慮し、モニタリングの期間および検査間隔を記載すること。特に変更する必要がない場合は、青字記載を推奨する)

化学療法開始から化学療法終了後少なくとも 12 か月後までは、4-12 週毎に HBV-DNA 定量を行う。

HBV-DNA 定量で 20 IU/mL (1.3 log IU/mL)以上となった場合には、「B 型肝炎治療ガイドライン 第 3 版(日本肝臓学会)」に従い、直ちに核酸アナログの投与を開始する。また、高感度 HBs 抗原モニタリングにおいて 1 IU/mL 未満陽性(低値陽性)の場合は、HBV DNA を追加測定して 20 IU/mL (1.3 log IU/mL)以上であることを確認した上で核酸アナログを投与する。核酸アナログ開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

②再活性化した際の支持療法

「6.4.1.2)の i)化学療法開始前の HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 log IU/mL)以上の場合」の支持療法に準じて核酸アナログの投与を行う。いったん核酸アナログの投与を開始した後に、核酸アナログの投与を中止する場合には、必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止すること。

6.4.2. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

- 支持療法については、初回投与時から予防的に用いるか、前コースで特定の毒性がみられた際に次コースより予防的に用いるか、症状がある時のみ用いるのかの区別を明確に行うこと。
- この項の記述に従っていなくてもプロトコル逸脱とはしない。
- 単に「承認用法・用量に従って投与する」は不可。明確な投与方法を記載する。
- 「原則として投与しない」「なるべく投与しない」という位置付けの併用療法は 6.4.3.ではなくここに記述する。
- 「・・・を考慮する」は具体的意思決定には役立たない曖昧表現であるため用いない。

例)

以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコル逸脱とはしない。

1) 好中球減少時の発熱に対する対処

- 発熱性好中球減少症に対する対処法については、現在までに米国感染症学会 (IDSA) によるガイドライン (2002、2010)、日本臨床腫瘍学会 (JSMO) によるガイドライン (2012)、ASCO によるガイドライン (2013) が公表されている。その中で、JSMO から発行されたガイドライン「JSMO 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン」は「日本の日常診療の実態に適した FN の対処方法を明らかにすることを目的に、『発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン』を作成した。」とある。このため、プロトコルマニュアルの記載例は、JSMO ガイドラインに準拠した。試験により書き換え可能であるが、原則として、以下の記載とする。

① 発熱性好中球減少症 (FN) 発症時の評価

- 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満、または $1,000/\text{mm}^3$ 未満で 48 時間以内に $500/\text{mm}^3$ 未満に減少すると予測される状態で、かつ、腋窩温 37.5°C 以上 (口腔内温 38.0°C 以上) の場合、速やかに重症度リスク評価を行いリスクに応じて抗菌薬治療を開始する。
- 重症度リスク評価は Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) スコアリングシステム※1を参考にして行う。
- 初期評価のために、白血球分画と血小板数を含む全血球計算、腎機能 (BUN、クレアチニン)、電解質、肝機能 (トランスアミナーゼ、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ) 検査、抗菌薬開始前に 2 セット以上の静脈血培養検査、中心静脈カテーテルが留置されている場合はカテーテル内腔から 1 セットと末梢静脈から 1 セットの培養検査、感染が疑われる部位の培養検査、呼吸器症状・徴候がある場合は胸部 X 線検査を行う。
- 中心静脈カテーテルが挿入されている患者に発熱性好中球減少症 (FN) が発症した場合、カテーテルと末梢血からの血液培養を行い、両者の陽性化に 120 分以上の時間差がある場合はカテーテル関連感染症と考える。適切な抗菌薬治療を 72 時間以上行っても改善しない場合にはカテーテル抜去を行う。黄色ブドウ球菌、緑膿菌、パチラス、真菌、抗酸菌による感染ではカテーテルを抜去し、培養結果に基づいた適切な抗菌薬治療を行う。

② 抗菌薬の使用

- 高リスク患者では、抗緑膿菌活性を有する β ラクタム薬を単剤で経静脈的に投与する。ただし、状態が不安定または合併症を有する患者や薬剤耐性菌が強く疑われる場合には、初期レジメンの単剤に他の抗菌薬 (アミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬および/またはバンコマイシン) を追加してもよい。低リスク患者では、経口または静注で抗菌薬を投与し、入院または十分な評価を行った上で適切な場合には外来治療も可とする。
- 抗菌薬開始 3-4 日後に再評価を行って抗菌薬の継続または変更について検討し、原則として、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで抗菌薬を継続する。
- 高リスク患者で、4-7 日間の広域抗菌薬投与に反応しない場合には、経験的な抗真菌薬投与が推奨される。
- 好中球数 $100/\text{mm}^3$ 以下が 7 日を超えて続くことが予想される高リスク患者ではフルオロキノロンの予防投与が推奨される。

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

※1 Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) スコアリングシステム (発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン [編集 日本臨床腫瘍学会] より一部改変し引用※2)

項目	スコア
臨床症状(下記の*印 3 項のうち 1 項を選択)	
*無症状	5
*軽度の症状	5
*中等度の症状	3
血圧低下なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形がんである、または造血器腫瘍で真菌感染症の既往がない	4
脱水症状なし	3
外来管理中に発熱した患者	3
60 歳未満	2

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。

2) インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種

- ワクチン接種については、各種ガイドラインを参照し、臨床的な判断で投与することを推奨する。ワクチン接種を推奨する場合の記載例として以下に示す。試験により書き換え可能である。本項目を含めるかどうかは、試験毎に決定する。

化学療法開始前や化学療法中、術前の予防接種の有用性や接種のタイミングに関するエビデンスは明らかではない。しかし、免疫能低下患者では感染症が重篤になることが知られているため、米国感染症学会等のガイドラインにならい、日本臨床腫瘍学会の「発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン」(JSMO ガイドライン)でも、インフルエンザワクチンの接種は推奨グレード A、肺炎球菌ワクチンの接種は推奨グレード B と記載されている。そのため、ワクチン接種のベネフィットが期待でき、かつ、安全性が確保されると判断される場合には、プロトコール治療とワクチン接種の時期を考慮し、JSMO ガイドラインを参照してワクチンの接種を検討すること。

3) シスプラチン投与当日の注意

シスプラチン投与当日は、アミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン、非ステロイド系抗炎症薬を投与しない、または併用する際は慎重に投与を行う。

6.4.3. 許容される併用療法・支持療法

- 骨転移に対する症状緩和目的の局所放射線治療を許容する場合、許容される照射範囲や総線量などを規定すること。過去に JCOG でも、「疼痛緩和目的」として 50 Gy 以上が照射され、有効性と安全性評価が問題となったこともある。

例)

以下の併用・支持療法は必要に応じて行ってもよい。

- 1) ..
- 2) ..

6.4.4. 許容されない併用療法・支持療法

- 本項の規定に反した場合にプロトコール逸脱または違反となるような併用療法・支持療法について記述する。従っていない場合、プロトコール逸脱または違反となる。

例)

プロトコール治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- 1) プロトコール治療レジメンに含まれる以外の抗がん薬
- 2) ..

プロトコール治療完了または中止後も以下の治療は行わない。

- 1) ..
- 2) ..

6.4.5. 顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor: G-CSF)

- ・ 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。
- ・ バイオシミラーの使用を許容するかどうかについては、2013 年 12 月 21 日の JCOG 運営委員会で試験毎に検討してプロトコルに明記することが決定された。G-CSF 製剤のバイオシミラーの使用を許容する場合は以下の文章を当該箇所に含めること。

※本試験では G-CSF のバイオ後発品(バイオシミラー)の使用を許容する。

1) G-CSF の一次予防的投与※

※一次予防的投与: 抗がん薬治療において、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。

- ・ 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。
- ・ G-CSF の一次予防的投与の推奨グレードは、「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版」、「JSMO 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン」ともに、レジメンの FN 発症リスクの程度に応じて以下のように 3 段階に分けられている。

※一次予防的投与: 抗がん薬治療の 1 コースから、発熱性好中球減少症を予防する目的で、好中球減少や発熱を確認することなく G-CSF を投与すること。

G-CSF の一次予防的投与の推奨グレード

レジメンの FN 発症リスク	推奨グレード	
	日本癌治療学会 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
20%以上	推奨グレード A	推奨グレード A
10%以上 20%未満	推奨グレード B	推奨グレード B
10%未満	推奨グレード D	推奨グレード C1

推奨グレード A: 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる

推奨グレード B: 科学的根拠があり、行うよう勧められる

推奨グレード C1: 科学的根拠は明確ではないが、行うよう勧められる

推奨グレード D: 無効性または害を示す科学的根拠があり、行わないように勧められる

- ・ 「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版」の解説では、20%の閾値は厳密なエビデンスに裏打ちされたものではないため注意が必要であるとの記載もあるが、日本だけでなく、ASCO、EORTC、NCCN いずれのガイドラインでも、FN 発症リスクが 20%以上のレジメンを使用するときには G-CSF の一次予防的投与を推奨している。また、FN 発症リスクが 20%未満のレジメンについて、「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版」では、G-CSF 使用の意義は今後の検討課題であり、現時点では FN 発症リスクが 10-20%のレジメンについては、FN 発症または重症化リスクに基づく個別の判断が重視されると解説されている。そして、FN 発症のリスク因子として、「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版」では、ASCO、EORTC、NCCN の各ガイドラインで挙げられている項目に言及し、「JSMO 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン」では 4 項目が挙げられている。

FN 発症リスク因子

ASCO	EORTC	NCCN	JSMO
・ 高齢者 (65 歳以上) ・ PS 不良 ・ レジメンの異なる先行化学療法における FN の既往歴 ・ 広範囲放射線照射などの強い前治療 ・ 放射線同時併用化学療法 ・ 腫瘍の骨髄浸潤による血球減少	・ 高齢者 (65 歳以上) ・ 進行がん ・ レジメンの異なる先行化学療法における FN の既往歴	・ 高齢者 (65 歳以上) ・ PS 不良 ・ 化学療法施行歴 ・ 放射線治療歴 ・ 治療前好中球減少 ・ 腫瘍の骨髄浸潤 ・ 感染や開放創 ・ 最近の手術歴 ・ 腎障害	・ 高齢者 (65 歳以上) ・ 進行がん ・ 抗菌薬予防投与なし ・ FN の既往歴

・ 栄養状態不良 ・ 開放創や活動性感染 ・ 進行がん ・ 重篤な合併症		・ 肝障害(ビリルビン高値)	
---	--	--	--

- ・ 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
 - 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)

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。
- ・ 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)
 - 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、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 $100/\mu\text{L}$ 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 $<30\text{ mL/min}$)が含まれる)。
- ・ 許容される場合の記載例 3(推奨するとしてもい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)

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。

(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、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 $100/\mu\text{L}$ 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 $<30\text{ mL/min}$) が含まれる)。

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。

薬剤	・ ペグフィルグラスチム ※1 ・ フィルグラスチム ※2 ・ ナルトグラスチム ※2 ・ レノグラスチム ※2
開始時期	・ がん化学療法薬投与終了後 24 時間以降
使用量 使用法	・ ペグフィルグラスチム (遺伝子組換え) として、3.6 mg を化学療法 1 コースあたり 1 回皮下投与 ・ フィルグラスチム: $50\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下注、または $100\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回静脈投与 ・ ナルトグラスチム: $1\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回皮下注、または $2\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回静脈投与 ・ レノグラスチム: $2\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回皮下注、または $5\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回静脈投与
中止時期 (ペグフィルグラスチム以外)	・ 好中球数が最低値を示す時期を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ 以上に達した場合は投与を中止する。 ・ 好中球数が $2,000/\text{mm}^3$ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤の中止、減量を検討する。

※1 添付文書の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉に「がん化学療法剤の投与開始 14 日前から投与終了後 24 時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない」とあるため、レジメン毎に使用が適切か確認すること。「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版 Ver.2」では、「抗がん薬投与と同日のペグフィルグラスチム投与は推奨されない」、「毎週投与の化学療法との併用でペグフィルグラスチムを使用することについても、その安全性や有効性は確立しておらず、推奨されない」とあり、「2 週毎または 3 週毎投与レジメンの抗がん薬投与終了から 24 時間以上経過したタイミングで、皮下注射により、1 サイクルあたり 1 回のみ投与される」とある。

※2 添付文書上、急性白血病、悪性リンパ腫、小細胞肺癌、胚細胞腫瘍 (辜丸腫瘍、卵巣腫瘍など)、神経芽細胞腫、小児がんでは、一次予防的投与が認められている。

・ 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＞

●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、ペグフィルグラスチムはがん種を問わず一次予防的投与の使用が承認されているが、●群では抗がん薬を 1 週に 1 回投与するため、ペグフィルグラスチムの添付文書にある使用上の注意 (がん化学療法剤の投与開始 14 日前から投与終了後 24 時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない) に基づくと、本試験では一次予防的投与は推奨されない。

＜FN 発症リスクが 10% 未満の場合＞

●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。

・ 規定しない場合の記載例 (投与すると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))

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。

2) G-CSF の二次予防的投与※

※二次予防的投与: 抗がん薬治療において、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。

- 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、抗がん薬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、抗がん薬の減量やスケジュール変更を行うことが望ましくない患者※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。

※¹ 二次予防的投与: 抗がん薬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。

※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。

• 推奨される場合の記載例

前コースで発熱性好中球減少症を生じた場合、減量また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。

- 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 の二次予防投与は許容される)

前コースで発熱性好中球減少症を生じた場合、減量また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 の二次予防的投与を許容する。ただし、投与しなくてもプロトコル逸脱とはしない。

※ 【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。

※ 【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 $100/\mu\text{L}$ 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 $<30\text{ mL/min}$)が含まれる)。

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。

薬剤	・ ペグフィルグラスチム※1 ・ フィルグラスチム ・ ナルトグラスチム ・ レノグラスチム
開始時期	・ ペグフィルグラスチム がん化学療法薬投与終了後 24 時間以降 ・ フィルグラスチム、ナルトグラスチム、レノグラスチム 好中球数 1,000/mm³ 未満が観察された時点
使用量 使用法	・ ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6 mg を化学療法 1 コースあたり 1 回皮下投与 ・ フィルグラスチム: 50 μg/m² を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m² を 1 日 1 回静脈投与 ・ ナルトグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与 ・ レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与
中止時期 (ペグフィルグ ラスチム以 外)	・ 好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm³ 以上に達した場合は投与を中止する。 ・ 好中球数が 2,000/mm³ 以上に回復し、感染症が疑われる症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤を中止または減量する。

※1 添付文書の〈用法・用量に関連する使用上の注意〉に「がん化学療法剤の投与開始 14 日前から投与終了後 24 時間以内に本剤を投与した場合の安全性は確立していない」とあるため、レジメン毎に使用が適切か確認すること。「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版 Ver.2」では、「抗がん薬投与と同日のペグフィルグラスチム投与は推奨されない」、「毎週投与の化学療法との併用でペグフィルグラスチムを使用することについても、その安全性や有効性は確立しておらず、推奨されない」とあり、「2 週毎または 3 週毎投与レジメンの抗がん薬投与終了から 24 時間以上経過したタイミングで、皮下注射により、1 サイクルあたり 1 回のみ投与される」とある

・ 規定しない場合の記載例

前コースで発熱性好中球減少症を生じた場合、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。

・ 推奨されない場合の記載例

前コースで発熱性好中球減少症を生じた場合、●●●●(試験毎に理由を記載)により抗がん薬の減量やスケジュール変更を行うことが望ましい。そのため、次コース以降で G-CSF の二次予防的投与は推奨されない。

3) G-CSF の治療的投与

- ・ 既に発症した発熱性好中球減少症に対して一律に治療的な G-CSF 投与を行うことは推奨されない。高齢者、肺炎、臓器障害などの重篤化する危険因子を有する患者において検討することは妥当である。

G-CSF の治療的投与は、下表に示す承認用法・用量に従って行う。

開始時期	・ 好中球数 1,000/mm³ 未満で発熱(原則として 38.0℃以上)がみられた時点 ・ 好中球数 500/mm³ 未満が観察された時点
使用量 使用法	・ フィルグラスチム: 50 μg/m² を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m² を 1 日 1 回静脈投与 ・ ナルトグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与 ・ レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与
中止時期	・ 好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm³ 以上に達した場合は投与を中止する。 ・ 好中球数が 2,000/mm³ 以上に回復し、感染症が疑われる症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤を中止または減量する。

6.5. 後治療

- プロトコル治療中止/終了後の他の治療(プロトコル治療と同一の治療の全部または一部の反復を含む)に対する制限を記載する。
- ランダム化試験の場合、プロトコル治療中止/終了後に、もう片方の群の治療を行ってもよい(クロスオーバー)のかどうかを必ず記載すること。
- 主たる解析や中間解析で、いずれかの治療群が良いと結論された場合、試験の結果を説明し、それぞれの患者の治療歴を考慮の上、最良と考えられる治療法を提供する旨を記載する。
- また、従来 JCOG 試験においても、毒性による中止規準に該当したり患者拒否により「プロトコル治療中止」とした後、さらにプロトコル治療と同じレジメンを「後治療」として継続している例が多くみられたが、それは推奨されない。理由は、同じ治療レジメンであれば、担当医が「後治療」と主張したとしても、それにより生じた有害事象はプロトコル治療の安全性評価に含めるべきであるためである。「中止規定に該当したが担当医判断や患者の希望で同じ治療を継続」した場合は、「プロトコル治療中止→後治療」ではなく「中止規定を逸脱した上でのプロトコル治療継続」とする。これを「後治療」として評価の枠外に置くことを許容すれば、例えば「7 コースで都合の悪い(逸脱に引き続いて生じた)重篤な有害事象が生じたため、遡って 6 コースでプロトコル治療中止として後は後治療と扱う」と言った恣意的な過小評価が可能になってしまう。
- 特に、化学療法に続いて放射線治療を行うような集学的治療レジメンの場合、化学療法中止例における事後の放射線治療をプロトコル治療の一部と扱う(毒性評価データを収集する)のか、後治療と扱う(毒性評価データを収集しない)のかを明確に区別すること。

例)

プロトコル治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。

プロトコル治療中止後の治療、および完了後の増悪や再発後の治療は規定しない。

ただし、割り付けられた以外の群の治療レジメンに含まれる薬剤を用いた治療(cross over)は行わない。

主たる解析や中間解析等により試験の主たる結論が判明した場合、必要に応じて試験に登録された患者に試験の結果を説明し、個々の患者の治療経過を考慮の上、最良と考えられる治療法を提供する。

- プロトコル治療が手術単独治療などで、「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」が生じ得ない場合、以下の記載は削除してよい。
- 臨床研究法に従って実施する試験ではこちらを使用する。

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、研究責任医師を通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と研究責任医師の合意の下に、「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。

- 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。

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、施設研究責任者また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。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。

7. 予期される有害事象

7.1. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

- 併用化学療法の場合の薬物有害反応、外科手術・放射線治療の有害反応について記載する。第 III 相試験の場合は試験治療群だけでなく標準治療群についても予期される有害反応を記述する。
- 複数のモダリティからなるレジメンの場合、それぞれのモダリティ別に記述した上で、併用することによって増強される可能性がある有害反応について特に注意して詳述する。頻度は文章で羅列するよりも表で簡潔にまとめることが推奨される。文献や添付文書により頻度が数値として判っている場合には数値を記述し、そうでない場合には「しばしば」「まれに」などで記述する。
- 「重篤な有害反応」が予期される場合にその頻度が予期されたレベルよりも増えている時、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。

7.1.1. 薬剤で予期される有害反応

プロトコル治療およびプロトコルで規定された検査で用いる薬剤で予期される有害反応は、薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

薬剤添付文書は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の検索ページより入手できる。

医療用医薬品 情報検索ページ <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

7.1.2. 化学療法により予期される有害反応

- プロトコル治療で用いている化学療法レジメンにより予期される有害反応を頻度と共に列記する。
- 単剤の治療の場合も、本試験で採用した投与レジメン(用量・スケジュール)について、過去の試験から予期される薬物有害反応を頻度と共に記述する。
- 過去の同一または類似レジメンによる臨床試験の文献データを用いることが原則だが、論文公表されていない JCOG 臨床試験の場合はモニタリングレポートのデータを用いてもよい。
- 毒性・Grade・頻度(%)を表で示すことが望ましい。

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

- 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 日以内に発現したもの、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。

1) 全身麻酔合併症

発熱※1、アレルギー反応、気管閉塞、尿量減少、CPK 増加※1、アシドーシス※1、高カリウム血症※1、筋肉痛※1、譫妄、嘔声、喉頭浮腫、喉頭痙攣、血腫※2、カテーテル関連感染※3、脳脊髄液漏※4

※1 全身麻酔合併症として予期される悪性高熱を想定した項目

※2 硬膜外麻酔・脊椎麻酔合併症として予期される硬膜外血腫、脊髄くも膜下血腫を想定した項目

※3 硬膜外麻酔・脊椎麻酔合併症として予期される硬膜外膿瘍、脊髄くも膜下膿瘍を想定した項目

※4 硬膜外麻酔・脊椎麻酔合併症として予期される硬膜穿刺後頭痛、低髄圧性頭痛を想定した項目

2) 術中合併症

3) 術後早期合併症※4(術後 30 日以内に発現)

※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は、術後早期合併症と扱う。

4) 術後晚期合併症(術後 31 日以降に発現)

7.1.4. 放射線治療により予期される有害反応

- 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。

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)

7.1.5. 集学的治療(放射線化学療法など)により予期される有害反応

1) 早期合併症(早期有害反応)

2) 晩期合併症(晩期有害反応)

7.1.6. 標準治療群(A 群)において予期される有害反応(第 III 相試験の場合)

- 7.1.1.~7.1.5.で記述したモダリティ毎の有害反応データを総括して、当該治療群で予期される有害反応の程度と頻度を記述する。同じレジメンの過去の第 II 相試験のデータがもっとも適当である。

7.1.7. 試験治療群(B 群)において予期される有害反応(第 III 相試験の場合)

- 前項と同様

7.1.8. 本試験の治療レジメンにおいて予期される有害反応(第 II 相試験の場合)

- 前々項と同様

7.2. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE v5.0) の日本語訳)」（以下、CTCAE v5.0-JCOG）を用いる。なお、CTCAE v5.0-JCOG のうち、臨床検査値の施設基準値で Grade が定義されている項目については、個々の医療機関における施設基準値の代わりに「JCOG 共用基準範囲」を用いる。「JCOG 共用基準範囲」の詳細は JCOG ウェブサイト (<https://jco.jp/doctor/tool/kijun/>) を参照すること。

7.2.1. 有害事象の grading

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 (nearest match)。複数の Grade の定義に同程度に該当し、いずれかに決めがたい時は、より高い Grade に grading する (highest grade)。

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、何と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。

治療関連死亡の場合、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、重篤な有害事象の転帰については重篤な有害事象に関する報告書で報告され、詳細に検討されるため、施設担当医判断の Grade 5 か否かは最終的には変更される可能性が少なからずあること、および同程度に重篤な有害事象によっても死亡に至るか否かは当該有害事象以外の要因が大きく影響するため有害事象の Grade 別の頻度を (%Grade 4 と %Grade 5 それぞれについて) 治療群間や試験間で比較することは適切ではなく、集計において Grade 4 と Grade 5 を区別する意義が乏しいことから、本試験の CRF への入力 においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。

治療関連死亡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 以上が観察された場合、または 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 (10.1.3 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。

CRF に入力した Grade は診療録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。

- 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 (プロトコール治療) 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。
 - 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。

注)

- 「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。

7.2.2. 有害事象と治療との因果関係の判定

- 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

有害事象と治療との因果関係の判定に際しては、“definite, probable, possible, unlikely, unrelated”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, unrelated”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)。

有害事象の Grade により、「10.1. 重篤な有害事象と緊急報告」で規定する緊急報告義務のある重篤な有害事象に該当する場合には、「10.2. 研究責任医師の報告義務と報告手順」に従い、研究代表医師に報告する。
- 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

有害事象と治療との因果関係の判定に際しては、“definite, probable, possible, unlikely, unrelated”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, unrelated”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)。

有害事象の Grade により、「10.1. 重篤な有害事象と緊急報告」で規定する緊急報告義務のある重篤な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。
- 従来、JCOG 試験の有害事象と治療と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, un 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, unrelated 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。
- 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らしいか」によって判断する、すなわちプロトコル治療により生じた/重症化したと考える方がもらしいければ“possible”、原病の増悪や他の要因によると考える方がもらしいければ“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)

表 7.2.2. 有害事象と治療との因果関係の判定規準

	判定	判定の考え方
因果関係あり	definite	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
	probable	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なく、プロトコール治療による可能性が高いと判断される
	possible	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
因果関係なし	unlikely	The AE is doubtfully 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
	unrelated	The AE is clearly NOT 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/重症化したことが明らかで、プロトコール治療による可能性がほとんどないと判断される

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

- 原則として、「登録前」、「治療期間中」、「治療終了後」の3つの時期別に、検査項目と頻度(間隔)を明記する。
- この章で規定される評価項目、検査項目は、適格性確認や安全性・有効性評価のために実施するものを意味する。ここで規定された項目のデータがすべて CRF に含まれて収集されるわけではない。すなわち「検査は行うがデータは収集しない」項目があってもよい。
- 複数のレジメンや複数のモダリティによるプロトコル治療では、治療期間を複数の時期に区分してもよい。その場合「8.2.1.化学療法中の検査項目」「8.2.2.放射線治療中の評価項目」のように8.2を細分する。
- 評価項目・検査項目の決定にあたっては細心の注意を払い、必要最小限の項目に絞ること。日常診療として比較的一般的でない検査項目(血清学的・免疫学的・凝固系検査などが多い)には非常に欠測が多く、集計解析ができない/意味がない事例が極めて多い。一般的でない検査項目については保険適応も含めて参加施設のすべてで規定どおりの検査が可能であることを必ず確認し、保険適応外の場合は研究費で負担するなどの方策を講じること。
- 検査法、検査項目は一意的に決定されるように記載する。例えば、CT の場合は、単純 CT、造影 CT、単純または造影 CT、を区別する。
- PET/CT の吸収補正や解剖学的位置情報の取得を主目的とした CT 画像、放射線治療の照射方法や線量の決定を主目的とした治療計画 CT 画像、および胸部 CT 検診の肺結節有無評価を主目的とした CT 画像は、診断用 CT 画像とは撮像条件が異なるため、登録前評価や効果判定において必要な精度を満たさず許容されない。
 - 必要な精度を満たさない理由(表 1. CT 画像比較)
 - 該当 CT 画像は、表 1.に記載の各撮像条件において診断用 CT 画像と異なるため

表 1. CT 画像比較

	PET/CT の CT 画像	放射線治療の 治療計画 CT 画像	胸部の検診 CT 画像	診断用 CT 画像
目的	PET の吸収補正や解剖学的位置情報の取得	放射線治療の照射方法や線量の決定	肺結節の有無評価	画像診断(登録前評価や効果判定など)
線量	低線量	比較的低線量	低線量	標準線量
呼吸	安静自由呼吸下	患者毎	最大吸気での呼吸停止下	最大吸気での呼吸停止下
再構成関数	一律	一律	肺関数と縦隔関数	対象部位毎
造影	なし(単純)	患者毎	なし(単純)	造影が多い
FOV(Field of View、視野)	比較的大きな領域	体表面を含む大きな領域	胸部に集中した領域	対象部位に集中した領域
解像度	低	低	肺条件のみ中等度	高
その他		放射線治療用の固定具、放射線治療計画用天板、大口径 CT 装置	縦隔条件は評価不能	

- RECIST に従う場合、腫瘍縮小効果(奏効割合)がエンドポイントに含まれる試験では、経過中の効果判定はベースライン評価と同じ検査方法で行わなければならない。従って、該当する試験(多くの試験が該当する)では、登録前評価において他院で行った画像検査は許容されないことを明記する。
- 必須項目のみ記載する。**「必要に応じて」や「可能なら」という規定を用いると結局欠測値が混入して集計できない無駄なデータとなるため。ただし、「〇〇の場合に」のように条件が明確であれば許容される。
- 「腫瘍マーカー」のみは不可。「腫瘍マーカー:CEA、CA19-9、CA125」のように特定する。同様に、「血算」、「肝機能」、「凝固系」のみは不可。
- 好中球数のデータを収集する場合、幼若好中球を含む全好中球数とするのか、成熟好中球(桿状核球+分節核球)のみをカウントする ANC(Absolute Neutrophil Count)を用いるのか明記すること。例:好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)
- 血清カルシウム値の補正について:血清アルブミン値が 4.0 g/dL 未満の場合には、米国骨代謝学会が提唱する補正を使用する(参考文献:Crit Rev Clin Lab Sci 1984;21(1):51-97)。

$$\text{補正カルシウム(mg/dL)} = \text{血清カルシウム値(mg/dL)} + (4 - \text{血清アルブミン値}) \times 0.8$$

- JCOG 参加施設外での検査を業務委託契約に基づいて実施することを許容する場合は、検査のタイミング、検査項目を明記し、必要な手続きについては 15 章に従う旨を記載すること。

8.1. 登録前評価項目

- 登録前に必要な評価項目を列記する。
- 検査日の規定については登録日より遡って何日以内までの検査を許容するかを明記すること。「日」で規定するが、7 日、14 日、28 日など、週単位の規定と一致する方が望ましい。「登録前 7 日以内」は、1 週前の登録日と同一曜日までを含むこととする。
- 画像診断や内視鏡検査などの期限は、臨床的な適切さや実施可能性を考慮して決定する。JCOG の標準は登録日を含まない 28 日以内である。つまり登録日を day 0 として day -28 までを意味する。ただし、進行が遅いがん種が対象の場合はもっと長い期限を設定することもあり得る。

例)

8.1.1. 登録までに行う検査(登録前であれば時期を問わない)

- 1) 年齢(生年月日)
- 2) 性別
- 3) 併存症・既往症

<セット 1: B 型肝炎、C 型肝炎> (JCOG 共通)

- 【HBs 抗原陽性例を対象に含む場合】

HBs 抗原、HBc 抗体※、HBs 抗体※、HCV 抗体

※HBs 抗原陽性の場合は、HBc 抗体、HBs 抗体の測定は不要で、HBV-DNA、HBe 抗原、HBe 抗体を測定する。また、HBc 抗体、HBs 抗体の 1 つ以上が陽性の場合は治療開始前に HBV-DNA も測定する。

- 【HBs 抗原陽性例を除外する場合】

HBs 抗原、HBc 抗体※、HBs 抗体※、HCV 抗体

※HBc 抗体、HBs 抗体の 1 つ以上が陽性の場合は治療開始前に HBV-DNA も測定する(6.4.1 参照)。

<セット 2: 治療歴> 治療歴が必要な場合(試験特有)

- 1) 治療歴の有無
- 2) (治療歴ありの場合) 治療内容(モダリティ・レジメン・薬剤)、コース数、中止の有無とその理由(増悪、有害事象、その他)、治療効果

<セット 3: 組織型: シンプル> 登録時に組織型が必要な場合

- 1) 組織型

<セット 4: 組織型: 複雑> 登録時に組織型に加え、他にも検査が必要な場合

- 1) 組織型
- 2) 遺伝子異常: 内容(候補)を列記する
- 3) ホルモン感受性: ER(-/+2+/3+)、PgR(-/+2+/3+)

8.1.2. 登録前 112 日以内に行う検査(56 日以内/28 日以内より長く設定する場合のみ)

8.1.3. 登録前 56 日以内に行う検査(主に画像検査)

8.1.4. 登録前 28 日以内に行う検査(主に画像検査)

- 56 日と 28 日は画像検査に関する規定
- 28 日が標準だが、がん種や病期によっては 56 日も許容される。
- 基本セット以外の内容を追加する場合は、研究事務局に理由を確認する。

<セット 1(基本セット): CT、心電図、呼吸機能>

- 1) 胸部造影 CT、上腹部造影 CT

撮影部位を規定し、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。(記載例)

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 または単純 MRI を許容する。

- 2) 安静時 12 誘導心電図
- 3) 呼吸機能検査: FEV1.0%、%VC

<セット2:CT、心電図、呼吸機能、頭部MRI>

- 1) 胸部造影CT、上腹部造影CT

撮影部位を規定し、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。(記載例)

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または単純MRIを許容する。

- 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。

(記載例)

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。

造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息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MRIを許容する。

- 3) 安静時12誘導心電図
- 4) 呼吸機能検査:FEV1.0%、%VC

<セット3:CT、心電図、呼吸機能、内視鏡>

- 1) 胸部造影CT、上腹部造影CT

撮影部位を規定し、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。(記載例)

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または単純MRIを許容する。

- 2) 安静時12誘導心電図
- 3) 呼吸機能検査:FEV1.0%、%VC
- 4) 上部消化管内視鏡、下部消化管内視鏡

8.1.5. 登録前14日以内に行う検査(主に血液検査)**8.1.6. 登録前7日以内に行う検査(主に血液検査)**

- 14日と7日は血液検査に関する規定
- 基本セット以外の内容を追加する場合は、研究事務局に理由を確認する。

<基本セット>

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、体重
- 2) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- 3) 血液生化学:アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- 4) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9(がん種に応じて変更する)

<化学療法を含む試験のセット>

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、体重
- 2) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学:アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、ALP、LDH、CRP、カルシウム(アルブミン補正※)、CRP、FBS(空腹時血糖)

※補正カルシウム(mg/dL)=血清カルシウム値(mg/dL)+(4-血清アルブミン値)×0.8

- 4) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9(がん種に応じて変更する)
- 5) クレアチニンクリアランス(Cockcroft-Gault 式による推定値)

<手術を含む試験のセット>

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、体重
- 2) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学:アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- 4) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9(がん種に応じて変更する)
- 5) 経皮的酸素飽和度:SpO₂

8.2. 評価期間の定義(必要な場合のみ)

- ・ 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」とを定義すること。
- ・ 「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。
- ・ 観察期間は、6 か月相当(4 週×6=24 週、3 週×9=27 週)を基本とする。

1) 観察期間

A 群: 3 コース終了まで(4 コース開始前日)まで。

B 群: 6 コース終了まで(7 コース開始前日)まで。

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。

2) 患者追跡期間

観察期間終了から死亡または本試験の最終追跡までの期間。

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)。

- 1) 観察期間終了後からプロトコル治療中止まで
- 2) プロトコル治療中止後から死亡日または本試験の最終追跡まで

8.3. 治療期間中の検査と評価

- ・ 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。
- ・ 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。

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。これより密な頻度で検査を行うことや、検査項目を追加することを禁じるものではない。

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。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、効果判定における CR/PR/SD の判定には用いない。

8.3.1. 週に 1 回(またはコース毎に)評価する安全性評価項目

- ・ 治療中に評価する検査値のうち、eCRF でデータを収集するのは、CTCAE で grading できるものに限る。
- ・ 基本セットにオプションで追加した場合、治療中の評価項目としても必要かどうかを定める。
- ・ ALP、LDH、CRP は CTCAE での grading もされないし、集計データとしての意義は高くないため、eCRF での収集データ項目には含めないが、薬物療法中の clinical practice として、炎症の有無と程度のモニタリングやトランスアミナーゼ値上昇時の鑑別診断等に有用と思われるため、少なくとも担癌状態の患者を対象とする薬物療法の試験においては定期的な測定を推奨する。ただし、CRP は頻回に測定すると保険査定を受け可能性があるため、プロトコル治療の毒性の強弱やコース間隔を考慮して適切に測定頻度を決定すること。

1) PS**2) 末梢血算: 白血球数、好中球数(ANC: 桿状球数+分節球数)、ヘモグロビン、血小板数****3) 血液生化学: アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム****4) 血液生化学(eCRF でデータ収集しない): ALP、LDH、CRP****5) 自他覚所見(CTCAE v5.0-JCOG で記載)**

- ・ 原則: 20 項目以下とする。
- ・ C-D 分類を合わせて評価する場合は、15×2 項目以下とする
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態: 発熱
 - ・ 皮膚および皮下組織障害: 手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚色素過剰
 - ・ 胃腸障害: 下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
 - ・ 代謝および栄養障害: 食欲不振
 - ・ 神経系障害: 嗅神経障害、神経痛、味覚異常
 - ・ 感染症および寄生虫症: 胆道感染、胆嚢感染、気管支感染、肺感染、咽頭炎、上気道感染、膀胱

感染、腎感染、尿路感染、感染性小腸結腸炎

8.3.2. Xコース終了時のみ評価する安全性評価項目(必要な場合)

例)クレアチンクリアランス(Cockcroft-Gault 式による推定値)

8.3.3. 有効性評価項目

- 効果判定のための評価は、「11.1.5. 腫瘍縮小効果の判定」と同様に、「治療開始日」を起点として規定する。ただし、登録ランダム化後に群間で治療開始日が大きく異なる試験の場合は、登録日を起点として検査日を規定することも可とする。

プロトコル治療中は治療開始後【4 週・6 週・8 週】毎に以下の検査を行い、「11.X.効果判定」に従って腫瘍縮小効果を評価する。ベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。

- 1) 胸部造影 CT※
- 2) 上腹部造影 CT※
- 3) 脳造影 MRI※または脳造影 CT※
- 4) 腫瘍マーカー:CEA, CA19-9(がん種に応じて変更する)

※ 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合には単純 CT、単純 MRI も許容

8.4. 治療終了後の検査と評価項目

- 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薬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。

8.4.1. 治療終了後の安全性評価

1)有害事象

治療終了後は、以下の項目を評価する。

治療終了後～X 年:○か月ごと

X 年～XX 年:○か月ごと

- 1) PS
- 2) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- 3) 血液生化学:アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- 4) 自他覚症状(CTCAE v5.0-JCOG で記載)
 - 一般・全身障害および投与部位の状態:発熱
 - 胃腸障害:胃出血、十二指腸出血、結腸出血、食道瘻、胃瘻、結腸瘻、胃腸管瘻、イレウス
 - 傷害処置合併症:創合併症
 - 感染症および寄生虫症:カテーテル関連感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染

2)後治療に関する情報

後治療について、以下の項目を評価する。

- 後治療の有無
- 後治療の内容(後治療を行った場合)
- プロトコル治療中止後最初の後治療開始日(後治療を行った場合)
- 後治療開始時の PS(後治療を行った場合)

8.4.2. 治療終了後の有効性評価

- 画像検査について、検査内容、評価間隔について定めること。増悪/再発を認めた場合には、増悪/再発時の全身状態(PS)、増悪/再発形式などを記録する。増悪/再発後も評価を継続するかどうかについても定

める。

- 効果判定のための評価は、「11.1.5. 腫瘍縮小効果の判定」と同様に、「治療開始」を起点として規定する。

画像検査の場合

- 1) 検査内容
- 2) 評価間隔(「治療開始日」を起点として規定する)
- 3) 増悪/再発後の評価間隔の追記事項
再発を認めた場合には、再発時の全身状態(PS)、再発形式などを記録する。
再発後も、規定した間隔の検査を継続する。

8.4.3. 追跡調査

- 上記「治療終了後の安全性評価」および「治療終了後の有効性評価」は、追跡調査時にデータ収集が行われる。
- 施設における生存確認、増悪(または再発)の有無の確認方法について記載する。

生存時間(time-to-event)	無イベント生存の確認	備考
全生存期間	最終生存確認日	電話連絡のみも可
無増悪生存期間	臨床的に増悪がないことが確認された最終日	電話連絡のみは不可
無再発生存期間	再発と判断されていない生存例は、最終生存確認日	電話連絡のみも可

追跡調査は本試験の登録終了後○年まで実施するため、個々の患者の登録後○年以降も CRF の締め切り日に従って報告する。

追跡調査時の転帰確認

生存確認は患者本人の外来受診の他、患者への電話連絡による生存確認も可。ただし電話連絡による生存確認を行った場合は、そのことを診療録に記録すること。全生存期間のイベントの取り扱いについての詳細は「11.3.X. 全生存期間」参照。

追跡調査時の増悪の確認(PFS がエンドポイントに含まれる場合)

増悪の有無の確認は画像検査や検体検査による増悪の有無の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な確認でよい。ただし、患者本人への電話連絡による確認のみは不可とする。転院先または紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管、またはメール等で確認し、診療録に記録すること。この場合も電話連絡のみは不可とする。

無増悪生存期間のイベントの取り扱いについての詳細は「11.3.X. 無増悪生存期間」参照。

追跡調査時の再発の確認(RFS がエンドポイントに含まれる場合)

再発の有無の確認は、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場合は、患者本人の外来受診の他、患者への電話連絡による生存確認も可。ただし電話連絡による生存確認を行った場合は、そのことを診療録に記録すること。無再発生存期間のイベントの取り扱いについての詳細は「11.3.X. 無再発生存期間」参照。

8.5. スタディカレンダー

- ・原則として1ページを使って表形式で作成する。
- ・比較試験の場合に群別にすることは自由。
- ・8.1.～8.3.で具体的な検査項目が示されていればスタディカレンダーでは「血算」「生化学」のような省略表現は可。

例)

コース 週	治療前	1				2				3							
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12				
全身状態																	
理学所見																	
体重																	
PS																	
臨床検査																	
血算																	
生化学																	
腫瘍マーカー																	
CCr																	
HBs 抗原、HBc 抗体※ HBs 抗体※、HCV 抗体																	
放射線検査(効果判定)																	
胸部 X 線検査																	
胸部 CT/MRI																	
頭部 CT/MRI																	
毒性評価																	
自他覚症状																	
緩和スコア																	
CRF																	
治療開始前報告																	
治療経過記録																	
治療終了報告																	
効果判定																	
追跡調査																	

※HBc 抗体、HBs 抗体の1つ以上が陽性の場合は治療開始前に HBV-DNA も測定する

※追跡調査は本試験の登録終了後○年まで実施するので、個々の患者の登録後○年以降も締め切り日に従って報告する。

記号の例

○_前:登録までに実施(登録前であればいつでも可)○¹⁴:登録前14日以内に実施○²⁸:登録前28日以内に実施

◎:4週に1回実施

▲:24週間は12週に1回実施

△:術後3年間は3か月に1回実施、以降2年間は6か月に1回実施

○^{※1}:5年以降は、年1回は、再発の有無につき理学的所見を評価する(再発を疑う場合には、血液検査/画像検査で評価する)

□:入力(または提出)

9. データ収集

9.1. 症例報告書(Case Report Form:CRF)

9.1.1. CRF の種類と入力期限

- ここでは、CRF の種類とその入力期限を記載する。

例)

本試験で用いる CRF と入力期限は以下のとおり。

- 1) 治療前報告 — 登録後 2 週間以内
 - 2) 治療経過 — プロトコル治療中止/終了後 6 週間以内
 - 3) 効果判定 — 効果判定後 2 週間以内
 - 4) 治療終了報告 — プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内
 - 5) 追跡調査 — 追跡調査の時期にデータセンターより通知される期限内
- 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。
 - 問い合わせは、追跡調査の時期に合わせてデータセンターよりメールで通知される。
 - 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、施設の診療録番号は用いないこと。
 - 「不適格例」(14.1.2.参照)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。

9.1.2. CRF の保管

- 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。

9.1.3. CRF の修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。

9.2. 放射線治療品質管理・品質保証に関するもの

- 本試験の放射線治療品質管理・品質保証を支援する組織と相談の上、適切に記載する。

10. 疾病等(有害事象)報告(「臨床研究法」下で実施する試験の場合はこちらを用いる)

「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象(臨床研究法上の「疾病等」)」が生じた場合、研究責任医師は研究事務局/研究代表医師(研究代表者)に報告する。

報告書式は、厚生労働省ウェブサイト¹⁾、JCOG ウェブサイト²⁾にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

なお、プロトコル治療開始以降(死亡の場合は登録日以降)最終追跡調査発送日までに発生した重篤な有害事象が対象となる。

1) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

2) https://jcog.jp/doctor/todo/researcher/harmfulness_act/

10.1. 重篤な有害事象と緊急報告の対象

以下のいずれかに該当するものを重篤な有害事象とする。これらは臨床研究法上の「疾病等」に該当する。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある疾病等
- 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある疾病等
- 6) 1)から 5)に準じて重篤である疾病等
- 7) 後世代における先天性の疾病または異常

これらのうち、以下のいずれかに該当するものを緊急報告義務のある重篤な有害事象とする。

1) 死亡

- ① 登録後、プロトコル治療開始前に発生したすべての死亡
- ② プロトコル治療中または最終治療日から 30 日以内のすべての死亡(プロトコル治療との因果関係の有無は問わない)
- ③ 最終治療日から 31 日以降の死亡で、プロトコル治療との因果関係があるもの(definite、probable、possible)

2) 死亡につながるおそれのある疾病等

- ① プロトコル治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した Grade 4 の有害事象(表 10.1.の事象を除く)
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade 4 の有害事象(表 10.1.の事象を除く)で、プロトコル治療との因果関係があるもの(definite、probable、possible)

3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長^{※1}が必要とされる疾病等【特定臨床研究の場合は以下を追記「のうち予期されないもの^{※2}」】

- ① プロトコル治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した 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^{※1}が必要となるもの(表 10.1.の事象を除く)
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した 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^{※1}が必要となるもので、プロトコル治療との因果関係があるもの(definite、probable、possible)(表 10.1.の事象を除く)

※1 「入院または入院期間の延長」については、有害事象の治療のために 24 時間以上の入院／入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指し、次のような場合は報告対象外とする。

- ・ 有害事象が消失または軽快しているものの経過観察のために行われた入院／入院期間の延長
- ・ 遠隔地から受診する場合等、患者の負担を軽減する目的の入院／入院期間の延長
- ・ その他、医学的には必要のない入院／入院期間の延長

※2 「予期されない」とは「7. 予期される有害事象」に記載されていないものを指す

4) 障害、5) 障害につながるおそれのある疾病等【特定臨床研究の場合は以下を追記「のうち予期されないもの」】

のJ]

永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの（骨髄異形成症候群（MDS：Myelodysplastic syndrome）、二次がん等を除く）、または、そのおそれのあるもの

6)1)から5)に準じて重篤である疾病等【特定臨床研究の場合は以下を追記「のうち予期されないもの」】

7)後世代における先天性の疾患または異常【特定臨床研究の場合は以下を追記「のうち予期されないもの」】

- ・当該疾患や治療の特性として対処方法が既に確立されていて生命を脅かす状況になりにくいと考えられているもの、および、原病の増悪に伴って比較的高頻度で生ずるもの（例：進行肺癌の胸水、進行胃癌の腹水等）については、緊急報告による1例毎の検討の価値が低いため、表10.1に明記した上で、緊急報告の対象外とすることを許容する。報告対象外とする有害事象はプロトコル作成段階で試験毎に適切に規定すること。
- ・「10.1. 重篤な有害事象と緊急報告の対象」のうち、プロトコル治療中または最終治療日から30日以内に発生したものは、表10.1に記載がない限りは原病の増悪に伴うものであっても緊急報告の対象となることに注意すること（その場合、プロトコル治療との因果関係は「なし」となる）。これは、多施設共同臨床研究において因果関係の有無に関する担当医の判断にバラツキが生じることは不可避であるため、最終プロトコル治療日から30日以内に発生した有害事象については、緊急報告の対象としかどうかの判断に因果関係を用いないとする考えに基づく。よって、原病の増悪に伴って比較的高頻度で生ずることが想定されるものについては表10.1に含めること。原病の増悪に伴って生ずる頻度が低くプロトコル治療によっても生じ得るもので、1例毎の検討が望ましい事象については含めないこと。

表 10.1. 報告対象外とする有害事象

SOC※(CTCAE v5.0)	AE term
血液およびリンパ系障害	骨髄細胞減少
胃腸障害	便秘
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱
感染症および寄生虫症	ウイルス性肝炎
臨床検査	アルカリホスファターゼ増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール高値、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少
代謝および栄養障害	肥満、食欲不振

※ SOC: System Organ Class (器官別大分類)

10.2. 研究責任医師の報告義務と報告手順

10.2.1. 緊急報告

10.1. で規定した緊急報告義務のある重篤な有害事象が発生した場合は、研究分担医師は速やかに研究責任医師に伝える。研究責任医師に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは研究分担医師が研究責任医師の責務を代行しなければならない。研究責任医師は以下の手順に従い、報告を行う。送付に際しては患者氏名や診療録番号等が含まれないよう留意する。なお、プロトコル治療開始以降（死亡の場合は登録日以降）最終追跡調査依頼日まで発生した重篤な有害事象が対象となる。

1) 10.1. 1)、2)に定めた死亡、死亡につながるおそれのある疾病等

一次報告:

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は、有害事象の発生を知ってから72時間以内に「JCOG 有害事象報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛ての「疾病等報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究代表医師/研究事務局に電子メールにて連絡する。

二次報告:

研究責任医師は有害事象の発生を知ってから7日以内に有害事象の詳細な情報を「JCOG 有害事象報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛ての「疾病等報告書」に追記し、研究代表医師/研究事務局に電子メールにて送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピー

一を添付すること。

2) 10.1. 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等、または、その他の医学的に重要な状態(10.1. 4)～7))と判断される有害事象【特定臨床研究の場合は以下を追記「のうち予期されないもの」】

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は有害事象の発生を知ってから **10 日以内** に有害事象の詳細な情報を「JCOG 有害事象報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛ての「疾病等報告書」に記入し、研究代表医師/研究事務局に電子メールにて送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

3) 追加報告

上記の報告を行った後に新たな情報が得られた場合は、研究責任医師は「JCOG 有害事象報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛ての「疾病等報告書」に情報を追記し随時報告する。

- ・ **未承認・適応外の医療を行う特定臨床研究の場合はこちらを使用する。**

表 10.2.1. 緊急報告の対象となる有害事象と研究代表医師/研究事務局への報告期限のまとめ

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態*		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期 される	予期 されない	予期 される	予期 されない
あり	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			
なし	<治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のみ>					
	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			

* 10.1.に定める 4)障害、5)障害につながるおそれのある疾病等、6)1)から 5)に準じて重篤である疾病等、

7)後世代における先天性の疾患または異常

※ 「予期されない」とは、「7.予期される有害事象」に記載されていないものを指す

- ・ **未承認・適応外以外の医療を行う特定臨床研究、努力義務研究の場合はこちらを使用する。**

表 10.2.1. 緊急報告の対象となる有害事象と研究代表医師/研究事務局への報告期限のまとめ

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態*		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期 される	予期 されない	予期 される	予期 されない
あり	初回:10 日以内 追加:随時	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			
なし	<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	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			

* 10.1.に定める 4)障害、5)障害につながるおそれのある疾病等、6)1)から 5)に準じて重篤である疾病等、

7)後世代における先天性の疾患または異常

※ 「予期されない」とは、「7.予期される有害事象」に記載されていないものを指す

10.2.2. 実施医療機関の管理者に対する報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生し、研究代表医師に報告後、因果関係ありと判断され認定臨床研

究審査委員会に報告された場合は、研究責任医師は、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の管理者に報告する。

10.3. 研究代表医師/研究事務局の責務

10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

研究責任医師から報告を受けた研究代表医師/研究事務局は、グループ代表者に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止(JCOG データセンターと全参加施設に連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って速やかに文書(電子メール)による連絡も行う。

10.3.2. JCOG 運営事務局、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」】への報告

1) 研究代表医師/研究事務局から JCOG 運営事務局への報告

研究代表医師/研究事務局は、施設から緊急報告された有害事象が、10.2.1. 1)～2)に定めた有害事象に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)に電子メールで連絡する。その際、可能な範囲で、施設から送付された「JCOG 有害事象報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛の「疾病等報告書」に、研究事務局/研究代表医師としての見解(因果関係と予期性の判断、試験の続行/中止の判断を含む)などを記載する。10.2.1. 1)～2)の有害事象のうち予期されるものについては、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。

2) 認定臨床研究審査委員会への報告

JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)は上記の手順で連絡を受けた有害事象について、その因果関係や予期性等の妥当性を検討し、疑義がある場合には研究代表医師/研究事務局に再検討を求める。研究代表医師/研究事務局と JCOG 運営事務局の合意により、因果関係ありで以下の表で報告対象に該当すると判断された有害事象について、研究代表医師/研究事務局は JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会に報告を行う。

なお、研究代表医師/研究事務局と JCOG 運営事務局の意見に相違のある場合には、効果・安全性評価委員会に報告し、効果・安全性評価委員会委員長の最終判断を仰ぐ。ただし、報告期限に間に合わない場合には暫定的に「因果関係あり」として認定臨床研究審査委員会への報告を行う。

報告対象と報告期限

・ 未承認・適応外の医療を行う特定臨床研究の場合

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に、JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会に報告する。

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	15 日以内	7 日以内	15 日以内	7 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

※ 「予期されない」とは、「7. 予期される有害事象」に記載されていないものを指す

・ 未承認・適応外以外の医療を行う特定臨床研究、努力義務研究の場合

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に、JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会に報告する。

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない

あり	30 日以内	15 日以内	30 日以内	15 日以内	15 日以内	15 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

※ 「予期されない」とは、「7. 予期される有害事象」に記載されていないものを指す

3) 厚生労働大臣への報告(未承認・適応外の医療を行う特定臨床研究)

未承認・適応外の医療を行う特定臨床研究に該当する試験の研究代表医師/研究事務局は、当該有害事象とプロトコル治療の因果関係があり、かつ予期されないものと判断した場合には、臨床研究法施行規則に定められた厚生労働大臣宛ての「疾病等報告書」を作成の上、JCOG 運営事務局を通じて厚生労働大臣に報告する(「10.5. 効果・安全性評価委員会の対応」参照)。

報告対象と報告期限(未承認・適応外の医療を行う特定臨床研究)

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に JCOG 運営事務局を通じて厚生労働大臣に報告する。

※医薬品医療機器総合機構 安全第一部情報管理課(trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp)

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	報告不要	7 日以内	報告不要	7 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

※ 「予期されない」とは、「7. 予期される有害事象」に記載されていないものを指す

4) 追加報告

研究代表医師/研究事務局は、研究責任医師から二次報告や追加報告の受領後、一次報告からの追加情報とそれを踏まえた見解を「JCOG 有害事象報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛ての「疾病等報告書」に追記し、速やかに JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)に電子メールで連絡する。一次報告の際、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「や厚生労働大臣」**】に報告を行った場合には、同様に二次報告や追加報告を行う。

10.3.3. 施設の研究者への通知

研究代表医師/研究事務局は、認定臨床研究審査委員会に報告を行った場合、審査・勧告内容を試験参加全施設の研究責任医師に文書(電子メール可)にて通知する。また、緊急に周知すべき内容がある場合には、認定臨床研究審査委員会による審査を待たずに研究代表医師/研究事務局は研究責任医師に通知する。【**特定臨床研究の場合は以下を追記「厚生労働大臣に報告を行った場合も、研究代表医師/研究事務局はその旨を試験参加全施設の研究責任医師に通知する。」**】

なお、認定臨床研究審査委員会への報告を行わなかった場合も、研究代表医師/研究事務局は、報告を行った施設の研究責任医師に研究代表医師/研究事務局の判断を文書(電子メール可)にて通知する。

10.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し、研究代表医師/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。また、報告された有害事象が定期モニタリングレポートにすべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートのグループ検討結果報告欄等に記載する。

10.4. 参加施設(当該施設を含む)の研究責任医師の対応

本試験の参加施設の研究責任医師は、研究代表医師/研究事務局の指示に従って、当該有害事象が認定臨床研究審査委員会への疾病等報告の対象となる有害事象である場合は、研究責任医師は、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の管理者に報告する。

10.5. 効果・安全性評価委員会の対応

JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)は、10.3.2.の手順に従って研究代表医師/研究事務局より報告を受けた有害事象報告について内容を確認し、同手順に従って因果関係や予期性の有無により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「や厚生労働大臣」**】への報告を行う。

また、研究代表医師や JCOG 運営事務局は報告された有害事象の内容により、JCOG 効果・安全性評価委員会の意見を聴くことができる。審査依頼が出された場合には、効果・安全性評価委員会として有害事象に関する施設での対応の妥当性や試験継続の可否などについて合議または書面での審査を行うことがあり得る。

なお、提出された情報(JCOG 有害事象報告書、疾病等報告書等)は、JCOG 運営事務局にて半永久的に保管する。

報告対象、報告先、研究責任医師/研究事務局が有害事象の発生を知ってからの報告期限は 10.3.2.に記載のとおり。

10. 有害事象の報告(「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」下で実施する試験の場合はこちらを用いる)

「JCTN-有害事象報告ガイドライン」(<http://jctn.jp/guideline.html>)および「JCOG 臨床安全性情報取扱いガイドライン」(https://jcog.jp/assets/A_020_0010_16_1.pdf)に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象」または「予期されない有害事象」が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。

報告書式は JCOG ウェブサイト(https://jcog.jp/doctor/todo/researcher/harmfulness_20180930/)にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

なお、プロトコール治療開始以降(死亡の場合は登録日以降)最終追跡調査発送日までに発生した重篤な有害事象が対象となる。

「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」に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先: 医薬品医療機器総合機構 安全第一部 情報管理課 E-mail: anzensei-hokoku@pmda.go.jp)¹⁾、「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)²⁾に基づく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、予期されない重篤な有害事象の医療機関の長から厚生労働大臣等への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

1) <http://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/pmd-act/0003.html>

2) <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>

10.1. 重篤な有害事象と緊急報告の対象

以下のいずれかに該当するものを重篤な有害事象とする。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある有害事象
- 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる有害事象
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある有害事象
- 6) 1)から5)に準じて重篤である有害事象
- 7) 後世代における先天性の疾病または異常

これらのうち、以下のいずれかに該当するものを緊急報告義務のある重篤な有害事象とする。

1) 死亡

- ① 登録後、プロトコール治療開始前に発生したすべての死亡
- ② プロトコール治療中または最終治療日から30日以内のすべての死亡(プロトコール治療との因果関係の有無は問わない)
- ③ 最終治療日から31日以降の死亡で、プロトコール治療との因果関係があるもの(definite、probable、possible)

2) 死亡につながるおそれのある有害事象

- ① プロトコール治療中または最終治療日から30日以内に発生したGrade 4の有害事象(表10.1の事象を除く)
- ② 最終治療日から31日以降に発生したGrade 4の有害事象(表10.1の事象を除く)で、プロトコール治療との因果関係があるもの(definite、probable、possible)

3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長^{*1}が必要とされる有害事象のうち予期されないもの^{*2}

- ① プロトコール治療中または最終治療日から30日以内に発生した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^{*1}が必要となるもの(表10.1の事象を除く)
- ② 最終治療日から31日以降に発生した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^{*1}が必要となるもので、プロトコール治療との因果関係があるもの(definite、probable、possible)(表10.1の事象を除く)

- ※1 「入院または入院期間の延長」については、有害事象の治療のために 24 時間以上の入院／入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指し、次のような場合は報告対象外とする。
- ・ 有害事象が消失または軽快しているものの経過観察のために行われた入院／入院期間の延長
 - ・ 遠隔地から受診する場合等、患者の負担を軽減する目的の入院／入院期間の延長
 - ・ その他、医学的には必要のない入院／入院期間の延長

※2 「予期されない」とは、「7. 予期される有害事象」に記載されていないものを指す

4) 障害、5) 障害につながるおそれのある有害事象のうち予期されないもの

永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの（骨髄異形成症候群（MDS：Myelodysplastic syndrome）、二次がん等を除く）、または、そのおそれのあるもの

6) 1) から 5) に準じて重篤である有害事象のうち予期されないもの

7) 後世代における先天性の疾患または異常のうち予期されないもの

- ・ 当該疾患や治療の特性として対処方法が既に確立されていて生命を脅かす状況になりにくいと考えられているもの、および、原病の増悪に伴って比較的高頻度に生ずるもの（例：進行肺癌の胸水、進行胃癌の腹水等）については、緊急報告による 1 例毎の検討の価値が低いため、表 10.1 に明記した上で、緊急報告の対象外とすることを許容する。報告対象外とする有害事象はプロトコル作成段階で試験毎に適切に規定すること。

表 10.1. 報告対象外とする有害事象

SOC※(CTCAE v5.0)	AE term
血液およびリンパ系障害	骨髄細胞減少
胃腸障害	便秘
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱
感染症および寄生虫症	ウイルス性肝炎
臨床検査	アルカリホスファターゼ増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール高値、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少
代謝および栄養障害	肥満、食欲不振

※ SOC: System Organ Class (器官別大分類)

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 緊急報告

10.1. で規定した緊急報告義務のある重篤な有害事象が発生した場合は、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。施設研究責任者は以下の手順に従い、報告を行う。送付に際しては患者氏名や診療録番号等が含まれないよう留意する。なお、プロトコル治療開始以降（死亡の場合は登録日以降）最終追跡調査依頼日までに発生した重篤な有害事象が対象となる。

1) 10.1. 1)、2) に定めた死亡、死亡につながるおそれのある有害事象

一次報告:

有害事象の発生を知った担当医は速やかに施設研究責任者に報告する。報告を受けた施設研究責任者は、有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究事務局へ電子メールにて連絡する。

二次報告:

施設研究責任者は有害事象の発生を知ってから 7 日以内に有害事象の詳細な情報を「JCOG 有害事象報告書」に追記し、研究事務局へ電子メールにて送付する。必要場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

2) 10.1. 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる有害事象、または、その他の医学的に重要な状態 (10.1. 4) ~ 7)) と判断される有害事象のうち予期されないもの

有害事象の発生を知った担当医は速やかに施設研究責任者に報告する。報告を受けた施設研究責任者は

有害事象の発生を知ってから 10 日以内に有害事象の詳細な情報を「JCOG 有害事象報告書」に記入し、研究事務局へ電子メールにて送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

3) 追加報告

上記の報告を行った後に新たな情報が得られた場合は、施設研究責任者は「JCOG 有害事象報告書」に情報を追記し随時報告する。

表 10.2.1. 緊急報告の対象となる有害事象と研究事務局への報告期限のまとめ

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態*		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期 される	予期 されない	予期 される	予期 されない
あり	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			
なし	＜治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のみ＞					
	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			

* 10.1.1に定める 4)障害、5)障害につながるおそれのある有害事象、6)1)から 5)に準じて重篤である有害事象、7)後世代における先天性の疾患または異常

※ 「予期されない」とは、「7.予期される有害事象」に記載されていないものを指す

10.2.2. 医療機関の長に対する報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合は、施設研究責任者は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」における「重篤な有害事象」として、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に報告する。

10.2.3. その他の報告先に対する報告

医薬品・医療機器・再生医療等製品安全性情報の報告:

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。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究事務局は、研究代表者およびグループ代表者に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止(JCOG データセンターと全参加施設へ連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って速やかに文書(電子メール)による連絡も行う。

10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

1) 研究事務局から効果・安全性評価委員会事務局への報告

研究事務局は、施設から緊急報告された有害事象が、10. 1. 1)～2)に定めた有害事象に該当すると判断した場合、研究代表者およびグループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に効果・安全性評価委員会事務局に電子メールで連絡する。

その際、可能な範囲で、施設から送付された「JCOG 有害事象報告書」に、研究事務局としての見解(因果関係と予期性の判断、試験の続行/中止の判断を含む)などを記載する。10.1. 1)～2)の有害事象のうち予期されるものについては、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。

2) 倫理審査委員会への審査依頼

効果・安全性評価委員会事務局(安全性情報担当者)は上記の手順で連絡を受けた有害事象について、その因果関係や予期性等の妥当性を検討し、疑義がある場合には研究代表者/研究事務局に再検討を求める。研究代表者/研究事務局と効果・安全性評価委員会事務局の合意により、「因果関係あり」で以下の表で報告対象に該当すると判断された有害事象について、研究代表者/研究事務局は倫理審査委員会に審査を依頼する。

なお、研究代表者/研究事務局と効果・安全性評価委員会事務局の意見に相違のある場合には、効果・安全性評価委員会に報告し、効果・安全性評価委員会委員長の最終判断を仰ぐ。ただし、報告期限に間に合わない場合には暫定的に「因果関係あり」として倫理審査委員会への審査依頼を行う。

研究代表者/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に倫理審査委員会に報告する。

表 10.3.2. 緊急報告の対象となる有害事象と倫理審査委員会への報告期限のまとめ

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	30 日以内	15 日以内	15 日以内	15 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

※ 「予期されない」とは、「7.予期される有害事象」に記載されていないものを指す

3) 追加報告

研究事務局/研究代表者は、施設研究責任者から二次報告や追加報告の受領後、一次報告からの追加情報とそれを踏まえた見解を「JCOG 有害事象報告書」に追記し、速やかに効果・安全性評価委員会事務局に電子メールで連絡する。一次報告の際、倫理審査委員会に報告を行った場合には、同様に二次報告や追加報告を行う。

10.3.3. 施設の研究者への通知

研究事務局/研究代表者は、倫理審査委員会への報告を行った場合、倫理審査委員会への提出書類および審査結果を試験参加全施設の施設研究責任者に文書(電子メール可)にて通知する。また、緊急に周知すべき内容がある場合には、倫理審査委員会の審査結果を待たずに研究事務局/研究代表者は施設研究責任者に通知する。

なお、倫理審査委員会への報告を行わなかった場合も、研究事務局/研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究事務局/研究代表者の判断を文書(電子メール可)にて通知する。

10.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し、研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートのグループ検討結果報告欄等に明記する。

10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応

本試験の参加施設の施設研究責任者は、研究事務局/研究代表者の指示に従って対応する。また、当該有害事象が倫理審査委員会への報告対象となる有害事象である場合は、施設研究責任者は、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。

本試験の実施中に、プロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断される予期されない重篤な有害事象が発生した場合、当該有害事象が発生した医療機関の研究責任者は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の規定に従って、厚生労働大臣に報告を行い、倫理審査委員会による検討結果を公表する。

10.5. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会事務局は、10.3.2.の手順に従って研究事務局/研究代表者より報告を受けた有

害事象報告について内容を確認し、その因果関係や予期性等の妥当性を検討し、疑義がある場合には研究代表者/研究事務局に再検討を求める。疑義がない場合には、効果・安全性評価委員会事務局長は確認書を発行し、効果・安全性評価委員会による審査は行われない。

研究代表者/研究事務局と効果・安全性評価委員会事務局の意見に相違のある場合、有害事象に関する施設での対応の妥当性や試験継続の可否などについて検討を要すると判断した場合には、効果・安全性評価委員会に報告し、効果・安全性評価委員会委員長の最終判断を仰ぐ（合議または書面での審査を行うことがあり得る）。その場合、結果通知書を発行する。

なお、審査に用いた情報（有害事象報告書等）は、効果・安全性評価委員会事務局にて半永久的に保管する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義(RECISTv1.1 対応)

11.1. 効果判定

- 術後補助化学療法の試験などで、効果判定を行わない場合
「本試験では効果判定は行わない。」と記載する。
- 固形がんの腫瘍縮小効果判定は原則として New response evaluation criteria in solid tumours[Revised RECIST guideline (version 1.1)]に従って行う。悪性リンパ腫等、RECIST 以外に疾患特異的な国際規準がある場合には RECIST 以外の判定規準も可とするが、いずれの場合も、引用のみは不可であり、規準の内容を本章に網羅的に記述すること。
RECISTv1.1 の引用文献: Eisenhauer E.A. et al., New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer 45 (2009) 228-247
- 免疫療法を含む試験
免疫療法を含む試験においては RECISTv1.1 対応の記載に加え、11.1.12. 以降の iRECIST 対応の記載を加えてもよい。ただし、iRECIST 原著論文で RECIST working group が提案しているとおり、免疫療法を含む試験であっても、原則として、有効性の主たる評価(無増悪生存期間、奏効割合、最良総合効果など)は RECISTv1.1 で行い、iRECIST による評価はあくまでも探索的な目的にて行うこととする。iRECIST を用いた有効性の評価を行うかどうかは、試験毎に決定する。なお、iRECIST が RECISTv1.1 と大きく異なる点は、総合効果の PD (Progressive Disease: 進行)に「確定 (confirmation)」を要することである。すなわち iRECIST では、RECISTv1.1 での総合効果 PD の規準を満たした場合、iUPD (immune unconfirmed progressive disease: 未確定進行)と判定され、その後、iRECIST の規準に従って、さらなる増大が認められた場合に、PD が確定され、iCPD (immune confirmed progressive disease: 確定進行)と判定される。また、iRECIST では、一旦、iUPD と判定されても、その後に腫瘍が縮小した場合は効果がリセット※されることも RECISTv1.1 にはない点である。それに伴い新病変の取り扱いも変わり、新病変の出現のみでは直ちに総合効果が iCPD とはならず、iUPD として PD の確定(すなわち iCPD)のために評価が続けられることになる。よって、iRECIST を用いる試験においては、標的病変および非標的病変の効果判定規準、新病変の扱い、総合効果、最良総合効果、無増悪生存期間、治療成功期間、奏効割合、完全奏効割合などの iRECIST 用の規定や定義を追加する必要がある。ただし、ベースライン評価、測定可能病変の定義、標的病変の選択とベースライン記録、非標的病変のベースライン記録などは、RECISTv1.1 と iRECIST は同じであり記載の追加は必要ない。

※ 「リセット」とはリセット以前の iUPD の判定を、リセット後の iCPD の判定に用いないことを意味する。

iRECIST の引用文献: Seymour L, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol 2017; 18: e143–52

腫瘍縮小効果判定は「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) 改訂版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版—: Revised RECIST guideline (version 1.1)」^{x)}に従った以下の手順により行う。

【免疫療法を含む試験】主たる解析/最終解析における最良総合効果等の有効性のエンドポイントの算出には RECISTv1.1 に従って判定した効果を用いるが、探索的評価の目的で iRECIST (Seymour L, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol 2017; 18: e143–52)に従って判定した最良総合効果等も算出する。

RECISTv1.0 原著論文には、「治療継続の決定を目的とした使用は本ガイドラインの主旨ではない」と明記されており、同様の記載は RECISTv1.1 にも引き続き下記のように明記されている。

「腫瘍専門医の多くは、日常診療で悪性腫瘍患者の経過観察のための画像検査による客観的な規準と、症状に基づく規準の双方に基づいて、治療継続の是非についての意思決定を行っているが、本改訂ガイドラインは、治療を担当する腫瘍医が適切であると判断する場合を除いて、このような個々の患者における治療継続の是非についての意思決定に用いられることを意図していない。」

従って、RECIST ガイドラインに基づく効果判定によって決定される「総合効果」は、「薬剤またはレジメンが開発研究を続けるに値する有望な結果を示すかどうかの判断に用いられる」べきものである。すなわち、個々の患者における治療継続の是非の判断は、総合効果の CR/PR/SD/PD に基づいて行うのではなく、画

像所見に加えて、症状や身体所見、各種検査値等を総合的に加味して行う「臨床的判断」に基づくべきである。

そのため、画像診断に基づく効果判定による総合効果としての「PD (Progressive Disease: 進行)」と判断した時点でも、臨床的にはプロトコル治療継続が適切な場合が存在する。この場合には効果判定結果によらず臨床的判断によってプロトコル治療継続の是非を判断すべきではあるが、無増悪生存期間のイベント日としては総合効果 PD と判断した日を採用する。これは、(i) 群毎にプロトコル治療を継続すべきかどうかの判断が異なりうること、(ii) RECIST は奏効割合のみならず、無増悪生存期間の標準化をも意図した規準であること、(iii) 米国の Cooperative Group の標準的な定義は総合効果が PD であれば、いかなる理由であっても無増悪生存期間のイベントとしていること、の 3 点の理由による。

一方、画像診断に基づく効果判定規準での「PD」には該当しなくても、画像診断によらない臨床的・総合的な判断により「臨床的増悪」と判断した場合は、「6.2.2. プロトコル治療中止規準」に従って、プロトコル治療を中止すべきである。「臨床的増悪」と判断された場合には効果判定で「PD」と判定されていなくとも、「臨床的増悪」と判断された日をもって無増悪生存期間のイベントとする。これは、「臨床的増悪」と判断された後の画像検査がしばしば予定どおりに行われなため、「臨床的増悪」をもって無増悪生存期間のイベントとしなければ、結果的に無増悪生存期間が過大評価されるリスクが大きいからである。なお、「臨床的増悪」をもって無増悪生存期間の「打ち切り」と扱うことも、増悪や死亡のリスクの高い患者を打ち切りにするようになるため (informative censoring) 統計学的に正しくない。

なお、RECISTv1.1 原著論文では、非標的病変の PD 規準の中に「明らかな増悪 (unequivocal progression)」とは「全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪」と記載されていることから、非標的病変の PD 判定には一部“個々の患者における治療継続の是非の判断”が含まれることになり、混乱を招く記載となっている。この“unequivocal progression”はあくまでも「非標的病変の PD」に限った判断規準であることに注意が必要である。

JCOG における「PD」、「臨床的増悪」、「増悪」、無増悪生存期間のイベントの関係は下図のようになる。

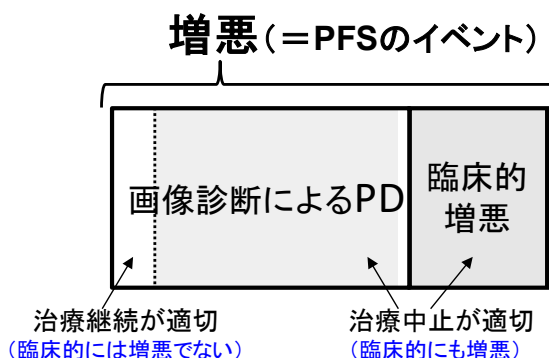


図 11.1 増悪、画像診断による PD、臨床的増悪の関係

【腫瘍マーカーについて】

疾患特異性の高い腫瘍マーカーがある場合に非標的病変の効果判定に用いることがあるが、腫瘍マーカーは概して欠測が多く(非標的病変の効果は NE となる)、また腫瘍以外の要因による上昇があることが知られている腫瘍マーカーもある(糖尿病での CA19-9 の上昇や喫煙者での CEA の上昇。非標的病変の効果は non-CR/non-PD となる)ことから、がん種によって効果判定における有用性が確立している場合を除いて、腫瘍マーカーを効果判定に用いることは推奨しない。

画像上の病変がすべて消失(リンパ節病変は正常化)している場合にも腫瘍マーカーが欠測や基準範囲上限以下になっていない時には非標的病変の効果 CR としないこと(総合効果は PR となる)が適切であると考えられる(当該腫瘍マーカーが画像上の消失や正常化を超える臨床的意義を有する)時のみ、腫瘍マーカーを効果判定に用いることにすべきである。

【腫瘍マーカーの上昇により PD とする場合】

卵巣癌における CA12-5 や前立腺癌における PSA のように、腫瘍マーカーの定量値が腫瘍ボリュームをよく反映するとされているがん種においては、非標的病変の PD の規準に特定の腫瘍マーカーの上昇が定量的に規定されることがある。そのようながん種に対する試験においては、上図 11.1 の「画像診断による PD」と「画像 PD」を「効果判定規準による PD」と「判定規準 PD」等と呼び換えることにより、PD と増悪の関係を同様に表現することが可能である。該当する試験のプロトコルでは試験毎に検討し、適切に記載すること。

11.1.1. ベースライン評価

「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。

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。

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。

試験により以下のいずれかを選択する。

なお、本試験では腫瘍マーカーの XXXX、XXXX を非標的病変の効果判定に用いる。

なお、本試験では腫瘍マーカーは非標的病変の効果判定に用いない。

- ・ 3 次元再構成画像による矢状断や冠状断での計測を許容する場合は、許容する条件を具体的に記載する。
例)

腫瘍径の計測は原則として CT や MRI の横断面像にて行うが、縦隔病変、脊椎・脊髄近傍の病変、骨盤内病変については、CT の 3 次元再構成または MRI の矢状断、冠状断での計測を許容する。

CT のスライス厚が 5 mm を超える場合は、測定可能病変のサイズの最小値はスライス厚の 2 倍とする。ある特定の状況においては MRI を用いることも許容される。その場合は、CT と同様に経過中の評価で用いる撮影モダリティはベースラインと同一にし、同じパルスシーケンスで測定する必要がある。強調方法、造影について、プロトコルで規定する。

11.1.2. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変(measurable lesion)とする。

- 1) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変(非リンパ節病変)
 - ① スライス厚 5 mm 以下の CT または MRI(→MRI を許容する場合)にて最大径 10 mm 以上
 - ② スライス厚 5 mm を超える CT や MRI(→MRI を許容する場合)にて最大径がスライス厚の 2 倍以上
 - ③ ①または②を満たす軟部組織成分を有する、溶骨性骨転移病変
 - ④ 他に測定可能な非嚢胞性病変を有さない場合の、①または②を満たす嚢胞性転移病変
- 2) スライス厚 5 mm 以下の CT にて短径 15 mm 以上のリンパ節病変
(短径が 10 mm 以上 15 mm 未満のリンパ節病変は測定不能病変とし、短径が 10 mm 未満のリンパ節は病変としない)
- 3) 胸部単純 X 線写真にて最大径 20 mm 以上で、かつ周囲が肺野で囲まれている
(縦隔や胸壁に接していない)
- 4) メジャーと共にカラー写真撮影ができる最大径 10 mm 以上の臨床的病変(表在性の皮膚病変など)

上記 1)-③④を測定可能病変としない試験においては③④を削除する。胸部 CT が必須検査の場合は 3) を削除することを推奨する。

上記以外のすべての病変を測定不能病変(non-measurable lesion)とする。

以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

- ・ 骨病変(測定可能な軟部組織成分を有する溶骨性病変を除く)
- ・ 嚢胞性病変(上記 1)-④を除く)
- ・ 放射線治療等の局所治療の既往のある病変

局所治療の既往のある病変を測定可能と扱う時には、許容される条件を明確にすること。

- ・ 軟膜髄膜病変
- ・ 腹水、胸水、心嚢水

- ・ 炎症性乳がん
- ・ 皮膚や肺のリンパ管症
- ・ 触知可能だが画像検査法では測定可能でない腹部腫瘍や腹部臓器の腫大
- ・ 表在性の皮膚病変

※表在性の皮膚病変を測定可能病変とするか、測定不能病変とするかについては、試験毎に検討し、プロトコルに取扱いを明記する。

適格規準から考えて「あり得ない病変」は削除しておくこと。

例)乳がんの試験以外での「炎症性乳がん」、骨転移があると不適格となる試験での「骨病変」

11.1.3. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、径(非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径)の大きい順に5つまで、1臓器あたり最大2個までを選択して標的病変(target lesion)とする。選択の際には、測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさ(reproducible repeated measurement)を考慮して選択する(径が大きくても測りにくい病変は避ける)。

選択した標的病変について、頭側から尾側の順に、部位(コード)、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ節標的病変の短径、およびすべての標的病変の径の和(以下、径和)を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

腫瘍径は「mm(ミリメートル)」で記録し、小数点以下の計測値の場合は小数第二位を四捨五入して小数第一位とする(例:計測値が25.252 mmの時は25.3 mmとする)。

※ 「臓器」の数え方

- 1) 左右のある臓器(肺・腎など)は左右合わせて1臓器とする
- 2) 部位によらずすべてのリンパ節は1臓器とする

- ・ なお、JCOG 標準の「臓器」の数え方は上記のとおりであるが、ヒストリカルコントロールでの「臓器」の数え方に合わせる必要がある試験や、JCOG 標準の「臓器」の数え方が適さない試験(リンパ腫の試験など)では、試験毎に「臓器」の数え方を設定することを許容する。
- ・ 標的病変の選択条件に優先順位を設ける場合には、試験毎に設定し、下記の例を参考に追記する。

例)

登録時に認められた測定可能病変のうち、①径(非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径)の大きい順に5つまで、②1臓器あたり最大2個までを選択して標的病変(target lesion)とする。選択の際には、③測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと、④繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさ(reproducible repeated measurement)を考慮して選択する(径が大きくても測りにくい病変は避ける)。

時に、①最大の病変が再現性のある測定に適さない場合もあるが、その場合は、④繰り返し計測の際の再現性、次に①大きな病変を選択する。そのため、上記の①～④の選択条件の優先順位は、②→④→①→③となる。

11.1.4. 非標的病変のベースライン記録

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的病変(non-target lesion)として病変の部位(コード)、検査方法、検査日を「治療前報告-腫瘍評価」に記録する。同一臓器内の複数の非標的病変は、1病変として記録してよい(例:複数の腫大骨盤リンパ節、多発性肝転移)。

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。

【免疫療法を含む試験】iRECISTによる効果判定にてiUPDと判定された場合、PDの確定のために4週後～5週後に、規定のすべての検査を行う。PDが確定されなければ、以降の検査は当初の規定の評価時期である治療開始を起算とした8週毎に行う。

「6.2.2.プロトコル治療中止の規準」に従って無効中止と判定された以降に行われた検査の結果は総合

効果における CR/PR/SD の効果判定には用いない。一方、無効中止以外の理由でプロトコル治療中止となった場合は、中止後の初回の検査までの結果を効果判定に用いる。ただし、中止後の初回の検査を実施するまでに後治療が開始された場合は、中止後初回の検査であっても結果を効果判定には用いない。

非標的病変の消失^{※1}:ここでの「消失」は、リンパ節病変の場合、「正常化」に相当する。リンパ節病変の正常化とはすべてのリンパ節病変の短径が 10 mm 未満になることである。

注) 従来はコース単位で規定することが一般的であったが、RECISTv1.1 では以下の記述により週単位での規定が推奨されており、JCOG でも、コース間隔に応じて、4 週毎、6 週毎、8 週毎といった週単位で規定することとする。

「4.5.腫瘍の再評価の頻度」

予定された効果判定はスケジュール表に記されたとおりに実施されるべきであり(例えば、治療期間中は 6～8 週毎、治療終了後は 3～4 か月毎など)、効果判定の時期が治療群間で偏る原因となるような事象によって左右されるべきではない(例えば、「2 コース毎」のように、治療の遅延や休薬によって評価時期が異なる決め方は避けるべきである)。

注) iRECIST では効果判定は 6～12 週毎に実施することとされているが、RECISTv1.1 で推奨されている 6～8 週毎の間隔の方が短いため、RECISTv1.1 準拠で評価間隔を規定していれば、iRECIST の評価を行うために新たに検査を追加する必要はない。ただし iUPD(immune Unconfirmed Progressive Disease:未確定進行)判定後は、より早期に iCPD(immune Confirmed Progressive Disease:確定進行)を確定するために 4～8 週毎の評価が推奨されている。iCPD が確定されなければ、以降は規定の頻度で評価を行う(例: 8 週毎に評価を行う試験で、8 週に iUPD と判定された場合に、その後 12 週で iCPD の確定のための検査を行ったが iCPD が確定されなかった場合、以降の検査は規定の評価時期に従って 16 週、24 週に行う)。

11.1.6. 標的病変の効果判定規準

・CR(Complete Response):完全奏効

すべての非リンパ節標的病変が消失し、すべてのリンパ節標的病変の短径が 10 mm 未満となった場合。ベースラインでリンパ節標的病変が選択された場合、径和が 0 mm にならない場合でも標的病変の効果が CR となることもある。つまり、CR と PD の両方を満たした場合は CR とする(10 mm 未満のリンパ節病変のみ残存した場合に、径和が 20%以上増加かつ絶対値でも 5 mm 以上増加することがあり得るが、その場合も CR とする)。

【プロトコル規定で FDG-PET を許容する場合の記載例】

CT で標的病変が残存しているが、それらがすべて瘢痕組織と考えられる場合には FDG-PET を CR 判定に用いることができる。その場合、すべての標的病変が FDG-PET で陰性であることをもって CR とする。

・PR(Partial Response):部分奏効

ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30%以上減少

・PD(Progressive Disease):進行

経過中の最小の径和(ベースラインが経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする)に比して、標的病変の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上増加

・SD(Stable Disease):安定

PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない

・NE(Not all Evaluated):評価の欠損あり

なんらかの理由で検査が行えない場合、または CR、PR、PD、SD いずれとも判定できない場合

$$\text{径和の縮小割合} = \frac{\text{治療前の径和} - \text{評価時の径和}}{\text{治療前の径和}} \times 100\%$$

$$\text{径和の増大割合} = \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100\%$$

- ※ 標的病変の径は測定可能な限り(例えば 5 mm 未満であっても)実測値を記録するが、標的病変の径が「小さすぎて測定できない(too small to measure)」と判断された場合には、CT のスライス厚によらず、腫瘍病変が残存していないと判断される時は径を 0 mm とし、腫瘍病変が残存していると判断される時は径を 5 mm とする。
- ※ 縮小割合が PR の条件を満たし、同時に増大割合が PD の条件を満たす場合には PD とする。
- ※ 治療中に 1 つの病変が分離した場合は、それぞれの径を径和に加算する。
- ※ 治療中に複数の病変が癒合して境界が識別できなくなった場合は、癒合した病変の径を径和に加算する。病変どうしが接していても、病変の境界が識別可能な場合は各病変の径を径和に加算する。
- ※ SD(Stable Disease):安定について、RECIST 原著では「経過中の最小の径和に比して PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない」とされているが、「経過中の最小の径和に比して」は、PD のみにかかるため、プロトコルマニュアルでは削除して使用する。

11.1.7. 非標的病変の効果判定規準

・CR(Complete Response):完全奏効

すべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 未満となり、腫瘍マーカー(試験毎に規定。例:CA19-9、CEA)がすべて共用基準範囲上限以下となった場合。(腫瘍マーカーを非標的病変の効果判定に用いる場合)ベースライン評価時に(画像上の)非標的病変がなければ腫瘍マーカーがすべて共用基準範囲上限以下となった場合。

【プロトコル規定で FDG-PET を許容する場合の記載例】

CT で非標的病変が残存しているが、それらがすべて瘢痕組織と考えられる場合には FDG-PET を CR 判定に用いることができる。その場合、すべての非標的病変が FDG-PET で陰性であることをもって CR とする。

・Non-CR/non-PD:非 CR/非 PD

1 つ以上の非標的病変の残存(リンパ節非標的病変の短径 10 mm 以上の残存も含む)、かつ/または腫瘍マーカー(試験毎に規定。例:CA19-9、CEA)のいずれかが共用基準範囲上限を越える場合。(腫瘍マーカーを非標的病変の効果判定に用いる場合)ベースライン評価時に(画像上の)非標的病変がなければ腫瘍マーカーのいずれかが共用基準範囲上限を越える場合。

・PD(Progressive Disease):進行

既存の非標的病変の「明らかな増悪」(再発を含む)。

測定可能病変を有する場合:標的病変の効果が SD や PR であっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。標的病変の効果が SD や PR の場合に、腫瘍量の減少を遙かに上回る程度の非標的病変の腫瘍量の増加を「明らかな増悪」とし、そうでない場合には Non-CR/non-PD とする。

測定不能病変のみを有する場合:目安として、径の 20%の増大、腫瘍体積の 73%の増大に相当する腫瘍量を明らかに超えると判断されるような非標的病変の増大を「明らかな増悪」とする。

(腫瘍マーカーを非標的病変の効果判定に用いる場合)腫瘍マーカーの上昇のみでは PD とはしない。

・NE(Not all Evaluated):評価の欠損あり

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、または CR、Non-CR/non-PD、PD いずれとも判定できない場合。

【RECISTv1.1:4.3.4. 非標的病変の増悪の評価に関する特別の注意点】

非標的病変の増悪の概念について説明する。

測定可能病変を有する場合:

この場合、標的病変の効果が SD や PR であっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるためには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の、非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。1 つ以上の非標的病変のサイズが若干「増大」しても、通常は「明らかな増悪」とは判定しない。従って、標的病変の効果が SD や PR の場合に、非標的病変の変化のみに基づいて全

体の効果として PD と判定することは、極めて稀である。

測定不能病変のみを有する場合：

測定可能病変を 1 つ以上有することが適格条件ではないランダム化試験では、このような状況が起こり得る。上記と同じ原則が適用されるが、この場合、測定可能病変の評価結果を、測定不能病変の腫瘍量増大の解釈に加えることができない。(すべての病変が真に測定不能であれば定義上自明のこととして) 非標的病変の増悪の定量的評価は容易ではないため、「明らかな増悪」と判定する際に適用され得る有用な方法として、測定不能病変の変化に基づく全体の腫瘍量の増加の程度が、測定可能病変の PD を判定する際に必要とされる増加量に匹敵するかどうかを判断するという方法があり得る。

すなわち、腫瘍量の増加が「体積」として 73%の増加に相当するかどうかを判断するのである(これは、測定可能病変では径の 20%増加と同等である)。このような例としては、胸水量の「微量」から「大量」への増加、限局していたリンパ管症の広範な拡大などがあり、また、プロトコールに「治療の変更を要するに十分な増悪」として表現しておくこともできる。「明らかな増悪」が認められた場合、その時点で総合効果は PD とされるべきである。測定不能病変に適用する客観的な規準を定めることが理想ではあるが、病変の性質上それは不可能であり、測定不能病変における増大とは「顕著な(substantial)ものである」とせざるを得ない。

11.1.8. 新病変出現の有無

ベースラインでは存在しなかった病変が治療開始後に認められた場合、「新病変」の出現ありとする。

ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査との撮影方法の相違や画像モダリティの変更による画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。例えば、肝転移巣の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしない。ベースライン(登録前評価)にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする¹⁾。

ある病変が消失し、後に再び出現した場合には「新病変」とはせず、測定を継続する。ただし、病変が再出現した時点での効果は、他の病変の状態により異なる。総合効果が CR 後に病変が再出現した場合は、再出現の時点で PD と判定される。一方、総合効果が PR または SD の場合には、一度消失した病変が再出現した場合、その病変の径が効果を算出するために残りの病変の径和に加えられることになる。すなわち、多くの病変が残存する状態では、1 つの病変が見かけ上「消失」した後に再出現したとしても、そのみで PD とは判定せず、全病変の径和が PD の規準を満たした場合に PD と判定する。これは、大半の病変は真に「消失」するわけではなく、使用した画像モダリティの分解能の限界によって描出されないだけであるという認識があるためである。

新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず、臨床的に適切な時期を空けて画像検査を再検する。再検した画像検査にて新病変であると確定した場合、新病変と確定した時点の画像検査日をもって新病変出現とする²⁾。

- 1) ベースライン(登録前評価)にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変を新病変とするか否かは、試験毎にプロトコールに記載すること(例:脳 CT や脳 MRI を必須としていない試験において治療開始後の CT や MRI で認められた脳転移を新病変とするかどうかを明記する)。上記青字部分はベースラインで必須としていなかった部位の検査で新たに認められた病変も新病変とする時の記載例である。
- 2) RECISTv1.1 原著論文では、PD 判定日は、最初に新病変を疑った検査日まで遡ることとしているが、JCOG での PD 判定日は、無増悪生存期間における増悪日と同様、新病変を疑った日ではなく、確定した検査日とする。

【プロトコール規定で FDG-PET を許容する場合の記載例】

ベースラインの FDG-PET にて陰性であった部位に FDG-PET 陽性(減弱補正画像にて FDG の取り込みが周囲組織の 2 倍を超える FDG 集積を認める)の病変が出現した場合は新病変の出現とする³⁾。

ベースラインの FDG-PET を行っておらず、治療開始後に行った FDG-PET により FDG-PET 陽性の病変が出現した場合は、FDG-PET 陽性の部位に CT または MRI にてベースラインには認められなかった病変が確認された場合に新病変出現とする⁴⁾。

- 3) ベースラインで FDG-PET を必須検査項目としていた場合にこの記述を追加する。
- 4) ベースラインで FDG-PET を必須検査項目としていなかった場合に、3)とともにこの記述を追加する。

11.1.9. 総合効果(Overall Response)

総合効果(Overall response)は標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせから、以下の表 11.1.9.a に従って 8 週毎※に判定する。ベースラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、標的病変の効果と新病変出現の有無により判定し、ベースラインで標的病変が存在しない場合の総合効果は非標的病変の効果と新病変出現の有無により表 11.1.9.b に従って判定する。

※総合効果判定の頻度は、コース間隔に応じて、4 週毎、6 週毎、8 週毎のように週単位で試験毎に規定することを推奨する。

表 11.1.9.a 各時点での総合効果: 標的病変(非標的病変の有無によらない)を有する場合

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/non-PD	なし	PR
CR	評価の欠損あり	なし	PR
PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE
PD(明らかな増悪)	問わない	あり or なし	PD
問わない	PD	あり or なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

表 11.1.9.b 各時点での総合効果: 非標的病変のみを有する場合

非標的病変	新病変	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/non-PD	なし	Non-CR/non-PD
評価の欠損あり	なし	NE
PD(明らかな増悪)	あり or なし	PD
問わない	あり	PD

11.1.10. 最良総合効果(Best Overall Response) (confirmation を要する場合)

- 奏効割合や完全奏効割合が primary endpoint である非ランダム化試験において、「最良総合効果」を PR または CR とするためには、それらの確定 (confirmation) が必要である。

総合効果(overall response)は CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」とできるとし、全コース(観察期間を設ける試験では観察期間の全コース)の総合効果から以下の規準に従って最良総合効果(Best Overall Response)を判定する。複数の区分の定義に該当する場合は、CR>PR>SD>PD>NE の順に、より良好なものに区分する。

CR(Complete Response): 完全奏効

4 週(28 日)以上の間隔で連続 2 回以上の総合効果 CR が得られた場合。

2 回目の総合効果 CR が確認され最良総合効果 CR が確定した日を「CR 確定日」とする。

PR(Partial Response): 部分奏効

4 週(28 日)以上の間隔で連続 2 回以上の PR 以上の総合効果(CR または PR)が得られた場合。

2 回目の PR 以上の総合効果が確認され最良総合効果が PR 以上であることが確定した日を「PR 確定日」とする。

SD(Stable Disease): 安定

最良総合効果の CR も PR も得られなかったが、治療開始 8 週後※の判定以降まで総合効果が PD ではなく、かつ総合効果が 1 回以上 SD 以上である場合。

※コース間隔に応じて、6~8 週となるように試験毎に週単位で規定する。1 コースが 3 週や 6 週であれば 6 週、1 コースが 4 週や 8 週であれば 8 週とする。上記青字部分は 1 コース 4 週の場合の記載例。治療開始後の最初の効果判定が 6 週後や 8 週後の場合は初回の効果判定で SD であれば最良総合効果は SD としてよいので青字部分は不要である。

PD(Progressive Disease): 進行

最良総合効果 CR、PR、SD のいずれにも該当せずに、総合効果が PD となった場合。

NE(Not Evaluable):評価不能

総合効果がすべて NE であった場合

表 11.1.10. 最良総合効果

最初の総合効果	次の総合効果	その次の総合効果	最良総合効果
PR、CR のいずれか	SD	PD	SD
PR、CR のいずれか	SD	NE	SD
PR、CR のいずれか	PD	-	PD
PR、CR のいずれか	NE	NE	NE
PR、CR のいずれか	NE	SD	SD
SD	PD	-	PD
SD	SD	PD	SD
SD	NE	PD	PD
NE	NE	PD	PD
NE	NE	NE	NE
NE	NE	PD	PD

11.1.11. 最良総合効果(Best Overall Response) (confirmation を要さない場合)

- 術前治療の試験のように、confirmation を待たずに手術などの他の治療法を行う方が適切と考えられる場合や、過去の奏効割合との比較が重要でなく群間での比較可能性が保たれていればよいランダム化試験の場合、最良総合効果の CR、PR の判定に必ずしも confirmation を必要としない。その場合はこの規定を用いてよい。

CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」とあり、全コースを通じてもっとも良好な総合効果をもって最良総合効果とする。

ただし、最良総合効果を SD とするには、治療開始 8 週間後の判定まで総合効果が SD 以上である必要がある。治療開始時から 4 週間後の判定(最初の判定)で SD、8 週間後の判定で PD の場合、最良総合効果は PD となる。また、最初の判定で SD だった後に追跡不能となった場合には、最良総合効果は NE となる。

最初の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合は PD とする。また、最初の効果判定以前の毒性中止や患者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は NE とする。

※ コース間隔に応じて、6～8 週となるように試験毎に週単位で規定する。1 コースが 3 週や 6 週であれば 6 週、1 コースが 4 週や 8 週であれば 8 週とする。上記青字部分は 1 コース 4 週の場合の記載例。治療開始後の最初の効果判定が 6 週間後や 8 週間後の場合は初回の効果判定で SD であれば最良総合効果は SD としてよいので青字部分は不要である。

【iRECIST 対応の効果判定】

- 免疫療法を含む試験で、iRECIST による効果判定を採用する場合の記載例を以下に示す。
- iRECIST を採用する場合、RECIST による PD の規準をみたまでは、効果判定の方法は RECIST と同じである。RECIST で PD となった後は、iRECIST に従って効果判定を継続する。RECIST で PD となった時点での iRECIST での総合効果は iUPD(immune unconfirmed progressive disease:未確定進行)となり、その後は 11.1.12.～11.1.17. の記載に従って、iRECIST による効果判定にて、iCPD(immune confirmed progressive disease:確定進行)と判定されるまで効果判定を継続する。

11.1.12. (iRECIST 対応)標的病変の効果判定規準**・iCR(immune Complete Response):完全奏効(定義は RECISTv1.1 の CR と同じ)**

すべての非リンパ節標的病変が消失し、すべてのリンパ節標的病変の短径が 10 mm 未満となった場合。ベースラインでリンパ節標的病変が選択された場合、径和が 0 mm にならない場合でも標的病変の効果が iCR となることもある。つまり、iCR と iUPD/iCPD の両方を満たした場合は iCR とする(10 mm 未満のリンパ節病変のみ残存した場合に、径和が 20%以上増加かつ絶対値でも 5 mm 以上増加することがあり得るが、その場合も iCR とする)。

【プロトコール規定で FDG-PET を許容する場合の記載例】

CT で標的病変が残存しているが、それらがすべて瘢痕組織と考えられる場合には FDG-PET を iCR 判定に用いることができる。その場合、すべての標的病変が FDG-PET で陰性であることをも

って iCR とする。

・iPR(immune Partial Response):部分奏効(定義は RECISTv1.1 の PR と同じ)

ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30%以上減少

・iUPD(immune Unconfirmed Progressive Disease):未確定進行(定義は RECISTv1.1 の PD と同じ)

経過中の最小の径和(ベースラインが経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする)に比して、標的病変の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上増加

・iCPD(immune Confirmed Progressive Disease):確定進行

標的病変の効果が iUPD と判定された以降に、リセット※されることなく iUPD と判定された時から径和が絶対値で 5 mm 以上増加

※ 標的病変のリセットとは、標的病変が iUPD と判定された以降に、標的病変の効果が iCR、iPR、iSD のいずれかと判定された場合を指す。リセット後にあらためて iCPD と判定されるためには、再度 iUPD と判定され、そこからさらに径和の絶対値が 5 mm 以上増加する必要がある。リセットされた場合には、リセット以前の iUPD の判定を、リセット後の iCPD の判定に用いない。

・iSD(immune Stable Disease):安定(定義は RECISTv1.1 の SD と同じ)

iPR に相当する縮小がなく iUPD、iCPD に相当する増大がない

・NE(Not Evaluable):評価の欠損あり

なんらかの理由で検査が行えない場合、または iCR、iPR、iUPD、iCPD、iSD いずれとも判定できない場合

11.1.13. (iRECIST 対応)非標的病変の効果判定規準

・iCR(immune Complete Response):完全奏効(定義は RECISTv1.1 の CR と同じ)

すべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 未満となり、腫瘍マーカー(試験毎に規定。例:CA19-9、CEA)がすべて共用基準範囲上限以下となった場合。(腫瘍マーカーを非標的病変の効果判定に用いる場合)ベースライン評価時に(画像上の)非標的病変がなければ腫瘍マーカーがすべて共用基準範囲上限以下となった場合。

【プロトコール規定で FDG-PET を許容する場合の記載例】

CT で非標的病変が残存しているが、それらがすべて瘢痕組織と考えられる場合には FDG-PET を iCR 判定に用いることができる。その場合、すべての非標的病変が FDG-PET で陰性であることをもって CR とする。

・Non-iCR/Non-iUPD:非 iCR/非 iUPD(定義は RECISTv1.1 の non-CR/non-PD と同じ)

1 つ以上の非標的病変の残存(リンパ節非標的病変の短径 10 mm 以上の残存も含む)、かつ/または腫瘍マーカー(試験毎に規定。例:CA19-9、CEA)のいずれかが共用基準範囲上限を越える場合。(腫瘍マーカーを非標的病変の効果判定に用いる場合)ベースライン評価時に(画像上の)非標的病変がなければ腫瘍マーカーのいずれかが共用基準範囲上限を越える場合。

・iUPD(immune Unconfirmed Progressive Disease):未確定進行(定義は RECISTv1.1 の PD と同じ)

既存の非標的病変の「明らかな増悪」(再発を含む)。

測定可能病変を有する場合:標的病変の効果が iSD や iPR であっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。標的病変の効果が iSD や iPR の場合に、腫瘍量の減少を遙かに上回る程度の非標的病変の腫瘍量の増加を「明らかな増悪」とし、そうでない場合には Non-iCR/non-iPD とする。

測定不能病変のみを有する場合:目安として、径の 20%の増大、腫瘍体積の 73%の増大に相当する腫瘍量を明らかに超えると判断されるような非標的病変の増大を「明らかな増悪」とする。

(腫瘍マーカーを非標的病変の効果判定に用いる場合)腫瘍マーカーの上昇のみでは iUPD とはしない。

・iCPD(immune Confirmed Progressive Disease):確定進行

非標的病変の効果が iUPD と判定された以降に、リセット※されることなく、非標的病変のさらなる増大^{注)}が見られた場合。

※ 非標的病変のリセットとは、非標的病変が iUPD と判定された以降に、非標的病変の効果が

iCR、Non-iCR/non-iUPD のいずれかと判定された場合 (iUPD と判断する根拠となった「明らかな増悪」が見られなくなった場合) を指す。リセット後にあらためて iCPD と判定されるためには、再度 iUPD と判定され、そこから非標的病変のさらなる増大が見られる必要がある。リセットされた場合には、リセット以前の iUPD の判定を、リセット後の iCPD の判定に用いない。

注) RECISTv1.1 の「明らかな増悪」の定義を満たす必要はない。

(腫瘍マーカーを非標的病変の効果判定に用いる場合) 腫瘍マーカーの上昇のみでは iCPD とはしない。

・NE (immune Not all Evaluated) : 評価の欠損あり (定義は RECISTv1.1 と同じ)

なんらかの理由で検査が行えない場合、または iCR、Non-iCR/Non-iUPD、iUPD、iCPD いずれとも判定できない場合。

11.1.14. (iRECIST 対応) 新病変出現の有無

新病変が出現した場合、新病変を測定可能新病変と測定不能新病変に区別する。

測定可能新病変の定義は、「11.1.2. 測定可能病変の定義」と同様とする。さらに測定可能新病変のうち、径 (非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径) の大きい順に 5 つまで、1 臓器あたり最大 2 個までを選択して標的新病変 (new lesion target) とし、その定義は「11.1.3. 標的病変の選択とベースライン記録」と同様とする。

なお、標的新病変の径和にはベースラインで存在した標的病変の径は含めず、あくまで「標的新病変」として選択した病変の径和とする。標的新病変として選択されなかった新病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的新病変 (new lesion non-target) として記録する。ただし、同一臓器内の複数の非標的新病変は、1 病変として記録する (例: 複数の腫大骨盤リンパ節、多発性肝転移)。

iRECIST では新病変が出現した場合は、以下の規準に則って iUPD または iCPD と判定する。

・iUPD (immune Unconfirmed Progressive Disease) : 未確定進行

直前の総合効果が iCR、iPR、iSD のいずれかで新病変が出現。

・iCPD (immune Confirmed Progressive Disease) : 確定進行

新病変の効果が iUPD と判定された以降に、リセットされることなく iUPD と判定された時から標的新病変の径和が絶対値で 5 mm 以上増加、または非標的新病変のさらなる増大、または別の新病変が出現。

※ 新病変のリセットとは、新病変が iUPD と判定されて以降に、標的新病変、非標的新病変を含むすべての新病変が消失した場合のことを指す。リセットされた場合には、リセット以前の iUPD の判定をリセット後の iCPD の判定に用いない。

11.1.15. (iRECIST 対応) 総合効果 (iRECIST Overall Response)

iRECIST による総合効果 (iRECIST Overall Response) は、標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせから、表 11.1.15.a に従って 8 週毎に判定する。ベースラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、標的病変の効果と新病変出現の有無により判定し、ベースラインで標的病変が存在しない場合の総合効果は非標的病変の効果と新病変出現の有無により表 11.1.15.b に従って判定する。

表 11.1.15.a 各時点での総合効果: 標的病変 (非標的病変の有無によらない) を有する場合

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
iCR	iCR	なし	iCR
iCR	iCR	変化なし※	iPR
iCR	Non-iCR/non-iPD or 評価の欠損あり	なし or 変化なし※	iPR
iPR	iUPD でない or 評価の欠損あり	なし or 変化なし※	iPR
iSD	iUPD でない or 評価の欠損あり	なし or 変化なし※	iSD
評価の欠損あり	iUPD でない	なし	NE
iUPD	問わない	あり or なし	iUPD
問わない	iUPD	あり or なし	iUPD
問わない	問わない	iUPD	iUPD

※ 変化なし: 新病変の出現により、総合効果がいったん iUPD と判定されたが、それ以降一度もリセットもされず、かつ、新病変が iCPD の定義を満たさないことを指す

表 11.1.15.b 各時点での総合効果: 非標的病変のみを有する場合

非標的病変	新病変	総合効果
iCR	なし	iCR
Non-iCR/non-iPD	なし	Non-iCR/non-iPD
評価の欠損あり	なし	NE
iUPD	問わない	iUPD
問わない	iUPD	iUPD

ただし、iRECIST では表 11.1.15.a、表 11.1.15.b において、総合効果ではじめて iUPD の定義を満たす、またはリセット後に総合効果が iUPD の定義を満たした場合には、その後に PD の確定を要する。すなわち、総合効果 iUPD と判定された後、リセットされることなく、以下のいずれかの条件を満たせば総合効果 iCPD と判定する。

- ・ 標的病変、非標的病変、新病変のカテゴリーすべてで iCPD の定義を満たした
- ・ 総合効果 iUPD と判定された時点で、iUPD ではなかったカテゴリーにおいて新たに iUPD の定義を満たした(例: 標的病変 iSD、非標的病変 iUPD、新病変なしであった場合、次の評価で標的病変 iUPD、非標的病変 iUPD、新病変なしとなった)

なお、総合効果 iUPD と判定された際に、標的病変、非標的病変、新病変のうち、複数のカテゴリーで iUPD と判定されたとしても、iCPD となるにはその後の評価で上記の条件を満たすことを確認する必要がある。また、総合効果のリセットとは、標的病変、非標的病変、新病変のそれぞれのカテゴリーでリセットが生じ、iUPD の定義を満たさなくなった状態を指す。

※ iRECIST では効果判定は 6～12 週毎、iUPD 判定後の iCPD 判定のための効果判定は 4～8 週毎の評価が推奨されている。ただし、iUPD 判定後の次の効果判定で iCPD と判定されず、再度 iUPD と判定されれば、それ以降は規定の頻度で評価を行う(例: 8 週毎に評価を行う試験で、8 週に iUPD と判定された場合に、その後 12 週で iCPD の確定のための評価を行ったが、その際もし iCPD が確定されなかった場合、引き続いての評価は規定の評価間隔に従って 16 週、24 週に行う)。

※ iRECIST で iCPD の判定が行えなかった場合は、その理由(例: 臨床的増悪、状態が臨床的に安定していない、以降の判定がすべて iUPD、患者拒否、プロトコル逸脱、死亡など)を CRF に入力する。

11.1.16. (iRECIST 対応) 最良総合効果 (iRECIST Best Overall Response) (confirmation を要する場合)

- ・ 奏効割合や完全奏効割合が primary endpoint である非ランダム化試験においては、iRECIST 対応の場合であっても「最良総合効果」を iPR または iCR とするためには、それらの確定 (confirmation) が推奨される。

総合効果 (iRECIST Overall Response) は iCR>iPR>iSD>iUPD>iCPD>NE の順に「良好」であるとし、全コースの総合効果から最良総合効果 (iRECIST Best Overall Response) を判定する。iRECIST の場合、iUPD、iCPD は全コースの総合効果から以下の規準に従って判定する。複数の区分の定義に該当する場合は、iCR>iPR>iSD>iUPD>iCPD>NE の順に、より良好なものに区分する。

iCR (immune Complete Response): 完全奏効 (定義は RECISTv1.1 の CR と同じ)

4 週 (28 日) 以上の間隔で連続 2 回以上の総合効果 iCR が得られた場合。

2 回目の総合効果 iCR が確認され最良総合効果 iCR が確定した日を「iCR 確定日」とする。

iPR (immune Partial Response): 部分奏効 (定義は RECISTv1.1 の PR と同じ)

4 週 (28 日) 以上の間隔で連続 2 回以上の iPR 以上の総合効果 (iCR/iPR) が得られた場合。

2 回目の iPR 以上の総合効果が確認され最良総合効果が iPR 以上であることが確定した日を「iPR 確定日」とする。

iSD (immune Stable Disease): 安定 (定義は RECISTv1.1 の SD と同じ)

最良総合効果の iCR も iPR も得られなかったが、治療開始 8 週後*の判定以降まで総合効果が iUPD ではなく、かつ総合効果が 1 回以上 iSD 以上である場合。

※RECIST の最短期間の定義と同じものとする。

iUPD (immune Unconfirmed Progressive Disease): 未確定進行 (定義は RECISTv1.1 の PD と同じ)

最良総合効果 iCR、iPR、iSD、iCPD のいずれにも該当せず、総合効果が iUPD となり、その後 iUPD がリセットされず、かつ総合効果 iCPD とも判定されなかった場合。

iCPD (immune Confirmed Progressive Disease): 確定進行

最良総合効果 iCR、iPR、iSD のいずれにも該当せずに、総合効果が iCPD となった場合。

NE(Not Evaluable):評価不能

総合効果がすべて NE であった場合。

11.1.17. (iRECIST 対応)最良総合効果(iRECIST Best Overall Response) (confirmation を要さない場合)

- 術前治療の試験のように、confirmation を待たずに手術などの他の治療法を行う方が適切と考えられる場合や、過去の奏効割合との比較が重要でなく群間での比較可能性が保たれていればよいランダム化試験の場合、最良総合効果の iCR、iPR の判定に必ずしも confirmation を必要としない。その場合はこの規定を用いてよい。

総合効果(iRECIST Overall Response)は iCR>iPR>iSD>iUPD>iCPD>NE の順に「良好」であるとし、全コースを通じてもっとも良好な総合効果をもって最良総合効果(iRECIST Best Overall Response)とする。

総合効果が iUPD と判定された以降、一度もリセットされず、iCPD と判定されない場合、最良総合効果は iUPD となる。

ただし、最良総合効果を iSD とするには、治療開始 8 週後^{*}の判定以降まで総合効果が iSD 以上である必要がある。治療開始時から 4 週後の判定(最初の判定)で iSD、8 週後の判定で iUPD の場合、最良総合効果は iUPD となる。また、最初の判定で iSD だった後に追跡不能となった場合には、最良総合効果は NE となる。

最初の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合は iUPD とする。また、最初の効果判定以前の毒性中止や患者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は NE とする。

※RECIST の最短期間の定義と同じものとする。

表 11.1.11. 最良総合効果の判定事例(iRECIST 対応)

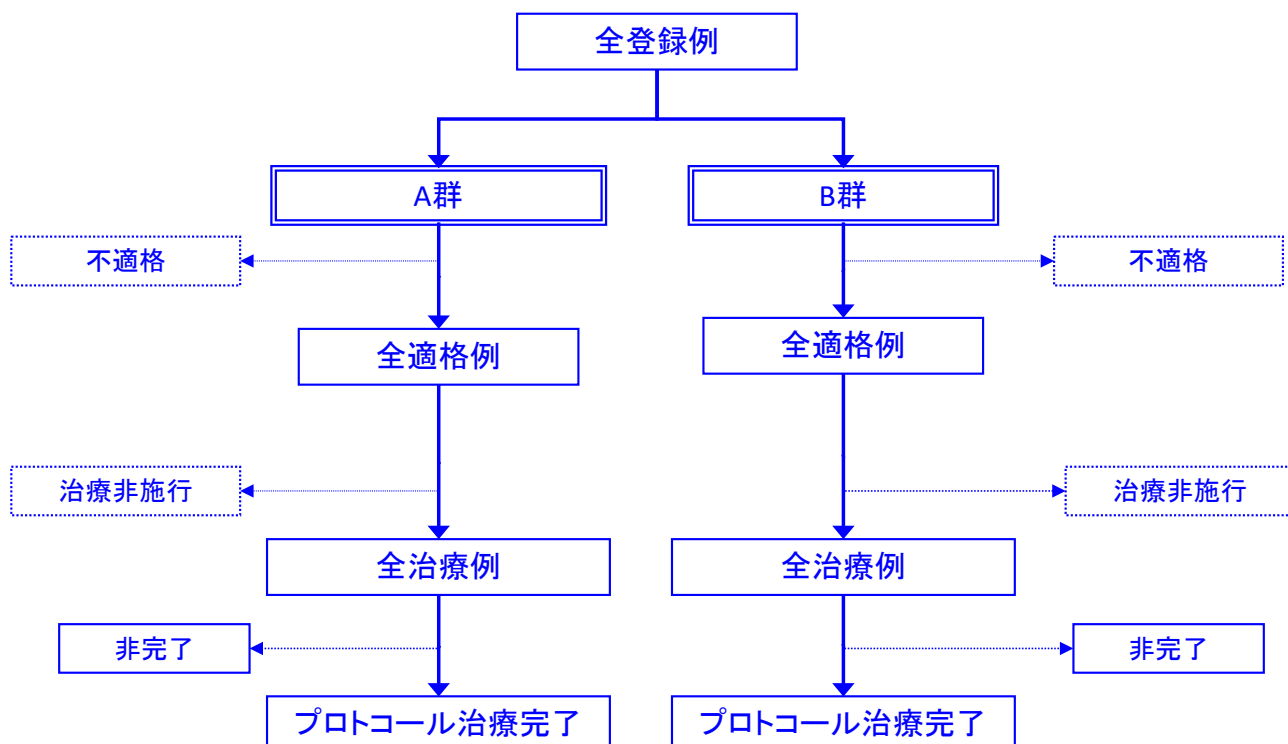
1 回目 総合効果	2 回目 総合効果	3 回目 総合効果	4 回目 総合効果	5 回目 総合効果	最良総合効果
iCR	iCR, iPR, iUPD, NE	iCR, iPR, iUPD, NE	iUPD	iCPD	iCR
iUPD	iPR, iSD, NE	iCR	iCR, iPR, iSD, iUPD, NE	iCR, iPR, iSD, iUPD, iCPD, NE	iCR
iUPD	iPR	iPR, iSD, iUPD, NE	iPR, iSD, iUPD, iCPD, NE	iPR, iSD, iUPD, iCPD, NE	iPR
iUPD	iSD, NE	iPR	iPR, iSD, iUPD, NE	iPR, iSD, iUPD, iCPD, NE	iPR
iUPD	iSD	iSD, iUPD, NE	iSD, iUPD, iCPD, NE	iSD, iUPD, iCPD, NE	iSD
iUPD	iCPD	問わない	問わない	問わない	iCPD
iUPD	iUPD	iCPD	問わない	問わない	iCPD
iUPD	NE	NE	NE	NE	iUPD

11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、主たる解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。
 なお、以下の流れ図は解析対象集団を示したものである。

- ここに解析対象集団を示したシェーマを作成すること。

例)



11.2.1. 全登録例

「5.1.登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

- 学会・論文公表の際の英語表記は、ランダム化試験の場合は“All randomized”、非ランダム化試験の場合は“All registered”とする。
- 多段階登録の場合、全登録例と全ランダム化例とは異なる可能性があるため、全一次登録例、全二次登録例など、区別して記載する。

11.2.2. 全適格例

- 不適格例の決定の方法をあらかじめ規定しておくことが望ましい。特に中央病理診断を行う場合、中央病理診断により適格ではないと判断された場合の扱いについては明記しておくこと。

全登録例から、グループでの検討により決定された「不適格例(事後不適格、登録時不適格、違反登録)」を除いた集団を「全適格例」とする。研究責任医師・研究分担医師(指针对応の試験では(担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者)のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。中央病理診断により適格ではないと判断されたのみでは不適格例とせず全適格例に含める。

11.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が行われた全患者を「全治療例」とする。

プロトコル治療がまったく行われなかった「治療非施行例」の決定と安全性の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。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。

適格性と解析対象集団についての解説

JCOG では 1999 年以降これまで、適格性を

1. 適格

- 2.適格(プロトコル治療対象外)(旧「事後不適格」):登録後や規定外検査の情報で不適格性が判明したもの
- 3.不適格:規定に従って得られた登録前の情報で不適格性が明らかなもの

と分類し、「1.適格」+「2.適格(プロトコル治療対象外)」を「全適格例」として、ランダム化試験の主たる解析対象のデフォルトとしてきた。これは米国 SWOG と同じ方針である。

登録後に発生した情報が患者選択基準を満たさない場合に不適格として主たる解析の解析対象から除外することは、比較可能性(内的妥当性)と一般化可能性(外的妥当性)の両面で問題がある。

比較可能性の観点では、ランダム化試験の場合、ランダム化により治療群間の比較可能性が担保されているのはランダム化された全登録例であり、ランダム化以降の除外はすべて多かれ少なかれ比較可能性を損なう可能性がある。

一般化可能性の観点では、当該試験の結果(治療 B が治療 A よりも有効)は、登録前検査に規定された検査(例:CT)により診断された患者集団(例:stage II, III)から得られるものであって、規定されていない検査(例:骨シンチ)を行って診断された患者集団(例:骨シンチによる stage IV を除外)によるものではない。これら両者の患者集団で同じ結論が得られるかどうかは不明であって、規定されていない検査を行って診断された患者集団に試験結果を適用することの妥当性は担保されない。

こうした考察に基づき、結果を一般化したい対象と、解析対象集団が乖離することを最小化する目的で、登録後に発生した情報や、プロトコルで規定した以外の検査による情報が適格性を満たさない場合であっても不適格として主たる解析から除外することをせず、規定に従って得られた登録前の情報で不適格性が明らかになった場合のみ「不適格」として主たる解析の対象集団から除外してきた。

しかし、近年の傾向を見てみると、全適格例を主たる解析の対象集団とすることは、必ずしも万人の理解を得られているとは言えない。この 10 年間に、ITT 解析の原則が広く浸透し、ITT 解析＝全登録例での解析と認識している研究者も多くなっており、JCOG で行ってきた全適格例での解析が ITT 解析と言えるのかという意見もしばしば出されるようになってきた。また、NCCTG、NSABP など SWOG 以外の cooperative group では全登録例を主たる解析の対象としていることもわかった。

比較可能性の観点からは、本来全登録例を主たる解析の対象とすることが望ましく、また、JCOG では一般的に「登録前の情報での不適格」が少ないことから全登録例を主たる解析の対象集団とすることにしても、ほとんど結果に影響しないと考えられたことから、主たる解析の対象のデフォルトを全適格例から全登録例に変更することとした。

ただし、単群試験では比較対照のデータが必ずしも全登録例のデータでない場合があることや、ランダム化第 II 相試験など探索的な段階の試験では、全適格例を対象とした解析によって試験治療が promising かどうかの結論を下すことが適切な場合があるため、ランダム化第 III 相試験以外の試験では、全適格例を主たる解析の対象とすることも許容し、試験毎に解析対象集団を定義することとした。以上については、第 80 回 JCOG 運営委員会(2012 年 9 月 15 日開催)にて検討・承認された。

11.3. エンドポイントの定義

- ・試験に特有のエンドポイント(例:術後 30 日以内の重篤な有害事象発現割合、再発・再燃部位など)を用いる場合、担当医によって判断が異ならないように明確に定義する。
- ・ランダム化試験において生存時間(time-to-event)をエンドポイントに用いる場合、特に試験特有の事情がない限り、全生存期間(Overall survival)、無増悪生存期間(Progression-free survival)、無再発生存期間(Relapse-free survival)、無病生存期間(Disease-free survival)、治療成功期間(Time to treatment-failure)の中から選択する。これらの生存時間でのイベントと打ち切り日の関係は下表のとおりである。なお、対象はいずれも全登録例(ランダム化試験ではランダム化された全例)または全適格例であり、全登録例とするか全適格例とするかは試験毎に規定し、「統計学的事項」の項に記述する。起算日はいずれも登録日(ランダム化された日)である。
- ・以下の表は、使用するエンドポイントに応じて記載を変更し、掲載すること

エンドポイント	イベント(いずれか早いもの)			打ち切り日
全生存期間 Overall survival(OS)	あらゆる死亡	-	-	最終生存確認日
無増悪生存期間 Progression-free survival(PFS)	あらゆる死亡	増悪/再発	-	臨床的に増悪がないことが確認された最終日

無再発生存期間 Relapse-free survival(RFS)	あらゆる死亡	再発	-	最終生存確認日*3
無病生存期間 Disease-free survival(DFS)	あらゆる死亡	再発	二次がん	最終生存確認日*3
治療成功期間 (プロトコル治療完了がない場合) Time to Treatment Failure(TTF)	あらゆる死亡	治療中止*1	-	最終治療継続確認日
治療成功期間 (プロトコル治療完了がある場合) Time to Treatment Failure(TTF)	あらゆる死亡	治療中止*1	プロトコル 治療完了後 の増悪/再発 *2	プロトコル治療完了 前:最終治療継続確認 日 プロトコル治療完了 後:最終的に増悪がない ことが確認された最終 日*2

*1: プロトコル治療中の増悪/再発は、「治療中止」に含まれる

*2: プロトコル治療完了がある試験の場合

*3: 厳密には、PFS の場合に最終無増悪生存確認日を臨床的に増悪がないことが確認された最終日で打ち切りとするのと同様に、RFS の場合は最終無再発確認日、DFS の場合は最終無病確認日で打ち切りとすべきであるが、予後良好な集団を対象として詳細な無再発・無病の確認を行うことが一般的でないこと、また、過大評価の可能性も低いこともあり、いずれも最終生存確認日で打ちきりとする方針を採用した。厳密な無再発・無病の確認を要する臨床試験の場合には、最終無再発確認日・最終無病確認日で打ち切りとする旨を記す必要がある。TTF の場合も同様に、最終生存確認日で打ちきりとする考え方もあり得るが、予後不良の集団を対象とした臨床試験で用いることを想定し、ここでは PFS に準じた方針を採用した。

- Time to progression(TTP)は Cooperative group によってさまざまな定義で用いられているが、SWOG では、TTP を「増悪または原病死」(他病死は死亡日で打ち切り)、PFS を「増悪または理由を問わない死亡」と区別し、かつ競合リスク(competing risk)の問題を避けるため TTP は使わないポリシーである。JCOG も混乱・誤解を避けるため、SWOG のポリシーに準じて TTP は用いないこととする。
- Time to event を用いる場合、CRF 上でのデータの記録方法、CRF のデータセンターへの送付方法、データベースへの入力方法等、データマネジメント方針・データマネジメントに関わるロジスティクスを確認した上でプロトコルの記載内容を定める必要がある。TTF を例に挙げると、上記の定義に基づき解析を実施するためには解析時のデータベース上に各患者が治療中か否かの情報が入力されていることが必要となるが、長期に渡る追跡を行う臨床試験においてこれが可能となるようなデータ管理体制を設けることは一般に容易ではなく、プロトコル規定どおりの解析が実行できない状態が生じる危険がある。

11.3.1. 全生存期間(OS:Overall survival)

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- 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診療録に記録すること)。
- 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

11.3.2. 無増悪生存期間(PFS:Progression-free survival)

- JCOG 試験における無増悪生存期間は「増悪または理由を問わない死亡」をイベントとするが、特に複数のモダリティからなる治療レジメンの場合、全生存期間と異なり試験毎に慎重な検討が必要である。
- 打ち切りの定義: 最終無増悪生存確認日は最終診察日とする。画像検査や検体検査の確認は必須としないが、電話連絡のみは不可である。電話連絡による確認も可とする最終生存確認日で打ち切りにしない理由は、無増悪生存期間が過大評価となるためである。次項「無再発生存期間」の解説参照。

例)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- 「増悪(progression)」は、「11.1.8.総合効果」における画像診断に基づくPD(進行)と画像検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」

と判断される場合であっても、効果判定規準に従った PD を優先して増悪とする(この場合にプロトコル治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する)。また、効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。

- ・ **効果判定を行わない場合の記載例**
- ・ 「増悪(progression)」は、画像診断に基づく原病の増悪と画像検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。画像診断にて増悪を疑うが確診はできず、後日の再検査で増悪と確診した場合には、画像診断による「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、臨床的判断日を優先して増悪とする。
- ・ 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする(画像検査や検体検査による増悪の有無の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管、またはメール等で確認し、診療録に記録すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- ・ 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。
- ・ 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- ・ 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイベントとする。
- ・ 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増悪生存期間とする。
- ・ **プロトコル治療に手術が含まれる場合の記載例**
- ・ **プロトコル治療に手術が含まれる場合の PFS のイベントは以下のように扱う(R2 切除(肉眼的遺残あり)であった場合)**
- ・ **手術のタイミングが群間で同じ場合:手術日でイベント**
- ・ **手術のタイミングが群間で異なる場合:R2 切除ではイベントとも打ち切りともせず、次のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。**

11.3.3. iRECIST における無増悪生存期間 (iPFS : modified progression-free survival for immunotherapies)

- ・ **RECIST を採用する場合、通常の PFS に加えて、iPFS を算出する。特に断りがない場合のイベントや打ち切りの定義は通常の PFS に準じる。**

例)

登録日を起算日とし、①iCPD と判定される前に、総合効果が一度もリセットされていなければ初めて総合効果で iUPD と判定された日、②総合効果がリセットされた場合は、最終的に iCPD と判定される前、かつ、リセット後にはじめて iUPD と判定された日、③臨床的増悪と判定された日、④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の方までの期間。

- ・ 「増悪(progression)」は、画像診断に基づくものと画像検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば iPFS のイベントとなるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準を優先して iPFS のイベントとする(この場合にプロトコル治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する)。また、効果判定規準に従えば iCPD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。
- ・ 総合効果で iCPD と判定されず最後の総合効果が iUPD の場合、一度も総合効果がリセットされていなければ、初めて iUPD と判定された際の検査日を、リセットされた場合は、リセット後に初めて iUPD と判

断された際の検査日を iPFS のイベント日とする。

11.3.4. 無再発生存期間(RFS: Relapse-free survival)

- 術後補助療法の比較試験など、登録時に無病状態である(担癌状態でない)試験において、「再発または理由を問わない死亡」をイベントとする生存時間。「11.3.2.無増悪生存期間」の「増悪」を「再発」に置き換えたものであり、統計学的扱いは無増悪生存期間と同じであるが、打ち切り日の定義が異なることに注意する。

	打ち切り日	
無増悪生存期間	臨床的に増悪がないことが確認された最終日	電話連絡のみは不可
無再発生存期間	再発と判断されていない生存例は、最終生存確認日	電話連絡のみも可

最終生存確認日を打ち切り日とする方が、データ管理上の利点が多い。しかし、無増悪生存期間をエンドポイントとする対象疾患は、イベントの発生リスクが高く、最終生存確認日を打ち切りとした場合、無増悪生存期間が過大評価となる可能性が高い。一方、無再発生存期間をエンドポイントとして用いる場合、イベントの発生リスクは一般的に低く、最終生存確認日を打ち切りとしても、過大評価となる可能性は低い。よって、JCOG での無再発生存期間における打ち切り日は、最終生存確認日をデフォルトとする。

ただし、無再発生存期間をエンドポイントとして用いる場合であっても、対象疾患のイベント発生リスクが高い場合は、最終生存確認日を打ち切りになると過大評価となるため、無増悪生存期間と同様、最終無再発生存確認日を打ち切り日とすべきである。

イベント発生リスクの低い/高いの判断は、検査間隔がその指標となりうる。JCOG では年に 2 回追跡調査を実施しているため、目安として、検査間隔が 6 か月よりも疎の場合(検査頻度が 2 回以下/年)には最終生存確認日を打ち切り日とし、6 か月よりも密になる場合には、最終無再発生存確認日(例:臨床的に再発がないことが確認された最終日をもって打ち切りとする、など)を打ち切り日とすることを推奨する。

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。

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。

- ・ 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

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。

例)

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。

- ・ 「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診療録に記録すること)。
- ・ 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・ 再発の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発と判断した場合は、再発と判断した

日をもってイベントとする。

- 再発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。

11.3.5. 無病生存期間(DFS:Disease-free survival)

- 予後の良いがん種に対する術後補助療法の試験では、治療後長期観察を要することが多く、MDS(骨髄異形成症候群)などの治療関連二次がんや治療との因果関係が否定的な二次がんが散見されることが予想され、これらも含めたイベントの多寡によって臨床的ベネフィットを評価することが適切と考えられる状況があり得る。JCOG では再発に加えてこれらをイベントとする生存期間を「悪性腫瘍を有さずに生存した時間」として無病生存期間とする。
- 定義は「無再発生存期間」に「二次がんの診断」をイベントとして加えたものである。
- JCOG では、下図に示すように試験の治療対象となるがんの診断日以降に新たに診断された悪性腫瘍を「二次がん」と定義し、登録日以降に診断された悪性腫瘍を「DFS のイベントとなる二次がん」と定義する。

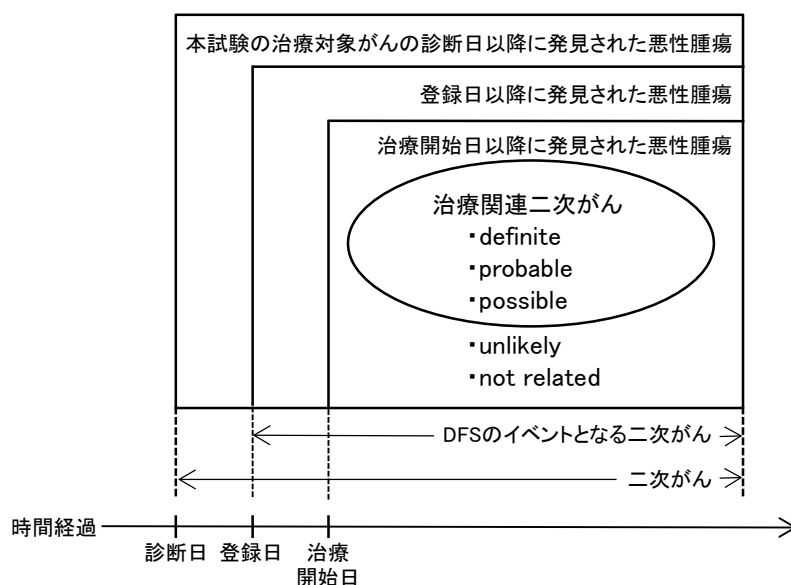


図 11.3.5. 二次がん、DFS イベントの概念図

- 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

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、イベントとどうかかが決められない二次がんが多くなることから、DFS のイベントとどう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。

- 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。

例)

登録日を起算日とし、再発と判断された日、二次がんの診断日、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早いものまでの期間。

- 「再発 (relapse)」は、画像診断に基づいて判断されるものと、画像診断に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、二次がんとして診断された日をもってイベントとする。ただし 5 年相対生存率が 95% 以上相当のがん (4.2. 除外規準の 1) を参照) は DFS のイベントに含めない。
- 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診療録に記録すること)。
- 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- 再発または二次がんの診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発または二次がんとして診断した場合は、臨床的に診断した日をもってイベントとする。
- 再発や二次がんの確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床上再発や二次がんとして診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発や二次がんとして診断し得ず生検病理診断によって診断した場合は生検日をもってイベントとする。

11.3.6. 治療成功期間 (TTF: Time-to-treatment-failure)

- 無増悪生存期間のイベント (増悪または理由を問わない死亡) に、プロトコル治療完了以前の理由を問わないプロトコル治療中止 (early discontinuation of protocol treatment) を加えたものが TTF である。プロトコル治療中止例では中止と判断した日でイベントとし、プロトコル治療完了例では完了後、増悪 (または再発) か、あらゆる理由による死亡を認めた時点でイベントとする。
- プロトコル治療中の場合は、治療中であること、最終確認日 (最終診療日、最終生存確認日のいずれかを選択) で打ち切り、プロトコル治療完了例では最終無増悪生存確認日で打ち切りとなる。
- 複数の modality や治療レジメンからなる試験の場合、イベントと打ち切りの定義は複雑となるため慎重な検討を要する。

例)

プロトコル治療完了の場合には、登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早いものまでの期間。プロトコル治療中止の場合には、登録日を起算日とする、プロトコル治療中止日までの期間。

- プロトコル治療中止日は中止と判断した日とする。
- 「増悪 (progression)」は、「11.1.8. 総合効果」における画像診断に基づく PD (進行) と画像診断によらない原病の増悪 (臨床的増悪) の両者を含む。
- 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた検査日をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪または再発と判断した場合は、増悪または再発と臨床的に判断した日をもってイベントとする。
- 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。
- プロトコル治療中では最新の診療日 (または最終生存確認日。試験毎にいずれかを選択)、プロトコ

ール治療完了後増悪が確認されていない場合は増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする。

- ・ 二次がん(異時性重複がん、異時性多発がんを含む)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで治療成功期間とする。

11.3.7. 奏効割合(奏効率) Response proportion (Response rate)

- ・ 奏効割合を primary endpoint とする単群試験では、「測定可能病変を有する」が適格規準となるため奏効割合の分母は全登録例(または全適格例)となる。しかしランダム化試験では必ずしも「測定可能病変を有する」必要はないため、測定可能病変を有さない患者も登録される。その場合は、奏効割合の分母は「測定可能病変を有する全登録例(または全適格例)」となる。
- ・ 奏効割合の分母を全登録例とするか全適格例とするかは、試験デザインに依存する。ランダム化試験の場合は、群間比較が行われる観点と、primary endpoint の解析対象集団と揃える観点から、奏効割合の分母は「全登録例」とするが、単群の試験(非ランダム化検証的試験を含む)の場合は、比較対照のデータが全登録例のデータではない場合があるため、分母を全登録例とするか、全適格例とするかは試験ごとに決定する。
 - ・ 患者登録後に不適格であることが判明した場合、不適格が判明した日以降の EDC 入力(CRF 記入)は不要としていた。それにより、不適格であることが判明した時期によって、奏効割合のデータの有無が変わってしまうことで、データセンターに収集されるデータにバラつきが生じていた。2018 年 4 月 11 日、JCOG データセンターで検討し奏効割合の解析対象(分母)を全登録例から全適格例に統一することとした。

単群試験の例)

全適格例のうち、「11.1.9.最良総合効果」が CR、PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

ランダム化試験の例)

測定可能病変を有する全適格例のうち、「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。

11.3.8. 完全奏効割合(完全奏効率) Complete response proportion (Complete response rate)

単群試験の例)

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。

ランダム化試験の例)

測定可能病変を有する全適格例のうち、「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。

11.3.9. 有害事象(有害反応)発生割合

- ・ 8 章「治療期間中の検査と評価」で収集する毒性の集計方法を記載する。

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 v5.0-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
- ・ 一般・全身障害および投与部位の状態: 発熱
- ・ 皮膚および皮下組織障害: 手掌・足底発赤知覚不全症候群、皮膚色素過剰
- ・ 胃腸障害: 下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
- ・ 代謝および栄養障害: 食欲不振
- ・ 神経系障害: 嗅神経障害、神経痛、味覚異常
- ・ 感染症および寄生虫症: 胆道感染、胆嚢感染、気管支感染、肺感染、咽頭炎、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染、感染性小腸結腸炎

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(10.1.3)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。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v5.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「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」

- 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)と晚期合併症(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が標準であるため、該当する場合は適切に規定すること。
- 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)術後晚期(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。
- 全治療例や全登録例を分母として有害事象がいずれか 1 つ以上観察された患者を分子とする割合を論文や学会発表で示したいとの要望が寄せられることがあるが、JCOG 試験では「Grade 1 以上の有害事象が観察された割合(%Any Grade)や「Grade 2 以上の有害事象が観察された割合(%Grade 2/3/4)」は集計せず、「Grade 3 以上の有害事象が観察された割合(%Grade 3/4)」および「Grade 4 の有害事象が観察された割合(%Grade 4)」のみ集計する。
 - 理由は、JCOG 試験では、事前に CRF で項目を設定した「定型項目」以外の「非定型項目」の Grade 1・Grade 2 の有害事象のデータは収集していないため、非定型項目の有害事象も含む「%Any Grade)や「%Grade 2/3/4)」は正しく集計できない(過小評価になる)からである。
 - 通常、早期開発試験では、軽度であっても、生じた有害事象を網羅的に拾い上げることが重視されるため、「定型項目」を定めることなく、観察された(Grade 1 以上の)有害事象を CTCAE から選択して CRF に記載することが一般的であり、この方法は、有害事象の種類を網羅する目的では適切である。しかし、一方では、例えば「嘔吐」が見られた場合に、「嘔吐」の Grade は報告されるが、関連して生じているはずの「悪心」も必ず Grading されて報告されるとは限らないため、「悪心」の Grade 別頻度(発現確率)は過小評価されている可能性があるという欠点もある。
 - 関連して生じる複数の有害事象も含めて、それぞれの Grade 別頻度(発現確率)を正しく集計するには、「定型項目」として各有害事象の Grade を(Grade 0 も含めて)収集する必要がある。治療の後期開発として治療群間の比較が重要となる JCOG 試験では、有害事象の Grade 別頻度(発現確率)の治療群間の比較可能性を重視して「定型項目」方式を採用している。この「定型項目」方式のまま Grade 1 以上のすべての有害事象を収集しようとするれば、CTCAE の有害事象項目すべてを含む CRF にせざるを得ず現実的でない。
 - 以上より、軽度の有害事象についての網羅性の低下はやむを得ないと考え、JCOG では「非定型項目」は Grade 3/4 および入院を要した Grade 1/2 のみを収集することとしている。「%Any Grade)や「%Grade 2/3/4)」が正しく集計できないことは、定型項目方式で得られる比較可能性の代償と言える。

11.3.10. 重篤な有害事象(有害反応)発生割合

1) Grade 4 の非血液毒性発生割合

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。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v5.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「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」

2) 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコル治療期間中、または最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡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。

3) 治療関連死亡発生割合(TRD 発生割合)

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。

11.3.11. 手術合併症発生割合

例)

全手術例を分母とし、「7.2.2.外科的切除術により予期される有害反応・手術合併症」に示す手術合併症およびその他の予期されない手術合併症がひとつ以上観察された患者の割合を手術合併症発生割合とする。

11.3.12. Grade 3 以上の○○○○(有害事象名を明記する)発生までの期間

- 晩期毒性等、特定の有害事象が発生する「時期」に関心がある場合、当該有害事象が発生するまでの期間を time-to-event として求める。通常の CRF で収集している有害事象の発現日のデータは、time-to-event としての解析に用いるレベルでの品質管理や品質保証は行われていない(もし行おうとすると膨大な時間と労力を要する)。そのため、有害事象が発生する時期の評価に臨床的な意義がある場合には特定の有害事象について time-to-event として定義し、PFS や RFS と同様、追跡調査にて当該有害事象の発生の有無と発生日のデータを収集する。

例:肺臓炎)

全治療例を対象に、登録日を起算日とし、CTCAE v5.0-JCOG による Grade 3 以上の肺臓炎が初めて見られた日までの期間を(群別に)推定する。Grade 3 相当の肺臓炎の発現日を特定できないまま Grade 4 や Grade 5(肺臓炎による治療関連死亡)の事象が観察された場合には、それぞれ Grade 4 や Grade 5 の肺臓炎が初めて見られた日でイベントとする。また、死亡例は死因によらず死亡日で競合リスクとした cumulative incidence function を用いた推定を行う。追跡不能例では最終生存確認日で打ち切りとする。原病の増悪や二次がんはイベントとも打ち切りともしない。

要約統計量として、最小値、第 1 四分位点、中央値、第 3 四分位点、最大値を求める。治療法間の優劣を付けることが目的ではないため、群間比較の検定は行わない。

11.3.13. Grade 2 以上の○○○○(有害事象名を明記する)持続期間

- 末梢神経障害等、特定の有害事象が持続する期間の長短に関心がある場合、当該有害事象が発生してから消失または一定の改善が見られるまでの期間を time-to-event として求める。前項と同様、通常の CRF で収集している有害事象の発現日のデータは、解析に用いるレベルでの品質管理や品質保証は行われておらず、かつ通常は有害事象の消失日や回復日のデータは収集していないため、有害事象が持続する期間の長短に臨床的な意義がある場合には、特定の有害事象について追跡調査にて当該有害事象の発生の有無と発生日および消失日/回復日のデータを収集する。
- なお、対象が有害事象発生例に限られることから比較可能性(群間比較および過去のデータとの比較可能性)に乏しいため、治療法間で比較して評価するエンドポイントとしては適切ではない。しかし、試験治療が新たな標準治療となった際に、患者が当該治療を選択するか否かを判断するための情報、または当該治療を選択したときに何が起きるかを理解するための情報としては活用し得る。なお、このエンドポイントを採用する場合に有害事象持続期間中に死亡が生じることが多いようであれば、結果の解釈が困難となるという問題も生じ得ることに注意が必要である。どのような目的でこのエンドポイントを採用するのかを明確にした上でこのエンドポイントの要否を判断する必要がある。

例:末梢性感覚ニューロパチー

CTCAE v5.0-JCOG による Grade 2 以上の末梢性感覚ニューロパチーが見られた患者を対象として、Grade 2 以上の末梢性感覚ニューロパチーが初めて見られた日(発生日)を起算日として、末梢性感覚ニューロパチーが Grade 1 以下に改善したと判断された日(回復日)でイベントとし、追跡不能例や観察終了時点で回復していない患者では最終生存確認日で打ち切りとし、死亡例は死因によらず死亡日で打ち切りとして、Kaplan-Meier 法でイベント発生までの期間を推定する。末梢性感覚ニューロパチーの最悪 Grade が Grade 3 や Grade 4 である場合も、Grade 2 の末梢性感覚ニューロパチーが初めて見られた日を起算日とする。Grade 2 相当の末梢性感覚ニューロパチーの発現日を特定できないまま Grade 3 や Grade 4 の末梢性感覚ニューロパチーの見られた場合は、それぞれ Grade 3 や Grade 4 の末梢性感覚ニューロパチーが初めて見られた日を起算日とする。後治療、原病の増悪、二次がんはイベントとも打ち切りともしない。ただし、事前の想定を超えて死亡例が多数見られた場合には、感度解析として死亡を競合リスクとした cumulative incidence function を用いた推定も行う。また、Grade 2 以上の末梢性感覚ニューロパチーの発生と回復を複数回繰り返した場合、初回の事象のみを解析対象とした解析を行い、必要に応じて、別途、初回の事象、2 回目の事象、3 回目の事象毎に集計を行う。

要約統計量として、最小値、第 1 四分位点、中央値、第 3 四分位点、最大値を求める。群間の比較可能性

(内的妥当性)があるのは、群間で**末梢性感覚ニューロパチー**の発生割合が同等である時のみであり、かつ、治療法間の比較を行うことが目的ではないため、群間比較の検定は行わない。

<解説>

奏効期間、完全奏効期間

従来、奏効期間(Response Duration: 効果持続期間とも表現されてきた)や完全奏効期間(Complete Response Duration)が用いられることがあったが、対象が responder に限られることから比較可能性(群間比較および過去のデータとの比較可能性)に乏しいため、治療法が他の治療法と比較して有効であることを評価するエンドポイントとしては適切ではない。

時点生存割合(5年生存割合、3年無増悪生存割合など)

ログランク検定や一般化ウィルコクソン検定のように生存時間(time-to-event)を比較する検定手法は、打ち切り例を含む両群の生存時間分布(生存曲線全体)を比較する手法であるが、「5年生存割合」などある特定の時点での生存割合を打ち切り(censoring)を考慮して検定を行うのは一般的でない。

従ってランダム化試験のエンドポイントとして「5年生存割合」などの特定の時点生存割合は不適切であり、生存時間分布自体を示す「全生存期間(overall survival)」や「無増悪生存期間(Progression-free survival)」と表現するべきである。

一方、奏効割合や完全奏効割合をエンドポイントとすることが不適切な単群試験において、全生存期間や無増悪生存期間をエンドポイントとすることが妥当とされる場合に、2年生存割合や3年無増悪生存割合といった時点生存割合の点推定値または区間推定値を用いることは可能である。区間推定においてはGreenwoodの公式を用いることが一般的である。

「イベント」と「打ち切り」

研究によっては、「他病死」を死亡日で打ち切りとする生存期間、いわゆる「Cause-specific survival」や、血液腫瘍の領域で他病死を打ち切りとする「Progression-free survival(他領域ではTime to progression: TTPと呼ぶこともある)」、放射線治療で原病死を含むすべての死亡を打ち切りとする「局所制御率(local control rate)」などが用いられてきた。

しかし、「他病死」であると言っても、その死亡が原病であるがんや治療の毒性による影響を完全に否定できる場合はむしろ稀であり、多くの場合、原病の増悪または治療の毒性により全身状態が悪化した後に直接死因として他病死が生じることの方が多い。

統計学的に「打ち切り」と扱ってもバイアスを生じないとされているのは、打ち切りがイベントと無関係に生じた場合のみであり、そうでない場合(何らかの関連を持っている場合)にはバイアスの原因となるため、打ち切りとすることは望ましくない。これを統計学的には「競合リスク(competing risk)」の問題と呼ぶ。無再発生存期間(DFS)で「二次がん」を打ち切りとしたり、TTFで「患者拒否」を打ち切りとする定義も、同様に不適切である。

以上より、JCOGでは、ある「出来事」が生じた場合に、出来事の内容によってイベントとしたり打ち切りとしたりする定義のtime-to-event endpointは採用しない。あくまでも「イベント(のリスト)」としてtime-to-event endpointを定義し、定義したイベントがいずれも観察されていない場合のみ、その確認日で「打ち切り」とする。

強いて「局所制御率」に相当するtime-to-event endpointを用いるならば、競合リスクを回避できる定義は、「局所再発またはすべての死亡」をイベントとし、「遠隔再発が生じてもそこで打ち切りとはしない」とするものである。名称としては「局所無再発生存期間 local relapse free survival」となる。

安全性のエンドポイントにおける「事象単位の集計」と「患者単位の集計」について

安全性のエンドポイントのうち、「11.3.8.有害事象(有害反応)発生割合」は事象単位の集計であるのに対して、「11.3.9. Grade 4の非血液毒性発生割合」、「11.3.10. 早期死亡割合」、「11.3.11. 治療関連死亡発生割合(TRD発生割合)」、「11.3.12. 手術合併症発生割合」は患者単位の集計であることに注意する。

また、これらの患者単位のエンドポイントにおいては、同一患者が複数のエンドポイントの分子にカウントされている場合があることから、それぞれのエンドポイントの割合(%)を単純加算することのないように注意する(例:「早期死亡割合+TRD発生割合」は「早期死亡またはTRDの割合」と一致しない場合がある)。

二次がん

JCOGでは、下図に示すように、臨床試験の対象となるがん(Primary cancer)の診断日以降に新たに診断された悪性腫瘍を「二次がん」と定義し、primary cancerの診断日以前から存在する悪性腫瘍は、「二次が

んではない重複がん、多発がん」と定義する。

「11.3.4.無病生存期間」で記載したように、登録日以降に診断された悪性腫瘍を「無病生存期間(DFS)のイベントとなる二次がん」と定義する。DFS のイベントとなる二次がんには、治療開始前に診断された悪性腫瘍と、治療開始後に診断された悪性腫瘍の両者を含む。さらに、治療開始後に診断された二次がんには、プロトコル治療により生じたと考えられる(因果関係が definite、probable、possible のいずれか)白血病や骨髄異形成症候群(MDS)等の「治療関連二次がん(treatment-related secondary cancer)」と、プロトコル治療との因果関係が否定的な(unlikely、not related のいずれか)二次がんの両者が含まれる。

Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変も二次がんではあるが、DFS のイベントには含まない。

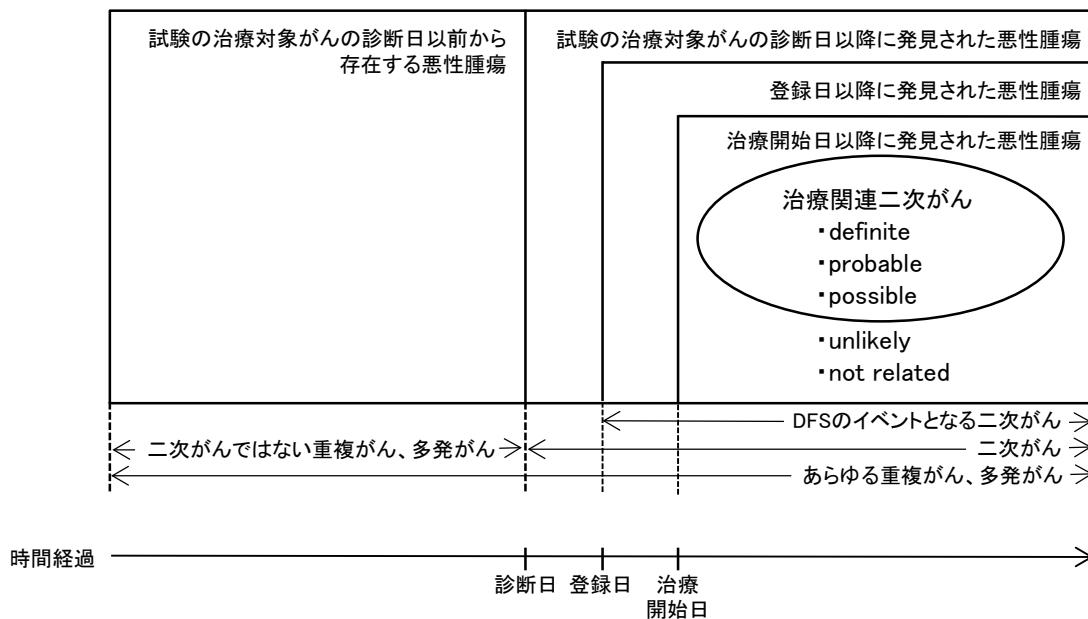


図 11.3.5. 二次がん、DFS イベントの概念図【再掲】

12. 統計学的事項

統計解析に関する方法は以下に定める。なお、具体的な解析を実施する際に必要となる詳細な事項は、解析に先立って別途作成する統計解析計画書、エンドポイント定義を明示した文書等に定める。以下に定める統計解析に関する事項に実質的な変更が生じる場合には、「13.6. プロトコルの内容変更について」に定める方針に従う。なお、欠損値や異常データ等については「14.1. 定期モニタリング」により施設に問い合わせを行い、データの採否に関しては、「14.1.2. 適格性(適格・不適格)」および「14.1.3. プロトコル逸脱・違反」に定める方針に従い、施設への問い合わせの結果に基づく研究事務局による検討を経て決定する。「11. 効果判定とエンドポイントの定義」ならびに「12. 統計学的事項」の以下に定める、各エンドポイントの定義・解析方法で対処できない欠損値や異常データ等の取り扱いは、前述の統計解析計画書に定める。

12.1. 主たる解析と判断規準

12.1.1. 試験結果の主たる判断規準

- 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。

例) 第Ⅲ相試験(優越性試験)

本試験は主たる解析が最終解析となる。

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(〇〇療法)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。

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、標準治療である〇〇療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

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。

例) 第Ⅲ相試験(非劣性試験)

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(〇〇療法)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。

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××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や、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、標準治療である〇〇療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

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。試験治療群が標準治療群に対する優越性を証明できた場合、他のエンドポイントで優るか否かによらず、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。

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。

例) 第Ⅱ相試験

全登録例の primary endpoint に関するデータがすべて収集されると見込まれる登録終了 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、××療法が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価し、第Ⅲ相試験の試験治療として適切であるかどうかを判断することである。

Primary endpoint である奏効割合について、帰無仮説である「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」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。

12.1.2. 試験全体の有意水準および多重性の調整

- 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。

【臨床的仮説と検定の片側と両側の関係】

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。

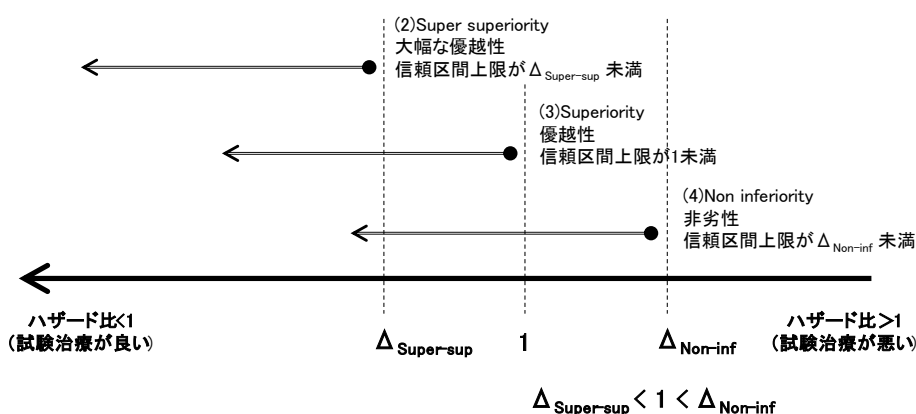
まず、ランダム化比較試験における臨床的仮説にはいくつかの種類があり、OS や PFSなどをエンドポイントとしてハザード比で群間の治療効果の差を要約する状況(ハザード比が 1 より小さければ試験治療群の治療成績が良い)状況)では以下の表のようにまとめられる。

臨床的仮説(試験デザイン)	統計的仮説 θ = 試験治療群のハザード ÷ 対照群のハザード Δ : 臨床的に意味のある差	検定の 片側・両側の別
(1) Difference ※差を検証する試験・一般的に優越性試験と呼ばれていることがある	$H_0: \theta = 1$ vs. $H_1: \theta \neq 1$	両側検定
(2) Super superiority ※定訳はないが「大幅な優越性」と訳されているケースがある*。	$H_0: \theta > \Delta$ vs. $H_1: \theta \leq \Delta$ (ただし、 $\Delta < 1$)	片側検定
(3) Superiority ※優越性試験	$H_0: \theta > 1$ vs. $H_1: \theta \leq 1$	片側検定
(4) Non-inferiority ※非劣性試験	$H_0: \theta > \Delta$ vs. $H_1: \theta \leq \Delta$ (ただし、 $\Delta > 1$)	片側検定
(5) Equivalence ※同等性試験	$H_0: \theta < \Delta_L$ or $> \Delta_U$ vs $H_1: \Delta_L \leq \theta \leq \Delta_U$ (ただし、 $\Delta_L < 1 < \Delta_U$)	二つの片側検定の組み合わせ

Chan and Mehrotra, in Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics 3rd ed, 2010.から改変・補足情報を付加して引用

*: <https://www.pmda.go.jp/files/000247491.pdf>

<https://www.pmda.go.jp/files/000248204.pdf>



なお、用語の使い方については専門家間でもゆらぎがあり、上表(1)を優越性試験と呼ぶ専門家も少なからず存在する。そのため、議論をする際に用語の定義の差異によって混乱が生じる場合もあり、注意が必要である。ただし、上表や本プロトコルマニュアルでの優越性試験に関する考え方は決してオリジナルなものではなく、前述の成書や、非がん領域ではあるものの FDA や PMDA の文書等でも取り上げられている考え方である。

複数の臨床的仮説(試験デザイン)の関係に着目すると、上記の(2) Super superiority(大幅な優越性)、(3) Superiority(優越性試験)、(4) Non-inferiority(非劣性試験)がいずれも片側検定となっているが、これは、(4) Non-inferiority(非劣性試験)の非劣性マージン Δ を 1 に近づけ、1 にした場合が(3) Superiority(優越性試験)となる。

験)、そのまま1より小さな値にした場合(この場合の Δ には定訳はないが、本文書では便宜上優越性マージンと呼ぶこととする)が(2) Super superiority になることから容易に理解されるところである。

以上の方法論上の整理を踏まえ、以下に JCOG での臨床的仮説(試験デザイン)選択の方針を記す。

優越性試験(上記(3))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。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。

仮に試験治療のデメリット(毒性)が著しく大きい場合、あるいは、薬剤費用が著しく高価であるなどの場合に、(3)の意味での優越性が示されただけでは不十分で、より厳格な優越性の検証が必要になるケースも理論上は起こり得る。そのため、標準治療に対して大きなデメリットがある場合に、優越性マージン $\Delta(<1)$ を設定し上記(2) Super superiority を選択することも考慮の余地がある。この場合において、非劣性試験における非劣性検証後の優越性検証が統計学的に許容されることと同様の考え方に基づき、優越性試験の検証後に(2) Super superiority の検証を行うという手順を取ることも可能である。

上述の議論と同様に、非劣性試験(上記(4))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。

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(上記(2)、(3)、(4))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。なお、(2) Super superiority の試験を実施する場合の中間解析において、(3)の意味の統計的有意性が示されたものの、(2)の意味での統計的有意性が示されていない場合に試験を早期有効中止すべきか否かは議論を要する。非劣性試験において非劣性が検証されても中間解析時に優越性仮説まで検証されなければ試験を早期有効中止しないという方針に沿えば、(3)が検証されても(2)が検証されない限り早期有効中止をしないという選択肢はあり得るが、臨床現場における試験治療と標準治療の状況に依存する。

両側検定が妥当な状況(上記(1))を採用することが妥当な状況)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」と結論付けよう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。

【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、少なくとも治験における片側検定の有意水準の国際標準は2.5%である。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

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>)。

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【臨床的仮説と検定の片側と両側の関係】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。

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。

例)第 III 相試験(優越性試験)

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。

例)第 III 相試験(非劣性試験)

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。

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。

例)第 II 相試験

試験全体の有意水準は片側 10%とする。

12.2. 有効性の解析

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(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統計解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。

累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、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。

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。

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(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、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。

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。

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。

2)モデルを用いた解析の方法

- ・ ないときは「該当せず」と記載する

例)第III相試験(優越性試験)

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。

例)第III相試験(非劣性試験)

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。

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>

- ・ 年齢(XX 歳未満/ XX 歳以上)
- ・ PS(0、1/2)

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。

例)第III相試験(優越性試験)

- ・ 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(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。

例)第III相試験(非劣性試験)

- ・ 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。

5) 欠測データの扱い

例: 全生存期間

欠損値に対する補完は、原則として行わない。生存例に対する打ち切りの定義は、「11.3. エンドポイントの定義」に従う。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

例: 無再発生生存期間

欠損値に対する補完は、原則として行わない。再発と判断されていない対象に対する打ち切りの定義は、「11.3. エンドポイントの定義」に従う。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

例: 無増悪生存期間

欠損値に対する補完は、原則として行わない。増悪と判断されていない対象に対する打ち切りの定義は、「11.3. エンドポイントの定義」に従う。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

例: 奏効割合

欠損値に対する補完は、原則として行わない。最良総合効果が NE の場合は非奏効とし、分母にのみ含める。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

6) 追跡状況の要約

- 生存期間のデータの“maturity”の指標として追跡期間中央値 (median follow-up time) の提示を求められることがある。追跡期間中央値を算出する方法には、生存例に限って算出する方法と生死によらず全登録例について算出する方法とがあり、前者が求められることが多いが、JCOG としては前者は推奨しない。
- 全登録例の追跡期間は追跡を重ねることにより単調に増加していくが、生存例のみの追跡期間は、特に生存例が少なくなった場合には、死亡が起きるたびに長くなったり短くなったりすることがあり得、長いことがより“mature”したデータである指標とは言えないためである。よって、追跡期間中央値は全登録例を対象に算出することを JCOG 標準とする。

全登録例を対象に、追跡期間を以下の定義により患者ごとに算出し、その要約統計量(最小値、25%点、中央値、75%点、最大値)を算出する。

$$\text{追跡期間(日)} = (\text{死亡日(死亡例)} \text{ or } \text{最終生存確認日(生存例)}) - \text{登録日} + 1$$

12.2.2. Secondary endpoint(無増悪生存期間)の解析

- 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。

1) 解析の方法

例) 第 III 相試験(優越性試験)

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。

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。

例) 第 III 相試験(非劣性試験)

全治療例を対象として、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。

2) モデルを用いた解析の方法

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。

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。

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>

- ・ 年齢(XX 歳未満/ XX 歳以上)
- ・ PS(0、1 / 2)

4) 補足的解析の方法

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。

例) 第 III 相試験(優越性試験)

- ・ 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。

例) 第 III 相試験(非劣性試験)

- ・ 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%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、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 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両側 95%信頼区間を求める。

5) 欠測データの扱い

12.2.3. Secondary endpoint(奏効割合)の解析

1) 解析の方法

例) 第 II 相試験

全登録例を対象として、観察された奏効割合に基づいて「真の奏効割合が、無効と判断する閾値奏効割合 (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両側信頼区間を用いる。

例)第Ⅲ相試験

奏効率(奏効割合)の群間比較には、全登録例を対象として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両側95%信頼区間を算出する。

2)モデルを用いた解析の方法

該当せず。

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両側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>

- ・ 年齢(XX歳未満/XX歳以上)
- ・ PS(0、1/2)

4)補足的解析の方法

該当せず。

12.2.4. Secondary endpoint(項目名を記載)の解析

- ・ 上記に示した定型的ではない有効性のsecondary endpointも、項目を設定し、一つずつ記述する。

1)解析の方法

2)モデルを用いた解析の方法

3)サブグループ解析の方法

4)補足的解析の方法

5)欠測データの扱い

12.3. 安全性の解析

- ・ 安全性のsecondary endpointsの解析時期と解析時の判断規準を記述する。

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。)

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。

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)。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。

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。

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両側信頼区間を用いて行う。

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両側信頼区間を用いて行う。

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両側信頼区間を用いて行う。

12.4. その他の解析

12.4.1. Dose intensity

1) 解析の方法

例:プロトコル治療中止規準に該当しない限りプロトコル治療を継続する治療法の場合)

治療コンプライアンスを評価するために、全治療例を対象として、薬剤毎の実投与 Dose intensity (D.I.) と、Relative Dose Intensity (R.D.I.) を被験者毎に算出する。算出した D.I.、R.D.I. について、治療群毎に要約統計量(最小値、25%点、中央値、75%点、最大値、平均値、標準偏差)を求める。

- 実投与 D.I. (mg/m²/week) = 薬剤総投与量/体表面積/投与期間(週)
体表面積:登録時の身長、体重からデータセンターで算出したものを用いる
- 投与期間(週)
 - A 群 = (最終コース開始日 - 1 コース開始日 + 35) ÷ 7
 - B 群 = (最終コース開始日 - 1 コース開始日 + 28) ÷ 7
- R.D.I. (%) = 実投与 D.I. / 予定投与 D.I.
 - A 群
CDDP = 60 (mg/m²) ÷ 5 (週) = 12 (mg/m²/week)
 - B 群
DOC = 40 (mg/m²) ÷ 4 (週) = 10 (mg/m²/week)
 - CDDP = 60 (mg/m²) ÷ 4 (週) = 15 (mg/m²/week)
 - S1 = 80 (mg/m²/day) × 14 (day) ÷ 7 ÷ 4 (週) = 40 (mg/m²/week)

例:コース数が事前に定まっている(術前治療 3 コースなど)治療法の場合)

治療コンプライアンスを評価するために、全治療例を対象として、薬剤毎の実投与 Dose intensity (D.I.) と、Relative Dose Intensity (R.D.I.) を被験者毎に算出する。算出した D.I.、R.D.I. について、治療群毎に要約統計量(最小値、25%点、中央値、75%点、最大値、平均値、標準偏差)を求める。

- 実投与 D.I. (mg/m²/week) = 薬剤総投与量/体表面積/投与期間(週)
体表面積:登録時の身長、体重からデータセンターで算出したものを用いる
- 投与期間(週)
 - (3 コース開始日 - 1 コース開始日 + 21) ÷ 7
- 予定投与 D.I.
 - オキサリプラチン = 130 (mg/m²) / 3 (week)

$S-1 = \text{BSA 別の 1 日投与量} [80 \text{ or } 100 \text{ or } 120 \text{ mg}] (\text{mg/body}) \times 14 (\text{day}) / 3 (\text{week})$

- $R.D.I. (\%) = \text{実投与 D.I.} / \text{予定投与 D.I.}$

2) 感度解析

- 全登録例を対象とし、薬剤毎の実投与 Dose intensity (D.I.) と、Relative Dose Intensity (R.D.I.) を被験者毎に算出する。未治療例の実投与 D.I. は 0% とする。算出した D.I.、R.D.I. について、治療群毎に要約統計量 (最小値、25% 点、中央値、75% 点、最大値、平均値、標準偏差) を求める。
- 全適格例を対象とし、薬剤毎の実投与 Dose intensity (D.I.) と、Relative Dose Intensity (R.D.I.) を被験者毎に算出する。未治療例の実投与 D.I. は 0% とする。算出した D.I.、R.D.I. について、治療群毎に要約統計量 (最小値、25% 点、中央値、75% 点、最大値、平均値、標準偏差) を求める。

12.4.2. 治療完遂割合

1) 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両側信頼区間を用いて行う。

2) 感度解析

- 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両側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療因子が 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両側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療因子が 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両側信頼区間を用いて行う。

12.4.3. EORTC QLQ-C30

1) 解析の方法

QOL 調査結果の解析は、QOL 調査研究事務局が行う。解析にあたってはデータセンター統計部門の指導・監督を受けるものとする。

基礎的なデータ要約として、各調査時点での QOL 調査の実施数、全欠損数、死亡または全身状態悪化による欠損数を記述するとともに、Global health status スコアおよび各下位尺度 (「11.X.X. QOL」参照) の調整しない平均ならびに標準偏差を治療群別・調査時点別に算出する。また、治療群、調査時点、治療群と調査時点の交互作用項を固定効果とした線形混合効果モデルを用いた Global health status スコアおよび各下位尺度 (「11.2.8. QOL」参照) を調整した平均ならびに標準偏差を治療群別・調査時点別に算出する。

QOL 調査結果に関する主たる解析の対象は、QOL 集計対象例 (「11.1.4. QOL 調査対象例・QOL 集計対象例」参照) とする。

QOL 調査結果に関する主たる解析として、ロジスティック回帰モデルを用い、Global health status スコアにおいて術後 90 日の時点で「臨床的に意味のある悪化」(登録時調査結果と比較して 10 点以上の低下) が認められた患者の割合を治療群間で比較する。登録時 QOL 調査が行われたものの術後 90 日のデータが欠損となった患者については、「臨床的に意味のある悪化あり」と扱う。共変量として、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])、登録時の Global health status スコアを用いる。

B 群において「臨床的に意味のある悪化」の割合が有意に低いことを期待する。

術後 90 日の時点で「臨床的に意味のある悪化」の割合が B 群で有意に低かった場合は手術 1 年後時点の、さらに手術 1 年後時点で「臨床的に意味のある悪化」の割合が B 群で有意に低かった場合は手術 3 年後時点の比較を行う。なお、secondary endpoint として探索的な解析を行うため、多重性の調整は行わない。ただし、本試験の QOL 調査結果の解析において最も興味のある群間比較は 90 日時点でのものであること、90 日以降ではスコアの差が縮まることが予想される中で、1 年後、3 年後の時点でも差があるか否かを確認したい意図があることを反映し、Global health status スコアに関する群間差の検定は上述のとおり術後 90 日、術後 1 年、術後 3 年の順に有意水準両側 5% で評価する。

2) 感度解析

- QOL 集計対象例のうち少なくとも 1 回、術後の QOL 調査を実施できた患者を対象とし、一般化推定方程式(GEE)に基づくモデルを用い、Global health status スコアにおいて術後の各調査時点で「臨床的に意味のある悪化」(登録時調査結果と比較して 10 点以上の低下)が認められた患者の割合を治療群間で調査時点全体を比較する。登録時 QOL 調査が行われたものの術後の各調査時点のデータが欠損となった患者については、「臨床的に意味のある悪化あり」と扱う。共変量として、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])、登録時の Global health status スコアを用いる。周辺モデルはロジスティックモデルとし、分散の推定にはロバスト分散を用いる。作業相関行列には、UN(unstructured)を指定する。
- QOL 集計対象例のうち少なくとも 1 回、術後の QOL 調査を実施できた患者を対象とし、治療群、調査時点、治療群と調査時点の交互作用項、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])、登録時の Global health status スコアを固定効果とし、各患者を変量効果とした線形混合効果モデルにより、治療開始後の Global health status スコアを治療群間で比較する。分散共分散行列は UN(unstructured)とする。
- QOL 集計対象例のうち少なくとも 1 回、術後の QOL 調査を実施できた患者を対象とし、一般化推定方程式(GEE)に基づくモデルを用い、Global health status スコアにおいて術後の各調査時点で「臨床的に意味のある悪化」(登録時調査結果と比較して 10 点以上の低下)が認められた患者の割合を治療群間で調査時点全体を比較する。登録時 QOL 調査が行われたものの術後の各調査時点のデータが欠損となった患者については、「臨床的に意味のある悪化あり」と扱う。共変量として、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])、登録時の Global health status スコアを用いる。周辺モデルはロジスティックモデルとし、分散の推定にはロバスト分散を用いる。作業相関行列には、CS(Compound symmetry)を指定する。

12.5. 中間解析

- 試験の途中に行う、試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断するために主として有効性のエンドポイントの解析のことを「中間解析」と呼ぶ。ちなみに、英語での「interim analysis」は第 III 相試験(通常、ランダム化第 II 相試験も)の中間解析をさし、2 段階デザインの単群の第 II 相試験における“中間解析”は、「interim analysis」とは呼ばず、「1st stage decision」と呼ぶ。日本語では「中間解析」と呼んでなんら支障はないことから、これまでの慣習に則り、JCOG では 2 段階デザインの単群の第 II 相試験における「1st stage decision」も「中間解析」と呼ぶ。
- ここでは中間解析の目的、時期、解析方法について記述する。定期モニタリングにおいて安全性の点から試験を中止する場合の規準については、「12.8. 試験早期中止」に記述する。
- 中間解析・最終解析の詳細な手順については、解析を行う前に別途「統計解析計画書」を作成してもよい。第 III 相試験では原則として統計解析計画書を作成する。
- ランダム化試験、非ランダム化試験を問わず、中間解析を行わない場合には理由とともにその旨を明記する。
- 非劣性試験(第 III 相試験)の中間解析の場合、登録中の中間解析では有意に非劣性が示されただけでは有効中止(非劣性中止)は行わず、有意に優越性が示された場合に有効中止を行うこととし、登録終了後の中間解析では有意に非劣性が示されれば有効中止を行うことを原則とする。無効中止については、試験治療群が標準治療群を下回っている時には総合的に検討することとし、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。
- 中間解析で登録中止となった場合のその後の追跡期間は、あらかじめ登録完了後の追跡期間としてプロトコールで予定していた期間を標準とする。予定していた期間よりも追跡期間を短縮または延長する場合は、効果・安全性評価委員会に改訂申請が必要である。標準以外の設定を用いる場合、プロトコールに明記すること。

12.5.1. 中間解析の目的

例): 第 III 相試験

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。

例)：第Ⅱ相試験

登録途中で予想したよりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合に登録を中止する(無効中止)目的で登録中に 1 回の中間解析を行う。逆に予想したよりも有効性が優れていることが判明した場合は、それ以上試験に参加する患者に対する倫理性は問題とならず、かつ、次の第Ⅲ相試験のために安全性についても十分なデータを蓄積する必要があることから、登録は中止しない(有効中止はしない)。

12.5.2. 中間解析の時期

例)：第Ⅲ相試験

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。

原則として 1 回目の中間解析中も登録は停止しない。

なお、試験進捗が予定どおりであった場合、「12.7 予定登録数・登録期間・追跡期間」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。

例)：第Ⅱ相試験(登録を停止する場合)

登録数が XX 例に達した時点で登録を一時停止し、中間解析を行う。

例)：第Ⅱ相試験(原則として登録を停止しない場合)

登録数が XX 例に達した時点で行う。原則として登録の一時停止は行わない。

ただし、登録ペースが予想より大きく上回っていた場合には、中間解析がなされるまでに過剰に患者が登録されてしまう可能性があるため、登録の一時停止を行うことがあり得る。予定外の登録一時停止を行うかどうかは、データセンターと研究事務局/研究代表医師で相談した上で決定する。研究事務局/研究代表医師、グループ代表者、データセンターの間での意見の調整が困難な場合には、登録一時停止の有無は効果・安全性評価委員会委員長または副委員長が決定する。

12.5.3. 中間解析における多重性の調整方法

例 1) 第Ⅲ相試験：Lan & DeMets の α 消費関数

中間解析はデータセンターが行う。試験全体の α エラーを片側 2.5%(または片側 5%)に保つために、中間解析と主たる解析における検定の多重性を Lan & DeMets の α 消費関数を用いて調整し、群間の primary endpoint の差について統計学的有意性を調べる。 α 消費関数として、O'Brien & Fleming タイプを用いる(→引用：Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika 1983;70(3):659-663.)。

例 2) 第Ⅲ相試験：SWOG の方法

中間解析はデータセンターが行う。試験全体の α エラーを片側 5%に保つために中間解析と主たる解析による検定の多重性を The Southwest Oncology Group (SWOG) の方法(→引用：Green S, Benedetti J, Crowley J. Interim Analysis and Data Monitoring Committees. In: Clinical trials in oncology. 2nd ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2003. p.97-122.)を用いて考慮し、群間の primary endpoint の差について統計学的有意性を調べる。以下の有意水準(いずれも片側)を用いる。

解析時期	有意水準
第 1 回中間解析	0.005
第 2 回中間解析	0.005
最終解析	0.045

12.5.4. 中間解析における判断規準

例) 優越性試験

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とする。

- 「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 での優越性

が証明された場合、原則として試験を中止する(有効中止)。

- B 群の primary endpoint が A 群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験早期中止の是非を検討することとする(無効中止)。
- 上の 2 つのいずれにも該当しない場合、試験継続とする。

無効中止判断の参考情報

無効中止するか否かを判断するための参考情報として、以下を算出する。

- Primary endpoint に関する予測確率 (predictive probability: Spiegelhalter らの方法(→引用: Spiegelhalter DJ, Freedman LS, Parmar MKB. Applying Bayesian ideas in drug development and clinical trials. *Statistics in Medicine* 12:1501-1511, 1993.)に基づき研究終了時に得られるハザード比の分布を推定し、算出する確率)
 - 主たる解析時に統計学的有意に A 群に対する B 群の primary endpoint での優越性が証明される予測確率
 - 主たる解析時に A 群に対する B 群の primary endpoint のハザード比の点推定値が 1.0 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)
 - 中間解析後、A 群に対する B 群の primary endpoint のハザード比が帰無仮説(HR=1.0)のまま維持されると想定した場合の、中間解析結果を与えた下での条件付き検出力
 - 中間解析後、A 群に対する B 群の primary endpoint のハザード比が試験計画時(HR=0.XX)のまま推移すると想定した場合の、中間解析結果を与えた下での条件付き検出力

例)非劣性試験

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かどうかは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要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ると、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。

- ・ 「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。

3) 無効中止判断の参考情報

無効中止するか否かを判断するための参考情報として、以下を算出する。

- ・ Primary endpoint に関する予測確率(predictive probability: Spiegelhalter らの方法(→引用: Spiegelhalter DJ, Freedman LS, Parmar MKB. Applying Bayesian ideas in drug development and clinical trials. *Statistics in Medicine* 12:1501-1511, 1993.)に基づき研究終了時に得られるハザード比の分布を推定し、算出する確率)
 - 最終解析時に統計学的有意に A 群に対する B 群の primary endpoint での非劣性が証明される予測確率
 - 最終解析時に A 群に対する B 群の primary endpoint の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)
 - 中間解析後、A 群に対する B 群の primary endpoint 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下での条件付き検出力
 - 中間解析後、A 群に対する B 群の primary endpoint 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下での条件付き検出力

例) 第II相試験 - 2 stage design: SWOG の方法*

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。

登録数が XX 例に達した時点で、データセンターは研究事務局にその旨を通知し、中間解析を行えるデータが得られる解析時期(〇か月後)を予想する。データセンターは研究事務局と協力して予想した解析時期に適切な中間解析が行えるよう、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立って 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。

中間解析に必要な登録数(△△例)に達した時点で、△△例において有意水準 5%で対立仮説 H_A (真の奏効割合が閾値●%以上である)が棄却されないことが自明である場合、すなわち△例(▲▲.▲%)以上の奏効例が確認できている場合には登録を停止せず、データセンターから研究事務局にその旨通知するとともに、データセンターが結果を速やかに中間解析レポートにまとめ、効果・安全性評価委員会に提出する。

一方、中間解析に必要な登録数(△△例)に達した時点では△△例において対立仮説が棄却されないことが自明でない場合、すなわち△例以下の奏効例しか確認できていない場合、△例以上の奏効例が確認できるまで登録を一時停止する。△例以上の奏効例が確認できた場合には、その時点で、データセンターが結果を中間解析レポートにまとめ、効果・安全性評価委員会に提出する。効果・安全性評価委員会により試験継続の許可が得られた後に登録を再開する。

データセンターは、研究事務局により確定された最良総合効果(11.1.9.)を用いて奏効割合(11.3.6.)を算出し、得られた奏効割合に基づいて、対立仮説 H_A (真の奏効割合が●%以上である)が棄却できるかどうかを有意水準 5%で調べる。対立仮説が棄却された場合、「本治療レジメンは期待された効果が得られる見込みがない」と判断して試験を中止する。対立仮説が棄却されない場合、「本治療レジメンは期待された効果が得られる見込みがある」と判断して登録を継続する。

以下に全登録例が全適格例であった場合の判断規準を示す。

表 12.3.2. 奏効割合の設定値と判断規準

期待奏効割合	閾値奏効割合	主たる解析で有効と判断する奏効数	第1ステージ(中間解析)で無効中止と判断する奏効数
○○%	XX%	$\geq \blacksquare$ (/■例)	$< \triangle$ (/△△例)

*オリジナルの SWOG の方法は、中間解析の対立仮説の検定の有意水準は片側 0.02

12.5.5. 中間解析結果の報告と審査

例)第Ⅲ相試験

実際の中間解析は、当該グループ担当ではない統計スタッフが行い、中間解析レポートを作成する。中間解析レポートには、少なくとも primary endpoint の解析結果を示すこととする。Primary endpoint 以外のエンドポイントの解析方法については、中間解析前に作成する統計解析計画書に記載する。

中間解析結果は「中間解析レポート」としてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、会議により試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表医師またはグループ代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

効果・安全性評価委員会委員のうち、当該グループのメンバーは審査には加わらない。また、中間解析の結果により効果・安全性評価委員会から本試験の中止の勧告がなされない限り、主たる解析が終了するまで、本試験の研究代表医師、研究事務局、参加施設の研究者、グループ代表者、グループ事務局は中間解析結果を知ることはできない。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表医師およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験の中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表医師およびグループ代表者は連名で効果・安全性評価委員会に「試験早期中止許可願い」または「プロトコル改訂願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表医師は試験の早期中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表医師およびグループ代表者は効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果・安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には JCOG 代表者の指示に従う。

試験早期中止となった場合、その後の追跡期間は最終登録から **5 年間(試験ごとに記載すること)**とする。

中間解析により試験早期中止となった場合、その中間解析が本試験の主たる解析となる。データセンターは、研究代表医師、研究事務局と協力して、当該中間解析結果を中心に、不完全データの補完や結果の公表に必要な解析を行い、速やかに「主たる解析レポート」を作成して研究事務局、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。

例)第Ⅱ相試験

中間解析結果は「中間解析レポート」としてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、審査結果に基づいて研究代表医師またはグループ代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

ただし、効果・安全性評価委員会委員のうち、当該グループのメンバーは審査には加わらない。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表医師およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験の中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表医師およびグループ代表者は連名で効果・安全性評価委員会に「試験早期中止許可願い」または「プロトコル改訂願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表医師およびグループ代表者は試験の早期中止または試験の一部を

変更することができる。

研究代表医師およびグループ代表者は効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果・安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には JCOG 代表者の指示に従う。

12.6. 最終解析

12.6.1. 最終解析の目的と時期

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。なお、本試験は登録終了 XX 年後を目処に行う主たる解析が最終解析となる(12.1. 参照)。

中間解析時、主たる解析時、最終解析時以外の時期は、プロトコルに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

中間解析で試験早期中止となり「主たる解析レポート」が作成・提出された場合の最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表医師、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。

12.6.2. 方法

「12.2. 有効性の解析」、「12.3 安全性の解析」、「12.4 その他の解析」に示した解析を行う。

12.7. 予定登録数・登録期間・追跡期間

- 「2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示されたパラメータと判断規準に基づき、必要登録数の算出について記述する。いくつかの仮定の下に計算されたサンプルサイズをあげることが望ましい。

例：第 III 相試験(優越性試験)

「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、A 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)は表 12.7. のようになる。

表 12.7. 両群の〇年生存割合と検出力に対応する必要解析対象数

〇年生存割合		検出力		
A 群	B 群	75%	80%	85%
〇%	〇%	〇(〇)	〇(〇)	〇(〇)
〇%	〇%	〇(〇)	〇(〇)	〇(〇)
〇%	〇%	〇(〇)	〇(〇)	〇(〇)

※()内は必要イベント数

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。

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。

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、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。

例：第 III 相試験(非劣性試験)

「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

における非劣性マージン 1.XX)とする。

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。

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

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)		
A群	B群		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)

(*)帰無仮説に対応する、B 群の A 群に対するハザード比

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。

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。

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。

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。その際には臨床上に意味のある差についても再検討し、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。

例)第Ⅱ相試験

「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○○%、 $\alpha=10\%$ (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。若干の不適合例等を見込んで下記のように設定した。

予定登録数: 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。

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○か月後を目途に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。

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○年をを追跡期間とし、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。

例)第Ⅱ相試験【1 stage design の場合】

「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○○%、 $\alpha=10\%$ (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。若干の不適合例等を見込んで下記のように設定した。

「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。

予定登録数: 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。

例)第II相試験【2 stage design の場合】

「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 ○○%、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、「12.5. 中間解析」に従う。

若干の不適合例等を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数: 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。

12.8. 試験早期中止

- 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。

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。

- 1) 中間解析中止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
- 4) その他の理由による試験早期中止

12.8.1. 中間解析による試験早期中止

- 効果・安全性評価委員会より、試験早期中止勧告が出された場合の対応について記載する。

本試験では「12.5. 中間解析」に記載した規準に基づき、効果・安全性評価委員会による中間解析審査で試験早期中止勧告が出されることがあり得る。効果・安全性評価委員会より試験早期中止勧告が出された場合には研究代表医師およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の早期中止を行うか決定する。

12.8.2. 有害事象による試験早期中止

- 対象疾患、標準治療、試験治療に応じて、予期される主な有害事象の許容範囲と、試験中止となる目安を設定する。
- 治療関連死亡がある程度予期される試験においては、過去の研究におけるその頻度を示し、各試験における許容範囲をその設定根拠とともに割合 (%) または実患者数で示す。許容範囲はあくまでも参考値であり、重篤な有害事象については統計学的有意性に基づいた推論は必ずしも適切ではないため、信頼区間や検定手法など、統計学的な記述は不要である。
- 治療関連死亡が予期されない試験においては、「重篤な有害事象 (治療終了後 30 日以内のすべての死亡・31 日以降の治療関連がある死亡、および Grade 4 の非血液毒性)」としての許容範囲をその設定根拠とともに割合 (%) で示す。
- 治療関連死亡は「○% 以下を許容範囲とする」という表現ではなく、「○% を超えないことを期待する」や「○% 以下と考えられる」、「○% を超えてはならないと考える」という表現にすること。

例)

本試験で予想される有害事象の中で、臨床的に問題となる可能性が高いものは EMR 後の出血と穿孔である。EMR の絶対適応である pM1-2 の病変に対して行った場合、生命を脅かす出血は 1% 程度、生命を脅かす穿孔の頻度も多くとも 2-3% 程度である。ただし本試験では、EMR の絶対適応よりさらに深達度の深い病変を対象とするため、その頻度は若干増加することが予想される。同一対象に対する外科手術の手術関連死亡の頻度は 3-5% 程度あり、これらの有害事象またはその他の治療関連死亡の発生頻度は 5% を超えないことを期待する。

設定した範囲を超えて重篤な有害事象 (具体例を記載) が○例に発生した場合には、最終的な発生割合の点推定値が■% 以上となることがほぼ明らかであるため、即刻患者登録を一時停止して、試験早期中止の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。効果・安全性評価委員会より試験早期中止勧告が出された場合には、研究代表医師およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の中止を行うか決定する。

12.8.3. 登録不良による試験早期中止

患者登録ペースが計画時より著しく不良な場合には、効果・安全性評価委員会から試験早期中止勧告が出されることがあり得る。登録不良により効果・安全性評価委員会より試験早期中止勧告が出された場合には、研究代表医師およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の中止を行うか決定する。

は、研究代表医師およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の早期中止を行うか決定する。

12.8.4. その他の理由による試験早期中止

12.8.1.～12.8.3.以外の理由により、研究の継続が困難と判断された場合、研究代表医師は、効果・安全性評価委員会に「試験早期中止許可願い」を提出する。提出された内容に基づき、効果・安全性評価委員会より試験早期中止勧告が出された場合には、試験早期中止の手続きに入る。

12.9. 試験早期中止後の手続き

研究代表医師は、12.8.に基づいてなされた効果・安全性評価委員会による試験中止勧告を受け入れる場合には、速やかに効果・安全性評価委員会に試験早期中止を行う旨の届出を提出する。

研究代表医師は試験早期中止を決定した日から 10 日以内に認定臨床研究審査委員会に中止通知書を提出する。【特定臨床研究の場合は以下を追記「本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、研究代表医師は試験早期中止を決定した日から 10 日以内に認定臨床研究審査委員会に中止通知書を提出するとともに、特定臨床研究中止届を厚生労働大臣に提出する。」】

研究代表医師は、試験早期中止と決定した旨を速やかに研究責任医師に文書で伝え、試験早期中止の報告を受けた研究責任医師は、遅滞なく実施医療機関の管理者に試験が早期中止となった旨を文書で報告する。

- 試験早期中止となった場合の追跡期間について記載する。

試験早期中止となった場合、JCOG データセンターは速やかに主たる解析レポートまたは最終解析レポートの作成を開始する。試験早期中止後の措置として、その後の追跡調査は「8.X. 治療終了後の検査と評価項目」に従い、最終登録から X 年間(試験ごとに記載)とする。ただし、登録不良による試験早期中止の場合は原則としてその後の追跡調査は行わない。

- 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の場合はこちらを使用

研究代表者は、12.8.に基づいてなされた効果・安全性評価委員会による試験中止勧告を受け入れる場合には、速やかに効果・安全性評価委員会に試験早期中止を行う旨の届出を提出する。

研究代表者は、試験早期中止と決定した旨を速やかに施設研究責任者に文書で伝え、試験早期中止の報告を受けた施設研究責任者は、遅滞なく実施医療機関の長に試験が早期中止となった旨を文書で報告する。

- 試験早期中止となった場合の追跡期間について記載する。

試験早期中止となった場合、JCOG データセンターは速やかに主たる解析レポートまたは最終解析レポートの作成を開始する。試験早期中止後の措置として、その後の追跡調査は「8.X. 治療終了後の検査と評価項目」に従い、最終登録から X 年間(試験ごとに記載)とする。ただし、登録不良による試験早期中止の場合は原則としてその後の追跡調査は行わない。

13. 倫理的事項

13.1. 患者の保護

- ・ 特定臨床研究ではこちらを使用する。

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」¹⁾および「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)²⁾「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびに関連通知に従って本試験を実施する。

1) <https://www.med.or.jp/doctor/international/wma/helsinki.html>

2) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

本試験の開始に先立ち、研究責任医師は、本試験実施について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた上で実施医療機関の管理者の承認を受け、厚生労働大臣に実施計画※を提出しなければならない。

※ 実施計画「臨床研究法施行規則 第 39 条に定める様式第一による計画(省令様式第一)」を指す

- ・ 臨床研究法に従って実施する努力義務試験ではこちらを使用する。

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」¹⁾および「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)²⁾「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびに関連通知に従って本試験を実施する。

1) <https://www.med.or.jp/doctor/international/wma/helsinki.html>

2) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

本試験の開始に先立ち、研究責任医師は、本試験実施について、認定臨床研究審査委員会※の意見を聴いた上で実施医療機関の管理者の承認を受けなければならない。

- ・ 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 JCOG 試験はこちらを使用する。

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」¹⁾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)²⁾に従って本試験を実施する。

1) <https://www.med.or.jp/doctor/international/wma/helsinki.html>

2) <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyoku/i-kenkyu/index.html>

なお、本プロトコルでの「医療機関」は、上記指針における「研究機関および共同研究機関」に対応する。

13.2. インフォームド・コンセント

13.2.1. 患者への説明

- ・ 臨床研究法に従って実施する試験ではこちらを使用する。

患者登録に先立って、研究責任医師、研究分担医師は認定臨床研究審査委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

説明する内容

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明(Helsinki 6)(規則第 46 1②、2)
- 2) 本研究が臨床試験であり、JCOG が実施する研究であること(Helsinki 5、6、10、12、21、22、31)(規則第 46 1①、②、17)
- 3) 認定臨床研究審査委員会の名称並びに当該委員会の苦情及び問合せを受け付けるための窓口の連絡先
- 4) 本試験のデザインおよび根拠(Helsinki 22、31、33)(規則第 46 3、4①)
- 5) プロトコル治療の内容(Helsinki 16、18、22、33)(規則第 46 1③、4)
- 6) プロトコル治療により期待される効果(Helsinki 16、17、18)(規則第 46 4)
- 7) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について(Helsinki 15、16、17、18)(規則第 46 4、14)
合併症、後遺症、治療関連死亡を含む予期される有害事象の程度と頻度、それらが生じた際の対処法に関する説明。その説明に加え、薬剤添付文書の最新版を入手し患者に手渡す(PMDA 医療用医薬品 情報検索 <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)
- 8) プロトコル治療終了後の後治療も適切に行われること(Helsinki 18、22、34)(規則第 46 18①②)
- 9) 費用負担と補償(Helsinki 15、22)(規則第 46 14 16①②)
治療にかかる費用の説明、健康被害が発生した場合に受けることができる補償(一般診療での対処に準ずることなど)についての説明
- 10) 代替治療法(Helsinki 37)(規則第 46 15)
本試験に参加しなかった場合に受け得る治療の説明

- 11) 予想される利益と可能性のある不利益について (Helsinki 11、16、17、18) (規則第 46 4②③)
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明
- 12) 病歴の直接閲覧について (Helsinki 23) (規則第 46 18④)
「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」
など施設訪問監査の受け入れに関する説明
- 13) 同意拒否と同意撤回 (Helsinki 8、9、10、14、25、26、27、28、29) (規則第 46 5、6、7)
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- 14) 人権保護 (Helsinki 7、9、24) (規則第 46 8③ 10)
氏名などの個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること
- 15) 利益相反について (Helsinki 22、23、36) (規則第 46 12、18③④)
- 16) データの二次利用 (Helsinki 34) (規則第 46 8)
JCOG の委員会が承認した場合に限り、本試験で得られたデータを国内や海外で二次利用(附随研究、メタアナリシスなど)する可能性があること
- 17) 研究に関する情報公開の方法 (規則第 46 8)
当該臨床研究は jRCT※に記録され、公表されていること。また、臨床研究の結果についても jRCT において公表されること(※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.mhlw.go.jp/>)
- 18) 質問の自由 (Helsinki 8、9、24) (規則第 46 1、2、9、13、18⑤)
研究責任医師、試験内容に関する相談窓口、試験の研究代表医師・研究事務局の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明

※以下については該当する場合に説明する。

- 19) 医薬品を保険適用外で使用するものと負担に関する説明 (Helsinki 16) (規則第 46 14、18③)
- 20) 医薬品等製造販売業者等の関与の有無とその内容 (規則第 46 14、18③)
- 21) 病理中央診断について (Helsinki 24) (指針第 12 3②①)
- 22) 効果の中央判定について (Helsinki 24) (指針第 12 3②①)
- 23) 附随研究(試料解析研究、バイオバンクを含む)用の検体採取について (Helsinki 32) (規則第 46 11)
- 24) 放射線治療の品質管理・品質保証活動における診療情報の参照について (Helsinki 24) (指針第 12 3②①)
治療内容などの品質管理・品質保証活動に必要な診療情報が、医療機関外の医療関係者により参照されること
- 25) 子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴に関する重要な知見がある場合の取扱い (指針第 12 3①⑧)

- ・ 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。

患者登録に先立って、担当医は医療機関の長の許可が得られた説明文書(付表の説明文書に医療機関個別の情報を記載したもの)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

説明する内容

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明 (Helsinki 6) (指針第 8 5③、⑤)
- 2) 本研究が臨床試験であり、JCOG が実施する研究であること (Helsinki 5、6、10、12、21、22、31) (指針第 8 5①、②、③)
- 3) 本試験のデザインおよび根拠 (Helsinki 22、31、33) (指針第 8 5③、④)
- 4) プロトコル治療の内容 (Helsinki 16、18、22、33) (指針第 8 5④)
- 5) プロトコル治療により期待される効果 (Helsinki 16、17、18) (指針第 8 5⑥)
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について (Helsinki 15、16、17、18) (指針第 8 5⑥、⑨)
合併症、後遺症、治療関連死亡を含む予期される有害事象の程度と頻度、それらが生じた際の対処法に関する説明
- 7) プロトコル治療終了後の後治療も適切に行われること (Helsinki 18、22、34) (指針第 8 5⑧)
- 8) 費用負担と補償 (Helsinki 15、22) (指針第 8 5⑬、⑯、⑰)
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明

- 9) 代替治療法(Helsinki 37) (指針第 8 5⑰)
本試験に参加しなかった場合に受け得る治療の説明
 - 10) 予想される利益と可能性のある不利益について(Helsinki 11、16、17、18) (指針第 8 5⑥、⑱)
試験に参加することによって享受できると考えられる利益と被る可能性のある不利益に関する説明
 - 11) 病歴の直接閲覧について(Helsinki 23) (指針第 8 5㉑)
「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」
など施設訪問監査の受け入れに関する説明
 - 12) 同意拒否と同意撤回(Helsinki 8、9、10、14、25、26、27、28、29) (指針第 8 5⑦、⑧、⑩、⑫、第 8 7)
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
 - 13) 人権保護(Helsinki 7、9、24) (指針第 8 5⑪)
氏名などの個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること
 - 14) 利益相反について(Helsinki 22、23、36) (指針第 8 5⑬)
 - 15) データの二次利用(Helsinki 34) (指針第 8 5⑳、第 8 7)
JCOG の委員会が承認した場合に限り、本試験で得られたデータを国内や海外で二次利用(附随研究、メタアナリシスなど)する可能性があること
 - 16) 研究に関する情報公開の方法(指針第 8 5⑨)
 - 17) 研究により得られた結果等の取扱い(指針第 8 5⑭、第 10 1)
偶発的所見の有無、および偶発的所見が得られた場合の取扱いも含む
 - 18) 質問の自由(Helsinki 8、9、24) (指針第 8 5①、②、⑩、⑮)
担当医の連絡先のみでなく、医療機関の研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を
文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明
- ※以下については該当する場合に説明する。
- 19) 医薬品を保険適用外で使用する事と負担に関する事の説明(Helsinki 16)
 - 20) 病理中央診断について(Helsinki 24) (指針第 8 5㉑)
 - 21) 効果の中央判定について(Helsinki 24) (指針第 8 5㉑)
 - 22) 附随研究(試料解析研究、バイオバンクを含む)用の検体採取について(Helsinki 32) (指針第 8 5⑫、⑮、⑳)
 - 23) 放射線治療の品質管理・品質保証活動における診療情報の参照について(Helsinki 24) (指針第 8 5㉑)
治療内容などの品質管理・品質保証活動に必要な診療情報が、医療機関外の医療関係者により参照されること
 - 24) 子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴に関する重要な知見がある場合の取扱い(指針第 8 5⑭、⑮)

13.2.2. 同意

- ・ 臨床研究法に従って実施する試験ではこちらを使用する。

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書を用いて患者本人による署名を得る。研究責任医師または研究分担医師は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日の記載があることを確認する。

なお、視力障害などで文書を読むことはできないが口頭の説明によりその内容を理解することができる場合や、四肢障害などで署名することができないが文書を読みその内容を理解することができる場合には、本人の同意の下で立会人(代筆者)からの署名を得ることを可とする。ただし、代筆者の署名は、本試験の同意書を使用し、代筆であることがわかるように「代筆者署名」と「患者本人との関係」を記載すること。

※対象に未成年者が含まれる場合には以下を追記する

なお、患者が未成年の場合には、代諾者(親権者)からも同意・署名を得る。

同意書は 1 部コピーしてコピーを患者本人に手渡し、原本は診療録または医療機関で定められた保管場所に保管する。

- ・ 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。

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した

上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書を用いて患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日の記載があることを確認する。

なお、視力障害などで文書を読むことはできないが口頭の説明によりその内容を理解することができる場合や、四肢障害などで署名することができないが文書を読みその内容を理解することができる場合には、本人の同意の下で立会人(代筆者)からの署名を得ることを可とする。ただし、代筆者の署名は、本試験の同意書を使用し、代筆であることがわかるように「代筆者署名」と「患者本人との関係」を記載すること。

※ 対象に未成年者(代諾者の要件:第9 1(1)イ(ア))が含まれる場合には以下を追記する

なお、患者が未成年の場合には、代諾者(親権者、未成年後見人等)からも同意・署名を得る。

同意書は 1 部コピーしてコピーを患者本人に手渡し、原本は診療録または医療機関で定められた保管場所や記録媒体等に保管する。

13.2.3. 同意後の問い合わせ、相談等に対する対応

- 臨床研究法に従って実施する試験ではこちらを使用する。

登録後に患者やその家族から本試験に関する相談があった場合には、原則として当該患者の医療機関の研究者(研究責任医師または研究分担医師)が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容に合わせて研究代表医師、研究事務局、グループ事務局、グループ代表者、JCOG データセンター/運営事務局等と協議の上で対応する。

- 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。

登録後に患者やその家族から本試験に関する相談があった場合には、原則として当該患者の医療機関の研究者(施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医)が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容に合わせて研究代表者、研究事務局、グループ事務局、グループ代表者、JCOG データセンター/運営事務局等と協議の上で対応する。

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)

- 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。

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://jrct.mhlw.go.jp/>) および JCOG ウェブサイト(<https://jcog.jp>)で公開される。

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。

偶発的所見の取扱いについて

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。

13.2.5. 同意撤回

- 臨床研究法に従って実施する試験ではこちらを使用する。

試験参加の同意を得た後、患者本人【未成年者が対象に含まれる場合は以下を追加する「および代諾者(親権者)」】から研究参加への同意を取り消す申し出があった場合、同意撤回とする。【未成年者が対象に含まれる場合は以下を追加する「なお、両者の意思が異なった場合は、患者本人の意思を優先する。」】同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、プロトコル治療継続の拒否(下記①)とは区別する。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかに JCOG データセンターに連絡すること。同意撤回があった際にはその旨ならびに②と③の別を診療録に記録すること。

データセンターは②同意撤回の場合は、以降のプロトコルに従ったフォローアップの依頼を中止する。③の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該患者のデータをデータベースから削除する。

当該患者のフォローアップの依頼の中止および患者データ削除の手順は別途、手順書に定めることとし、それぞれの作業が完了したことを、研究代表医師、研究事務局に報告する。

- ① 患者拒否: 以降のプロトコル治療継続の拒否(フォローアップは続ける)。

- ② 同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。
- ③ 全同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること。

なお、医療機関によっては、文書として「同意撤回書」書式を作成することを求めることがあるが、同意撤回に際して文書による意志表明が必要とすることは、かえって同意撤回に対する心理的障壁を高める(同意撤回しにくくなる)ことになり、被験者保護の観点からはむしろ望ましくないと考えられることから、JCOG としては同意撤回には文書による意志表明は必須とせず、口頭による同意撤回を有効とし、「同意撤回書」書式は作成しない。

- ・ 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。

試験参加の同意を得た後、患者本人【未成年者が対象に含まれる場合は以下を追加する「および代諾者(親権者、未成年後見人等)」】から研究参加への同意を取り消す申し出があった場合、同意撤回とする。【未成年者が対象に含まれる場合は以下を追加する「なお、両者の意思が異なった場合は、患者本人の意思を優先する。」】同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、プロトコール治療継続の拒否(下記①)とは区別する。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかに JCOG データセンターに連絡すること。同意撤回があった際にはその旨ならびに②と③の別を診療録に記録すること。

データセンターは②同意撤回の場合は、以降のプロトコールに従ったフォローアップの依頼を中止する。③の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該患者のデータをデータベースから削除する。

当該患者のフォローアップの依頼の中止および患者データ削除の手順は別途、手順書に定めることとし、それぞれの作業が完了したことを、研究代表者、研究事務局に報告する。

- ① 患者拒否: 以降のプロトコール治療継続の拒否(フォローアップは続ける)。
- ② 同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。
- ③ 全同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること。

なお、医療機関によっては、文書として「同意撤回書」書式を作成することを求めることがあるが、同意撤回に際して文書による意志表明が必要とすることは、かえって同意撤回に対する心理的障壁を高める(同意撤回しにくくなる)ことになり、被験者保護の観点からはむしろ望ましくないと考えられることから、JCOG としては同意撤回には文書による意志表明は必須とせず、口頭による同意撤回を有効とし、「同意撤回書」書式は作成しない。

13.3. 個人情報の保護と患者識別

JCOG は、個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、「JCOG プライバシーポリシー」を定め、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。詳細については、JCOG ウェブサイト(<https://jcog.jp/>)参照。

13.3.1. JCOG が従うポリシー、法令、規範

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。

- ・ 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
- ・ 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)

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

1) 利用目的

JCOG では、基本理念「最善の治療法をより多くの患者へ提供すること」に従い、「臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけではなく治療終了後も長期間にわたり患者個人を特定して調査を行うこと、および取得した情報を適切に管理すること」を目的として、患者の個人情報等を利用する。

2) 利用する項目

JCOG が患者の同定や照会のために最低限必要と考え、利用する個人を特定するための情報は下記のとおりとする。

診療録番号、生年月日、イニシャル、登録番号

※必要時は以下も記載する

病理検体番号

すなわち、患者氏名など、上記以外の個人を特定できる情報が参加医療機関からデータセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、また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。

3) 利用方法

JCOG が利用する患者の個人情報等は、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。

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等を含む各種 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。電子メールによる問い合わせのやりとりをする際にはより匿名性の高い登録番号のみを用い、診療録番号やイニシャル等は用いてはならない。

13.3.3. 参加施設における試料・情報等の提供の記録の作成

- 臨床研究法に従って実施する試験ではこちらを使用する

各施設の研究責任医師は、登録患者の本試験に関する記録の作成を行う。厚生労働省令(臨床研究法施行規則第 53 条)で定める事項は以下のとおり。

- 臨床研究の対象者を特定する事項
- 臨床研究の対象者に対する診療及び検査に関する事項
- 臨床研究への参加に関する事項
- 上記のほか、臨床研究を実施するために必要な事項

- 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

JCOG 試験では試料・情報の提供に関する記録の作成方法は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 ガイダンス(令和 3 年 4 月 16 日)」(第 8 の 3、第 13(2))に従う。同ガイダンスに示された以下の項目の記録を研究計画書および同意文書で代用する。

- 共同研究機関の名称等
- 提供元の機関における取得の経緯
- 試料・情報の項目
- 研究対象者の氏名等
- 研究対象者等の同意を受けている旨

13.3.4. 臨床研究で用いる原資料等

- 臨床研究法に従って実施する試験ではこちらを使用する

本試験で利用する臨床研究に関する原資料は、本試験の登録患者の、診療録(ワークシートなどを含む)、検査記録、診断に用いた画像、病理診断書、効果判定に用いた画像、同意文書を含む診断・治療に用いたすべての記録を指す(医療機関の規程で電子化した紙文書を原本とすることが認められている場合は電子化文書を原資料と扱う)。これらは、データセンター、運営事務局が実施するモニタリング(14.1.)・監査(14.2.)、並びに認定臨床研究審査委員会および規制当局の調査の際に、直接閲覧に供する。

- 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

本試験で利用する臨床研究に関する原資料は、本試験の登録患者の、診療録(ワークシートなどを含む)、検査記録、診断に用いた画像、病理診断書、効果判定に用いた画像、同意文書を含む診断・治療に用いたすべての記録を指す(医療機関の規程で電子化した紙文書を原本とすることが認められている場合は電子化文書を原資料と扱う)。これらは、データセンター、運営事務局が実施するモニタリング(14.1.)・監査(14.2.)、並びに倫理審査委員会および規制当局の調査の際に、直接閲覧に供する。

13.3.5. 試料・情報等の保管

- ・ 臨床研究法に従って実施する試験ではこちらを使用する

本試験に関する登録患者の試料及び情報等は、「臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）第 53 条」に従って保管すること。参加施設における本試験に関する記録の保管期限、及び原資料の保管期限は臨床研究が終了した日から 5 年間とする。期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管することが推奨される。

なお、JCOG データセンターに収集したデータの保管期限は長期の追跡および二次的研究利用等の可能性を鑑み半永久的とする。また、試料・情報等の提供の記録として、プロトコール・モデル説明文書は JCOG データセンターにて半永久的に保管する。

- ・ 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

本試験に関する登録患者の試料および情報等は各医療機関の定める手順書に従って保管すること。参加施設における本試験に関する試料・情報等の保管期限、および試料・情報等の提供に関する記録の保管期限は最終解析レポート提出日から 5 年、または、本試験に関連したあらゆる論文の公表日から 3 年のいずれか遅い日までとし、期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管することが推奨される。保管期間経過後、本試験に関する試料および情報を廃棄する場合は、匿名化したのち廃棄すること。

なお、JCOG データセンターに収集したデータの保管期限は長期の追跡および二次的研究利用等の可能性を鑑み半永久的とする。また、試料・情報等の提供の記録として、プロトコール・説明文書は JCOG データセンターにて半永久的に保管する。

13.3.6. 匿名化と対応表の管理

JCOG 試験では、患者氏名など単独で明らかに個人を特定できる情報は収集せず、登録番号や診療録番号等を用いて個人を識別している（匿名化）。患者氏名など単独で明らかに個人を特定できる情報と登録番号の対応表（「表」の形式とは限らない）は、各参加医療機関に存在すると位置付けられるため、登録患者の同定を確実にできるように参加医療機関の方針に従い適切に管理する。

13.3.7. データの二次利用について

本試験で得られたデータについては、JCOG の該当する委員会（プロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会など）と倫理審査委員会の審査を経て承認された場合に限り、国内や海外でデータを二次利用（メタアナリシスなど）することがあり得る。ただし、外部へのデータ提供（メタアナリシスなど）を行う場合は個人を特定できない形で行う。

データの二次利用を行った場合は、JCOG ウェブサイトにてその旨を公開し、患者が拒否できる機会を保障する。

13.3.8. 安全管理責任体制

JCOG データセンターは、プライバシー保護管理責任者およびプライバシー保護担当者を定め、個人情報等の利用に際しての情報流出のリスクを最小化すべく各種安全管理対策を講じる。

13.3.9. 患者情報の開示等に対する対応

- ・ 臨床研究法に従って実施する試験ではこちらを使用する。

患者本人より JCOG が保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の医療機関の研究者（研究責任医師、研究分担医師）とする。

- ・ 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

患者本人より JCOG が保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の医療機関の研究者（施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医）とする。

13.3.10. JCOG に関する問い合わせの受付

プライバシーポリシーに関する一般的な問い合わせや苦情は、下記にて、郵便、電子メールのいずれかの方法で受け付ける。

13.4. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコールを遵守する。

13.5. 研究責任医師、実施医療機関の要件（「臨床研究法」下で実施する JCOG 試験）

- ・ 本項は、臨床研究法に従って実施される場合にのみ設ける。

13.5.1. 本試験における研究責任医師、実施医療機関の要件

本試験では実施医療機関の要件を以下のように定める。

- ・ 以下は、臨床研究法の統一書式の参考書式 2(実施医療機関の要件)を基としている。研究代表医師は、試験ごとに必要とされる研究責任医師および実施医療機関の要件を適切に定めること。
- ・ 研究代表医師の確認が得られた施設のみが本試験の実施医療機関として認定臨床研究審査委員会の審査にかけられる。

表 13.5.1. 実施医療機関の要件確認シート

要件項目	要・不要の条件など	定める要件の補足説明(この列は、プロトコル固定時には削除)
I 研究責任医師の要件		
資格	要()・不要	診療に当たる研究責任医師の学会資格などを指定する場合
当該研究の技術の経験症例数	要()・不要	当該技術の経験について経験症例数を求める場合に記載
その他	不要	その他として何か規定する場合は具体的に記載
II 医療機関の要件		
診療科	要()・不要	特定の診療科の存在を必須とする場合
実施診療科の医師数	要()・不要	医師の資格(学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点 例: 経験年数〇年以上の△科医師が□名以上
病床数	要(床以上)・不要	特に指定がない場合には一律 100 床以上とする
緊急手術の実施体制	要・不要	
救急体制	要(自施設で対応可能、または提携している病院を記載)	本項目は何らかの体制を有することを必須とする
当該研究者等の利益相反状況の事実確認を行う体制がある	要	本項目は体制を有することを必須とする
臨床研究の相談窓口	要	本項目は相談窓口を有することを必須とする
その他	要()・不要	遺伝カウンセリングが必要など

なお、以下の要件については必須とはしないが本試験を適正に実施する上で満たしていることが望ましい。

- ・ 本試験を直接支援する CRC が存在する
- ・ 事務手続きの施設内協力体制が存在する(事務的な各種手続きを円滑に行うための担当者または協力者が存在する)
- ・ (未承認・適応外薬を用いる場合) 研究に用いる薬剤を管理する体制が存在する

13.5.2. 要件の確認手順**1) 新規申請時**

- 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。
- 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。

2) 試験実施中

試験開始後に参加施設を新たに追加する場合も、新規申請時と同様の手続きを行う。

また、研究責任医師は自施設の体制が 13.5.1.で定める要件を満たさなくなった場合、速やかに研究代表医師および JCOG 運営事務局に報告する。

13.5. 研究責任者、研究機関の要件(「生命・医学系指針」下で実施する JCOG 試験)**13.5.1. 本試験における研究責任者、研究機関の要件**

本試験では研究機関の要件を以下のように定める。

JCOG 参加医療機関となるためには JCOG ポリシー「施設と研究者」(<https://jco.jp/>)に従った、臨床試験を円滑に実施するための一般的な要件を満たす必要があり、それらを満たすことが確認された上で、JCOG 運営委員会で JCOG 参加医療機関となることが承認されている。

- 以下は、臨床研究法の統一書式の参考書式 2(実施医療機関の要件)を基としている。研究代表者は、試験ごとに必要とされる研究責任者および研究機関の要件を適切に定めること。
- 研究代表者の確認が得られた施設のみが本試験の研究機関として倫理審査委員会の審査にかけられる。

表 13.5.1. 本試験への参加にあたっての研究機関の要件

要件項目	要・不要の条件など	定める要件の補足説明(この列は、プロトコル固定時には削除)
I 研究責任者の要件		
資格	要()・不要	診療に当たる研究責任者の学会資格などを指定する場合
当該研究の技術の経験症例数	要()・不要	当該技術の経験について経験症例数を求める場合に記載
その他	不要	その他として何か規定する場合は具体的に記載
II 研究機関の要件		
診療科	要()・不要	特定の診療科の存在を必須とする場合
実施診療科の医師数	要()・不要	医師の資格(学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点 例: 経験年数〇年以上の△科医師が□名以上
病床数	要(床以上)・不要	特に指定がない場合には一律 100 床以上とする
緊急手術の実施体制	要・不要	
救急体制	要(自施設で対応可能、または提携している病院で対応可能)	本項目は何らかの体制を有することを必須とする
その他	要()・不要	遺伝カウンセリングが必要など

なお、以下の要件については必須とはしないが本試験を適正に実施する上で満たしていることが望ましい。

- 本試験を直接支援する CRC が存在する
- 事務手続きの施設内協力体制が存在する(事務的な各種手続きを円滑に行うための担当者または協力者が存在する)

13.5.2. 要件の確認手順**1) 新規申請時**

- 研究代表者は試験開始前に「表 13.5.1 本試験への参加にあたっての研究機関の要件」を定める。
- 各施設の研究責任者は、自施設の体制が要件を満たしていることを確認し研究代表者に参加を申し出る。
- 研究代表者は要件を満たしていることを確認の上で最終的な参加施設を決定する。

2) 試験実施中

試験開始後に参加施設を新たに追加する場合も、新規申請時と同様の手続きを行う。

また、研究責任者は自施設の体制が 13.5.1.で定める要件を満たさなくなった場合、速やかに研究代表者および JCOG 運営事務局に報告する。

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)

- 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.mhlw.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.mhlw.go.jp/>

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)。
- 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。
 - 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))
- 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。
 - ※ 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。
- 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。
- 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。
- 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。

- 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。

【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

- 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。
- 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。
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。】

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。

2) 各参加医療機関の研究責任医師が行う手続き

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。

【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。」】

3) 各参加医療機関での研究実施許可について

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。

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。

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。

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。

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

1) 研究代表医師が行う手続き

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。

- 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＞

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。

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。

- (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)
- (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)
- (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
- (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

【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。

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。

<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)

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生労働大臣へ以下の届書を提出する。」】**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。

- 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

※ 参加施設の入替えにより 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。

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。

	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

※ 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。

厚生労働省令で定める軽微な変更を行った場合も、実施計画の変更に該当するため、研究代表医師および各実施医療機関の研究責任医師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等に事後的に管理者の承認を得る。

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>

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て、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。

※ 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

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。

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.mhlw.go.jp/>)にて確認すること。

13.6.3. 研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認(定期報告)

・ 「特定臨床研究」の場合はこちらを使用する

研究代表医師は、当該臨床研究の実施状況について、研究の進捗状況や有害事象の発生状況、利益相反管理(13.8.1.⑩参照)等に関する定期報告を、自らの所属する医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、1 年ごとに、当該期間満了後 2 か月以内に行う。

認定臨床研究審査委員会に報告を行ったときは、研究代表医師はその旨を、速やかに他の参加医療機関の研究責任医師に情報提供する。情報を受けた研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を所属する医療機関の管理者に報告する。

なお、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、研究代表医師は特定臨床研究の実施状況について、厚生労働大臣に報告する。認定臨床研究審査委員会への定期報告より、当該特定臨床研究の継続の適否についての結果を得た日から起算して1か月以内に報告を行う。報告は別紙様式3※を厚生労働大臣に提出して行う。

※ 臨床研究法施行規則の施行等について(平成30年2月28日医政経発0228第1号 厚生労働省医政局経済課長・医政研発0228第1号 同研究開発振興課長通知)

・ 「努力義務研究」の場合はこちらを使用する

研究代表医師は、当該臨床研究の実施状況について、研究の進捗状況や有害事象の発生状況、利益相反管理(13.8.1.⑩参照)等に関する定期報告を、自らの所属する医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。実施計画をJRCTに公表した日から起算して、1年ごとに、当該期間満了後2か月以内に行う。

認定臨床研究審査委員会に報告を行ったときは、研究代表医師はその旨を、速やかに他の参加医療機関の研究責任医師に情報提供する。情報を受けた研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を所属する医療機関の管理者に報告する。

13.6. 医療機関の承認(「生命・医学系指針」下で実施するJCOG試験)

13.6.1. 試験開始時の承認(中央一括審査を利用する場合)

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。

また、試験の開始に先立って、JRCT(<https://jrct.mhlw.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。

- 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)。
- 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)。
- 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。
※ 倫理審査委員会で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。
- 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。
- 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。
- 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ーへ送付する。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。

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のみに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。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。

- 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。

- 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。

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。

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)

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。

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)

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。

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。

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のみに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

13.6.4. 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しない場合)

各医療機関における、研究の進捗状況や有害事象の発生状況等に関する定期報告、および研究継続の審査等の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承認書の JCOG データセンターへの提出は求めない。ただし、研究の継続が承認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。

13.7. プロトコルの内容変更について(「臨床研究法」下で実施する JCOG 試験)

- ・ 改正と改訂の承認後の流れの違いの概略
 - 共通: 変更内容について、各医療機関の管理者の許可を要する。
 - 改正: 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に送付し、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)。
 - 改訂: 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(実際の発効日については JCOG 運営事務局からアナウンスされる)。各医療機関の管理者の許可書のコピーのデータセンターへの送付は不要。
- ・ 「改正」の判断規準の具体例
 - 1) 研究に参加する患者の危険を増大させる可能性のある変更
 - ・ 対象を増やす「大幅な」適格規準の変更
 - ・ プロトコルに記載されていない(予定されていない)サンプルサイズの増加
 - 2) 研究の primary endpoint に実質的な影響を及ぼす変更
 - ・ primary endpoint の変更
 - ・ 試験デザイン的大幅変更(サンプルサイズを減らす場合、試験中止にする、など)
 - ・ プロトコル治療の大幅な変更
 - 3) 研究の実施体制に本質的な影響を及ぼす変更
 - ・ 研究開始後の他グループとの共同研究への変更、または共同研究をとりやめる変更

- 施設要件の変更(プロトコル治療として許容する化学療法のレジメンや術式の追加などにより実施体制の確認を要する場合)
- 研究費(公的研究費、医薬品・医療機器等の製造販売企業からの研究費)の減額や打ち切り、医薬品・医療機器等の提供打ち切りに伴う実施体制の変更

13.7.1. プロトコルの内容の区分と変更手順

プロトコル内容変更の際には、変更内容の認定臨床研究審査委員会への提出【**特定臨床研究の場合は以下を追記「厚生労働大臣への報告」**】(13.6.2.参照)に先立って「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会事務局に提出し手続きを進めなければならない。

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・安全性評価委員会事務局長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。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、効果・安全性評価委員会による審査が行われる。改訂と分類された場合には、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審査は行われぬ。また、プロトコル内容の変更に関連しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは以下のとおり。

なお、プロトコルまたは説明同意文書の改正・改訂を行った場合、研究代表医師は速やかに最新のプロトコルまたは説明同意文書を当該臨床研究に従事する者に配布する。当該臨床研究に従事する者は改正・改訂の発効日以降、常に最新のプロトコルに従って試験を実施すること。

1) 改正 (Amendment)

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。

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。

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。

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立って、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・安全性評価委員会で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。

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、【**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。

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。

2) 改訂 (Revision)

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。

改訂によるプロトコー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。

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。

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ール変更申請を行う(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ー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ール変更が承認されたら、プロトコー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。

プロトコー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以下を追記「プロトコー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。」】**

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。

この際、各医療機関では認定臨床研究審査委員会の承認日以降、発効日までに管理者の許可を得ること。この際、プロトコール改訂については、医療機関の管理者への報告をもって許可とする手順なども考えられるが、管理者の許可を得る手順については各医療機関の規程に従う。プロトコール改訂については、上記の期間内に許可が得られることを試験開始前に医療機関で確認し、難しい場合には JCOG 運営事務局に連絡すること。各医療機関の管理者への報告書や許可書はデータセンターへ送付する必要はないが、施設訪問監査の際に確認されるので原本は施設コーディネーターが保管する。

なお、発効日までは変更前の version のプロトコー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、変更前のプロトコー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ール逸脱を許容する。プロトコー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。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表医師/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。

配布前に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。配布前または配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

プロトコールのカバーページへの記載は不要である。

13.7.2. プロトコール改正/改訂時の患者説明・再同意

試験の内容に変更があった場合には、研究責任医師、研究分担医師は登録患者に対し適切な説明(改訂によるプロトコール治療やフォローアップ等の対応について)を行うこと。また、認定臨床研究審査委員会から、文書での登録患者の再同意が必要との意見が出された場合には、あらためて文書で同意を得ること。

13.7. プロトコールの内容変更について(「生命・医学系指針」下で実施する JCOG 試験)

- ・ 改正と改訂の承認後の流れの違いの概略
 - 共通: 変更内容について、各医療機関の長の許可を要する。
 - 改正: 各医療機関の許可書のコピーをデータセンターに送付し、倫理審査委員会の承認日から 1 か月後を目安に設定した発効日をもってプロトコー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。発効日までに医療機関の許可が得られたら、当該医療機関では発効日以降も患者登録を継続する。一方、発効日までに医療機関の許可が得られなければ、当該医療機関では発効日をもって患者登録を一時停止し、許可書のコピーがデータセンターで受領されたら登録を再開する)。
 - 改訂: プロトコール変更内容の発効日は研究代表者/研究事務局とデータセンターとの協議にて決定する(実際の発効日については研究代表者/研究事務局からアナウンスされる)。各医療機関の許可書のコピーのデータセンターへの送付は不要。発効日以降、医療機関の許可前であっても原則として承認された改訂内容に従って試験を実施する。
- ・ 「改正」の判断規準の具体例
 - 1) 研究に参加する患者の危険を増大させる可能性のある変更

- 対象を増やす「大幅な」適格規準の変更
- プロトコルに記載されていない(予定されていない)サンプルサイズの増加
- 2) 研究の primary endpoint に実質的な影響を及ぼす変更
 - primary endpoint の変更
 - 試験デザイン的大幅変更(サンプルサイズを減らす場合、試験中止にする、など)
 - プロトコル治療的大幅な変更
- 3) 研究の実施体制に本質的な影響を及ぼす変更
 - 研究開始後の他グループとの共同研究への変更、または共同研究をとりやめる変更
 - 施設要件の変更(プロトコル治療として許容する化学療法のレジメンや術式の追加などにより実施体制の確認を要する場合)
 - 研究費(公的研究費、医薬品・医療機器等の製造販売企業からの研究費)の減額や打ち切り、医薬品・医療機器等の提供打ち切りに伴う実施体制の変更

13.7.1. プロトコルの内容変更の区分と変更手順

プロトコル内容変更の際には、変更内容の倫理審査委員会への提出に先立って「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。

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・安全性評価委員会事務局長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。

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、効果・安全性評価委員会による審査が行われる。改訂と分類された場合には、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審査は行われない。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。定義と取り扱いは以下のとおり。

なお、プロトコルまたは説明同意文書の改正・改訂を行った場合、速やかに最新のプロトコルまたは説明同意文書を当該臨床研究に従事する者に配布する。当該臨床研究に従事する者は改正・改訂の発効日以降、常に最新のプロトコルに従って試験を実施すること。

1) 改正 (Amendment)

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。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。

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、データセンター長の承認が必要である。

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、倫理審査委員会の審査に先立って、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・安全性評価委員会で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倫理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、倫理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。倫理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。倫理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倫理審査委員会の承認日を記載する。

倫理審査委員会の承認後、改正内容につき各医療機関の長の許可を得る。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長の許可書のコピーをデータセンターへ送付する。全医療機関の長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、全参加施設は認定倫理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。

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。

2) 改訂 (Revision)

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。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。

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。

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。

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、効果・安全性評価委員会事務局長が確認書を発行し、効果・安全性評価委員会での変更内容の審査は行わず、JCOG 運営事務局を通じて倫理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)。倫理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。倫理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倫理審査委員会の承認日を記載する。

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倫理審査委員会の承認日の 2 週間後とする。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、全参加施設は倫理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。

この際、各医療機関では倫理審査委員会の承認日以降、発効日までに医療機関の長の許可を得ること。この際、プロトコル改訂については、医療機関の長への報告をもって許可とする手順なども考えられるが、医療機関の長の許可を得る手順については各医療機関の規程に従う。プロトコル改訂については、上記の期間内に許可が得られることを試験開始前に医療機関で確認し、難しい場合には JCOG 運営事務局に連絡すること。各医療機関の管理者への報告書や許可書はデータセンターへ送付する必要はないが、施設訪問監査の際に確認されるので原本は施設コーディネーターが保管する。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。なお、プロトコル内容の変更にはあたるが、登録患者のリスクを軽減するために、試験に携わる研究者間で速やかな情報共有が必要と判断される場合には、改訂申請を前提としたメモランダムを発行する。

配布前に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。配布前または配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

プロトコルのカバーページへの記載は不要である。

13.7.2. プロトコル改正/改訂時の患者説明・再同意

試験の内容に変更があった場合には、施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医は登録患者に対し適切な説明(改訂によるプロトコル治療やフォローアップ等の対応について)を行うこと。また、倫理審査委員会から、文書での登録患者の再同意が必要との意見が出された場合には、あらためて文書で同意を得ること。

13.8. 本試験に関わる利益相反(COI)について(「臨床研究法」下で実施する JCOG 試験)

13.8.1. 本試験に関わる COI 管理について

本試験に関わる COI は、「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」(平成 30 年 11 月 30 日医政発 1130 第 17 号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)^{*}(以下、ガイダンス)に従い以下のように管理する。

※ <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

COI 管理に用いる書式は、ガイダンスの最新版の書式を用いること。

- ・ 利益相反管理基準: 様式 A
- ・ 関係企業等報告書: 様式 B
- ・ 研究者利益相反自己申告書: 様式 C
- ・ 利益相反状況確認報告書: 様式 D
- ・ 利益相反管理計画: 様式 E

1)新規申請時の手続き**利益相反管理基準**

- ① 臨床研究法に従うすべての JCOG 試験では、ガイドンスに従い利益相反管理基準(様式 A)を採用する。

利益相反の確認依頼

- 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。
- 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。
- 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。

利益相反の確認(参加施設)

- ④ 各参加施設の施設研究責任者または施設コーディネーターは、本試験に関わる研究責任医師、研究分担医師、研究支援者を JCOG Web Entry System で登録する。JCOG Web Entry System で登録した研究責任医師、研究分担医師が本試験の利益相反申告者となる。
- ⑤ 施設コーディネーターは本試験の研究責任医師に対して、研究代表医師から受領した様式 B の記載内容の確認、様式 C の作成、様式 E の作成を依頼し、以降の同施設内の利益相反管理の取りまとめは研究責任医師が行うものとする。
- ⑥ 研究責任医師は、研究代表医師から受領した様式のうち、様式 B の Q2 から Q5 で該当する項目がないかどうか確認し、申告事項がある場合は 1 週間以内に JCOG 運営事務局を通じて研究代表医師に通知する。
- ⑦ 研究責任医師は、様式 C の【研究者利益相反自己申告書(様式 C)が必要な者】※の欄に、JCOG Web Entry System で登録した研究責任医師、研究分担医師の情報を入力し、研究分担医師に様式 C の作成を依頼する。
- ※ 様式 C に入力した情報は様式 E に自動入力される。この入力情報は、様式 E とともに認定臨床研究審査委員会に提出する「研究分担医師リスト」(臨床研究法 統一書式 1)に記載されている医師の情報と一致しなければならない、一致しない医師は本試験に関わることはできない。よって、【研究者利益相反自己申告書(様式 C)が必要な者】※の欄に入力する際は、JCOG Web Entry System で「研究分担医師リスト」をダウンロードし、「研究分担医師リスト」に記載されている医師のうち、本試験の研究責任医師と研究分担医師にする者を漏れなく入力すること。ダウンロードした「研究分担医師リスト」の情報が本試験に関わる医師と一致していない場合は、JCOG Web Entry System で登録情報を更新し、最新の情報が反映された「研究分担医師リスト」を改めてダウンロードして用いること。
- ⑧ 研究責任医師および研究分担医師は、様式 C に予め記載された企業等との関係について必要事項を記入し、所属する医療機関の利益相反確認部署に様式 C を提出する。その際、研究責任医師は併せて様式 A を提出する。
- ⑨ 研究責任医師は、所属する医療機関から自らと研究分担医師の利益相反の確認結果(様式 D)の提供を受ける。
- ⑩ 研究責任医師は、様式 A、様式 B、および、自らとすべての研究分担医師の様式 D の内容を確認して様式 E を作成し、様式 E と⑦でダウンロードした「研究分担医師リスト」を JCOG 運営事務局を通じて研究代表医師に通知する。

利益相反の確認(参加施設外)

- ⑪ 「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」は、研究代表医師から受領した様式のうち、様式 C に予め記載された企業等との関係について必要事項を

記入し、所属機関の利益相反確認部署に様式 A および様式 C を提出する。

- ⑫ 「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」は、所属機関から確認結果(様式 D)の提供を受ける。
- ⑬ 「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」は、様式 A、様式 D の内容を確認し、様式 E を作成して、様式 E を JCOG 運営事務局を通じて研究代表医師に通知する。

プロトコル、説明文書への利益相反の記載

- ⑭ 研究代表医師および JCOG 運営事務局は様式 A および各参加施設から受領した様式 E の内容を確認し、必要に応じてプロトコルおよび説明文書に、本試験と医薬品等製造販売業者等との利益相反(研究 COI)について正確に記載する。なお、本試験の利益相反申告者と医薬品等製造販売業者等との利益相反(個人 COI)は、経時的に変わり得るため、個人 COI はプロトコルおよび説明文書には記載せず、JCOG ウェブサイトにて公開して随時情報を更新する。

認定臨床研究審査委員会の審査

- ⑮ 研究代表医師はすべての施設の様式 E および「研究分担医師リスト」を取りまとめて認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

2) 試験開始後に新たに企業等との関与が生じた場合の手続き

- ⑯ 試験開始後に本試験に新たに企業等との関与(研究 COI)が生じた場合
 - a. 様式 B の Q1 に記載すべき本試験に関わりのある企業等に変更が生じた場合、②から⑭の手続きを繰り返す。ただし、④、⑤の施設研究責任者および施設コーディネーターの役割は、各施設の研究責任医師が担うものとする。プロトコルおよび説明文書に新たに研究 COI を追記する必要がある場合は、プロトコル改訂(13.7.2.参照)を行ってから認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。
 - b. 様式 B の Q2 から Q5 に変更が生じた場合、変更の影響が及ぶ参加施設の研究責任医師は様式 B の該当箇所の記載を変更し、様式 E を更新して研究代表医師および JCOG 運営事務局に送付する。様式 E の送付を受けた研究代表医師は、必要に応じてプロトコル改訂を行い(13.7.2.参照)、認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。
- ⑰ 試験開始後に利益相反申告者に新たに企業等との関与(個人 COI)が生じた場合
利益相反申告者は、⑧から⑩または⑪から⑬の手続きを繰り返す。ただし、様式 E に変更がない場合は、これらの手続きは各施設で行うものの、研究代表医師および JCOG 運営事務局への送付は行わない。変更後の様式 E の送付を受けた研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。また、JCOG ウェブサイトにて個人 COI を公開する。

3) 定期報告時の手続き

- ⑱ 研究代表医師は、研究 COI と個人 COI に変更がないか、定期報告時期に年に一度確認し、認定臨床研究審査委員会に報告する。

13.8.2. 本試験と関わりのある企業等との COI(研究 COI)について

【COI なしの記載例】

本試験と、プロトコル治療として規定されている医薬品等(6.1. 参照)を製造販売する企業との利益相反について開示すべき利益相反はない。

13.8.3. JCOG 各種委員会、JCOG データセンター/運営事務局スタッフの COI について

本試験に関わる JCOG 各種委員会の委員や事務局、JCOG データセンター/運営事務局スタッフの COI については、臨床研究法の管理基準に準じて JCOG 利益相反委員会が管理する。

13.8. JCOG 研究に関わる利益相反(COI)について(「生命・医学系指針」下で実施する JCOG 試験)

13.8.1. 本試験に関わる COI 管理について

本試験に関わる COI 管理は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 ガイダンス(令和 3 年 4 月 16 日)」「(第 12、第 7(1)解説)」に従う。

1) 介入研究

- ① 医薬品や医療機器による治療介入を伴わない(例:手術手技の介入研究)

② 医薬品または医療機器による治療介入を伴う

2) 観察研究

- ① 特定の医薬品または医療機器を用い、当該医薬品/医療機器の有効性・安全性の評価を行う場合(例: 特定の医薬品の効果予測のバイオマーカー研究、医療機器の臨床性能試験)
- ② 2)①に該当しない観察研究

13.8.2. JCOG 研究に関わる者の COI 管理について(上記 1)②および 2)①に該当する場合のみ)

JCOG の研究に関わる研究者や JCOG 研究を支援する者の COI は以下のように管理する。

- 1) 施設研究責任者や施設コーディネーターなど参加施設での診療において JCOG 研究に関わる者の COI については、参加施設の医療機関の規定に従う。
- 2) 研究代表者や研究事務局、グループ代表者やグループ事務局など、JCOG 研究に中心的な役割をもって関わる者の COI については、JCOG 利益相反委員会が管理する。この他、JCOG の効果・安全性評価委員会などの委員や、個々の JCOG 研究に関わる JCOG データセンター/運営事務局スタッフの COI についても同様に管理する。

13.8.3. 本試験に中心的な役割を持つ者の COI について(上記 1)②および 2)①に該当する場合のみ)

研究代表者や研究事務局、グループ代表者、グループ事務局が、JCOG 利益相反ポリシーに定めた一定額以上の COI を有する場合には、該当する COI について JCOG ウェブサイトに公開し、年 1 回を目途に更新を行う。

13.9. 補償について

- ・ 臨床研究法施行規則第 20 条では、研究責任医師は、臨床研究を実施するに当たっては、あらかじめ、当該臨床研究の実施に伴い生じた健康被害の補償及び医療の提供のために、保険への加入、医療を提供する体制の確保その他の必要な措置を講じておかなければならない、とされている。
- ・ 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(以下、生命・医学系指針)第 6 の 1(7)では、研究責任者は、侵襲(軽微な侵襲を除く。)を伴う研究であって通常の診療を超える医療行為を伴うものを実施しようとする場合には、当該研究に関連して研究対象者に生じた健康被害に対する補償を行うために、あらかじめ、保険への加入その他の必要な措置を適切に講じなければならず、とされている。
- ・ そのため、特に臨床研究法の特定臨床研究や努力義務研究にあたる試験、生命・医学系指針に従う試験で、通常の診療を超える医療行為を伴う場合には、補償保険の見積りを保険会社に依頼し、研究費で賄える補償保険商品がある場合には加入を検討する必要がある。
- ・ ただし、医薬品を用いる試験で、医薬品副作用被害救済制度の対象となる場合には、既に補償の措置が講じられているものと考えられるため、保険への加入は不要である。また、特に抗がん薬など重篤な副作用が高頻度で発生することが予測される薬剤で、医薬品副作用被害救済制度の対象とならない場合は、指針ガイダンスにあるように補償保険の概念に必ずしも馴染まず、補償保険商品の設定がない場合もある。そのような場合には、研究で使用する薬剤の特性に応じて、補償保険に限らず医療の提供等の手段を講じることにより実質的に補完することも考えられる。一方で、最近では補償金ではなく、医療費、医療手当のみをカバーする補償保険商品が抗がん薬を含む臨床試験に対しても設定されるケースもあるため、通常の診療を超える医療行為を伴う試験では、補償保険への加入を検討することとする。
- ・ 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の「通常の診療を超える医療行為」に該当するかどうかについては、未承認、適応外の医薬品・医療機器、保険適用されていない医療行為、その他の新規医療技術による医療行為(手術、放射線治療など)が該当する。ただし、「通常の診療を超える医療行為」に該当するかどうかは、認定臨床研究審査委員会や倫理審査委員会の意見や研究を実施する時期に当該医療行為がどれだけ普及しているかによって、その判断が変わり得ることに留意して、プロトコル作成段階で試験毎に検討する。
- ・ 記載例 1) 臨床研究法に従う試験

本試験は臨床研究法に従うため、本試験の実施に伴い生じた健康被害の補償及び医療の提供のために、保険への加入、医療を提供する体制の確保その他の必要な措置を講じておかなければならない。

【補償保険に加入する場合の記載例】

従って、本試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。また、本試験は臨床研究保険に加入し、保険約款に基づき以下を補償するこ

とし、この点を患者に説明し、理解を得ることとする。

【以下、加入する保険の内容に応じて選択して記載する】

① 医療費

健康被害の治療に要した治療費のうち、健康保険等からの給付を除く自己負担額を支払う。

② 医療手当

入院を必要とするような健康被害に対して医療費以外の諸手当を支払う。

③ 補償金

死亡または後遺障害(障害等級一級および二級)に対して補償金を支払う。

本試験のプロトコル治療と健康被害の因果関係については、研究代表者(研究代表医師)の判断に基づくものとする。

13.10.知的財産について

本臨床試験により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表医師(研究代表者)、研究事務局、グループ代表者、国立がん研究センターの4者に帰属する。具体的な取扱いや配分については4者で協議して決定するものとする。研究代表医師(研究代表者)、研究事務局、グループ代表者に関する知的財産の帰属先を個人とするか、所属医療機関とするかは、所属医療機関の取り決めに従う。

13.11.本試験に関する情報公開

本試験の概要、進捗状況、主な結果はJCOGウェブサイト(<https://jcog.jp>)、jRCT(<https://jrct.mhlw.go.jp/>)で公開する。

14. モニタリングと監査

14.1. 定期モニタリング

- 臨床研究法に従って実施する JCOG 試験はこちらを使用する。

本試験では、試験が安全に、かつ本プロトコルに従って実施されていること、データが正確に収集されていることを確保する目的としたモニタリングを行う。モニタリングはデータセンターに収集される CRF の入力データに基づく中央モニタリングとし、原則として年 2 回実施する。定期モニタリングの具体的な手順は、別途「モニタリング計画書」に示す。

データセンターは、中央モニタリングの結果をまとめた「モニタリングレポート」を、研究代表医師/研究事務局、研究責任医師に提出する。併せて、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

モニタリングレポートは、実施計画を提出した日から起算して 1 年ごとに実施する定期報告の資料となる。

- 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 JCOG 試験はこちらを使用する。

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」(<http://jctn.jp/guideline.html>)に従って、原則として年 2 回定期モニタリングを行う。定期モニタリングの具体的な手順は、別途「モニタリング計画書」に示す。

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、データセンターが行う中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。

データセンターは作成した定期モニタリングレポートを、施設研究責任者、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。提出された定期モニタリングレポートは JCOG のモニタリングに関する規定に従って検討される。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、グループ代表者は各グループの会議で事前または当日に配布した定期モニタリングレポートを検討し、研究事務局、研究代表者、施設研究責任者はレポートで指摘された問題点を参加施設の研究者と情報共有し、その改善に努める。

14.1.1. モニタリングの項目

- ① 登録状況:登録数－累積/期間別、群/施設別
 - ② 適格性:不適格例/不適格の可能性のある患者:群/施設
 - ③ 治療前背景因子:群
 - ④ プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由:群/施設
 - ⑤ プロトコル逸脱:群/施設
 - ⑥ 重篤な有害事象:群/施設
 - ⑦ 有害反応/有害事象:群
 - ⑧ 全生存期間、無増悪生存期間(または無再発生存期間等):全登録例
 - ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点(臨床研究法に従う試験:不適合の発生状況およびその後の対応、補償の対象となった件数、臨床研究法第 13 条に基づく疾病等報告件数)
- ※単群の試験では「群/」は不要である。

14.1.2. 適格性(適格・不適格)

全登録患者について、以下の定義に従って適格性を以下のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、データセンターが不適格の可能性のある例をモニタリングレポートの「適格性の検討」欄に列記し、研究事務局 review での検討を経て、最終的にはグループ代表者の承認をもって 1)、2)、9)、99)のいずれかを主たる解析実施前に確定する。

1) 適格のみを「適格例」とし、2) 事後不適格、9) 登録時不適格、99) 違反登録を「不適格例」とする。【臨床研究法に従って実施する場合は以下を追記する【「これは、解析対象集団設定の観点から設定した区分である。」

なお、臨床研究法に従う試験においては、「99)違反登録」を臨床研究法における「重大な不適合」と扱い、研究代表医師が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。不適合の管理については、14.3.参照。

9)登録時不適格は臨床研究法上の「不適格」に相当するため、定期報告をもって実施医療機関の管理者に報告される。

2)事後不適格は、後述するように研究計画書の不遵守には該当しないことから、臨床研究法上の「不適格」と扱わない。】

1)適格

プロトコルで規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をすべて満たす。

2)事後不適格

登録後に発生した情報により患者選択規準のいずれかを満たさない、または登録前に発生した情報だがプロトコルで規定された以外の方法や規準により患者選択規準のいずれかを満たさない。

例)

- ① stage II-III が対象の試験で、登録直後に骨シンチを行ったところ骨転移が判明して stage IV と診断。プロトコル治療中止となった。
- ② 早期胃癌が対象の試験で、登録後に血便が見られ colonoscopy を行ったところ、進行大腸癌(同時性重複がん)が見つかり、プロトコル治療を中止して結腸切除術を行った。
- ③ 胃癌(腺癌)が対象の試験で、登録後に施設の病理診断が悪性リンパ腫に変更となった。

9)登録時不適格

プロトコルで規定された方法(全例で実施)と規準により登録前に発生した情報が患者選択規準のいずれかを満たしていない。登録前に発生した情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。

例) 規定どおり登録前に行っていた CT 画像を指導医が見直したら明らかな肝転移があった場合(担当医のミスであり、将来はなくせると考えられるような場合が該当する)。

99)違反登録

患者選択規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題と扱う。

14.1.3. プロトコル逸脱・違反

- ・ 臨床研究法に従って実施する JCOG 試験はこちらを使用する。

薬剤投与、放射線治療、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

モニタリングに際しては、あらかじめ、または試験開始後にデータセンターと研究代表医師/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。データセンターと研究代表医師/研究事務局間で取り決めた逸脱の許容範囲は、プロトコルやモニタリングレポートに記載されたもの以外は、試験実施中に定期モニタリングを経て変更されていく可能性があるため、モニタリング計画書本文内ではなく補足資料中に記載し、モニタリング計画書には「別途、許容範囲を定める」と記載することとする。

- ・ 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 JCOG 試験はこちらを使用する。

薬剤投与、放射線治療、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

モニタリングに際しては、あらかじめ、または試験開始後にデータセンターと研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。データセンターと研究代表者/研究事務局間で取り決めた逸脱の許容範囲は、プロトコルやモニタリングレポートに記載されたもの以外は、試験実施中に定期モニタリングを経て変更されていく可能性があるため、モニタリング計画書本文内ではなく補足資料中に記載し、モニタリング計画書には「別途、許容範囲を定める」と記載することとする。

1)違反 violation

担当医/施設に原因があつて臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。【臨床研究法に従って実施する場合は以下を追記する【「臨床研究法に従う試験においては「重大な不適格」と扱い、研究代表医師が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。】】

- ① 試験のエンドポイントの評価に実質的な影響を及ぼす
- ② 故意または系統的
- ③ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

2) 逸脱 deviation

1) の違反にも、3) の許容範囲にも該当しない逸脱。特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

【臨床研究法に従って実施する場合は以下を追記する【「臨床研究法における「不適合」に相当するため、実施医療機関の管理者に定期報告のタイミングで報告される。「重大な不適合」とはしない。】】

- ① 逸脱……………望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱(やむを得ない)・積極的に減らすほどではないもの(例: 年末年始による延期、機器故障など)
- ③ 逸脱(臨床的に妥当)・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの(再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの)

※ 逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一に優先されるため、個々の患者の状態によりプロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合は上記③「逸脱(臨床的に妥当)」と記録される。臨床的に妥当な逸脱が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。ただし、安全性以外の意図で行われた逸脱(有効性を高めることを期待しての抗がん薬の増量、プロトコル規定外の治療期間の短縮など)は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

3) 許容範囲(の逸脱) acceptable deviation

JCOG 全体、研究グループ、または研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

14.2. 施設訪問監査

- ・ 臨床研究法に従って実施する JCOG 試験はこちらを使用する。

本試験では、臨床研究における信頼性の確保および臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料・情報の信頼性を確保するために施設訪問監査を行う。

施設訪問監査は、研究代表医師が指名する監査担当者が実施医療機関を訪問し、医療機関の承認文書の確認、施設研究分担医師リストの確認、説明・同意文書の確認、CRF の入力データと診療録との照合(原資料の直接閲覧)などを行う。施設訪問監査の具体的な手順は別途手順書に定める。

監査担当者は、監査結果をまとめた「監査報告書」を、研究代表医師/研究事務局、研究責任医師に報告する。併せて、グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、JCOG 代表者に報告する。必要に応じて当該グループの研究責任医師や JCOG 運営委員会にも報告する。

- ・ 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 JCOG 試験はこちらを使用する。

JCOG では、「JCTN-監査ガイドライン」(<http://jctn.jp/guideline.html>)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。

施設訪問監査は、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 の入力データと診療録との照合(原資料の直接閲覧)などを監査委員会の定める JCOG 監査ポリシー(https://jco.jp/A_020_0010_24.pdf)に沿って行う。

なお、各施設の監査結果は、監査報告書の JCOG 監査委員会審査結果とともに、当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、研究事務局と研究代表者、グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、JCOG 代表者に報告される。必要に応じてグループの研究者や JCOG 運営委員会にも報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

14.2.1. 監査の項目(臨床研究法に従って実施する JCOG 試験)

施設訪問監査に際しては以下の項目を原資料の直接閲覧により確認する。

<研究単位の確認項目>

- ・ 医療機関の管理者の承認書類(初回の承認書、改訂の承認書、年次報告の承認書/報告書を含む)
- ・ プロトコルの管理状況
- ・ 説明文書・同意書の内容

<患者単位の確認項目>

- ・ 患者の同意(同意書の有無、署名、同意日)
- ・ 登録前必須検査の実施、登録適格性(適格規準・除外規準)
- ・ 報告データの正確性
 - 治療前、治療経過(プロトコル治療)
 - 各種検査結果(画像診断レポート、病理診断レポートを含む)
 - 検査日、効果判定、有害事象、生存または死亡の情報、その他の報告データの正確性

<その他の確認項目>

- ・ 研究不正(虚偽報告、捏造または改竄などの可能性)の有無
- ・ 前回監査において指摘された事項の改善状況

14.2.2. 監査で重大な不適合が判明した際の認定臨床研究審査委員会への報告(臨床研究法に従って実施する JCOG 試験)

研究代表医師/研究事務局は、施設訪問監査の結果「重大な不適合(14.3.2. 参照)」に相当する可能性がある判断した場合、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。

14.3. 不適合の管理(臨床研究法に従って実施する JCOG 試験)**14.3.1. 不適合**

- ・ 「努力義務研究」の場合はこちらを使用する。

臨床研究法における不適合とは「臨床研究が臨床研究法施行規則または研究計画書に適合していない状態」を指し、「臨床研究法施行規則の施行等について(平成30年2月28日)」において、「規則、研究計画書、手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等」が事例として挙げられている。

研究責任医師は、臨床研究が不適合であると知った場合には、実施医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師/研究事務局に通知する。

中央モニタリング、監査の実施以前に、施設で不適合(重大な不適合であるか否かを問わず)であることが判明した場合には、研究責任医師は速やかに研究代表医師/研究事務局、JCOG データセンターに報告する。

「14.1.3.2) 逸脱」は臨床研究法における「不適合」に相当するが、14.1.3.2)に記載したとおり、定期報告のタイミングで定期報告書を実施医療機関の管理者に提出することにより報告を行う。

研究責任医師の異動に伴うプロトコルおよび実施計画の変更には、認定臨床研究審査委員会の審査が必要であるため、一連の手続きが完了するまでには一定期間を要する。また、異動直前まで異動が公表されない場合もあるため、異動前に変更手続きを完了することは困難な場合も多い。そのため、異動によって研究責任医師が一定期間不在となったとしても、研究分担医師によって研究管理体制が維持されており、生存中の登録患者の診療体制が確保されている場合には、本試験では「不適合」には該当しない。

- ・ 「特定臨床研究」の場合はこちらを使用する

臨床研究法における不適合とは「臨床研究が臨床研究法施行規則または研究計画書に適合していない状態」を指し、「臨床研究法施行規則の施行等について(平成30年2月28日)」において、「規則、研究計画書、手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等」が事例として挙げられている。

研究責任医師は、臨床研究が不適合であると知った場合には、実施医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師/研究事務局に通知する。

中央モニタリング、監査の実施以前に、施設で不適合(重大な不適合であるか否かを問わず)であることが判明した場合には、研究責任医師は速やかに研究代表医師/研究事務局、JCOG データセンターに報告する。

「14.1.3.2) 逸脱」は臨床研究法における「不適合」に相当するが、14.1.3.2)に記載したとおり、定期報告のタイミングで定期報告書を実施医療機関の管理者に提出することにより報告を行う。

研究責任医師の異動に伴うプロトコルおよび実施計画の変更には、認定臨床研究審査委員会の審査と厚生労働大臣への実施計画の届出が必要であるため、一連の手続きが完了するまでには一定期間を要する。また、異動直前まで異動が公表されない場合もあるため、異動前に変更手続きを完了することは困難な

場合も多い。そのため、異動によって研究責任医師が一定期間不在となったとしても、研究分担医師によって研究管理体制が維持されており、生存中の登録患者の診療体制が確保されている場合には、本試験では「不適合」には該当しない。

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。

1) 適格性に関する重大な不適合

違反登録

- 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

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

- 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

3) その他の重大な不適合

- 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

14.4. 放射線治療の品質管理・品質保証活動(実施する場合)

15. 特記事項

- 腫瘍縮小効果の中央判定や施設外判定、病理診断の中央判定などを行う場合に、判定を行う材料（胸部 X 線フィルム、CT フィルム、プレパレート、パラフィンブロックなど）、収集（送付や持参）の方法、判定を行う担当者などを明確に記載する。

以下に該当する場合、レベル 2 の章立てを行い簡潔に記述する。

- 病理中央診断
- 腫瘍縮小効果の中央判定・施設外判定
- 凍結検体を用いた附随研究
- 適応外医薬品の取扱について

15.1. 例：腫瘍縮小効果の中央判定

- 施設での効果判定の CRF が記入されていない症例や治療中の症例に対して中央判定を行うと、原資料に記録された施設の担当医の判定と、中央判定の結果が記入された CRF との間で必然的に不整合が生じる。その結果、治療継続/中止の判断と CRF に記入された効果との間にも不整合が生じ、逸脱・違反の判断も困難となる。中央判定の対象は施設での効果判定が終了（プロトコル治療終了）し、効果に関する CRF が揃っている患者に限るべきである。
- 腫瘍縮小効果の画像中央判定を行う場合は、JCOG 画像委員会の定める「JCOG 画像中央判定ポリシー」に従い、「画像中央判定 実施手順書」を作成すること。

15.2. 病理診断の中央判定（病理中央診断）

- 病理中央診断を行う場合は、JCOG 病理委員会への報告と、JCOG 病理委員会の定める「病理中央診断に関する SOP」に従い、「病理中央診断 実施手順書」を作成すること。

15.3. 附随研究

- 附随研究を行う場合は、JCOG ポリシー「データの二次利用・附随研究ポリシー」に従い、附随研究プロトコルを作成すること。
- 凍結検体等を用いる試料解析研究を行う場合は、JCOG ポリシー「試料解析研究」に従い、試料解析研究委員会による、附随研究プロトコルの審査を受ける。
- 本章には附随研究を行う場合の概略と手順の主なものを記載する。
- 附随研究を行うことの意義などは「2.7.附随研究」として 2 章（背景）に記載し、附随研究の内容と手順において本研究に影響する点を記述する。

15.4. 放射線治療品質管理・品質保証活動に関する副次的解析（実施する場合のみ）

15.5. QOL 調査

- QOL 調査を行う場合は、JCOG ポリシー「QOL 調査」に従う。
- 本章には、QOL 調査の具体的な手順を示す。
- 解析方法の詳細は、12 章（12.4.3. EORTC QLQ-C30）に記載すること。

15.6. JCOG-バイオバンク・ジャパン（BBJ）連携バイオバンク

15.7. 複数試験登録について（実施する場合のみ）

- 本試験と競合する臨床試験が実施され、複数試験登録に関する規定を設ける場合には、JCOG ポリシー「患者登録と登録患者情報の収集」に従う。
- 他の臨床試験との複数試験登録を許容する場合、本章にその手順を記載する。
- プロトコル作成時点で複数試験登録を行う臨床試験が確定していない場合は、複数試験登録の可否の決定方法やデータ収集の手順、モニタリングの項目等について記載する。

15.8. 本試験の検査に関する業務委託（業務委託契約ありの場合）

- JCOG 参加施設外での検査を業務委託契約に基づいて実施することを許容する場合は、8 章冒頭に検査のタイミング、検査項目を明記し、必要な手続きについては 15 章に従う旨を記載すること。

16. 研究組織

本章の内容変更はプロトコル改正 (Amendment) ではなく、改訂 (Revision) とみなす。

臨床研究法に従う試験においては、本章で定める研究者に変更がある場合には事前に「研究実施計画」の変更を行うこと。

16.1. 本試験の主たる研究班(資金源)

- 研究班

「研究課題名」

16.2. JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ)

16.3. JCOG 代表者

氏名 国立がん研究センター中央病院

16.4. 研究グループとグループ代表者

グループ代表者: 氏名

施設名

〒

TEL:

FAX:

E-mail:

グループ事務局: 氏名

施設名

〒

TEL:

FAX:

E-mail:

16.5. 研究代表者(研究代表医師)

氏名

施設名

〒

TEL:

FAX:

E-mail:

16.6. 研究事務局

氏名

施設名

〒

TEL:

FAX:

E-mail:

16.7. 参加施設(実施医療機関)

	実施医療機関	診療科	研究責任医師	年間登録 数見込み

16.8. JCOG プロトコール審査委員会

本プロトコールは認定臨床研究審査委員会への提出に先立ち JCOG プロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。

16.9. JCOG 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視(有害事象報告、中間解析審査、モニタリングレポート審査、プロトコール改訂審査など)を受ける。

16.10.JCOG 監査委員会

研究期間中は監査委員会による施設訪問監査を受ける。

16.11.JCOG 利益相反委員会

研究期間中は、本試験に関わる JCOG 研究者は利益相反委員会による管理を受ける。

17. 研究結果の発表と研究の終了

- ・「人を対象とする生命科学・医学系研究倫理指針」下で実施する試験の場合は、研究代表医師を研究代表者に書き換えること

17.1. 論文および学会発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

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、研究代表医師、研究グループ代表者、JCOG データセンター長の下で承認を得て行うことができる。これらに該当しない、主たる解析と最終解析以外の発表については、事前に効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて行わない。

原則として、研究結果の主たる公表論文（primary endpoint の結果を初めて公表する論文）の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表医師、データセンターの統計担当（公表のための解析を行った時点での担当者 1 名）、モダリティ別研究事務局（著者に含めるかどうかは、貢献度に応じてグループ代表者が最終的に決定する）とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に貢献度の高かった施設研究者を施設毎に選んで共著者とし、最終著者はグループ代表者（または研究代表者）とする。JCOG 運営事務局の担当者を著者に含めるかどうかは、貢献度に応じてグループ代表者が決定する。主たる公表論文以外の論文（Secondary endpoints に関する論文、副次的解析の論文など）の著者は、研究代表者がグループ代表者の下で承認を得て決定する。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表医師はグループ代表者の下で承認の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。グループと JCOG データセンター/運営事務局間で合意が得られない場合、最終的には JCOG 代表者の指示に従う。

主たる学会発表（primary endpoint の結果の初めての学会発表）の筆頭演者は原則として研究事務局とする。その他の学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、モダリティ別の研究事務局、研究代表医師、登録の多い施設の研究者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表医師がグループ代表者の下で承認を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局と JCOG データセンター長の承認なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

17.2. 主要評価項目報告書・総括報告書

主要評価項目報告書、総括報告書の作成から公表について規定する。なお、主たる解析が最終解析となる場合には、主要評価項目報告書は作成せず、総括報告書を作成する。

17.2.1. 主要評価項目報告書

- ・「特定臨床研究」の場合はこちらを使用する

研究代表医師は主たる解析レポートを基に、主たる解析レポート発行日から原則として 6 か月以内に、primary endpoint に関する解析結果とその解釈を含めた「主要評価項目報告書」を作成し、データセンターへ提出、レビューを受ける。なお、臨床研究法施行規則に定められている「主たる評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したとき」は、JCOG 試験においては主たる解析レポート発行日とする。

主要評価項目報告書は、グループ代表者およびデータセンター長の承認を得た後、主たる解析レポート発行日から 1 年以内に認定臨床研究審査委員会に提出する。

研究代表医師/研究事務局は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られてから 1 か月以内に、主要評価項目報告書の概要を Japan Registry of Clinical Trials (JRCT: <https://jrct.mhlw.go.jp/>) に公開する（論文未公表の場合には、JRCT での概要の公開は行わず、論文公表後速やかに行う）。

承認された主要評価項目報告書は各施設の研究責任医師を通じて各実施医療機関の管理者へ提出するとともに JCOG 代表者に提出する。主要評価項目報告書の概要は、JCOG ウェブサイト (<https://jcog.jp/>) で公開する。

なお、主たる解析レポートの参加施設への配布のタイミングは、主たる解析結果の公表時期などを考慮して研究代表医師/研究事務局が決定し、研究代表医師/研究事務局が自らまたはデータセンターを通じて最終

解析レポートを参加施設の研究者に配布する。

- 「努力義務研究」の場合はこちらを使用する

研究代表医師は主たる解析レポートを基に、主たる解析レポート発行日から原則として 6 か月以内に、primary endpoint に関する解析結果とその解釈を含めた「主要評価項目報告書」を作成し、データセンターへ提出、レビューを受ける。なお、臨床研究法施行規則に定められている「主たる評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したとき」は、JCOG 試験においては主たる解析レポート発行日とする。

主要評価項目報告書は、グループ代表者およびデータセンター長の承認を得た後、主たる解析レポート発行日から 1 年以内に認定臨床研究審査委員会に提出する。

研究代表医師/研究事務局は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られてから 1 か月以内に、主要評価項目報告書の概要を Japan Registry of Clinical Trials (JRCT: <https://jrct.mhlw.go.jp/>) に公開する(論文未公表の場合には、JRCT での概要の公開は行わず、論文公表後速やかに行う)。

承認された主要評価項目報告書は各施設の研究責任医師を通じて各実施医療機関の管理者へ提出するとともに JCOG 代表者に提出する。主要評価項目報告書の概要は、JCOG ウェブサイト(<https://jcog.jp/>)で公開する。

なお、主たる解析レポートの参加施設への配布のタイミングは、主たる解析結果の公表時期などを考慮して研究代表医師/研究事務局が決定し、研究代表医師/研究事務局が自らまたはデータセンターを通じて最終解析レポートを参加施設の研究者に配布する。

17.2.2. 総括報告書

- 「特定臨床研究」の場合はこちらを使用する

研究代表医師は、最終解析レポートを基に、最終解析レポート発行日から原則として 6 か月以内に、本試験の対象の背景情報(年齢、性別等)、研究デザインと試験進捗状況、各エンドポイントに関する解析結果、試験全体の結論、結果の解釈と考察などを含む「総括報告書」(臨床研究法施行規則に定められている総括報告書の概要を含む)を作成し、データセンターへ提出、レビューを受ける。なお、施行規則に定められている「全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したとき」は、JCOG 試験においては最終解析レポート発行日とする。

総括報告書は、グループ代表者およびデータセンター長の承認を得た後、最終解析レポート発行日から 1 年以内に認定臨床研究審査委員会審査へ提出する。

研究代表医師/研究事務局は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られてから 1 か月以内に、総括報告書の概要(規則第 24 条 別紙様式 1 終了届書)を JRCT に公開する(論文未公表の場合には、JRCT での概要の公開は行わず、論文公表後速やかに行う)。

承認された総括報告書は各施設の研究責任医師を通じて各実施医療機関の管理者へ提出するとともに JCOG 代表者に提出する。総括報告書は、JCOG ウェブサイト(<https://jcog.jp/>)で公開する。

なお、最終解析レポートの参加施設への配布のタイミングは、最終解析結果の公表時期などを考慮して研究代表医師/研究事務局が決定し、研究代表医師/研究事務局が自らまたはデータセンターを通じて最終解析レポートを参加施設の研究者に配布する。

- 「努力義務研究」の場合はこちらを使用する

研究代表医師は、最終解析レポートを基に、最終解析レポート発行日から原則として 6 か月以内に、本試験の対象の背景情報(年齢、性別等)、研究デザインと試験進捗状況、各エンドポイントに関する解析結果、試験全体の結論、結果の解釈と考察などを含む「総括報告書」(臨床研究法施行規則に定められている総括報告書の概要を含む)を作成し、データセンターへ提出、レビューを受ける。なお、施行規則に定められている「全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したとき」は、JCOG 試験においては最終解析レポート発行日とする。

総括報告書は、グループ代表者およびデータセンター長の承認を得た後、最終解析レポート発行日から 1 年以内に認定臨床研究審査委員会審査へ提出する。

研究代表医師/研究事務局は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られてから 1 か月以内に、総括報告書の概要(規則第 24 条 別紙様式 1 終了届出書)を JRCT に公開する(論文未公表の場合には、JRCT での概要の公開は行わず、論文公表後速やかに行う)。

承認された総括報告書は各施設の研究責任医師を通じて各実施医療機関の管理者へ提出するとともに JCOG 代表者に提出する。総括報告書は、JCOG ウェブサイト(<https://jcog.jp/>)で公開する。

なお、最終解析レポートの参加施設への配布のタイミングは、最終解析結果の公表時期などを考慮して研究代表医師/研究事務局が決定し、研究代表医師/研究事務局が自らまたはデータセンターを通じて最終解析レポートを参加施設の研究者に配布する。

- 「人を対象とする生命科学・医学系研究倫理指針」に従って実施する試験の場合はこちらを使用する

研究代表者/研究事務局は主たる解析レポートを基に、主たる解析レポート発行日から原則として6か月以内に、本試験のエンドポイントに関する解析結果とその解釈を含む「主要評価項目報告書の概要」を作成し、データセンターへ提出、レビューを受ける。作成した主要評価項目報告書は、グループ代表者およびデータセンター長の承認を得た後、主たる解析レポートとともに効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

主要評価項目報告書の概要は、JCOG ウェブサイト(<https://jcog.jp/>)で公開する。

なお、主たる解析が最終解析となる場合には、主要評価項目報告書は作成せず、次に定める総括報告書を作成する。

研究代表者/研究事務局は最終解析レポートを基に、最終解析レポート発行日から原則として6か月以内に、本試験の対象の背景情報(年齢、性別等)、研究デザインと試験進捗状況、各エンドポイントに関する解析結果、試験全体の結論、結果の解釈と考察などを含む「総括報告書の概要」を作成し、データセンターへ提出する。

総括報告書の概要は、グループ代表者およびデータセンター長の承認を得て、最終解析レポートとともに効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。総括報告書の概要は JCOG ウェブサイト(<https://jcog.jp/>)で公開する。

17.3. 研究終了

- 「特定臨床研究」の場合はこちらを使用する

総括報告書の概要が JRCT に公開された日をもって、「研究終了」とする。

なお、患者登録がなかった施設においては、研究代表医師が実施医療機関から当該施設を取り下げる旨を記載した変更申請依頼書(臨床研究に係る統一書式 3)および実施計画事項変更届書(省令様式第二)を認定臨床研究審査委員会に提出し、承認を得た後に、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)へ届け出ることにより、当該施設を実施医療機関から取り下げることができる。実施計画事項変更届書が地方厚生局により受理されたら、当該施設の研究責任医師は、実施医療機関の管理者へ取り下げを報告する。

- 「努力義務研究」の場合はこちらを使用する

総括報告書の概要が JRCT に公開された日をもって、「研究終了」とする。

なお、患者登録がなかった施設においては、研究代表医師が実施医療機関から当該施設を取り下げる旨を記載した変更申請依頼書(臨床研究に係る統一書式 3)を認定臨床研究審査委員会に提出し、承認を得ることにより、当該施設を実施医療機関から取り下げることができる。変更申請依頼書が認定臨床研究審査委員会により承認されたら、当該施設の研究責任医師は、実施医療機関の管理者へ取り下げを報告する。

- 「人を対象とする生命科学・医学系研究倫理指針」に従って実施する試験の場合はこちらを使用する

最終解析レポートが、データセンターより研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者へ提出された日をもって、「研究終了」とする。

最終解析レポートを受け取った研究代表者/研究事務局は、結果の概要とともに研究が終了したことの報告を参加施設の研究者に対して行う。最終解析レポートの参加施設への配布のタイミングは、主たる結果の公表時期などを考慮して研究代表者/研究事務局が決定し、研究代表者/研究事務局が自らまたはデータセンターを通じて最終解析レポートを参加施設の研究者に配布する。

研究終了の報告を受けた施設研究責任者は、遅滞なく医療機関の長に研究終了と結果の概要を文書にて報告する。結果の概要については、最終解析終了後に研究代表者/研究事務局が作成する「総括報告書」を用いて報告してもよい。

なお、患者登録がなかった施設においては登録終了日をもって当該施設の研究終了日としてもよい。

JCOG においては、効果・安全性評価委員会への総括報告書(17.2 参照)提出をもって「研究管理終了」とする。

＜解説＞

研究結果の主たる公表論文の筆頭著者や、主たる学会発表の筆頭演者は原則として研究事務局とする。臨床試験の立案から主たる解析までのエフォートや貢献度は通常は研究事務局が最も高く、試験全体を把握しているためである。ただし、学会発表の筆頭演者については、学会の性質や語学力、試験内容の把握度などを総合的に加味することもあり得るため、「筆頭演者は原則として研究事務局とするが、学会の性質等を加味して研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。」としてもよい。

研究事務局が複数存在する場合や、複数グループの共同試験の場合などは、プロトコルマニュアルの記載をそのまま用いることができないため、プロトコル作成時に 17 章の記載の修正を要する。研究事務局が複数存在する場合は、原則として研究事務局(主)を筆頭著者とし、研究事務局(副)を第 2 著者とする。複数グループの共同試験の場合にはリーディンググループの研究事務局を原則として筆頭著者とする。ただし、これらについては、研究事務局以外の共著者を含め試験毎にプロトコル作成時に決定する。

また、共著者を施設から選出する場合は、貢献度に応じて施設毎に共著者を選定する。施設からの共著者を施設研究責任者、施設コーディネーター、それ以外の担当医とするかは、施設レベルで貢献度に応じて決定する。特定の施設からの患者登録数が非常に多い場合には、その施設から複数の研究者が共著者となってもよい。最終的には研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。

最多登録施設の研究者を筆頭著者や筆頭演者とするべきとの意見もあるが、データセンター/運営事務局は以下の理由により賛成しない。

- ① 先述のごとく試験に対する労力と貢献度は研究事務局が最も高く、試験の問題点も最もよく把握している。
- ② 最多登録数をもって決める場合、「最多登録数の施設の研究者」か「最多登録数の担当医」かがあり得るが、個人単位では前者が後者よりも貢献度が高いとは限らないし、後者の場合、実質的な担当医とは別の上司等が担当医として登録されていることもあることも考えなければならない。また、登録数が多くても不適格例の登録やプロトコル逸脱/違反が多い場合や、CRF 提出のコンプライアンスが悪かったり提出データの質が低い場合、試験に対する貢献度が高いとは言えない。
- ③ 最多登録数をもって決める場合、登録総数第 1 位の施設が複数存在した場合にどうするかも予め決めなければならない。さらに、グループの多施設共同試験なのであるから、ある 1 施設の患者登録数がずば抜けて多いという状況はそもそも好ましくなく、登録総数第 1 位はむしろ僅差で決まるはずである。その場合に 1 位施設と 2 位以下の施設との間に貢献に対する(学術的な)報酬の大きな格差が生じるのも望ましいとは言えない。

18. 参考文献

- 引用文献の書式は、the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)による“Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals” (Vancouver Style : <http://www.icmje.org/>)に従う。以下主な例を挙げる。

Articles in Journals:

1. Standard journal article

List the first six authors followed by et al.

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1;124 (11):980-3.

More than six authors:

Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006- 12.

2. Organization as author

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164: 282-4.

Books and Other Monographs:

16. Personal author(s)

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

17. Editor(s), compiler(s) as author

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

18. Organization as author and publisher

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

19. Chapter in a book

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

20. Conference proceedings

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Electronic Material:

33. Journal article in electronic format

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1 (1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

19. 付表 Appendix

- 説明文書・同意書
- 体表面積表
- 毒性規準(CTCAE v5.0-JCOG)