

		【旧】 ver2.2	【新】 ver2.3	備考・コメント
NOT ES	1)カバー ページ(表 紙)	・実施主体の研究班名称: 例:独立行政法人国立がん研究センターがん研 究開発費指定研究 20 指-1	・実施主体の研究班名称: 例:独立行政法人国立がん研究センターがん研 究開発費指定研究 20 指-123-A-17	研究費番号変更
NOT ES	2)プロトコ ール内容 変更につ いて(13 章も参照)	プロトコール内容変更の際には、変更内容の 実行(activation)に先だって「プロトコール改訂申 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。…	プロトコール内容変更の際には、変更内容の 実行発効(activation)に先だって「プロトコール改 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。…	参照先(13.6.1.)の変更に合わせて 変更
表紙		独立行政法人国立がん研究センターがん研究開 発費指定研究 20 指-1	独立行政法人国立がん研究センターがん研究開 発費指定研究 20 指-123-A-17 ・背面に「DRAFT」の透かしを入れる ・下部に注意書き「注)作成段階のプロトコール です。倫理審査委員会には提出しないでくださ い。」を追記	研究費番号変更 承認前のプロトコール判別のため、「DRAFT」の透かしを入れ、下 部に注意書きを追記
2 章	2.2. 対象に対 する標準 治療	・対象集団における現時点の標準治療(state of the art)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、および その場合の予後(生存や再発などの有効性デー タ)について説明する。	・対象集団における現時点の標準治療(state of the art)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、および その場合の予後(生存や再発などの有効性デー タ)、および現時点の標準治療での unmet medical needs について説明する。	解説の修正

プロトコルマニュアル新旧対照表_ver2.2→ver2.3

6章	冒頭	<p>...</p> <p>プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる(「14.1.3.プロトコル逸脱・違反」参照)。有効性を高める意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。</p>	<p>...</p> <p>プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は、「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる(「14.1.3.プロトコル逸脱・違反」参照)。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。</p>	テンプレートの修正
6章	6.1.2. 放射線治療	<p>3)放射線治療装置</p> <p>例)</p> <p>以下の全てを満たす装置を用いる。</p> <p>4)標的体積(target volume)</p> <p>例)</p> <p>...</p> <p>なお、1回の治療においては各門全てを照射する。...</p>	<p>3)放射線治療装置</p> <p>例)</p> <p>以下の全てすべてを満たす装置を用いる。</p> <p>4)標的体積(target volume)</p> <p>例)</p> <p>...</p> <p>なお、1回の治療においては各門全てすべてを照射する。...</p>	表現整備
6章	6.4. 併用療法・支持療法	<p>・プロトコル治療期間中の併用療法・支持療法について、「推奨される」、「許容される」、「許容されない」の区分毎に列記する。...</p>	<p>・プロトコル治療期間中の併用療法・支持療法について、「規定とする」、「推奨される」、「許容される」、「許容されない」の区分毎に列記する。...</p>	解説の追記
6章	6.4.1.		1)HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法	項新設

	<p>規定とする併用療法・支持療法</p>		<p>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、厚生労働省研究班「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究 (主任研究者: 坪内 博仁)」および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究 (主任研究者: 熊田 博光)」による「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」に基づき、化学療法開始前に必ず、以下の検査、および、支持療法を行う。化学療法開始およびエンテカビル投与に際しては、肝臓専門医にコンサルトすることを強く推奨する。</p> <p>①検査: HBV-DNA 定量</p> <p>化学療法開始前に最低 1 回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。</p> <p>HBV-DNA 定量は、PCR 法またはリアルタイム PCR 法により実施する。より検出感度の高いリアルタイム PCR 法が望ましい。</p> <p>また、化学療法開始から化学療法終了後のエンテカビル投与終了 12 か月後までは、4 週毎に HBV-DNA 定量を行う。ただし、エンテカビル投与</p>	
--	-----------------------	--	--	--

			<p>中で、かつ HBV-DNA 定量で検出感度未満の場合は、●週毎の検査とすることを許容する。【●注：外来通院の期間を考慮し、試験毎に具体的な期間を記載する】</p> <p>なお、HBe 抗原および HBe 抗体の検査は必須とはしないが、適宜行うことを推奨する。</p> <p>②使用薬剤：エンテカビル水和物錠（ブリストル・マイヤーズ：バラクルード錠 0.5 mg）</p> <p>下記の用法用量に従い、化学療法開始 1 週間以上前からエンテカビルの投与を開始し、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、エンテカビルの投与を終了する場合は、HBV-DNA 定量で検出感度未満であることを確認の上で、肝臓専門医と相談し、終了時期を決めること。エンテカビル投与終了後にも再活性化があり得ることを念頭におき、慎重に HBV-DNA 定量により経過観察を行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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）に経口投与する。 ▪ 用量： <table border="1" data-bbox="1025 1193 1563 1337"> <thead> <tr> <th>クレアチンクリアランス (mL/min)</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50 以上</td> <td>0.5 mgを1日に1回</td> </tr> </tbody> </table>	クレアチンクリアランス (mL/min)	用量	50 以上	0.5 mgを1日に1回	
クレアチンクリアランス (mL/min)	用量							
50 以上	0.5 mgを1日に1回							

			<table border="1"> <tr> <td>30 以上 50 未満</td> <td>0.5 mgを2日に1回</td> </tr> <tr> <td>10 以上 30 未満</td> <td>0.5 mgを3日に1回</td> </tr> <tr> <td>10 未満</td> <td>0.5 mg を 7 日に 1 回</td> </tr> </table> <p> <ul style="list-style-type: none"> 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(GOT)上昇(3.7%)、ALT(GPT)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) </p>	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	
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									
6 章	6.4.2. 推奨される/推奨さ	例) …	例) … 1)HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗	記載例の修正 テンプレートの追記						

	<p>れない併 用療法・ 支持療法</p>		<p>体陽性例に対する検査と支持療法</p> <p>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、強力な免疫抑制剤の使用により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。</p> <p>このため、厚生労働省研究班「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究(主任研究者:坪内博仁)」および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究(主任研究者:熊田博光)」による「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」に基づき、化学療法開始前に以下の検査を行い、検査結果に従って以下の支持療法を行うことを推奨する。エンテカビル投与に際しては、肝臓専門医にコンサルトすることを強く推奨する。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。</p> <p>①化学療法開始前に行う検査:HBV-DNA 定量</p> <p>HBV-DNA 定量は、PCR法またはリアルタイム</p>	
--	-------------------------------	--	---	--

			<p>PCR 法により実施する。より検出感度の高いリアルタイム PCR 法が望ましい。</p> <p>②化学療法開始前の時点で、HBV-DNA 定量が検出感度以上の場合</p> <p>HBs 抗原陽性例と同様にエンテカビルを投与する。</p> <p>a) 検査:HBV-DNA 定量</p> <p>化学療法開始から化学療法終了後のエンテカビル投与終了後 12 か月までは、4 週毎に HBV-DNA 定量を行う。ただし、エンテカビル投与中で、かつ HBV-DNA 定量で検出感度未満の場合は、外来通院の期間を考慮し、検査間隔を延長しても良い。</p> <p>HBe 抗原および HBe 抗体の検査も、適宜行うことを推奨する。</p> <p>b) 使用薬剤: エンテカビル水和物錠 (ブリストル・マイヤーズ:バラクルード錠 0.5 mg)</p> <p>下記の用法用量に従い、化学療法開始 1 週間以上前からエンテカビルの投与を開始し、化学療法終了後、少なくとも12か月間継続する。化学療法終了 12 か月後以降、エンテカビルの投与を終了する場合は、HBV-DNA 定量で検出感度未満であることを確認の上で、肝臓専門医と相談し、</p>	
--	--	--	--	--

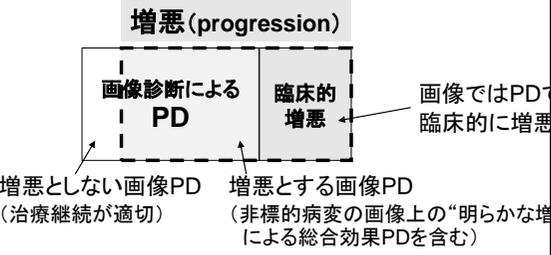
			<p>終了時期を決めること。エンテカビル投与終了後にも再活性化があり得ることを念頭におき、慎重にHBV-DNA 定量により経過観察を行うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> 用法:空腹時(食後2時間以降かつ次の食事の2時間以上前)に経口投与する。 用量: <table border="1" data-bbox="1028 518 1565 815"> <thead> <tr> <th>クレアチンクリアランス(mL/min)</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50 以上</td> <td>0.5 mgを1日に1回</td> </tr> <tr> <td>30 以上 50 未満</td> <td>0.5 mgを2日に1回</td> </tr> <tr> <td>10 以上 30 未満</td> <td>0.5 mgを3日に1回</td> </tr> <tr> <td>10 未満</td> <td>0.5 mg を 7 日に 1 回</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 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(GOT)上昇(3.7%)、ALT(GPT)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 	クレアチンクリアランス(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	
クレアチンクリアランス(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													

			<p>(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)</p> <p>③化学療法前の時点で、HBV-DNA 定量で検出感度未満の場合</p> <p>HBV-DNA 定量または肝機能(AST、ALT)のいずれかによるモニタリングを行う。</p> <p>a) 検査：HBV-DNA 定量、または肝機能(AST、ALT)</p> <p>厚生労働省研究班ガイドラインでは、化学療法中および化学療法後 12 か月間は 4 週毎の HBV-DNA 定量によるモニタリングを推奨している。しかし、同ガイドラインは、リツキシマブ併用化学療法など HBV 再活性化ハイリスク例のデータをもとに作成されており、固形腫瘍を対象としたエビデンスは限られているため、再活性化リスクが低いことが予想される化学療法例においては、費用対効果の面で検討の余地がある。</p> <p>定期的な HBV-DNA 定量モニタリング以外の方法として、慎重に肝機能(AST、ALT)をモニタリ</p>	
--	--	--	---	--

		<p>1) G-CSF 中止時期 ・好中球数が 2,000 / mm³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本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、本剤の中止、減量を検討する。</p> <p>2) CDDP 投与当日の注意</p>	<p>ングし、異常が見られた場合は適宜 HBV-DNA 定量を行う対策法が選択肢として挙げられる。ただし、HBV 再活性化による肝障害・肝炎が起ってから抗ウイルス薬を投与しても、救命できなかった(劇症肝炎による死亡)との報告もあるため慎重なモニタリングが必要である。</p> <p>以上の背景、および、用いる化学療法による HBV 再活性化リスクを勘案し、本試験では、HBV-DNA 定量、あるいは肝機能(AST、ALT)のいずれかによるモニタリングを強く推奨する。</p> <p>HBV-DNA 定量で検出感度以上となった場合、上記②の用法・用量に準じて直ちにエンテカビル投与を開始する。</p> <p>↔2) G-CSF 中止時期 ・好中球数が 2,000 / mm³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤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、本剤使用薬剤の中止、減量を検討する。</p> <p>↔3) CDDP 投与当日の注意</p>	
11章	11.1.	増悪とPDの関係整理、解説の追

	<p>効果判定</p> <p><u>RECISTv1.1 の引用文献</u> Eisenhauer E.A. et al., ...</p> <p>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。</p> <p>RECISTv1.0 原著論文には、...</p> <p>...</p> <p>以上よりJCOGでは、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)」と画像診断に依らない臨床的・総合的な判断による「臨床的増悪」を区別し、「PD」と「臨床的増悪」をあわせて「増悪 (progression)」と呼び、これを、無増悪生存期間のイベントに用いる。</p> <p>JCOGにおける「PD」、「臨床的増悪」、「増悪による治療中止」の関係は下図のようになる。</p>	<p><u>RECISTv1.1 の引用文献</u>: Eisenhauer E.A. et al., ...</p> <p>...</p> <p>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。RECISTv1.0 原著論文には、...</p> <p>...</p> <p>以上よりJCOGでは、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、個々の患者における治療継続の是非の判断に用いる「増悪」を区別する。すなわち、画像診断に依る効果判定での「PD」を、「増悪とする画像PD」と「増悪としない画像PD」に分け、「増悪とする画像 PD」と画像診断に依らない臨床的・総合的な判断による「臨床的増悪」を区別し、「PD」と「臨床的増悪」をあわせて「増悪 (progression)」と呼び、これを、無増悪生存期間のイベントに用いる。「増悪としない画像 PD」は、効果判定上は総合効果がPDとなるが、臨床的には増悪とするのが不適切な画像上の腫瘍の</p>	<p>記、改行位置修正等</p>
--	---	--	------------------

			<p>変化をさし、治療後に腫瘍径が著明に縮小した場合等が起こり得る。「増悪としない画像 PD」では、プロトコル治療継続が適切であり、無増悪生存期間のイベントともしない。</p> <p>逆に、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、担当医が「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。</p> <p>ただし、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。</p> <p>JCOG における「PD」、「臨床的増悪」、「増悪による治療中止」、「画像診断による PD」、「増悪としない画像 PD」、「増悪とする画像 PD」、「臨床的増悪」、「増悪」の関係は下図のようになる。</p>	
--	--	--	---	--

	 <p>図 11.1 増悪、画像診断による PD、臨床的増悪の関係</p> <p>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、担当医が「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。逆に、画像診断に基づく効果判定による総合効果が「PD」となったとしても、臨床的に「増悪」と判断されない場合は治療を中止する必要はない。ただし、RECISTv1.1 原著論文では、非標的病変の PD 規準の中には、「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」との表現があることから、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</p>	 <p>図 11.1 増悪、画像診断による PD、臨床的増悪の関係</p> <p>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、担当医が「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。逆に、画像診断に基づく効果判定による総合効果が「PD」となったとしても、臨床的に「増悪」と判断されない場合は治療を中止する必要はない。ただし、RECISTv1.1 原著論文では、非標的病変の PD 規準の中には、「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」との表現があることから、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</p>	
--	--	---	--

		<p>ことになり、混乱を招く記載となっているが、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。</p>	<p>ことになり、混乱を招く記載となっているが、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。</p> <p>【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。</p>	
11章	11.3.2. 無増悪生存期間	<p>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。</p>	<p>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。</p> <p>打ち切りの定義:最終無増悪生存確認日は最</p>	解説の追記

		<p>例:</p> <ul style="list-style-type: none"> …従って、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 となる場合であっても、臨床的に明らかに増悪ではないと判断される場合は、臨床的判断を優先して増悪とはしない。 … … … … 二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。 	<p>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。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。</p> <p>例:</p> <ul style="list-style-type: none"> …従って、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 となる場合であっても、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合は、臨床的判断を優先して増悪とはしない。 … … … … 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。 	<p>表現整備</p> <p>記載例の追記・修正</p>
11章	11.3.3. 無再発生存期間	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	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	解説の追記・修正

		<p>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、統計的扱いは無増悪生存期間と同じ。</p>	<p>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。</p> <table border="1" data-bbox="1039 472 1543 909"> <tr> <td></td> <td>打ち切り日</td> <td></td> </tr> <tr> <td>無増悪生存期間</td> <td>臨床的に増悪がないことが確認された最終日</td> <td>電話連絡のみは不可</td> </tr> <tr> <td>無再発生存期間</td> <td>再発と判断されていない生存例は、最終生存確認日</td> <td>電話連絡のみも可</td> </tr> </table> <p>最終生存確認日を打ち切り日とするほうが、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</p>		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	
	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											

		<p>無再発生存期間がエンドポイントになることが多い術後補助療法では、治療後長期観察を要することが多く、MDS(骨髄異型性症候群)などの二次がんや重複がんの発生が予想されるため、特にエンドポイントの定義は明確に決めておく必要</p>	<p>でも、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。</p> <p>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す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。</p> <p>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、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。</p> <p>無再発生存期間がエンドポイントになることが多い術後補助療法では、治療後長期観察を要することが多く、MDS(骨髄異型性症候群)などの二次がんや重複がんの発生が予想されるため、特にエンドポイントの定義は明確に決めておく必要</p>	
--	--	--	--	--

		<p>がある。</p> <p>なお、疾患によっては予後の悪い患者を対象とする場合などに、打ち切りの定義が下記の例と異なるものが相応しい場合もある(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)。この点をあらかじめ検討して規定すること。</p> <p>例)</p> <p>...</p> <p>・二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。</p>	<p>がある。</p> <p>なお、疾患によっては予後の悪い患者を対象とする場合などに、打ち切りの定義が下記の例と異なるものが相応しい場合もある(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)。この点をあらかじめ検討して規定すること。</p> <p>例)</p> <p>...</p> <p>・二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。</p>	記載例の追記・修正
11章	11.3.4. 無病生存期間	<p>...</p> <p>なお、「無再発生存期間」と同様に打ち切りの定義については、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。</p>	<p>...</p> <p>なお、「無再発生存期間」と同様に打ち切りの定義については、原則として最終生存確認日とするが、対象によって、下記の例を変更した方が相応しい場合があるため、あらかじめ検討して規定すること。前項「無再発生存期間」の解説参照。</p>	解説の追記
11章	11.3.5. 治療成功期間	<p>例)</p> <p>...</p> <p>・二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるま</p>	<p>例)</p> <p>...</p> <p>・二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイ</p>	記載例の追記・修正

		で無増悪生存期間とする。	イベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。	
11章	11.3.10. 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、あるいは最終プロトコル治療日から 30 日以内の全ての死亡の数を分子とする割合。…	全治療例を分母として、プロトコル治療期間中、あるいは最終プロトコル治療日から 30 日以内の全 て すべての死亡の数を分子とする割合。…	表現整備
11章	末尾	<p>・ イベントと打ち切り</p> <p>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」、放射線治療で遠隔転移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。</p>	<p>・ イベントと打ち切り</p> <p>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 (JCOG の定義では Time to progression: TTP)」、放射線治療で遠隔転移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。</p>	解説の追記
12章	12.1. 主たる解 析と判断 規準	<p>試験の主要な目的を統計的な表現で説明し、統計解析によって検討する仮説を判断規準 (decision criteria) とともに記載する。</p> <p>例) phase III</p> <p>…</p>	<p>試験の主要な目的や臨床的仮説 (clinical question) を統計的な表現で説明し、統計解析によって検討する仮説を判断規準 (decision criteria) とともに記載する。</p> <p>例) phase III</p> <p>…</p> <p>主たる解析結果はデータセンターが「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安</p>	<p>解説の追記</p> <p>記載例の追記</p>

			<p>全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。</p> <p>研究代表者/研究事務局は主たる解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、グループ代表者および JCOG データセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。</p> <p>例)phase III 非劣性 ...</p> <p>主たる解析結果はデータセンターが「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。</p> <p>研究代表者/研究事務局は主たる解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、グループ代表者および JCOG データセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。</p>	
--	--	--	--	--

12章	12.3.1. 中間解析 の目的と 時期	<p>例): phase II</p> <p>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。</p> <p>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)。</p>	<p>例): phase II</p> <p>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。</p> <p>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)。</p> <p>原則として中間解析中も登録は停止しない。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/研究代表者で相談した上で決定する。研究事務局/研究代表者、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もしくは副委員長が決定する。</p>	記載例の追記
12章	12.5.	記載例の追記

	最終解析	<p>研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、グループ代表者および JCOG データセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。</p>	<p>研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」(先に主たる解析レポートで「総括報告書」が作成されている場合は、更新分を追加した「総括報告書(増補版)」とする)を作成し、グループ代表者および JCOG データセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。</p>	
13章	13.2.1. 患者への説明	<p>登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書(付表の説明文書または医療機関で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。</p>	<p>患者登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書(付表の説明文書または医療機関で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。</p>	テンプレートの追記
13章	13.2.2. 同意	<p>試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付の記載があることを確認する。</p> <p>同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。</p>	<p>試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明をした行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付の記載があることを確認する。</p> <p>同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手</p>	テンプレートの修正・追記

		原本はカルテに保管する。	渡し、1 部は施設コーディネーターが保管する。 原本はカルテもしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。	
13章	13.6.1. プロトコルの内容変更の区分	プロトコル内容変更の際には、変更内容の 実行(activation)に先だって「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。…	プロトコル内容変更の際には、変更内容の 実行発効(activation)に先だって「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。…	テンプレートの修正
14章	14.1.2. 有害事象の許容範囲	例) …この場合、生命を脅かす出血や生命を脅かす穿孔、もしくはその他の治療関連死が合計で7例に生じた時点で、最終的な発生割合の点推定値が5%以上となることがほぼ明らかであるため、登録を即刻中止する。これらの有害事象もしくはその他の治療関連死が6例以下の時点では、患者ごとに効果・安全性評価委員会に報告し、その判断を仰ぐが、審査結果が得られる間では原則として登録を継続する。なお、全適格患者数を137例とした場合にこの許容域にほぼ等しく7例(5.1%)に有害事象が生じたとすると、その両側90%信頼区間は[2.4%, 9.4%]となる。この両側90%信頼区間は片側95%信頼区間、片側有意水準5%の検定と同等である。	例) …この場合、生命を脅かす出血や生命を脅かす穿孔、もしくはその他の治療関連死が合計で7例に生じた時点で、最終的な発生割合の点推定値が5%以上となることがほぼ明らかであるため、登録を即刻中止する。即刻登録を一時中止して試験中止の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。これらの有害事象もしくはその他の治療関連死が6例以下の時点では、患者ごとに効果・安全性評価委員会に報告し、その判断を仰ぐが、審査結果が得られる間では原則として登録を継続する。なお、全適格患者数を137例とした場合にこの許容域にほぼ等しく7例(5.1%)に有害事象が生じたとすると、その両側90%信頼区間は[2.4%, 9.4%]となる。この両側90%信頼区間は片側95%信	記載例の修正

			<p>頼区間、片側有意水準 5%の検定と同等である。</p>	
14章	14.1.3. プロトコル逸脱・違反	<p>1)違反 violation 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。 ①試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす ②担当医/施設に原因がある ③故意または系統的 ④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 … * 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、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。…</p>	<p>1)違反 violation 担当医/施設に原因があっ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。 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担当医/施設に原因がある ③②故意または系統的 ④③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 … * 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。…</p>	<p>テンプレートの修正・追記</p>
14章	14.2. 施設訪問 監査	<p>… 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</p>	<p>… 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</p>	<p>テンプレートの追記</p>

		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 代表者に報告される。	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。	
16章	16.1. 本試験の主たる研究班（資金源）	<p>次項(16.2)の指定研究班と他の研究班（助成金計画研究・総合研究など）との共同研究の場合は、それらの研究班を列記する。指定研究は最新の研究班のみを記載し、その他の研究班は、過去のものも含めてすべて記載する。</p> <p>例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 指定研究 20 指-3 班研究代表者:島田安博(国立がん研究センター中央病院) 	<p>次項(16.2)の指定研究班と他の研究班(助成金計画研究・総合研究など)との共同研究の場合は、それらの研究班を列記する。指定研究16.2 の研究班は最新の研究班のみを記載し、その他の研究班は、過去のものも含めてすべて記載する。</p> <p>例)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 指定研究 20 指-323-A-19 班研究代表者:島田安博(国立がん研究センター中央病院) 	<p>解説の修正</p> <p>記載例の修正</p>
16章	16.2. JCOG (Japan Clinical Oncology Group : 日本臨床腫瘍研究グループ)	<p>JCOG は下記の 6 つの指定研究班を中心とする研究グループであるため、所属する指定研究のみでなく 6 つの指定研究すべてを記載すること。</p> <p>JCOG は独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費指定研究 20 指-1、-2、-3、-4、-5、-6 の 6 つの研究班(下記)を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。本研究は JCOG の研究組織を用い、JCOG 運営委員会の</p>	<p>JCOG は下記の 67 つの指定研究班を中心とする研究グループであるため、所属する指定研究研究班のみでなく7 つの指定研究研究班すべてを記載すること。</p> <p>JCOG は独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費指定研究 20 指-1、-2、-3、-4、-5、-6の 67 つの研究班(下記)を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。本研究は JCOG の研究組織を用い、JCOG 運営委員会の</p>	<p>解説の修正</p> <p>記載例の修正</p>

	<p>定める諸規定に従って行われる。なお、指定研究 20 指-6 は JCOG データセンター/運営事務局業務をサポートする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 指定研究 20 指-1 班研究代表者: 飛内賢正(国立がん研究センター中央病院) 「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」 指定研究 20 指-2 班研究代表者: 田村友秀(国立がん研究センター中央病院) 「呼吸器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」 指定研究 20 指-3 班研究代表者: 島田安博(国立がん研究センター中央病院) 「消化器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」 指定研究 20 指-4 班研究代表者: 渋井壮一郎(国立がん研究センター中央病院) 「希少悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」 	<p>定める諸規定に従って行われる。なお、指定研究 20 指-623-A-16 は JCOG データセンター/運営事務局業務をサポートする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 指定研究 20 指-123-A-17 班研究代表者: 飛内賢正(国立がん研究センター中央病院) 「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」 指定研究 20 指-223-A-18 班研究代表者: 田村友秀(国立がん研究センター中央病院) 「呼吸器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」 指定研究 20 指-323-A-19 班研究代表者: 島田安博(国立がん研究センター中央病院) 「消化器消化管悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」 指定研究 20 指-423-A-20 班研究代表者: 渋井壮一郎(国立がん研究センター中央病院) 「希少悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」 	<p>既存班の研究費番号変更</p> <p>23-A-19(旧指定研究 20 指-3)の研究班名変更</p> <p>23-A-21(旧指定研究 20 指-5)の</p>
--	---	---	--

		<ul style="list-style-type: none"> 指定研究 20 指-5 班研究代表者:平岡真寛(京都大学医学部附属病院) 「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究」 指定研究 20 指-6 班研究代表者:福田治彦(国立がん研究センターがん対策情報センター) 「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」 	<ul style="list-style-type: none"> 指定研究 20 指-523-A-21 班研究代表者:平岡真寛伊藤芳紀(京都大学医学部附属病院国立がん研究センター中央病院) 「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究」 23-A-22 班研究代表者:奥坂拓志(国立がん研究センター中央病院) 「難治性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」 指定研究 20 指-623-A-16 班研究代表者:福田治彦(国立がん研究センターがん対策情報センター) 「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」 	<p>班研究代表者交代</p> <p>奥坂班の追加</p>
16章	16.13. JCOG プロトコル 審査委員会	<p>委員</p> <p>濱口 哲弥 国立がん研究センター中央病院</p> <p>宮北 康二 国立がん研究センター中央病院</p> <p>石塚 直樹 国立国際医療研究センター</p> <p>笠井 宏委 国立がん研究センター中央病院</p>	<p>委員</p> <p>濱口 哲弥 国立がん研究センター中央病院</p> <p>宮北 康二 国立がん研究センター中央病院</p> <p>丸山 隆志 東京女子医科大学</p> <p>石塚 直樹 国立国際医療研究センター</p> <p>森田 智視 横浜市立大学大学院医学研究科</p> <p>田中 司朗 京都大学医学部附属病院</p> <p>笠井 宏委 国立がん研究センター中央病院</p>	<p>審査委員(医学)の追加・削除</p> <p>審査委員(統計)の追加</p> <p>審査委員(CRC)の所属変更</p> <p>審査員(デフォルト記載)の追加</p>

		審査員 ○XXXXXXXX XXXXXXXXXXX ○XXXXXXXX XXXXXXXXXXX ○XXXXXXXX XXXXXXXXXXX 連絡先:JCOG 運営事務局 プロトコル審査委員会事務局 国立がん研究センター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部	京都大学医学部附属病院 審査員 ○XXXXXXXX XXXXXXXXXXX ○XXXXXXXX XXXXXXXXXXX ○XXXXXXXX XXXXXXXXXXX ○福田 治彦 JCOG データセンター 連絡先:JCOG 運営事務局 プロトコル審査委員会事務局 国立がん研究センター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部 臨床試験支援部	連絡先(部)の名称変更
16章	16.14. JCOG 効果・安全性評価委員会	連絡先:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局 国立がん研究センター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部/JCOG 運営事務局	連絡先:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局 国立がん研究センター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部 臨床試験支援部 /JCOG 運営事務局	連絡先(部)の名称変更
16章	16.15. JCOG 監査委員会	連絡先:JCOG 監査委員会事務局 国立がん研究センター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部/JCOG 運営事務局	連絡先:JCOG 監査委員会事務局 国立がん研究センター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部 臨床試験支援部 /JCOG 運営事務局	連絡先(部)の名称変更
16章	16.16. データセンター/運	JCOG データセンター データセンター長 福田 治彦 国立がん研究センターがん対策情報センタ	JCOG データセンター データセンター長 福田 治彦 国立がん研究センターがん対策情報センタ	連絡先(部)の名称変更

プロトコルマニュアル新旧対照表_ver2.2→ver2.3

	<p>営事務局</p>	<p>— 多施設臨床試験・診療支援部 JCOG 運営事務局 運営事務局長 中村 健一 国立がん研究センターがん対策情報センタ — 多施設臨床試験・診療支援部</p>	<p>— 多施設臨床試験・診療支援部 臨床試験 支援部 JCOG 運営事務局 運営事務局長 中村 健一 国立がん研究センターがん対策情報センタ — 多施設臨床試験・診療支援部 臨床試験 支援部</p>	
--	-------------	--	--	--