

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
新:1 旧:1	<p>JCOGプロトコルマニュアル version 3.4</p> <p>JCOG データセンター作成</p> <p>ドラフト(ver.0): 1999年6月26日 第1版(ver.1.0): 2000年5月22日 第1版再審査提出: 2001年10月9日 JCOG 運営委員会承認(ver.1.0): 2001年11月5日 第2版運営委員会承認(ver.2.0): 2008年9月6日 第3版運営委員会承認(ver.3.0): 2015年4月28日 JCOG データセンター改訂(ver.3.1): 2016年6月14日 JCOG データセンター改訂(ver.3.2): 2018年3月6日 臨床研究法対応(ver.3.3)公開: 2018年7月5日 JCOG データセンター改訂(ver.3.4): 2019年11月11日</p>	<p>JCOGプロトコルマニュアル version 3.5</p> <p>JCOG データセンター作成</p> <p>ドラフト(ver.0): 1999年6月26日 第1版(ver.1.0): 2000年5月22日 第1版再審査提出: 2001年10月9日 JCOG 運営委員会承認(ver.1.0): 2001年11月5日 第2版運営委員会承認(ver.2.0): 2008年9月6日 第3版運営委員会承認(ver.3.0): 2015年4月28日 JCOG データセンター改訂(ver.3.1): 2016年6月14日 JCOG データセンター改訂(ver.3.2): 2018年3月6日 臨床研究法対応(ver.3.3)公開: 2018年7月5日 JCOG データセンター改訂(ver.3.4): 2019年11月11日 <u>JCOG データセンター改訂(ver.3.5) 2020年12月25日</u></p>	変更
新:13 旧:12	<p>2.2.2. 本試験の標準治療レジメン</p> <ul style="list-style-type: none"> 第Ⅲ相試験もしく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。 	<p>2.2.2. 本試験の標準治療レジメン</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 	変更
新:16 旧:15	<p>2.4.5. 割付調整因子設定の根拠</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、もしくは差があ 	<p>2.4.5. 割付調整因子設定の根拠</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	変更

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
	<p>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)。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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、あるいは、相対的に影響が少ないと考えられる因子を用いずに解析を行うなどの対応方針を主たる解析実施前に定めることになる。そのため、計画段階でこれらの状況についても検討の上、割付調整因子および各因子の層の定め方を決める必要がある。 	<p>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)。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 	
新:21 旧:20	<p>4.1. 適格規準(組み入れ規準)</p> <p>4) PS:Performance status 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、もしく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)</p>	<p>4.1. 適格規準(組み入れ規準)</p> <p>4) PS:Performance status 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)</p>	変更
新:25 旧:24	<p>4.2. 除外規準</p> <ul style="list-style-type: none"> • 【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 	<p>4.2. 除外規準</p> <ul style="list-style-type: none"> • 【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 	変更

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
	<p>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。</p> <p>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低い。そのため原則として、「がんの統計'16」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。</p> <p>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。</p> <p>3) 登録時に 38.0°C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剤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。</p> <p>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、女性患者の胎児もしく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。</p> <p>【上記以外の除外規準】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 プロトコル治療もしく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 	<p>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。</p> <p>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'19」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。</p> <p>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。</p> <p>3) 登録時に 38.0°C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。</p> <p>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。</p> <p>【上記以外の除外規準】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 	

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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剤も登場しており、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。 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、もしくは複数を合併 	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 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 	
新:33 旧:32	<p>6.1.2. 放射線治療</p> <ul style="list-style-type: none"> 以下の項目につき、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。 <p>1) 開始時期と休止期間など</p> <ul style="list-style-type: none"> 放射線治療の開始時期、予定休止期間の有無、祝祭日などの扱いについて記載する。 <p>例)</p> <p>放射線治療は化学療法 1 コースの day 1 に開始する。予定休止期間は設けない。祝祭日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。</p>	<p>6.1.2. 放射線治療</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>1) 開始時期と休止期間など</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>例)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 	変更

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き記載する。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。総線量や総治療期間に幅を持たせる場合は「〇～× Gy(基本は〇 Gy)」とする。

例)

1 回 1.5 Gy、1 日 2 回(午前/午後)、週 5 日、計 30 回、総線量 45 Gy、総治療期間 19 日、許容総治療期間 42 日間とする。

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。

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、Source Surface Distance (SSD)/Source Axis Distance (SAD) などについて記載する。

例)

以下のすべてを満たす装置を用いる。

① 4-6 MV の X 線発生装置

② Source Axis Distance (SAD) が 100 cm 以上

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

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
	<p>4) 標的体積(target volume)</p> <ul style="list-style-type: none"> 肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume: GTV)、臨床標的体積 (clinical target volume: CTV)、計画標的体積 (planning target volume: PTV) 等の定義につき記載する。治療の途中に治療計画を変更する場合にはその際の GTV、CTV、PTV の変更の可否についても記載する。 また照射野の形成法、多門照射における照射法等について記載する。 	<p>まるような固定方法とする。</p> <p>5) 治療計画用 CT 撮影</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) <ul style="list-style-type: none"> 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の撮影する。 以下の条件を満たすものとする。 <ul style="list-style-type: none"> 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: <ul style="list-style-type: none"> 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、施設の設定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うえで造影 CT 画像を使用することを可とする。 呼吸性移動対策: <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>6) 標的体積(target volume)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 	

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分															
	<p>付表または本文中の図として、典型的な症例に対する照射法のシエームを付けることが望ましい。</p> <p>例) 肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV) GTV は、画像診断等により明らかに腫瘍が存在すると判断される領域の体積である。肺野条件 CT(レベル =700、ウインドウ幅 2,000)を基準として、必要に応じて他の表示条件で検討した上で腫瘍が存在すると判断される範囲を決定する。Speculation 部分など腫瘍浸潤が疑われる部分は GTV に含める。自由呼吸下にて Long-scan time CT を用いる場合は GTV を規定しない。</p> <p>臨床標的体積 (clinical target volume: CTV) CTV は、上記の GTV と同一とする。</p> <p>内的標的体積 (internal target volume: ITV) ITV は、CTV に臓器移動に対する margin を加えた標的体積であり、治療計画用 CT の撮影方法により、CTV と区別できる場合とできない場合がある。自由呼吸下にて Long-scan time CT を用いる場合は、直接 ITV を決定できる。呼吸同期、追従照射を行う場合は、同期・追従精度に応じた Internal margin を CTV に加えることで ITV を決定する。</p> <p>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正確性を表す setup margin (SM) を考慮した領域であり、SM を ITV に 3 次元的に加えることで決定される。SM は原則 5 mm とする。</p> <p>照射野の形成には multileaf collimator を用いる。 Leaf margin は 5 mm 程度とする。 線量制限を守るために 5 mm 以下にすることを認める。 なお、1 回の治療においては各門すべてを照射する。2 門以上の照射において 1 回 1 門のみの照射は許容されない。</p> <p>5) 線量分布計算 a) 標的基準点 標的基準点の位置について定義する。</p> <p>例) 標的基準点は、原則として PTV の中心ないしその近傍に位置するように設定する。線量勾配の急峻な位置、あるいは、照射野辺縁から 2 cm 以</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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 次元的に加えることで決定される。SM は 3~5 mm とする。</p> <p>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。</p> <p>例) 表 6.1.2.7) 対象臓器の描出方法</p> <table border="1" data-bbox="1126 1082 2018 1404"> <thead> <tr> <th>対象臓器</th> <th>計画装置上の輪郭名</th> <th>描出方法</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脊髄</td> <td>SpinalCord</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>脊髄の PRV</td> <td>SpinalCord_03</td> <td>脊髄に対して各方向に三次元的に 3 mm を加える。</td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>Lungs-GTV</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>食道</td> <td>Esophagus</td> <td>全食道(輪状軟骨から胃噴門部まで)輪郭</td> </tr> </tbody> </table>	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	
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																

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分																		
	<p>内の位置に設定しない。 異なる照射野で治療する場合や Half-field technique によるつなぎ照射を行う場合には、それぞれの照射野について適切な標的基準点を設定する。</p> <p>b) 標的内の線量均一性</p> <ul style="list-style-type: none"> 標的内の線量均一性の許容範囲について記載する。 例) PTV の 1% 以上が処方線量の 93% 未満にならずに、かつ PTV の 20% 以上が処方線量の 110% 以上にならないように照射野を設定する。また、腫瘍が皮膚表面に露出しているなどの理由で PTV が皮膚の外側となり標的内の線量均一性が基準範囲外となる場合は、皮膚表面のビルドアップ領域を削除した評価用 PTV を想定した上で線量の上限・下限の規定を満たしていれば許容とする。 <p>e) 線量分布図、線量計算(モニターユニット計算)</p> <ul style="list-style-type: none"> 線量分布図作成、線量計算の方法、不均質補正の有無について記載する。 例) 治療に先立ち、連続撮影された CT 画像を使用して 3 次元治療計画を行う。計画にあたっては PTV 内の線量分布を可能な限り均一化し、かつ周囲リスク臓器 (Planning organ at Risk Volume: PRV) の許容線量を超えない治療計画を行い、線量分布図を作成、保存する。不均質補正には、各施設で使用できるアルゴリズムのうち、superposition 法相当のもの(散乱線計算に対する密度補正も考慮した計算法)およびマトリックスサイズ 2.5 mm 以下を用いる。使用したアルゴリズムによる計算で、PTV、PRV の Dose-Volume Histogram (DVH) を求め、PTV の最大線量、最小線量、平均線量、D₉₅、Homogeneity Index (HI)、Conformity Index (CI) を含めて記録する。 <p>6) 位置決め</p> <ul style="list-style-type: none"> 位置決めの方法、照合写真の撮影時期などについて記載する。 例) <ul style="list-style-type: none"> 体位の指定はない。 固定方法: 放射線治療中の照射中心位置の固定精度が ±5 mm 以内に収まるようにできる固定方法とする。 X 線 CT 所見に基づき、治療計画用 CT (CT シミュレータ) による撮影を行う。また同時に位置決めの照準写真を撮影しないし作成しておく。 	<table border="1" data-bbox="1122 177 2018 639"> <tr> <td></td> <td></td> <td>描出を行う。</td> </tr> <tr> <td>食道の PRV</td> <td>Esophagus_05</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>冠動脈</td> <td>A_Coronary</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>External</td> <td>体表面から内側に 5 mm 縮小した範囲とする。</td> </tr> <tr> <td>その他の臓器</td> <td>臓器名</td> <td>照射範囲またはその近傍に存在する場合描出する。</td> </tr> <tr> <td>その他の臓器の PRV</td> <td>臓器名_05</td> <td>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。</td> </tr> </table> <p>8) 線量分布計算</p> <p>a) 処方線量の定義</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>b) 線量制約</p> <ul style="list-style-type: none"> 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_{0.03 cc} で代用してもよい。 			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。	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。	
		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。																			
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。																			

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分																																													
	<p>治療計画用 CT 撮影は、診断用 CT とは別個に標的体積の決定の目的のため、治療体位で行う。すなわち、治療計画用 CT 装置、または通常の診断用 CT 装置の場合は平天板、ボディフレームなどで治療体位と同じにした状態で撮影する。設定は以下を満たすものとする。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 患者状態：治療条件と同じ呼吸状態とし、呼吸同期照射を行う場合はそれを考慮する ② 撮影範囲：腫瘍範囲の頭尾方向に少なくとも 3 cm 以上の scan 範囲の余裕をとって、なおかつすべての肺野を含む範囲 ③ 造影剤：使用しない ④ スライス厚： <ul style="list-style-type: none"> 腫瘍近傍：1-3 mm 幅、1-3 mm 間隔 腫瘍と離れた部位：10 mm 幅以下、10 mm 間隔以下 ⑤ 呼吸同期照射： <ul style="list-style-type: none"> 行う場合：呼吸同期照射と同じ条件で CT 撮影を行う。 行わない場合：1 スライスあたり、1 呼吸周期以上のスキャン時間を掛けたいわゆる Long scan time CT を自由呼吸下で撮影する方法、あるいは呼気相と吸気相の CT を組み合わせる方法を用いる。 <p>照合写真は、照射毎毎に CT、正側 2 方向のリニアックグラフィまたは正側 2 方向の EPID (electronic portal imaging device) を撮影し、治療計画時の照準写真と位置照合を行う。治療計画時のアイソセンター位置 (planning isocenter) と毎回の治療時のアイソセンター位置の誤差は 5 mm 以内でなければならない。</p> <p>7) リスク臓器—最大線量 (処方線量でなく線量分布計算による線量)</p> <p>脊髄、肺、食道、心臓など、該当するリスク臓器に対する耐容線量について記載する。</p> <p>例)</p> <ul style="list-style-type: none"> 脊髄：48 Gy (ただし、45 Gy を超える範囲は、頭尾側 10 cm 以内の範囲とする) 心臓 (全体)：mean dose < 40 Gy 照射される体積は可能な限り小さくする 肺：V10 < 50%、V15 < 40%、V20 < 25% (可能な限り、V5 < 50%、V10 < 40%、V15 < 30%、V20 < 20% であることが望ましい) 胃前庭部：50 Gy 小腸・十二指腸：40 Gy 	<p>表 6.1.2.8) 線量制約</p> <table border="1" data-bbox="1122 248 2018 959"> <thead> <tr> <th>輪郭</th> <th>治療計画装置上の輪郭名</th> <th></th> <th>遵守</th> <th>逸脱 (許容範囲)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>すべての照射体積</td> <td></td> <td>D_{max}</td> <td>< XX%</td> <td>< XX%</td> </tr> <tr> <td>PTV</td> <td>PTV</td> <td>$D_{50\%}$</td> <td>XX Gy \leq 、 \leq YY Gy Y</td> <td>WW Gy \leq 、 < XX Gy または YY Gy < 、 \leq ZZ Gy</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>$D_{1\%}$</td> <td>\leq XX Gy</td> <td>XX Gy < 、 \leq YY Gy</td> </tr> <tr> <td>線量評価用 PTV</td> <td>PTV Eval</td> <td>$D_{99\%}$</td> <td>XX Gy \leq</td> <td>XX Gy \leq 、 < YY Gy</td> </tr> <tr> <td>CTV</td> <td>CTV</td> <td>$D_{99\%}$</td> <td>XX Gy \leq</td> <td>XX Gy \leq 、 < YY Gy</td> </tr> <tr> <td>脊髄</td> <td>SpinalCord</td> <td>D_{max}</td> <td>\leq XX Gy</td> <td>\leq YY Gy</td> </tr> <tr> <td>全肺</td> <td>Lungs</td> <td>V_{XX} Gy</td> <td>\leq XX%</td> <td>\leq YY%</td> </tr> <tr> <td>食道</td> <td>Esophagus</td> <td>D_{max}</td> <td>\leq XX Gy</td> <td>\leq YY Gy</td> </tr> </tbody> </table> <p>c) 線量計算</p> <ul style="list-style-type: none"> 線量計算の方法、不均質補正の有無、許容される線量計算アルゴリズムや計算グリッドサイズについて記載する。 <p>例)</p> <p>線量計算及びモニターユニット値の算出にあたっては、Superposition 法相当以上のアルゴリズムを用い、不均質補正を行う。モンテカルロ法の場合、全門合計の統計誤差が 2% 以下となるように設定する。線量計算グリッドサイズは、3 mm 以下とする (IMRT および定位放射線治療におけるグリッドサイズは 2 mm 以下とする。脳定位放射線治療におけるグリッドサイズは 1 mm 以下とする)*。</p> <p>* JASTRO QA システムガイドライン 2016 年版および JASTRO 放射線治療計画ガイドライン 2020 年版に準じる。</p>	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 Gy \leq 、 \leq YY Gy Y	WW Gy \leq 、 < XX Gy または YY Gy < 、 \leq ZZ Gy			$D_{1\%}$	\leq XX Gy	XX Gy < 、 \leq YY Gy	線量評価用 PTV	PTV Eval	$D_{99\%}$	XX Gy \leq	XX Gy \leq 、 < YY Gy	CTV	CTV	$D_{99\%}$	XX Gy \leq	XX Gy \leq 、 < YY Gy	脊髄	SpinalCord	D_{max}	\leq XX Gy	\leq YY Gy	全肺	Lungs	V_{XX} Gy	\leq XX%	\leq YY%	食道	Esophagus	D_{max}	\leq XX Gy	\leq YY Gy	
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 Gy \leq 、 \leq YY Gy Y	WW Gy \leq 、 < XX Gy または YY Gy < 、 \leq ZZ Gy																																												
		$D_{1\%}$	\leq XX Gy	XX Gy < 、 \leq YY Gy																																												
線量評価用 PTV	PTV Eval	$D_{99\%}$	XX Gy \leq	XX Gy \leq 、 < YY Gy																																												
CTV	CTV	$D_{99\%}$	XX Gy \leq	XX Gy \leq 、 < YY Gy																																												
脊髄	SpinalCord	D_{max}	\leq XX Gy	\leq YY Gy																																												
全肺	Lungs	V_{XX} Gy	\leq XX%	\leq YY%																																												
食道	Esophagus	D_{max}	\leq XX Gy	\leq YY Gy																																												

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
	<p style="text-align: center;">大腸:45-Gy</p>		
新:35		<p>9)照射時の位置照合</p> <ul style="list-style-type: none"> • 照射時の位置照合について記載する。 <p>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、コンビームCT、同室CTなど)で取得したCT画像と治療計画CT画像との腫瘍照合を推奨するが、2方向のkV照合画像、リニアックグラフィまたはEPID(electronic portal imaging device)による、骨構造での照合も許容する。</p> <p>10)IMRTを行うための施設条件</p> <ul style="list-style-type: none"> • IMRTを行うための施設条件を記載する。試験に特化したIMRTの定義が必要な場合には、ここで記載する。 <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 <p>*1 IMRT治療計画内容の事前確認ではダミーランとして1人の模擬患者の治療計画を作成する。 *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</p>	追加

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
		<p>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會承認)に準じる。</p> <p>放射線治療研究事務局は、参加施設が追加される度にリストを作成して更新の旨を肺がん外科グループメーリングリストで周知することとし、JCOG データセンターにそのリストを送付する。IMRT 実施施設のリストは、放射線治療研究事務局が保持する。IMRT 実施可能施設のリストは JCOG ホームページに更新毎に掲載する。</p> <p>11)放射線治療品質管理</p> <ul style="list-style-type: none"> 放射線治療品質管理について記載する。 <p>例) 研究事務局、放射線治療研究事務局および放射線治療医学物理研究事務局による治療内容のレビュー(「14.3 放射線治療の品質管理・品質保証活動」参照)のため品質管理・品質保証活動に必要な放射線治療に関する資料は放射線治療終了後 14 日以内に、放射線治療支援センター(RSC)宛に送付する。</p> <p>12)放射線治療に関する問い合わせ</p> <p>例) 放射線治療に関する疑問点がある場合は、「XX.XX. 放射線治療グループ研究事務局」に問い合わせる。</p>	
新:41 旧:38	<p>2)コース開始規準:</p> <p>例) 第 2 コース以降、コース開始 当日またはその前日に「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。</p>	<p>2)コース開始規準:</p> <p>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。</p>	変更
新:43 旧:40	<p>6.4. 併用療法・支持療法</p> <ul style="list-style-type: none"> 特に、サイトカイン製剤(G-CSF など)、制吐剤についての取扱いは明確に規定すること。 	<p>6.4. 併用療法・支持療法</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 	変更
新:44 旧:41	<p>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</p> <p>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</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 の再活性化がおこり、重症肝炎が発症することが報告されている。</p>	<p>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</p> <p>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</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、強力な免疫抑制薬の使用により HBV の再活性化がおこり、重症肝炎が発症することが報告されている。</p>	変更

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分																																												
	<p>HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上の場合は、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(エンテカビルもしくははテノホビル 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。</p> <p>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>HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上の場合は、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はテノホビル 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。</p> <p>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>																																													
新:49 旧:46	<table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>スコア</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床症状(下記の*印 3 項のうち 1 項を選択)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>*無症状</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>*軽度の症状</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>*中等度の症状</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>血圧低下なし</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>慢性閉塞性肺疾患なし</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>固形がんである、あるいはは造血器腫瘍で真菌感染症の既往がない</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>脱水症状なし</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>外来管理中に発熱した患者</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>60 歳未満</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	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、 あるいは 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	<table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>スコア</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>臨床症状(下記の*印 3 項のうち 1 項を選択)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>*無症状</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>*軽度の症状</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>*中等度の症状</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>血圧低下なし</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>慢性閉塞性肺疾患なし</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>固形がんである、またはは造血器腫瘍で真菌感染症の既往がない</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>脱水症状なし</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>外来管理中に発熱した患者</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>60 歳未満</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	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 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	変更
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、 あるいは 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																																														
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 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																																														
新:50 旧:47	<p>推奨グレード A: 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる 推奨グレード B: 科学的根拠があり、行うよう勧められる 推奨グレード C1: 科学的根拠は明確ではないが、行うよう勧められる 推奨グレード D: 無効性あるいはは害を示す科学的根拠があり、行わないように勧められる</p>	<p>推奨グレード A: 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる 推奨グレード B: 科学的根拠があり、行うよう勧められる 推奨グレード C1: 科学的根拠は明確ではないが、行うよう勧められる 推奨グレード D: 無効性またはは害を示す科学的根拠があり、行わないように勧められる</p>	変更																																												
新:52 旧:49	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>薬剤</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 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} </td> </tr> <tr> <td>開始時期</td> <td>がん化学療法剤投与終了後 24 時間以降</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤	<ul style="list-style-type: none"> 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 剤 投与終了後 24 時間以降	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>薬剤</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 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} </td> </tr> <tr> <td>開始時期</td> <td>がん化学療法薬投与終了後 24 時間以降</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤	<ul style="list-style-type: none"> 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	変更																																				
薬剤	<ul style="list-style-type: none"> 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 剤 投与終了後 24 時間以降																																														
薬剤	<ul style="list-style-type: none"> 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																																														
新:52 旧:49	<p>2) G-CSF の二次予防的投与[※]</p> <ul style="list-style-type: none"> 推奨される場合の記載例 	<p>2) G-CSF の二次予防的投与[※]</p> <ul style="list-style-type: none"> 推奨される場合の記載例 	変更																																												

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分								
	<p>前コースで発熱性好中球減少症を生じた場合、減量もししくはスケジュール変更、抗菌薬投与により発熱性好中球減少症発症リスクが低いと考えられる場合でも、次コース以降での G-CSF の二次予防的投与が推奨される。ただし、投与しなくてもプロトコル逸脱とはしない。</p> <p>前コースで発熱性好中球減少症を生じた場合、減量もししくはスケジュール変更、抗菌薬投与により発熱性好中球減少症発症リスクが低いと考えられる場合でも、次コース以降での G-CSF の二次予防的投与を許容する。ただし、投与しなくてもプロトコル逸脱とはしない。 G-CSF の二次予防的投与は下表に示す承認用法・用量に従って行う。</p> <table border="1"> <tr> <td>薬剤</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・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 </td> </tr> <tr> <td>開始時期</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・ペグフィルグラスチム がん化学療法剤投与終了後 24 時間以降 ・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 </td> </tr> </table>	薬剤	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・ペグフィルグラスチム がん化学療法剤投与終了後 24 時間以降 ・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 	<p>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。</p> <p>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。 G-CSF の二次予防的投与は下表に示す承認用法・用量に従って行う。</p> <table border="1"> <tr> <td>薬剤</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・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 </td> </tr> <tr> <td>開始時期</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ・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 </td> </tr> </table>	薬剤	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	
薬剤	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・ペグフィルグラスチム がん化学療法剤投与終了後 24 時間以降 ・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 										
薬剤	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 										
新:57 旧:54	<p>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。</p> <p>また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか (what was actually done) ではなく、何がなされるべきであったか (what should be done) という医学的判断に基づいて grading を行う。</p>	<p>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)。</p> <p>また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか (what was actually done) ではなく、何がなされるべきであったか (what should be done) という医学的判断に基づいて grading を行う。</p>	変更								
新:61 旧:58	<p>8.1.4. 登録前 28 日以内に行う検査(主に画像検査) ＜セット 1(基本セット):CT、心電図、呼吸機能＞</p> <p>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。</p>	<p>8.1.4. 登録前 28 日以内に行う検査(主に画像検査) ＜セット 1(基本セット):CT、心電図、呼吸機能＞</p> <p>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。</p>	変更								

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
	<p>造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT もしくは単純 MRI を許容する。</p> <p>2) 安静時 12 誘導心電図</p> <p>3) 呼吸機能検査: FEV1.0%、%VC</p> <p><セット 2: CT、心電図、呼吸機能、頭部 MRI></p> <p>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 もしくは単純 MRI を許容する。</p> <p>2) 脳造影 MRI または脳造影 CT/頭部造影 MRI または頭部造影 CT (脳または頭部とするかは試験毎に決定) 撮影条件、造影剤の使用可否、CT で代用することの可否についての補足を追記する。 (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。</p> <p>3) 安静時 12 誘導心電図</p> <p>4) 呼吸機能検査: FEV1.0%、%VC</p> <p><セット 3: CT、心電図、呼吸機能、内視鏡></p> <p>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 もしくは単純 MRI を許容する。</p> <p>2) 安静時 12 誘導心電図</p> <p>3) 呼吸機能検査: FEV1.0%、%VC</p> <p>4) 上部消化管内視鏡、下部消化管内視鏡</p>	<p>造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT または単純 MRI を許容する。</p> <p>2) 安静時 12 誘導心電図</p> <p>3) 呼吸機能検査: FEV1.0%、%VC</p> <p><セット 2: CT、心電図、呼吸機能、頭部 MRI></p> <p>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。</p> <p>2) 脳造影 MRI または脳造影 CT/頭部造影 MRI または頭部造影 CT (脳または頭部とするかは試験毎に決定) 撮影条件、造影剤の使用可否、CT で代用することの可否についての補足を追記する。 (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。</p> <p>3) 安静時 12 誘導心電図</p> <p>4) 呼吸機能検査: FEV1.0%、%VC</p> <p><セット 3: CT、心電図、呼吸機能、内視鏡></p> <p>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。</p> <p>2) 安静時 12 誘導心電図</p> <p>3) 呼吸機能検査: FEV1.0%、%VC</p> <p>4) 上部消化管内視鏡、下部消化管内視鏡</p>	

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
新:63 旧:59	<p>8.2. 評価期間の定義(必要な場合のみ)</p> <p>1) 観察期間</p> <p>A 群: 3 コース終了まで(4 コース開始前日)まで。 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。</p> <p>2) 患者追跡期間</p> <p>観察期間終了から死亡もしくは本試験の最終追跡までの期間。 患者追跡期間は以下の 2 つの期間を含む(通常の「追跡期間」と区別するため「患者追跡期間」という表現を用いた)。</p> <p>1) 観察期間終了後からプロトコル治療中止まで 2) プロトコル治療中止後から死亡日もしくは本試験の最終追跡まで</p>	<p>8.2. 評価期間の定義(必要な場合のみ)</p> <p>1) 観察期間</p> <p>A 群: 3 コース終了まで(4 コース開始前日)まで。 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。</p> <p>2) 患者追跡期間</p> <p>観察期間終了から死亡もしく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)。</p> <p>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もしくまたは本試験の最終追跡まで</p>	変更
新:69 旧:66	<p>10.2.1. 緊急報告</p> <p>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</p> <p>一次報告:</p> <p>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(施設用)」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での「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。</p> <p>二次報告:</p> <p>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(施設用)」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での「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。必要場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。</p> <p>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」】</p> <p>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</p>	<p>10.2.1. 緊急報告</p> <p>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</p> <p>一次報告:</p> <p>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での「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。</p> <p>二次報告:</p> <p>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での「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。必要場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。</p> <p>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」】</p> <p>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</p>	削除

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
	<p>10 日以内に有害事象の詳細な情報を「JCOG 有害事象報告書(施設用)」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。</p> <p>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(施設用)」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。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>	
<p>新:70 旧:67</p>	<p>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には以下を追記「、厚生労働大臣」】への報告</p> <p>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(施設用)」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、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)などを記載した「JCOG 有害事象報告書(研究事務局用)」を添える。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。</p>	<p>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には以下を追記「、厚生労働大臣」】への報告</p> <p>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ての「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。</p>	<p>変更</p>
<p>新:72 旧:69</p>	<p>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(施設用)」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には以下を追記「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。</p>	<p>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には以下を追記「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。</p>	<p>削除</p>

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
新:72 旧:69	<p>10.5. 効果・安全性評価委員会の対応</p> <p>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。</p> <p>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あるいは書面での審査を行うことがあり得る。</p> <p>なお、提出された情報(JCOG 有害事象報告書(施設用)、JCOG 有害事象報告書(研究事務局用)、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。</p> <p>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。</p>	<p>10.5. 効果・安全性評価委員会の対応</p> <p>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。</p> <p>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いは書面での審査を行うことがあり得る。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	変更
新:73 旧:70	<p>10.5.1. 薬剤提供企業への安全性情報の報告(製薬企業から薬剤提供を受けている場合のみ)</p> <p>効果・安全性評価委員会事務局は、契約内容に従って当該有害事象の情報を製薬企業名の担当部署名に報告(電子メール、FAX 送付等)する。</p>	<p>10.5.1. 薬剤提供企業への安全性情報の報告(製薬企業から薬剤提供を受けている場合のみ)</p> <p>JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)は、契約内容に従って当該有害事象の情報を製薬企業名の担当部署名に報告(電子メール、FAX 送付等)する。</p>	変更
新:75 旧:72	<p>10.2.1. 緊急報告</p> <p>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</p> <p>一次報告:</p> <p>有害事象の発生を知った担当医は速やかに施設研究責任者に報告する。報告を受けた施設研究責任者は、有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に「JCOG 有害事象報告書(施設用)」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。</p> <p>二次報告:</p> <p>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(施設用)」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。</p> <p>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</p>	<p>10.2.1. 緊急報告</p> <p>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</p> <p>一次報告:</p> <p>有害事象の発生を知った担当医は速やかに施設研究責任者に報告する。報告を受けた施設研究責任者は、有害事象の発生を知ってから 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。</p> <p>二次報告:</p> <p>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。</p> <p>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</p>	変更

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
	<p>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(施設用)」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。</p> <p>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(施設用)」に情報を追記し随時報告する。</p> <p>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</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>	
<p>新:76 旧:73</p>	<p>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、10.2.1. 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(施設用)」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)などを記載した「JCOG 有害事象報告書(研究事務局用)」を添える。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。</p> <p>2)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(研究事務局用)」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、施設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。</p>	<p>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. 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. 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。</p> <p>2)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、施設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。</p>	<p>変更</p>
<p>新:77 旧:74</p>	<p>10.3.3. 施設の研究者への通知 研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会事務局への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会事務局が発行する確認書と「JCOG 有害事象報告書(研究事務局用)」と「JCOG 有害事象報告書(施設用)」を試験参加全施設の施設研究責任者に文書</p>	<p>10.3.3. 施設の研究者への通知 研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会事務局への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会事務局が発行する確認書と「JCOG 有害事象報告書」を試験参加全施設の施設研究責任者に文書</p>	<p>削除</p>

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
	<p>設用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、効果・安全性評価委員会事務局の確認書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。</p> <p>なお、効果・安全性評価委員会事務局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。</p>	<p>(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、効果・安全性評価委員会事務局の確認書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。</p> <p>なお、効果・安全性評価委員会事務局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。</p>	
<p>新:77 旧:74</p>	<p>10.6. 効果・安全性評価委員会での検討</p> <p>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医師/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ぬ。</p> <p>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(合議あるい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。</p> <p>なお、審査に用いた情報(有害事象報告書等)は、JCOG 運営事務局効果・安全性評価委員会事務局にて半永久的に保管する。</p>	<p>10.6. 効果・安全性評価委員会での検討</p> <p>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ぬ。</p> <p>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。</p> <p>なお、審査に用いた情報(有害事象報告書等)は、JCOG 運営事務局効果・安全性評価委員会事務局にて半永久的に保管する。</p>	<p>変更</p>
<p>新:91 旧:88</p>	<p>11.2.1. 全登録例</p> <p>「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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、一次登録全例、二次登録全例など、区別して記載する。 	<p>11.2.1. 全登録例</p> <p>「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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 	<p>変更</p>
<p>新:105 旧:102</p>	<p>12.2.1. Primary endpoint の解析</p> <p>1)主たる解析の方法</p> <p>2)モデルを用いた解析の方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ないときは「該当せず」と記載する <p>例)第Ⅲ相試験(優越性試験)</p>	<p>12.2.1. Primary endpoint の解析</p> <p>1)主たる解析の方法</p> <p>2)モデルを用いた解析の方法</p> <ul style="list-style-type: none"> ないときは「該当せず」と記載する <p>例)第Ⅲ相試験(優越性試験)</p>	<p>追加</p>

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
	<p>治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその信頼区間を求める。</p> <p>例) 第Ⅲ相試験(非劣性試験)</p> <p>治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその信頼区間を求める。</p> <p>主たる解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の補足的解析を行う。</p> <p>例) 第Ⅲ相試験(優越性試験)</p>	<p>治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその信頼区間を求める。</p> <p>例) 第Ⅲ相試験(非劣性試験)</p> <p>治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその信頼区間を求める。</p> <p>3) サブグループ解析の方法</p> <p>以下に記す因子に基づくサブグループ解析を行う。</p> <p>また、治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、探索的に、次に示す因子について層別しない Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を求める。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。</p> <p><サブグループ解析を予定している因子></p> <ul style="list-style-type: none"> • 年齢(XX 歳未満/ XX 歳以上) • PS(0, 1 / 2) <p>4) 補足的解析の方法</p> <p>主たる解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の補足的解析を行う。</p> <p>例) 第Ⅲ相試験(優越性試験)</p>	
新:109 旧:105	<p>12.3.1. 有害事象発生割合</p> <p>例: 第Ⅲ相試験</p> <p>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、「同等もしくは低いことを期待する」となる。)</p> <p>全治療例を対象として、各有害事象の頻度を集計すると共に、Grade 3 以上の発生割合を算出する。臨床検査値以外の有害事象については Grade 2 以上の発生割合も算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。これらのエンドポイントに関してはいずれも統計学的な検定に基づく判断は行わないが、必要に応じて Fisher の直接確率計算法による検定を用いて群間比較を行う。</p>	<p>12.3.1. 有害事象発生割合</p> <p>例: 第Ⅲ相試験</p> <p>原則として定期モニタリングの項目とする(「14.1.定期モニタリング」)。有害事象発生割合は、A 群と比較して B 群が大きく上回らないことを期待する。(非劣性試験の場合は、「同等または低いことを期待する」となる。)</p> <p>全治療例を対象として、各有害事象の頻度を集計すると共に、Grade 3 以上の発生割合を算出する。臨床検査値以外の有害事象については Grade 2 以上の発生割合も算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。これらのエンドポイントに関してはいずれも統計学的な検定に基づく判断は行わないが、必要に応じて Fisher の直接確率計算法による検定を用いて群間比較を行う。</p>	変更

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
新:113 旧:109	<p>12.5.3. 中間解析における多重性の調整方法</p> <p>例 1) 第 III 相試験: Lan & DeMets の α消費関数</p> <p>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% (あるいは片側 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.)。</p>	<p>12.5.3. 中間解析における多重性の調整方法</p> <p>例 1) 第 III 相試験: Lan & DeMets の α消費関数</p> <p>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.)。</p>	変更
新:113 旧:110	<p>12.5.4. 中間解析における判断規準</p> <p>1) 第 1 回中間解析</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 「12.2.1.1) 主たる解析の方法」に示す方法により A 群に対する B 群の primary endpoint での非劣性が証明され、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、あるいは、非劣性が証明されたものの優越性が証明されなかった場合はいずれの場合も試験を継続する。 	<p>12.5.4. 中間解析における判断規準</p> <p>1) 第 1 回中間解析</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 「12.2.1.1) 主たる解析の方法」に示す方法により A 群に対する B 群の primary endpoint での非劣性が証明され、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。 	変更
新:115 旧:112	12.5.5. 結果の報告と審査	12.5.5. <u>中間解析</u> 結果の報告と審査	追加
新:119 旧:115	<p>12.9. 試験早期中止後の手続き</p> <p>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、すみやかに効果・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。</p> <p>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</p>	<p>12.9. 試験早期中止後の手続き</p> <p>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、すみやかに効果・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。</p> <p>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</p>	変更

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
	<p>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。」】</p> <p>研究代表医師は、試験早期中止と決定した旨をすみ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。</p> <p>試験早期中止となった場合、JCOG データセンターはすみやかに主たる解析レポートもしくは最終解析レポートの作成を開始する。その後の追跡調査は最終登録から 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 人を対象とする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 <p>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、すみやかに効果・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。</p> <p>研究代表者は、試験早期中止と決定した旨をすみ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。</p> <p>試験早期中止となった場合、JCOG データセンターはすみやかに主たる解析レポートもしくは最終解析レポートの作成を開始する。その後の追跡調査は最終登録から 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。</p>	<p>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。」】</p> <p>研究代表医師は、試験早期中止と決定した旨をすみ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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>試験早期中止となった場合、JCOG データセンターはすみ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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 人を対象とする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 <p>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、すみやかに効果・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。</p> <p>研究代表者は、試験早期中止と決定した旨をすみ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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <p>試験早期中止となった場合、JCOG データセンターはすみ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。</p>	
新:122 旧:119	<p>13.2.2. 同意</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <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</p>	<p>13.2.2. 同意</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 <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</p>	変更

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
	<p>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 あるいは 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。</p> <p>※対象に未成年者が含まれる場合や特別な配慮を要する場合には以下を追記する</p> <p>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。</p> <p>なお、四肢障害などで署名することができない場合には、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。</p> <p>同意書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本は診療録 もしくは 医療機関で定められた保管場所に保管する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って実施する試験ではこちらを使用する。 <p>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。</p> <p>※対象に未成年者が含まれる場合や特別な配慮を要する場合には以下を追記する</p> <p>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。</p> <p>なお、四肢障害などで署名することができない場合には、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。</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>※対象に未成年者が含まれる場合には以下を追記する</p> <p>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。</p> <p>同意書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本は診療録 また は医療機関で定められた保管場所に保管する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従って実施する試験ではこちらを使用する。 <p>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。</p> <p>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。</p> <p>※対象に未成年者が含まれる場合には以下を追記する</p> <p>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。</p>	

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
	同意書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本は診療録もしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。	同意書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本は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。	
新:125 旧:122	<p>13.3.4. 臨床研究で用いる原資料等(「臨床研究法」下で実施する JCOG 試験)</p> <p>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・治療に用いた全ての記録を指す(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及び規制当局の調査の際に、直接閲覧に供する。</p>	<p>13.3.4. 臨床研究で用いる原資料等(「臨床研究法」下で実施する JCOG 試験)</p> <p>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及び規制当局の調査の際に、直接閲覧に供する。</p>	変更
新:131 旧:128	<p>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)</p> <p>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.X.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。【特定臨床研究の場合は以下を追記】 【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。】</p> <p>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。</p> <p>【特定臨床研究の場合は以下を追記】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。</p> <p>※ 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)</p>	<p>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)</p> <p>・「特定臨床研究」の場合はこちらを使用する</p> <p>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.X.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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>※ 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)</p> <p>・「努力義務研究」の場合はこちらを使用する</p> <p>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.X.1.⑩参照)等に関する定</p>	変更

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
		<p>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。</p> <p>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。</p>	
<p>新:141 旧:137</p>	<p>14.1.2. 適格性(適格・不適格)</p> <p>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。</p> <p>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。】</p> <p>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。</p> <p>9) 登録時不適格は臨床研究法上の「不適合」に相当するため、それらが記載されたモニタリングレポートの提出(年2回)をもって実施医療機関の管理者に報告される。</p> <p>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「不適合」と扱わない。】</p> <p>1) 適格</p> <p>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。</p>	<p>14.1.2. 適格性(適格・不適格)</p> <p>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。</p> <p>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。】</p> <p>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。</p> <p>9) 登録時不適格は臨床研究法上の「不適合」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。</p> <p>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「不適合」と扱わない。】</p> <p>1) 適格</p> <p>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。</p>	<p>変更</p>
<p>新:144</p>		<p>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)</p> <p>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。</p>	<p>追加</p>

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
新:144 旧:140	<p>14.3.1. 不適合</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>	<p>14.3.1. 不適合</p> <p>・「努力義務研究」の場合はこちらを使用する。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>「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。</p> <p>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。</p> <p>・「特定臨床研究」の場合はこちらを使用する</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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</p>	追加

Page	【旧】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.4	【新】 JCOG プロトコルマニュアル version 3.5	差分
		<p>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。</p> <p>「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。</p> <p>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。</p>	