

8.4. スタディカレンダー

コース 週	治療 前	初期治療 (1コース)								維持療法 (2コース)		追跡中
		1	2	3	4	5	6	7	8	コース開 始前	コース中	
全身状態										○		
理学所見	○ ¹	●	●	●	●	●	●	●	●	○		
神経所見	○ ¹									○		
体重、PS、体温	○ ¹	●	●	●	●	●	●	●	●	○		
臨床検査										○		
白血球、Hb、血小板	○ ¹	●	●	●	●	●	●	●	●	○		○ ³
分画 (好中球)	○ ¹	●	●	●	●	●	●	●	●	○		○ ³
生化学	○ ¹	●	●	●	●	●	●	●	●			○ ³
尿検査 (尿糖、尿蛋白)	○ ¹											
放射線検査 (効果判定)												
頭部 MRI	○ ²									○ ⁴		○ ³
毒性評価										○		
自覚症状チェック		●	●	●	●	●	●	●	●	○		○ ³
他覚症状チェック		●	●	●	●	●	●	●	●	○		○ ³
胸部 X-P	○ ¹	△	△	△	△	△	△	△	△		△	
12 誘導心電図		△	△	△	△	△	△	△	△		△	
治療												
放射線療法		○	○	○	○	○						
化学療法												
A 群 ACNU 単独群												
ACNU		○				○					○	
B 群 ACNU PCZ 併用群												
ACNU			○				○					
PCZ		○	○			○	○				○	
記録用紙提出												
登録適格性確認票	○											
治療開始報告			○									
治療経過記録 (初期治療)								○				
治療経過記録 (維持療法)												○
治療終了報告												○
効果判定記録												
追跡調査用紙												2回/年
放射線品質保証センターへの資料											○	

- 実施、● :1週間に1回以上実施、△ 必要に応じて実施
- ¹ 登録前14日以内に行う ○² 術後3日以内に行う ○³ 3ヶ月毎に行う
- ⁴ MRI 検査は初期治療後、および維持療法のコース毎に行う 効果判定は初期治療終了後および維持療法 1、2、3、4、5、6、9、12 コースで行う (詳細は 8.2.6.有効性評価項目参照)

9. データ収集

9.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙 (Case Report Form : CRF) と提出期限は以下のとおり。

- 1) 登録適格性確認票 (白) - 電話登録の場合、登録翌日までにデータセンターにFAX
- 2) 治療前記録 (青) - 登録後2週間以内
- 3) 治療経過記録:治療-初期治療 (黄) - 初期治療中止/終了後速やかに
- 4) 治療経過記録:検査-初期治療 (黄) - 初期治療中止/終了後速やかに
- 5) 治療経過記録:有害事象-初期治療 (黄) - 初期治療中止/終了後速やかに
- 6) 腫瘍縮小効果報告-初期治療 (緑) - 初期治療後の効果判定後速やかに
- 7) 治療経過記録:治療-維持療法 (黄) - 維持療法4、8、12コース終了後に
- 8) 治療経過記録:検査-維持療法 (黄) - 維持療法4、8、12コース終了後に
- 9) 治療経過記録:有害事象-維持療法 (黄) - 維持療法4、8、12コース終了後に
- 10) 腫瘍縮小効果報告-維持療法 (緑) - 維持療法4、8、12コース終了後に
- 11) 治療終了報告 (赤) - 治療中止/終了後速やかに
- 12) 追跡調査 (白) - 追跡調査依頼書に記載された期限内に

- ・【登録適格性確認票】は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。
- ・【治療前記録～11)治療終了報告】は、登録後、データセンターより患者基本情報 登録番号、施設名などがプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後5日経過しても郵送されていない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話等で連絡すること。
- ・【2)追跡調査】は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

9.2. 記録用紙の送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべてのCRFは郵送にてデータセンターに送付する。登録時の登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的にFAX送信とする。

9.3. 放射線治療品質管理 保証に関するもの

- 1) 送付用紙- 放治QAチェックリスト
- 2) 送付資料-
 - 1) 病巣部を示す診断画像のコピー
術前および術後MRIのT2-WI (and/or FLAIR image) および造影MRIにおいてもっとも病巣を的確に表す画像
 - 2) 治療計画CTのコピー
 - 3) 線量分布図
GTVprimaryやCTV1・CTV2およびPTV1・PTV2とリスク臓器の線量が把握できる情報としてDVHの添付が望ましい。
 - 4) 照射体積を示す資料
GTVprimary およびCTV1・CTV2の明示されたBEVやDRR画像などGTV/CTV/PTVと照射野の関係を示す資料
 - 5) 照合画像
リニアックグラムのコピー
 - 6) 照射録のコピー
照射日程、照射方向、X線エネルギー、モニターユニット、各照射野の標的基準点に対する処方線量、照射野サイズ(横×縦)、等価正方形の一辺の長さ、照射野係数、治療深度、TMR/TAR、ウェッジ係数、その他の係数が記載された原資料のコピー
- 3) 提出期限- 放射線療法終了日から7日以内

4) 資料の送付先

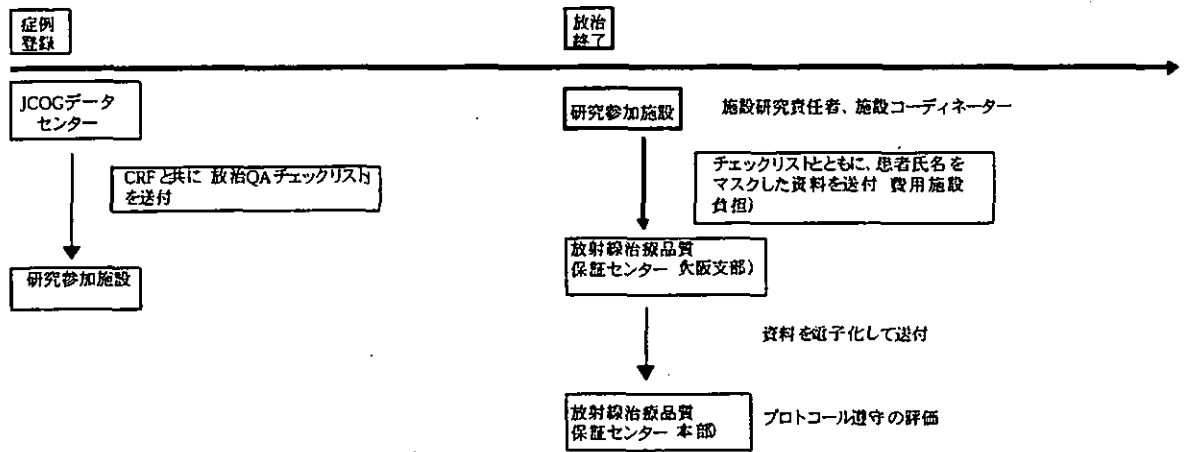
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘1-7

大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座手島研究室 (D514)内
 厚生労働科学研究費補助金・効果的医療技術の確立推進臨床研究事業
 放射線治療品質保証センター 宛

※提出資料は、症例登録後データセンターよりCRFとともに送付される「放治 QA チェックリスト」とともに、上記、放射線治療品質保証センター宛に送付する。

※データセンター宛に送付されても受け取れないので注意する。

放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れは下図のとおりである。



10. 有害事象の報告

『JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン』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 ホームページ (<http://www.jcog.jp/>) 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、薬事法に基づく副作用等の厚生労働大臣への報告 宛先 厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX 03-3508-4364。書式は (<http://www.pharmasys.gr.jp/info/houkoku.html>)、臨床研究に関する倫理指針 厚生労働省告示第 255 号^{*35}) にもとづく重篤な有害事象等の各施設の医療機関の長への報告、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

10.1. 報告義務のある有害事象

10.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

① プロトコル治療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

プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても最終プロトコル治療日から30日以内であれば急送報告の対象となる。(80日)とは、最終プロトコル治療日をday0とし、その翌日から数えて30日を指す)

② 予期されないGrade4の非血液毒性 NCI-CTCにおける血液/骨髄区分以外の有害事象)

『2.予期される有害反応』に「重篤な有害反応」として記載されていないものが該当する

10.1.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

① 最終プロトコル治療日から31日以降でプロトコル治療との因果関係が否定できない死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

② 予期されるGrade4の非血液毒性 NCI-CTCにおける血液/骨髄区分以外の有害事象)

『2.予期される有害反応』に「重篤な有害反応」として記載されているGrade4の非血液毒性予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意

③ 予期されないGrade2、Grade3の有害事象

『2.予期される有害反応』と薬剤添付文書のいずれにも記載されていないGrade2～3相当の有害事象

④ 永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等

⑤ その他重大な医学的事象

10.1.1.の①②、10.1.2.の①～④のいずれにも該当しないが、研究グループや全 JCOG で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、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は施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1次報告:

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから72時間以内に『JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書』に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX 送付と電話連絡を行う。

2次報告：

さらに施設研究責任者は『JCOG AE/AR/ADR 報告書』に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告 (A4 自由書式) を別紙として作成し、両者を有害事象発生を知ってから7日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

3次報告：

施設研究責任者は『JCOG AE/AR/ADR 報告書』の未記入部分を全て記入し、有害事象発生を知ってから15日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は剖検報告書も添付すること。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は『JCOG AE/AR/ADR 報告書』に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから15日以内に研究事務局/研究代表者へ郵送または FAX 送付する。

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代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、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等の対策を講ずる。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、追って可及的速やかに文書 (FAX・郵送・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

研究代表者は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、【0.1.報告義務のある有害事象】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り得てから15日以内に効果・安全性評価委員会 (委員会事務局宛) に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された『JCOG AE/AR/ADR 急送1次報告書』および『JCOG AE/AR/ADR 報告書』に研究代表者としての検討結果や対策 (試験の続行/中止の判断を含む) 等を含めること。また、10.1.1 ①の30日以内の死亡、10.1.2. ①の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、10.1.2 ②予期される重篤な有害事象については、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こと。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、『JCOG AE/AR/ADR 報告書』のⅡ.有害事象の分類-その他にもその旨記載する。

10.3.3. 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ては、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に対するグループの検討結果報告書に明記する。

10.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者および JCOG 代表者に文書で勧告する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

腫瘍縮小効果判定は、登録時に測定可能病変を有する症例でのみ Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST criteria)³²⁾に従った以下の手順により行う。

11.1.1. 測定可能病変の定義

8 mm 以下のスライスの MRI にて最大径 16 mm 以上*の病変を測定可能病変 (measurable lesion)とする。

*ただし、5 mm 以下のスライスの MRI の場合は最大径 10 mm 以上

上記以外のすべての病変を測定不能病変 (non-measurable lesion)とする。ただし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
- ・ 髄膜病変
- ・ 嚢胞性病変

11.1.2. 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、最大径 (以下、長径) の最も大きい 1 つの病変を選択して標的病変 (Target lesion) とする。選択した標的病変の部位 (コード)、検査法、検査日、長径、すべての標的病変の長径を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

11.1.3. 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) として部位 (コード)、検査方法、検査日のみを「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

11.1.4. 腫瘍縮小効果の判定

「8.2.治療中の評価項目」に従い、以下の時期に標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ撮影条件の頭部 MRI にて行い、標的病変の長径、非標的病変の消失または増悪の有無を「治療経過記録用紙-腫瘍評価」に記録する。

- 1) 初期治療終了後、最終 ACNU 投与日より 42~55 日目 (投与日の翌日を 1 日目と数える)
B 群 (ACNU PCZ 併用群) にて 2 回目の ACNU PCZ の投与が休止/スキップされた場合は、最終 PCZ 投与日より 42~55 日後
- 2) 維持療法中 1 コースの最終 ACNU 投与日より、A 群 :42~55 日目、B 群 :35~48 日目
- 3) 維持療法中 2 コースの最終 ACNU 投与日より、A 群 :42~55 日目、B 群 :35~48 日目
- 4) 維持療法中 3 コースの最終 ACNU 投与日より、A 群 :42~55 日目、B 群 :35~48 日目
- 5) 維持療法中 4 コースの最終 ACNU 投与日より、A 群 :42~55 日目、B 群 :35~48 日目
- 6) 維持療法中 5 コースの最終 ACNU 投与日より、A 群 :42~55 日目、B 群 :35~48 日目
- 7) 維持療法中 6 コースの最終 ACNU 投与日より、A 群 :42~55 日目、B 群 :35~48 日目
- 8) 維持療法中 9 コースの最終 ACNU 投与日より、A 群 :42~55 日目、B 群 :35~48 日目
- 9) 維持療法中 12 コースの最終 ACNU 投与日より、A 群 :42~55 日目、B 群 :35~48 日目

11.1.5. 標的病変の効果判定規準

CR :Complete Response :完全奏効

標的病変が腫瘍による二次的変化を含めて消失した場合。

PR :Partial Response :部分奏効

標的病変の長径が、治療開始前の長径に比し 30% 以上小さくなった場合。

PD :Progression :進行

標的病変の長径が、それまでのもっとも小さい長径に比して 20% 以上大きくなった場合 (再発を含む)。ただし、長径の絶対値が 10mm 以下であれば長径が 20% 以上増大した場合も PD としない。

SD :Stable Disease :安定

PRに該当する腫瘍縮小やPDに該当する腫瘍増大を認めない場合。

NE :Not Evaluable :評価不能

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

$$\text{長径の縮小割合} = \frac{\text{治療前の長径} - \text{評価時の長径}}{\text{治療前の長径}} \times 100\%$$

$$\text{長径の増大割合} = \frac{\text{評価時の長径} - \text{最小の長径}}{\text{最小の長径}} \times 100\%$$

11.1.6. 非標的病変の効果判定規準

CR :Complete Response :完全奏効

すべての非標的病変が消失した場合。

IR/SD :Incomplete Response/Stable Disease :不完全奏効/安定

1つ以上の非標的病変が消失しない場合

PD :Progression 進行

非標的病変の明らかな増大（再発を含む）。

NE :Not Evaluable :評価不能

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

11.1.7. 新病変出現の有無

標的病変、非標的病変以外の新病変が認められた場合、新病変出現ありとする。

11.1.8. 総合効果 (Overall Response)

総合効果 (Overall response)は標的病変の効果と非標的病変の効果の組み合わせから以下の表に従って効果判定毎に判定する。

ただし、標的病変、非標的病変のいずれかでもNEの場合は総合効果はNEとする。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する。

標的病変の効果	非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD以外	なし	PR
SD	PD以外	なし	SD
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

なお、総合効果のCR, PRの判定には従来WHO規準による「週間の持続期間 (duration)」は不要であり、総合効果CR, PRの判定日をそれぞれ「CR判定日」「PR判定日」と表現する。

11.1.9. 最良総合効果 (Best Overall Response)

CR>PR>SD>PD>NEの順に「良好」であるとし、全コースを通じて良好な総合効果をもって最良総合効果とする。

初回治療後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とし、初回治療後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評価不能NEとする。

11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、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。

11.2.1. 全登録例

【1.1.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。

11.2.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討および病理中央診断（5.2.病理診断の中央判定）によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

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。グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

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施行された全患者を「全治療例」とする。プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計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。

11.3. エンドポイントの定義

11.3.1. 全生存期間 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
- ・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. 6ヶ月生存割合

全適格例のうち、登録後6ヶ月の時点で生存している患者の割合を6ヶ月生存割合とする。

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

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、画像上の PD（進行）、画像診断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。
- ・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。画像検査による無増悪の確認は必須としない
- ・毒性や患者拒否等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施行日をもってイベントとする。
- ・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。

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

測定可能病変を有する適格例のうち、「1.1.9.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。

11.3.5. 完全奏効割合 (完全奏効率) Complete response proportion (Complete response rate)
測定可能病変を有する適格例のうち、「11.1.9.最良総合効果」が CR である患者の割合を完全奏効割合 (CR 割合)とする。

11.3.6. 有害事象
有害事象 (有害反応)発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数 (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 NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版による全コース中の最悪の Grade の頻度を (群別に)求める。

自他覚症状 (NCI-CTC の有害事象項目)

皮膚科/皮膚 :多形紅斑、放射線性皮膚炎

血液/骨髄 :ヘモグロビン、白血球、好中球/顆粒球、血小板

全身症状 :発熱

消化管系 :食欲不振、悪心、口内炎/咽頭炎、嘔吐

代謝/検査 :高カルシウム血症、高カリウム血症、高ナトリウム血症、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症

肝臓 :ビリルビン、SGOT、SGPT

腎/泌尿生殖器 :クレアチニン

出血 :Grade3/4 の血小板減少を伴う出血、中枢神経系の出血

感染/発熱性好中球減少 :発熱性好中球減少、Grade3/4 の好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染

肺 :肺臓炎/肺浸潤

神経 :痙攣発作、言語障害、くも膜炎/髄膜炎/神経根炎、中枢神経系脳血管虚血、神経障害-脳神経、神経障害-運動性、神経障害-知覚性

疼痛 :頭痛

上記以外の有害事象 (毒性)については、血液毒性 (血液/骨髄区分)以外の Grade3 以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

重篤な有害事象発生割合

プロトコル治療の一部以上が開始された患者数 (全治療例)を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象がひとつ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。

1) プロトコル治療期間中、あるいは最終化学療法日から30日以内の全ての死亡。

死因は治療との因果関係を問わない)

2) 最終化学療法日から31日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡。

3) Grade 4 の非血液毒性 (血液/骨髄区分)の有害事象を除く。

放射線壊死発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数 (全治療例)を分母とし、放射線壊死が観察された患者数を分子とする割合を放射線壊死発生割合とする。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験は第Ⅱ相部分と第Ⅲ相部分から成る。第Ⅲ相部分の解析には第Ⅱ相部分の登録症例を含める。第Ⅱ相部分の primary endpoint は6ヶ月生存割合、第Ⅲ相部分の primary endpoint は全生存期間、第Ⅱ相・第Ⅲ相部分共通の secondary endpoint は有害事象、第Ⅰ相部分の secondary endpoints は無増悪生存期間、奏効割合とする。

本試験では、第Ⅱ相、第Ⅲ相を含めて以下の計4回のタイミングで有効性の解析が予定されている。

- 1) 第Ⅱ相部分の主たる解析+第Ⅲ相部分の1回目の中間解析
- 2) 第Ⅲ相部分の2回目の中間解析
- 3) 第Ⅲ相部分の3回目の中間解析
- 4) 第Ⅲ相部分の最終解析

1)のタイミングにおいては、第Ⅱ相部分の主たる解析の結果を元に第Ⅲ相部分に進むかどうかの判断(2.1.1.および12.1.2.参照)と第Ⅲ相に進む場合には第Ⅲ相部分の1回目の中間解析の結果を元にその時点で試験を継続するかどうか(2.3.1.および12.3.2.参照)の判断が同時に行われる。第Ⅱ相部分の中間解析は行わない。

12.1.1. 第Ⅱ相部分の主たる解析と判断規準

第Ⅱ相部分の主たる解析の目的は、「B群・ACNU・PCZ併用群が、第Ⅲ相試験を行う上で十分な有効性と安全性を有するかどうか」を判断することである。

第Ⅱ相部分の主たる解析では、第Ⅱ相部分の primary endpoint である6ヶ月生存割合について、ACNU・PCZ併用群」の観察された6ヶ月生存割合に基づいて「真の6ヶ月生存割合が、無効と判断する閾値6ヶ月生存割合 P_0 」80%以下である」という帰無仮説 H_0 」の検定を有意水準片側10%で正規近似を用いて行う。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。対立仮説 H_A 」は「真の6ヶ月生存割合が、有効と判断する期待6ヶ月生存割合 P_A 」90%以上である」とする。

例えば、56例が全例適格であった場合には、登録後6ヶ月の時点で生存している適格患者数が49例以上あった場合に有効と判断されることになる。ただし、不適格例があった場合は有効と判断する患者数は異なる。

12.1.2. 第Ⅱ相部分の主たる解析の時期と手順

第Ⅱ相部分の主たる解析は、「ACNU・PCZ併用群」で56例が登録された日より6ヶ月以降に行われる最初のモニタリング時点で、「ACNU・PCZ併用群」で56例が登録された時点までの全登録例中の全適格例を対象として行う。適格例の判定は、56例の全例の病理中央診断も含めて研究代表者/研究事務局が病理中央診断事務局・データセンターと協力して解析時点までに確定する。解析は脳腫瘍研究グループ担当以外の統計スタッフがを行い、第Ⅱ相部分の主たる解析レポートを作成する。12.1.で述べたように同じタイミングで第Ⅲ相部分の中間解析が行われる。

ACNU・PCZ併用群」で56例が登録されてから第Ⅰ相部分の主たる解析および第Ⅲ相部分の1回目の中間解析が行われるまでの期間中に登録の一時中止は行わない。(すなわち第Ⅱ相部分から第Ⅲ相部分への移行の際には登録の一時中止は行われない。)

第Ⅱ相部分の主たる解析の結果は、第Ⅱ相部分の主たる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、第Ⅲ相試験としての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、運営委員会の場において試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表者に第Ⅲ相試験としての試験継続の可否、結果公表の可否について勧告する。

第Ⅲ相試験としての試験継続が可と判断された場合には、引き続き第Ⅲ相部分の1回目の中間解析レポートの審査が行われる。(「2.3.2.第Ⅲ相部分の中間解析の方法」参照)

ただし、効果・安全性評価委員会委員のうち、脳腫瘍研究グループのメンバーは審査に加わらない。また、第Ⅱ相部分の主たる解析の結果により効果・安全性評価委員会から第Ⅲ相試験としての試験の継続が不可であるとの勧告が出されない限り、試験が終了するまで本試験の研究代表者、研究事務局、参加施設の研究者は、有効性(生存)に関する第Ⅱ相部分の主たる解析結果を知ることはできない。

第Ⅱ相部分の主たる解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より第Ⅲ相試験としての試験

継続が不可であると報告された場合、研究代表者は報告内容を検討し、第Ⅱ相部分で試験を終了するかどうかを決定する。第Ⅱ相部分で試験が終了された場合の追跡期間は、最終登録から2年間とする。

12.1.3. 第Ⅲ相部分の主たる解析と判断規準

第Ⅲ相試験は、「ACNU単独群」に対する「ACNU・PCZ併用群」の優越性試験として行う。

第Ⅲ相部分の主たる解析の目的は、標準治療であるA群（ACNU単独群）に対して、試験治療群であるB群（ACNU・PCZ併用群）が、primary endpointである全生存期間において有意に上回るかどうかを検証することである。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、グループでの検討を経て決定した全適格例を対象に、割付調整因子を用いた層別ログランク検定により行う。参考として全登録例を対象とした解析も行う。

試験治療群が標準治療群に劣っている場合、統計的に有意かどうかは関心事ではないため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側5%とする。試験治療群の全生存期間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ACNU・PCZ併用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ACNU単独療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

累積生存曲線、50%生存期間、年次生存割合等の推定はKaplan-Meier法を用いて行い、Greenwoodの公式を用いて95%信頼区間を求める。群間比較には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用いる。治療効果の推定値として、Coxの比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその95%信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整したCox回帰を行う。

12.2. 予定登録数 登録期間 追跡期間

第Ⅱ相部分

「E.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、B群（ACNU・PCZ併用群）の閾値6ヶ月生存割合を80%、期待6ヶ月生存割合を90%、 α エラー片側10%、 β エラー20%すると、正規近似による二項分布に基づく必要適格例は56例となる。若干の不適格例が見込まれるが、「ACNU・PCZ併用群」の予定登録数を56例とした。

第Ⅲ相部分

「E.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示された背景に基づき、対象集団におけるGrade3とGrade4の症例数比を2:3と仮定し、ACNU単独群の2年生存割合を星細胞腫Grade3およびGrade4でそれぞれ50%、20%と予想すると、期待されるACNU・PCZ併用群の生存期間がハザード比で1/1.35以下（1年生存割合で星細胞腫Grade3およびGrade4でそれぞれ59.8%、30.4%以上）であ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5年、追跡2年、 $\alpha=0.05$ 片側、検出力75%として、Bernsteinの方法³¹⁾に基づき必要登録数を求めると両群計284例が必要となる。参考として、ハザード比0.71 {/1.4}, 0.74 {/1.35}, 0.77 {/1.3}であった場合の両群合計の症例数を下記に示す。

病理診断の中央判定による1割程度の不適格例を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数：各群155例、両群計310例

登録期間：5年（第Ⅱ相部分も含む）、追跡期間：登録終了後2年

ハザード比 ACNU・PCZ併用群/ACNU単独群 見込まれる2年生存割合 Grade3./Grade 4)	ACNU単独群の2年生存割合 Grade3 :50% / Grade4 20%		
	検出力		
	70%	75%	80%
0.71 {/1.4} (\$1.0%/31.7%)	199	227	261
0.74 {/1.35} (\$9.8%/30.4%)	248	284	327
0.77 {/1.3} (\$8.7%/29.0%)	323	370	425

12.3. 第Ⅲ相部分の中間解析と試験の早期中止

12.3.1. 第Ⅲ相部分の中間解析の目的と時期

本試験の主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で3回の中間解析を行う。1回目の中間解析は第Ⅱ相部分の主たる解析時、2回目の中間解析は第Ⅲ相部分の予定登録数の2/3の登録が得られた時点、3回目の中間解析は第Ⅲ相部分の登録終了早期に行う。1回目・2回目の中間解析は登録を継続するかどうかを判断する目的で、第3回目の中間解析は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、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。中間解析の際に登録の一時中止は行わない。

中間解析は、1回目は第Ⅱ相部分の主たる解析時（『2.1.2.第Ⅱ相部分の主たる解析の時期と手順』参照）、2回目は第Ⅲ相部分の予定登録数の2/3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、3回目は第Ⅲ相部分の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的に、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。

中間解析の時点までに病理の中央診断が行われ、不適格と判断された患者は生存期間の主たる解析の対象から除く。病理の中央診断は20例毎に行われるため、中間解析の時点で最大20症例分の病理中央診断が行われていない可能性があり、その中の10%程度（約2例）が不適格となる可能性がある。

12.3.2. 第Ⅲ相部分の中間解析の方法

中間解析はデータセンターが行う。

第Ⅲ相部分全体の α エラーを5%に保つために、3回の中間解析と最終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、群間の生存期間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。

中間解析の詳細について、データセンターの脳腫瘍研究グループ担当統計スタッフが研究代表者・研究事務局と協力して、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。実際の中間解析は、脳腫瘍研究グループ担当以外の統計スタッフが行い、中間解析レポートを作成する。

中間解析において、ACNU+PCZ併用群の生存期間がACNU単独群のそれを上回り、層別ログランク検定の p 値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計的に有意と判断し、原則として試験を中止する。

ACNU+PCZ併用群の生存曲線がACNU単独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、総合的に試験中止の可否を検討することとする。

12.3.3. 第Ⅲ相部分の中間解析結果の報告と審査

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（1回目の中間解析レポートは第Ⅱ相部分の主たる解析結果と同じタイミングで提出される）、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、運営委員会の場において試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究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、脳腫瘍研究グループのメンバーは審査に加わらない。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出されない限り、試験が終了するまで、本試験の研究代表者、研究事務局、参加施設の研究者は中間解析結果を知ることができない。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。

試験を中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者は効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願」または「プロトコル改正願」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者は試験を中止または試験の一部を変更することが出来る。

研究代表者は効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てが出来ることが出来るが、効果・安全性評価委員会との間で意見の調整が出来なかった場合、最終的にはJCOG代表者の指示に従う。

試験中止となった場合、その後の追跡期間は最終登録から2年間とする。

12.4. Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。Secondary endpoints の解析は探索的であるので、多重性の調節は行わない。必要に応じて群間比較を行うが、群間比較の結果が有意でない場合には、両群に差がないことを意味しないことに注意する。

12.4.1. 安全性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは有害事象であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする。有害事象は ACNU +PCZ 併用群が臨床的な許容範囲を超えて ACNU 単独群を上回らないことを期待する。

区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。必要に応じて Fisher の直接確率検定を用いて群間比較を行う。

12.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析

secondary endpoints のうち、有効性のエンドポイントは、無増悪生存期間、奏効割合、完全奏効割合であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ群間比較の解析を行う。

奏効割合、完全奏効割合の群間比較には Fisher の直接確率検定を用い、区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。

無増悪生存期間は、全生存期間の surrogate endpoint と位置づけられるので、ACNU +PCZ 併用群が標準治療群を上回ることを期待する。グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例を対象とするが、全登録例による比較も参考として行う。

無増悪生存曲線、50%無増悪生存期間、時点無増悪生存割合等の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を求める。群間比較には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用いる。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

12.5. 第 III 相部分の最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後すべてのエンドポイントに対する解析を行う。

それ以外の時期は、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のぞき、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

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、研究代表者、グループ代表者、臨床試験審査委員会、JCOG 代表者に提出する。

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、今後の方針等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、グループ代表者の承認を得て、臨床試験審査委員会、JCOG データセンター、JCOG 代表者に提出する。

臨床試験審査委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

13. 倫理的事項

13.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言（付表）および臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示第255号）³⁹⁾に従って本試験を実施する。

13.2. インフォームドコンセント

13.2.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書（付表の説明文書または施設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。

1) 病名、病期、推測される予後に関する説明

2) 本試験が JCOG 臨床試験であること

臨床試験 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違い

3) 本試験のデザインおよび根拠 (rationale) 意義、登録数、必要性、目的など

4) プロトコル治療の内容

薬品名、投与法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間、Procarbazine の保険適応外の使用など

5) 病理中央診断や研究用の検体採取について（薬物動態、遺伝子解析など）

6) プロトコル治療により期待される効果

延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など

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

合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について

8) 費用負担と補償

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。適応外使用とその負担に関することの説明。

9) 代替治療法

現在の一般的治療法（緩和医療も含む）や標準治療法の内容、効果、毒性等代替治療を選択した場合の利益と不利益

10) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益

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。

11) 病歴の直接閲覧について

精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧することなど監査の受け入れに関する説明

12) 同意拒否と同意撤回

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同意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) 放射線治療の品質管理活動における診療情報の参照について

治療内容などの品質管理活動に必要な診療情報が、施設外の医療関係者により参照されること

14) 人権保護

氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること。

15) データの二次利用

JCOG 委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する（メタアナリシスなど）可能性があること。

16) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、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を説明する。

13.2.2. 同意

試験についての説明を行った翌日以降に、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施設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、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

ただし、神経症状によって患者本人の署名が困難である場合は、患者名を代筆者が署名しても良い。

代筆者は以下の者から患者本人が指名する。

被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

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。原本はカルテに保管する。

13.3. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターおよび放射線治療品質保証センターへ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録および放射線治療品質保証センターの資料管理ファイルに記載されることはない。

カルテ番号を用いている以上、個人情報漏洩の危険は常に存在するが、逆にカルテ番号を用いない場合、患者の同定が完全に施設側の個人情報管理に依存することになり、追跡が長期に渡り、かつ二次がん等の附随研究による調査も有り得るがんの多施設共同臨床試験においては、施設の事情により患者の同定が不可能となる危険も無視できない。

以上より、JCOG では最小限の識別情報としてカルテ番号を用いるが、JCOG のすべての研究者は、こうしたリスクを踏まえた上で、個人情報保護のため最大限の努力を払う。

施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかにかわらず、患者登録と有害事象報告を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

13.4. プロトコルの遵守

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において本研究実施計画書を遵守する。

13.5. 施設の倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認

13.5.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会または IRB（機関審査委員会（Institutional Review Board））で承認されなければならない。

IRB 承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターは IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーは研究事務局が保管する。

なお、患者への説明文書は、施設毎に改変を加えたものを当該施設 IRB の承認を得て用いることができるが、研究実施計画書（プロトコル）については施設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。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコルとして改正もしくは改訂を行う。

13.5.2. IRB 承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会または IRB の審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。JCOG として IRB の年次更新承認書の提出は求めない。

13.6. プロトコルの内容変更について

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）に先だつて「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。

JCOG では、臨床試験審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」でよい。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。

定義と取り扱いは下記のとおり。

1)改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険 (risk) を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に関連するプロトコルの部分的変更。当該グループ代表者の承認、効果・安全性評価委員会および各施設 IRB の審査承認を要する。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承認が必要。カバーページに JCOG 効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

2)改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint にも関連しないプロトコルの変更。

当該グループ代表者と効果・安全性評価委員長の承認を要する (従来の「委員長決裁」に相当する)。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承認が必要。

施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。

カバーページに JCOG 効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

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等の目的で、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。

委員会申請不要。グループ代表者の承認と効果・安全性評価委員会への報告を要する。JCOG データセンター長の承認も必要。

カバーページへの記載不要。

13.6.2. プロトコル改正/改訂時の施設 IRB 承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会 (または IRB) で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会 (または IRB) の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対する IRB 承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターは IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーは研究事務局が保管する。

14. モニタリングと監査

14.1. 定期モニタリング

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、原則として年2回定期モニタリングが行われる。

モニタリングはデータセンターに収集される記録用紙 (CRF) の記入データに基づいて行われる中央モニタリング (central monitoring または in-house monitoring) 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 (on site monitoring) は行わない。

データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、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 代表者に提出され、JCOG のモニタリングに関する規定に従って検討される。

14.1.1. モニタリングの項目

- ① 集積達成状況 :登録数 - 累積 / 期間別、全施設 / 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 プロトコル治療中 / 治療終了の別、中止 / 終了理由 :群 / 施設
- ④ 治療前背景因子 :群
- ⑤ 重篤な有害事象 :群 / 施設
- ⑥ 有害反応 / 有害事象 :群
- ⑦ プロトコル逸脱 :群 / 施設
- ⑧ 全生存期間、無増悪生存期間 :全登録例
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

14.1.2. 有害事象の許容範囲

高倉ら¹³⁾や、Brandes ら²³⁾の試験において治療関連死は報告されていない。しかし、日常臨床においては稀ではあるが治療関連死が発生する。本試験においても2~3%程度の治療関連死が発生する事が予想されるため、治療関連死の許容範囲を3%とする。

また、「2.3.3.放射線療法」で述べたように、本試験では放射線壊死が5年で5%を超えないように放射線療法が規定されている。そのため、放射線壊死の治療関連死の許容範囲を5%とする。

14.1.3. プロトコル逸脱 違反

薬剤投与、放射線照射、外科的切除等の治療、臨床検査や毒性・有効性の評価等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、原則として予め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「逸脱の可能性のある症例」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。

1) 違反 violation

臨床的に不適切であり、かつ原則として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

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。

3) 許容範囲 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、事前にまたは事後的に試験ごとに設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

14.2. 施設訪問監査

JCOG では、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。

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、施設 IRB 承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）等を監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って業務担当者等が作成する標準業務手順書（SOP）に従って行う。なお、各施設の監査結果は、当該施設の施設研究責任者、JCOG 監査委員会および JCOG 運営委員会にのみ報告され、両委員会以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

14.3. 放射線治療の品質管理・品質保証活動

全治療例に対し放射線療法終了後の段階で放射線治療規定の遵守に関する評価を行う。これにより実際の治療がプロトコル規定通りになされたかどうかをチェックし、その後の登録症例に対して問題点をフィードバックすることを目的とするものである。

評価は「3.3 放射線治療品質管理・保証に関するもの」で規定した送付資料を用いて、放射線治療事務局が放射線治療品質保証センターの協力を得て行う。評価規準は事前に放射線治療事務局が作成する「放射線治療規定遵守判定規準」に従う。

なお、各施設から送付する「放射線治療 QA チェックリスト」で用いる個人識別情報は「3.3 プライバシーの保護と患者識別」に従う。送付用紙・送付資料・電子化された資料のコピーは、放射線治療品質保証センター大阪支部または本部で保管され公表されることはない。評価の結果は当該施設の放射線治療担当医、JCOG 放射線治療委員会に報告され、放射線治療委員会を通して、JCOG データセンター、JCOG 運営委員会およびグループ代表者に報告される。放射線治療委員会またはグループ代表者以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

15. 特記事項

15.1. 腫瘍縮小効果の中央判定

腫瘍縮小効果に関する中央判定を行う。

時期：原則として年3回、研究グループの会議の際に行う。

対象：測定可能病変を有する患者で、プロトコル治療が終了して効果判定に関する CRF が回収され、かつ担当医判定による最良総合効果が PR または CR の患者

方法：効果判定に用いたすべての画像診断フィルム（またはそのレプリカ、コピー）及び治療経過中の病歴を用い、グループ代表者が指名する2名以上の効果判定委員により腫瘍縮小効果の再判定を行う。

効果判定委員は自身が所属する施設からの登録患者の中央判定は行わない。

なお、中央判定の結果をもって施設側でCRF 記入データの変更を行わないこと。

15.2. 病理診断の中央判定（病理中央診断）

病理学的適格性に関する中央判定を行う。

時期：登録患者20名分の病理標本が集積する毎に中央診断を行うこととする。

対象：すべての登録患者

方法：登録施設において適格規準判定に用いられた病理標本と同一パラフィンブロックから作製された未染標本10枚+HE（ヘマトキシリン・エオジン）染色標本2枚を集積し、病理中央診断事務局（6.7 病理中央診断事務局）により病理学的適格性の再判定を行う。

集積標本の管理：病理中央診断事務局が行う。

染色実施：病理中央診断事務局が行う。

各施設への中央判定の通知：研究事務局は病理中央診断の結果が固定されたのち、判定結果を各症例の登録施設へ通知する。その際、判定の根拠を文書で添付する。

15.3. プロカルバジンの適応外使用について

適応外医薬品プロカルバジン50mg錠の臨床研究での使用の必要性について：

1) 本試験で使用する経口プロカルバジン錠は、脳腫瘍に対する保険適応が得られておらず臨床試験にて使用することは出来ない。このため、プロカルバジン50mg錠を研究費にて購入し使用することとした。

2) プロカルバジン50mg錠は、薬価200円/錠であり、1日2錠内服の場合、400円/日、10日間×4コース=140日間内服となり、1症例あたり合計56,000円となる。登録予定数の半分である150例を購入しようと想定すると、薬価計算で約8,400,000円となる。これを本研究費で負担する。

プロカルバジン50mg錠の取扱いについて：

今回使用するプロカルバジン50mg錠は、保険請求を行わない。本試験で使用するプロカルバジン50mg錠は「保険適応外」であるため、薬事法上の「医薬品」とはみなされない。したがって、プロカルバジン50mg錠は各施設から保険請求を行うことは出来ない。誤って、施設から保険請求が行われた場合には、プロカルバジン50mg錠以外の診療費に関しても保険診療として認められず、診療費全額が査定を受ける可能性も存在するので、十分な注意が必要である。しかしながら本試験では、プロカルバジンが使用されるACNU・PCZ併用群においては承認薬であるACNUが併用されており、保険診療上はACNU単独使用としてみられることになり、実際の査定の可能性は低いと思われる。

但し、研究費購入のプロカルバジンを使用中に保険査定により参加施設に経済上の損失が生じた場合には、当該施設において本研究への参加は中止することにする。この際、研究班として、施設に経済的な補填を行わない。

プロカルバジン50mg錠の入手・配布の方法と施設での取扱い・残薬の回収について：

1) 研究事務局は、各施設の登録数見込みに応じて予め数人分のプロカルバジン50mg錠と必要

書類 薬剤交付書 正 控、受領書、薬剤返却書、回収受領書の 5 種類)、薬剤管理表 (付票)、患者服薬記録ノート付票) を施設研究責任者または施設コーディネーターに送付する。施設研究責任者または施設コーディネーターは、施設での保管分が 2 名分以下となった時点で速やかに研究事務局に連絡し、追加送付を要求する。

- 2) 施設に送付されたプロカルバジン 50mg 錠は、登録患者毎に施設研究責任者の責任において管理する。可能であれば、治験薬に準じて各施設の薬局に管理を委託することが望ましいが、施設の事情により施設研究者・施設コーディネーター・CRC による直接管理も許容する。
- 3) プロトコール治療中止、休薬、患者の飲み忘れ等により生じたプロカルバジン錠の残薬は、患者単位で施設研究責任者が研究事務局に返却する。他の患者への投与は決して行ってはならない。
- 4) 施設は研究費で購入した「プロカルバジン50mg 錠」については保険請求を行わない。
- 5) 薬剤管理表は施設で原本を保管し、研究事務局が定期的 (原則として半年に 1 回) に、各施設から薬剤管理表のコピーを集め、薬剤の出納に関する報告書を作成する。必要に応じ、効果・安全性評価委員会に提出し、意見を求めることも可能である。
- 6) 患者服薬記録ノートは当該患者プロトコール治療中止または終了までは患者の自己管理とし、プロトコール治療中止または終了時点で施設研究責任者が回収し、研究事務局に送付する。
- 7) 研究事務局は、施設から返却された残薬、患者服薬記録ノート (写し)、薬剤管理表 (写し) を照合し、残薬回収が適切である (あるいは許容範囲である) ことを確認する。その後の薬剤の破棄などの取扱いについては研究事務局の責任において行う。患者服薬記録ノート 薬剤管理表、必要書類 (薬剤交付書、受領書、薬剤返却書、回収受領書) については試験終了後 3 年間、研究事務局が保存する。

「プロカルバジン50mg 錠」に関する当該企業の責任について:

- 1) 「プロカルバジン50mg 錠」に関する有害事象報告 (副作用報告) について
 JCOG としては、研究費で購入して使用する「プロカルバジン 50mg 錠」は「医薬品」の扱いとはならず、薬事法上の企業の副作用「企業報告制度」の対象外と考える。従って、「プロカルバジン 50mg 錠」を用いた ACNU + PCZ 併用群を受けた患者において、プロカルバジン投与との因果関係が否定できない有害事象が生じた場合であっても、当該企業は厚生労働省への副作用報告の義務を負わないと考えている。しかし、これに関して当該企業 (中外製薬) に照会したところ、「通常外使用であっても医薬品として扱い企業報告制度の対象として扱いたい」との回答があった。そのため、本試験においては「プロカルバジン 50mg 錠」についても、当該企業が自発的に「企業報告制度」に基づいて厚生労働省への報告を行うこととする。
 また、「プロカルバジン 50mg 錠」の投与中に重篤な有害事象や未知の有害事象が生じた場合は、JCOG の有害事象報告システム (「0.有害事象の報告」参照) に基づいて報告された安全性情報のうち、「治療関連死亡」および「未知の重篤な有害事象」に関しては研究代表者/研究事務局が JCOG 効果安全性評価委員会に報告するとともに、把握、評価、周知、保管しておく。厚生労働省「医薬品医療機器審査センター」に報告する体制が行政側に構築された時点で、報告できるように準備を行っておく。但し、ACNU が併用されているので、厚生労働省に対しては、自発報告の対象となり、対象となる症例では報告するよう研究事務局は施設に依頼する。
- 2) 「プロカルバジン50mg 錠」の製造責任者について
 無償提供される「プロカルバジン50mg 錠」の本試験での使用は「医薬品」の扱いとはならない。しかしながら、研究費購入薬剤についても、市販薬と同様に製品に欠陥が認められれば、製造メーカーは PL 法上の責任を免れないとの解釈を中外製薬より回答を受けた。したがって、当該企業は薬事法に基づく製造責任を負うことになり、「プロカルバジン 50mg 錠」製造過程の不備に基づく原因で患者に健康被害が生じた場合は、当該企業は賠償責任を負うことになる。

当該企業の介入により試験結果に生じるバイアスの回避 (conflict of interest の回避) について:

- 1) 本試験のデータ管理と解析は、当該企業とは独立して実施され、試験デザイン、中間解析や最終解析な