

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目 (A 群・B 群共通)

8.1.1. 術前に行う項目

- 1) 全身状態:PS(ECOG)

8.1.2. 術後かつ登録前 21 日以内に行う検査

- 2) 全身状態:PS(ECOG)、体重
- 3) 神経所見:JCS(Japan Coma Scale)、MMT(徒手筋力テスト)*、失語の有無
*MMT は上腕二頭筋、大腿四頭筋で行う。
- 4) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 5) 血液生化学:総蛋白、総ビリルビン、GOT、GPT、BUN、クレアチニン、LDH、ナトリウム、カリウム、CRP
- 6) 尿検査(随時尿):尿糖定性、尿蛋白定性
- 7) 胸部 X-P(1 方向):肺野条件
- 8) MMSE

8.1.3. 術後 5 日以内に行う検査

- 9) 頭部 MRI(T1, T2 FLAIR 法での axial 像、Gadolinium-DTPA 造影 T1 axial, coronal 像):スライス幅 8mm 以下

8.2. 登録後の検査と評価

8.2.1. A 群:全脳照射群

① 登録後、治療開始までに行う検査

- 1) 放射線治療計画に用いる頭部 CT または頭部 MRI

② 照射中、週 1 回評価する安全性評価項目

- 1) 全身状態:体重、PS(ECOG)、体温
- 2) 神経所見:JCS、MMT
- 3) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- 4) 血液生化学:総蛋白、総ビリルビン、GOT、GPT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- 5) 自覚症状(CTCAEver3.0 の ShortName)
 - ・皮膚科/皮膚:放射線性皮膚炎-放射線
 - ・全身症状:発熱
 - ・消化管:食欲不振、悪心、嘔吐
 - ・出血:中枢神経出血
 - ・神経:中枢神経壊死、記憶障害、認知障害、神経障害:運動性、神経障害:感覚性、痙攣、傾眠、言語障害、水頭症
 - ・疼痛:疼痛-頭部/頭痛

③ プロトコール治療開始後に評価する有効性評価項目

最終定位放射線照射より以下のタイミングで有効性評価を行う。

- i) 治療開始 1 ヶ月後
- ii) 治療開始後 3 ヶ月後より 1 年まで:2 ヶ月毎(治療開始後 3,5,7,9,11 ヶ月目)
- iii) 治療開始後 1 年以降:3 ヶ月毎

- 1) 頭部 MRI(T2 FLAIR 法での axial 像、Gadolinium-DTPA 造影 T1 axial, coronal 像):スライス幅 8mm 以下

④ 必要に応じて実施する安全性評価項目 (A 群・B 群共通)

- 1) 呼吸困難が見られた場合
 - ・動脈血液ガス:PaO₂
 - ・胸部 X-P
- 2) 不整脈が見られた場合
 - ・安静時 12 誘導心電図

⑤ 治療完了(／治療中止)後の検査と評価項目

治療完了(／治療中止)後、月1回評価する安全性評価

- 1) 全身状態:体重、PS(ECOG)
- 2) 神経所見:JCS、MMT
- 3) 自他覚症状(CTCAE の ShortName)
 - ・皮膚科/皮膚: 放射線性皮膚炎-放射線
 - ・全身症状:発熱
 - ・消化管:食欲不振、悪心、嘔吐
 - ・出血:中枢神経出血
 - ・神経:中枢神経壊死、記憶障害、認知障害、神経障害:運動性、神経障害:感覚性、痙攣、傾眠、言語障害、水頭症
 - ・疼痛:疼痛-頭部/頭痛

⑥ 登録後6ヶ月/12ヶ月後に実施する項目

- 1) MMSE
- 2) 自他覚症状(CTCAE の ShortName)
 - 1) 内分泌:ACTH、ADH

8.2.2. B群:定位放射線照射群

① 登録後、治療開始までに行う検査

- 1) 放射線治療計画に用いる頭部 CT または頭部 MRI

② 定位放射線照射開始 14 日前までに評価する安全性評価項目(登録時「残存病変あり」で、それに対して定位放射線照射を行う場合を除く)

- 1) 全身状態:体重、PS(ECOG)、体温
- 2) 神経所見:JCS、MMT
- 3) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- 4) 血液生化学:総蛋白、総ビリルビン、GOT、GPT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP

③ 登録時(初回治療時残存病変なし)または定位放射線照射後(定位放射線照射を行って、次の定位放射線照射を行う間の期間)に評価する評価項目

初回治療時残存病変がない症例は登録時、定位照射を受けた症例では最終定位放射線照射より以下のタイミングで有効性評価を行う。再発時に定位放射線照射を追加して行った場合、追加照射を最終定位放射線照射とする。(その時点でいったん期間カウントをリセットしてi)から再開する。)

- i) 最終定位放射線照射1ヶ月後
- ii) 治療開始後3ヶ月後より1年まで:2ヶ月毎(治療開始後3,5,7,9,11ヶ月目)
- iii) 治療開始後1年以降:3ヶ月毎
 - 1) 頭部MRI(T2 FLAIR法でのaxial像、Gadolinium-DTPA造影T1 axial, coronal像):スライス幅8mm以下

④ プロトコール治療中(プロトコール中止まで 6.2.1.および 6.2.2.参照)、月1回評価する安全性項目

- 1) 全身状態:体重、PS(ECOG)
- 2) 神経所見:JCS、MMT
- 3) 自他覚症状(CTCAE の ShortName)
 - ・皮膚科/皮膚: 放射線性皮膚炎-放射線
 - ・全身症状:発熱
 - ・消化管:食欲不振、悪心、嘔吐
 - ・出血:中枢神経出血

- ・神経:中枢神経壊死、記憶障害、認知障害、神経障害:運動性、神経障害:感覚性、痙攣、傾眠、言語障害、水頭症
- ・疼痛:疼痛-頭部/頭痛

⑤ 必要に応じて実施する安全性評価項目

1) 呼吸困難が見られた場合

- ・動脈血液ガス:PaO₂
- ・胸部 X-P

2) 不整脈が見られた場合

- ・安静時 12 誘導心電図

⑥ プロトコル治療中止後の検査と評価項目

治療中止後、月 1 回評価する安全性評価

1) 全身状態:体重、PS(ECOG)

2) 神経所見:JCS、MMT

3) 自覚症状(CTCAE の ShortName)

- ・皮膚科/皮膚: 放射線性皮膚炎-放射線
- ・全身症状:発熱
- ・消化管:食欲不振、悪心、嘔吐
- ・出血:中枢神経出血
- ・神経:中枢神経壊死、記憶障害、神経障害:運動性、神経障害:感覚性、痙攣、傾眠、言語障害、水頭症、認知障害
- ・疼痛:疼痛-頭部/頭痛

⑦ 登録後 6 ヶ月/12 ヶ月後に実施する項目

1) MMSE

2) 自覚症状(CTCAE の ShortName)

- ・内分泌:ACTH、ADH

8.3. スタディカレンダー

週	術前	登録前	登録後 ～治療 開始	全脳照射群			定位放射線照射群		治療開 始1ヶ月	治療開始3ヶ 月以降
				1	2	3	照射14 日前	プロトコ ル治療中		
全身状態										
理学所見		○		○*1	○*1	○	○	○*2		○*2
PS	○	○		○*1	○*1	○	○	○*2		○*2
神経所見										
JCS		○		○*1	○*1	○	○	○*2		○*2
MMT		○		○*1	○*1	○	○	○*2		○*2
MMSE		○								登録後 6/12ヶ月
臨床検査										
白血球、Hb、血小板		○		○*1	○*1	○	○			△
分画(好中球)		○		○*1	○*1	○	○			△
GOT, GPT, T-Bil		○		○*1	○*1	○	○			△
Cr, BUN, Na, K, LDH		○		○*1	○*1	○	○			△
CRP		○		○*1	○*1	○	○			△
尿検査(尿糖、尿蛋白)		○								
PaO2		△		△	△	△	△			
12誘導心電図		△		△	△	△	△			
放射線検査										
胸部 X-P		○				△	△			
頭部 MRI		○*4				○	○		○	○*3
頭部 CT/MRI(放計計画用)			○				○*5			
毒性評価										
自覚症状チェック				○*1	○*1	○*1	○	○*2		○*2
他覚症状チェック				○*1	○*1	○*1	○	○*2		○*2
治療										
A群:全脳照射				○	○	○				
B群:定位放射線照射							○*5			
記録用紙提出										
登録適格性確認票			○							
治療経過記録:治療									○	
治療経過記録:検査/有害事象									○	
治療終了報告用紙									○	
追跡調査用紙										1回/半年

○:施行。○*1:週1回以上施行。○*2:月1回以上施行。○*3:2ヶ月に1回以上施行。○*4:術後5日以内に行う。

○*5:残存病変および再発・増悪病変に対して行う。△:必要に応じて施行。

斜線部分 A群:全脳照射群のみ

格子部分 B群:定位放射線照射群のみ

9. データ収集

9.1. 記録用紙(Case Report Form:CRF)

9.1.1. 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) 治療前報告 1.2(青) | — 登録確認通知に記載された期限内に |
| 3) 治療経過記録 1.治療-A 群 | — 治療開始より 30 日以内 |
| 4) 治療経過記録 2.検査-A 群 | — 治療開始より 30 日以内 |
| 5) 治療経過記録 3.有害事象-A 群 | — 治療開始より 30 日以内 |
| 6) 治療経過記録 1-8 治療前-B 群 | — 各回の照射終了後に |
| 7) 治療経過記録 9-16 治療-B 群 | — 各回の照射終了後に |
| 8) 治療経過記録 17 有害事象-B 群 | — 治療開始より 30 日後の観察終了後に |
| 9) 治療経過記録 18 有害事象 | — 治療開始より 90 日後の観察終了後に |
| 10) 治療終了報告(赤) | — 治療中止/終了後速やかに |
| 11) 追跡調査(白) | — 追跡調査依頼書に記載された期限内に |
- ・「1)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。JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>)からもダウンロードして用いることができる。
 - ・「2)治療前報告～10)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こない場合、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。
 - ・「11)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。

9.1.2. 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。
- ・患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。
- ・放射線治療(定位放射線照射 or 全脳照射)をブロック内の他施設で行った場合も、CRF の送付・問い合わせはすべて当該患者の登録を行った施設が窓口となる。

9.1.3. 記録用紙の修正

試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ記録用紙の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で記録用紙の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない記録用紙の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

9.2. 放射線治療品質管理・保証に関するもの

9.2.1. 用紙・資料の種類と提出期限

- 1) 送付用紙-「放治 QA チェックリスト」
- 2) 送付すべき放射線治療の対象は、以下とする。
 - A 群:全脳照射群
 - ・ プロトコール治療としての全脳照射
 - B 群: 定位放射線照射群
 - ・ 残存病変がある場合の初回治療
 - ・ 残存病変がない場合の初回再発時の治療
- 3) 送付資料-
 - A 群:全脳照射群

- 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 においてすべての病巣を最も的確に表す画像
- 2) 線量分布図
アイソセンター面での線量分布
- 3) 照合画像
リニアックグラムのコピー
- 4) 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 X 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

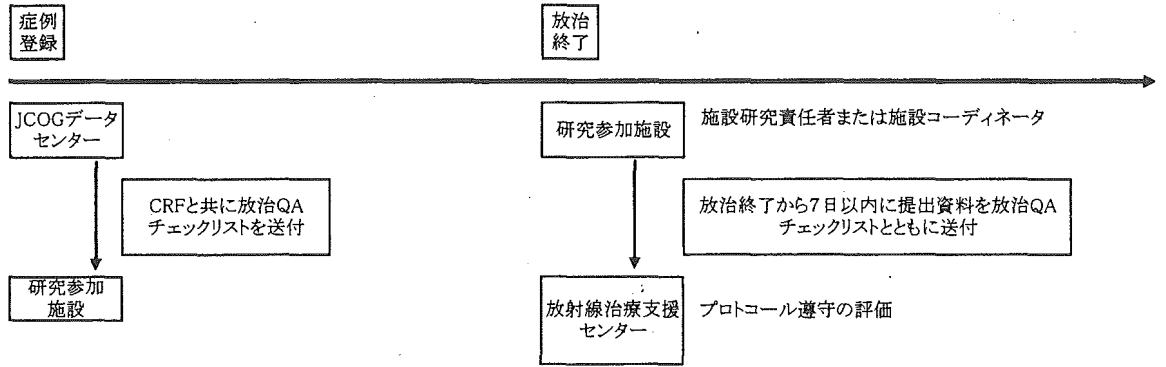
B 群: 定位放射線照射群

- 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 においてすべての病巣を最も的確に表す画像
- 2) 治療計画 CT のコピー
- 3) 線量分布図
脳内の線量分布図を transaxial 画像にて示す。PTV の sagittal, coronal 画像、GTV および PTV とリスク臓器(視交叉、網膜、脳幹、頸髄)の線量が把握できる情報として DVH あるいは PTV の D95 と各リスク臓器の最高線量の添付が望ましい
- 4) 照射体積を示す資料
治療した 1 個 1 個の腫瘍の GTV の体積、PTV の体積を示す資料
- 5) 照合画像
リニアックの場合: リニアックグラムのコピー(ただしサイバーナイフは不要)
ガンマナイフの場合: 不要
- 6) 照射録のコピー
リニアックの場合:
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、コーンサイズ(直径)あるいは照射野サイズ(横 X 縦)と等価正方形の一辺の長さ、照射野係数、治療深度、TMR/TAR、その他の係数が記載された原資料のコピー
サイバーナイフの場合:
照射日程、X 線エネルギー、モニターユニット、コーンサイズ(直径)その他の係数が記載された原資料のコピー
ガンマナイフの場合:
Treatment Planning Protocol および Physics Protocol のコピー
- 4) 提出期限— 放射線療法終了日から 7 日以内
- 5) 資料の送付先
〒104-0043 東京都中央区湊 2 丁目 4 番 1 号 TOMAC ビル
放射線治療支援センター宛

※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など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.info.pmda.go.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 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)にもとづく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、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 プロトコール治療中または最終プロトコール治療日(=最終放射線照射日)から 30 日以内のすべての死亡

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる。

(「30 日」とは、最終プロトコール治療日を 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)

「7.1.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 Grade4 の非血液毒性。

プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のものは、因果関係の有無を問わず急送報告の対象とし、最終プロトコール治療日から 31 日以降のものは、プロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。

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。

②と③の有害事象のうち、プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のものは、因果関係の有無を問わず通常報告の対象とし、最終プロトコール治療日から 31 日以降のものは、プロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを通常報告の対象とする。

① 最終プロトコール治療日(=最終放射線照射日)から 31 日以降でプロトコー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)

「7.1.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

「7.1.予期される有害反応」に記載されていない 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、二次がんなど

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が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、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止(JCOGデータセンターと全参加施設へ連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書(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、「10.1.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「JCOGAE/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)などを含めること。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 ④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. 施設の研究者への通知

研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書にて通知する。

効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、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代表者の判断を文書にて通知する。

10.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

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

本試験においては、効果判定を行わない。

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

「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。

11.2.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討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. 有害事象

1. 有害事象発生割合

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、下記の有害事象についてそれぞれ CTCAEver3.0 JCOG/JSCO 版による最悪の Grade の頻度を(群別に)求める。

1) プロトコル治療開始より 30 日までの有害事象

- ・血液/骨髄: ヘモグロビン、白血球、血小板
- ・代謝/臨床検査値: ALT、AST、高カリウム血症、低カリウム血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、クレアチニン
- ・皮膚科/皮膚: 放射線性皮膚炎-放射線
- ・全身症状: 発熱
- ・消化管: 食欲不振、悪心、嘔吐
- ・出血: 中枢神経出血
- ・神経: 中枢神経壊死、記憶障害、認知障害、神経障害: 運動性、神経障害: 感覚性、痙攣、傾眠、言語障害、水頭症
- ・疼痛: 疼痛-頭部/頭痛

2) プロトコル治療開始より 31~90 日までの有害事象

- ・皮膚科/皮膚: 放射線性皮膚炎-放射線
- ・全身症状: 発熱
- ・消化管: 食欲不振、悪心、嘔吐
- ・出血: 中枢神経出血
- ・神経: 中枢神経壊死、記憶障害、認知障害、神経障害: 運動性、神経障害: 感覚性、痙攣、傾眠、言語障害、水頭症
- ・疼痛: 疼痛-頭部/頭痛

3) プロトコール治療開始より91日以降の有害反応

- ・皮膚科/皮膚: 放射線性皮膚炎-放射線
- ・全身症状: 発熱
- ・消化管: 食欲不振、悪心、嘔吐
- ・出血: 中枢神経出血
- ・神経: 中枢神経壊死、記憶障害、認知障害、神経障害: 運動性、神経障害: 感覚性、痙攣、傾眠、言語障害、水頭症
- ・疼痛: 疼痛-頭部/頭痛
- ・内分泌: ACTH、ADH

上記以外の有害事象については、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。

2. 重篤な有害事象発生割合

プロトコー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) プロトコール治療期間中、あるいは最終放射線照射日から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) Grade 4 の非血液毒性(血液/骨髄区分の有害事象を除く)。
- 3) 最終プロトコール治療日から31日以降であるが、治療との因果関係が否定できない死亡

3. 放射線壊死発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコー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。

11.3.3. MMSE 非悪化割合

全適格例を分母とし、登録後12ヶ月のMMSE(Mini Mental Status Examination)判定結果(正常、軽度知能低下、中等度知能低下、高度知能低下)が登録前のMMSE判定結果より同じもしくは改善した患者数を分子とする割合を、MMSE非悪化割合とする。MMSEが測定できなかった場合には、悪化したものとして扱う。また、参考値として登録後6ヶ月のMMSE段階でもMMSEを行い、MMSE非悪化割合を算出する。

11.3.4. PS (ECOG)非悪化割合

全適格例を分母とし、登録後6ヶ月のECOG PSが術前のECOG PSと同じもしくは改善した患者数を分母とする割合を、PS(ECOG)非悪化割合とする。ECOG PSが測定できなかった場合には、悪化したものとして扱う。

参考値として登録後12ヶ月のPS(ECOG)非悪化割合を算出する。

PS(ECOG)は、脳転移による神経症状のみに起因する悪化を補正しないPSを用いるが、補正したPSを用いた場合の結果も参考値として算出する。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

Primary endpoint は全生存期間、Secondary endpoints は有害事象、PS (ECOG) 非悪化割合、MMSE 非悪化割合とする。

本試験の主たる臨床的仮説は、「試験治療(定位放射線照射群)が標準治療(全脳照射群)に対して primary endpoint である全生存期間で劣らない」であり、これが統計的に示された(検証された)場合に試験治療群をより有用な治療法と判断する(「2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠」参照)。すなわち、本試験では全生存期間を primary endpoint として、定位放射線照射群の全脳照射群に対する非劣性を検証する。

予想される結論は以下の2つである。

- 1) 定位放射線照射群が全脳照射群に対して、全生存期間で劣らないことが証明できたために、定位放射線照射をより有用な治療法と判断する。
- 2) 定位放射線照射群が全脳照射群に対して、全生存期間で劣らないことが証明出来ず、全脳照射が有用な治療法であると判断する。

検証したい仮説は全て片側であるため、片側検定を用いる。試験全体での有意水準は片側 $\alpha=0.05$ とする。主たる解析である定位放射線照射群の全脳照射群に対する非劣性検証は、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に、施設及び組織型以外の割付調整因子を層とし、治療のみを共変量とした層別 Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、定位放射線照射群の全脳照射群に対するハザード比を区間推定することによって行う。多くの割付調整因子を層別因子とする場合には適切に層別 Cox 比例ハザードモデルがあてはめられない可能性が生じる。これより、本試験の割付調整因子の中では重要度が低いことが事前に予想される組織型を層として調整しないことにする。区間推定は、中間解析による多重性を O'Brien & Fleming タイプの Lan & DeMets の α 消費関数を用いて調整した有意水準 α' を用いて両側ワルド $100 \times (1 - 2\alpha')$ %信頼区間を求めることによって行う。全生存期間の非劣性の検証は「12.2 予定登録数・登録期間・追跡期間」で定めたハザード比の許容域である定位放射線照射群の全脳照射群に対するハザード比 ≤ 1.385 を用い、前述した定位放射線照射群の全脳照射群に対するハザード比の信頼区間の上限が 1.385 に等しいか下回る場合に統計的有意と判断するワルド法に基づく片側検定により行う。

定位放射線照射群の全脳照射群に対する非劣性が証明された場合には、引き続き定位放射線照射群の全脳照射群に対する優越性検証を行う。非劣性が証明できた場合にのみ、優越性の検証を行う階層的な手順により複数の検定を行った場合には多重性の問題が生じないため、引き続き優越性の検証を行う際には多重性の調整を行わない。優越性の検証は施設及び組織型以外の割り付け調整因子を層とする層別ログランク検定により行う。優越性検証には非劣性検証の際と等しい有意水準を用いる。参考として全登録例を対象とした解析も行う。

全生存曲線、全生存期間中央値、年次全生存割合等の推定は Kaplan-Meier 法を用い、Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を求める。治療効果の推定値として、施設及び組織型以外の割付調整因子を層とした Cox 回帰を用いて群間の治療効果を表すハザード比とその 95%信頼区間を求める。必要に応じて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

「2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示された背景に基づき、これまでの研究から期待される全脳照射群、定位放射線照射群の生存期間中央値を下表に示す。

全脳照射群 生存期間中央値(月)	定位放射線照射群 生存期間中央値(月)	定位放射線照射群において 許容される生存期間中央値の差(月)
8~10	8~10	全脳照射群- 2.5

「2.4.3.患者集積見込み」で示した脳腫瘍研究グループの症例登録見込みより、年間100例程度の登録が可能と考えられる。IRB 承認に時間がかかる事も考慮し、登録3年、追跡1年としてサンプルサイズを計算する。

定位放射線照射が全脳照射に代わって標準的治療となるためには、生存期間中央値で全脳照射を 2.5 か月以上下回ってはならない。この場合、定位放射線照射群の全脳照射群に対する非劣性の検証に必要な1群あたりの症例数は片側有意水準 $\alpha=0.05$ として以下のようになる。

定位放射	全脳照射群生存期間中央値(月)
------	-----------------

線照射群 期待中央 生存期間 (月)	8 (許容ハザード比 1.455)			9 (許容ハザード比 1.385)			10 (許容ハザード比 1.333)		
	検出力								
	75%	80%	85%	75%	80%	85%	70%	75%	80%
8	86	99	115						
9				118	135	157			
10							155	178	207

全脳照射群の生存期間中央値が8か月、9か月、10か月である場合、生存期間中央値で2.5か月短くなるということは、定位放射線照射群の全脳照射群に対するハザード比でそれぞれ1.455、1.385、1.333に対応する。定位放射線照射群の全脳照射群に対するハザード比 ≤ 1.455 ではこの試験の非劣性の許容域として大きすぎると考えられるため、許容域は定位放射線照射群の全脳照射群に対するハザード比 ≤ 1.385 とする。以下の表に示すように、全脳照射群の生存期間中央値が8か月、9か月、10か月である場合、このハザード比による許容域の上限1.385は定位放射線照射群が全脳照射群に比べて生存期間中央値でそれぞれ2.22か月、2.50か月、2.78か月短くなることに対応する。

全脳照射群生存期間中央値(月)	許容域の上限1.385に対応する生存期間中央値(月)	許容域の上限との差(月)
8	5.78	-2.22
9	6.50	-2.50
10	7.22	-2.78

検定にはハザード比を用いるので定位放射線照射群の全脳照射群に対するハザード比 ≤ 1.385 を許容域として全脳照射群の生存期間中央値が8か月、9か月、10か月である場合に必要な1群あたりの症例数は片側有意水準 $\alpha=0.05$ として以下のようになる。

定位放射線照射群 期待中央 生存期間 (月)	全脳照射群生存期間中央値(月)								
	8			9			10		
	75%	80%	85%	75%	80%	85%	75%	80%	85%
8	114	130	152						
9				118	135	157			
10							121	139	162

表の網掛け部分(1群あたり135例以下)を見ると、定位放射線照射群の成績と全脳照射群の成績が同等と期待される場合には、全脳照射群の生存期間中央値が8か月、9か月、10か月である場合にそれぞれ検出力約80%を確保できる。

本試験の期待イベント数は、片側 $\alpha=0.05$ 、検出力80%、全脳照射群と定位放射線照射群共に生存期間中央値9か月、定位放射線照射群の全脳照射群に対するハザード比 ≤ 1.385 を非劣性の許容域として、2群(A・B群)併せて234である。

以上の考察により、登録期間3年、追跡期間1年、予定登録数を2群合わせて270例とする。

12.3. 中間解析と試験の早期中止

12.3.1. 中間解析の目的と時期

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを評価し登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で中間解析を行う。試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。中間解析は、試験の予定登録数の1/2に対応する135例の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初のモニタリングのデータを用いて行う。原則として中間解析中も登録は停止しない。

12.3.2. 中間解析の方法

試験全体の α エラーを名義水準に保つために、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、primary endpointである全生存期間に関して、定位放射線照射群の全脳照射群に対する非劣性検証における統計的有意性を調べる。 α 消費関数としてO'Brien & Flemingタイプを用いる。「12.1 主たる解析と判断規準」と同様に、全生存期間で定位放射線照射群の全脳照射群に対する非劣性が証明できた場合にのみ、定位放射線照射群の全脳照射群に対する優越性の検証を行う階層的な手順により複数

の検定を行った場合には多重性の問題が生じないため、1回の中間解析において2つの検定(非劣性の検証と優越性の検証)を行うことに対する多重性の調整は行わない。

解析はデータセンターで行う。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を行い、中間解析レポートを作成する。

中間解析の結果、定位放射線照射群の全脳照射群に対する全生存期間の非劣性が証明され、さらに優越性も証明された場合は、原則として試験を中止(有効中止)する。

中間解析時点においては、定位放射線照射の有用性を示す secondary endpoint に関するデータが十分に収集されない可能性があるため、定位放射線照射群の全脳照射群に対する全生存期間の非劣性が証明されたとしても、更に全生存期間の優越性が証明されない場合には試験を中止せずに継続する。

定位放射線照射群の全脳照射群に対するハザード比の点推定値が許容域(ハザード比 1.385)を超えて上回る場合(定位放射線照射群の全生存期間が許容範囲を超えて劣る場合)には、検定による判断を行わず、最終解析時点で統計的有意差が得られる見込みを含めて総合的に試験中止の可否を検討することとする。

secondary endpoint を試験中止に関する判断基準としては用いないものの、最終解析時に実際に結果を提示することが可能であるか判断することを目的に中間解析においても secondary endpoint の解析を行う。

12.3.3. 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、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、会議により試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

ただし、効果・安全性評価委員会委員のうち、当該グループのメンバーは審査には加わらない。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はできない。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表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「試験中止許可願い」または「プロトコル改訂願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

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

試験中止となった場合、その後の追跡期間は最終登録から1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 endpoint の解析は探索的であるので、多重性の調整は行わない。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という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、有害事象は原則として定期モニタリングの項目とする(「13.1. 定期モニタリング」参照)。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 の正確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 PS(ECOG)非悪化割合、MMSE 非悪化割合であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ解析する。Secondary endpoints の解析では endpoint 間での多重性の調整は行わない。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。PS(ECOG)非悪化割合、MMSE 非悪化割合は、いずれも転移性脳腫瘍によって発生しているもしくは今後発生するであろう神経症状の改善・維持を表す endpoint であり、定位放射線照射群が全脳照射群を上回ることを期待する。PS(ECOG)非悪化割合、MMSE 非悪化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。

12.5. 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に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、プロトコー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、効果・安全性評価委員会、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、グループ代表者の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG データセンター、JCOG 代表者に提出する。

効果・安全性評価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

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言(日本医師会:<http://www.med.or.jp/wma/>)
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
:<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)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、割付など)

4) プロトコール治療の内容

治療法、治療周期、プロトコール治療全体の期間など。

5) プロトコー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。

6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について

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。

7) 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。適応外使用の場合はその負担に関
することの説明。

8) 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、毒性など。
代替治療を選択した場合の利益と不利益。

9) 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思われる利益と被る可能性のある不利益。

10) 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などを直接閲覧すること」など
監査の受け入れに関する説明。

11) 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。

12) 人権保護

氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること。

13) 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。

14) 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へ知られることはない。

もし誤って患者氏名が伝えられた場合には、記録媒体に寄らず、破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

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、かつ二次がんなど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、電子媒体のいかににかかわらず、患者登録時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. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り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(プロトコール)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ールを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコールとして改正もしくは改訂を行うため、施設 IRB からプロトコール本文の修正依頼があった場合は、施設コーディネーターは研究事務局に相談すること。

13.5.2. 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. プロトコールの内容変更について

13.6.1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行(activation)に先だつて「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。

JCOG では、臨床試験審査委員会承認後のプロトコー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、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いとは下記のとおり。

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。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当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。
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。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・安全性評価委員長への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。
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などの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。
配布前にグループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。
カバーページへの記載は不要である。

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。

13.6.3. 記録用紙の修正(9.1.3を再掲)

試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリ分類等の不備が判明した場合、「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ記録用紙の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で記録用紙の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない記録用紙の修正は JCOG としてはプロトコル改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

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、かつプロトコー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であり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは行わない。

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。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、施設研究責任者は定期モニタリングレポートで指摘された問題点の改善に努める。

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 プロトコール治療中/治療完了の別、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 プロトコール逸脱:群/施設
- ⑧ 全生存期間: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

本試験の対象は予後が非常に悪い対象ではあるが、放射線治療による治療関連死は通常の化学療法に比べて少ないことが予想される。そのため、本試験の有害事象の許容範囲は両群とも治療関連死が3%以下とする。それぞれの群で治療関連死が4例を超えた場合、最終的な治療関連死割合が3%を超えることが明らかであるので、効果・安全性評価委員会に試験継続の可否について審査を依頼する。また、治療関連死が発生した場合は1例毎に詳細な検討を行う。