

9. データ収集

9.1. 記録用紙(Case Report Form:CRF)

9.1.1. CRF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、登録後 2 日以内にデータセンターへ送付す |
| | る(郵送、FAX、または手渡し) |
| 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、試験開始前にあらかじ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>) からダウンロードして入手することができる。
- ・「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 CRF が郵送される。登録後 1 週間経過しても届かない場合、あるいは CRF を紛失・破損した場合は、データセンターに電話などで連絡し、再発行を依頼すること。
- ・「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. CRFの送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送あるいは手渡しにてデータセンターに提出する。登録時、電話登録した場合に提出する登録適格性確認票は、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信も可とする。また、FAX 登録した場合にデータセンターから施設へ送付する登録確認通知は、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. CRFの修正

試験開始後に、CRFに必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリ分類等の不備が判明した場合、「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。CRF の修正に関する医療機関の長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・品質保証に関するもの

9.2.1. 放射線治療支援センター（RSC）へ送付する用紙・資料の種類と提出期限と送付先

- 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

〒111-0052 東京都台東区柳橋 1-1-15 浅草橋産業会館柳橋タウン 408 号
 特定非営利活動法人 放射線治療支援センター宛

提出資料は、患者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、放射線治療支援センター宛に送付する。

送付先がデータセンターとは異なるので注意する。

※提出資料は、各施設のポリシーに従い患者名などの個人識別情報をマスクすること。

放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れは下図 9.2.1. のとおりである。

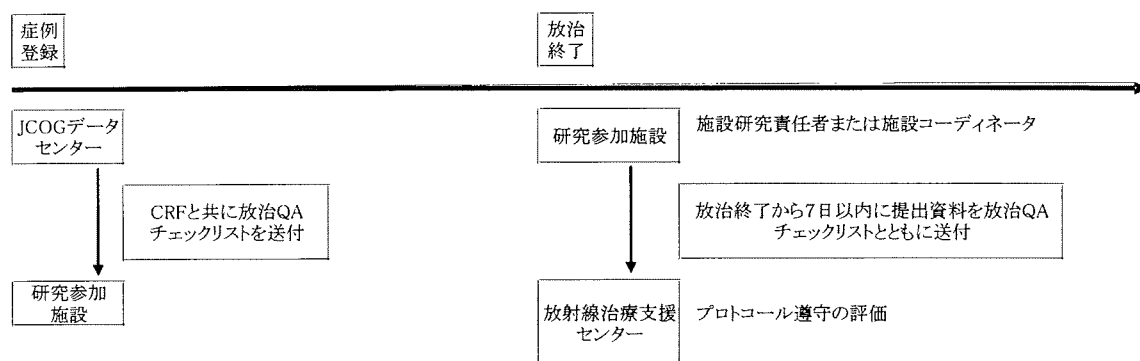


図 9.2.1. 放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れ

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 (平成 16 年厚生労働省告示第 459 号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>) に基づく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、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する。

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する。

(「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)

※登録後、プロトコール治療未施行で死亡した場合は、急送報告の対象とはしない。ただし、登録時の適格性の検討など必要な評価はモニタリングにて適切に行うこと。

② 予期されない Grade4 の有害事象

「7. 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 Grade 4 の有害事象。

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

①～④のうち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から 31 日以降の死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当する。明らかな原病死は該当しない。

② 予期される Grade 4 の非血液毒性 (CTCAE v3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7. 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 Grade 4 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する。

③ 予期されない Grade 3 の有害事象

「7. 予期される有害反応」に記載されていない Grade 3 相当の有害事象

④ その他重大な医学的事象

10.1.1. の①②、10.1.2. の①～③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。永続的または顕著な障害 (MDS、二次がん等を除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。

※MDS、二次がん等は通常報告の対象とせず、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

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「JCOG AE/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 送付および電話連絡を行う。

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、有害事象発生を知ってから 15 日以内に両者を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、原則として、剖検報告書も速やかに送付すること。

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

研究事務局は研究代表者に報告し相談の上、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ってから 15 日以内に効果・安全性評価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」に研究事務局/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。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 Grade 4 の非血液毒性については、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。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

研究事務局/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欄等に明記する。

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ガイドライン」に記述された手順、およびその他 JCOG 運営委員会で承認された手順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 CTCAEv3.0 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 Grade 3 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ジック検定により行う。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. 患者登録見込み」で示した脳腫瘍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 (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 1 群あたりの症例数は片側有意水準 $\alpha=0.05$ として以下ようになる。

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		
	検出力								
	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。

第 3 回改訂による変更

当初予定していた登録期間に実際に登録された症例は 86 例と予定の 32%であった。登録数確保のため研究期間中に行った 2 度のプロトコル改訂により、直近の 1 年では、年 60 例の登録が得られており、登録期間を 3 年延長することにより予定登録症例を達成できるものと判断され、登録期間延長を行った。

予定登録数： 各群 135 例、両群計 270 例

登録期間： 6 年、追跡期間： 登録終了後 1 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

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 主たる解析と判断基準」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。

12.4.1.0.1.1. 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(「14.1. 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、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（付表）および臨床研究に関する倫理指針（平成16年厚生労働省告示第459号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>）に従って本試験を実施する。

本プロトコールでの「医療機関」は、上記指針における「臨床研究機関」に対応する。

13.2. インフォームドコンセント

13.2.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書（付表の説明文書または医療機関で改変を加えた説明文書）を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

1. 医療機関の長の諮問機関である倫理審査委員会（IRB: Institutional Review Board）で審査された結果を基に、当該医療機関の長が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合
 2. 医療機関の長の諮問機関である倫理審査委員会（IRB: Institutional Review Board）で審査された結果を基に、当該委員会から、申請した研究者宛に発行された承認文書が得られた場合
- 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、およびそれらが生じた際の対処法に関する説明
 - 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
 - 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) 予想される利益と可能性のある不利益について
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明
 - 10) 病歴の直接閲覧について
「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など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
氏名や個人情報等は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、医療機関の研究責任者、試験の研究代表者（または研究事務局）

の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明

15) 放射線治療の品質管理・品質保証活動における診療情報の参照について

治療内容などの品質管理・品質保証活動に必要な診療情報が、医療機関外の医療関係者により参照されること

13.2.2. 同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載があることを確認する。

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. 個人情報の保護と患者識別

JCOG は、個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、「JCOG プライバシーポリシー」を定め、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。詳細については、JCOG ホームページ (<http://www.JCOG.jp/>) 参照。

13.3.1. JCOG が従うポリシー、法令、規範

JCOG は JCOG 研究を行うにあたり原則として、「JCOG プライバシーポリシー」の他、以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。

- ・ 個人情報の保護に関する法律(平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正:平成 15 年 7 月 16 日法律第 119 号)
- ・ ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)
- ・ 臨床研究に関する倫理指針(平成 15 年 7 月 30 日制定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、厚生労働省告示第 459 号)

13.3.2. 個人情報の利用目的と利用する項目、および利用方法

1) 利用目的

JCOG では、基本理念「最善の治療法をより多くの患者へ提供すること」に従い、「臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけでなく治療終了後も長期間にわたり患者個人を特定して調査を行うこと、および取得した情報を適切に管理すること」を目的として、患者の個人情報を利用する。

2) 利用する項目

JCOG が患者の同意や照会のために最低限必要と考え、利用する項目は下記のとおりとする。

患者 ID(カルテ番号)、生年月日、イニシャル、病理検体番号(必要時)

すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報が参加医療機関からデータセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、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。

3) 利用方法

患者の個人情報および診療情報は、各種 CRF に医療機関の研究者が記載し、原則として郵送あるいは手渡しのいずれかの方法でデータセンター宛に提出することにより収集する。ただし、迅速な連絡が必要となる患者登録に限り、電話あるいは FAX を利用する。

その他、収集した情報の正確性の確認のため、データセンターと医療機関の研究者間で各種 CRF の写しをやりとりする場合は、郵送あるいは手渡しに限定する。

なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

13.3.3. データの二次利用について

本試験で得られたデータについては、JCOG の該当する委員会（プロトコール審査委員会など）の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用（メタアナリシスなど）することがあり得る。

13.3.4. 安全管理責任体制

プライバシー保護管理責任者およびプライバシー保護担当者を定め、個人情報の利用に当たっては情報流出のリスクを最小化すべく各種安全管理対策を講じる。

13.3.5. 患者情報の開示等に対する対応

患者本人より JCOG が保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の医療機関の研究者（施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医）とする。

13.3.6. 一般的な問い合わせおよび苦情の受付

プライバシーポリシーに関する一般的な問い合わせや苦情は、下記にて、郵便、電子メール、FAX のいずれかの方法で受け付ける。

問い合わせ窓口： JCOG データセンター プライバシー保護担当
 郵送先 : 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 国立がんセンター
 E-mail : JCOG_privacy@ml.JCOG.jp
 FAX : 03-3542-3374

13.4. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコールを遵守する。

13.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認

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、本プロトコールおよび患者への説明文書を用いて試験を実施することが、各医療機関の承認を得なければならない。

承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

なお、患者への説明文書は、臨床試験についての諸要件から逸脱しない範囲において医療機関毎に改変を加えたものを当該医療機関の承認を得て用いることができるが、プロトコールについては医療機関毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコールを用いる。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、医療機関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。説明文書を医療機関の指示等により改変した場合は、改変した説明文書を研究事務局とデータセンターに送付する。研究代表者/研究事務局は、施設での改変（削除や内容変更）が不適切と判断した場合、施設研究責任者/施設コーディネーターを通じて医療機関に再検討を依頼することができる。

13.5.2. 各医療機関の承認の年次更新

本プロトコールおよび患者への説明文書の各医療機関の審査承認の年次更新の有無は各参加医療機関の規定に従う。JCOG として各医療機関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）に先だって「プロトコール改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、

プロトコール改訂手続き不要とする。

JCOG では、プロトコール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」とする。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。定義と取り扱いは下記のとおり。

1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険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ールの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関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。

プロトコールのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

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ールの変更。効果・安全性評価委員長の承認を要する。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。

医療機関の承認については各医療機関の取り決めに従う。

プロトコールのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。

配布前にグループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前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。

プロトコールのカバーページへの記載は不要である。

13.6.2. プロトコール改正/改訂時の医療機関の承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本プロトコールまたは患者への説明文書の改正がなされた場合、改正されたプロトコールおよび説明文書は各医療機関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、各医療機関の承認を要するか否かは各医療機関の取り決めに従う。

改正に対する承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

13.6.3. CRF の修正 (9.1.3.を再掲)

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

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 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実施しない。

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、群/施設別
- ②適格性：不適格例/不適格の可能性のある患者：群/施設
- ③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。

14.1.3. プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、放射線治療、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則としてあらかじめ、もしくは試験開始後にデータセンターと研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」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、かつ以下の複数項目に該当するプロトコー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。

違反の例

- ・ 比較試験において割り付け群以外の群の治療を実施
- ・ プロトコール治療中に他の抗がん剤や併用禁止治療を併用(薬剤、放射線治療、外科切除)
- ・ 複数の患者で継続的に治療レジメン中の特定の薬剤の投与を行わなかった
- ・ 大幅な過量投与 など

2) 逸脱 deviation

1) の違反にも、3) の許容範囲にも該当しない逸脱。

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

モニタリングレポート 検討時に以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱(望ましくないもので減らすべきもの)
- ② 逸脱(やむを得ない)・積極的に減らすほどではないもの
- ③ 逸脱(臨床的に妥当)・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの

* 逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一に優先されるため、プロトコールの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合は上記③「逸脱(臨床的に妥当)」と記録される。臨床的に妥当な逸脱が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコールの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコール改訂を検討する必要がある。

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、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。

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、医療機関の承認文書の確認、患者同意文書の確認、CRF 記入データとカルテとの照合（原資料の直接閲覧）などを監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って作成した標準業務手順書（SOP）に従って行う。

なお、各施設の監査結果は、監査報告書の JCOG 監査委員会審査結果とともに、当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、当該試験の研究事務局と研究代表者、当該グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 代表者に報告される。必要に応じて当該グループの研究者や JCOG 運営委員会にも報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

14.3. 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治療終了後の段階で、放射線治療規定の遵守に関する評価を行う。この評価は各施設での実際の治療がプロトコル規定に従って行われたかどうかを確認するとともに、その後に登録される患者の治療にフィードバックすることを目的とする。

評価は「9.2 放射線治療品質管理・品質保証に関するもの」で規定した送付資料を用いて、放射線治療研究事務局が放射線治療支援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「放治 QA チェックリスト」で用いる個人識別情報は「13.3 個人情報の保護と患者識別」に従って取り扱う。送付用紙・送付資料・電子化された資料のコピーは、放射線治療支援センターで保管され公開されることはない。評価の結果は当該施設の施設放射線治療責任者、JCOG 放射線治療委員会に報告され、放射線治療委員会を通じて、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. 登録施設外での放射線照射を許容することについて

JCOG では、患者の治療を、当該患者の登録を行った施設以外の施設で行うことは許容されていない。これは、単純な治療方法の違いではない部分に施設間差がある場合に、他の施設での治療を行うかどうか施設内で両群間のバランスがとれないとバイアスを生じることが理由の一つである。例えば、割付後の患者の状態・背景に基づいて、治療施設を選択する場合（例えば細かいフォローアップが行われる施設で試験治療群が治療されるような場合）にはどちらかの群に有利なバイアスが生じることが容易に予想される。

しかし、本試験においては、以下の理由によって放射線照射を割り付け以外の施設で行うことを許容する。

- 1) 定位放射線照射を利用可能な施設は少ない上に、定位放射線照射を単独で行っている専門施設も多い。そのため、手術と定位放射線照射、全脳照射のすべてが可能な施設のみに限定すると施設数が非常に限られてしまい、本試験が実施不可能となる。
- 2) 実際の臨床でも、手術を行った施設から、定位放射線照射の専門施設などに定位放射線照射のみを依頼するケースが多い。また、手術と定位放射線照射のみ行うことが可能で、全脳照射を他の施設に依頼する場合もある。
- 3) 放射線照射は数日から最大 3 週間で終了するため、手術やその後の follow up を含めた治療の大部分は当該患者の登録を行った施設で行われるために、施設間差による影響を最小限にする事が可能と考えられる。

具体的方法

本試験に参加する施設を以下の 4 つの種類に分類する。

(S:定位放射線照射、W: 全脳照射、R: 手術およびフォローアップ)

- ・ S 型の施設 (定位放射線照射のみ可能)
- ・ SR 型の施設 (定位放射線照射+手術・フォローアップが可能)
- ・ SWR 型の施設 (定位放射線照射+全脳照射+手術・手術・フォローアップが可能)
- ・ WR 型の施設 (手術・フォローアップ+全脳照射が可能)

地域ごとに「S を含む 1 施設 (S、SR、SWR)」+「WR 型の 1〜数施設」で 1 つのブロックを作成する。例えば以下ようになる。

SWR 型の施設の場合は単独で 1 ブロックを形成しても良い。

ブロック I: X 大学 (SWR 型)、Y 大学 (WR 型)

ブロック II: H センター (SWR 型)、I 大学 (WR 型)

ブロック III: N 病院 (SR 型)、S 大学 (WR 型)

ブロック IV: H 大学 (SWR)

患者登録は手術を行った施設 (R を含む施設、SR 型 or WR 型 or SWR 型) から行い、自施設に定位放射線照射がない場合はブロック内の定位放射線照射の可能な施設 (S を含む) に紹介し照射を行う。SR 型の施設に関しては、予め決められた単一の施設 (WR 型) に紹介し全脳照射を行う。いずれの場合も、フォローアップは当該患者の登録を行った施設で行う。

15.2. 附随研究

本研究では附随研究は計画されていない。