

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

本試験では、放射線治療品質管理を行う。送付用紙・資料および提出期限は以下のとおりとする。「放治 QA チェックリスト」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。

- ・ 送付用紙—「放治 QA チェックリスト」
- ・ 送付資料—1)~5)をデジタルデータとして 1 枚の CD で提出する。
 - 1) 放射線治療照射録(毎日の治療記録、照射方向、エネルギー、照射野サイズ、モニターユニット値算出のため各種係数、不均質補正の有無が記録されたプランサマリー等)のコピー
 - 2) 各治療計画毎の照準写真(リニアックグラムあるいは EPID)のコピー
 - 3) 電子線使用時は、照射野を示す照射部位の写真
 - 4) X 線シミュレーション写真または DRR 画像、BEV 画像のコピー
 - 5) 評定基準点を含むアイソセンター面およびその頭側および尾側 5 cm に相当するスライスの線量分布図のコピー

※ 各データは JPEG(jpg)形式で提出する。

※送付するデータ、写真には患者氏名、カルテ番号、イニシャルなど、個人が特定できる情報が含まれないように留意する。放射線治療支援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。

- ・ 提出期限—放射線治療終了日を含めて 7 日以内

- ・ 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

※提出資料は「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。送付先がデータとは異なるので注意する。

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

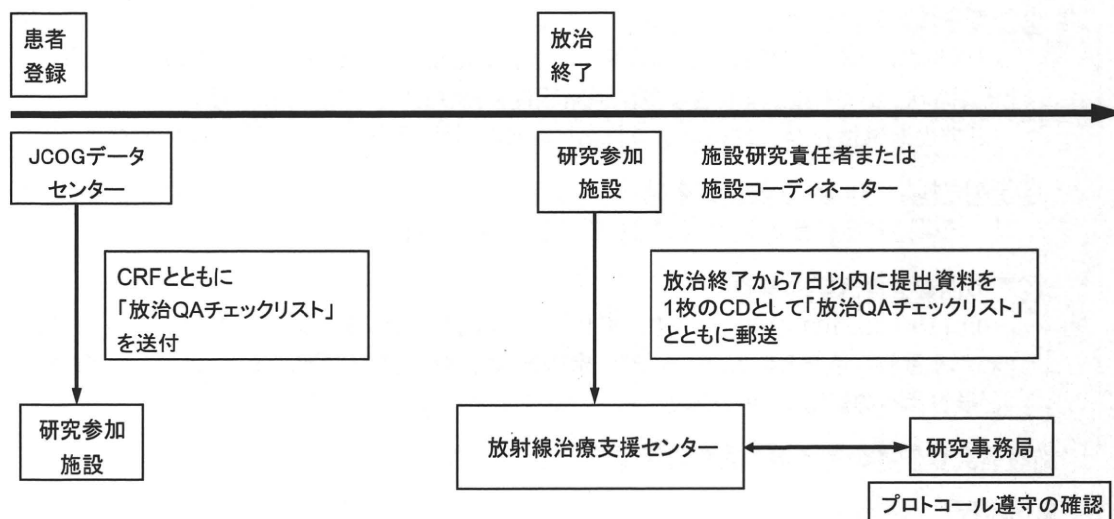


図 9.2.1. 放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れ

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20年厚生労働省告示第415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

MDS、二次がん等は有害事象報告の対象とせず、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。

10.1.1. 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 day 0 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Grade 4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*

「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。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v3.0における血液/骨髄区分以外の有害事象を指す。

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。

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は、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 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 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 有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、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、剖検報告書も添付すること。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、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、原則として、剖検報告書も添付すること。

10.2.3. 医療機関の長に対する報告

急送報告または通常報告の対象となる有害事象（「予期されない Grade 3 の有害事象」を除く）である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表者/研究事務局を通じて効果・安全性評価委員会に報告され審査される予定であることを添える。

10.2.4. その他の報告先に対する報告

本試験に適用される規制により義務づけられている次の報告等は、各医療機関の規定に従って各施設の責任において適切に行う。

医薬品・医療機器安全性情報の報告:

薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項に基づき、報告の必要があると判断した情報を厚生労働大臣に報告する。

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・手渡しのいずれか）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、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、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 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 有害事象報告書」および「JCOG 有害事象詳細報告書」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）などを記載した意見書を添える。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。

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（電子メール可）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（電子メール可）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のグループ検討結果報告欄等に明記する。

10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応

本試験の参加施設の施設研究責任者は、研究事務局/研究代表者の指示に従って対応する。また、当該有害事象が急送報告または通常報告の対象となる有害事象(「予期されない Grade 3 の有害事象」を除く)である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。

10.5. 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可否を含む今後の対応について研究代表者、研究事務局、グループ代表者、グループ事務局、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、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

本試験では腫瘍の効果判定を行わない。

11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリングや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、定期モニタリングや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集団を「全治療例」とする。

定期モニタリングや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、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。最終解析においては治療非施行例を全治療例に含めない。

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（電話連絡による生存確認も可）。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. 患側乳房内無再発生存期間

登録日を起算日とし、患側乳房内再発と診断された日、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか早い方までの期間。全適格患者を対象とする。

- ・ 遠隔転移や二次がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、患側乳房内再発あるいはあらゆる原因による死亡のいずれかが観察されるまで患側乳房内無再発生存期間とする。
- ・ 本試験では、原発巣の残存病変から生じた再発と同側乳房内の他領域に異時性に発生した多発がんとの区別が困難であるため、同側乳房内に発生した病理組織学的に上皮性悪性腫瘍と診断されるすべての病変を乳房内再発とする。乳房内再発の診断には生検病理診断を必須とし、生検施行日をもってイベントとする。
- ・ 患側乳房内再発が確認されていない生存例では、患側乳房内再発がないことが確認された最終日（最終無再発生存確認日：入院中では調査日、通院治療中は最新の外来受診日、最新の検査受診日のうちもっとも新しい日）をもって打ち切りとする。（画像検査や生検による無再発の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無再発確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで再発や無再発についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする）。

11.3.3. 無病生存期間(DFS:Disease-free survival)

登録日を起算日とし、再発と判断された日、二次がんの診断、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早い方までの期間。全適格例を対象とする。

イベント	イベント日
①あらゆる原因による死亡	死亡日
②患側乳房内再発	生検施行日
③遠隔再発(所属リンパ節再発を含む)	理学所見、生検、画像診断のいずれかで再発と診断した日
④画像診断検査、組織学的検査で確定できない原病の増悪	臨床的増悪と判断した日
⑤二次がん(上皮内癌や粘膜内癌を除く、あらゆる重複がん、多発がん)	理学所見、生検、画像診断のいずれかで二次がんと診断した日

- ・「再発 relapse」は、画像診断で確認できるものと、画像診断検査で確認できない病状の増悪による再発の判断(臨床的再発)の両者を含む。画像診断にて再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を再発日とし、臨床的再発の場合は臨床的判断日を再発日とする。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認した検査日または病状の増悪の臨床的な判断を行った日をもって再発とする。
- ・本試験では、原発巣の残存病変から生じた再発と同側乳房内の他領域に異時性に発生した多発がんとの区別が困難であるため、同側乳房内に発生した病理組織学的に上皮性悪性腫瘍と診断されるすべての病変を乳房内再発とする。
- ・再発とも二次がんとも判断されていない生存例では、再発も二次がんもないことが確認された最終日(最終無病生存確認日:入院中では調査日、通院治療中は最新の外来受診日、最新の検査受診日のうちもっとも新しい日)をもって打ち切りとする(画像検査や検体検査による無病確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無病確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで再発や二次がんの有無についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- ・毒性や患者拒否など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。
- ・再発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「確定」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再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。
- ・再発や二次がんの確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床再発や二次がんと診断した場合もは臨床診断日を、臨床再発や二次がんを診断し得ず生検病理診断によって診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

11.3.4. 推奨治療期間達成割合

全適格例を分母とし、推奨治療期間内に予定された回数の照射を完了した患者を分子とする割合。予定照射回数と推奨総治療期間は、全乳房照射(総線量 42.56 Gy/16 回)の場合は 29 日以内、全乳房照射+ブースト照射(53.2 Gy/20 回)の場合は 33 日以内である。

11.3.5. 急性有害事象発生割合

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 CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版による、プロトコル治療開始後 90 日までの最悪の Grade の頻度を求める。不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセンターと協議の上決定する。

プロトコル治療開始日から 90 日以内の有害事象は、因果関係によらずすべて急性有害事象として収集、集計する。

- ・全身症状:発熱、疲労
- ・皮膚科/皮膚:皮疹:放射線皮膚炎-放射線、皮膚乾燥、色素脱失、色素沈着、掻痒症

- ・ 消化管: 悪心、嘔吐
- ・ 疼痛: 疼痛-胸部/胸郭-細分類不能、乳房、皮膚、四肢
- ・ 肺/上気道: 咳、呼吸困難、肺臓炎、肺線維症、胸水(非悪性)
- ・ 心臓全般: 心臓虚血/心筋梗塞、心膜炎

上記に記載された以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髓区分)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。

11.3.6. 遅発性有害反応発生割合

プロトコル治療開始日から 91 日以降の有害事象は、プロトコル治療との因果関係があり (definite, probable, possible のいずれか) と判断されるもの(有害反応)のみを収集、集計する。

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、下記の有害反応(毒性)についてそれぞれ CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版による全コース中の最悪の Grade の頻度を求める。不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセンターと協議の上決定する。下線の項目は遅発性有害反応評価規準表(表 8.3.1a、8.3.1b)に従って評価する。

- ・ 皮膚科/皮膚: 皮膚萎縮、皮下脂肪萎縮、皮膚乾燥、色素沈着、色素脱失、硬結、掻痒症、皮膚線条、毛細血管拡張症、潰瘍、皮膚科-その他(発汗低下)
- ・ 筋骨格/軟部組織: 線維化-深部結合組織、骨折、軟部組織壊死-胸郭
- ・ リンパ管: 浮腫: 四肢、浮腫: 体幹/生殖器
- ・ 肺/上気道: 咳、呼吸困難、肺臓炎、肺線維症、胸水(非悪性)
- ・ 心臓全般: 心臓虚血/心筋梗塞、心嚢液(非悪性)、心膜炎
- ・ 疼痛: 胸部/胸郭-細分類不能、乳房、皮膚、四肢

Primary endpoint である「Grade 2 以上の 3 年遅発性有害反応発生割合」は、予備調査との比較可能性を優先して、下線部の項目に関して各患者の治療開始後 3 年までに観察された Grade 2 以上の有害反応を生じた患者数を分子とした割合とする。ただし、下線部の項目以外の有害反応が発生していないことを担保するために、あらゆる Grade 2 以上の有害反応を生じた患者数を分子とした割合も参考として算出する。また、ブースト照射の有無による Grade 2 以上の有害反応の発生割合についてのサブグループ解析を行う。

上記に記載された以外の有害反応(毒性)については、血液毒性(血液/骨髓区分)以外の Grade 3 以上の有害反応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、特定の有害反応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。

11.3.7. 重篤な有害事象発生割合

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)を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象が 1 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。不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセンターと協議の上決定する。

- 1) プロトコル治療期間中、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) 最終放射線照射日から 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/骨髓区分の有害事象を除く)。

11.3.8. 乳房整容性増悪割合

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、以下の 1) と 2) の少なくとも一方の乳房整容性評価において、Grade がベースライン評価より 1 段階以上高くなった患者を分子とする割合。治療開始 1 年後、3 年後、5 年後の各時点における割合を求める。

追跡調査用紙では、毎回整容性評価と評価日が記入されるため、集計時点で、評価日が登録 1 年後、3 年

後、5年後に最も近かった整容性評価を、それぞれの時点の評価として扱う。

- 1) CTCAE v3.0 に準じた乳房整容性評価: 患側乳房の乳房整容性を評価する。
 - ・ 皮膚科/皮膚: 色素沈着、色素脱失
 - ・ 乳房: 乳房の変形、乳頭・乳輪の変型、乳房体積
- 2) 4-point scoring system による乳房整容性評価: 患側乳房と健側乳房の整容性を左右比較し、評価する。
 - ・ Excellent: ほとんど左右差がない
 - ・ Good: わずかな左右差がある
 - ・ Fair: 明らかに左右差がある
 - ・ Poor: 著しい変形がある(温存乳房として受け入れがたい変形)

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験では、全患者の登録終了後3年後を目途に行う primary endpoint の解析を中心とする解析を主たる解析とする。Secondary endpoints である全生存期間等の追跡期間は登録終了後5年間であるため、登録終了後5年経過時に最終解析を行う。

本試験の主たる解析の目的は、全乳房に対する短期照射法が十分な安全性を有するかどうかを評価し、日本の日常診療に短期照射法を導入できるかどうかを判断することである。

主たる解析では、primary endpoint である Grade 2 以上の遅発性有害反応発生割合について、グループでの検討を経て決定した全適格例を対象に、各被験者の治療開始後3年までに観察された Grade 2 以上の遅発性有害反応発生割合に基づいて「真の遅発性有害反応発生割合が、無効と判断する閾値遅発性有害反応発生割合 ($P_0=8\%$) 以上である」という帰無仮説 (H_0) の検定を有意水準片側 5% で二項分布に基づく正確な方法を用いて行う。対立仮説 (H_A) は「真の Grade 2 以上の遅発性有害反応発生割合が、安全性に問題ないと判断する期待発生割合 ($P_A=4\%$) 以下である」とする。帰無仮説が棄却され、試験治療の安全性に問題ないと判断された場合には、短期照射法を新たな標準治療のひとつと位置づける。

区間推定には二項分布に基づく正確な方法による 95%信頼区間を用いる。ただし、主たる解析においては片側 5% に対応する両側 90%信頼区間も提示する。

また、ブースト照射の有無による遅発性有害反応発生割合のサブグループ解析を実施する。サブグループ間の比較に際して検定を行う場合は Fisher's exact test を行うが、これらの解析は探索的なものであり、解釈に際して比較可能性が担保されていないものであることに注意が必要である。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、Grade 2 以上の3年閾値遅発性有害反応発生割合に関して、閾値有害反応発生割合を 8%、期待有害反応発生割合を 3-5%、 $\alpha = 0.05$ (片側)、 $\beta \leq 0.05 \sim 0.15$ (検出力 85%-95%以上) とし、二項分布に基づく正確な方法を用いる場合の必要被験者数は以下の表 12.2.1 のようになる。また、参考として $\alpha=0.025$ (片側) の場合の結果を表 12.2.2 に示す。現在の標準治療に係わる予備調査結果(「2.3.2.標準照射法の遅発性有害反応に関する予備調査」参照)も加味し、期待有害反応発生割合を 4%、検出力を 90% とし、必要適格症例数を 300 例とし、若干の不適格例を見込んで予定登録数を 310 例とする。

「2.4.4.患者登録見込み」より年間登録数は 420 例程度と見込まれるため、登録期間は 1 年とする。

主たる解析は、全登録例の遅発性有害反応の評価が終了する時期である登録終了3年後を目途に JCOG データセンターが行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会 JCOG 代表者に提出する。登録終了5年後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。

予定登録数: 310 例

登録期間: 1 年、追跡期間: 登録終了後 5 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を不要とする。

表 12.2.1 $\alpha=0.05$ (片側)の場合

期待有害反応発生割合	検出力		
	85%	90%	95%
5%	546	631	771
4%	285	300	403
3%	178	193	240

表 12.2.2 $\alpha=0.025$ (片側)の場合

期待有害反応発生割合	検出力		
	85%	90%	95%
5%	674	760	929
4%	351	411	485
3%	210	242	289

12.3. 中間解析と試験の早期中止

本試験の primary endpoint である Grade 2 以上の遅発性有害反応発生割合は発現頻度の低い毒性に係わるものであり、試験途中で実施する中間解析の結果に基づき主たる目的が達成されたかどうかを評価することは適当ではない。そのため、**本試験では中間解析を実施しない。**

ただし、試験治療が想定外に毒性の強いものであった場合には、被験者の登録を中止すること、あるいは本試験結果を早期に公表することが必要である。

前者については、本試験の primary endpoint は遅発性有害反応発生割合であり、少なくとも 91 日以上を観察が必要な endpoint であることに鑑み、予定登録期間が 1 年である本試験において登録を中止する目的で中間解析を実施すること、中間解析結果に基づき登録継続の可否を判断する規定を設けることは困難である。

後者については、登録終了後の追跡期間中に 3 年の追跡期間を待たずに、試験治療の毒性が許容できないものであることが判明することもあり得る。そのため、定期モニタリングの結果、主たる解析時に帰無仮説を棄却することが不可能であることが判明した場合(全適格例 300 例に対して、17 例以上の遅発性有害反応発生が観察された場合)には、結果を効果・安全性評価委員会に報告すると共に、3 年間の追跡期間を終える前に、速やかに試験結果を学会および論文にて公表することを検討する(「14.1 定期モニタリング」)。

なお、この場合であっても、3 年間の追跡および主たる解析、5 年間の追跡および最終解析は予定通り行う。

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。

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、急性有害事象発生割合、乳房整容性増悪割合であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする(「14.1.定期モニタリング」)。

急性有害事象発生割合は、現在の標準治療である標準照射法と比較して同程度であることを期待する。

乳房整容性増悪割合は、primary endpoint と同様に、1 回線量の増加によって標準治療に比して高くなる可能性があるが、標準照射法と比較して同程度であることが期待され、これが著しく高くないことを確認する。

区間推定は二項分布に基づく正確な方法による 95%信頼区間を用いて行う。安全性の secondary endpoints に関しても、ブースト照射の有無によるサブグループ解析を実施する。サブグループ間の比較に際して検定を行う場合は Fisher's exact test を行うが、これらの解析は探索的なものであり、解釈に際して比較可能性が担保されていないものであることに注意が必要である。

12.4.2. 有効性のsecondary endpointsの解析

Secondary endpoints のうち、有効性の endpoints は、全生存期間、無病生存期間、患側乳房内無再発生存期間、推奨期間内治療達成割合、である。本試験は有効性に関して群間比較を行うものでないことから、これらは安全性の secondary endpoints と同様、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」)。

全生存期間および無病生存期間は、患側乳房内無再発生存期間は、標準照射法と比較して同程度であることを期待する。

全生存期間、無病生存期間、患側乳房内無再発生存期間などの生存時間(time-to-event)期間に関するエンドポイントはKaplan-Meier法により生存曲線を推定すると共に、時点割合に関してGreenwoodの公式を用いて95%信頼区間を求める。推奨期間内治療達成割合の区間推定は二項分布に基づく正確な方法による95%信頼区間を用いて行う。

有効性の secondary endpoints に関しても、ブースト照射の有無によるサブグループ解析を実施する。サブグループ間の比較を行う場合は生存時間エンドポイントの場合はLogrank検定、Cox回帰モデルに基づくハザード比の推定を行い、割合に関するエンドポイントの場合はFisher's exact testを行うが、これらの解析は探索的なものであり、解釈に際して比較可能性が担保されていないものであることに注意が必要である。

12.5. 最終解析

登録終了後 5 年間の追跡期間終了後、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。

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、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、および 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、グループ代表者および JCOG データセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

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」(平成 20 年厚生労働省告示第 415 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。

なお、本プロトコールで「医療機関の承認」とは、以下のいずれかに該当する場合を指す。

1. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会(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. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会で審査された結果を基に、当該委員会が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合
- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
 - 2) 本研究が臨床試験であり、JCOG が実施する研究であること
 - 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) プロトコール治療の内容
放射線照射法、照射線量、照射回数、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
治療期間の短縮、医療費の軽減など
 - 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(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
※同意撤回とは、研究参加への同意の撤回(下記②、③)を意味し、プロトコール治療継続の拒否(下記①)とは区別すること。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかに JCOG データセンターに連絡すること。
 - ① 患者拒否: 以降のプロトコール治療継続の拒否(フォローアップは続ける)
 - ② 同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること
 - ③ (すべてのデータの研究利用を含む)同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること

- 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 の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、同意を得た日付の記載があることを確認する。

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、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省告示第 415 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 が患者の同定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 国立がん研究センター
 E-mail : JCOG_privacy@ml.JCOG.jp
 FAX : 03-3542-3374

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、本プロトコルを遵守する。

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ため、医療機関からプロトコ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

各医療機関における、本プロトコルおよび患者説明文書に対する審査承認の年次更新の要否については各医療機関の規定に従う。審査承認の年次更新が行われた場合であっても、JCOG としては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)に先だって「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。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。

JCOG では、プロトコル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」とする。また、プロトコ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 に実質的な影響を及ぼす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医療機関の承認を要する。

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 に実質的な影響を及ぼさ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。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を必須とする。

医療機関の承認については各医療機関の規定に従う。

プロトコ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。

プロトコ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ルまたは患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正されたプロトコルおよび説明文書は各医療機関の承認を得なければならない。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。

内容変更が改訂(改正ではない)の場合に、各医療機関の承認の要否については各医療機関の規定に従う。各医療機関の規定により改訂に対する承認が得られた場合は、承認文書の原本は施設コーディネーターが保管するがコピーのデータセンターへの送付は不要である。

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。

13.7. JCOG研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について

JCOG の研究に関わる研究者や JCOG 研究を支援する者の COI は以下のように管理する。

- 1) 施設研究責任者や施設コーディネーターなど参加施設での診療において JCOG 研究に関わる者の COI については、参加施設の医療機関の規定に従う。
- 2) 研究代表者や研究事務局、グループ代表者やグループ事務局など、JCOG 研究に中心的な役割をもって関わる者の COI については、JCOG COI 委員会が管理する。この他、JCOG の効果・安全性評価委員会などの委員や、個々の JCOG 研究に関わる JCOG データセンター/運営事務局スタッフの COI についても同様に管理する。

13.8. 補償について

本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

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 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、グループ代表者は各グループの会議で定期モニタリングレポートを配布して検討し、研究事務局、研究代表者、施設研究責任者は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、施設別
- ② 適格性:不適格例/不適格の可能性のある患者:施設
- ③ 治療前背景因子:全登録例
- ④ プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由:施設
- ⑤ プロトコル逸脱:施設
- ⑥ 重篤な有害事象:施設
- ⑦ 有害反応/有害事象
- ⑧ 全生存期間、無病生存期間、患側乳房無再発生存期間: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と定期モニタリングによるstopping rule

本試験の対象は、予後良好な患者群である。標準治療である標準分割照射法による乳房温存療法で患者を治療した場合の5年生存割合は85-95%と非常に高い割合が予想されるため、本試験のリスク許容度は低く抑えられるべきである。本試験では、最終的な治療関連死および皮膚、軟部組織、肋骨、肺、心臓全般における Grade 4 の有害事象発生割合は1%以下でなければならないと考える。しかし、これらは本試験の primary endpoint である遅発性有害反応であり、少なくとも91日以上観察が必要なエンドポイントである。本試験では予定登録期間が1年間であるので、遅発性有害事象を endpoint として登録を中止する目的での中間解析を実施すること、そして、その中間解析結果に基づいて登録継続の可否を判断する規定を設けることは困難である。そこで、本試験では中間解析を実施しないこととして、「12.3 中間解析と試験の早期中止」の項で先述したように、試験全体の安全性を担保する目的で、定期モニタリングにおける primary endpoint についての中止規準を設けることとする。

本試験の primary endpoint は遅発性有害反応発生割合であり、登録中もしくは登録終了後の追跡期間中に3年の追跡期間を待たずに、試験治療の毒性が許容できないものであることが判明することがあり得る。そのため、定期モニタリングの結果、主たる解析時に用いる帰無仮説である「真の遅発性有害反応発生割合が無効と判断する閾値遅発性有害事象発生割合($P_0=8\%$)以上である」を棄却することが不可能であることが判明した場合、すなわち、全適格例300例のうち、17例以上の遅発性有害反応発生割合が観察された場合には、結果を効果・安全性委員会に報告すると共に、3年間の追跡期間を終える前に、速やかに試験結果を学会および論文にて公表することを検討することとする。試験結果の公表を行う場合、研究代表者およびグループ代表者は効果・安全性評価委員会に「試験結果の早期公表許可願い」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結果の一部を早期公表することができる。

研究代表者は効果・安全性評価委員会の報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。

14.1.3. プロトコル逸脱・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、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」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。

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(例:年末年始による延期、機器故障など)
- 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(再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの)

* 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ルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。

3) 許容範囲(の逸脱) 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、研究事務局と研究代表者、グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 代表者に報告される。必要に応じて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

全登録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。

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. 乳房整容性の中央判定

乳房整容評価に関する中央判定を行う。

目的: 整容性評価に関する評価者バイアスを調査し、結果を施設評価者にフィードバックすることによって、整容性評価規準の客観性ならびに妥当性を担保する。

時期: 原則として年 2 回、研究グループの会議の際に行う。

対象: 登録日より 3 年後の整容性評価に関する CRF が回収されたすべての患者

方法: 整容性評価に用いたすべてのカラー写真(ベースラインならびに定期評価時)を用い、グループ代表者が指名する 2 名以上の評価委員により整容性評価の再判定を行う。評価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。

結果のフィードバック: 中央判定と施設判定の異なった症例は認められた場合には、研究グループの会議で、症例提示を行い評価者間の評価規準の統一を図る。

15.2. 附随研究

15.2.1. 乳房温存療法後の短期全乳房照射による急性有害事象および遅発性有害反応の発生に関与する遺伝子多型解析研究

本試験の附随研究として、血液検体を用いて乳房温存療法後の短期照射による急性有害事象および遅発性有害反応の発生とその重症度に関与する遺伝子多型、特に一塩基多型(single nucleotide polymorphism: SNPs)を明らかにする研究を計画している(「2.7.附随研究」参照)。

1) 使用検体: 患者血液

2) 研究目的

上記検体を用いて、遺伝子多型(SNPs)を探索的に解析し、乳房温存療法後の短期全乳房照射による急性有害事象および遅発性有害反応の発生とその重症度に関与する SNPs を明らかにする。

3) 研究(解析)方法

末梢血液(5 mL)から市販 DNA 抽出キットを用いて DNA の抽出を行い、放射線感受性遺伝子候補 190 遺伝子 1,300SNPs ならびにこれまで乳房温存療法の有害事象発生に関与すると報告されている遺伝子を対象として、SNPs タイピングを行う。

試料は研究期間終了後も、将来の研究のための資源として保管するが、それらを使用する場合はあらかじめその研究計画書を提出し JCOG プロトコル審査委員会および各参加施設の倫理審査委員会において審査される必要がある。

4) 研究実施施設

本試験の参加施設のうち、各倫理審査委員会で附随研究に関する承認が得られた施設。

5) 同意の取得

本附随研究のためには、解析に用いる検体(患者血液)の採取および使用に関する同意が必要である。そのため、本附随研究については、本試験の登録前または登録後に附随研究参加の同意を取得する。

6) 予想されるメリットおよびデメリット

本附随研究は、乳房温存療法後の短期全乳房照射による急性有害事象および遅発性有害反応の発生とその重症度に関与する遺伝子多型(SNPs)を探索的に解析するものである。本附随研究は遺伝子多型に関する研究であり、JCOG 研究として行われる試料解析研究のうち提供者の個体を形成する細胞に共通して存在し、その子孫に受け継がれ得るヒトゲノム及び遺伝子の構造又は機能を、試料等を用いて明らかにしようとする研究、すなわち「ヒトゲノム解析研究」の該当するため、その趣旨を踏まえた対応を行い、試料の提供者およびその家族への不利益を最小限に留めるよう配慮する。個人の識別につながる情報は、共同研究グループ匿名化番号管理者により管理され、連結した遺伝子多型解析結果が第三者に渡ることはない。もし、遺伝子多型解析結果が外部に漏洩することがあっても、提供者およびその家族に対する社会的差別や精神的苦痛などの不利益につながる可能性は極めて低い。

7) 研究体制

独立行政法人放射線医学総合研究所重粒子医化学センターゲノム診断研究グループとの共同研究として実施する。

8) 研究費用

厚生労働省科学研究費補助金「放射線治療期間の短縮による治療法の有効性と安全性に関する研究」班(加賀美班)の研究費ならびに、研究グループと放射線医学研究所との間の共同研究契約に基づく研究費により検体解析を含めた研究全体を遂行する。