

舌筋、舌骨舌筋、口蓋舌筋、茎突舌筋)を含む頸部軟部組織、舌骨下筋群、甲状腺、食道に浸潤する腫瘍

T4b 椎前間隙、縦隔に浸潤する腫瘍、または頸動脈を全周性に取り囲む腫瘍

3.2.3. N-所属リンパ節

※本試験の対象は網掛け部分

NX 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0 所属リンパ節の転移なし

N1 同側の単発性リンパ節転移で最大径が3 cm 以下

N2 同側の単発性リンパ節で最大径が3 cm をこえるが6 cm 以下、または同側の多発性リンパ節転移で最大径が6 cm 以下、または両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が6 cm 以下

N2a 同側の単発性リンパ節で最大径が3 cm をこえるが6 cm 以下

N2b 同側の多発性リンパ節転移で最大径が6 cm 以下

N2c 両側あるいは対側のリンパ節転移で最大径が6 cm 以下

N3 最大径が6 cm をこえるリンパ節転移

注: 正中リンパ節は同側リンパ節である。

3.2.4. M-遠隔転移

※本試験の対象は網掛け部分

MX 遠隔転移の評価が不可能

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

3.3. 病理組織分類

WHO 腫瘍組織学的分類(※本試験の対象は網掛け部分)

I. 上皮性腫瘍

A. 表層上皮性腫瘍

1. 乳頭腫

2. 異形性上皮および上皮内癌

3. 癌

a. 扁平上皮癌

b. 腺癌

c. 腺扁平上皮癌

d. 癌, 未分化

4. カルチノイド

B. 付属腺、唾液腺、涙腺の腫瘍

1. 腺腫

2. 癌

II. メラニン産生腫瘍

III. 歯原性腫瘍

IV. リンパ組織の腫瘍

V. 軟部組織腫瘍(悪性)

VI. 骨、軟骨腫瘍(悪性)

VII. その他の腫瘍(悪性)

VIII. 分類不能の腫瘍

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格とする。

4.1. 適格規準（組み入れ規準）

- 1) 登録前 28 日以内の喉頭ファイバーにより腫瘍の原発が声門であることが確認されている（原発が声門上部や声門下部の腫瘍は認めない）
- 2) 病理組織学的に扁平上皮癌と診断されている
- 3) 登録前 28 日以内の喉頭ファイバー所見と頸部造影 CT により、T1 または、声帯の運動制限のない T2 であることが確認されている(3.2.参照)
 - ※1 喉頭ファイバー所見の適格性については 2 名の医師により判定を行う。耳鼻科または頭頸部外科医が 1 名加わることとする。判定を行う 2 名のうち 1 名は参加施設の医師でなくても構わない。
 - ※2 2 名のうち 1 名は実際に喉頭ファイバーを行い、声帯運動制限の有無を含めて適格性の判定を行う。残り 1 名は喉頭ファイバー検査時の写真を用いて声帯運動制限以外の適格性の判定を行う。
 - ※3 T2 の場合には病変の主座が声門であること。
 - ※4 声帯の運動制限の評価は健側の声帯の動きとの比較で行う。
 - ※5 画像による記録が必要であるため喉頭鏡による診断は許容しない。
 - ※6 腫瘍が大きく気道閉塞を来すなど理由により、気管切開を要する病変は不適格とする。
- 4) 登録前 28 日以内の胸部 X-P(正面)および頸部造影 CT(5 mm 以下のスライス厚)で明らかなリンパ節転移がなく(N0)、遠隔転移を認めない(M0)。造影剤アレルギーや腎機能低下などの医学的理由が原因で頸部造影 CT ができない場合は単純 CT でも可。なお、登録前 28 日以内に胸部 CT の撮影を行っている場合には、胸部 X-P 検査を省略し、胸部 CT でリンパ節転移がないことと、遠隔転移を認めないことを確認した場合も適格とする。
- 5) 登録前に立てた治療スケジュールが以下の条件を満たす。ただし登録前にはどちらの群になるか不明であるので、1 週間の照射回数の上限を最大 5 回として、A 群の治療日程(T1:計 33 回、T2:計 35 回)を用いて治療スケジュールをたてる。
 - ① 祝祭日あるいは施設の事情を考慮して、推奨総治療期間内(T1では51日以内、T2では53日以内)に予定プロトコール治療が完遂できる。
 - ② 登録前に立てた治療スケジュールにおいて、治療期間内のどの連続する2週間でも8回以上の照射が行える。週あたりの照射回数は月曜日から始まる7日間で計算する。水曜日から治療を開始する場合は、翌週に祝日があれば最初の2週間の照射回数が7回以下となることがあるため、必ず8回以上となるよう治療スケジュールを立てること。なお、最後の2週間の実照射回数は7回以下となってもよい。
- 6) 登録時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下である
- 7) Performance Status (ECOG): 0~1
- 8) 喉頭に対する外科的手術(治療目的のラリngoマイクロサージェリー、レーザー切除術を含む)、頸部への放射線療法いずれの既往もない。ただし、診断目的のラリngoマイクロサージェリーや良性の声帯ポリープに対する切除術の既往は適格とする。
- 9) 他のがん種に対する治療を含めて、登録前 5 年以内に抗がん剤による化学療法の既往がない。ホルモン治療の既往は許容する。
- 10) 十分な臓器機能を有する(すべての検査項目は登録前 28 日以内の最新の検査値を用いる。登録日の 4 週前の同じ曜日の検査は許容する。)
 - i) 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
 - ii) ヘモグロビン $\geq 10 \text{ g/dL}$ (登録前 28 日以内に輸血を行っていないこと)
 - iii) 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - iv) 総ビリルビン $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
 - v) AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU}$
 - vi) ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU}$
 - vii) クレアチニン $\leq 3 \text{ mg/dL}$
- 11) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

4.2. 除外規準

- 1) 活動性の、細菌感染症および真菌感染症を有する。(38°C以上の発熱を有し、画像診断もしくは細菌学的

検査にて細菌感染が証明されている)

- 2) 活動性の重複がんがある(同時性重複がん、および無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし、局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内がん)および粘膜内がん相当の病変、UICC 分類(第6版)で病期 I の前立腺癌*、非浸潤性乳管癌は活動性の重複がんに含まない)。
* 病期 I の前立腺癌:T1a(触知不能、または画像では診断不可能な臨床的に明らかでない腫瘍で、組織学的に切除組織の5%以下に偶発的に発見される腫瘍)、N0、M0、G1(組織学的に高分化、軽度異型性を示すもの)をすべてみたすもの
- 3) 妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性。
- 4) 精神疾患、または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 5) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 6) リウマチを除く膠原病の治療歴がある、または治療を受けている。
- 7) インスリンの継続的使用により治療中またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
- 8) 血液透析を受けている。
- 9) コントロール不良の高血圧症の合併がある。
- 10) 重篤な心疾患、心不全、6か月以内の心筋梗塞、6か月以内の狭心症発作のいずれかの既往がある。

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要な事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票を FAX 送信する。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL:03-3542-3373

FAX:03-3542-3374

平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

研究事務局

古平 毅 (愛知県がんセンター中央病院放射線治療部)

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL:052-762-6111 FAX:052-752-8390

E-mail:109103@aichi-cc.jp

上記が不在などにより連絡がつかない場合には、

鹿間直人 (埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科)

〒350-1209 埼玉県日高市山根 1397-1

TEL:042-974-4111 (7105) FAX:042-984-4136

E-mail:nshikama0525@gmail.com

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 電話登録の場合、登録後 2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターへ送付する(郵送、FAX、または手渡し)。
- 3) 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって登録完了とする。
- 5) 登録完了後に「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。
- 6) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号、割付群)を採用する。
- 7) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたってデータセンターで A 群:標準分割照射法、B 群:加速照射法のいずれかに割り付ける。

ランダム割付に際しては、施設、T 因子(T1/T2)で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる（「14.1.3.プロトコル逸脱・違反」参照）。有効性を高める意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

6.1. プロトコル治療

A・B群共に登録後14日以内にプロトコル治療を開始する。

なんらかの理由で治療開始が登録後14日以降になった場合はその理由をCRFに記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコル治療を開始するか中止するかは担当医の判断によるが、開始した場合には「治療経過記録1 治療」用紙に、中止した場合には「治療終了報告用紙」に担当医の判断の理由についてその詳細を記載すること。

6.1.1. 放射線治療

1) 線量と分割法

A群 標準分割照射群

1回線量 2 Gy、1日1回、週5回とする。

T1: 総線量 66 Gy、計33回、総治療期間 45日間

T2: 総線量 70 Gy、計35回、総治療期間 47日間

B群 加速照射群

1回線量 2.4 Gy、1日1回、週5回とする。

T1: 総線量 60 Gy、計25回、総治療期間 33日間

T2: 総線量 64.8 Gy、計27回、総治療期間 37日間

2) 開始時期と照射スケジュール

① 放射線治療は月曜日から水曜日までに開始し、木曜日、金曜日からの開始は許容されない。水曜日から治療を開始する場合など、翌週に祝日があれば最初の2週間の照射回数が7回以下となることがあるため、必ず8回以上となるよう治療スケジュールを調整すること。

② 土日や祝祭日に伴って照射が行えない場合は、翌治療日に照射を順延し線量の調整は行わない。

③ 1日1回週5回の分割法を標準とし、1週間の最大照射回数は5回とする。

i) 標準分割照射群では治療回数が週5回未満である場合、土日や祝祭日の照射や、週に1回を限度として6時間以上間隔をあげ1日2回照射を行ってもよい。その場合も1週間の治療回数は5回までとする。

ii) 加速照射群では土日や祝祭日の照射は推奨されるが、1日2回照射は許容しない。

④ 登録前にたてる治療スケジュールでは祝祭日や施設の事情を考慮した上で、以下のA群の推奨総治療期間内に予定した回数の放射線治療が完遂できることを確認する。治療開始後は、両群において以下の推奨総治療期間内に予定した回数の放射線治療を完遂した患者をsecondary endpointsのひとつである推奨治療期間達成割合の分子とする（「11.3.7.推奨治療期間達成割合」参照）。推奨総治療期間内に治療が終了しなくてもプロトコル治療中止とはしない。

A群 標準分割照射群

T1: 推奨総治療期間51日間

T2: 推奨総治療期間53日間

B群 加速照射群

T1: 推奨総治療期間39日間

T2: 推奨総治療期間43日間

3) 放射線治療装置

以下のすべてを満たす装置を用いる。

① 3-6MV のX線発生装置

② Source Axis Distance (SAD)が100 cm以上

4) 標的体積(target volume)

① 肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)

GTVは喉頭ファイバーおよび画像検査により明らかに腫瘍が存在すると判断される領域の体積である。

② 臨床標的体積(clinical target volume: CTV)

T1: 声帯全体とする。

T2: 声帯全体と GTV + 1 cm の両者を含む範囲とする。

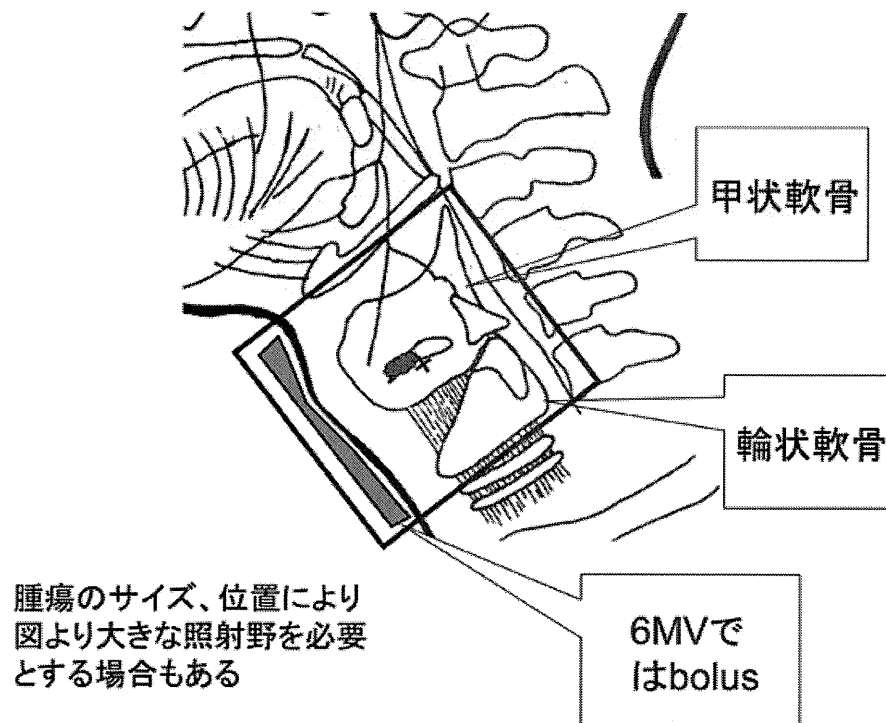
③ 計画標的体積(planning target volume: PTV)

上記CTVに患者固定再現性の誤差や生理的運動による移動を見込み、頭尾方向に0.5-1 cm、前後方向に0.5 cmを加えた範囲をPTVとする。

上記標的体積に整合性を保つように設定された典型的な照射野は下記の基準部位を含む矩形照射とする。

基準部位

- i) 上縁: thyroid notch 0.5 cm 上方
- ii) 後縁: 椎体前縁
- iii) 下縁: 輪状軟骨の下縁。ただし下方進展を伴う T2 病変では第 1 気管軟骨輪を含む
- iv) 前縁: 皮膚縁の 0.5 cm 前方



- 照射野は矩形照射野とし、ビームの中心軸は照射野中心とする。
- 照射野が 5 cm × 5 cm を下回らないよう配慮する。照射野の面積は 50 cm² を超えないこととする。
- なお、1 回の治療においては各門全てを照射する。2 門以上の照射において 1 回 1 門のみの照射は許容されない。治療は原則として均等荷重左右対向 2 門照射で開始し、PTV に 6.1.1 の 1) で規定された線量を投与する。左右対向 2 門照射では肩関節が照射野に重なるため線量分布が不良になる場合には肩を外した斜入 2 門照射を行う。これ以外の照射法の場合には事前に研究事務局と相談すること。

5) 線量分布計算

① 標的基準点

標的基準点は、均等荷重対向2門照射においては中心軸上の体厚中心点を、対向2門以外の2門以上の照射法の場合は中心軸上の各ビームの交点とする。標的深度はCTシミュレーションおよびCT画像を利用したX線シミュレーションのCT画像上の計測値とする。

② 標的内の線量均一性

背臥位で適切に頸部を後屈し、肩を降ろした体位にて照射野設定を行う。頸部の固定器具により再現性を図る。標的基準点を含む横断面(アイソセンター面)ではPTVへの線量が処方線量の95%以上107%以下となるように設定する。そのための補償フィルターやウェッジフィルター(ダイナミックウェッジを含む)の使用を推奨する。PTVへの線量が保障される範囲で披裂部への線量を低減することを許容する。

6MVのX線を使用する場合、以下の場合は皮膚表面または固定シェルの上に5 mm厚までのボークスをのせて照射を行うことを推奨する。

- i) 前連合に病変が及ぶ場合
- ii) 甲状軟骨の前面の皮下組織が5 mm以下でCTVの線量が不足する場合

③ 線量分布図、線量計算

CTに基づき、標的基準点を含む横断面(アイソセンター面)および披裂に相当する各々のスライスの線量分布図を作成する。また、モニターユニット値の算出にあたっては不均質補正を行わない。

6) 位置決め

CTまたはX線シミュレータによる位置決めを行い同時に位置決め写真を撮影する。治療装置による照準写真は治療開始時に必ず撮影し、その他は必要に応じて撮影する。なおEPID(Electronic Portal Imaging Device)による位置照合でこれを代用することも可とする。研究事務局による検討のため放射線治療照射録や線量分布図、リニアックグラムなど品質管理・品質保証活動に必要な資料は、照射終了後7日以内に、がん対策情報センターがん治療品質管理推進室に送付する。

7) リスク臓器-最大線量

脊髄 45 Gy

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

各群で予定した回数の放射線治療を終了した場合をプロトコール治療完了と定義する。

※ 推奨総治療期間内(6.1.1.2参照)に治療を終了した場合に加え、「6.3.1.プロトコール治療休止規準」に従ってプロトコール治療を休止し、3週間以内に治療を再開し、予定した回数の治療を終了した場合もプロトコール治療完了に含む。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) プロトコール治療無効と判断
 - ・治療開始後に原病の増悪が認められた場合
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - ① 放射線皮膚炎-放射線、声の変化を除くCTCAE v3.0のGrade 4の有害事象が認められた場合
 - ② 「6.3.1.プロトコール治療休止規準」に従ってプロトコール治療を休止し、3週間たっても治療を再開出来なかった場合
 - ③ 「6.3.2.プロトコール治療再開規準」に従ってプロトコール治療を再開した後、再び「6.3.1.プロトコール治療休止規準」に定める治療休止規準に該当した場合
 - ④ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・有害事象との関連が否定できない場合
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合
- 5) プロトコール治療中の死亡
 - ・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 6) その他

登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合、照射装置の故障などにより6.1.1.1で定めた総治療期間から3週間を越えても放射線治療が終了しなかった場合など。

プロトコール治療中止日は、5)の場合死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3. 治療変更規準

6.3.1. プロトコール治療休止規準

プロトコール治療中に以下のいずれかに該当する場合はプロトコール治療を休止し、次項のプロトコール治療再開規準を満たすまで再開しない。

- 1) 放射線皮膚炎-放射線: Grade 4
- 2) 粘膜炎(診察所見)-喉頭、咽頭: Grade 3 (予定の分割照射回数が7回以上残っている場合。残りの分割照射回数が6回以下の場合にはGrade 4とならない限りプロトコール治療を継続する。)
- 3) 粘膜炎(機能/症状)-喉頭、咽頭: Grade 3 (予定の分割照射回数が7回以上残っている場合。残りの分割照射回数が6回以下の場合にはGrade 4とならない限りプロトコール治療を継続する。)
- 4) 肺/上気道出血-喉頭、咽頭: Grade 3(輸血/IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する)
- 5) 喉頭浮腫: Grade 3
- 6) 声の変化: Grade 4
- 7) 嚥下障害: Grade 3

6.3.2. プロトコール治療再開規準

- ・プロトコール治療休止後は、以下の条件のすべてを満たすことを確認した上で、放射線治療を再開する。治療再開時に放射線の1回線量および、総線量の変更は行わない。
- ・プロトコール治療休止後、3週間経過しても以下の再開規準を満たさない場合はプロトコール治療中止とする。

- ・「6.3.1 プロトコール治療休止規準」に従ってプロトコール治療を休止し、休止後 3 週間以内に 6.3.2.に定める再開規準を満たして放射線治療を再開した場合には、推奨治療期間を越えても規定の総線量まで放射線治療を行う。
- ・再開後に再び治療休止規準に該当する場合にはプロトコール治療を中止し、後治療として放射線治療を行うことは許容しない。
 - 1) 放射線皮膚炎-放射線 \leq Grade 3
 - 2) 粘膜炎(診察所見)-喉頭、咽頭 \leq Grade 2
 - 3) 粘膜炎(機能/症状)-喉頭、咽頭 \leq Grade 2
 - 4) 肺/上気道出血-喉頭、咽頭 \leq Grade 2
 - 5) 喉頭浮腫 \leq Grade 2
 - 6) 声の変化 \leq Grade 3
 - 7) 嚥下障害 \leq Grade 2

6.3.3. 治療変更に関する相談

治療に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

古平 毅
 愛知県がんセンター中央病院 放射線治療部
 〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1
 TEL:052-762-6111 FAX:052-752-8390
 E-mail:109103@aichi-cc.jp

上記が不在などにより連絡がつかない場合には、
 鹿間直人
 埼玉医科大学国際医療センター放射線腫瘍科
 〒350-1209 埼玉県日高市山根 1397-1
 TEL:042-974-4111 (7105) FAX:042-984-4136
 E-mail:nshikama0525@gmail.com

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

1) 放射線喉頭・咽頭炎

咳嗽や疼痛などの症状に対しては、鎮咳薬や消炎鎮痛薬の投与を行う。含嗽やネブライザーなどによる粘膜の乾燥予防、保湿保持に努める。嚥下時疼痛や嚥下困難に対して、粘膜保護剤を投与し、痛みが強い場合には消炎鎮痛剤、モルヒネなどを使用する。粘膜浮腫、重度の粘膜炎が発現した場合ステロイドの投与を考慮する。

2) 禁煙

急性期、晩期の有害事象が増悪する可能性があるため禁煙を指導する。本試験の対象では重複癌の割合が多く喫煙の因果関係が高いことをふまえプロトコール治療完了後も禁煙指導を継続する。

3) 禁酒

アルコールにより粘膜炎の増強、浮腫が増悪するのでプロトコール治療期間の禁酒を指導する。

6.4.2. 許容される併用療法・支持療法

なし

6.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中、およびプロトコール治療完了後、増悪までの期間に、抗がん剤治療、免疫療法、追加の放射線治療、ラリンゴマイクロサージェリーを含む手術は許容されない。

6.5. 後治療

プロトコール治療完了後、増悪(再発を含む)を認めるまで無治療で観察する。プロトコール治療中止後の

治療、およびプロトコール治療完了後に増悪した場合の治療は規定せず、担当医の判断により速やかに適切な治療を施行する。増悪病巣の進展によって救済療法は異なるが、声門部の増悪に関しては、部分切除や喉頭全摘術が、頸部リンパ節転移には頸部郭清が、遠隔転移には化学療法などが一般的である。プロトコール治療中止規準に該当して「プロトコール治療中止」と判断した後に、いかなる理由においても「後治療」として、同一部位に放射線治療を行うことは許容されない。

また、プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループミーリングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。

6.6. 適格性および原発巣の効果判定のための写真撮影

適格性の中央判定および原発巣の効果判定の中央判定を行うために喉頭ファイバー所見の写真撮影を行う。写真は通常のフィルムより現像するか、ビデオテープや撮影機器に内蔵された画像ファイルをカラープリンターなどで印刷する。画像ファイルを記憶したメディア(フロッピーディスクや CD、SD カードなどの記録媒体)で郵送することは許容しない。また、電子メールなどに画像ファイルを添付して送ることは不可とする。

1) 撮影時期

①適格性:登録前 28 日以内に撮影を行う。

②原発巣の効果判定:最終照射日から 6 週間(前後 1 週間を許容する)に CR と判定された場合、撮影を行う。IR/SD であった場合には、その後 CR もしくは PD と判定されるまで 4 週間ごと(前後 1 週間を許容する)に喉頭ファイバーを行い、CR と判定された最終判定時の写真を提出する(IR/SD 判定時の写真は提出不要)。PD と判定された場合は組織学的検査で確定診断を行うために提出不要。

2) 撮影部位(撮影枚数)

病変および両側の声帯全体が観察できる喉頭ファイバーのカラー写真を撮影する。

①では病変の状態ができるだけ明瞭に観察できたとと思われる写真を 1 カット撮影する。

②では中央判定のため写真を 1 カット撮影する。

患者氏名、カルテ番号、イニシャルなどの個人を特定できる情報が、提出する写真に含まれないように留意する。

3) 写真の裏の記載項目

以下の項目を、それぞれの写真の裏に記載する。

- ・患者登録番号:患者氏名、カルテ番号、イニシャルなどの個人を特定できる情報は記載しない。
- ・治療群:A 群、B 群のどちらか
- ・撮影時期:上記 1)の①か②

例)「患者登録番号〇〇番、A 群、②」

4) 写真の送付

撮影した写真を 2 枚ずつプリントする。プリントの大きさは特に規定しない。①②は CR 判定後 4 週以内にまとめて研究事務局へ郵送とする。最終的な効果判定が PD もしくは NE であった場合には、①のみを PD/NE 判定後 4 週以内に研究事務局へ郵送する。

① 適格性判断のための画像

- i) カルテに保存: 1 枚
- ii) 研究事務局へ郵送: 1 枚

② 原発巣の効果判定のための画像(効果判定が PD の場合不要)

- i) カルテに保存: 1 枚
- ii) 研究事務局へ郵送: 1 枚

※IR/SD が 2 回以上継続した場合には、その旨を研究事務局に電話で連絡する。

送付先(研究事務局):古平 毅

愛知県がんセンター中央病院放射線治療部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1

TEL:052-762-6111

FAX:052-752-8390

5) 写真が送付されて来なかった場合の対応

研究事務局は、登録後 24 週間経過しても画像が郵送されて来ない場合は、参加施設に電話連絡し実際に写真が撮影されたかどうかの問い合わせを施設コーディネーターに行う。

研究事務局は、写真は撮影されているが郵送されていないことが確認された場合には、施設コーディネーターに対して、すみやかに写真を郵送することを依頼する。

研究事務局は、写真が撮影されていないことが確認された場合には、その患者に関して「適格性および効果に関する中央判定」が不可能となったことを施設コーディネーターに通知する。

7. 薬剤情報と予期される有害反応

7.1. 薬剤情報

本試験はプロトコール治療として用いる薬剤はない。

7.2. 予期される有害反応

本試験においては、放射線治療開始日より90日以内(放射線治療開始日を day 1 として day90 まで)の有害事象を急性有害事象とし、91日目以降の有害反応を遅発性有害反応として区分する。

- 1) プロトコール治療開始日から90日以内の有害事象は、因果関係によらずすべて収集する。(有害事象報告に際しては、有害事象の grading とは別に「因果関係」を検討する)
- 2) プロトコール治療開始日から91日以降の有害事象は、プロトコー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)のみを収集する。

7.2.1. 急性有害事象(プロトコール治療開始90日以内)

下線部は重篤な有害事象となり得る。

- 全身症状: 疲労、発熱、体重減少
- 皮膚科/皮膚: 放射線皮膚炎-放射線、掻痒症、皮疹、潰瘍、硬結
- 消化管: 食欲不振、嚥下障害、食道炎、粘膜炎(診察所見)-咽頭/喉頭、粘膜炎(機能/症状)-咽頭/喉頭、悪心、嘔吐
- 出血: 肺/上気道出血-喉頭/咽頭
- リンパ管: 浮腫: 頭頸部
- 神経: 気分変動-不安/鬱
- 疼痛: 肺/上気道-咽喉/咽頭/喉頭
- 肺/上気道: 誤嚥、咳、呼吸困難、喉頭浮腫、肺/上気道瘻-咽頭、喉頭、吃逆、気道閉塞-咽頭/喉頭、肺臓炎、声の変化
- 感染: 肺/上気道-喉頭/粘膜/咽頭/気管

遡及的報告をまとめた頭頸部扁平上皮癌に対する標準分割照射法^{4, 8, 9, 17-19, 25-28, 30, 47, 54-56}、および加速照射法^{3, 9, 12-14, 17, 30, 41, 44-47, 55}の急性有害事象については以下のとおりである。

表 7.2.1. 急性有害事象(90日以内)

有害事象の種類	理学的所見および症状 (Grade)	発生頻度(%)	
		標準分割照射法	加速照射法
皮膚炎	発赤、落屑、痛み、掻痒など (Grade 1)	63~91	38~83
	発赤、落屑、痛み、掻痒など (Grade 2)	9~10	3 (~60*)
	潰瘍、出血など (Grade 3)	0~3	0~2
粘膜炎	紅斑、嚥下障害など (Grade 1)	33~50	27~43
	紅斑、嚥下障害など (Grade 2)	50~61	57~69
	潰瘍、出血など (Grade 3)	0~11	0~2
喉頭浮腫	呼吸困難など (Grade 3-4)	0~2.2	0~2
放射線宿酔	疲労感、食思不振など (Grade 1)	まれ	まれ

* Grade 2 の皮膚炎が60%に生じた施設では固定具+ボラスを使用していた。固定具の使用、ボラスの使用により皮膚炎の頻度が大きく異なることが予想されるが、Grade 1 および 2 を合計した頻度は約90-98%程度と予測される。

7.2.2. 遅発性有害反応(プロトコール治療開始 91 日以降)

下線部は重篤な有害反応となり得る。

- 全身症状: 疲労、発熱、体重減少
- 皮膚科/皮膚: 放射線皮膚炎-放射線、掻痒症、皮疹、潰瘍、硬結
- 内分泌: 甲状腺機能低下
- 消化管: 食欲不振、嚥下障害、食道炎、粘膜炎(診察所見)-咽頭/喉頭、粘膜炎(機能/症状)-咽頭/喉頭、悪心、嘔吐
- 出血: 肺/上気道出血-喉頭/咽頭
- リンパ管: 浮腫:頭頸部
- 神経: 気分変動-不安/鬱
- 疼痛: 肺/上気道-咽喉/咽頭/喉頭
- 肺/上気道: 誤嚥、咳、呼吸困難、喉頭浮腫、肺/上気道瘻-咽頭/喉頭、吃逆、気道閉塞-咽頭/喉頭、肺臓炎、声の変化
- 感染: 肺/上気道-喉頭/粘膜/咽頭/気管

遡及的報告をまとめた頭頸部扁平上皮癌に対する標準分割照射法^{4, 8, 9, 17-19, 25-28, 30, 47, 54-56}、および加速照射法^{3, 9, 12-14, 17, 30, 41, 44-47, 55}の遅発性有害反応については以下のとおりである。

表 7.2.2. 遅発性有害反応 (91 日以降)

有害反応の種類	理学的所見および症状 (Grade)	発生頻度 (%)	
		標準分割照射法	加速照射法
皮膚炎	発赤、落屑、痛み、掻痒など (Grade 2)	0	2
	潰瘍、出血など (Grade 3)	0	0
粘膜炎 喉頭浮腫 軟骨障害	嘔声など(呼吸困難なし)、痛み (Grade 1-2)	10~29	7~26
	軽度の喉頭浮腫(症状なし) (Grade 1)	-	38
	呼吸困難、潰瘍、軟骨壊死など (Grade 3-4)	0~1.9 (1%以下の報告が多い)	0~3.1 (1%以下の報告が多い)
	喉頭浮腫 (Grade 3)	-	2.8
甲状腺機能低下	検査でのみ異常で症状なし(Grade 1)	38~64*	-**
	ホルモン補充を要する (Grade 2)	15~35*	-**

* このうち、5 年以内に発症するものが約半数を占める

** 1 回線量の違いによる遅発性の甲状腺機能低下症の発生頻度に差が生じるかに関しては一定の見解はない

7.3. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE v3.0)の日本語訳)」を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にも関わらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was actually done)ではなく、何がなされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE v3.0 では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決定される)

「8.2.治療期間中の検査と評価項目」、「8.3.治療終了後の検査と評価項目」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその Grade の初発現日を記載する。それ以外の有害事象については Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目と Grade およびその Grade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した Grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

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

登録前 28 日以内に評価する項目

- 1) 全身状態: PS(ECOG)
- 2) 頸部の触診
- 3) 末梢血算: 白血球数、ヘモグロビン、血小板
- 4) 血液生化学: 総蛋白、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、FBS、LDH、CRP
- 5) 喉頭ファイバー(6.6.「適格性および原発巣の効果判定のための写真撮影」の手順に従い写真撮影を行う)
- 6) 胸部 X-P(正面、肺野条件) 登録前 28 日以内に胸部 CT の撮影を行っている場合は省略してもよい。
- 7) 頸部造影 CT(5 mm 以下のスライス厚で撮影)。造影剤に対するアレルギーが原因で造影 CT ができない場合は単純 CT でも可

8.2. 治療期間中の検査と評価項目

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

8.2.1. 週 1 回評価する安全性評価項目

治療開始後から最終放射線照射日まで 1 週間ごとに下記の項目について評価を行う。

- 1) 全身状態: PS(ECOG)
- 2) 自覚症状(CTCAE v3.0 の有害事象項目)
 - ・放射線皮膚炎-放射線
 - ・粘膜炎(診察所見)-喉頭/咽頭
 - ・粘膜炎(機能/症状)-喉頭/咽頭
 - ・肺/上気道出血-喉頭/咽頭
 - ・喉頭浮腫
 - ・声の変化
 - ・嚥下障害
 - ・疼痛: 肺/上気道-咽喉/咽頭/喉頭
 - ・軟部組織壊死-頸部
 - ・リンパ管: 浮腫: 頭頸部
 - ・硬結

8.2.2. 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
 - ・喉頭ファイバー
 - ・胸部 X-P
 - ・動脈血液ガス: PaO₂
- 2) 「6.3.1. プロトコル治療休止規準」2)-7)に相当する症状が出現した場合
 - ・喉頭ファイバー

8.3. 治療終了後の検査と評価項目

8.3.1. 治療終了後の有効性評価

最終放射線照射日から 6 週後の喉頭ファイバーの所見は、写真に記録し中央判定を行う。撮影した写真は「6.6.適格性および原発巣の効果判定のための写真撮影」に定める方法に従って研究事務局に送付する。

初回(最終照射日から 6 週後)以降に関しては、声の変化など再発を示唆する所見があれば適宜検査を行う。

- 1) 治療終了後 6 か月まで、6 週間ごとに行う検査
 - ・喉頭ファイバー
 - ・頸部の触診

2) 治療終了後 6 か月後から、3 か月ごとに 3 年まで行う検査

- 喉頭ファイバー
- 頸部の触診

8.3.2. 必要に応じて行う有効性評価

1) 頸部の触診でリンパ節腫大を認めた場合

- 頸部造影 CT (造影剤に対するアレルギーが原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT または MRI でも可)

2) 呼吸困難、咳嗽などの呼吸器症状が出現した場合

- 胸部 X-P

8.3.3. 治療開始後 90 日以内の安全性評価項目

最終放射線照射日から放射線治療開始後 90 日までの間、6 週間に 1 回下記項目について評価を行う。

1) 全身状態:PS (ECOG)

2) 自覚症状 (CECAE v3.0 の有害事象項目)

- 放射線皮膚炎-放射線
- 粘膜炎 (診察所見)-喉頭/咽頭
- 粘膜炎 (機能/症状)-喉頭/咽頭
- 肺/上気道出血-喉頭/咽頭
- 喉頭浮腫
- 声の変化
- 嚥下障害
- 疼痛:肺/上気道-咽喉/咽頭/喉頭
- 軟部組織壊死-頸部
- リンパ管:浮腫:頭頸部
- 硬結

8.3.4. 治療開始後 91 日以降の安全性評価項目

放射線治療開始後 91 日以降 3 年までは、治療終了後 6 か月後までは 6 週間に 1 回、それ以降は 3 か月に 1 回、下記項目について評価を行う。

1) 全身状態:PS (ECOG)

2) 自覚症状 (CECAE v3.0 の有害事象項目)

- 肺/上気道出血-喉頭/咽頭
- 喉頭浮腫
- 声の変化
- 疼痛:肺/上気道-咽喉/咽頭/喉頭
- 軟部組織壊死-頸部
- 皮膚の変化 (リンパ浮腫)
- 硬結

8.4. スタディカレンダー

	登録前	登録後～ 治療開始	治療開始 ～終了ま で	治療終了 6 週間後	治療開始 後 90 日以 内	治療終了 6 か月後 まで	試験終了 まで
全身状態							
理学所見、PS	○		●	○	▼	▼	■
臨床検査							
白血球、ヘモグロビン、血小板	○						
総蛋白、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、FBS、LDH、CRP	○						
画像検査							
喉頭ファイバー	○		△	○	▼	▼	■
頸部の触診	○			○	▼	▼	■
胸部 X-P	○		△		△	△	△
頸部造影 CT	○				△	△	△
毒性評価							
自覚症状チェック			●	○	▼	▼	■
他覚症状チェック			●		▼	▼	■
記録用紙提出							
登録適格性確認票	○						
治療前報告用紙		○					
治療経過記録 1、2			○				
治療経過記録 3					○		
腫瘍縮小効果報告				○	△		
治療終了報告用紙			○				
追跡調査用紙							□

○:実施、●:1 週間に 1 回以上施行、△:必要に応じて施行、▼:6 週間に 1 回以上施行

■:3 か月に 1 回以上施行(3 年まで)、□:年 2 回もしくは依頼時

※追跡調査用紙は本試験の登録終了後 3 年まで送付されるので、個々の患者の登録後 3 年以降も締切日に従って提出する。

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(青) | — 登録後2週間以内 |
| 3) 経過記録1:治療(黄) | — 放射線治療終了/中止後すみやかに |
| 4) 経過記録2~4:有害事象、治療期間中(黄) | — 放射線治療終了/中止後すみやかに |
| 5) 経過記録5:有害事象、治療終了後(黄) | — 放射線治療開始90日以降すみやかに |
| 6) 腫瘍縮小効果報告1、2(緑) | — 効果判定後すみやかに |
| 7) 治療終了報告(赤) | — プロトコール治療終了/中止後すみやかに |
| 8) 追跡調査1、2(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>)からもダウンロードして入手することができる。
- ・「2) 治療前報告 ~ 7) 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。
- ・「8)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送付する。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。

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. 用紙・資料の種類と提出期限

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 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。

・送付用紙—「放治 QA チェックリスト」

・送付資料—1)~4)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(日々の治療記録、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の各種係数が記載された原資料)のコピー
 - 2) 照準写真(リニアックグラム)のコピー
 - 3) シミュレーション写真または DRR 画像のコピー
 - 4) 標的基準点を含む横断面(アイソセンター面)および披裂に相当する各々の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ていないように留意する。がん治療品質管理推進室への連絡の際には、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—放射線治療終了日から 7 日以内

・資料の送付先

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

国立がん研究センター がん対策情報センター 放射線治療品質管理推進室

※ 提出資料は「放治 QA チェックリスト」フォームとともに、上記がん治療品質管理推進室宛に送付する。

※ 送付先がデータセンターとは異なるので注意する。

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。

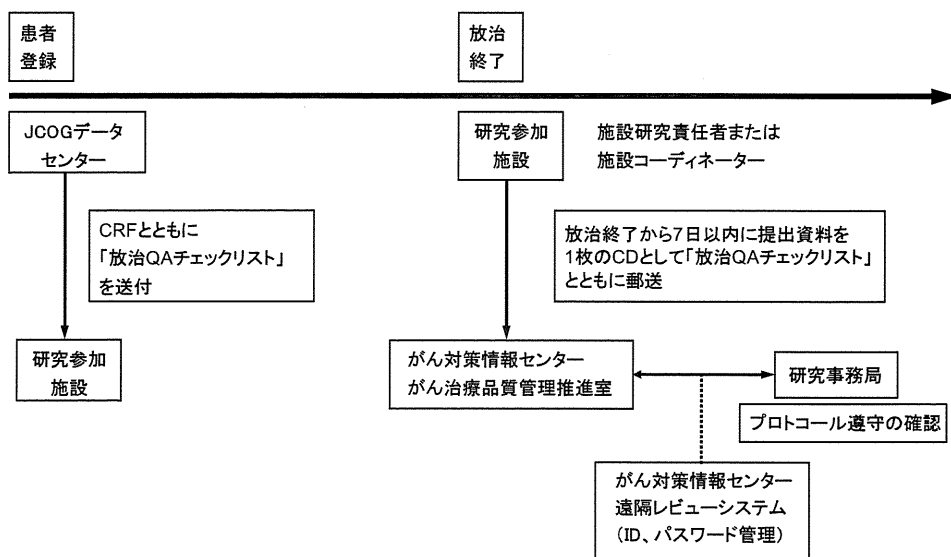


図 9.2.1. 放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れ

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/rinri/0504sisin.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のすべて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」に所定事項をすべて記入し、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、剖検報告書も送付すること。

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報告し相談の上で、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