

8.4. スタディカレンダー

コース 週	治療 前	初期治療 (1コース)						維持治療(2年間)		追跡中
		1	2	3	4	5	6	コース 開始前	コース中	
全身状態										
理学所見	○*1	●	●	●	●	●	●	○	△	○*3
神経所見	○*1							○	△	○*3
体重、PS、体温	○*1	●	●	●	●	●	●	○	△	○*3
神経所見										
JCS、MMT	○*1	●	●	●	●	●	●	○	△	
臨床検査										
白血球、Hb、血小板	○*1	●	●	●	●	●	●	○	△	○*3
分画(好中球)	○*1	●	●	●	●	●	●	○	△	○*3
生化学	○*1	●	●	●	●	●	●	○	△	○*3
尿検査(尿糖、尿蛋白)	○*1									
放射線検査(効果判定)										
頭部 MRI	○*2							○*4	△	○*3
胸部 X-P	○*1									
毒性評価										
自覚症状チェック		●	●	●	●	●	●	○	△	○*3
他覚症状チェック		●	●	●	●	●	●	○	△	○*3
治療										
放射線治療		○	○	○	○	○	○			
化学療法										
A 群: TMZ 単独群		○	○	○	○	○	○		○	
B 群: TMZ・IFN-β 併用群		○	○	○	○	○	○		○	
記録用紙提出										
登録適格性確認票	○									
治療開始報告			○							
治療経過記録: 初期治療							○			
治療経過記録: 維持治療										○
治療終了報告										○
効果判定記録										
追跡調査用紙										2回/年
放射線治療支援センターへの資料									○	

○:実施、●:1週間に1回以上実施

○*1:術後3日以降、登録前までに行う、○*2:術後3日以内に行う、○*3:3か月毎に行う

○*4: MRI 検査は初期治療後、および維持治療の2コース毎に行う。効果判定は初期治療終了後および維持治療2か月毎で行う。(詳細は「8.2.4. 有効性評価項目」参照)

△:必要に応じて実施

※追跡調査用紙は本試験の登録終了後2年まで送付されるので、個々の患者の登録後2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、手渡しのいずれか) |
| 2) 治療前記録(青) | — 登録後2週間以内 |
| 3) 治療経過記録:治療-初期治療(黄) | — 初期治療中止/終了後速やかに |
| 4) 治療経過記録:検査-初期治療(黄) | — 初期治療中止/終了後速やかに |
| 5) 治療経過記録:有害事象-初期治療(黄) | — 初期治療中止/終了後速やかに |
| 6) 腫瘍縮小効果報告-初期治療(緑) | — 初期治療後の効果判定後速やかに |
| 7) 治療経過記録:治療-維持治療(黄) | — 維持治療2、4、6コース終了後に |
| 8) 治療経過記録:検査-維持治療(黄) | — 維持治療2、4、6コース終了後に |
| 9) 治療経過記録:有害事象-維持治療(黄) | — 維持治療2、4、6コース終了後に |
| 10) 腫瘍縮小効果報告-維持治療(緑) | — 維持治療2、4、6コース |
| 11) 治療終了報告(赤) | — 治療中止/終了後速やかに |
| 12) 追跡調査(白) | — 追跡調査依頼書に記載された期限内に |

- ・「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)治療前記録～11)治療終了報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされた CRF が郵送される。登録後 1 週間経過しても郵送されてこない場合、あるいは CRF を紛失・破損した場合は、電話などで連絡し、再発行を依頼すること。
- ・「12)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。

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) 送付資料—
いずれも、デジタルデータ(JPEG あるいは DICOM 形式)もしくは高品質プリントでの提出が望ましいが、フィルムによる提出のみが可能な場合は放射線治療事務局が放射線治療支援センターと相談のうえ、対応を検討する。
 - ① 病巣部を示す診断画像
術前および術後 MRI の FLAIR image および造影 MRI においてもっとも病巣を的確に表す画像のコピー
 - ② 治療計画 CT
 - ③ 線量分布図
GTV_{primary} や CTV₁・CTV₂ および PTV₁・PTV₂ とリスク臓器の線量が把握できる情報として DVH を添付すること。
 - ④ 照射体積を示す資料
GTV_{primary} および CTV₁・CTV₂、PTV₁・PTV₂ の明示された BEV や DRR 画像など GTV/CTV/PTV と照射野の関係を示す資料
 - ⑤ 照合画像
リニアックグラム
 - ⑥ 照射録
照射日程、照射方向、X線エネルギー、モニターユニット、各照射野の標的基準点に対する処方線量、照射野サイズ(横×縦)、治療深度、ウェッジ係数、その他の係数が記載された原資料のコピー
- 3) 提出期限—放射線治療終了日から7日以内
- 4) 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。

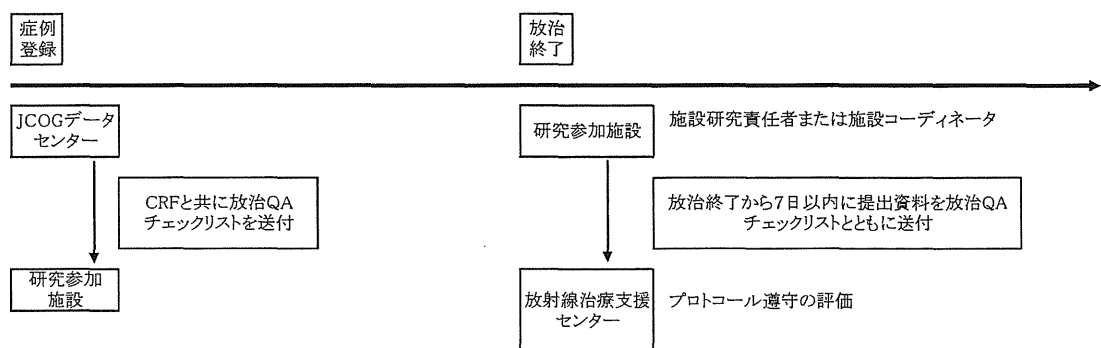


図 9.2.1. 放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れ

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。

10.1.1. 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 (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。

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、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 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・報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要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 (RECISTv1.0 対応)

11.1. 効果判定

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

本試験は単発例のみを対象としているため、複数の病変が描出されることは通常ない。しかし、術後に残存した主病巣の一部が画像上、複数の病変として描出されることがあり得る。本試験ではこれらをそれぞれ「病変」と扱う。

11.1.1. 測定可能病変の定義

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

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

上記以外のすべての病変を測定不能病変 (non-measurable lesion) とする。ただし以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

- ・骨病変
- ・髄膜病変
- ・嚢胞性病変

11.1.2. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、最大径 (以下、長径) の最も大きい 1 つの病変を選択して標的病変 (Target lesion) とする。選択した標的病変の部位 (コード)、検査法、検査日、長径を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

11.1.3. 非標的病変のベースライン記録

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的病変 (non-target lesion) として部位 (コード)、検査方法、検査日のみを「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

11.1.4. 腫瘍縮小効果の判定

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

- 1) 初期治療完了後: 維持治療第 1 コース投与開始まで。
- 2) 維持治療中: 第 2、4、6 コースの化学療法終了後、次コース開始前まで。

11.1.5. 標的病変の効果判定規準

・CR: Complete Response: 完全奏効

標的病変が腫瘍による二次的変化を含めて消失した場合。

・PR: Partial Response: 部分奏効

標的病変の長径が、治療開始前の長径に比し 30% 以上小さくなった場合。

・SD: Stable Disease: 安定

PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない場合。

・PD: Progressive Disease: 進行

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

・NE: Not Evaluable: 評価不能

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

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

評価時の長径 - 最小の長径

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

11.1.6. 非標的病変の効果判定規準

•CR: Complete Response: 完全奏効

すべての非標的病変が消失した場合。

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

1つ以上の非標的病変が消失しない場合

•PD: Progressive Disease: 進行

非標的病変の明らかな増大(再発を含む)。

•NE: Not Evaluable: 評価不能

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

11.1.7. 新病変出現の有無

標的病変、非標的病変以外の新病変が認められた場合、「新病変出現あり」とする。

11.1.8. 総合効果(Overall Response)

総合効果(Overall response)は標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変の有無の組み合わせから、以下の表に従って、初期治療後、維持治療の第2、4、6コースの効果判定毎に判定する。

ただし、標的病変、非標的病変のいずれか一方でもNEの場合の総合効果はNEとする。ベースラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、標的病変の効果と新病変出現の有無により判定する。

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

なお、総合効果のCR、PRの判定には従来のWHO規準による「4週間の持続期間(duration)」は不要であり、総合効果CR、PRの判定日をそれぞれ「CR判定日」「PR判定日」と表現する。

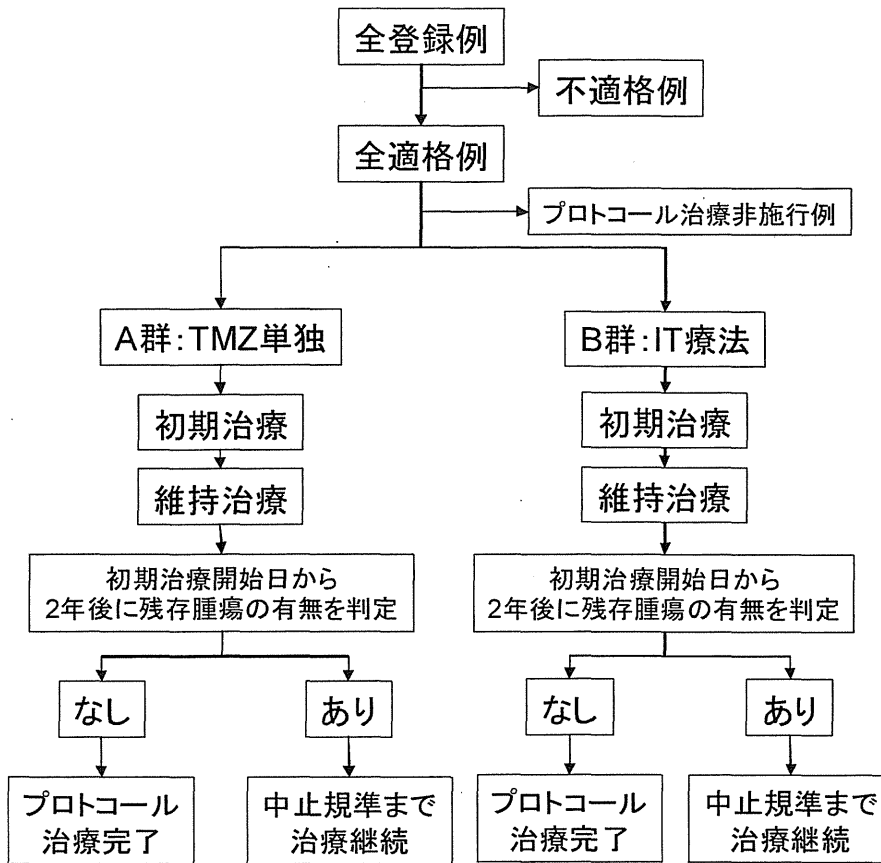
11.1.9. 最良総合効果(Best Overall Response)

CR>PR>SD>PD>NEの順に「良好」とし、維持治療第6コースまでの全コースを通じて良好な総合効果をもって最良総合効果とする。

初期治療後の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合はPDとし、初期治療後の効果判定以前の毒性中止や患者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は評価不能NEとする。

11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。



11.2.1. 全登録例

「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。病理中央診断のみ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. 中央病理診断適格例

全適格例のうち、中央病理診断による不適格例を除いた集団を、中央病理診断適格例とする。

11.2.4. 全治療例

全登録例のうち、プロトコー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。

プロトコー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。また、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。

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。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること)。
- ・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. 無増悪生存期間(PFS:Progression-free survival)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- ・「増悪 progression」は、画像上の PD(進行)、画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。画像診断にて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。ただし、腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となる場合であっても、臨床的に明らかに増悪ではないと判断される場合は、臨床的判断を優先して増悪とはしない。同様に、効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合も臨床的判断を優先して増悪とする。
- ・増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする(画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。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増悪や無増悪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。
- ・増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- ・再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- ・二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

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

測定可能病変を有する適格例のうち、「11.1.9.最良総合効果」がCRまたはPRのいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

11.3.4. 完全奏効割合(完全奏効率)Complete response proportion(Complete response rate)

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

11.3.5. 有害事象(有害反応)発生割合

1) プロトコール治療中止/完了後 30 日以内

全治療例を分母とし、プロトコール治療中止/完了後 30 日以内に起こった下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版による最悪の Grade の頻度を群別、初期治療、維持治療別に求める。

- ① 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球 + 分節核球)、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- ② 血液生化学:総蛋白、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- ③ 自覚症状(CTCAE v3.0 日本語訳、short name で記載)
 - ・ 皮膚科/皮膚:皮疹、放射線性皮膚炎-化学放射線
 - ・ 全身症状:発熱(Grade 3 以上の好中球減少なし)
 - ・ 消化管:食欲不振、悪心、粘膜炎(機能/症状)-口腔、嘔吐
 - ・ 出血:中枢神経出血
 - ・ 感染:Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
 - Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-[創傷、肺(肺炎)、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]、
 - Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染-[創傷、肺(肺炎)、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、

尿管-細分類不能]

- 肺:肺臓炎
- 神経:くも膜炎/髄膜炎/神経根炎、中枢神経虚血、神経障害:運動性、神経障害:感覚性、痙攣、言語障害
- 疼痛:疼痛-頭部/頭痛

④ 脳壊死

2) プロトコール治療中止/完了後 31 日以降

全治療例を分母とし、プロトコール治療中止/完了後 31 日以降に起こった下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版による最悪の Grade の頻度を群別に求める。

- ① 自覚症状(CTCAE v3.0 の有害事象項目)
 - 皮膚科/皮膚:皮疹、放射線性皮膚炎-化学放射線
- ② 脳壊死

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髄区分)以外の 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。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験では主たる解析が最終解析となる。

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である A 群(TMZ 単独療法)に対し、試験治療群である B 群(TMZ + IFN- β 併用療法:IT 療法)が、primary endpoint である全生存期間において有意に上回るかどうかを判断することである。主たる解析における両群の全生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、グループでの検討を経て決定した全適格例を対象に、施設、年齢以外の割付調整因子を用いた層別ログランク検定により行う。参考として全登録例を対象とした解析、中央病理診断適格例における解析も行う。

試験治療群が標準治療群に劣っている時は統計的に有意かどうかは関心事ではないため、検定は片側検定を行う。本試験は引き続いて第Ⅲ相試験を実施することを予定しており、スクリーニングデザインとして実施するランダム化第Ⅱ相試験であることから、試験全体の有意水準は片側 20%とする。主たる解析は片側 20%の信頼区間を算出し、その他の解析は記述目的として両側 95%信頼区間を算出する。

試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療である IT 療法がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療である TMZ 単独療法が引き続き有用な治療法であると結論する。ただし、TMZ 単独療法の一年生存割合が 54%を下回る場合は、JCOG0305 で標準治療と設定された ACNU 単独群における一年生存割合の 95%信頼区間の下限を下回ることになり、TMZ 単独療法の毒性がいくら軽微であっても、有効性の観点より TMZ を標準治療として受け入れることは出来ないと考える。よって、TMZ 単独療法の一年生存割合が 54%を下回る場合は、RT + ACNU 単独療法が標準治療であると解釈することとなる。

累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて信頼区間を求める。群間比較には施設、年齢以外の割付調整因子[頭部造影 MRI での残存腫瘍の有無(あり/なし)、PS(0/1 以上)]を層とした層別ログランク検定を用いる。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、A 群の 1 年生存割合を 65%と仮定し、B 群のそれが 10%上回るかどうかを検出する優越性の検討を目的としたスクリーニングデザインによるランダム化第Ⅱ相試験とした場合、登録 1.5 年、追跡 2 年、 $\alpha = 20\%$ (片側)、検出力 80%として、Schoenfeld & Richter の方法⁽³⁴⁾を用いて必要登録数を求めると、1 群 58 例、両群計 116 例(イベント数両群計 70 例)が必要となる。

なお、A 群の 1 年生存割合を 60-70%とした場合、検出力を 75%-85%とした場合の両群合計の必要被験者数及び両群合計の必要イベント数(括弧内)は以下の表 12.2 のとおりである。

表 12.2. 両群合計の必要被験者数および必要イベント数

1 年生存割合 (標準治療群 vs 試験治療群)	検出力		
	75%	80%	85%
60% vs 70%	106 (71)	130 (88)	162 (110)
65% vs 75%	94 (57)	116 (70)	144 (87)
70% vs 80%	80 (42)	98 (52)	122 (65)

以上を踏まえ、若干の不適格例を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数:各群 60 例、両群計 120 例

登録期間:1.5 年、追跡期間:登録終了後 2 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

本試験の登録途中で予想したよりも有効性が優れていることが示唆される結果が得られた場合であっても、本試験は検証的試験ではなく、すなわち、通常よりも大きな α (20%)によって第Ⅲ相試験への移行の可否を判断するスクリーニングデザインによるランダム化第Ⅱ相試験であること、ならびに、次の第Ⅲ相試験のために

安全性についても十分なデータを蓄積する必要があることから、登録は中止しない(有効中止はしない)。

逆に、登録途中で予想したよりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合に登録を中止する(無効中止)目的で登録中に1回の間中解析を行う。試験治療の成績が著しく低いと判断された場合は試験を無効中止し、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、予定登録数の半数(60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定期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

中間解析はデータセンターが行う。本試験の中間解析では有効中止の可否判断は行わないことから、群間比較の検定は行わない。そのため、試験全体の α エラーを20%に保つための検定の多重性の調整は不要であり、行わない。

中間解析において、試験治療群の生存曲線が標準治療群のそれを下回っている場合には、総合的に試験中止(無効中止)の可否を検討することとする。

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またはグループ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、最終追跡が終了するまで、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、研究代表者およびグループ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。

試験の中止または試験の一部変更を行う場合には、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およびグループ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。

研究代表者およびグループ代表者は効果・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5年間とする。

中間解析により試験中止となった場合、その中間解析が本試験の主たる解析となる。データセンターは、研究代表者、研究事務局と協力して、当該中間解析結果を中心に、不完全データの補完や結果の公表に必要な解析を行い、すみやかに「主たる解析レポート」を作成してグループと効果・安全性評価委員会に提出する。

12.4. Secondary endpointsの解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。Secondary endpoints の解析は探索的であるので、多重性の調整は行わない。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、有害事象発現割合と重篤な有害事象発現割合である。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」)。

有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合については、両群で大きな差が無いことを期待する。区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。群間の検定は行わない。

12.4.2. 有効性のsecondary endpointsの解析

secondary endpointsのうち、有効性のエンドポイントは、無増悪生存期間、完全奏効割合および奏効割合であり、無増悪生存期間は中間解析と最終解析において、完全奏効割合と奏効割合は最終解析においてのみ解析する。

無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、時点無増悪生存割合などの推定はKaplan-Meier法を用いて行い、Greenwoodの公式を用いて95%信頼区間を求める。また、施設以外の割付調整因子と治療法を共変量とし

て含めた Cox の比例ハザードモデルを用いて群間のハザード比とその 95%信頼区間を求める。解析可能な場合には必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

完全奏効割合および奏効割合の区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用い、群間の検定は行わない。

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、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。

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、割付など)
- 4) プロトコル治療の内容
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など
- 5) プロトコル治療により期待される効果
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など
- 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、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

氏名や個人情報に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 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) 病理中央診断や研究用の検体採取について(薬物動態、遺伝子解析など)
- 16) 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。ただし、説明内容の理解・同意が可能であっても、神経症状によって患者本人の署名が困難である場合、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行っても良い。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。

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、治療中だけでは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 に実質的な影響を及ぼさ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。

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。

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

14.1.2. 有害事象の許容範囲

海外における TMZ 単独の臨床試験における有害事象に伴う死亡割合は 2.9% (95%CI: 1.78-4.45%)であることから、本試験での治療関連死の許容範囲を 5%とする。目標登録数が各群 60 例であることから、1 群で 3 例、の治療関連死がみられた場合には最終的な治療関連死亡割合が 5%となるため、登録の中止の是非を検討し、効果・安全性評価委員会に登録中止の是非について審査を依頼する。

また、「2.3.2.放射線治療」で述べたように、本試験では脳壊死が 5 年で 5%を超えないように放射線治療が規定されている。そのため、脳壊死の許容範囲を 5%とする。

14.1.3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線治療、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。