

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

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. 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、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、対象となる原発巣の大部分が計測不能と予想されるため、Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) criteriaに基づく腫瘍縮小効果判定は行わず、以下の規定に従って効果判定を行う。

適格性については全適格例の画像について中央判定を行い、原発巣の効果については施設判定がCRとなった患者の画像について中央判定(「15.1.適格性の中央判定」、「15.2.効果の中央判定」)を行う。中央判定は施設の診断レベルの把握を目的とし、中央判定の結果で適格性の判定、原発巣の効果判定は変更しない。

11.1.1. 原発巣の評価(ベースライン記録)

原発巣の評価は、登録前28日以内の喉頭ファイバーの所見により行う。原発巣の部位および肉眼的形状のシェーマ、検査日を「治療前報告」に記録する。喉頭ファイバーの所見は写真またはカラー印刷として保存する。

11.1.2. 原発巣の効果判定規準

プロトコール治療が一部でも施行された患者については、最終照射日から6週後(前後1週間を許容する)に行われる喉頭ファイバーの所見により、原発巣の効果判定を行う。喉頭ファイバーの所見は写真またはカラー印刷として記録する。効果判定がIR/SDであった場合にはCRまたはPDの判定になるまで4週ごと(前後1週間を許容する)に喉頭ファイバーを繰り返す。なんらかの理由で規定期間内に喉頭ファイバーが行えなかった場合にはできるだけ早い時期に喉頭ファイバー検査を行い原発巣の効果判定を行う。一度も喉頭ファイバーが行えなかった場合や、IR/SDの判定後に再検査が行えなかった場合にはNE:評価不能とし、CRFIに理由を記載する。

1) CR: Complete Response: 完全奏効

以下の①と②の両方がすべて満たされた場合、原発巣のCRと判定する。

- ① 腫瘍性病変を示唆する以下の喉頭ファイバー所見がすべて消失している。
 - i) 凹凸不整のあるびらん性変化
 - ii) 明らかな隆起、潰瘍

② 活動性粘膜炎を示唆する喉頭ファイバー所見(平坦なびらん性変化、白苔)がない。

注)CRの時点での生検は音声機能に不要な損失を来す可能性が高くなるので許容されない。

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

CR、PDのどちらにも合致しない場合、IR/SDと判定する。

IR/SDの場合、CRまたはPDの判定になるまで4週ごと(前後1週間を許容する)に喉頭ファイバーを繰り返す。

3) PD: Progressive Disease: 進行

下記の①のi)、ii)のいずれかを満たした場合は、生検を行い②の判定を行う。②が満たされた場合は、原発巣のPDと判定する。②を満たさなかった場合はIR/SDと判定して4週後(前後1週間を許容する)に喉頭ファイバーによる再検査を行う。

① 喉頭ファイバーで以下の所見を認めた場合

- i) 凹凸不整のあるびらん性変化
- ii) 明らかな隆起、潰瘍

② 組織学的検査により悪性腫瘍が証明された場合

注)生検は音声機能に不要な損失を来す可能性が高くなるので、①のi)、ii)のいずれかを満たさない限り生検を行うことは許容されない。

11.1.3. 局所再発の評価

- 原発巣の効果判定でCRと判定された場合

11.1.2.で、CRと判定された場合、照射終了後6か月までは6週ごとに、6か月以降は3か月ごとに喉頭ファイバー検査を行い、局所再発の有無を評価する。ただし、喉頭ファイバー以外の所見により局所再発が疑

われた場合には規定より早く喉頭ファイバーを行ってもよい。

喉頭ファイバー検査で以下の①の i)、ii)のいずれかを認めた場合には病変部の生検を行う。生検の結果、②を満たした場合は局所再発と判定する。生検の結果、②を満たさなかった場合、臨床的に再発が明らかであれば局所再発と判定し、それ以外の場合は CR が続いていると判定する。

- ① 喉頭ファイバーで以下の所見を認めた場合
 - i) 凹凸不整のあるびらん性変化
 - ii) 明らかな隆起、潰瘍
- ② 組織学的検査により悪性腫瘍が証明された場合
- 原発巣の効果判定で PD と判定された場合

原発巣の効果判定により PD と判定された場合、その後の「8.3.1.治療終了後の有効性評価」は必須ではなく、各施設の判断で喉頭ファイバーや「8.3.2 必要に応じて行う有効性評価」を行う。ただし、その場合も「8.3.3.治療開始後 90 日以内の安全性評価項目」や「8.3.4.治療開始後 91 日以降の安全性評価項目」に規定した安全性評価は継続する。

11.1.4. 遠隔再発

局所以外に再発病変が出現した場合、遠隔再発として1)-2)のいずれかに分類する。

- 1) 頸部リンパ節転移
 - 触診、画像所見などにより頸部リンパ節転移が疑われた場合には、病理組織診または細胞診により確定診断を行う。
 - 鎖骨上窩リンパ節転移は頸部リンパ節転移とはせず、遠隔転移とみなす。
- 2) 遠隔転移

遠隔転移は画像診断により診断する。

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。

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集団を「全治療例」とする。

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、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. 無増悪生存期間 progression-free survival

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうちもっとも早く観察されるまでの期間を無増悪生存期間とする。以下の「増悪」は再発を含む。

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治療後の喉頭ファイバー検査で生検を行い原病の増悪(再発を含む)と判定	→ 生検施行日
③遠隔再発	→ 理学所見、生検*、画像**のいずれかにより遠隔再発と診断した場合の検査日
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)	→ 臨床的増悪と判断した日

* 遠隔再発の確定診断が生検病理診断による場合のイベント日は、臨床上イベントと診断し得た場合は臨床診断日とし、臨床上イベントと診断し得ず生検病理診断によってイベントと診断した場合は生検施行日とする。

** 画像診断でイベントと判定した場合、「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」をもってイベント日とする。

- ・上記のいずれのイベントも観察されていない場合、最終診療日(入院中では調査票記入日、通院治療中は最新の外来受診日)または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放射線療法中止例で、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。
 - ・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。

11.3.2. 3年無増悪生存割合

上記の無増悪生存期間に対応する、Kaplan-Meier法で推定した登録3年後の時点無増悪生存割合を3年無増悪生存割合とする。95%信頼区間の推定はGreenwoodの公式を用いて行う。なお、本試験の主たる解析である3年無増悪生存割合に関する非劣性検証にあたっては、全適格例を分母、打ち切りを除く無増悪生存例を分子とした割合を用いることになるが、3年追跡時点で打ち切りが存在しない場合(lost to follow-upとなった患者が存在しない場合)はこの値は上述のKaplan-Meier法で推定した値と一致する。この解析方針はlost to follow-upの患者が存在した場合にはworst caseを考え(イベントが発生したと見なし)分子から除くことに相当する。

11.3.3. 全生存期間(OS: 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。

11.3.4. 喉頭無増悪生存期間

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうちもっとも早く観察されるまでの期間。遠隔再発、二次がんが生じてもイベントとしない。以下の「増悪」は再発を含む。

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治療後の喉頭ファイバー検査で生検を行い原病の増悪(再発を含む)と判定	→ 生検施行日

- ・ 遠隔再発や二次がん(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。
- ・ 上記のいずれのイベントも観察されていない場合、最終診療日(入院中では調査票記入日、通院治療中は最新の外来受診日)または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。
- ・ 毒性や患者拒否などの理由による放射線療法中止例で、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。

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

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうちもっとも早く観察されるまでの期間。以下の「増悪」は再発を含む。

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治療後の喉頭ファイバー検査で生検を行い原病の増悪(再発を含む)と判定	→ 生検施行日
③遠隔再発	→ 理学所見、生検*、画像**のいずれかにより遠隔再発と診断した場合の検査日
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)	→ 臨床的増悪と判断した日
⑤二次がん(carcinoma in situ や粘膜内癌を除く、あらゆる重複癌、多発癌)	→ 理学所見、生検*、画像**のいずれかにより二次がんと診断した場合の検査日

* 遠隔再発、二次がんの確定診断が生検病理診断による場合のイベント日は、臨床上イベントと診断し得た場合は臨床診断日とし、臨床上はイベントを診断し得ず生検病理診断によってイベントと診断した場合は生検施行日とする。

** 画像診断でイベントと判定した場合、「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」をもってイベント日とする。

・ 上記のいずれのイベントも観察されていない場合、最終診療日(入院中では調査票記入日、通院治療中は最新の外来受診日)または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放射線療法中止例で、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。

11.3.6. 音声機能温存生存期間

登録日を起算日とし、Grade 3*以上の声の変化かあらゆる死亡のいずれかが発現するまでの期間。声の変化がGrade 2*以下の患者では声の変化の最終評価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の声の変化の最終評価日をもって打ち切りとする。声の変化の評価はCTCAE v3.0を用いて行う。

※ CTCAE v3.0による「声の変化」のgrading

Grade 2: 中等度または持続的な声の変化。時に反唱が必要であるが、電話で聞き取れる。

Grade 3: 高度の声の変化(ほとんどがささやき声になる)。聞き取るために頻回な反唱や顔を近づけて話す必要がある。≤50%の会話に発生補助装置(例:エレクトロラリンクス)が必要である。

11.3.7. 推奨治療期間達成割合

全適格例を分母とし、推奨総治療期間内に予定された回数の治療を完遂した患者を分子とする割合。推奨

総治療期間を越えてプロトコール治療を完遂した患者は分子に含めない。予定照射回数と推奨総治療期間は標準分割照射群では T1:33 回、51 日間以内、T2:35 回、53 日間以内、加速照射群では T1:25 回、39 日間以内、T2:27 回、43 日間以内である(「6.1.1.放射線治療」参照)。

11.3.8. 局所完全奏効割合

全適格例を分母とし、「11.1.2.原発巣の効果判定規準」でCRと判定された患者数を分子とする割合を局所完全奏効割合とする。初回の原発巣の効果判定でIR/SDと判定され、再検査でCRと判定された患者も分子に含める。原発巣の効果判定で施設判定と中央判定が異なる場合には施設判定を用いて局所完全奏効割合を算出する。

11.3.9. 有害事象(有害反応)

プロトコール治療が一部でも施行された患者数(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版による最悪のGradeの頻度を(群別に)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。

1) 急性有害事象発生割合(プロトコール治療開始90日後まで)

- 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

2) 遅発性有害反応割合(プロトコール治療開始91日以降)

- 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

3) 重篤な有害事象発生割合

プロトコール治療が一部でも施行された患者数(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。

- 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(治療との因果関係を問わない)
- ② 最終プロトコール治療日から 31 日以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡
- ③ Grade 4 の非血液毒性

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である標準分割照射法(A群)に対し、試験治療群である加速照射法(B群)が、primary endpointである3年無増悪生存割合において許容範囲を超えて下回ることが否定できること(非劣性)を検証することである。

試験治療群が標準治療群に対し非劣性であることが証明できた場合には、治療期間短縮による利点がある試験治療(加速照射法)がより有用な治療法であると結論する。非劣性が証明できなかった場合には、標準治療である標準分割照射法が引き続き有用な治療法であると結論する。

主たる解析は、グループでの検討を経て決定した全適格例を対象に、3年無増悪生存割合に関するDunnet-Gentの方法⁵⁷による非劣性マージンを5%とした非劣性検証を行う。3年無増悪生存割合は、全適格例を分母、打ち切りを除く無増悪生存例を分子とした割合を用いる(「11.3.2. 3年無増悪生存割合」参照)。

本試験は非劣性試験であるため片側検定とし、試験全体の有意水準は5%とする。なお、非劣性が証明された場合には、引き続き優越性検証も行うこととするが、多重性の調整は不要であるため、その場合の有意水準も5%とする。必要に応じて割付調整因子(T1/T2)あるいは偏りが見られた背景因子で調整した上で3年無増悪生存割合に関する非劣性が示され得るか、Yanagawa-Tango-Hiejimaの方法による⁵⁸確認を行う。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

試験治療である加速照射群(B群)においては治療期間短縮による利点があるが、加速照射法が標準分割照射法(A群)に替わって標準治療となるためには、3年無増悪生存割合で5%以上下回することは許容されない。有意水準片側 $\alpha=5%$ 、非劣性マージン5%と、標準分割照射法(A群)、加速照射法(B群)の3年無増悪生存割合をそれぞれ以下のとおりであると想定した場合、加速照射法(B群)の標準分割照射法(A群)に対する非劣性をDunnet-Gentの方法⁵⁷で検証するために必要な両群合計の登録数を計算すると下記の表12.2.1.のようになる。

表 12.2.1. 3年無増悪生存割合の差に基づいて算出した必要登録数

標準治療と試験治療の 3年無増悪生存割合	検出力ごとの登録数		
	70%	80%	90%
75% vs. 80%	328	432	598
80% vs. 85%	272	358	494
85% vs. 90%	206	270	374

「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、これまでの研究から加速照射法(B群)の3年無増悪生存割合は標準分割照射法(A群)よりも点推定値では上回ることが期待され、推定される標準分割照射法(A群)、加速照射法(B群)の3年無増悪生存割合はそれぞれ80%、85%と見込まれることから、本試験では有意水準片側5%、検出力80%として両群合計358例が必要となる。不適格例を2例見込み、各群180例、合計360例を目標登録数とする。

「2.4.3.患者登録見込み」で示した放射線治療グループの患者登録見込みにIRB承認にかかる期間を合わせて考慮し登録期間4年、本試験ではprimary endpointが3年無増悪生存割合であり最終解析時点では全例が3年以上の追跡を終えている必要があることから追跡期間3年とし、総研究期間7年を予定している。

予定登録数:各群180例、両群計360例

登録期間:4年、追跡期間:登録終了後3年

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。

<Ver1.4における追記事項>

予定登録数を370例に、登録期間を5年に変更した。

なお、本試験は3年無増悪生存割合をprimary endpointとしているが、参考として通常のtime-to-event型の解析でハザード比に基づき非劣性検証を行う場合の必要被験者数を、上記表12.2.1.に対応する設定でSchoenfeld & Richterの方法⁵⁹によって算出した結果を表12.2.2.に示す。本表から、同一設定で同一検出力を

達成するために必要な被験者数は time-to-event 型の解析の方が少ないが、これは3年以降に発現するイベントによる検出力の増加が見込めることに由来する。本試験の対象では3年目以降にイベントが発生することは期待できないため、表 12.2.2.は optimistic な見積もりとなっている。3年目までの各群の無増悪生存曲線が想定した状況と異なる(指数分布から大きく異なる)推移をとる場合には time-to-event 型の解析が相対的に高い検出力を示すケースがあり得るが、本試験の設定下で3年目までのイベントに基づき非劣性を検証する場合には、time-to-event 型のハザード比に基づく方法よりも割合の差に基づく方法の方が、検出力が高くなることを確認している。

表 12.2.2. time-to-event 型のハザード比に基づいて算出した必要登録数

標準治療と試験治療の 3年無増悪生存割合 [各群の無増悪生存中央値 と非劣性マージン Δ]	検出力ごとの登録数		
	70%	80%	90%
75% vs. 80% [86.7 か月 vs. 111.8 か月、 $\Delta=16.7$ か月]	254 (86)	334 (113)	462 (157)
80% vs. 85% [111.8 か月 vs. 153.5 か月、 $\Delta=25.1$ か月]	216 (58)	284 (77)	394 (106)
85% vs. 90% [153.5 か月 vs. 236.8 か月、 $\Delta=41.7$ か月]	176 (34)	230 (45)	320 (63)

注 1: 3年無増悪生存割合と無増悪生存期間の換算には指数分布を仮定した

注 2: () は必要イベント数

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判断する目的で2回の中間解析を行う。なお、本試験は非劣性の検証を行う試験であるが、中間解析段階で非劣性が示されたとしても試験を有効中止することは行わず、試験治療群の治療成績が著しく標準治療群を上回り優越性が示された場合にのみ有効中止を行うこととする。1回目の中間解析は、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、2回目の中間解析は登録終了後早期に、予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も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。

1回目の中間解析は、予定登録数の半数の登録が得られた次の定期モニタリングに合わせて行い、2回目の中間解析は、登録が終了し、すべての登録患者のプロトコル治療が終了する時期を目途に、データセンターと研究代表者/研究事務局で相談した上で適切と思われる時期の定期モニタリングに合わせて行う。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。原則として中間解析中も登録は停止しない。

試験全体の有意水準を0.05に保つために中間解析と最終解析による多重性を考慮し、それぞれの時期における解析においては Southwest Oncology Group (SWOG)の方法⁶⁰⁾に従う下記の有意水準(いずれも片側)を用いる。

1回目中間解析:0.005

2回目中間解析:0.005

最終解析:0.045

本試験の primary endpoint は3年無増悪生存割合であり、予定している2回の中間解析時には当該エンドポイントの解析を行うことはできない。そのため、代替として中間解析時には time-to-event 型のエンドポイントによる評価を行うこととする(ただし、試験全体での第一種の過誤は片側5%に保たれる)。

それぞれの時期の解析において、加速照射法(B群)の無増悪生存期間が標準分割照射法(A群)、のそれ

を上回り割付調整因子(T1/T2)を層とする層別 log-rank 検定の p 値が上記の有意水準を下回った場合、統計的に有意に優越性が示されたと判断する。

なお、加速照射法(B 群)の無増悪生存期間が標準分割照射法(A 群)のそれを下回っている場合は検定による判断を行わず、総合的に試験中止の可否を検討することとする。

中間解析時には以下の secondary endpoints に関する群間比較も行う。

安全性の secondary endpoints:

- 急性有害事象発生割合
- 遅発性有害事象発生割合
- 重篤な有害事象発生割合

有効性の secondary endpoints:

- 全生存期間
- 喉頭無増悪生存期間
- 無病生存期間
- 音声機能温存生存期間
- 推奨治療期間達成割合
- 局所完全奏効割合

ただし、割合で提示される endpoints、特に推奨治療期間達成割合、局所完全奏効割合は中間解析時では治療未完遂例のデータが集積していないなどの理由から適切な群間比較とならず、中間解析結果を報告する際には、この点に関する注意喚起と共に結果を提示することとする。

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、グループ代表者、グループ事務局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連名で「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も、その後の追跡期間は最終登録から 3 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

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、遅発性有害反応発生割合、重篤な有害事象発生割合であり、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」)。

発生割合の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。必要に応じて Fisher の直接確率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、全生存期間、喉頭無増悪生存期間、無病生存期間、音声機能温生存期間、局所完全奏効割合、推奨治療期間達成割合であり、群間比較は中間解析及び最終解析においてのみ実施する。

Secondary endpoints の解析では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。

奏効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。全生存期間、喉頭無増悪生存期間、無病生存期間、音声機能温生存期間並びに対応する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 95%信頼区間を求める。群間比較には、施設以外の割付調整因子を層とし、治療法を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、加速照射法 (B 群) の標準分割照射法 (A 群) に対するハザード比の信頼区間を用いる。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りがみられた背景因子で調整する。併せて先行研究により影響が示唆されている因子 (治療開始時の Hb など) や関連が想定される因子 (PS など) を共変量とした Cox 回帰により、予後因子の探索も行う。

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除き、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、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」(先に主たる解析レポートで「総括報告書」が作成されている場合は、更新分を追加した「総括報告書(増補版)」とする)を作成し、グループ代表者および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(付表のモデル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、割付など)

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

発声機能の温存、治療期間の短縮など

6) 予測される有害事象、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測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) 予測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) 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

12) 同意拒否と同意撤回

試験参加に先立って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

13) 人権保護

氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること

14) 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

15) 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

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、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に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. 患者情報の開示などに対する対応

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

本プロトコ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・安全性評価委員会委員長が行うため、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。

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、改正された研究実施計画書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つて関わる者の 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や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) プロトコール治療中/治療終了の別、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、無増悪生存期間、喉頭無増悪生存期間、無病生存期間、音声機能温存生存期間:全登録患者
- 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

本試験は、声門癌 T1-2N0(声門運動制限のある T2 を除く)と予後良好な患者群を対象としている。標準治療である標準分割照射法により対象患者群を治療した場合の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と考えられる。

わが国で行った本試験に先行する1回2.4 Gy法のfeasibility studyでは47名が登録され、観察期間中央値53か月の時点で治療関連死は認められていない。

本試験では最終的な治療関連死およびGrade 4の軟部組織壊死-頸部、喉頭浮腫の発生患者数の点推定値は1%以下であることを期待する。治療関連死およびGrade 4の軟部組織壊死-頸部、喉頭浮腫の発生が疑われる場合は1名毎に効果・安全性評価委員会に有害事象報告を行い、治療継続の可否を検討する。加速照射群で治療関連死およびGrade 4の軟部組織壊死-頸部、喉頭浮腫の発生が4名となった時点で、最終的な治療関連死およびGrade 4の軟部組織壊死-頸部、喉頭浮腫の点推定値が1%を超えることが明らかであるために即刻登録を一時中止し、試験の継続の可否について効果・安全性評価委員会に審査を依頼する。

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、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。

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、患者希望など)
- 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よ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」で規定した送付資料を用いて、研究事務局が、がん治療品質管理推進室の協力を得て行う。評価規準は事前に研究事務局が作成する「放射線治療規定遵守判断規準」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の取り扱い「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、がん治療品質管理推進室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. 適格性の中央判定

原発巣の適格性について中央判定を行う。中央判定は各施設の診断レベルの把握を目的としており、中央判定の結果により適格性の判定を変更することはない。

時期:

研究期間中は原則として年 2 回、研究グループの会議の際に中央判定を行う。

対象:

新たに登録された全患者。

方法:

登録前に行われた喉頭ファイバーの写真を用いて、グループ代表者が指名する 2 名以上の効果判定委員により適格性の中央判定を行う。

- ・ 効果判定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。
- ・ 中央判定の結果をもって施設側で CRF 記入データの変更は行わない。
- ・ 施設の判定と中央判定の結果が異なった場合には施設判定を優先する。

15.2. 効果の中央判定

原発巣の治療効果に関する中央判定を行う。中央判定は各施設の診断レベルの把握を目的としており、中央判定の結果により原発巣の効果判定を変更することはない。

時期:

研究期間中は原則として年 2 回、研究グループの会議の際に中央判定を行う。

対象:

プロトコル治療が完了して効果判定に関する CRF が回収され、かつ担当医判定による原発巣の効果判定が最終的に CR と判定された患者。

方法:

原発巣の効果判定に用いられた喉頭ファイバーの画像を用い、グループ代表者が指名する 2 名以上の効果判定委員により効果の中央判定を行う。

- ・ 効果判定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。
- ・ CR と判定された喉頭ファイバーの画像の中央判定を行う。
- ・ 最終的に CR と判定される前に IR/SD と判定された場合、IR/SD と判定された回の画像の中央判定は行わない。
- ・ 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。
- ・ 施設の判定と中央判定の結果が異なった場合には施設判定を優先する。

15.3. 附随研究

15.3.1. 声門癌放射線治療後の急性反応および音声機能変化に関与する遺伝子多型に関する附随研究

本試験の附随研究として、血液検体を用いて声門がん放射線治療による急性及び晩期有害事象の発生頻度・重症度に関与する遺伝子多型、特に一塩基多型 (single nucleotide polymorphism :SNP) を明らかにする研究を計画している。本附随研究については別途附随研究に関するプロトコルを作成し、現在検討中の「JCOG 検体解析研究ポリシー」に従って審査を受ける。また、本附随研究は、本附随研究プロトコルが JCOG および各参加施設 IRB にて承認された後に、附随研究に関する同意が得られた患者のみを対象として実施する。特に、遺伝子多型の網羅的な解析は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」のヒトゲノム・遺伝子解析研究に該当するため同指針に従って実施予定である。

使用検体: 患者血液

研究目的: 上記検体を用いて、遺伝子多型を網羅的に解析し、声門がん放射線治療による急性反応(粘膜炎および皮膚炎)または晩期有害事象(放射線治療後の音声機能の変化)の発生頻度とその重症度に関連する遺伝子多型、特に SNP を探索的に検討する。

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)保存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、本研究(T1-2N0M0 声門癌に対する放射線治療の加速照射法と標準分割照射法のランダム化比較試験)の登録前または登録後に附随研究としての同意を取得する。

研究体制:独立行政法人放射線医学総合研究所重粒子医科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予定である。

研究費:附随研究は計画段階であるため研究費については本試験開始時点では確定していない。

16. 研究組織

本章の内容変更はプロトコール改正 (Amendment) ではなく、改訂 (Revision) とみなす。

効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOG データセンターに変更内容を文書で速やかに通知する。

16.1. 本試験の主たる研究班

本試験の主たる研究班は下記1)および2)であり、放射線治療のQC/QAは16-12(分担研究者:鹿間直人)が担当する。

- 1) 厚生労働省がん研究助成金計画研究(17-17)
「放射線治療期間の短縮に関する多施設共同臨床試験の確立に関する研究」班
主任研究者 加賀美芳和
- 2) 厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業(平成21年度)
「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
主任研究者 加賀美芳和
- 3) 厚生労働省がん研究助成金計画研究(16-12)
「放射線治療における臨床試験の体系化に関する研究—安全管理と質の管理を含む—」班
主任研究者 小口正彦
- 4) 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-21
「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究」
班研究代表者 伊藤芳紀

16.2. JCOG(Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOGは独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費の7つの研究班(下記)を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。本研究はJCOGの研究組織を用い、JCOG運営委員会の定める諸規定に従って行われる。(http://www.jcog.jp/) なお、23-A-16はJCOGデータセンター/運営事務局業務をサポートする。

- 23-A-17 班研究代表者: 飛内賢正(国立がん研究センター中央病院)
「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- 23-A-18 班研究代表者: 田村友秀(国立がん研究センター中央病院)
「呼吸器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- 23-A-19 班研究代表者: 島田安博(国立がん研究センター中央病院)
「消化管悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- 23-A-20 班研究代表者: 渋井壮一郎(国立がん研究センター中央病院)
「希少悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- 23-A-21 班研究代表者: 伊藤芳紀(国立がん研究センター中央病院)
「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究」
- 23-A-22 班研究代表者: 奥坂拓志(国立がん研究センター中央病院)
「難治性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- 23-A-16 班研究代表者: 福田治彦(国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター)
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」