

表 8.1.4.b CTCAE v3.0 に準じた乳房整容性評価規準表

項目	有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3
皮膚	色素沈着	乳頭または乳輪に局限する色素沈着	照射皮膚全体に広がる色素沈着	—
	色素脱失	乳頭または乳輪に局限する色素脱失	照射皮膚全体に広がる色素脱失	—
乳房 (対側乳房との比較)	乳房の変形	注意深い診察によって観察される軽度の変形(ひきつれ、歪み)	容易に観察される(一目でわかる)明らかな変形(ひきつれ、歪み)	著しい変形、患者が希望すれば手術的処置(乳房再建術など)が適応になる
	乳頭/乳輪の変型	限局的な乳輪の非対称性、ただし、乳頭/乳輪の突起には変化無し	乳頭/乳輪部分の非対称性、ただし乳頭の軽度偏位	乳頭の著しい偏位
	乳房体積	わずかな非対称性	乳房体積の $\leq 1/3$ 相当の非対称性	乳房体積の $> 1/3$ の非対称性

## 8.2. 治療中の検査と評価項目

プロトコール治療中は照射開始日から最終照射日まで1週間毎に観察を行い、以下の安全性評価項目の各週の最悪値と初発現日ならびに因果関係の有無を評価する。

### 1) 週1回行う評価項目

#### ① 自他覚所見(CTCAEv3.0 日本語訳)

- ・ 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

### 2) 必要に応じて実施する項目

#### ① 呼吸困難が見られた場合

- ・ 動脈血液ガス: PaO<sub>2</sub>
- ・ 胸部 X 線写真

#### ② 心疾患が疑われる胸痛・不整脈が見られた場合

- ・ 安静時 12 誘導心電図

#### ③ 貧血または白血球減少症が疑われた場合

- ・ 末梢血算: 白血球数、ヘモグロビン、血小板数

## 8.3. 治療終了後の検査と評価項目

### 8.3.1. 治療終了後の安全性評価

#### 1) プロトコール治療開始後 90 日までの評価項目

放射線治療開始日の 2 か月後、4 か月後の時点で、下記項目について評価を行う。自覚症状については直前の評価日翌日から定期診察日までの期間中の有害事象の最悪値を問診によって評価する。他覚症状については定期診察日を評価日とする。

#### ① 自他覚症状(CTCAEv3.0 日本語訳)

- ・ 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

## ② 必要に応じて実施する項目

呼吸困難が見られた場合

- ・ 動脈血液ガス:PaO<sub>2</sub>
- ・ 胸部 X 線写真

心疾患が疑われる胸痛・不整脈が見られた場合

- ・ 安静時 12 誘導心電図

貧血または白血球減少症が疑われた場合

- ・ 末梢血算:白血球数、ヘモグロビン、血小板数

## 2) プロトコール治療開始後 91 日以降 5 年目までの評価項目

放射線治療開始後 91 日以降は、放射線治療開始日から 4 か月後、6 か月後、それ以降は放射線治療開始 3 年後までは 6 か月毎に、治療開始 3 年後から 5 年後までは 1 年毎に下記項目について評価を行う。自覚症状については直前の評価日翌日から定期診察日までの期間中の有害事象の最悪値を問診によって評価する。視診ならびに触診による他覚症状については定期診察日を評価日とする。

下線の項目は表 8.3.1.a および表 8.3.1.b に示す評価規準表に従って評価する。

## ① 自覚症状(CTCAEv3.0 の Short Name)

- ・ 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:疼痛-皮膚、疼痛-乳房、疼痛-胸部/胸郭-細分類不能、疼痛-四肢

## ② 必要に応じて実施する項目

呼吸困難が見られた場合

- ・ 動脈血液ガス:PaO<sub>2</sub>
- ・ 胸部 X 線写真

心疾患が疑われる胸痛・不整脈が見られた場合

- ・ 安静時 12 誘導心電図

表 8.3.1.a 遅発性有害反応評価規準表(1)

項目	有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
疼痛	疼痛—胸部/胸郭-細分類不能	時に不快感や軽度の痛み。鎮痛薬を必要としない。	間欠的な耐えられない痛み。非麻薬系鎮痛薬を必要とする。	持続的な耐え難い痛み。麻薬系鎮痛薬を必要とする。	活動不能/動作不能
	疼痛—乳房	時に不快感や軽度の痛み。鎮痛薬を必要としない。	間欠的な耐えられない痛み。非麻薬系鎮痛薬を必要とする。	持続的な耐え難い痛み。麻薬系鎮痛薬を必要とする。	活動不能/動作不能
皮膚科/皮膚	毛細血管拡張症	ごく少数;<1 cm <sup>2</sup>	中等度にあり; 1 cm <sup>2</sup> - 4 cm <sup>2</sup>	多数かつ癒合; > 4 cm <sup>2</sup>	—
	潰瘍	—	径<2 cmの表層性潰瘍;内科的治療を要する	径≥2 cmの潰瘍;外科的な壊死組織除去/縫合閉鎖/その他の侵襲的処置を要する(例;高圧酸素療法)	生命を脅かす;大きな侵襲を伴う治療を要する(例:完全切除、組織再建術、皮弁、移植)
筋骨格/軟部組織	線維化—深部結合織(術創から離れた部位で照射のみの影響を評価)	硬い質感またはスポンジ状の触感を触知するが、明らかな硬結を触知しない。	皮下軟部組織の可動性の低下、または硬結を触知する	可動性の消失を伴う硬結または拘縮、外科的処置を要する;日常生活に支障あり	生命を脅かす;活動不能/動作不能;患肢の喪失;主要臓器機能障害あり

表 8.3.1.b 遅発性有害反応評価規準表(2)

項目	有害事象	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
筋骨格/軟部組織	骨折	症状がない;画像所見のみ(例;単純X線写真による症状のない肋骨骨折など)	症状があるが偏位はない	症状があり、偏位または開放骨折がある;外科的処置を要する	活動不能/動作不能;切断を要する
肺	肺臓炎/肺浸潤	症状がなく、画像所見のみ	症状があるが、日常生活に支障がない	症状があり、日常生活に支障あり;酸素吸入を要する	生命を脅かす;人工呼吸を要する
心臓	心臓虚血/心筋梗塞	症状がなく、虚血を伴わない動脈の狭小化	症状はないが、検査にて虚血が示唆される;安定狭心症	症状があり、検査結果が虚血を示す;不安定狭心症;治療を要する	急性心筋梗塞
	心嚢液/心膜液(非悪性)	症状がない心嚢液貯留(例;単純X線写真やCTなどで偶然みとめられた症状のない心嚢液貯留など)	—	生理機能に影響する心嚢液貯留	生命を脅かす(例:タンポナーデ);緊急処置を要する

## 3) 乳房整容性評価

手術後照射開始前の整容性評価をベースラインとして以下の評価時期に乳房整容性評価を行う。

## 評価時期

治療開始日から5年後までは1年毎に下記項目①②について評価を行う。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。

#### 評価項目

- ① 4-point scoring system による乳房整容性評価  
患側乳房と健側乳房を比較し、表 8.1.4.a に従って Excellent-Good-Fair-Poor の 4-point scoring system[55]を用いた乳房整容性評価を行う。
- ② CTCAE v3.0 に準じた乳房整容性評価  
表 8.1.4.b に従い、患側乳房に対して CTCAE v3.0 に準じた以下の乳房整容性評価を行う。
  - ・ 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

### 8.3.2. 治療終了後の有効性評価

#### 1) プロトコール治療終了後の有効性評価項目

放射線治療開始2か月後、4か月後、以後3年目までは6か月毎、3年目以降は1年毎に5年目まで定期的に経過観察し視診ならびに触診によって乳房内再発を診察し、1年毎にマンモグラフィを施行する。(マンモグラフィは、登録日を起算日として1年毎に行うものであるが、外科による術後定期診察の日程により施行日にずれを生じることが予想されるため、登録1年後、2年後、3年後、4年後、5年後の前後6か月以内の施行を許容する。)

再発が疑われた場合には確定診断のために生検を行う。乳房内再発の確定診断は病理組織診断によるものとし、生検採取日をもって再発日とする。

#### 経過観察中の有効性評価

##### 1. 問診・視診・触診

評価間隔:治療開始後2か月、4か月、6か月、1年

治療開始後1年～3年:6か月毎

治療開始後3年～5年:1年毎

##### 2. マンモグラフィ

評価間隔:治療開始後1年～5年:1年毎

#### 2) 必要に応じて施行する有効性評価項目

乳房内再発が疑われたときには生検または細胞診を必須検査とし、生検採取日をもって再発日とする。

- ① 胸部X線写真
- ② 乳腺超音波検査、乳腺CT、乳腺MRI
- ③ 頭部、胸部、腹部CT、骨シンチグラフィ

### 8.4. 整容性評価のための写真撮影

整容性評価の中央判定のため、デジタルカメラで顔を含まない上半身のカラー写真の撮影を行う。デジタルカメラで撮影した画像ファイルはCD-Rに保管し、書留郵便にて研究事務局に郵送する。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 治療開始前(プロトコール治療開始前28日前までの撮影を許容するが、プロトコール治療開始後の撮影は許容されない。)

② 登録日より3年後(撮影時期は前後6か月ずつを許容する)

※ 研究事務局は、登録患者のカラー写真撮影予定時期の3か月前までに電子メールにて施設コーディネーターに撮影時期と画像ファイルの保管方法ならびに郵送方法についてのリマインドを行う。

#### 2) 撮影部位(撮影枚数)

- ・ 撮影範囲は個人情報保護のために鎖骨上から臍までを撮影範囲とし、顔は写さない。
- ・ 撮影枚数は1枚とする。
- ・ 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) 画像ファイルのフォルダ名とファイル名のつけ方

## ① フォルダ名

担当医は CD-R 上に登録患者別のフォルダを作成する。以下の例に準じて、試験番号、患者登録番号と施設名を含んだフォルダ名をつける。

フォルダ名の例: 「患者登録番号 123 番、獨協越谷病院」の場合

- JCOG0906 登録番号 123\_獨協越谷

## ② ファイル名

以下の例に準じて、試験番号、患者登録番号、撮影日時を含んだフォルダ名をつける。

- 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こと。
- 撮影時期: 上記 1)の①、②

ファイル名の例: 「患者登録番号 123 番、②、2009 年 4 月 6 日撮影」の場合

- JCOG0906 登録番号 123\_No2\_20090406.jpg

## ③ ファイル管理に関する注意事項

- 一患者で複数回の画像ファイルが存在する場合、同一登録患者フォルダ内にファイルを保管する。
- 複数の登録患者が存在する場合は、登録患者ごとに登録番号と施設名を記載した患者別フォルダを作成し、登録番号別に CD-R を保管する。

## 4) 画像ファイルの収集方法

- 担当医は画像を保管した CD-R を研究事務局あてに書留郵便にて郵送する。
- 研究事務局は CD-R 受領についての確認メールを施設コーディネーター宛てに送信する。
- 研究事務局は、郵送された CD-R から画像ファイルを回収した後に CD-R を破棄する。CD-R は返却されない。
- 登録日から 3 年後に行う写真撮影については、研究事務局が写真撮影予定日の 3 か月前までに電子メールにて施設コーディネーターに撮影時期と画像ファイルの保管方法ならびに郵送方法についてのリマインドを行う。
- 写真撮影予定日を 3 か月経過した時点で、施設から画像ファイルが保存された CD-R が送付されていなければ、研究事務局から施設コーディネーター宛てに写真撮影について確認のためのリマインドメールを送付する。

## 5) 画像の送付先ならびに問い合わせ先

送付先(研究事務局):野崎 美和子  
 獨協医科大学越谷病院放射線科  
 〒323-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50  
 TEL:048-965-1111  
 FAX:048-965-8759

## 8.5. スタディカレンダー

コース	治療前	放射線治療中 (治療開始後の週数)				放射線治療終了から 治療開始3年後まで (治療開始後の月数)								治療開始3年後 から5年後まで (治療開始後の月数)	
		1	2	3	(4)	2	4	6	12	18	24	30	36	48	60
検査日															
全身状態															
理学所見	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体重、PS	○														
病理組織検査	○														
ER、PgR、HER2/neu	○														
心電図、胸部X線	○	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△
臨床検査															
白血球、Hb、血小板	○	△	△	△	△	△	△								
PaO <sub>2</sub>		△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△
問診・触診・視診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
カラー写真	○												○		
放射線治療															
全乳房照射		○	○	○											
ブースト照射					△										
放射線検査(効果判定)															
マンモグラフィ									○		○		○	○	○
毒性評価															
自覚症状チェック		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
他覚症状チェック		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
遅発性有害反応評価							○	○	○	○	○	○	○	○	○
整容性評価	○								○		○		○	○	○
記録用紙提出															
登録適格性確認票	○														
治療前報告用紙		○													
治療経過記録用紙					○										
治療終了報告用紙					○										
追跡調査用紙						■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

○：施行、△：必要に応じて施行、■：年2回データセンターからの発送時期にあわせて

※追跡調査用紙は本試験の登録終了後5年まで送付されるので、個々の患者の登録後5年以降も締め切り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-背景因子(青) | — 登録後2週間以内                                     |
| 3) 経過記録          |  |
| 3) 1 治療(黄)       | — プロトコール治療終了/中止後2週間以内                          |
| 3) 2-3 有害事象(黄)   | — プロトコール治療終了/中止後2週間以内                          |
| 3) 4 有害事象(黄)     | — 放治開始後90日経過後、来院日以降2週間以内                       |
| 4) 治療終了報告(赤)     | — プロトコール治療終了/中止後2週間以内                          |
| 5) 追跡調査(白)       | — 追跡調査用紙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～4)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。
- 「5」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

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いない場合、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) 評価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。

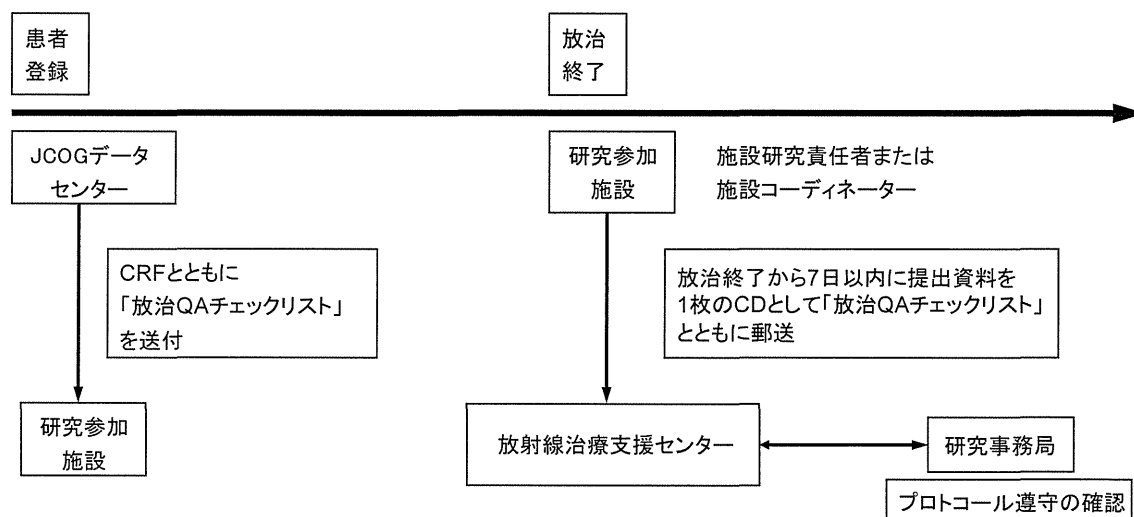


図 9.2.1. 放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れ

## 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、緊急性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、生検前に临床上再発や二次がんを診断し得た場合は臨床診断日を、临床上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。

### 11.3.6. 遅発性有害反応発生割合

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、集計する。

プロトコール治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母とし、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、8.3.1.b)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/骨髄区分)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

プロトコール治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母として、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) プロトコール治療期間中、あるいは最終放射線照射日から 30 日以内の全ての死亡。  
(死因は治療との因果関係を問わない)
- 2) 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/骨髄区分の有害事象を除く)。

### 11.3.8. 乳房整容性増悪割合

プロトコール治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母とし、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

<Ver1.2 における追記事項>

登録期間: 2.5 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 日以上の観察が必要な endpoint であることに鑑み、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、目的など)
- 4) プロトコル治療の内容  
放射線照射法、照射線量、照射回数、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  
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。