

## 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<sup>4, 8, 9, 17-19, 25-28, 30, 47, 54-56</sup>、および加速照射法<sup>3, 9, 12-14, 17, 30, 41, 44-47, 55</sup>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

週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<sup>4, 8, 9, 17-19, 25-28, 30, 47, 54-56</sup>、および加速照射法<sup>3, 9, 12-14, 17, 30, 41, 44-47, 55</sup>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	嗄声など(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:PaO<sub>2</sub>
- 2) 「6.3.1.プロトコール治療休止規準」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。

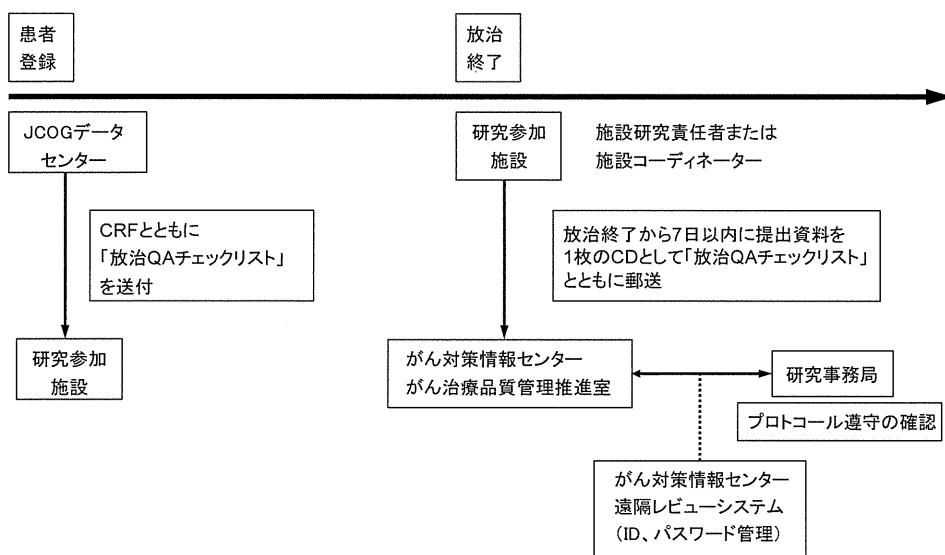


図 9.2.1. 放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れ

## 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 プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡

プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコ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

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週間(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、CRF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週間(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<sup>57</sup>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<sup>58</sup>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%以上下回ることが許容されない。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<sup>57</sup>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<sup>59</sup>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、 Δ=16.7 か月]	254 (86)	334 (113)	462 (157)
80% vs. 85% [111.8 か月 vs. 153.5 か月、 Δ=25.1 か月]	216 (58)	284 (77)	394 (106)
85% vs. 90% [153.5 か月 vs. 236.8 か月、 Δ=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<sup>6)</sup>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、音声機能温存生存期間、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、音声機能温存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