

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

予定照射線量の照射が終了した場合をプロトコール治療完了と定義する。プロトコール治療完了日は最終放射線治療日とする。

プロトコール治療休止規準(6.3.1 参照)に従ってプロトコール治療を休止し、7 日以内に治療を再開して予定した照射線量の投与を終了した場合もプロトコール治療完了に含む。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) プロトコール治療無効と判断
 - ・治療開始後に原病の再発が認められた場合
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - ① プロトコール治療中に Grade 3 以上の肺臓炎が認められた場合
 - ② 有害事象により放射線治療が 8 日以上連続して休止した場合
 - ③ 治療変更規準(6.3.)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - ④ 治療変更規準以外で、有害事象により担当医が、プロトコール治療中止を要すると判断した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・本人や家人の転居等、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- 5) プロトコール治療中の死亡
 - ・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 6) その他
 - ・登録後治療開始前の再発
 - ・プロトコール違反が判明した場合
 - ・登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合

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

6.3. 治療変更規準

プロトコール治療中の照射野、1回照射線量、総線量の変更は行わない。

6.3.1. 放射線治療の休止・再開規準

- 放射線治療中に表 6.3.1 の休止規準いずれかに該当する場合には放射線治療を休止する。
- 放射線治療休止後は表 6.3.1 の再開規準をすべて満たすことを確認した上で、放射線治療を再開する。再開時に照射野、1回線量、総線量の変更は行わない。
- プロトコール治療休止後、7 日以内に再開規準を満たさずプロトコール治療が再開できない場合にはプロトコール治療中止とする。ただし、放射線治療装置の故障等のやむを得ない理由で 7 日以内にプロトコール治療を再開できない場合には、プロトコール治療中止とせず、やむをえない逸脱として治療は再開する。
- 再開後に再びプロトコール治療休止規準のいずれかに該当する場合にはプロトコール治療を中止する。

表 6.3.1 放射線治療の休止規準

有害事象名	放射線治療の休止規準 (いずれかを満たす)	放射線治療の再開規準 (すべて満たす)
放射線皮膚炎-放射線	Grade 4	Grade 2 以下
食欲不振	Grade 3	Grade 2 以下
悪心	Grade 3	Grade 2 以下
嘔吐	Grade 3	Grade 2 以下
疼痛-皮膚	Grade 3	Grade 2 以下
疼痛-乳房	Grade 3	Grade 2 以下
咳	Grade 3	Grade 2 以下
呼吸困難	Grade 3	Grade 2 以下
疲労	Grade 3	Grade 2 以下
肺臓炎	Grade 2	Grade 1 以下
心臓虚血/心筋梗塞	Grade 2	Grade 1 以下
心膜炎	Grade 2	Grade 1 以下
発熱	Grade 2	Grade 1 以下

6.3.2. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先: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
 E-mail:miwako@dokkyomed.ac.jp

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

- 放射線の有害事象を予防する薬剤の有効性は確立していないので、放射線皮膚炎を予防する目的でのステロイド軟膏や、間質性肺炎を予防する目的での全身ステロイドの投与などは行わない。
- 照射期間中は放射線皮膚炎の発生を予防するために日常生活における照射乳房の圧迫や皮膚の摩擦を避けること、照射野内への絆創膏や湿布の使用を禁止すること、市販の軟膏や化粧の自己判断での使用を禁止することなど、皮膚ケアについての患者指導を行うことが推奨される。照射開始後に生じた放射線皮膚炎に対して軟膏を用いる場合は放射線治療終了後にステロイド軟膏を使用することが推奨される。
- 照射による Grade 3 以上の放射線肺臓炎が生じた場合には速やかに治療を中止し(6.2.2-2)-①)、ステロイドパルス療法や酸素吸入などの処置を行い、呼吸器症状に対して鎮咳剤などの投与を行う。

6.4.2. 許容される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法は必要に応じて行ってもよい。

- 1) 照射による悪心・嘔気が強い場合は一般的な制吐剤、マイナートランキライザーを投与してもよい。
- 2) 疼痛に対して非麻薬系鎮痛剤を使用してもよい。
- 3) 麻薬系鎮痛薬を要する疼痛に対しては麻薬系鎮痛剤を使用してもよいが、その場合は Grade 3 の疼痛に該当するため「6.3.1.放射線治療の休止・再開規準」に従ってプロトコール治療を休止する。
- 4) 照射による放射線皮膚炎に対して照射期間中にステロイド軟膏を用いた保存的療法を行うことは許容される。
- 5) 放射線性白血球減少症が生じた場合には人混みを避けることや手洗いならびにマスク使用などの一般感染症に対する保存的療法を中心に行うこととし、必要に応じて G-CSF 等の白血球増多剤の使用は許容される。
- 6) 放射線肺臓炎に対して鎮咳剤の投与は許容される。

6.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中(照射期間中)は以下のいずれの治療も行わない。

- 1) ホルモン剤を除く抗がん剤治療
- 2) プロトコール治療以外の放射線治療

6.5. 後治療

- 1) プロトコール治療完了後は、術後補助療法としてのホルモンレセプター陽性例(エストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターのいずれか、あるいは、両方が陽性)に対するホルモン療法、または、HER2/neu 過剰発現例に対するトラスツズマブ(ハーセプチン[®])単剤投与以外は、再発を認めるまで無治療で経過観察する。最新のガイドラインで推奨されているホルモン療法とハーセプチンの投与法を①②に記載した。

- ① ホルモンレセプター陽性例に対しては、後治療としてホルモン療法が推奨される。ホルモン療法のレジメンは日本乳癌学会乳癌診療ガイドライン・薬物療法の記載に準じて以下のいずれかが推奨される。

閉経前

- i) LH-RH アナログ(酢酸ゴセレリン;リュープリン[®])(2年間)
- ii) タモキシフェン(クエン酸タモキシフェン;ノルバデックス[®]など)(5年間)
- iii) LH-RH アナログ(2年間)とタモキシフェン(5年間)の同時投与

閉経後

- i) アロマターゼ阻害剤(アナストロゾール;アリミデックス[®])(5年間)
- ii) タモキシフェン(5年間)
- iii) タモキシフェン2~3年内服後、アロマターゼ阻害剤2~3年間内服(計5年間)

- ② HER2/neu 過剰発現例(IHC3+または FISH 陽性)に対しては、ハーセプチン単剤の1年間投与が推奨される。
- 2) プロトコール治療完了後は同側乳房への放射線治療は行わない。
- 3) プロトコール治療中止後に同側乳房へ放射線治療を行うことは推奨しない。プロトコール治療中止後に同側乳房に放射線治療を追加する場合には、短期照射法ではなく標準分割照射法(2 Gy/回)による全乳房照射(断端近接例にはブースト照射を追加)を行うが、プロトコール治療中止前の照射線量を加算した BED が標準分割照射法の BED と同等となるよう総線量を決定する必要があるため、総線量については研究事務局の指示に従う。
- 4) プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合、および、一旦プロトコール治療中止としたが放射線治療の追加が臨床的に妥当と判断される場合には、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループミーリングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。

-
- 5) プロトコル治療中止後に同側乳房に放射線治療以外の追加治療(例:断端近接例に対する局所切除)が必要と判断した場合にも、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。

7. 予期される有害反応

7.1. 放射線治療により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day1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) プロトコル治療開始日から91日目以降の有害事象は、プロトコ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。

7.1.1. 予期される急性有害事象(プロトコル治療開始後90日以内)

- 全身状態: 発熱、疲労(無力、傾眠、倦怠感)、不眠、発汗、体重減少、体重増加
- 血液/骨髄: ヘモグロビン、白血球、リンパ球減少、血小板
- 皮膚科/皮膚: 皮疹: 放射線にともなう皮膚炎—放射線、皮膚乾燥、潮紅、色素沈着、色素脱失、掻痒症/掻痒
- 出血: 血腫
- 感染: 皮膚/皮膚科—皮膚(蜂巣炎)
- 消化管: 食欲不振、悪心、嘔吐
- 疼痛: 疼痛—皮膚、乳房、胸壁、胸部/胸郭—細分類不能、胸膜、心臓、心膜、四肢—患側上肢
- リンパ管: 浮腫: 四肢—患側上肢、浮腫: 体幹/生殖器—乳房
- 神経: 気分変動—不安、鬱
- 肺/上気道: 咳、呼吸困難(息切れ)、肺臓炎/肺浸潤、肺線維症
- 心臓: 心嚢液/心膜液(非悪性)、心膜炎

乳房温存療法での全乳房標準照射では高頻度に放射線皮膚炎が発生するが、多くは照射野内の淡い紅斑(Grade 1)で一過性の反応である。時に摩擦部に一致した湿性落屑(Grade 2)が認められることがあるが、その頻度は照射野皮膚の自己ケアを実践することで著明に減少する。乳房温存療法での乳房照射でGrade 3の放射線皮膚炎を生じることは稀である。皮膚以外の有害事象の頻度は低く許容範囲内である。

重篤となりうる有害事象に放射線肺臓炎があるが、症状を伴う重篤なものの発症頻度は1%程度である。標準照射法による主な急性有害事象の発生割合を以下の表7.1.1.1に示す。

表 7.1.1 標準照射法による急性有害事象の発生頻度

部位	急性有害事象 (評価規準)	発生頻度	参考文献
全身状態	疲労 (FACT-G* < 37)	43%	[62]
皮膚	放射線皮膚炎 (RTOG** - Grade 2 以下)	94%	[63]
	(RTOG** - Grade 3)	5%	
	(RTOG** - Grade 4)	1%	
	皮膚刺激症状	28%	[64]
乳房	疼痛	35%	[64]
	浮腫	20%	[63]
肺/上気道	肺臓炎	1%	[64]
心臓	心膜炎	0.4%	[51]

* FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy: General.

** RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria

7.1.2. 予期される遅発性有害反応(プロトコル開始後91日以後)

- 全身症状: 疲労、不眠、発汗、体重減少、体重増加
- 皮膚科/皮膚: 皮膚萎縮、皮下脂肪萎縮、皮膚乾燥、潮紅、色素沈着、色素脱失、硬結/線維化、掻痒症/掻痒、皮膚線条、毛細血管拡張症、潰瘍、皮膚科/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-患側上肢、浮腫:体幹/生殖器-乳房
- ・肺/上気道:咳、呼吸困難(息切れ)、肺臓炎/肺浸潤、肺線維症(画像上の変化)
- ・心臓全般:心臓虚血/心筋梗塞、心嚢液/心膜液(非悪性)、心膜炎
- ・出血:血腫
- ・感染:皮膚/皮膚科-皮膚(蜂巣炎)
- ・疼痛:疼痛-皮膚、乳房、胸部/胸郭-細分類不能、胸膜、心臓、心膜、四肢-患側上肢
- ・リンパ管:浮腫:四肢-患側上肢、浮腫:体幹/生殖器-乳房
- ・神経:気分変動-不安、鬱
- ・二次性悪性腫瘍-悪性腫瘍の治療によると思われるもの

参加施設の標準照射法による遅発性有害反応調査結果を以下の表 7.1.2.に示す(表 2.3.2 を再掲)。

表 7.1.2. 標準照射法での遅発性有害反応発生割合(JCOG 参加 25 施設からのアンケート調査:703 名)

有害事象	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	評価不能	Grade 2 以上 (%)
疼痛-胸壁	634	66	3	0	0	3 (0.4)
疼痛-乳房	585	116	2	0	0	2 (0.3)
毛細血管拡張	669	29	5	0	0	5 (0.7)
潰瘍	698	3	2	0	0	2 (0.3)
深部結合組織線維化	622	72	8	0	1	8 (1.1)
骨折	699	4	0	0	0	0 (0)
肺臓炎	674	20	6	3	0	9 (1.3)
心筋梗塞	703	0	0	0	0	0 (0)
心膜炎	703	0	0	0	0	0 (0)

遅発性有害反応で重篤となりうるものとして肋骨骨折、心膜炎、軟部組織壊死が報告されているが、頻度は1%未満である。放射線治療によるとされる二次性悪性腫瘍の発生割合は極めて低く、白血病の発生割合も0.5%以下と稀である。

7.1.3. 本試験の治療レジメン(短期照射法)において予期される有害反応

1) 予期される急性有害事象

本試験における全乳房短期照射法では照射される範囲は標準照射法とまったく同等であるので、予期される急性有害事象の項目は同じであると考えられる。その頻度は、短期照射群では治療期間が短いこと、総照射線量が少ないことから、標準照射法に比較して同等かより少ない頻度であることが期待される。

2) 予期される遅発性有害反応

これまでの報告からは、短期照射法による遅発性有害反応の頻度は標準照射法と同等であることが期待される。短期照射法でこれまでに報告されている有害事象の比較を表 7.1.3.に示す。

表 7.1.3 短期照射法による遅発性有害反応発生割合

発表者	Olivotto IA, et al [20]	Ash DV, et al [22]	Whelan T, et al [23]	Imai, et al [25]	The START Trial Group [56]
症例数	186	334	622	70	1018+92*
照射方法	44 Gy/16 分割 /22 日間 ±ブースト照射 5 Gy/2 分割	40 Gy/15 分割 /21 日間 +ブースト照射 15 Gy/5 分割 /7 日間	42.5 Gy/16 分割 /22 日間	40 Gy/16 分割 /22 日間	40 Gy/15 分割/21 日間 ±ブースト照射 10 Gy/5 分割 /7 日間
遅発性有害事象 (≥Grade 2)	乳房違和感 2.4% 硬結 1.6% 毛細血管拡張 0.8%	乳房違和感 9% 浮腫 10% 肺臓炎 4%	皮膚 3% 皮下組織 5%	肋骨骨折 1.4%	虚血性心疾患 1.3% 肋骨骨折 1.4% 肺線維症 1.4%

* 乳房切除術例を含む

7.2. 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かか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 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 とするかどうか決定される)

「8.2.治療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. 治療前評価項目

8.1.1. 術前評価項目

- 1) 腫瘍: 占拠部位・大きさ(術前 12 週以内の超音波による計測値)
- 2) 腋窩リンパ節: 触知の有無(術前 12 週以内に行われた触診による)
- 3) 原発巣の画像診断: 術前 12 週以内に行われたマンモグラフィおよび超音波検査
- 4) 月経状況

8.1.2. 手術所見

- 1) 術式
- 2) リンパ節郭清
- 3) センチネルリンパ節郭清の有無とセンチネルリンパ節転移陰性
- 4) 同時乳房再建術の有無

8.1.3. 術後登録前評価項目

- 1) 術後、登録前までに評価する項目
 - ① 病歴: 現病歴、既往歴、家族歴
 - ② 全身状態: PS (ECOG)、体重
 - ③ 病理組織診断: 組織型、pTNM 分類、切除断端への癌細胞の露出の有無、切除断端から癌巣までの距離、腋窩リンパ節郭清個数、腋窩リンパ節転移個数、核異型度、脈管浸潤の有無
 - ④ ホルモンレセプター: エストロゲンレセプター (ER) およびプロゲステロンレセプター (PGR) の陽陰性
 - ⑤ HER2/neu 過剰発現の有無 (IHC 法および FISH 法: IHC 法で 2+ の場合は FISH 法で再検査を行う)
 - ⑥ 安静時 12 誘導心電図
 - ⑦ 胸部 X 線写真
- 2) 登録前 28 日以内に評価する項目
末梢血算: 白血球数、ヘモグロビン、血小板数

8.1.4. 治療開始前に行う検査(治療開始 28 日前までに施行する検査)

- ① 上半身カラー写真の撮影(「8.4.整容性評価のための写真撮影」参照)
両手を腰にあてた姿勢で正面から撮影し記録保管する。
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。
- ② 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]を用いて整容性評価を行う。

表 8.1.4.a 4-point scoring system

整容性評価	Excellent:0	Good:1	Fair:2	Poor:3
健側乳房との比較評価	ほとんど左右差がない	わずかな左右差がある	明らかに左右差がある	著しい変形がある(温存乳房として受け入れがたい変形)

③ CTCAE v3.0 に準じた乳房整容性評価

手術単独による乳房整容性の影響を評価するために、患側乳房に対して、照射開始前に下記の項目を評価規準表に従って評価する。評価規準は表 8.1.4.b を参照。

- ・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

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: PaO₂
- ・ 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:PaO₂
- ・ 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:PaO₂
- ・ 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。	間欠的な耐えられる痛み。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。	間欠的な耐えられる痛み。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 ²	中等度にあり; 1 cm ² - 4 cm ²	多数かつ癒合; > 4 cm ²	—
	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 検査日	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
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 ₂		△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△
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) 評定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。

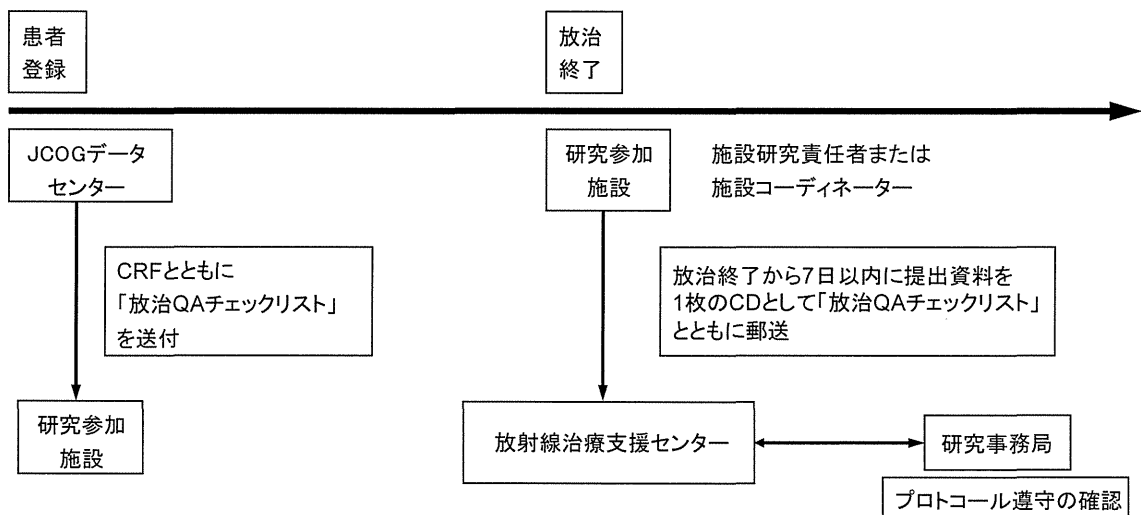


図 9.2.1. 放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れ

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）。