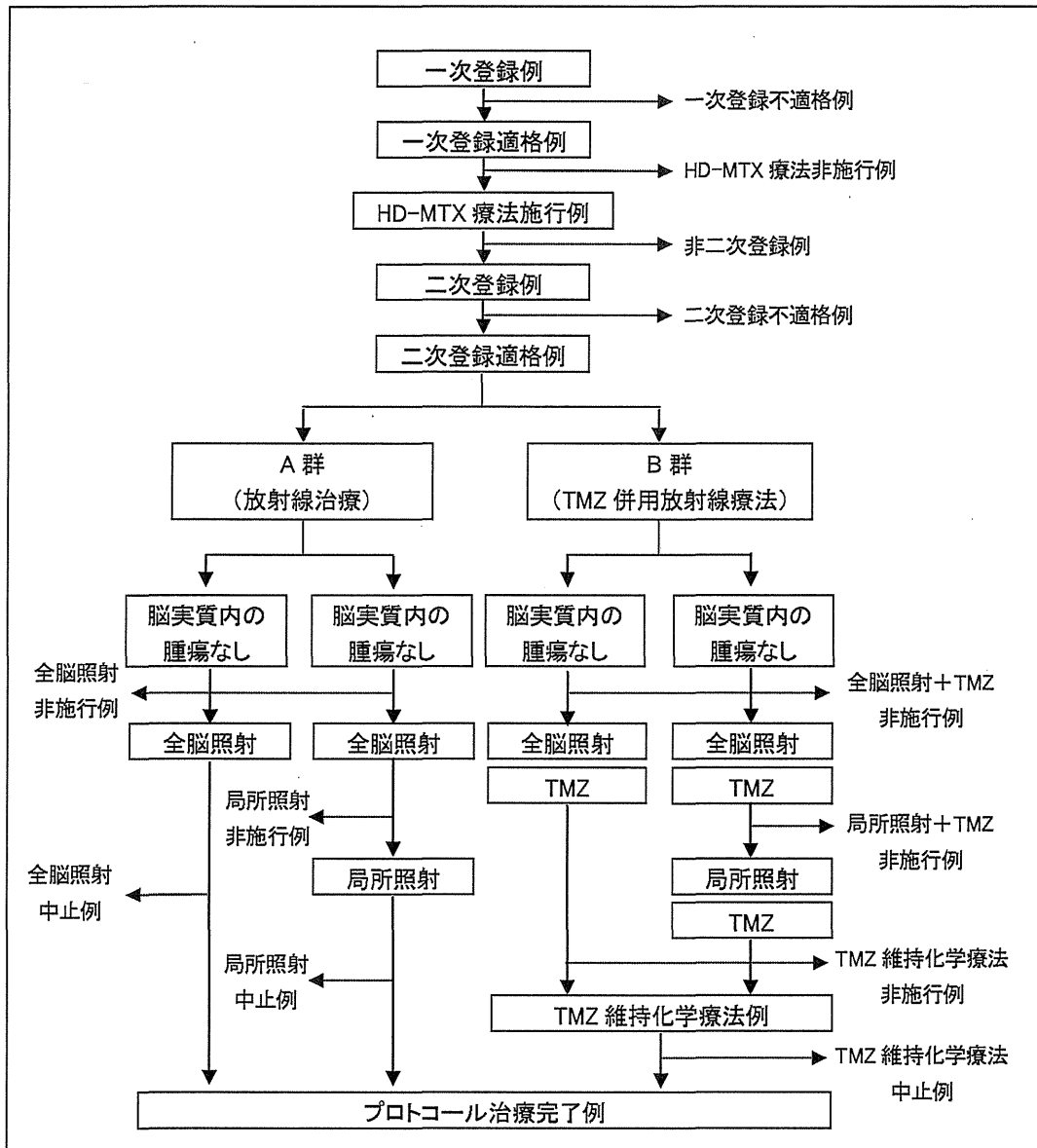


11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、主たる解析、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. 一次登録例

「5.1.一次登録の手順」に従って一次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「一次登録例」とする。

11.2.2. 一次登録適格例

一次登録例から、グループでの検討によって決定された「一次登録不適格例(事後不適格、登録時不適格、違反登録)」を除く集団を「一次登録適格例」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「一次登録不適格例」は一次登録適格例に含める。

11.2.3. HD-MTX 療法施行例

一次登録例のうち、HD-MTX 療法の一部または全部が施行された全患者を「HD-MTX 療法施行例」とする。HD-MTX 療法がまったく施行されなかった「HD-MTX 療法施行非施行例」の決定と安全性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。

11.2.4. 二次登録例

「5.2. 二次登録の手順」に従って二次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「二次登録例」とする。

11.2.5. 二次登録適格例

二次登録例から、グループでの検討によって決定された「二次登録不適格例(事後不適格、登録時不適格、違反登録)」を除く集団を「二次登録適格例」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「二次登録不適格例」は二次登録適格例に含める。

11.2.6. 全脳照射施行例

二次登録例のうち、全脳照射の一部または全部が施行された全患者を「全脳照射施行例」とする。全脳照射がまったく施行されなかった「全脳照射非施行例」の決定と安全性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。

11.2.7. 局所脳照射施行例

二次登録例のうち、局所脳照射の一部または全部が施行された全患者を「局所脳照射施行例」とする。局所脳照射がまったく施行されなかった「局所脳照射非施行例」の決定と安全性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。

11.2.8. TMZ 併用放射線治療例

二次登録例のうち、TMZ 併用放射線療法における TMZ が少しでも投与された全患者を「TMZ 併用放射線治療例」とする。TMZ がまったく施行されなかった「TMZ 併用放射線治療非施行例」の決定と安全性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。

11.2.9. TMZ 維持化学療法例

二次登録例のうち、TMZ 維持化学療法における TMZ が少しでも投与された全患者を「TMZ 維持化学療法施行例」とする。TMZ がまったく投与されなかった「TMZ 維持化学療法非施行例」の決定と安全性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。

11.2.10. 中央病理診断適格例

一次登録適格例のうち、中央病理診断による不適格例を除いた集団を、中央病理診断適格例とする。

11.2.11. 全治療例

全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。プロトコール治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。また、不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセンターと協議の上決定する。

11.3. エンドポイントの定義**11.3.1. 全生存期間 Overall survival**

- 一次登録日または二次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。
- 二次登録日を起算日とした全生存期間を主たる解析に用いる。参考として、一次登録日を起算日とした全生存期間も算出する。
- 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする(電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記載すること)。
- 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

11.3.2. 無増悪生存期間(PFS:Progression-free survival)

- 二次登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。
- 「増悪 progression」は、画像上の PD(進行)、画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。画像診断にて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。ただし、腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従った PD を優先して増悪とする(この場合にプロトコール治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先す

る)。また、効果判定規準に従えばPDではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合も臨床的判断を優先して増悪とする。

- 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする(画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

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

HD-MTX 療法終了後の奏効割合は、一次登録例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とし、「11.1.5. 総合効果(Overall Response)の判定規準」が CR、CRu、PR のいずれかである患者を分子とした割合とする。同様に、二次登録例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とした割合も算出する。

放射線治療(TMZ 併用放射線療法)時の奏効割合は、二次登録例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とし、「11.1.5. 総合効果(Overall Response)の判定規準」が CR、CRu、PR のいずれかである患者を分子とした割合とする。

放射線治療(TMZ 併用放射線療法)時の奏効割合を提示する場合は、二次登録例数を分母とした奏効割合も記載する他、一次登録例数、二次登録までにプロトコール治療中止となった患者数も併せて記載する。

また、施設での効果判定に基づく奏効割合と中央判定に基づく奏効割合の両者を算出する。

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

HD-MTX 療法終了後の完全奏効割合は、一次登録例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とし、「11.1.5. 総合効果(Overall Response)の判定規準」が CR、CRu のいずれかである患者を分子とした割合とする。同様に、二次登録例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とした割合も算出する。

放射線治療(TMZ 併用放射線療法)時の完全奏効割合は、二次登録例のうち、ベースライン評価で測定可能病変を有する患者を分母とし、「11.1.5. 総合効果(Overall Response)の判定規準」が CR、CRu のいずれかである患者を分子とした割合とする。「11.1.5. 総合効果」が CR または CRu である患者の割合を完全奏効割合(CR 割合)とする。

放射線治療(TMZ 併用放射線療法)時の完全奏効割合を提示する場合は、二次登録例を分母とした完全奏効割合も記載する他、一次登録例数、二次登録までにプロトコール治療中止となった患者数も併せて記載する。

また、施設での効果判定に基づく完全奏効割合と中央判定に基づく完全奏効割合の両者を算出する。

11.3.5. 有害事象(有害反応)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、下記の有害事象(毒性)についてHD-MTX 療法、放射線治療(TMZ 併用放射線療法)、TMZ 維持療法別にそれぞれCTCAE v4.0-JCOGによる最悪のGradeの頻度を(HD-MTX 療法以外は群別に)求める。不適格患者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。

- 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- 血液生化学:アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- 自覚症状(CTCAE v4.0-JCOG)

- ① 血液およびリンパ系障害
発熱性好中球減少症
- ② 胃腸障害
口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
- ③ 感染症および寄生虫症
髄膜炎、創傷感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染
- ④ 代謝および栄養障害
食欲不振
- ⑤ 呼吸器、胸郭および縦隔障害
肺臓炎
- ⑥ 皮膚および皮下組織障害
蕁麻疹、脱毛症、皮膚および皮下組織障害-その他
- ⑦ 神経系障害
白質脳症、痙攣発作
- ⑧ 眼障害
角膜炎、結膜炎

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性以外の 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. 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるい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の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。

11.3.7. 治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)

全治療例を分母として、すべての死亡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) と判断される死亡の数を分子とする割合。

11.3.8. Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.8. の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、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 Grade 4 の非血液毒性※が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0 -JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「骨髓機能不全」「CD4 リンパ球減少」

11.3.9. MMSE 非悪化割合

二次登録例を分母とし、一次登録後 12 か月の MMSE (Mini Mental Status Examination) スコアが登録前の MMSE スコアに比して同じもしくは改善した患者数を分子とする割合を、MMSE 非悪化割合とする。MMSE が測定できなかった場合には、悪化したものとする。

また、参考値として一次登録後 6 か月、18 か月、24 か月、36 か月、48 か月、60 か月の MMSE 非悪化割合も算出する。規定の時期以外に評価された MMSE は、原則として遅れたものとみなして直近(直前)の規定時期のデータとして扱う。

一次登録前の MMSE が判定されていない場合でも一次登録例は MMSE 非悪化割合の分母から除かない。ただし、参考として運動性失語や痴呆などの併存症のために MMSE が評価不能であった登録例を分母から除いた集計も行う。

60 歳以上、59 歳以下のサブグループ解析も行う。

11.3.10. HD-MTX 療法の完遂割合

一次登録例数を分母とし、HD-MTX 療法における MTX の総投与量が⁸ 9.0 g/m² 以上であった患者の数を分子とする割合。

また、参考として HD-MTX 療法施行例数を分母とした割合も算出する。

11.3.11. 放射線治療の治療完遂割合

二次登録例を分母とし、①脳実質内の腫瘍なしで 30 Gy を完遂した人数と、②脳実質内の腫瘍ありで 40 Gy を完遂した人数を合計した人数を分子とした割合。

また、参考として二次登録適格例を分母とした割合も算出する。

11.3.12. 維持 TMZ 療法の施行コース数

TMZ 維持化学療法例を対象に、維持 TMZ 療法の施行コース数の分布を求める。主たる解析時および最終解析時には、増悪例と無増悪例に分けて算出する。

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A群(HD-MTX療法+放射線治療)に対し、試験治療群であるB群(HD-MTX療法+TMZ併用放射線療法+維持TMZ療法)が、primary endpointである全生存期間において有意に上回るかどうかを検証することである。

主たる解析における両群の全生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、グループでの検討を経て決定した二次登録例を対象に、施設以外の割付調整因子(PS[0-1/2-3]、年齢[60歳以下/61歳以上]、HD-MTX療法後の脳実質内の腫瘍の有無[腫瘍あり/腫瘍なし])を用いた層別ログランク検定により行う。ただし、各層の被験者数・イベント数が小さい場合など、3つの因子を用いて適切に層別ログランク検定が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。

試験治療群が標準治療群に劣っている時は統計的に有意かどうかは関心事ではない(有意か否かによって「標準治療は置き換わらない」という結論は変わらない)ため、検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側5%とする。主たる解析では有意水準片側5%に対応する両側90%信頼区間を算出し、その他の解析では記述目的として両側95%信頼区間を算出する。

試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療であるHD-MTX療法+TMZ併用放射線療法+維持TMZ療法がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療であるHD-MTX療法+放射線治療療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定はKaplan-Meier法を用いて行い、年次生存割合はGreenwoodの公式を用いて信頼区間を求める。また、施設以外の割付調整因子(PS[0-1/2-3]、年齢[60歳以下/61歳以上]、HD-MTX療法後の脳実質内の腫瘍の有無[腫瘍あり/腫瘍なし])を用いた層別Coxの比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその信頼区間を求める。

必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整したCoxの比例ハザードモデルを用いた解析を行う。感度解析として二次登録適格例を対象とした解析も行う。また、治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、次に示す因子に関して探索的にサブグループ解析を行う。

サブグループ解析を予定している因子:

PS、年齢、HD-MTX療法後の脳実質内の腫瘍の有無、性別、眼病変の有無

これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果とする。

主たる解析以外の時期には、中間解析等の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。

主たる解析は、登録終了3年後を目途にJCOGデータセンターが行い、すべてのエンドポイントについての解析結果を「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。研究代表者/研究事務局は主たる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。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、標準治療群の2年生存割合を65%と仮定する。一方、試験治療群の2年生存割合として80%を期待する。これはHD-MTX療法+全脳照射に多剤を併用した過去の最も優れた報告における2年生存割合が約70%であるため、これに標準治療に対する試験治療の毒性の増強を考慮して10%上乗せした値としたものである。

以上より、標準治療群(HD-MTX療法+放射線単独照射)の2年生存割合65%、試験治療群の2年生存割合80%、有意水準片側5%、登録期間3年、追跡期間3年で検出力を80%以上として、Schoenfeld & Richterの方法[67]を用いて必要適格例数を求めると、各群60例、両群合計で120例(観察されるイベント数として両群合計で60例)が必要となる。

なお、A群の2年生存割合を60%~70%、検出力を75%~85%とした場合の必要適格例数および必要イベン

ト数は以下の表のとおりとなる。

表12.2.1

2年生存割合 A群 vs B群	検出力		
	75%	80%	85%
60% vs 75%	118 (67)	136 (77)	158 (90)
65% vs 80%	104 (52)	120 (60)	140 (69)
70% vs 85%	90 (37)	104 (44)	120 (50)

()内は2群を合わせた期待イベント数

網掛け部分の必要適格例数 120 例に対し、若干の不適格例を考慮して予定登録数は各群 65 例、両群合計 130 例とした。

予定登録数:各群 65 例、両群計 130 例

登録期間:3 年、追跡期間:登録終了後 10 年(ただし、登録終了後 3 年をめどに主たる解析を行う)。

ただし、6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

12.3. 中間解析と試験の早期中止

12.3.1. 中間解析の目的と時期

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。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時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行い、2回目の中間解析は、登録が終了し、すべての登録患者の放射線治療が終了する時期を目途に、データセンターと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1回目の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。試験全体の α エラーを片側5%に保つために、中間解析と主たる解析における検定の多重性をLan & DeMetsの α 消費関数を用いて調整し、群間の生存期間の差について統計学的有意性を調べる。 α 消費関数として、O'Brien & Flemingタイプを用いる[68]。中間解析の詳細について、データセンターの当該グループ担当統計スタッフは、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。実際の中間解析は、当該グループ担当ではない統計スタッフが行い、中間解析レポートを作成する。中間解析において、B群の生存期間がA群のそれを上回り、層別ログランク検定のp値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計的に有意と判断し、原則として試験を中止する。B群の生存曲線がA群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験中止の是非を検討することとする。

12.3.3. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は中間解析レポートとしてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、会議により試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表者またはグループ代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

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なされない限り、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ができない。

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」または「プロトコル改訂願」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、その後の追跡期間は最終登録から 7 年間とする。

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

12.4. Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。Secondary endpoint の解析は探索的なものであるため、多重性の調整は行わない。必要に応じて群間比較を行うが、群間比較の結果が有意でない場合には、両群に差がないということを意味しないことに注意する。

12.4.1. 安全性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは、放射線療法と化学療法による有害事象発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合、MMSE 非悪化割合、HD-MTX 療法の完遂割合、放射線治療の治療完遂割合、維持 TMZ 療法の施行コース数である。これらのうち、有害事象発生割合、維持 TMZ 療法の施行コース数は定期モニタリングの項目とする（「14.1. 定期モニタリング」）。有害事象発生割合については、各有害事象の頻度を集計するとともに、Grade 3 以上の有害事象発現割合、Grade 4 の有害事象の発現割合を算出する。早期死亡割合、治療関連死亡発生割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合、MMSE 非悪化割合、HD-MTX 療法の完遂割合、放射線治療の治療完遂割合は、中間解析、主たる解析、最終解析において算出する。

有害事象発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合については、TMZ が放射線治療による合併症を顕著に増大させないかどうかに関心があるため、試験治療群が標準治療群を大きく上回らないことを期待する。MMSE 非悪化割合、放射線治療の治療完遂割合は、試験治療群が標準治療群を大きく下回らないことを期待する。

割合の区間推定は二項分布の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、無増悪生存期間、奏効割合、完全奏効割合であり、これらは中間解析、主たる解析、最終解析においてのみ解析する。

Secondary endpoints の解析では多重性の調整は行わない。

無増悪生存期間は、全生存期間の surrogate endpoint と位置付けられるので、試験治療群が標準治療群を上回ることを期待する。グループでの検討を経て決定した二次登録例を対象に、全生存期間に準じた解析を行う。すなわち、無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、年次無増悪生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、年次無増悪生存割合は 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 (PS[0-1/2-3]、年齢[60 歳以下/61 歳以上]、HD-MTX 療法後の脳実質内の腫瘍の有無[腫瘍あり/腫瘍なし]) を層とした層別ログランク検定を用いる。治療効果の推定値として、施設以外の割付調整因子 (PS[0-1/2-3]、年齢[60 歳以下/61 歳以上]、HD-MTX 療法後の脳実質内の腫瘍の有無[腫瘍あり/腫瘍なし]) を層とした層別 Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95% 信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。二次登録適格例による比較も参考として行う。

二次登録例のうち測定可能病変を有する患者を対象に HD-MTX 療法後および放射線治療 (TMZ 併用放射線療法) 後の奏効割合と完全奏効割合をそれぞれ算出する。放射線治療 (TMZ 併用放射線療法) 後の奏効割合と完全奏効割合は群別にも算出し、それぞれ群間比較を行う。群別の奏効割合と完全奏効割合も、全生存期間の surrogate endpoint と位置付けられるので、試験治療群が標準治療群を上回ることを期待する。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に基づく正確な信頼区間を用いる。施設での効果判定に基づく奏効割合と完全奏効割合、および中央判定に基づく奏効割合と完全奏効割合をそれ

ぞれ算出するが、主たる解析における結果の解釈においては中央判定に基づく奏効割合と完全奏効割合を優先する。

12.5. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。

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、主たる解析時に作成した「総括報告書」に新たに追加すべき知見(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)を追記した文書を作成し、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最終解析レポート内容を踏まえた総括報告書の承認をもって「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」¹⁾(日本医師会訳)¹⁾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)²⁾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。

- 1) http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>

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、本プロトコルで「医療機関の承認」とは、以下のいずれかに該当する場合を指す。

1. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会(IRB: Institutional Review Board)で審査された結果を基に、当該医療機関の長が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合
 2. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会で審査された結果を基に、当該委員会が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合
- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
 - 2) 本研究が臨床試験であり、JCOGが実施する研究であること
 - 3) 本試験のデザインおよび根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的、割付など)
 - 4) プロトコル治療の内容
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など
 - 5) プロトコル治療により期待される効果
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など
 - 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、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
本試験に参加しなかった場合に受け得る治療の説明
 - 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。③の場合は当該患者のデータをデータベースから削除する必要がある。
 - 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。同意撤回以前のデータの研究利用は可。
 - ③ 全同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究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) 医薬品を保険適用外で使用するものと負担に関することの説明
- 16) 病理中央診断、効果の中央判定について
- 17) 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、患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日の記載があることを確認する。

ただし、患者本人が意識障害、認知機能障害や失語などのために説明内容の理解・同意が困難である場合には代諾者からの文書での同意を許容する。これは、本疾患の場合、腫瘍が多発性かつ深部に発生する傾向にあるために、認知機能障害や意識障害で発症する例が少なくなく、その場合でも HD-MTX 療法によって速やかに症状が改善することが充分期待できるためである。

また、説明内容の理解・同意が可能であっても、神経症状によって患者本人の署名が困難である場合、患者本人の同意の確認の署名を代筆者が行うことを許容する。

代諾者および代筆者は、配偶者または二親等以内の親族とする。

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。原本はカルテもしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

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

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際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、個人情報の利用にあたっては情報流出のリスクを最小化すべく各種安全管理対策を講じる。

13.3.5. 患者情報の開示等に対する対応

患者本人より JCOG が保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の医療機関の研究者(施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医)とする。

13.3.6. 一般的な問い合わせおよび苦情の受付

プライバシーポリシーに関する一般的な問い合わせや苦情は、下記にて、郵便、電子メール、FAX のいずれかの方法で受け付ける。

問い合わせ窓口: JCOG データセンター プライバシー保護担当

郵送先 : 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
国立がん研究センター研究支援センター

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データセンターに送付する。データセンター/運営事務局は、施設での改変(削除や内容変更)が不適切と判断した場合、施設研究責任者/施設コーディネーターを通じて医療機関に再検討を依頼することができる。

13.5.2. 各医療機関の承認の年次更新

各医療機関における、本プロトコルおよび患者説明文書に対する審査承認の年次更新の要否については各医療機関の規定に従う。審査承認の年次更新が行われた場合であっても、JCOG としては各医療機関

の年次更新承認書の提出は求めない。

13.6. プロトコールの内容変更について

13.6.1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行(activation)に先だつて「プロトコール改訂申請」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、プロトコール改訂手続き不要とする。

JCOG では、プロトコール審査委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、プロトコー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ールの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。

効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。

プロトコールのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

効果・安全性評価委員会で「改正」に相当すると判断された時点で患者登録が継続されていた場合には、患者登録を一時中止し、改正内容につき各医療機関の承認を得る。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。承認文書が確認された施設から順次登録を再開する。

2)改訂(Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさないプロトコールの変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。各医療機関での審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。原則として「改訂」の際には患者登録の一時中止は行わない。

効果・安全性評価委員長への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認を必須とする。

プロトコールのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

発効日以降、医療機関の承認前であっても原則として承認された改訂内容に従って試験を実施する。施設の事情により、医療機関の承認まで改訂内容を発効できない場合には、研究事務局およびデータセンターへ相談すること。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。

3)メモランダム/覚え書き(Memorandum)

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。なお、プロトコール内容の変更にはあたるが、登録患者のリスクを軽減するために、試験に携わる研究者間で速やかな情報共有が必要と判断される場合には、改訂申請を前提としたメモランダムを発行する。

配布前にグループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

プロトコールのカバーページへの記載は不要である。

13.6.2. プロトコール改正/改訂時の医療機関の承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本プロトコールまたは患者への説明文書の改正がなされた場合、改正されたプロトコールおよび説明文書は各医療機関の承認を得なければならない。患者登録中の場合には各医療機関の承認が得られるまで登録を一時中止し、承認が得られた施設から順次登録を再開する。改正に対する承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

内容変更が改訂(改正ではない)の場合にも、各医療機関の承認を要する。審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。

なお、説明文書には「臨床試験の内容に変更があった場合には、すみやかにお知らせいたします」と記載しており、改正もしくは改訂の場合には、担当医は登録患者に対する説明を適切に行うこと。

13.6.3. CRF の修正(9.1.4.を再掲)

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコ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。

13.6.4. プロトコル改正/改訂時の厚生労働省 医政局 研究開発振興課への報告

試験中に本プロトコルまたは患者への説明文書の改正/改訂がなされた場合、効果・安全性評価委員会の承認後、研究代表者/研究事務局は、厚生労働省 医政局 研究開発振興課へも報告するとともに、報告に用いた資料(コピー)を JCOG 効果・安全性評価委員会事務局宛(16.9.)へ提出すること。

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。

13.9. 薬剤の無償提供について

本試験は先進医療(先進医療 B)制度下で実施し、TMZ(テモダール[®]カプセル)は、厚生労働省医政局研究開発振興課の指導の下、予め締結した契約に基づいて、製造販売元の MSD 株式会社から無償提供を受けて実施する。

13.10. 知的財産について

本臨床試験により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表者、研究事務局、グループ代表者、国立がん研究センターの4者に帰属する。具体的な取扱いや配分については4者で協議して決定するものとする。研究代表者、研究事務局、グループ代表者に関する知的財産の帰属先を個人とするか、所属医療機関とするかは、所属医療機関の取り決めに従う。

14. モニタリングと監査

14.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングが行われる。

モニタリングはデータセンターに収集される CRF の記入データに基づいて、データセンター、研究事務局、研究代表者が主体となっ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。

データセンターは作成した定期モニタリングレポートを、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 代表者に提出する。JCOG のモニタリングに関する規定に従って検討される。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、グループ代表者は各グループの会議で事前もしくは当日に配布した定期モニタリングレポートを検討し、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 登録状況: 登録数-累積/期間別、群/施設別
- ② 適格性: 不適格例/不適格の可能性のある患者: 群/施設
- ③ 治療前背景因子: 群
- ④ プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由: 群/施設
- ⑤ プロトコル逸脱: 群/施設
- ⑥ 重篤な有害事象: 群/施設
- ⑦ 有害反応/有害事象: 群
- ⑧ 全生存期間、無増悪生存期間: 一次登録例、二次登録例
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

14.1.2. 有害事象の許容範囲

膠芽腫初回治療例を対象として、海外で行われた臨床試験における、TMZ と放射線治療併用療法+TMZ 維持療法(本試験で用いられる TMZ と同用量)の治療関連死亡が 2.9% (95%CI: 1.78-4.45%)であった。本試験では、HD-MTX 療法後に TMZ 併用放射線療法+TMZ 維持療法を行うため、膠芽腫の初回治療として用いられた場合と比べると毒性が強くなる可能性があるものの、治療関連死亡が 5%を超えることは許容されない。よって、A 群もしくは B 群における治療関連死亡 5%以上は許容できないこととする。各群の目標登録数は 65 例であるため、各群において治療関連死亡が 4 例となった時点で、最終的な治療関連死亡の点推定値が 5%を超えることが明らかとなる。治療関連死亡が 4 例となった時点で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。治療関連死亡が 4 例未満の時点では、患者ごとに効果・安全性評価委員会に報告し、その判断を仰ぐが、審査結果が得られる間では原則として登録を継続する。

14.1.3. 適格性(適格・不適格)

全登録患者について、以下の定義に従って適格性を以下のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、データセンターが不適格の可能性のある例をモニタリングレポートの「適格性の検討」欄に列記し、研究事務局による CRF review での検討を経て、最終的にはグループ代表者の承認をもって 1)、2)、9)、99)のいずれかを主たる解析実施前に確定する。

1) 適格のみを「適格例」とし、2) 事後不適格、9) 登録時不適格と 99) 違反登録を「不適格例」とする。

1) 適格

プロトコルで規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をすべて満たす。

2) 事後不適格

登録後に発生した情報により患者選択規準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報だがプロトコルで規定された以外の方法や規準により患者選択規準のいずれかを満たさない。

例)

- ① stage II-III が対象の試験で、登録直後に骨シンチを行ったところ骨転移が判明して stage IV と診断。プロトコル治療中止となった。

- ② 早期胃癌が対象の試験で、登録後に血便が見られ colonoscopy を行ったところ、進行大腸癌（同時性重複がん）が見つかり、プロトコル治療を中止して結腸切除術を行った。
- ③ 胃癌(腺癌)が対象の試験で、登録後に施設の病理診断が悪性リンパ腫に変更となった。

9)登録時不適格

プロトコルで規定された方法(全例で実施)と規準により登録前に発生した情報が患者選択規準のいずれかを満たしていない。登録前に発生した情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。

例)規定どおり登録前に行っていた CT 画像を指導医が見直したら明らかな肝転移があった場合(担当医のミスであり、将来はなくせると考えられるような場合が該当する)。

99)違反登録

患者選択規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題と扱う。

14.1.4. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線治療、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

モニタリングに際しては、あらかじめ、もしくは試験開始後にデータセンターと研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

1) 違反 violation

臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ② 担当医/施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

2) 逸脱 deviation

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱。

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱……望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱(やむを得ない)・積極的に減らすほどではないもの(例:年末年始による延期、機器故障など)
- ③ 逸脱(臨床的に妥当)・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの(再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの)

※逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一に優先されるため、プロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合は上記③「逸脱(臨床的に妥当)」と記録される。臨床的に妥当な逸脱が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。ただし、有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

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従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 運営事務局長、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

14.3.1. 放射線治療支援センター(RSC)へ送付する用紙・資料の種類と提出期限と送付先

- 1) 送付用紙－「放治 QA チェックリスト」
- 2) 送付資料－
いずれも、デジタルデータ(JPEG あるいは DICOM 形式)もしくは高品質プリントでの提出が望ましいが、フィルムによる提出のみが可能な場合は放射線治療研究事務局が放射線治療支援センターと相談のうえ、対応を検討する。
 - ① 病巣部を示す診断画像
治療前および全脳照射開始前 MRI の FLAIR image および造影 MRI においてもっとも病巣を的確に表す画像のコピー
 - ② 治療計画 CT
 - ③ 線量分布図
標的体積とリスク臓器の線量が把握できる情報として DVH を添付すること。
 - ④ 照射体積を示す資料
GTV/CTV/PTV の明示された BEV や DRR 画像など、
GTV/CTV/PTV と照射野の関係を示す資料
 - ⑤ 照合画像
リニアックグラム
 - ⑥ 照射録
照射日程、照射方向、X 線エネルギー、モニターユニット、各照射野の標的基準点に対する処方線量、照射野サイズ(横 X 縦)、治療深度、ウェッジ係数、
その他の係数が記載された原資料のコピー
- 3) 提出期限－放射線治療終了日から 7 日以内
- 4) 資料の送付先
〒111-0052 東京都台東区柳橋 1-1-15 浅草橋産業会館柳橋タウン 408 号
特定非営利活動法人 放射線治療支援センター宛

※提出資料は、患者登録後データセンターより CRF とともに送付される「放治 QA チェックリスト」とともに、上記放射線治療支援センター宛に送付する。

※送付先がデータセンターとは異なるので注意する。

※提出資料は、各施設のポリシーに従い患者名などの個人識別情報をマスクすること。

15. 特記事項

15.1. 先進医療(先進医療B)制度関連事項

15.1.1. 医療機関の区分:申請医療機関、調整医療機関、協力医療機関

1)申請医療機関(先進医療の届出を行う医療機関)

申請医療機関は、研究代表者の所属医療機関である埼玉医科大学国際医療センターとする。

2)調整医療機関(先進医療 B を多施設共同研究として実施する際に、協力医療機関からの届出を取りまとめて代行する医療機関)

調整医療機関は、国立がん研究センター中央病院とする。

また、調整医療機関事務局を国立がん研究センター研究支援センターが担い、以下の業務を行う。

- 先進医療実施届出書の作成支援、申請
- 先進医療通知における「死に至る又はそのおそれのある症例」、「次に掲げる症例」が発生した場合の地方厚生(支)局長および厚生労働省医政局長への報告
- プロトコール改正/改訂時の厚生労働省 医政局 研究開発振興課への報告
- 先進医療通知における「定期報告」の支援
- 薬剤提供企業との連絡

3)協力医療機関(先進医療 B を多施設共同研究として実施する際において、先進医療に係る協力を申請医療機関に対して行う医療機関)

協力医療機関は、1)、2)以外の本試験参加医療機関とする(16.11.参照)。

15.1.2. 先進医療(先進医療B)制度下で本試験を開始するまでの流れ

1)先進医療 B に係る申請手続き

本試験開始時の参加施設(「16.7. 参加施設」のうち、埼玉医科大学国際医療センター、国立がん研究センター中央病院、杏林大学医学部、山形大学医学部、名古屋大学医学部、久留米大学医学部の計 5 施設:「試験開始時参加施設」とする)の IRB 審査に基づく医療機関の長の承認後、研究代表者/研究事務局は、先進医療 B に係る申請手続きを行う。

先進医療会議の審査承認、中央社会保険医療協議会への報告、厚生労働大臣による告示をもって本試験の患者登録を開始する。

「16.7. 参加施設」のうち、上記「試験開始時参加施設」以外の施設について、研究代表者/研究事務局は、IRB 審査承認を得た施設から順次、追加協力医療機関として先進医療 B に係る申請手続きを行う。追加協力施設からの患者登録は、厚生労働大臣による告示をもって開始する。

2)プロトコールまたは説明文書の修正を行った場合の対応

先進医療 B に係る申請手続き以降、患者登録開始までに、先進医療会議審査からの指摘により本プロトコールまたは患者への説明文書の修正を行った場合、研究代表者/研究事務局は、先進医療会議審査承認後に、修正内容をまとめたものをプロトコール改訂申請として効果・安全性評価委員会に提出すること(各参加施設の承認については、「13.6.2.」に従う)。

15.2. 腫瘍縮小効果の中央判定

目的: 以下の評価を目的として画像中央判定を行う。

- ① HD-MTX 終了後の残存腫瘍の有無
- ② 効果判定

時期: 原則として年 3 回、脳腫瘍グループの会議の際に行う。

対象: 効果判定に関する CRF が、当該会議の 2 週間前までに回収された一次登録全適格例。

方法: 残存腫瘍の有無の判定、および、効果判定に用いたすべての画像診断フィルム(またはそのレプリカ、コピー)、または画像電子ファイル、および治療経過中の病歴を用い、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腫瘍縮小効果の再判定を行う。

この際、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。なお、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こと。

施設の判定と中央判定の結果が異なった場合には、主たる解析における結果の解釈では中央判定を優先する。治療中に施設の判定と中央判定の結果が異なったことが判明した場合に治療をそのまま継続するかどうかに関しては、研究事務局と施設研究責任者、施設コーディネーター、施設放射線医が対応について相談して決定する。

15.3. 病理診断の中央判定(病理中央診断)

病理学的適格性に関する中央判定を行う。

時期: 原則として登録患者 20 名分の病理標本が集積する毎に中央診断を行うこととする。

対象: 一次登録全適格例

方法: 登録施設において適格規準判定に用いられた病理標本と同一パラフィンブロックから作製された未染色標本 10 枚+HE(ヘマトキシリン・エオジン)染色標本 1 枚を収集し、病理中央診断委員会(16.8 病理中央診断委員会)にて病理学的適格性の再判定を行う。

なお、病理中央診断の詳細については別に病理中央診断実施手順書を定める。

標本の送付先: 研究事務局

集積標本の管理: 病理中央診断事務局が行う。

染色実施: 病理中央診断事務局が行う。

各施設への中央判定の通知: 研究事務局は病理中央診断の結果が固定されたのち、判定結果を当該登録施設へ通知する。その際、判定の根拠を文書で添付する。病理中央診断の結果、病理学的不適格が判明した場合は、研究事務局と施設研究責任者、施設コーディネーター、施設病理医が対応について相談する。

15.4. 附随研究

15.4.1. 登録前の手術・生検で得られた腫瘍検体を用いる附随研究

手術もしくは生検で得られた腫瘍の凍結標本・永久標本・全血を用いて附随研究を行う。

対象: 全登録例

調査項目:

- ① 腫瘍内での治療感受性規定因子(MGMT、MMR 分子、RFC、DHFR、MRP、LRP)の発現
検体: 腫瘍凍結標本
検査法: 免疫染色法、methylation-specific PCR (MSP)法、RT-PCR 法、Western blot 法など
- ② B-cell lymphoma 予後因子(CD10、Bcl-6、MUM-1、CD138、p27、A20)の発現・検索
検体: 腫瘍永久標本および全血(腫瘍組織に対するコントロールとして)
検査法: 免疫染色法、MSP 法、シーケンス法、Western blot 法など

検体の収集:

腫瘍組織: 各施設において腫瘍組織の新鮮標本を -80°C で凍結保存しておく。凍結標本の収集は登録終了後に行う。

全血: 各施設において EDTA 入りのスピッツ管に採取し 2 mL の全血を -20°C で凍結保存しておく。凍結した全血の収集も凍結標本と同様に登録終了後に行う。

上記の解析研究は、「遺伝子発現に関する研究」および「がん組織にのみ後天的に出現して次世代には受け継がれないゲノム又は遺伝子の変異を対象とする研究」であり、「JCOG 試料解析研究ポリシ