

表 11.1.11.a. 各時点での総合効果:標的病変(非標的病変の有無によらない)を有する場合

標的病変	非標的病変	新病変	ステロイド	全身状態	総合効果
CR	CR	なし	なし	不変 or 改善	CR
CR	CR	なし	不変 or 減量	不変 or 改善	PR
CR	non-CR/non-PD	なし	なし or 不変 or 減量	不変 or 改善	PR
PR	non-CR/non-PD	なし	なし or 不変 or 減量	不変 or 改善	PR
SD	non-CR/non-PD	なし	なし or 不変 or 減量	不変 or 改善	SD
PD	問わない	あり or なし	問わない	問わない	PD
問わない	PD	あり or なし	問わない	問わない	PD
問わない	問わない	あり	問わない	問わない	PD
問わない	問わない	あり or なし	増量	問わない	PD
問わない	問わない	あり or なし	問わない	悪化	PD

表 11.1.11.b 各時点での総合効果:非標的病変のみを有する場合

非標的病変	新病変	ステロイド	全身状態	総合効果
CR	なし	なし	不変 or 改善	CR
CR	なし	不変 or 減量	不変 or 改善	Non-CR/non-PD
non-CR/non-PD	なし	なし or 不変 or 減量	不変 or 改善	non-CR/non-PD
NE	なし	なし or 不変 or 減量	不変 or 改善	NE
PD	あり or なし	問わない	問わない	PD
問わない	あり	問わない	問わない	PD
問わない	あり or なし	増量	問わない	PD
問わない	あり or なし	不変 or 増量	悪化	PD

参考:Grade II 神経膠腫についての RANO 規準(57)の日本語訳を以下に示す。

以下の RANO 規準原法は、「ステロイドの増量」のみがあった場合や、「ステロイドを減量して臨床的状态が悪化している」場合に、いずれにも分類できず、MECE(Mutually Exclusive and Collectively Exhaustive:モレがなくダブリもない)な規準ではないため、JCOG 脳腫瘍グループでは上記の改変を加えて用いることとした。

•CR(Complete Response):完全奏効

次のすべてを満たす

- ① T2/FLAIR 病変の完全消失(造影病変がある場合にはその消失)
- ② 新病変が見られない(放射線の影響と考えられる病変を除く新規の T2/FLAIR 病変がないこと、新規の造影病変がないこと)
- ③ 生理的補充以外にはステロイド投与を受けていない
- ④ 患者の状態が変わらない、または改善

•PR(Partial Response):部分奏効

- ① T2/FLAIR 病変の最大径×直交する最大径(長径×短径)の50%以上の縮小(4週間以上持続)
- ② 新病変が見られない(放射線の影響と考えられる病変を除く新規の T2/FLAIR 病変がないこと、新規の造影病変がないこと)
- ③ ステロイド投与量がベースラインと比べて増えておらず、患者の状態が変わらない、または改善

•SD(Stable Disease):安定

CR/PR/PD に分類されず以下をすべて満たす時

- ① T2/FLAIR 病変の領域が変わらない
- ② 新病変が見られない(放射線の影響と考えられる病変を除く新規の T2/FLAIR 病変がないこと、新規の造影病変がないこと)
- ③ ステロイド投与量がベースラインと比べて増えておらず、患者の状態が変わらない、または改善

•PD(Progressive Disease):進行

以下のいずれかを満たす時

- ① 新病変の出現または造影病変の増大(radiological malignant transformation)

注釈 :ただし、A 群、B 群とも治療開始から 6 か月までに造影病変が出現し、T2/FLAIR MRI で規定されるベースライン病変の大きさが変わらない場合は SD と判定する。

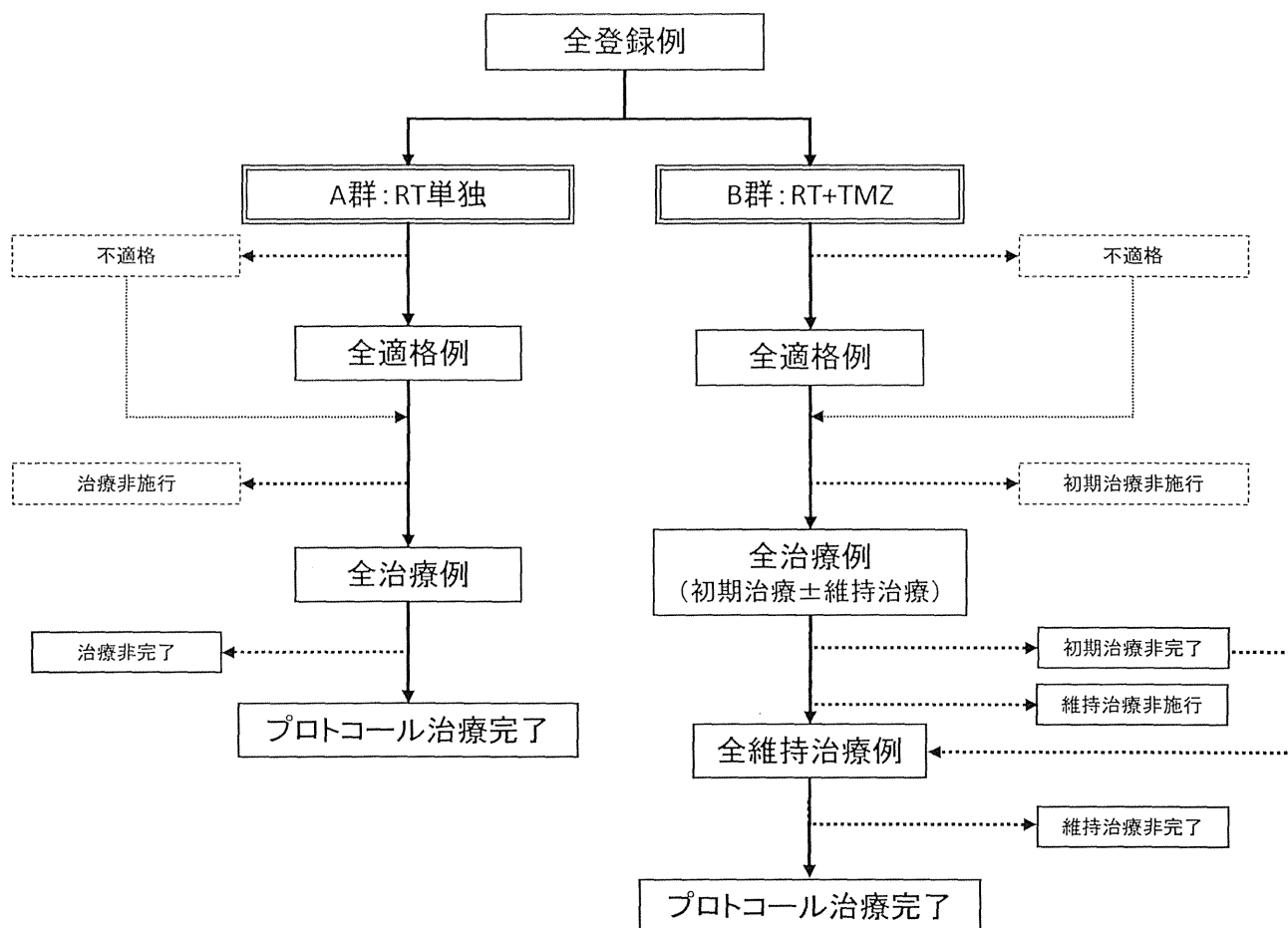
- ② T2/FLAIR 病変の領域の 25%の増大がみられ、腫瘍やステロイドの減量によらない臨床的状態の悪化
- ③ 死亡や状態悪化により評価不能な時

11.1.12. 最良総合効果(Best Overall Response)

CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」であるとし、全評価期間を通じて最も良好な総合効果をもって最良総合効果とする。最初の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合は PD とする。また、最初の効果判定以前の毒性中止や患者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は NE とする。

11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、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。なお、以下の流れ図は解析対象集団を示したものである。



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り決定された「不適格例(事後不適格、登録時不適格、違反登録)」を除いた集団を「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。中央病理診断により適格ではないと判断されたのみでは不適格例とせず全適格例に含める。

11.2.3. 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行われた全患者を「全治療例」とする。

プロトコール治療がまったく行われなかった「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。

11.2.4. 全維持治療例

B 群の全登録例のうち、維持治療の一部または全部が行われた全患者を「全維持治療例」とする。

維持治療がまったく行われなかった「維持治療非施行例」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

エンドポイント	イベント(いずれか早いもの)		打ち切り日
全生存期間 Overall survival(OS)	あらゆる死亡	-	最終生存確認日
無増悪生存期間 Progression-free survival(PFS)	あらゆる死亡	増悪/再発	臨床的に増悪がないことが確認された最終日

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。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること)。
- ・ 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)

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、「11.1.11.総合効果」におけるPD(進行)と、規定の効果判定以外の時期に認められる原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。「11.1.効果判定」に従ってPDと判定した場合、画像検査によりPDと判定した時はその検査日を増悪日とし、ステロイドや全身状態によりPDと判定した時はその臨床的判断日を増悪日とする。規定の効果判定時期以外の臨床的増悪の場合もその臨床的判断日を増悪日とする。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は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プロトコル治療中止例で、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日をもってイベントとする。
- ・ 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。

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

測定可能病変を有する全登録例のうち、「11.1.12.最良総合効果」がCR、PRのいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

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

測定可能病変を有する全登録例のうち、「11.1.12.最良総合効果」がCRである患者の割合を完全奏効割合(CR割合)とする。

11.3.5. 治療完遂割合

全登録例を分母とし、A群では6.2.1.1)「A群治療完了の定義」が達成された患者を分子とする割合、B群では6.2.1.2)「B群治療完了の定義」が達成された患者を分子とする割合を求める。

11.3.6. 有害事象(有害反応)発生割合

1) 急性有害事象発生割合(プロトコール治療開始後 90 日以内)

RT 単独または RT+TMZ の一部以上が行われた患者(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 v4.0-JCOG 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 末梢血算:白血球減少、好中球数減少、リンパ球数減少、貧血、血小板数減少
- ② 血液生化学:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加
- ③ 自覚症状(CTCAE v4.0-JCOG)
 - ・ 皮膚および皮下組織傷害:蕁麻疹
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症:放射線性皮膚炎(外耳の炎症を含む)
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態:発熱、疲労
 - ・ 胃腸障害:便秘、悪心
 - ・ 代謝および栄養障害:食欲不振
 - ・ 感染症および寄生虫症:肺感染、末梢神経感染(带状疱疹など)
 - ・ 耳および迷路障害:中耳の炎症
 - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害:肺臓炎
 - ・ 神経系障害:脳血管虚血、痙攣発作、うつ病
 - ・ 血管障害:血栓塞栓症
- ④ 脳壊死(中枢神経系壊死)

上記以外の有害事象(毒性)については、Grade 3 以上の非血液毒性^{*}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。

※「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」「骨髄細胞減少」「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」「CD4 リンパ球減少」

2) 維持治療に伴う有害事象発生割合(B 群:RT+TMZ 群)

維持治療の一部以上が行われた患者(全維持治療例)を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による維持治療期間中の最悪の 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。

- ① 末梢血算:白血球減少、好中球数減少、リンパ球数減少、貧血、血小板数減少
- ② 血液生化学:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加
- ③ 自覚症状(CTCAE v4.0-JCOG)
 - ・ 皮膚および皮下組織傷害:蕁麻疹
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症:放射線性皮膚炎(外耳の炎症を含む)
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態:発熱、疲労
 - ・ 眼障害:白内障
 - ・ 胃腸障害:便秘、悪心
 - ・ 代謝および栄養障害:食欲不振
 - ・ 感染症および寄生虫症:肺感染、末梢神経感染(带状疱疹など)
 - ・ 耳および迷路障害:中耳の炎症
 - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害:肺臓炎
 - ・ 神経系障害:脳血管虚血、痙攣発作、うつ病
 - ・ 血管障害:血栓塞栓症
- ④ 脳壊死(中枢神経系壊死)
- ⑤ 放射線照射野内の二次がん

上記以外の有害事象(毒性)については、Grade 3 以上の非血液毒性^{*}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。

※「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」「骨髄細胞減少」「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」「CD4
リンパ球減少」

3) 遅発性有害事象発生割合(プロトコール治療開始後 91 日以降)

プロトコール治療の一部以上が行われた患者(全治療例)を分母とし、RT 単独または RT+TMZ 開始日より 91 日以降に見られた下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による治療期間中の最悪の 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 自覚症状(CTCAE v4.0-JCOG)
 - ・ 眼障害: 白内障
 - ・ 耳および迷路障害: 中耳の炎症
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症: 放射線性皮膚炎(外耳の炎症を含む)
- ② 脳壊死(中枢神経系壊死)
- ③ 放射線照射野内の二次がん

上記以外の有害事象(毒性)については、Grade 3 以上の非血液毒性*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。

※「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」「骨髄細胞減少」「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」「CD4 リンパ球減少」

11.3.7. 重篤な有害事象(有害反応)発生割合

1) Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.6.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」「骨髄細胞減少」「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」「CD4 リンパ球減少」

2) 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。

3) 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。

12.統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験では主たる解析を登録終了 5 年後に行い、登録終了 10 年後に最終解析を行う。

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である A 群(RT 単独療法)に対し、試験治療群である B 群(RT+TMZ 療法)が、primary endpoint である全生存期間において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、全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子(年齢[39 歳以下 vs. 40 歳以上]、KPS[70/80 vs. 90/100]、手術摘出度[90%未満 vs. 90%以上 100%未満])を層とし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・イベント数が少ない場合など、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。また、感度解析として全適格例を対象とした解析も行う。

試験治療群が標準治療群に劣っている場合にそれが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「標準治療である RT 単独療法が引き続き有用な治療法である」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 RT+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 RT 単独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、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて生存期間中央値の 95%信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次生存割合の信頼区間を求める。治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 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 回帰を行う。

主たる解析結果はデータセンターが「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、A 群の 5 年生存割合を 70%と仮定し、B 群のそれが 10%(HR=0.63)上回るかどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、登録 5 年、追跡 5 年、 $\alpha = 5%$ (片側)、検出力 70%として、Schoenfeld & Richter の方法(65)を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 128 例、両群計 256 例(必要イベント数 88 となる。なお、標準治療群の 5 年生存割合に想定から乖離があった場合の必要解析対象数(必要イベント数)は下表 12.2 のようになる。

表 12.2. 両群の 5 年生存割合と検出力に対応する必要解析対象数

5 年生存割合	検出力			
	65%	70%	75%	80%
60% vs. 73%	170(77)	194(88)	222(101)	256(116)
70% vs. 80%	224(77)	256(88)	292(101)	336(116)
80% vs. 87%	332(77)	380(88)	434(101)	498(116)

※()内は必要イベント数

これらも踏まえ、若干の追跡不能例等を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数:各群 130 例、両群計 260 例

登録期間:5 年、追跡期間:登録終了後 10 年。主たる解析は登録終了 5 年後に行う。

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。

定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。

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、速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、すべての登録患者で、A群の場合はプロトコル治療が終了、B群の場合はプロトコル治療のうち初期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。

なお、試験進捗が予定どおり進んだ場合、12.2に示す前提の下での中間解析実施時の期待イベント数は、第1回中間解析が登録開始後2.5年時点、第2回中間解析が登録終了後5年時点で行われるとした場合、それぞれ8、34となることが予想される。

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5.0%に保つために、中間解析と最終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(66)。

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、事前に予想したリスク・ベネフィットバランスからの乖離や観察されたイベント数、secondary endpointsの結果も考慮して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、主たる解析が行われるまで、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連名で効果・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、その後の追跡期間は最終登録から10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、速やかに「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、有害事象発生割合、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」)。

有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合については、試験治療群は標準治療群と比較して大きく上回らないことを期待する。有害事象発生割合は各有害事象発生の頻度を集計するとともに、Grade3以上の発生割合を算出する。臨床検査値以外の有害事象については Grade2以上の発生割合も算出する。重篤な有害事象である、Grade4の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合は定期モニタリングレポートにて登録番号とその詳細を報告する。また、Grade4の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合は、中間解析、主たる解析、最終解析時に割合を算出する。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。これらのエンドポイントに関してはいずれも統計学的な検定に基づく判断は行わないが、必要に応じて Fisher の直接確率計算法による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、奏効割合、完全奏効割合、無増悪生存期間、治療完遂割合であり、治療完遂割合は定期モニタリングの項目とし、奏効割合、完全奏効割合、無増悪生存期間は中間解析、主たる解析、最終解析においてのみ解析する。

奏効割合、完全奏効割合は、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。奏効割合、完全奏効割合ともに全登録例のうち測定可能病変を有する患者を対象とするが、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のうち測定可能病変を有する患者による比較も感度解析として行う。

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。全登録例を対象とするが、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による比較も感度解析として行う。

治療完遂割合は試験治療群が標準治療群と比較して大きく劣らないことを期待する。全登録例を対象とした解析を行う。

奏効割合、完全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に基づく正確な信頼区間を用いる。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、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて無増悪生存期間中央値の 95%信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次無増悪生存割合の 95%信頼区間を求める。群間比較にはログランク検定を用いる。治療効果の推定値として、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。

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、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 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。

12.6. 探索的解析

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実施する。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解釈する。

サブグループ解析を予定している因子

- 年齢(39歳以下 / 40歳以上)
- KPS(70、80 / 90、100)
- IDH1(野生型/変異型)
- 手術摘出度(90%未満 / 90%以上 100%未満)
- 照射法(IMRT / 3DCRT)
- 術前の腫瘍長径(60 mm 未満 / 60 mm 以上)
- EORTC LGG score risk(high risk / low risk)

なお、以上の因子のうち「照射法(IMRT/3D-CRT)」は、登録時に(治療開始前に)いずれの照射法を選択するか各施設から宣言されるものの、最終的にはランダム化後に実際に行われた照射法に従って解析を行うこととする。そのため、中間変数となり、結果の解釈にあたっては他の因子による結果とは意義が異なり得ることに注意を要する。

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」(日本医師会記)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

患者登録に先立って、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、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ことと負担に関することの説明
- 16) 病理中央診断について
- 17) 効果の中央判定について
- 18) 附随研究(試料解析研究を含む)用の検体採取について
- 19) 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。

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。

代筆者は以下の者から患者本人が指名する。被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹、成人の孫、祖父母、同居の親族またはそれらの近親者に準ずると考えられる者。

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、治療中だけでは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（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多施設臨床試験支援センター

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、変更内容の発効(activation)に先だって「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、試験の内容に変更があった場合には、当該患者に速やかに知らせる旨の記載があることから、改正もしくは改訂の場合には、担当医は登録患者に対し適切な説明(改訂によるプロトコル治療やフォローアップ等の対応について)を行うこと。

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。

13.7. 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って関わる者の COI については、JCOG COI 委員会が管理する。その他、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. 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を行う。

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う中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照会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を参加施設の研究者と情報共有し、その改善に努める。

14.1.1. モニタリングの項目

- ① 登録状況:登録数一累積/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:全登録例
- 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

海外における TMZ の臨床試験における有害事象に伴う死亡割合は 2.9%(95%CI:1.78-4.45%)である。このことから、本試験での治療関連死は 5%を超えないことを期待する。目標登録数が各群 130 例であることから、1 群で 7 例の治療関連死がみられた時点で最終的な治療関連死亡割合の点推定値が 5%以上となることが明らかであるため、即刻登録を一時停止して試験中止の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。治療関連死亡が 6 例以下の時点では、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までは原則として登録を継続する。

また、「2.3.3.放射線治療」で述べたように、本試験の総線量および照射範囲では脳壊死が 5 年で 5%を超えないことを期待する。

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 MRI 画像を指導医が見直したら、多発病変があった場合(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

担当医/施設に原因があつて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実質的な影響を及ぼす
- ② 故意または系統的
- ③ 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、個々の患者の状態により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、安全性以外の意図で行われた逸脱(有効性を高めることを期待しての抗がん剤の増量、プロトコル規定外の治療期間の短縮など)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

本試験の放射線治療品質管理・品質保証プログラムとして、IMRT を用いる参加施設には、脳 IMRT 用人体模擬ファントムを用いた線量分布計算精度の確認や、模擬症例を用いた治療計画の練習(ダミーラン)等を行う。

全登録例に対し放射線治療終了後の時点で、放射線治療規定の遵守に関する評価を行う。この評価は各施設での実際の治療がプロトコル規定に従って行われたかどうかを確認するとともに、その後に登録される患者の治療にフィードバックすることを目的とする。

評価は「9.2. 放射線治療品質管理・品質保証に関するもの」で規定した資料を用いて、放射線治療研究事務局が放射線治療支援センターの協力を得て行う。

なお、各施設から送付する「放治 QA チェックリスト」で用いる個人識別情報は「13.3. 個人情報の保護と患者識別」に従って取り扱う。送付用紙・送付資料・電子化された資料のコピーは、放射線治療支援センターで保管され公開されることはない。評価の結果は当該施設の施設放射線治療責任者、JCOG 放射線治療委員会に報告され、放射線治療委員会を通じて、JCOG データセンター、JCOG 運営委員会、グループ代表者に報告される。放射線治療委員会またはグループ代表者以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

15.特記事項

15.1. 腫瘍縮小効果の中央判定

腫瘍縮小効果に関する中央判定を行う。

時期:原則として年2回、研究グループの会議の際に行う。

対象:治療開始6、12、18か月後の効果判定に関するCRFが回収され、かつ担当医判定による最良総合効果がPRまたはCRの患者

方法: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)もしくは画像デジタルデータと、治療経過中のCRFの情報をを用い、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。

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。

15.2. 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。中央判定の手順の詳細は、「JCOG1303 病理中央診断手順書」により別途定める。

時期:登録患者20名分の病理標本が集積する毎に中央診断会議を行うこととする。

対象:すべての登録患者

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標本10枚およびHE(ヘマトキシリン・エオジン)染色標本1枚を集積し、病理学的適格性および組織分類の再判定を行う。

標本の送付先:研究事務局

集積標本の管理:研究事務局が行う。

染色実施:病理中央診断事務局(16.8)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、判定結果をそれぞれの患者の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。

治療中に施設の判定と中央判定の結果が異なっただことが判明した場合に治療を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、施設病理医が相談して決定する。

15.3. 探索的研究

15.3.1. 長期生存調査

- 1) 対象:全登録例
- 2) 方法:登録終了後5-10年まで1年毎に増悪の有無、二次がんの有無、生存のデータをCRFで収集し、群間の無増悪生存期間および全生存期間を比較する。なお、登録終了後10年に達する前に、生存している患者と、1年以上追跡調査のデータがアップデートされていない患者の数を評価し、さらに追跡期間を延長するかどうか研究事務局とJCOGデータセンターが協議して検討する。

15.3.2. 認知機能検査

- 1) 対象:全登録例
- 2) 方法:
治療開始前、登録5年後、10年後の計3回、以下の検査を実施する。
なお、「15.3.1.長期生存調査」の追跡期間を登録後10年を超えて延長する場合には、あわせて認知機能調査を実施することも検討する。

① MMSE

担当医が診察時にMMSEの質問項目について評価を行い、点数(30点満点)をCRFに記録する。

② HVLT-R

はじめに「12単語を検者が読み上げた後に被検者に覚えている単語を答えさせる」試行を3回繰り返し(試行1、2、3、learning trials 学習試行)、各回で被検者が思い出すことができた単語(再生された単語)の正解合計を記録する(各12点満点)。その20-25分後に思い出せる単語(試行4、

delayed recall:遅延再生試行)の正解合計を記録する(12点満点)。続けて、初めに読み上げた12単語を含む24単語を読み上げ、その中から初めに出てきた12単語かどうかを「はい・いいえ」で答えさせ(試行5、delayed recognition:遅延再認試行)、正解の単語数を真陽性と偽陽性の数で記録する(各12点満点)。検査は担当医が検者として実行し、CRFに、試行1、試行2、試行3、試行4の点数、試行5の真陽性と偽陽性の点数を記録する。

これらの値から、total recall score(再生合計)、learning measure(遅延再生)、percent retained(記憶保持率)、recognition task(再認識別指数)を求める。再生合計は試行1から試行3で再生できた単語数の合計を表す。遅延再生は試行2と試行3のうち高い方の点数から試行1の点数を引いたものである。記憶保持率は試行2と試行3のうち高い方の点数を試行4の点数で割り、100を掛けた値である。再認識別指数は試行5で真陽性と偽陽性の数を算出し、真陽性の点数から偽陽性の点数を引いたものである。

15.3.3. 就業率調査

- 1) 対象:全登録例
- 2) 方法:

治療開始前(手術のための入院1週間前の状況を調査)、登録5年後、10年後(登録後5、10年を経過した時点の前月末の1週間の状況を調査)の計3回調査を実施する。労働力基礎調査票をもとに作成した調査票を用い、担当医が以下の①-⑧のいずれに該当するかを問診し、CRFに番号を記入する。なお、「15.3.1.長期生存調査」の追跡期間を登録後10年を超えて延長する場合には、あわせて就業率調査を実施することも検討する。

- ① おもに仕事
- ② 通学のかたわらに仕事
- ③ 家事などのかたわらに仕事
- ④ 仕事を少しもしなかった(仕事を休んでいた)
- ⑤ 仕事を少しもしなかった(仕事を探していた)
- ⑥ 仕事を少しもしなかった(通学)
- ⑦ 仕事を少しもしなかった(家事)
- ⑧ 仕事を少しもしなかった(その他(高齢者))

15.4. 附随研究

15.4.1. 効果予測因子および予後因子検討のための遺伝子解析

対象:本試験への参加者

試料:手術もしくは生検で得られた腫瘍の凍結標本・全血

方法:手術組織から得られた凍結標本や未染色パラフィン標本を用いて IDH1/2 変異、1p/19q 共欠失、MGMTメチル化、ATRX/BRAF変異、p53経路、Epidermal growth factor receptor(EGFR)経路、RB経路の遺伝子の変異や発現などを検討する。現在国内外で進められている神経膠腫の全ゲノム的遺伝子解析により今後新たな遺伝子変異が報告された場合、それらの検索も必要に応じて行う。詳細は附随研究実施計画書に記載し、JCOGプロトコール審査委員会および参加施設の倫理審査委員会の審査を受ける。

15.5. JCOG バイオバンクプロジェクト

本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトへは参加しない。