

- 耳および迷路障害: 聴覚障害、耳鳴
- 神経系障害: 味覚異常
- 一般・全身障害および投与部位の状態: 疲労、発熱
- 傷害、中毒および処置合併症: 放射線性皮膚炎
- 皮膚および皮下組織障害: 脱毛症
- 胃腸傷害: 嚥下障害、口腔粘膜炎(感染の有無は問わない)、悪心、嘔吐
- 神経系傷害: 脳卒中、顔面神経障害
- 呼吸器、胸郭および縦隔傷害: 咽頭粘膜炎(感染の有無は問わない)、鼻出血
- 眼球/視覚: 流涙、白内障、角膜潰瘍、網膜症、緑内障(患側・健側に分けて評価)
- 血液およびリンパ系傷害: 発熱性好中球減少症

8.2.2. 週1回評価する安全性評価項目(CTCAE v4.0-JCOG)

放射線治療期間中は以下に示す評価を週に1回以上行う

- 1) 全身状態: PS(ECOG)、体重
- 2) 末梢血算: 白血球数、好中球数(ANC)、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学: アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、BUN、血清クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム(アルブミン補正[※])、マグネシウム、CRP、FBS

※カルシウムのアルブミン補正:

$$\text{補正カルシウム(mg/dL)} = \text{血清カルシウム値(mg/dL)} + (4 - \text{血清アルブミン値}) \times 0.8$$

- 4) 自他覚症状(CTCAE v4.0-JCOG)
 - 免疫系障害: アレルギー反応
 - 耳および迷路障害: 聴覚障害、耳鳴
 - 神経系障害: 味覚異常
 - 一般・全身障害および投与部位の状態: 疲労、発熱
 - 傷害、中毒および処置合併症: 放射線性皮膚炎
 - 皮膚および皮下組織障害: 脱毛症
 - 胃腸傷害: 嚥下障害、口腔粘膜炎(感染の有無は問わない)、悪心、嘔吐
 - 神経系傷害: 脳卒中、顔面神経障害
 - 呼吸器、胸郭および縦隔傷害: 咽頭粘膜炎(感染の有無は問わない)、鼻出血
 - 眼球/視覚: 流涙、白内障、角膜潰瘍、網膜症、緑内障(患側・健側に分けて評価)
 - 血液およびリンパ系傷害: 発熱性好中球減少症

8.2.3. 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
 - 動脈血液ガス: PaO₂
 - 胸部 X-P(正面)
- 2) 不整脈が見られた場合
 - 安静時 12 誘導心電図

8.2.4. プロトコール治療期間中の有効性評価項目

プロトコール治療期間中は以下のタイミングで局所領域増悪の有無について評価する。

- 1) 評価時期
 - ① 動注化学療法 4 コース day 1 から day 7 の間(治療開始から 4 週目)
 - ② 放射線治療終了後 8 週目(±1 週を許容する)
 - ③ 放射線治療終了後 8 週目の効果判定時に PR と判定された場合は、その 4 週間後(±1 週を許容する)
- 2) 評価に用いる検査
 - ① 頭頸部造影 MRI^{※1}※2^{※3} (スライス厚 5mm 以下)
 - ② 頸部リンパ節触診

※1 治療計画時の参照画像あるいは融合画像作成用に利用可

※2 造影剤に対するアレルギーのある場合は単純でも可

※3 閉所恐怖症や体内金属等で MRI を施行できない患者では、CT での評価を許容する

8.2.5. プロトコール治療として救済手術を行った場合の評価項目

プロトコール治療として救済手術を行った場合には、以下の項目を記録する。安全性の評価は CTCAE v4.0-JCOG を用いて行う。

- 1) 手術の評価項目
 - 手術日
 - 手術時間
 - 原発巣切除の術式
 - 合併切除臓器
 - 頸部郭清術の詳細(郭清レベル、合併切除の有無)
 - 再建手術の有無
 - 出血量
 - 輸血量
- 2) 病理組織学的所見
 - pTNM 分類
 - pStage(ステージ)
 - 組織型
 - 切除標本における病理学的な癌細胞遺残の有無
 - 病理学的根治度
- 3) 術中の安全性評価項目:皮膚切開から手術終了(皮膚縫合)まで
 - 血管:血栓塞栓症
 - 手術/術中損傷:術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中神経系損傷、術中呼吸器系損傷、術中消化管損傷
- 4) 術後早期合併症:手術終了から初回退院まで
 - 一般・全身障害および投与部位の状態:発熱
 - 感染/寄生虫症:カテーテル関連感染、尿路感染、肺感染、髄膜炎
 - 傷害処置合併症:創合併症
 - 神経系障害:副神経障害、顔面神経障害
 - 精神障害:錯乱
 - 呼吸器:無気肺
 - 血管:血栓塞栓症

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)放射線治療開始後 90 日までの安全性評価

放射線治療中止/終了後は、放射線治療開始後 90 日まで、以下に示す評価項目を 2 週に 1 回以上行う。

- ① 全身状態:PS(ECOG)、体重
- ② 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC)、ヘモグロビン、血小板
- ③ 血液生化学:アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、BUN、血清クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム(アルブミン補正)、マグネシウム、CRP、FBS
- ④ 自覚症状(CTCAE v4.0-JCOG)
 - 免疫系障害:アレルギー反応
 - 耳および迷路障害:聴覚障害、耳鳴
 - 神経系障害:味覚異常
 - 一般・全身障害および投与部位の状態:疲労、発熱
 - 傷害、中毒および処置合併症:放射線性皮膚炎
 - 皮膚および皮下組織障害:脱毛症
 - 胃腸傷害:口腔粘膜炎(感染の有無は問わない)、悪心、嘔吐、嚥下障害
 - 神経系傷害:脳卒中、顔面神経障害
 - 呼吸器、胸郭および縦隔傷害:咽頭粘膜炎(感染の有無は問わない)、鼻出血

- 眼球/視覚：流涙、白内障、角膜潰瘍、網膜症、緑内障(患側・健側に分けて評価)
- 血液およびリンパ系傷害：発熱性好中球減少症

2)放射線治療開始後 91 日～登録後 5 年までの安全性評価

放射線治療開始後 91 日～登録後 5 年まで、以下の評価間隔にて①～④の評価項目を行う。

評価間隔

- 放射線治療開始後 91 日～登録後 1 年まで： 3 か月毎
- 登録後 1 年～3 年： 4 か月毎
- 登録後 3 年～5 年： 6 か月毎

評価項目

- ① 全身状態：PS(ECOG)、体重
- ② 末梢血算：白血球数、好中球数(ANC)、ヘモグロビン、血小板
- ③ 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、BUN、血清クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム(アルブミン補正)、CRP
- ④ 化学放射線療法晩期合併症(CTCAE v4.0-JCOG)
 - 耳および迷路障害：聴覚障害、耳鳴
 - 神経系障害：味覚異常、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
 - 一般・全身障害および投与部位の状態：疲労、発熱
 - 傷害、中毒および処置合併症：放射線性皮膚炎
 - 皮膚および皮下組織障害：脱毛症、皮膚乾燥、皮膚萎縮
 - 胃腸障害：口内乾燥、嚥下障害、口腔粘膜炎(感染の有無は問わない)、悪心
 - 神経系障害：中枢神経系壊死、脳卒中、顔面神経障害
 - 呼吸器、胸郭および縦隔障害：鼻出血
 - 眼球/視覚：眼瞼機能障害、流涙、白内障、角膜潰瘍、網膜症、緑内障(患側・健側に分けて評価)
 - 感染症および寄生虫症：眼窩周囲感染(患側・健側に分けて評価)、副鼻腔炎、軟部組織感染
 - 筋骨格系および結合組織障害：顎骨壊死、開口障害

8.3.2. プロトコール治療中止/終了後の有効性評価

登録後 5 年までは、再発と判定されるまで以下の評価間隔にて検査を行う。再発の有無の判定にあたっては、以下に規定する検査モダリティ、スライス厚などを用いて評価する。

評価項目

- 1) 頭頸部造影 MRI^{※1※2} (スライス厚 5mm 以下)
 - 治療終了後～1 年まで： 3 か月毎
 - 治療終了後 1 年～3 年： 4 か月毎
 - 治療終了後 3 年～5 年： 6 か月毎
- 2) 胸腹部造影 CT 検査^{※1※3}(スライス厚 10 mm 以下)

増悪を認めるまで以下の間隔で行う。

 - 治療終了後～1 年まで： 6 か月毎
 - 治療終了後 1 年～5 年： 1 年毎

※1 造影剤に対するアレルギーにより造影 CT/MRI ができない場合は単純 CT/MRI でも可

※2 閉所恐怖症や体内金属等で MRI を施行できない患者では、CT での評価を許容する

※3 FDG-PET により代用して評価することを許容する

8.4. スタディカレンダー

	登録前	治療中								効果*		術前	術後	追跡			
		動注前	1	2	3	4	5	6	7	2回目	3回目			RT開始から90日迄	登録後1年まで	1-3年	3-5年
全身状態																	
理学所見	○ ¹⁴		◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎					○ ^{2w}			
体重	○ ¹⁴	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎					○ ^{2w}	③	④	⑥
PS	○ ¹⁴	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎			○		○ ^{2w}	③	④	⑥
臨床検査																	
血算	○ ¹⁴	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎			○		○ ^{2w}	③	④	⑥
生化学 Alb、T-Bil、AST、ALT、LDH、 BUN、Cr、Na、K、Ca、CRP	○ ¹⁴	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎			○		○ ^{2w}	③	④	⑥
Mg、FBS	○ ¹⁴	○												○			
CCr	○ ¹⁴																
HBs 抗原	○ ^前																
放射線検査																	
頭頸部造影 MRI ^{※1※2}	○ ²⁸					○*				○*	○*				③	④	⑥
頭頸部造影 CT ^{※1}	○ ²⁸																
胸部-骨盤造影 CT ^{※1}	○ ²⁸																
胸腹部造影 CT ^{※1※5}															⑥	⑫	⑫
脳 MRI ^{※2※3}	○ ²⁸																
骨シンチ ^{※4※5}	○ ²⁸																
頸部リンパ節触診						○*				○*	○*						
安静時 12 誘導心電図	○ ²⁸																
呼吸機能検査	○ ²⁸																
SpO ₂												○					
歯科/口腔外科受診	○ ²⁸																
眼科受診	○ ²⁸																
毒性評価																	
自覚症状チェック		○	◎										○		③	④	⑥
他覚症状チェック		○	◎										○		③	④	⑥
記録用紙提出																	
登録適格性確認票	□																
治療開始報告用紙		□															
治療経過記録用紙									□								
DLT 報告用紙 ^{※6}									□								
効果判定記録用紙										□	□						
救済手術前記録用紙													□				
手術所見記録用紙													□				
治療終了報告用紙														□			
追跡調査用紙 ^{※7}																	2回/年

○^前:登録までに実施、○²⁸:登録前 28 日以内、○¹⁴:登録前 14 日以内、○:実施、◎:週に 1 回以上実施、

○^{2w}:2 週に 1 回以上実施、

*:効果判定のタイミング(1 回目:4 コース中、2 回目:放治終了後 8 週目、3 回目:2 回目の効果が PR の場合のみ)

網掛けは救済手術実施例のみ、③:3 か月毎に実施、④:4 か月毎に実施、⑥:6 か月毎に実施、⑫:1 年毎に実施

※1 造影剤に対するアレルギーがある場合は単純でも可

※2 閉所恐怖症や体内金属等で MRI を施行できない場合は CT も可

※3 臨床的に脳転移を疑う場合のみ ※4 骨転移を疑う場合のみ ※5 FDG-PET 代用可。

※6 DLT 報告用紙は DLT 評価期間終了後 7 日以内/DLT 発生日より 3 日以内に提出する。

※7 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

- | | | |
|-----|--------------|--------------------------------------|
| 1) | 治療前報告(青) | － 所定の期間内に |
| 2) | 経過記録 | － RADPLAT 終了後速やかに |
| | 2)-1 治療(黄) | |
| | 2)-2 有害事象(黄) | |
| 3) | 腫瘍縮小効果報告(緑) | － 効果判定後速やかに |
| 4) | DLT 報告用紙(赤) | － DLT 評価期間終了後 7 日以内/DLT 発生日より 3 日以内に |
| 5) | 救済手術前報告用紙(緑) | － 術後 2 週間以内に |
| 6) | 手術所見記録(緑) | － 術後 2 週間以内に |
| 7) | 術後所見記録(緑) | － 退院後 2 週間以内に |
| 8) | 病理所見記録(緑) | － 病理所見が判明したら速やかに |
| 9) | 治療終了報告(赤) | － プロトコール治療中止/終了後速やかに |
| 10) | 追跡調査(白) | － 追跡調査用紙に記載された期限内 |

- ・「1)治療前報告～9)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。
- ・「10)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

- ・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。FAX 送信は行わない。
- ・患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

9.1.3. CRFの修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。 CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

9.2. 放射線治療の品質管理・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 1 週間を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。

- 1) 送付用紙:「放治 QA チェックリスト」
- 2) 送付資料:放射線治療に関する資料。
 - ① 登録前直近の頭頸部造影CT、胸部から骨盤部造影CT、および頭頸部造影MRIのコピー
 - ② ターゲットの輪郭を入力した治療計画CT画像のコピー
 - ③ 標的基準点を含む横断面(アイソセンター面と線量評価点)の線量分布図のコピー
 - ④ DVHのコピーとリスク臓器線量
 - PTVおよびPTVeval (6.1.1 5) 線量分布計算 b)標的内の線量均一性参照)、健側眼球、健側視神経、視交叉
 - ⑤ DRR 画像(照射野がわかるもの)のコピー
 - ⑥ BEV 画像(照射野とGTV/CTV/PTV の関係がわかるもの)のコピー
 - ⑦ 照準写真(リニアックグラムあるいはEPID)のコピー
 - ⑧ 放射線治療照射録(日々の治療記録)および治療計画装置から出力されたプランサマリーなどのコピー(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、不均質補正の有無および線量計算アルゴリズムなどが記載されたもの)
 - ※ ②、③、④、⑤、⑥、⑦:腫瘍縮小に伴い放射線治療計画を変更した場合は、変更した放射線治療計画のものも提出する。
 - ※ いずれも以下のファイル形式のデジタルデータとしてCDで提出することを推奨するが、困難な場合は高画質の紙資料で提出することも可とする。コピーフィルムによる提出は不可とする。
- 3) 提出形式
 - ①、⑦: DICOM 形式あるいはJPEG(jpg)形式
 - ②、③、④、⑤、⑥、⑧: JPEG(jpg)形式
 - ※ 治療計画装置からDICOM-RT 出力が可能な施設においては、事前に放射線治療支援センターによる確認を得た場合に限り、②をDICOM-RT 形式で提出することを可とする。
 - ※ 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。
- 4) 提出期限—放射線治療開始日を含めて 7 日以内
- 5) 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

放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れを図 9.2.2.に示す。

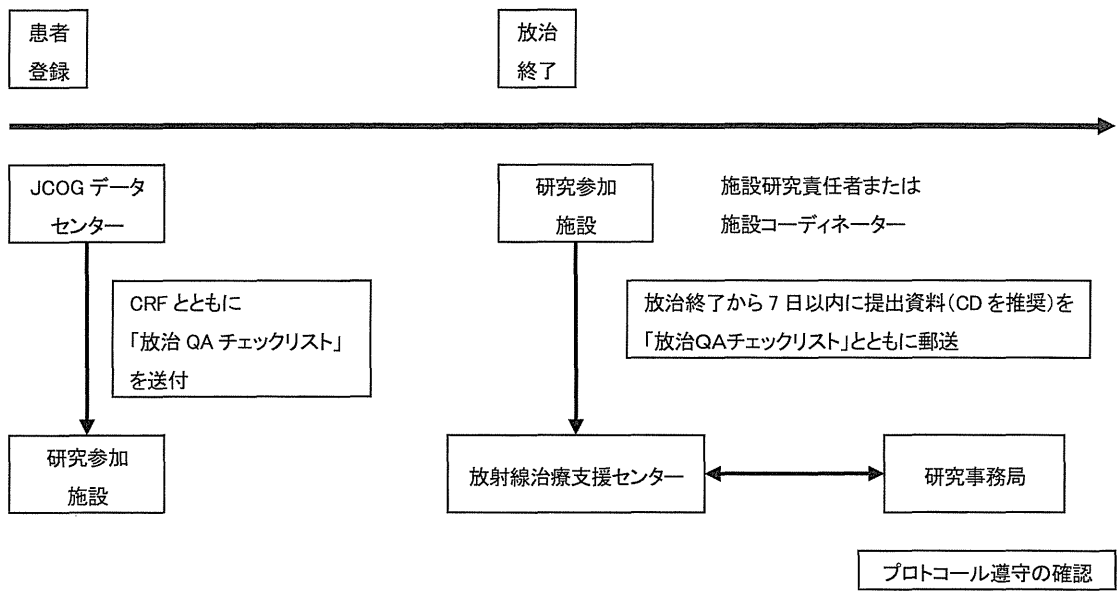


図 9.2.2. 放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れ

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、予期されない重篤な有害事象の医療機関の長から厚生労働大臣等への報告、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

骨髄異形成症候群(MDS: Myelodysplastic syndrome)、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(day 30まで)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 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 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、研究事務局へ電子メール、FAX、電話のいずれかにて連絡する。

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電子メール、FAX、郵送、手渡しのいずれかにて送付する。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。送付に際しては患者氏名やカルテ番号等の個人識別情報が含まれないよう留意する(以下同様)。

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電子メール、FAX、郵送、手渡しのいずれかにて送付する。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(電子メール・FAX・郵送・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、および、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、「2.4.2.エンドポイントの設定の根拠」で述べた理由により、癌が消失している癒痕化組織も RECIST における CR に準拠することを想定した腫瘍縮小効果判定規準を用いる。この規準は、同じ頭頸部がんグループの JCOG0706 でも用いられたものであり、「11.1.効果判定」の定義による「消失(CR)」、「癒痕化(good PR)」、「縮小(PR)」、「不変(SD)」、「増悪(PD)」、「評価不能(NE)」の効果の分類を用い、「消失(CR)」もしくは「癒痕化(good PR)」が得られる割合を「腫瘍消失割合」とする。この「腫瘍消失割合」が従来の頭頸部癌の化学放射線療法の臨床試験における「CR 割合」に相当するものである。

11.1.1. 効果判定時期

本試験では以下のタイミングで効果判定を行う。

- 1 回目: 動注化学療法 of 4 コース day 1 から day 7 の間(治療開始から 4 週目)
- 2 回目: 放射線治療終了後 8 週目(±1 週を許容する)
- 3 回目: 放射線治療終了後 8 週目の効果判定時に PR と判定された場合は、その 4 週後(±1 週を許容する)

11.1.2. 評価可能病変(原発巣)の定義

本試験における画像評価は、MRI を必須とし、CT は許容しない。

5 mm 以下のスライス of MRI(水平断もしくは冠状断)にて原発巣がもっとも大きく描出される断面での病変を評価可能病変とする。腫瘍性病変とは、造影効果を伴い、短径 10 mm 程度の大きさ(厚み)をもつことを目安として判断する。ただし、閉所恐怖症や体内金属等で MRI を施行できない場合は CT での評価を許容する。

11.1.3. 評価可能病変(原発巣)のベースライン記録

登録時に認められた評価可能病変は、検査法、検査日、(計測可能な場合の)短径を「治療前報告」に記録する。

11.1.4. 腫瘍縮小効果の判定

11.1.1. で示した時期に「8.2.治療期間中の検査と評価」に従って、登録時と同じ検査法、断面によって評価可能病変の評価を行い、病変の短径、および次項の定義による「消失(CR)」、「癒痕化(good PR)」、「縮小(PR)」、「不変(SD)」、「増悪(PD)」、「評価不能(NE)」のいずれかを「腫瘍縮小効果報告」用紙に記録する。

11.1.5. 原発巣の効果判定規準

原発巣について、11.1.1. で示した 1 回目、2 回目、3 回目それぞれの効果判定時に、以下のいずれかに分類する。

・消失(CR)

病変が腫瘍による二次的変化を含めて消失した場合。

・癒痕化(good PR)

病変の短径(厚み)が概ね 10 mm 以下となり造影効果を示さない場合、すなわち明らかな腫瘍残存の疑いがなく癒痕化組織と判断される場合。つまり腫瘍性病変とは判断されないが、腫瘍縮小に伴う二次的変化(癒痕化)が消失しない場合をさす。短径 10 mm 以下は参考値とし、計測困難な場合でも癒痕化と判断される場合は「癒痕化(good PR)」とする。

・縮小(PR)

癒痕化とは判断されないが、病変が明らかに縮小し、短径が治療開始前の短径に比し概ね 30% 以上小さくなったと判断される場合。計測困難な場合でも明らかに縮小していると判断される場合は「縮小(PR)」とする。

・不変(SD)

「縮小(PR)」とみなせる縮小がなく、「増悪(PD)」とみなせる増悪がない場合。

・増悪(PD)

病変が明らかに増大し、短径がそれまでのもっとも小さい短径に比して概ね 20% 以上大きくなった場合(いったん消失した腫瘍の再出現(再発)を含む)。計測困難な場合でも明らかに増大していると判断される場合は「増悪(PD)」とする。

・評価不能(NE) : Not all Evaluated

何らかの理由で検査が行えない場合、または消失、瘢痕化、縮小、不変、増大のいずれとも判定できない場合

$$\text{短径の縮小割合} = \frac{\text{治療前の短径} - \text{評価時の短径}}{\text{治療前の短径}} \times 100\%$$

$$\text{短径の増大割合} = \frac{\text{評価時の短径} - \text{最小の短径}}{\text{最小の短径}} \times 100\%$$

※ 縮小割合が縮小(PR)の条件を満たし、同時に増大割合が増悪(PD)の条件を満たす場合には増悪(PD)とする。

11.1.6. 総合効果(Overall Response)

11.1.1. で示した1回目、2回目、3回目それぞれの効果判定時に、原発巣の効果判定結果と新病変の有無を組み合わせ、以下のように総合効果(Overall response)を判定する。

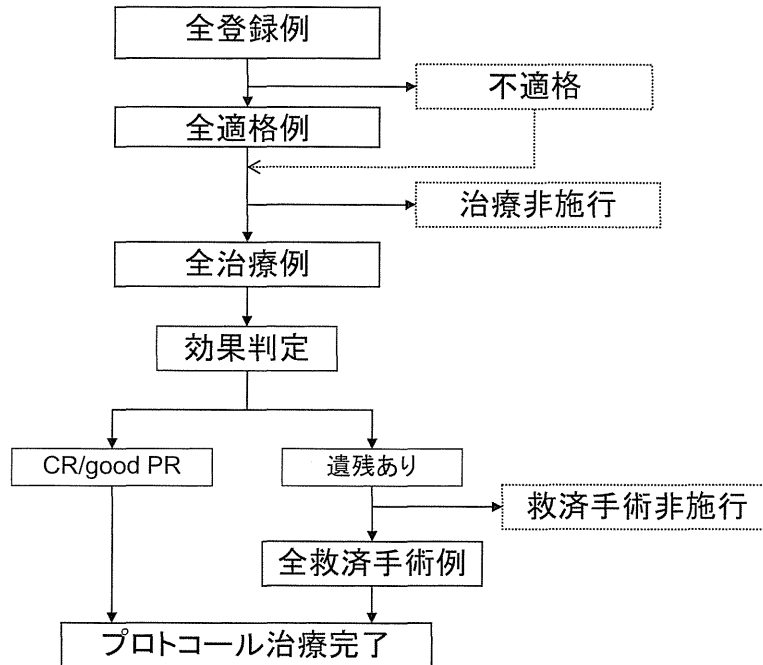
原発巣の効果判定	新病変の有無	総合効果
CR	なし	CR
good PR	なし	good PR
PR	なし	PR
SD	なし	SD
PD	なし	PD
NE	なし	NE
Any	あり	PD

11.1.7. 最終総合効果(Last Overall Response)

11.1.1.で示した効果判定の時期 1 回目、2 回目、3 回目の効果判定のうち、最終となる効果判定における総合効果を最終総合効果とする。最終の効果判定が NE であった場合には、その直前の効果判定における総合効果を最終総合効果とする。すべての効果判定が NE であった場合には、最終総合効果も 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、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。

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、「治療非施行例」を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. 全救済手術例

全登録例のうち、プロトコール治療として救済手術の一部または全部が行われた全患者を「全救済手術例」とする。「救済手術非施行例」の決定と「救済手術非施行例」を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
無イベント生存期間 Event-free survival(EFS)	・ あらゆる死亡 ・ 原発巣の増悪(再発を含む) ・ 頸部リンパ節再発 ・ 遠隔転移 ・ 救済手術	臨床的にイベントのないことが確認された最終日
局所無イベント生存期間 Local-Event-free survival(LEFS)	・ あらゆる死亡 ・ 原発巣の増悪(再発を含む) ・ 救済手術	臨床的に局所イベントや死亡がないことが確認された最終日

11.3.1. 全生存期間(Overall survival: OS)

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. 無イベント生存期間(Event-free survival: EFS)

登録日を起算日とし、原発巣の増悪、頸部リンパ節再発、遠隔転移のいずれかと判断された日、救済手術が行われた日、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。

- 原発巣の「増悪(progression)」は、「11.1.6.総合効果」における画像診断に基づく増悪(PD)と再発、画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)のすべてを含む。画像診断に基づいて増悪や再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日をイベント日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日をイベント日とする。
- 救済手術が行われた場合には、プロトコール治療としての救済手術か後治療としての救済手術かを問わず、手術日でイベントとする。救済手術でR0切除が行われた場合にも同様に手術日をもってイベントとする。
- 救済手術が行われず、増悪(再発を含む)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(最終無イベント生存確認日)をもって打ち切りとする(画像検査や検体検査による無イベントの確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無イベント確認でよい。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イベントの有無についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として救済手術以外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イベント生存期間とする。

11.3.3. 局所無イベント生存期間(Local event-free survival: LEFS)

登録日を起算日とし、局所増悪と判断された日、救済手術が行われた日、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。

- 局所増悪は、原発巣における増悪(再発を含む)を指す。局所増悪はCT、MRI、内視鏡、視診/触診のいずれかで診断する。
- 救済手術が行われた場合には、プロトコール治療としての救済手術か後治療としての救済手術かを問わず、手術日でイベントとする。救済手術でR0切除が行われた場合にも同様に手術日をもってイベントとする。
- 救済手術が行われず、局所増悪と判断されていない生存例では臨床的に局所増悪がないことが確認された最終日(最終無局所イベント生存確認日)をもって打ち切りとする(画像検査や検体検査による無局所増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無局所増悪確認でよい。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局所増悪や無局所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、後治療として救済手術以外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。
- 局所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(CT、MRI、内視鏡)によらず、視診/触診で局所増悪と判断した場合は、局所増悪と判断した日をもってイベントとする。
- 局所増悪の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上局所増悪と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上局所増悪と診断し得ず生検病理診断によって局所増悪と診断した場合は生検日をもってイベントとする。

- ・ 頸部リンパ節再発、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局所無イベント生存期間とする。

11.3.4. 腫瘍消失割合(Complete clinical remission rate)

全適格例のうち、「11.1.6.最終総合効果」が「消失(CR)」または「瘢痕化(good PR)」である患者の割合を「腫瘍消失割合」とする。

腫瘍消失割合=(最終総合効果「消失(CR)」の患者数+「瘢痕化(good PR)」の患者数)/全適格例数

11.3.5. 有害事象(有害反応)発生割合

本項における非血液毒性:「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」
「CD4 リンパ球減少」

1) 急性有害事象発生割合(放射線治療開始後 90 日まで)

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 による全コース中の最悪の Grade の頻度を(T4aN0M0、T4bN0M0 別に)求める。

- ・ 臨床検査:白血球減少、好中球数減少、貧血、血小板数減少、血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASTまたはGOT)増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALTまたはGPT)増加、クレアチニン増加、低マグネシウム血症、高マグネシウム血症
- ・ 免疫系障害: アレルギー反応
- ・ 耳および迷路障害: 聴覚障害、耳鳴
- ・ 神経系障害: 味覚異常
- ・ 一般・全身障害および投与部位の状態: 疲労、発熱
- ・ 傷害、中毒および処置合併症: 放射線性皮膚炎
- ・ 皮膚および皮下組織障害: 脱毛症
- ・ 胃腸傷害: 嚥下障害、口腔粘膜炎(感染の有無は問わない)、悪心、嘔吐
- ・ 神経系傷害: 脳卒中、顔面神経障害
- ・ 呼吸器、胸郭および縦隔傷害: 咽頭粘膜炎(感染の有無は問わない)、鼻出血
- ・ 眼球/視覚: 流涙、白内障、角膜潰瘍、網膜症、緑内障
- ・ 血液およびリンパ系傷害: 発熱性好中球減少症

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。

2) 晩期有害反応発生割合(放射線治療開始後 91 日以降)

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 による全コース中の最悪の Grade の頻度を(T4aN0M0、T4bN0M0 別に)求める。

- ・ 耳および迷路障害: 聴覚障害、耳鳴
- ・ 神経系障害: 味覚異常、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
- ・ 一般・全身障害および投与部位の状態: 疲労、発熱
- ・ 傷害、中毒および処置合併症: 放射線性皮膚炎
- ・ 皮膚および皮下組織障害: 脱毛症、皮膚乾燥、皮膚萎縮
- ・ 胃腸傷害: 口内乾燥、嚥下障害、口腔粘膜炎(感染の有無は問わない)、悪心
- ・ 神経系傷害: 中枢神経系壊死、脳卒中、顔面神経障害
- ・ 呼吸器、胸郭および縦隔傷害: 鼻出血
- ・ 眼球/視覚: 眼瞼機能障害、流涙、白内障、角膜潰瘍、網膜症、緑内障
- ・ 感染症および寄生虫症: 眼窩周囲感染、副鼻腔炎、軟部組織感染
- ・ 筋骨格系および結合組織障害: 顎骨壊死、開口障害

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。

3) 救済手術-術中合併症発生割合

全救済手術例を分母とし、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(T4aN0M0、T4bN0M0 別に)求める。

- 血管:血栓塞栓症
- 手術/術中損傷:術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中神経系損傷、術中呼吸器系損傷、術中消化管損傷

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。

4)救済手術-術後合併症発生割合

全救済手術例を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による手術終了から初回退院までの最悪の Grade の頻度を(T4aN0M0、T4bN0M0 別に)求める。

- 一般・全身障害および投与部位の状態:発熱
- 感染/寄生虫症:カテーテル関連感染、尿路感染、肺感染、髄膜炎
- 傷害処置合併症:創合併症
- 神経系障害:副神経障害、顔面神経障害
- 精神障害:錯乱
- 呼吸器:無気肺
- 血管:血栓塞栓症

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。

11.3.6. 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、11.3.5.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」
「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

用量探索相における主たる解析の目的は、CDDP の超選択的動注療法と放射線治療の同時併用療法 (RADPLAT 療法) の DLT 発生割合を推定し、有効性検証相における推奨投与回数(RC)を決定することである。RC の決定は「6.1.4 用量探索相における推奨投与回数(Recommended Cycle: RC)の決定手順」で示した方法に基づいて行う。

有効性検証相における主たる目的は、局所進行上顎洞原発扁平上皮癌の T4aN0M0、T4bN0M0 で異なる。

T4aN0M0 に対しては、RADPLAT 療法が現在の標準治療である手術と比較して非劣性である治療法かどうか、および副次的な仮説として手術拒否例に対して行われている IV-CRT 療法と比較して良い治療法かどうかを primary endpoint である 3 年生存割合を用いて評価することである。手術との比較にあたっては非劣性マージンを 15% とし、これに対応して 3 年生存割合の信頼区間下限が 65% を越えているか否かによって非劣性が示されたか否かを判断することになるが、これは、結果として IV-CRT との比較における閾値 65% との比較と同一の判断規準になることから、以下、副次的な仮説に対する判断規準・解析方法を別立てで示すことは省略する。

T4bN0M0 に対しては、RADPLAT 療法が現在の標準治療である IV-CRT 療法と比較して良い治療法かどうかを primary endpoint である 3 年生存割合を用いて評価することである。

いずれの対象の場合も、主たる解析は primary endpoint である 3 年生存割合について、全適格例 (11.2.2) を対象に、Kaplan-Meier 法により推定した 3 年生存割合の 90% 信頼区間を Greenwood の公式により算出し、帰無仮説が棄却されるか否かを調べる。90% 信頼区間の下限が閾値 3 年生存割合を上回った時、帰無仮説が棄却され、手術に対する非劣性ならびに IV-CRT に対する優越性が示されたと判断する。

本試験で検証したい仮説は片側であるので、有意水準は片側 5% とし、仮説の検証においてはこれに対応する両側 90% 信頼区間を用いる。

参考として、全登録例 (11.2.1) を対象とした解析も行う。

なお、主たる解析は上記の方法で行うが、仮に二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて解析を行うとした場合、帰無仮説が棄却できるために必要な 3 年生存適格例数は以下ようになる。

表 12.1. 帰無仮説が棄却できるために必要な 3 年生存適格例数

		閾値 3yOS	期待 3yOS	適格例数	90% 信頼区間の下限が 閾値を上回るために 必要な生存適格例数
T4aN0M0	手術との比較	65%	80%	65 例	49 例
	IV-CRT との比較				
T4bN0M0	IV-CRT との比較	20%	35%	62 例	19 例

また、「2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠」に述べたように、T4aN0M0 と T4bN0M0 の患者登録終了のタイミングが異なることが予想されることから、偶然両サブグループの登録終了が同時期とならない限り、主たる解析も別々の時期に行うこととする。T4aN0M0 と T4bN0M0 の区別は登録時の情報に基づいて行い、登録後に T 因子の修正があったとしても主たる解析における T4aN0M0 と T4bN0M0 の区分は変更しない。ただし、必要に応じて、主たる解析時に登録後に修正された情報で対象外となった症例を除外した集団での感度解析、最終解析時に登録後に修正された情報に基づく T4aN0M0 と T4bN0M0 のサブグループ別の感度解析も行う。

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」(用量探索相、有効性検証相 (T4a、T4b もしくは統合) それぞれ) 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」(用量探索相、有効性検証相 (T4a、T4b もしくは統合) それぞれ) 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

本試験の用量探索相では、T4aN0M0、T4bN0M0 合計 18 例を予定登録数とした。

本試験の有効性検証相では、「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、T4aN0M0における閾値 3 年生存割合を 65%、期待 3 年生存割合を 80%、 $\alpha = 5\%$ (片側)、検出力 80% とし、二項分布に基づく正確な方法による必要解析対象数は 62 例となる。なお、ここで用いる閾値 65%とは、期待 3 年生存割合 80% に対し手術に対する非劣性マージンを 15%として設定した閾値であり、かつ、副次的な仮説における比較対照 IV-CRT の JCOG 観察研究データに基づく閾値でもある。同様に、T4bN0M0における閾値 3 年生存割合を 20%、期待 3 年生存割合を 35%、 $\alpha = 5\%$ (片側)、検出力 80% とし、二項分布に基づく正確な方法による必要解析対象数は 59 例となる。「12.1 主たる解析と判断規準」に示したように、本試験では、Kaplan-Meier 法により推定した 3 年生存割合の 90%信頼区間を Greenwood の公式により算出し検証を行うこととするが、若干の打ち切り例を見込み二項分布に基づく正確な方法により必要解析対象数を算出した。用量探索相の推奨投与回数以下の回数が行われた患者は有効性が過大評価となるバイアスが入りにくい集団と考えられるため、有効性検証相に含めることとした。若干の不適合例や追跡不能例等を見込んで、用量探索相の推奨投与回数以下の回数が行われた患者を含め、予定登録数は T4aN0M0、T4bN0M0 それぞれ 65 例、62 例とする。

表 12.2. $\alpha = 0.05$ (片側)、二項分布に基づく正確な方法での必要解析対象者数

		閾値 3yOS	期待 3yOS	検出力		
				75%	80%	85%
T4aN0M0	手術との比較	65%	80%	59 例	62 例	72 例
	IV-CRT との比較					
T4bN0M0	IV-CRT との比較	20%	35%	58 例	59 例	68 例

「2.4.4.患者登録見込み」より年間登録数は T4aN0M0 が 20 人、T4bN0M0 が 13 人と見込まれるため、登録期間は 5 年とする。

予定登録数: T4aN0M0: 65 人、T4bN0M0: 62 人

予定登録期間: 5 年、追跡期間: T4aN0M0、T4bN0M0 それぞれ登録終了後 5 年。ただし主たる解析は登録終了後 3 年時点で行う。

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。

主たる解析終了後も、晩期有害事象評価目的にて登録終了後 5 年間を追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。

12.3. 中間解析と試験の早期中止

本試験は primary endpoint が 3 年生存割合の単群の試験であるため、3 年よりも前の段階で中間解析の結果に基づき主たる目的が達成されたかどうかを評価することは適切ではない。そのため、本試験では有効中止を目的とした中間解析は行わない。

無効中止に関する検討は「14.1.2 有害事象の許容範囲」で定めた規準に従う。

12.4. Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。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。

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」)。

有害事象発生割合は全治療例(11.2.3)を対象に、T4aN0M0、T4bN0M0 それぞれについて各有害事象発生の頻度を集計すると共に、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。

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。

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として、無イベント生存期間、局所無イベント生存期間、

腫瘍消失割合の解析を T4aN0M0、T4bN0M0 それぞれについて行う。

無イベント生存期間、局所無イベント生存期間、腫瘍消失割合の解析対象集団は全適格例(11.2.2)とするが、必要に応じて全登録例による解析も行う。

無イベント生存期間、局所無イベント生存期間は Kaplan-Meier 法により生存曲線を推定すると共に、年次割合に関して Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を求める。

腫瘍消失割合の区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

患者登録に伴う selection bias を避けるために、定期モニタリングレポートに掲載する全生存期間、無イベント生存期間、局所無イベント生存期間は、研究事務局、研究代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者のみに示すこととし、グループ参加施設には別途当該部分をマスクした定期モニタリングレポートを作成して提示する。

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は有効性検証相の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、JCOG 代表者に提出する。T4aN0M0、T4bN0M0 の登録終了時期が大きく異なった場合は、それぞれについて最終解析レポートを作成する。

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 T4aN0M0、T4bN0M0 の両者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

予後、治療完遂、あるいは有害事象等の発現状況に関連する因子を検討すること等を目的として、T4aN0M0、T4bN0M0 それぞれ、および全適格例について次に示す因子に関して探索的に単変量解析・多変量解析を行う。多変量解析を行う際は、観察されたイベント数を確認する。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものではなく、また多重性の調整も行わないため、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(中央値未満/中央値以上)
- PS(0/1)
- 性(男/女)
- 組織分化度(高分化/中分化/低分化/不明)
- 進展部位(中鼻道、篩骨洞、篩板、硬膜、脳、眼窩尖端、蝶形骨洞、中頭蓋窩、上咽頭、硬口蓋、皮下組織、脳神経(V2 以外))。その他の進展部位についても探索的に検討を行う。
- 登録数の多い施設/登録数の少ない施設(中央値で 2 群に分類)

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。

- 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が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
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、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
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。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。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。