JCOG
Japan Clinical Oncology Group

Japan Clinical Oncology Group（日本臨床腫瘍研究グループ）
泌尿器科腫瘍グループ

国立がん研究センター研究開発費 2020-J-3
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班
日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業
「上部尿路癌術後の膀胱内再発予防における標準治療法の確立と予後予測マーカーの開発」

JCOG1403

上部尿路癌術後の膀胱内再発予防における
術直後単回ピラルビシン膀胱内注入療法のランダム化比較第 III 相試験
実施計画書 ver. 1.10.0

Phase III trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma

略称：UTUC THP Phase III

グループ代表者：西山 博之
筑波大学大学院医学研究科 泌尿器科
研究代表者（研究代表医師）：伊藤 明宏
東北大学病院 泌尿器科
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

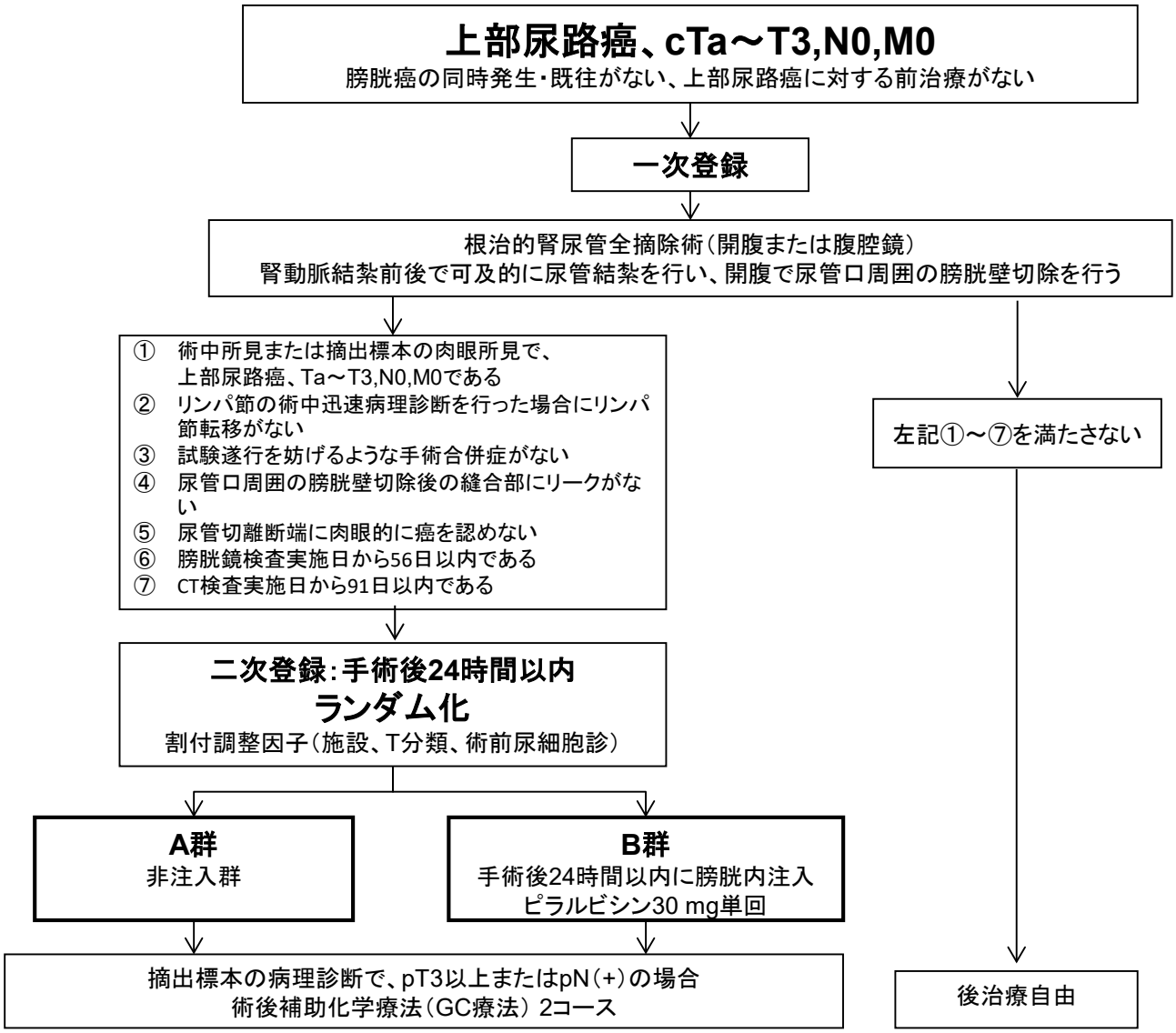
研究事務局：伊藤 明宏
東北大学病院 泌尿器科
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

2014 年 9 月 20 日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認（PC1403）
2016 年 6 月 24 日 JCOG プロトコール審査委員会承認
2023 年 5 月 22 日 ver. 1.10.0. 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2023 年 6 月 22 日 国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院臨床研究審査委員会承認

0. 概要

本試験は、臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）に基づく「特定臨床研究」として行う。
本プロトコールにおける、研究代表医師は JCOG における研究代表者を指す。
研究名称：「上部尿路癌術後の膀胱内再発予防における術直後単回ピラルビシン膀胱内注入療法のランダム化比較第 III 相試験」
研究名称：「上部尿路癌術後のピラルビシン膀胱内注入療法のランダム化第 III 相試験」

0.1. シェーマ



0.2. 目的

上部尿路癌 0a-III 期（cTa-T3N0M0）の患者を対象として、根治的腎尿管全摘除術後の膀胱内再発予防を目的とした、術直後ピラルビシン単回膀胱内注入療法の有効性と安全性を標準治療である非注入とのランダム化比較にて検証する。

Primary endpoint ：無再発生存期間
Secondary endpoints ：全生存期間、無膀胱内再発期間、有害事象発生割合
＜ver. 1.7.0 での追記事項＞
Secondary endpoints に無膀胱内以外再発期間を追加する。

0.3. 対象

※患者登録の際には「4.2. 除外規準」を参照すること。

一次登録の適格規準

1) 腎盂、尿管を原発とする上部尿路癌で以下のすべてを満たす。
   ① 腹部・骨盤部造影 CT※の画像検査で、上部尿路癌と診断されている、または腹部・骨盤部造影 CT の画像検査で診断困難な場合は尿路造影検査もしくは尿管鏡検査で上部尿路癌と診断されている。
   ※造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT もしくは単純 MRI を許容する。
   ② 組織学的診断の有無は問わない。
   ③ 両側性ではない。
   ④ 腫瘍は、単発、多発を問わない。
2) 胸部単純 CT および腹部・骨盤部造影 CT※で臨床病期 0a-III 期(cTa-T3N0M0)と診断されている。
   ※造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT もしくは単純 MRI を許容する。
3) 登録日の年齢が 20 歳以上、80 歳以下である。
4) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0 または 1 である(PS は必ず診療録に記載すること)。
5) 上部尿路癌に対する前治療がない。
6) 膀胱鏡検査にて膀胱癌を認めない。
7) 膀胱癌の既往がない。
8) 他のがん種に対する放射線治療で、膀胱が照射野に含まれる放射線治療の既往がない。
9) 健側腎が無機能腎ではない。
10) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
   ① 好中球数≧1,500 /mm^3
   ② ヘモグロビン≧10.0 g/dL
   ③ 血小板数≧10×10^4 / mm^3
   ④ AST≦100 U/L
   ⑤ ALT≦100 U/L
   ⑥ 血清クレアチニン≦1.5 mg/dL
11) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。ただし、説明内容の理解・同意が可能であっても、四肢障害などで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っても良い。

二次登録の適格規準

以下の二次登録の適格規準をすべて満たす患者を二次登録適格例とする。

1) 術中所見または摘出標本の肉眼所見で、上部尿路癌、Ta-T3N0M0 である。
2) リンパ節の術中迅速病理診断を行った場合には、リンパ節転移がない。
3) プロトコール治療遂行を妨げるような手術合併症がない。
4) 尿管口周囲の膀胱壁切除後の縫合部にリークがない。
5) 尿管切離断端に肉眼的に癌を認めない。
6) 膀胱鏡検査実施日から 56 日以内である。
7) 胸部単純 CT および腹部・骨盤部造影 CT※検査実施日から 91 日以内である。
   ※造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT もしくは単純 MRI を許容する。
8) 自然尿の尿細胞診検査が実施され、陽性であれば 1 回、陰性または疑陽性であれば 3 回の結果が判明している(ただし陽性を確認したら以降の検査は不要とする)。

0.4. 治療

標準治療群(A 群):根治的腎尿管全摘除術＋術後補助化学療法(GC 療法 2 コース)※

試験治療群(B 群):根治的腎尿管全摘除術＋術後 24 時間以内のピラルビシン単回膀胱内注入＋術後補助化学療法(GC 療法 2 コース)※

※pT3 以上または pN(＋)で肺線維症(CTCAE v4.0)がない場合:ゲムシタビン＋シスプラチン療法 2 コース実施

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:一次登録 310 例、二次登録 300 例(各群 150 例)

＜ver. 1.3 での追記事項＞

ただし、二次登録数が 300 例に達するまで、一次登録数を追加する。

登録期間:5 年、追跡期間:登録終了後 3 年、解析期間 1 年、総研究期間:9 年

臨床研究の開始日　　2016 年 10 月 3 日

臨床研究の終了予定日　　2025 年 10 月 2 日

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、CRF 入力など:JCOG データセンター(16.12.)

疾病等(有害事象)報告:JCOG 運営事務局(JCOG 効果・安全性評価委員会事務局)(16.9.)

目次

0. 概要 2

0.1. シェーマ 2
0.2. 目的 2
0.3. 対象 2
0.4. 治療 3
0.5. 予定登録数と研究期間 4
0.6. 問い合わせ先 4

1. 目的 8

2. 背景と試験計画の根拠 9

2.1. 対象 9
2.2. 対象に対する標準治療 11
2.3. 治療計画設定の根拠 14
2.4. 試験デザイン 16
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約 18
2.6. 本試験の分類と従う規制要件 19
2.7. 本試験の意義 19
2.8. 附随研究(試料解析研究を含む) 19
2.9. JCOG-バイオバンク・ジャパン(BBJ)連携バイオバンク 19

3. 本試験で用いる規準・定義 21

3.1. 病期分類(TNM 分類) 21
3.2. 組織分類 22
3.3. 腫瘍の存在部位 23
3.4. 所属リンパ節転移 24
3.5. 組織学的異型度 24
3.6. 組織学的浸潤増殖様式 24
3.7. 組織学的深達度 25
3.8. 脈管侵襲の評価 25
3.9. 切除標本断端の評価 25

4. 患者選択規準 26

4.1. 一次登録の適格規準 26
4.2. 一次登録の除外規準 26
4.3. 二次登録の適格規準 27

5. 登録・割付 28

5.1. 一次登録の手順 28
5.2. 二次登録の手順 29
5.3. ランダム割付と割付調整因子 29
5.4. 登録終了の手続き 29

6. 治療計画と治療変更規準 30

6.1. プロトコール治療 30
6.2. プロトコール治療中止・完了規準 34
6.3. 治療変更規準 35
6.4. 併用療法・支持療法 37
6.5. 後治療 42

7. 予期される有害事象 43

7.1. 予期される有害反応 43
7.2. 有害事象/有害反応の評価 45

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール 47

8.1. 登録前評価項目 47
8.2. 治療期間中の検査と評価 47
8.3. プロトコール治療終了後/中止後の検査と評価項目 49
8.4. スタディカレンダー 50

9. データ収集 51

9.1. 症例報告書(CASE REPORT FORM : CRF) 51

10. 疾病等(有害事象)報告 53

10.1. 重篤な有害事象と緊急報告の対象 53
10.2. 研究責任医師の報告義務と報告手順 54
10.3. 研究代表医師/研究事務局の責務 55
10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任医師の対応 57
10.5. 効果・安全性評価委員会の対応 57

11. 効果判定とエンドポイントの定義 58

11.1. 効果判定 58
11.2. 解析対象集団の定義 58
11.3. エンドポイントの定義 59

12. 統計的事項 63

12.1. 主たる解析と判断規準 63
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間 63
12.3. 中間解析 64
12.4. SECONDARY ENDPOINTS の解析 65
12.5. 最終解析 66
12.6. 探索的解析 66
12.7. 試験早期中止 67
12.8. 試験早期中止後の手続き 67

13. 倫理的事項 68

13.1. 患者の保護 68
13.2. インフォームド・コンセント 68
13.3. 個人情報の保護と患者識別 70
13.4. プロトコールの遵守 71
13.5. 研究責任医師、実施医療機関の要件 71
13.6. 認定臨床研究審査委員会への申請および実施計画の届出 72
13.7. プロトコールの内容変更について 75
13.8. JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)について 77
13.9. 補償について 79
13.10. 知的財産について 79
13.11. 本試験に関する情報公開 79

14. モニタリングと監査 80

14.1. 定期モニタリング 80

14.2. 施設訪問監査 82
14.3. 不適合の管理 82

15. 特記事項 84

15.1. 附随研究 84
15.2. JCOG-バイオバンク・ジャパン(BBJ)連携バイオバンク 84

16. 研究組織 85

16.1. 本試験の主たる研究班(資金源) 85
16.2. JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP:日本臨床腫瘍研究グループ) 85
16.3. JCOG 代表者 86
16.4. 研究グループとグループ代表者 86
16.5. 研究代表者(研究代表医師) 86
16.6. 研究事務局 86
16.7. 実施医療機関 87
16.8. JCOG プロトコール審査委員会 88
16.9. JCOG 効果・安全性評価委員会 88
16.10. JCOG 監査委員会 88
16.11. JCOG 利益相反委員会 88
16.12. データセンター/運営事務局 88
16.13. プロトコール作成 89

17. 研究結果の発表と研究の終了 90

17.1. 論文および学会発表 90
17.2. 主要評価項目報告書・総括報告書 90
17.3. 研究終了 90

18. 参考文献 92

19. 付表 APPENDIX 94

1. 目的

上部尿路癌 0a-III 期(cTa-T3N0M0)の患者を対象として、根治的腎尿管全摘除術後の膀胱内再発予防を目的とした、術直後ピラルビシン単回膀胱内注入療法の有効性と安全性を標準治療である非注入とのランダム化比較にて検証する。

Primary endpoint　:無再発生存期間

Secondary endpoints : 全生存期間、無膀胱内再発期間、有害事象発生割合

＜ver. 1.7.0 での追記事項＞

Secondary endpoints に無膀胱内以外再発期間を追加する。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

腎盂・尿管・膀胱・尿道は、一連の尿路上皮に被覆されており、ここに発生する癌を尿路上皮癌と称する。このうち上部尿路(腎盂・尿管)に生じるものが上部尿路癌である。上部尿路癌は、尿路上皮癌全体の 5%を占めるのみであり、泌尿器領域の悪性腫瘍の中では比較的稀な疾患である。尿路上皮癌全体での罹患率は、2008 年では 10 万人あたり 7.2 人/年であり(男 12.8:女 2.8)、死亡率は 2012 年の集計にて 10 万人あたり 2.1 人/年(男 3.6、女 1.0)であった[1]。厚生労働省大臣官房統計情報部の人口動態統計によると、腎盂および尿管の悪性新生物による死亡数は、それぞれ 2002 年 781 人および 852 人に対し、2006 年 1,200 人および 1,105 人、2010 年 1,558 人および 1,593 人と増加傾向を示している[2]。

2.1.2. 臨床病理

上部尿路癌は病理組織学的に 90%が尿路上皮癌であり、その他、扁平上皮癌が数%、腺癌が 2%弱を占める。

2.1.3. 病期分類

臨床病期分類、病理学的病期分類は、腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約第 1 版(2011 年 4 月)を用いる[3]。

0a 期:(cTa、pTa)	乳頭状非浸潤癌
0is 期:(cTis、pTis)	上皮内癌
I 期:(cT1、pT1)	上皮下結合組織に浸潤する腫瘍
II 期:(cT2、pT2)	筋層に浸潤する腫瘍
III 期:(cT3、pT3)	腎盂癌では、筋層をこえて腎盂周囲脂肪組織に浸潤または腎実質に浸潤する腫瘍 尿管癌では、筋層をこえて尿管周囲脂肪組織に浸潤する腫瘍
IV 期:(cT4、pT4)	隣接臓器または腎実質を越えて腎周囲脂肪組織に浸潤、またはリンパ節または遠隔転移を有する。

2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

日本泌尿器科学会編「腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014 年版」では、臨床病期 0a-III 期に対する標準治療は、根治的腎尿管全摘除術であり、II 期と III 期に対してはリンパ節郭清術を併用するとされている。IV 期では手術は施行されず、全身化学療法が施行される[2]。病期別の予後は、臨床病期別に報告されたものはなく、東北大学関連施設 652 人での病理学的病期別のレトロスペクティブ調査では、5 年生存割合は 0-I 期:90%、II 期:75%、III 期:60%、IV 期:10%であった。

2.1.5. 腫瘍関連合併症

上部尿路癌では、次のような腫瘍関連合併症が発生し得る。

1) 血尿:上部尿路癌から出血し、肉眼的血尿を来す。膀胱に流れ落ちて凝血塊となり、尿閉に至る場合もある。尿閉時には尿道留置カテーテルで対処する。
2) 上部尿路閉塞:上部尿路癌によって腎盂や尿管が閉塞すると、水腎症を来す。また、血尿による血塊によっても閉塞を生じて水腎症を来す。これにより、腎部重苦感や腎部疼痛を生じる。また、水腎症に感染し尿路感染を起こすと発熱を生じ、重症化すると敗血症となる。両側同時に水腎症を来すと腎不全となるため、経皮的ドレナージあるいは血液透析にて対処する。
3) 遠隔転移による症状:全身的に進行すると、主にリンパ節・肺・骨転移が起こる。骨転移は、早期より疼痛の原因となる。その他は、早期には無症状だが、進行すると各転移部位に症状が発現する。

2.1.6. 再発/増悪形式

上部尿路癌の再発形式には、局所再発、遠隔再発と尿路再発が認められる。局所再発には、傍大動脈リンパ節・傍下大静脈リンパ節・骨盤内リンパ節などがあり、遠隔再発には、遠隔リンパ節、肺、骨、肝などがある。尿路再発としては、膀胱内再発、尿道再発と対側上部尿路再発がある。特に膀胱内再発は、膀胱外再発や遠隔再発より早期から出現し、多くは術後 3 か月目から 3 年以内に出現する[4-6]。根治的腎尿管全摘除術後の膀胱内再発は、一連の尿路上皮からの多中心性発生とする説と[7, 8]、上部尿路癌から膀胱への腫瘍細胞の腔内播種によって生じるとする説[4, 9]が示されている。

2.1.7. 予後因子/予測因子

上部尿路癌の予後因子は、腫瘍の占拠部位(腎盂、尿管)、腫瘍深達度、核異型、脈管侵襲、リンパ節転移の有無、遠隔転移の有無などである。膀胱癌も予後に影響を来し、その際には、膀胱癌の進展も予後因子となり得る。

根治的腎尿管全摘除術後の膀胱内再発のメタアナリシスでは、予測因子として、腫瘍の多発性(単発 vs. 多発:Hazard ratio(HR)1.61、95% CI:1.27-2.03)、腫瘍局在部位(尿管にあり vs. 尿管になし:HR=1.27、95% CI:1.14-1.42)、上皮内癌の存在(なし vs. あり:HR=1.40、95% CI:0.98-2.01)、腫瘍グレード(低グレード vs. 高グレード:HR=1.24、95% CI:0.99-1.56)、腫瘍病期(T1 以下 vs. T2 以上:HR=1.38、95% CI:1.20-1.60)、術式(開腹手術 vs. 腹腔鏡手術:HR=1.62、95% CI:1.18-2.22,)、術前尿細胞診(陰性 vs. 陽性:HR=1.56、95% CI:1.25-1.96)などが示されているが、いずれもレトロスペクティブな少数例の解析に基づくものであり、確かな結論には至っていない[10]。

2.1.8. 対象集団選択の根拠

本試験では、根治的腎尿管全摘除術が標準治療である臨床病期 0a-III 期(cTa-T3N0M0)の上部尿路癌を対象とする。

1)臨床病期 0a-III 期(cTa-T3N0M0)を対象とする理由

臨床病期 0a-III 期の患者は、いずれの病期であっても術後に膀胱内再発が生じる可能性があり[6]、いったん、膀胱に再発すると、血尿・頻尿・排尿痛・血塊による尿閉など、遠隔転移や病勢の進行よりも、患者にとって大きな不利益となることが予想されるため、本試験の対象とした。

日常診療では、膀胱内再発を発見するために、術後に定期的な膀胱鏡検査が施行される。この膀胱鏡検査は、術後早期は 3 か月毎に施行され、膀胱内再発を認めなければ、徐々に検査頻度は減少していく。しかし、膀胱内再発を生じた場合には、膀胱癌としての治療(経尿道的膀胱腫瘍切除術、膀胱内注入療法)が必要となり、膀胱鏡検査の頻度は減少しないことになる。さらに、膀胱癌の状態によっては、膀胱全摘除術および尿路変更術などが必要となり、患者の負担や苦痛は大きくなる。このように、膀胱内再発により、患者の苦痛や負担の増加と QOL の低下を来すという大きな問題が生じてくる。

臨床病期 0a-II 期の患者は、根治的腎尿管全摘除術後に病理学的にも 0a-II 期であれば、術後補助療法を施行せずに経過観察が行われ、単純に試験治療による膀胱内再発の予防効果を観察可能であるため対象として適当である。一方、摘出標本の病理診断で、病理学的に III 期(T3N0)またはリンパ節転移を認めた場合には術後補助化学療法が施行される。術後補助化学療法は全身化学療法であるため、膀胱内注入療法による膀胱内再発の予防効果が評価できなくなる可能性についても事前にグループ内で検討したが、術後補助化学療法が膀胱内再発を抑える効果についてはこれまで示されていない[11]。また、臨床病期 III 期でも膀胱内再発は 0a-II 期と同様に発生し、膀胱内注入療法による膀胱内再発予防効果が証明された場合、臨床病期 III 期の患者にも利益があることが期待されるため、本試験の対象とする。

IV 期は手術ではなく全身化学療法が行われ、標準治療が異なるため本試験の対象には含めない。

2)膀胱癌の同時発生あるいは既往を有する患者を除外する理由

上部尿路癌と同時性に膀胱癌を有する患者や膀胱癌の既往を有する患者が腎盂尿管全摘除術後に膀胱内再発を来した場合、上部尿路癌からの播種によるものなのか、膀胱癌の再発なのかを判断できないため[12]、登録前の膀胱鏡検査にて膀胱癌の同時発生のある患者と膀胱癌の既往のある患者は本試験の対象に含めない。

3)年齢上限を 80 歳とする理由

年齢は、日常診療でも根治的腎尿管全摘除術および術後補助化学療法が安全に施行されている 80 歳を上限とする。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 手術療法

本試験の標準治療群と試験治療群の違いは腎尿管全摘除術後のピラルビシン膀胱内注入の有無であるため、腎尿管全摘除術自体は本試験特異的な研究的介入とは言えないが、腎尿管全摘除術の方法には施設間・術者間のバラツキがあり、摘除術の内容に群間で偏りが生じた場合にはピラルビシン膀胱内注入の治療効果を正しく評価できなくなると考え、腎尿管全摘除術もプロトコール治療に含めて規定することとした。そのため、腎尿管全摘除術に研究的介入の要素が含まれることから、腎尿管全摘除術前に試験参加への同意を取得して一次登録を行い、術後に二次登録ランダム化を行うこととした。以下、手術に関する治療開発の経緯と術式に関する規定の根拠を述べる。

術前診断で 0a-III 期と診断された上部尿路癌には、標準治療として開腹または腹腔鏡での根治的腎尿管全摘除術および尿管口周囲の膀胱壁切除が同時に施行される。尿管口周囲の膀胱壁切除は開腹操作で行い、切除部は確実に縫合する。II 期と III 期に対してはリンパ節郭清も同時に施行する。また、術中に上部尿路から膀胱へ播種する腫瘍細胞数を減少させる目的で尿管結紮を行うが、尿管結紮を術中のどの時期に行うのが適切かについての明確なエビデンスは現時点では存在しない。早期尿管結紮によって膀胱内再発が抑制されたとする報告が認められているが[13]、JCOG1110-A「根治手術が実施された上部尿路癌におけるリンパ節郭清術の意義と術後の膀胱内再発に関する調査研究」での後ろ向きの検討では、尿管結紮の時期が様々であり膀胱内再発との間に関連は確認されなかった。一方、病理学的病期 II 期以下の患者では、腎血管処理前の尿管結紮が全生存期間に影響を与えることを示す結果は得られなかったが、病理学的病期 III 期以上の患者では、腎血管処理前に尿管結紮を行うと全生存期間が短縮することを示唆する結果が得られている。また、JCOG1110-A では本試験で対象としていない臨床病期IV期の患者も含まれているため、この結果をそのまま本試験にあてはめることは困難である。このように、尿管結紮の時期についての明確なエビデンスは存在しないため、本試験では尿管結紮の時期は後腹膜展開後から腎動脈結紮前後までに行う規定とし、実際に行ったタイミングを記録して事後的・探索的に評価することとする。

腎尿管全摘除術におけるリンパ節郭清については、腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014 年版で推奨グレード C1 と記載されている。診断的意義と治療的意義の両方から検討され、診断的意義については郭清によって病理学的リンパ節転移陽性の予後不良患者を層別化できるため、その意義はあるとされる。しかし、治療的意義については、郭清範囲が標準化されておらず、報告によって結論も異なる。リンパ節郭清の有無による予後改善効果についてランダム化比較試験による検証は行われていない。前述の JCOG1110-A ではリンパ節郭清が全生存期間に寄与することは証明されなかったが、いくつかの後ろ向き研究では、pT2 以上でリンパ節郭清による予後の改善効果が認められており[14, 15]、腎盂尿管癌診療ガイドラインにおいて筋層浸潤が疑われる患者(T2 以上)に対してリンパ節郭清が推奨されている。従って、本試験では T2N0(II 期)と T3N0(III 期)に対してリンパ節郭清の実施を規定することとした。

リンパ節郭清の範囲は国内外いずれにおいても標準化されていないため、JCOG 泌尿器科腫瘍グループではグループ班会議で検討し、以下のように規定することとした。

左側のリンパ節郭清

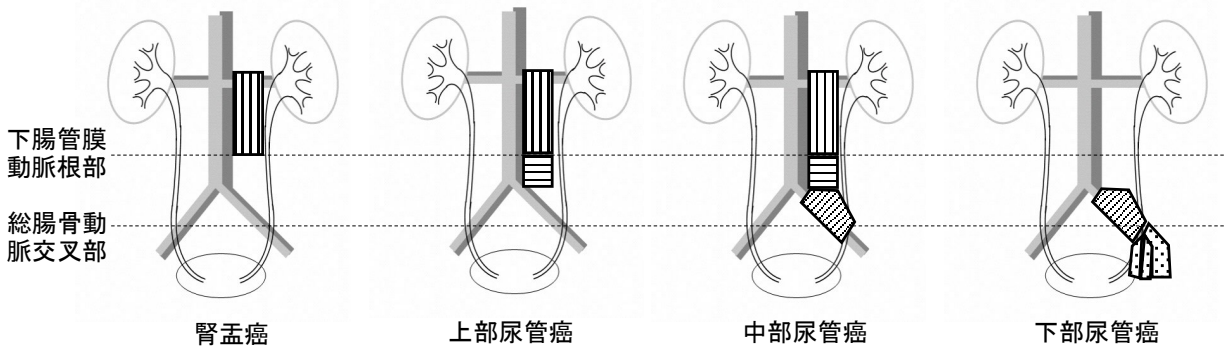
左腎門部リンパ節および腹部大動脈周囲リンパ節と左骨盤内リンパ節（総腸骨リンパ節、外腸骨リンパ節、内腸骨リンパ節、閉鎖リンパ節）を郭清する。

尿管癌においては、腫瘍の位置により以下の 3 部位を定義する。

上部尿管癌：尿管癌の占拠部位が、腎盂尿管移行部から下腸管膜動脈根部レベルまで

中部尿管癌：尿管癌の占拠部位が、下腸管膜動脈根部レベルから、総腸骨動脈交叉部レベルまで

下部尿管癌：尿管癌の占拠部位が、総腸骨動脈交叉部レベルから膀胱まで。



腎盂癌：大動脈中央より左側の腹部大動脈周囲リンパ節（左腎動脈～IMA根部）

上部尿管癌：大動脈中央より左側の腹部大動脈周囲リンパ節（左腎動脈～大動脈分岐部レベル）

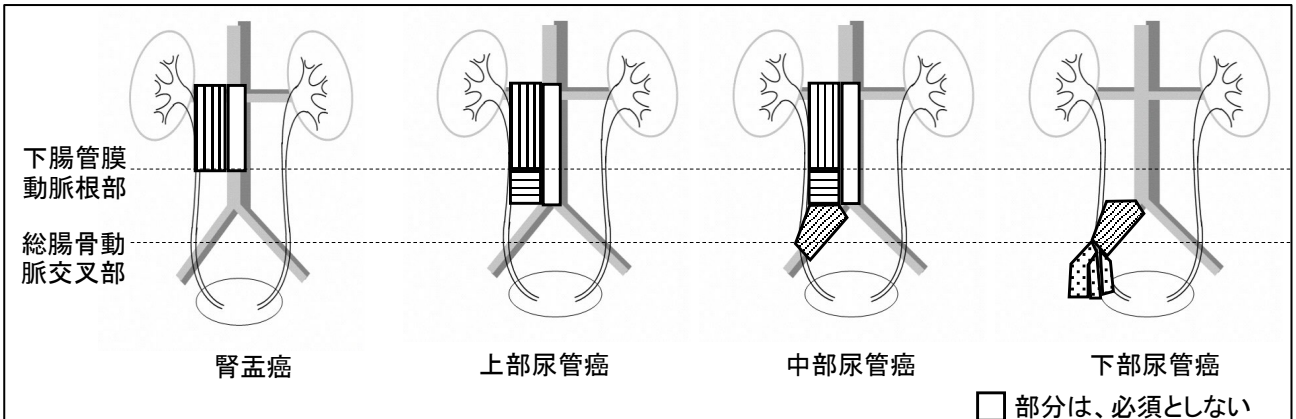
中部尿管癌：大動脈中央より左側の腹部大動脈周囲リンパ節（左腎動脈～大動脈分岐部レベル）、総腸骨リンパ節

下部尿管癌：総・外・内腸骨、閉鎖リンパ節

図 2.2.1.a 左側の上部尿路癌のリンパ節郭清範囲

右側のリンパ節郭清

右腎動脈から大動脈分岐部までの下大静脈外側リンパ節および右骨盤内リンパ節を郭清する。



腎盂癌：　右腎動脈から下腸間膜動脈根部までの下大静脈外側リンパ節。

ただし、右腎門部・大動静脈間・大静脈前・大静脈後リンパ節は必須としない。図の□部分を必須としない。

上部尿管癌：右腎動脈から大動脈分岐部までの下大静脈外側リンパ節。

ただし、右腎門部・大動静脈間・大静脈前・大静脈後リンパ節は必須としない。図の□部分を必須としない。

中部尿管癌：右腎動脈から大動脈分岐部までの下大静脈外側リンパ節および右総腸骨リンパ節。

ただし、右腎門部・大動静脈間・大静脈前・大静脈後リンパ節は必須としない。図の□部分を必須としない。

下部尿管癌：右総腸骨リンパ節、右外腸骨リンパ節、右内腸骨リンパ節、右閉鎖リンパ節

図 2.2.1.b 右側の上部尿路癌のリンパ節郭清範囲

ただし、図 2.2.1.b で白抜きの四角で囲われた部分（□部分）である右腎門部・大動静脈間・大静脈前・大静脈後リンパ節の郭清については、本試験では必須としないこととする。その根拠として、①JCOG1110-A において、JCOG 参加施設におけるリンパ節郭清範囲を調査した結果、□部分を郭清している施設は限られてい

たこと、②口部分を郭清することで予後が改善する後ろ向き研究に基づく知見が、日本の一部の施設から報告されているが[14]、現時点ではこの部位のリンパ節郭清が予後を改善する明確なエビデンスは得られていないことが挙げられ、現状ではコミュニティースタンダードとまでは至っていないことから必須としないこととした。

左側については、左腎門部リンパ節および腹部大動脈周囲リンパ節は、腹腔鏡操作でも開腹手術と同等に郭清が可能である。また、骨盤内リンパ節に関しては、尿管口周囲の膀胱壁切除のために皮膚切開を置いた下腹部創から開放性操作でリンパ節郭清が可能である。

右側については、下大静脈外側リンパ節は腹腔鏡手術でも開腹手術と同等に郭清が可能であり、骨盤内リンパ節は左側同様に開放性操作でリンパ節郭清が可能である。以上から両側ともに腹腔鏡手術は開腹手術と同等にリンパ節郭清が可能と考えられる。

腹腔鏡手術は、開腹手術と比較して低侵襲であり、腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014 年版では、病期 T2 までででは治療効果に差を認めず、十分な腹腔鏡手術の技術を有する場合は推奨される術式とされている。ガイドラインで病期 T2 までとされる根拠として、T2 を超える病期ではリンパ節転移を早期に来していることが多くリンパ節郭清が推奨されるが、腹腔鏡手術では開腹手術と同様のリンパ節郭清を行うには限界があると考えられることが挙げられている。しかし、本試験では上述のように T2N0(II 期)と T3N0(III 期)に対してリンパ節郭清の実施を規定し、JCOG 泌尿器科腫瘍グループで規定したリンパ節郭清範囲は両側ともに腹腔鏡手術でも開腹手術と同等の郭清が可能と判断されるため、腹腔鏡手術を許容する。ただし、腹腔鏡手術は、日本泌尿器内視鏡学会腹腔鏡技術認定医が術者として行う、もしくは同認定医の指導のもとに行うこととする。なお、JCOG 泌尿器科腫瘍グループの多くの参加施設では、本試験の対象に日常診療でも本試験で規定した範囲のリンパ節郭清を日本泌尿器内視鏡学会腹腔鏡技術認定医により、もしくは同認定医の指導のもとに、腹腔鏡手術で行っている。

手術に伴う合併症(開腹手術、腹腔鏡手術)としては、敗血症/DIC(2.7%、9.4%)、肺塞栓(0.1%、0.1%)、心イベント(3.0%、2.1%)、肺炎(0.5%、0.2%)、腹膜炎(0.2%、0.2%)、イレウス(0.1%、0.3%)、急性腎不全(1.1%、0.4%)、尿路感染(2.2%、1.9%)などが報告されている[16]。

根治的腎尿管全摘除術施行後の再発形式として膀胱内再発の頻度が最も高く、20-50%に認められると報告されている[17-19]。また、病期別の予後は、臨床病期別に報告されたものはなく、東北大学関連施設 652 人での病理学的病期別のレトロスペクティブ調査では、5 年生存割合が 0～I 期:90%、II 期:75%、III 期:60%、IV 期:10%と報告されている。

2.2.2. 術前補助化学療法

術前補助化学療法の有効性を検証する試験はこれまで行われていないため、NCCN ガイドライン(ver1.2015)[20]には、術前補助化学療法は一部の患者に考慮されると記載されているのみである。また、Physician Data Query(PDQ)03/12/2014 版[21]には術前補助化学療法に関する記載はなく、European Association of Urology(EAU)ガイドライン 2014 年版[22]でも、「有効性を示す報告はない」との記載に留まっている。従って、本試験では、標準治療として術前化学療法は行わないこととし、術前補助化学療法施行例は対象としないこととする。

2.2.3. 術後補助化学療法

日常診療では病理診断の結果に基づき必要と判断される場合には、術後補助化学療法を追加しているが、未だその有効性を示したエビデンスはない。NCCN ガイドライン(ver1.2015)[20]では、pT2 以上または pN+の尿路上皮癌では術後補助化学療法が考慮されると記載されているが、日本泌尿器科学会編による腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014 年版[2]では、「pT3 以上または pN+の尿路上皮癌で術後補助化学療法を考慮してもよい(推奨グレード C1)」と記載されている。そのため JCOG 泌尿器科腫瘍グループでは、腎盂・尿管癌診療ガイドラインに準じて摘出標本の病理診断で pT3 以上または pN+の尿路上皮癌に対して、術後補助化学療法がみなし標準治療であると考えている。

また、レジメンについて、NCCN ガイドライン(ver1.2015)[20]には尿路上皮癌の術後補助化学療法のレジメンは膀胱癌に準ずると記載されており、DDMVAC 療法(dose-dense メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキソルビシン、シスプラチン)、GC 療法(ゲムシタビン、シスプラチン)、CMV 療法(シスプラチン、メトトレキサート、ビンブラスチン)の 3 つが記載されている。しかし、いずれのレジメンもエビデンスとしては進行期尿路上皮癌または膀胱癌を対象とした臨床試験が行われているのみであり、2015 年時点でこれら 3 つを直接比較した試験は行われていない。

日本泌尿器科学会編「腎盂・尿管癌診療ガイドライン」では術後補助化学療法のレジメンについて特に明記

されていないため、NCCN ガイドライン（ver1.2015）[20]に従って、膀胱癌に準じて規定することとした。日本国内で膀胱癌に対して術後補助化学療法を行う場合、その簡便性から GC 療法が標準治療として広く受け入れられていることから、本試験でも GC 療法を採用する。コース数についても確立したエビデンスはなく過去に報告された後ろ向き研究では、平均 3.1 コースあるいは最低 3 コースが行われていた[23, 24]。JCOG 泌尿器科腫瘍グループ内で GC 療法のコース数について調査したところ、多くの施設で 2 コースとしていた。また、JCOG1110-A では、2 コース施行例と 3 コース施行例の割合は 2:1 と 2 コース施行が優勢であり、さらに、2 コース施行予定者の 3 分の 1 は毒性等のために 1 コースのみに留まっていたことから、泌尿器科腫瘍グループにおける術後補助化学療法のコミュニティースタンダードは GC 療法 2 コースと考えられ、グループ会議でコンセンサスが得られた。よって、本試験での術後 GC 療法は 2 コース実施することとする。膀胱癌患者に対する GC 療法の奏効割合は 49%であり、Grade 3 または Grade 4 の主な有害事象は貧血が 27%、血小板減少症が 57%、好中球減少症が 71%、粘膜炎が 1%と報告されている[25]。

2.3. 治療計画設定の根拠

上部尿路癌の根治的腎尿管全摘除術後の再発形式として、膀胱内再発の頻度が最も高く 20-50%の患者に生じる。膀胱内再発が起こると、その後の患者の苦痛や負担が大きくなることが予想されるため、膀胱内再発予防が重要である。そのため、膀胱内再発の抑制が生命予後の改善につながる根拠は乏しいが、まずは膀胱内再発を抑える治療法を開発することが JCOG 泌尿器科腫瘍グループの最優先の課題と考えている。

2.3.1. 薬剤

1）ピラルビシン塩酸塩（THP）

ピラルビシンは、アントラサイクリン系の抗癌剤であり、トポイソメラーゼ II 活性阻害作用により抗腫瘍効果を発揮する。膀胱内注入療法に用いられている同系のアドリアマイシンや MMC と比較して腫瘍の細胞質への移行性が高いことが知られている。膀胱内注入療法では 15-30 mg を 0.5-1 mg/mL 濃度として、膀胱内に投与する。本試験で使用する 30 mg の薬剤費は、20,681 円である。

THP は、上部尿路癌でも膀胱癌でも静脈内投与は適応があるが、膀胱内注入は膀胱癌のみでの適応となっている。本試験では膀胱癌のない患者に再発予防目的に膀胱内注入を行うので、投与方法が適応外使用となる。従って、保険査定を受け、診療費が保険機構から病院へ支払われない可能性があるが、その際の差額は一般診療で査定を受けた場合と同様、病院が負うことになる。

静脈内投与時の有害事象としては心筋障害に注意を要するが、膀胱内注入では、頻尿や排尿痛に注意を要する。

2）ゲムシタビン塩酸塩（GEM）

ゲムシタビンは、デオキシシチジン誘導体の抗癌剤であり、DNA 合成阻害により殺細胞作用を示す。尿路上皮癌に対して薬事承認されており、1 回 1,000 mg/m^{2}を点滴静注、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。薬剤費は 1 g 注で 25,719 円、200 mg 注で 5,404 円である。有害事象として骨髄抑制や間質性肺炎に注意を要する。

3）シスプラチン（CDDP）

シスプラチンは、白金錯体に分類される抗がん剤であり、DNA 合成阻害により抗腫瘍効果を示す。尿路上皮癌に対して薬事承認されており、1 回 70 mg/m^{2}を点滴静注する。薬剤費は 50 mg 注で 13,845 円、10 mg 注で 3,166 円である。投与に際しては、腎毒性軽減のために、投与前、投与中、投与後に、適切な量の輸液を行う。

2.3.2. 本試験の試験治療

1）手術療法

本試験での手術は一次登録後、二次登録ランダム化前に行われるため、手術は試験治療群も標準治療群と同じである。

2）術後膀胱内注入療法

尿路上皮癌では、一連の尿路上皮における異時性または同時性の多発が多いことが知られている[12]。尿路上皮癌で最も多い膀胱癌においては、TURBT 後に 30-90%に膀胱内再発が認められている[27]。膀胱癌では、腫瘍細胞の膀胱腔内播種による膀胱内再発予防を目的として、TURBT 直後の単回抗癌剤膀胱内注入

(膀注)療法が標準治療として推奨されている[1, 20, 22, 28]。Okamura らは、膀胱癌患者を対象として、TURBT 後 6 時間以内に 30 mg/30 mL の THP 単回膀胱内注入による膀胱内再発予防効果を検討するランダム化比較試験を実施し、1 年膀胱無再発割合は 25.4%、2 年では 27%改善することを示し、膀注による排尿痛(11%)、頻尿(6%)は、いずれも軽度であったと報告しており、[27]膀胱癌の膀胱内再発予防に THP 膀胱内注入が有望であるとしている。

一方、腎盂・尿管の上部尿路癌における根治的腎尿管全摘除術後の膀胱内再発は、膀胱癌の膀胱内再発よりは若干低頻度ではあるものの、20-50%と報告されている[17-19]。膀胱癌の膀胱内再発と同様、いったん膀胱内再発を来すと、頻回の膀胱鏡検査や経尿道的膀胱腫瘍切除術(transurethral resection of the bladder tumor:TURBT)に伴う患者の苦痛により QOL が大きく低下するだけでなく、再発した膀胱腫瘍によって膀胱全摘に至ることもあるため、膀胱内再発の予防が必要と考えられる。

上部尿路癌術後の膀胱内再発の多くは、上部尿路からの腫瘍細胞の尿路腔内播種によるものと考えられるため、術後の膀胱内注入療法にて、膀胱内再発を予防できる可能性が期待されており[6, 29]、これまで、膀胱内再発予防を目的として、2 つのランダム化試験が行われた(表 2.3.2.)。2014 年 4 月に update された EAU ガイドライン 2014 年版には、この 2 つの試験を根拠として、上部尿路癌術後の膀胱内再発予防目的の膀胱内抗がん剤注入療法が推奨グレード B として記載されている。

表 2.3.2. 膀胱内再発予防の報告

報告者,論文	N	薬剤	術後膀注時期	回数	膀胱無再発割合(%) 注入/非注入	P 値
O'Brien ,Eur Urol 2011[26]	284	MMC 40 mg	1 週間後以上	1 回	1 年 82.5/73.1	0.055
Ito ,JCO 2013[6]	77	THP 30 mg	48 時間以内	1 回	1 年 83.1/68.2 2 年 83.1/57.8	0.025

これら 2 つの試験のうち、O'Brien らの報告では、術後 1 週間後のマイトマイシン C(MMC)の単回膀胱内注入療法の効果を検討している。しかし、追跡不能例が多いだけでなく、modified-ITT 解析にて、MMC 単回膀胱内注入群は primary endpoint である 1 年無膀胱内再発割合が 82.5%で、無治療経過観察 73.1%と比較して、p=0.055 と有意差は認められていない[26]。

一方、本試験の先行研究である、Ito らが東北大学とその関連施設で行った「腎盂尿管腫瘍術後膀胱内再発予防における術直後ピラルビシン(THP)単回膀胱内注入療法に関する第Ⅱ相多施設共同試験」(以下先行第 Ⅱ 相試験[6])では、無治療群での膀胱無再発割合が 1 年で 68.2%、2 年で 57.8%であるのに対して、THP 注入群では、1 年で 83.1%、2 年で 83.1%であり、p=0.025 と有意に膀胱内再発を減少させる結果が得られている[6]。そこで、JCOG 泌尿器科腫瘍グループでは、根治的腎尿管全摘除術直後の THP 膀胱内注入療法をもっとも promising な新しい標準治療の候補と考え、本試験を計画した。

本試験の試験治療群では、上部尿路癌に対する根治的腎尿管全摘除術後、手術終了から 24 時間以内に、THP 30 mg/30 mL を、尿道カテーテルから膀胱内に注入し 30 分間保持する。THP はアントラサイクリン系の抗癌剤であるが、膀胱内注入療法に用いられている同系のアドリアマイシンや MMC と比較して腫瘍の細胞質への移行性が高いことが知られており、膀胱内注入療法においては 30 分で十分に腫瘍に取り込まれることが示されている。菅野らの報告では、膀胱癌患者を対象として、TURBT 直後と週 3 回の頻度で計 5 回に渡る THP 20 mg/40 mL 反復膀注の保持時間をそれぞれ 10 分間、30 分間、60 分間とした場合の組織深達度と毒性の発現の関連を検討しており、30 分間で十分な組織深達度が得られるとしている[30]。MMC は、60 分間保持するのが一般的であるが、膀胱刺激症状のために 60 分間保持できない場合もあり、より短時間で効果が得られる THP が好ましい薬剤と考えられる。現時点では、新規薬剤も含め、THP 膀注以外に promising と考えられる候補はない。

また、海外で行われたメタアナリシスによると、膀胱内播種細胞に対する抗腫瘍効果を期待する場合、膀胱癌の TURBT 後の膀胱内注入は、術後 24 時間以内の注入が有効と示されている[28]。さらに、単回と複数回とで差がなかったことから、本邦および海外のガイドラインでも、24 時間以内の単回膀胱内注入が推奨されている。

以上より、本試験の試験治療群では、手術終了から 24 時間以内に、THP 30 mg/30 mL を膀胱内に注入し、30 分間保持することとした。

THP の製品添付文書に記載されている膀胱癌に対する TURBT 後の膀胱内注入では、1,223 人における

副作用発現割合は 26.2%であり、主な副作用は排尿時痛:18.2%、頻尿:17.4%等の膀胱刺激症状であったと報告されている。通常、膀胱癌に対する TURBT 後には、膀胱粘膜が広範囲に傷つけられて粘膜下組織や筋層がむき出しの状態になっている。しかし本試験では、上部尿路癌での尿管口周囲の膀胱壁切除時に、膀胱壁の粘膜を合わせるように縫合閉鎖しているため、膀胱刺激症状等の有害事象は少ないものと予想される。実際、先行第 II 相試験[6]では、THP の膀胱注入による有害事象を術後 1 か月目の外来受診時に問診票で評価しているが、Grade 1 以上のものは認められなかった[6]。

現在進行中の同様の試験としては、「腎盂尿管癌術後膀胱内再発に対する、塩酸ピラルビシン即時膀胱内単回注入療法の再発予防効果に関する検討」(UMIN000009682)が、2012 年 8 月に登録を開始し、2017 年 7 月 1 日までの経過観察期間として兵庫医科大学を中心に行われているが、参加施設 3 施設での目標登録数 100 人という小規模の試験であり探索的研究と考えられ、本試験への影響はないと考えられる。

3)術後補助化学療法

標準治療群と同様に、摘出標本の病理診断で pT3 以上またはリンパ節転移を認めた患者に対して、術後補助化学療法(ゲムシタビン+シスプラチン療法)を 2 コース行う。

2.3.3. 標準治療と試験治療のリスク/ベネフィットバランスのまとめ

本試験の先行第 II 相試験は、77 人という少数例による探索的試験ではあるが、有意に膀胱内再発を減少する効果を認めている[6]。本試験の試験治療群では THP 注入による有害事象として、無治療経過観察と比較して、排尿時痛や頻尿などの膀胱刺激症状や心電図異常が予想されるが、先行第 II 相試験[6]では、治療後 1 か月の観察において Grade 1 以上のものは認められなかった[6]。また、THP の膀胱内注入による血中への移行はごく微量であり、これまで、ピラルビシン膀胱内注入例での二次がんの報告は、発売後 26 年間で 1 人もない。しかし、ピラルビシン膀胱内注入による二次がんのリスクは否定できないため注意が必要である。有害事象以外では薬剤のコストがデメリットとされる。

2.3.4. 後治療

本試験では、プロトコール治療完了後は再発を認めるまで無治療で経過観察を行う。再発後の治療やプロトコール治療中止となった後の後治療は規定しない。膀胱内再発が認められた場合には、TURBT による膀胱腫瘍切除を行う。切除標本に対する病理診断や病期診断に基づき、日本泌尿器科学会編「膀胱癌診療ガイドライン 2009 年版」に沿って標準治療を行う[1]。膀胱外再発、遠隔再発が生じた場合には、全身化学療法の適応であれば、GC 療法や MVAC 療法などを施行する。本試験の primary endpoint は無再発生存期間で、イベントは膀胱内再発、膀胱外再発、遠隔再発、死亡である。そのため、後治療は再発イベント以降の治療となるため、primary endpoint の評価に影響を与えない。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. 二段階登録を行う理由

本試験では適格規準を満たした患者を対象に、同意取得後に一次登録を行い、手術を施行する。手術終了後に術中所見で問題がなければ二次登録を行って標準治療群か試験治療群にランダム割付を行う。

二段階登録とする理由は、もし術前の登録時に割付を行った場合、術中所見で高度の進行癌であることが判明するか、あるいは、手術中に生じた重大な合併症などのためにプロトコール治療の遂行が不適当と判断される可能性があるためと、割付結果が手術操作に影響を与える可能性を排除するためである。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

本試験の primary endpoint は無再発生存期間(膀胱内再発、膀胱外再発、遠隔転移、死亡がイベント)とする。

本試験は上部尿路癌 0a-III 期(cTa-T3N0M0)の患者を対象に、根治的腎尿管全摘除術後の膀胱内再発予防を目的として、試験治療である術直後ピラルビシン単回膀胱内注入療法の優越性を、標準治療である非注入と比較して検証する第 III 相試験である。両群ともに根治的腎尿管全摘除術が行われたため、その後のピラルビシン単回膀胱内注入療法によって生命予後が短くなることは考えづらい。また、本試験の対象で臨床的に最も問題になることは、根治的腎尿管全摘除術後の膀胱内再発である。膀胱内再発の頻度は 20-50%と報告されており[17-19]、一度膀胱内再発をきたすと、その後も再発を繰り返すため、再発する度に実施される頻回の膀胱鏡検査や局所治療に伴う苦痛や負担が生じる。そのため、primary endpoint は全生存期間ではなく、患者のベネフィットを反映する真のエンドポイントとして、膀胱内再発をイベントとして含むエンドポイントを設

定することとした。

膀胱内再発をイベントとして含むエンドポイントの候補には、無再発生存期間（膀胱内再発、膀胱外再発、遠隔転移、死亡がイベント）と無膀胱内再発生存期間（膀胱内再発と死亡がイベント）がある。観察期間中に膀胱内再発だけでなく、膀胱外再発、遠隔転移や死亡も少数ながら認められるものと予想されることから、膀胱内再発を正しく評価するには、膀胱外再発や遠隔転移が生じてもイベントとも打ち切りともせず、そのまま膀胱鏡検査を続けることが理想的である。しかし、日常診療では、膀胱外再発や遠隔転移が生じれば、それらの治療を開始し、患者の苦痛を伴う膀胱鏡検査を頻回に行うことは難しく、膀胱内再発を正しく評価することはできなくなる。膀胱外再発や遠隔転移を打ち切りにした場合、起こるはずだったかもしれない膀胱内再発をイベントとして観察できなくなる競合リスクの問題が起こり、膀胱内再発が過小評価される可能性がある。このため、無再発生存期間（膀胱内再発、膀胱外再発、遠隔転移、死亡がイベント）を primary endpoint に設定した。Secondary endpoints は、全生存期間、有害事象、無膀胱内再発期間とする。

＜ver. 1.7.0 での追記事項＞

Secondary endpoints に無膀胱内以外再発期間を追加する。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は「試験治療（THP 術直後単回膀胱内注入療法）群の無再発生存期間が標準治療（非注入）群に対して上回る」である。本試験によりこの仮説が検証された場合、THP 術直後単回膀胱内注入療法を有用な治療法と判断する。

先行第Ⅱ相試験[6]においては、標準治療群（非注入群）の術後 1 年での膀胱内無再発割合は 68.2%であり、試験治療群では 83.1%であった。一方、エンドポイントを本試験と同じく無再発生存期間として膀胱内再発、膀胱外再発、遠隔転移、死亡をイベントとして解析を行うと、1 年無再発生存割合は非注入群で 64.3%、試験治療群では 80.8%、2 年無再発生存割合は、非注入群で 49.0%、試験治療群では 72.5%であった（図 2.4.3.）。この結果から、本試験では 2 年無再発生存割合で標準治療群と比較して試験治療群の 12.5%の上乗せ効果を期待することとし、両群の無再発生存期間の真の差が 2 年無再発生存割合で 12.5%に相当する差より小さければ、臨床的に意義なしと判断することとした。

また、追跡期間は手術後 3 年間とする。上部尿路癌術後の膀胱内再発のメカニズムとして、早期の再発に影響する術中の腫瘍細胞播種によるものと、晩期の再発に影響する尿路上皮からの多中心性発生によるものが考えられている。術中早期の尿管結紮と尿管無結紮を比較したランダム化比較試験の報告では、術中早期の尿管結紮が膀胱へ播種する細胞を減少させて早期の膀胱内再発を減らすことが示されているが、20 か月以降に生じる膀胱内再発は抑えられていない[13]。一方、先行第Ⅱ相試験[6]では、早期の膀胱内再発だけでなく、晩期の膀胱内再発も抑えられていることから[6]、THP 膀胱内注入が、腫瘍細胞播種による膀胱内再発だけでなく多中心性発生による膀胱内再発も抑えている可能性が推察される。そこで 20 か月以降の膀胱内再発も評価できるように追跡期間を 3 年間とする。

標準治療群の 2 年無再発生存割合を 50%、試験治療群で見込む上乗せ効果を 12.5%、3 年以降はイベントが起きないことを想定し、α エラーを 5%（片側）、検出力を 80%、登録期間 4.5 年、追跡期間 3 年として、二次登録例で両群計 290 例が必要となる。二次登録で不適格となる割合は多く見積もって 3%以下であること、および二次登録後の若干の追跡不能例等を考慮し、一次登録例として計 310 例、二次登録例として両群計 300 例を予定登録数とした。ただし、登録期間については、施設倫理審査委員会への手続きにかかる期間を考慮し、5 年とした。

＜ver. 1.3 での追記事項＞

本試験は、2016 年 10 月に登録を開始し（予定登録期間 5 年）、一次登録ペースが予定を上回る良好なペースで登録される一方、二次登録数が一次登録数に比して少なく、予定二次登録数（300 例）に達しない間に一次登録が予定登録数（310 例）に達する見込みである。

試験計画時には、二次登録で不適格となる割合は多く見積もって 3%以下であると設定していたが、実際には、2018 年度後期定期モニタリングレポート（2019 年 2 月 14 日発行）で、一次登録 228 例中 29 例（12.7%）が二次登録の適格規準を満たさず、プロトコール治療中止となった。

予想よりも二次登録数が少なかった理由としては、膀胱鏡検査日や CT 検査日、尿細胞診検査の回数などが二次登録適格規準を満たしてないことが主な理由であった。

現行のプロトコール「5.4. 登録終了の手続き」では、予定登録数に達したら登録を終了すると規定しており、予定登録数が一次登録か二次登録のどちらか明示できていなかった。そこで、二次登録全例が予定登録数に

達した場合に登録を終了することを明記することとし、二次登録が 300 例に達するまで一次登録の登録数を追加することとする。

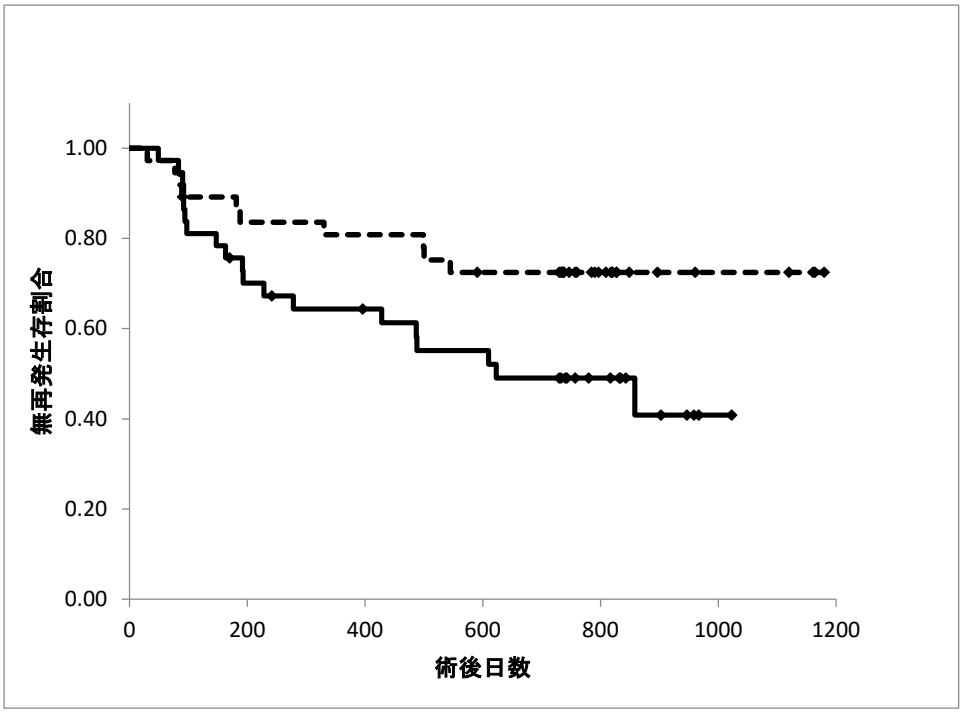


図 2.4.3. 先行第 II 相試験[6]における 無再発生存期間

2.4.4. 患者登録見込み

JCOG 泌尿器科腫瘍グループの参加施設を対象に、本試験の適格規準と除外規準を満たす患者の年間登録見込み数を調査したところ、最大 234 人/年が適格例であった。同意取得割合を 30%とすると、年平均 70 人となり、予定登録期間である 5 年で 300 人の登録は可能と考えられる。

2.4.5. 割付調整因子設定の根拠

1)施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整は JCOG における標準となっている。

2)cT(cT1 以下 vs. cT2 vs. cT3)

本試験の標準治療として、cT2 と cT3 の患者では、手術時にリンパ節郭清術を施行するが、cT1 以下では施行しない。また、術後の病理診断で pT3 以上の患者には、術後補助化学療法が実施される。このように、cT1 以下と cT2 と cT3 では標準治療が異なるので、両群の均等性を確保するため割付調整因子とする。

3)術前尿細胞診(陽性 vs. 陰性+疑陽性)

過去のいくつかの研究では術前尿細胞診陽性が術後膀胱内再発の危険因子であると報告されており[5, 31, 32]、本試験の先行第 II 相試験の副次的解析においても、有意な危険因子(HR 5.54、95%CI:1.12-27.5)であったことと[29]、JCOG1110-A の結果においても、術前尿細胞診陽性が、術後の膀胱内再発に関する有意な予測因子(HR 1.311、95%CI:1.140-1.506)であったことから、術前尿細胞診を割付調整因子とする。なお、術前尿細胞診は 1 回以上施行することとし、1 回でも Class IV または V が認められれば陽性とする。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験のプロトコール治療である手術や術後補助化学療法は、本試験の対象に対する標準治療で、適応が承認され保険適用されているものであり、日常保険診療として行われ得る治療法である。試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで、特別な診療上の利益は生じない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

両群ともに行われる手術、術後補助化学療法（GC 療法）、術後の膀胱鏡検査などは、通常の保険診療として行われるものであり、日常診療に比して特別な危険や不利益が生じるわけではない。

試験治療群で付加される THP 膀胱内注入療法による有害反応として、心電図異常や膀胱刺激症状が予想され、これらが試験に参加することによるリスク・不利益とみなせる。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4. 患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターすると共に、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には「JCTN-有害事象報告ガイドライン」、「JCOG 臨床安全性情報取扱いガイドライン」、および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

施設（医療機関）に対する注意事項

本試験のプロトコール治療の実施に際して、施設では、通常の一般診療と同様に保険請求を行うため、事後的に保険査定を受ける可能性がある。しかし、施設の損失が発生した場合も JCOG 研究組織として補填する仕組みを持たないため、その場合は参加施設（医療機関）の損失となる。実際に施設の損失が発生した場合には試験の継続参加の可否を研究責任医師と研究代表医師/研究事務局間で慎重に協議する。各施設の研究責任者はそのことも含めて施設 IRB および医療機関の長の承認を得ること。

2.6. 本試験の分類と従う規制要件

本試験は、臨床研究法の対象となる、医薬品等を人に対して用いることにより、当該医薬品等の有効性または安全性を明らかにする研究に該当する。また、ピラルビシンの用法が適応外※となるため、特定臨床研究に該当する。ただし、両群で用いられる医薬品の効能・効果はいずれも承認の範囲内であり、従来、日常診療において保険診療として行われてきた治療法である。

※適応外の詳細

- ピラルビシン：添付文書上の尿路上皮癌の対する用法・用量は「静脈内注射」であるが、本試験では「膀胱内注入」として用いる。

2.7. 本試験の意義

本試験によって、上部尿路癌術後の膀胱内再発を術直後 THP 単回膀胱内注入療法で予防することが可能であるという知見が得られれば、術後に膀胱内再発を来して膀胱癌としての治療を受ける患者を減らすことが可能となる。いったん、膀胱内再発を来すと、頻回の膀胱鏡検査や経尿道的膀胱腫瘍切除術（TURBT）に伴う患者の苦痛が生じるため、これらを軽減するためには、膀胱内再発の予防が必要と考えられる。また、先行第 II 相試験[6]において、再発を確認された膀胱腫瘍の 55%は、high grade または pT1 以上の膀胱癌であった。このような膀胱癌は、経過中に筋層浸潤性膀胱癌に移行して膀胱全摘除術を必要としたり、遠隔転移を引き起こしたりする危険性のある膀胱癌であることから、上部尿路癌術後の膀胱内再発を予防することで予後を改善できる可能性が期待される。

一方、本試験で術直後 THP 単回膀胱内注入療法の有用性が検証されなかった場合でも、上部尿路癌術後の膀胱内再発に関して、前向きの多施設でのアウトカムが得られるため、膀胱内再発の危険因子を明らかにすることができる可能性がある。それによって、膀胱内再発のリスク因子に応じた最適な治療法を患者に提案することが可能になるものと考えられる。

2.8. 附随研究（試料解析研究を含む）

本試験の登録患者を対象として、登録時に血液を採取、手術時に腫瘍凍結組織およびホルマリン固定パラフィン包埋組織を採取し、遺伝子変異・融合解析、タンパク発現解析、遺伝子多型解析を行い、上部尿路癌における予後予測マーカーを同定する研究を予定している。

2.9. JCOG-バイオバンク・ジャパン（BBJ）連携バイオバンク

本試験は、全 JCOG 試験共通のプロトコールに基づく JCOG-BBJ 連携バイオバンクでの血液試料（DNA・血漿）のバンキング（以下、「共通バンキング」と呼ぶ）に参加する。

JCOG-BBJ 連携バイオバンクにおける共通バンキングは、事前に計画された試料解析研究の有無によらず、JCOG で実施される臨床試験に登録された患者の試料を収集して一括保管し、将来実施される試料解析研究に試料、および本体研究を通じて得られた診療情報を適切に提供することを目的として実施される。

対象は、本試験への参加に同意した患者のうち、JCOG-BBJ 連携バイオバンクへの試料の提供と将来の

試料解析研究での利用について同意（以下、バンキングへの同意）が得られた患者である。

共通バンキングで収集する試料は、全血と日常診療における保存病理組織である。血液から分離・抽出された血漿・DNA が JCOG-BBJ 連携バイオバンクで保管され、将来実施される試料解析研究へ提供されることとなる。また、手術や生検・臨床検査等の日常診療における保存病理組織も将来の試料解析研究で使用され得るものの、研究によって必要な病理組織の種類、標本作製方法および組織量は異なり、前向きに一定の方法で病理組織をバンキングすることが効率的であるとのコンセンサスは必ずしも得られていない。さらに保存病理組織から薄切した標本を長期保存する場合、試料が劣化（DNA が断片化）するとの意見もある。これらの問題を JCOG と BBJ 関係者で協議した結果、診療後の保存病理組織に関しては将来の利用についての同意のみを得ることとし、実際の収集は、個別に実施計画書を作成し、研究内容に最も適した手順を実施計画書に定めた上で開始する。

共通バンキングにおける試料の収集、保管、および将来実施される試料解析研究への試料提供方法の詳細な手順は、全 JCOG 試験共通の「JCOG-バイオバンク・ジャパン連携バイオバンク実施計画書」に定められている。JCOG-BBJ 連携バイオバンクの共通バンキングに参加するには、参加施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

なお、将来 JCOG-BBJ 連携バイオバンクに保管された試料を用いて試料解析研究を行う際は、「試料解析研究実施計画書」を新たに作成の上、JCOG プロトコール審査委員会および試料解析研究に関わる施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

3. 本試験で用いる規準・定義

本試験では、病期分類(staging)は「腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 第 1 版」を用いる[3]。なお、本規約は UICC-TNM 悪性腫瘍の分類第 7 版(2009)に基づいている。

3.1. 病期分類(TNM 分類)

腎盂・尿管(UICC-TNM 第 7 版による)

3.1.1. TNM 臨床分類

原発腫瘍の壁内深達度

T - 原発腫瘍の壁内深達度

尿細胞診のみ陽性で画像所見に異常のないものは Tis に分類する

TX:原発腫瘍の評価が不可能

T0:原発腫瘍を認めない

Ta:乳頭状非浸潤癌

Tis:上皮内癌(CIS)

T1:上皮下結合組織に浸潤する腫瘍

T2:筋層に浸潤する腫瘍

T3:腎盂:筋層をこえて腎盂周囲脂肪組織または腎実質に浸潤する腫瘍

尿管:筋層をこえて尿管周囲脂肪組織に浸潤する腫瘍

T4:隣接臓器または腎実質をこえて腎周囲脂肪組織に浸潤する腫瘍

N-所属リンパ節

NX:所属リンパ節転移が評価されていないとき

N0:所属リンパ節転移なし

N1:最大径が 2 cm 以下の 1 個のリンパ節転移

N2:最大径が 2 cm をこえるが、5 cm 以下の 1 個のリンパ節転移、
または最大径が 5 cm 以下の多発性リンパ節転移

N3:最大径が 5 cm をこえる所属リンパ節転移

M-遠隔転移

M0:遠隔転移なし

M1:遠隔転移あり

M1 は下記の表示法によりさらに詳しく記載できる。

肺 PUL	骨髄 MAR	骨 OSS	胸膜 PLE
肝 HEP	腹膜 PER	脳 BRA	副腎 ADR
リンパ節 LYM	皮膚 SKI	ほか OTH	

表 3.1.1. TNM 臨床病期分類(Stage grouping)網掛け部分が本試験の対象

臨床病期分類	T分類	N分類	M分類
Stage 0a	Ta	N0	M0
Stage 0is	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
Stage IV	T4	N0	M0
	Tに関係なく	N1, N2, N3	M0
	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

3.2. 組織分類

網掛け部分が本試験の対象

a. 尿路上皮系腫瘍

1) 非浸潤性平坦状尿路上皮腫瘍
   ① 尿路上皮異形成
   ② 尿路上皮内癌
2) 非浸潤性乳頭状尿路上皮腫瘍
   ① 尿路上皮乳頭腫
   ② 内反性乳頭腫
   ③ 低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌
   ④ 高異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌
3) 浸潤性尿路上皮癌
   特殊型:
   ① 扁平上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌
   ② 腺上皮への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌
   ③ 栄養膜細胞への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌
   ④ 胞巣型
   ⑤ 微小嚢胞型
   ⑥ 微小乳頭型
   ⑦ リンパ上皮腫様型
   ⑧ リンパ腫様型/形質細胞様型
   ⑨ 肉腫様型
   ⑩ 巨細胞型
   ⑪ 明細胞型
   ⑫ 脂肪細胞型

b. 扁平上皮系腫瘍

1) 扁平上皮乳頭腫
2) 扁平上皮癌
   特殊型:疣贅癌

c. 腺系腫瘍

1) 腺腫
2) 腺癌
   ① 腺癌 NOS
   ② 腸亜型
   ③ 粘液亜型
   ④ 印環細胞亜型
   ⑤ 明細胞亜型

d. 尿膜管に関連する腫瘍

1) 尿膜管癌
2) そのほか

e. 神経内分泌腫瘍

1) 傍神経節腫
2) カルチノイド
3) 小細胞癌
4) そのほか

f. 未分化癌

g. 色素性腫瘍

1) 母斑
2) 悪性黒色腫

h. 非上皮性腫瘍

1） 平滑筋腫
2） 血管腫
3） 顆粒細胞腫
4） 神経線維腫
5） 横紋筋肉腫
6） 平滑筋肉腫
7） 血管肉腫
8） 骨肉腫
9） 悪性線維性組織球腫
10） そのほか

i. リンパ造血器系腫瘍

1） 悪性リンパ腫
2） 形質細胞腫

j. その他の腫瘍

k. 転移性腫瘍および他臓器からの浸潤腫瘍

l. 異常上皮ないし腫瘍様病変

1） 尿路上皮過形成
① 平坦状尿路上皮過形成
② 乳頭状尿路上皮過形成
2） 扁平上皮化生
3） 腸上皮化生
4） 増殖性膀胱炎
① ブルン細胞巣
② 腺性膀胱炎
③ 嚢胞性膀胱炎
④ 乳頭状またはポリープ状膀胱炎
5） 線維上皮性ポリープ
6） 腎原性腺腫（化生）
7） 炎症性筋線維芽細胞腫
8） マラコプラキア
9） 子宮内膜症

3.3. 腫瘍の存在部位

① 腎杯（左・右）
② 腎盂（左・右）
③ 腎盂尿管移行部（左・右）
④ 尿管（左・右）（上部・中部・下部）
⑤ 尿管口（左・右）
⑥ 不詳

3.4. 所属リンパ節転移

3.4.1. 腎盂・尿管がんに対する解剖学的所属リンパ節

1)腹部大動脈周囲リンパ節

a2 群および b1 群(右腎門部リンパ節、左腎門部リンパ節)、b2 群

① この中で a2 および b1 群については、腹腔動脈根部から下腸間膜動脈根部までの高さで大動脈中央より右側あるいは左側の大動脈周囲のリンパ節はそれぞれ、右腎門部、左腎門部リンパ節と定義されている。

② b1 および b2 群は、大動脈外側、大動脈前、大動脈後、大動静脈間、大静脈外側、大静脈前、大静脈後に分けられる。

2)骨盤内、鼠径部リンパ節

大動脈分岐部、正中仙骨、外側仙骨、総腸骨、外腸骨、大腿上、下腹(内腸骨)、閉鎖、浅鼠径、深鼠径リンパ節に分類されるが、外腸骨、内腸骨、閉鎖、総腸骨リンパ節を所属リンパ節と定義する。

3.5. 組織学的異型度

非浸潤性乳頭状尿路上皮癌における異型度評価では、構造異型と細胞異型を総合して診断されるが、構造異型の評価が最も重要である。構造異型の評価は、表層細胞の消失、極性の乱れの程度(核の長軸が基底膜に垂直に配列する傾向の消失)、核の分布密度の乱れ、成熟傾向の消失、尿路上皮の厚さ(厚さの不均等や正常尿路上皮をこえる厚さの出現)で判定する。これらの判定は中拡大で行う。

細胞異型の程度は N/C 比(核・細胞質比)の増大、核腫大、核の長径/短径比の減少、コーヒー豆様の核溝の消失、核縁不整、核クロマチンの増量、核クロマチンパターン、多数の核分裂像数、異型核分裂像の出現、胞体の膿染傾向などにより判定する。これらの判定は強拡大で行う。

表 3.3. 正常尿路上皮、低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌および高異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌の構造および細胞異型の所見

所見		正常尿路上皮	非浸潤性乳頭状尿路上皮癌	
			低異型度	高異型度
構造異型	表層細胞の有無	存在	概ね存在	多くは消失
	核の極性	存在	概ね存在	消失
	核の分布	均等	概ね均等	不均等
	上皮成分の厚さ	一定	やや不均一	不均一
細胞異型	N/C 比	低い	低い	高い
	核腫大	なし	軽度	高度
	核の長径/短径比減少	なし	軽度	高度
	核溝	存在	時に存在	消失
	核縁不整	なし	軽度	高度
	核クロマチンの増量	なし	軽度	高度
	核クロマチンパターン	微細	微細	粗糙
	核分裂像数	まれ	少数	多数
	異型核分裂像	なし	まれ	しばしば出現
	胞体の濃染傾向	なし	軽度	高度

組織学的異型度(grading)は、「腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約」第 1 版に準拠する。

3.6. 組織学的浸潤増殖様式

INFa: 病巣が膨張性の発育を示し、非癌周囲組織との間が明確に画されるもの

INFb: 病巣の発育進展状態が INFa と次の INFc の中間にあたるもので、癌巣は中小胞巣状の細胞手段として周囲組織に進展しているもの

INFc: 病巣がその発育進展部において、細胞単位であるいは微小胞巣状に浸潤増殖しているもの

3.7. 組織学的深達度

pTX: 原発腫瘍の評価が不可能
pT0: 原発腫瘍を認めない
pTa: 乳頭状非浸潤癌
pTis: 上皮内癌(CIS)
pT1: 粘膜上皮下結合織に浸潤する腫瘍
pT2: 筋層に浸潤する腫瘍
pT3: 腎盂:筋層をこえて腎盂周囲脂肪組織または腎実質に浸潤する腫瘍
　　尿管:筋層をこえて尿管周囲脂肪組織に浸潤する腫瘍
pT4: 隣接臓器または腎臓をこえて腎周囲脂肪組織に浸潤する腫瘍

3.8. 脈管侵襲の評価

3.8.1. 評価法 1(リンパ管侵襲および血管侵襲を区別して評価する場合)

1)リンパ管侵襲

ly0: 組織学的に明らかなリンパ管内侵襲が認められないもの
ly1: リンパ管内侵襲が認められるもの
lyx: リンパ管内侵襲の有無が決定できないもの

2)静脈侵襲

v0: 組織学的に明らか静脈内侵襲が認められないもの
v1: 静脈内侵襲が認められるもの
vx: 静脈内侵襲の有無が決定できないもの

3.8.2. 評価法 2(リンパ管侵襲および血管侵襲を一括して評価する場合)

1)脈管(リンパ管または静脈)侵襲

LVI0: 組織学的に明らかな脈管(リンパ管または静脈)侵襲が認められないもの
LVI1: 脈管(リンパ管または静脈)侵襲が認められるもの
LVIx: 脈管(リンパ管または静脈)侵襲の有無が決定できないもの

3.9. 切除標本断端の評価

1)左右尿管断端(rt:右、lt:左)

u- rt0 または u-lt0: 尿管断端に癌を認めない
u- rt1 または u-lt1: 尿管断端に浸潤癌を認める
u- rtis または u-ltis: 尿管断端に非浸潤癌(上皮内癌を含む)のみを認める
u- rtx または u-ltx: 尿管断端における癌の有無を決定できないもの

2)剥離面断端(Resection margin)

RM0: 剥離面断端に癌を認めない
RM1: 剥離面断端に癌を認める
RMx: 剥離面断端における癌の有無を決定できないもの

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を一次登録適格例とする。

4.1. 一次登録の適格規準

1) 腎盂、尿管を原発とする上部尿路癌で以下のすべてを満たす。
   ① 腹部・骨盤部造影 CT※の画像検査で、上部尿路癌と診断されている、または腹部・骨盤部造影 CT の画像検査で診断困難な場合は尿路造影検査もしくは尿管鏡検査で上部尿路癌と診断されている。
   ※造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT もしくは単純 MRI を許容する。
   ② 組織学的診断の有無は問わない。
   ③ 両側性ではない。
   ④ 腫瘍は、単発、多発を問わない。
2) 胸部単純 CT および腹部・骨盤部造影 CT※で臨床病期 0a–III 期(cTa–T3N0M0)と診断されている。
   ※造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT もしくは単純 MRI を許容する。
3) 登録日の年齢が 20 歳以上、80 歳以下である。
4) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0 または 1 である(PS は必ず診療録に記載すること)。
5) 上部尿路癌に対する前治療がない。
6) 膀胱鏡検査にて膀胱癌を認めない。
7) 膀胱癌の既往がない。
8) 他のがん種に対する放射線治療で、膀胱が照射野に含まれる放射線治療の既往がない。
9) 健側腎が無機能腎ではない。
10) 登録前 14 日以内の最新の検査値(登録日の 2 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
   ① 好中球数≧1,500 /mm^3
   ② ヘモグロビン≧10.0 g/dL
   ③ 血小板数≧10×10^4 / mm^3
   ④ AST≦100 U/L
   ⑤ ALT≦100 U/L
   ⑥ 血清クレアチニン≦1.5 mg/dL
11) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。ただし、説明内容の理解・同意が可能であっても、四肢障害などで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っても良い。

4.2. 一次登録の除外規準

1) 活動性の重複がんを有する(同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし無病期間が 5 年未満であっても、臨床病期 I 期の前立腺癌、および、完全切除された、以下の病理病期のがんの既往は活動性の重複がん/多発がんに含めない)。
   胃癌「腺癌(一般型)」:0 期–I 期、結腸癌(腺癌):0 期–I 期、直腸癌(腺癌):0 期–I 期、食道癌(扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌):0 期、乳癌(非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌):0 期、乳癌(浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、Paget 病):0 期–IIA 期、子宮体癌(類内膜腺癌、粘液性腺癌):I 期、前立腺癌(腺癌):I 期–II 期、子宮頸癌(扁平上皮癌):0 期、甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌):I 期、II 期、III 期
2) 全身的治療を要する感染症を有する。
3) 登録時に 38℃以上の発熱を有する。
4) 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。
5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
6) ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
7) 心機能異常またはその既往歴のある患者、他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療が限界量に達している患者。
8) HIV 抗体陽性である(HIV 抗体は未検でも可)。

4.3. 二次登録の適格規準

以下の二次登録の適格規準をすべて満たす患者を二次登録適格例とする。

1) 術中所見または摘出標本の肉眼所見で、上部尿路癌、Ta-T3N0M0 である。
2) リンパ節の術中迅速病理診断を行った場合には、リンパ節転移がない。
3) プロトコール治療遂行を妨げるような手術合併症がない。
4) 尿管口周囲膀胱壁切除後の縫合部にリークがない。
5) 尿管切離断端に肉眼的に癌を認めない。
6) 膀胱鏡検査実施日から 56 日以内である。
7) 胸部単純 CT および腹部・骨盤部造影 CT※検査実施日から 91 日以内である。
   ※造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT もしくは単純 MRI を許容する。
8) 自然尿の尿細胞診検査が実施され、陽性であれば 1 回、陰性または疑陽性であれば 3 回の結果が判明している(ただし陽性を確認したら以降の検査は不要とする)。

5. 登録・割付

5.1. 一次登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、JCOG Web Entry System より登録する。Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要である。不明の場合には JCOG データセンターに問い合わせること。

患者登録 JCOG Web Entry System

患者登録や JCOG Web Entry System に関する問い合わせ先
JCOG データセンター
平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先
伊藤 明宏:東北大学病院 泌尿器科

5.1.1. 登録に際しての注意事項

① プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
② 登録は 5.1.の「患者登録」の URL へアクセスして行う。
③ 適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送する必要はない。
④ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
⑤ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
⑥ データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号)を採用する。
⑦ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
⑧ 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時に Web Entry System に表示される体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(Dubois 式:体表面積(m2) ＝ 体重(kg)0.425 x 身長(cm)0.725 x 71.84÷10,000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは研究責任医師が決定する。

5.2. 二次登録の手順

本試験で事前に一次登録を行った患者に対し根治的腎尿管全摘除術を施行し、手術後 24 時間以内に JCOG Web Entry System により二次登録を行う(ただし手術後 48 時間以内の登録は許容する)。

二次登録の連絡先と受付時間:JCOG データセンター

平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

5.2.1. 二次登録に際しての注意事項(Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要)

① データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(一次登録で発行された登録番号、割付群)を採用する。

② 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

③ Web 登録は、5.2.の「二次登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。

④ Web 登録の場合、適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送する必要はない。

⑤ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。

⑥ 登録画面上で適格性が確認された後に、割付群が表示されたことをもって、二次登録完了とする。

5.3. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割付に際しては、①施設、② cT(cT1 以下 vs. cT2 vs. cT3)、③ 術前尿細胞診※(陽性 vs. 陰性＋疑陽性)で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

※ 術前尿細胞診(8.1.5.)は、1 回でも陽性であれば「陽性」として割り付け、尿細胞診を少なくとも 3 回実施したが、いずれも陰性または疑陽性と診断された場合は「陰性＋疑陽性」として割り付ける。また、尿細胞診は自然尿での診断結果のみを割付調整因子とし、自然尿以外の尿細胞診の結果は割付調整因子としない。

5.4. 登録終了の手続き

本試験で予定した二次登録数の達成が見込まれる場合(残り 10 例未満となった場合)、JCOG データセンターは、研究事務局にその旨を伝え、グループメーリングリストに登録状況を知らせるメールを配信する。

登録終了日についてデータセンターからの連絡を受けた研究事務局は、二次登録数が達成される旨と、今後の患者登録の注意点(予定登録数に達した以降は、参加施設では新規患者への説明は行わない)について参加施設に周知する。

データセンターは、二次登録達成後規定した期日(原則として予定登録数が登録された日の翌週の金曜日 17 時)に本試験の JCOG Web Entry System の一次登録を停止する。すべての一次登録例の二次登録の有無が判明した時点で二次登録を終了する。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は、「プロトコール逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる(「14.1.4.プロトコール逸脱・違反」参照)。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。

6.1. プロトコール治療

プロトコール治療は以下のとおり

A 群:根治的腎尿管全摘除術＋術後補助化学療法(GC 療法 2 コース)※

B 群:根治的腎尿管全摘除術＋術後 24 時間以内のピラルビシン単回膀胱内注入＋術後補助化学療法(GC 療法 2 コース)※

※術後補助化学療法は pT3 以上または pN(＋)で肺線維症(CTCAE v4.0)がない場合のみ行う。

1) 一次登録後 28 日以内に根治的腎尿管全摘除術を開始する。
   - なんらかの理由で一次登録後 28 日以内に治療を開始できない場合は、その理由を手術所見記録に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。
   - 一次登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。
2) 手術後 24 時間以内に Web 登録にて二次登録を行う。
   - 二次登録時にデータセンターで A 群(非注入群)か B 群(ピラルビシン膀胱内単回注入群)にランダムに割り付けられる。
   - なんらかの理由で手術後 24 時間以内に二次登録できない場合は、手術後 48 時間以内、膀胱鏡検査実施日から 56 日以内、腹部・骨盤部造影 CT 検査実施日から 91 日以内のすべてを満たす場合は二次登録可能とする。その場合、延期の理由を CRF に記載すること。
   - 手術後 48 時間以内、膀胱鏡検査実施日から 56 日以内、腹部・骨盤部造影 CT 検査実施日から 91 日以内のすべてを満たす時期に二次登録できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。
3) B 群の場合、手術後 24 時間以内に、膀胱内にピラルビシンを注入する。
   - なんらかの理由で手術後 24 時間以内にピラルビシンの膀注をできない場合は手術後 48 時間以内であればピラルビシンの膀注を許容する。その場合、延期の理由を治療経過記録に記載すること。
   - 手術後 48 時間以内にピラルビシンが膀注できない場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。
4) pT3 以上または pN(＋)で肺線維症(CTCAE v4.0)がない場合、二次登録後 42 日以内に術後補助化学療法(ゲムシタビン＋シスプラチン療法)を開始する。
   - なんらかの理由で二次登録後 42 日以内に GC 療法を開始できない場合は二次登録後 56 日以内であれば GC 療法の開始を許容する。その場合、延期の理由を治療経過記録に記載すること。
   - 二次登録後から 56 日以内に GC 療法が開始できない場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

使用薬剤

- ピラルビシン(THP)※
- ゲムシタビン※
- シスプラチン※
- エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

なお、後発医薬品(ジェネリック医薬品)の使用は制限しない。

※ 当該薬剤を製造または販売する、もしくは製造または販売しようとする企業等は、本試験と関わりのある企業等として臨床研究法上の利益相反管理を要する(13.8.2.参照)

6.1.1. 手術(A・B 群共通)

開腹あるいは腹腔鏡下根治的腎尿管全摘除術と開腹での尿管口周囲の膀胱壁切除を行い、臨床病期 II 期と III 期に対してはリンパ節郭清術を併用する。

1)手術担当責任医

a) 開腹手術:日本泌尿器科学会専門医が術者として、もしくは同専門医の指導のもとに手術を行うこととする。

b) 腹腔鏡手術:日本泌尿器内視鏡学会腹腔鏡技術認定医が術者として、もしくは同認定医の指導のもとに手術を行うこととする。リンパ節郭清術を行う II 期と III 期においては、リンパ節郭清術も腹腔鏡下で行うことを許容する。

2)開腹あるいは腹腔鏡下根治的腎尿管全摘除術と開腹での尿管口周囲膀胱壁切除術

根治的腎尿管全摘除術を行う。上部尿路から膀胱へ播種する腫瘍細胞数を減少させる目的で、術中の尿管結紮を行う。尿管結紮の時期は後腹膜展開後から腎動脈結紮前後までとする。尿管口周囲膀胱壁切除は、腹腔鏡手術の場合も開腹操作にて施行する。

3)リンパ節郭清

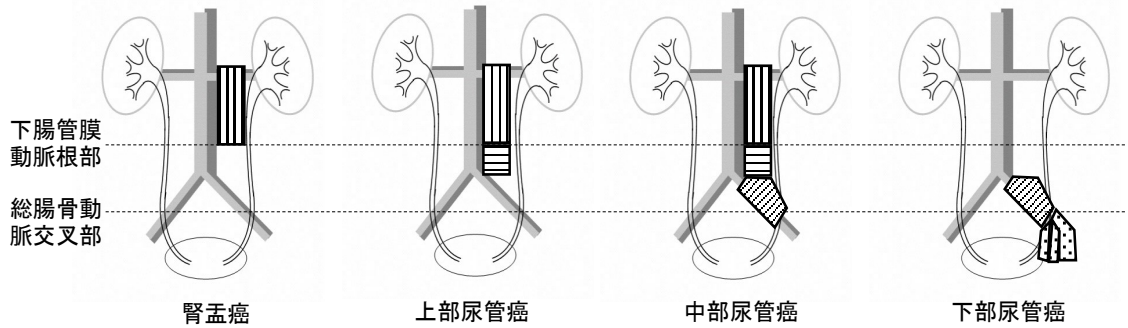
リンパ節郭清範囲を以下に記載する。「3.4.1.腎盂・尿管がんに対する解剖学的所属リンパ節」を参照。

左側の腎盂癌:左腎門部リンパ節

左側の上部尿管癌:左腎門部リンパ節および下腸間膜動脈根部から大動脈分岐部までの腹部大動脈周囲リンパ節

左側の中部尿管癌:左腎門部リンパ節および下腸間膜動脈根部から大動脈分岐部までの腹部大動脈周囲リンパ節 および左総腸骨リンパ節

左側の下部尿管癌:左総腸骨リンパ節、左外腸骨リンパ節、左内腸骨リンパ節、左閉鎖リンパ節



腎盂癌:大動脈中央より左側の腹部大動脈周囲リンパ節(左腎動脈～IMA根部)

上部尿管癌:大動脈中央より左側の腹部大動脈周囲リンパ節 (左腎動脈～大動脈分岐部レベル)

中部尿管癌:大動脈中央より左側の腹部大動脈周囲リンパ節 (左腎動脈～大動脈分岐部レベル)、総腸骨リンパ節

下部尿管癌:総・外・内腸骨、閉鎖リンパ節

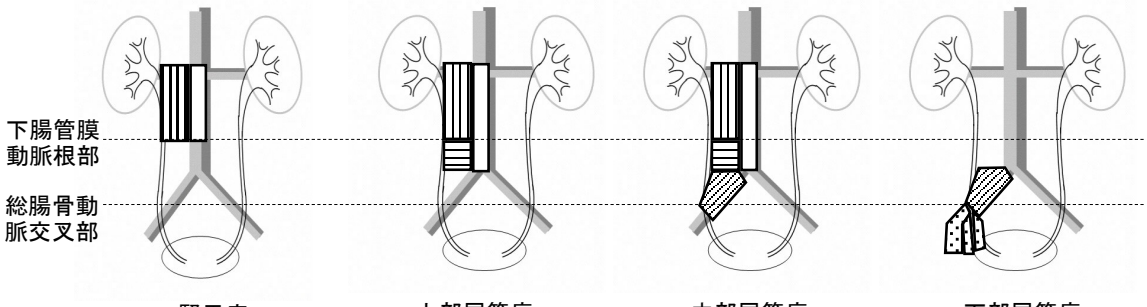
図 6.1.1.a. 左側の上部尿路癌のリンパ節郭清範囲

右側の腎盂癌:右腎動脈から下腸間膜動脈根部までの下大静脈外側リンパ節。ただし、右腎門部・大動静脈間・大静脈前・大静脈後リンパ節は必須としない。

右側の上部尿管癌:右腎動脈から大動脈分岐部までの下大静脈外側リンパ節。ただし、右腎門部・大動静脈間・大静脈前・大静脈後リンパ節は必須としない。図の□部分を必須としない。

右側の中部尿管癌:右腎動脈から大動脈分岐部までの下大静脈外側リンパ節および右総腸骨リンパ節。ただし、右腎門部・大動静脈間・大静脈前・大静脈後リンパ節は必須としない。図の□部分を必須としない。

下部尿管癌:右総腸骨リンパ節、右外腸骨リンパ節、右内腸骨リンパ節、右閉鎖リンパ節



腎盂癌:右腎動脈から下腸間膜動脈根部までの下大静脈外側リンパ節。ただし、右腎門部・大動静脈間・大静脈前・大静脈後リンパ節は必須としない。図の□部分を必須としない。

上部尿管癌:右腎動脈から大動脈分岐部までの下大静脈外側リンパ節。ただし、右腎門部・大動静脈間・大静脈前・大静脈後リンパ節は必須としない。図の□部分を必須としない。

中部尿管癌:右腎動脈から大動脈分岐部までの下大静脈外側リンパ節および右総腸骨リンパ節。ただし、右腎門部・大動静脈間・大静脈前・大静脈後リンパ節は必須としない。図の□部分を必須としない。

下部尿管癌:右総腸骨リンパ節、右外腸骨リンパ節、右内腸骨リンパ節、右閉鎖リンパ節

図 6.1.1.b. 右側の上部尿路癌のリンパ節郭清範囲

6.1.2. 術後ピラルビシン膀胱内注入(B 群のみ)

以下の①②いずれにも該当しないことを確認し術後 24 時間以内にピラルビシン(THP)を膀胱内注入(膀注)する。

① 膀胱内注入時に膀胱内灌流を要するような肉眼的血尿を認める。

② 術中あるいは術後に尿のリークを疑うような所見を認める。

THP の 30 mg の溶解方法は以下の 5 通りある。ただし、2016 年 7 月以前に販売された日本化薬のピノルビン®は、a)b)c)d)の溶解方法を、それ以外のピラルビシン製剤は c)d)e)の溶解方法を可とする。

a) 5%ブドウ糖注射液 10 mL を加えて溶解したのち、生理食塩液で全量 30 mL(THP 濃度 1 mg/mL)とする。

b) 注射用水 10 mL を加えて溶解したのち、生理食塩液で全量 30 mL(THP 濃度 1 mg/mL)とする。

c) 直接、5%ブドウ糖注射液を 30 mL 加えて溶解し、THP 濃度を 1 mg/mL とする。

d) 直接、注射用水を 30 mL 加えて溶解し、THP 濃度を 1 mg/mL とする。

e) 直接、生理食塩水を 30 mL 加えて溶解し、THP 濃度を 1 mg/mL とする。

これを、手術後 24 時間以内に、尿道カテーテルから膀胱内に注入し 30 分間保持する。

24 時間以内に THP の膀注をできない場合は THP の膀注は手術後 48 時間まで許容する。その場合、延期の理由を治療経過記録に記載すること。術後 48 時間を超えても膀注をできない場合はプロトコール治療を中止する。

6.1.3. 術後補助化学療法(pT3 以上または pN(+)の場合)(A・B 群共通)

A、B 群ともに、摘出標本の病理診断の組織型が尿路上皮癌で pT3 以上またはリンパ節転移を認めた患者では、肺線維症(CTCAE v4.0)がない場合、6.3.1. 1)の表 6.3.1.a コース開始規準をすべて満たすことを確認した上で、二次登録後 42 日以内に術後補助化学療法(ゲムシタビン+シスプラチン療法:GC 療法)を開始する。ただし、術後摘出標本で組織型が尿路上皮癌以外と病理診断された場合は、術後補助化学療法は規定しない。また、組織型で尿路上皮癌と特殊型が混在している場合は、尿路上皮癌として扱うこととする。

二次登録後 42 日以内に開始できない場合は二次登録後 56 日以内であれば GC 療法の開始を許容する。その場合、延期の理由を治療経過記録に記載すること。

二次登録後 56 日を超えても 1 コース目を開始できない場合は GC 療法を中止する。

薬剤投与量と投与スケジュール

	投与量	day 1	day 2	day 8	day 15	day 29 (次コース day 1)
ゲムシタビン	1,000 mg/m^2	↓		↓	↓	↓
シスプラチン	70 mg/m^2		↓			

- ゲムシタビンは、1 回量 1,000 mg/m^{2}を day 1、day 8、day 15 に 30 分間の点滴静注、シスプラチンは 1 回量 70 mg/m^{2}を day 2 に、腎毒性を軽減するために、2,000 mL/day 以上の充分な水分負荷を行った上で、120 分間の点滴静注を行う。4 週(28 日)を 1 コースとして 2 コース施行する。
- GC 療法開始日または前日に測定した eGFR が 45 mL/min 以上 60 mL/min 未満では、シスプラチンの投与量を 75%とし、30 mL/min 以上 45 mL/min 未満では 50%とし、30 mL/min 未満では GC 療法を施行しない[33]。

  eGFR の計算においては以下の計算式を用いる。

  男性の場合:eGFR (ml/分/1.73 m^2) = $194 \times Cr^{-1.094} \times$ 年齢$^{-0.287}$

  女性の場合:eGFR (ml/分/1.73 m^2) = $194 \times Cr^{-1.094} \times$ 年齢$^{-0.287} \times 0.739$
- 体表面積から計算された投与量は、シスプラチンは 1 mg/body(2 mL)単位で切り捨て(例:35.8 mg→35 mg)、ゲムシタビンは 10 mg/body 単位で切り捨てて決定する(例:1,818 mg→1,810 mg)。薬剤投与量は±10%を許容範囲とする。
- 治療開始後の体重変動については、術後補助化学療法開始前の体重に比して±5 kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5 kg を超える体重変動がみられた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。また、再計算を行った以降、さらに再計算時の体重に比して±5 kg を超える体重変動がみられた場合、体表面積を再計算して投与量を決定する。
- シスプラチンは 500 mL の生理食塩水に溶解し、遮光して 2 時間で点滴静注する。投与に際しては、シスプラチン投与日は 2,000 mL/day 以上、投与翌日は 1,500 mL 以上の十分な利尿を維持する。
- 化学療法による悪心・嘔吐に対する制吐剤予防投与として、day 1 に 5-HT3 拮抗薬(パロノセトロン推奨)および長時間作用型副腎皮質ステロイドの投与を推奨する(表 6.1.3.)。day 2、day 3 は患者の状態に応じて 5-HT3 拮抗薬または長時間作用型副腎皮質ステロイドの投与を行う。NK1 拮抗薬はこれらの予防投与で不十分な場合に予防投与を行う。

表 6.1.3. GC 療法で推奨する制吐剤予防投与法

day 1	day 2～day 5
5-HT3 拮抗薬 例:パロノセトロン 0.75 mg を静注(推奨) 例:グラニセトロン 1 mg を静注または 1-2 mg を経口投与 長時間作用型副腎皮質ステロイド 例:デキサメタゾン(注射薬)6.6 mg を静注	アプレピタント 例:day 2 にイメンド 125 mg を経口投与し、day 3、day 4 にイメンド 80 mg を経口投与 長時間作用型副腎皮質ステロイド 例:day 1 にデキサメタゾン(注射薬)9.9 mg を静注、day 2～day 5 にデカドロン 8 mg を経口投与

*デキサメタゾン(注射薬)はリン酸デキサメタゾン 4 mg/mL 中にデキサメタゾン 3.3 mg/mL を含有。

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

A 群:二次登録をもってプロトコール治療完了とする。

組織型が尿路上皮癌で、pT3 以上または pN(+)の場合※:術後 GC 療法が 2 コース実施された場合、GC 療法の 2 コース目の day 15 のゲムシタビン投与完了をもってプロトコール治療完了とする。ただし、day 15 の投与規準(6.3.1.2))を満たさずスキップとなった場合には、day 8 の投与をもってプロトコール治療完了とする。

※ 術後摘出標本で組織型が尿路上皮癌以外と病理診断された場合は、pT3 以上または pN(+)であっても術後補助化学療法は規定しないため、二次登録をもってプロトコール治療完了とする。

B 群:ピラルビシン膀胱内注入の完了をもってプロトコール治療完了とする。

組織型が尿路上皮癌で、pT3 以上または pN(+)の場合※:術後 GC 療法が 2 コース実施された場合、GC 療法の 2 コース目の day 15 のゲムシタビン投与完了をもってプロトコール治療完了とする。ただし、day 15 の投与規準(6.3.1.2))を満たさずスキップとなった場合には、day 8 の投与をもってプロトコール治療完了とする。

※ 術後摘出標本で組織型が尿路上皮癌以外と病理診断された場合は、pT3 以上または pN(+)であっても術後補助化学療法は規定しないため、ピラルビシン膀胱内注入の完了をもってプロトコール治療完了とする。

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) 以下によりプロトコール治療無効と判断
   - 治療開始後に原病の増悪が認められた場合
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 Grade 4 の非血液毒性が認められた場合
     (非血液毒性:CTCAE v4.0-JCOG における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象)
   - ② 術中合併症にてプロトコールに沿った手術の継続が困難となった場合(例:術中に使用した薬剤により、アナフィラキシーショックとなった、術中の多量出血のためにショック状態となった、心筋梗塞を発症した、尿管口周囲の膀胱壁切除後の縫合部にリークの可能性がある、など)。
   - ③ 術後ピラルビシン膀胱内注入(6.1.2.)および治療変更規準(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ある理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
   - 有害事象との関連がある場合はこの分類を用いる
4) 有害事象との関連がない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
   - 登録後、プロトコール治療開始前の患者拒否の場合
   - プロトコール治療中の本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合
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
   - 一次登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)
   - 二次登録ができなかった場合
   - 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
   - 社会的理由や安全管理上の問題によりプロトコール治療の継続が困難と判断された場合など

プロトコール治療中止日は、6.2.2.5)の場合死亡日、登録後不適格が判明した場合は担当医が不適格と判断した日、それ以外の場合は担当医が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

以下、変更規準については次の用語を用いる。
中止:治療の一部または全部の、再開しない途中終了
延期:投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること
スキップ:治療薬の 1 剤以上を投与せず次の投与スケジュールに進むこと

6.3.1. 術後補助化学療法(pT3 以上または pN(+)の場合)(A・B 群共通)

1)術後補助化学療法(GC 療法)のコース開始規準

① 開始日または開始予定日前 3 日以内の最新の検査で表 6.3.1.a のコース開始規準をすべて満たすことを確認してからコースを開始する。
② 「GC 療法コース開始規準」を 1 つでも満たさない場合はコース開始を延期する。
③ 二次登録後 42 日以内に 1 コース目を開始する。ただし、二次登録後 56 日を超えても 1 コース目を開始できない場合は GC 療法を中止する。
④ 2 コース目は前コースの投与開始日を 1 日目として 29 日目を投与開始予定日とし、2 コース目の投与開始予定日から 14 日を超えても開始できない場合は GC 療法を中止する。

表 6.3.1.a コース開始規準

項目	コース開始規準
好中球数	≧1,500 /mm^3
血小板数	≧7.5×10^4 /mm^3
AST	≦150 IU/L
ALT	≦150 IU/L
総ビリルビン	≦2.0 mg/dL
eGFR	≧30 mL/min
感染※1	Grade 0
皮疹※2	≦Grade 2
肺線維症	Grade 0

感染※1:気管支感染、肺感染、上気道感染、カテーテル関連感染、胆道感染、胆嚢感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染、腹膜感染 創傷感染
皮疹※2:斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹

2)day 8、day 15 の投与規準

投与予定日または投与予定日前日の最新の検査で以下をすべて満たした場合に、day 8 または day 15 の投与を行う。day 8、day 15 の投与規準を満たさない場合はそれぞれ day 8、day 15 の投与をスキップする。day8、day15 の投与延期は行わない。

1) 好中球数≧1,000/mm^3
2) 血小板数≧5.0×10^4/mm^3
3) 感染※Grade 0
感染※:気管支感染、肺感染、上気道感染、カテーテル関連感染、胆道感染、胆嚢感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染、腹膜感染 創傷感染

3)術後補助化学療法中止規準

- 術後補助化学療法中に「表 6.3.1.b 術後補助化学療法の中止規準」のいずれか 1 項目以上を認めた場合、GC 療法を中止する。
- 術後補助化学療法中止後の再開は行わない。

表 6.3.1.b 術後補助化学療法の中止規準

項目	中止規準
末梢性感覚ニューロパチー※ 末梢性運動ニューロパチー※ 耳鳴※ 聴覚障害※	Grade 2以上
アナフィラキシー※ アレルギー反応※	Grade 3 以上

※術後補助化学療法との因果関係が definite, probable, possible のいずれかの場合に適用

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：伊藤 明宏

東北大学病院 泌尿器科

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 規定とする併用療法・支持療法

1）HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法

HBs 抗原陽性例では、ステロイドの投与や化学療法により、B 型肝炎ウイルス（HBV）の急激な増殖（再活性化：reactivation）が起こり、致死的な重症肝炎が発症する可能性がある。このため、B 型肝炎治療ガイドライン 第 3 版（日本肝臓学会）」に基づき、以下の検査および支持療法を行う。核酸アナログ（エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

①化学療法開始前に行う検査：HBV-DNA 定量

化学療法開始前に最低 1 回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。

HBV-DNA 定量は、リアルタイム PCR 法により実施する。

なお、HBe 抗原および HBe 抗体も、「B 型肝炎治療ガイドライン 第 3 版（日本肝臓学会）」に従い、必ず測定する。

②支持療法（核酸アナログ予防投与）の用法・用量

- **使用薬剤**
  - **エンテカビル（ブリストル・マイヤーズ：バラクルード錠 0.5 mg）**
  - **テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩（グラクソ・スミスクライン：テノゼット錠 300 mg）**
  - **テノホビル アラフェナミドフマル酸塩（ギリアド：ベムリディ錠 25 mg）**

下記の用法用量に従い、化学療法開始 1 週間以上前（できるだけ早い時点）から核酸アナログの投与を開始し、化学療法終了後も 12 か月間以上継続する。ただし、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。化学療法終了 12 か月後以降、核酸アナログ投与中止の条件※1、2 を満たす場合は、核酸アナログの投与を中止してもよい。ただし、核酸アナログ投与を中止する場合には必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止する。

※1 核酸アナログ（エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）中止の必要条件：以下をすべて満たす

1. 核酸アナログ投与開始後 2 年以上経過している
2. HBV-DNA 定量が検出感度以下である
3. HBe 抗原が陰性化している

※2 患者背景の必要条件：以下のすべてを満たす

1. 核酸アナログ中止後には肝炎再燃が高頻度にみられ、時に重症化する危険性があることを担当医、患者共に十分に理解している。
2. 中止後の経過観察が可能であり、再燃しても適切な対処が可能である。
3. 肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくいと判断される。

（B 型肝炎治療ガイドライン第 3 版（日本肝臓学会）より改変して転載）

エンテカビル

- **用法**：空腹時（食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前）に服用する。
- **用量**：

クレアチニンクリアランス（mL/min）	用量
50 以上	0.5 mg を 1 日に 1 回
30 以上 50 未満	0.5 mg を 2 日に 1 回
10 以上 30 未満	0.5 mg を 3 日に 1 回
10 未満	0.5 mg を 7 日に 1 回

- **副作用（全グレードの発現割合）**：ヌクレオシド類縁体未治療患者

下痢（6.0%）、悪心（4.5%）、便秘（3.7%）、上腹部痛（3.0%）、倦怠感（1.5%）、鼻咽頭炎（3.0%）、筋硬直（2.2%）、頭痛（14.2%）、浮動性めまい（3.0%）、発疹（頻度不明）、脱毛（頻度不明）、臨床検査：AST 上昇（3.7%）、ALT 上昇（3.7%）、血中ビリルビン増加（6.0%）、血中アミラーゼ増加（10.4%）、リパーゼ増加（10.4%）、血中ブドウ糖増加（6.0%）、血中乳酸増加（23.1%）、BUN 上昇（6.7%）、尿潜血陽性（4.5%）、尿中白血球陽性（3.0%）、白血球数減少

(8.2%)、好酸球数増加(0.7%)、**【重大な副作用(頻度は不明)】**投与終了後の肝炎の悪化、アナフィラキシー様症状、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)

テノホビルジソプロキシルフマル酸塩

- **用法**:1 回 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- **用量**:

クレアチニンクリアランス(mL/min)	用量
50 以上	300 mg を 1 日に 1 回
30 以上 50 未満	300 mg を 2 日に 1 回
10 以上 30 未満	300 mg を 3～4 日に 1 回
血液透析	300 mg を 7 日に 1 回[注)] または累積約 12 時間の透析終了後に 300 mg を投与 注)血液透析実施後。なお、クレアチニンクリアランスが 10 mL/min 未満で、透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。

- **投与上の注意:**

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の長期投与では、腎機能障害、低リン血症(ファンコニー症候群を含む)、骨密度の低下に注意する。テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩投与中は定期的に腎機能と血清リンの測定を行うことが推奨される。

- **副作用(全グレードの発現割合)**:

肝機能検査値異常(AST、ALT 及び γ-GTP 増加等)7 例(4.9%)、クレアチニン増加 4 例(2.8%)、アミラーゼ増加、リパーゼ増加および悪心各 3 例(2.1%)、腹痛 2 例(1.4%)、**【重大な副作用(頻度は不明)】**腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症または腎炎等の重度の腎機能障害、乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、膵炎、

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

- **用法**:1 回 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- **用量**:

クレアチニンクリアランス(mL/min)	用量
15 以上	25 mg を 1 日に 1 回
15 未満	投与中止を考慮

- **投与上の注意:**

テノホビルアラフェナミドフマル酸塩の長期投与では、腎機能障害、低リン血症(ファンコニー症候群を含む)、骨密度の低下に注意する。テノホビル アラフェナミドフマル酸塩投与中は定期的に腎機能と血清リンの測定を行うことが推奨される。

- **副作用(全グレードの発現割合)**:

悪心および腹部膨満、頭痛、疲労(1%以上)、消化不良および下痢、放屁、上腹部痛、便秘、ALT 増加、関節痛、浮動性めまい、不眠症、そう痒症、発疹(0.5%以上 1%未満)、**【重大な副作用(頻度は不明)】**腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症または腎炎等の重度の腎機能障害、乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)

③モニタリング:HBV-DNA 定量(核酸アナログ投与中および投与終了後)

核酸アナログ投与中:

4 週毎に HBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行う。ただし、核酸アナログ投与中で、かつ HBV-DNA 定量で 20 IU/mL(1.3 log IU/mL)未満の場合は、4-12 週毎の検査とすることを許容する。

核酸アナログ投与中止後:

核酸アナログ投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、肝臓専門医にコンサルトの上、核酸アナログ投与中止後少なくとも 1 年間は 4 週毎に HBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)による経過観察を

行う。その後の経過観察については肝臓専門医にコンサルトの上、決定する。

2）HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に対する検査と支持療法

化学療法開始前に最低 1 回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。HBV-DNA 定量は、リアルタイム PCR 法により実施する。

i）化学療法開始前の HBV-DNA が 20 IU/mL（1.3 log IU/mL）以上の場合

HBs 抗原陰性であっても、HBc 抗体または HBs 抗体が陽性の場合、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながら HBV-DNA の複製が持続することが明らかになっている。このような既往感染例においても、強力な免疫抑制剤の使用により HBV の再活性化がおこり、重症肝炎が発症することが報告されている。

HBV-DNA が 20 IU/mL（1.3 log IU/mL）以上の場合は、HBs 抗原陽性例と同様に HBV 再活性化リスクが高いと判断し、核酸アナログ（エンテカビルもしくはテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）の予防投与を行う。化学療法開始前に行う検査、支持療法の用法・用量、モニタリングについては、以下を参考に「B 型肝炎治療ガイドライン 第 3 版（日本肝臓学会）」に従い、以下の検査と支持療法を行う。

ただし、HBs 抗体単独陽性の場合で、HBV ワクチン接種歴が明らかな場合は対象外とする。

①支持療法（核酸アナログ予防投与）の用法・用量

「1）HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法」における核酸アナログ（エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）の用法・用量に従う。核酸アナログ投与中止の条件も同じ。

②モニタリング：HBV-DNA 定量（核酸アナログ投与中および投与終了後）

核酸アナログ投与中、投与中止後のモニタリングの間隔は「1）HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法」の規定に従う。

ii）化学療法開始前の HBV-DNA が 20 IU/mL（1.3 log IU/mL）未満の場合

HBV-DNA 定量かつ肝機能（AST、ALT）の両方によるモニタリングを行い、20 IU/mL（1.3 log IU/mL）以上になった時点で核酸アナログ（エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）の投与を開始する。

日本肝臓学会による「B 型肝炎治療ガイドライン 第 3 版（日本肝臓学会）」では、再活性化のリスクに応じて、化学療法中および化学療法後の HBV-DNA 定量または高感度 HBs 抗原によるモニタリングを推奨している。

①モニタリング：HBV-DNA 定量

化学療法開始から化学療法終了後少なくとも 12 か月後までは、4-12 週毎に HBV-DNA 定量を行う。

HBV-DNA 定量で 20 IU/mL（1.3 log IU/mL）以上となった場合には、「B 型肝炎治療ガイドライン 第 3 版（日本肝臓学会）」に従い、直ちに核酸アナログの投与を開始する。また、高感度 HBs 抗原モニタリングにおいて 1 IU/mL 未満陽性（低値陽性）の場合は、HBV DNA を追加測定して 20 IU/mL（1.3 log IU/mL）以上であることを確認した上で核酸アナログを投与する。核酸アナログ開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

②再活性化した際の支持療法

「6.4.1.2）の i）化学療法開始前の HBV-DNA が 20 IU/mL（1.3 log IU/mL）以上の場合」の支持療法に準じて核酸アナログの投与を行う。いったん核酸アナログの投与を開始した後に、核酸アナログの投与を中止する場合には、必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止すること。

6.4.2. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

ピラルビシン膀注に際しては、推奨されるあるいは推奨されない併用療法や支持療法はない。

術後補助化学療法を行う場合には、以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

1）シスプラチン投与当日の注意

シスプラチン投与当日は、アミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン、非ステロイド系抗炎症薬を投与しない、または併用する際は慎重に投与を行う。

2)好中球減少時の発熱に対する対処

①発熱性好中球減少症(FN)発症時の評価

a) 好中球数が 500/mm^3 未満、または 1,000/mm^3 未満で 48 時間以内に 500/mm^3 未満に減少すると予測される状態で、かつ、腋窩温 37.5℃以上(口腔内温 38℃以上)の場合、速やかに重症度リスク評価を行いリスクに応じて抗菌薬治療を開始する。

b) 重症度リスク評価は Multinational Association for Supportive Care in Cancer(MASCC)スコアリングシステム※1を参考にして行う。

c) 初期評価のために、白血球分画と血小板数を含む全血球計算、腎機能(BUN、クレアチニン)、電解質、肝機能(トランスアミナーゼ、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ)検査、抗菌薬開始前に 2 セット以上の静脈血培養検査、中心静脈カテーテルが留置されている場合はカテーテル内腔から 1 セットと末梢静脈から 1 セットの培養検査、感染が疑われる部位の培養検査、呼吸器症状・徴候がある場合は胸部 X 線検査を行う。

d) 中心静脈カテーテルが挿入されている患者に発熱性好中球減少症(FN)が発症した場合、カテーテルと末梢血からの血液培養を行い、両者の陽性化に 120 分以上の時間差がある場合はカテーテル関連感染症と考える。適切な抗菌薬治療を 72 時間以上行っても改善しない場合にはカテーテル抜去を行う。黄色ブドウ球菌、緑膿菌、バチラス、真菌、抗酸菌による感染ではカテーテルを抜去し、培養結果に基づいた適切な抗菌薬治療を行う。

②抗菌薬の使用

a) 高リスク患者では、抗緑膿菌活性を有する β ラクタム薬を単剤で経静脈的に投与する。ただし、状態が不安定または合併症を有する患者や薬剤耐性菌が強く疑われる場合には、初期レジメンの単剤に他の抗菌薬(アミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬および/またはバンコマイシン)を追加してもよい。低リスク患者では、経口または静注で抗菌薬を投与し、入院または十分な評価を行った上で適切な場合には外来治療も可とする。

b) 抗菌薬開始 3-4 日後に再評価を行って抗菌薬の継続または変更について検討し、原則として、好中球数が 500/mm^3 以上に回復するまで抗菌薬を継続する。

c) 高リスク患者で、4-7 日間の広域抗菌薬投与に反応しない場合には、経験的な抗真菌薬投与が推奨される。

d) 好中球数 100/mm^3 以下が 7 日を超えて続くことが予想される高リスク患者ではフルオロキノロンの予防投与が推奨される。

③G-CSF の治療的投与

FN 発生時の G-CSF の治療的投与については、「6.4.5. 3)G-CSF の治療的投与」を参照すること

※1 Multinational Association for Supportive Care in Cancer(MASCC)スコアリングシステム
(発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン[編集 日本臨床腫瘍学会]より一部改変し引用※2)

項目	スコア
臨床症状(下記の*印 3 項のうち 1 項を選択)	
*無症状	5
*軽度の症状	5
*中等度の症状	3
血圧低下なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形がんである、あるいは造血器腫瘍で真菌感染症の既往がない	4
脱水症状なし	3
外来管理中に発熱した患者	3
60 歳未満	2

スコアの合計は最大 26 点。21 点以上を低リスク、20 点以下を高リスクとする

※2 本試験では 20 歳以上の患者が対象であるため、発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン[編集 日本臨床腫瘍学会]原著から「16 歳未満には適用しない」を削除した。

4)インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種

化学療法開始前や化学療法中、術前の予防接種の有用性や接種のタイミングに関するエビデンスは明ら

かではない。しかし、免疫能低下患者では感染症が重篤になることが知られているため、米国感染症学会等のガイドラインにならい、日本臨床腫瘍学会の「発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン」(JSMO ガイドライン)でも、インフルエンザワクチンの接種は推奨グレード A、肺炎球菌ワクチンの接種は推奨グレード B と記載されている。そのため、ワクチン接種のベネフィットが期待でき、かつ、安全性が確保されると判断される場合には、プロトコール治療とワクチン接種の時期を考慮し、JSMO ガイドラインを参照してワクチンの接種を検討すること。

6.4.3. 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) 膀胱刺激症状の緩和を目的とした抗コリン剤、抗痙攣剤、鎮痛剤の使用
2) 尿培養結果に基づいた抗菌化学療法

6.4.4. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中は、いかなる化学療法、免疫療法、放射線治療も併用しない。

6.4.5. 顆粒球コロニー刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor:G-CSF)

1)G-CSF の一次予防的投与

GC 療法の FN 発症リスクは 10%未満であるため、「G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版」、「JSMO 発熱性好中球減少症(FN)診療ガイドライン」に従い、G-CSF の一次予防的投与は推奨されない。

2)G-CSF の二次予防的投与

前コースで発熱性好中球減少症を生じた場合、次コース以降での G-CSF の二次予防的投与が推奨される。ただし、投与しなくてもプロトコール逸脱とはしない。

G-CSF の二次予防的投与は下表に示す承認用法・用量に従って行う。

薬剤	・ペグフィルグラスチム※1 ・フィルグラスチム ・ナルトグラスチム ・レノグラスチム
開始時期	・ペグフィルグラスチム がん化学療法剤投与終了後 24 時間以降 ・フィルグラスチム、ナルトグラスチム、レノグラスチム 好中球数 1,000/mm^3 未満が観察された時点
使用量 使用法	・ペグフィルグラスチム(遺伝子組換え)として、3.6 mg を化学療法 1 コースあたり 1 回皮下投与 ・フィルグラスチム:50 μg/m^2 を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m^2 を 1 日 1 回静脈投与 ・ナルトグラスチム:1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与 ・レノグラスチム:2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与
中止時期 (ペグフィルグラスチム以外)	・好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm^3 以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球数が 2,000/mm^3 以上に回復し、感染症が疑われる症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤を中止または減量する。

3)G-CSF の治療的投与

G-CSF の治療的投与は、下表に示す承認用法・用量に従って行う。

開始時期	・好中球数 1,000/mm^3 未満で発熱(原則として 38℃以上)がみられた時点 ・好中球数 500/mm^3 未満が観察された時点
使用量 使用法	・フィルグラスチム:50 μg/m^2 を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m^2 を 1 日 1 回静脈投与 ・ナルトグラスチム:1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与 ・レノグラスチム:2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与
中止時期	・好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm^3 以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球数が 2,000/mm^3 以上に回復し、感染症が疑われる症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤を中止または減量する。

6.5. 後治療

プロトコール治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。

なお、術後摘出標本で組織型が尿路上皮癌以外と病理診断された場合は、後治療自由とする。

プロトコール治療中止後の治療、および完了後の増悪や再発後の治療は規定しない。

A 群でプロトコール治療完了後にピラルビシン膀胱内注入を行うことは許容しない。

主たる解析や中間解析等により試験の主たる結論が判明した場合、必要に応じて試験に登録された患者に試験の結果を説明し、個々の患者の治療経過を考慮の上、最良と考えられる治療法を提供する。

また、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、研究責任医師もしくは研究分担医師を通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と研究責任医師・研究分担医師の合意の下に、「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や経過記録のコメント欄に詳細に入力すること。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メ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。

7. 予期される有害事象

7.1. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

7.1.1. 腎尿管全摘除術により予期される有害反応・手術合併症

1)全身麻酔合併症

発熱※1、アレルギー反応、気管閉塞、尿量減少、CPK 増加※1、アシドーシス※1、高カリウム血症※1、筋肉痛※1、譫妄、嗄声、喉頭浮腫、喉頭痙攣、血腫※2、カテーテル関連感染※3

※1 全身麻酔合併症として予期される悪性高熱を想定した項目

※2 硬膜外麻酔・脊椎麻酔合併症として予期される硬膜外血腫、脊髄くも膜下血腫を想定した項目

※3 硬膜外麻酔・脊椎麻酔合併症として予期される硬膜外膿瘍、脊髄くも膜下膿瘍を想定した項目

2)術中合併症

後腹膜出血、ショック、血管損傷、腸管損傷、脳血管虚血、術中出血、
術中結腸損傷、術中十二指腸損傷、術中膵損傷、術中脾損傷、術中肝胆道系損傷、術中副腎損傷、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中横隔膜損傷、術中肺損傷、術中リンパ管損傷、術中健側尿管損傷
術中心臓障害(急性冠動脈症候群、心筋梗塞、心房細動、心房粗動、心室性不整脈)
神経系障害(脳血管虚血、末梢性運動ニューロパチー)
発熱、低体温
免疫系障害、アレルギー反応
気胸、健側尿管損傷、血栓塞栓症

3)術後早期合併症(術後 30 日以内に発現)

代謝および栄養障害:食欲不振、脱水
全身状態:発汗、低体温、発熱、悪寒、低体温、疲労
臨床検査:体重減少
骨格筋系および結合組織障害:胸壁痛、腹部痛、背部痛、筋肉痛、頸部痛
消化器・胃腸障害:悪心、嘔吐、上部消化管出血、下部消化管出血、膵臓出血、膵瘻、膵炎、膵壊死、腹膜壊死、便秘、下痢、イレウス、小腸閉塞、腹水、嚥下障害
肝胆道系障害:肝出血、胆嚢炎
感染症および寄生虫症:カテーテル関連感染、医療機器関連感染、創傷感染、感染性小腸結腸炎、胆嚢感染、腎感染、尿路感染、尿道感染、膀胱感染、肺感染、上気道感染、縦隔感染、膵感染、腹膜感染、胸膜感染、敗血症、小腸感染、皮膚感染、創傷感染
傷害、中毒および処置合併症:創合併症、創し開、縫合不全、皮下気腫
呼吸器、胸郭および縦隔障害:呼吸器感染症、胸水、胸腔内出血、胸膜痛、気胸、成人呼吸窮迫症候群、誤嚥、無気肺、気管支肺出血、乳び胸、咳嗽、嗄声、低酸素症、縦隔出血、縦隔気腫、気管支瘻、肺瘻、気管瘻、気管狭窄、吃逆
心臓障害:急性冠動脈症候群、心筋梗塞、心房細動、心房粗動、上室性不整脈、心室性不整脈
血管障害:血栓塞栓症、高血圧、低血圧、血腫
腎および尿路障害:急性腎不全、血尿、腎出血、後腹膜出血、尿閉、尿瘻、膀胱穿孔、膀胱痙縮、非感染性膀胱炎、尿失禁、尿路閉塞、尿意切迫
神経系障害:反回神経麻痺、迷走神経障害、脳血管虚血、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
精神障害:錯乱、うつ病、不眠症、精神障害-その他
臨床検査:白血球減少、血小板数減少、血中ビリルビン増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アルカリホスファターゼ増加、クレアチニン増加
代謝および栄養障害:食欲不振、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高血糖、低アルブミン血症
血液およびリンパ系障害:播種性血管内凝固、貧血、リンパ漏、リンパ嚢腫瘻

4)術後晩期合併症(術後 31 日以降に発現)

急性腎不全、腎および尿路障害、尿閉、創合併症、骨盤内感染、イレウス
一般・全身障害および投与部位の状態:顔面浮腫、四肢浮腫、体幹浮腫
代謝および栄養障害:食欲不振、脱水
胃腸障害:食道閉塞症、食道狭窄、胃閉塞、イレウス、小腸閉塞、便秘、下痢、腹水
傷害、中毒および処置合併症:創合併症、創し開
呼吸器、胸郭および縦隔障害:誤嚥、肺感染、胸水
神経系障害:迷走神経障害、反回神経麻痺
精神障害:うつ病、不眠症
心臓障害:心膜炎、心嚢液貯留
臨床検査:体重減少
血管障害:リンパ漏

表 7.1.1. 腎尿管全摘除術後合併症発生割合[16]

	開腹手術	腹腔鏡手術
敗血症/DIC	2.7%	9.4%
肺塞栓	0.1%	0.1%
心イベント	3.0%	2.1%
肺炎	0.5%	0.2%
腹膜炎	0.2%	0.2%
イレウス	0.1%	0.3%
急性腎不全	1.1%	0.4%
尿路感染	2.2%	1.9%

7.1.2. ピラルビシン膀胱内注入により予期される有害反応

THP の製品添付文書に記載されている膀胱癌に対する TURBT 後の膀胱内注入では、1,223 人における副作用発現割合は 26.2%であり、主な副作用は排尿時痛:18.2%、頻尿:17.4%等の膀胱刺激症状であったと報告されている。通常、膀胱癌に対する TURBT 後には、膀胱粘膜が広範囲に傷つけられて粘膜下組織や筋層がむき出しの状態になっている。しかし、上部尿路癌での尿管口周囲の膀胱壁切除時には、膀胱壁の粘膜を合わせるように縫合閉鎖しているため、膀胱刺激症状等の有害事象は少ないものと予想される。実際、先行第 II 相試験の術後 1 か月目の評価で Grade 1 以上の有害反応は認められなかった[6]。

7.1.3. 薬剤で予期される有害反応

薬剤で予期される有害反応は、付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

7.1.4. 術後補助化学療法(GC 療法)で予期される有害反応

表 7.1.4. 過去の論文報告による GC 療法で予期される有害反応[25]

	Grade 3	Grade 4
ヘモグロビン	23.5%	3.5%
血小板	28.5%	28.5%
好中球	41.2%	29.9%
粘膜炎	1.0%	0%
悪心/嘔吐	22.0%	0%
感染	2.0%	0.5%
下痢	3.0%	0%
呼吸器	2.5%	0.5%
血尿	4.5%	0%
便秘	1.5%	0%
出血	2.0%	0%
発熱	0%	0%

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 v4.0 日本語訳 JCOG 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(CTCAE v4.0)の日本語訳)」(以下、CTCAE v4.0-JCOG)を用いる。なお、CTCAE v4.0-JCOG のうち、臨床検査値の施設基準値で Grade が定義されている項目については、個々の医療機関における施設基準値の代わりに「JCOG 共用基準範囲」を用いる。「JCOG 共用基準範囲」の詳細は JCOG ウェブサイト(http://www.jcog.jp/doctor/tool/kijun.html)を参照すること。

7.2.1. 有害事象の grading

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(nearest match)。複数の Grade の定義に同程度に該当し、いずれかに決めがたい時は、より高い Grade に grading する(highest grade)。

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、重篤な有害事象の転帰については重篤な有害事象に関する報告書で報告され、詳細に検討されるため、施設担当医判断の Grade 5 か否かは最終的には変更される可能性が少なからずあること、および同程度に重篤な有害事象によっても死亡に至るか否かは当該有害事象以外の要因が大きく影響するため有害事象の Grade 別の頻度を(%Grade 4 と%Grade 5 それぞれについて)治療群間や試験間で比較することは適切ではなく、集計において Grade 4 と Grade 5 を区別する意義が乏しいことから、本試験の CRF 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みられた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告や追跡調査の「死亡時の状況」欄に記述し、緊急報告を行う(緊急報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決定される)。「8.2.治療期間中の検査と評価」、「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 CRF(治療経過記録)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、Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長(10.1.1.3.)参照)が必要となった場合のみ治療経過記録の自由記入欄に有害事象項目と Grade およびその Grade の初発現日を入力する。

CRF に入力した Grade は診療録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。

7.2.2. 有害事象と治療との因果関係の判定

有害事象と治療との因果関係の判定に際しては、“definite、probable、possible、unlikely、unrelated”の 5 カテゴリーに分類する。それぞれ“definite、probable、possible”のいずれかと判断された場合は「因果関係あり」とし、“unlikely、unrelated”のいずれかと判断された場合は「因果関係なし」と定義する(表 7.2.2.参照)。

有害事象の Grade により、「10.1. 重篤な有害事象」に該当する場合には、「10.2. 研究責任医師の報告義務と報告手順」に従い、研究代表医師に報告する。

表 7.2.2. 有害事象と治療との因果関係の判定規準

	判定	判定の考え方
因果関係あり	definite	The AE is clearly related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性がほとんどないと判断される
	probable	The AE is likely related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化した可能性はありそうになく、プロトコール治療による可能性が高いと判断される
	possible	The AE may be related to the intervention 有害事象が、どちらかと言えばプロトコール治療により生じた/重症化したと考える方がもっともらしく(plausible)、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性は低いと判断される
因果関係なし	unlikely	The AE is doubtfully related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したと考えるよりも、どちらかと言えば原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)によると考える方がもっともらしい(plausible)と判断される
	unrelated	The AE is clearly NOT related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化したことが明らかで、プロトコール治療による可能性がほとんどないと判断される

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目

8.1.1. 一次登録までに行う検査（登録前であれば時期を問わない）

3)、4)は他院で行った検査を許容する。

1) HBs 抗原、HBc 抗体※1、HBs 抗体※1、HCV 抗体

※1 HBs 抗原陽性の場合は、HBc 抗体、HBs 抗体の測定は不要で、HBV-DNA、HBe 抗原、HBe 抗体を測定する。また、HBc 抗体、HBs 抗体の少なくとも 1 つ以上が陽性の場合は治療開始前に HBV-DNA も測定する。

2) 膀胱鏡検査（本試験参加施設の医師が他院にて実施した検査は許容する）※2

※2 二次登録前 56 日以内に実施する

3) 胸部単純 CT※3

4) 腹部・骨盤部造影 CT※3, ※4

※3 二次登録前 91 日以内に実施する。

※4 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT もしくは単純 MRI を許容する。

8.1.2. 一次登録前 14 日以内に行う検査

1) 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板

2) 血液生化学：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP、eGFR

8.1.3. 一次登録前 63 日以内に行う検査

1）は他院で行った検査を許容する。

4)、5)は必須ではないが、実施の有無について診療録と CRF に記載する。

1) 尿路造影検査※

※ 腹部・骨盤部造影 CT で診断が困難な場合のみ必須とする。

2) 全身状態：PS（ECOG）、体重

3) 安静時 12 誘導心電図

4) 尿管鏡検査（必須としない）

5) 組織学的診断（必須としない）

8.1.4. 一次登録前 63 日以内から手術実施日までに行う検査

1) 自然尿の尿細胞診検査※

陽性であれば 1 回で可

陰性または疑陽性であれば、手術実施日までに少なくとも 3 回施行し、二次登録までにすべての結果が判明している。陽性を確認したら以降の検査は不要とする。

※ 尿細胞診検査の結果は割付調整因子として設定している（5.3.）。割付調整因子は、ここで規定する自然尿の結果のみで判断し、自然尿以外の尿細胞診の結果は判断には用いないこと。他院で行った検査も許容するが、結果を診療録に記載すること。

8.2. 治療期間中の検査と評価

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。

8.2.1. 手術中の評価項目

1) 術中合併症※（CTCAE v4.0-JCOG で記載）：執刀から閉創まで。

※ 評価する項目は規定しないが、以下のいずれかに該当する場合に CRF に記入して報告する。

- Grade 3 以上が観察された場合
- Grade 1 以上の有害事象で有害事象の治療のために 24 時間以上の入院/入院期間の延長が必要となった場合

2） 手術日
3） 出血量
4） 手術時間（執刀開始から閉創終了まで、腹腔鏡手術の場合は、気腹時間も記載する）
5） 自己血を含む輸血量
6） 到達経路：後腹膜到達法か経腹膜到達法か
7） 術式：開腹か腹腔鏡か
8） 術中尿管結紮の時期
（後腹膜展開直後、腎動脈結紮前、腎動脈結紮後、腎周囲剥離前、腎周囲剥離後）
9） 尿管口周囲膀胱壁切除の有無、ありの場合は開腹操作か腹腔鏡下操作か

8.2.2. 術後の評価項目

1）病理所見

- 組織学的異型度
- 組織学的浸潤増殖様式
- リンパ管侵襲
- 静脈侵襲
- 尿管断端
- 剥離面断端
- 病理学的 TNM 分類、病理病期

2）術後 1 日までの評価項目

- 肉眼的血尿の有無
- 尿のリークの有無

3）手術後 30 日までに 1 回以上評価する安全性評価項目

自他覚所見（CTCAE v4.0-JCOG で記載）

- 一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労
- 腎および尿路障害：膀胱穿孔、膀胱痙縮、非感染性膀胱炎、血尿、尿瘻、頻尿、尿失禁、尿閉、尿路閉塞、尿路痛、尿意切迫

4）手術後 30 日までに不整脈の有症状時に実施する安全性評価項目

不整脈に伴う症状を自覚した場合

- 安静時 12 誘導心電図：伝導障害、洞性除脈、洞性頻脈、上室性頻脈、心室性不整脈

8.2.3. 術後補助化学療法中の検査と評価（A・B 群共通：実施例のみ）

以下の 1）～3）の検査または評価を週 1 回以上行う。また、以下のすべて項目を GC 療法のコース開始当日または開始予定日前 3 日以内に必ず検査、評価する。

1） 体重
2） 末梢血算：白血球数、好中球数（桿状球数＋分節球数）、血小板数
3） 血液生化学：AST、ALT、総ビリルビン、クレアチニン、eGFR
4） 自他覚所見（CTCAE v4.0-JCOG で記載）
- 皮膚および皮下組織障害：斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹
- 感染症および寄生虫症：気管支感染、肺感染、上気道感染、カテーテル関連感染、胆道感染、胆嚢感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染、腹膜感染、創傷感染、肺線維症
- 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症、貧血
- 胃腸障害：悪心、嘔吐
- 神経系障害：末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
- 耳および迷路障害：耳鳴、聴覚障害
- 免疫系障害：アナフィラキシー、アレルギー反応

8.3. プロトコール治療終了後/中止後の検査と評価項目

8.3.1. 治療終了後/中止後の安全性評価

1) 評価間隔:手術後 31 日以降、登録終了後 3 年目まで 6 か月毎に評価する
2) 自他覚所見(CTCAE v4.0-JCOG)
腎および尿路障害:血尿、頻尿、尿路痛、その他(排尿困難)、その他(萎縮膀胱)

8.3.2. 治療終了後/中止後の有効性評価

1) 膀胱鏡検査および尿細胞診検査(前後 1 か月を許容)
評価間隔:二次登録後 2 年:3 か月毎
二次登録後 3 年-5 年:6 か月毎
二次登録後 6 年～:1 年毎
膀胱内再発が疑われる場合には、TURBT または組織生検によって病理組織学的診断を行い、膀胱内再発の有無を判定する。
2) 胸部単純 CT および腹部・骨盤部造影 CT※(前後 1 か月を許容)
評価間隔:二次登録日から 3 年:6 か月毎
二次登録後 4 年～:1 年毎
ただし、再発を疑った場合には、この評価間隔以外のタイミングに検査を追加してもよい。
※造影剤アレルギーを有する場合や、腎機能不良の患者では単純 CT もしくは単純 MRI を許容する

8.4. スタディカレンダー

各群共通

	一次 登録前	手術	二次 登録前	術後 1 日	術後から 退院まで	GC 療法※2	追跡期間中
全身状態							
体重	○63					○前-1W	
PS	○63						
臨床検査							
末梢血算	○14					○前-1W	
血液生化学	○14					○前-1W	
肝炎ウイルス検査	○前						
生理検査							
心電図検査	○63				△		
画像検査							
膀胱鏡検査	○前-2 次 56						○※3
胸部単純 CT	○前-2 次 91						○※4
腹部・骨盤造影 CT または MRI	○前-2 次 91						○※4
尿路造影検査	△63						
病理検査							
尿細胞診検査	○※1,63	○※1,63					○※3
手術所見							
手術中の評価項目		○	○				
術後の評価項目					○		
術後合併症の評価							
肉眼的血尿				○			
尿のリーク			○	○			
安全性評価							
自他覚所見					○	○前-1W	
CRF 提出							
治療前報告	□						
治療経過記録						□	
治療終了報告						□	
追跡調査							□※5

○:実施、○前:登録までに実施(登録前であればいつでも可)、○63:登録前 63 日以内に実施、○28:登録前 28 日以内に実施、○14:登録前 14 日以内に実施、○前-2 次 56:一次登録前かつ二次登録前 56 日以内に実施、○前-2 次 91:一次登録前かつ二次登録前 91 日以内に実施

○前-1W:各コース開始予定日または前日、および週 1 回以上実施、△:必要に応じて実施

※1 尿細胞診検査は陽性であれば 1 回で可、陰性または疑陽性の場合は、手術実施日までに 3 回以上施行し、二次登録までにすべての結果が判明していること。

※2 術後補助化学療法(GC 療法)を実施する場合のみ評価する。

※3 評価間隔:二次登録後 2 年:3 か月毎、二次登録後 3 年-5 年:6 か月毎、二次登録後 6 年～:1 年毎

※4 評価間隔:二次登録日から 3 年:6 か月毎、二次登録後 4 年～:1 年毎

※5 追跡調査は本試験の登録終了後 3 年まで実施するので、個々の患者の登録後 3 年以降も締め切り日に従って報告する。

9. データ収集

9.1. 症例報告書(Case Report Form : CRF)

9.1.1. CRF の種類と入力期限

本試験で用いる CRF と入力期限は以下のとおり。

1) 治療前報告(青) ー 登録後 2 週間以内
   1)-1 腫瘍評価
   1)-2 背景因子
2) 手術所見記録(緑) ー 術後 2 週間以内
   2)-1 腫瘍評価
   2)-2 術中合併症
3) 術後所見記録(緑) ー 術後 2 週間以内
   3)-1-2 有害事象
4) 病理所見記録(緑) ー 術後 2 週間以内
   4)-1-2 腫瘍評価
5) 経過記録 ー プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内
   5)-1 治療(黄)
   5)-2 -3 治療(黄)GC 療法実施時のみ
   5)-4 -5 検査(黄)
   5)-6-8 有害事象(黄)
6) 治療終了報告(赤) ー プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内
7) 追跡調査 1-2(白) ー 追跡調査の時期にデータセンターより通知される期限内

- CRF へのデータの入力および問い合わせに対する回答は、JCOG Web Entry System を介した Electronic Data Capture (EDC)システムで行う。
- 「1)治療開始前報告～6)治療終了報告」は、登録後に JCOG Web Entry System にて表示される。
- 「7)追跡調査」は、追跡調査の時期にデータセンターよりデータ入力が可能となる日がメールで通知される。
- 問い合わせは、追跡調査の時期にあわせてデータセンターよりメールで通知される。
- 入力方法の詳細は別途入力マニュアルを参照のこと。
- 入力時、回答に迷った場合などは各ページに設けられている施設用備考欄に詳細を入力する。
- 研究事務局 review あるいはグループ内で検討しデータ修正が必要となる場合がある。データ修正が必要になった場合は、問い合わせのタイミングでデータセンターからメールにて通知されるので内容を確認の上で修正すること。
- 患者個人情報漏洩の危険を避けるため、データセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設の診療録番号は用いないこと。
- EDC システムの詳細を以下に記す。

システム名	E-DMS Online
システム開発会社	イーピーエス株式会社
入力方法	Web 経由データ入力
入力端末	参加施設の personal computer
対応ブラウザ	推奨:Google Chrome、Microsoft Edge
入力者識別方法	個人 ID およびパスワード
通信の暗号化形式	SSL(RSA 鍵長 2048bit)

- 「不適格例」(14.1.2.参照)の取扱いについては、不適格が確定するまでは、CRF の入力期限に従い入力する。不適格が確定した以降は、治療経過や効果判定などの CRF の入力は不要とする。ただし、不適格例においても、治療開始前報告、治療終了報告、追跡調査は入力する

9.1.2. CRF の保管

- CRF に入力されたデータは、データセンターにて半永久的に保管する。
- CRF の内容は EDC 画面上で確認できるため、CRF を紙に出力して施設で保管する必要はない。

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。

10.疾病等(有害事象)報告

「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象(臨床研究法上の「疾病等」)が生じた場合、研究責任医師は研究事務局/研究代表医師(研究代表者)に報告する。

報告書式は、厚生労働省ウェブサイト [1)]、JCOG ウェブサイト [2)]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、プロトコール治療開始以降(死亡の場合は登録日以降)最終追跡調査発送日までに発生した重篤な有害事象が対象となる。

1) http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html
2) http://www.jcog.jp/doctor/todo/researcher/harmfulness.html

10.1. 重篤な有害事象と緊急報告の対象

以下のいずれかに該当するものを重篤な有害事象とする。これらは臨床研究法上の「疾病等」に該当する。

1) 死亡
2) 死亡につながるおそれのある疾病等
3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等
4) 障害
5) 障害につながるおそれのある疾病等
6) 1)から 5)に準じて重篤である疾病等
7) 後世代における先天性の疾病または異常

これらのうち、以下のいずれかに該当するものを緊急報告義務のある重篤な有害事象とする。

1)死亡

① 登録後、プロトコール治療開始前に発生したすべての死亡
② プロトコール治療中または最終治療日から 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)
③ 最終治療日から 31 日以降の死亡で、プロトコール治療との因果関係があるもの(definite、probable、possible)

2)死亡につながるおそれのある疾病等

① プロトコール治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した Grade 4 の有害事象(表 10.1.の事象を除く)
② 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade 4 の有害事象(表 10.1.の事象を除く)で、プロトコール治療との因果関係があるもの(definite、probable、possible)

3)治療のために医療機関への入院または入院期間の延長※1 が必要とされる疾病等のうち予期されないもの※2

① プロトコール治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長※1 が必要となるもの(表 10.1.の事象を除く)
② 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長※1 が必要となるもので、プロトコール治療との因果関係があるもの(definite、probable、possible)(表 10.1.の事象を除く)

※1 「入院または入院期間の延長」については、有害事象の治療のために 24 時間以上の入院／入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指し、次のような場合は報告対象外とする。
- 有害事象が消失または軽快しているものの経過観察のために行われた入院／入院期間の延長
- 遠隔地から受診する場合等、患者の負担を軽減する目的の入院／入院期間の延長
- その他、医学的には必要のない入院／入院期間の延長

※2 「予期されない」とは「7.予期される有害事象」に記載されていないものを指す

4)障害、5)障害につながるおそれのある疾病等のうち予期されないもの

永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの(骨髄異形成症候群(MDS : Myelodysplastic syndrome)、二次がん等を除く)、あるいは、そのおそれのあるもの

6)1)から 5)に準じて重篤である疾病等のうち予期されないもの
7)後世代における先天性の疾患または異常のうち予期されないもの

表 10.1. 報告対象外とする有害事象

SOC※(CTCAE ver4.0)	AE term
血液およびリンパ系障害	貧血、骨髄細胞減少
胃腸障害	便秘
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱
感染症および寄生虫症	ウイルス性肝炎、 次に挙げる Grade 3 以下の有害事象:尿道感染、陰茎感染、陰嚢感染
臨床検査	アルカリホスファターゼ増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール増加、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少
代謝および栄養障害	肥満、食欲不振、高尿酸血症、低アルブミン血症
筋骨格系および結合組織障害	深部結合組織線維化、表在軟部組織線維化
腎および尿路障害	慢性腎臓病、頻尿、尿意切迫、尿失禁、尿路痛、 次に挙げる Grade 3 以下の有害事象:血尿、尿瘻、尿閉、尿路閉塞、非感染性膀胱炎
呼吸器、胸郭および縦隔障害	副鼻腔障害、睡眠時無呼吸
皮膚および皮下組織障害	乏汗症

※ SOC:System Organ Class(器官別大分類)

10.2. 研究責任医師の報告義務と報告手順

10.2.1. 緊急報告

10.1. で規定した緊急報告義務のある重篤な有害事象が発生した場合は、研究分担医師は速やかに研究責任医師に伝える。研究責任医師に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは研究分担医師が研究責任医師の責務を代行しなければならない。研究責任医師は以下の手順に従い、報告を行う。送付に際しては患者氏名や診療録番号等が含まれないよう留意する。なお、プロトコール治療開始以降(死亡の場合は登録日以降)最終追跡調査発送日までに発生した重篤な有害事象が対象となる。

1)10.1. 1)、2)に定めた死亡、死亡につながるおそれのある疾病等

一次報告:

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は、有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に「JCOG 有害事象報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛ての「疾病等報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究代表医師/研究事務局に電子メールにて連絡する。

二次報告:

研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 7 日以内に有害事象の詳細な情報を「JCOG 有害事象報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛ての「疾病等報告書」に追記し、研究代表医師/研究事務局に電子メールにて送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

2)10.1. 3)治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等、または、その他の医学的に重要な状態(10.1. 4)～7))と判断される有害事象のうち予期されないもの

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 10 日以内に有害事象の詳細な情報を「JCOG 有害事象報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛ての「疾病等報告書」に記入し、研究代表医師/研究事務局に電子メールにて送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

3)追加報告

上記の報告を行った後に新たな情報が得られた場合は、研究責任医師は「JCOG 有害事象報告書」と臨床

研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛ての「疾病等報告書」に情報を追記し随時報告する。

表 10.2.1. 緊急報告の対象となる有害事象と研究代表医師/研究事務局への報告期限のまとめ

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態*		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	初回:10 日以内 追加:随時	一次報告:72 時間以内 二次報告:7 日以内 追加報告:随時			
なし	＜治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のみ＞					
	報告不要	初回:10 日以内 追加:随時	一次報告:72 時間以内 二次報告:7 日以内 追加報告:随時			

＊10.1.に定める 4)障害、5)障害につながるおそれのある疾病等、6)1)から 5)に準じて重篤である疾病等、7)後世代における先天性の疾患または異常

※「予期されない」とは、「7.予期される有害事象」に記載されていないものを指す

10.2.2. 実施医療機関の管理者に対する報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生し、研究代表医師に報告後、因果関係ありと判断され認定臨床研究審査委員会に報告された場合は、研究責任医師は、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の管理者に報告する。

10.3. 研究代表医師/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

研究責任医師から報告を受けた研究代表医師/研究事務局は、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に連絡)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)による連絡も行う。

10.3.2. JCOG 運営事務局、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への報告

1)研究代表医師/研究事務局から JCOG 運営事務局への報告

研究代表医師/研究事務局は、施設から緊急報告された有害事象が、10.2.1. 1)～2)に定めた有害事象に該当すると判断した場合、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 72 時間以内に JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)に電子メールで連絡する。その際、可能な範囲で、施設から送付された「JCOG 有害事象報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛ての「疾病等報告書」に、研究事務局/研究代表医師としての見解(因果関係と予期性の判断、試験の続行/中止の判断を含む)などを記載する。10.2.1. 1)～2)の有害事象のうち予期されるものについては、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。

2)認定臨床研究審査委員会への報告

JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)は上記の手順で連絡を受けた有害事象について、その因果関係や予期性等の妥当性を検討し、疑義がある場合には研究代表医師/研究事務局に再検討を求める。研究代表医師/研究事務局と JCOG 運営事務局の合意により、因果関係ありで以下の表で報告対象に該当すると判断された有害事象について、研究代表医師/研究事務局は JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会に報告を行う。

なお、研究代表医師/研究事務局と JCOG 運営事務局の意見に相違のある場合には、効果・安全性評価委員会に報告し、効果・安全性評価委員会委員長の最終判断を仰ぐ。ただし、報告期限に間に合わない場合には暫定的に「因果関係あり」として認定臨床研究審査委員会への報告を行う。

報告対象と報告期限

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に、JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会に報告する。

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	15 日以内	7 日以内	15 日以内	7 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

※　「予期されない」とは、「7.予期される有害事象」に記載されていないものを指す

3)厚生労働大臣への報告

未承認・適応外の医療を行う特定臨床研究に該当する試験の研究代表医師/研究事務局は、当該有害事象とプロトコール治療の因果関係があり、かつ予期されないものと判断した場合には、臨床研究法施行規則に定められた厚生労働大臣宛ての「疾病等報告書」を作成の上、JCOG 運営事務局を通じて厚生労働大臣に報告する(「10.5. 効果・安全性評価委員会の対応」参照)。

報告対象と報告期限

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に JCOG 運営事務局を通じて厚生労働大臣に報告する。

※医薬品医療機器総合機構 安全第一部情報管理課(trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp)

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	報告不要	7 日以内	報告不要	7 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

※　「予期されない」とは、「7.予期される有害事象」に記載されていないものを指す

4)追加報告

研究代表医師/研究事務局は、研究責任医師から二次報告や追加報告の受領後、一次報告からの追加情報とそれを踏まえた見解を「JCOG 有害事象報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛ての「疾病等報告書」に追記し、速やかに JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)に電子メールで連絡する。一次報告の際、認定臨床研究審査委員会や厚生労働大臣に報告を行った場合には、同様に二次報告や追加報告を行う。

10.3.3. 施設の研究者への通知

研究代表医師/研究事務局は、認定臨床研究審査委員会に報告を行った場合、審査・勧告内容を試験参加全施設の研究責任医師に文書(電子メール可)にて通知する。また、緊急に周知すべき内容がある場合には、認定臨床研究審査委員会による審査を待たずに研究代表医師/研究事務局は研究責任医師に通知する。厚生労働大臣に報告を行った場合も、研究代表医師/研究事務局はその旨を試験参加全施設の研究責任医師に通知する。

なお、認定臨床研究審査委員会への報告を行わなかった場合も、研究代表医師/研究事務局は、報告を行った施設の研究責任医師に研究代表医師/研究事務局の判断を文書(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、研究代表医師/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。また、報告された有害事象が定期モニタリングレポートに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記載する。

10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任医師の対応

本試験の参加施設の研究責任医師は、研究代表医師/研究事務局の指示に従って、当該有害事象が認定臨床研究審査委員会への疾病等報告の対象となる有害事象である場合は、研究責任医師は、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の管理者に報告する。

10.5. 効果・安全性評価委員会の対応

JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)は、10.3.2.の手順に従って研究代表医師/研究事務局より報告を受けた有害事象報告について内容を確認し、同手順に従って因果関係や予期性の有無により認定臨床研究審査委員会や厚生労働大臣への報告を行う。

また、研究代表医師や JCOG 運営事務局は報告された有害事象の内容により、JCOG 効果・安全性評価委員会の意見を聴くことができる。審査依頼が出された場合には、効果・安全性評価委員会として有害事象に関する施設での対応の妥当性や試験継続の可否などについて合議あるいは書面での審査を行うことがあり得る。

なお、提出された情報(JCOG 有害事象報告書、JCOG 有害事象報告書、疾病等報告書等)は、JCOG 運営事務局にて半永久的に保管する。

報告対象、報告先、研究責任医師/研究事務局が有害事象の発生を知ってからの報告期限は 10.3.2.に記載のとおり。

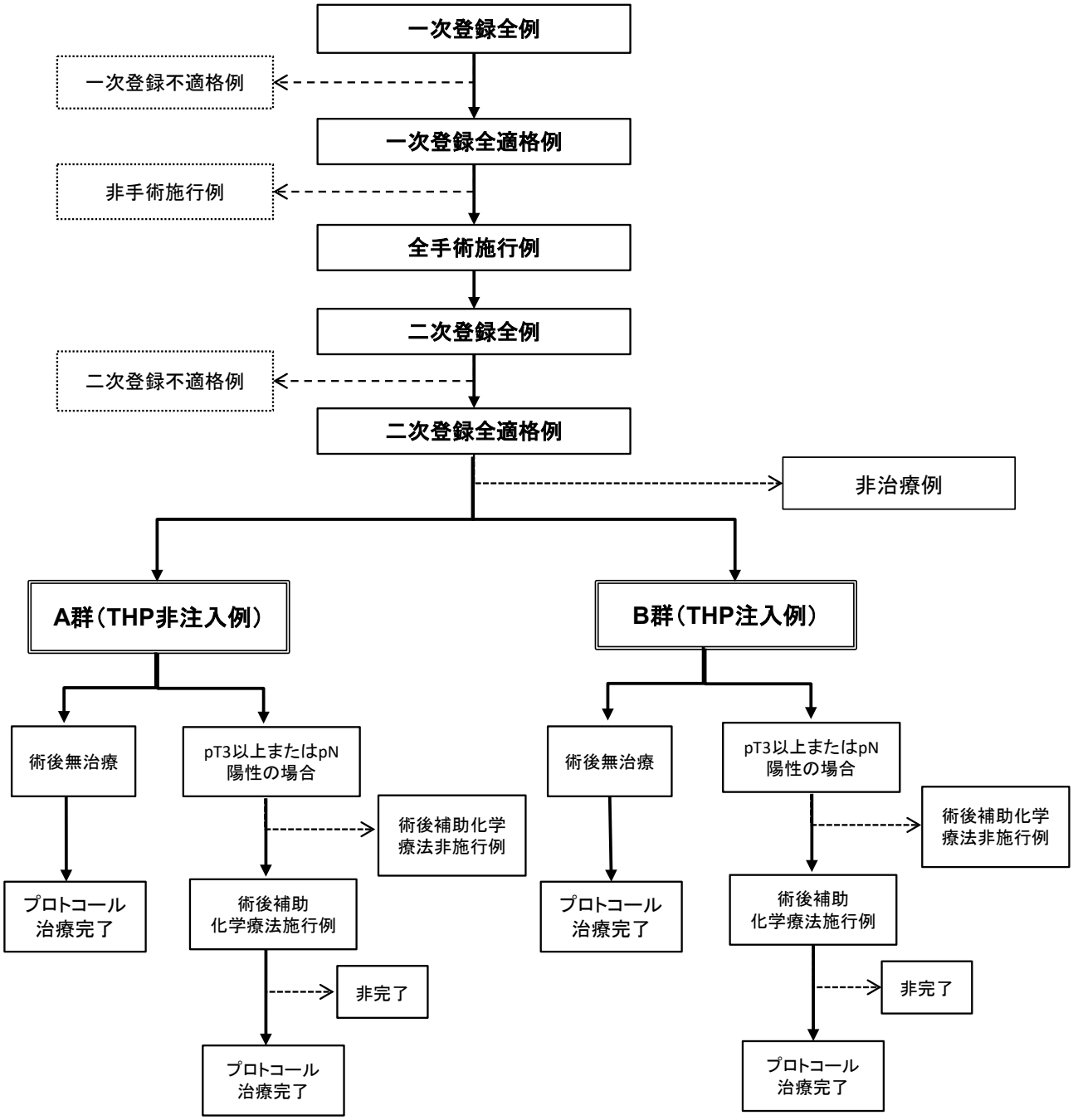
11.効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

本試験では画像検査による腫瘍縮小効果判定は行わない。

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. 一次登録全例

「5.1.一次登録の手順」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「一次登録全例」とする。

11.2.2. 一次登録全適格例

一次登録全例から、グループでの検討により決定された「一次登録不適格例（事後不適格、登録時不適格、違反登録）」を除いた集団を「一次登録全適格例」とする。研究責任医師、分担研究医師のみの判断による「不適格例」は一次登録全適格例に含める。

11.2.3. 全手術施行例

一次登録全例のうち、手術の一部または全部が施行された患者を「全手術施行例」とする。

プロトコール治療としての手術がまったく施行されなかった「非手術施行例」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。また、一次登録不適格例は全治療例から除くこととする。ただし、一次登録不適格例を解析対象に含める状況がある場合には、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. 二次登録全例

「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「二次登録全例」とする。

11.2.5. 二次登録全適格例

二次登録全例から、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」を除く集団を「二次登録全適格例」とする。「二次登録不適格例」には、「14.1.3.適格性(適格・不適格)」における 2)事後不適格、9)登録時不適格、99)違反登録のいずれをも含む。

研究責任医師、分担研究医師のみの判断による「二次登録不適格例」は二次登録全適格例に含める。

グループによる「二次登録不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、二次登録全適格例に研究事務局判定による「二次登録不適格例」を含めないことができる。

11.2.6. 術後補助化学療法施行例

全手術施行例のうち、術後補助化学療法の一部または全部が施行された全患者を「術後補助化学療法施行例」とする。一次登録または二次登録不適格例は術後補助化学療法施行例から除くこととする。ただし、一次登録または二次登録不適格例を解析対象に含める状況がある場合には、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。摘出標本の病理診断で pT3 以上または pN(+)の患者が含まれる。

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
無再発生存期間 Relapse-free survival(RFS)	あらゆる死亡	膀胱内再発 膀胱外再発	遠隔転移	最終無再発生存確認日
無膀胱内再発期間※1	膀胱内再発	−		最終無再発生存確認日
無膀胱内以外再発期間※2	膀胱外再発	遠隔転移		最終無再発生存確認日

※1 膀胱外再発、遠隔転移、あらゆる死亡は、競合リスクとして扱う。

※2 無膀胱内再発、あらゆる死亡は、競合リスクとして扱う。

11.3.1. 全生存期間 Overall survival

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。

- 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診療録に記録すること)。
- 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。
- 一次登録後に手術が実施されたが、二次登録されなかった場合、主たる解析には含めず、転帰の情報のみを収集する。

11.3.2. 無再発生存期間(RFS:Relapse-free survival)

二次登録日を起算日とし、膀胱内再発、膀胱外再発、遠隔転移のいずれか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。

- 「膀胱内再発」は、膀胱鏡にて膀胱内再発を疑った場合に、組織生検または TURBT による病理診断で再発を確定した場合、膀胱鏡で膀胱内再発を認めた日を再発日とする。膀胱内再発は登録前に診断さ

れた組織型と同一でなくても、尿路上皮癌の組織分類の 1 つと診断されればイベントとする。

- 「膀胱外再発(relapse)」および「遠隔転移」は、画像診断に基づいて判断されるものと、画像診断によらない病状の増悪による再発の判断(臨床的再発)の両者を含む。画像診断に基づいて再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を再発日とし、「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。画像診断によらない病状の増悪に基づいて臨床的再発と判断した場合は臨床的判断日を再発日とする。
- 再発と判断されていない生存例では、最終無再発生存確認日をもって打ち切りとする(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ール治療中止例で、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。
- 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再発生存期間とする。
- 切除標本断端に癌を認めた場合は(3.8.)、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再発生存期間とする。

11.3.3. 無膀胱内再発期間

二次登録日を起算日とし、膀胱鏡で膀胱内再発を認めた日までの期間。

- 「膀胱内再発」は、膀胱鏡にて膀胱内再発を疑った場合に、組織生検または TURBT による病理診断で再発を確定した場合、膀胱鏡で膀胱内再発を認めた日を再発日とする。
- 「膀胱外再発(relapse)」、「遠隔転移」、および「あらゆる原因による死亡」は競合リスクとして扱う。
- 膀胱内再発と判断されていない生存例では、最終無再発生存確認日をもって打ち切りとする(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膀胱内注入療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- 二次がん、異時性重複がん、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膀胱内再発期間とする。

11.3.4. 無膀胱内以外再発期間 ＜ver. 1.7.0 での追記事項＞

二次登録日を起算日とし、「膀胱外再発(relapse)」または「遠隔転移」を認めた日までの期間。

- 「膀胱外再発(relapse)」および「遠隔転移」は、画像診断に基づいて判断されるものと、画像診断によらない病状の増悪による再発の判断(臨床的再発)の両者を含む。画像診断に基づいて再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を再発日とし、「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。画像診断によらない病状の増悪に基づいて臨床的再発と判断した場合は臨床的判断日を再発日とする。
- 「膀胱内再発」および「あらゆる原因による死亡」は競合リスクとして扱う。
- 「膀胱外再発(relapse)」、「遠隔転移」のいずれとも判断されていない生存例では、最終無再発生存確認日をもって打ち切りとする(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膀胱内注入療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- 二次がん、異時性重複がん、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膀胱内再発期間とする。

11.3.5. 有害事象(有害反応)発生割合

1)手術後 30 日以内の有害事象発生割合

全手術施行例を分母とし、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。

一般・全身障害および投与部位の状態:発熱、疲労

腎および尿路障害:膀胱穿孔、膀胱痙縮、非感染性膀胱炎、血尿、尿瘻、頻尿、尿失禁、尿閉、尿路閉塞、尿路痛、尿意切迫、

心臓障害:伝導障害、洞性除脈、洞性頻脈、上室性頻脈、心室性不整脈

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、Grade 3/2/1 の

有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長(10.1.1.3)参照)が必要となった場合のみ CRF に入力するため、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」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

2)術後補助化学療法による有害事象(実施例のみ)発生割合

術後補助化学療法施行例を分母とし、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(群別に)求める。

臨床検査:白血球減少、好中球数減少、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)増加、
アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加、クレアチニン増加
皮膚および皮下組織障害:斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹
感染症および寄生虫症:気管支感染、肺感染、上気道感染、カテーテル関連感染、胆道感染、胆嚢感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染、腹膜感染、創傷感染、肺線維症
血液およびリンパ系障害:発熱性好中球減少症、貧血
胃腸障害:悪心、嘔吐
神経系障害:末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
耳および迷路障害:耳鳴、聴覚障害
免疫系障害:アナフィラキシー、アレルギー反応

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、Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長(10.1.1.3)参照)が必要となった場合のみ CRF に入力するため、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」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

3)プロトコール治療終了後の有害事象発生割合

全手術施行例を分母とし、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。

腎および尿路障害:血尿、頻尿、尿路痛、その他(排尿困難)、その他(萎縮膀胱)

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、Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長(10.1.1.3)参照)が必要となった場合のみ CRF に入力するため、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」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

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

全手術施行例を分母として、11.3.4.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」「白血球減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

2)早期死亡割合

全手術施行例を分母として、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。ただし、二次登録されなかった患者で早期死亡が発生した場合は、別途その内容を示す。

3)治療関連死亡発生割合(TRD 発生割合)

全手術施行例を分母として、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。ただし、二次登録されなかった患者で TRD が発生した場合は、別途その内容を示す。

12.統計的事項

統計解析に関する方法は以下に定める。なお、具体的な解析を実施する際に必要となる詳細な事項は、解析に先だって別途作成する統計解析計画書、エンドポイント定義を明示した文書等に定める。以下に定める統計解析に関する事項に実質的な変更が生じる場合には、「13.6. プロトコールの内容変更について」に定める方針に従う。なお、欠損値や異常データ等については「14.1. 定期モニタリング」により施設に問い合わせを行い、データの採否に関しては、「14.1.2. 適格性（適格・不適格）」及び「14.1.3. プロトコール逸脱・違反」に定める方針に従い、施設への問い合わせの結果に基づく研究事務局による検討を経て決定する。「11. 効果判定とエンドポイントの定義」並びに「12. 統計学的事項」の以下に定める、各エンドポイントの定義・解析方法で対処できない欠損値や異常データ等の取り扱いは、前述の統計解析計画書に定める。

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験では主たる解析が最終解析となる。

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である A 群（非注入群）に対し、試験治療群である B 群（術直後ピラルビシン単回膀胱内注入群）が、primary endpoint である無再発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。

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、試験治療である術直後ピラルビシン単回膀胱内注入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、標準治療である非注入が引き続き有用であると結論する。

本試験では、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「標準治療である非注入が引き続き有用である」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。主たる仮説の検証に用いる有意水準およびそれに対応する信頼係数は、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。主たる仮説の検証以外では、要約目的で 95%信頼区間を算出する。

主たる解析における「両群の無再発生存期間が等しい」という帰無仮説の検定は、二次登録全例を対象に、施設以外の割付調整因子（cT [cT1 以下 vs. cT2 vs. cT3]、術前尿細胞診[陽性 vs. 陰性＋疑陽性]）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、2 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、感度解析として二次登録全適格例を対象とした解析も行う。

Primary endpoint の無再発生存期間に関して、累積無再発生存曲線、無再発生存期間中央値、年次無再発生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて無再発生存期間中央値の信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次無再発生存割合とその 90%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、偏りがみ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、研究代表医師、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。

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 2 年無再発生存割合を 50%と仮定し、B 群のそれが 12.5%上回る（HR=0.68）かどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、3 年以降はイベントが起きないものと想定し、登録 4.5 年、追跡 3 年、α ＝5%（片側）、検出力 80%として、Schoenfeld & Richter の方法[34]を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 145 例、両群計 290 例（必要イベント数 166）となる。なお、標準治療群の 2 年無再発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 12.2.1 のようになる。

表 12.2.1. 両群の 2 年無再発生存割合(HR = 0.68)と検出力に対応する必要解析対象数(二次登録全例)

	検出力				
2 年無再発 生存割合	70%	75%	80%	85%	90%
45% vs. 58.2%	202(126)	232(144)	266(165)	308(192)	368(229)
50% vs. 62.5%	220(126)	252(144)	290(166)	336(193)	400(230)
55% vs. 667%	242(126)	278(145)	318(166)	370(193)	442(230)

※( )内は必要イベント数

これらも踏まえ、二次登録後の若干の追跡不能例と施設倫理審査委員会への手続きにかかる期間の 6 か月等を見込んで、以下のように設定した。

予定登録数: 一次登録例として 310 例
二次登録例として各群 150 例、両群計 300 例
＜ver. 1.3 での追記事項＞
ただし、二次登録数が 300 例に達するまで、一次登録数を追加する。

登録期間:5 年、追跡期間:登録終了後 3 年

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

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、二次登録の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プロトコール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 2.25 年時点、第 2 回中間解析が登録終了後 1 年時点で行われるとした場合、それぞれ 39、140 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%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[35]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。

中間解析の詳細について、データセンターの泌尿器科腫瘍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、泌尿器科腫瘍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 群の無再発生存期間が 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。

無効中止するか否かを判断するための情報の一つとして、以下を算出する。

- Primary endpoint に関する予測確率(predictive probability;Spiegelhalter らの方法[36]に基づき試験終了時に得られるハザード比の分布を推定し、算出する確率)

- primary endpoint に関して最終解析時に統計学的有意に B 群の A 群に対する優越性が証明される予測確率
- 最終解析時に B 群の A 群に対するハザード比の点推定値が 1 を超える(B 群の治療成績が劣る)予測確率

- Primary endpoint に関する条件付き検出力(conditional power;Halperin らの方法[37]に基づき算出する検出力)
  - 中間解析後、B 群と A 群のハザード比が帰無仮説(HR=1)のまま維持されると想定した場合の、中間解析結果を与えたもとでの条件付き検出力
  - 中間解析後、試験治療群と標準治療群のハザード比が試験計画時(HR=0.68)のまま推移すると想定した場合の、中間解析結果を与えた元での条件付き検出力

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医師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、本試験の研究代表医師、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、研究代表医師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、研究代表医師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「試験中止許可願い」または「プロトコール改訂願い」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医師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。

研究代表医師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 5 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、研究代表医師、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、手術合併症発生割合であり、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(有害反応)発生割合、重篤な有害事象(有害反応)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、手術合併症発生割合は各有害事象発生の頻度を集計すると共に、Grade 3 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 Grade 2 以上の発生割合も算出する。重篤な有害事象である、Grade 4 の非血液毒性、早期死亡、治療関連死亡(TRD)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、Grade 4 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、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。有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合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、全生存期間、無膀胱内再発期間であり、これらは中間解析および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。標準治療群、および試験治療群に関しては二次登録全例を対象とするが、二次登録全適格例による解析も参考として行う。

全生存期間に関して、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。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、偏りがみられた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

無膀胱内再発期間の解析では、「膀胱外再発(relapse)」、「遠隔転移」、および「あらゆる原因による死亡」を競合リスクとして考慮する。生存期間の記述は cumulative incidence function を用いて行う。群間比較には Gray の検定を用い、治療効果の推定値として、Fine & Gray の方法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。

＜ver. 1.7.0 での追記事項＞

Secondary endpoints に無膀胱内以外再発期間を追加する。無膀胱内以外再発期間の解析では、「膀胱外再発(relapse)」、「遠隔転移」をイベントとし、「膀胱内再発」、および「あらゆる原因による死亡」を競合リスクとして考慮する。生存期間の記述は cumulative incidence function を用いて行う。群間比較には Gray の検定を用い、治療効果の推定値として、Fine & Gray の方法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。

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。なお、本試験は主たる解析が最終解析となる(12.1. 参照)。

それ以外の時期は、プロトコールに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表医師、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。

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(65 歳以下 / 66 歳以上)
- PS(0 / 1)
- 術前尿細胞診(陰性、擬陽性 / 陽性)
- 腫瘍占拠部位※(腎盂・腎杯 / 尿管)　　※ 病理所見に基づく
- 臨床T分類(Ta-1 / T2-T3)
- 腫瘍個数(単発 / 複数個)
- 腫瘍径(3 cm 未満 / 3 cm 以上)
- CRP(≦0.3 mg/dL/0.3 mg/dL＜)
- eGFR(＜60 mL/min/1.73 m^2 / 60 mL/min/1.73 m^2≦)
- 手術方法(開腹 / 腹腔鏡)
- 到達経路(後腹膜到達法 / 経腹膜到達法)
- 術中尿管結紮の時期(後腹膜展開直後、腎動脈結紮前/腎動脈結紮後、腎周囲剥離前、腎周囲剥離後)
- 手術時間
- 気腹時間
- 術中出血量
- 喫煙歴(なし/あり)

12.7. 試験早期中止

本試験では以下の場合に試験早期中止を行うことがあり得る。

1) 中間解析中止による試験早期中止
2) 有害事象による試験早期中止
3) 登録不良による試験早期中止
4) その他の理由による試験早期中止

12.7.1. 中間解析による試験早期中止

本試験では「12.3. 中間解析」に記載した規準に基づき、効果・安全性評価委員会による中間解析審査で試験早期中止勧告が出されることがあり得る。効果・安全性評価委員会より試験早期中止勧告が出された場合には研究代表医師およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の早期中止を行うか決定する。

12.7.2. 有害事象による試験早期中止

本試験でピラルビシン膀注療法例に予想される有害事象の中で問題となる可能性が高いものは、ピラルビシンが血中に入って引き起こされる心毒性である。ピラルビシンの静脈内投与による心毒性は、本試験に参加する施設の担当医に十分周知されたものであるが、膀胱癌に対する TURBT 後のピラルビシン膀胱内注入による血中濃度測定結果が報告されている[38]。TURBT 終了後にピラルビシン 30 mg/50 mL あるいは 30 mg/100 mL を膀胱内に注入し 1 時間把持した際の血中濃度は、すべての測定ポイントで測定限界以下であった。従って、膀胱内注入による血中への移行はほとんどないものと言え、膀胱内注入による死亡例の報告はないので、治療関連死亡は非常に稀であり、1%以下と考えられる。この場合、治療関連死が B 群で合計 2 例に生じた時点で、1%を超えるため、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。

12.7.3. 登録不良による試験早期中止

患者登録ペースが計画時より著しく不良な場合には、効果・安全性評価委員会から試験早期中止勧告が出されることがあり得る。登録不良により効果・安全性評価委員会より試験早期中止勧告が出された場合には、研究代表医師およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の早期中止を行うか決定する。

12.7.4. その他の理由による試験早期中止

12.7.1.～12.7.3.以外の理由により、研究の継続が困難と判断された場合、研究代表医師は、効果・安全性評価委員会に「試験早期中止許可願い」を提出する。提出された内容に基づき、効果・安全性評価委員会より試験早期中止勧告が出された場合には、試験早期中止の手続きに入る。

12.8. 試験早期中止後の手続き

研究代表医師は、12.7.に基づいてなされた効果・安全性評価委員会による試験中止勧告を受け入れる場合には、すみやかに効果・安全性評価委員会に試験早期中止を行う旨の届出を提出する。

研究代表医師は試験早期中止を決定した日から 10 日以内に認定臨床研究審査委員会に中止通知書を提出する。本試験が臨床研究法上の特定臨床研究に該当する場合には、研究代表医師は試験早期中止を決定した日から 10 日以内に認定臨床研究審査委員会に中止通知書を提出するとともに、特定臨床研究中止届を厚生労働大臣に提出する。

研究代表医師は、試験早期中止と決定した旨をすみやかに研究責任医師に文書で伝え、試験早期中止の報告を受けた研究責任医師は、遅滞なく実施医療機関の管理者に試験が早期中止となった旨を文書で報告する。試験早期中止となった場合、JCOG データセンターはすみやかに主たる解析レポートもしくは最終解析レポートの作成を開始する。その後の追跡調査は 5 年間とする。

13.倫理的事項

13.1. 患者の保護

13.1.1. 臨床研究法施行前

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「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 29 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)[2)]に従って本試験を実施する。

1) http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf
2) http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html

なお、本プロトコールでの「医療機関」は、上記指針における「研究機関および共同研究機関」に対応する。また、本プロトコールで「医療機関の承認」とは、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ることを指す。

13.1.2. 臨床研究法施行後

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「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)[2)]「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびに関連通知に従って本試験を実施する。

1) http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf
2) http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html

本試験の開始に先立ち、研究責任医師は、本試験実施について、認定臨床研究審査委員会※1の意見を聴いた上で実施医療機関の管理者の承認を受け、厚生労働大臣に実施計画※2を提出しなければならない。

※1 JCOG 試験は、以下の認定臨床研究審査委員会へ申請する。
国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床研究審査委員会(認定番号 CRB3180008)

※2 実施計画「臨床研究法施行規則 第 39 条に定める様式第一による計画(省令様式第一)」を指す

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、研究責任医師、研究分担医師は認定臨床研究審査委員会の承認が得られ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。

説明する内容

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
認定臨床研究審査委員会の名称並びに当該委員会の苦情及び問合せを受け付けるための窓口の連絡先
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
5) プロトコール治療により期待される効果
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、治療関連死亡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。それの説明に加え、薬剤添付文書の最新版を入手し患者に手渡す(PMDA 医療用医薬品 情報検索 http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/)
7) プロトコール治療終了後の後治療も適切に行われること
8) 費用負担と補償
治療にかかる費用の説明、健康被害が発生した場合に受けることができる補償(一般診療での対処に準ずることなど)についての説明
9) 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
10) 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
11) 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」など施設訪問監査の受け入れに関する説明

12) 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

13) 人権保護
氏名などの個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること

14) 利益相反について

15) データの二次利用
JCOG の委員会が承認した場合に限り、本試験で得られたデータを国内や海外で二次利用（附随研究、メタアナリシスなど）可能性があること

16) 研究に関する情報公開の方法
当該臨床研究は jRCT※に記録され、公表されていること。また、臨床研究の結果についても jRCT において公表されること（※臨床研究法施行規則第 24 条第 1 項に規定する厚生労働省が整備するデータベース（Japan Registry of Clinical Trials） https://jrct.niph.go.jp/）

17) 質問の自由
研究責任医師、試験内容に関する相談窓口、試験の研究代表医師・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

18) 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

19) 附随研究（試料解析研究、バイオバンクを含む）用の検体採取について

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、付表の同意書を用いて患者本人による署名を得る。研究責任医師あるいは研究分担医師は同意書に、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。

なお、四肢障害などで署名することができない場合には、本人の同意の下で立会人（代筆者）からの署名を得ることを可とする。

同意書は 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。原本は診療録もしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

13.2.3. 同意後の問い合わせ、相談等に対する対応

登録後に患者やその家族から本試験に関する相談があった場合には、原則として当該患者の医療機関の研究者（研究責任医師あるいは研究分担医師）が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究事務局、研究代表医師、グループ事務局、グループ代表者、データセンター、運営事務局等と協議の上で対応する。

13.2.4. 同意撤回

試験参加の同意を得た後、患者本人から研究参加への同意を取り消す申し出があった場合、同意撤回とする。同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、プロトコール治療継続の拒否（下記①）とは区別する。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。

データセンターは②同意撤回の場合は、以降のプロトコールに従ったフォローアップの依頼を中止する。③の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該患者のデータをデータベースから削除する。

当該患者のフォローアップの依頼の中止および患者データ削除の手順は別途、手順書に定めることとし、それぞれの作業が完了したことを、当該研究代表医師、研究事務局に報告する。

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。

なお、医療機関によっては、文書として「同意撤回書」書式を作成することを求めることがあるが、同意撤回に際して文書による意志表明が必要とすることは、かえって同意撤回に対する心理的障壁を高める（同意撤回しにくくなる）ことになり、被験者保護の観点からはむしろ望ましくないと考えられることから、JCOG としては同意撤回には文書による意志表明は必須とせず、口頭による同意撤回を有効とし、「同意撤回書」書式は作成しない。

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、研究の内容に応じて以下の法令、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。

- 臨床研究法（平成 29 年法律第 16 号）
- 個人情報の保護に関する法律（平成 15 年法律第 57 号）
- ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）

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。

診療録番号、生年月日、イニシャル、登録番号

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

JCOG が利用する患者の個人情報等は、各種 CRF 等に医療機関の研究者が入力し、原則として JCOG Web Entry System、郵送、手渡し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個人情報等を含む各種 CRF 等に関する問い合わせのやりとりをする場合は、JCOG Web Entry System、郵送、手渡しのいずれかに限定する。電子メールによる問い合わせのやりとりをする際にはより匿名性の高い登録番号のみを用い、診療録番号やイニシャル等は用いてはならない。

13.3.3. 参加施設における試料・情報等の提供の記録の作成

各施設の研究責任医師は、登録患者の本試験に関する記録の作成を行う。厚生労働省令（臨床研究法施行規則第 53 条）で定める事項は以下のとおり。

- 臨床研究の対象者を特定する事項
- 臨床研究の対象者に対する診療及び検査に関する事項
- 臨床研究への参加に関する事項
- 上記のほか、臨床研究を実施するために必要な事項

13.3.4. 臨床研究で用いる原資料等

本試験で利用する臨床研究に関する原資料は、本試験の登録患者の、診療録（ワークシートなどを含む）、検査記録、診断に用いた画像、病理診断書、効果判定に用いた画像、同意文書を含む診断・治療に用いた全ての記録を指す（医療機関の規程で電子化した紙文書を原本とすることが認められている場合は電子化文書を原資料と扱う）。これらは、データセンター、運営事務局が実施するモニタリング（14.1.）・監査（14.2.）、

並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査の際に、直接閲覧に供する。

13.3.5. 試料・情報等の保管

本試験に関する登録患者の試料及び情報等は、「臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）第 53 条」に従って保管すること。参加施設における本試験に関する記録の保管期限、及び原資料の保管期限は臨床研究が終了した日から 5 年間とする。期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管することが推奨される。

なお、JCOG データセンターに収集したデータの保管期限は長期の追跡および二次的研究利用等の可能性を鑑み半永久的とする。また、試料・情報等の提供の記録として、プロトコール・モデル説明文書は JCOG データセンターにて半永久的に保管する。

13.3.6. 匿名化と対応表の管理

JCOG 試験では、患者氏名など単独で明らかに個人を特定できる情報は収集せず、登録番号や診療録番号等を用いて個人を識別している（匿名化）。患者氏名など単独で明らかに個人を特定できる情報と登録番号の対応表（「表」の形式とは限らない）は、各参加医療機関に存在すると位置づけられるため、登録患者の同定を確実にできるように参加医療機関の方針に従い適切に管理する。

13.3.7. 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（プロトコール審査委員会など）の審査を経て承認された場合に限り、国内や海外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。ただし、外部へのデータ提供（メタアナリシスなど）を行う場合は個人を特定できない形で行う。

データの二次利用を行った場合は、JCOG ホームページにてその旨を公開し、患者が拒否できる機会を保障する。

13.3.8. 安全管理責任体制

JCOG データセンターは、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、個人情報等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。

13.3.9. 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（研究責任医師、研究分担医師）とする。

13.3.10. 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中央病院 臨床研究支援部門

13.4. プロトコールの遵守

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、本プロトコールを遵守する。

13.5. 研究責任医師、実施医療機関の要件

13.5.1. 本試験における研究責任医師、実施医療機関の要件

本試験では実施医療機関の要件を以下のように定める。

研究責任医師は、本試験への参加に先立って「実施医療機関の要件確認シート」を JCOG 運営事務局を通じて研究代表医師に提出する。

表 13.5.1. 実施医療機関の要件確認シート

要件項目	要・不要の条件など
Ⅰ 研究責任医師の要件	
資格	不要
当該研究の技術の経験症例数	不要
その他	不要
Ⅱ 医療機関の要件	
診療科	不要
実施診療科の医師数	不要
病床数	不要
緊急手術の実施体制	要
救急体制	要（ 自施設で対応可能、または提携している病院を記載）
当該研究者等の利益相反状況の事実確認を行う体制がある	要
臨床研究の相談窓口	要
その他	不要

なお、以下の要件については必須とはしないが本試験を適正に実施する上で満たしていることが望ましい。

- 本試験を直接支援する CRC が存在する
- 事務手続きの施設内協力体制が存在する（事務的な各種手続きを円滑に行うための担当者または協力者が存在する）

13.6. 認定臨床研究審査委員会への申請および実施計画の届出

本試験の実施に際しては、本プロトコー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について、認定臨床研究審査委員会の承認、および各医療機関の管理者の研究実施許可を得なければならない。また、試験の開始に先立って、厚生労働大臣への実施計画※1 の提出、jRCT※2 への試験情報の公表を行わなければならない。研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への申請、実施計画の厚生労働大臣への提出、jRCT への登録に対して責任を負い、JCOG 運営事務局はこれらの各申請手続きを支援する。

※1 臨床研究法施行規則第 39 条第 1 項に規定する省令様式第一

※2 臨床研究法施行規則第 24 条第 1 項に規定する厚生労働省が整備するデータベース（Japan Registry of Clinical Trials） https://jrct.niph.go.jp/

13.6.1. 新規申請時の手続き

1）研究代表医師が行う手続き

＜初回申請から試験開始までの手続き＞

① JCOG プロトコール審査委員会によるプロトコールの審査・承認を受ける（ver. 1.0）。

② 研究代表医師は、本試験について以下の書類を作成し、これらを JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へ提出し、審査を依頼する。

- 新規審査依頼書（臨床研究に係る統一書式 2）
- 実施計画（省令様式第一）
- 研究計画書（本プロトコール）（疾病等発生時の対応を含む）
- 説明同意文書
- 医薬品等の概要を記載した書類（プロトコール治療として用いる薬剤の添付文書等）
- 研究分担医師リスト（臨床研究に係る統一書式 1）
- 利益相反管理基準（ガイダンス様式 A）、利益相反管理計画（ガイダンス様式 E）（13.8. 参照）
- その他作成した場合に提出する書類（JCOG プロトコール審査委員会審査資料、症例報告書の見本、医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者との資金提供に関する契約書（案））

③ 認定臨床研究審査委員会より提出された審査意見に対して必要に応じてプロトコール、説明文書等の修正を行う。

※ 認定臨床研究審査委員会で受けた指摘への対応：プロトコールもしくは説明文書の修正を要する場合は、その都度、データセンター長の了承を得て修正版（ver. 1.01、ver. 1.02、ver. 1.03・・・）を作成する。

④ JCOG 運営事務局は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、プロトコールおよび説明文書の表紙に認定臨床研究審査委員会の承認日と承認された版番号を記載し、JCOG ウェブサイトのプロトコールダウンロードページに掲載する。

⑤ 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書および②で提出した書類を用いて、自らが所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得るとともに、これらの書類を実施計画に記載された全ての参加医療機関の研究責任医師へ送付し、各参加医療機関の管理者の研究実施許可申請を依頼する。

⑥ JCOG 運営事務局は、実施計画に記載された全ての参加医療機関の管理者の許可が得られ、登録システムがオープン可能であることを確認した段階で、研究代表医師の監督のもと jRCT への登録申請を行う。登録事項の「研究の進捗状況」は「募集中」として登録する。

⑦ JCOG 運営事務局は、登録申請後、研究代表医師へ jRCT への登録が完了した旨を連絡する。研究代表医師は jRCT より実施計画を出力し、自身の印を押した上で厚生労働大臣（認定臨床研究審査委員会の所在地を管轄する地方厚生局。以下、同じ）へ実施計画、説明同意文書、認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書を提出する。提出後、研究代表医師は速やかにその旨を当該実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会に通知する。また、実施計画の提出について研究代表医師は速やかに自らが所属する医療機関の管理者に報告するとともに、その旨を実施計画に記載された全ての参加医療機関の研究責任医師と JCOG 運営事務局に情報提供する。

⑧ 研究代表医師は、地方厚生局への実施計画等の届出が受理され、jRCT のステータスが「登録申請中」から「登録公開」へ更新されたことを確認の後、JCOG 運営事務局へ「登録公開」となった旨を連絡する。JCOG 運営事務局は、JCOG データセンターの登録システムをオープンし、当該試験の研究グループに対して試験開始のアナウンスを行う。jRCT の登録公開日が本試験開始日となる。

初回申請後に参加施設を追加する場合の手続きは JCOG 運営事務局に問い合わせること。

「16.7. 実施医療機関」の変更（参加医療機関の追加、入れ替え）は、プロトコールの内容の変更に該当するため、「13.6.2. 試験開始後に実施計画の変更が生じる場合の手続き」に従って変更手続きを行う。

2）各参加医療機関の研究責任医師が行う手続き

各参加医療機関の研究責任医師は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、研究代表医師から受領した書類一式（認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書と認定臨床研究審査委員会への提出書類）を用いて、所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得る。研究責任医師は、管理者の研究実施許可が得られた後、速やかに当該医療機関の研究実施許可書のコピーをデータセンターへ送付する。

また、当該試験が臨床研究法上の特定臨床研究に該当する場合には、研究代表医師から実施計画を厚生労働大臣に提出した旨の情報提供を受けた研究責任医師は、速やかに、実施計画が提出されたことを所属する医療機関の管理者に報告する。

3）各参加医療機関での研究実施許可について

所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得る手順については、各医療機関の規定に従う。

医療機関の研究実施許可書のコピーを JCOG データセンターへ送付する際は、研究責任医師、施設コーディネーターのいずれかより送付すること。研究実施許可書の原本は施設コーディネーターが保管し、コピーは JCOG データセンターが保管する。

所属する医療機関が診療録番号等の個人情報の提供に制限を設けている場合、研究実施許可書のコピーを JCOG データセンターへ送付する際に、提供できない個人情報を伝えるとともに JCOG プライバシーポリシーに定められた「登録用 ID 番号と診療録番号の対応表」等の書類も送付する。

なお、認定臨床研究審査委員会にて承認された患者への説明同意文書は施設の連絡先やあらかじめ指定された選択項目以外の変更は認められない。プロトコールについても医療機関毎の内容変更は許容されないため全医療機関共通のプロトコールを用いる。もしプロトコールや説明同意文書の内容の変更が必要な場合は、全医療機関で用いるプロトコール、説明同意文書として変更を行うため、医療機関の管理者からプロトコール、説明同意文書本文の修正依頼があった場合は、研究代表医師、研究事務局に相談すること。

13.6.2. 試験開始後に研究計画の変更が生じる場合の手続き

1）研究代表医師が行う手続き

本試験の実施に際して、「13.6.1. 新規申請時の手続き」の＜初回申請から試験開始までの手続き＞より下

記(1)、(2)、(3)いずれかの変更が生じる場合は、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会への変更申請により、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。

認定臨床研究審査委員会への変更申請手続きは、「13.6.1.新規申請時の手続き」の＜初回申請から試験開始までの手続き＞②、③、④に準ずる。その結果、実施計画の変更がない場合は厚生労働大臣への届出は不要である。実施計画の変更が生じる場合は、厚生労働大臣への届出が必要となる。研究代表医師は実施計画の変更予定を知り得た場合、速やかに JCOG 運営事務局へ連絡すること。JCOG 運営事務局は認定臨床研究審査委員会への変更申請手続きおよび jRCT への変更登録を支援する。

(1) プロトコールまたは説明同意文書の内容を変更する場合(13.6.1.の改正・改訂にあたる場合)
(2) プロトコールまたは説明同意文書に変更は生じないが、実施計画(jRCT 登録内容)を変更する場合
(3) 利益相反管理基準または利益相反管理計画を変更する場合

厚生労働大臣への実施計画(jRCT 登録内容)の変更届出は研究の進捗状況の変更を除いて変更前に行う必要があるため、研究代表医師は、各参加医療機関での研究責任医師や研究分担医師の交替を含め、必ず事前に研究代表医師および JCOG 運営事務局に変更の連絡を行うよう周知する。また、周知すべき変更事項があれば速やかに他の研究責任医師に情報提供する。

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会から意見を述べられた場合には、速やかに、その意見の内容について、自らが所属する実施医療機関の管理者に対し報告を行うとともに、これを他の研究責任医師に対し情報提供する。

＜変更前に認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合の手続き＞

1. 実施計画の変更

上記(1)、(2)、(3)いずれかの変更について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた後、実施計画(jRCT 登録内容)に変更が生じる場合、JCOG 運営事務局は研究代表医師の監督のもと jRCT に変更内容を入力する。また、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。あらかじめ定めた変更内容の発効日以降は、変更内容に従って当該臨床研究を実施する。

- 実施計画事項変更届書(省令様式第二)
- 変更後の実施計画(jRCT の変更内容を出力したもの)
- 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書

※ 参加施設の入れ替えにより JCOG 協力施設へ移行する施設について:
協力施設への移行前に患者登録がなかった施設については、研究代表医師は実施計画の変更届出を行うことにより実施医療機関から除くこと。

＜変更後に認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合の手続き＞

1. 進捗状況の変更

(2)実施計画(jRCT 登録内容)の変更のうち、「3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項 (2)特定臨床研究の進捗状況」の変更は、変更後遅滞なく行う。この場合、研究代表医師の監督のもと JCOG 運営事務局にて jRCT の「研究の進捗状況」を変更入力し、登録する。その後、研究代表医師は速やかに認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う。認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

- 実施計画事項変更届書(省令様式第二)
- 変更後の実施計画(jRCT の変更内容を出力したもの)
- 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書

2. 第 1 症例登録後の実施計画の変更

初回申請時は、実施計画の「第 1 症例登録日」を空欄で提出している。第 1 症例登録後遅滞なく、実施計画の変更を行うこと。この場合、JCOG 運営事務局は研究代表医師の監督のもと jRCT の「第 1 症例登録日」を入力し、登録する。その後、研究代表医師は速やかに認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う。認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

- 実施計画事項変更届書(省令様式第二)
- 変更後の実施計画(jRCT の変更内容を出力したもの)
- 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書

3. 厚生労働省令で定める軽微な変更（認定臨床研究審査委員会への変更申請は不要）

研究代表医師は、実施計画および jRCT の登録について以下の軽微な変更をしたときは、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く必要はなく、その変更の日から 10 日以内に、変更内容を認定臨床研究審査委員会に通知する。また、厚生労働大臣へ届書（省令様式第三）を提出する。

臨床研究法施行規則第 42 条 実施計画の軽微な変更の範囲

- 特定臨床研究に従事する者の氏名の変更であって、特定臨床研究を従事する者の変更を伴わないもの
- 地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更

2）各参加医療機関の研究責任医師が行う手続き

実施計画の「（4）多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等」の自身が所属する医療機関に該当する部分について変更が生じる場合は、必ず変更前に研究代表医師および JCOG 運営事務局へ予定される変更内容を伝えること。研究責任医師は、変更内容に応じて、機関要件確認書を確認し、利益相反に関する書類、研究分担医師リスト等の認定臨床研究審査委員会への提出書類を作成した上で、研究代表医師および JCOG 運営事務局に連絡する。

なお、自身が所属する医療機関に関する最新の実施計画の記載内容（jRCT 登録内容と同じ）は、jRCT ウェブサイト（https://jrct.niph.go.jp/）にて確認すること。

13.6.3. 研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認（定期報告）

研究代表医師は、当該臨床研究の実施状況について、研究の進捗状況や有害事象の発生状況、利益相反管理（13.8.1.⑱参照）等に関する定期報告を、自らの所属する医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、1 年ごとに、当該期間満了後 2 か月以内に行う。

認定臨床研究審査委員会に報告を行ったときは、研究代表医師はその旨を、速やかに他の参加医療機関の研究責任医師に情報提供する。情報を受けた研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を所属する医療機関の管理者に報告する。

なお、当該試験が臨床研究法上の特定臨床研究に該当する場合には、研究代表医師は特定臨床研究の実施状況について、厚生労働大臣に報告する。認定臨床研究審査委員会への定期報告より、当該特定臨床研究の継続の適否についての結果を得た日から起算して 1 か月以内に報告を行う。報告は別紙様式 3※を厚生労働大臣に提出して行う。

※ 臨床研究法施行規則の施行等について（平成 30 年 2 月 28 日医政経発 0228 第 1 号 厚生労働省医政局経済課長・医政研発 0228 第 1 号 同研究開発振興課長通知）

13.7. プロトコールの内容変更について

13.7.1. 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、変更内容の認定臨床研究審査委員会への提出、厚生労働大臣への報告（13.6.2.参照）に先だって「プロトコール改訂申請」を効果・安全性評価委員会事務局に提出し手続きを進めなければならない。

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・安全性評価委員会事務局長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。効果・安全性評価委員会事務局長により改正と分類された場合には、効果・安全性評価委員会による審査が行われる。改訂と分類された場合には、効果・安全性評価委員会事務局長が確認書を発行し、効果・安全性評価委員会による審査は行われない。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。定義と取り扱いは以下のとおり。

なお、プロトコールまたは説明同意文書の改正・改訂を行った場合、研究代表医師は速やかに最新のプロトコールまたは説明同意文書を当該臨床研究に従事する者に配布する。当該臨床研究に従事する者は改正・改訂の発効日以降、常に最新のプロトコールに従って試験を実施すること。

1）改正（Amendment）

i）試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がある、ii）試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼす、iii）試験の実施体制に本質的な影響を及ぼす、のうち 1 つ以上に該当するプロトコールの部分的変更。

改正によるプロトコールと説明同意文書の版番号のバージョンアップは 2.0.0、3.0.0、4.0.0・・・のように示す。

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とデータセンター長の承認が必要である。

効果・安全性評価委員会事務局長により「改正」と分類された場合には、認定臨床研究審査委員会の審査に先だって、効果・安全性評価委員会による変更内容の審査が行われる。効果・安全性評価委員会でプロトコール改正が承認された後に、JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へプロトコール変更申請を行う(この時点で版番号は ver. 2.0.0、3.0.0、4.0.0・・・とする)。その後、認定臨床研究審査委員会で受けた審査意見に基づきプロトコール内容を変更した場合の版番号は、ver. 2.0.1、ver. 2.0.2・・・とする。認定臨床研究審査委員会でプロトコール内容が変更された場合、効果・安全性評価委員会に変更内容を報告するものの原則として効果・安全性評価委員会による再審査は行わない。認定臨床研究審査委員会でプロトコール変更が承認されたら、地方厚生局へ実施計画の変更届を提出するとともに、プロトコールのカバーページに効果・安全性評価委員会および臨床研究審査委員会の承認日を記載する。

認定臨床研究審査委員会の承認後、改正内容につき各医療機関の管理者の許可を得る。許可が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の管理者の許可書のコピーをデータセンターへ送付する。全医療機関の管理者の許可が得られた後、プロトコール変更内容を発効する(この間、特に必要がなければ患者登録は停止しない)。実際の発効日については、JCOG 運営事務局よりアナウンスされ、発効日以降、全参加施設は認定臨床研究審査委員会で承認された改訂内容に従って試験を実施する。

なお、発効日までは変更前の version のプロトコールに従って登録患者の治療・評価を実施するが、治療変更規準の不備等、変更前のプロトコールの内容では患者の安全性が脅かされる場合には、治療中の患者の安全性を高めるためのプロトコール逸脱を許容する。プロトコール逸脱を行った場合には、そのことをモニタリングレポートにリストアップする。

2)改訂(Revision)

i)試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がない、ii)試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさない、iii)試験の実施体制に本質的な影響を及ぼさない、のすべてを満たすプロトコールの変更。誤記または施設固有の情報に関する変更等によるプロトコールの変更、プロトコールの変更を伴わない各施設固有の情報に関する変更(実施計画や jRCT 登録内容の変更)および各施設の利益相反に関する変更等を含む。原則として「改訂」の際には患者登録の一時停止は行わない。

改訂によるプロトコールと説明同意文書の版番号のバージョンアップは 1.1.0、1.2.0、1.3.0・・・のように示す。

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とデータセンター長の承認が必要である。

効果・安全性評価委員会事務局長により「改訂」と分類された場合は、効果・安全性評価委員会事務局長が確認書を発行し、効果・安全性評価委員会による変更内容の審査は行わず、JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へプロトコール変更申請を行う(この時点で版番号は ver. 1.1.0、1.2.0、1.3.0・・・とする)。認定臨床研究審査委員会で受けた指摘に基づきプロトコール内容を変更した場合は、ver. 1.1.1、ver. 1.1.2・・・とする。認定臨床研究審査委員会でプロトコール変更が承認されたら、地方厚生局へ実施計画の変更届を提出するとともに、プロトコールのカバーページに臨床研究審査委員会の承認日を記載する。

プロトコール変更内容の発効日は特別な事情がない限りは認定臨床研究審査委員会の承認日の 2 週間後とする。発効日は地方厚生局への実施計画の変更届提出より後の日付となる。

実際の発効日については、JCOG 運営事務局よりアナウンスされ、発効日以降、全参加施設は認定臨床研究審査委員会で承認された改訂内容に従って試験を実施する。

この際、各医療機関では認定臨床研究審査委員会の承認日以降、発効日までに管理者の許可を得ること。この際、プロトコール改訂については、医療機関の管理者への報告をもって許可とする手順なども考えられるが、管理者の許可を得る手順については各医療機関の規程に従う。プロトコール改訂については、上記の期間内に許可が得られることを試験開始前に医療機関で確認し、難しい場合には JCOG 運営事務局に連絡すること。各医療機関の管理者への報告書や許可書はデータセンターへ送付する必要はないが、施設訪問監査の際に確認されるので原本は施設コーディネーターが保管する。

なお、発効日までは変更前の version のプロトコールに従って登録患者の治療・評価を実施するが、治療変更規準の不備等、変更前のプロトコールの内容では患者の安全性が脅かされる場合には、治療中の患者の安全性を高めるためのプロトコール逸脱を許容する。プロトコール逸脱を行った場合には、そのことをモニタリングレポートにリストアップする。

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、研究代表医師/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。
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。

13.7.2. プロトコール改正/改訂時の患者説明・再同意

試験の内容に変更があった場合には、研究責任医師、研究分担医師は登録患者に対し適切な説明(改訂によるプロトコール治療やフォローアップ等の対応について)を行うこと。また、認定臨床研究審査委員会から、文書での登録患者の再同意が必要との意見が出された場合には、あらためて文書で同意を得ること。

13.8. JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)について

13.8.1. 本試験に関わる COI 管理について

本試験に関わる COI は、「臨床研究法における利益相反管理ガイダンス」(平成 30 年 3 月 2 日医政発 0302 第 1 号 厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)※(以下、ガイダンス)に従い以下のように管理する。

※ http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html

COI 管理に用いる書式は、ガイダンスの最新版の書式を用いること。

- 利益相反管理基準:様式 A
- 関係企業等報告書:様式 B
- 研究者利益相反自己申告書:様式 C
- 利益相反状況確認報告書:様式 D
- 利益相反管理計画:様式 E

1)新規申請時の手続き

利益相反管理基準

① 臨床研究法に従うすべての JCOG 試験では、ガイダンスに従い利益相反管理基準(様式 A)を採用する。

利益相反の確認依頼

② JCOG 運営事務局は、プロトコール一次審査が開始された時点で、プロトコール治療として規定されている医薬品、医療機器(6.1.参照)の情報から、利益相反管理を要する本試験と関わりのある企業等を同定し、様式 B に当該企業とのかかわりを記入し、研究代表医師に記入内容の正確性の確認を依頼する。

③ 研究代表医師は、JCOG 運営事務局より受領した様式 B の記載内容を確認した上で、各参加施設の施設研究責任者および施設コーディネーターに様式一式を送付し、様式 B の記載内容の確認、様式 C の作成、様式 E の作成を依頼する。なお、「実施計画」の「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」に該当する者にも、研究代表医師から様式一式を送付し、様式 C および様式 E の作成を依頼する。

利益相反の確認(参加施設)

④ 各参加施設の施設研究責任者または施設コーディネーターは、本試験に関わる研究責任医師、研究分担医師、研究支援者を JCOG Web Entry System で登録する。JCOG Web Entry System で登録した研究責任医師、研究分担医師が本試験の利益相反申告者となる。

⑤ 施設コーディネーターは本試験の研究責任医師に対して、研究代表医師から受領した様式 B の記載内容の確認、様式 C の作成、様式 E の作成を依頼し、以降の同施設内の利益相反管理の取りまとめは研究責任医師が行うものとする。

⑥ 研究責任医師は、研究代表医師から受領した様式のうち、様式 B の Q2 から Q5 で該当する項目がないかどうか確認し、申告事項がある場合は 1 週間以内に JCOG 運営事務局を通じて研究代表医師に通知する。

⑦ 研究責任医師は、様式 C の【研究者利益相反自己申告書(様式 C)が必要な者】※の欄に、JCOG Web Entry System で登録した研究責任医師、研究分担医師の情報を入力し、研究分担医師に様式 C の作成を依頼する。

※ 様式 C に入力した情報は様式 E に自動入力される。この入力情報は、様式 E とともに認定臨床研究審査委員会に提出する「研究分担医師リスト」(臨床研究法 統一書式 1)に記載されている医師の情報と一致しなければならず、一致しない医師は本試験に関わることができない。よって、【研究者利益相反自己申告書(様式 C)が必要な者】※の欄に入力する際は、JCOG Web Entry System で「研究分担医師リスト」をダウンロードし、「研究分担医師リスト」に記載されている医師のうち、本試験の研究責任医師と研究分担医師にする者を漏れなく入力すること。ダウンロードした「研究分担医師リスト」の情報が本試験に関わる医師と一致していない場合は、JCOG Web Entry System で登録情報を更新し、最新の情報が反映された「研究分担医師リスト」を改めてダウンロードして用いること。

⑧ 研究責任医師および研究分担医師は、様式 C に予め記載された企業等との関係について必要事項を記入し、所属する医療機関の利益相反確認部署に様式 C を提出する。その際、研究責任医師は併せて様式 A を提出する。

⑨ 研究責任医師は、所属する医療機関から自らと研究分担医師の利益相反の確認結果(様式 D)の提供を受ける。

⑩ 研究責任医師は、様式 A、様式 B、および、自らとすべての研究分担医師の様式 D の内容を確認して様式 E を作成し、様式 E と⑦でダウンロードした「研究分担医師リスト」を JCOG 運営事務局を通じて研究代表医師に通知する。

利益相反の確認(参加施設外)

⑪ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、研究代表医師から受領した様式のうち、様式 C に予め記載された企業等との関係について必要事項を記入し、所属機関の利益相反確認部署に様式 A および様式 C を提出する。

⑫ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、所属機関から確認結果(様式 D)の提供を受ける。

⑬ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、様式 A、様式 D の内容を確認し、様式 E を作成して、様式 E を JCOG 運営事務局を通じて研究代表医師に通知する。

プロトコール、説明文書への利益相反の記載

⑭ 研究代表医師および JCOG 運営事務局は様式 A および各参加施設から受領した様式 E の内容を確認し、必要に応じてプロトコールおよび説明文書に、本試験と医薬品等製造販売業者等との利益相反(研究 COI)について正確に記載する。なお、本試験の利益相反申告者と医薬品等製造販売業者等との利益相反(個人 COI)は、経時的に変わり得るため、個人 COI はプロトコールおよび説明文書には記載せず、JCOG ウェブサイトにて公開して随時情報を更新する。

認定臨床研究審査委員会の審査

⑮ 研究代表医師はすべての施設の様式 E および「研究分担医師リスト」を取りまとめて認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

2)試験開始後に新たに企業等との関与が生じた場合の手続き

⑯ 試験開始後に本試験に新たに企業等との関与(研究 COI)が生じた場合

a. 様式 B の Q1 に記載すべき本試験に関わりのある企業等に変更が生じた場合、②から⑮の手続きを繰り返す。ただし、④、⑤の施設研究責任者および施設コーディネーターの役割は、各施設の研究責任医師が担うものとする。プロトコールおよび説明文書に新たに研究 COI を追記する必要がある場合は、プロトコール改訂(13.6.1.参照)を行ってから認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

b. 様式 B の Q2 から Q5 に変更が生じた場合、変更の影響が及ぶ参加施設の研究責任医師は様式 B の該当箇所の記載を変更し、様式 E を更新して研究代表医師および JCOG 運営事務局に送付する。様式 E の送付を受けた研究代表医師は、必要に応じてプロトコール改訂を行い(13.6.1.参照)、認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

⑰ 試験開始後に利益相反申告者に新たに企業等との関与(個人 COI)が生じた場合
利益相反申告者は、⑧から⑩または⑫から⑭の手続きを繰り返す。ただし、様式 E に変更がない場合は、これらの手続きは各施設で行うものの、研究代表医師および JCOG 運営事務局への送付は

行わない。変更後の様式 E の送付を受けた研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。また、JCOG ウェブサイトにて個人 COI を公開する。

3)定期報告時の手続き

⑱ 研究代表医師は、研究 COI と個人 COI に変更がないか、定期報告時期に年に一度確認し、認定臨床研究審査委員会に報告する。

13.8.2. 本試験と関わりのある企業等との COI(研究 COI)について

本試験と、プロトコール治療として規定されている医薬品等(6.1.参照)を製造販売する企業との利益相反について開示すべき利益相反はない。

13.8.3. JCOG 各種委員会、JCOG データセンター/運営事務局スタッフの COI について

本試験に関わる JCOG 各種委員会の委員や事務局、JCOG データセンター/運営事務局スタッフの COI については、臨床研究法の管理基準に準じて JCOG 利益相反委員会が管理する。

13.9. 補償について

本試験は臨床研究法施行前から継続して実施する試験であるため、「臨床研究法の施行等に関するQ&Aについて(その1)」(平成 30 年 3 月 13 日厚生労働省医政局研究開発振興課事務連絡)に従い、補償保険への加入は行わない。

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、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

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、研究代表医師、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。研究代表医師、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。

13.11. 本試験に関する情報公開

本試験の概要、進捗状況、主な結果は JCOG ウェブサイト(www.jcog.jp)、jRCT(https://jrct.niph.go.jp/)で公開する。

14.モニタリングと監査

14.1. 定期モニタリング

本試験では、試験が安全に、かつ本プロトコールに従って実施されていること、データが正確に収集されていることを確保する目的とした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 の入力データに基づく中央モニタリングとし、原則として年 2 回実施する。定期モニタリングの具体的な手順は、別途「モニタリング計画書」に示す。

データセンターは、中央モニタリングの結果をまとめた「モニタリングレポート」を、研究代表医師/研究事務局、研究責任医師に提出する。あわせて、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。

モニタリングレポートは、実施計画を提出した日から起算して 1 年ごとに実施する定期報告の資料となる。

14.1.1. モニタリングの項目

① 登録状況:登録数ー累積/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 プロトコール治療中/治療終了の別、中止/終了理由:群/施設
⑤ プロトコール逸脱: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、無再発生存期間、無膀胱内再発期間、無膀胱内以外再発期間:二次登録全例
⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点(臨床研究法に従う試験:不適合の発生状況およびその後の対応、補償の対象となった件数、臨床研究法第 13 条に基づく疾病等報告件数)

14.1.2. 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。これは、解析対象集団設定の観点から設定した区分である。

なお、臨床研究法に従う試験においては、「99)違反登録」を臨床研究法における「重大な不適合」と扱い、研究代表医師が状況を把握次第速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。不適合の管理については、14.3.参照。

9)登録時不適格は臨床研究法上の「不適合」に相当するため、定期報告をもって実施医療機関の管理者に報告される。

2)事後不適格は、後述するように研究計画書の不遵守には該当しないことから、臨床研究法上の「不適合」と扱わない。

1)適格

プロトコー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ー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。プロトコール治療中止となった。
② 早期胃癌が対象の試験で、登録後に血便がみられ 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、プロトコー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

プロトコー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。

14.1.3. プロトコール逸脱・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ールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

モニタリングに際しては、あらかじめ、または試験開始後にデータセンターと研究代表医師/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。データセンターと研究代表医師/研究事務局間で取り決めた逸脱の許容範囲は、プロトコールやモニタリングレポートに記載されたもの以外は、試験実施中に定期モニタリングを経て変更されていく可能性があるため、モニタリング計画書本文内ではなく補足資料中に記載し、モニタリング計画書には「別途、許容範囲を定める」と記載することとする。

1)違反 violation

担当医/施設に原因があっ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ール規定からの逸脱を「違反」とする。臨床研究法に従う試験においては「重大な不適合」と扱い、研究代表医師が状況を把握次第速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。

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。特定の逸脱が多くみ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。

臨床研究法における「不適合」に相当するため、定期報告をもって実施医療機関の管理者報告される。「重大な不適合」とはしない。

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ー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み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ールの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコー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、プロトコー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、または研究代表医師/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ールからの逸脱。臨床研究法における「不適合」とはしない。

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

本試験では、臨床研究における信頼性の確保および臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料・情報の信頼性を確保するために施設訪問監査を行う。

施設訪問監査は、研究代表医師が指名する監査担当者が実施医療機関を訪問し、医療機関の承認文書の確認、施設研究分担医師リストの確認、説明・同意文書の確認、CRF の入力データと診療録との照合(原資料の直接閲覧)などを行う。施設訪問監査の具体的な手順は別途手順書に定める。

監査担当者は、監査結果をまとめた「監査報告書」を、研究代表医師/研究事務局、研究責任医師に報告する。あわせて、グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、JCOG 代表者に報告する。必要に応じて当該グループの研究責任医師や JCOG 運営委員会にも報告する。

14.2.1. 監査の項目

施設訪問監査に際しては以下の項目を原資料の直接閲覧により確認する。

＜研究単位の確認項目＞

- 医療機関の管理者の承認書類(初回の承認書、改訂の承認書、年次報告の承認書/報告書を含む)
- プロトコールの管理状況
- 説明文書・同意書の内容

＜患者単位の確認項目＞

- 患者の同意(同意書の有無、署名、同意日)
- 登録前必須検査の実施、登録適格性(適格規準・除外規準)
- 報告データの正確性
  - 治療前、治療経過(プロトコール治療)
  - 各種検査結果(画像診断レポート、病理診断レポートを含む)
  - 検査日、効果判定、有害事象、生存または死亡の情報、その他の報告データの正確性

＜その他の確認項目＞

- 研究不正(虚偽報告、捏造あるいは改竄などの可能性)の有無
- 前回監査において指摘された事項の改善状況

14.2.2. 監査で重大な不適合が判明した際の認定臨床研究審査委員会への報告

研究代表医師/研究事務局は、施設訪問監査の結果「重大な不適合(14.3.2. 参照)」に相当する可能性がある判断した場合、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。

14.3. 不適合の管理

14.3.1. 不適合

臨床研究法における不適合とは「臨床研究が臨床研究法施行規則または研究計画書に適合していない状態」を指し、「臨床研究法施行規則の施行等について(平成 30 年 2 月 28 日)」において、「規則、研究計画書、手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等」が事例として挙げられている。

研究責任医師は、臨床研究が不適合であると知った場合には、実施医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師/研究事務局に通知する。

中央モニタリング、監査の実施以前に、施設で不適合(重大な不適合であるか否かを問わず)であることが判明した場合には、研究責任医師は速やかに研究代表医師/研究事務局、JCOG データセンターに報告する。

「14.1.3.2) 逸脱」は臨床研究法における「不適合」に相当するが、14.1.3.2)に記載したとおり、定期報告のタイミングで定期報告書を実施医療機関の管理者に提出することにより報告を行う。

研究責任医師の異動に伴うプロトコールおよび実施計画の変更には、認定臨床研究審査委員会の審査と厚生労働大臣への実施計画の届出が必要であるため、一連の手続きが完了するまでには一定期間を要する。また、異動直前まで異動が公表されない場合もあるため、異動前に変更手続きを完了することは困難な場合も多い。そのため、異動によって研究責任医師が一定期間不在となったとしても、研究分担医師によって研究管理体制が維持されており、生存中の登録患者の診療体制が確保されている場合には、本試験では「不適合」には該当しない。

14.3.2. 重大な不適合

重大な不適合とは、臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。JCOG 試験における「重大な不適合」の例を以下に示す。これらの重大な不適合に相当する可能性がある場合には、研究代表医師/研究事務局は状況を把握次第速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。

1)適格性に関する重大な不適合

違反登録

- 適格規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した
- 必要なインフォームド・コンセントを行わずに患者登録をし、プロトコール治療を実施した
- 適格性を判断するための原資料が確認できない(同意書の紛失も含む)

2)プロトコール違反

登録患者のリスク増大に影響がある違反、または試験結果の信頼性に影響を及ぼす違反

- 重大な適格規準・除外規準違反
- 患者の安全性を脅かす中止規準違反
- 重大な併用禁止薬違反・禁止併用療法等の不遵守
- 故意または系統的なプロトコール規定の不遵守など

3)その他の重大な不適合

- 認定臨床研究審査委員会の承認前または実施医療機関の管理者の承認前に研究を実施した
- 試験継続意思に影響を及ぼす可能性がある情報を提供せずに試験を継続した
- 研究不正(データの捏造、データの改竄等)と判断されるもの
- 個人情報の漏洩または人権侵害により登録患者への重大な影響が認められるもの

15.特記事項

本試験では、病理中央診断や腫瘍縮小効果の施設外判定は行わない。

15.1. 附随研究

本試験の登録患者を対象として、登録時に血液を採取、手術時に腫瘍凍結組織およびホルマリン固定パラフィン包埋組織を採取し、遺伝子変異・融合解析、タンパク発現解析、遺伝子多型解析を行い、上部尿路癌における予後予測マーカーを同定する研究を予定している。

15.2. JCOG-バイオバンク・ジャパン(BBJ)連携バイオバンク

本試験は、全 JCOG 試験共通のプロトコールに基づく JCOG-BBJ 連携バイオバンクでの血液試料(DNA・血漿)のバンキング(以下、「共通バンキング」と呼ぶ)に参加する。

対象:本試験への参加に同意した患者のうち、共通バンキングへの同意が得られた患者

試料:

1)全血

採血は、原則として本試験のプロトコール治療開始前に行う。ただし、プロトコール治療開始後の採血も許容する。JCOG-BBJ 連携バイオバンクの共通バンキング専用の EDTANa 入り採血管(血算用)を用いて 7 mL×2 本(計 14 mL)の静脈血を採血し、試料搬送・処理業者に手渡すまで各施設で 4℃にて保管する(詳細は「JCOG-バイオバンク・ジャパン連携バイオバンク実施計画書」参照)。

2)病理組織

手術や生検・臨床検査等の日常診療における保存病理組織も将来の試料解析研究で使用され得るものの、研究によって必要な病理組織の種類、標本作製方法および組織量は異なり、前向きに一定の方法で病理組織をバンキングすることが効率的であるとのコンセンサスは必ずしも得られていない。さらに保存病理組織から薄切した標本を長期保存する場合、試料が劣化(DNA が断片化)するとの意見もある。従って、診療後の保存病理組織利用に関する同意はバンキングへの同意時に得ておくこととするが、実際の収集は、個別に実施計画書を作成し、研究内容に最も適した手順を実施計画書に定めた上で開始する。

16.研究組織

本章の内容変更はプロトコール改正(Amendment)ではなく、改訂(Revision)とみなす。

臨床研究法に従う試験においては、本章で定める研究者に変更がある場合には事前に「研究実施計画」の変更を行うこと。

16.1. 本試験の主たる研究班(資金源)

- 国立がん研究センター研究開発費 26-A-4 主任研究者:飛内賢正
  「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班
- 国立がん研究センター研究開発費 29-A-3 研究代表者:大江 裕一郎
  「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班
- 国立がん研究センター研究開発費 2020-J-3 研究代表者:大江 裕一郎
  「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班
- 日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業 18ck0106437h0001
  研究開発代表者 荒井 陽一(宮城県立がんセンター)
  「上部尿路癌術後の膀胱内再発予防における標準治療法の確立と予後予測マーカーの開発」
- 日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業 19ck0106437h0002
  研究開発代表者 荒井 陽一(宮城県立がんセンター)
  「上部尿路癌術後の膀胱内再発予防における標準治療法の確立と予後予測マーカーの開発」
- 日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業 20ck0106437h0003
  研究開発代表者 荒井 陽一(宮城県立がんセンター)
  「上部尿路癌術後の膀胱内再発予防における標準治療法の確立と予後予測マーカーの開発」

16.2. JCOG(Japan Clinical Oncology Group:日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOG は、国立がん研究センター研究開発費、日本医療研究開発機構研究費を主体とする公的研究費によって助成される研究班のうち、JCOG ポリシー(http://www.jcog.jp/)に従って国立がん研究センター中央病院臨床研究支援部門による研究の直接支援を受ける研究班からなる多施設共同臨床研究グループである。

本研究は JCOG の研究組織を用い、JCOG 運営委員会の定める諸規定に従って行われる。

16.3. JCOG 代表者

大江 裕一郎　　国立がん研究センター中央病院

16.4. 研究グループとグループ代表者

JCOG 泌尿器科腫瘍グループ

グループ代表者:西山 博之

筑波大学大学院医学研究科 泌尿器科

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

グループ事務局:河原 貴史

筑波大学医学医療系 泌尿器外科

〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1

16.5. 研究代表者(研究代表医師)

伊藤 明宏

東北大学病院 泌尿器科

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

16.6. 研究事務局

伊藤 明宏

東北大学病院 泌尿器科

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

16.7. 実施医療機関

	実施医療機関	診療科	研究責任医師	年間登録数見込み
○	北海道大学病院	泌尿器科	篠原 信雄	2
○	札幌医科大学附属病院	泌尿器科	舛森 直哉	2
○	社会福祉法人函館厚生院函館五稜郭病院	泌尿器科	髙橋 敦	1
○	弘前大学医学部附属病院	泌尿器科	橋本 安弘	1
○	東北大学病院	泌尿器科	伊藤 明宏	3
○	宮城県立がんセンター	泌尿器科	安達 尚宣	1
○	秋田大学医学部附属病院	泌尿器科	成田 伸太郎	1
○	国立大学法人山形大学医学部附属病院	泌尿器科	土谷 順彦	2
○	筑波大学附属病院	腎泌尿器外科	西山 博之	1
○	防衛医科大学校病院	泌尿器科	伊藤 敬一	1
○	国立研究開発法人国立がん研究センター東病院	泌尿器・後腹膜腫瘍科	増田 均	3
○	国立大学法人千葉大学医学部附属病院	泌尿器科	市川 智彦	2
○	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院	泌尿器・後腹膜腫瘍科	松井 喜之	3
○	東京慈恵会医科大学附属病院	泌尿器科	木村 高弘	3
○	公立大学法人横浜市立大学附属市民総合医療センター	泌尿器・腎移植科	上村 博司	1
○	新潟県立がんセンター新潟病院	泌尿器科	谷川 俊貴	2
○	新潟大学医歯学総合病院	泌尿器科	冨田 善彦	1
○	国立大学法人富山大学附属病院	泌尿器科	北村 寛	*
○	山梨大学医学部附属病院	泌尿器科	三井 貴彦	3
○	国立大学法人信州大学医学部附属病院	泌尿器科	石塚 修	1
○	静岡県立総合病院	泌尿器科	吉村 耕治	*
○	浜松医科大学医学部附属病院	泌尿器科	三宅 秀明	*
○	静岡県立静岡がんセンター	泌尿器科	庭川 要	1
○	愛知県がんセンター	泌尿器科部	小島 崇宏	*
○	名古屋大学医学部附属病院	泌尿器科	加藤 真史	1
○	国立大学法人三重大学医学部附属病院	腎泌尿器外科	井上 貴博	2
○	国立大学法人京都大学医学部附属病院	泌尿器科	小林 恭	1
○	大阪大学医学部附属病院	泌尿器科	河嶋 厚成	3
○	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター	泌尿器科	西村 和郎	2
○	神戸大学医学部附属病院	泌尿器科	藤澤 正人	3
○	奈良県立医科大学附属病院	泌尿器科	三宅 牧人	2
○	鳥取大学医学部附属病院	泌尿器科	武中 篤	2
○	島根大学医学部附属病院	泌尿器科	和田 耕一郎	3
○	岡山大学病院	泌尿器科	荒木 元朗	*
○	山口大学医学部附属病院	泌尿器科	白石 晃司	2
○	香川大学医学部附属病院	泌尿器・副腎・腎移植外科	杉元 幹史	2
○	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター	泌尿器科	橋根 勝義	2
○	久留米大学病院	泌尿器科	井川 掌	1
○	九州大学病院	泌尿器・前立腺・腎臓・副腎外科	江藤 正俊	3
○	医療法人原三信病院	泌尿器科	横溝 晃	3
○	熊本大学病院	泌尿器科	神波 大己	3
○	大分大学医学部附属病院	腎臓外科・泌尿器科	秦 聡孝	1
○	宮崎大学医学部附属病院	泌尿器科	賀本 敏行	2
○	鹿児島大学病院	泌尿器科	榎田 英樹	2

計 74-80 人(試験開始時)

16.8. JCOG プロトコール審査委員会

本プロトコールは参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG プロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。(委員の構成はウェブサイト参照 http://www.jcog.jp/basic/org/committee/protocol.html)

連絡先:プロトコール審査委員会事務局

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

16.9. JCOG 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視(有害事象報告、中間解析審査、モニタリングレポート審査、プロトコール改訂審査など)を受ける。ただし、本試験を実施する研究グループの委員は、本試験の審査には直接加わらない。(委員の構成はウェブサイト参照 http://www.jcog.jp/basic/org/committee/jury.html)

連絡先:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

16.10. JCOG 監査委員会

研究期間中は監査委員会による施設訪問監査を受ける。

(委員の構成はウェブサイト参照 http://www.jcog.jp/basic/org/committee/audit.html)

連絡先:JCOG 監査委員会事務局

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

16.11. JCOG 利益相反委員会

研究期間中は、本試験に関わる JCOG 研究者は利益相反委員会による管理を受ける。

(委員の構成はウェブサイト参照 http://www.jcog.jp/basic/org/committee/coi.html)

連絡先:JCOG 利益相反委員会事務局

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

16.12. データセンター/運営事務局

JCOG データセンター

データセンター長 福田 治彦

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

JCOG 運営事務局

運営事務局長 中村 健一

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

公式ウェブサイト http://www.jcog.jp/

16.12.1. データマネジメント担当責任者

データマネジメント担当機関		JCOGデータセンター
データマネジメント担当責任者	氏名	加幡 晴美
	e-Rad番号	40543442
	所属部署	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門

16.12.2. モニタリング担当責任者

モニタリング担当機関		JCOGデータセンター
モニタリング担当責任者	氏名	福田 治彦
	e-Rad番号	70263390
	所属部署	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門

16.12.3. 監査担当責任者

監査担当機関		JCOG運営事務局
監査担当責任者	氏名	中村 健一
	e-Rad番号	40543533
	所属部署	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門

16.12.4. 統計解析担当責任者

統計解析担当機関		JCOGデータセンター
統計解析担当責任者	氏名	柴田 大朗
	e-Rad番号	80415512
	所属部署	国立がん研究センター研究支援センター 生物統計部/ 中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部 生物統計室

16.12.5. 研究・開発計画支援担当者

研究・開発計画支援担当機関		JCOG運営事務局
研究・開発計画支援担当者	氏名	片岡 智子
	e-Rad番号	70569863
	所属部署	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門

16.12.6. 調整管理実務担当者

調整・管理実務担当機関		JCOG運営事務局
調整・管理実務担当者	氏名	片山 宏
	e-Rad番号	70718155
	所属部署	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門

16.12.7. 研究代表医師並びに研究責任医師以外の研究を総括する者

研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者	氏名	該当なし	
	e-Rad番号		
	所属機関		
	所属部署		
	Secondary Sponsorの該当性	□ 該当	□ 該当

16.12.8. 研究グループ担当者

JCOG データセンター
- 統計部門　柴田 大朗
- DM 部門　藤堂 祥子/稲富 千恵

JCOG 運営事務局
- サイエンス部門　佐々木 啓太/関野 雄太

16.13. プロトコール作成

プロトコール作成(所属は作成当時)

東北大学大学院医学研究科 泌尿器科学分野 伊藤 明宏

プロトコール作成支援

JCOG データセンター
- 統計部門(デザイン担当)　柴田 大朗
- DM 部門(CRF 作成)　加幡 晴美

JCOG 運営事務局
- プロトコール作成支援　宮本 憲一/江場 淳子/木村 綾
- ＩＣ文書担当　木村 綾

17.研究結果の発表と研究の終了

17.1. 論文および学会発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表や、登録終了後の患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表は、研究代表医師、研究グループ代表者、JCOG データセンター長の了承を得て行うことができる。これらに該当しない、主たる解析と最終解析以外の発表については、事前に効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて行わない。

原則として、研究結果の主たる公表論文（primary endpoint の結果を初めて公表する論文）の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表医師、データセンターの統計担当（公表のための解析を行った時点での担当者 1 名）、とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に貢献度の高かった施設研究者を施設毎に選んで共著者とし、最終著者はグループ代表者（または研究代表医師）とする。運営事務局の担当者を著者に含めるかどうかは、貢献度に応じてグループ代表者が決定する。主たる公表論文以外の論文（Secondary endpoints に関する論文、副次的解析の論文など）の著者は、研究代表医師がグループ代表者の了承を得て決定する。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表医師はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

主たる学会発表（primary endpoint の結果の初めての学会発表）の筆頭演者は原則として研究事務局とする。その他の学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表医師、登録の多い施設の研究者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表医師がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局と JCOG データセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

17.2. 主要評価項目報告書・総括報告書

主要評価項目報告書、総括報告書の作成から公表について規定する。なお、主たる解析が最終解析となる場合には、主要評価項目報告書は作成せず、総括報告書を作成する。

17.2.1. 総括報告書

研究代表医師は、最終解析レポートをもとに最終解析レポート発行日から原則として 6 か月以内に、本試験の対象の背景情報（年齢、性別等）、研究デザインと試験進捗状況、各エンドポイントに関する解析結果、試験全体の結論、結果の解釈と考察などを含む「総括報告書の概要」を作成し、データセンターへ提出、レビューを受ける。なお、施行規則に定められている「全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したとき」は、JCOG 試験においては最終解析レポート発行日とする。

総括報告書の概要は、グループ代表者およびデータセンター長の承認を得た後、最終解析レポートとともに「総括報告書」として、最終解析レポート発行日から 1 年以内に認定臨床研究審査委員会審査へ提出する。

研究代表医師/研究事務局は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られてから 1 か月以内に、総括報告書の概要（規則第 24 条 別紙様式 1 終了届出書）を jRCT に公開する（論文未公表の場合には、jRCT での概要の公開は行わず、論文公表後すみやかに行う）。特定臨床研究の場合には、jRCT への公表とあわせて、総括報告書の概要に研究計画書と説明同意文書を添えて厚生労働大臣へ提出する。

承認された総括報告書の概要は各施設の研究責任医師を通じて各実施医療機関の管理者へ提出するとともに JCOG 代表者に提出する。総括報告書の概要は、JCOG ウェブサイト（http://www.JCOG.jp/）で公開する。

なお、最終解析レポートの参加施設への配布のタイミングは、最終解析結果の公表時期などを考慮して研究代表医師/研究事務局が決定し、研究代表医師/研究事務局が自らもしくはデータセンターを通じて最終解析レポートを参加施設の研究者に配布する。

17.3. 研究終了

総括報告書の概要が jRCT に公開された日をもって、「研究終了」とする。

なお、患者登録がなかった施設においては、研究代表医師が実施医療機関から当該施設を取り下げる旨

を記載した変更申請依頼書(臨床研究に係る統一書式 3)および実施計画事項変更届書(省令様式第二)をを認定臨床研究審査委員会に提出し、承認を得た後に、厚生労働大臣(認定臨床研究審査委員会の所在地を管轄する地方厚生局)へ届け出ることにより、当該施設を実施医療機関から取り下げることができる。実施計画事項変更届書が地方厚生局により受理されたら、当該施設の研究責任医師は、実施医療機関の管理者へ取り下げを報告する。

18.参考文献

1. 膀胱癌診療ガイドライン 2015 年版 日本泌尿器科学会／編 医学図書出版者.
2. 腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014 年版 日本泌尿器科学会 編 メディカルビュー社.
3. 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 第 1 版 2011 年 4 月 金原出版.
4. Takahashi T, Kakehi Y, Mitsumori K, Akao T, Terachi T, Kato T, Ogawa O, Habuchi T. Distinct microsatellite alterations in upper urinary tract tumors and subsequent bladder tumors. The Journal of urology. 2001;165(2):672-7. doi: 10.1097/00005392-200102000-00092. PubMed PMID: 11176456.
5. Tanaka N, Kikuchi E, Kanao K, Matsumoto K, Shirotake S, Kobayashi H, Miyazaki Y, Ide H, Obata J, Hoshino K, Hayakawa N, Kosaka T, Oyama M, Miyajima A, Momma T, Nakagawa K, Jinzaki M, Nakajima Y, Oya M. The predictive value of positive urine cytology for outcomes following radical nephroureterectomy in patients with primary upper tract urothelial carcinoma: a multi-institutional study. Urologic oncology. 2014;32(1):48 e19-26. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.07.003. PubMed PMID: 24055429.
6. Ito A, Shintaku I, Satoh M, Ioritani N, Aizawa M, Tochigi T, Kawamura S, Aoki H, Numata I, Takeda A, Namiki S, Namima T, Ikeda Y, Kambe K, Kyan A, Ueno S, Orikasa K, Katoh S, Adachi H, Tokuyama S, Ishidoya S, Yamaguchi T, Arai Y. Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(11):1422-7. doi: 10.1200/JCO.2012.45.2128. PubMed PMID: 23460707.
7. Hafner C, Knuechel R, Stoehr R, Hartmann A. Clonality of multifocal urothelial carcinomas: 10 years of molecular genetic studies. Int J Cancer. 2002;101(1):1-6. Epub 2002/09/05. doi: 10.1002/ijc.10544. PubMed PMID: 12209580.
8. Catto JW, Hartmann A, Stoehr R, Bolderson E, Rehman I, Rosario DJ, Hamdy FC, Meuth M. Multifocal urothelial cancers with the mutator phenotype are of monoclonal origin and require panurothelial treatment for tumor clearance. The Journal of urology. 2006;175(6):2323-30. doi: 10.1016/S0022-5347(06)00256-4. PubMed PMID: 16697867.
9. Habuchi T, Takahashi R, Yamada H, Kakehi Y, Sugiyama T, Yoshida O. Metachronous multifocal development of urothelial cancers by intraluminal seeding. Lancet. 1993;342(8879):1087-8. PubMed PMID: 8105314.
10. Seisen T, Granger B, Colin P, Leon P, Utard G, Renard-Penna R, Comperat E, Mozer P, Cussenot O, Shariat SF, Roupret M. A Systematic Review and Meta-analysis of Clinicopathologic Factors Linked to Intravesical Recurrence After Radical Nephroureterectomy to Treat Upper Tract Urothelial Carcinoma. European urology. 2014. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.035. PubMed PMID: 25488681.
11. Xylinas E, Kluth L, Passoni N, Trinh QD, Rieken M, Lee RK, Fajkovic H, Novara G, Margulis V, Raman JD, Lotan Y, Roupret M, Aziz A, Fritsche HM, Weizer A, Martinez-Salamanca JI, Matsumoto K, Seitz C, Remzi M, Walton T, Karakiewicz PI, Montorsi F, Zerbib M, Scherr DS, Shariat SF, Collaboration U. Prediction of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: development of a clinical decision-making tool. European urology. 2014;65(3):650-8. doi: 10.1016/j.eururo.2013.09.003. PubMed PMID: 24070577.
12. Kakizoe T. Development and progression of urothelial carcinoma. Cancer science. 2006;97(9):821-8. doi: 10.1111/j.1349-7006.2006.00264.x. PubMed PMID: 16822297.
13. Chen MK, Ye YL, Zhou FJ, Liu JY, Lu KS, Han H, Liu ZW, Xu ZZ, Qin ZK. Clipping the extremity of ureter prior to nephroureterectomy is effective in preventing subsequent bladder recurrence after upper urinary tract urothelial carcinoma. Chinese medical journal. 2012;125(21):3821-6. PubMed PMID: 23106881.
14. Kondo T, Tanabe K. Role of lymphadenectomy in the management of urothelial carcinoma of the bladder and the upper urinary tract. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2012;19(8):710-21. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03009.x. PubMed PMID: 22515472.
15. Brausi MA, Gavioli M, De Luca G, Verrini G, Peracchia G, Simonini G, Viola M. Retroperitoneal lymph node dissection (RPLD) in conjunction with nephroureterectomy in the treatment of infiltrative transitional cell carcinoma (TCC) of the upper urinary tract: impact on survival. European urology. 2007;52(5):1414-8. doi: 10.1016/j.eururo.2007.04.070. PubMed PMID: 17507148.
16. Sugihara T, Yasunaga H, Yu C, Horiguchi H, Nishimatsu H, Fushimi K, Kattan MW, Homma Y. Perioperative Outcome Comparisons Between Open and Laparoscopic Nephroureterectomy Among a Population-Based Cohort from 2010 to 2012. Journal of endourology / Endourological Society. 2014. doi: 10.1089/end.2014.0428.

PubMed PMID: 25423298.

17. Matsui Y, Utsunomiya N, Ichioka K, Ueda N, Yoshimura K, Terai A, Arai Y. Risk factors for subsequent development of bladder cancer after primary transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Urology. 2005;65(2):279–83. Epub 2005/02/15. doi: 10.1016/j.urology.2004.09.021. PubMed PMID: 15708038.
18. Huang WW, Huang HY, Liao AC, Shiue YL, Tai HL, Lin CM, Wang YH, Lin CN, Shen KH, Li CF. Primary urothelial carcinoma of the upper tract: important clinicopathological factors predicting bladder recurrence after surgical resection. Pathology international. 2009;59(9):642–9. doi: 10.1111/j.1440–1827.2009.02420.x. PubMed PMID: 19712132.
19. Takaoka E, Hinotsu S, Joraku A, Oikawa T, Sekido N, Miyanaga N, Kawai K, Shimazui T, Akaza H. Pattern of intravesical recurrence after surgical treatment for urothelial cancer of the upper urinary tract: a single institutional retrospective long–term follow–up study. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association. 2010;17(7):623–8. doi: 10.1111/j.1442–2042.2010.02539.x. PubMed PMID: 20412341.
20. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
21. PDQ(Physician Data Query)Transitional cell cancer of the renal pelvis and ureter treatment (http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/transitionalcell/HealthProfessional/page5).
22. EAU (European Association of Urology) Online Guideline Updates 2014. Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. http://www.uroweb.org/guidelines/online–guidelines/
23. Hellenthal NJ, Shariat SF, Margulis V, Karakiewicz PI, Roscigno M, Bolenz C, Remzi M, Weizer A, Zigeuner R, Bensalah K, Ng CK, Raman JD, Kikuchi E, Montorsi F, Oya M, Wood CG, Fernandez M, Evans CP, Koppie TM. Adjuvant chemotherapy for high risk upper tract urothelial carcinoma: results from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. The Journal of urology. 2009;182(3):900–6. doi: 10.1016/j.juro.2009.05.011. PubMed PMID: 19616245.
24. Kim TS, Oh JH, Rhew HY. The efficacy of adjuvant chemotherapy for locally advanced upper tract urothelial cell carcinoma. J Cancer. 2013;4(8):686–90. doi: 10.7150/jca.7326. PubMed PMID: 24155781; PMCID: 3805997.
25. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren–Grul CM, Conte PF. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2000;18(17):3068–77. PubMed PMID: 11001674.
26. O'Brien T, Ray E, Singh R, Coker B, Beard R. Prevention of Bladder Tumours after Nephroureterectomy for Primary Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Prospective, Multicentre, Randomised Clinical Trial of a Single Postoperative Intravesical Dose of Mitomycin C (the ODMIT–C Trial). Eur Urol. 2011. Epub 2011/06/21. doi: 10.1016/j.eururo.2011.05.064. PubMed PMID: 21684068.
27. Okamura K, Ono Y, Kinukawa T, Matsuura O, Yamada S, Ando T, Fukatsu T, Ohno Y, Ohshima S. Randomized study of single early instillation of (2″R)–4'–O–tetrahydropyranyl–doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma. Cancer. 2002;94(9):2363–8. Epub 2002/05/17. doi: 10.1002/cncr.10496. PubMed PMID: 12015761.
28. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta–analysis of published results of randomized clinical trials. The Journal of urology. 2004;171(6 Pt 1):2186–90, quiz 435. PubMed PMID: 15126782.
29. Ito A, Shintaku I, Satoh M, Ioritani N, Tochigi T, Numata I, Namima T, Kambe K, Kyan A, Ueno S, Katoh S, Adachi H, Yamashita S, Yamaguchi T, Arai Y, Tohoku Urological EBMSG. Intravesical seeding of upper urinary tract urothelial carcinoma cells during nephroureterectomy: an exploratory analysis from the THPMG trial. Japanese journal of clinical oncology. 2013;43(11):1139–44. doi: 10.1093/jjco/hyt129. PubMed PMID: 24006504.
30. 菅野 理, 庄司 則, 畠山 孝, 他. ピラルビシン膀胱内注入療法における注入時間の検討. 癌と化学療法. 1996;23(9):1169–74. PubMed PMID: 1997001378.
31. Kobayashi Y, Saika T, Miyaji Y, Saegusa M, Arata R, Akebi N, Takenaka T, Manabe D, Nasu Y, Kumon H. Preoperative positive urine cytology is a risk factor for subsequent development of bladder cancer after

nephroureterectomy in patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. World journal of urology. 2012;30(2):271-5. doi: 10.1007/s00345-011-0731-y. PubMed PMID: 21805177.

32. Cho DS, Kim SI, Ahn HS, Kim SJ. Predictive factors for bladder recurrence after radical nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. Urologia internationalis. 2013;91(2):153-9. doi: 10.1159/000346086. PubMed PMID: 23391941.
33. Tanji N, Ozawa A, Miura N, Yanagihara Y, Sasaki T, Nishida T, Kikugawa T, Ikeda T, Ochi T, Shimamoto K, Aoki K, Yokoyama M. Long-term results of combined chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for metastatic urothelial carcinomas. Int J Clin Oncol. 2010;15(4):369-75. doi: 10.1007/s10147-010-0069-2. PubMed PMID: 20340038.
34. Schoenfeld DA, Richter JR. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. Biometrics. 1982;38(1):163-70. PubMed PMID: 7082758.
35. Lan K, DeMets D. Discrete sequential boundaries for clinical trials. . Biometrika. 1983;70(3):659-. doi: 10.1093/biomet/70.3.659. .
36. Spiegelhalter DJ, Freedman LS, Parmar MK. Applying Bayesian ideas in drug development and clinical trials. Stat Med. 1993;12(15-16):1501-11; discussion 13-7. PubMed PMID: 8248659.
37. Halperin M, Lan KK, Ware JH, Johnson NJ, DeMets DL. An aid to data monitoring in long-term clinical trials. Control Clin Trials. 1982;3(4):311-23. PubMed PMID: 7160189.
38. 津島 知, 那須 保, 雑賀 隆, 新 良, 白崎 義, 日下 信, 公文 裕, 橋本 英, 森永 修, 石井 和, 他. 経尿道的手術直後に膀胱内注入されたピラルビシン(THP)の血漿及び血球への移行. 日本泌尿器科学会雑誌. 2001;92(2):258. PubMed PMID: 2001162286.

19.付表 Appendix

- 説明文書・同意書
- 体表面積表
- 毒性規準(CTCAE v4.0-JCOG)
- CRF 一式
- JCOG-バイオバンク・ジャパン(BBJ)連携バイオバンク実施計画書
- JCOG-バイオバンク・ジャパン(BBJ)連携バイオバンク説明文書・同意書