

- ・ 皮膚科/皮膚: 手足皮膚反応、色素沈着
- ・ 消化管: 食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎(機能/症状)-口腔、粘膜炎(診察所見)-口腔、味覚変化
- ・ 神経: 神経障害: 脳神経-臭覚、神経障害-感覚性
- ・ 感染: 好中球数不明の感染-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
 - G0-2 の好中球減少を伴う感染-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
 - G3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
 - G3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
 - 感染性大腸炎
- 3) 末梢血算: ヘモグロビン、白血球、血小板、好中球数(桿状球数+分節球数)
- 4) 生化学検査: T-Bil、ALP、GOT、GPT、BUN、Cr

2. 必要に応じて実施する項目

- 1) 呼吸困難が見られた場合
 - ・ 動脈血液ガス: PaO₂
 - ・ 胸部 X-P
- 2) 不整脈が見られた場合
 - ・ 安静時 12 誘導心電図

8.2.2. 有効性評価

注: 指定期日以外の CT 検査や腫瘍マーカー測定を認める

1. 腫瘍マーカー: 治療開始後、プロトコール治療終了まで 2 カ月毎
 - ・ CEA、CA19-9
 - 注: 腫瘍マーカーの上昇のみで再発とは判断しない。
2. 画像検査: プロトコール治療終了まで 4 カ月毎
 - ・ 胸部・腹部造影 CT(スライス幅 10 mm 以下)
 - 注: 造影剤アレルギーを有する患者は単純 CT も認める

8.3. 治療終了後の検査と評価

8.3.1. 有効性評価

1. 画像検査: 登録後 3 年までは 4 カ月毎、3~5 年まで 6 カ月毎
 - 1) 胸部・腹部造影 CT(スライス幅 10 mm 以下*):
 - 造影剤アレルギーの患者は単純 CT も認める
 - 2) 骨盤造影 CT または MRI(スライス幅 10 mm 以下*): 直腸癌の場合のみ
 - *スライス幅は 10 mm 以下であれば施設方針に従って決定する。ただし、施設毎に統一し患者毎に変更しない。
 - ・上記 1)2)については、追跡調査にて画像検査日を収集する。
2. 腫瘍マーカー: 登録後 1 年までは 2 カ月毎、3 年までは 4 カ月毎、3~5 年まで 6 か月毎
 - 1) CEA、CA19-9:
 - 注: 腫瘍マーカーの上昇のみで再発とは判断しない。

8.3.2. 安全性評価

1. プロトコール治療の最終投与日より 4 週間後の評価(B 群のみ)
 - 1) PS
 - 2) 自他覚所見(CTCAEv3.0 日本語訳、Short Name で記載)
 - ・ 全身症状: 発熱

- ・ アレルギー/免疫:アレルギー反応
 - ・ 皮膚科/皮膚:手足皮膚反応、色素沈着
 - ・ 消化管:食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎(機能/症状)-口腔、粘膜炎(診察所見)-口腔、味覚変化
 - ・ 神経:神経障害:脳神経-臭覚、神経障害-感覚性
 - ・ 感染:好中球数不明の感染-[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G0-2 の好中球減少を伴う感染-[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G3-4 の好中球減少を伴う感染[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
 - 感染性大腸炎
- 3) 生化学検査:T-Bil、ALP、GOT、GPT、BUN、Cr
2. 登録後6ヵ月まで2ヵ月ごとに評価する項目(A群のみ)
- 1) PS
- 2) 自他覚所見(CTCAEv3.0日本語訳、short name で記載)
- ・ 全身症状:発熱
 - ・ 皮膚科/皮膚:手足皮膚反応、色素沈着
 - ・ 消化管:食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎(機能/症状)-口腔、粘膜炎(診察所見)-口腔、味覚変化
 - ・ 神経:神経障害:脳神経-臭覚、神経障害-感覚性
 - ・ 感染:好中球数不明の感染-[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G0-2 の好中球減少を伴う感染-[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
 - 感染性大腸炎
- 3) 末梢血算:ヘモグロビン、白血球、血小板、好中球数(桿状球数+分節球数)
- 4) 生化学検査:T-Bil、ALP、GOT、GPT、BUN、Cr
3. 術後晩期合併症(両群共通):登録後3年までは4ヵ月毎、3~5年まで6ヵ月毎
自他覚所見(CTCAE v3.0日本語訳、Short Name で記載)
- *B群ではプロトコール治療期間中を含む
- ・ 消化器:消化管閉塞-[結腸、小腸-細分類不能]、イレウス、便秘、下痢
 - ・ 腎/泌尿生殖器:頻尿、残尿・尿閉、泌尿生殖器狭窄-尿管
 - ・ リンパ管:浮腫:四肢
 - ・ 浮腫:体幹/生殖器

8.4. スタディカレンダー A群

観察時期	全身状態(P.S.体重)	血液・生化学・FBS	腫瘍マーカー	呼吸機能	心誘導心電図	動脈血ガス	胸部X線	胸部・上腹部(骨盤)CT	術中・術後合併症	有害事象	登録適格性確認票	治療前報告用紙	経過記録用紙	治療終了報告用紙	追跡調査用紙
登録前 4 週以内								○							
登録前 8 週間以内				○	○										
肝転移切除前 切除後 4 週間以内			○												
登録 1 週間前	○	○							○						
登録後 6 カ月まで	○ ^{#4}	○ ^{#4}	○ ^{#1}					○ ^{#2}	○ ^{#2}	○ ^{#4}	○	○	○	○	○ ^{#3}
登録後 6 カ月～1 年まで	○ ^{#2}	○ ^{#2}													
登録後 1～3 年	○ ^{#2}	○ ^{#2}	○ ^{#2}					○ ^{#2}	○ ^{#2}						○ ^{#3}
登録後 3～5 年	○ ^{#3}	○ ^{#3}	○ ^{#3}					○ ^{#3}	○ ^{#3}						○ ^{#3}

#1:2 か月毎 #2:4 か月毎 #3:6 か月毎 #4 登録後 6 カ月まで 2 カ月毎

8.5. スタディカレンダー B 群

観察時期		化学療法 (FOLFFOX6)	全身状態 (PS・体重)	血液・生化学・FBS	腫瘍マーカー	呼吸機能	12誘導心電図	動脈血ガス	胸部X線	胸部・上腹部・(骨盤)CT	術中・術後合併症	化学療法の有害事象	登録適格性確認票	治療前報告用紙	経過記録用紙	治療終了報告用紙	追跡調査用紙				
登録前 4 週以内										○											
登録前 8 週間以内						○	○														
肝転移切除前																					
切除後 4 週間以内					○																
登録 1 週間前			○	○							○										
1	第 1 週	○	○ ^{#1}	○ ^{#1}	○ ^{#1}		△	△	△	○ ^{#2}		○	○	○							
	第 2 週		○ ^{#1}	○ ^{#1}			△	△	△			○									
2	第 3 週	○	○ ^{#1}	○ ^{#1}				△	△		△		○								
	第 4 週		○ ^{#1}	○ ^{#1}				△	△		△		○								
3	第 5 週	○	○ ^{#1}	○ ^{#1}				△	△		△		○								
	第 6 週		○ ^{#1}	○ ^{#1}				△	△		△		○								
4	第 7 週	○	○ ^{#1}	○ ^{#1}				△	△		△		○								
	第 8 週		○ ^{#1}	○ ^{#1}				△	△		△		○								
5	第 9 週	○		○ ^{#2}		○ ^{#1}		△	△		△	○ ^{#2}		○							
	第 10 週			○ ^{#2}				△	△		△			○							
6	第 11 週	○		○ ^{#2}					△		△		△		○						
	第 12 週			○ ^{#2}					△		△		△		○						
7	第 13 週	○		○ ^{#2}				△	△	△			○								
	第 14 週			○ ^{#2}				△	△	△			○								
8	第 15 週	○		○ ^{#2}				△	△	△			○								
	第 16 週			○ ^{#2}				△	△	△			○								
9	第 17 週	○		○ ^{#2}	○ ^{#1}			△	△	△	○ ^{#2}			○							
	第 18 週			○ ^{#2}				△	△	△				○							
10	第 19 週	○		○ ^{#2}					△	△			△		○						
	第 20 週			○ ^{#2}					△	△			△		○						
11	第 21 週	○		○ ^{#2}				△	△	△			○								
	第 22 週			○ ^{#2}				△	△	△			○								
12	第 23 週	○		○ ^{#2}				△	△	△			○								
	第 24 週			○ ^{#2}				△	△	△			○								
術後治療終了 4 週後				○										○		○	○				
登録後 1 年まで						○ ^{#1}						○ ^{#2}	○ ^{#2}						○ ^{#3}		
登録後 1~3 年						○ ^{#2}						○ ^{#2}	○ ^{#2}						○ ^{#3}		
登録後 3~5 年						○ ^{#3}						○ ^{#3}	○ ^{#3}						○ ^{#3}		

*1:第Ⅱ相部分:週 1 回以上評価 第Ⅲ相部分:2 週に 1 回以上行う。

*2:前コースで延期・減量があった場合、次コースより 1 週毎とする。

#1:2 か月毎 #2:4 か月毎 #3:6 か月毎

△:必要に応じて実施

9. データ収集

9.1. 記録用紙(Case Report Form:CRF)

9.1.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。

- | | |
|-------------------------------|----------------------|
| 1) 登録適格性確認票(白) | -登録翌日までにデータセンターに FAX |
| 2) 治療前報告 1~3(青) | -記載された期限内に |
| 3) 経過記録 1~3 有害事象-A(A群のみ)(黄) | -登録より2・4・6ヵ月後速やかに |
| 4) 経過記録 1~3 治療-B(B群のみ)(黄) | -4・8・12コース終了/中止後速やかに |
| 5) 経過記録 4~15 検査-B(B群のみ)(黄) | -4・8・12コース終了/中止後速やかに |
| 6) 経過記録 16~27 有害事象-B(B群のみ)(黄) | -4・8・12コース終了/中止後速やかに |
| 7) 治療終了報告(赤) | -治療終了/中止後速やかに |
| 8) 追跡調査(白) | -追跡調査依頼書に記載された期限内に |

- ・「1)登録適格性確認票」は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>)からもダウンロードして用いることができる。
- ・「2)治療前記録~7) 治療終了報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後 5 日経過しても郵送されてこない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話などで連絡すること。
- ・「8)追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。
- ・JCOG0205、JCOG0212、JCOG0404 にすでに登録されている患者が本試験に登録された場合、データセンターのデータベースおよびシステムが試験毎に管理されているため、複数の試験の追跡調査を 1 枚の追跡調査用紙で行うことが難しい。そのため、それぞれの試験毎に追跡調査用紙が送付されることとなる。

9.1.2. 記録用紙の送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送にてデータセンターに送付する。登録時の登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信とする。
- ・患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

9.1.3. 記録用紙の修正

試験開始後に、記録用紙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、かつ記録用紙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記録用紙の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない記録用紙の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

10. 有害事象の報告

「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に基づく本章の規定に従い、“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。

報告書式は JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp/>) にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先: 厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX: 03-3508-4364. 書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)、臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第 255 号 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)にもとづく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

もし、JCOG0205、JCOG0212、JCOG0404 の登録患者が本試験にも登録されている場合、施設研究責任者はこれらの試験に登録されていることを明記した上で本試験の研究事務局/研究代表者へのみ報告を行う。その際には、すでに登録されている先行試験での臨床経過についても必ず記載すること。

10.1. 報告義務のある有害事象

10.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

① プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡

プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる。

(「30 日」とは、最終プロトコル治療日を day0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)

② 予期されない Grade4 の非血液毒性 (CTCAE V3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていない Grade4 の非血液毒性。

プロトコル治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断されるものを急送報告の対象とする。

10.1.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

①～④のすべてプロトコル治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断されるものを通常報告の対象とする。

① 最終プロトコル治療日から 31 日以降で、プロトコル治療との因果関係が否定できない死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

② 予期される Grade4 の非血液毒性 (CTCAE V3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されている Grade4 の非血液毒性。

予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意。

Grade4 の非血液毒性であっても、食思不振、悪心については通常報告の対象とはしない。

③ 予期されない Grade3 の有害事象

「7. 予期される有害反応」に記載されていない Grade3 相当の有害事象

④ その他重大な医学的事象

10.1.1. の①②、10.1.2. の①～③のいずれにも該当しないが、研究グループや全 JCOG で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの 永続的または顕著な障害 (MDS、二次がん等を除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。

※ MDS、二次がん等は通常報告から除外し、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1次報告:

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72時間以内に「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX 送付および電話連絡を行う。

2次報告:

さらに施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告(A4 自由書式)を別紙として作成し、両者を有害事象発生を知ってから 15日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は原則として、剖検報告書も速やかに送付すること。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから 15日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究事務局は研究代表者およびグループ代表者に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止(JCOG データセンターと全参加施設へ連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究事務局は研究代表者に報告し相談の上、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから15日以内に効果・安全性評価委員会(委員会事務局宛)に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」および「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に研究事務局/研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)などを含めること。また、10.1.1 ①の30日以内の死亡、10.1.2. ①の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、10.1.2.②予期されるGrade4の非血液毒性については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の「II.有害事象の分類-その他」にもその旨記載する。

10.3.3. 施設の研究者への通知

研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書にて通知する。

効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究事務局/研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究事務局/研究代表者の判断を文書にて通知する。

10.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

10.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に記述された手順、およびその他 JCOG 運営委員会で承認された手順に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者および JCOG 代表者に文書で勧告する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

11.1.1. 全登録例

「5.1.登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

11.1.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。

グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、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、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

11.1.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。

プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。

11.2. エンドポイントの定義

11.2.1. 9コース完遂割合(B群:術後補助化学療法群のみ)

全適格例を分母とし、プロトコルに従って術後補助化学療法を9コース以上おこなった患者数を分子とする割合を9コース完遂割合とする。ただし、「6.3.3.2.オキサリプラチンの減量・中止規準」に従って、オキサリプラチンのみの投与が中止され、5FU/I-LVの投与が継続される状況があり得るが、オキサリプラチンの投与を9コース以上行っていない場合には、9コース完遂割合の分子からは除くこととする。

11.2.2. 全生存期間 Overall survival

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- ・追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

11.2.3. 無病生存期間 Disease-free survival(DFS)

登録日を起算日とし、再発と判断された日、二次がんの診断、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早い方までの期間。

- ・「再発 relapse」は、画像診断で確認できるものと、画像診断検査で確認できない病状の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認または病状の増悪の臨床的な判断をもって再発とする。
- ・再発と二次がんの区別が難しい場合は、再発のイベントとして扱うこととする。再発と同様に、腫瘍マーカーの上昇のみが認められた場合はイベントとせず、画像診断をもって再発とする。
- ・Carcinoma in situ や粘膜内癌は二次がんに含まない。
- ・再発とも二次がんとも判断されていない生存例では、再発も二次がんもないことが確認された最終日(最終無病生存確認日:入院中では調査日、通院治療中は最新の外来受診日、最新の検査受診日のうち最も新しい日)をもって打ち切りとする。
- ・毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・再発の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。
- ・再発や二次がんの確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床上再発や二次がんと診断した場合も、生検前に臨床上再発や二次がんを診断し得ず生検病理診断によって診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

11.2.4. 再発形式

全適格例を分母とし、初回再発部位毎の患者数を分子とする割合を「再発形式」とし、カテゴリ毎に集計する。カテゴリは以下を用いる。初回再発時に複数部位に再発が同時に認められた場合は研究事務局がCRFレビューを行い、データセンターと協議の上で初回再発部位をいずれか1カテゴリに決定する。

その場合、腫瘍の volume が多い方の部位を初再発部位とする。

- 1) 残肝再発
- 2) 肺転移再発
- 3) その他の再発

11.2.5. 有害事象

1. 有害事象発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてCTCAEv3.0日本語訳JCOG/JSCO版による全コース中の最悪のGradeの頻度を(群別に)求める。(A群では登録後6ヵ月まで2ヵ月毎に評価する。)

- ・ 全身症状: 発熱
- ・ アレルギー/免疫: アレルギー反応
- ・ 皮膚科/皮膚: 手足皮膚反応、色素沈着
- ・ 消化管: 食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎(機能/症状)-口腔、粘膜炎(診察所見)-口腔、味覚変化
- ・ 神経: 神経障害: 脳神経-臭覚、神経障害-感覚性
- ・ 感染: 好中球数不明の感染-[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G0-2の好中球減少を伴う感染-[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G3-4の好中球減少を伴う感染[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
 感染性大腸炎
- ・ 代謝/臨床検査値: アルカリフォスファターゼ、ビリルビン、ALT、AST

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髓区分)以外のGrade3以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

2. 術後晩期合併症発生割合

プロトコル治療の一部以上が施行された患者(全治療例、A群では全登録例)を分母として、以下のいずれかの有害事象がひとつ以上観察された患者数を分子とする割合を術後合併症発生割合とする。

- ・ 消化器: 消化管閉塞-[結腸、小腸-細分類不能]、イレウス、便秘、下痢
- ・ 腎/泌尿生殖器: 頻尿、残尿・尿閉、泌尿生殖器狭窄-尿管
- ・ リンパ管: 浮腫: 四肢
- ・ 浮腫: 体幹/生殖器

3. 重篤な有害事象発生割合

プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象がひとつ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。

- 1) プロトコル治療期間中、あるいは最終化学療法日から30日以内のすべての死亡。
(死因は治療との因果関係を問わない)
- 2) 最終化学療法日から31日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡。
- 3) Grade 4の非血液毒性(血液/骨髓区分の有害事象を除く)。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験は第Ⅱ相部分と第Ⅲ相部分からなる第Ⅱ/Ⅲ相試験である。第Ⅲ相部分の解析には第Ⅱ相部分の登録対象も含むこととする。

12.1.1. 第Ⅱ相部分の主たる解析と判断規準

第Ⅱ相部分の主たる解析の目的は、試験治療(術後補助化学療法群)が本試験を第Ⅲ相試験として継続するために十分な安全性と実施可能性を共に有する適切な治療であるかを判断することである。このため、安全性と実施可能性のサロゲートエンドポイントである9コース完遂割合を第Ⅱ相部分の primary endpoint とし、試験治療群の9コース完遂割合に基づいて適切な治療であるかの判断を行う。この第Ⅱ相部分では安全性の secondary endpoint を除いて群間比較を行わない。

第Ⅱ相部分の必要登録数を登録後、第Ⅱ相部分の主たる解析を実施可能な時期(第Ⅱ相部分の試験治療群の適格患者に対して primary endpoint である9コース完遂割合が評価可能となる第Ⅱ相部分の最終登録から5~9ヵ月後(9コース終了)を目安)を研究事務局とデータセンターとで決定する。グループでの検討を経て決定した試験治療群の全適格例を対象として、9コース完遂割合が閾値以上であるかどうかを帰無仮説を「9コース完遂割合が閾値50%以下である」とする片側検定によって評価する。「12.2.1. 第Ⅱ相部分の予定登録数・登録期間・追跡期間」で示す根拠により、第Ⅱ相部分の有意水準は片側 $\alpha=0.10$ とする。9コース完遂割合に対する検定は二項分布に基づく正確な方法に基づいて行う。帰無仮説が棄却されなかった場合、試験治療群の9コース完遂割合が閾値を下回る可能性が否定できないと判断して試験を中止する。帰無仮説が棄却できた場合、試験治療群が十分な9コース完遂割合を有すると判断するが、第Ⅲ相試験として試験を継続するか否かは第Ⅱ相部分の主たる解析時点までに蓄積した安全性の secondary endpointの情報も含めて研究事務局を中心にJCOG大腸がん外科グループの協議によって総合的に判断しする。第Ⅱ相部分の主たる解析レポートとグループ側の判断結果を記載した第Ⅱ相部分の総括報告書を効果・安全性評価委員会に提出し、試験継続の可否について審査を依頼する。「2.4.3 臨床的仮説と登録数設定根拠」に示した根拠に基づき、試験治療群の閾値9コース完遂割合を50%、期待9コース完遂割合を70%とする。

以下に挙げる理由により、第Ⅱ相部分の主たる解析時点では有効性の endpoint に関する評価は行わない。

1. 第Ⅱ相部分の主たる解析時点までには有効性の endpoint に基づいて判断を行うための十分な情報が蓄積されていないことが容易に予想される(「12.3 第Ⅲ相部分の中間解析と試験の早期中止」参照)。
2. たとえ試験治療群に限って有効性の secondary endpoint を評価したとしても、定期モニタリングレポートには両群併合した有効性の endpoint が提示されることから、実質的には群間比較を行うことに等しくなる。有効性を評価するためには正式な中間解析として実施する必要があるが、上の1.に示した理由により、第Ⅱ相部分の主たる解析時期として適切ではないと考えられる。
3. 第Ⅲ相試験として継続した後、第Ⅲ相部分の登録期間中に中間解析を予定していること。

12.1.2. 第Ⅲ相部分の主たる解析と判断規準

第Ⅲ相部分の主たる解析の目的は、第Ⅲ相部分の primary endpoint である無病生存期間において、試験治療(肝転移切除+mFOLFOX6療法)の標準治療(肝転移切除単独療法)に対する優越性を検証することである。第Ⅲ相部分の主たる解析は、帰無仮説を両群の無病生存期間が等しいこととし、グループでの検討を経て決定した全適格例を対象に、施設以外の割付調整因子による層調整を行った層別ログランク検定により行う。参考として全登録例を対象とした解析も併せて行う。試験治療群が標準治療群に比べて劣っている場合には、統計的に有意かどうかには関心がないため、検定は片側検定を用いる。試験全体での有意水準は片側5%とする。

試験治療群が標準治療群を統計的に有意に上回った場合、試験治療群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、標準治療群が引き続き有用な治療法であると結論する。

また、参考として追跡調査票で測定されたCTあるいはMRIの全検査日を用いて、primary endpoint とする無病生存期間における感度分析を行う。CTあるいはMRIは無病生存期間のイベントの確定に必須となる検査である。これらを測定しておくことによって、仮に群間で検査密度の不均衡が結果的に存在してしまったとしても、感度分析によってその影響の程度を副次的に評価できる。

無病生存曲線、無病生存期間中央値、年次無病生存割合などの推定はKaplan-Meier法を用いて行い、

Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を求める。群間比較には施設以外の割付調整因子による層調整を行った層別ログランク検定を用いる。治療効果の推定値として Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で層調整あるいは共変量調整した Cox 回帰を行う。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

12.2.1. 第Ⅱ相部分の予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値 9 コース完遂割合を 50%、期待 9 コース完遂割合を 70%、 $\alpha=0.10$ 、 $\beta=0.10$ (検出力 90%)として二項分布に基づく必要適格患者数を求めると試験治療群 39 名となる。第Ⅱ/Ⅲ相試験である本試験では第Ⅱ相部分でも 1:1 のランダム化を行うため、第Ⅱ相部分の両群併せた必要適格患者数は 78 名となることが期待される。試験治療群の全適格患者を 39 名とした場合の実際の α エラー、 β エラーの大きさを二項分布に基づいて正確に求めると $\alpha=0.100$ 、 $\beta=0.094$ (検出力 90.6%)となる。試験治療群の全適格患者を 39 名とした場合の第Ⅱ相部分の判断規準を以下の表 12.2.1 に示す。

表 12.2.1. 二項分布に基づく正確な方法における検定の判断規準例

第Ⅱ相部分の 試験治療群の 全適格患者数	第Ⅱ相部分の判断規準	
	(統計的に有意に) 閾値を棄却できる	閾値を棄却できない
39 名	治療完遂患者数 ≥ 24 名	治療完遂患者数 ≤ 23 名

第Ⅱ相部分の登録期間は、年間登録数の見込み(約 100 名)と参加施設の IRB 審査に要する期間を考慮して 1 年とする。第Ⅱ相部分の追跡期間は、第Ⅱ相部分の primary endpoint である試験治療群の 9 コース完遂割合が評価可能となる時期を考慮して第Ⅱ相部分の登録終了後 7 ヶ月を見込むが、第Ⅱ相部分の解析対象となる全適格患者のプロトコール治療の終了した後、可能な限りすみやかに行うこととする。なお、第Ⅱ相部分と第Ⅲ相部分の間で登録は中止しない。

第Ⅱ相部分の解析対象は、試験治療群の全適格患者のうち登録番号の若い方から 39 名とする。これより、第Ⅱ相部分の解析患者数は実際の登録状況によらず一定(39 名)となり、常に検出力を 90%以上に保つことができる。

12.2.2. 第Ⅲ相部分の予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、試験治療群が標準治療群の 5 年無病生存割合 20~30%を 10~12%上回るか否かを検出する優越性試験デザインとした場合、登録期間を 3 年、追跡期間を登録期間終了後 5 年、片側 $\alpha=5\%$ として Shoenfeld & Richter の方法を用いて両群の必要適格患者数、必要観察イベント数を求めると以下の表 12.2.2 のようになる。

表 12.2.2. 必要適格患者数

標準治療群 の 5 年無病 生存割合	標準治療群に比べた試験治療群に 期待する 5 年無病生存割合の差								
	+10%			+11%			+12%		
	検出力								
	70%	80%	90%	70%	80%	90%	70%	80%	90%
20%	272 (225)	356 (295)	492 (408)	228 (187)	298 (246)	414 (341)	194 (159)	254 (209)	352 (289)
25%	312 (245)	410 (322)	568 (445)	260 (203)	342 (267)	474 (370)	222 (172)	290 (225)	402 (312)
30%	344 (254)	452 (334)	624 (462)	286 (210)	376 (276)	520 (382)	242 (177)	318 (232)	440 (321)

* 各セルの上段: 両群の必要適格患者数、下段括弧内: 両群の必要観察イベント数

両群 300 名(1 群 150 名、表の網掛け部分)とすると、試験治療群の 5 年無病生存割合が標準治療群に比べて 12%以上上回る場合には、検出力をほぼ 80%以上に保つことができる。標準治療群の 5 年無病生存割合

が予想よりも優れて 30%であった場合にも追跡期間を 1 年程度延長することで観察イベント数 232 となることを期待でき、この場合には 12%の群間差に対しても検出力を 80%以上とすることが十分に可能である。また、試験治療の標準治療群に比べた有害事象発生頻度が事前予想と比べて低く、これにより標準治療群に比べた試験治療群の 5 年無病生存割合の差が 10~11%程度であっても臨床的に意味があり検出したいと考える状況においても、両群で 300 名を登録すればその差に対する検出力を約 70%以上に保つことが十分に可能と考えられる。「2.4.4 患者集積見込み」に示したとおり、両群 300 名程度であれば登録期間 3 年の間に登録することは十分に可能である。

以上の考察より、登録期間を 3 年、追跡期間を登録期間終了後 5 年、両群 300 名(1 群 150 名)を予定登録数とする。本試験デザインで最終解析時点までに期待される観察イベント数は両群 233 イベントとする。このイベント数は、予定登録数両群 300 名、標準治療群の 5 年無病生存割合 25%、試験治療群の 5 年無病生存割合 37%、登録期間を 3 年、追跡期間を登録期間終了後 5 年という設定で求めたものに対応する。

12.3. 中間解析と試験の早期中止

12.3.1. 中間解析の目的と時期

1. 第Ⅱ相部分

第Ⅱ相部分の登録期間中には中間解析を実施しない。これは第Ⅱ相部分の primary endpoint である 9 コース完遂割合の評価には対象ごとに最長 7 か月の期間を要する一方で、第Ⅱ相部分の登録期間は、IRB 承認の期間などを考慮して試験開始後 1 年を予定しているためである。ただし、第Ⅱ相部分の主たる解析を行うまでの期間において、第Ⅱ相部分の解析対象(試験治療群の全適格患者のうち登録番号の若い者から 39 名)のうち、治療完遂できなかった患者数が 16 名以上となった場合は、閾値 9 コース完遂割合を棄却できないことが明らかとなるために登録を中止する(無効中止)。

逆に予想したよりも 9 コース完遂割合が優れていることが判明した場合は、それ以上試験に参加する患者に対する倫理性は問題とならず、かつ、同時に進行している第Ⅲ相試験のために安全性についても十分なデータを蓄積する必要があることから、登録は中止しない。

2. 第Ⅲ相部分

本試験の主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で試験の途中で計 3 回の中間解析を実施する。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事前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、3 回目の中間解析は登録終了後 3 年の時点で予定した期間 5 年の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も本試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。

1 回目の中間解析は、予定登録数の 2/3 である 200 名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を目的に、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に行う。2 回目の中間解析は、登録が終了し、かつ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的に、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(最終登録から 6 か月後以降を目安)の定期モニタリングに合わせて行う。3 回目の中間解析は、最小追跡期間 3 年以上(最終登録から 3 年後を目安)となる時期を目的に、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を停止しない。

以下に挙げる 2 つの理由により、登録期間中の中間解析を予定登録数の 2/3 に達した時点以降に行う。

- ① 本試験デザインを用いた場合に予定登録数の半数が登録される時点までに期待される観察イベント数は両群で約 23 であり、この時期は情報時間で考えると 10%($\approx 23/233$)にも満たず、中間解析を実施して適切な判断を行うためには情報が不十分であると事前に予想されること
- ② 第Ⅲ相部分に先行して第Ⅱ相部分を設けたため、本試験の対象に対する試験治療の安全性および実施可能性については通常の第Ⅲ相試験よりも担保されること

3 回目の中間解析を最短追跡期間 3 年以上(最終登録から 3 年後を目安)となる時期を目的に実施するのは、短期の 3 年無病生存期間、3 年全生存期間であっても臨床的に十分に解釈可能であり、たとえこの時期に予定よりも早期に試験結果を公表することになったとしても臨床的に大きくは問題とならないと考えられるためである。ただし、本試験の対象に関して 5 年無病生存割合、5 年全生存割合が重要であることは変わらないため、早期に有効中止した場合でも予定していた登録終了後 5 年間の追跡調査は必ず実施することとする。

標準治療群の5年無病生存割合25%、試験治療群の5年無病生存割合37%とするとそれぞれの中間解析時期までに期待される観察イベント数は、第1回中間解析(登録開始2年後を目安):約40、第2回中間解析(登録開始3.5年後を目安):約108、第3回中間解析(登録開始6年後を目安):約193となる。これらは最終解析時点までに期待される観察イベント数233を分母とした情報時間に換算して、それぞれ17%、46%、83%程度にそれぞれ対応する。

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。第Ⅲ相部分で行う中間解析では試験全体の α エラーを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 消費関数を用いて調整し、群間の無病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JCOG大腸がん外科グループ担当統計スタッフが研究代表者・研究事務局と協力して、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、JCOG大腸がん外科グループ担当以外の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、試験治療群の無病生存期間が標準治療群のそれを上回り、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。試験治療群の無病生存曲線が標準治療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可否を検討することとする。

12.3.3. 中間解析も含めた試験デザインのシミュレーションによる評価

中間解析ソフトウェアEast 3 (Cytel Inc. Cambridge, MA, USA) を用いて事前に試験のシミュレーションを行い、中間解析も含めた試験デザインを評価した。ただし、「11.3.2 中間解析の方法」に示したとおり、無効中止の可否は検定に基づかずに検討するため、ここでは簡単に無効中止は無視してシミュレーション実験を行った。標準治療群の5年無病生存割合25%、試験治療群の5年無病生存割合37%が正しい状況(臨床的に意味のある差が存在する状況)で得られる試験結果を想定したシミュレーションの結果(シミュレーション回数:100,000回)を以下の表12.3.3aに示す。

表 12.3.3 a 標準治療群の5年無病生存割合25%、試験治療群の5年無病生存割合37%が正しい状況で各解析時点で有効中止となった回数(シミュレーション回数:100,000回)

	情報時間	各解析時点で有効中止となった回数(全体に対する割合)
第1回中間解析	17%	17回(0.02%)
第2回中間解析	46%	17,115回(17%)
第3回中間解析	83%	49,780回(50%)
最終解析 (主たる解析)	100%	13,281回(13%)

* 本シミュレーション中、最終解析時点で誤って有意でないと判定された回数:19,807回(20%)

この表12.3.3aは、5年無病生存割合において真に群間で12%の差があった場合(臨床的に意味のある差が存在した場合)に例えば「第1回中間解析で有意(早期有効中止)とはならず第2回中間解析で有意(早期有効中止)となる」のは100,000回中17,115回(17%)であることを表す。5年無病生存割合において真に群間で12%の差があった場合、本試験デザインに(有効中止されて試験期間が短縮される状況も含めて)期待される総試験期間(登録期間+追跡期間)は平均6.2年となる。

参考として、標準治療群と試験治療群の無病生存期間が等しい状況(帰無仮説が正しい状況)で得られる試験結果を想定したシミュレーションの結果(シミュレーション回数: 100,000回)も同様に以下の表 12.3.3 b に示す。

表 12.3.3 b 標準治療群の 5 年無病生存割合 25%、試験治療群の 5 年無病生存割合 25%が正しい状況で各解析時点で有効中止となった回数(シミュレーション回数: 100,000 回)

	情報時間	各解析時点で有効中止となった回数 (全体に対する割合)
第 1 回中間解析	17%	0 回(0%)
第 2 回中間解析	46%	382 回(0.4%)
第 3 回中間解析	83%	2767 回(2.8%)
最終解析 (主たる解析)	100%	1848 回(1.8%)

* 本シミュレーション中、最終解析時点で正しく有意でない判定された回数: 95,003 回(95%)

この結果から帰無仮説が正しい状況では確かに片側 α を 5%に保つことができること、誤って早期に有効中止してしまう可能性が十分に低いことが確認できる。帰無仮説が正しく群間差が真には存在しなかった場合、本試験に期待される総試験期間(登録期間+追跡期間)は平均 6.9 年となる。

12.3.4. 中間解析結果の報告と審査

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

ただし、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出されない限り、試験が終了するまで、本試験の研究代表者、研究事務局、参加施設の研究者は中間解析結果を知ることはできない。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者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。

試験を中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者は効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコル改訂願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表者は効果・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。

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ので、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、検出力が試験デザインによって必ずしも保証されていないため、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するものではないことに注意する。

12.4.1. 安全性の secondary endpoint の解析

Secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは、有害事象であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする。

割合を求める際には二項分布の正確な信頼区間を用いて区間推定し、必要に応じて Fisher の直接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、再発形式であり、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。全生存曲線、全生存期間中央値、時点全生存割合などの推定はKaplan-Meier法を用いて行い、Greenwoodの公式を用いて95%信頼区間を求める。群間比較には施設以外の割付調整因子により層調整した層別ログランク検定を用いる。治療効果の推定値として、Coxの比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその95%信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で層調整あるいは共変量調整したCox回帰を行う。

12.5. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。それ以外、プロトコールに規定した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、primary endpointの群間比較、有効性のsecondary endpointsの群間比較を行わない。

最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG代表者に提出する。

研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、グループ代表者の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOGデータセンター、JCOG代表者に提出する。

効果・安全性評価委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

13. 倫理的事項

13.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言(日本医師会:<http://www.med.or.jp/wma/>)および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第 255 号:<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>)に従って本試験を実施する。

13.2. インフォームドコンセント

13.2.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書(付表の説明文書または施設で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が JCOG 臨床試験であること
臨床試験 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違い。
- 3) 本試験のデザインおよび根拠 (rationale: 意義、登録数、必要性、目的、割付など)
- 4) プロトコル治療の内容
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など。
- 5) プロトコル治療により期待される効果
再発防止効果など。
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、およびそれらが生じた際の対処法について。
- 7) 費用負担と補償
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。適応外使用の場合はその負担に関する説明。
- 8) 代替治療法
現在の一般的治療法(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性など。
代替治療を選択した場合の利益と不利益。
- 9) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
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。
- 10) 病歴の直接閲覧について
「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など
監査の受け入れに関する説明。
- 11) 同意拒否と同意撤回
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意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。
- 12) 人権保護
氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること。
- 13) データの二次利用
JCOG 委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること。
- 14) 質問の自由
担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。

13.2.2. 同意

試験についての説明を行った翌日以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。同意文書は 2 部コピーし、1 部は患者本人に手渡し、1 部は施設コーディネーターが保

管する。原本はカルテに保管する。

13.3. 個人情報の保護と患者識別

JCOG は、個人情報および診療情報等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 プライバシーポリシー」http://www.jcog.jp/SHIRYOU/31_policy.pdf を参照のこと。

13.3.1. JCOG が従うポリシー、法令、規範

JCOG は JCOG 研究を行うにあたり原則として、「JCOG プライバシーポリシー」の他、以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。

- ・個人情報の保護に関する法律(平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正:平成 15 年 7 月 16 日法律第 119 号)
- ・ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)
- ・臨床研究に関する倫理指針(平成 15 年 7 月 30 日制定、平成 16 年 12 月 28 日全部改訂、厚生労働省)

13.3.2. 個人情報の利用目的と利用する項目

JCOG では、基本理念「最善の治療法をより多くの患者へ提供すること」に従い、「臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけでなく治療終了後も長期間にわたり患者個人を特定して調査を行うこと、および取得した情報を適切に管理すること」を目的として、以下の個人情報を利用する。

- ・カルテ番号 ・生年月日 ・イニシャル ・病理検体番号(必要時)

13.3.3. 安全管理責任体制

プライバシー保護管理責任者およびプライバシー保護担当者を定め、個人情報の利用に当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。

13.3.4. 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窓口は、原則として当該患者の施設の研究者(施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医)とする。

13.3.5. 一般的な問い合わせおよび苦情窓口

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については、下記にて、郵便、電子メール、FAX のいずれかの方法で受け付ける。

問い合わせ窓口: JCOG データセンター プライバシー保護担当
 郵送先: 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
 E-mail: JCOG_privacy@m1.jcog.jp
 FAX: 03-3542-3374

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において本研究実施計画書を遵守する。

13.5. 施設の倫理審査委員会(IRB)の承認

13.5.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会(IRB: Institutional Review Board)および医療機関の長に承認されなければならない。

IRB 承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターは IRB 承認文書および医療機関の長の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。IRB から直接申請者(施設研究責任者や施設コーディネーター)宛に承認文書が発行されている場合は IRB 承認文書のみで可。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

なお、患者への説明文書は、施設毎に変更を加えたものを当該施設 IRB の承認を得て用いることができるが、研究実施計画書(プロトコール)については施設毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコールを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコールとして改正もしくは改訂を行うため、施設 IRB からプロトコール本文の修正依頼があった場合は、施設コーディネーターは研究事務局に相談すること。説明文書を施設 IRB の指示等により変更した場合は、変更した説明文書を研究事務局に送付する。研究代

表者/研究事務局は、施設での改変(削除や内容変更)が不適切と判断した場合、施設研究責任者/施設コーディネーターを通じて施設 IRB に再検討を依頼することができる。

13.5.2. IRB 承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会(IRB)の審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。JCOGとしてIRBの年次更新承認書の提出は求めない。

13.6. プロトコルの内容変更について

13.6.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコル内容変更の際には、変更内容の実行に先だって「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。

JCOGでは、プロトコル審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

1)改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性のある、または試験のprimary endpointに関連するプロトコルの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各施設 IRB の審査承認を要する。効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。

カバーページにJCOG効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

2)改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験のprimary endpointにも関連しないプロトコルの変更。効果・安全性評価委員長の承認を要する。効果・安全性評価委員長への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。

施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。

カバーページにJCOG効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

3)メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。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。

カバーページへの記載は不要である。

13.6.2. プロトコル改正/改訂時の施設 IRB 承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会(またはIRB)で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会(またはIRB)の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対するIRB承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターはIRB承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。IRB承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

13.6.3. 記録用紙の修正(9.1.3.を再掲)

試験開始後に、記録用紙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、かつ記録用紙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記録用紙の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない記録用紙の修正はJCOGとしてはプロトコル改訂としない。記録用紙の修正に関する施設IRBへの報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

14. モニタリングと監査

14.1. 定期モニタリング

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

モニタリングはデータセンターに収集される記録用紙(CRF)の記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは行わない。

データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG代表者に提出され、JCOGのモニタリングに関する規定に従って検討される。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、施設研究責任者は定期モニタリングレポートで指摘された問題点の改善に努める。

14.1.1. モニタリングの項目

- ① 集積達成状況:登録数-累積/期間別、全施設/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 プロトコール治療中/治療終了の別、中止/終了理由:群/施設
- ④ 治療前背景因子:群
- ⑤ 重篤な有害事象:群/施設
- ⑥ 有害反応/有害事象:群
- ⑦ プロトコール逸脱:施設
- ⑧ 無病生存期間/全生存期間:全登録例
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

14.1.2. 有害事象の許容範囲

本試験は、治癒切除後の術後補助化学療法の試験であるため、治療関連死の許容範囲は切除不能な患者を対象とした化学療法の試験よりも低いことを期待する。本試験は、術後補助化学療法の試験ではあるが、肝転移切除した患者を対象としており、通常の術後補助化学療法の試験に比べてリスクが高い集団と考えられる。

術後補助化学療法の比較試験である、MOSAIC Trial²⁵⁾での60日以内死亡は約0.5%であった。本試験では、この試験よりもリスクが高いことが予想されるが、切除不能を対象とした試験で用いられる治療関連死の許容範囲2%を超えることは許容されないと考える。そのため、本試験では治療関連死については2%未満であることを期待する。

治療関連死が疑われる場合は1名毎に効果・安全性評価委員会に有害事象報告を行い、試験治療群で治療関連死が4名となった時点で、最終的な治療関連死の点推定値が2%を超えることが明らかであるために即刻登録を中止し、試験の継続の可否について効果・安全性評価委員会に審査を依頼する。

14.1.3. プロトコール逸脱・違反

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

1) 違反 violation

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

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

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。