

7.4. 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。

薬剤別の予期される薬物有害反応については「7.1.薬剤情報」参照。

7.4.1. 外科的切除術により予期される有害反応・手術合併症

1) 術中合併症

心血管系(深部静脈血栓、肺塞栓)、全身症状(発熱)、出血(消化管出血、直腸出血、血便、腹腔内出血、創出血)、神経学(神経障害)、肺(低酸素血症)、泌尿器(膀胱・尿管損傷、尿管閉塞)

2) 術後早期合併症

心血管系(深部静脈血栓、肺塞栓)、全身症状(発熱)、皮膚(創傷-感染症、創傷-非感染症)、消化管系(食欲不振、腹水、大腸炎、便秘、脱水、下痢、腸管痙、直腸痙、肛門痙、イレウス、悪心、嘔吐)、出血(消化管出血、直腸出血、血便、腹腔内出血、創出血)、感染(カテーテル感染、発熱性好中球減少、好中球減少を伴わない感染)、リンパ管系(浮腫)、神経学(錯乱、不眠症、気分変動、神経障害)、疼痛(腹痛、筋痛、骨盤痛、直腸痛、肛門痛、創痛)、肺(低酸素血症)、

術後晚期合併症

消化管系(便秘、下痢、腸管痙、イレウス)、リンパ管系(浮腫)、神経学(神経障害)

厚生労働省がん研究助成金「がんにおける体腔鏡手術の適応拡大に関する研究」第2回アンケート調査結果報告—結腸がん— 4)によると、腹腔鏡下手術の術中偶発症は、1361例中20例(1.4%)であり、その内訳は出血9例(0.7%)、小腸損傷2例(0.2%)、尿管損傷1例(0.1%)であった。また術後合併症は188例(12.6%)であり、その内訳は創感染97例(7.1%)、腸閉塞31例(2.2%)、縫合不全22例(1.6%)、出血5例(0.3%)、呼吸器合併症4例(0.2%)であった。

一方、開腹手術の術後合併症は、結腸癌250例中33例(13.3%)であり、その内訳は創感染21例(8.5%)、腸閉塞9例(3.4%)、縫合不全4例(1.4%)であった。

7.4.2. 術後補助化学療法により予期される有害反応

消化器毒性:口内炎、食道咽頭炎、下痢、食欲不振、悪心、消化管出血、嘔吐

・骨髄抑制:白血球減少、血小板減少、貧血

・皮膚:皮膚の色素沈着、爪の変化、脱毛、皮膚炎

・神経毒性:小脳症候群(頭痛と小脳性運動失調)、見当識障害、錯乱、多幸感、頭痛、調和運動と平衡性の不良、感覚異常、嗅覚・味覚障害など

・眼の異常(刺激、乾燥、流涙、視覚変化、羞明、眼振)、

・衰弱、疲労感

・鼻出血

・血栓静脈炎

・狭心症、心筋虚血

日本で行われた進行性胃癌および大腸癌に対する5FU+LVの第II相試験では、副作用総出現率が88.4%であり、主な副作用は下痢(47.6%)、食欲不振(47.6%)、悪心・嘔吐(46.1%)、白血球減少(60.7%)、血色素減少(40.5%)、総蛋白低下(14.5%)であった。なお、重大な副作用として、激しい下痢、重篤な腸炎、骨髄抑制、白質脳症、重篤な口内炎、手足症候群、劇症肝炎などの重篤な肝障害が報告されている。

以下に、本プロトコール同様の投与方法で行われたNSABP C-04での有害反応データを掲載する。

表 7.4.2.

Hematological			Non-hematological		
Leukopenia	n=403		Diarrrhea	n=406	
Any	58	14	Any	271	67
Grade 3/4	1	<1	Severe	86	21
Neutropenia			Stomatitis/mucositis		
Any	52	13	Any	97	24
Grade 3/4	3	1	Severe	6	1
Febrile neutropenia	n=406		Nausea/vomiting		
No	406	100	Any	67	67
Yes	0	0	Severe	13	13
Thrombocytopenia			Fever and infection in the same course		
Any	84	21	Any	95	95
Grade 3/4	0	0	Severe	5	3
Anemia			Hand-foot syndrome		
Any	333	83	Any	7	2
Grade 3/4	13	3	Severe	0	0

7.5. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には CTCAE ver3.0 日本語訳 JCOG 版を用いる。

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。

治療関連死に見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。

「8.2.術中・術後の評価項目」、「8.3.術後補助化学療法中・術後補助化学療法終了後の評価項目」で規定された毒性項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に grade とその grade の発現日を記載する。それ以外の毒性については grade3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に毒性項目と grade およびその grade の発現日を記載する。

記録用紙に記入した grade はカルテ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。

発熱の評価には腋窩温を用いる。

手術によって予期される輸血量は、A・B 群とも 0 単位(輸血無し)とする。

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

患者背景

- 1) 病歴
- 2) 理学的所見
- 3) 全身状態:PS(ECOG)、身長、体重

理学的所見、臨床血液検査および心電図:登録前4週間(28日)以内

- 1) 末梢血算:RBC, Hb, Ht, WBC, Platelet, WBC 分画
- 2) 血液生化学:総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、CRP、LDH、ALP、FBS(空腹時血糖)
- 3) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9
- 4) 尿検査(随時尿):尿糖定性、尿蛋白定性
- 5) 12誘導心電図
- 6) 呼吸機能検査

腫瘍の評価:登録前4週間(28日)以内

- 1) 上腹部骨盤 CT(スライス幅 10mm 以下)
- 2) 胸部 X-P
- 3) 大腸内視鏡検査
- 4) 注腸二重造影検査(必須とはしない)

8.2. 術中・術後の評価項目(全登録例)

8.2.1. 手術の評価項目

- 1) 手術時間、出血量、術式、再建法、創長
- 2) 腫瘍主占居部位、壁在部位
- 3) 腫瘍径、近位断端、遠位断端
- 4) 壁深達度、リンパ節転移(有無・個数)
- 5) 郭清リンパ節
- 6) 一時的人工肛門造設の有無

8.2.2. 病理所見

- 1) 組織学的深達度
- 2) 腹膜播種性転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、肝転移、肝以外の遠隔臓器転移
- 3) 組織学的リンパ節転移
- 4) 組織学的切除近位断端、組織学的切除遠位断端
- 5) 原発巣の主な組織型
- 6) 総合的根治度、組織学的病期

8.2.3. 手術中の安全性評価

術中合併症(CTCAEv3.0 short name):開腹開始より手術終了(閉腹)まで。

- ・ 血管:血栓症/血栓/塞栓症、
- ・ 手術/術中損傷:術中損傷-[大動脈、臓器の主要な動脈、下大静脈、門脈、十二指腸、小腸-細分類不能、胆嚢、肝、膵、尿管、膀胱]
- ・ その他の致命的な合併症

8.2.4. 術後早期経過の評価項目

以下の「日」の計算は0時より24時までを1日としてカウントする。よって手術日の24時までは「術後0日」、そこから手術翌日の24時までを「術後1日」とする。

- 1) 排ガスまでの日数
術後に最初に排ガスもしくは排便のいずれかが確認された日
- 2) 術後4日以降の鎮痛剤使用の有無
- 3) 術後3日までの発熱(最高値)
術後3日までの発熱の最高値(°C)

4) 入院期間中の発熱(最高値)

術後から術後初回退院までの発熱の最高値(°C)

- 8.2.5. 手術療法終了後に必要に応じて行う評価項目:術後8ヶ月以内
術後補助化学療法を行っている場合は術後8ヶ月以内、術後補助化学療法を行っていない場合は術後4ヶ月以内に行う。

腫瘍口側大腸の注腸または大腸内視鏡検査

術前検査が全大腸にわたって十分に実施できなかった場合には必須とする。

8.2.6. 手術療法終了後の安全性/有効性評価

手術終了後より、術後初回退院日もしくは術後化学療法開始日のいずれか早い日までに1回以上測定

- 1) 末梢血算: WBC, RBC, Hb, Platelet
- 2) 血液生化学検査: T-Bil, ALP, GOT, GPT, Cr,

手術終了後より術後初回退院まで

3) 術後早期合併症(CTCAEv3.0 short name):

- ・ 全身状態: 発熱
- ・ 消化器: 消化管リーク-大腸、消化管瘻-結腸/盲腸/虫垂、消化管閉塞-[結腸、小腸-細分類不能]、イレウス
- ・ 皮膚科/皮膚: 創傷合併症-非感染性、
- ・ 感染: 正常好中球数の感染-[小腸-細分類不能、カテーテル感染、創傷、胆嚢(胆管炎)、気管支、肺(肺炎)、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
- ・ 出血: 消化管出血-[胃、十二指腸]
- ・ 腎/泌尿生殖器: 泌尿生殖器閉塞-尿管

手術終了後より、4~6週間(術後補助化学療法施行例は省略)に1回以上測定

- 4) 末梢血算: WBC, RBC, Hb, Ht, Platelet, WBC 分画
- 5) 血液生化学検査: T-Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

術後2年間は4ヶ月毎、3年日以降は6ヶ月毎

- 6) 画像検査: 胸部 X-P、上腹部骨盤 CT(スライス幅 10mm 以下)
- 7) 末梢血算: WBC, RBC, Hb, Ht, Platelet, WBC 分画
- 8) 血液生化学検査: T-Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP
- 9) 腫瘍マーカー: CEA, CA19-9
- 10) 術後晩期合併症(CTCAEv3.0 short name)
 - ・ 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

8.3. 術後補助化学療法中・術後補助化学療法終了後の評価項目(全術後化学療法治療例)

8.3.1. 術後補助化学療法開始前の評価項目(投与開始日から14日以内)

- 1) 全身状態: PS(ECOG)、体重
- 2) 末梢血算: RBC, Hb, Ht, WBC, Platelet, WBC 分画
- 3) 生化学検査: T-Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP
- 4) 腫瘍マーカー: CEA, CA19-9

8.3.2. 化学療法期間中の安全性評価項目

週1回評価

- 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-運動性
- ・ 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]
 正常好中球数の感染-[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]
 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]
 発熱性好中球減少
 感染性大腸炎

3) 末梢血算:RBC, Hb, Ht, WBC, Platelet, WBC 分画

4) 生化学検査:T-Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

注)上記、末梢血算、生化学検査に関しては、前コースが延期・減量がなくスケジュール通りに投与可能であった場合、次コースは2週間毎でもよい。

8.3.3. 化学療法期間中に必要に応じて実施する安全性評価項目

神経毒性(小脳症候群(頭痛と小脳性運動失調))、心/循環器系:狭心症、心筋虚血に関する必要な検査。

8.3.4. 化学療法終了後の安全性評価

最終投与日より4週間後に行う。

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-運動性
- ・ 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]
 正常好中球数の感染-[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]
 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]
 発熱性好中球減少
 感染性大腸炎

3) 生化学検査:T-Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

4) 腫瘍マーカー:CEA, CA19-9

8.3.5. 化学療法期間中の有効性評価

術後16週後より16週毎(術後補助化学療法開始後16週毎)

- 1) 画像検査:胸部X-P、腹部CT、骨盤CT(ヘリカルCT、スライス幅10mm以下)
- 2) 腫瘍マーカー:CEA, CA19-9

8.4. スタディカレンダー

観察時期		化学療法(S/F/U・L/V)	全身状態(PS・体重)	血液・生化学	腫瘍マーカー	FBS・尿検査・呼吸機能	大腸内視鏡・注腸	胸部X・P・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	手術所見記録用紙	術後記録・病理所見記録	経過記録用紙	治療終了報告用紙	追跡調査用紙
登録前			○	○	○	○	○	○									
登録後～手術											○	○					
術中									○								
術後早期									○				○			● ^{*1}	
術後化療前			○	○	○												
術後化療1コース	第1週	○		○						○							
	第2週	○		○						○							
	第3週	○		○						○							
	第4週	○		○						○							
	第5週	○		○						○							
	第6週	○		○						○							
	第7週																
	第8週																
術後化療2コース	第9週	○		○ ^{*1}						○							
	第10週	○		○ ^{*1}						○							
	第11週	○		○ ^{*1}						○							
	第12週	○		○ ^{*1}						○							
	第13週	○		○ ^{*1}						○							
	第14週	○		○ ^{*1}						○							
	第15週																
	第16週																
術後化療3コース	第17週	○		○ ^{*1}						○							
	第18週	○		○ ^{*1}						○							
	第19週	○		○ ^{*1}						○							
	第20週	○		○ ^{*1}						○							
	第21週	○		○ ^{*1}						○							
	第22週	○		○ ^{*1}						○							
	第23週																
	第24週																
術後化療終了4週後				○	○					○					○	● ^{*2}	
追跡期間・術後晩期	術後4ヶ月			○	○		○ ^{*2}	○	○					○			○ ^{*3}
	術後8ヶ月以内						○ ^{*2}										○ ^{*3}
	術後8ヶ月			○	○			○	○								○ ^{*3}
	術後1年			○	○			○	○								○ ^{*3}
	術後1年4ヶ月			○	○			○	○								○ ^{*3}
	術後1年8ヶ月			○	○			○	○								○ ^{*3}
	術後2年			○	○			○	○								○ ^{*3}
	術後2年6ヶ月			○	○			○	○								○ ^{*3}
	術後3年			○	○			○	○								○ ^{*3}
	術後3年6ヶ月			○	○			○	○								○ ^{*3}
	術後4年			○	○			○	○								○ ^{*3}
	術後4年6ヶ月			○	○			○	○								○ ^{*3}
	術後5年			○	○			○	○								○ ^{*3}

○:必ず行う。○^{*1}:前コースで延期・減量がなければ2週毎でも良い。○^{*2}:術前に全大腸について十分観察出来ていない場合、大腸内視鏡または注腸のいずれかを行う。術後補助化学療法が行われた場合は術後8ヶ月以内、行われなかった場合は術後4ヶ月以内に行う。○^{*3}:治療終了後半年毎。●^{*1}:術後化療を行わない場合、●^{*2}:術後化療を行なう場合。網掛け部分は術後補助化学療法を行った場合に追加する項目。

9. データ収集

9.1. 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(緑) | -登録後速やかに |
| 3) 手術所見記録(緑) | -術後速やかに |
| 4) 術後記録(緑) | -術後速やかに |
| 5) 病理所見記録用紙(緑) | -病理所見判明後速やかに |
| 6) 経過記録-治療(術後化療例のみ)(黄) | -術後補助化学療法中止/終了後速やかに |
| 7) 経過記録-検査(術後化療例のみ)(黄) | -術後補助化学療法中止/終了後速やかに |
| 8) 経過記録-有害事象(術後化療例のみ)(黄) | -術後補助化学療法中止/終了後速やかに |
| 9) 治療終了報告(赤) | -プロトコール治療中止/終了後速やかに |
| 10) 追跡調査(白) | -追跡調査依頼書に記載された期限内に |
| 11) 追跡調査:毒性(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～9)治療終了報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされた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いない場合、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。
- ・「10-11)追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

9.2. 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。

9.3. 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、業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/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.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。

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、プロトコル治療中事例の場合、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。

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. 再発および再発日の定義

以下の場合には、「再発」として診断する。

- ① 各種画像所見(単純レントゲン、超音波検査、CT、MRI など)にて矛盾のない再発所見が認められた場合は「再発」とする。複数の画像所見で診断された場合は、最も早い画像検査施行日をもって「再発日」とする。
- ② 画像診断や病理学的検査によらず、臨床所見のみで再発と診断された場合には、臨床的に「再発」と判断された日をもって「再発日」とする。「再発」の診断根拠となった所見をカルテおよび CRF に記載する。
- ③ 画像所見・臨床所見にて確定診断が得られず、細胞診や生検にて再発と確定診断された場合、最も早い細胞診もしくは生検の検査施行日をもって「再発日」とする。

* CEA などの腫瘍マーカーのみの上昇は再発とは診断しない。

局所療法により治癒と判断される Carcinoma in situ および粘膜内癌は再発としない。

11.2. 解析対象集団の定義

11.2.1. 全登録例

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

11.2.2. 全適格例

全登録例から、グループ内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、研究事務局とデータセンターが協議の上、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。

11.2.3. 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。

11.2.4. 全術後化学療法治療例

全登録例の内、術後補助化学療法が一部または全部が施行された患者を「全術後化学療法治療例」とする。

11.3. エンドポイントの定義

11.3.1. 全生存期間(Overall survival: OS)

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。

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。

イベント	イベント日
あらゆる原因による死亡	死亡日

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

登録日を起算日とし、以下の2つのうちいずれか最も早いものが確認されるまでの期間。

イベント	イベント日
あらゆる原因による死亡	死亡日
再発(局所再発を含む)	再発日

・再発と診断されていない生存例では、再発がないことが確認された最終日(最終無再発生存確認日: 外来受診日または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。

・術後病理診断にて組織学的根治度 C(Cur C)の場合、初回手術日をもってイベントとし、プロトコル治療を中止する。

・腸閉塞などで発症したため、術前に原発巣より口側に存在する大腸多発癌の検索ができず術後の大腸内視鏡などで多発癌が発見された場合。

i) 同病変の治療として手術(内視鏡的粘膜切除術を除く)が必要な場合は、手術日をもってイベントとし、プロトコル治療を中止とする。

- ii) 同病変の治療として局所療法により治癒と判断される場合には、イベントとも打ち切りとしない。
 ・ 毒性や患者拒否などの再発以外の理由による術後補助化学療法中止例で、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上記と同様に扱う。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。

11.3.3. 開腹移行 (conversion) 割合

B 群: 腹腔鏡下手術群の全登録例のうち、術中診断にて Stage I-III の患者 (下表①②③④) を分母とし、開腹へ移行とした患者 (下表の②④) を分子とする割合を開腹移行割合とする。

術中診断での Stage	手術療法完遂		手術療法中止	
Stage I-III	①開腹移行*2(-)	②開腹移行*2(+)	③開腹移行*2(-)	④開腹移行*2(+)
Stage IV および 高度他臓器浸潤*1			⑤開腹移行*2(-)	⑥開腹移行*2(+)

*1: 高度他臓器浸潤の定義

本試験においては、腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤を除く他臓器浸潤を高度他臓器浸潤とする。

*2: 開腹移行 (Conversion) の定義

本試験においては、腫瘍を摘出する目的以外で 8cm を超える皮切を行った場合、すべて開腹移行 (conversion) とする。

上記の①～⑥の詳細を示す。

①: 手術療法完遂、かつ開腹に移行しなかった。

例: プロトコル治療が問題なく施行できた場合など。

②: 手術療法完遂したが、開腹に移行した。(Technical Conversion)

例: 術中合併症 (腹腔内出血や臓器損傷など) のコントロールのために開腹したが、根治度 A の手術が出来た場合など。

③: 中止理由②i) (6.4.2.参照) により手術療法中止し、開腹に移行しなかった。

例: 術中合併症 (麻酔中の AMI など) によってプロトコル規定の手術が不能になったが、開腹は行わずに手術を終了した場合など。

④: 中止理由②i) により手術療法中止し、かつ開腹に移行した。(Complicative Conversion)

例: 術中合併症 (出血など) によってプロトコル規定の手術が不可能となり、かつそのコントロールのために開腹を行った場合など。

⑤: 中止理由①の i) ii) のいずれかによって手術療法中止し、開腹に移行しなかった。

例: 術中に肝転移など (もしくは腹壁への高度浸潤) が見つかったプロトコル規定の手術が出来なかったが、開腹は行わずに手術を終了した場合など。

⑥: 中止理由①の i) ii) のいずれかによって手術療法中止し、かつ開腹に移行した。(Indicated or Conversion)

例: 術中に肝転移などが見つかったプロトコル規定の手術が出来ず、かつ術中合併症 (もしくは転移などの切除) のために開腹した場合など。

11.3.4. 腹腔鏡下手術完遂割合

B 群: 腹腔鏡下手術群の全登録例を分母とし、手術療法を完遂しかつ開腹へ移行しなかった患者 (上表の①) を分子とする割合を腹腔鏡下手術完遂割合とする。

11.3.5. 有害事象

1) 有害事象発生割合

i) 術中・術後合併症発生割合

全治療例を分母とし、下記の有害事象 (毒性) についてそれぞれ CTCAEver3.0 日本語訳 JCOG 版による最悪の grade の頻度を (群別に) 求める。

① 術中合併症 (CTCAEv3.0 short name) (手術開始より手術終了 (閉腹) まで)

- ・ 血管: 血栓症/血栓/塞栓症、
- ・ 手術/術中損傷: 術中損傷-[大動脈、臓器の主要な動脈、下大静脈、門脈、十二指腸、小腸-細分類不能、胆嚢、肝、膵、尿管、膀胱]

- ・ その他の致命的な合併症

② 術後早期合併症 (CTCAEv3.0 short name) (手術終了より術後初回退院まで)

- ・ 全身状態: 発熱
- ・ 消化器: 消化管リーク-大腸、消化管瘻-結腸/盲腸/虫垂、消化管閉塞-[結腸、小腸-細分類不能]、イレウス
- ・ 皮膚科/皮膚: 創傷合併症-非感染性、
- ・ 感染: 正常好中球数の感染-[小腸-細分類不能、カテーテル感染、創傷、胆嚢(胆管炎)、気管支、肺(肺炎)、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
- ・ 出血: 消化管出血-[胃、十二指腸]
- ・ 腎/泌尿生殖器: 泌尿生殖器閉塞-尿管

③ 術後晚期合併症 (CTCAEv3.0 short name) (術後初回退院より、術後 5 年まで)

- ・ 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

ii) 術後補助化学療法に伴う有害事象発生割合

全術後化学療法治療例を分母とし、下記の有害事象についてそれぞれ CTCAEver3.0 日本語訳 JCOG 版による、術後補助化学療法の初回投与日から最終投与日より 4 週間後までの最悪 grade の頻度を(群別に)求める。

- ・ 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-嗅覚、神経障害-運動性
- ・ 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]
正常好中球数の感染-[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]
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]
発熱性好中球減少
感染性大腸炎
- ・ 代謝/検査: 高・低ナトリウム血症、高・低カリウム血症
- ・ 肝臓: ビリルビン、SGOT、SGPT
- ・ 血液/骨髄: ヘモグロビン、白血球、好中球、血小板

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髄区分)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) 重篤な有害事象発生割合

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症例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、あるいは手術日と最終化学療法日の遅い方から 30 日以内の全ての死亡。
(死因は治療との因果関係を問わない)
- 2) 手術日・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/骨髄カテゴリーの有害事象を除く)。

11.3.6. 術後早期経過

術後早期経過として、全適格例を対象に以下の4項目について評価を行う。

以下の「日」の計算は0時より24時までを1日としてカウントする。よって手術日の24時までは「術後0日」、そこから手術翌日の24時までを「術後1日」とする。

1) 排ガスまでの日数

手術終了後から術後21日までに、最初に排ガスもしくは排便のいずれか早いほうが確認されるまでの期間を1日単位で記録する。術後21日までに排ガス・排便が確認できなかった場合は術後21日で打ちきりとする。

排ガスが得られたかどうかは患者申告を用いる。

2) 鎮痛剤の使用割合

全治療例を分母として、術後5日以降、10日までに鎮痛剤を1度でも使用した症例数を分子とする割合を鎮痛剤の使用割合とする。

鎮痛剤とは以下のすべてを含む

i) NSAID

ii) 麻薬性鎮痛薬

iii) 術後から挿入されていた硬膜外麻酔を術後5日以降も継続した場合

3) 術後3日までの発熱(最高値)

術後3日(手術翌日が術後1日となる)までの、体温の最高値。期間中は最低1日に3回以上体温を測定する。

4) 入院期間中の発熱(最高値)

術後初回退院日までの、体温の最高値。期間中は最低1日1回以上体温を測定する。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints は無再発生存期間、有害事象、術後早期経過、開腹移行 (conversion) 割合、腹腔鏡下手術完遂割合とする。

本試験の主たる解析の目的は、標準治療である開腹での大腸切除術 (開腹手術) に対し、試験治療である腹腔鏡下での大腸切除術 (腹腔鏡下手術) が、primary endpoint である全生存期間において、非劣性であるかどうかを検証することである。

腹腔鏡下手術は開腹手術に比べて、創が小さい、術後の痛みが少ない、術後の回復が早い、早期社会復帰が可能などの臨床的有用性を期待できる。ただし、これらの臨床的有用性については定量的・客観的のエンドポイントとして評価することが難しく、また術後の痛みや創の大きさについてはエンドポイントとして証明せずとも明らかであると考えられる。そのため、Primary endpoint である全生存期間で非劣性が証明された場合、その他の secondary endpoints で統計学的に優れていることが証明されなくとも、「12.4.secondary endpoints の解析」で記載した腹腔鏡下手術群での secondary endpoints の期待する結果と大きく異ならなければ、腹腔鏡下手術がより有用な治療法であると結論する。その他の secondary endpoints とは、術後早期経過、有害事象、開腹移行割合である。

全生存期間での非劣性が証明できなかった場合は、標準治療である開腹手術が引き続き有用な治療法であると結論する。

主たる解析は、グループでの検討を経て決定した不適格を除く全適格例を対象に、施設以外の割付け調整因子を層とし、治療法を共変量とした比例ハザードモデルをあてはめ、腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対するハザード比を片側有意水準 5% に対応する 90% 信頼区間とともに推定する。非劣性の検証はハザード比の許容域である 1.366 を帰無仮説とするフルド検定により評価する (12.2 参照)。参考として全登録例による解析も行う。

非劣性試験であるため、片側検定を行う。試験全体の有意水準は、片側 5% とする。生存曲線、50% 全生存期間、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用い、Greenwood の公式を用いて 95% 信頼区間を求める。治療効果の推定値として、施設以外の割付け調整因子を層とした Cox 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。必要に応じて偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.7. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示された背景に基づき、これまでの研究から推定される開腹手術群、腹腔鏡下手術群の生存割合を下表に示す。

開腹手術群 5年生存割合	腹腔鏡下手術群 5年生存割合	腹腔鏡下手術群において許容される5年生存割合
70-80%	70-80%	開腹手術-7.5%

「2.4.3. 患者集積見込み」で示した大腸がん外科グループの症例登録見込みより、IRB 承認に時間がかかる事も考慮し、登録 3 年、追跡 5 年としてサンプルサイズを計算する。

腹腔鏡下手術が開腹手術に代わって標準的治療となるためには、5 年生存割合で開腹手術を 7.5% 以上下回ってはならない。この場合、腹腔鏡下手術の開腹手術に対する非劣性の検証に必要な 1 群あたりの症例数 (片側 $\alpha=0.05$ として) は以下ようになる。

腹腔鏡下手術群 期待5年 生存割合	開腹手術群生存割合								
	70%			75%			80%		
	検出力								
	75%	80%	85%	75%	80%	85%	75%	80%	85%
70%	383	440	511						
75%				356	409	475			
80%							321	369	429

開腹手術群 5 年生存割合が 70%、75%、80% の場合、5 年生存割合で 7.5% 下回るということは、腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対するハザード比でそれぞれ、1.318、1.366、1.441 に対応する。ハザード比 < 1.441 は非劣性の許容域としては大きすぎると考えられるため、許容域を 5 年生存割合が 75% であった場合のハザード比 < 1.366 とする。この場合、開腹手術群 5 年生存割合が 70%、75%、80% の場合、許容域の下限は 5 年生

存割合でそれぞれ 8.57%、7.50%、6.27%下回ることに対応する。

検定にはハザード比を用いるので許容ハザード比 <1.366 として開腹手術群 5 年生存割合が 70%、75%、80% の場合の必要サンプルサイズを計算すると以下ようになる。腹腔鏡下手術群の期待 5 年生存割合に関しては、開腹手術群よりも若干悪い場合や良い場合が想定されるため、開腹手術群の 5 年生存割合に対して $\pm 1\%$ の場合に関しても症例数を見積もった。

腹腔鏡下 手術群 期待 5 年 生存割合	開腹手術群 5 年生存割合								
	70%			75%			80%		
	検出力								
	75%	80%	85%	75%	80%	85%	75%	80%	85%
69%	387	444	517						
70%	300	344	400						
71%	238	274	319						
74%				479	551	640			
75%				356	409	476			
76%				274	315	366			
79%							634	728	847
80%							441	506	589
81%							323	371	431

表の網掛け部分(1 群あたり 409 例以下)を見ると、腹腔鏡下手術群の成績と開腹手術群の成績が同じと期待される場合には、開腹手術群 5 年生存割合が 70%、75%、80% の場合にそれぞれ、検出力約 90%、約 80%、約 70% を確保できる。そこで、登録期間 3 年、追跡期間 5 年、予定登録症例数を 2 群合わせて 818 例とする。

<第 2 回改訂での追記事項>

「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」にも述べたとおり、2007 年 9 月の第 1 回中間解析時に全生存期間のイベント数不足が問題となり、開腹手術群の期待 5 年生存割合を 82%に変更して予定登録数の再計算を行うこととなった。

試験開始前の想定では、腹腔鏡下手術群と開腹手術群共に 5 年生存割合 75% を期待し、腹腔鏡下手術が開腹手術に代わって標準的治療となるためには腹腔鏡下手術群が開腹手術群に比べて 7.5% 以上下まわってはならないとしていた(非劣性許容上限:ハザード比 1.366)。

開腹手術群の期待 5 年生存割合 85% とした場合、この非劣性許容上限(ハザード比は 1.366)は腹腔鏡下手術群の 5 年生存割合が開腹手術群よりも約 5% 下まわらないことの検証に対応する。一方、JCOG0205 の最新モニタリングレポートの生存データと、本試験における第 2 回改訂時の病理病期別の登録状況をもとに、予想される開腹手術群の期待 5 年生存割合を再計算すると 82~83% となる。これより、期待 5 年生存割合を 80~85% とし、現在の登録状況をふまえて、登録期間を 3 年から 4.5 年へと延長した際に、追跡期間 5 年、 $\alpha = 5\%$ (片側)として、Shoenfeld & Richter の方法を用いて必要登録数を求めると、以下ようになる。

5 年生存割合		許容 ハザード比 (B 群/A 群)	各検出力に必要な両群サンプルサイズ		
開腹 手術群	腹腔鏡下 手術群		70%	75%	80%
80%	80%	1.366	704	804	924
81%	81%		740	844	970
82%	82%		778	890	1022
83%	83%		882	938	1078
84%	84%		870	994	1144
85%	85%		926	1058	1216

改訂後の予定登録数を両群合わせて 1050 例とすると、腹腔鏡下手術群と開腹手術群の期待 5 年生存割合が共に 82% 以下であった場合には検出力を 80% 以上とすることができ、また腹腔鏡下手術群と開腹手術群の期待 5 年生存割合が予想より良好で 85% 程度であった場合でも、検出力を 75% 程度に保つことができる。したがって、第 2 回改訂により登録期間を 1.5 年延長して 4.5 年とし、追跡期間を 5 年として、予定登録数を両

群合わせて 1050 例とすることとした。

解析のパラメータとして、両群の期待 5 年生存割合 82%、許容ハザード比 1.366、検出力 80%に対応する、主たる解析時点における期待イベント数を 254 とする。なお、主たる解析前の検討においてイベント数が 221 に達していない場合には、検出力が 75%未満となる可能性があるために追跡期間の延長を検討する。

12.3. 中間解析と試験の早期中止

12.3.1. 中間解析の目的と時期

試験の途中で、本試験の主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で 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行うかどうかを判断する。いずれの場合も試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。

1 回目の中間解析は、予定登録数の半数の登録が得られた時点で最初に問い合わせを行う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。

原則として中間解析中も登録は停止しない。

<第 2 回改訂時の追記事項>

上記のプロトコル規定どおり 2007 年 9 月 15 日に 1 回目の中間解析のための効果・安全性評価委員会の会議が開かれたが、その時点での登録患者 512 名中、primary endpoint である全生存期間のイベント数が 3 例と非常に少なかったため、「今回は中間解析を行わない(群間差を検討しない)」という結論となった。

第 2 回改訂後の登録終了予定は 2009 年 4 月であるが、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行う 1 回目の中間解析は当初の予定の 1 年後である 2008 年 9 月に行うこととする。

また、当初の予定どおり、すべての登録患者のプロトコル治療が終了する時期を目途に 2 回目の中間解析を行うと、1 回目と 2 回目の中間解析の間隔が短くなりすぎるため、2 回目の中間解析は登録終了 1 年後を目途に、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こととする。

12.3.2. 中間解析の方法

試験全体の有意水準を片側 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 消費関数を用いて調整し、2 群間の全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⁴⁹⁾を用いる。

腹腔鏡下手術群の全生存期間における非劣性が証明された場合には、引き続き腹腔鏡下手術群の全生存期間の優越性の検証を行うが、この比較では多重性の調整は行わないこととする。これは全生存期間の優越性検証には統計学的な多重性の問題が生じないからである。

解析はデータセンターで行う。データセンターの解析担当者は、必要に応じて中間解析時点までに解析計画書を作成する。

中間解析の結果、以下の場合は本試験を中止する。

- ・開腹手術群に対して、腹腔鏡下手術群の全生存期間での非劣性が証明され、さらに優越性も示された場合。
- ・腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対するハザード比の点推定値が許容ハザード域(ハザード比 >1.366)を超えて上回った場合(腹腔鏡下手術群が許容範囲を超えて悪い場合)。
- ・開腹手術群に対して、腹腔鏡下手術群の全生存期間での(多重性を調整した上でも)非劣性が証明された場合は原則として試験を中止とする。ただし、非劣性が証明されたとしても、有害事象、術後早期経過などの secondary endpoints を参考として、開腹手術に対する腹腔鏡下手術のリスクとベネフィットから試験を中止するかどうかを総合的に判断する。

＜第2回改訂時の追記事項＞

2007年9月15日に行われた効果・安全性評価委員会において、情報時間が非常に小さいと考えられることから群間比較結果を含む中間解析レポートの検討を行わず、1回目の中間解析では α を消費しなかったという決定がなされたため、 α は消費しなかったものとして以降の中間解析を実施する。

12.3.3. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は中間解析レポートとしてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、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、大腸がん外科グループのメンバーは審査に加わらない。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だされない限り、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可否かを決定する。

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」または「プロトコル改正願」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表者は効果・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。

12.4. Secondary endpoints の解析

12.4.1. 安全性の secondary endpoints の解析

Secondary endpointsのうち、安全性の endpoints は、有害事象、術後早期経過、開腹移行 (conversion) 割合、腹腔鏡下手術完遂割合である。有害事象、開腹移行 (conversion) 割合、腹腔鏡下手術完遂割合は原則として定期モニタリングの項目である。

1) 有害事象

有害事象は、腹腔鏡下手術群が開腹手術群を下回することを期待する。有害事象に関しては、参加施設の研究者には群をマスクした有害事象項目毎の Grade の頻度がモニタリングレポートに示される。(14.1. 定期モニタリング参照)。重篤な有害事象発生割合の群間比較の検定は、原則として中間解析および最終解析にのみ行う。区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。必要に応じて Fisher の直接検定を用いて群間比較を行う。

2) 開腹移行割合、腹腔鏡下手術完遂割合

開腹移行割合は腹腔鏡下手術群で 10%を超えないことを期待する。腹腔鏡下手術完遂割合については、90%以上を期待する。

3) 術後早期経過

術後早期経過の 1)～4) のエンドポイントについては、中間解析および最終解析においてのみ群間比較を行う。

- 1) 排ガスまでの日数はログランク検定を用いて群間比較を行う。ただし、術後 21 日以前の早期に死亡が観察された対象については術後 21 日の時点をもって打ち切りとする。この打ち切り処理は、臨床的に好ましい排ガスもしくは排便イベントまでの時間として定義されるこのエンドポイントへの、臨床的に好ましくない死亡イベントによるバイアスを減らすために行う。これは統計学的には早期に死亡が観察された対象のイベント発生順位に対して最悪値 (最悪順位) 補完を行うことに相当する。本試験においては早期死亡などにより術後早期経過が測定打ち切りを受ける対象はほとんどいないと予想される事から、この処理の群間比較への影響は小さいと考えられる。予想に反して、打ち切りが多い場合には得られた結果を解釈する上で注意を要する。

- 2) 鎮痛剤の使用割合は、Fisher の直接確率検定を用いて群間比較を行う。鎮痛剤の使用割合は腹腔鏡下手術群で低い事を期待する。
- 3) 術後 3 日までの発熱(最高値)と 4) 入院期間中の発熱(最高値)は平均値を用いて群間比較する。排ガスまでの期間は腹腔鏡下手術群で短く、術後 3 日までの発熱および入院期間中の発熱は腹腔鏡下手術群で低いことを期待する。

12.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、有効性の endpoints は、無再発生存期間であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ群間比較を行う。多重性の調整は行わない。

無再発生存期間においても腹腔鏡下手術群が開腹手術に対して非劣性であることを期待する。グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例を対象とするが、全登録例による比較も参考として行う。

無再発生存期間、無再発生存期間中央値、時点無再発生存割合の推定は 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、治療法と施設以外の割付調整因子を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対するハザード比の信頼区間を用いて検証する。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も調整する。信頼区間の構成は Wald 法を用いる。非劣性の比較における許容域は、開腹手術群の腹腔鏡下手術群に対する無再発生存期間のハザード比 < 1.366 を参考とする。さらに参考として全登録例を対象とした解析も行う。

12.5. 最終解析

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

それ以外の時期は、プロトコ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。

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(付表)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。また、患者説明用ビデオを補助的に用いる。

- 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、目的など)
- 4) プロトコル治療の内容
薬品名、投与方法、手術法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など
- 5) プロトコル治療により期待される効果
延命効果、症状緩和効果など
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及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ことの説明。
- 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
氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること。
- 13) データの二次利用
JCOG 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、同意を得た日付の

記載があることを確認する。

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などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、「JCOG プライバシーポリシー」を定め、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。詳細については、JCOGホームページ(<http://www.JCOG.jp/>)参照。

13.3.1. JCOG が従うポリシー、法令、規範

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

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

13.3.2. 個人情報の利用目的と利用する項目、および利用方法

1) 利用目的

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

2) 利用する項目

JCOGが患者の同意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通り。

カルテ番号、生年月日、イニシャル、病理検体番号(必要時)

すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報が参加施設からデータセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

3) 利用方法

患者の個人情報および診療情報は、各種CRFに施設の研究者が記載し、原則として郵送あるいは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を行う場合に限り、電話あるいはFAXを利用する。

その他、収集した情報の正確性の確認のため、データセンターと施設の研究者間で各種CRFの写しをやりとりする場合は、郵送あるいは手渡しの方法に限定する。

なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

13.3.3. データの二次利用について

本臨床試験で得られたデータについては、JCOGの該当する委員会(効果・安全性評価委員会、プロトコル審査委員会など)の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用(メタアナリシスなど)することがあり得る。

13.3.4. 安全管理責任体制

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

13.3.5. 患者情報の開示等に対する対応

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