

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(付表)および「臨床研究に関する倫理指針」(平成16年厚生労働省告示第459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。

本プロトコルでの「医療機関」は、上記指針における「臨床研究機関」に対応する。

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、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書(付表の説明文書または医療機関で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

なお、本プロトコルで「医療機関の承認」とは、以下のいずれかに該当する場合を指す。

1. 医療機関の諮問機関である倫理審査委員会(IRB: Institutional Review Board)で審査された結果を基に、当該医療機関の長が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合
2. 医療機関の諮問機関である倫理審査委員会(IRB: Institutional Review Board)で審査された結果を基に、当該委員会から、申請した研究者宛に発行された承認文書が得られた場合

1) 病名、病期、推測される予後に関する説明

2) 本試験が 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、割合など)

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関する説明

7) 費用負担と補償

治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明

8) 代替治療法

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) 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に関する説明

10) 病歴の直接閲覧について

「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明

11) 同意拒否と同意撤回

試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと

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、医療機関の研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の

連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明

13.2.2. 同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、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 日全部改正、厚生労働省告示第 459 号)

13.3.2. 個人情報の利用目的と利用する項目、および利用方法

1) 利用目的

JCOG では、基本理念「最善の治療法をより多くの患者へ提供すること」に従い、「臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけで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とおりとする。

患者 ID(カルテ番号)、生年月日、イニシャル、病理検体番号(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医療機関からデータセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

3) 利用方法

患者の個人情報および診療情報は、各種 CRF に医療機関の研究者が記載し、原則として郵送あるいは手渡し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、電話あるいは FAX を利用する。

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

なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

13.3.3. データの二次利用について

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

13.3.4. 安全管理責任体制

プライバシー保護管理責任者およびプライバシー保護担当者を定め、個人情報の利用に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医療機関の研究者(施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医)とする。

13.3.6. 一般的な問い合わせおよび苦情窓口

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は、下記にて、郵便、電子メール、FAX のいずれかの方法で受け付ける。

問い合わせ窓口: JCOG データセンター プライバシー保護担当

郵送先: 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 国立がんセンター

E-mail: JCOG_privacy@ml.jco.jp

FAX: 03-3542-3374

13.4. プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコルを遵守する。

13.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認

13.5.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本プロトコルおよび患者への説明文書が、各医療機関の承認を得なければならない。

承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

なお、患者への説明文書は、臨床試験についての諸要件から逸脱しない範囲において医療機関毎に改変を加えたものを当該医療機関の承認を得て用いることができるが、プロトコルについては医療機関毎の内容変更は許容されない。全医療機関共通のプロトコルを用いる。医療機関からプロトコル本文の修正依頼があった場合は、施設コーディネーターは研究事務局に相談すること。

13.5.2. 各医療機関の承認の年次更新

本プロトコルおよび患者への説明文書の各医療機関の審査承認の年次更新の有無は各参加医療機関の規定に従う。JCOGとして各医療機関の年次更新承認書の提出は求めない。

13.6. プロトコ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(activation)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関連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医療機関の承認を要する。

効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。プロトコルのカバーページに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。

医療機関の審査承認については各医療機関の取り決めに従う。

プロトコルのカバーページに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。プロトコルのカバーページへの記載は不要である。

13.6.2. プロトコル改正/改訂時の医療機関の承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本プロトコルまたは患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正されたプロトコルおよび説明文書が各医療機関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、各医療機関の承認を要するか否かは各医療機関の取り決めに従う。

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

13.6.3. CRF の修正 (9.1.3.を再掲)

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

2) 逸脱 deviation

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱。

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱……………望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱(やむを得ない)・積極的に減らすほどではないもの
- 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

* 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優先であるため、プロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合は上記③「逸脱(臨床的に妥当)」と記録される。臨床的に妥当な逸脱が少数例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ルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。

3) 許容範囲 acceptable deviation

JCOG 全体、研究グループ、または研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

14.2. 施設訪問監査

JCOG では、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。

監査委員会が指名する JCOG 内の研究者(監査担当者)が本研究参加施設を訪問し、医療機関の承認文書の確認、患者同意文書の確認、CRF 記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)などを監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って作成した標準業務手順書(SOP)に従って行う。

なお、各施設の監査結果は、監査報告書の JCOG 監査委員会審査結果とともに、当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、当該試験の研究事務局と研究代表者、当該グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 代表者に報告される。必要に応じて当該グループの研究者や JCOG 運営委員会にも報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

2) 逸脱 deviation

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱。

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱……………望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱(やむを得ない)・積極的に減らすほどではないもの
- 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

* 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優先であるため、プロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合は上記③「逸脱(臨床的に妥当)」と記録される。臨床的に妥当な逸脱が少数例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ルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。

3) 許容範囲 acceptable deviation

JCOG 全体、研究グループ、または研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

14.2. 施設訪問監査

JCOG では、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。

監査委員会が指名する JCOG 内の研究者(監査担当者)が本研究参加施設を訪問し、医療機関の承認文書の確認、患者同意文書の確認、CRF 記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)などを監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って作成した標準業務手順書(SOP)に従って行う。

なお、各施設の監査結果は、監査報告書の JCOG 監査委員会審査結果とともに、当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、当該試験の研究事務局と研究代表者、当該グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 代表者に報告される。必要に応じて当該グループの研究者や JCOG 運営委員会にも報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

15. 特記事項

15.1. オキサリプラチンの効果・有害反応等に関連するバイオマーカーに関する附随研究

オキサリプラチンの累積投与量が 800 mg/m^2 になるとGrade 3の感覚性末梢神経障害が15%出現し、患者QOLが著しく損なわれることが知られているが、有効な予防法・治療方法は確立していない。そこでFOLFOX療法が有効なサブpopulation・無効なサブpopulationおよび神経障害や重篤な有害事象が出現するサブpopulationを区別することができるようなバイオマーカーを確立することにより、個別化薬物療法を行うことが可能となり、薬物療法による有害事象の低減など、より適正な投薬が可能になることが期待される。そこで将来の個別化治療につながるバイオマーカーの探索を目的として、手術単独群とFOLFOX群の肝転移切除標本および末梢血リンパ球を用いて遺伝子多型の網羅的解析およびDNAマイクロアレイによる発現解析などを行う研究を計画している。本附随研究については別途、附随研究に関するプロトコルを作成し、(平成19年1月)現在検討中の「JCOG検体解析研究ポリシー」に従って審査を受ける。また、本附随研究は、本附随研究プロトコルがJCOGおよび各参加施設IRBにて承認された後に、附随研究に関する同意が得られた患者のみを対象として実施する。

本附随研究はJCOG検体解析研究ポリシーに従って実施する。特に、遺伝子多型の網羅的な解析は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」のヒトゲノム・遺伝子解析研究に該当するため、本指針に従って実施する予定である。

1. 研究目的: 下記2の検体を用いて、遺伝子多型および蛋白質・内因性低分子化合物を網羅的に解析し、オキサリプラチンとその代謝物の薬物動態、効果、有害反応発現と関連するバイオマーカーを探索的に検討する。
2. 使用検体: 切除肝組織、固定標本、末梢血リンパ球など
3. 同意の取得: 本附随研究のためには、初回肝転移切除術前に肝転移切除組織の検体保存に関する同意が必要である。そのため、本附随研究については、本試験(JCOG0603)の登録前の段階(肝転移切除前)に附随研究としての同意を取得する。
4. 研究体制: 国立がんセンターおよび国立医薬品食品衛生研究所の共同研究として実施する。
5. 研究費: 独立行政法人医薬基盤研究所「保健医療分野における基礎研究推進事業」「抗がん剤の薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用」班として実施する。

15.2. mFOLFOX6による肝障害の病理学評価に関する附随研究

2.7.2で述べたように、以下に概要を示す附随研究を実施予定である。本附随研究については、別途附随研究に関するプロトコルを作成し、プロトコル審査委員会の審査を受ける。

1. 附随研究の概要: 1) mFOLFOX6による肝障害発生についての前向き調査

- ①目的: mFOLFOX6による肝障害の発生頻度や程度について調査する。
- ②方法: B群に登録され、肝再発し再肝転移切除を行った患者(再切除例)を対象に、初回肝転移切除時点および再肝転移切除時の肝組織と臨床検査値を前向きに調査する。
- ③意義: これまで得られていなかったmFOLFOX6による肝障害の発生頻度、病理学的な変化についての基礎的なデータが得られ、医師・患者双方にとって有益な治療リスクに関する追加情報となる。

2) 肝障害発生の予測因子の探索

- ①目的: 肝障害の発生の予測因子を探索的に検討する。
- ②方法: 1)で得られたデータを元に、再肝転移切除時に肝障害が発生していた患者と発生していなかった患者の背景因子(病理所見、検査値、薬剤投与量など)を比較し、肝障害発生に関連する因子を探索的に検討する。
- ③意義: mFOLFOX6によって肝障害発生のリスクが高い集団について、病理組織学的検討も含む情報が得られることによって、実臨床でmFOLFOX6を安全に使用する際に有用な情報が得られる。

- 3) 再肝転移切除後の肝機能および術後合併症に対する mFOLFOX6 の影響についての検討
- ①目的: mFOLFOX6 を行うことによって、再肝転移切除時の術後合併症が増加するかについて、A群で再肝転移切除した患者をコントロールとして用いて比較を行う。
- ②方法: 両群の再肝転移切除例について、登録前の臨床検査値と、再肝転移切除時の臨床検査値および術後合併症を前向きに調査し、再肝転移切除後の肝機能および術後合併症の発生頻度について比較する。
- ③意義: mFOLFOX6 を行うことによって、再肝転移切除に伴う術後合併症および肝障害が増加するかどうかの情報が得られる。これによって、医師・患者双方にとって有益な再肝転移切除のリスクについての情報が得られる。また、本試験の結果を解釈する場合にも有益な情報となる。

2.使用検体・データ: 1) B 群のみ

- ①初回肝転移切除時(登録前)の肝組織(HE 染色スライド)
②再肝転移切除患者の肝組織(HE 染色スライド)

2) A・B 群共通

- ①登録時の臨床検査値
(上記は本研究の CRF 収集項目であり、附随研究のための新たな検査は発生しない)
②再肝転移切除時の臨床検査値
③再肝転移切除後の術後合併症

3.同意の取得:

以下の理由により本試験(JCOG0603)に登録する時点では附随研究についての説明を行わず、再肝転移切除時点で本附随研究についての説明を行う。

- 1) 本附随研究で使用する初回肝転移切除組織標本(HE 染色)は、日常診療の範囲内で各施設が作成し保管されているため、本試験登録時に附随研究のための新たな検体作成・保管は必要ない。
- 2) 本附随研究では、データセンターおよび研究事務局に収集した情報を使用せずに、再肝転移切除が行われる時点で各施設の担当医の判断で附随研究の説明を行う。そのため、患者情報の新たな流れは発生しない。
- 3) 附随研究の対象が限られており、かつ本試験に登録する時点で肝再発した場合の附随研究の説明をすることが患者にとって心理的に負担になることが予想される。

4.研究費:

厚生労働省科学研究費補助金「第3次対がん総合戦略研究事業がん臨床研究事業」
「大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究」班の分担研究として実施する。

15.3. 本試験の対象に対するオキサリプラチンの使用について

1. 添付文書の記載

オキサリプラチン添付文書(2005年3月作成)では「効能・効果」が以下のように記載されている。

<効能・効果>

「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」

<効能・効果に関連する使用上の注意>

再発予防を目的とした術後補助療法において、本剤を含む化学療法の有効性及び安全性は確認されていない。

2. 適応外使用にあたるかどうかについての見解

これに対して、本試験でのオキサリプラチンの使用は、以下の理由により適応外使用として保険査定される可能性は極めて少ないと考えられるものの、保険査定の対象になる可能性は否定できない。

一般的に「治癒切除」は、進行期Ⅰ期～Ⅲ期に対して、癌の遺残なく切除できた(R0切除: 3.1.2.参照)場合に対して使用され、「大腸癌取扱い規約第7版」の根治度A(3.1.3.参照)に相当する。本試験の対象は、同時性、異時性を問わず肝転移に対してもR0切除された患者であるが、肝転移がある場合はⅣ期であり、R0切除されたとしても根治度Bとなるため「治癒切除」(=根治度A)には相当しない。保険審査委員会の審査においても同様の観点で審査が行われていると考えられるため、実際に肝転移切除後にオキサリプラチンを使用し保険査定されることは極めて少ないと考えられる。また、JCOG 大腸がん外科グループ参加施設からもそのような事例はこれまで報告されていない。

以上が研究者側の見解であるが、本試験の対象が添付文書上の「治癒切除」に該当するかどうか、すなわち「根治度 A=治癒切除」についてのコンセンサスを各都道府県の保険審査委員会から得られているわけではなく、また、都道府県によって保険審査委員会の判断規準が異なる場合があるために、肝転移がR0切除されていればこれを「治癒切除」とみなし適応外使用と判断される可能性は否定できない。

3. 適応外使用と判断された場合の対応

本試験の参加施設では通常の一般診療と同様に保険請求を行うため、上記の理由により、可能性は低いと考えられるが事後的に保険査定を受ける可能性がある。しかし、参加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の損失となる。実際に参加施設の損失が発生した場合には本試験の継続参加の可否を施設研究責任者と研究代表者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および施設長の承認を得ること。

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。

効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOG データセンターに変更内容を文書で速やかに通知する。

16.1. 本試験の主たる研究班

- ・ 厚生労働省科学研究費補助金「第三次対がん総合戦略研究事業がん臨床研究事業」
「大腸がん肝転移症例の術後補助化学療法に関する研究」
主任研究者: 加藤知行 (愛知県がんセンター中央病院)
- ・ 指定研究 20 指-3 主任研究者: 島田安博 (国立がんセンター中央病院)
「消化器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」

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

JCOG は厚生労働省がん研究助成金指定研究 20 指-1、-2、-3、-4、-5、-6 の 6 つの研究班 (下記) を中心とする多施設共同がん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。(http://www.jcog.jp/) なお、指定研究 20 指-6 は JCOG データセンター/運営事務局業務をサポートする。

- ・ 指定研究 20 指-1 主任研究者: 堀田知光 (国立病院機構名古屋医療センター)
「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 20 指-2 主任研究者: 西條長宏 (国立がんセンター東病院)
「呼吸器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 20 指-3 主任研究者: 島田安博 (国立がんセンター中央病院)
「消化器悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 20 指-4 主任研究者: 洪井壮一郎 (国立がんセンター中央病院)
「希少悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 20 指-5 主任研究者: 平岡真寛 (京都大学医学部附属病院)
「放射線治療の標準治療確立のための研究」
- ・ 指定研究 20 指-6 主任研究者: 福田治彦 (国立がんセンターがん対策情報センター)
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」

- 16.3. JCOG 代表者
西條長宏 国立がんセンター東病院
- 16.4. 研究グループとグループ代表者
JCOG 大腸がんグループ
グループ代表者: 森谷 宜皓
国立がんセンター中央病院
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
電話: 03-3542-2511
FAX: 03-3542-3815
E-mail: ymoriya@ncc.go.jp
- グループ事務局: 島田 安博
国立がんセンター中央病院 第一領域外来部
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
電話: 03-3542-2511
FAX: 03-3542-3815
E-mail: yshimada@ncc.go.jp
- 16.5. 研究代表者
加藤 知行
愛知県がんセンター中央病院
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1
TEL: 052-762-6111
FAX: 052-763-5233
E-mail: tkato@aichi-cc.jp
- 16.6. 研究事務局
清水 泰博
愛知県がんセンター中央病院 消化器外科部
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1
TEL: 052-762-6111
FAX: 052-763-5233
E-mail: yshimizu@aichi-cc.jp
- (研究事務局不在の場合の連絡先)
金光 幸秀
愛知県がんセンター中央病院 消化器外科部
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1
TEL: 052-762-6111
FAX: 052-763-5233
E-mail: ykanemit@aichi-cc.jp
- 16.7. 化学療法研究事務局
稲葉 吉隆
愛知県がんセンター中央病院 放射線診断・IVR 部
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1
TEL: 052-762-6111
FAX: 052-763-5233
E-mail: 105824@aichi-cc.jp

16.8. 参加施設

参加施設の追加や登録可能施設の追跡協力施設への変更、研究責任者、コーディネーターの変更などによる内容変更は、プロトコル改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない。なお、最新の参加施設一覧はJCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)で1か月に1度更新されているので、確認可能である。(2009年1月現在)

下記のJCOG大腸がんグループのうち本研究の参加施設は行頭に○印のある39施設である。

	医療機関名	科名(施設名)	施設責任者	コーディネーター	年間登録数見込み
○	札幌厚生病院	外科	近藤 正文	益子 博幸	10
	岩手医科大学	外科学講座	大塚 幸喜	板橋 哲也	—
○	宮城県立がんセンター	外科	椎葉 健一	佐藤 正幸	—
○	山形県立中央病院	外科	佐藤 敏彦	須藤 剛	5
○	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター	外科	吉見 富洋	森 健	5
○	栃木県立がんセンター	外科	松井 孝至	松井 孝至	6
○	群馬県立がんセンター	外科	鮫島 伸一	鮫島 伸一	6
	防衛医科大学校	第1外科	長谷 和生	橋口 陽二郎	—
○	埼玉県立がんセンター	消化器外科	八岡 利昌	八岡 利昌	10
	自治医科大学附属さいたま医療センター	外科	小西 文雄	河村 裕	—
○	国立がんセンター東病院	消化管外科	齋藤 典男	杉藤 正典	30
○	千葉県がんセンター	消化器外科	滝口 伸浩	早田 浩明	15
	順天堂浦安病院	外科	福永 正氣	永坂 邦彦	—
○	国立がんセンター中央病院	外科	森谷 宣皓	島田 安博	30
○	杏林大学医学部	第1外科	正木 忠彦	松岡 弘芳	※
	東京医科大学病院	第3外科	青木 達哉	勝又 健次	—
	都立駒込病院	大腸外科	高橋 慶一	山口 達郎	10
○	慶應義塾大学病院	外科	長谷川 博俊	石井 良幸	6
○	東京医科歯科大学	外科	杉原 健一	植竹 宏之	5
	東邦大学医療センター大橋病院	第3外科	齊田 芳久	榎本 俊行	—
○	北里大学東病院	消化器外科	佐藤 武郎	旗手 和彦	10
○	神奈川県立がんセンター	消化器外科	赤池 信	塩澤 学	10
	横浜州市市民病院	外科	杉田 昭	三辺 大介	—
○	北里大学医学部	外科	渡邊 昌彦	中村 隆俊	5
○	昭和大学横浜市北部病院	消化器センター	工藤 進英	田中 淳一	10
○	横浜州市立大学附属市民総合医療センター	消化器病センター	藤井 正一	大田 貢由	8
○	新潟県立がんセンター新潟病院	外科	瀧井 康公	瀧井 康公	10
○	石川県立中央病院	消化器外科	山田 哲司	伴登 宏行	7
○	長野市民病院	外科	宗像 康博	山辺 健仁	10
○	静岡県立静岡がんセンター	大腸外科	齊藤 修治	齊藤 修治	10
○	愛知県がんセンター中央病院	消化器外科	平井 孝	金光 幸秀	10
○	藤田保健衛生大学	消化器外科	前田 耕太郎	佐藤 美信	20
○	国立病院機構京都医療センター	外科	山口 高史	山口 高史	5
○	大阪大学医学部	消化器外科	森 正樹	関本 貢嗣	10
○	大阪府立病院機構大阪府立成人病センター	消化器外科	大植 雅之	能浦 真吾	15
○	国立病院機構大阪医療センター	外科	三嶋 秀行	池永 雅一	10
	大阪医科大学	消化器外科	谷川 允彦	奥田 準二	—
○	市立堺病院	外科	福永 睦	武元 浩新	5
○	箕面市立病院	外科	加藤 健志	三宅 泰裕	8
○	市立吹田市民病院	外科	村田 幸平	井出 義人	※
○	関西労災病院	外科	岡村 修	鈴木 玲	6

○	兵庫医科大学	第2外科	富田 尚裕	野田 雅史	※
○	岡山済生会総合病院	外科	木村 秀幸	新田 泰樹	8
○	広島大学病院	内視鏡外科	岡島 正純	池田 聡	10
○	広島市立広島市民病院	外科	小島 康知	小島 康知	5
○	国立病院機構四国がんセンター	消化器外科	棚田 稔	久保 義郎	8
○	久留米大学医学部	外科	白水 和雄	赤木 由人	10
○	大分大学医学部附属病院	消化器外科	北野 正剛	猪股 雅史	10

計 368 名(試験開始時)

年間登録予定数は全適格患者数の 30%($368 \times 0.3=110$)と見積もった

※ 新規参加施設

16.9. 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。
(構成は 2007 年 6 月現在)

委員長	飛内 賢正	国立がんセンター中央病院
副委員長	山本 精一郎	国立がんセンターがん対策情報センター
副委員長	室 圭	愛知県がんセンター中央病院
委員	石塚 直樹	国立国際医療センター研究所
	山口 拓洋	東京大学大学院医学系研究科
	伊藤 芳紀	国立がんセンター中央病院
	※濱口 哲弥	国立がんセンター中央病院
	宮北 康二	国立がんセンター中央病院
	軒原 浩	国立がんセンター中央病院
	佐治 重衝	都立駒込病院
	吉川 貴己	神奈川県立がんセンター
	佐藤 豊実	筑波大学臨床医学系
	吉野 孝之	静岡県立静岡がんセンター
	小原 泉	国立がんセンター東病院
	齋藤 裕子	静岡県立静岡がんセンター
事務局長	佐藤 暁洋	国立がんセンターがん対策情報センター
事務局	鈴木 竜子	国立がんセンターがん対策情報センター

ただし、※印の委員は大腸がん外科グループのメンバーであるため審査には直接加わらない。

連絡先: JCOG 運営事務局 プロトコール審査委員会事務局

国立がんセンター がん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@mljcog.jp

16.10. 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。

連絡先: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局

国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部/JCOG 運営事務局

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@mljcog.jp

16.11. 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。

(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/audit.html> 参照)

連絡先: JCOG 監査委員会事務局

国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部/JCOG 運営事務局

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511 (内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@mljcog.jp

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

国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

E-mail: jcogdata@mljcog.jp

JCOG 運営事務局

運営事務局長 中村 健一

国立がんセンターがん対策情報センター 多施設臨床試験・診療支援部

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@mljcog.jp

公式ホームページ <http://www.jcog.jp/>

研究グループ担当者

JCOG データセンター

統計部門

福田 治彦

DM 部門

加幡 晴美/中野 文華

JCOG 運営事務局

研究支援部門

中村 健一

16.13. プロトコール作成

プロトコール作成

愛知県がんセンター中央病院

加藤 知行

愛知県がんセンター中央病院

安井 健三

愛知県がんセンター中央病院

金光 幸秀

国立がんセンター中央病院

島田 安博

国立がんセンター中央病院

濱口 哲弥

国立がんセンター中央病院

森谷 亘皓

東京医科歯科大学

植竹 宏之

国立がんセンター東病院

高橋 進一郎

大阪大学

池田 正幸

大阪府立成人病センター

榎原 啓之

箕面市立病院

加藤 健志

久留米大学

赤木 由人

プロトコール作成支援

JCOG データセンター

統計部門

吉村 健一

DM 部門

加幡 晴美

JCOG 運営事務局

研究支援部門

佐藤 暁洋/山内 みづき/三浦 弥生

17. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

プロトコルで規定された主たる解析・最終解析または公表目的での中間解析がプロトコルに明記されていない場合は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。

ただし、研究代表者または研究事務局は、研究の endpoint の解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会論文(総説)発表は研究グループ代表者および JCOG データセンター長の了承を得て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、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)、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

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、研究代表者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。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者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。

18. 参考文献

- 1) がんの統計 '01: 財団法人 がん研究振興財団, 2001
- 2) 橋本雅幸. 肉眼的分類と組織学的分類. 大腸癌, 日本メディカルセンター, 東京, 1996.
- 3) http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/010/2003/toukeihyou/0004652/t0098908/mc240_001.html
- 4) Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol*. 1976 Sep;2(3):285-8
- 5) 山本順司, 杉原健一: 肝転移: 外科治療. (日本臨床腫瘍研究会編) 臨床腫瘍学 second ed. 第1版, 癌と化学療法社, 東京, 1999, 1645-1657
- 6) Ravikummar TS, Gallos G: Resection of liver metastases; State of the art. *Oncology* 16: 1240-1260, 2002
- 7) Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, et al: Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma; an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 150: 195-203, 1986
- 8) Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et: Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 15:938-946, 1997
- 9) Wanebo HJ, Chu QD, Vezeridis MP, et al: Patients selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg*. 131: 322-329, 1996.
- 10) 山本順司, 杉原健一: 肝転移: 外科治療. (日本臨床腫瘍研究会編) 臨床腫瘍学 second ed. 第1版, 癌と化学療法社, 東京, 1999, 1645-1657.
- 11) Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al: Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 19: 59-71, 1995.
- 12) Rogers MS, McCall JL: Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement; a systematic review. *Br J Surg*. 87: 1142-1155, 2000
- 13) Choti MA, Sitzmann JV, Tibuli NF, et al: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 235: 759-766, 2002
- 14) Ohlsson b, Stenram U, Tranberg K: Resection of colorectal liver metastases; 25-year experience. *World J Surg* 22: 268-277, 1998
- 15) Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al: Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer; long-term results. *Ann Surg* 231: 487-499, 2000
- 16) Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al: Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg*. 230: 309-321, 1999.
- 17) Kato T, Yasui K, Hirai T, et al: Therapeutic results for hepatic metastasis of colorectal cancer with special reference to effectiveness of hepatectomy; Analysis of prognostic factors for 763 cases recorded at 18 institutions. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(suppl):S22-31
- 18) 横井佳博, 鈴木昌八, 中村達: 大腸癌肝転移に対する外科的治療. 癌と化学療法 29: 848-855, 2002
- 19) 森 武生, 高橋慶一, 大植雅之, 他: 大腸癌肝転移に対する肝切除後の残肝再発予防としての動注療法. 消化器外科, 24: 313-319, 2001
- 20) Kemeny MM, Adak S, Gray B, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy—an intergroup study. *J Clin Oncol*, 2002 Mar 15;20(6) 1499-505
- 21) Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep 28;343(13):905-14.
- 22) Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):1041-7. Erratum in: *Lancet* 2000 Apr 15;355(9212):1372.
- 23) Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):23-30. Epub 2003 Dec 9
- 24) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
- 25) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2343-51.
- 26) Maindault-Goebel F, Louvet C, Andre T, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). *GERCOR. Eur J Cancer*. 1999 Sep;35(9):1338-42.
- 27) Maindault-Goebel F, de Gramont A, Louvet C, et al. High-dose intensity oxaliplatin added to the simplified bimonthly

- leucovorin and 5-fluorouracil regimen as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX 7). *Eur J Cancer*. 2001 May;37(8):1000-5. Erratum in: *Eur J Cancer*. 2004 Nov;40(16):2533
- 28) De Gramont A, et al. OPTIMOX study: FOLFOX 7/LV5FU2 compared to FOLFOX 4 in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23: O, 2003 (abstr 3525)
- 29) Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006 Jan 20; 24(3):394-400.
- 30) Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1; 23(34):8564-5
- 31) L.H. Solbin/Ch. Wittekind 編: TNM 悪性腫瘍の分類 2002 年(第 6 版)日本語版
- 32) 大腸癌研究会、編。大腸癌取り扱い規約、第 7 版、金原出版、東京、2006
- 33) Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 22: 229-237, 2004

19. 付表 Appendix

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ケースレポートフォーム一式
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 体表面積表
- ・ 毒性規準 (NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版)
- ・ JCOG 術中・術後合併症規準