

#### 12.4.5. 内服コンプライアンスの評価

内服のコンプライアンスは、UFTを1回でも内服した日数を分母とし、きちんと3回内服できた日数を分子とした割合として、CRFの服薬量のデータから算出する。1~2回しか内服できなかった日は、理由によらず、分子に含めない。

## 13. 統計的事項

### 13.1. 主たる解析と判断規準

本試験の主たる解析の目的は、標準的治療である点滴静注群(5FU+LV)に対し、試験的治療である経口群(UFT+LV)が、Primary endpoint である無病生存期間(DFS)において、許容範囲をこえて有意に下回らない(非劣性)であるかどうかを検証することである。

DFS について経口群が点滴静注群に対し非劣性であることが証明でき、かつ安全性のエンドポイントである有害事象発生割合および重篤な有害事象発生割合について、経口群が点滴静注群に対して優越性である(毒性が軽い)ことが証明できた場合、経口群がより有用な治療法であると結論する。安全性の比較に際しては、1 つの変数である「重篤な有害事象発生割合」の群間比較の結果を主とし、多項目である有害事象発生割合の各項目の群間比較を加味して総合的に評価し、優越性の有無を判断する。DFS の非劣性が証明されなかった場合、または DFS の非劣性が証明されても安全性の優越性が証明されなかった場合、標準治療である点滴治療群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全適格例を対象に、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、経口群の点滴静注群に対するハザード比の信頼区間を用いて検証する。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、点滴静注群の経口群に対するハザード比 $<1.27$ とする。参考として全登録例を対象とした解析も行う。

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。累積無病生存曲線、50%無病生存期間、年次無病生存割合等の推定は 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、Cox の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。

改訂第4版において許容域変更のための以下のプロトコール改訂を行った。

本試験は試験開始時には 5FU+LV 群の 5 年無病生存割合 78%、UFT+LV 群の 5 年無病生存割合 79%をそれぞれ期待し、DFS における UFT+LV 群の 5FU+LV 群に対するハザード比 $<1.27$ を許容域として主たる解析を行うことを計画していた。しかしながら、以降に示す理由によって、UFT+LV 群の 5FU+LV 群に対するハザード比 $<1.29$ を許容域として主たる解析を行うことに変更する。また、許容域の変更に伴って行った考察に基づき、

- ・ 片側  $\alpha=0.05$ (変更無し)
- ・ UFT+LV 群の 5FU+LV 群に対する許容ハザード比 $<1.29$ (変更前: $<1.27$ )
- ・ 2 群併せた予定登録症例数 1,100 例(変更無し)
- ・ 登録期間 4 年(変更前:3 年)
- ・ 追跡期間を登録終了後 5 年(変更無し)
- ・ 両群の 5 年無病生存割合が等しく 75%である場合の検出力 78.3%(この検出力を得るために必要な 2 群併せた期待イベント数 363)

- ・ 主たる解析に加えて、主たる解析後の追加追跡2年の時点(2群併せた期待イベント数433)で**最終解析を追加実施**

の通りに他の設定も変更する。以下の6つが変更理由である。

- 1) 本試験で示したい仮説は、UFT+LV群は5FU+I-LV群とほぼ同等(5年無病生存割合として5FU+I-LV群の5年無病生存割合と同じもしくは+1%)であること(「2.5.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠」参照)である。「13.1 主たる解析と判断基準」においても、DFSについてUFT+LV群が5FU+I-LV群に対し非劣性であること(中略)が証明できた場合、UFT+LV群がより有用な治療法であると結論するとある。しかしながら、試験開始時の設定通りに許容域をUFT+LV群の5FU+I-LV群に対するハザード比 $<1.27$ とすると、5年無病生存割合が両群で等しい場合の検出力は本試験の予定登録症例数2群併せて1,100例では約67%である。試験開始時の設定では、結論に大きな寄与のあるDFSにおける非劣性の証明に関して検出力不足である。一方で、許容域をUFT+LV群の5FU+I-LV群に対するハザード比 $<1.29$ へと広げると5年無病生存割合が両群で等しい場合の検出力は予定登録症例数(1,100例)と追跡期間を変更しないでも約80%の検出力が得られる。
- 2) 本試験の登録開始後に、Stage II/IIIを対象としてUFT+LVの5FU+I-LVに対する非劣性を本試験と同様のデザインにより検証したNSABP C06の結果が2004年ASCO annual meetingにおいて公表され、海外の対象においてはUFT+LV群は5FU+I-LV群に劣らないこと(非劣性)が示された。Stage IIを含まずStage IIIのみを対象とする本試験の許容域を臨床的に僅かに広げた非劣性の検証結果であっても、海外のエビデンスにより臨床的に十分に支持されると考える。
- 3) 「許容域をUFT+LV群の5FU+I-LV群に対するハザード比 $<1.29$ として片側 $\alpha=0.05$ で検定」することは「許容域をUFT+LV群の5FU+I-LV群に対するハザード比 $<1.27$ を変更せずに片側 $\alpha=0.067$ で検定」することに等しい。この程度の $\alpha$ エラーのインフレーションは、十分に臨床的な許容範囲内であると考える。
  - ▶ 5FU+I-LV群の5年無病生存割合75%、許容域をUFT+LV群の5FU+I-LV群に対するハザード比 $<1.29$ 、片側 $\alpha=0.05$ とすると、UFT+LV群の5FU+I-LV群に対するハザード比 $<1.08$ (UFT+LV群の5年無病生存割合が73.3%以上であることに換算できる)であれば非劣性であることが示される。ここでUFT+LV群の5FU+I-LV群に対するハザード比 $<1.08$ はバウンダリ(棄却域)である。許容域をUFT+LV群の5FU+I-LV群に対するハザード比 $<1.27$ に変更しなくても、片側 $\alpha$ =約0.067の場合のバウンダリはUFT+LV群の5FU+I-LV群に対するハザード比 $<1.08$ となる。
- 4) 5FU+I-LV群の5年無病生存割合、UFT+LV群の5FU+I-LV群に対するハザード比における許容域と5年無病生存割合における許容域の関係を表として以下に示す。表より、ハザード比より臨床的に解釈しやすい指標である5年無病生存割合で比べるとハザード比1.27と1.29の差はほとんどないと考える。

表. 5年無病生存割合における許容域

5FU+I-LV群の 5年無病生存割合	UFT+LV群の5FU+I-LV群に対する ハザード比における許容域
------------------------	---------------------------------------

	< 1.27	< 1.29
70%	> <u>63.6%</u>	> <u>63.1%</u>
75%	> <u>69.4%</u>	> <u>69.0%</u>
78%	> <u>72.9%</u>	> <u>72.6%</u>
80%	> <u>75.3%</u>	> <u>75.0%</u>

\* 表中の下線部分の値(許容域)は5年無病生存割合における許容域を表す

\* 改訂前は5FU+LV群の5年無病生存割合78%として検出力を求めていた

- 5) 主たる解析(イベント2群併せて363例)の後で、2群併せたイベント数433例となる適切な時点まで追加追跡をして最終解析を実施すれば、試験開始時の設定の通りに許容域をUFT+LV群の5FU+LV群に対するハザード比<1.27とした非劣性の検証も十分に行うことができる。この許容域をUFT+LV群の5FU+LV群に対するハザード比<1.27とする最終解析を実施した場合、5年無病生存割合が両群で等しい場合の検出力は80%となる。2群併せたイベント数433例観察するために要する追加追跡期間は両群の5年無病生存割合が共に75%である場合に2年弱(追跡期間+追加追跡期間で7年弱)であり、最終解析を追加することの実施可能性も十分である。
- 6) 現在までに本試験の中間解析は実施していない。許容域をはじめとする今回の変更を実施したとしても、中間解析と最終解析の間に生じる多重性を(当初の計画通り)Lan-DeMetsの $\alpha$ 消費関数を用いて調整する限り、統計的な問題は生じず、 $\alpha$ エラーに影響を与えない。
- 7) 最新の定期モニタリングレポート(2004年後期モニタリングレポート)によれば、1年無病生存割合92.9%(95%信頼区間89.7%–96.1%、ナイーブに外挿すれば5年無病生存割合約70%に相当)であり、試験開始時の予想と大きく外れていないことが現時点でのデータから期待できる。つまり、変更後の設定に対しても十分なイベント数が試験期間内に観察可能であると考えられる。

また、現在の登録ペースを2004年度後期モニタリングレポートに基づき、登録開始からの期間で総登録数を単純に除して求めると268例/年となる。各施設のIRB承認までに要する期間を考慮すると計画通りの登録ペースに等しいか僅かに少ない程度である。ここから予定登録症例数である1,100例の登録に要する期間を求めると約4年となる。登録期間4年、追跡期間を登録終了後5年、予定登録症例数を当初の計画通り1,100例とし、5FU+LV群とUFT+LV群の5年無病生存割合が共に75%であることを期待すると検出力78.3%となる。この場合、追跡期間終了時点で行う主たる解析の際には2群併せて363例のイベントが期待される。5FU+LV群とUFT+LV群に期待した予後(共に5年無病生存割合75%)が実際に観察された予後が異なったとしても363例のイベントが観察された時点の主たる解析時点とすることで検出力は等しく78.3%となる。ただし、同数のイベント(363例)を観察するために要する実際の追跡期間は予後に依存する。5FU+LV群の5年無病生存割合と追跡期間との関係を表に示すと以下となる。ここで帰無仮説は「UFT+LV群が5FU+LV群に比べてハザード比

=1.29(許容限界)で劣ること」、対立仮説は「5年無病生存割合が両群で等しいこと」に対応する。

表. 363例のイベントを観察するために要する追跡期間

5FU+LV 群の 5年無病生存割合	帰無仮説が 正しい場合 (HR=1.29)	対立仮説が 正しい場合 (HR=1.0)
70%	3年	3.5年
75%	4年	5年
78%	5年	6年
80%	6年	7年

\* HR:UFT+LV 群の 5FU+LV 群に対するハザード比

表より、期待より少し良い程度(5FU+LV 群の 5年無病生存割合 78%)である限り、ほぼ予定追跡期間の 5年以内に主たる解析を行うことができる。ただし予後が期待および現在の推定値よりも良くなり、5FU+LV 群の 5年無病生存割合 80%である可能性が高くなった場合には検出力の観点から追跡期間の再検討を行うこととする。

### 13.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.8. 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点滴静注群、経口群の無病生存割合を下表に示す。

点滴静注群 5年無病生存割合	経口群 5年無病生存割合	経口群において許容される 5年無病生存割合
75-85%	点滴静注群+0~1%	点滴静注群-5%

本研究の結果が臨床的に高い価値を持つためには、できるだけ早い時期に結果を出すことが必要である。そこで、登録3年、追跡5年としてサンプルサイズを計算すると次のようになる。

経口群の有害事象の発生頻度が点滴静注群に比べて少ないという条件下で、経口療法が静注療法に替わって標準的治療となるためには、5年無病生存割合で点滴静注群を5%以上下回ってはならない。この場合、経口療法の静注療法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)は以下のようになる。

経口群 期待5年 無病 生存割合	点滴静注群無病生存割合								
	75%			78%			82%		
	検出力								
	70%	75%	80%	70%	75%	80%	70%	75%	80%
75%	655	749	860						
76%	450	514	590						
78%				612	700	804			
79%				419	479	550			
82%							547	626	719

83%						373	426	490
-----	--	--	--	--	--	-----	-----	-----

点滴静注群 5年無病生存割合が75%、78%、82%の場合、5年無病生存割合で5%下回るということは、ハザード比でそれぞれ、1.240、1.267、1.317 上回ることに対応する。そこで、許容域をハザード比<1.27とする。

表の網掛け部分(1群あたり550例まで)を見ると、経口群の成績が点滴静注群の成績に対し1%以上上回っている場合には、点滴静注群の成績が75%で検出力75%以上、点滴静注群の成績が78%以上あれば検出力80%以上を確保できる。点滴静注群の無病5年生存割合が82%よりよい場合は、両群の成績が同じ場合でも検出力は70%を確保できるであろう。これまでの研究により、この成績は十分期待できると考える。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1,100例とする。

### 13.3. 中間解析と試験の早期中止

#### 13.3.1. 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以降に問い合わせを行う最初の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。

原則として中間解析中も登録は停止しない。

#### 13.3.2. 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 $\alpha$ 消費関数を用いて調整し、2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。 $\alpha$ 消費関数としてO'Brien & Flemingタイプを用いる。

経口群の無病生存期間における非劣性が証明された場合には、引き続き経口群の無病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。これは無病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。研究事務局と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。

- ・点滴静注群に対して、経口群の無病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。

・経口群の点滴静注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 $>1.27$ )を超えて上回った場合(経口群が許容範囲を超えて悪い場合)。

ただし、点滴静注群に対して経口群の無病生存期間での非劣性が証明され、優越性は証明されなかった場合は試験を継続する。

### 13.3.3. 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・安全性委員会は、運営委員会の場において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、大腸がん外科研究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「プロトコール改正願い」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。

## 13.4. Secondary endpoints の解析

### 13.4.1. 安全性の Secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、安全性の endpoint は、「有害事象発生割合」と「重篤な有害事象発生割合」である。これらは定期モニタリングの項目でもあり、有害事象項目ごとの grade 別の頻度が、群をマスクせずに定期モニタリングレポートに示される(15.1.定期モニタリング)。群間比較の検定は、原則として中間解析と最終解析時のみ行う。多重性の調整は行わない。「有害事象発生割合」、「重篤な有害事象発生割合」ともに経口群が点滴静注群を下回ることを期待する。

### 13.4.2. 有効性の Secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、有効性の endpoint は、全生存期間であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ解析する。多重性の調整は行わない。

全生存期間においても経口群が点滴静注群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。

全生存期間、生存期間中央値、時点生存割合等の推定は 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、経口群の点滴静注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、点滴静注群の経口群に対する無病生存のハザード比  $< 1.27$  を参考とする。

### 13.5. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後には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、指定研究主任研究者、臨床試験審査委員会、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、今後の方針等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、臨床試験審査委員会、JCOG データセンター、JCOG 代表者に提出する。

「13.1 主たる解析と判断基準」の改訂部分に示す通り、主たる解析後の追加追跡約 2 年の時点で最終解析を行う。具体的な最終解析の実施時期は主たる解析の時点で研究事務局とデータセンターとで「13.1 主たる解析と判断基準」の改訂部分に示す適切なイベント数が得られる時点の予想及び定期モニタリングレポートの時期を考慮して決定する。この最終解析では DFS における UFT+LV 群の 5FU+I-LV 群に対するハザード比  $< 1.27$  を許容域とした検定も行う。この検定は参考のため行うものであり、多重性の調整は行わない。(改訂第4版)

## 14. 倫理的事項

### 14.1. 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)に従って本試験を実施する。

### 14.2. インフォームドコンセント

#### 14.2.1. 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(付表の説明文書もしく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) 病名と病状
- 2) 本試験が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) 本試験の根拠(rationale)、意義、必要性、目的
- 4) プロトコール治療の内容  
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコール治療全体の期間など
- 5) 試験のデザイン
- 6) プロトコール治療により期待できる効果
- 7) 予期される毒性(有害事象)  
治療関連死、後遺症の可能性も含む
- 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、毒性等  
代替治療を選択した場合の利益と不利益
- 9) 利益と不利益  
試験に参加した場合に享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。  
代替治療を選択した場合の利益と不利益
- 10) 同意拒否と同意撤回  
試験参加に同意しない場合でも不利益を受けないこと。参加後の同意撤回は自由であること
- 11) 人権保護  
氏名や個人情報等は守秘されること。ただし監査に際して当該医療機関外の研究者がカルテ等の診療記録を直接閲覧する場合があること。
- 12) 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(もしくは研究事務局)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。

#### 14.2.2. 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、付表の同意書もしくは施設で定められた書式の同意書を用い、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。

### 14.3. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われ、患者名など第三者が直接患者を識別できる情報がデータセンターのデータベースに登録されることはない。

施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかににかかわらず、症例登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

### 14.4. 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。

### 14.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認

#### 14.5.1. 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もしくは IRB (機関審査委員会: Institutional Review Board) で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 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーは研究事務局が保管する。

#### 14.5.2. 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もしくは 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。

### 14.6. プロトコールの内容変更について

#### 14.6.1. プロトコールの内容変更の区分

JCOG では、臨床試験審査委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。また、プロトコール内容の変更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、もしくは試験の primary endpoint に関連するプロトコールの部分的変更。

JCOG 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。

カバーページに JCOG 効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

## 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ールの変更。

効果・安全性評価委員会の審査は不要だが、グループ代表者の承認と効果・安全性評価委員会への報告を要する。JCOG データセンターが管理する試験においては JCOG データセンター長の承認が必要。施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。試験参加全施設の研究責任者、JCOG 委員会事務局への報告要。

カバーページにグループ代表者の承認日を記載する。

## 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等の目的で、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ールの補足説明。

効果・安全性評価委員会の審査不要。グループ代表者の承認と効果・安全性評価委員会への報告を要する。JCOG データセンターで管理する試験については JCOG データセンター長の承認も必要。カバーページへの記載不要。施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。

### 14.6.2. プロトコール改正/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もしく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 (もしくは 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 (もしくは 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研究事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーは研究事務局が保管する。

## 15. モニタリングと監査

### 15.1. 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、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。

#### 15.1.1. モニタリングの項目

症例集積達成状況:登録症例数－累積/期間別、全施設/施設別

適格性:不適格例/不適格の可能性のある症例:群/施設

プロトコール治療中/治療終了の別、中止/終了理由:群/施設

治療前背景因子:群

重篤な有害事象:群/施設

有害事象:群

プロトコール逸脱:群/施設

生存期間、無病生存期間:全登録例

その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

#### 15.1.2. 有害事象の許容範囲

Intergroup でおこなわれた大腸癌術後補助化学療法の比較試験(CLB89803):5FU+LV vs 5FU+LV+CPT-11 において、5FU+LV は本試験と同様の投与方法であったが、そこでの治療関連死亡は 0.8% (n=628)と報告されている。また、欧州で実施されている V303 試験では、2.1~3%と報告されており、補助化学療法であることを考慮しても、3%以下の治療関連死を許容範囲として設定する。

#### 15.1.3. プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、外科的切除等の治療、臨床検査や毒性・有効性の評価等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

原則として以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

試験の endpoint の評価に影響を及ぼす

担当医/施設に原因がある

故意もしくは系統的

危険もしくは逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に症例ごとの内容を記載する。

### 2) 逸脱

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。

### 3) 許容範囲

JCOG 全体、研究グループ、もしくは研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、事前にもしくは事後的に試験ごと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。

## 15.2. 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)が本試験参加施設を訪問し、施設IRB承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)等を監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って業務担当者等が作成する標準業務手順書(SOP)に従って行う。なお、各施設の監査結果は、当該施設の施設研究責任者、JCOG 監査委員会および JCOG 運営委員会にのみ報告され、両委員会外に公表される場合、施設名は伏せられる。

## 16. 特記事項

### 16.1. 再発の中央判定

再発の確定に関する中央判定は行わない。ただし、CRF 上で適切な時期に検査が行われていないことが判明した場合には、事務局で調査を行うことがある。

### 16.2. 附随研究

現時点では計画はされていない。

### 16.3. ロイコボリン 5mg 錠の無償提供について

各施設で LV25mg 錠が採用となるまで、日本ワイズレダリー社より無償提供される LV5mg 錠を使用する。

適応外医薬品ロイコボリン 5mg 錠の臨床研究での使用の必要性について:

1) 本試験で使用する経口ロイコボリン錠は、治験では 25mg 錠が使用されたが、現在申請中であり本試験に使用することはできない。このため、ロイコボリン 25mg 錠の承認までの期間、本試験を実施するために既承認薬剤であるロイコボリン 5mg 錠を一日 15 錠内服することで代替することとした。既承認のロイコボリン 5mg 錠とは、薬効成分は同じであり、薬剤添加物が若干多くなること以外、5mg 錠 x15 錠と 25mg 錠 x3 錠とは有効性・安全性には問題ないと判断した。すなわち、海外で検証された UFT+ロイコボリン併用療法での、ロイコボリンによる 5FU (UFT) の効果増強作用を発揮する必要量である 75mg/日が投与されれば実現できると考えて 5mg 錠を使用することを採用した。

2) 既承認薬剤であるロイコボリン 5mg 錠は、薬価 1,068 円/錠であり、1 日 15 錠内服の場合、16,020 円/日、28 日間 x5 コース = 140 日間内服となり、1 症例あたり合計: 2,242,800 円となる。25mg 錠が承認され、各施設で採用されるまでの期間内に登録される症例数を 100 例と予想し、これを研究費で購入しようとする想定すると、薬価計算で約 2 億円強となる。このため、本研究費で薬剤を購入すること研究費総額を遙かに超え、不可能である。

以上より、研究代表者、研究事務局が厚生労働省大臣官房厚生科学課に相談したところ、既承認薬剤であるロイコボリン 5mg 錠を当該製薬企業 (日本ワイズレダリー株式会社) より無償提供を受けることを検討するように助言を受け、当該企業と交渉の結果無償提供の内諾を得ている。

無償提供ロイコボリン 5mg 錠の取扱いについて:

今回無償提供を受けるロイコボリン 5mg 錠は、保険請求を行わない。本試験で使用するロイコボリン 5mg 錠は「保険適応外」(大腸癌の適応については承認申請中であり、承認されるまでは適応外)であるため、薬事法上の「医薬品」とはみなされない。したがって、無償提供されたロイコボリン 5mg 錠は各施設から保険請求を行うことは出来ない。誤って、施設から保険請求が行われた場合には、ロイコボリン 5mg 錠以外の診療費に関しても保険診療として認められず、診療費全額が査定を受ける可能性も存在するので、十分な注意が必要である。しかしながら、本試験での経口群には、承認薬である UFT が併用されており、保険診療上は UFT 単独使用としてみられることになり、実際の査定の可能性は低いと思われる。

但し、無償提供薬剤を使用中に保険査定により参加施設に経済上の損失が生じた場合には、当該施設において本研究への参加はロイコボリン 25mg 錠が承認されるまでの期間登録を一旦中断することにする。この際、研究班として、施設に経済的な補填を行わない。

また、無償提供薬剤の使用について施設として承認できない場合は、ロイコボリン 25mg 錠の承認以降の参加という条件付参加も可能とする。

一方、ロイコボリン 25mg 錠は、承認された以降は、保険適応内での使用とみなされ、保険査定上の問題は生じないと考える。

ロイコボリン 5mg 錠の入手・配布の方法と施設での取扱い・残薬の回収について:

- 1)試験の登録開始に先立って、研究代表者および研究事務局と日本ワイズレダリー株式会社(以下、当該企業)との間で、ロイコボリン5mg錠の無償提供に関する文書を取り交す。研究としての薬剤管理責任者である研究代表者および研究事務局はいずれも国立がんセンター中央病院職員であるため、無償提供に際しては所属施設長である国立がんセンター総長の了解を得る。
- 2)ロイコボリン 5mg 錠は、定期的に当該企業より、研究事務局に提供される。1回の送付で供与される薬剤の量については、参加施設の IRB 承認状況、患者登録状況、施設での使用量から、適切な量をその都度研究事務局と当該企業との間で協議して決定する。薬剤は当該企業より研究事務局へ郵送して頂き、送料は研究者が負担する。
- 3)研究事務局は、各施設の登録数見込みに応じて予め数人分のロイコボリン5mg錠と必要書類(薬剤交付書 正・控、受領書、薬剤返却書、回収受領書の 5 種類)、薬剤管理表(付票)、患者服薬記録ノート(付票)を施設研究責任者または施設コーディネーターに送付する。施設研究責任者または施設コーディネーターは、施設での保管分が2名分以下となった時点で速やかに研究事務局に連絡し、追加送付を要求する。
- 4)施設に送付されたロイコボリン5mg錠は、登録患者毎に施設研究責任者の責任において管理する。可能であれば、治験薬に準じて各施設の薬局に管理を委託することが望ましいが、施設の事情により施設研究者・施設コーディネーター・CRC による直接管理も許容する。
- 5)プロトコル治療中止、休薬、患者の飲み忘れ等により生じたロイコボリン錠の残薬は、患者単位で施設研究責任者が研究事務局に返却する。他の患者への投与は決して行ってはならない。
- 6)施設は無償提供を受けた「ロイコボリン 5mg 錠」については保険請求を行わない。
- 7)薬剤管理表は施設で原本を保管し、研究事務局が定期的(原則として半年に1回)に、各施設から薬剤管理表のコピーを集め、薬剤の出納に関する報告書を作成する。必要に応じ、効果・安全性評価委員会に提出し、意見を求めることも可能である。
- 8)患者服薬記録ノートは当該患者プロトコル治療中止または終了までは患者の自己管理とし、プロトコル治療中止または終了時点で施設研究責任者が回収し、研究事務局に送付する。
- 9)研究事務局は、施設から返却された残薬、患者服薬記録ノート(写し)、薬剤管理表(写し)を照合し、残薬回収が適切である(あるいは許容範囲である)ことを確認した後、研究事務局の責任において廃棄する。

「ロイコボリン 5mg 錠」に関する当該企業の責任について:

- 1) 「ロイコボリン 5mg 錠」に関する有害事象報告(副作用報告)について  
無償提供される「ロイコボリン 5mg 錠」は、本試験での使用に際しては「医薬品」の扱いとはならないため、薬事法上の企業の副作用「企業報告制度」の対象外となる。従って、無償提供された「ロイコボリン 5mg 錠」を用いた UFT+LV 療法を受けた患者において、ロイコボリン投与との因果関係が否定できない有害事象が生じた場合であっても、当該企業は厚生労働省への副作用報告の義務を負わない。  
しかし、「ロイコボリン 5mg 錠」の 75mg/日の投与中に重篤な有害事象や未知の有害事象が生じた場合は、同等の有効性と安全性が予想される、現在申請中の「ロイコボリン 25mg 錠」を大腸癌患者に投与する際の安全性に関係することから、JCOG の有害事象報告システム(「11. 有害事象の報告」参照)に基づいて報告された安全性情報のうち、「治療関連死亡」および「未知の重篤な有害事象」に関しては研究代表者/研究事務局が JCOG 効果安全性評価委員会に報告するとともに、把握、評価、周知、保管しておく。厚生労働省(医薬品医療機器審査センター)に報告することができる体制が行政側に構築された時点で、報告できるように準備を行っておく。但し、UFT が併用されているので、厚生労働省に対しては、自発報告の対象となり、対象となる症例では報告するよう研究事務局は施設に依頼する。  
「ロイコボリン 25mg 錠」が市販された後には、「ロイコボリン 25mg 錠」は薬事法の規制を受ける「医薬品」であるため、他の市販薬剤と同様「副作用報告制度」で報告の義務のある有害事象に該当する場合は、当該企業には厚生労働省への副作用報告の義務が発生する。

## 2) 「ロイコボリン 5mg 錠」の製造責任者について

無償提供される「ロイコボリン5mg 錠」の本試験での使用は「医薬品」の扱いとはならない。しかしながら、無償提供薬剤についても、市販薬と同様に製品に欠陥が認められれば、製造メーカーは PL 法上の責任を免れないとの解釈を日本ワイスレダリーより回答を受けた。したがって、当該企業は薬事法に基づく製造責任を負うことになり、無償提供の「ロイコボリン5mg 錠」製造過程の不備に基づく原因で患者に健康被害が生じた場合は、当該企業は賠償責任を負うことになる。

「ロイコボリン 5mg 錠」の無償提供の終了について:

1)ロイコボリン 25mg 錠の大腸癌への適応承認が得られて薬価収載がされた後、施設がロイコボリン 25mg 錠の使用が可能となった施設から、順次「ロイコボリン 5mg 錠」の無償提供を終了する。

ただし、無償提供の終了は患者単位で行うこととし、施設での使用可能日以降の登録患者に対しては無償提供を行わない。なお、無償提供終了日以前の登録症例は、施設での使用が可能になった日以降もプロトコール治療終了日まで無償提供されたロイコボリン 5mg 錠を用いる。

2)ロイコボリン 25mg 錠が使用可能となった施設は速やかに研究事務局に通知する。

当該企業の介入により試験結果に生じるバイアスの回避(conflict of interest の回避)について:

1)本試験のデータ管理と解析は、当該企業とは独立して実施され、試験デザイン、中間解析や最終解析などの実施と結果の解釈に関しては、すべて JCOG 研究者が判断を行い、当該企業から何ら干渉、指示を受けないこと。

2)本試験の結果については、論文発表もしくは学会発表をもって当該企業への報告とし、「ロイコボリン 25mg 錠」の安全性情報に重大な影響を及ぼすと判断される場合を除いて、論文もしくは学会発表以前に研究結果に関する内容を当該企業に報告しない。

## 17. 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。従って効果・安全性評価委員会や施設 IRB 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 委員会事務局、JCOG データセンターに変更内容を文書ですみやかに通知する。

### 17.1. 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 14 指-1、-2、-3、-4 の 4 つの研究班(下記)を中心とする多施設共同がん臨床試験グループであり、本試験は 14 指-4 を中心とする JCOG 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。

指定研究 1 (14 指-1 又は 14S-1) 主任研究者: 堀田知光 (東海大学医学部)

「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」

指定研究 2 (14 指-2 又は 14S-2) 主任研究者: 西條長宏 (国立がんセンター中央病院)

「呼吸器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」

指定研究 3 (14 指-3 又は 14S-3) 主任研究者: 吉田茂昭 (国立がんセンター東病院)

「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」

指定研究 4 (14 指-4 又は 14S-4) 主任研究者: 福田治彦 (国立がんセンター研究所)

「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」

### 17.2. 指定研究以外の研究班

本研究は、平成 13 年度厚生科学研究費補助金「21 世紀型医療開拓推進研究事業」のひとつである「より効果的かつ効率的ながんの治療およびリハビリテーションの確立に関する臨床研究—再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法の研究」および平成 14 年度、15 年度厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業-再発高危険度群の大腸がんに対する術後補助化学療法の研究」として計画されたものである。

### 17.3. JCOG 代表者

西條長宏 国立がんセンター中央病院

### 17.4. 研究グループとグループ代表者

JCOG 大腸がん外科研究グループ

グループ代表者: 森谷 亘皓

国立がんセンター中央病院 第二領域外来部長

住所: 東京都中央区築地 5-1-1

電話:03-3542-2511 FAX:03-3542-3815  
e-mail:yoriya@ncc.go.jp

### 17.5. 研究代表者

森谷 亘皓  
国立がんセンター中央病院 第二領域外来部長  
住所:東京都中央区築地 5-1-1  
電話:03-3542-2511 FAX:03-3542-3815  
e-mail:yoriya@ncc.go.jp

### 17.6. 研究事務局・プロトコール作成者

島田 安博  
国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 大腸科医長  
住所: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

濱口 哲弥  
国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 大腸科医師  
e-mail:thamaguc@ncc.go.jp

## 17.7. 参加施設

施設コード	医療機関名	部(科)名	研究責任者	コーディネーター
0101200	札幌厚生病院	外科	近藤 征文	益子 博幸
0404200	宮城県立がんセンター	外科	後藤 慎二	平賀 雅樹
0601200	山形県立中央病院	外科	池田 栄一	佐藤 敏彦
0803200	茨城県立中央病院	外科	吉見 富洋	岡本 光順
0901200	栃木県立がんセンター	外科	固武 健二郎	藤井 博文
1003200	群馬県立がんセンター	外科	澤田 俊夫	鮫島 伸一
1101201	防衛医科大学校	第1外科	望月 英隆	橋口 陽二郎
1104200	自治医科大学大宮医療センター	外科	小西 文雄	河村 裕
1201247	国立がんセンター東病院	消化管外科	斉藤 典男	杉藤 正典
1202240	千葉県がんセンター	消化器外科	滝口 伸浩	早田 浩明
1301200	国立がんセンター中央病院	外科	森谷 亘皓	島田 安博
1304201	杏林大学医学部	第1外科	正木 忠彦	松岡 弘芳
1305203	東京医科大学	第3外科	小柳 泰久	加藤 孝一郎
1307200	国立国際医療センター	外科	斉藤 幸夫	桐原 勇次郎
1312200	慶應義塾大学病院	外科	渡邊 昌彦	渡邊 昌彦
1315200	東京医科歯科大学	外科	杉原 健一	植竹 宏之
1319240	癌研究会附属病院	消化器外科	武藤 徹一郎	上野 雅資
1337329	社会保険中央総合病院	大腸肛門科	岩垂 純一	佐原 力三郎
1406240	神奈川県立がんセンター	消化器外科	武宮 省治	赤池 信
1413137	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
1414138	横浜国立大学医学部附属 市民総合医療センター	消化器病センター	池 秀之	齊藤 修治
1501200	新潟県立がんセンター新潟病院	外科	瀧井 康公	瀧井 康公
1704240	石川県立中央病院	消化器外科	山田 哲司	伴登 宏行
2301240	愛知県がんセンター	消化器外科	加藤 知行	金光 幸秀
2307240	藤田保健衛生大学	消化器外科	丸田 守人	前田 耕太郎
2708201	大阪府立成人病センター	第1外科	村田 幸平	能浦 真吾
2709200	国立病院大阪医療センター	外科	三嶋 秀行	池永 雅一
2803200	関西労災病院	外科	富田 尚裕	福永 睦
3306200	岡山済生会総合病院	外科	木村 秀幸	赤在 義浩
3406200	広島市立広島市民病院	外科	高倉 範尚	小野田 正
3801200	国立病院四国がんセンター	外科	棚田 稔	久保 義郎
4001240	国立病院九州がんセンター	消化器外科	岡村 健	原口 勝
4006200	久留米大学医学部	外科	白水 和雄	緒方 裕
4012200	久留米大学医療センター	外科	磯本 浩晴	赤木 由人

平成 15 年 9 月 10 日現在

## 新規追加施設

東邦大学医学部附属大橋病院	第3外科	炭山 嘉伸	斉田 芳久
帝京大学医学部附属溝口病院	外科	宮島 伸宜	須田 直史
順天堂大学附属浦安病院	外科	福永 正氣	永仮 邦彦
虎の門病院	消化器外科	沢田 寿仁	沢田 寿仁
東邦大学佐倉病院	内視鏡治療センター	山田 英夫	中島 光一
北里大学東病院	消化器外科	國場 幸均	國場 幸均
静岡県立静岡がんセンター	大腸外科	山口 茂樹	山口 茂樹
長野市民病院	外科	宗像 康博	山辺 賢仁
大阪大学大学院	病態制御外科	門田 守人	関本 貢嗣
大阪市立総合医療センター	消化器外科	福長 洋介	福長 洋介
大阪医科大学	一般・消化器外科	谷川 允彦	奥田 準二
広島大学大学院	先進医療開発科学講座外科学	岡島 正純	有田 道典
大分大学医学部附属病院	第1外科	北野 正剛	猪股 雅史

## 17.8. JCOG 臨床試験審査委員会

本研究実施計画書は参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG 臨床試験審査委員会の審査承認を得たものである。(構成は 2003 年 10 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	大津 敦	国立がんセンター東病院
委員	西條長宏	国立がんセンター中央病院
委員	下山正徳	国立名古屋病院/国立がんセンター中央病院
委員	福田治彦	国立がんセンター研究所
委員	新美三由紀	国立がんセンター研究所
委員	藤原康弘	国立がんセンター中央病院
委員	※島田安博	国立がんセンター中央病院
委員	渡辺 亨	国際医療福祉大学
委員	久保田馨	国立がんセンター中央病院
委員	國頭英夫	国立がんセンター中央病院
委員	朴 成和	静岡県立静岡がんセンター
委員	佐野 武	国立がんセンター中央病院
委員	池田 恢	国立がんセンター中央病院
委員	早川和重	北里大学医学部
委員	手島昭樹	大阪大学医学系研究科
委員	南 博信	国立がんセンター東病院
委員	田村友秀	国立がんセンター中央病院
委員	加藤治文	東京医科大学
委員	笹子 充	国立がんセンター中央病院
委員	安藤暢敏	東京歯科大学市川総合病院
委員	堀田知光	東海大学医学部
委員	高嶋成光	国立病院四国がんセンター
委員	吉川裕之	筑波大学臨床医学系
委員	※森谷亘皓	国立がんセンター中央病院
委員	鷹巣賢一	静岡県立静岡がんセンター
委員	岩本幸英	九州大学医学部
委員	平岡真寛	京都大学医学研究科
委員	野村和弘	国立がんセンター中央病院

委員会事務局長 室 圭 国立がんセンター中央病院

ただし、※印の委員は大腸がん外科研究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 委員会事務局 臨床試験審査委員会事務局長 室 圭  
 国立がんセンター中央病院 薬物療法部 薬物療法室内  
 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  
 TEL: 03-3542-2511 (内線 2404) FAX: 03-3542-7006

## 17.9. JCOG 効果・安全性評価委員会

試験期間中は効果・安全性評価委員会による監視を受ける。(構成は 2003 年 10 月現在)

委員長	※島田安博	国立がんセンター中央病院
副委員長	久保田馨	国立がんセンター東病院
委員	西條長宏	国立がんセンター中央病院
委員	大橋靖雄	東京大学大学院医学系研究科生物統計学