

委員	國頭英夫	国立がんセンター中央病院
委員	高上洋一	国立がんセンター中央病院
委員	松村保広	国立がんセンター研究所支所
委員	佐野 武	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	大阪大学医学部
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	大津 敦	国立がんセンター東病院
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
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	蔦巣賢一	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	石倉 聡	国立がんセンター東病院
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 安藤正志 国立がんセンター中央病院

委員会事務局 野沢浩江 国立がんセンター研究所/日本公定書協会

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加わらない。

JCOG 委員会事務局 効果・安全性評価委員会事務局長 安藤正志

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

17.10. データセンター

JCOG データセンター

国立がんセンター研究所 がん情報研究部

(財)日本公定書協会 臨床研究データセンター築地分室

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-3373

FAX:03-3542-3374(登録)・03-3542-3375(登録以外)

E-mail: JCOGdata@jcog.res.ncc.go.jp

代表(データセンター長): 福田治彦

統計担当: 山本精一郎

データマネージャー: 菅野範子

ケースレポートフォーム作成: 加幡晴美

18. 研究結果の発表

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

プロトコールで規定された最終解析もしくは公表目的での中間解析がプロトコールに明記されている以外は、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、研究代表者もしくは研究事務局は、試験のエンドポイントの解析結果を含まない、試験の紹介目的の学会・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下承を経て行うことができる。その際、効果・安全性評価委員会に発表の要旨を報告する。

原則として、試験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もしく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下承の上で、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もしく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下承を得て決定する。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 JCOG データセンター長の下承なく、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。

参考文献

1. がんの統計'01:財団法人 がん研究振興財団, 2001 年
2. 北條慶一、梶谷 環:大腸癌の補助化学療法(梶谷班一次方式)の成績-厚生省がん研究助成金による大腸癌各種治療法に関する総合的研究班(班長 梶谷環)の第一次共同研究の報告-. 癌と化学療法 13:3063-3073, 1986
3. 松田泰次、安富正幸、菊地金男、他:共同研究による大腸癌の術後補助化学療法の検討(第3報)術後 5 年成績について. 癌と化学療法 18:461-469, 1991
4. The Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan: Five-year results of randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for curatively resected colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 25: 91-103, 1995
5. 小平 進、菊地金男、井口 潔、他:共同研究による大腸癌の術後補助化学療法の検討-第2次研究(第1報)治癒切除例の背景因子、副作用ならびに3年生存割合の検討-. 癌と化学療法 16:3399-3408, 1989
6. 西田 修、内野純一、菊地金男、他:共同研究による大腸癌の術後補助化学療法の検討-第2次研究(第3報)治癒切除例の術後5年成績について-. 癌と化学療法 20:101-108, 1989
7. 小平 進:大腸がん術後補助化学療法の現状 *CRC* 2: 318-326, 1995
8. Nakazato H, Koike A, Sail S, et al: Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: a prospective randomized clinical trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16: 279a, (#990), 1997
9. Sakamoto J, Hamada C, Kodaira S, et al: Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidines as main chemotherapeutic agents after curative resection for colorectal cancer: individual patient data meta-analysis of randomized trials *Jpn J Clin Oncol* 29, 78-86, 1999
10. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, et al: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322: 352-358, 1990
11. Moertel C, Fleming T, MacDonald J, et al: Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: A final report. *Ann Intern Med* 122: 321-326, 1995
12. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al: Controlled trial of fluorouracil and Low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 15: 246-250, 1997
13. Haller DG, Catalano PJ, MacDonald JS: Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: Five year report of INT-0089 (ABS). *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: 256a, 1998 (abstr)
14. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, et al: Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 16: 295-300, 1998
15. O'Connell MJ, Skillings J, Windschitl H, et al: Phase III trial of high dose levamisole + 5-fluorouracil + leucovorin as adjuvant treatment for high risk colon cancer: an NCCTG/NCIC study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 132a, (#525), 2001
16. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al: Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: Summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol* 19: 3801-3807, 2001
17. Wolmark N, Fisher B, Rockette H, et al: Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: Results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst* 80: 30-36, 1988
18. Wolmark N, Rockette H, Wickerham D, et al: Adjuvant therapy of Dukes' A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal-vein fluorouracil hepatic infusion: Preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-02. *J Clin Oncol* 8: 1466-1475, 1990
19. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al: The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 11: 1879-1887, 1993
20. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al: Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project C-04. *J Clin Oncol* 17: 3553-3559, 1999
21. Wolmark N, Bryant J, Smith R, et al: Adjuvant 5-fluorouracil and leucovorin with or without interferon alfa-2a in colon carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-05. *J Natl Cancer Inst* 90: 1810-1816, 1998
22. IMPACT Study Group: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 345: 939-944, 1995
23. National Institute of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 264: 1444-1450, 1990
24. Willett CG, Fung CY, Kaufmann DS, et al. Postoperative radiation therapy for high-risk colon cancer *J Clin Oncol* 1993, 11, 1112
25. Marteson J, Willett C, Sargent D, et al. A phase III study of adjuvant radiation therapy (RT), 5-fluorouracil (5-FU) and levamisole (LEV) vs. 5-FU and LEV in selected patients with resected high risk colon cancer: initial results of INT0130. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18:235a(abst)
26. Rainer P, Bermann A, Löffler T et al: Fluorouracil Plus Leucovorin as Effective Adjuvant Chemotherapy in Curatively Resected Stage III Colon Cancer: Results of the Trial adjCCA-01 *J Clin Oncol* 15 1787-1794 2001

27. Scheithauer W, Rosen H, Kornek G, et al: Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ* 306: 752-755, 1993
28. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group: Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: A randomized trial. *J Clin Oncol* 10: 904-911, 1992
29. The meta-analysis group in cancer, efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 16: 301-308, 1998
30. The meta-analysis group in cancer: toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. *J Clin Oncol* 16: 3537-3541, 1998
31. Cuninghame D, Pyrhonen S, James R, et al: Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352: 1413-1418, 1998
32. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al: Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352: 1407-1412, 1998
33. Saltz L, Cox H, Blanke C, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 343, 905-914, 2000
34. Douillard J, Cunningham D, Roth A, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet* 355, 1041-1047, 2000
35. Sargent D, Niedzwiecki D, O'Connell M, et al. Recommendation for caution with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for colorectal cancer. *N Engl J Med* 345: 144-145; discussion 146, 2001
36. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 2938-2947, 2000
37. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al: Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chromomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18: 136-147, 2000
38. Goldberg R, Morton R, Sargent D, et al: N9741: oxaliplatin (oxal) or CPT-11 + 5-fluorouracil (5FU) /leucovorin (LV) or oxal + CPT-11 in advanced colorectal cancer (CRC). Initial toxicity and response data from a GI Intergroup study. *Proc ASCO* 21 128a, 511, 2002
39. Douillard J, Hoff P, Skillings J et al: Multicenter Phase III Study of Uracil/Tegafur and Oral Leucovorin Versus Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer *J Clin Oncol* 3606-3615, 2002,
40. Carmichael J, Popiela T, Radstone R, et al. Randomized Comparative Study of Tegafur/Uracil and Oral Leucovorin Versus Parenteral Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer *J Clin Oncol* 3617-3627, 2002
41. Van Cutsem E, Sorensen J, Cassidy J, et al. Interanational phase III study of oral eniluracil (EU) plus 5-fluorouracil (5-FU) versus intravenous (IV) 5-FU plus leucovorin (LV) in the treatment of advanced colorectal cancer (ACC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 131a, 2001
42. Levin J, Schilsky R, Burris H, et al. North American phase III study of oral niluracil (EU) plus 5-fluorouracil (5-FU) versus intravenous (IV) 5-FU plus leucovorin (LV) in the treatment of advanced colorectal cancer (ACC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 132a, 2001
43. Hoff P, Ansari R, Batist G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 19: 2282-2292, 2001
44. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 19: 4097-4106, 2001
45. Robert J. Mayer: Oral Versus Intravenous Fluoropyrimidines for Advanced Colorectal Cancer: By Either Route, It's All the Same *J Clin Oncol* 19, 4093-4096, 2001
46. Meta-analysis Group in Cancer: Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 88: 252-258, 1996
47. IMPACT Study Group: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 17: 1356-1363, 1999
48. Mamounas E, Wieand H, Wolmark N, et al: Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 17: 1349-1355, 1999
49. Kerr DJ. A United Kingdom coordinating committee on cancer research study of adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: preliminary results. *Semin Oncol* 28(1 Suppl 1):31-4, 2001
50. 吉野 正曠 ほか: 癌と化学療法 22(7)785, 1995
51. 小西 孝司 ほか: 癌と化学療法 22(7)925, 1995
52. Pazdur R, Lassere Y, et al. Phase I trial of uracil-tegafur (UFT) using 5 and 28 day administration schedules: demonstration of schedule-dependent toxicities, *Anti-Cancer Drug* 7: 728-733, 1996.
53. Boku N, Ohtsu A, Hoff PM, et al: Comparison of pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD) between American (US) and Japanese (JP) patients (pts) of metastatic colorectal cancer (CRC) treated with UFT/Leucovorin (LV): joint USA/Japan study of UFT/LV. *Proc Am Soc Clin*

Oncol 21: 83a(#330), 2002

54. Ichikawa W, Nihei Z, Uetake H et al: UFT plus leucovorin for metastatic colorectal cancer: Japanese experience. *Oncology* . 14 41-3, 2000
55. Pazdur R, Lassere Y, Rhodes V, et al: Phase II trial of uracil and tegafur plus oral leucovorin: An effective oral regimen in the treatment of metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 12: 2296-2300, 1994

19. 附表

1. 説明文書・同意文書
2. ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)
3. Performance Status Scale
4. 体表面積表
5. 毒性規準(NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版)
6. ケース・レポート・フォーム一式(CRF)
7. 改訂箇所対比表

付表:ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)

ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則

1964年6月、フィンランド、ヘルシンキの第18回WMA総会で採択
 1975年10月、東京の第29回WMA総会で修正
 1983年10月、イタリア、ベニスの第35回WMA総会で修正
 1989年9月、香港、九龍の第41回WMA総会で修正
 1996年10月、南アフリカ共和国、サマーセットウエストの第48回WMA総会で修正
 2000年10月、英国、エジンバラの第52回WMA総会で修正

A. 序言

1. 世界医師会は、ヒトを対象とする医学研究に関わる医師、その他の関係者に対する指針を示す倫理的原則として、ヘルシンキ宣言を発展させてきた。ヒトを対象とする医学研究には、個人を特定できるヒト由来の材料及び個人を特定できるデータの研究を含む。
2. 人類の健康を向上させ、守ることは、医師の責務である。医師の知識と良心は、この責務達成のために捧げられる。
3. 世界医師会のジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の倫理の国際綱領は、「医師は患者の身体的及び精神的な状態を弱める影響をもつ可能性のある医療に際しては、患者の利益のためにのみ行動すべきである」と宣言している。
4. 医学の進歩は、最終的にはヒトを対象とする試験に一部依存せざるを得ない研究に基づく。
5. ヒトを対象とする医学研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先させなければならない。
6. ヒトを対象とする医学研究の第一の目的は、予防、診断及び治療方法の改善並びに疾病原因及び病理の理解の向上にある。最善であると証明された予防、診断及び治療方法であっても、その有効性、効果、利用し易さ及び質に関する研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。
7. 現在行われている医療や医学研究においては、ほとんどの予防、診断及び治療方法に危険及び負担が伴う。
8. 医学研究は、すべての人間に対する尊敬を深め、その健康及び権利を擁護する倫理基準に従わなければならない。弱い立場にあり、特別な保護を必要とする研究対象集団もある。経済的及び医学的に不利な立場の人々が有する特別なニーズを認識する必要がある。また、自ら同意することができないまたは拒否することができない人々、強制下で同意を求められるおそれのある人々、研究からは個人的に利益を得られない人々及びその研究が自分のケアと結びついている人々に対しても、特別な注意が必要である。
9. 研究者は適用される国際的規制はもとより、ヒトを対象とする研究に関する自国の倫理、法及び規制上の要請も知らなければならない。いかなる自国の倫理、法及び規制上の要請も、この宣言が示す被験者に対する保護を弱め、無視することが許されてはならない。

B. すべての医学研究のための基本原則

10. 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、医学研究に携わる医師の責務である。
11. ヒトを対象とする医学研究は、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献の十分な知識、他の関連した情報源及び十分な実験並びに適切な場合には動物実験に基づかなければならない。
12. 環境に影響を及ぼすおそれのある研究を実施する際の取扱いには十分な配慮が必要であり、また研究に使用される動物の生活環境も配慮されなければならない。
13. すべてのヒトを対象とする実験手続の計画及び作業内容は、実験計画書の中に明示されていなければならない。この計画書は、考察、論評、助言及び適切な場合には承認を得るために、特別に指名された倫理審査委員会に提出されなければならない。この委員会は、研究者、スポンサー及びそれ以外の不適当な影響を及ぼすすべてのものから独立であることを要する。この独立した委員会は、研究が行われる国の法律及び規制に適合していなければならない。委員会は進行中の実験をモニターする権利を有する。研究者は委員会に対し、モニターの情報、特にすべての重篤な有害事象について報告する義務がある研究者は、資金提供、スポンサー、研究関連組織との関わり、その他起こり得る利害の衝突及び被験者に対する報奨についても、審査のために委員会に報告しなければならない。
14. 研究計画書は、必ず倫理的配慮に関する言明を含み、またこの宣言が言明する諸原則に従っていることを明示しなければならない。
15. ヒトを対象とする医学研究は、科学的な資格のある人によって、臨床的に有能な医療担当者の監督下においてのみ行われなければならない。被験者に対する責任は、常に医学的に資格のある人に所在し、被験者が同意を与えた場合で

- も、決してその被験者にはない。
16. ヒトを対象とするすべての医学研究プロジェクトは、被験者または第三者に対する予想し得る危険及び負担を、予見不能な利益と比較する注意深い評価が事前に行われていなければならない。このことは医学研究における健康なボランティアの参加を排除しない。すべての研究計画は一般に公開されていなければならない。
 17. 医師は、内在する危険が十分に評価され、しかもその危険を適切に管理できることが確信できない場合には、ヒトを対象とする医学研究に従事することを控えるべきである。医師は、利益よりも潜在する危険が高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合には、すべての実験を中止しなければならない。
 18. ヒトを対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に伴う被験者の危険と負担にまさる場合にのみ行われるべきである。これは、被験者が健康なボランティアである場合は特に重要である。
 19. 医学研究は、研究が行われる対象集団が、その研究の結果から利益を得られる相当な可能性がある場合にのみ正当とされる。
 20. 被験者はボランティアであり、かつ十分説明を受けた上でその研究プロジェクトに参加するものであることを要する。
 21. 被験者の完全無欠性を守る権利は常に尊重されることを要する。被験者のプライバシー、患者情報の機密性に対する注意及び被験者の身体的、精神的完全無欠性及びその人格に関する研究の影響を最小限に留めるために、あらゆる予防手段が講じられなければならない。
 22. ヒトを対象とする研究はすべて、それぞれの被験予定者に対して、目的、方法、資金源、起こり得る利害の衝突、研究者の関連組織との関わり、研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態について十分な説明がなされなければならない。対象者はいつでも報復なしに、この研究への参加を取りやめ、または参加の同意を撤回する権利を有することを知らされなければならない。対象者がこの情報を理解したことを確認した上で、医師は対象者の自由意志によるインフォームド・コンセントを、望ましくは文書で得なければならない。文書による同意を得ることができない場合には、その同意は正式な文書に記録され、証人によって証明されることを要する。
 23. 医師は、研究プロジェクトに関してインフォームド・コンセントを得る場合には、被験者が医師に依存した関係にあるか否か、または強制の下に同意するおそれがあるか否かについて、特に注意を払わなければならない。もしそのようなことがある場合には、インフォームド・コンセントは、よく内容を知り、その研究に従事しておらず、かつそうした関係からまったく独立した医師によって取得されなければならない。
 24. 法的無能力者、身体的若しくは精神的に同意ができない者、または法的に無能力な未成年者を研究対象とするときには、研究者は適用法の下で法的な資格のある代理人からインフォームド・コンセントを取得することを要する。これらのグループは、研究がグループ全体の健康を増進させるのに必要であり、かつこの研究が法的能力者では代替して行うことが不可能である場合に限って、研究対象に含めることができる。
 25. 未成年者のように法的無能力であるとみられる被験者が、研究参加についての決定に賛意を表すことができる場合には、研究者は、法的な資格のある代理人からの同意のほかさらに未成年者の賛意を得ることを要する。
 26. 代理人の同意または事前の同意を含めて、同意を得ることができない個人被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントの取得を妨げる身体的／精神的状況がその対象集団の必然的な特徴であるとすれば、その場合に限って行わなければならない。実験計画書の中には、審査委員会の検討と証人を得るために、インフォームド・コンセントを与えることができない状態にある被験者を対象にする明確な理由が述べられていなければならない。その計画書には、本人あるいは法的な資格のある代理人から、引き続き研究に参加する同意をできるだけ早く得ることが明示されていなければならない。
 27. 著者及び発行者は倫理的な義務を負っている。研究結果の刊行に際し、研究者は結果の正確さを保つよう義務づけられている。ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。この刊行物中には、資金提供の財源、関連組織との関わり及び可能性のあるすべての利害関係の衝突が明示されていなければならない。この宣言が策定した原則に沿わない実験報告書は、公刊のために受理されてはならない。

C. メディカル・ケアと結びついた医学研究のための追加原則

28. 医師が医学研究をメディカル・ケアと結びつけることができるのは、その研究が予防、診断または治療上価値があり得るとして正当であるとされる範囲に限られる。医学研究がメディカル・ケアと結びつく場合には、被験者である患者を守るためにさらなる基準が適用される。
29. 新しい方法の利益、危険、負担及び有効性は、現在最善とされている予防、診断及び治療方法と比較考量されなければならない。ただし、証明された予防、診断及び治療方法が存在しない場合の研究において、プラシーボまたは治療しないことを選択を排除するものではない。
30. 研究終了後、研究に参加したすべての患者は、その研究によって最善と証明された予防、診断及び治療方法を利用できることが保障されなければならない。

31. 医師はケアのどの部分が研究に関連しているかを患者に十分説明しなければならない。患者の研究参加の拒否が、患者と医師の関係を断じて妨げるべきではない。
32. 患者治療の際に、証明された予防、診断及び治療方法が存在しないときまたは効果がないとされているときに、その患者からインフォームド・コンセントを得た医師は、まだ証明されていないまたは新しい予防、診断及び治療方法が、生命を救い、健康を回復し、あるいは苦痛を緩和する望みがあると判断した場合には、それらの方法を利用する自由があるというべきである。可能であれば、これらの方法は、その安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての例において、新しい情報は記録され、また適切な場合には、刊行されなければならない。この宣言の他の関連するガイドラインは、この項においても遵守されなければならない。

付表

ECOG の Performance Status (PS) の日本語訳

Performance Status の Grade

Grade	Performance Status
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例:軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

この規準は全身状態の指標であり、局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。

厚生労働省科学研究費がん臨床事業(H19-がん臨床-一般-021)

主任研究者: 森谷 亘皓 (国立がんセンター中央病院)

「再発高危険群の大腸がんに対する術後補助療法の確立に関する研究」班

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」

JCOG0910

Stage III 治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての
Capecitabine 療法と S-1 療法との

ランダム化第 III 相比較臨床試験実施計画書 ver 1.0

Randomized Study of Capecitabine vs. S-1 for Stage III Colorectal Cancer

略称: CRC Adj-CAPS

グループ代表者/研究代表者: 森谷 亘皓

国立がんセンター中央病院大腸外科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511 (内線 2262)
FAX: 03-3542-3815
E-mail: ymoriya@ncc.go.jp

研究事務局 : 島田 安博/濱口 哲弥

国立がんセンター中央病院消化器内科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511 (内線 2237)
FAX: 03-3542-3815
E-mail: yshimada@ncc.go.jp

2008 年 9 月 6 日 JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認 (PC803)

2010 年 2 月 3 日 JCOG プロトコール審査委員会審査承認

2010年2月3日

JCOGプロトコール審査委員会審査結果報告書

倫理審査委員会委員長 殿

JCOGプロトコール審査委員会委員長

飛内 晃正



JCOG代表者

岡村 友希



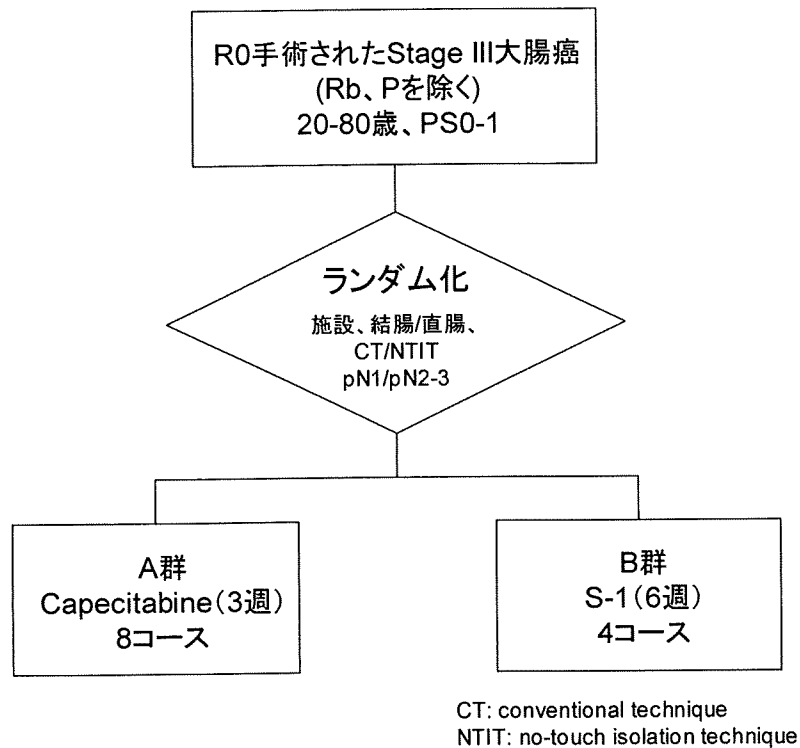
JCOGプロトコール審査委員会（2009年8月28日受領、2010年2月2日第二次審査意見に対する回答書及び再改訂版受領）における審査結果は、下記の通りであったので報告します。JCOGはこの判定を採用し、研究はJCOGガイドライン集とその追補(I)並びにJCOGホームページ (<http://www.jcog.jp/>) の諸規定を厳守して行うことになっております。

記

研究代表者、所属	森谷 宜皓、 国立がんセンター中央病院 大腸外科
JCOG研究グループ	大腸がんグループ
試験研究の種類	① 臨床試験 2) 調査研究 3) 人または人由来の検体を用いる研究 4) その他
試験研究の課題	JCOG0910 「StageⅢ治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての Capecitabine 療法と S-1 療法とのランダム化第Ⅲ相比較臨床試験」
研究の症例登録期間	平成22年2月頃より3年間
審議結果	承認 不承認 非当該 条件付き承認
委員長のコメント	プロトコールを遵守して、慎重かつ積極的に本研究を進められる様をお願いします。

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

Stage III の結腸癌(C、A、T、D、S)、直腸癌(RS、Ra)の治癒切除患者を対象として、術後化学療法としてのS-1療法の有用性を、標準治療であるカペシタビン療法とランダム化比較して、無病生存期間において非劣性であることをもって検証する。

Primary endpoint: 無病生存期間

Secondary endpoints: 全生存期間、無再発生存期間、有害事象発生割合、治療関連死発生割合、早期死亡割合、Grade4 の非血液毒性発生割合、Grade 2 以上の手足皮膚反応発生割合

0.3. 対象

- 1) 手術標本の病理組織学的診断により大腸腺癌と診断されている。
- 2) 手術所見および切除標本所見による主占居部位が盲腸から上部直腸(C、A、T、D、S、RS、Ra)と診断されている。
- 3) D2 あるいは D3 の系統的リンパ節郭清を含む大腸切除術が行われている。
- 4) 手術終了時点で R0 手術と判断される。
- 5) 総合所見における病期が Stage III である(大腸がん取り扱い規約第 7 版)。
- 6) 組織学的壁深達度が pMP 以深の同時性大腸多発癌がない。
- 7) 登録日の年齢が 20 歳以上 80 歳以下である。
- 8) PS(ECOG):0、1 である。
- 9) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線照射、いずれの既往もない。
- 10) 通常食の経口摂取が可能であり経口薬の内服ができる。
- 11) 術後 8 週以内である。
- 12) 重要臓器機能が十分保持されている。
- 13) 本試験参加について、本人から文書による同意が得られている。

0.4. 治療

0.4.1. A群（カペシタビン療法）

1日カペシタビン 2,500 mg/m²を14日間連日経口投与した後、7日間の休薬期間を設ける。1日量のカペシタビンを朝食後と夕食後の2回に分けて内服する(1コース=3週間)。計8コースの投与を行う。

0.4.2. B群（S-1療法）

1日S-1 80 mg/m²を28日間連日経口投与した後、14日間の休薬期間を設ける。1日量のS-1を朝食後と夕食後の2回に分けて内服する(1コース=6週間)。計4コースの投与を行う。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 1,550名

登録期間: 3年

追跡期間: 登録終了後6年(主たる解析は登録終了後3年の時点で行う)

総研究期間: 9年

ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

0.6. 問い合わせ先

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

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.11.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	3
0.5. 予定登録数と研究期間	3
0.6. 問い合わせ先	3
1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 対象	8
2.2. 対象に対する標準治療	10
2.3. 治療計画設定の根拠	13
2.4. 試験デザイン	15
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	17
2.6. 本試験の意義	17
2.7. 附随研究	17
3. 本試験で用いる規準・定義	18
3.1. 解剖学的事項	18
3.2. 病期分類規準	19
3.3. 病理組織学的分類	21
4. 患者選択規準	22
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	22
4.2. 除外規準	22
5. 登録・割付	23
5.1. 登録の手順	23
5.2. ランダム割付と割付調整因子	24
6. 治療計画と治療変更規準	25
6.1. プロトコール治療:A群(カペシタビン療法)	25
6.2. プロトコール治療:B群(S-1療法)	29
6.3. 併用療法・支持療法	33
6.4. 後治療	34
7. 予期される有害反応	35
7.1. A群(カペシタビン群)において予期される有害反応 ⁵⁰⁾	35
7.2. B群(S-1群)において予期される有害反応 ⁵¹⁾	35
7.3. 有害事象/有害反応の評価	36
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	37
8.1. 登録前評価項目	37
8.2. プロトコール治療期間中の検査と評価	37
8.3. プロトコール治療中止/完了後の検査と評価項目	38
8.4. スタディカレンダー	39
9. データ収集	41

9.1.	記録用紙(CRF: CASE REPORT FORM)	41
10.	有害事象の報告	42
10.1.	報告義務のある有害事象	42
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	42
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	43
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応	44
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討	44
11.	効果判定とエンドポイントの定義	45
11.1.	効果判定	45
11.2.	解析対象集団の定義	45
11.3.	エンドポイントの定義	45
12.	統計的事項	48
12.1.	主たる解析と判断規準	48
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	48
12.3.	中間解析と試験の早期中止	49
12.4.	SECONDARY ENDPOINTSの解析	50
12.5.	主たる解析と最終解析	51
13.	倫理的事項	52
13.1.	患者の保護	52
13.2.	インフォームドコンセント	52
13.3.	個人情報の保護と患者識別	53
13.4.	プロトコルの遵守	54
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	54
13.6.	プロトコルの内容変更について	54
14.	モニタリングと監査	56
14.1.	定期モニタリング	56
14.2.	施設訪問監査	57
15.	特記事項	58
15.1.	再発の中央判定	58
15.2.	附随研究	58
16.	研究組織	59
16.1.	本試験の主たる研究班	59
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	59
16.3.	JCOG代表者	60
16.4.	研究グループとグループ代表者	60
16.5.	研究代表者	60
16.6.	研究事務局	60
16.7.	参加施設	61
16.8.	JCOGプロトコル審査委員会	63
16.9.	JCOG効果・安全性評価委員会	63
16.10.	JCOG監査委員会	64
16.11.	データセンター/運営事務局	64
16.12.	プロトコル作成	65

17.	研究結果の発表.....	66
18.	参考文献.....	67
19.	付表Appendix.....	70

1. 目的

Stage III の結腸癌(C、A、T、D、S)、直腸癌(RS、Ra)の治癒切除患者を対象として、術後化学療法としてのS-1療法の有用性を、標準治療であるカペシタビン療法とランダム化比較して、無病生存期間において非劣性であることをもって検証する。

Primary endpoint: 無病生存期間

Secondary endpoints: 全生存期間、無再発生存期間、有害事象発生割合、治療関連死発生割合、早期死亡割合、Grade4 の非血液毒性発生割合、Grade 2 以上の手足皮膚反応発生割合

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

本邦では、近年生活様式の西洋化に伴って大腸がん罹患率が年々漸増している。平成 18 年の大腸がんによる死亡数は 41,097 (全悪性腫瘍における 12.6%)、平成 16 年の大腸がんの年間罹患数は 100,137 (17.6%) であった¹⁾。2015 年のがん罹患患者数の推計では、大腸がん (結腸がん+直腸がん) 患者は、胃がん、肺がんを抜いて第 1 位となると予測されている。一方、欧米諸国においても大腸がんは肺がんに次いでがんによる死因の第 2 位を占めており、世界的にみても大腸がんの予防・早期診断・治療法の開発は非常に重要な課題である。

2.1.2. 臨床病理

大腸がんの 90%以上は腺癌である。大腸がんの発生部位としては、「結腸」と「直腸」の比が概ね 2:1 となっている。大腸がんでは同時多発がんを 3-5%認める。

2.1.3. 大腸癌のステージ分類と標準治療の概略

大腸癌は、進行度によって 0 期～IV 期に分類される。(大腸癌取り扱い規約第 7 版²⁾)

0 期: 粘膜内癌で、リンパ節転移・遠隔転移ともになし

I 期: 腫瘍の浸潤が固有筋層までであり、リンパ節転移・遠隔転移ともになし

II 期: 腫瘍が固有筋層を超え、漿膜下層もしくは腹膜被覆のない傍結腸あるいは傍直腸組織に浸潤もしくは直接他臓器浸潤しているが、リンパ節転移・遠隔転移ともになし

IIIA 期: 壁深達度が粘膜下層以深で腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が3個以下。遠隔転移がない。

IIIB 期: 壁深達度が粘膜下層以深で腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が4個以上、あるいは主リンパ節または側方リンパ節に転移を認める。遠隔転移がない。

IV 期: 壁深達度、リンパ節転移の有無にかかわらず、遠隔転移を有する。

本邦の標準治療はI～III期に対しては外科的切除であり、組織学的リンパ節転移を有するIII期は術後の補助化学療法が行われる。また、IV期に対しては、肝転移や肺転移などが切除可能と判断される場合は外科的切除が行われる場合が多い。手術が不可能な場合には全身化学療法が施行されるが、原発巣による腸閉塞を回避もしくは予防するために、全身化学療法に先立って原発巣のみの切除が行われることもある。0期に対しては、内視鏡的切除術が行われる場合が多い。

1991～1994 年度の大腸癌研究会による全国登録 (取扱い規約による stage 分類) によると Stage II (T3-4N0)、IIIA (anyTN1)、IIIB (anyTN2) の 5 年生存割合はそれぞれ 83.6%、76.1%、62.1%であった³⁾。一方、1991～2000 年度の米国の SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results [TNM 分類による stage 分類]) によると Stage IIA (T3N0)、IIB (T4N0)、IIIA (T1-2N1)、IIIB (T3-4N1)、IIIC (anyTN2) の 5 年生存割合は、それぞれ 84.7%、72.2%、83.4%、64.1%、44.3%であった。Stage 分類が異なるため単純な比較は困難であるが、少なくとも比較可能な stage においては本邦の治療成績の方が良好であった⁴⁾。この差の理由として、tumor biology の差や、術前診断精度や手術手技の格差なども考えられるが、転移陽性リンパ節検索の国内外の格差からくる stage migration が一番大きな要因と考えられている。

また腫瘍の存在部位によってその予後は大きく異なり、下部直腸はもともと予後が悪い。上部直腸および下部直腸における 5 年生存割合は stage IIIA で 69.5%および 60.6%、IIIB で 53.7%および 43.7%と腹膜翻転部の上下で大きく予後が異なる³⁾。

2.1.4. 腫瘍関連合併症

本研究の対象となる結腸癌・直腸癌では、腫瘍からの慢性的な出血による貧血が約 3%、腫瘍による腸閉塞が約 2-3%に発生することがある。

2.1.5. 再発/増悪形式

再発形式は遠隔再発と局所再発に分けられる。遠隔再発には、肝転移、肺転移、腹膜転移、遠隔リンパ節転移などがある。局所再発には、吻合部再発がある。大腸癌研究会 (1986 年) の集計によると再発の頻度は、治癒切除患者の中で肝転移: 4.2%、肺転移: 0.8%、腹膜転移: 0.7%、遠隔リンパ節転移: 0.6%、吻合部再発: 0.2%であった³⁾。

2.1.6. 予後因子/予測因子

予後因子は占居部位（結腸/直腸癌）、遠隔転移の有無、遠隔転移個数、リンパ節転移の有無、リンパ節転移個数、壁深達度などである。

本試験に先行して行われた JCOG0205 (Stage III の治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての 5-FU + LV 静注併用療法と UFT + LV 錠経口併用療法とのランダム化第 III 相比較臨床試験⁵⁾) の 2007 年後期モニタリングレポートによると、表 2.1.6. のように結腸に対する RS と Ra の無病生存期間のハザード比に大きな差がなかったため、RS と Ra を別の層とはせず、結腸と直腸 (RS + Ra) を割付調整因子とした。リンパ節転移 4 個以上の 3 個以下に対するハザード比は 1.889 (95%CI: 1.441-2.477) であり、あわせて割付調整因子とした。

また JCOG 大腸癌グループでは cStage II/III を対象に、術式のランダム化比較試験 (JCOG-PC903: conventional technique vs. No-touch isolation technique [NTIT]) を予定しており、同試験に登録され、術後 pStage III と診断された患者は、本試験 (JCOG0910) にも登録可能である。これら術式 (conventional technique と NTIT) が予後に影響を与える可能性もあることから、本試験において術式も割付層別因子とした。

表 2.1.6. JCOG0205 (2007 年後期モニタリングレポート) における無病生存期間のハザード比

	割付調整因子	ハザード比	95%信頼区間
占居部位	結腸 vs. RS	0.864	0.610-1.225
	結腸 vs. Ra	0.837	0.552-1.268
リンパ節転移個数	3 個以下 vs. 4 個以上	1.889	1.441-2.477

2.1.7. 対象集団選択の根拠

対象は、先行して行われた JCOG0205 (Stage III の治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての 5-FU + LV 静注併用療法と UFT + LV 錠経口併用療法とのランダム化第 III 相比較臨床試験) に準じた。

1) Stage III を対象とした理由

Stage III の中でも予後の良い IIIA と予後の悪い IIIB を分けて治療開発を行う戦略もあるが、本試験では以下の理由により Stage III 全体を対象とする。

欧州で行われた MOSAIC (The Multicenter International Study of Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) 試験⁶⁾ の Stage III における 3 年無病生存期間 (DFS: Disease-free survival) は FOLFOX (5-FU + ロイコボリン (LV) + オキサリプラチン) 群が 72.2%、5-FU+LV 群が 65.3% であった。この結果を受けて、本邦でも予後の悪い Stage IIIB に対して MOSAIC 試験と同様の FOLFOX 療法と 5-FU+LV 療法のランダム化比較試験を計画すべきではないかとの意見が出され、大腸がんグループ内でも検討された。MOSAIC 試験では Stage IIIA と IIIB に分けた 3 年 DFS のデータは示されていないが、本試験に先行して行われた JCOG0205 の Stage IIIB の 3 年 DFS が、MOSAIC 試験の 5-FU+LV 群の Stage III 全体の 3 年 DFS を下回るようならば、Stage IIIB のみに対してオキサリプラチンを加えた治療戦略が適切であろうと考えられた。その仮説のもとに検討がなされた 2007 年後期モニタリングレポートにおける両群をプールした Stage IIIB の 3 年 DFS は 67.5% であり、MOSAIC 試験における Stage III (5-FU+LV 群) の 3 年 DFS 65.3% よりもやや良好な結果であった。海外で行われた MOSAIC および後述する NSABP C-07 試験では、stage II と III を対象にしているが、MOSAIC 試験における stage II と III の 6 年 OS の差は、対照群で 18.1%、試験治療群で 14.0% と、JCOG0205 における stage IIIA と IIIB の差よりも大きい。したがって stage IIIA と IIIB を分けて治療開発をしなければならないわけではない。本試験の対象は多くが治癒する術後補助化学療法の対象であり、オキサリプラチンの上乗せにより、しばしば永続的な神経障害が生じることを考えても、FOLFOX 療法の適応には慎重を期すべきである。また、本邦ではオキサリプラチンを術後補助化学療法として用いることは平成 21 年 8 月に承認されたが、上記のような問題があり、Stage IIIB 全体にオキサリプラチンを用いた治療戦略をあてはめることには、なお慎重な検討を要する。以上の理由により、本試験では Stage III 全体を対象としてカペシタビンに対する S-1 の非劣性を検証することとした。

2) Stage II を対象から除外した理由

Stage II を対象から除外した理由は、Stage II では術後補助化学療法の有用性が不確定なためである。前述の MOSAIC 試験は、Stage II と III を対象として行われたが、Stage II のサブグループ解析では DFS、全生存期間 (OS) とともに術後補助化学療法の有用性は示されなかった。ASCO (American Society of Clinical Oncology) の recommendation⁷⁾ にも、Stage II に対する術後補助療法の有用性は未確定であり、