

Cox 比例ハザードモデルによって、無病生存期間について試験治療群(S-1 療法)の標準治療群(カペシタビン療法)に対するハザード比及びその信頼区間を算出する。多重性を調整したハザード比の信頼区間上限が許容ハザード比 1.24 を下回った場合、統計的に有意に非劣性が証明されたと判断する。また、非劣性の証明に引き続き中間解析の多重性を調整したハザード比の信頼区間上限が 1 を下回った場合、統計的に有意に優越性が証明されたと判断する。非劣性検証と優越性検証の 2 つの検証を行うことについての多重性の調整は行わない。

本試験の中間解析結果に基づく判断基準は以下の通りである。

- ・ 1 回目の中間解析においては、標準治療群(カペシタビン療法)に対して、試験治療群(S-1 療法)の無病生存期間での非劣性が示されなかった場合、あるいは、非劣性が証明されたものの優越性は証明されなかった場合はいずれの場合も試験を継続する。標準治療群(カペシタビン療法)に対して、試験治療群(S-1 療法)の無病生存期間での優越性が示された場合、試験を中止する(有効中止)
- ・ 2 回目の中間解析においては、非劣性が証明された場合には試験を中止する(有効中止)
- ・ 試験治療群(S-1 療法)の無病生存曲線が標準治療群(カペシタビン療法)のそれを下回っている場合には検定等の統計学的な判断に制約されずに総合的に試験中止の要否を検討することとするが、ハザード比の点推定値が許容ハザード域(ハザード比 $>1.24$ )を超えて上回った場合(試験治療群(S-1 療法)が許容範囲を超えて悪い場合)には、試験を中止する(無効中止)。

中間解析時には以下の secondary endpoints に関する群間比較も行う。

安全性の secondary endpoints:

- ・ 有害事象発生割合
- ・ 重篤な有害事象発生割合
- ・ Grade2 以上の手足皮膚反応発生割合

有効性の secondary endpoints:

- ・ 全生存期間
- ・ 無再発生存期間

### 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、会議により試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

ただし、効果・安全性評価委員会委員のうち、当該グループのメンバーは審査には加わらない。また、中間解析の結果により効果・安全性評価委員会から本試験の中止の勧告が出されない限り、最終追跡が終了するまで、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。

試験の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「プロトコール改訂願」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。

試験中止となった場合も、その後の追跡期間は最終登録から 6 年間とする。

## 12.4. Secondary endpointsの解析

### 12.4.1 安全性のsecondary endpointsの解析

Secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは、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、手足皮膚反応発生割合であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする(「14.1.定期モニタリング」)。

発生割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。必要に応じて Fisher の直接確率

検定を用いて群間比較を行う。検定及び区間推定は、中間解析・主たる解析・最終解析時にのみ算出する。

#### 12.4.2 有効性のsecondary endpoint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、無再発生存期間であり、群間比較は中間解析・主たる解析・最終解析においてのみ実施する。

Secondary endpoints の解析では多重性の調整は行わない。

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、年次生存割合、無再発生存期間、無再発生存期間中央値、年次無再発生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、年次生存割合等に対しては 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を共変量とし、治療法を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、S-1 療法群のカペシタビン療法群に対するハザード比およびその信頼区間を用いる。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りがみられた背景因子で調整する。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、S-1 療法群のカペシタビン療法群に対する無病生存期間のハザード比<1.24 を参考とする。

#### 12.5. 主たる解析と最終解析

追跡期間が 3 年を超えた時点でのデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。解析結果はデータセンターが「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

6 年間の追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。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、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

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 endpoint の群間比較を行わない。

主たる解析レポートの提出後、研究代表者/研究事務局は主たる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、グループ代表者およびデータセンター長の承認を得て、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。同様に、最終解析レポート提出後、研究代表者/研究事務局は「総括報告書」を作成し、グループ代表者およびデータセンター長の承認を得て、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<sup>56)</sup>(付表)および「臨床研究に関する倫理指針」<sup>53)</sup>に従って本試験を実施する。

本プロトコールでの「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、本プロトコールで「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. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会(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. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会が審査された結果を基に、当該委員会が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合
- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
  - 2) 本研究が臨床試験であり、JCOG が実施する研究であること
  - 3) 本試験のデザインおよび根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的、割付など)
  - 4) プロトコール治療の内容  
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) プロトコール治療により期待される効果  
延命効果、腫瘍縮小効果、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、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(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について  
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  
※同意撤回とは、研究参加への同意の撤回(下記②、③)を意味し、プロトコール治療継続の拒否(下記①)とは区別すること。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかに JCOG データセンターに連絡すること。
    - ① 患者拒否: 以降のプロトコール治療継続の拒否(フォローアップは続ける)
    - ② 同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること
    - ③ (すべてのデータの研究利用を含む)同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること
  - 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 の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」<sup>57)</sup>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)<sup>58)</sup>
- ・ ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)<sup>59)</sup>
- ・ 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、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省告示第 415 号)<sup>59)</sup>

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 が患者の同定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の受付

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.JCOG.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を用いて試験を実施することが、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。全施設共通のプロトコルを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコルとして改正もしくは改訂を行うため、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。説明文書を医療機関の指示等により改変した場合は、改変した説明文書を研究事務局に送付する。研究代表者/研究事務局は、施設での改変(削除や内容変更)が不適切と判断した場合、施設研究責任者/施設コーディネーターを通じて医療機関に再検討を依頼することができる。

### 13.5.2. 各医療機関の承認の年次更新

各医療機関における、本プロトコルおよび患者説明文書に対する審査承認の年次更新の要否については各医療機関の規定に従う。審査承認の年次更新が行われた場合であっても、JCOGとしては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。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。

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を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼすプロトコルの部分的変更。効果・安全性評価委員会及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及びデータセンター長の承認が必要である。

プロトコールのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日及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 に実質的な影響を及ぼさないプロトコールの変更。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及びデータセンター長の承認を必須とする。

医療機関の承認については各医療機関の規定に従う。

プロトコールのカバーページに効果・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ールの補足説明。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。

プロトコールのカバーページへの記載は不要である。

### 13.6.2. プロトコール改正/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ールまたは患者への説明文書の改正がなされた場合、改正されたプロトコール及び説明文書は各医療機関の承認を得なければならない。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。

内容変更が改訂(改正ではない)の場合に、各医療機関の承認の要否については各医療機関の規定に従う。各医療機関の規定により改訂に対する承認が得られた場合は、承認文書の原本は施設コーディネーターが保管するがコピーのデータセンターへの送付は不要である。

### 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。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。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。

## 14. モニタリングと監査

### 14.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコ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 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実施しない。

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

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

#### 14.1.1. モニタリングの項目

- ① 集積達成状況:登録数-累積/期間別、群/施設別
- ② 適格性:不適格例/不適格の可能性のある患者:群/施設
- ③ 治療前背景因子:群
- ④ プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由:群/施設
- ⑤ プロトコル逸脱:群/施設
- ⑥ 重篤な有害事象:群/施設
- ⑦ 有害反応/有害事象:群
- ⑧ 無病生存期間、全生存期間、無再発生存期間:全登録例
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

#### 14.1.2. 有害事象の許容範囲

本試験の先行試験である JCOG0205 (5-FU + LV vs. UFT + LV) での治療関連死亡は 0 であった。海外で行われた X-ACT 試験<sup>16)</sup> (5-FU + LV vs. カペシタビン) における、カペシタビン群の治療関連死亡は 0.3% (n = 3)、NSABP C-06 試験<sup>17)</sup> (5-FU + LV vs. UFT + LV) における UFT + LV 群の治療関連死亡は 0.8% (n = 6) であった。また、欧州で実施されている V303 試験<sup>69)</sup> では、2.1~3% と報告されており、本試験では 75-80 歳の高齢者が参加する補助化学療法であることを考慮しても、2% を越える治療関連死は許容できない。そのため、治療関連死の発生頻度の許容範囲を 2% と設定する。この場合、治療関連死がいずれかの群で 16 以上となった時点で、最終的な治療関連死割合の点推定値が 2% 以上となることが明らかであるため、登録を即刻中止する。治療関連死が各群 15 以下の時点では、1 例毎に効果・安全性評価委員会に報告し、その判断を仰ぐが、審査結果が得られるまでは原則として登録を継続する。

#### 14.1.3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線治療、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

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

##### 1) 違反 violation

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

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

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

##### 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(例:年末年始による延期、機器故障など)
- 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(再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの)

\* 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に優先されるため、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見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(の逸脱) 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よ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、研究事務局と研究代表者、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. 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、研究事務局で調査を行うことがある。

### 15.2. 附随研究

現時点では計画はされていない。

## 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
- ・厚生労働省がん研究助成金 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: 飛内賢正 (国立がんセンター中央病院)  
「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: 田村友秀 (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: 渋井壮一郎 (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)  
「放射線治療を含む標準治療確立のための多施設共同研究」
- ・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  
田村友秀 国立がんセンター中央病院

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 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

グループ事務局: 島田安博  
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

16.5. 研究代表者  
森谷宜皓  
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

16.6. 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

## 16.7. 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。(2010年2月現在)
- 下記の JCOG 大腸がんグループのうち、本試験への参加予定施設は行頭に○印の付いた48施設である。

	医療機関名	科名 (施設名)	研究責任者	コーディネーター	年間登録 数見込み
○	札幌厚生病院	外科	益子 博幸	山上 英樹	14
○	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	10
○	山形県立中央病院	外科	佐藤 敏彦	須藤 剛	26
○	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	土屋 剛史	13
○	栃木県立がんセンター	外科	松井 孝至	松井 孝至	10
○	群馬県立がんセンター	外科	尾嶋 仁	尾嶋 仁	15
○	防衛医科大学校	第1外科	長谷 和生	橋口 陽二郎	18
○	埼玉県立がんセンター	消化器外科	八岡 利昌	八岡 利昌	*
○	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	11
○	国立がんセンター東病院	消化管外科	齋藤 典男	杉藤 正典	58
○	千葉県がんセンター	消化器外科	滝口 伸浩	早田 浩明	30
○	順天堂浦安病院	外科	福永 正氣	永仮 邦彦	*
○	国立がんセンター中央病院	外科	森谷 宣皓	島田 安博	190
○	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	和田 建彦	15
○	がん・感染症センター都立駒込病院	大腸外科	高橋 慶一	山口 達郎	16
○	慶應義塾大学病院	外科	長谷川 博俊	石井 良幸	10
○	東京医科歯科大学	外科	杉原 健一	植竹 宏之	16
○	東邦大学医療センター大橋病院	第3外科	斉田 芳久	榎本 俊行	12
○	北里大学東病院	消化器外科	佐藤 武郎	小澤 平太	6
○	神奈川県立がんセンター	消化器外科	赤池 信	塩澤 学	24
○	横浜市民市民病院	外科	杉田 昭	渡邊 純	*
○	北里大学医学部	外科	渡邊 昌彦	中村 隆俊	1
○	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	15
○	横浜国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	山岸 茂	15
○	新潟県立がんセンター新潟病院	外科	瀧井 康公	瀧井 康公	25
○	石川県立中央病院	消化器外科	山田 哲司	伴登 宏行	18
○	長野市民病院	外科	宗像 康博	山辺 健仁	4
○	静岡県立静岡がんセンター	大腸外科	齊藤 修治	絹笠 祐介	24
○	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	40
○	藤田保健衛生大学	消化器外科	前田 耕太郎	佐藤 美信	9
○	国立病院機構京都医療センター	外科	山口 高史	山口 高史	15
○	大阪大学医学部	消化器外科	森 正樹	関本 貢嗣	*
○	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	29
○	国立病院機構大阪医療センター	外科	三嶋 秀行	池永 雅一	21
○	大阪医科大学	消化器外科	谷川 允彦	奥田 準二	6
○	市立堺病院	外科	福永 睦	武元 浩新	26
○	箕面市立病院	外科	加藤 健志	三宅 泰裕	36
○	市立吹田市民病院	外科	村田 幸平	井出 義人	14
○	関西労災病院	外科	岡村 修	鈴木 玲	24
○	兵庫医科大学	下部消化管外科	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	14
○	広島大学病院	内視鏡外科	岡島 正純	池田 聡	12

	医療機関名	科名 (施設名)	研究責任者	コーディネーター	年間登録 数見込み
○	広島市立広島市民病院	外科	小島 康知	小島 康知	10
○	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	19
○	久留米大学医学部	外科	白水 和雄	赤木 由人	13
○	大分大学医学部附属病院	消化器外科	北野 正剛	猪股 雅史	5

年間登録数見込みは施設毎の(JCOG0205 登録数÷登録期間×3年間)より算出した。合計では 887 人となるが、\*印のついた JCOG0205 後に参加施設となった施設からも登録が見込めること、本試験は経口剤の試験であり同意取得が容易であることから 3 年間で 1,500 人の登録は可能と考えられる。

## 16.8. 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。本プロトコールの審査は以下の○印の委員および審査員が担当した。

(委員の構成・所属は承認時のもの 更新なし)

最新のもののはホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/protocol.html> 参照)

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	久保田 馨	国立がんセンター中央病院
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
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臨床試験データ管理学
	山中 竹春	国立病院機構九州がんセンター
	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
	伊藤 芳紀	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	東京都立駒込病院
	○吉川 貴己	神奈川県立がんセンター
	吉野 孝之	国立がんセンター東病院
	○佐藤 豊実	筑波大学臨床医学系
	仁保 誠治	国立がんセンター東病院
	加藤 健	国立がんセンター中央病院
	黒川 幸典	国立病院機構大阪医療センター
	鹿間 直人	聖路加国際病院
	齋藤 裕子	静岡県立静岡がんセンター
	小原 泉	自治医科大学
	○植田 いずみ	東海大学医学部
審査員	○庭川 要	静岡県立静岡がんセンター
	○山本 昇	国立がんセンター中央病院
	○三梨 桂子	国立がんセンター東病院
	○増田 慎三	国立病院機構大阪医療センター
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

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

## 16.9. 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。

(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/jury.html> 参照。ただし、本試験を実施する研究グループの委員は、本試験の審査には直接加わらない。)

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

## 16.10. 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

## 16.11. 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/柴田 大朗

DM 部門 中野 文華/石橋 結花里

JCOG 運営事務局

研究支援部門 高島 淳生/中村 健一

## 16.12. プロトコール作成

## プロトコール作成

国立がんセンター中央病院 消化器内科 西谷 仁/濱口哲弥/島田安博

## プロトコール作成支援

## JCOG データセンター

統計部門(デザイン担当)

柴田 大朗/福田 治彦

DM 部門(CRF 作成)

加幡 晴美

## JCOG 運営事務局

研究支援部門

高島 淳生/中村 健一

研究支援部門(IC 文書担当)

木村 綾



## 17. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

プロトコールで規定された主たる解析と最終解析以外の発表に際しては、事前に効果・安全性評価委員会の承認を得ることが必要である。ただし、研究代表者または研究事務局による、研究のエンドポイント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、および登録終了後の、患者背景の分布や安全性データの学会・論文発表については、効果・安全性評価委員会の承認は不要であり、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 '08: [http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/2008\\_jp.html](http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/backnumber/2008_jp.html)
2. 大腸癌研究会/編 大腸癌取扱い規約 第7版 金原出版 2006年
3. 大腸癌研究会/編 大腸癌治療ガイドライン医師用 2009年版 金原出版 2009年
4. O'Connell, JB, Maggard, MA, Ko, CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancersixth edition staging. J Natl Cancer Inst 2004; 96:1420.
5. StageⅢ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+I-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(JCOG-0205-MF): UMIN 試験 ID: C000000193; <https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R00000265&language=J>
6. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004 Jun 3; 350(23):2343-51.
7. Benson AB III, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. J Clin Oncol 2004 Aug 15;22(16):3408-19.
8. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004 May 15;22(10):1797-806.
9. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med 2001 Oct 11;345(15):1091-7.
10. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology: Rectal Cancer V.3. 2009; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
11. National Cancer Institute; Rectal Cancer Treatment (PDQ); <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/rectal/healthprofessional>
12. Glimelius, J. Oliveira and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. ESMO clinical recommendations Rectal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2009 20(Supplement 4):iv54-iv56; doi:10.1093/annonc/mdp128
13. 臨床病期 II, III の下部直腸癌に対する神経温存 D3 郭清術の意義に関するランダム化比較試験(JCOG0212): UMIN 試験 ID: C000000034; <https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R00000068&language=J>
14. Korn EL, Hunsberger S, Freidlin B, et al. Preliminary Data Release for Randomized Clinical Trials of Noninferiority: A New Proposal. J Clin Oncol 23(24), 2005: 5831-5836
15. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald J, et al.: Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. J Clin Oncol 2005; 23: 8671-8678.
16. Andre T, Quinaux E, Louvet C, et al.: Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. J Clin Oncol 2007; 25: 3732.
17. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al: Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. J Clin Oncol 2006; 24: 2059-2064.
18. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al.: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005; 352: 2696-2704.
19. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al.: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007; 25: 2198-2204.
20. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. J Clin Oncol 2009 27(19): 3117-3125.
21. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio, et al. Randomized Phase III Study of Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid Plus Oxaliplatin As First-Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2008 26(12): 2013-2019.

22. Combination Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Stage II or Stage III Colon Cancer. (NCT00112918):  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00112918?term=NCT00112918&rank=1>
23. Hamaguchi T, Shirao K, Moriya Y, NSAS-CC et al. Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur (UFT) for stag III colorectal cancer: Final results of randomized trials by the National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer (NSAS-CC). *J Clin Oncol*, 2007 25(18s): 4049
24. Tegafur-Uracil and Leucovorin or S-1 in Treating Patients With Stage III Colon Cancer That Has Been Completely Removed by Surgery (NCT00660894):  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00660894?term=NCT00660894&rank=1>
25. StageIII(Dukes' C) 結腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としてのカペシタビンの至適投与期間に関するランダム化第III相比較臨床試験 (JFMC37-0801): (UMIN000001367):  
<https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000001662&language=J>
26. Comparison of Combination Chemotherapy Regimens With or Without Cetuximab in Treating Patients Who Have Undergone Surgery For Stage III Colon Cancer. (NCT00079274):  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00079274?term=NCT00079274&rank=1>
27. Combination Chemotherapy With or Without Cetuximab in Treating Patients With Stage III Colon Cancer That Was Completely Removed By Surgery. (NCT00265811):  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00265811?term=NCT00265811&rank=1>
28. Fluorouracil and Oxaliplatin With or Without Panitumumab In Treating Patients With High-Risk Colon Cancer That Can Be Removed by Surgery. (NCT00647530):  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00647530?term=NCT00647530&rank=1>
29. FOLFOX-4 3months Versus 6 Months and Bevacizumab as Adjuvant Therapy for Patients With Stage II/III Colon Cancer (TOSCA). (NCT00646607):  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00646607?term=NCT00646607&rank=1>
30. Wolmark N, Yothers G, O'Connell J, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 2009 27(18s), LBA4.
31. Shimma N, Umeda I, Arasaki , et al. The design and synthesis of a new tumor-selective fluoropyrimidine carbamate, capecitabine. *Bioorg Med Chem*. 2000; 8(7): 1697-1706.
32. Saif MW, Chu E. Antimetabolites. In: *Cancer Principles & Practice of Oncology*, 8th ed (ed by DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, et al.). Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2005.
33. Taguchi T, Inuyama Y, Kanamura R, et al. Phase I study of S-1. S-1 Study Group. *Jpn J Cancer Chemotr* 1997; 24(15): 2253-2264.
34. Ohtsu A, Baba H, Sakata Y, et al. Phase II study of S-1, a novel oral fluoropyrimidine derivative, in patients with metastatic colorectal carcinoma. S-1 Cooperative Colorectal Carcinoma Study Group. *Br J Cancer*. 2000; 83(2): 141-145.
35. Shirao K, Ohtsu A, Takada H, et al. Phase II study of oral S-1 for treatment of metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*. 2004; 100(11):2355-61.
36. Hyodo I, Shirao K, Doi T, et al. A phase II Study of the global dose and schedule of capecitabine in Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2006; 36(7):410-7.
37. Boku, N, Yamamoto, S, Shirao, K, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). *J Clin Oncol* 2007; 25:LBA4513
38. Fuse, N, Fukuda, H, Yamada, Y, et al. Updated results of randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG 9912). *J Clin Oncol* 2009; 27:4514.
39. Sakuramoto, S, Sasako, M, Yamaguchi, T, et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357:1810.
40. 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* 1998; 16(1):295-300.

41. Rodgers MS, McCall JL: Surgery for Colorectal liver metastases with hepatic lymphnode involvement: a systematic review. *Br J Surg* 2000; 87: 1142-1155.
42. Martin LW, Warren RS: Current management of colorectal liver metastases. *Surg Oncol Clin N Am* 2000; 9: 853-876.
43. Penna C, Nordlinger B: Colorectal metastasis (liver and lung). *Surg Clin N Am* 2002; 82: 1075-1090.
44. Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G, et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol*. 2007; 25(29):4569-74.
45. Sobin LH, Wittekind Ch. TNM classification of Malignant Tumours, 6th edition. John Wiley & Sons, 2002
46. JCOG臨床試験安全性情報取扱いガイドライン: [http://www.jcog.jp/basic/org/committee/A\\_040\\_0040\\_01.pdf](http://www.jcog.jp/basic/org/committee/A_040_0040_01.pdf)
47. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-751.
48. Kris, MG, Hesketh, PJ, Somerfield, MR, et al. American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24:2932.
49. Benson, AB, III, Ajani, JA, Catalano, RB, et al. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *J Clin Oncol* 2004; 22:2918.
50. [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4223005F1022\\_1\\_10/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4223005F1022_1_10/)
51. [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4229101M1025\\_1\\_23/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4229101M1025_1_23/)
52. [http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv3J\\_070308.pdf](http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv3J_070308.pdf)
53. 臨床研究に関する倫理指針:平成 20 年厚生労働省告示第 415 号  
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.htm>
54. Schoenfeld DA, Richter JR. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. *Biometrics* 1982; 38(1):163-170.
55. Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983; 70(3):659-663.
56. <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2008j.pdf>
57. [http://www.jcog.jp/basic/policy/A\\_020\\_0010\\_31.pdf](http://www.jcog.jp/basic/policy/A_020_0010_31.pdf)
58. <http://www.kantei.go.jp/jp/it/privacy/houseika/hourituan/index.html>
59. 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, 355: 1041-1047.