

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

11.1.1. 全登録例

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

11.1.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。

グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

11.1.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。

プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。また、不適格例を全治療例に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局がJCOG データセンターと協議の上決定する。

11.1.4. QOL 調査対象例・QOL 集計対象例

全適格例のうち、QOL調査の対象となった集団（「15.3.1 調査対象」参照）をQOL調査対象例とする。また、これらのうち、登録時QOL調査を行うことが出来た者をQOL集計対象例とする。

11.2. エンドポイントの定義

11.2.1. 全生存期間 Overall survival

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間（電話連絡による生存確認も可）。

- ・生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- ・追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

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

登録日を起算日とし、再発と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- ・「再発 relapse」は、画像診断で確認できるものと、画像診断検査で確認できない病状の増悪による再発の判断（臨床的再発）の両者を含む。画像診断にて再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を再発日とし、臨床的再発の場合は臨床的判断日を再発日とする。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認した検査日または病状の増悪の臨床的な判断を行った日をもって再発とする。
- ・再発と判断されていない生存例では再発がないことが確認された最終日（最終無再発生存確認日：入院中では調査日、通院治療中は最新の外来受診日、最新の検査受診日のうちもっとも新しい日）をもって打ち切りとする（画像検査や検体検査による無再発の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無再発確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで再発や無再発についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする）。
- ・毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療とて他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・再発の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確認」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。
- ・再発の確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床上新発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上新発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- ・二次がん（異時性重複がん）の発生はイベントとも打ち切りとせず、他のイベントが観察されるまで無再発

生存期間とする。

- ・局所療法により治癒と判断される carcinoma in situ 及び粘膜内癌は再発としない。
- ・総合根治度が C(病理所見で R1 あるいは R2)となった場合は、初回手術日をもってイベントとする。

11.2.3. 腹腔鏡下手術完遂割合 (B 群)

B 群での全治療例を分母とし、開腹へ移行することなく腹腔鏡下胃切除術を完遂した患者数を分子とする割合を腹腔鏡下手術完遂割合とする。本試験においては、6 cm を超える皮切を行った場合や、sStage IV と診断されてプロトコル治療中止となった場合は、すべて開腹移行と扱う。

11.2.4. 開腹移行割合 (B 群)

B 群での全治療例のうち、胃原発巣摘出前の術中診断でも Stage IA(T1N0)または IB(T1N1、T2[MP]N0)であった患者数を分母とし、その中で開腹へ移行した患者数を分子とする割合を開腹移行割合とする。本試験においては、6 cm を超える皮切を行った場合は、開腹移行と扱う。

11.2.5. 有害事象(有害反応)発生割合

プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母として、以下の有害事象についてそれぞれ CTCAE v4.0 による最悪の Grade 頻度を群別に求める。

- 術中合併症(CTCAE v4.0):開腹より手術終了(閉腹)まで全治療患者数を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0 による最悪 Grade の頻度を求める。
 - ・血栓塞栓症、術中肝胆道系損傷、術中脾臓傷、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中消化管損傷
- 術後早期合併症(CTCAE v4.0):手術終了後より術後初回退院まで全治療患者数を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0 および Clavien-Dindo 分類による最悪 Grade の頻度を求める。
 - ・瘻瘻(瘻液瘻)、術後出血、腹膜炎(腹腔内膿瘍)、食道吻合部漏出/胃吻合部漏出/胃腸吻合部漏出/小腸吻合部漏出(消化管縫合不全)、傷害・中毒および処置合併症その他-吻合部狭窄(消化管吻合部狭窄)、胆嚢炎、胃腸障害その他-ダンピング症候群、胃腸障害その他-胃排遅延、胃食道逆流性疾患(逆流性食道炎)、イレウス、血栓塞栓症、肺炎感染(肺炎)、腹水、創傷感染(術後創感染)、創し開
- 術後晚期合併症(CTCAE v4.0):術後初回退院より術後 5 年まで全治療患者数を分母とし、下記の有害反応についてそれぞれ CTCAE v4.0 および Clavien-Dindo 分類による最悪 Grade の頻度を求める。
 - ・胆嚢炎(術後胆のう炎)、胃食道逆流性疾患(逆流性食道炎)、イレウス、腹膜炎(腹腔内膿瘍)、傷害・中毒および処置合併症-その他(消化管吻合部狭窄)、胃腸障害-その他(ダンピング症候群)、肺炎感染(肺炎)、創傷感染(術後創感染)、創合併症(腹壁瘻痕ヘルニア)

上記以外の有害事象については、CTCAE v4.0 における血液毒性(「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「骨髓機能不全」「CD4 リンパ球減少」)以外の Grade 3 以上の有害事象が観察された場合のみ 1)は手術所見用紙、2)は術後記録用紙、3)は追跡調査用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

11.2.6. 手術関連死亡割合

プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母として、すべての死亡のうちプロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断される死亡の数を分子とする割合。

11.2.7. 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコル治療期間中、あるいは最終プロトコル治療日から30日以内の全ての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコル治療との因果関係を問わない。

11.2.8. Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.8.の定型項目に加えてCRFに自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコル治療期間中、あるいは最終プロトコル治療日から30日以内にGrade 4の非血液毒性と判断されたものが1つ以上みられた患者の数を分子とする割合。プロトコル治療との因果関係は問わない。非血液毒性とは「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「骨髓機能不

全「CD4リンパ球減少」以外の有害事象を指す。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「骨髓機能不全」「CD4リンパ球減少」

11.2.9. 術後早期経過

1) 排ガスまでの日数

手術翌日(術後1日目)から術後21日目までに、最初に排ガスもしくは排便のいずれか早い方が確認されるまでの期間を1日単位で記録する。手術当日の排ガスや排便については、カウントしない。術後21日目までに排ガス・排便が確認できなかった場合は術後21日目で打ちきりとする。排ガスが得られたかどうかは患者申告でよい。

2) 鎮痛剤の使用割合

全治療患者数を分母として、術後5日以降、10日目までに鎮痛剤を1度でも使用した患者数を分子とする割合を鎮痛剤の使用割合とする。鎮痛剤とは以下のすべてを含む。

- ・非ステロイド抗炎症薬(NSAID)を含む非麻薬性鎮痛薬
- ・麻薬性鎮痛薬
- ・術後から挿入されていた硬膜外麻酔を術後5日以降も継続した場合

3) 術後3日目までの体温(最高値)

手術翌日(術後1日目)から術後3日目までの体温の最高値。期間中は最低1日に3回以上測定する。

4) 入院期間中の体温(最高値)

手術翌日(術後1日目)から術後初回退院日までの体温の最高値。期間中は最低1日1回以上測定する。

11.2.10. 術後 QOL

登録時 QOL 調査を行うことのできた患者(QOL 集計対象例)を対象とし、術後30日、術後90日、術後1年、術後3年時点での QOL 評価を以下の52項目に関して行う。得られた QOL 調査票に基づき、QOL 調査研究事務局で下位尺度スコアをそれぞれ算出する。解析方法については「12.4.3. QOL の解析」を参照。

1) 下位尺度: ()内は含まれる項目数

EORTC QLQ-C30: *

Global health status(2項目)

Functional scales:

Physical(5項目)

Role(2項目)

Emotional(4項目)

Cognitive(2項目)

Social(2項目)

Symptom scales:

Fatigue(3項目)

Nausea and vomiting(2項目)

Pain(2項目)

Dyspnea(1項目)

Sleep disturbance(1項目)

Appetite loss(1項目)

Constipation(1項目)

Diarrhea(1項目)

Financial impact(1項目)

EORTC QLQ-STO22:

Dysphasia(4項目)

Pain(3項目)

Dietary restrictions(5項目)
 Upper gastro-intestinal symptoms(3項目)
 Emotional problems(3項目)
 Dry mouth(1項目)
 Body image(1項目)
 Hair loss(2項目)

2) 下位尺度スコアの算出方法

- ① まず、複数の質問項目からなる下位尺度について、回答結果の平均値を計算する。ただし回答されていない項目は計算から除外する。
 - ② 以下の式により、0-100点の範囲をとる下位尺度スコアを算出する。
 - ・ EORTC QLQ-C30のGlobal health status: $(\text{回答結果の平均値}-1)/6 \times 100$
 - それ以外(EORTC QLQ-C30のFunctional scalesの5下位尺度、Symptom scalesの9下位尺度、EORTC QLQ-STO22の8下位尺度)は、
 - ・ 複数項目からなる下位尺度: $\{1-(\text{回答結果の平均値}-1)/3\} \times 100$
 - ・ 単一項目からなる下位尺度: $\{1-(\text{回答結果}-1)/3\} \times 100$
- ※ Hair lossの1項目「髪が抜けましたか」については、「はい」を2、「いいえ」を1として
 $(\text{回答結果}-1) \times 100$

QOLに関する主たる解析では、EORTC QLQ-C30のGlobal health statusスコアを用いる。先行研究のデータ⁴⁾(術後90日のGlobal health statusスコアが、登録時と比べて開腹手術群で-15.4点、腹腔鏡手術群で-6.4点)に基づき「臨床的に意味のある増悪」(登録時調査結果と比較して10点以上の低下)を示す患者の割合を開腹胃切除術群で61%、腹腔鏡下胃切除術群で45%と仮定すると、有意水準両側0.05、検出力80%で一群152例、両群で304例以上の登録数が必要である。手術1年後、3年後については先行研究データはないが群間差は縮小すると予想されることも考慮し、附随研究実施4施設では全登録例でQOL調査を行う。その他、解析方法については「12.4.3. QOLの解析」を参照。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である開腹による胃切除術(A群)に対し、試験治療群である腹腔鏡下胃切除術(B群)が、primary endpointである全生存期間(OS)において許容範囲を超えて下回らないこと(非劣性)の検証である。

試験治療群が標準治療群に対し全生存期間で非劣性であることが証明できた場合、試験治療(腹腔鏡下胃切除術)の低侵襲性の有無にかかわらず、腹腔鏡下胃切除術は開腹手術とともに標準治療の一つと位置づける。

なお、低侵襲性を評価するためのエンドポイントは、術後早期経過(排ガスまでの日数、鎮痛剤の使用割合、術後3日目まで及び入院期間中の体温の最高値)、及び一部の施設で実施する術後QOLの群間比較の結果を総合的に評価し、試験治療の優越性(低侵襲性)の有無を判断するが、これらはいずれも低侵襲性の指標として確立されたものではない。そのため、これらの低侵襲性を評価するためのエンドポイントの解析はいずれも探索的解析と位置づけ、新たな標準治療としかどうかの判断には用いない。

全生存期間における非劣性が証明できなかった場合には、標準治療である開腹による胃切除術が引き続き有用な治療法であると結論する。

試験治療群の低侵襲性の有無にかかわらず、試験治療群において全生存期間の非劣性に続き、優越性が示された場合には、試験治療(腹腔鏡下手術)がより有用な治療法であると結論する。

主たる解析として、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、試験治療群の標準治療群に対するハザード比を信頼区間により推定する。層別Cox回帰を主たる解析としなかった理由は、予後のよい集団であり、イベントが極端に少ない層が生じる可能性が高いためである。信頼区間はWald法で算出し、片側有意水準5%に対応する90%信頼区間を用いる。「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」から帰無仮説に対応するハザード比(試験治療群の標準治療群に対するハザード比)を1.54とする。有意水準片側5%に対応するハザード比の90%信頼区間の上限が1.54未満であれば、非劣性が検証されたと結論する。参考として全登録例を対象とした解析を行う。

本試験は非劣性試験であるため片側検定とし、試験全体の有意水準は片側5%とする。生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定はKaplan-Meier法を用い、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。治療効果の推定値として、Cox比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその95%信頼区間を求める。なお、参考として施設以外の割付調整因子を層としたCox回帰を行い、また、必要に応じてその他の偏りが見られた背景因子で調整したCox回帰を行う。

なお、非劣性が証明された場合には、引き続き優越性検証も行うこととするが、多重性の調整は不要であるため、その場合の有意水準も片側5%とし、ハザード比の90%信頼区間の上限が1.00未満であれば、優越性が検証されたと結論する。参考として、層別しないLog-rank検定による群間比較結果も提示するが、主たる判断はハザード比の90%信頼区間上限に基づく結果によって下すこととする。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、推定される標準治療群(開腹による胃切除術)、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)の5年生存割合は標準治療群・試験治療群ともに90%である。また、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)において許容される5年生存割合の非劣性マージンを5%とする(生存時間が指数分布に従うと仮定した場合、これは、試験治療群の標準治療群に対するハザード比で1.54に相当する)。

「2.4.3.患者登録見込み」で示した胃がん外科グループの患者登録見込みより、登録期間5年、追跡期間5年として以下の検討を行った。

試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)が少なくとも標準治療群(開腹による胃切除術)とともに標準治療の新たな1オプションとなるためには、5年生存割合で5%以上下回ってはならない。この場合の腹腔鏡下胃切除術の開腹による胃切除術に対する非劣性の検証に必要な1群あたりの登録数を片側 $\alpha=0.05$ として、Schoenfeld & Richterの方法⁶⁾を用いて必要登録数を求めると、以下のようになる。

表 12.2

期待 5 年生存割合		許容 ハザード比 (*)	各検出力における 両群合計の必要被験者数 (イベント数)		
標準治療群 (開腹による胃切除術)	試験治療群 (腹腔鏡下胃切除術)		75%	80%	85%
87%	87%	1.54	610	702	816
90%	90%		786 (114)	904 (131)	1052 (153)
93%	93%		1114	1280	1488

(*) 無無仮説に対応する試験治療群の標準治療群に対するハザード比

予定登録数を両群あわせて 920 例とすると、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)と標準治療群(開腹による胃切除術)の期待 5 年生存割合が予想通り 90%であった場合には検出力を 80%以上とすることができる。以上を踏まえ、予定登録数を以下のように設定した。

予定登録数:各群 460 例、両群計 920 例

登録期間:5 年、追跡期間:登録終了後 5 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。)

両群の期待 5 年生存割合 90%の下での主たる解析時点における期待イベント数は 131 以上である。両群の 5 年生存割合が予想通りでも、登録スピードが遅いなどの理由により予定されていたイベント数に達していない可能性がある。上記の表を参考に、主たる解析前の検討においてイベント数が 114 に達していない場合には、追跡期間の延長を検討する。

また、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)と標準治療群(開腹による胃切除術)の期待 5 年生存割合が予想より良好であった場合には検出力が低下する(5 年生存割合が 93%のとき、924 例で検出力が 68%となる)ため、追跡期間の延長・試験結果の判断規準に関わるプロトコル改訂を検討する。

12.3. 中間解析と試験の早期中止

12.3.1. 中間解析の目的と時期

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で 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続けるかどうかを判断する目的で行う。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、速やかに試験結果を学会及び論文にて公表する。

1 回目の中間解析は、予定登録数の半数の登録が得られた時点で降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行い、2 回目の中間解析は、登録が終了し、すべての登録患者のプロトコル治療が終了する時期を目途に、データセンターと研究代表者/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。

12.3.2. 中間解析の方法

中間解析は JCOG データセンターが行う。原則として中間解析中も登録は停止しない。

試験全体の α エラーを 5%に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性を Lan & DeMets の α 消費関数を用いて調整し、群間の生存期間の差について統計学的有意性を調べる。 α 消費関数として、O'Brien & Fleming タイプを用いる⁴⁾。

JCOG データセンターの当該グループ担当統計部門担当者は、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。実際の中間解析は、当該グループ担当ではない統計スタッフが行い、中間解析レポートを作成する。

それぞれの時期の解析において、治療法を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルによって、治療効果のハザード比及びその信頼区間を算出し、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)の全生存期間が標準治療群(開腹による胃切除術)のそれを上回り、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 1.54

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。

本試験の中間解析結果に基づく判断規準は以下のとおりである。

1 回目(登録中)の中間解析

- 標準治療群(開腹による胃切除術)に対して、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)の全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(開腹による胃切除術)に対して、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)の全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)。
- 試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)の全生存曲線が標準治療群(開腹による胃切除術)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 >1.54)を超えて上回った場合(試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)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)。

2 回目(登録終了後)の中間解析

- 標準治療群(開腹による胃切除術)に対して、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)の全生存期間での非劣性が示されなかった場合は試験を継続する。
- 標準治療群(開腹による胃切除術)に対して、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)の全生存期間での非劣性が示された場合、試験を中止する(有効中止)。
- 試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)の全生存曲線が標準治療群(開腹による胃切除術)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 >1.54)を超えて上回った場合(試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)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 の群間比較も行う。

安全性の secondary endpoints:

- 術後早期経過(排ガスまでの日数、鎮痛剤の使用割合、術後 3 日目まで及び入院期間中の体温の最高値)

有効性の secondary endpoints:

- 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またはグループ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、グループ代表者、グループ事務局は中間解析結果を知ることはいできない。

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、研究代表者およびグループ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、研究代表者およびグループ代表者は効果・安全性評価委員会に連名で「試験中止許可願い」または「プロトコル改訂願い」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。

研究代表者およびグループ代表者は効果・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 5 年間とする。

中間解析により試験中止となった場合、その中間解析が本試験の主たる解析となる。データセンターは、研究代表者、研究事務局と協力して、当該中間解析結果を中心に、不完全データの補完や結果の公表に必要な

解析を行い、すみやかに「主たる解析レポート」を作成してグループと効果・安全性評価委員会に提出する。

12.4. Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。Secondary endpoint の解析は探索的であるので、多重性の調整は行わない。必要に応じて群間比較を行うが、群間比較の結果が有意でない場合には、両群に差がないということ意味しないことに注意する。

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、腹腔鏡下手術完遂割合 (B 群のみ)、開腹移行割合 (B 群のみ)、有害事象発生割合、早期死亡割合/Grade4 の非血液毒性発生割合/手術関連死亡割合、術後早期経過 (排ガスまでの日数、鎮痛剤の使用割合、術後 3 日目まで及び入院期間中の体温の最高値) 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・最終解析時のみ算出する。

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、無再発生存期間であり、群間比較は中間解析及び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。

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、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、腹腔鏡下胃切除術群の開腹による胃切除術群に対するハザード比の信頼区間を用いる。必要に応じて施設以外の割付調整因子 (cStage [IA/IB]) を層とした Cox 回帰や、その他の偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。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、腹腔鏡下胃切除術群の開腹による胃切除術群に対する全生存期間のハザード比 < 1.54 を参考とし、ハザード比の信頼区間に基づき判断する。なお、検定の有意水準は primary endpoint と同じく片側 5% とし、非劣性の検討にあたってはこれに対応するハザード比の 90% 信頼区間を用いる。

12.4.3. QOL の解析

- 1) QOL 調査結果の解析は、QOL 調査研究事務局が行う。解析にあたっては JCOG データセンター統計解析担当者の指導・監督を受けるものとする。
- 2) 基礎的なデータ要約として、各調査時点での QOL 調査の実施数、全欠損数、死亡または全身状態悪化による欠損数を記述するとともに、Global health status スコア及び各下位尺度 (「11.2.8. QOL」参照) の調整しない平均ならびに標準偏差を治療群別・調査時点別に算出する。
- 3) QOL に関する主解析の対象は、QOL 集計対象例 (「11.1.4. QOL 調査対象例・QOL 集計対象例」参照) とする。
- 4) QOL に関する主解析として、一般化推定方程式 (GEE) に基づくモデルを用い、Global health status スコアにおいて術後 90 日の時点で「臨床的に意味のある増悪」(登録時調査結果と比較して 10 点以上の低下) が認められた患者の割合を治療群間で比較する。登録時 QOL 調査が行われたものの術後 90 日のデータが欠損となった患者については、「臨床的に意味のある増悪あり」として取り扱う。共変量として登録時の Global health status スコアを用いる。試験治療である腹腔鏡下胃切除術群において「臨床的に意味のある増悪」の割合が有意に低いことを期待する。術後 90 日の時点で「臨床的に意味のある増悪」の割合が腹腔鏡下胃切除術群で有意に低かった場合は手術 1 年後時点の、さらに手術 1 年後時点で「臨床的に意味のある増悪」の割合が腹腔鏡下胃切除術群で有意に低かった場合は手術 3 年後時点の比較を行う。なお、secondary endpoint として探索的な解析を行うため、多重性の調整は行わない。ただし、本 QOL 解析において最も興味のある群間比較は 90 日時点でのものであること、QOL の差が縮まることが予想される中で、1 年後、3 年後の時点でも差があるか否かを確認したい意図があることを反映し、Global health status スコアに関する群間差の検定は上述の通り術後 90 日、術後 1 年、術後 3 年の順に有意水準両側 5% で評価する。
- 5) QOL に関する主解析結果を補足するための副次的な解析として、QOL 集計対象例のうち少なくとも 1 回、術後の QOL 調査を実施できた患者を対象とし、線形混合効果モデルを用いた繰り返し測定データの分散分析に基

づく治療群別・調査時点別の各下位尺度スコアならびに95%信頼区間を図示する。

- 6) QOL に関する主解析結果を補足するための副次的な解析として、以下に示す探索的な解析を行う。なお、探索的解析時には、QOL 調査対象例のうち、解析に用いるデータが測定されている患者を対象とする。
- ① 登録時の各下位尺度スコアと全生存期間の関連について、Cox の比例ハザードモデルを用いて検討する。下位尺度スコアはまず連続変量として線形性についての検討を行い、必要に応じてカテゴリカル変数として扱う。共変量として性別、年齢、登録時PS、治療群、病理学的進行度を用いる。なお、その他、本研究のデータにおいて各下位尺度スコアならびに全生存期間と有意に関連する因子が見い出された場合には新たに共変量に加える。
 - ② 登録時の各下位尺度スコアと無再発生存期間の関連について、Cox の比例ハザードモデルを用いて検討する。下位尺度スコアはまず連続変量として線形性についての検討を行い、必要に応じてカテゴリカル変数として扱う。共変量として性別、年齢、登録時PS、治療群、病理学的進行度を用いる。なお、その他、本研究のデータにおいて各下位尺度スコアならびに無再発生存期間と有意に関連する因子が見い出された場合には新たに共変量に加える。
 - ③ 登録時の各下位尺度スコアと有害事象の関連についてそれぞれ検討する。下位尺度スコアは、まず連続変量として線形性についての検討を行い、必要に応じてカテゴリカル変数として扱う。従属変数は術中合併症または術後早期合併症とし、各々ロジスティックモデルを用いて解析する。共変量として性別、年齢、治療群、リンパ節郭清程度、再建術式を用いる。なお、その他、本研究のデータにおいて各下位尺度スコアならびに有害事象と有意に関連する因子が見い出された場合には新たに共変量に加える。
 - ④ 再建術式と、術後 30 日・術後 90 日・術後 1 年・術後 3 年の各下位尺度スコアとの関連について、線形混合効果モデルを用いた繰り返し測定データの分散分析により検討する。共変量として登録時の各下位尺度スコア、性別、年齢、治療群、迷走神経腹腔枝温存の有無、リンパ節郭清程度、病理学的進行度、調査時期を用いる。なお、その他、本研究のデータにおいて再建術式ならびに術後 QOL スコアと有意に関連する因子が見い出された場合には新たに共変量に加える。
 - ⑤ 迷走神経腹腔枝温存の有無と、術後 30 日・術後 90 日・術後 1 年・術後 3 年の各下位尺度スコアとの関連について、線形混合効果モデルを用いた繰り返し測定データの分散分析を用いて検討する。共変量として登録時の各下位尺度スコア、性別、年齢、治療群、リンパ節郭清程度、再建術式、病理学的進行度、調査時期を用いる。なお、その他、本研究のデータにおいて迷走神経腹腔枝温存の有無ならびに術後 QOL スコアと有意に関連する因子が見い出された場合には新たに共変量に加える。
 - ⑥ リンパ節郭清程度 (D2 vs D2 未満) と、術後 30 日・術後 90 日・術後 1 年・術後 3 年の各下位尺度スコアとの関連について線形混合効果モデルを用いた繰り返し測定データの分散分析を用いて検討する。共変量として登録時の各下位尺度スコア、性別、年齢、治療群、再建術式、迷走神経温存の有無、病理学的進行度、調査時期を用いる。なお、その他、本研究のデータにおいてリンパ節郭清程度ならびに術後 QOL スコアと有意に関連する因子が見い出された場合には新たに共変量に加える。

12.5. 最終解析

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

それ以外の時期は、プロトコ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のぞき、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、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、および 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、グループ代表者および JCOG 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(付表)及び「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.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で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) 本試験のデザイン及び根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的、割付など)
- 4) プロトコル治療の内容
薬品名、投与法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など
- 5) プロトコル治療により期待される効果
延命効果、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、及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) QOL 調査(QOL 調査参加 4 施設: 国立がんセンター中央病院、神奈川県立がんセンター、静岡県立静岡がんセンター、愛知県がんセンター中央病院のみ)
QOL 調査の目的、意義、質問票の内容、時期など
- 11) 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
- 12) 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

13) 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

14) 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

15) 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、個人情報及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、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省告示第 415 号)

13.3.2. 個人情報の利用目的と利用する項目、及び利用方法

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、及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

患者の個人情報及び診療情報は、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及びプライバシー保護担当者を定め、個人情報の利用にあ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及び苦情の受付

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参加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に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及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。

13.7. JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について

JCOG の研究に関わる研究者や JCOG 研究を支援する者の COI は以下のように管理する。

- 1) 施設研究責任者や施設コーディネーターなど参加施設での診療において JCOG 研究に関わる者の COI については、参加施設の医療機関の規定に従う。
- 2) 研究代表者や研究事務局、グループ代表者やグループ事務局など、JCOG 研究に中心的な役割をもって関わる者の COI については、JCOG COI 委員会が管理する。この他、JCOG の効果・安全性評価委員会などの委員や、個々の JCOG 研究に関わる JCOG データセンター/運営事務局スタッフの COI についても同様に管理する。

13.8. 補償について

本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

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 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 プロトコール治療中/治療終了の別、中止/終了理由: 群/施設
- ⑤ プロトコール逸脱: 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 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

本試験参加施設においては、手術による治療関連死及び生命を脅かす合併症はほとんど発生しないと考えられ、これらの発生割合が 3%を越えることは許容されない。治療関連死もしくは手術との因果関係ありと判断される Grade 4 の非血液毒性*が疑われる場合は、1 件毎に効果・安全性評価委員会に有害事象報告を行う。治療関連死もしくは手術との因果関係ありと判断される Grade 4 の非血液毒性*が、いずれかの群で 14 名以上となれば、最終的なこれらの発生割合の点推定値が 3%を超えることが明らかであるため即刻登録を一時中止し、試験継続の可否について効果・安全性評価委員会に審査を依頼する。

※ 非血液毒性: CTCAEv4.0 Term「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「骨髄機能不全」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象

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、原則としてあらかじめ、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、研究事務局及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、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. 腹腔鏡手術の妥当性に関する中央判定(B群)

腹腔鏡下による手術術式が正確に行われていることを確認するための中央判定を行う。

- ・ 時期: 半年毎
- ・ 対象: 全登録患者のうち、中央判定の時点で術野の写真が回収されている患者。
- ・ 方法: 登録施設において術中に撮影された術野の写真(5枚以上:「6.5.腹腔鏡下手術の妥当性に関する中央判定のための写真撮影」参照)を集積し、グループ代表者が指名する2名以上の術式中央判定委員により判定を行う。
- ・ 写真の管理: 研究事務局(「6.5.腹腔鏡下手術の妥当性に関する中央判定のための写真撮影」参照)
- ・ 各施設への中央判定の通知: 研究事務局は術式中央判定委員の結果が固定されたのち、判定結果を各患者の登録施設へ通知する。その際、判定の根拠を文書で添付する。

15.2. ビデオによる手術術式の検討(B群)

腹腔鏡下による手術手技の品質管理を目的に、ビデオによる手術術式の検討を行う。

- ・ 時期: 班会議毎
- ・ 対象: 全登録患者のうち、グループ代表者が指名した2-3施設から各1患者
- ・ 方法: 指名された施設において、術中に撮影された登録患者の手術ビデオを約15-20分に編集し、班会議にて供覧する。班会議の場で術式に関して議論を行うことによって術式の細部の統一を図る。

15.3. QOL 調査

15.3.1. 調査対象

JCOG0912QOL調査参加施設(国立がんセンター中央病院、神奈川県立がんセンター、静岡県立静岡がんセンター、愛知県がんセンター中央病院)からの全登録例

- ① 登録時調査: JCOG0912QOL調査実施施設からの参加患者すべて
- ② 手術30日後、90日後、1年後、3年後調査: JCOG0912QOL調査実施施設から登録され、調査時点で生存している参加患者は、患者自身または患者家族が調査を拒否しないかぎり、すべて調査対象とする

15.3.2. 調査票

1) 調査項目

調査項目としては、EORTC-QLQ-C30およびSTO-22を使用する。

本調査票における回答結果から、QOL調査研究事務局で以下の下位尺度を算出する。

EORTC QLQ-C30:

Global health status(質問 13、14)

Functional scales:

Physical(質問 1~5)

Role(質問 6、7)

Emotional(質問 23~26)

Cognitive(質問 22、27)

Social(質問 28、29)

Symptom scales:

Fatigue(質問 10、12、20)

Nausea and vomiting(質問 16、17)

Pain(質問 9、21)

Dyspnea(質問 8)

Sleep disturbance(質問 11)

Appetite loss(質問 15)

Constipation(質問 18)

Diarrhea(質問 19)

Financial impact(質問 30)

EORTC QLQ-STO22:

Dysphasia(質問 31～34)
 Pain(質問 35～37)
 Dietary restrictions(質問 41、42、43、45、46)
 Upper gastro-intestinal symptoms(質問 38～40)
 Emotional problems(質問 47、48、50)
 Dry mouth(質問 44)
 Body image(質問 49)
 Hair loss(質問 51、52)

※ 本研究で用いる調査票を、本プロトコールの末尾に資料として添付する。

2) 調査票の種類

調査時期によって異なる色の調査票を使用する。

- ① 登録時調査票: 白
- ② 術後30日、術後90日、術後1年、術後3年時点での調査票: 青

15.3.3. 調査実施時期

調査は 5回実施し、その時期は以下の通りとする

- ・ 登録時、術後30日、術後90日、術後1年、術後3年

15.3.4. 調査方法

1) 調査票発送

調査票は全部でA4版 3枚あり、ホチキスで留めてある。QOL調査研究事務局宛の返信用封筒(淡緑色)に折り曲げずに入った状態*で、QOL調査研究事務局から各施設に配布される。具体的な配布方法は以下の通り。

- ① 登録時調査票: JCOG0912の開始前にあらかじめ、各参加施設の施設コーディネーター宛に 20部程度が一括して郵送されるので、それを各施設で保管しておき適宜使用する。
- ② 術後30日、術後90日、術後1年、術後3年調査票: 各々の調査予定日から2週間前の時点において、QOL調査研究事務局が担当医もしくはQOL調査を担当するCRC宛に郵送する。この調査票には登録番号がプレプリントされているため、QOL調査研究事務局より指定された患者以外の調査には使用できない。
 *調査票の入った返信用封筒(淡緑色)には、患者が調査票記入後にそのまま投函できるように、あらかじめQOL調査研究事務局が切手を貼り、のりしろに両面テープを貼付しておく。

2) 調査票記入と返信

調査票への記入は患者自身が行い、返信用の封筒に封をして投函してもらう。ただし、患者が封をした後の調査票は担当医もしくはQOL調査を担当するCRCが受け取って投函してもかまわない。また、視力低下で調査票が読めない場合や上肢欠損などの身体障害により文字の記入ができない場合は、担当医以外の第三者(患者の家族またはそれに代わる人)による調査項目の音読や、回答の代筆を許容する。

もし調査票が手許にない場合は、担当医もしくはQOL調査を担当するCRCは、QOL調査研究事務局に対して調査票を至急郵送するよう依頼する。調査票到着が待てない場合は、本プロトコール末尾にあるQOL調査票をコピーして患者に渡して記入・一時保管を依頼し、追って到着した調査票の返信用封筒のみを患者に渡し調査票の郵送に利用してもらうよう伝える。

15.3.5. 調査依頼・回収方法

1) 登録時調査

- ① 担当医またはQOL調査を担当するCRCは、患者からJCOG0912参加の同意を取得した後、JCOGデータセンターに登録するまでの間に、登録時調査票(「15.3.2. 調査票」参照)を患者に渡し、記入・投函するよう依頼する。
- ② JCOG データセンターは、登録を受け付ける毎に、QOL調査研究事務局へ登録を通知する登録連絡通知を郵送する。登録連絡通知の内容には以下の項目を含む。

- ・ 施設名、担当医名
 - ・ 患者イニシャル、性別、生年月日
 - ・ 登録番号
 - ・ 手術予定日、登録日
- ③ QOL調査研究事務局は、患者登録のあった参加施設宛に、手術30日後、90日後、1年後、3年後の調査予定日を通知するFAXを送付する。FAXの送付先は以下の通り。
- ・ QOL調査を担当するCRCがいる施設: 担当医ならびにQOL調査を担当するCRC
 - ・ QOL調査を担当するCRCがいない施設: 担当医

登録時QOL調査の流れを下図に示す。

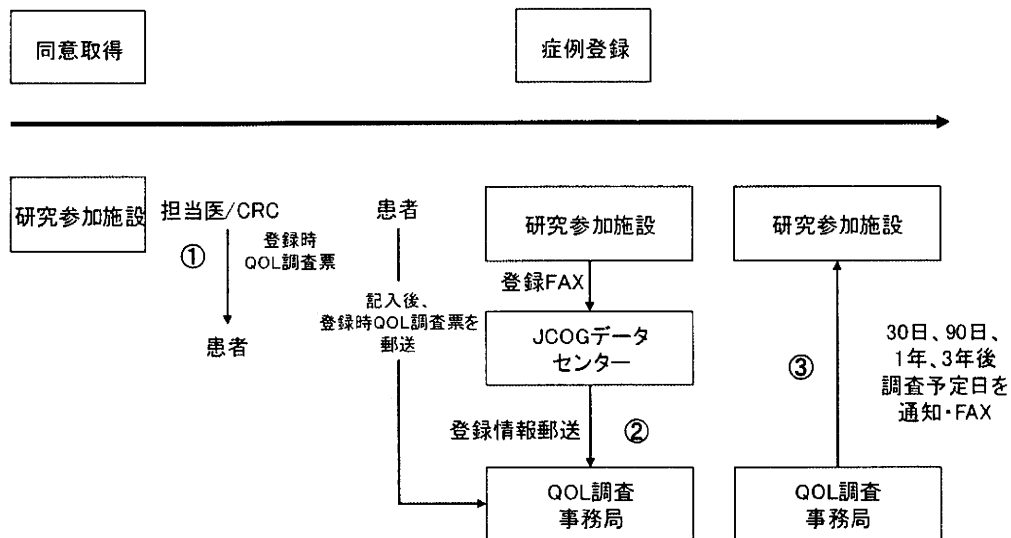


図15.3.5.1) 登録時QOL調査の流れ

2) 術後30日、術後90日、術後1年、術後3年調査

- ① QOL調査研究事務局は、各調査予定日から2週間前の時点において参加施設宛に調査票を、郵便で発送する。調査票の郵送先は以下の通り。
- ・ QOL調査を担当するCRCがいる施設: QOL調査を担当するCRC
 - ・ QOL調査を担当するCRCがいない施設: 担当医
- また、QOL調査研究事務局は、調査票発送と同時に、QOL調査実施を依頼するFAXを送付する。FAXの送付先は以下の通り。
- ・ QOL調査を担当するCRCがいる施設: 担当医ならびにQOL調査を担当するCRC
 - ・ QOL調査を担当するCRCがいない施設: 担当医
- ② 担当医またはQOL調査を担当するCRCは、QOL調査研究事務局から郵送されてきた調査票(「15.3.2.調査票」参照)を受け取って一時保管し、QOL調査依頼FAXに記載された調査予定日前後に、患者に調査票を渡して記入・投函するよう依頼する。ただし、外来治療のため予定日に調査を行うことができない場合は、「15.3.5.3)外来治療の場合の、QOL調査方法」に基づいて調査を行うものとする。
- ③ QOL調査研究事務局は、調査依頼FAXに記載した調査予定日に、実際に調査票が患者に渡されて記入・投函するよう依頼されているかどうかを確認する。連絡先は以下の通りとし、E-mail使用可能な場合はE-mailを、それ以外の場合は電話またはFAXを用いる。
- ・ QOL調査を担当するCRCがいる施設: QOL調査を担当するCRC
 - ・ QOL調査を担当するCRCがいない施設: 担当医
- ④ QOL調査研究事務局は、QOL調査依頼FAXに記載された調査予定日から所定の期間(30日後調査では1週間、それ以外は2週間)経過してもなお調査票が郵送されて来ない場合、再度電話連絡にて実際に調査が行われたかどうかを確認する。電話連絡先は調査予定日の時と同じ。

術後QOL調査の流れを下図に示す。

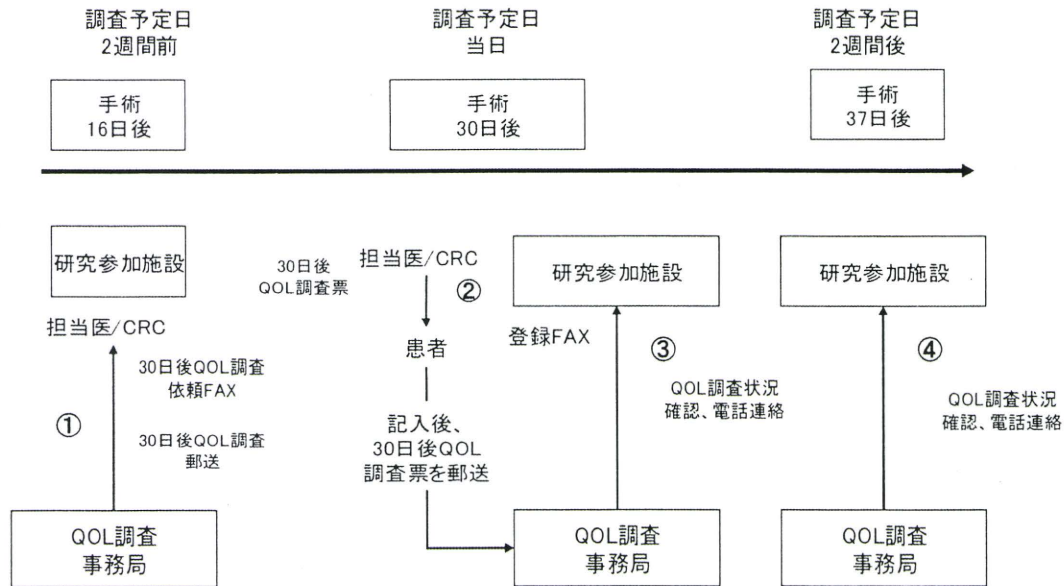


図15.3.5.2) 術後QOL調査の流れ

3) 外来治療の場合のQOL調査方法

担当医またはQOL調査を担当するCRCは、外来治療のため調査予定日前後でQOL調査を行うことができない場合には、以下のいずれかの方法で患者に調査票を渡し、記入・投函を依頼する。

- ・ 調査予定日以降の最寄りの外来受診日まで待って患者にQOL調査票を渡し、記入・投函を依頼する
- ・ QOL調査研究事務局から受け取ったQOL調査票を、調査予定日前に患者の自宅に郵送し(もしくは調査予定日前の外来受診時に前もって渡しておく)、記入・投函を依頼する。

15.3.6. 督促方法

QOL調査研究事務局は、電話連絡においてQOL調査状況が遅延していると確認した場合、担当医またはQOL調査を担当するCRCに対して、患者にQOL調査票の投函を促すよう依頼する。

患者はすでに調査票を受け取って記入を済ませているが、返信用封筒に入れて投函するのを忘れていた場合や、それ以外の場合でも、患者がQOL調査に参加する意志を持っていれば、QOL調査研究事務局は調査が予定より遅延したことを把握した上で、担当医またはQOL調査を担当するCRCに対してQOL調査を行うよう依頼する。

15.3.7. 調査中止

患者またはその家族から、QOL調査中止の申し出があった場合は調査を中止する。それ以外の場合は予定通り調査を行うものとする。増悪(PD)により治療無効と判定され治療が終了している場合や、後治療が実施されているような場合でも、患者の全身状態からみてQOL調査が可能である場合には調査を行う。

QOL調査研究事務局は、電話連絡においてQOL調査が行われる見込みがないと判断した場合、QOL調査欠損として取り扱うことを担当医またはQOL調査を担当するCRCに通知する。

担当医または施設コーディネーターは、QOL調査が欠損した場合、JCOGデータセンターから送付されるCRFにQOL調査の欠損理由を記入する。

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

- ・ 厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業(H21-がん臨床一般-019)
主任研究者:片井 均(国立がん研究センター中央病院)
「胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下切除と開腹手術との比較に関する多施設共同ランダム化比較試験」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(国立がん研究センター中央病院)
「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(国立がん研究センター中央病院)
「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(国立がん研究センター中央病院)
「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(国立がん研究センター中央病院)
「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(国立がん研究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」