

## 12. 統計的事項

### 12.1. 主たる解析と判断規準

Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints は無再発生存期間、有害事象、術後早期経過、開腹移行 (conversion) 割合、腹腔鏡下手術完遂割合とする。

本試験の主たる解析の目的は、標準治療である開腹での大腸切除術 (開腹手術) に対し、試験治療である腹腔鏡下での大腸切除術 (腹腔鏡下手術) が、primary endpoint である全生存期間において、非劣性であるかどうかを検証することである。

腹腔鏡下手術は開腹手術に比べて、創が小さい、術後の痛みが少ない、術後の回復が早い、早期社会復帰が可能などの臨床的有用性を期待できる。ただし、これらの臨床的有用性については定量的・客観的エンドポイントとして評価することが難しく、また術後の痛みや創の大きさについてはエンドポイントとして証明せずとも明らかであると考えられる。そのため、Primary endpoint である全生存期間で非劣性が証明された場合、その他の secondary endpoints で統計学的に優れていることが証明されなくとも、「12.4.secondary endpoints の解析」で記載した腹腔鏡下手術群での secondary endpoints の期待する結果と大きく異ならなければ、腹腔鏡下手術がより有用な治療法であると結論する。その他の secondary endpoints とは、術後早期経過、有害事象、開腹移行割合である。

全生存期間での非劣性が証明できなかった場合は、標準治療である開腹手術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不適格を除く全適格例を対象に、施設以外の割付け調整因子を層とし、治療法を共変量とした比例ハザードモデルをあてはめ、腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対するハザード比を片側有意水準 5% に対応する 90% 信頼区間とともに推定する。非劣性の検証はハザード比の許容域である 1.366 を帰無仮説とするワルド検定により評価する (12.2 参照)。参考として全登録例による解析も行う。

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。生存曲線、50% 全生存期間、年次生存割合などの推定は 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、施設以外の割付け調整因子を層とした 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。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。

### 12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.7. 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開腹手術群、腹腔鏡下手術群の生存割合を下表に示す。

開腹手術群 5年生存割合	腹腔鏡下手術群 5年生存割合	腹腔鏡下手術群において許容される5年生存割合
70-80%	70-80%	開腹手術-7.5%

「2.4.3. 患者集積見込み」で示した大腸がん外科グループの症例登録見込みより、IRB 承認に時間がかかる事も考慮し、登録 3 年、追跡 5 年としてサンプルサイズを計算する。

腹腔鏡下手術が開腹手術に代わって標準的治療となるためには、5 年生存割合で開腹手術を 7.5% 以上下回ってはならない。この場合、腹腔鏡下手術の開腹手術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) は以下ようになる。

腹腔鏡下 手術群 期待5年 生存割合	開腹手術群生存割合								
	70%			75%			80%		
	検出力								
	75%	80%	85%	75%	80%	85%	75%	80%	85%
70%	383	440	511						
75%				356	409	475			
80%							321	369	429

開腹手術群 5 年生存割合が 70%、75%、80% の場合、5 年生存割合で 7.5% 下回るということは、腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対するハザード比でそれぞれ、1.318、1.366、1.441 に対応する。ハザード比 < 1.441 は非劣性の許容域としては大きすぎると考えられるため、許容域を 5 年生存割合が 75% であった場合のハザード比 < 1.366 とする。この場合、開腹手術群 5 年生存割合が 70%、75%、80% の場合、許容域の下限は 5 年生

存割合でそれぞれ 8.57%、7.50%、6.27%下回ることに対応する。

検定にはハザード比を用いるので許容ハザード比<1.366として開腹手術群5年生存割合が70%、75%、80%の場合の必要サンプルサイズを計算すると以下ようになる。腹腔鏡下手術群の期待5年生存割合に関しては、開腹手術群よりも若干悪い場合や良い場合が想定されるため、開腹手術群の5年生存割合に対して±1%の場合に関しても症例数を見積もった。

腹腔鏡下 手術群 期待5年 生存割合	開腹手術群5年生存割合								
	70%			75%			80%		
	検出力								
	75%	80%	85%	75%	80%	85%	75%	80%	85%
69%	387	444	517						
70%	300	344	400						
71%	238	274	319						
74%				479	551	640			
75%				356	409	476			
76%				274	315	366			
79%							634	728	847
80%							441	506	589
81%							323	371	431

表の網掛け部分(1群あたり409例以下)を見ると、腹腔鏡下手術群の成績と開腹手術群の成績が同じと期待される場合には、開腹手術群5年生存割合が70%、75%、80%の場合にそれぞれ、検出力約90%、約80%、約70%を確保できる。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818例とする。

<第2回改訂での追記事項>

「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」にも述べたとおり、2007年9月の第1回中間解析時に全生存期間のイベント数不足が問題となり、開腹手術群の期待5年生存割合を82%に変更して予定登録数の再計算を行うこととなった。

試験開始前の想定では、腹腔鏡下手術群と開腹手術群共に5年生存割合75%を期待し、腹腔鏡下手術が開腹手術に代わって標準的治療となるためには腹腔鏡下手術群が開腹手術群に比べて7.5%以上下まわってはならないとしていた(非劣性許容上限:ハザード比1.366)。

開腹手術群の期待5年生存割合85%とした場合、この非劣性許容上限(ハザード比は1.366)は腹腔鏡下手術群の5年生存割合が開腹手術群よりも約5%下まわらないことの検証に対応する。一方、JCOG0205の最新モニタリングレポートの生存データと、本試験における第2回改訂時の病理病期別の登録状況をもとに、予想される開腹手術群の期待5年生存割合を再計算すると82~83%となる。これより、期待5年生存割合を80~85%とし、現在の登録状況をふまえて、登録期間を3年から4.5年へと延長した際に、追跡期間5年、 $\alpha=5%$ (片側)として、Shoenfeld & Richterの方法を用いて必要登録数を求めると、以下のようになる。

5年生存割合		許容 ハザード比 (B群/A群)	各検出力に必要な両群サンプルサイズ		
開腹 手術群	腹腔鏡下 手術群		70%	75%	80%
80%	80%	1.366	704	804	924
81%	81%		740	844	970
82%	82%		778	890	1022
83%	83%		882	938	1078
84%	84%		870	994	1144
85%	85%		926	1058	1216

改訂後の予定登録数を両群合わせて1050例とすると、腹腔鏡下手術群と開腹手術群の期待5年生存割合が共に82%以下であった場合には検出力を80%以上とすることができ、また腹腔鏡下手術群と開腹手術群の期待5年生存割合が予想より良好で85%程度であった場合でも、検出力を75%程度に保つことができる。したがって、第2回改訂により登録期間を1.5年延長して4.5年とし、追跡期間を5年として、予定登録数を両

群合わせて 1050 例とすることとした。

解析のパラメータとして、両群の期待 5 年生存割合 82%、許容ハザード比 1.366、検出力 80%に対応する、主たる解析時点における期待イベント数を 254 とする。なお、主たる解析前の検討においてイベント数が 221 に達していない場合には、検出力が 75%未満となる可能性があるために追跡期間の延長を検討する。

## 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最初に問い合わせを行う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。

#### <第 2 回改訂時の追記事項>

上記のプロトコール規定どおり 2007 年 9 月 15 日に 1 回目の中間解析のための効果・安全性評価委員会の会議が開かれたが、その時点での登録患者 512 名中、primary endpoint である全生存期間のイベント数が 3 例と非常に少なかったため、「今回は中間解析を行わない(群間差を検討しない)」という結論となった。

第 2 回改訂後の登録終了予定は 2009 年 4 月であるが、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行う 1 回目の中間解析は当初の予定の 1 年後である 2008 年 9 月に行うこととする。

また、当初の予定どおり、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 2 回目の中間解析を行うと、1 回目と 2 回目の中間解析の間隔が短くなりすぎるため、2 回目の中間解析は登録終了 1 年後を目途に、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こととする。

### 12.3.2. 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 群間の全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<sup>49)</sup>を用いる。

腹腔鏡下手術群の全生存期間における非劣性が証明された場合には、引き続いて腹腔鏡下手術群の全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。これは全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。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。

- ・開腹手術群に対して、腹腔鏡下手術群の全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。
- ・腹腔鏡下手術群の開腹手術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 >1.366)を超えて上回った場合(腹腔鏡下手術群が許容範囲を超えて悪い場合)。
- ・開腹手術群に対して、腹腔鏡下手術群の全生存期間での(多重性を調整した上でも)非劣性が証明された場合は原則として試験を中止とする。ただし、非劣性が証明されたとしても、有害事象、術後早期経過などの secondary endpoints を参考として、開腹手術に対する腹腔鏡下手術のリスクとベネフィットから試験を中止するかどうかを総合的に判断する。

### <第2回改訂時の追記事項>

2007年9月15日に行われた効果・安全性評価委員会において、情報時間が非常に小さいと考えられることから群間比較結果を含む中間解析レポートの検討を行わず、1回目の中間解析では $\alpha$ を消費しなかったという決定がなされたため、 $\alpha$ は消費しなかったものとして以降の中間解析を実施する。

#### 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、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ができない。

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。

#### 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 endpoints は、有害事象、術後早期経過、開腹移行(conversion)割合、腹腔鏡下手術完遂割合である。有害事象、開腹移行(conversion)割合、腹腔鏡下手術完遂割合は原則として定期モニタリングの項目である。

##### 1) 有害事象

有害事象は、腹腔鏡下手術群が開腹手術群を下回ることを期待する。有害事象に関しては、参加施設の研究には群をマスクした有害事象項目毎の Grade の頻度がモニタリングレポートに示される。(14.1.定期モニタリング参照)。重篤な有害事象発生割合の群間比較の検定は、原則として中間解析および最終解析にのみ行う。区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。必要に応じて Fisher の直接検定を用いて群間比較を行う。

##### 2) 開腹移行割合、腹腔鏡下手術完遂割合

開腹移行割合は腹腔鏡下手術群で 10%を超えないことを期待する。腹腔鏡下手術完遂割合については、90%以上を期待する。

##### 3) 術後早期経過

術後早期経過の 1)～4)のエンドポイントについては、中間解析および最終解析においてのみ群間比較を行う。

- 1) 排ガスまでの日数はログランク検定を用いて群間比較を行う。ただし、術後 21 日以前の早期に死亡が観察された対象については術後 21 日の時点をもって打ち切りとする。この打ち切り処理は、臨床的に好ましい排ガスもしくは排便イベントまでの時間として定義されるこのエンドポイントへの、臨床的に好ましくない死亡イベントによるバイアスを減らすために行う。これは統計学的には早期に死亡が観察された対象のイベント発生順位に対して最悪値(最悪順位)補完を行うことに相当する。本試験においては早期死亡などにより術後早期経過が測定打ち切りを受ける対象はほとんどいないと予想されることから、この処理の群間比較への影響は小さいと考えられる。予想に反して、打ち切りが多い場合には得られた結果を解釈する上で注意を要する。

- 2) 鎮痛剤の使用割合は、Fisher の直接確率検定を用いて群間比較を行う。鎮痛剤の使用割合は腹腔鏡下手術群で低い事を期待する。
- 3) 術後 3 日までの発熱(最高値)と 4) 入院期間中の発熱(最高値)は平均値を用いて群間比較する。排ガスまでの期間は腹腔鏡下手術群で短く、術後 3 日までの発熱および入院期間中の発熱は腹腔鏡下手術群で低いことを期待する。

#### 12.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、有効性の endpoints は、無再発生存期間であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ群間比較を行う。多重性の調整は行わない。

無再発生存期間においても腹腔鏡下手術群が開腹手術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。

無再発生存期間、無再発生存期間中央値、時点無再発生存割合の推定は 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、腹腔鏡下手術群の開腹手術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、開腹手術群の腹腔鏡下手術群に対する無再発生存期間のハザード比 < 1.366 を参考とする。さらに参考として全登録例を対象とした解析も行う。

#### 12.5. 最終解析

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

それ以外の時期は、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 endpoints の群間比較を行わない。

最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

研究代表者／研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、グループ代表者の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG データセンター、JCOG 代表者に提出する。

## 13. 倫理的事項

### 13.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(付表)および「臨床研究に関する倫理指針」(厚生労働省告示第 255 号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>)に従って本試験を実施する。

### 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(付表の説明文書また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。また、患者説明用ビデオを補助的に用いる。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が JCOG 臨床試験であること。  
臨床試験(Clinical trial)と一般診療(Clinical practice)との違い。
- 3) 本試験のデザインおよび根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)
- 4) プロトコル治療の内容  
薬品名、投与方法、手術法、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、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ついて
- 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。適応外使用の場合はその負担に関することの説明。
- 8) 代替治療法  
現在の一般的治療法(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性など代替治療を選択した場合の利益と不利益。
- 9) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益  
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。
- 10) 病歴の直接閲覧について  
「精度管理のため他施設の医療関係者が施設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同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- 12) 人権保護  
氏名や個人情報が守秘されるための最大限の努力が払われること。
- 13) データの二次利用  
JCOG 委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること。
- 14) 質問の自由  
担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、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を説明する。

#### 13.2.2. 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、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付の

記載があることを確認する。。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテに保管する。

### 13.3. 個人情報の保護と患者識別

JCOG は、個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、「JCOG プライバシーポリシー」を定め、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。詳細については、JCOG ホームページ (<http://www.JCOG.jp/>) 参照。

#### 13.3.1. JCOG が従うポリシー、法令、規範

JCOG は JCOG 研究を行うにあたり原則として、「JCOG プライバシーポリシー」の他、以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。

- ・ 個人情報の保護に関する法律(平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正:平成 15 年 7 月 16 日法律第 119 号)
- ・ ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)
- ・ 臨床研究に関する倫理指針(平成 15 年 7 月 30 日制定、平成 16 年 12 月 28 日全部改訂、厚生労働省)

#### 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通り。

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施設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 に施設の研究者が記載し、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を行う場合に限り、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、データセンターと施設の研究者間で各種 CRF の写しをやりとりする場合は、郵送あるいは手渡しの方法に限定する。

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

本臨床試験で得られたデータについては、JCOG の該当する委員会(効果・安全性評価委員会、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施設の研究者(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](mailto: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において本プロトコルを遵守する。

## 13.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)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および患者説明用ビデオが各施設の倫理審査委員会または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 をデータセンターへ送付する。IRB 承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

なお、患者への説明文書は、施設毎に改変を加えたものを当該施設 IRB 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施設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。

## 13.5.2. IRB 承認の年次更新

本プロトコルおよび患者への説明文書の各施設倫理審査委員会または 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。

## 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)に先だつて「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。

JCOG では、臨床試験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」でよい。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(risk)を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に関連するプロトコルの部分的変更。当該グループ代表者の承認、JCOG データセンター長の承認、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ルの変更。

当該グループ代表者と JCOG データセンター長の承認および効果・安全性評価委員長の承認を要する(従来の「委員長決裁」に相当する)。

施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。

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。



**3)メモランダム/覚え書き(Memorandum)**

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

委員会申請不要。グループ代表者と JCOG データセンター長の承認と効果・安全性評価委員会への報告を要する。

カバーページへの記載不要。

**13.6.2. プロトコル改正/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プロトコルまたは患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正されたプロトコルおよび説明文書が各施設の倫理審査委員会(または 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(または IRB)の審査承認を要するかどう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データセンターへ送付。IRB 承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

**13.6.3. 記録用紙の修正(9.3.を再掲)**

試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等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、かつ記録用紙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記録用紙の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない記録用紙の修正は JCOG としてはプロトコル改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

## 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、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、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、施設研究責任者は定期モニタリング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、全施設/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 プロトコール治療中/治療終了の別、中止/終了理由:群/施設
- ④ 治療前背景因子:群
- ⑤ 重篤な有害事象:群/施設
- ⑥ 有害反応/有害事象:群(各施設の研究者には群をマスクする。)
- ⑦ 開腹移行割合、腹腔鏡下手術完遂割合:B群のみ
- ⑧ 出血量、手術時間:群(各施設の研究者には群をマスクする。)
- ⑨ プロトコール逸脱:群/施設
- ⑩ 全生存期間:全登録例
- ⑪ 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

##### 手術療法

本試験参加施設においては、開腹手術群、腹腔鏡下手術群共に、手術による治療関連死はほとんど発生しないと考えられる。よって手術療法による治療関連死は少なくとも術後補助化学療法によるもの以下であるべきと考えられるため、3%以下として設定する。

本試験において腹腔鏡下手術群において、縫合不全(CTCAEver3.0 では「消化管リーク-大腸」に相当)および、一時的人工肛門造設の割合が増加する可能性がある。そのため、腹腔鏡下手術群においては下記の許容範囲を設定する。

- 1) 術後早期合併症における Grade1 以上の「消化管リーク-大腸」 $\leq 5\%$
- 2) 一時的人工肛門造設の割合 $\leq 5\%$

##### 術後補助化学療法

Intergroup で行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、術後補助化学療法であることを考慮しても、術後補助化学療法による治療関連死の許容範囲を 3%以下として設定する。

### 14.1.3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、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 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。

違反の例)

- ・ 比較試験において割り付け群以外の群の治療を実施
- ・ プロトコル治療中に他の抗がん剤や併用禁止治療を併用(薬剤、放射線照射、外科切除)
- ・ 複数の患者で継続的に治療レジメン中のある薬剤を使用しなかった
- ・ 大幅な過量投与

#### 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。

逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一優先であるため、プロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合はモニタリングレポートに「臨床的に妥当な逸脱」と記載される。

「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 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、事前にまた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。

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

## 15. 特記事項

### 15.1. 手術の妥当性に関する中央判定

割付けられた各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(A 群、B 群: 2 枚: 6.2.7.を参照のこと)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再判定を行う。

写真の管理: 研究事務局 (6.2.7 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、判定結果を各症例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. 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事が判明した場合には、事務局で調査を行うことがある。

### 15.3. ビデオによる手術術式の検討

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: 半年毎

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 症例

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。

上記に加えて、研究事務局は標準的術式を解説するビデオを作成し、各参加施設に配布する。

## 16. 研究組織

本章の内容変更はプロトコル改正 (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 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。

### 16.1. 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 17 指-1、-2、-3、-4、-5 の 5 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.jco.jp/)

- ・ 指定研究 14 指-1、17 指-1 主任研究者: 堀田知光 (国立病院機構名古屋医療センター)  
「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 14 指-2、17 指-2 主任研究者: 西條長宏 (国立がんセンター東病院)  
「呼吸器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 14 指-3、17 指-3 主任研究者: 大津 敦 (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 17 指-4 主任研究者: 洪井壮一郎 (国立がんセンター中央病院)  
「稀少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 14 指-4、17 指-5 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」

### 16.2. 指定研究以外の研究班

- ・ 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」(平成 15 年度)
- ・ 厚生労働科学研究費補助金 「第 3 次対がん総合戦略研究 がん臨床研究事業」(平成 16 年度～)  
「進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の根治性に関する比較研究」主任研究者 北野正剛

### 16.3. JCOG 代表者

西條長宏 国立がんセンター東病院

### 16.4. 研究グループとグループ代表者

JCOG 大腸がん外科グループ

グループ代表者: 森谷 亘皓

国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 特殊病棟部長

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

E-mail: ymoriya@ncc.go.jp

グループ事務局: 島田 安博

国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 胃科医長

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

E-mail: yshimada@ncc.go.jp

### 16.5. 研究代表者

北野正剛

大分大学医学部第 1 外科

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

TEL: 097-586-5843 FAX: 097-549-6039

E-mail: colonrct@med.oita-u.ac.jp

16.6. 研究事務局

猪股雅史

大分大学医学部第1外科

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘1-1

TEL:097-586-5843 FAX:097-549-6039

E-mail: inomata@med.oita-u.ac.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。

下記の JCOG 大腸がん外科グループのうち本試験に参加する施設の行頭に○印をつけた。

	医療機関名	部(科)名	研究責任者	コーディネーター	年間適格数見込み
	札幌厚生病院	外科	近藤 征文	益子 博幸	
○	岩手医科大学	外科学講座	大塚 幸喜	板橋 哲也	
	宮城県立がんセンター	外科	椎葉 健一	佐藤 正幸	
	山形県立中央病院	外科	佐藤 敏彦	須藤 剛	
	茨城県立中央病院・茨城県地域がんセンター	外科	吉見 富洋	森 健	
	栃木県立がんセンター	外科	固武 健二郎	浜本 康夫	
	群馬県立がんセンター	外科	澤田 俊夫	鮫島 伸一	
	防衛医科大学校	第1外科	望月 英隆	橋口 陽二郎	
○	埼玉県立がんセンター	消化器外科	西村 洋治	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	70
○	国立がんセンター東病院	消化管外科	齋藤 典男	杉藤 正典	90
	千葉県がんセンター	消化器外科	滝口 伸浩	早田 浩明	
○	順天堂浦安病院	外科	福永 正氣	永仮 邦彦	39
○	国立がんセンター中央病院	外科	森谷 亘皓	島田 安博	125
○	杏林大学医学部	第1外科	正木 忠彦	松岡 弘芳	35
	東京医科大学病院	第3外科	青木 達哉	勝又 健次	
	都立駒込病院	大腸外科	高橋 慶一	山口 達郎	
○	慶應義塾大学病院	外科	長谷川 博俊	石井 良幸	40
○	東京医科歯科大学	外科	杉原 健一	植竹 宏之	20
○	東邦大学医療センター大橋病院	第3外科	炭山 嘉伸	斉田 芳久	21
○	北里大学東病院	消化器外科	佐藤 武郎	旗手 和彦	70
	神奈川県立がんセンター	消化器外科	赤池 信	塩澤 学	
○	北里大学医学部	外科	渡邊 昌彦	中村 隆俊	
○	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	30
○	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	大田 貢由	
	新潟県立がんセンター新潟病院	外科	瀧井 康公	瀧井 康公	
○	石川県立中央病院	消化器外科	山田 哲司	伴登 宏行	70
○	長野市民病院	外科	宗像 康博	山辺 健仁	28
○	静岡県立静岡がんセンター	大腸外科	石井 正之	齊藤 修治	10
	愛知県がんセンター中央病院	消化器外科	加藤 知行	金光 幸秀	
○	藤田保健衛生大学	消化器外科	前田 耕太郎	佐藤 美信	55
○	国立病院機構京都医療センター	外科	小泉 欣也	山口 高史	
○	大阪大学医学部	消化器外科	門田 守人	関本 貢嗣	20
	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	
○	国立病院機構大阪医療センター	外科	三嶋 秀行	池永 雅一	
○	大阪市立総合医療センター	消化器外科	福長 洋介	竹村 雅至	42
○	大阪医科大学	消化器外科	谷川 允彦	奥田 準二	44
	市立堺病院	外科	福永 睦	武元 浩新	
	箕面市立病院	外科	加藤 健志	三宅 泰裕	

○	市立吹田市民病院	外科	村田 幸平	岡 明美	
	関西労災病院	外科	岡村 修	鈴木 玲	
	兵庫医科大学	第2外科	富田 尚裕	野田 雅史	
	岡山済生会総合病院	外科	木村 秀幸	新田 泰樹	
○	広島大学病院	内視鏡外科	岡島 正純	池田 聡	15
	広島市立広島市民病院	外科	高倉 範尚	小島 康知	
○	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	20
○	久留米大学医学部	外科	白水 和雄	緒方 裕	60
○	大分大学医学部附属病院	消化器外科	北野 正剛	猪股 雅史	30

#### 16.8. 手術担当責任医

本試験においては、開腹手術、腹腔鏡下手術それぞれに手術責任担当医を定める。(6.2.1.参照)

開腹手術担当責任医、腹腔鏡下手術担当責任医は、以下の規準に従って研究代表者が指名する。

- 1) 開腹手術担当責任医  
開腹下の大腸切除術の術者経験が30例以上ある。
- 2) 腹腔鏡下手術担当責任医  
腹腔鏡下大腸切除術および開腹下の大腸切除術の術者経験がそれぞれ30例以上ある。

研究代表者は、各手術担当責任医の名簿の管理を行い、各手術担当責任医に認定書を発行する。

認定書は、研究代表者から施設研究責任者に送付され、各施設で保管する。

新たに手術担当責任医の認定を行う場合も、上記の規定に従って行う。

試験開始時点での、手術担当責任医の名簿を付表として添付する。



## 16.9. 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 2005 年 4 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
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	国立がんセンター東病院
委員	國頭英夫	国立がんセンター中央病院
委員	朴 成和	静岡県立がんセンター
委員	南 博信	国立がんセンター東病院
委員	佐野 武	国立がんセンター中央病院
委員	池田 恢	国立がんセンター東病院
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	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	鷲巢賢一	静岡県立がんセンター
委員	岩本幸英	九州大学医学部
委員	平岡真寛	京都大学医学部
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。

## 16.10. JCOG 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視を受ける。  
(構成は 2007 年 12 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	国立がんセンター東病院
委員	石塚直樹	国立国際医療センター研究所
委員	山口拓洋	東京大学大学院医学系研究科
委員	大橋靖雄	東京大学大学院医学系研究科
委員	江口研二	東海大学医学部
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	国立がんセンター東病院臨床開発センター
委員	南 博信	神戸大学大学院
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	岡本浩明	横浜市立市民病院
委員	坪井正博	東京医科大学
委員	広中秀一	静岡県立静岡がんセンター
委員	笹子三津留	兵庫医科大学
委員	塚崎邦弘	長崎大学医学部
委員	清水千佳子	国立がんセンター中央病院
委員	勝俣範之	国立がんセンター中央病院
委員	庭川 要	静岡県立静岡がんセンター
委員	田仲和宏	大口病院
委員	石倉 聡	国立がんセンターがん対策情報センター
委員	渋井壮一郎	国立がんセンター中央病院
委員	塚本泰司	札幌医科大学
委員	福岡正博	近畿大学医学部堺病院
委員	※北野正剛	大分大学医学部
委員	古瀬純司	国立がんセンター東病院
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	富井裕子	国立がんセンターがん対策情報センター
委員会事務局	齋藤 勇	国立がんセンターがん対策情報センター
委員会事務局	酒島みゆき	国立がんセンターがん対策情報センター
委員会事務局	石田智子	国立がんセンターがん対策情報センター
委員会事務局	金戸啓介	国立がんセンターがん対策情報センター

ただし、※印の委員は大腸がん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。

#### 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 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@ml.jcog.jp

#### 16.11. データセンター

##### JCOG データセンター

(国立がんセンターがん対策情報センター 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: 03-3542-3373 FAX: 03-3542-3374  
E-mail: [jcogdata@ml.jcog.jp](mailto:jcogdata@ml.jcog.jp)  
Web: <http://www.jcog.jp/>  
代表(データセンター長): 福田治彦  
統計部門: グループ担当: 福田治彦、デザイン担当: 石塚直樹  
データマネージメント部門: グループ担当: 加幡晴美/中野文華  
ケースレポートフォーム作成: 加幡晴美  
研究支援部門: グループ担当: 中村健一  
プロトコル作成支援: 佐藤暁洋、説明・同意文書作成支援: 山内みずき

#### 16.12. プロトコル作成

大分大学医学部第1外科 北野正剛  
大分大学医学部第1外科 猪股雅史  
大分大学医学部第1外科 衛藤 剛  
国立がんセンター中央病院大腸外科 山本聖一郎  
(写真提供) 順天堂大浦安病院外科 福永 正氣

## 17. 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。

プロトコルで規定された最終解析または公表目的での中間解析がプロトコルに明記されている以外は、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、研究代表者または研究事務局は、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)発表は研究グループ代表者および JCOG データセンター長の了承を経て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者 1 名)、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局と JCOG データセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

## 18. 参考文献

1. がんの統計 '01:財団法人 がん研究振興財団, 2001
2. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS: Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1(3):144-150, 1991
3. 渡辺昌彦、大上正裕、寺本龍生、北島政樹: 早期大腸癌に対する低侵襲手術の適応、日消外会誌 26: 2548-2551, 1993
4. 北野正剛、北島政樹、小西文雄、他: 厚生労働省がん研究助成金「がんにおける体腔鏡手術の適応拡大に関する研究」第2回アンケート調査結果報告「結腸がん」: 30-44, 2002.
5. 吉村 平、山際裕史: 大腸癌の予後因子、癌の臨床 31:937-943, 1985.
6. Wexner SD, Cohen SM: Port site metastasis after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. *Br J Surg* 82(3):295-298, 1995.
7. Konishi F, Okada M, Nagai H, et al: Laparoscopic-assisted colectomy with lymph node dissection for invasive carcinoma of the colon. *Surg Today* 26(11):882-889, 1996
8. Falk PM, Beart RW Jr, Wexner SD, Thorson AG, Jagelman DG, Lavery IC et al. Laparoscopic colectomy: a critical appraisal. *Dis Colon rectum* 36: 28-34, 1993.
9. Fleshman JW, Nelson H, Peters WR, et al. Early results of laproscopic surgery for colorectal cancer: a retrospective analysis of 372 patients treated by Clinical outcomes of Surgery Therapy (COST) study group. *Dis Colon Rectun* 39: 53-58, 1996.
10. Franklin ME Jr, Rosenthal D, Abrego-Medina D, Dorman JP, Glass JI, Norem R, et al. (1996) Prospective comparison of open vs laparoscopic surgery for carcinoma: five-year results *Dis Colon Rectum* 39: S35-S46.
11. Khallili TM, Fleshner PR, Hiatt JR, Sokol TP, Manookian C, Tsushima G, et al. (1998) Colorectal cancer: comparison of laparoscopic with open approaches. *Dis Colon Rectum* 41: 832-838.
12. Curet MJ, Putrakul K, Pitcher DE, Josloff RK, Zucker KA. (2000) Laparoscopically assisted colon resection for colon carcinoma. *Surg Endosc* 14: 1062-1066.
13. Dennis H, Jeanine T, Mehran A (2001) Laparoscopic vs open resection for colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 44: 10-19.
14. Jane C Weeks, Heidi Nelson, Shari Gelber, et al: Short-term Quality-of-life Outcomes Following Laparoscopic-Assisted Colectomy vs Open Colectomy for Colon Cancer. *JAMA* 287(3):321-328, 2002
15. C L Tang, K W Eu, B C Tai, et al: Randomized clinical trial of the effect of open versus laparoscopically assisted colectomy on systemic immunity in patients with colorectal cancer. *Brit J Surg* 88:801-807, 2001
16. E J Hazebroek: Color- A randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Surg Endosc* 16:949-953, 2002
17. Antonio M Lacy, Juan C Garcia-Valdecasas, Salvadora Delgado, et al: Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *LANCET* 359(29):2224-2229, 2002
18. 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
19. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, 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
20. 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
21. 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)
22. 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
23. 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
24. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al: Mortality associated with irinotecan plus bolus