

## 10. 有害事象の報告

「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に基づく本章の規定に従い、“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。

報告書式はJCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先:厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX:03-3508-4364 書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html> )、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> )に基づく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

### 10.1. 報告義務のある有害事象

MDS、二次がん等は有害事象報告の対象とせず、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

#### 10.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象とする。

##### ① プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から30日以内のすべての死亡

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から30日以内であれば急送報告の対象とする。

(「30日」とは、最終プロトコール治療日を day 0 とし、その翌日から数えて30日を指す)

※登録後、プロトコール治療未施行で死亡した場合は、急送報告の対象とはしない。ただし、登録時の適格性の検討など必要な評価はモニタリングにて適切に行うこと。

##### ② 予期されない Grade 4 の有害事象

「7. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていない Grade 4 の有害事象。

プロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。

#### 10.1.2. 通常報告義務のある有害事象

①～④のうちプロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを通常報告の対象とする。

##### ① 最終プロトコール治療日から31日以降の死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当する。明らかな原病死は該当しない。

##### ② 予期される Grade 4 の非血液毒性\*

「7. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されている Grade 4 の非血液毒性。

ただし、「皮疹:放射線皮膚炎—化学放射線」は Grade 4 であっても、通常報告の対象とはしない。

予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意する。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v3.0における血液/骨髄区分以外の有害事象を指す。

##### ③ 予期されない Grade 3 の有害事象

「7. 予期される有害反応」に記載されていない Grade 3 相当の有害事象。

##### ④ その他重大な医学的事象

10.1.1.の①②、10.1.2.の①～③のいずれにも該当しないが、研究グループや全 JCOG で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。永続的または顕著な障害(MDS、二次がん等を除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。

※MDS、二次がん等は通常報告の対象とせず、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

## 10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

### 10.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合は、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

#### 1 次報告:

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX 送付および電話連絡を行う。

#### 2 次報告:

さらに施設研究責任者は「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に両者を研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。

### 10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。

### 10.2.3. 医療機関の長に対する報告

急送報告または通常報告の対象となる有害事象（「予期されない Grade 3 の有害事象」を除く）である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表者/研究事務局を通じて効果・安全性評価委員会に報告され審査される予定であることを添える。

### 10.2.4. その他の報告先に対する報告

本試験に適用される規制により義務づけられている次の報告等は、各医療機関の規定に従って各施設の責任において適切に行う。

## 10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

### 10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究事務局は、研究代表者およびグループ代表者に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止（JCOG データセンターと全参加施設へ連絡）や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書（FAX・郵送・電子メール・手渡しのうちいずれか）による連絡も行う。

### 10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究事務局は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、研究代表者およびグループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから 15 日以内に効果・安全性評価委員会事務局宛に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「JCOG 有害事象報告書」および「JCOG 有害事象詳細報告書」に研究事務局/研究代表者としての検討結果や対策（試験の続行/中止の判断を含む）などを記載した意見書を添える。また、10.1.1 ①の30日以内の死亡、10.1.2 ①の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、10.1.2 ②予期されるGrade 4の非血液毒性については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。

### 10.3.3. 施設の研究者への通知

研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書（電子メール可）にて通知する。

効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究事務局/研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究事務局/研究代表者の判断を文書（電子メール可）にて通知する。

**10.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討**

定期モニタリングに際し、研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートのグループ検討結果報告欄等に明記する。

**10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応**

本試験の参加施設の施設研究責任者は、研究事務局/研究代表者の指示に従って対応する。また、当該有害事象が急送報告または通常報告の対象となる有害事象(「予期されない Grade 3 の有害事象」を除く)である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。

**10.5. 効果・安全性評価委員会での検討**

効果・安全性評価委員会は、「臨床安全性情報取扱いガイドライン」に記述された手順、およびその他 JCOG 運営委員会で承認された手順に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者、研究事務局、グループ代表者、グループ事務局、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、JCOG 代表者に文書で勧告する。

## 11. 効果判定とエンドポイントの定義

### 11.1. 効果判定

#### 1) 効果判定時期

放射線治療の最終日(最終照射日)より8週後および12週後\*に効果判定を行う。

※放射線治療の最終日より12週後の検査ではじめてCRと判定された場合はconfirmationのための検査を16週後以降に施行する。

本プロトコール治療は根治を目指しており、効果判定はCRであるか、non-CRであるかの確認を目的としている。また、原発巣の効果判定が重要となるが、従来固形腫瘍の効果判定で用いられるRECISTには測定不能病変である原発巣の効果判定規準がない。よって本試験ではRECISTには準拠せず、以下の手順で腫瘍縮小効果判定を行う。また、実施医療機関での判定に加えて、すべての適格例に対して中央判定(「15.特記事項 腫瘍縮小効果の中央判定」)を行う。

#### 2) 効果判定に用いる検査

- 腹部・骨盤造影CT\*<sup>1</sup>(スライス厚5mm以下)
- 骨盤MRI\*<sup>2</sup>(スライス厚5mm以下)
- 下部消化管内視鏡\*<sup>3</sup>

\*1: 造影剤アレルギーがある場合単純CTも許容する。

\*2: 造影か単純かは問わない。

\*3: 肛門から直腸までの観察で可。

#### 11.1.1. 測定可能病変の定義

肛門原発巣は正確な測定が困難であるため、測定不能病変とする。したがって、非標的病変とし、内視鏡像(生検を含む)による評価(「11.1.7. 原発巣の効果判定規準」)をもって腫瘍縮小効果を判定する。よって、本試験の測定可能病変はリンパ節のみとなる。リンパ節は短径を測定し、CTまたはMRIで15mm以上のものを測定可能病変とし、10mm以上15mm未満のものは測定不能病変とし、10mm未満のものは病変としない。

#### 11.1.2. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、測定した径の大きい順に2つまでを選択して標的病変(Target lesion)とする。選択した標的病変(リンパ節病変)の部位(コード)、検査法、検査日、短径、すべての標的病変の径の和(以下、径和)を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。あらゆる測定値は、メートル法にて記録する。

#### 11.1.3. 非標的病変のベースライン記録

標的病変として選択されなかった原発巣以外の病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的病変(non-target lesion)として部位(コード)、検査方法、検査日のみを「治療前報告3」に記録する。ただし、短径が10mm未満のリンパ節は病変としない。

#### 11.1.4. 腫瘍縮小効果の判定

11.1.に定めるタイミングで「8.3.2. プロトコール治療中止/完了後の有効性評価項目」に従って、標的病変、非標的病変、原発巣の評価を登録時と同じ検査法にて行い、「腫瘍縮小効果報告1~2」に記録する。下記の規準に従って瘢痕化したと判断されるリンパ節の短径も径和に含める。

#### 11.1.5. 標的病変の効果判定規準

・CR: Complete Response: 完全奏効

すべての標的病変が消失した場合。

ただし、すべての標的病変の短径が10mm未満(縮小して計測困難となった場合を含む)となり、かつ、造影されない場合は、瘢痕化組織とみなしてCRとする。

・Non-CR/Non-PD: 非CR/非PD

CRに該当する腫瘍縮小やPDに該当する腫瘍増大を認めない場合。

・PD: Progression: 進行

標的病変の径和が、それまでのもっとも小さな径和に比して20%以上大きくなった場合(再発を含

む)、かつ絶対値として 5 mm 以上の増加を認めた場合。

・NE: Not Evaluable: 評価不能

なんらかの理由で検査が行えない場合、または CR、IR/SD、PD いずれとも判定できない場合

評価時の径和 - 最小の径和

$$\text{径和の増大割合} = \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100\%$$

#### 11.1.6. 原発巣以外の非標的病変の効果判定規準

・CR: Complete Response: 完全奏効

すべての非標的病変が消失した場合。

ただし、すべての非標的病変の短径が概ね 10 mm 未満(縮小して計測困難となった場合を含む)となり、かつ、造影されない場合は、瘢痕化組織とみなして CR とする。

・ Non-CR/Non-PD: 非 CR/非 PD

1つ以上の非標的病変が消失しない。

・PD: Progression: 進行

非標的病変の明らかな増大(再発を含む)。

・NE: Not Evaluable: 評価不能

なんらかの理由で検査が行えない場合、または CR、IR/SD、PD いずれとも判定できない場合

#### 11.1.7. 原発巣の効果判定規準

原発巣の CR 判定は直腸診、内視鏡、骨盤 MRI を用いて以下に従って判定する。

1) 原発巣完全奏効: 原発巣 CR

① 直腸診にて腫瘍を触れない

② 内視鏡通常観察における腫瘍性病変の消失

腫瘍性病変とは、瘢痕化していない潰瘍の存在、凹凸不整のあるびらん性変化、表面不整な隆起の残存を指す。

腫瘍性病変が消失している場合は、生検は不要。ただし、表面不整な小隆起、浅い潰瘍のみが残存し、生検にて癌細胞が認められない場合は、腫瘍性病変の消失とする。

③ 骨盤 MRI における腫瘍の消失

①～③をすべて満たし、かつ肛門と直腸の全体が観察可能である場合を原発巣完全奏効(原発巣 CR)とする。

2) 原発巣 Non-CR/Non-PD: 原発巣非 CR/非 PD

原発巣が完全奏効ではない、かつ明らかに増大していない場合を原発巣 Non-CR/Non-PD とする。

治療に伴う肛門狭窄、腫瘍増大に伴う肛門狭窄、鑑別困難な場合も含まれる。

3) 原発巣進行: 原発巣 PD

治療開始前と比較して腫瘍が明らかに増大している場合、または腫瘍の増大に伴い肛門狭窄が増悪している場合は、原発巣 PD とする。

4) 原発巣評価不能: 原発巣 NE

何らかの理由で検査が行えなかった場合。または、原発巣 CR、原発巣 IR/SD、原発巣 PD いずれとも判定できない場合。

#### 11.1.8. 新病変の有無

「新病変の出現」は「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」を左右しないこととし、「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」とは別に評価する。

#### 11.1.9. 総合効果(Overall Response)

総合効果(Overall response)は標的病変の効果、原発巣以外の非標的病変の効果、原発巣の効果、新病変出現の有無の組み合わせから、以下の表に従って 11.1.1に定めるタイミング毎に判定する。これらのうち、いずれか 1 つでも NE の場合には総合効果は NE とする。CR 後の再発や総合効果が CR でなかった場合の救済手術の切除標本で病理学的に癌の遺残が認められなかった(pathological CR)としても総合効果や最良総合効果を CR とはしない。

表 11.1.9. 総合効果

標的病変の効果	原発巣以外の 非標的病変の効果	原発巣の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	CR	CR	なし	CR
標的病変なし	CR	CR	なし	CR
CR	CR or Non-CR/Non-PD	Non-CR/Non-PD	なし	Non-CR/Non-PD
CR	IR/SD	CR or Non-CR/Non-PD	なし	Non-CR/Non-PD
標的病変なし	CR or Non-CR/Non-PD	Non-CR/Non-PD	なし	Non-CR/Non-PD
Non-CR/Non-PD	PD 以外	PD 以外	なし	Non-CR/Non-PD
標的病変なし	PD 以外	PD 以外	なし	Non-CR/Non-PD
PD	問わない	問わない	問わない	PD
問わない	問わない	PD	問わない	PD
問わない	PD	問わない	問わない	PD
問わない	問わない	問わない	あり	PD

#### 11.1.10. 最良総合効果(Best Overall Response)

総合効果(overall response)は CR > Non-CR/Non-PD > PD > NE の順に「良好」とあり、CR 確定もしくは後治療を開始するまでの間に行ったすべての効果判定における総合効果から以下の規準に従って最良総合効果(Best Overall Response)を判定する。複数の区分の定義に該当する場合は、CR > Non-CR/Non-PD > PD > NE の順に、より良好なものに区分する。

- CR(Complete Response):完全奏効

4 週(28 日)以上の間隔で連続 2 回以上の総合効果 CR が得られた場合。

2 回目の総合効果 CR が確認され最良総合効果 CR が確定した日を「CR 確定日」とする。

- Non-CR/Non-PD:非 CR/非 PD

最良総合効果で CR が得られなかったが、放射線治療終了後 12 週の判定以降まで総合効果が PD ではなく、かつ総合効果が 1 回以上 Non-CR/Non-PD 以上である場合(放射線治療終了後 8 週 Non-CR/Non-PD、放射線治療終了後 12 週 PD は最良総合効果 PD)。

- PD(Progressive Disease):進行

最良総合効果 CR、Non-CR/Non-PD のいずれにも該当せず、総合効果が PD となった場合。

- NE(Not Evaluable):評価不能

総合効果がすべて NE であった場合

## 11.2. 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。

### 11.2.1. 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。

### 11.2.2. 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。

### 11.2.3. 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。

## 11.3. エンドポイントの定義

### 11.3.1. 全生存期間

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。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可）。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。

### 11.3.2. 無イベント生存期間 Event-free Survival (EFS)

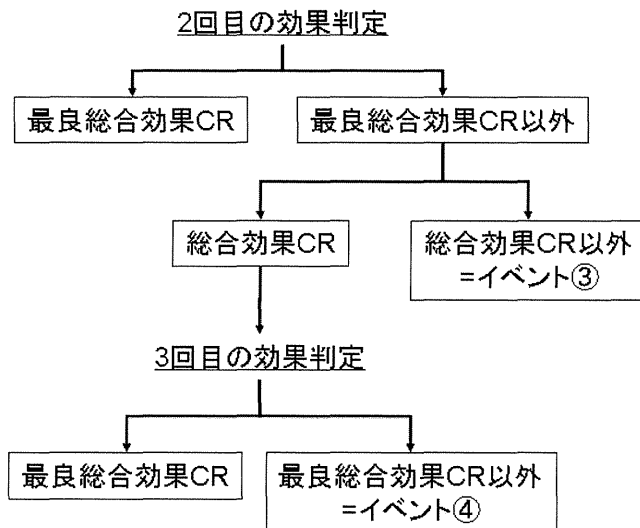
登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。画像中央判定による効果判定を用いた解析を主とし、施設担当医判定による効果判定を用いた解析を参考とする。なお、画像中央判定による解析を行う際に、施設担当医判断で non-CR と判定され救済手術が施行されたものの、中央判定では CR と判定された症例は、救済手術施行日をもってイベントとする。

表 11.3.2. EFS のイベントおよびイベント日

イベント	イベント日
①あらゆる原因による死亡	・死亡日
②増悪または再発と判断	・増悪、再発と判定した画像検査日 ・画像診断によらない場合は臨床診断日
③2 回目の効果判定の総合効果が CR 以外（図 11.3.2.参照）	2 回目の総合効果を判断したもっとも遅い検査日
④3 回目の総合効果が CR 以外（2 回目の総合効果が CR の場合）（図 11.3.2.参照）	3 回目の総合効果を判断したもっとも遅い検査日
⑤あらゆる原因による人工肛門造設術施行	・人工肛門造設術施行日*
⑥2 次がんと診断された場合	・2 次がん診断日

\*腫瘍による腸閉塞症状などにより登録前に人工肛門が造設されている場合、登録後 1 年以内に人工肛門閉鎖術を行った場合は無イベント生存とする。1 年以内に人工肛門閉鎖術が出来なかった場合は、登録日をもってイベントとする。

図 11.3.2. 2回目と3回目の効果判定とイベントについて



- 「増悪 progression」は、「11.1.9.総合効果」における画像上の PD(進行)、画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。
- 上記の①～⑥のいずれのイベントも観察されていない生存例では最終無増悪生存確認日をもって打ち切りとする。
- プロトコル治療中止例で、後治療とし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。
- 最後の総合効果が CR であり、人工肛門造設術を受けておらず、二次がんとも診断されていない生存例において、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「確診」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増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- 理由によらず、人工肛門造設術を行った場合は、人工肛門造設術施行日をもってイベントとする。最良総合効果で CR と判断された場合でも、人工肛門造設術が必要となった際は病理学的に CR であってもイベントとする。
- Carcinoma in situ や粘膜内癌は二次がんに含まない。
- 腫瘍マーカーの上昇のみはイベントとしない。

11.3.3. 無増悪生存期間 Progression-free survival (PFS)

登録日を起算日とし、以下のいずれかのイベントのうち最も早く観察されたものまでの期間。

表 11.3.3. PFS のイベントおよびイベント日

イベント	イベント日
① あらゆる原因による死亡	死亡日
② 救済手術前に増悪、かつ、R0 切除不能と判断 (R0 切除が可能と判断された場合はイベントとしない)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• R0 切除不能と判定した画像検査日</li> <li>• 画像診断によらない場合は、臨床診断日</li> </ul>
③ ②を除く全ての増悪(再発を含む) (腫瘍マーカーの上昇のみはイベントとしない)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 増悪(再発を含む)を確認した画像診断の検査日</li> <li>• 画像診断によらない場合は臨床診断日</li> <li>• 生検診断によって再発と診断した場合は生検施行日</li> </ul>

- 上記のいずれのイベントも観察されていない場合、もっとも新しい外来受診日(入院中の場合は最新の診療日)をもって打ち切りとする。
- 救済手術中に R0 切除が不可能と判断された場合も手術日ではイベントとせず、③に従って救済手術後に画像または臨床的に増悪と判断した日をもってイベントとする。



- ・救済手術可能と判断されても、救済治療を行わなかった場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- ・プロトコル治療中止例で、後治療とし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。
- ・画像上もしくは臨床上「増悪」が明らかでない場合は、増悪が明らかでないこと最終確認日（外来受診日、入院中の場合は最新の診療日）をもって打ち切りとする。
- ・増悪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「確診」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増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- ・再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再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もせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

#### 11.3.4. 無人工肛門生存期間

登録日を起算日とし、人工肛門造設術施行日、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。人工肛門造設術未施行の場合は最終生存確認日をもって打ち切りとする。

腫瘍による腸閉塞症状などにより登録前に人工肛門が造設されている場合、登録後 1 年以内に人工肛門閉鎖術を行った場合は無人工肛門生存とする。1 年以内に人工肛門閉鎖術が行えなかった場合は、登録日をもってイベントとする。

#### 11.3.5. 完全奏効割合 complete response (CR) proportion (CR rate)

全適格例のうち、「11.1.10. 最良総合効果」が CR である患者の割合を完全奏効割合 (CR 割合) とする。完全奏効割合の算出に際しては、中央判定による完全奏効割合を用いた解析結果を主とし、施設担当医判定による最良総合効果を用いた解析結果を参考とする。

#### 11.3.6. 有害事象発生割合

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、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ CTCAEv3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版による最悪の Grade の頻度を算出する。不適格例を解析対象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。

##### プロトコル治療中止/完了後 30 日以内の有害事象

- ① 末梢血算：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- ② 血液生化学：総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、クレアチニン、CRP
- ③ 自覚症状 (CTCAEv3.0 日本語訳、short name で記載)
  - ・全身症状：発熱 (Grade 3 以上の好中球減少なし)
  - ・皮膚科/皮膚：放射線皮膚炎-化学放射線、潰瘍
  - ・出血：消化管出血-肛門
  - ・消化管：食欲不振、便秘、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎 (機能/症状)-口腔、消化管瘻-肛門
  - ・感染：Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染 (感染巣不明)
    - Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染 (臨床的に確認) - {気管支、肺 (肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、消化管-肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能}
    - Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染 - {消化管-肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能}
  - ・腎/泌尿生殖器：膀胱炎
  - ・疼痛：肛門

プロトコール治療中止/完了後 31 日以降 5 年までの有害事象

- ① 血液生化学(Grade 3 以上):総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン
- ② 自他覚症状(CTCAEv3.0 日本語訳、short name で記載)
  - ・皮膚科/皮膚:放射線皮膚炎-化学放射線
  - ・消化管:粘膜炎(機能/症状)-口腔、下痢、便秘、便失禁、消化管閉塞-空腸、結腸、直腸、消化管狭窄-直腸、肛門
  - ・リンパ管:浮腫-四肢
  - ・筋骨格/軟部組織:骨折-[骨盤骨、大腿骨]
  - ・腎/泌尿生殖器:膀胱炎
  - ・疼痛:肛門

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髓区分)以外の Grade 3 以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録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。

また、有害事象(毒性)については、プロトコール治療との因果関係を判定する。

**11.3.7. 発熱性好中球減少発生割合**

第 I 相部分での RD Level に登録された全適格例と第 II 相部分の全適格例のうち、プロトコール治療の一部以上が施行された患者数(全治療例から不適格例を除いた患者)を分母とし、CTCAEv3.0 日本語訳による Grade 3 以上の「Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)(発熱性好中球減少)」、「Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-すべて」、のいずれか、または両方の有害事象を認めた患者数を分子として、発熱性好中球減少の頻度を算出する。

**11.3.8. 重篤な有害事象発生割合**

プロトコール治療の一部以上が開始された患者数(全治療例)(第 I 相部分を含む)を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象が 1 つ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。不適格例を解析対象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。

- 1) プロトコール治療期間中、あるいは最終化学療法日と最終放射線照射日のいずれか遅い日から 30 日以内のすべての死亡。  
(死因は治療との因果関係を問わない)
- 2) 最終化学療法日と最終放射線照射日のいずれか遅い日から 31 日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡。
- 3) Grade 4 の非血液毒性(血液/骨髓区分の有害事象を除く有害事象。因果関係の有無は問わない)。

上記に加えて、1)と3)を、因果関係が possible 以上の有害事象(=有害反応)とした場合の重篤な有害事象発生割合も別途求める。

## 12. 統計的事項

### 12.1. 主たる解析と判断規準

第 I 相部分の主たる目的は、MMCおよび放射線治療と併用するにあたってのS-1の最大耐用量と推奨用量を決定することおよびS-1とMMCと放射線治療の同時併用療法(S-1+MMC+RT併用療法)の用量制限毒性を推定することである。これらの決定は「6.1.1 化学放射線療法」で示した方法に基づいて行う。

第 II 相部分の主たる目的は、“less toxic new”であることを期待する S-1+MMC+RT 併用療法が、標準的な化学放射線療法である 5-FU+MMC+RT 併用療法による既存の成績と比較して同等以上の治療法であるか否かを、primary endpoint である 3 年無イベント生存割合を用いて評価することである。すなわち、非ランダム化試験ではあるが、本試験の第 II 相部分を検証的な試験と位置付ける。

第 II 相部分での主たる解析では、primary endpoint である 3 年無イベント生存割合(3 年 EFS 割合)について、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に、「真の 3 年 EFS 割合が、無効と判断する閾値 60%(P0) 以下である」を帰無仮説(H0)とした検定を行う。対立仮説(HA)は「真の 3 年 EFS 割合が、有効と判断する期待 3 年 EFS 割合 75%(PA) 以上である」とする。検定は、全生存期間の右側打ち切りを考慮し、Kaplan-Meier 法によって推定した 3 年 EFS 割合の Greenwood の公式による両側 90%信頼区間を用いて行う。両側 90%信頼区間は、片側  $\alpha=0.05$  とする片側検定に対応する。3 年 EFS 割合の両側 90%信頼区間の下限  $\geq 60\%$ (閾値 3 年 EFS 割合)である場合に統計的有意と判断して帰無仮説を棄却し、有効と判断する。帰無仮説が棄却されなければ無効と判断する。ただし、有効であると判断されても、臨床的に問題となる発熱性好中球減少発生割合が 25%を超える場合、S-1 が“less toxic new”であるという前提が崩れるため、“toxic new”であるとして結果の解釈を行うこととする。

無イベント生存曲線、無イベント生存期間中央値、年次無イベント生存割合等の推定は Kaplan-Meier 法を用い、年次無イベント生存割合等の区間推定には Greenwood の公式を用いる。

### 12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

過去に報告されている RTOG-9811 の 5-FU+MMC+RT 群の 3 年 DFS は 68%であった。よって期待 3 年 EFS 割合を 75%、閾値 3 年 EFS 割合を 60%と設定した。片側  $\alpha=0.05$  とし、第 II 相部分で正確な方法に基づき検出力 80%とするために最低限必要な適格例数は 62 例となる。一方、正確な方法に基づく解析を行う場合、62 例を超えた場合に検出力が低下するため、これに対応したうえで検出力 80%とするためには適格例で 71 例が必要となる。ただし、本疾患の希少性、および、症例数増加に伴う検出力低下が 3%程度(63 例で検出力 79.1%、64 例で検出力 76.8%、65 例で検出力 82.5%)であることを考慮して、必要適格例数を 62 例と設定する。

以上をふまえ、若干の不適格例を見込み第 II 相部分の予定登録数は 65 例とする(第 I 相部分にて RD レベルに登録された患者を含む)。試験全体で 68~71 例程度の登録が必要となる。

「2.4.4.患者登録見込み」より年間登録数は約 10 例と見込まれるため、第 II 相部分の登録は 6 年程度が見込まれる。第 I 相部分の登録に 1 年程度かかることが予想されることより全登録期間は 7 年とする。

予定登録数:	第 I 相部分 6~12例 第 II 相部分 65 例(第 I 相部分にて RD レベルに登録された患者を含む)
登録期間:	第 I 相部分 1 年 第 II 相部分 6 年
追跡期間:	登録終了後 5 年
総研究期間:	12 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。

主たる解析は、全登録患者の有効性の評価が終了し、かつ 3 年 EFS 割合の評価が可能と予想される登録終了 3 年後を目途に JCOG データセンターが行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、大腸がんグループ、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

主たる解析終了後も、secondary endpoints である全生存期間や遅発性有害事象を評価する目的で、登録終了後 5 年間を追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。

## 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

登録途中で、予想したよりも明らかにEFSが劣っていることが判明した場合に登録を中止する(無効中止)こと、および“less toxic new”のデザインが妥当であるかどうかを判断することを目的として、登録中に1回の中間解析を行う。中間解析は25例(第I相部分でのRD例を含む)を解析対象とし、この25例に対して少なくとも1年の追跡が終了した時点以降に実施される定期モニタリング時のデータを用いて行う。

逆に、予想していたよりも有効性が優れており、かつ毒性が予想と同程度以下であることが判明した場合には、それ以上試験に参加する患者に対する倫理性は問題とならず、かつ、安全性についても十分なデータを蓄積する必要があることから登録は中止しない(有効中止を行わない)。

なお、中間解析に際して登録の一時中止は行わない。

### 12.3.2. 中間解析の方法

本試験の中間解析は無効中止、および“less toxic new”のデザインの妥当性を判断することを目的としている。有効性の判断は、primary endpointである3年EFS割合に関して期待3年EFS割合(75%)に対する検定(対立仮説に対する検定)を行うことが考えられるが、3年EFS割合に基づく中間解析を実施することは、登録期間と追跡期間の関係から不可能である。その代替として、中間解析時には1年EFS割合に基づく判断を行うこととする。毒性の判断は、secondary endpointである発熱性好中球減少発生割合を主たる判断材料とする。ただし、発熱性好中球減少以外で臨床的に問題となる有害事象の頻度が高くなる可能性もあるため、その他の有害事象発生割合も加味して判断する。

中間解析時にはその時点で登録されている全登録例から不適格例を除く患者を対象としてKaplan-Meier法により1年EFS割合とその90%信頼区間を算出し、その上限が75%(期待3年EFS割合として設定したEFS割合)を下回る場合には、試験を継続しても最終的に試験治療の有効性が証明される可能性は低いことから、試験中止(無効中止)と判断することとする。なお、実際の中間解析の判断は1年以上の追跡に至らない被験者が含まれるためあらかじめ厳密な計算を行うことはできないが、おおよその目安として本試験の無効中止規準の性能を評価すると以下ようになる。すなわち、25例中9例以上にイベントが発現した場合、上記の無効中止規準を満たすことになるが、真の1年EFS割合が60%である場合に25例中9例以上のイベントが観察される確率は72.6%(3年EFSの閾値60%を下回る可能性が高い時に無効中止する確率に相当)、真の1年EFS割合が75%である場合には14.9%(3年EFSの期待値75%に近い状況で無効中止する確率に相当)である。

発熱性好中球減少発生割合は、25例中7例に認めた場合28%となり、許容範囲である25%を超えることとなる。この場合の正確な方法による95%信頼区間は12.1%~49.4%と広いが、真の発現割合が20%である場合に25例中7例以上の発熱性好中球減少が観察される確率は22%程度、30%である場合には66%である。よって、25例中7例以上に発熱性好中球減少を認めた場合、または、その他の有害事象の発生頻度が高かった場合は本試験治療が“less toxic new”であるという前提が崩れる。この際は、“toxic new”ヘデザインを変更するか、試験中止とするかを判断することとなる。

### 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、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。

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「試験中止許可願い」または「プロトコール改訂申請」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およびグループ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。

## 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。

### 12.4.1. 安全性の secondary endpoints の解析

本試験の安全性の secondary endpoints は有害事象発生割合、発熱性好中球減少発生割合、重篤な有害事象発生割合であり、これらは定期モニタリングの項目とする。割合の区間推定には二項分布に基づく正確な方法を用いる。

### 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、完全奏効割合、無イベント生存期間、無増悪生存期間、全生存期間、無人工肛門生存期間であり、これらは定期モニタリングの項目とする。

## 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にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。

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、JCOG 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、JCOG 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。JCOG 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)および「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、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、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
- 12) 人権保護

氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること。また、より客観的な効果判定を目的に画像中央判定が行われること。

- 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
- 15) 放射線治療の品質管理・品質保証活動における診療情報の参照について  
治療内容などの品質管理・品質保証活動に必要な診療情報が、医療機関外の医療関係者により参照されること

### 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、患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、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、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 of 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 国立がん研究センター  
 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。定義と取扱いとは下記のとおり。

### 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・安全性評価委員会およ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およびデータセンター長の承認が必要である。

プロトコ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。

効果・安全性評価委員会で「改正」に相当すると判断された時点で患者登録が継続されていた場合には、患者登録を一時中止し、改正内容につき各医療機関の承認を得る。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。承認文書が確認された施設から順次登録を再開する。

### 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ルの変更。効果・安全性評価委員長および各医療機関の承認を要する。各医療機関での審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。原則として「改訂」の際には患者登録の一時中止は行わない。

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およびデータセンター長の承認を必須とする。

プロトコ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。

発効日以降、医療機関の承認前であっても原則として承認された改訂内容に従って試験を実施する。施設の事情により、医療機関の承認まで改訂内容を発効できない場合には、研究事務局およびデータセンターへ相談すること。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。

### 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。

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ルおよ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)の場合にも、各医療機関の承認を要する。審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書の原本は施設コーディネーターが保管する。

#### 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 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つて関わる者の 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、施設別
- ② 適格性:不適格例/不適格の可能性のある患者:施設
- ③ 治療前背景因子
- ④ プロトコール治療中/治療終了の別、中止/終了理由:施設
- ⑤ プロトコール逸脱:施設
- ⑥ 重篤な有害事象:施設
- ⑦ 有害反応/有害事象
- ⑧ 全生存期間、無増悪生存期間、完全奏効割合、無人工肛門生存期間、無イベント生存期間: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

報告されている第Ⅲ相試験の 5-FU+MMC+RT 群における重篤な有害事象の発生頻度を表 14.1.2.にまとめる。治療関連死の割合は 2%程度である。

表 14.1.2. 報告されている第Ⅲ相試験における 5-FU+MMC+RT の重篤な有害事象

	RTOG-9811	RTOG87-04	EORTC	ACT-1
治療関連死	0%(0/324)	2.1%(3/146)	2.0%(1/51)	2.4%(7/292)

本試験は 5-FU+MMC+RT の安全性と同等であると考えており治療関連死の割合が 3%を超えることは許容できない。治療関連死が疑われる場合は 1 例毎に効果・安全性評価委員会に有害事象報告を行い、治療関連死が 3 例となった時点で、最終的な治療関連死の点推定値が 5%を超えることが明らかであるために即刻登録を中止し、試験の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。

### 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。