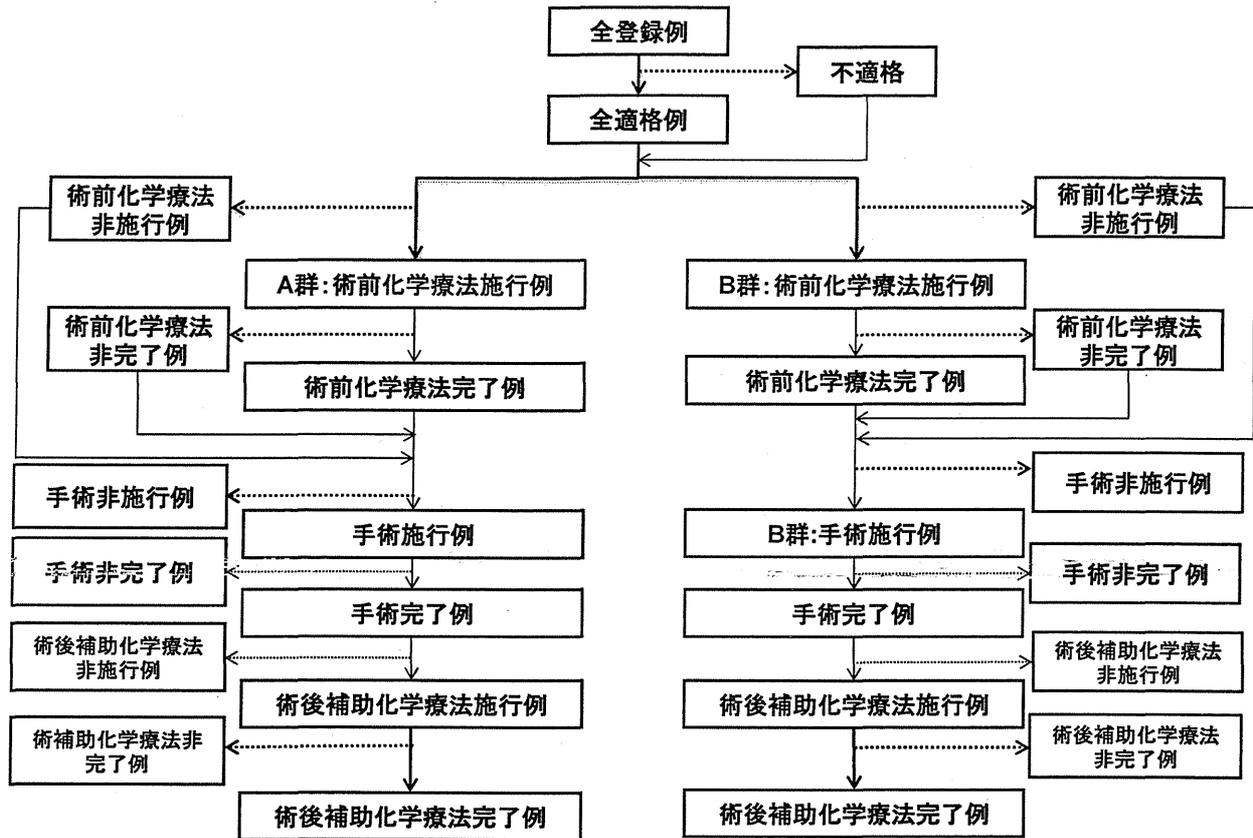


11.2. 解析対象集団の定義

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。なお、以下の流れ図は解析対象集団を示したものである。



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り決定された「不適格例(事後不適格、登録時不適格、違反登録)」を除いた集団を「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。

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行われた全患者を「全治療例」とする。

プロトコル治療がまったく行われなかった「治療非施行例」の決定と安全性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。

11.2.4. 術前化学療法施行例

全登録例のうち、術前化学療法の一部または全部が行われた全患者を「術前化学療法施行例」とする。

11.2.5. 術前化学療法完了例

術前化学療法施行例から、6.2.1.1)「術前化学療法完了の定義」を満たさない患者(術前化学療法非完了例)を除く集団を「術前化学療法完了例」とする。

11.2.6. 手術施行例

術前化学療法完了例に加え、術前化学療法非施行例や術前化学療法非完了例のうち手術を行った患者を含む集団を「手術施行例」とする。ただし、試験開腹となった患者、姑息切除を行った患者については、研究事務局とJCOGデータセンターで協議の上、解析対象に含めるか決定する。

11.2.7. 手術完了例

手術施行例のうち、R0 切除が行われた集団を「手術完了例」とする。

11.2.8. 術後補助化学療法施行例

手術完了例のうち、術後補助化学療法が施行された患者集団を「術後補助化学療法施行例」とする。R1 切除または R2 切除が行われた患者に、「後治療」として術後補助化学療法と同じ治療レジメンを行った場合は、「術後補助化学療法施行例」には含まない。

11.2.9. 術後補助化学療法完了例

術後補助化学療法施行例のうち、6.2.1.3)「術後補助化学療法完了の定義」を満たす患者集団を「術後補助化学療法完了例」とする。

11.3. エンドポイントの定義

エンドポイント	イベント(いずれか早いもの)	打ち切り日
全生存期間 Overall survival (OS)	あらゆる死亡	最終生存確認日
無増悪生存期間 Progression-free survival (PFS)	あらゆる死亡、増悪/再発	臨床的に増悪がないことが確認された最終日

11.3.1. 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。

- 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。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること)。
- 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. 無増悪生存期間(PFS: Progression-free survival)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日、再発や新病変の発現が認められた日、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。

(1) イベントおよびイベント日

- あらゆる原因による死亡。
- 増悪。「増悪(progression)」は、「11.1.9.総合効果」における画像診断に基づく PD(進行)と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。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。
- 腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従った PD を優先して増悪とする(この場合にプロトコール治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する)。
- 効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。
- 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。
- 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。
- 術前化学療法開始後に腫瘍の増大や臨床的増悪を認め、かつ腫瘍切除術を行わなかった場合は腫瘍の増大や臨床的増悪と判断された日をもって増悪とする(手術にて salvage できない増悪をイベントとするため)。
- 術前化学療法開始後に腫瘍の増大や臨床的増悪を認め、腫瘍切除術を試みたが R0/R1 切除不能と判断された場合は、手術日をもって増悪とする。
- 術前化学療法開始後に画像上の腫瘍の増大や臨床的増悪を認めず、腫瘍切除術を試みたが R0/R1 切除不能と判断された場合、あるいは原発巣の切除後に閉腹前に非治癒因子が判明した場合は、手術日をもって増悪とする。
- 術前化学療法開始後に腫瘍の増大や臨床的増悪を認めても、R0/R1 の腫瘍切除が行えた場合は

「増悪」とせず、術後に、画像上または臨床上「再発」(手術にて残存腫瘍なしの場合)または「増悪」(手術にて残存腫瘍ありの場合)と判断された日をもって増悪とする。

- 再発や新病変の発現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日をもってイベントとする。

表 11.3.2 術前化学療法の効果判定と腫瘍の遺残、イベントとの関係

術前化学療法の効果判定	腫瘍の遺残	イベント日
CR、PR、SD、NE	R0	術後の増悪または再発日
	R1	
	R2	手術日
PD	R0	術後の増悪または再発日
	R1	
	R2	手術日
	手術非実施	術前化学療法の増悪日

(2) 打ち切りおよび打ち切り日

- 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする。
- 画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。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増悪や無増悪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。

(3) イベントとも打ち切りともしないケース

- 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。

11.3.3. 術前化学療法の奏効割合(奏効率) Response proportion (Response rate)

全登録例のうち、「11.1.9.総合効果」が CR、PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

11.3.4. 根治切除割合

全登録例を分母として、組織学的な腫瘍遺残度が R0 と判断された患者数を分子とする割合を根治切除割合とする。参考として非治癒因子が CY1 のみであった患者数も分子に加えた根治切除割合も算出する。

11.3.5. 手術までの治療完遂割合

全登録例を分母とし、術前化学療法が完了(6.2.1.参照)かつ組織学的な腫瘍遺残度が R0 であった患者数を分子とする割合。ただし、規定通りのリンパ節郭清が行われていない患者は分子から除く。

11.3.6. 術後補助化学療法までの治療完遂割合

全登録例を分母とし、プロトコール治療完了(6.2.1.参照)と判断された患者数を分子とする割合。「11.3.5.手術までの治療完遂割合」と同様に、規定通りのリンパ節郭清が行われていない患者は分子から除く。

11.3.7. 組織学的奏効割合

全登録例を分母とし、手術が行われかつ「11.1.10.組織学的治療効果」が Grade 1b、Grade 2、Grade 3 のいずれかである患者数を分子とする割合を組織学的奏効割合とする。

11.3.8. 有害事象(有害反応)発生割合

1) 術前化学療法中の有害事象発生割合

術前化学療法施行例を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による全コース中の最悪の Grade の頻度を求める。

- 臨床検査: 白血球減少、好中球数減少、貧血(ヘモグロビン)、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミントランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、クレアチニン増加、高ナトリウム血

- 症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症
- ・ 全身障害および投与局所様態: 疲労、発熱
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態: 注入に伴う反応(B群のみ)
 - ・ 心臓障害: 心不全
 - ・ 耳および迷路障害: 聴覚障害、耳鳴
 - ・ 胃腸障害: 便秘、下痢、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐
 - ・ 神経系障害: 末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
 - ・ 皮膚および皮下組織障害: 脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
 - ・ 代謝および栄養障害: 食欲不振、高血糖
 - ・ 眼障害: 流涙
 - ・ 血液およびリンパ系障害: 発熱性好中球減少症
 - ・ 感染: 上気道感染、肺感染、尿路感染、その他の感染
 - ・ その他の Grade 3 以上の有害事象(非血液毒性※)

上記以外の有害事象(毒性)については、Grade 3 以上の非血液毒性※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。

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG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」「CD4リンパ球減少」

2) 術中合併症発生割合

全手術例を分母とし、下記の有害事象についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による最悪の grade の頻度を求める。

術中合併症: 開腹より手術終了(閉腹)まで

- ・ 急性冠動脈症候群、血栓塞栓症、術中肝胆道系損傷(膵、総胆管、門脈)、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中消化管損傷(食道、十二指腸、空腸、回腸、結腸)、術中脾臓損傷

上記以外の合併症については、Grade 3 以上の非血液毒性※および予期されない Grade 2 以上の非血液毒性※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。

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG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」「CD4リンパ球減少」

3) 術後合併症発生割合

全手術例を分母とし、下記の有害事象についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG と Clavien-Dindo 分類による最悪の grade の頻度を求める。

i) 術後早期合併症: 手術終了より術後初回退院まで

CTCAE v4.0-JCOG / Clavien-Dindo 分類

- ・ 膵瘻/膵液瘻
- ・ 術後出血/術後出血
- ・ 腹部感染/腹腔内膿瘍
- ・ 胃腸吻合部漏出/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/胆嚢炎
- ・ 胃腸障害-その他(ダンピング症候群)/ダンピング症候群
- ・ 胃腸障害-その他(胃排出遅延)/胃排出遅延
- ・ 胃食道逆流性疾患/逆流性食道炎
- ・ 小腸閉塞/閉塞性イレウス
- ・ イレウス/麻痺性イレウス
- ・ 血栓塞栓症/血栓症・塞栓症
- ・ 肺感染/術後肺炎

- 胸水/術後胸水
 - 胃腸障害-その他(乳び腹水)/乳び腹水
 - 創傷感染/術後創感染
 - 創し開/創し開
- ii) 術後晩期合併症:術後初回退院より術後 5 年まで
- CTCAE v4.0-JCOG /Clavien-Dindo 分類
- 腹部感染/腹腔内膿瘍
 - 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/胆嚢炎
 - 胃腸障害-その他(ダンピング症候群)/ダンピング症候群
 - 胃食道逆流性疾患/逆流性食道炎
 - 小腸閉塞/閉塞性イレウス
 - イレウス/麻痺性イレウス
 - 肺感染/術後肺炎
 - 創傷感染/術後創感染
 - 創合併症/腹壁癒痕ヘルニア

上記以外の合併症については、Grade 3 以上の合併症(非血液毒性*)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。

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG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」「CD4 リンパ球減少」

4)術後補助化学療法中の有害事象発生割合

術後補助化学療法施行例を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による全コース中の最悪の Grade の頻度を求める。

- 全身障害および投与局所様態:発熱、疲労
- 胃腸障害:腹痛、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
- 皮膚および皮下組織障害:脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
- 血液およびリンパ系障害:発熱性好中球減少症
- 眼障害:流涙
- 臨床検査:白血球減少、好中球数減少、貧血(ヘモグロビン)、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、クレアチニン増加
- 代謝および栄養障害:食欲不振、低アルブミン血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症
- その他の Grade 3 以上の有害事象(非血液毒性*)

上記以外の有害事象については、Grade 3 以上の非血液毒性*が観察された場合のみ CRF 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。

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG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」「CD4 リンパ球減少」

11.3.9. 重篤な有害事象(有害反応)発生割合

1)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 の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、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 Grade 4 の非血液毒性*が1つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOG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」「CD4 リンパ球減少」

ンパ球減少」

2) 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるい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の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。

3) 治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)

全治療例を分母として、すべての死亡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) と判断される死亡の数を分子とする割合。

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 A 群(術前 S-1+CDDP 療法)に対し、試験治療群である B 群(術前 S-1+CDDP+トラスズマブ療法)が、primary endpoint である全生存期間において上回るかどうかを判断することである。

主たる解析における両群の全生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子(大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移 and/or Bulky リンパ節転移[なし vs.あり])を層とした層別ログランク検定により行う。ただし、各層の被験者数・イベント数が小さい場合など、1 つの因子を用いて適切に層別ログランク検定が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。また、感度解析として全適格例を対象とした解析も行う。

試験治療群が標準治療群に劣っている場合にそれが統計的に有意かどうかは関心事ではない(有意か否かによって「試験治療である術前 S-1+CDDP+トラスズマブ療法が有望な治療法ではない」という結論は変わらない)ため検定は片側検定を行う。本試験は探索的な第 II 相試験であることから試験全体の有意水準は片側 20%とする。主たる解析では有意水準片側 20%に対応する両側 60%信頼区間を算出する。

「2.4 試験デザイン」で述べたように、大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移 and/or Bulky リンパ節転移と異なり、cT2 以深かつ短径 15 mm 以上の領域リンパ節転移例(大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移 and/or Bulky リンパ節転移は除く)の標準治療は D2 リンパ節郭清を伴う胃切除+術後 1 年間の S-1 内服であると見なされているため、本試験の標準治療群の術前 S-1+CDDP 療法は、後者の対象においては暫定的標準治療の位置づけである。従って、以下の 2 つの条件を満たす場合に、本試験の対象となる全集団で試験治療群の術前 S-1+CDDP+トラスズマブ療法がより有用な治療法であると結論する。

- ① cT2 以深かつ短径 15 mm 以上の領域リンパ節転移例(大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移 and/or Bulky リンパ節転移は除く)における標準治療群(術前 S-1+CDDP 療法)の 3 年生存割合の点推定値が 70%以上であること
- ② 試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回ること

①、②を共に満たす場合、試験治療である術前 S-1+CDDP+トラスズマブ療法が有望な治療法であると結論する。①のみを満たす場合、本試験の対象となる全集団で標準治療群の術前 S-1+CDDP 療法が今後も標準治療であると結論する。②のみを満たす場合、試験治療である術前 S-1+CDDP+トラスズマブ療法は有望な治療法であると結論するが、次期第 III 相試験を行う際の対象集団並びに標準治療はグループ内で再検討する。①、②を共に満たさない場合、No.16a2/b1 転移 and/or Bulky リンパ節転移例に対しては術前 S-1+CDDP 療法を引き続き標準治療とし、cT2 以深かつ短径 15 mm 以上の領域リンパ節転移例(No.16a2/b1 転移 and/or Bulky リンパ節転移は除く)に対しては D2 リンパ節郭清を伴う胃切除+術後 1 年間の S-1 内服を引き続き標準治療とする。

累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて生存期間中央値の 95%信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次生存割合の信頼区間を求める。治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 Cox の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信頼区間を求める。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で調整した Cox 回帰を行う。

主たる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。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 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 代表者に提出する。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、A 群の 3 年生存割合を 70%と仮定し、B 群のそれが 10%上回るかどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、登録 3 年、追跡 3 年、 $\alpha = 20\%$ (片側)、

検出力70%として、Schoenfeld & Richterの方法⁴⁸を用いて必要解析対象数を求めると、1群63例、両群計126例(必要イベント数43)となる。なお、標準治療群の3年生存割合に想定から乖離があった場合の必要解析対象数(必要イベント数)は下表12.2.1のようになる。

表 12.2.1. 両群の3年生存割合と検出力に対応する必要解析対象数

3年生存割合	検出力		
	70%	75%	80%
65.0% vs 76.4%	88(35)	108(43)	134(53)
70.0% vs 80.0%	102(35)	126(43)	154(53)
75.0% vs 83.5%	122(35)	150(43)	184(53)

※()内は必要イベント数

これらも踏まえ、若干の追跡不能例等を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数: 各群65例、両群計130例

登録期間: 3年、追跡期間: 登録終了後5年(主たる解析は登録終了3年後、最終解析は5年後)

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。

定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。

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

本試験の登録途中で予想したよりも有効性が優れていることが示唆される結果が得られた場合であっても、本試験は検証的試験ではなく、すなわち、通常よりも大きな α (20%)によって第Ⅲ相試験への移行の可否を判断するスクリーニングデザインによるランダム化第Ⅱ相試験であること、ならびに、次の第Ⅲ相試験のために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、中間解析による有効中止は行わない。

逆に、登録途中で予想したよりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合には登録を中止する必要があることから、無効中止の是非を判断する目的で登録中に1回の中間解析を行う。試験治療の有効性が著しく低いと判断された場合は試験を無効中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。

中間解析は、予定登録数の半数(65例)の登録が得られた時点以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う。

原則として中間解析中も登録は停止しない。なお、試験進捗が予定どおり進んだ場合、12.2に示す前提の下での中間解析実施時の期待イベント数は、第1回中間解析が登録開始後1.5年時点で行われるとした場合、4となることが予想される。

本試験では標準治療群の予後が想定通りであった場合、予定している中間解析の時点では前述の通り十分なイベント数が観察されないが、事前の想定通りとならない状況も考えられ得ることから無効中止の判断を行う目的での中間解析を実施することとする。ただし、情報時間が25%以下(予定登録数が130例の場合、観察されたイベント数が10例以下)であり、かつ中間解析結果の効果・安全性評価委員会での審査が行われる時点で累積登録数が予定登録数の90%以上(予定登録数が130例の場合、117例以上)であることが見込まれる場合、無効中止の是非を判断するために十分な情報はないと判断し、中間解析を行わない。

12.3.2. 中間解析の方法

中間解析はデータセンターが行う。本試験の中間解析では有効中止の是非の判断は行わないため、試験全体の α エラーを20%に保つための検定の多重性の調整は不要であることから行わない。中間解析において、試験治療群の生存曲線が標準治療群のそれを下回っている場合には、総合的に試験中止(無効中止)の是非を検討する。ただし、その判断の参考とする目的で、条件付き検出力、および、Bayes流の予測確率を算出する。

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、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。

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なされない限り、主たる解析が終了するまで、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」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、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、速やかに「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ため、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を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、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合であり、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」）。

有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合については、試験治療群は標準治療群を大きく上回らないことを期待する。有害事象発生割合は各有害事象発生の頻度を集計すると共に、Grade 3 以上の発生割合を算出する。臨床検査値以外の有害事象については Grade 2 以上の発生割合も算出する。重篤な有害事象である、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合は定期モニタリングレポートにて登録番号とその詳細を報告する。また、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合は、中間解析、主たる解析、最終解析時に割合を算出する。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。これらのエンドポイントに関してはいずれも統計学的な検定に基づく判断は行わないが、必要に応じて Fisher の直接確率計算法による検定を用いて群間比較を行う。

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、無増悪生存期間、術前化学療法の奏効割合、根治切除割合、手術までの治療完遂割合、術後補助化学療法までの治療完遂割合、組織学的奏効割合であり、これらは中間解析、主たる解析および最終解析においてのみ解析する。ただしこれらのエンドポイントは中間解析時には解釈可能な状況ではないと考えられることから、データが適切に得られているか否かを確認する目的で集計することとし、中間解析レポートへの結果の提示は行わない。

無増悪生存期間、術前化学療法の奏効割合、根治切除割合、組織学的奏効割合は、いずれもトラスツマブが手術の根治性を高めるかどうかの指標であるため試験治療群が標準治療群を上回ることを期待する。

手術までの治療完遂割合、術後補助化学療法までの治療完遂割合は試験治療群が標準治療群に大きく劣らないことを期待する。無増悪生存期間の解析は、全登録例を対象に全生存期間に準じた解析法を用いる。割合の群間比較には Fisher の直接確率計算法を用い、区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。

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、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。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」(先に主たる解析レポートで「総括報告書」が作成されている場合は、更新分を追加した「総括報告書(増補版)」とする)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 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。

12.6. 探索的解析

治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、次に示す因子に関して探索的にサブグループ解析を実施する。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

サブグループ解析を予定している因子

- ・年齢(65才未満/65才以上)
- ・性別(男性/女性)
- ・主占居部位(U/M/L)
- ・組織型(分化型/未分化型)
- ・cT(T1-3/T4)
- ・No.16a2/b1 転移 and/or Bulky リンパ節転移(なし/あり)
- ・HER2 status(IHC3+ vs IHC2+)

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」¹⁾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)²⁾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。

- 1) <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>

13.2. インフォームドコンセント

13.2.1. 患者への説明

患者登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書(付表のモデル説明文書または医療機関で変更を加えた説明文書)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

説明する項目および内容

- 1) 病名、進行度、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、それらが生じた際の対処法に関する説明
- 7) プロトコル治療終了後の後治療も適切に行われること
- 8) 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
- 9) 代替治療法
本試験に参加しなかった場合に受け得る治療の説明
- 10) 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
- 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。③の場合は当該患者のデータをデータベースから削除する必要がある。
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。同意撤回以前のデータの研究利用は可。

- ③ 全同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究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
- 16) 医薬品を保険適用外で使用することと負担に関することの説明
- 17) 附随研究(試料解析研究を含む)用の検体採取についての説明

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、患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日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。原本はカルテもしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

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 が患者の同意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多施設臨床試験支援センター

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データセンターに送付する。データセンター/運営事務局は、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、変更内容の発効(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・安全性評価委員会が「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、患者登録を一時停止し、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・安全性評価委員会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停止は行わない。
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。なお、プロトコル内容の変更にはあたるが、登録患者のリスクを軽減するために、試験に携わる研究者間で速やかな情報共有が必要と判断される場合には、改訂申請を前提としたメモランダムを発行する。
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。患者登録中の場合には各医療機関の承認が得られるまで登録を一時停止し、承認が得られた施設から順次登録を再開する。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原本は施設コーディネーターが保管する。

なお、説明文書には、試験の内容に変更があった場合には、当該患者に速やかに知らせる旨の記載があることから、改正もしくは改訂の場合には、担当医は登録患者に対し適切な説明(改訂によるプロトコル治療やフォローアップ等の対応について)を行うこと。

13.6.3. CRF の修正(9.1.4.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。

13.6.4. プロトコル改正/改訂時の厚生労働省 医政局 研究開発振興課への報告

試験中に本プロトコルまたは患者への説明文書の改正/改訂がなされた場合、効果・安全性評価委員会の承認後、研究代表者/研究事務局は、厚生労働省 医政局 研究開発振興課へも報告するとともに、報告に用いた資料(コピー)を JCOG 効果・安全性評価委員会事務局宛(16.10.)へ提出すること。

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、見舞金や各種手当などの経済的な補償は行わない。

13.9. 知的財産について

本臨床試験により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表者、研究事務局、グループ代表者、国立がん研究センターの4者に帰属する。具体的な取扱いや配分については4者で協議して決定するものとする。研究代表者、研究事務局、グループ代表者に関する知的財産の帰属先を個人とするか、所属医療機関とするかは、所属医療機関の取り決めに従う。

13.10. 薬剤の無償提供について

本試験は先進医療(先進医療 B)制度下で実施し、トラスツズマブ(ハーセプチン[®]注射用)は、厚生労働省 医政局研究開発振興課の指導の下、予め締結した契約に基づいて、製造販売元の中外製薬株式会社から無償提供を受けて実施するが、本試験に関係した資金提供はない。また、中外製薬株式会社の意向が本試験結果に影響を及ぼすことはない。

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を行う。

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、データセンター、研究事務局、研究代表者が主体となって行う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事前もしくは当日に配布した定期モニタリングレポートを検討し、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を参加施設の研究者と情報共有し、その改善に努める。

14.1.1. モニタリングの項目

- ① 登録状況:登録数一累積/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、無増悪生存期間: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

本試験における治療関連死割合は、胃がんグループで行った高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する術前化学療法の試験であるJCOG1002試験と同様に、いずれの群も点推定値が5%を超えてはならないと考える。治療関連死がいずれかの群で4例となった時点で、最終的な点推定値が5%を超えることが明らかのため、即刻登録中止とする。この時点で治療中の患者のその後の治療に関しては、その時点で検討する。治療関連死3例以下の時点では、症例毎に効果・安全評価委員会に報告し、その判断を仰ぐが、結果が得られるまでは原則的に登録を継続する。

治療関連死の定義を以下に示す。

治療関連死:すべての死亡のうち、効果・安全性評価委員会によりプロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断された死亡。

14.1.3. 適格性(適格・不適格)

全登録患者について、以下の定義に従って適格性を以下のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、データセンターが不適格の可能性のある例をモニタリングレポートの「適格性の検討」欄に列記し、研究事務局によるCRF reviewでの検討を経て、最終的にはグループ代表者の承認をもって1)、2)、9)、99)のいずれかを主たる解析実施前に確定する。

1)適格のみを「適格例」とし、2)事後不適格、9)登録時不適格と99)違反登録を「不適格例」とする。

1)適格

プロトコールで規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をすべて満たす。

2)事後不適格

登録後に発生した情報により患者選択規準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報だがプロトコールで規定された以外の方法や規準により患者選択規準のいずれかを満たさない。

例)

- ① stage II-IIIが対象の試験で、登録直後に骨シンチを行ったところ骨転移が判明してstage IVと診断。

プロトコール治療中止となった。

- ② 早期胃癌が対象の試験で、登録後に血便が見られ colonoscopy を行ったところ、進行大腸癌(同時性重複がん)が見つかり、プロトコール治療を中止して結腸切除術を行った。
- ③ 胃癌(腺癌)が対象の試験で、登録後に施設の病理診断が悪性リンパ腫に変更となった。

9) 登録時不適格

プロトコールで規定された方法(全例で実施)と規準により登録前に発生した情報が患者選択規準のいずれかを満たしていない。登録前に発生した情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。

例)規定どおり登録前に行っていた CT 画像を指導医が見直したら明らかな肝転移があった場合(担当医のミスであり、将来はなくせると考えられるような場合が該当する)。

99) 違反登録

患者選択規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題と扱う。

14.1.4. プロトコール逸脱・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ールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

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

担当医/施設に原因があって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ー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実質的な影響を及ぼす
- ② 故意または系統的
- ③ 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、個々の患者の状態によりプロトコー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ールの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコール改訂を検討する必要がある。ただし、安全性以外の意図で行われた逸脱(有効性を高めることを期待しての抗がん剤の増量、プロトコール規定外の治療期間の短縮など)は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

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ールからの逸脱。

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 運営事務局長、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. 先進医療(先進医療 B)制度関連事項

15.1.1. 医療機関の区分:申請医療機関、調整医療機関、協力医療機関

1)申請医療機関(先進医療の届出を行う医療機関)

申請医療機関は、研究代表者の所属医療機関である静岡県立静岡がんセンターとする。

2)調整医療機関(先進医療Bを多施設共同研究として実施する際に、協力医療機関からの届出を取りまとめて代行する医療機関)

調整医療機関は、国立がん研究センター中央病院とする。

また、調整医療機関事務局を国立がん研究センター多施設臨床試験支援センターが担い、以下の業務を行う。

- ・ 先進医療実施届出書の作成支援、申請
- ・ 先進医療通知における「死に至る又はそのおそれのある症例」、「次に掲げる症例」が発生した場合の地方厚生(支)局長および厚生労働省医政局長への報告
- ・ プロトコール改正/改訂時の厚生労働省 医政局 研究開発振興課への報告
- ・ 先進医療通知における「定期報告」の支援
- ・ 薬剤提供企業との連絡

3)協力医療機関(先進医療Bを多施設共同研究として実施する際において、先進医療に係る協力を申請医療機関に対して行う医療機関)

協力医療機関は、1)、2)以外の本試験参加医療機関とする(16.8.参照)。

15.1.2. 先進医療(先進医療 B)制度下で本試験を開始するまでの流れ

1)先進医療 Bに係る申請手続き

本試験開始時の参加施設(「16.7. 参加施設」のうち、静岡県立静岡がんセンター、国立がん研究センター中央病院、国立がん研究センター東病院、名古屋大学医学部、大阪大学医学部、岡山大学病院の計6施設:「試験開始時参加施設」とする)の IRB 審査に基づく医療機関の長の承認後、研究代表者/研究事務局は、先進医療 B に係る申請手続きを行う。

先進医療会議の審査承認、中央社会保険医療協議会への報告、厚生労働大臣による告示をもって本試験の患者登録を開始する。

「16.7. 参加施設」のうち、上記「試験開始時参加施設」以外の施設について、研究代表者/研究事務局は、IRB 審査承認を得た施設から順次、追加協力医療機関として先進医療 B に係る申請手続きを行う。追加協力施設からの患者登録は、厚生労働大臣による告示をもって開始する。

2)プロトコールまたは説明文書の修正を行った場合の対応

先進医療 B に係る申請手続き以降、患者登録開始までに、先進医療会議審査からの指摘により本プロトコールまたは患者への説明文書の修正を行った場合、研究代表者/研究事務局は、先進医療会議審査承認後に、修正内容をまとめたものをプロトコール改訂申請として効果・安全性評価委員会に提出すること(各参加施設の承認については、「13.6.2.」に従う)。

15.2. 附随研究

15.2.1. HER2 陽性胃癌の予後、トラスツズマブの効果予測に関連するバイオマーカーに関する附随研究

研究目的 : 術前化学療法前の病理検体および血液を用いた蛋白発現解析および遺伝子発現解析などを行い、HER2 陽性胃癌の予後因子、HER2 陽性胃癌に対するトラスツズマブの効果予測因子を探索する。

使用検体 : 術前化学療法前の生検検体、術前化学療法前の血液(全血)など

同意の取得 : 本試験の登録前に附随研究としての同意を取得する。

研究体制 : 詳細は附随研究プロトコールに規定する。

研究費 : 未定

15.2.2. HER2 陽性胃癌に対するトラスツズマブの治療抵抗性に関連するバイオマーカーに関する附随研究

- 研究目的** : 術前化学療法前の生検検体と術前化学療法後の病理検体を用いた蛋白発現解析および遺伝子発現解析などを行い、両者のプロファイルを比較することにより、化学療法抵抗性の機序を探索する。さらに、トラスツズマブ非投与群と投与群の化学療法抵抗性のプロファイルを比較することによりトラスツズマブ抵抗性の機序を探索する。
- 使用検体** : 術前化学療法前の生検検体、術前化学療法後の手術検体、術前化学療法前および後の血液(全血)など
- 同意の取得** : 本試験の登録前に附随研究としての同意を取得する。
- 研究体制** : 詳細は附随研究に関するプロトコールに規定する。
- 研究費** : 未定

15.3. JCOG バイオバンク

本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトに参加する。

対象: 本試験への参加に同意した患者のうち、バンキングへの同意が得られた患者

試料:

1) 全血

採血は、原則として本試験のプロトコール治療開始前に行う。ただし、プロトコール治療開始後の採血も許容する。JCOG バイオバンクプロジェクト専用の EDTANa 入り採血管(血算用)を用いて 7 mL×2 本(計 14 mL)の静脈血を採血し、試料搬送・処理業者に手渡すまで各施設で 4°Cにて保管する(詳細は「JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書」参照)。

2) 病理組織

手術や生検・臨床検査等の日常診療における保存病理組織も収集予定であるが、当該患者の診療に支障なく提供可能な保存組織の有無の判断や、病理組織の種類、標本作製方法および組織量等、また収集の時期・方法等の具体的運用方法は現時点では未定である。

従って、診療後の保存病理組織利用に関する同意はバンキングへの同意時に得ておくこととするが、実際の収集は、「JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書」の改訂を行い、詳細を定めたうえで開始する。