

に「11.1.効果判定」で規定する効果判定を行い、初期薬物療法が DTX + Pertuzumab + Trastuzumab 療法の場合、4 コースの day 1 から day 21 までの間に「11.1.効果判定」で規定する効果判定を行う。

*2 HBs 抗原陽性の場合は HBe 抗原、HBe 抗体、HBV-DNA 定量を測定する。

HBs 抗原陰性で HBe 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性の場合は、HBV-DNA 定量を測定する。

B群: 試験治療(原発巣切除群)

	一次登録前	初期薬物療法中		二次登録前	手術後	追加薬物療法中			患者追跡期間中
		各コース開始日当日または開始前3日以内	3コース day 1~day 28の間 / 4コース day 1~day 21の間*			観察期間中			
						各コース開始日当日または開始前3日以内	二次登録後13週~16週の間	患者追跡期間中	
全身状態									
理学所見	○28								
身長、体重、PS	○28								
臨床検査									
白血球、Hb、血小板	○28	○		○14		○			
分画(好中球)	○28	○		○14		○			
AST, ALT, T-Bil ALP, LDH, BUN, Cr, Na, K, Ca, Alb	○28	○		○14		○			
閉経状況	○42								
CEA, CA15-3	○28		○				○		■
心エコー	○28								
12誘導心電図	○42				○手術前42日以内				
呼吸機能検査					○手術前42日以内				
画像検査									
胸部 X-P	○42				○手術前42日以内				
頸部 CT/MRI	○42		○				○	■	■
胸部 CT	○42		○				○	■	■
腹部 CT/MRI	○42		○				○	■	■
骨シンチ/PET	○42								
骨 CT/MRI	△		△				△	△	△
皮膚転移の写真	△		△				△	△	△
手術所見						○			
病理所見						○			
ER, PgR	○42					○			
安全性評価									
局所潰瘍形成の程度	○28				○42				■
局所出血の程度	○28				○42				■
自他覚症状チェック		○				○			■
記録用紙提出									
治療前報告		○							
治療経過記録 (初期薬物療法)			○						
腫瘍縮小効果報告 (初期薬物療法後)			○						
初期薬物療法 中止/終了報告			○						
追加治療前報告					○				
治療経過記録 (二次登録~手術までの 追加薬物療法)						○			
手術所見報告・術後所見 報告・病理所見報告						○			
治療経過記録 (追加薬物療法)							○		
腫瘍縮小効果報告 (二次登録後)							○		
治療中止/観察期間 終了報告							△	△	△
追跡調査用紙									□ □

○: 実施、○42: 登録前 42 日以内に実施、○28: 登録前 28 日以内に実施、○14: 登録前 14 日以内に実施、

△: 必要に応じて実施、■: 6 か月に 1 回以上実施、□: 年 2 回データセンターからの発送時期にあわせて

※追跡調査用紙は本試験の登録終了後 6 年まで送付されるので、個々の患者の登録後 6 年以降も締め切り日に従って提出する。

※安全性評価は患者追跡期間中も 6 か月毎に評価する。なお、追跡調査用紙は本試験の登録終了後 6 年まで送付されるので、個々の患者の登録後 6 年以降も有効性、安全性の評価を継続し、追跡調査用紙を締め切り日に従って

提出する。

- *1 初期薬物療法がゴセリン、レトロゾール、Weekly PTX のいずれかの場合、3コースの day 1 から day 28 までの間に「11.1.効果判定」で規定する効果判定を行い、初期薬物療法が DTX + Pertuzumab + Trastuzumab 療法の場合、4コースの day 1 から day 21 までの間に「11.1.効果判定」で規定する効果判定を行う。
- *2 HBs 抗原陽性の場合には HBe 抗原、HBe 抗体、HBV-DNA 定量を測定する。
HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性の場合には、HBV-DNA 定量を測定する。

9. データ収集

9.1. 記録用紙(Case Report Form : CRF)

9.1.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。

- | | |
|-----------------------------|---|
| 1) 治療前報告 | — 一次登録後 2 週間以内。全一次登録例。 |
| 2) 治療経過記録(初期薬物療法) | — 初期薬物療法中止/終了後すみやかに。全一次登録例。 |
| 3) 腫瘍縮小効果報告(初期薬物療法後) | — 効果判定後 2 週間以内。全一次登録例。 |
| 4) 初期薬物療法中止/終了報告 | — 初期薬物療法中止/終了後 2 週間以内。全一次登録例。 |
| 5) 追加治療前報告 | — 二次登録後 2 週間以内。全二次登録例。 |
| 6) 治療経過記録(二次登録～手術までの追加薬物療法) | — 手術終了後 2 週間以内。B 群の二次登録例のうち、二次登録後かつ手術前に初期薬物療法を行った場合のみ |
| 7) 手術所見報告 | — 手術終了後 2 週間以内。B 群の二次登録例のみ。 |
| 8) 術後所見報告 | — 退院後 2 週間以内。B 群の二次登録例のみ。 |
| 9) 病理所見報告 | — 病理所見が出たら 2 週間以内。B 群の二次登録例のみ。 |
| 10) 治療経過記録(追加薬物療法) | — 観察期間終了後 2 週間以内。全二次登録例。 |
| 11) 腫瘍縮小効果報告(二次登録後) | — 効果判定後 2 週間以内。全二次登録例。 |
| 12) 治療中止/観察期間終了報告 | — 観察期間終了後 2 週間以内。 |
| 13) 追跡調査 | — 追跡調査用紙に記載された期限内 |

・「1)治療前報告～12)治療中止/観察期間終了報告」は、一次登録後および二次登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされたものが郵送される。登録後 1 週間経過しても届かない場合、あるいは CRF を紛失・破損した場合は、データセンターに電話などで連絡し、再発行を依頼すること。

・「13)追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

9.1.2. CRF の保管

- 紙の CRF を使用する場合は、記載済の CRF はすべてコピーまたは電子媒体にて施設で保管する。この、CRF のコピーは、別の CRF を記載する際に参照する、あるいはデータセンターからの問い合わせに対応する際に参照する目的のため、最終解析レポート発行まで保管する。
- ・ EDC(Electronic Data Capturing)を使用する場合は、施設でも CRF の内容を EDC 画面上で確認できるため、CRF を紙に出力して施設で保管する必要はない。

9.1.3. CRF の送付方法

- すべての CRF は郵送あるいは手渡しにてデータセンターに提出する。FAX 送信は行わない。
- 患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

9.1.4. CRF の修正

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施設の規定に従う。

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、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬機法)に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先: 医薬品医療機器総合機構安全第一部安全性情報課 FAX: 0120-395-390、E-mail: anzensei-hokoku@pmda.go.jp、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、予期されない重篤な有害事象の医療機関の長から厚生労働大臣等への報告、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

骨髄異形成症候群(MDS: Myelodysplastic syndrome)、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。

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 v4.0 における下記以外の有害事象を指す。

「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」「CD4 リンパ球減少」

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。

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」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究事務局へ電子メール、FAX、電話のいずれかにて連絡する。

2次報告:

さらに施設研究責任者は「JCOG 有害事象報告書」に所定事項をすべて記入し、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電子メール、FAX、郵送、手渡しのいずれかにて送付する。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。送付に際しては患者氏名やカルテ番号等の個人識別情報が含まれないよう留意する(以下同様)。

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電子メール、FAX、郵送、手渡しのいずれかにて送付する。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。

医薬品・医療機器・再生医療等製品安全性情報の報告:

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬機法)第 68 条の 10 第 2 項に基づき、報告の必要があると判断した情報を厚生労働大臣に報告する。

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(電子メール・FAX・郵送・手渡しのいずれか)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、および、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ー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

効果判定は、①全一次登録例において二次登録の適格性を評価する、②全二次登録例において secondary endpoint である遠隔転移無増悪割合を評価する、の2点を目的として行う。

11.1.1. 効果判定の時期

1) 二次登録適格性評価のための効果判定

- 初期薬物療法がゴセレリン、レトロゾール、Weekly PTX のいずれかの場合、3コースの day 1 から day 28 までの間に効果判定を行い、初期薬物療法が DTX + Pertuzumab + Trastuzumab 療法の場合、4コースの day 1 から day 21 までの間に「11.1.効果判定」で規定する効果判定を行う。

2) 遠隔転移無増悪割合評価のための効果判定

- 二次登録日を day 1 として、day 85(13 週目)から day 112(16 週目)までの間に効果判定を行う。

11.1.2. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変(measurable lesion)とする。

- 10 mm 以下のスライスの CT または MRI にて最大径 20 mm 以上
ただし、5 mm 以下のスライスの CT (spiral CT) や MRI の場合は最大径 10 mm 以上
- メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 20 mm 以上の表在性病変(皮膚転移など)

上記以外のすべての病変を測定不能病変(non-measurable lesion)とする。ただし以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

- 造骨性骨病変(軟部組織成分を含む溶骨性骨病変または溶骨性造骨性混合骨病変は測定可能病変となり得る)
- 髄膜病変
- 腹水
- 胸水・心膜液
- 炎症性乳がん
- 皮膚/肺リンパ管症
- 画像診断により確認できない腹部腫瘍
- 嚢胞性病変

11.1.3. 原発巣のベースライン記録

一次登録時の原発巣の長径を CT もしくは MRI で評価し、長径、検査法、検査日を「治療前報告-腫瘍評価」に記録する。

11.1.4. 標的病変の選択とベースライン記録

標的病変には乳癌原発巣は含まない。一次登録時に認められた測定可能病変のうち最大径(以下、長径)の大きい順に5つまで(1臓器につき2個まで)を選択して標的病変(Target lesion)とする。選択した標的病変の部位(コード)、検査法、検査日、長径、すべての標的病変の長径の和(以下、長径和)を「治療前報告-腫瘍評価」に記録する。

なお、本試験での「臓器」の数を以下に示す。

- 1) 左右のある臓器(肺・腎など)は左右合わせて1臓器とする
- 2) 部位によらずすべてのリンパ節は1臓器とする

11.1.5. 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-腫瘍評価」に記録する。

11.1.6. 原発巣の効果判定規準

原発巣の長径は、ベースライン時と同様の検査法、スライス厚で評価する。

・non-PD: 非増大

原発巣の長径が、最小の長径に比して10%以上増大していない場合。

・PD: 増大

原発巣の長径が、最小の長径に比して10%以上増大した場合。

・NE: 評価不能

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

評価時の長径 - 最小の長径

$$\text{長径の増大割合} = \frac{\text{評価時の長径} - \text{最小の長径}}{\text{最小の長径}} \times 100\%$$

11.1.7. 標的病変の効果判定規準

・non-PD: 非増大

標的病変の長径和が、最小の長径和に比して10%以上増大していない場合。

・PD: 増大

標的病変の長径和が、最小の長径和に比して10%以上増大した場合。

・NE: 評価不能

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

評価時の長径和 - 最小の長径和

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

11.1.8. 非標的病変の効果判定規準

・non-PD: 非増大

非標的病変の明らかな増大がない場合。「明らかな増大」の定義は「PD: 増大」を参照。

・PD: 増大

非標的病変の明らかな増大(再発を含む)。

「明らかな増大」とは、全体的な腫瘍量の増大分が、径の10%の増大、2方向積の21%の増大、腫瘍体積の33%の増大を明らかに超えると判断されるような場合を指す。

・NE: 評価不能

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、または non-PD、PD いずれとも判定できない場合。

11.1.9. 新病変出現の有無

「新病変の出現」は「原発巣の効果」、「標的病変の効果」、「非標的病変の効果」とは別個に評価する

11.1.10. 二次登録適格性評価のための効果判定

「11.1.1.効果判定の時期」に従って、原発巣、標的病変、非標的病変の評価を一次登録時と同じ検査法にて行い、原発巣の長径、標的病変の長径和、非標的病変の増大の有無を「治療経過記録用紙-腫瘍評価」に記録する。効果判定は、原発巣の効果、標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせから、以下の表に従って判定する。腫瘍マーカーは効果判定の評価に含めない。原発巣、標的病変、非標的病変、新病変のいずれかでもNEの場合は総合効果もNEとする。ベースラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、原発巣の効果と標的病変の効果、新病変出現の有無により判定する。

原発巣の効果	標的病変の効果	非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
non-PD	non-PD	non-PD	なし	non-PD
PD	問わない	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	問わない	
問わない	問わない	PD	問わない	
問わない	問わない	問わない	あり	

11.1.11. 遠隔転移無増悪割合評価のための効果判定

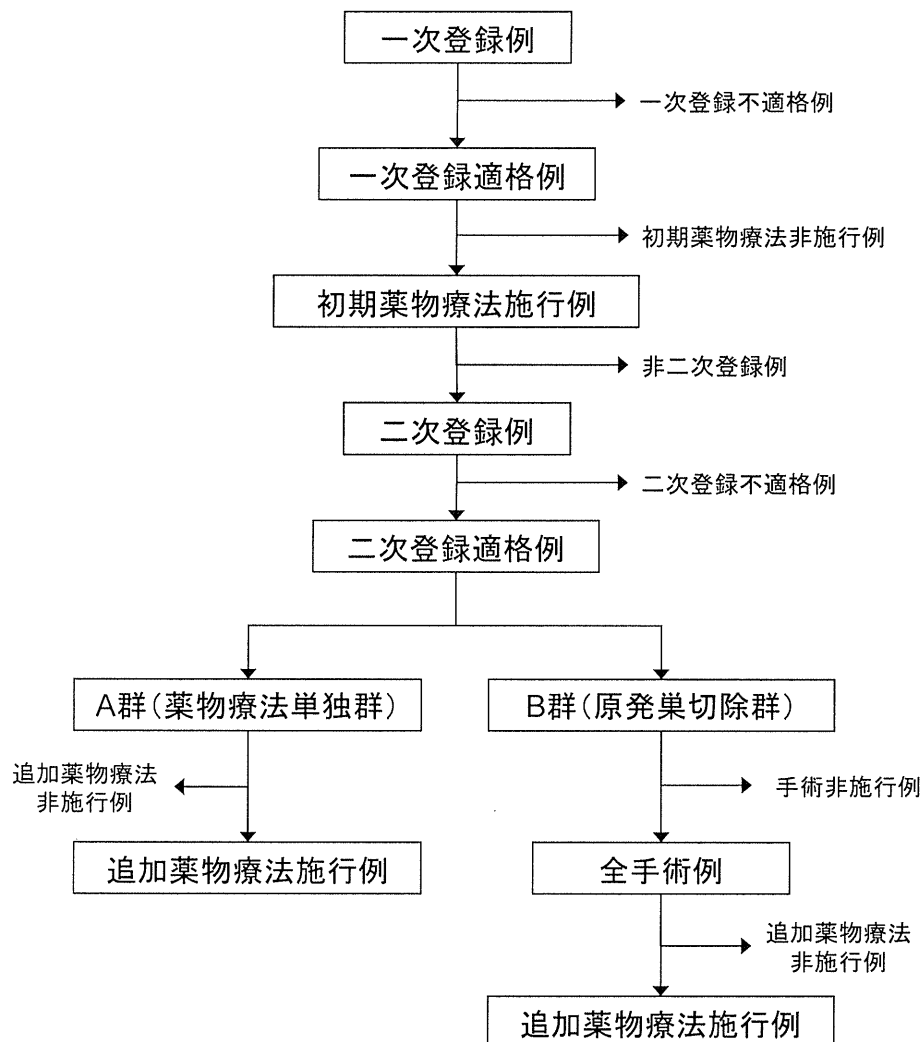
「11.1.1.効果判定の時期」に従って、標的病変、非標的病変の評価を一次登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の長径和、非標的病変の増悪の有無を「治療経過記録用紙-腫瘍評価」に記録する。効果判定は、標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせから、以下の表に従って判定する。薬物療法単独群であっても原発巣の評価は効果判定には用いないことに注意する。腫瘍マーカーは効果判定

の評価に含めない。標的病変、非標的病変、新病変のいずれかでもNEの場合は総合効果もNEとする。ペー
スラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、標的病変の効果と新病変出現の有無により判定す
る。

標的病変の効果	非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
non-PD	non-PD	なし	non-PD
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	
問わない	問わない	あり	

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. 一次登録例

「5.1.一次登録の手順」に従って一次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「一次登録例」とする。

11.2.2. 一次登録適格例

一次登録例から、グループでの検討によって決定された「一次登録不適格例」を除く集団を「一次登録適格例」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「一次登録不適格例」は一次登録適格例に含める。グループによる「一次登録不適格例」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、一次登録適格例に研究事務局判定による「一次登録不適格例」を含めないことができる。

11.2.3. 初期薬物療法施行例

一次登録例のうち、プロトコルで定める初期薬物療法の一部または全部が施行された全患者を「初期薬物療法施行例」とする。初期薬物療法がまったく施行されなかった「初期薬物療法非施行例」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。

11.2.4. 二次登録例

「5.2.二次登録の手順」に従って二次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「二次登録例」とする。

11.2.5. 二次登録適格例

二次登録例から、グループでの検討によって決定された「二次登録不適格例」を除く集団を「二次登録適格例」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「二次登録不適格例」は二次登録適格例に含める。グループによる「二次登録不適格例」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、二次登録適格例に研究事務局判定による「二次登録不適格例」を含めないことができる。

11.2.6. 全手術例

二次登録例のうち、プロトコル治療で定める原発巣切除術の一部または全部が施行された全患者を「全手術例」とする。手術がまったく施行されなかった「手術非施行例」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。

11.2.7. 追加薬物療法施行例

二次登録例のうち、プロトコル治療で定める追加薬物療法の一部または全部が施行された全患者を「追加薬物療法施行例」とする。追加薬物療法がまったく施行されなかった「追加薬物療法非施行例」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 Overall survival**

二次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。主たる解析では二次登録例を分母とするが、参考として一次登録例を分母とした全生存期間も算出する。

- ・ 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. 遠隔転移無増悪割合

二次登録例を分母とし、「11.1.11.遠隔転移無増悪割合評価のための効果判定」（二次登録日を day 1 として、day 85 (13 週目) から day 112 (16 週目) までの間に行う効果判定) で総合効果が「non-PD」と判定された患者の割合を遠隔転移無増悪割合とする。効果判定が行われる前に死亡した患者・「NE」となった患者は遠隔転移が増悪したものと扱う。また、解析対象集団における「判定前に死亡」「NE」「生存で non-PD」「生存で PD」の患者数の分布もあわせて提示する。

11.3.3. 年次無局所再発生存割合

B 群(原発巣切除群)の二次登録例を分母とし、「8.6.2. 患者追跡期間中の有効性評価」において「局所再発あり」と判定される、あるいは死亡するまでの期間を算出し、各年次毎の割合を(年次)無局所再発生存割合とする。局所再発とは、術後乳房および患側の胸壁・皮膚における再発を指す。原発巣切除が行われなかった患者、死亡した患者は「局所再発あり」と扱い、それぞれ二次登録日、死亡日でイベントとする。また、追跡不能となった患者は最終局所無再発生存確認日で打ち切りとする。なお、解釈を行うための情報として、各年次毎の「判定前に死亡」「判定前に追跡不能」「生存で原発巣切除なし」「生存で原発巣切除後局所再発なし」「生存で原発巣切除後局所再発あり」の患者数の分布もあわせて算出・提示する。

また、参考として、全手術例を対象とした同様の結果を算出・提示する。

11.3.4. 局所潰瘍形成・局所出血発生割合

二次登録例を分母とし、「8.6.1. 患者追跡期間中の安全性評価」における「局所潰瘍形成の程度」、「局所出

血の程度」について、それぞれ CTCAE v4.0-JCOG による最悪 Grade の頻度を求める。本エンドポイントは A 群(薬物療法単独群)のみならず、B 群(原発巣切除群)でも局所再発による潰瘍形成・出血が起こり得るため、同様に評価を行う。なお、これらの算出にあたっては、二次登録日を起算日とした年次毎の事象の有無(各年次までに発現した事象の有無)を集計し、結果は年次毎の割合として提示する。各年次までに死亡した患者・追跡不能となった患者は、分子には含めないこととするが、参考として当該患者を分子に含めた値も算出する。

また、二次登録されなかった集団(一次登録例のうち二次登録されなかった全患者)における頻度も求める。ただし、二次登録されなかった集団においては、一次登録日を起算日とした年次毎の事象の有無(各年次までに発現した事象の有無)を集計し、結果は年次毎の割合として提示する。各年次までに死亡した患者・追跡不能となった患者は、分子には含めないこととするが、参考として当該患者を分子に含めた値も算出する。

さらに、各解析対象集団における、各年次毎の「死亡」「追跡不能」「生存で局所潰瘍形成なし」「生存で局所潰瘍形成あり」の患者数の分布、「死亡」「追跡不能」「生存で局所出血なし」「生存で局所出血あり」の患者数の分布もあわせて提示する。

11.3.5. 年次無原発巣切除生存割合

A 群(薬物療法単独群)の二次登録例を対象に、登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡、または後治療として原発巣切除を行うまでの期間。

- ・ 生存例で原発巣切除を行っていない患者は、原発巣切除無しを確認した最終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原発巣切除無しを確認した最終日をもって打ち切りとする。

なお、解釈を行うための情報として、二次登録例における、各年次毎の「死亡」「追跡不能」「生存で原発巣切除なし」「生存で原発巣切除あり」の患者数の分布もあわせて提示する。

11.3.6. 有害事象発生割合

初期薬物療法施行例、追加薬物療法施行例(群別)のそれぞれを分母とし、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(群別に)求める。

- ・ 血液およびリンパ系障害:発熱性好中球減少
- ・ 心臓障害:左室収縮機能障害
- ・ 全身障害および投与局所様態:注入に伴う反応、疲労、顔面浮腫、四肢浮腫、体幹浮腫
- ・ 免疫系障害:アレルギー反応、アナフィラキシー
- ・ 傷害、中毒および処置合併症:骨折
- ・ 臨床検査:白血球減少、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、クレアチニン増加、駆出率減少
- ・ 筋骨格系および結合組織障害:関節痛、筋肉痛
- ・ 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、ざ瘡様皮疹、斑状丘疹状皮疹
- ・ 血管障害:ほてり

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髄区分)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。

11.3.7. 手術合併症発生割合

全手術例を分母とし、「7.1.外科的切除により予期される有害事象・手術合併症」に示す手術合併症およびその他の予期されない手術合併症が一つ以上観察された患者の割合を手術合併症発生割合とする。下記のそれぞれの有害事象について CTCAE v4.0-JCOG による最悪の Grade の頻度を求める。

- ① 術中合併症:手術開始より手術終了まで
 - ・ 血管障害:血栓塞栓症
 - ・ 心臓障害:心筋梗塞、上室性頻脈、心室性不整脈
 - ・ 神経系障害:脳血管虚血
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症:術中神経系損傷
- ② 術後早期合併症:手術終了より術後初回退院まで
 - ・ 全身障害および投与局所様態:発熱、疼痛、四肢浮腫(上肢)、

- 傷害、中毒および処置合併症:創合併症、創し開
 - 神経系障害:脳血管虚血
 - 血管障害:血栓塞栓症
 - 心臓障害:心筋梗塞
 - 筋骨格系および結合組織障害:関節可動域低下
- ③ 術後晩期合併症:術後初回退院より6か月毎
- 傷害、中毒および処置合併症:創合併症
 - 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
 - 全身障害および投与局所様態:四肢浮腫(リンパ浮腫)

11.3.8. 重篤な有害事象発生割合

1) Grade 4 の非血液毒性発生割合

プロトコール治療が一部でも施行された患者(初期薬物療法施行例)を分母として、11.3.6.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 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。非血液毒性とは「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」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象を指す。

2) 早期死亡割合

プロトコール治療が一部でも施行された患者(初期薬物療法施行例)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)

プロトコール治療が一部でも施行された患者(初期薬物療法施行例)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(薬物療法単独群:原発巣の切除を行わず薬物療法を継続)に対し、試験治療群である B 群(原発巣切除群:原発巣切除を行ったのち薬物療法を再開)が、primary endpoint である全生存期間において有意に上回るかどうかを検証することである。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、二次登録例を対象に、施設以外の割付調整因子〔内臓転移の有無(なし vs あり)、Estrogen Receptor(ER)発現の有無(なし vs あり)、HER2 の陰陽性 (陰性 vs 陽性)]を用いた層別ログランク検定により行う。

試験治療群が標準治療群に劣っている時は統計的に有意かどうかは関心事ではないため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側 5%とする。主たる解析は有意水準片側 5%に対応する信頼区間を算出し、その他の解析は記述目的として両側 95%信頼区間を算出する。

試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療である「原発巣切除を行ったのち、薬物療法を再開」がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療である「原発巣の切除を行わず、薬物療法を継続」が引き続き有用な治療法であると結論する。

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、Greenwood の公式を用いて信頼区間を求める。群間比較には施設以外の割付調整因子を層とした層別ログランク検定を用いる。治療効果の推定値として、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 95%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。

主たる解析の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、標準治療群(A 群)の生存期間中央値を 20 か月と仮定し、試験治療群(B 群)のそれが 6 か月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 5 年、追跡 4 年、 $\alpha=5\%$ (片側)、検出力 80%として、Schoenfeld & Richter の方法³⁸⁾を用いて必要解析対象数を求めると、各群 202 例、両群計 404 例(イベント数 359)となる(表 12.2.)。一次登録後、二次登録に至らない症例が約 20%程度存在すると見込み、かつ、若干の追跡不能例を見込んで、下記のように設定した。

一次登録予定登録数:各群 250 例、両群計 500 例

二次登録予定登録数:各群 205 例、両群計 410 例

登録期間:5 年、追跡期間:登録終了後 4 年(主たる解析)、6 年(最終解析)

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。

なお、主たる解析終了後も、secondary endpoints である原発巣の出血・潰瘍形成の有無、局所再発の有無、原発巣切除が転移巣に及ぼす影響を評価する目的にて登録終了後 6 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。

表 12.2. 必要解析対象数(二次登録例)

生存期間中央値 標準治療群 vs 試験治療群	検出力		
	75%	80%	85%
18 か月 vs 24 か月 [HR=0.75]	288(260)	330(299)	384(347)
20 か月 vs 26 か月 [HR=0.77]	352(312)	404(359)	470 (418)
22 か月 vs 28 か月 [HR=0.79]	426(370)	490(425)	570(495)

HR は試験治療群の標準治療群に対するハザード比、()内は必要イベント数

<ver1.2 での追記事項>

「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」の<ver1.2 での追記事項>に記載した通り、一次登録後に二次登

録に至らない患者が 30%程度と予想以上に多いことが判明したため、予定一次登録数を 500 名から 600 名に変更した。

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、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、予定二次登録数の半数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的に、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。

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。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、群間の全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³⁹。中間解析の詳細について、データセンターの当該グループ担当統計スタッフは、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。実際の中間解析は、当該グループ担当以外の統計スタッフが行い、中間解析レポートを作成する。中間解析において、試験治療群(B 群)の全生存期間が標準治療群(A 群)のそれを上回り、層別ログランク検定の p 値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計的に有意と判断し、原則として試験を中止する。試験治療群の全生存曲線が標準治療群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験中止の是非を検討することとする。

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。

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、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「試験中止許可願い」または「プロトコール改訂願い」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、その後の追跡期間は最終登録から 4 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、局所潰瘍形成・局所出血発生割合、有害事象発生割合、手術合併症発生割合、重篤な有害事象発生割合(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(TRD 発生割合))である(「2.4.2.エンドポイントの設定根拠」)。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」)。ただし、定期モニタリング時には、局所潰瘍形成・局所出血発生割合は解析対象となる被験者集団における各カテゴリーの分布を示すに留め、手術合併症発生割合、重篤な有害事象発生割合は事象毎の発生割合を提示するに留める。中間解析時及び最終解析時には、11章の定義に従った局所潰瘍形成・局所出血発生割合、手術合併症発生割合、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(TRD 発生割合)を集計する。

有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合[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(TRD 発生割合)]はいずれも試験治療群において高いことが想定されるが、標準治療群から大きく下回らないことを期待する。

以上のエンドポイントについて、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。両群で算出するエンドポイントに対しては必要に応じて Fisher の直接検定を用いて群間比較を行うが、原則として最終解析時のみ行う。

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、遠隔転移無増悪割合(両群)、年次無局所再発生存割合(B 群)、年次無原発巣切除生存割合(A 群)である(「2.4.2.エンドポイントの設定根拠」)。遠隔転移無増悪割合は中間解析および最終解析においてのみ解析し、年次無局所再発生存割合(B 群)、年次無原発巣切除生存割合(A 群)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」)。ただし、定期モニタリング時には、年次無局所再発生存割合(B 群)、年次無原発巣切除生存割合(A 群)は解析対象となる被験者集団における各カテゴリーの分布を示すに留める。中間解析時及び最終解析時には、11章の定義に従った割合も集計する。

Secondary endpoints の解析では多重性の調整は行わない。

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。遠隔転移無増悪割合に関して、必要がある場合は Fisher の直接検定を用いて群間比較を行うが、原則として最終解析時のみ行う。

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にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。

主たる解析と最終解析以外の時期は、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、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。

- 年齢(35歳未満/35歳以上)
- ER陰陽性(陰性/陽性)

-
- HER2 陰陽性(陰性/陽性)
 - トリプルネガティブ乳癌/非トリプルネガティブ乳癌
 - 術前薬物療法の有無(無/有)
 - 初再発部位
(原発巣/切除後の局所再発/局所リンパ節/遠隔リンパ節/脳/肝/肺/胸膜/対側乳房/骨/骨髄/皮膚/
その他)
 - 手術標本の病理断端(陰性/陽性)
 - 初期薬物療法の効果(non PD / PD)
 - 手術施行の有無(なし/あり)
 - 局所症状(出血、潰瘍形成)(なし/あり)

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」(日本医師会訳)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

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

説明する項目および内容

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本研究が臨床試験であり、JCOGが実施する研究であること
- 3) 本試験のデザインおよび根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的、割付など)
- 4) プロトコル治療の内容
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) 予想される有害事象、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想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) 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
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
- 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。
 - 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、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
氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること
- 14) 利益相反の管理
- 15) 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
- 16) 附随研究(試料解析研究、バイオバンクを含む)用の検体採取について
- 17) 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。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」