

とする。また、プロトコル内容の変更に関連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。

13.7. 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。

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・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 プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由: 群/施設
- ⑤ プロトコル逸脱: 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: 全一次登録例
- 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

本試験は、標準治療である薬物療法単独療法に、試験治療として原発巣切除術を加えることで、全生存期間の延長が見られるかどうかを検証する優越性試験である。

全身麻酔による乳房切除術あるいは乳房部分切除における手術関連死亡割合はそれぞれ 0.24%、0%と報告されている⁷。手術関連死亡の原因として最も頻度の高い血栓症については乳房切除術で 2.1%、術前薬物療法後に手術を行った場合 2.3%との報告されている³³³⁴。ただし、これらはいずれも欧米からの報告であり、日本人における発生頻度より高い可能性がある。そのため、本試験における手術関連死亡発生割合の許容域は 1%以下と設定する。この場合、B 群(原発巣切除群)における手術関連死亡が 2 名となった時点で、最終的な発生割合の点推定値が 1%以上となることが明らかであるため、即刻登録を一時中止して試験中止の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。これらの手術関連死亡が 1 例以下の時点では、患者ごとに効果・安全性評価委員会に報告し、その判断を仰ぐが、審査結果が得られるまでは原則として登録を継続する。

なお、A 群(薬物療法単独群)におけるプロトコル治療は日常診療でも一般的に行われている治療法であるため、有害事象の許容範囲は設けず、もし治療関連死が発生した場合には、患者ごとに効果・安全性評価委員会に報告することとする。

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

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影響を及ぼす
- ② 担当医/施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

2) 逸脱 deviation

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱。

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱……………望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱(やむを得ない)・積極的に減らすほどではないもの(例:年末年始による延期、機器故障など)
- ③ 逸脱(臨床的に妥当)・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの(再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの)

* 逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一に優先されるため、プロトコ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。

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 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. 附随研究

本試験開始時に予定されている附随研究はない。

15.2. JCOG バイオバンクへの試料収集

15.2.1. JCOG バイオバンクプロジェクト

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、詳細を定めたくうえで開始する。

15.3. 診療分担施設

本試験では、JCOG ポリシーに従い、原則として全てのプロトコール検査は JCOG 参加施設内で実施する。しかし、やむを得ない場合は、運営委員会により承認を受けた場合に限り診療分担施設を追加することを許容する。診療分担施設となるには JCOG 運営委員会での承認を得る必要があり、具体的な診療分担施設はプロトコール改訂のタイミングで「16.7.参加施設」に記載される。なお、診療分担施設は JCOG 試験への患者登録は行えず、JCOG 参加施設には含まれない。また、「施設と研究者ポリシー」に定めるように以下の要件を満たすことを必須とする。

- 診療分担施設が所属する医療機関において、プロトコールが審査され、プロトコールに規定された診療の一部を実施することについて IRB 承認に基づく医療機関の長の許可が得られること。診療分担施設の IRB 審査を迅速審査とするかどうかは診療分担施設に委ねる。
- JCOG 監査委員会が行う施設訪問監査(Site Visit Audit)の受け入れが可能であること。
- 診療を分担する依頼元の JCOG 参加施設との緊密な連絡が可能であり、参加施設からの依頼に応じて、診療情報提供書を送付できること。
- 診療分担施設においてプロトコール治療の一部を施行中およびフォローアップ中に有害事象が発生した際には、依頼元の JCOG 参加施設に速やかに報告すること。

16. 研究組織

本章の内容変更はプロトコール改正 (Amendment) ではなく、改訂 (Revision) とみなす。

効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOG データセンターに変更内容を文書で速やかに通知する。

16.1. 本試験の主たる研究班(資金源)

厚生労働科学研究委託費 革新的がん医療実用化研究事業 H26-革新的がん- 一般-043

研究代表者: 枝園忠彦(岡山大学病院)

「StageIV 乳癌に対する標準治療の確立に関する研究」

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 指定研究 20 指-1

班研究代表者: 飛内賢正(国立がん研究センター中央病院)

「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-19

主任研究者飛内賢正(国立がん研究センター中央病院)

「高感受性悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」

国立がん研究センター研究開発費 26-A-4 主任研究者: 飛内賢正

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

16.2. JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOGは、国立がん研究センター研究開発費 26-A-4「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班(主任研究者: 飛内賢正)、および JCOG ポリシー(<http://www.jcog.jp/>)に従って国立がん研究センター研究支援センターによる研究の直接支援を受ける厚生労働科学研究費等の研究班からなる多施設共同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。

16.3. JCOG 代表者

飛内 賢正 国立がん研究センター中央病院

16.4. 研究グループとグループ代表者

JCOG 乳がんグループ

グループ代表者: 岩田 広治

愛知県がんセンター中央病院 乳腺科

〒464-8661 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号

TEL: 052-762-6111

FAX: 052-764-2941

E-mail: hiwata@aichi-cc.jp

グループ事務局: 井上 賢一

埼玉県立がんセンター 乳腺腫瘍内科

〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室 818

TEL: 048-722-1111

FAX: 048-722-1129

E-mail: ino@cancer-c.pref.saitama.jp

16.5. 研究代表者

岩田 広治

愛知県がんセンター中央病院 乳腺科

〒464-8661 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号

TEL: 052-762-6111

FAX: 052-764-2941

E-mail: hiwata@aichi-cc.jp

16.6. 研究事務局

枝園 忠彦

岡山大学病院 乳腺・内分泌外科

〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1

TEL: 086-235-7265

FAX: 086-235-7269

E-mail: tshien@md.okayama-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。(2014 年 12 月現在) 下記の JCOG 乳がんグループのうち、本試験への試験開始時の参加施設は行頭に○印の付いた施設(試験開始時の参加施設)と*印の付いた施設である。△印は協力施設に移行した施設である。

	医療機関名	科名(施設名)	研究責任者	コーディネーター	年間登録数 見込み
○	国立病院機構北海道がんセンター	乳腺外科	高橋 将人	渡邊 健一	10
*	岩手医科大学	外科学講座	柏葉 匡寛	小松 英明	
○	栃木県立がんセンター	外科	安藤 二郎	安藤 二郎	5
○	自治医科大学	外科	穂積 康夫	竹原 めぐみ	15
○	群馬県立がんセンター※	乳腺科	柳田 康弘	藤澤 知巳	10
○	埼玉県立がんセンター	内科	井上 賢一	井上 賢一	3
○	国立がん研究センター東病院	乳腺科・血液化学療法科	向井 博文	和田 徳昭	3
○	千葉県がんセンター	乳腺外科	山本 尚人	中村 力也	5
○	国立がん研究センター中央病院	乳腺内科	木下 貴之	田村 研治	25
○	がん・感染症センター都立駒込病院	外科	黒井 克昌	山下 年成	5
○	国立病院機構東京医療センター	外科	松井 哲	松井 哲	5
○	慶應義塾大学病院	外科	神野 浩光	神野 浩光	3
*	がん研究会有明病院	乳腺センター	岩瀬 拓士	坂井 威彦	
○	聖路加国際病院	乳腺外科	山内 英子	吉田 敦	3
○	東海大学医学部	乳腺・内分泌外科	齋藤 雄紀	岡村 卓穂	8
*	聖マリアンナ医科大学	外科学 乳腺・内分泌外科	津川 浩一郎	小島 康幸	
○	神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター	乳腺内分泌外科	清水 哲	稲葉 将陽	4
○	北里大学医学部	外科	谷野 裕一	藁谷 美奈	3
△	横浜労災病院	腫瘍内科	有岡 仁	有岡 仁	5
○	新潟県立がんセンター新潟病院	外科	佐藤 信昭	神林 智寿子	3
○	静岡県立総合病院※	外科	中上 和彦	常泉 道子	3
○	愛知県がんセンター中央病院	乳腺科	岩田 広治	近藤 直人	3
○	国立病院機構名古屋医療センター	外科	佐藤 康幸	林 孝子	5
○	近畿大学医学部	外科	菰池 佳史	鶴谷 純司	7
*	大阪府立病院機構大阪府立成人病センター	乳腺・内分泌外科	中山 貴寛	中山 貴寛	
○	国立病院機構大阪医療センター	外科・乳腺外科	増田 慎三	八十島 宏行	3
○	岡山大学病院	乳腺・内分泌外科	土井原 博義	枝園 忠彦	3
○	国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター	乳腺外科	尾崎 慎治	尾崎 慎治	3
*	広島大学病院	乳腺外科	岡田 守人	角舎 学行	
*	広島市立広島市民病院	乳腺外科	檜垣 健二	大谷 彰一郎	
○	国立病院機構福山医療センター	乳腺・甲状腺外科	三好 和也	三好 和也	2
○	広島市立安佐市民病院	外科	船越 真人	船越 真人	2
○	国立病院機構四国がんセンター※	乳腺科	青儀 健二郎	高嶋 成輝	3
○	国立病院機構九州がんセンター	乳腺外科	大野 真司	石田 真弓	3
○	北九州市立医療センター	外科	阿南 敬生	齋村 道代	3
○	国立病院機構長崎医療センター	外科	前田 茂人	前田 茂人	3
*	博愛会相良病院	乳腺科	相良 吉昭	四元 大輔	

計 158 人(試験開始時)

※ 群馬県立がんセンター、静岡県立総合病院、四国がんセンターにおいては、JCOG 画像委員会により、診断専用 CT 装置で撮像された CT 画像と診断能において同等であると認められた PET/CT によって撮像さ

れたCT画像を用いて、本試験の適格性を判断することを許容する。

16.7.1. 診療分担施設

JCOG参加施設	診療分担施設	施設責任者
愛知県がんセンター中央病院	東名古屋画像診断クリニック	大見 久美子

※ 愛知県がんセンター中央病院では、登録前のPET/CTを東名古屋画像診断クリニックへ委託して実施する。東名古屋画像診断クリニックのCT撮像精度についてはJCOG画像委員会の承認を得ている。

16.8. JCOG プロトコール審査委員会

本プロトコールは参加施設のIRB審査への提出に先立ちJCOGプロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。本プロトコールの審査は以下の○印の委員および審査員が担当した。

(委員の構成・所属は承認時のもの 更新なし)

最新のもののはホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/protocol.html> 参照)

委員長	飛内 賢正	国立がん研究センター中央病院
副委員長	山本 精一郎	国立がん研究センターがん対策情報センター
副委員長	久保田 馨	国立がん研究センター中央病院
委員	○濱口 哲弥	国立がん研究センター中央病院
	宮北 康二	国立がん研究センター中央病院
	○伊藤 芳紀	国立がん研究センター中央病院
	軒原 浩	国立がん研究センター中央病院
	佐治 重衡	埼玉医科大学
	吉川 貴己	神奈川県立がんセンター
	吉野 孝之	国立がん研究センター東病院
	佐藤 豊実	筑波大学臨床医学系
	仁保 誠治	国立がん研究センター東病院
	○加藤 健	国立がん研究センター中央病院
	黒川 幸典	大阪大学
	鹿間 直人	佐久総合病院
	○山口 拓洋	東北大学病院
	山中 竹春	国立病院機構九州がんセンター
	○小原 泉	自治医科大学
	植田 いずみ	東海大学医学部
笹山 洋子	静岡県立静岡がんセンター	
笠井 宏委	国立がん研究センター中央病院	
審査員	○松延知哉	九州大学病院
	○中川 徹	国立がん研究センター中央病院
	○福田 治彦	国立がん研究センター/JCOG データセンター
事務局長	片山 宏	国立がん研究センター/JCOG 運営事務局
事務局	村上 智美	国立がん研究センター/JCOG 運営事務局

連絡先: JCOG 運営事務局 プロトコール審査委員会事務局

国立がん研究センター研究支援センター

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線 2407)

FAX: 03-3547-1002

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.9. 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(有害事象報告、中間解析審査、モニタリングレポート審査、プロトコール改訂審査など)を受ける。

(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/jury.html> 参照。ただし、本試験を

実施する研究グループの委員は、本試験の審査には直接加わらない。）

連絡先: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局
 国立がん研究センター研究支援センター/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 2403)
 FAX: 03-3542-7006
 E-mail: jcogoffice@mljcog.jp

16.10. JCOG 監査委員会

研究期間中は監査委員会による施設訪問監査を受ける。
 (委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/audit.html> 参照)

連絡先: JCOG 監査委員会事務局
 国立がん研究センター研究支援センター/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 2403)
 FAX: 03-3542-7006
 E-mail: jcogoffice@mljcog.jp

16.11. データセンター/運営事務局

JCOG データセンター
 データセンター長 福田 治彦
 国立がん研究センター研究支援センター
 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
 TEL: 03-3542-3373
 FAX: 03-3542-3374
 E-mail: jcogdata@mljcog.jp

JCOG 運営事務局
 運営事務局長 中村 健一
 国立がん研究センター研究支援センター
 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
 TEL: 03-3547-1002
 FAX: 03-3547-1002
 E-mail: jcogoffice@mljcog.jp

公式ホームページ <http://www.jcog.jp/>

研究グループ担当者

JCOG データセンター	
統計部門	柴田 大朗
DM 部門	久保田 和美/近江谷 英司
JCOG 運営事務局	
研究支援部門	中村 健一/水谷 友紀/宮本 憲一

16.12. プロトコール作成

プロトコール作成
 岡山大学病院 乳腺・内分泌外科 枝園 忠彦
 プロトコール作成支援
 JCOG データセンター

統計部門(デザイン担当)	柴田 大朗
DM 部門(CRF 作成)	加幡 晴美、村田 尚子、久保田 和美
JCOG 運営事務局	
研究支援部門	中村 健一
研究支援部門(IC 文書担当)	松原 聖子

17. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

研究代表者または研究事務局による、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)発表や、登録終了後の、患者背景の分布や安全性データの学会・論文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得て行うことができる。これらに該当しない、主たる解析と最終解析以外の発表については、事前に効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて行わない。

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.付表 Appendix

- 説明文書・同意書
- 体表面積表
- 毒性規準 (CTCAE v4.0-JCOG)
- CRF 一式
- JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書
- JCOG バイオバンクプロジェクト説明文書・同意書

19.参考文献

- ¹ 厚生労働省 人口動態統計
- ² 国立がんセンターがん対策情報センターがん情報サービス(<http://ganjoho.ncc.go.jp/public/index.html>)
(<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/statistics/statistics.html>)
- ³ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an over view of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365:1687-1717.
- ⁴ Fisher B, Jeong J-H, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five -year follow up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347: 567-75.
- ⁵ Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-32.
- ⁶ Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese G, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Eng J Med* 2002; 347: 1233-41.
- ⁷ El-Tamer MB, Ward BM, Schiffner T, Neumayer L, Khuri S, Henderson W. Morbidity and mortality following breast cancer surgery in women. *Ann Surg* 2007;245:665-671.
- ⁸ 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1.薬物療法 日本乳癌学会 2007
- ⁹ Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Casper I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2743-49.
- ¹⁰ Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988-2003 SEER Data. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2187-94.
- ¹¹ Yamamoto N, Watanabe T, Katsumata N, Omuro Y, Ando M, Fukuda H et al. Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 1998; 16: 2401.
- ¹² Hortobagyi GN, Smith TL, Legha SS, Swenerton KD, Gehan EA, Yap HY, Buzdar AU et al. Multivariate analysis of prognostic factors in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1983; 1: 776-786.
- ¹³ Kujin JG, Blamey RW, Boccardo F, Tomonaga T, Duchateau L, Sylvester R. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2):343-53.
- ¹⁴ Bonnetterre J, Bazdar A, Nabholz JM, Robertson JF, Thurlimann B, von Euler M, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001;92(9):2247-58.
- ¹⁵ Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the international letrozole breast cancer group. *J Clin Oncol* 2003;21(11):2101-9.
- ¹⁶ Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(14): 974-84.
- ¹⁷ Katumata N, Watanabe T, Minami H, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cyclophosphamide (AC), docetaxel, and alternating AC and docetaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 9802). *Ann Oncol* 2009;20: 1210-1215.
- ¹⁸ Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, PerezEA, Saphner T, et al. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 1663-71.
- ¹⁹ Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-92.
- ²⁰ Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first line treatment : the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005; 23 : 4265-74.
- ²¹ Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary E, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with Stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol* 2005; 13: 776-82.
- ²² Shien T, Kinoshita T, Shimizu C, Hojo T, Taira N, Doihara H, et al. Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer. *Oncol Rep* 2009; 21: 827-832.

- ²³ Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival on patients with stage IV breast cancer after controlling for site metastasis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3345-3351.
- ²⁴ Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg* 2008; 247: 732-738.
- ²⁵ Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, Golshan M, Smith BL. Matched pair analysis of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3384-3395.
- ²⁶ Ruitkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse LV, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumour is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1146-51.
- ²⁷ Flanigan RT, Salmon SE, Bulmeststein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 1655-59.
- ²⁸ Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIc epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol* 2006;103:559-64
- ²⁹ Martin R, Paty P, Fong Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003;197:233-41
- ³⁰ Rosen SA, Buell JF, Yoshida A, et al. Initial presentation with stage IV colorectal cancer: how aggressive should we be? *Arch Surg* 2000;135:530-4
- ³¹ Kim MY, Oskarsson T, Acharyya S, et al. Tumor self-seeding by circulating cancer cells. *Cell* 2009; 139: 1315-26.
- ³² 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2.外科療法 日本乳癌学会 2008
- ³³ van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, Tubiane-Hulin M, Vandervelden C, Duchateau L, et al. Preoperative chemotherapy in primary operative breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001;19(22):4224-37.
- ³⁴ Clahsen PC, van de Velde CJ, Julien JP, Floiras JL, Mignolet FY, et al. Thromboembolic complications after preoperative chemotherapy in women with early breast cancer: A European Organization for Research and Treatment of Cancer Breast Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1994;12(6):1266-71
- ³⁵ 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン, 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会, 2007.
- ³⁶ Soran A, Ozbas S, Kelsey SF, et al. Randomized trial comparing locoregional resection of primary tumor with no surgery in Stage IV breast cancer at presentation (Protocol MF07-01): A study of Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases. *Breast J* 2009; 15: 399-403.
- ³⁷ General Rules for Clinical and Pathological Recording of Breast Cancer, The Japanese Breast Cancer Society, 2008.
- ³⁸ Schoenfeld DA, Richter JR. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. *Biometrics* 1982;38(1):163-170.
- ³⁹ Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983;70(3):659-663.

