

8.4. スタディカレンダー A群

観察時期	全身状態(PS・体重)	血液・生化学・FBS	腫瘍マーカー	呼吸機能	12誘導心電図	動脈血ガス	胸部X線	胸部・上腹部(骨盤)CT	術中・術後合併症	有害事象	登録適格性確認票	治療前報告用紙	経過記録用紙	治療終了報告用紙	追跡調査用紙
登録前 4 週以内								○							
登録前 8 週間以内				○	○										
肝転移切除前 切除後 4 週間以内			○												
登録 1 週間前	○	○							○						
登録後 6 カ月まで	○#4	○#4	○#1					○#2	○#2	○#4	○	○	○		○#3
登録後 6 カ月～1 年まで	○#2														
登録後 1～3 年	○#2		○#2					○#2	○#2						○#3
登録後 3～5 年	○#3		○#3					○#3	○#3						○#3
登録後 5 年以降	○#5		○#5						○#5						○#5

#1:2 か月毎 #2:4 か月毎 #3:6 か月毎 #4 登録後 6 カ月まで 2 カ月毎 #5:12 か月毎

8.5. スタディカレンダー B群

観察時期		化学療法 (mFOLFFOX6)	全身状態 (PS・体重)	血液・生化学・FES	腫瘍マーカー	呼吸機能	ECG誘導心電図	動脈血ガス	胸部X線	胸部・上腹部・骨盤 (CT)	術中・術後合併症	化学療法の有害事象	登録適格性確認票	治療前報告用紙	経過記録用紙	治療終了報告用紙	追跡調査用紙		
登録前 4 週以内										○									
登録前 8 週間以内						○	○												
肝転移切除前 切除後 4 週間以内					○														
登録 1 週間前			○	○							○								
1	第 1 週	○	○*1	○*1	○#1		△	△	△	○#2		○	○	○					
	第 2 週		○*1	○*1			△	△	△			○							
2	第 3 週	○	○*1	○*1				△	△		△			○					
	第 4 週		○*1	○*1				△	△		△			○					
3	第 5 週	○	○*1	○*1				△	△		△			○					
	第 6 週		○*1	○*1				△	△		△			○					
4	第 7 週	○	○*1	○*1				△	△		△			○					
	第 8 週		○*1	○*1				△	△		△			○					
5	第 9 週	○	○*2	○*2	○#1		△	△	△				○						
	第 10 週					△	△	△			○								
6	第 11 週	○	○*2	○*2				△	△		△			○					
	第 12 週					△	△	△			○								
7	第 13 週	○	○*2	○*2				△	△		△			○					
	第 14 週					△	△	△			○								
8	第 15 週	○	○*2	○*2				△	△		△			○					
	第 16 週					△	△	△			○								
9	第 17 週	○	○*2	○*2			△	△	△				○						
	第 18 週				△	△	△		○										
10	第 19 週	○	○*2	○*2	○#1		△	△	△				○						
	第 20 週					△	△	△			○								
11	第 21 週	○	○*2	○*2				△	△		△			○					
	第 22 週					△	△	△			○								
12	第 23 週	○	○*2	○*2				△	△		△			○					
	第 24 週					△	△	△			○								
術後治療終了 4 週後				○									○		○				
登録後 1 年まで						○#1					○#2	○#2						○#3	
登録後 1~3 年			○*2		○#2					○#2	○#2						○#3		
登録後 3~5 年			○#3		○#3					○#3	○#3						○#3		
登録後 5 年以降			○#4		○#4						○#4						○#4		

*1:第Ⅱ相部分:週 1 回以上評価 第Ⅲ相部分:2 週に 1 回以上行う。

*2:前コースで延期・減量があった場合、次コースより 1 週毎とする。

#1:2 か月毎 #2:4 か月毎 #3:6 か月毎 #4:12 か月毎

△:必要に応じて実施

9. データ収集

9.1. 記録用紙(Case Report Form:CRF)

9.1.1. CRF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) 登録適格性確認票(白) | -電話登録の場合、登録後2日以内にデータセンターに送付する(郵送、FAX、または手渡し)。 |
| 2) 治療前報告1~3(青) | -記載された期限内に |
| 3) 経過記録1~3 有害事象-A(A群のみ)(黄) | -登録より2・4・6ヵ月後速やかに |
| 4) 経過記録1~3 治療-B(B群のみ)(黄) | -4・8・12コース終了/中止後速やかに |
| 5) 経過記録4~15 検査-B(B群のみ)(黄) | -4・8・12コース終了/中止後速やかに |
| 6) 経過記録16~27 有害事象-B(B群のみ)(黄) | -4・8・12コース終了/中止後速やかに |
| 7) 治療終了報告(B群のみ)(赤) | -治療終了/中止後速やかに |
| 8) 追跡調査(白) | -追跡調査依頼書に記載された期限内に |

- ・「1)登録適格性確認票」は、試験開始前にあらかじめプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>)からもダウンロードして入手することができる。
- ・「2)治療前報告~7) 治療終了報告」は、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 CRF 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。
- ・「8)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。
- ・JCOG0205、JCOG0212、JCOG0404 にすでに登録されている患者が本試験に登録された場合、データセンターのデータベースおよびシステムが試験毎に管理されているため、複数の試験の追跡調査を1枚の追跡調査用紙で行うことが難しい。そのため、それぞれの試験毎に追跡調査用紙が送付されることとなる。

9.1.2. CRFの送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、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。登録時、電話登録した場合に提出する登録適格性確認票は、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信も可とする。また、FAX 登録した場合にデータセンターから施設へ送付する登録確認通知は、FAX 送信とする。
- ・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。

9.1.3. 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。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。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、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16年厚生労働省告示第459号

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.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。

もし、JCOG0205、JCOG0212、JCOG0404 の登録患者が本試験にも登録されている場合、施設研究責任者はこれらの試験に登録されていることを明記した上で本試験の研究事務局/研究代表者へのみ報告を行う。その際には、すでに登録されている先行試験での臨床経過についても必ず記載すること。

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なる。

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なる。

(「30日」とは、最終プロトコール治療日を day0 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 Grade4 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のすべて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(CTCAE v3.0における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「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。

Grade 4 の非血液毒性であっても、食思不振、悪心については通常報告の対象とはしない。

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から除外し、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、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、剖検報告書も速やかに送付すること。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。

10.3. 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、研究代表者に報告し相談の上、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、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)などを含めること。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Grade4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。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の「II.有害事象の分類-その他」にもその旨記載する。

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に対するグループの検討結果報告書に明記する。

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、「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」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. 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。

11.1.1. 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。

11.1.2. 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(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。

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。

11.1.3. 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。

11.2. エンドポイントの定義

11.2.1. 9コース完遂割合(B群:術後補助化学療法群のみ)

全適格例を分母とし、プロトコルに従って術後補助化学療法を9コース以上おこなった患者数を分子とする割合を9コース完遂割合とする。ただし、「6.3.3.2.オキサリプラチンの減量・中止規準」に従って、オキサリプラチンのみの投与が中止され、5FU/I-LVの投与が継続される状況があり得るが、オキサリプラチンの投与を9コース以上行っていない場合には、9コース完遂割合の分子からは除くこととする。

<ver2.0の追記事項>

本試験におけるPhase IIの目的は有効性の評価ではなく、安全性、実施可能性の評価であり、全く治療が行われていない患者を解析対象に加えることは不適切と考えられる。そのため、第1回改正において、Phase IIの解析対象を全適格例ではなく全治療例(プロトコル治療が少しでも行われた症例)へと変更する。プロトコル治療が全く行われていない症例(治療非施行例)は第II相部分の対象としなが、第III相部分では解析対象に含まれる。

11.2.2. 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。
- ・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。

11.2.3. 無病生存期間 Disease-free survival (DFS)

登録日を起算日とし、再発と判断された日、二次がんの診断、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早い方までの期間。

- ・「再発 relapse」は、画像診断で確認できるものと、画像診断検査で確認できない病状の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認または病状の増悪の臨床的な判断をもって再発とする。
- ・再発と二次がんの区別が難しい場合は、再発のイベントとして扱うこととする。再発と同様に、腫瘍マーカーの上昇のみが認められた場合はイベントとせず、画像診断をもって再発とする。
- ・Carcinoma in situ や粘膜内癌は二次がんに含まない。
- ・再発とも二次がんとも判断されていない生存例では、再発も二次がんもないことが確認された最終日(最終無病生存確認日:入院中では調査日、通院治療中は最新の外来受診日、最新の検査受診日のうち最も新しい日)をもって打ち切りとする。
- ・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。

- ・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再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。
- ・再発や二次がんの確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床上再発や二次がんと診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発や二次がんとして診断し得ず生検病理診断によって診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

11.2.4. 再発形式

全適格例を分母とし、初回再発部位毎の患者数を分子とする割合を「再発形式」とし、カテゴリ毎に集計する。カテゴリは以下を用いる。初回再発時に複数部位に再発が同時に認められた場合は複数カテゴリを選択する。

- 1) 残肝再発
- 2) 肺転移再発
- 3) その他の再発

11.2.5. 有害事象

1. 有害事象発生割合

適格・不適格を問わず、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CTCAEv3.0日本語訳JCOG/JSCO版による全コース中の最悪のGradeの頻度を(群別に)求める。(A群では登録後6ヵ月まで2ヵ月毎に評価する。)

- ・ 全身症状:発熱
- ・ アレルギー/免疫:アレルギー反応
- ・ 皮膚科/皮膚:手足皮膚反応、色素沈着
- ・ 消化管:食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎(機能/症状)-口腔、粘膜炎(診察所見)-口腔、味覚変化
- ・ 神経:神経障害:脳神経-臭覚、神経障害-感覚性
- ・ 感染:好中球数不明の感染-{胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能}
 - G0-2の好中球減少を伴う感染-{胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能}
 - G3-4の好中球減少を伴う感染{胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能}
 - G3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
 感染性大腸炎
- ・ 代謝/臨床検査値:アルカリフォスファターゼ、ビリルビン、ALT、AST

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Grade3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。

2. 術後晩期合併症発生割合

プロトコル治療の一部以上が施行された患者(全治療例、A群では全登録例)を分母として、以下のいずれかの有害事象がひとつ以上観察された患者数を分子とする割合を術後合併症発生割合とする。

- ・ 消化器:消化管閉塞-{結腸、小腸-細分類不能}、イレウス、便秘、下痢
- ・ 腎/泌尿生殖器:頻尿、残尿・尿閉、泌尿生殖器狭窄-尿管
- ・ リンパ管:浮腫:四肢、浮腫:体幹/生殖器

3. 重篤な有害事象発生割合

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)を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象がひと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。

- 1)プロトコル治療期間中、あるいは最終化学療法日から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)。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験は第Ⅱ相部分と第Ⅲ相部分からなる第Ⅱ/Ⅲ相試験である。第Ⅲ相部分の解析には第Ⅱ相部分の登録対象も含むこととする。

12.1.1. 第Ⅱ相部分の主たる解析と判断規準

第Ⅱ相部分の主たる解析の目的は、試験治療(術後補助化学療法群)が本試験を第Ⅲ相試験として継続するために十分な安全性と実施可能性を共に有する適切な治療であるかを判断することである。このため、安全性と実施可能性のサロゲートエンドポイントである9コース完遂割合を第Ⅱ相部分の primary endpoint とし、試験治療群の9コース完遂割合に基づいて適切な治療であるかの判断を行う。この第Ⅱ相部分では安全性の secondary endpoint を除いて群間比較を行わない。

第Ⅱ相部分の必要登録数を登録後、第Ⅱ相部分の主たる解析を実施可能な時期(第Ⅱ相部分の試験治療群の適格患者に対して primary endpoint である9コース完遂割合が評価可能となる第Ⅱ相部分の最終登録から5~9ヵ月後(9コース終了)を目安)を研究事務局とデータセンターとで決定する。グループでの検討を経て決定した試験治療群の全適格例を対象として、9コース完遂割合が閾値以上であるかどうかを帰無仮説を「9コース完遂割合が閾値50%以下である」とする片側検定によって評価する。「12.2.1. 第Ⅱ相部分の予定登録数・登録期間・追跡期間」で示す根拠により、第Ⅱ相部分の有意水準は片側 $\alpha=0.10$ とする。9コース完遂割合に対する検定は二項分布に基づく正確な方法に基づいて行う。帰無仮説が棄却されなかった場合、試験治療群の9コース完遂割合が閾値を下回る可能性が否定できないと判断して試験を中止する。帰無仮説が棄却できた場合、試験治療群が十分な9コース完遂割合を有すると判断するが、第Ⅲ相試験として試験を継続するか否かは第Ⅱ相部分の主たる解析時点までに蓄積した安全性の secondary endpoint の情報も含めて研究事務局を中心に JCOG 大腸がん外科グループの協議によって総合的に判断する。第Ⅱ相部分の主たる解析レポートとグループ側の判断結果を記載した第Ⅱ相部分の総括報告書を効果・安全性評価委員会に提出し、試験継続の可否について審査を依頼する。「2.4.3 臨床的仮説と登録数設定根拠」に示した根拠に基づき、試験治療群の閾値9コース完遂割合を50%、期待9コース完遂割合を70%とする。

以下に挙げる理由により、第Ⅱ相部分の主たる解析時点では有効性の endpoint に関する評価は行わない。

1. 第Ⅱ相部分の主たる解析時点までには有効性の endpoint に基づいて判断を行うための十分な情報が蓄積されていないことが容易に予想される(「12.3 第Ⅲ相部分の中間解析と試験の早期中止」参照)。
2. たとえ試験治療群に限って有効性の secondary endpoint を評価したとしても、定期モニタリングレポートには両群併合した有効性の endpoint が提示されることから、実質的には群間比較を行うことに等しくなる。有効性を評価するためには正式な中間解析として実施する必要があるが、上の1.に示した理由により、第Ⅱ相部分の主たる解析時期として適切ではないと考えられる。
3. 第Ⅲ相試験として継続した後、第Ⅲ相部分の登録期間中に中間解析を予定していること。

<ver2.0での追記事項>

「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」に記述した経緯により、第1回改正において、第Ⅱ相部分を再度行うこととなった(2nd phase II)。2nd phase IIの主たる解析の目的は、1st phase IIと同様に試験治療(術後補助化学療法群)が本試験を第Ⅲ相試験として継続するために十分な安全性と実施可能性を共に有する適切な治療であるかを判断することである。このため、安全性と実施可能性のサロゲートエンドポイントである9コース完遂割合を第Ⅱ相部分の primary endpoint として、試験治療群の9コース完遂割合に基づいて適切な治療であるかの判断を行う。この第Ⅱ相部分では安全性の secondary endpoint を除いて群間比較を行わない。

2nd phase IIの主たる解析のタイミングや手順は、上記の1st phase IIと同様である。なお、2nd phase II登録終了時点での予定登録数は160例程度であるため、有効性の endpoint に関する評価は行わず、予定通り200例が登録された時期を目途に、第Ⅲ相部分の1回目の中間解析を行って、有効性の endpoint による試験中止の判断を行う(「12.3.1.中間解析の目的と時期」参照)。

12.1.2. 第Ⅲ相部分の主たる解析と判断規準

第Ⅲ相部分の主たる解析の目的は、第Ⅲ相部分の primary endpoint である無病生存期間において、試験治療(肝転移切除+mFOLFOX6療法)の標準治療(肝転移切除単独療法)に対する優越性を検証することである。第Ⅲ相部分の主たる解析は、帰無仮説を両群の無病生存期間が等しいこととし、グループでの検討を

経て決定した全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子による層調整を行った層別ログランク検定により行う。参考として全登録例を対象とした解析も併せて行う。試験治療群が標準治療群に比べて劣っている場合には、統計的に有意かどうかには関心がないため、検定は片側検定を用いる。試験全体での有意水準は片側 5%とする。

試験治療群が標準治療群を統計的に有意に上回った場合、試験治療群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、標準治療群が引き続き有用な治療法であると結論する。

また、参考として追跡調査票で測定された CT あるいは MRI の全検査日を用いて、primary endpoint とする無病生存期間における感度分析を行う。CT あるいは MRI は無病生存期間のイベントの確定に必須となる検査である。これらを測定しておくことによって、仮に群間で検査密度の不均衡が結果的に存在してしまったとしても、感度分析によってその影響の程度を副次的に評価できる。

無病生存曲線、無病生存期間中央値、年次無病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 95%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による層調整を行っ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層調整あるいは共変量調整した Cox 回帰を行う。

<ver2.0 での追記事項>

2nd phase II 以降では、それまでの登録例に比べ治療完遂割合は向上すると期待される反面、dose modification により治療強度が弱くなる可能性も否定できないことから、1st phase II と 2nd phase II 以降の患者で有効性が異なる可能性は否定できない。そのため主たる解析時点に予定のサブグループ解析として、1st phase II と 2nd phase II 以降のサブグループに分けた無病生存期間の群間比較を行う。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

12.2.1. 第 II 相部分の予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値 9 コース完遂割合を 50%、期待 9 コース完遂割合を 70%、 $\alpha = 0.10$ 、 $\beta = 0.10$ (検出力 90%) として二項分布に基づく必要適格患者数を求めると試験治療群 39 名となる。第 II/III 相試験である本試験では第 II 相部分でも 1:1 のランダム化を行うため、第 II 相部分の両群併せた必要適格患者数は 78 名となることが期待される。試験治療群の全適格患者を 39 名とした場合の実際の α エラー、 β エラーの大きさを二項分布に基づいて正確に求めると $\alpha = 0.100$ 、 $\beta = 0.094$ (検出力 90.6%) となる。試験治療群の全適格患者を 39 名とした場合の第 II 相部分の判断規準を以下の表 12.2.1 に示す。

表 12.2.1. 二項分布に基づく正確な方法における検定の判断規準例

第 II 相部分の 試験治療群の 全適格患者数	第 II 相部分の判断規準	
	(統計的に有意に) 閾値を棄却できる	閾値を棄却できない
39 名	治療完遂患者数 ≥ 24 名	治療完遂患者数 ≤ 23 名

第 II 相部分の登録期間は、年間登録数の見込み (約 100 名) と参加施設の IRB 審査に要する期間を考慮して 1 年とする。第 II 相部分の追跡期間は、第 II 相部分の primary endpoint である試験治療群の 9 コース完遂割合が評価可能となる時期を考慮して第 II 相部分の登録終了後 7 ヶ月を見込むが、第 II 相部分の解析対象となる全適格患者のプロトコール治療の終了した後、可能な限りすみやかに行うこととする。なお、第 II 相部分と第 III 相部分の間で登録は中止しない。

第 II 相部分の解析対象は、試験治療群の全適格患者のうち登録番号の若い方から 39 名とする。これより、第 II 相部分の解析患者数は実際の登録状況によらず一定 (39 名) となり、常に検出力を 90% 以上に保つことができる。

<ver2.0 での追記事項>

「2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠」に記述した経緯により、第 1 回改正において、第 II 相部分を再度行うこととなった (2nd phase II)。Primary endpoint は同じく 9 コース完遂割合で、閾値、期待値とも最初に行った第

II 相部分(1st phase II)と同じであるため、2nd phase II の予定登録数も 39 例とする。2nd phase II における判断規準も引き続き表 12.2.1 を用いる。

また、1st phase II では第 II 相部分と第 III 相部分の間で登録は中止しないと規定していたが、1st phase II で予想よりも 9 コース完遂割合が低かったことを考慮すると、2nd phase II では試験治療の実施可能性についてより慎重な評価が必要と考えられる。そのため、試験治療群の 2nd phase II における治療例が 39 例に達した段階で登録を一時中止する。治療例であるか治療非施行例であるかの判断には、登録から多少の時間を要するため、治療例が 39 例であることが判明するまでは登録を継続するが、その場合 2nd phase II の解析対象は試験治療群の全治療例のうち、1st phase II の解析対象を除いて(登録番号 80 番以降)、登録番号の若い方から 39 例とする。

12.2.2. 第 III 相部分の予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、試験治療群が標準治療群の 5 年無病生存割合 20~30%を 10~12%上回るか否かを検出する優越性試験デザインとした場合、登録期間を 3 年、追跡期間を登録期間終了後 5 年、片側 $\alpha=5\%$ として Shoenfeld & Richter の方法を用いて両群の必要適格患者数、必要観察イベント数を求めると以下の表 12.2.2 のようになる。

表 12.2.2. 必要適格患者数

標準治療群 の 5 年無病 生存割合	標準治療群に比べた試験治療群に 期待する 5 年無病生存割合の差								
	+10%			+11%			+12%		
	検出力								
	70%	80%	90%	70%	80%	90%	70%	80%	90%
20%	272 (225)	356 (295)	492 (408)	228 (187)	298 (246)	414 (341)	194 (159)	254 (209)	352 (289)
25%	312 (245)	410 (322)	568 (445)	260 (203)	342 (267)	474 (370)	222 (172)	290 (225)	402 (312)
30%	344 (254)	452 (334)	624 (462)	286 (210)	376 (276)	520 (382)	242 (177)	318 (232)	440 (321)

* 各セルの上段: 両群の必要適格患者数、下段括弧内: 両群の必要観察イベント数

両群 300 名(1 群 150 名、表の網掛け部分)とすると、試験治療群の 5 年無病生存割合が標準治療群に比べて 12%以上上回る場合には、検出力をほぼ 80%以上に保つことができる。標準治療群の 5 年無病生存割合が予想よりも優れて 30%であった場合にも追跡期間を 1 年程度延長することで観察イベント数 232 となることを期待でき、この場合には 12%の群間差に対しても検出力を 80%以上とすることが十分に可能である。また、試験治療の標準治療群に比べた有害事象発生頻度が事前予想と比べて低く、これにより標準治療群に比べた試験治療群の 5 年無病生存割合の差が 10~11%程度であっても臨床的に意味があり検出したいと考える状況においても、両群で 300 名を登録すればその差に対する検出力を約 70%以上に保つことが十分に可能と考えられる。「2.4.4 患者集積見込み」に示したとおり、両群 300 名程度であれば登録期間 3 年の間に登録することは十分に可能である。

以上の考察より、登録期間を 3 年、追跡期間を登録期間終了後 5 年、両群 300 名(1 群 150 名)を予定登録数とする。本試験デザインで最終解析時点までに期待される観察イベント数は両群 233 イベントとする。このイベント数は、予定登録数両群 300 名、標準治療群の 5 年無病生存割合 25%、試験治療群の 5 年無病生存割合 37%、登録期間を 3 年、追跡期間を登録期間終了後 5 年という設定で求めたものに対応する。

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

1. 第 II 相部分

第 II 相部分の登録期間中には中間解析を実施しない。これは第 II 相部分の primary endpoint である 9 コース完遂割合の評価には対象ごとに最長 7 か月の期間を要する一方で、第 II 相部分の登録期間は、IRB 承認の期間などを考慮して試験開始後 1 年を予定しているためである。ただし、第 II 相部分の主たる解析を行うまでの期間において、第 II 相部分の解析対象(試験治療群の全適格患者のうち登録番号の若い者から 39 名)のうち、治療完遂できなかった患者数が 16 名以上となった場合は、閾値 9 コース完遂割合を棄却できないことが明らかとなるために登録を中止する(無効中止)。

逆に予想したよりも9コース完遂割合が優れていることが判明した場合は、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、同時に進行している第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、登録は中止しない。

<ver2.0での追記事項>

12.2.1.で記述した通り、2nd phase IIにおいても1st phase IIと同様のdecision ruleを適用するため、2nd phase IIでも同様に中間解析を実施しない。ただし、2nd phase IIの主たる解析の実施時期までに、2nd phase IIの解析対象(試験治療群の全治療例のうち登録番号の若い方から39例)のうち、9コース治療完遂できなかった症例数が16例以上になった場合には、閾値9コース完遂割合を棄却できないことになるため登録を中止する(無効中止)。

逆に予想したよりも9コース完遂割合が優れていることが判明した場合は、1st phase IIと同様の理由により2nd phase IIにおいても登録を中止しない。

2. 第Ⅲ相部分

本試験の主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で試験の途中で計3回の中間解析を実施する。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事前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、3回目の中間解析は登録終了後3年の時点で予定した期間5年の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も本試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。

1回目の中間解析は、予定登録数の2/3である200名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を目途に、データセンターと研究事務局で相談した上で適切と思われる時期に行う。2回目の中間解析は、登録が終了し、かつすべての登録患者のプロトコル治療が終了する時期を目途に、データセンターと研究事務局で相談した上で適切と思われる時期(最終登録から6か月後以降を目安)の定期モニタリングに合わせて行う。3回目の中間解析は、最小追跡期間3年以上(最終登録から3年後を目安)となる時期を目途に、データセンターと研究事務局で相談した上で適切と思われる時期の定期モニタリングに合わせて行う。原則として1回目の中間解析中も登録を停止しない。

以下に挙げる2つの理由により、登録期間中の中間解析を予定登録数の2/3に達した時点以降に行う。

- ① 本試験デザインを用いた場合に予定登録数の半数が登録される時点までに期待される観察イベント数は両群で約23であり、この時期は情報時間で考えると10%($\approx 23/233$)にも満たず、中間解析を実施して適切な判断を行うためには情報が不十分であると事前に予想されること
- ② 第Ⅲ相部分に先行して第Ⅱ相部分を設けたため、本試験の対象に対する試験治療の安全性および実施可能性については通常の第Ⅲ相試験よりも担保されること

3回目の中間解析を最短追跡期間3年以上(最終登録から3年後を目安)となる時期を目途に実施するのは、短期の3年無病生存期間、3年全生存期間であっても臨床的に十分に解釈可能であり、たとえこの時期に予定よりも早期に試験結果を公表することになったとしても臨床的に大きくは問題とならないと考えられるためである。ただし、本試験の対象に関して5年無病生存割合、5年全生存割合が重要であることは変わらないため、早期に有効中止した場合でも予定していた登録終了後5年間の追跡調査は必ず実施することとする。

標準治療群の5年無病生存割合25%、試験治療群の5年無病生存割合37%とするとそれぞれの中間解析時期までに期待される観察イベント数は、第1回中間解析(登録開始2年後を目安):約40、第2回中間解析(登録開始3.5年後を目安):約108、第3回中間解析(登録開始6年後を目安):約193となる。これらは最終解析時点までに期待される観察イベント数233を分母とした情報時間に換算して、それぞれ17%、46%、83%程度にそれぞれ対応する。

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。第Ⅲ相部分で行う中間解析では試験全体の 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、群間の無病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。中間解析の詳細について、データセンターのJCOG大腸がん外科グループ担当統計スタッフが研究代表者・研究事務局と協力して、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、JCOG大腸がん外科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

群の無病生存期間が標準治療群のそれを上回り、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。試験治療群の無病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可否を検討することとする。

12.3.3. 中間解析も含めた試験デザインのシミュレーションによる評価

中間解析ソフトウェア East 3 (Cytel Inc. Cambridge, MA, USA) を用いて事前に試験のシミュレーションを行い、中間解析も含めた試験デザインを評価した。ただし、「11.3.2 中間解析の方法」に示したとおり、無効中止の可否は検定に基づかずに検討するため、ここでは簡単に無効中止は無視してシミュレーション実験を行った。標準治療群の5年無病生存割合25%、試験治療群の5年無病生存割合37%が正しい状況(臨床的に意味のある差が存在する状況)で得られる試験結果を想定したシミュレーションの結果(シミュレーション回数:100,000回)を以下の表12.3.3aに示す。

表 12.3.3 a 標準治療群の5年無病生存割合25%、試験治療群の5年無病生存割合37%が正しい状況で各解析時点で有効中止となった回数(シミュレーション回数:100,000回)

	情報時間	各解析時点で有効中止となった回数(全体に対する割合)
第1回中間解析	17%	17回(0.02%)
第2回中間解析	46%	17,115回(17%)
第3回中間解析	83%	49,780回(50%)
最終解析(主たる解析)	100%	13,281回(13%)

* 本シミュレーション中、最終解析時点で誤って有意でないとは判定された回数:19,807回(20%)

この表12.3.3aは、5年無病生存割合において真に群間で12%の差があった場合(臨床的に意味のある差が存在した場合)に例えば「第1回中間解析で有意(早期有効中止)とはならず第2回中間解析で有意(早期有効中止)となる」のは100,000回中17,115回(17%)であることを表す。5年無病生存割合において真に群間で12%の差があった場合、本試験デザインに(有効中止されて試験期間が短縮される状況も含めて)期待される総試験期間(登録期間+追跡期間)は平均6.2年となる。

参考として、標準治療群と試験治療群の無病生存期間が等しい状況(帰無仮説が正しい状況)で得られる試験結果を想定したシミュレーションの結果(シミュレーション回数:100,000回)も同様に以下の表12.3.3bに示す。

表 12.3.3 b 標準治療群の5年無病生存割合25%、試験治療群の5年無病生存割合25%が正しい状況で各解析時点で有効中止となった回数(シミュレーション回数:100,000回)

	情報時間	各解析時点で有効中止となった回数(全体に対する割合)
第1回中間解析	17%	0回(0%)
第2回中間解析	46%	382回(0.4%)
第3回中間解析	83%	2767回(2.8%)
最終解析(主たる解析)	100%	1848回(1.8%)

* 本シミュレーション中、最終解析時点で正しく有意でないと判定された回数:95,003 回(95%)

この結果から帰無仮説が正しい状況では確かに片側 α を 5% に保つことができること、誤って早期に有効中止してしまう可能性が十分に低いことが確認できる。帰無仮説が正しく群間差が真には存在しなかった場合、本試験に期待される総試験期間(登録期間+追跡期間)は平均 6.9 年となる。

12.3.4. 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、試験が終了するまで、本試験の研究代表者、研究事務局、参加施設の研究者は中間解析結果を知ることはできない。

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、研究代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験を中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者は効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコル改訂願い」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。

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ので、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、検出力が試験デザインによって必ずしも保証されていないため、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の意味するものではないことに注意する。

12.4.1. 安全性の secondary endpoint の解析

Secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは、有害事象であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする。

割合を求める際には二項分布の正確な信頼区間を用いて区間推定し、必要に応じて Fisher の直接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、全生存期間、再発形式であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ解析する。全生存曲線、全生存期間中央値、時点全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 95% 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により層調整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層調整あるいは共変量調整した Cox 回帰を行う。

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。それ以外、プロトコルに規定した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

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

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

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 16 年厚生労働省告示第 459 号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>)に従って本試験を実施する。

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. 医療機関の諮問機関である倫理審査委員会(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. 医療機関の諮問機関である倫理審査委員会(IRB:Institutional Review Board)で審査された結果を基に、当該委員会から、申請した研究者宛に発行され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)本試験が JCOG 臨床試験であること

臨床試験(Clinical trial)と一般診療(Clinical practice)との違い

3)本試験のデザインおよび根拠(rationale:意義、登録数、必要性、目的、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

再発防止効果など

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

現在の一般的治療法(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性など
代替治療を選択した場合の利益と不利益

9)予想される利益と可能性のある不利益

試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明

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

12) 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

13) データの二次利用

JCOG 委員会が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること

14) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、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、厚生労働省告示第 459 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、治療中だけでは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窓口

プライバシーポリシーに関する一般的な問い合わせや苦情は、下記にて、郵便、電子メール、FAX のいずれかの方法で受け付ける。

問い合わせ窓口： JCOG データセンター プライバシー保護担当
郵送先：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 国立がんセンター
E-mail: JCOG_privacy@ml.JCOG.jp
FAX: 03-3542-3374

13.4. プロトコールの遵守

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、本プロトコールを遵守する。

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、本プロトコールおよび患者への説明文書が、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変更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、プロトコールについては医療機関毎の内容変更は許容されない。全医療機関共通のプロトコールを用いる。医療機関からプロトコー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。

13.5.2. 各医療機関の承認の年次更新

本プロトコールおよび患者への説明文書の各医療機関の審査承認の年次更新の有無は各参加医療機関の規定に従う。JCOGとして各医療機関の年次更新承認書の提出は求めない。

13.6. プロトコールの内容変更について

13.6.1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行(activation)に先だって「プロトコール改訂申請」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、プロトコール改訂手続き不要とする。

JCOGでは、プロトコール審査委員会承認後のプロトコー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、プロトコー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ールの部分的変更。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。プロトコールのカバーページに JCOG 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ールの変更。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、文面の解釈上のパ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は、改正されたプロトコルおよび説明文書が各医療機関で承認されなければならない。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中止し、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、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。

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。

13.7. 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、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、施設研究責任者は定期モニタリングレポートで指摘された問題点の改善に努める。

14.1.1. モニタリングの項目

- ① 集積達成状況:登録数-累積/期間別、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 プロトコール治療中/治療終了の別、中止/終了理由:群/施設
- ④ 治療前背景因子:群
- ⑤ 重篤な有害事象:群/施設
- ⑥ 有害反応/有害事象:群
- ⑦ プロトコール逸脱:施設
- ⑧ 無病生存期間/全生存期間: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

本試験は、治癒切除後の術後補助化学療法の試験であるため、治療関連死の許容範囲は切除不能な患者を対象とした化学療法の試験よりも低いことを期待する。本試験は、術後補助化学療法の試験ではあるが、肝転移切除した患者を対象としており、通常の術後補助化学療法の試験に比べてリスクが高い集団と考えられる。

術後補助化学療法の比較試験である、MOSAIC Trial²⁸⁾ での60日以内死亡は約0.5%であった。本試験では、この試験よりもリスクが高いことが予想されるが、切除不能を対象とした試験で用いられる治療関連死の許容範囲2%を超えることは許容されないと考える。そのため、本試験では治療関連死については2%未満であることを期待する。

治療関連死が疑われる場合は1名毎に効果・安全性評価委員会に有害事象報告を行い、試験治療群で治療関連死が4名となった時点で、最終的な治療関連死の点推定値が2%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. 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(全例で施行)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、原則として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「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

1) 違反 violation

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

「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
- 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

* 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み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。