

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。

本プロトコールでの「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、本プロトコールで「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) プロトコール治療の内容
 - 薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコール治療全体の期間など
- 5) プロトコー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
 - 氏名や個人情報は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。

プロトコー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)

プロトコー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ールの補足説明。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。

プロトコールのカバーページへの記載は不要である。

13.6.2. プロトコール改正/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ー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ー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医療機関の規定に従う。

13.7. JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について

JCOG の研究に関わる研究者や JCOG 研究を支援する者の COI は以下のように管理する。

- 1) 施設研究責任者や施設コーディネーターなど参加施設での診療において JCOG 研究に関わる者の COI については、参加施設の医療機関の規定に従う。
- 2) 研究代表者や研究事務局、グループ代表者やグループ事務局など、JCOG 研究に中心的な役割をもつて関わる者の COI については、JCOG COI 委員会が管理する。この他、JCOG の効果・安全性評価委員会などの委員や、個々の JCOG 研究に関わる JCOG データセンター/運営事務局スタッフの COI についても同様に管理する。

13.8. 補償について

本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

14. モニタリングと監査

14.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコ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。