

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 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(day 30 まで)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

Grade 4 の有害事象のうち、「7.予期される有害反応」に記載されていない有害事象。

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※

Grade 4 の非血液毒性のうち、「7.予期される有害反応」に記載されている有害事象。

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。

ただし、本試験では、比較的頻度が高く、対処方法が既に確立されていて生命を脅かす状況になりにくいと考えられている「高ナトリウム血症」、「低ナトリウム血症」、「高カリウム血症」、「低カリウム血症」、「高血糖」、「低血糖」、「アルカリフォスファターゼ増加」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中ビリルビン増加」、「血清アミラーゼ増加」、「リパーゼ増加」、「GGT 増加」については、通常報告の対象外とする。

※「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・医療機器安全性情報の報告:

薬事法第 77 条の 4 の 2 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(測定可能病変を有する患者のみ)

腫瘍縮小効果判定は「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST ガイドライン)改訂版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版—: Revised RECIST guideline (version 1.1)」⁴⁹⁾に従った以下の手順により行う。RECISTv1.0 原著論文には、「治療継続の決定を目的とした使用は本ガイドラインの主旨ではない」と明記されており、同様の記載は RECISTv1.1 にも引き続き下記のように明記されている。

「腫瘍専門医の多くは、日常診療で悪性腫瘍患者の経過観察のための画像検査による客観的な規準と、症状に基づく規準の双方に基づいて、治療継続の是非についての意思決定を行っているが、本改訂ガイドラインは、治療を担当する腫瘍医が適切であると判断する場合を除いて、このような個々の患者における治療継続の是非についての意思決定に用いられることを意図していない。」

従って、RECIST ガイドラインに基づく効果判定によって決定される「総合効果」は、「薬剤あるいはレジメンが開発研究を続けるに値する有望な結果を示すかどうかの判断に用いられる」べきものである。すなわち、個々の患者における治療継続の是非の判断は、総合効果の CR/PR/SD/PD に基づいて行うのではなく、画像所見に加えて、症状や身体所見、各種検査値等を総合的に加味して行う「臨床的判断」に基づくべきである。

そのため、画像診断に基づく効果判定による総合効果としての「PD (Progressive Disease: 進行)」と判断した時点でも、臨床的にはプロトコール治療継続が適切な場合が存在する。この場合には効果判定によらず臨床的判断によってプロトコール治療継続の是非を判断すべきではあるが、無増悪生存期間のイベント日としては総合効果 PD と判断した日を採用する。これは、(i) 群毎にプロトコール治療を継続すべきかどうかの判断が異なりうること、(ii) RECIST は奏効割合のみならず、無増悪生存期間の標準化をも意図した規準であること、(iii) 米国の Cooperative Group の標準的な定義は総合効果が PD であれば、いかなる理由であっても無増悪生存期間のイベントとしていること、の3点の理由による。

一方、画像診断に基づく効果判定規準での「PD」には該当しなくても、画像診断によらない臨床的・総合的な判断により担当医が「臨床的増悪」と判断した場合は、「6.2.2.プロトコール治療中止規準」に従って、プロトコール治療を中止すべきである。「臨床的増悪」と判断された場合には効果判定で「PD」と判定されていなくとも、「臨床的増悪」と判断された日をもって無増悪生存期間のイベントとする。これは、「臨床的増悪」と判断された後の画像検査がしばしば予定通りに行われないため、「臨床的増悪」をもって無増悪生存期間のイベントとしなければ、結果的に無増悪生存期間が過大評価されるリスクが大きいからである。なお、「臨床的増悪」をもって無増悪生存期間の「打ち切り」と扱うことも、増悪や死亡のリスクの高い患者を打ち切りにすることになるため(informative censoring)統計学的に正しくない。

なお、RECISTv1.1 原著論文では、非標的病変の PD 規準の中に「明らかな増悪(unequivocal progression)」とは「全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪」と記載されていることから、非標的病変の PD 判定には一部“個々の患者における治療継続の是非の判断”が含まれることになり、混乱を招く記載となっている。この“unequivocal progression”はあくまでも「非標的病変の PD」に限った判断規準であることに注意が必要である。

JCOG における「PD」、「臨床的増悪」、「増悪」、無増悪生存期間のイベントの関係は下図のようになる。

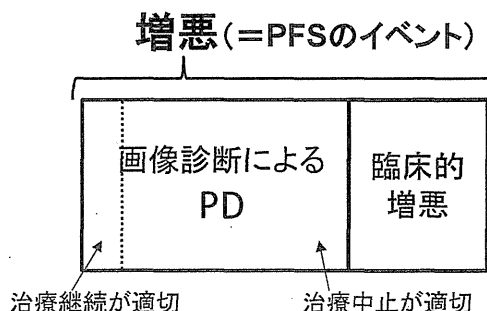


図 11.1. 増悪、画像診断による PD、臨床的増悪の関係

11.1.1. ベースライン評価

「8.1.登録前評価項目」に従い、原発臓器に応じて必須とする範囲を撮影した造影 CT により、登録前の腫

瘍性病変の特定を行い、それぞれの病変を「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類する。CT の造影剤アレルギーを有する場合は造影 MRI および単純 CT の両方で評価する。

腫瘍径の計測は CT または MRI の横断面像にて行い、3 次元再構成画像による矢状断や冠状断での計測は用いない。ベースライン評価は登録前 28 日以内の最新の画像検査を用いて行う。登録後、治療開始前に画像検査を再検した場合は再検した最新の画像検査を用いること。

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。

- 1) スライス厚 5 mm 以下の CT または MRI にて最大径 10 mm 以上のリンパ節病変以外の病変 (非リンパ節病変)
- 2) スライス厚 5 mm 以下の CT または MRI にて短径 15 mm 以上のリンパ節病変 (短径が 10 mm 以上 15 mm 未満のリンパ節病変は非標的病変とし、短径が 10 mm 未満のリンパ節は病変としない)

上記以外のすべての病変を測定不能病変 (non-measurable lesion) とする。

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。

- 骨病変 (測定可能な軟部組織成分を有する溶骨性病変を除く)
- 嚢胞性病変
- 軟膜髄膜病変
- 腹水、胸水、心嚢水
- 皮膚や肺のリンパ管症
- 触知可能だが画像検査法では測定可能でない腹部腫瘤や腹部臓器の腫大
- 表在性の皮膚病変

11.1.3. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、径 (非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径) の大きい順に 5 つまで、1 臓器あたり最大 2 個までを選択して標的病変 (target lesion) とする。選択の際には、測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさ (reproducible repeated measurement) を考慮して選択する (径が大きくても測りにくい病変は避ける)。

選択した標的病変について、頭側から尾側の順に、部位 (コード)、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ節標的病変の短径、およびすべての標的病変の径の和 (以下、径和) を「治療前報告 3」に記録する。

11.1.4. 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) として病変の部位 (コード)、検査方法、検査日を「治療前報告 3」に記録する。同一臓器内の複数の非標的病変は、1 病変として記録してよい (例: 複数の腫大骨盤リンパ節、多発性肝転移)。

11.1.5. 腫瘍縮小効果の判定

治療開始から 6 週毎に「8.2.治療期間中の検査と評価」に従って標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の径、非標的病変の消失または増悪の有無を「腫瘍縮小効果報告」に記録する。

11.1.6. 標的病変の効果判定規準

•CR(Complete Response):完全奏効

すべての非リンパ節標的病変が消失し、すべてのリンパ節標的病変の短径が 10 mm 未満となった場合。ベースラインでリンパ節標的病変が選択された場合、径和が 0 mm にならない場合でも標的病変の効果が CR となることもある。

•PR(Partial Response):部分奏効

ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30%以上減少

•PD(Progressive Disease):進行

経過中の最小の径和 (ベースラインが経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする) に比して、標的病変の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上増加

•SD(Stable Disease):安定

経過中の最小の径和に比して、PRに相当する縮小がなくPDに相当する増大がない

・**評価の欠損あり: Not all Evaluated**

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

$$\text{径和の縮小割合} = \frac{\text{治療前の径和} - \text{評価時の径和}}{\text{治療前の径和}} \times 100\%$$

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

- ※ 標的病変の径は測定可能な限り(例えば 5 mm 未満であっても)実測値を記録するが、標的病変の径が「小さすぎて測定できない(too small to measure)」と判断された場合には、CTのスライス厚によらず、腫瘍病変が残存していないと判断される時は径を 0 mm とし、腫瘍病変が残存していると判断される時は径を 5 mm とする。
- ※ 縮小割合が PR の条件を満たし、同時に増大割合が PD の条件を満たす場合には PD とする。
- ※ 治療中に 1 つの病変が分離した場合は、それぞれの径を径和に加算する。
- ※ 治療中に複数の病変が癒合して境界が識別できなくなった場合は、癒合した病変の径を径和に加算する。病変どうしが接していても、病変の境界が識別可能な場合は各病変の径を径和に加算する。

11.1.7. 非標的病変の効果判定規準

・**CR(Complete Response): 完全奏効**

すべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 未満となり、腫瘍マーカー(NSE、ProGRP[※])がすべて共用基準範囲上限以下となった場合。

※ProGRP は共用基準範囲に含まれないため、基準範囲は 6.5-46.0 pg/mL を用いる。

・**Non-CR/non-PD: 非 CR/非 PD**

1 つ以上の非標的病変の残存(リンパ節非標的病変の短径 10 mm 以上の残存も含む)、かつ/または腫瘍マーカー(NSE、ProGRP[※])のいずれかが共用基準範囲上限を越える場合

・**PD(Progressive Disease): 進行**

既存の非標的病変の「明らかな増悪」(再発を含む)。

測定可能病変を有する場合: 標的病変の効果が SD や PR であっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。標的病変の効果が SD や PR の場合に、腫瘍量の減少を遙かに上回る程度の非標的病変の腫瘍量の増加を「明らかな増悪」とし、そうでない場合には Non-CR/non-PD とする。

測定不能病変のみを有する場合: 目安として、径の 20%の増大、腫瘍体積の 73%の増大に相当する腫瘍量を明らかに超えると判断されるような非標的病変の増大を「明らかな増悪」とする。

・**評価の欠損あり: Not all Evaluated**

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

11.1.8. 新病変出現の有無

ベースラインでは存在しなかった病変が治療開始後に認められた場合、「新病変」の出現ありとする。

ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査との撮影方法の相違や画像モダリティの変更による画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。例えば、肝転移巣の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしない。ベースライン(登録前評価)にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする。

ある病変が消失し、後に再び出現した場合には、測定を継続する。ただし、病変が再出現した時点での効果は、他の病変の状態により異なる。総合効果が CR 後に病変が再出現した場合は、再出現の時点で PD と判定される。一方、総合効果が PR または SD の場合には、一度消失した病変が再出現した場合、その病変の径が効果を算出するために残りの病変の径和に加えられることになる。すなわち、多くの病変が残存する

状態では、1つの病変が見かけ上「消失」した後に再出現したとしても、そのみでPDとは判定せず、全病変の径和がPDの規準を満たした場合にPDと判定する。これは、大半の病変は真に「消失」するわけではなく、使用した画像モダリティの分解能の限界によって描出されないだけであるという認識があるためである。

新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず、臨床的に適切な時期を空けて画像検査を再検する。再検した画像検査にて新病変であると確定した場合、新病変と確定した時点の画像検査日をもって新病変出現とする。

11.1.9. 総合効果(Overall Response)

総合効果(Overall response)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 11.1.9.a に従って 6 週毎に判定する。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、標的病変の効果と新病変出現の有無により判定し、ベースラインで標的病変が存在しない場合の総合効果は非標的病変の効果と新病変出現の有無により表 11.1.9.b に従って判定する。

表 11.1.9.a.各時点での総合効果: 標的病変(非標的病変の有無にかかわらず)を有する場合

| 標的病変 | 非標的病変 | 新病変 | 総合効果 |
|------------|-------------------|----------|------|
| CR | CR | なし | CR |
| CR | Non-CR/non-PD | なし | PR |
| CR | 評価なし | なし | PR |
| PR | Non-PD or 評価の欠損あり | なし | PR |
| SD | Non-PD or 評価の欠損あり | なし | SD |
| 評価の欠損あり | Non-PD | なし | NE |
| PD(明らかな増悪) | 問わない | あり or なし | PD |
| 問わない | PD | あり or なし | PD |
| 問わない | 問わない | あり | PD |

表 11.1.9.b.各時点での総合効果: 非標的病変のみを有する場合

| 非標的病変 | 新病変 | 総合効果 |
|---------------|----------|---------------|
| CR | なし | CR |
| Non-CR/non-PD | なし | Non-CR/non-PD |
| 評価の欠損あり | なし | NE |
| PD(明らかな増悪) | あり or なし | PD |
| 問わない | あり | PD |

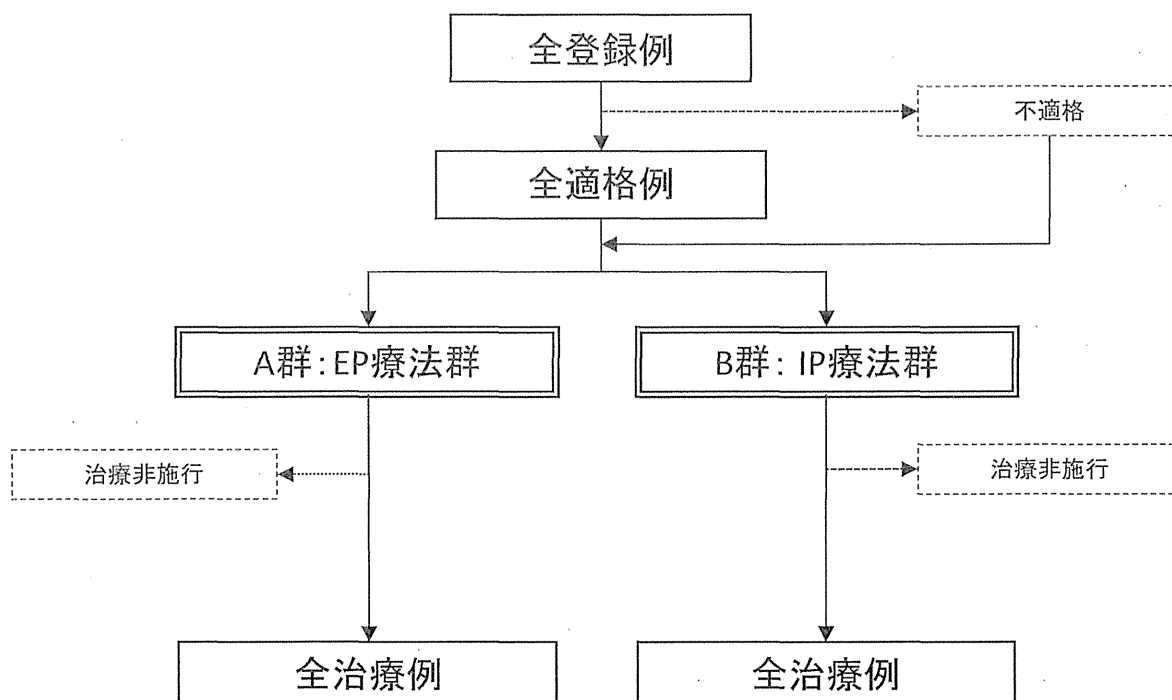
11.1.10. 最良総合効果(Best Overall Response)

CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」であるとし、全コースを通じてもっとも良好な総合効果をもって最良総合効果とする。

最初の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合は PD とする。また、最初の効果判定以前の毒性中止や患者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は NE とする。

11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。なお、以下の流れ図は解析対象集団を示したものである。



11.2.1. 全登録例

「5.1.登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

11.2.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討により決定された「不適格例(事後不適格、登録時不適格、違反登録)」を除いた集団を「全適格例」とする。担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。中央病理診断により適格ではないと判断されたのみでは不適格例とせず全適格例に含める。

11.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が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」の決定と安全性の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。また、不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセンターと協議の上決定する。

11.2.4. 病理中央診断適格例

全適格例のうち、病理中央診断による不適格例を除いた集団を、病理中央診断適格例とする。

11.3. エンドポイントの定義

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

11.3.1. 全生存期間 Overall survival

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・ 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする(電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること)。
- ・ 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

11.3.2. 無増悪生存期間(PFS:Progression-free survival)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- ・ 「増悪(progression)」は、「11.1.9.総合効果」における画像診断に基づく PD(進行)と画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従った PD を優先して増悪とする(この場合にプロトコール治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する)。また、効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。
- ・ 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする(画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- ・ 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。
- ・ 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- ・ 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上新病変や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上新病変と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- ・ 二次がん(異時性重複がん)の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

11.3.3. 奏効割合(奏効率) Response proportion(Response rate)

測定可能病変を有する全登録例のうち、「11.1.10.最良総合効果」が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

11.3.4. 有害事象(有害反応)発生割合

全治療例を分母として、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版による全コース中の最悪の Grade の頻度を(群別に)求める。

- ・ 臨床検査:ヘモグロビン減少、白血球減少、好中球数減少、血小板数減少、
血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASTまたは GOT)増加、
アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALTまたは GPT)増加、クレアチニン増加、
高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、
低カルシウム血症、高マグネシウム血症、低マグネシウム血症
- ・ 一般・全身障害および投与部位の状態:発熱、疲労
- ・ 耳および迷路障害:耳鳴、聴覚障害
- ・ 皮膚および皮下組織障害:脱毛症

- ・ 胃腸障害:便秘、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎、
- ・ 代謝および栄養障害:食欲不振、脱水
- ・ 神経系障害:味覚異常、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
- ・ 筋骨格系および結合組織障害:筋肉痛、関節痛
- ・ 感染症および寄生虫症:気管支感染、肺感染、上気道感染、カテーテル関連感染、胆道感染、胆嚢感染、縦隔感染、胸膜感染、尿路感染
- ・ 血液およびリンパ系障害:発熱性好中球減少症
- ・ 関節痛血管障害:静脈炎
- ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害:呼吸困難、低酸素症、肺臓炎

上記以外の有害事象(毒性)については、Grade 3 以上の非血液毒性^{*}が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「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」

11.3.5. シスプラチンの dose intensity

全治療例を対象とし、シスプラチンの治療コンプライアンスを評価するために、患者毎のシスプラチンの dose intensity (D.I.)を算出する。群別にその要約統計量(最小値、25%点、中央値、75%点、最大値、平均値、標準偏差)を算出する。

- ・ 実投与D.I.(mg/m²/week)=薬剤総投与量/体表面積/投与期間(週)
- ・ 体表面積:登録時の身長、体重からデータセンターで算出したものを用いる。
- ・ 投与期間(週)

$$A群 = (\text{最終コース開始日} - 1\text{コース開始日} + 21) \div 7$$

$$B群 = (\text{最終コース開始日} - 1\text{コース開始日} + 28) \div 7$$

11.3.6. 重篤な有害事象(有害反応)発生割合

1) Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.4.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^{*}が1つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「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」

2) 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。

3) 治療関連死亡発生割合(TRD 発生割合)

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断される死亡の数を分子とする割合。

12.統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験は主たる解析が最終解析となる。

本試験の主たる解析の目的は、みなし標準治療である2つの治療A群(EP療法)とB群(IP療法)のうちどちらか一方が、primary endpointである全生存期間において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、全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子(原発臓器[消化管 vs.肝胆膵])を層とした層別ログランク検定により行う。ただし、各層の被験者数・イベント数が少ない場合など、適切に層別ログランク検定が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。また、感度解析として全適格例、病理中央診断適格例を対象とした解析も行う。

いずれの治療群が優れているかに関心があるため、検定は両側検定を行う。試験全体の有意水準は両側10%とする。主たる解析では有意水準両側10%に対応する両側90%信頼区間を算出し、その他の解析では記述目的で両側95%信頼区間を算出する。

両側p値が10%未満かつEP療法の生存曲線がIP療法のそれを上回るとき、EP療法がより有用な治療法であると結論する。一方、両側p値が10%未満かつIP療法の生存曲線がEP療法のそれを上回るとき、IP療法がより有用な治療法であると結論する。両側有意水準10%で有意差がなかった場合は、2つの治療法のどちらかが有用であるとは判断できない。この場合、いずれか一方を積極的に推奨する根拠が無いことから、いずれの治療法も引き続き標準治療であると結論する。

ただし、試験実施中に、事前の想定に反してEP療法とIP療法の毒性プロファイルに大きな差があり、毒性が強い治療法は他の治療法に優越しなければ臨床現場で使用される意義がないと判断される状況になった場合、以下の対応を取る。すなわち、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書で臨床的仮説を両側から片側に変更し、片側有意水準5%で毒性の強い治療法他の治療法に対する優越性を検証する(この場合の中間解析方針の変更方針は12.3.2に記す)。

累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定はKaplan-Meier法を用いて行い、Brookmeyer and Crowleyの方法を用いて生存期間中央値の信頼区間を求め、Greenwoodの公式を用いて年次生存割合の信頼区間を求める。治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別Coxの比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整したCox回帰を行う。

主たる解析結果は登録終了1年後を目途にデータセンターが「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。

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。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、2つの治療群のうち、より劣っている治療群、優れている治療群の生存期間中央値をそれぞれ8か月、12か月(HR=0.67)と仮定する。優越性試験デザインとした場合、登録6年、追跡1年、 $\alpha=10\%$ (両側)、検出力70%として、Schoenfeld & Richterの方法⁵⁰を用いて必要解析対象数を求めると、1群62例、両群計124例(必要イベント数114)となる。なお、劣っている治療群の生存期間中央値に想定から乖離があった場合の必要解析対象数(必要イベント数)は下表12.2.1のようになる。

表 12.2.1.必要解析対象数(必要イベント数)

| 生存期間中央値(月) | 検出力 | | | |
|--------------|----------|----------|----------|----------|
| | 65% | 70% | 75% | 80% |
| 7.0 vs. 10.5 | 108(100) | 124(114) | 142(131) | 162(150) |
| 8.0 vs. 12.0 | 112(100) | 126(114) | 144(131) | 166(150) |
| 9.0 vs. 13.5 | 114(100) | 130(114) | 148(131) | 170(150) |

※()内は必要イベント数

これらも踏まえ、若干の追跡不能例等を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数:各群 70 例、両群計 140 例

登録期間:6 年、追跡期間:登録終了後 1 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

定期モニタリングより明らかに想定よりも予後が良い場合、または登録開始から 2.5 年以内に 70 人に達した場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差について再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。

12.3. 中間解析と試験の早期中止

12.3.1. 中間解析の目的と時期

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 1 回の中間解析を行う。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行う。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、速やかに試験結果を学会および論文にて公表する。

中間解析は、予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行う。グループは定期モニタリングレポートの情報に基づいて、臨床的仮説の変更の有無および、変更がある場合はその詳細を中間解析までに効果・安全性評価委員会に意見書として提出する。

原則として中間解析中も登録は停止しない。なお、試験進捗が予定通り進んだ場合、12.2.に示す前提の下での中間解析実施時の期待イベント数は、中間解析が登録開始後 3 年時点で行われるとした場合、44 となることが予想される。

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。試験全体の α エラーを 10%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⁵¹。

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、当該グループ担当ではない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、一方の治療群の生存期間がもう一方のそれを上回り、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。無効中止は、毒性に関する事前の想定に変更がない限り統計的に有意な差が観察されない段階での無効中止は予定しない。ただし、12.1 に記した理由で臨床的仮説が変更となり、主たる解析を両側検定ではなく片側検定で行うこととなった場合等、事前の想定からの乖離が生じることもあり得る。その場合、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書上に、主たる仮説の変更を明記し、毒性の強い治療群の全生存曲線がもう一方のそれを下回る場合、無効中止の検討は検定による判断を行わず、総合的に検討する。

12.3.3. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は中間解析レポートとしてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、会議により試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表者またはグループ代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

効果・安全性評価委員会委員のうち、当該グループのメンバーは審査には加わらない。また、中間解析の結果により効果・安全性評価委員会から本試験の中止の勧告がなされない限り、最終追跡が終了するまで、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1年間とする。

中間解析により試験中止となった場合、その中間解析が本試験の主たる解析となる。データセンターは、研究代表者、研究事務局と協力して、当該中間解析結果を中心に、不完全データの補完や結果の公表に必要な解析を行い、速やかに「主たる解析レポート」を作成してグループと効果・安全性評価委員会に提出する。

12.4. Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。Secondary endpoint の解析は探索的であるため、多重性の調整は行わない。必要に応じて群間比較を行うが、群間比較の結果が有意でない場合には、両群に差がないということの意味しないことに注意する。

12.4.1. 安全性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする（「14.1.定期モニタリング」）。

有害事象発生割合は各有害事象発生の頻度を集計すると共に、Grade3 以上の発生割合を算出する。臨床検査値以外の有害事象については Grade2 以上の発生割合も算出する。重篤な有害事象である、Grade4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合は定期モニタリングレポートにて登録番号とその詳細を報告する。また、Grade4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合は、中間解析、主たる解析時に割合を算出する。割合の区間推定を行う場合は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。必要に応じて Fisher の直接確率計算法による検定を用いて群間比較を行う。

12.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、有効性のエンドポイントは、奏効割合、無増悪生存期間であり、これらは中間解析および主たる解析においてのみ解析する。

Secondary endpoints の解析では多重性の調整は行わない。

無増悪生存期間は、全登録例を対象とするが、グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例を対象とした比較も感度解析として行う。

奏効割合は、測定可能病変を有する全登録例を対象とするが、グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例を対象とした比較も感度解析として行う。

奏効割合の群間比較には Fisher の直接確率検定を用い、区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、時点無増悪生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて無増悪生存期間中央値の信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて無増悪生存割合の信頼区間を求める。群間比較には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。

12.5. 最終解析

本試験は中間解析で試験中止とならない限り、主たる解析が最終解析となる。

中間解析で試験中止となった場合、その後 1 年間の追跡期間終了後、最終解析として、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。

それ以外の時期は、プロトコールに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

主たる解析の後に最終解析を行った場合は、最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」（先に主たる解析レポートで「総括報告書」が作成されている場合は、更新分を追加した「総括報告書（増補版）」とする）を作成し、グループ代表者および JCOG データセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

効果・安全性評価委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

12.6. 探索的解析

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

- PS0/1
- 年齢 65 歳以上/未満
- 性別(男/女)
- 原発臓器(消化管/肝胆膵)
- 原発臓器(食道/胃/小腸/大腸/膵/胆道/肝臓 NEC(肝臓原発もしくは原発不明の肝転移))
- 原発臓器(膵/膵以外)
- 原発巣の進展範囲(局所進行/遠隔転移または再発)
- 原発巣の進展範囲(局所進行/遠隔転移/再発)
- 原発巣の根治切除歴(なし/あり)
- 病理診断が生検検体/切除検体
- 病理中央診断による病理組織診断で、形態学的に NET 同様の像を示すが増殖活性が Grade 3 の腫瘍/形態学的に異型度の強い(以前に低分化型内分泌細胞癌と分類されていた)Grade 3 腫瘍
- 病理中央診断による病理組織診断で、Small cell carcinoma/Large cell carcinoma /その他
- 病理中央診断による病理組織診断で、Ki67 50%以上/50%未満

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。

- 1) http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>

13.2. インフォームドコンセント

13.2.1. 患者への説明

患者登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書(付表のモデル説明文書または医療機関で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
 - 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
 - 延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など
 - 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
 - 合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、それらが生じた際の対処法に関する説明
 - 7) 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
 - 本試験に参加しなかった場合に受け得る治療の説明
 - 9) 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
 - 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
 - ※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、プロトコール治療継続の拒否(下記①)とは区別すること。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかにJCOGデータセンターに連絡すること。③の場合は当該患者のデータをデータベースから削除する必要がある。
 - ① 患者拒否: 以降のプロトコール治療継続の拒否(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、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。
 - ③ 全同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること。

- 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 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
- 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
- 15) 医薬品を保険適用外で使用する事と負担に関する事の説明
- 16) 病理中央診断について
- 17) 効果の中央判定について
- 18) 附随研究(試料解析研究を含む)用の検体採取について

13.2.2. 同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日の記載があることを確認する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテもしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

13.3. 個人情報の保護と患者識別

JCOG は、個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、「JCOG プライバシーポリシー」を定め、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。詳細については、JCOG ホームページ(<http://www.JCOG.jp/>)参照。

13.3.1. JCOG が従うポリシー、法令、規範

JCOG は JCOG 研究を行うにあたり、原則として「JCOG プライバシーポリシー」の他、以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。

- ・ 個人情報の保護に関する法律(平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正:平成 15 年 7 月 16 日法律第 119 号)
- ・ ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)
- ・ 臨床研究に関する倫理指針(平成 15 年 7 月 30 日制定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省告示第 415 号)

13.3.2. 個人情報の利用目的と利用する項目、および利用方法

1) 利用目的

JCOG では、基本理念「最善の治療法をより多くの患者へ提供すること」に従い、「臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけでなく治療終了後も長期間にわたり患者個人を特定して調査を行うこと、および取得した情報を適切に管理すること」を目的として、患者の個人情報を利用する。

2) 利用する項目

JCOG が患者の同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

すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報が参加医療機関からデータセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

3) 利用方法

患者の個人情報および診療情報は、各種 CRF に医療機関の研究者が記載し、原則として郵送あるいは手渡し of いずれかの方法でデータセンター宛に提出することにより収集する。ただし、迅速な連絡が必要となる患者登録に限り、電話あるいは FAX を利用する。

その他、収集した情報の正確性の確認のため、データセンターと医療機関の研究者間で各種 CRF の写しを

やりとりする場合は、郵送あるいは手渡しに限定する。
 なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

13.3.3. データの二次利用について

本試験で得られたデータについては、JCOGの該当する委員会(プロトコル審査委員会など)の審査を経て承認された場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用(メタアナリシスなど)することがあり得る。

13.3.4. 安全管理責任体制

プライバシー保護管理責任者およびプライバシー保護担当者を定め、個人情報の利用にあたっては情報流出のリスクを最小化すべく各種安全管理対策を講じる。

13.3.5. 患者情報の開示等に対する対応

患者本人より JCOG が保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の医療機関の研究者(施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医)とする。

13.3.6. 一般的な問い合わせおよび苦情の受付

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

問い合わせ窓口: JCOG データセンター プライバシー保護担当
 郵送先 : 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
 国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター
 E-mail : JCOG_privacy@ml.JCOG.jp
 FAX : 03-3542-3374

13.4. プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコルを遵守する。

13.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認

13.5.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本プロトコルおよび患者への説明文書を用いて試験を実施することが、各医療機関の承認を得なければならない。

承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

なお、患者への説明文書は、臨床試験についての諸要件から逸脱しない範囲において医療機関毎に改変を加えたものを当該医療機関の承認を得て用いることができるが、プロトコルについては医療機関毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコルを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコルとして改正もしくは改訂を行うため、医療機関からプロトコル本文の修正依頼があった場合は、施設コーディネーターは研究事務局に相談すること。説明文書を医療機関の指示等により改変した場合は、改変した説明文書をデータセンターに送付する。データセンター/運営事務局は、施設での改変(削除や内容変更)が不適切と判断した場合、施設研究責任者/施設コーディネーターを通じて医療機関に再検討を依頼することができる。

13.5.2. 各医療機関の承認の年次更新

各医療機関における、本プロトコルおよび患者説明文書に対する審査承認の年次更新の要否については各医療機関の規定に従う。審査承認の年次更新が行われた場合であっても、JCOG としては各医療機関の年次更新承認書の提出は求めない。

13.6. プロトコルの内容変更について

13.6.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコル内容変更の際には、変更内容の発効(activation)に先だって「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

JCOGでは、プロトコル審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り

扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、プロトコル内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼすプロトコルの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。

効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。プロトコルのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

効果・安全性評価委員会で「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、患者登録を一時停止し、改正内容につき各医療機関の承認を得る。承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書が確認された施設から順次登録を再開する。

2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさないプロトコルの変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。各医療機関での審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。原則として「改訂」の際には患者登録の一時停止は行わない。

効果・安全性評価委員長への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認を必須とする。プロトコルのカバーページに効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載する。

発効日以降、医療機関の承認前であっても原則として承認された改訂内容に従って試験を実施する。施設の事情により、医療機関の承認まで改訂内容を発効できない場合には、研究事務局およびデータセンターへ相談すること。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上の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。なお、プロトコル内容の変更にはあたるが、登録患者のリスクを軽減するために、試験に携わる研究者間で速やかな情報共有が必要と判断される場合には、改訂申請を前提としたメモランダムを発行する。

配布前にグループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

プロトコルのカバーページへの記載は不要である。

13.6.2. プロトコル改正/改訂時の医療機関の承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本プロトコルまたは患者への説明文書の改正がなされた場合、改正されたプロトコルおよび説明文書は各医療機関の承認を得なければならない。患者登録中の場合には各医療機関の承認が得られるまで登録を一時停止し、承認が得られた施設から順次登録を再開する。改正に対する承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

内容変更が改訂(改正ではない)の場合にも、各医療機関の承認を要する。審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。

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

13.6.3. CRF の修正 (9.1.4.を再掲)

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類などの不備が判明した場合、「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により

登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない CRF の修正は JCOG としてはプロトコル改訂としない。CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は医療機関の規定に従う。

13.7. 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、各グループの研究代表者、各グループの研究事務局、各グループのグループ代表者、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を行う。

モニタリングはデータセンターに収集される CRF の記入データに基づいて、データセンター、研究事務局、研究代表者が主体となって行う中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。

データセンターは作成した定期モニタリングレポートを、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。JCOG のモニタリングに関する規定に従って検討される。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、グループ代表者は各グループの会議で事前もしくは当日に配布した定期モニタリングレポートを検討し、研究事務局、研究代表者、施設研究責任者はレポートで指摘された問題点を参加施設の研究者と情報共有し、その改善に努める。

14.1.1. モニタリングの項目

- ① 登録状況:登録数-累積/期間別、群/施設別/グループ別
- 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/グループ
- ④ プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由:群/施設/グループ
- ⑤ プロトコル逸脱:群/施設/グループ
- ⑥ 重篤な有害事象:群/施設/グループ
- ⑦ 有害反応/有害事象:群/グループ
- ⑧ 全生存期間、無増悪生存期間(または無再発生存期間等):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

小細胞肺癌を対象とした JCOG9511 では、EP 療法で 1/77 例(1.3%)、IP 療法で 3/77 例(3.9%)の治療関連死が、同じ対象に対する後継研究である JCOG0509 では、IP 療法で 1/142 例(0.7%)、アムルビシン+シスプラチン療法で 2/142 例(1.4%)の治療関連死が報告されている。これらを参考とし、本試験において、治療関連死割合は 3%を超えてはならないと考える。どちらかの群で治療関連死が 3 例となった時点で、最終的な点推定値が 3%以上となることが明らかたため、即刻登録を一時停止して試験中止の是非を検討する。この時点で治療中の患者の、その後の治療に関しては、その時点で検討する。各群で治療関連死 3 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、結果が得られるまでは原則として登録を継続する。

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