

Japan Clinical Oncology Group

ポリシー No. 22

タイトル：中間解析の方法と審査

適用範囲：

研究代表者、研究事務局、グループ代表者、データセンター、効果・安全性評価委員会

中間解析の方法と審査 Interim Analysis

1. 目的

本ポリシーは、JCOG 臨床試験における中間解析の方法および JCOG 効果・安全性評価委員会の責務の 1 つである中間解析審査の方針と手順を定めるものである。ただし、中間解析の具体的な方法や判断規準については各臨床試験の内容によって異なるため、JCOG の標準的な方法についてプロトコルマニュアルに原則と例を示すこととする。

中間解析審査の方針と手順は本ポリシーに定める他、必要に応じて細則を効果・安全性評価委員会事務局にて定める。

2. 中間解析の定義および方針

ICH E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」（1998 年 11 月 30 日医薬審第 1047 号）によると「中間解析とは臨床試験の正式な完了に先立ち、有効性や安全性に関して治療群間を比較することを意図したすべての解析」を指す。

一方 JCOG 試験では、より広く第 II 相試験の無効中止を目的とした第 1 段階の解析も中間解析と称するため、本ポリシーでは中間解析を以下のように定義する。

中間解析とは、あらかじめプロトコルに規定された方法に従って、臨床試験終了前に有効性または安全性に関して意思決定が可能な結論が得られたかどうかを判断する目的で行うすべての解析をいう。この解析の結果に基づいて登録を中止したり、予定していた追跡を実施する前に公表することにより、不利益を被る患者や回避可能な不利益の発生を最小化することを、中間解析の第 1 の目的とする。

したがって、JCOG の臨床試験における中間解析では、登録患者が被るリスクを最小化することを、科学的な検証の遂行よりも優先する。

3. 適用範囲

以下に示す、すべての JCOG 臨床試験の中間解析を対象とする。

- 1) ランダム化第 III 相試験の中間解析
- 2) ランダム化第 II 相試験の中間解析
- 3) 2 段階デザインの第 II 相試験の第 1 段階の中間解析
- 4) その他プロトコルにて規定された中間解析

4. 中間解析の方法

JCOG 臨床試験の中間解析においては、プロトコルで規定した以下の解析を実施する。プロトコル作成段階で、実施すべき中間解析について研究グループ内で十分に検討し、プロトコルに中間解析の目的、時期および方法を明記する。プロトコルに規定のない解析を行う場合は、プロトコルを改訂するか、効果・安全性評価委員会の承認を必要とする。

4.1. 第 III 相試験の中間解析

4.1.1. Primary endpoint に関する解析

Primary endpoint に関する解析においては、検定の多重性の調整方法として、Lan & DeMets の α 消費関数を用いる方法、Southwest Oncology Group (SWOG) の方法などを標準とする。標準的な方法については JCOG プロトコルマニュアルで例示する。

4.1.2. Primary endpoint に関するサブグループ解析

4.1.1. Primary endpoint に加えて、割り付け調整因子の水準ごとのサブグループでの結果も示す。サブグループごとに仮説検定は実施しないが、参考のため、治療効果の推定結果（例えば、群間のハザード比とその信頼区間）を示す。この解析は、リスク因子によるサブグループ毎に治療効果に差が生じた場合、試験対象として不適切な集団が発生していないかどうかを判断することを目的に実施する。

4.1.3. 全生存期間に関する解析

Primary endpoint が全生存期間でない場合であっても、全生存期間に関する解析を実施する。サブグループでの解析は原則として実施しない。

4.1.4. Futility（無益性）の解析

Futility の検討、すなわち、これ以上臨床試験を継続しても試験治療の有効性を示すのが難しいと判断して臨床試験を早期に中止する必要があるかどうかを判断するための解析を実施する。頻度論にもとづく条件付き検出力やベイズ流の予測確率などを算出する。ただし、Futility 解析を実施する場合は、可能な限りその指標の意味合いや、結果の解釈に基づいた意思決定について、あらかじめプロトコールにて明示する。

4.2. その他の解析

上記以外に、臨床試験の目的に応じた中間解析をプロトコールの規定に従って実施する。プロトコールに記載されていない解析を行った解析結果を中間解析レポートに含める場合は、予定されていなかった解析であることを明記する。

5. 中間解析レポート

中間解析の解析結果は、中間解析レポートで報告される。

5.1. 中間解析レポート作成前の検討

当該臨床試験の研究代表者、研究事務局は、研究グループ関係者（グループ代表者、グループ事務局など）やグループ担当統計家、データセンター長と相談し、プロトコールに記載された中間解析の時期に、イベント数（あるいはサンプル数）が十分か、その中間解析の目的にあった審査が可能か、プロトコールの改訂が必要かどうかなどについてあらかじめ検討したうえで、中間解析を実施するかどうかを決定する。その際、研究の実施状況（登録状況、予定登録ペースからの大幅な遅れ、CRF の回収状況、新たなエビデンスや研究仮説の重要性の変化など）についても配慮する。

目的にあった中間解析が困難であると研究グループが判断した場合は、プロトコールの改訂を行う。適切な時期に改訂を行うことが困難である場合は、その理由を明らかにし、中間解析の実施についての変更を効果・安全性評価委員会に申請し、その判断に従う。

5.2. 中間解析レポートの作成

中間解析はプロトコールに記載された時期と方法に従って、データセンターの中間解析担当統計家（ランダム化試験においては、当該研究グループを担当していない統計家）が行う。中間解析担当統計家は中間解析の結果をデータセンター長に報告する。

5.3. 中間解析レポートの報告

中間解析レポートはデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出される。

当該中間解析レポート、中間解析時の最新のモニタリングレポートおよび、必要であれば研究グループより提出されたその他の関連資料が効果・安全性評価委員会の審査資料となる。

6. 中間解析審査

効果・安全性評価委員会は、中間解析レポートおよび関連する審査資料に基づき中間解析の結果を審査し、当該臨床試験の継続の可否、結果公表の可否、プロトコール改訂の要否等につ

いて当該研究グループに勧告する。

中間解析審査は、6.1.または6.2.のいずれかの形式により行われる。いずれの場合も、審査の対象となる研究グループに所属する者、当該研究に関与する者、問題となる利益相反がある者（以下あわせて「当該研究関係者」）は審議および議決に加わることはできない。「審査の対象となる研究グループに所属する者、当該研究に関与する者」については JCOG ポリシー No.21「効果・安全性評価委員会」を参照のこと。

6.1. 会議開催による審査

有効性の群間比較を伴う臨床試験（ランダム化第 III 相試験とランダム化第 II 相試験）については、委員による会議を開催し、審査を行う。

6.1.1. 参加者の構成

① 審査員

議決権を有する審査員は、会議に出席した効果・安全性評価委員会の委員長、副委員長、委員（以下それぞれ「委員長」、「副委員長」、「委員」）のうち、当該研究関係者 ではない 者とする。

当該研究関係者は会議のオープンセッション（研究の説明および質疑応答）に出席することはできるが、クローズドセッション（審議および議決）には参加できない。

② 研究グループ関係者

審査の対象となる研究について、次の責務を負う者として、グループ代表者、グループ事務局、研究代表者、研究事務局もしくはグループ代表者が指名した者のうち少なくとも 1 名の出席を義務づける。

- ・ 当該研究の概要および実施状況等を説明する者。
- ・ 審査員より研究継続等に関し何らかの見解もしくは判断を求められた場合、当該研究グループを代表する立場で意見を述べる者。

研究グループ関係者は、クローズドセッションには参加できない。

③ JCOG データセンター/JCOG 運営事務局の担当者

審査の対象となる研究について、次の責務を負う者として、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、グループ担当統計家、当該研究の中間解析担当統計家の出席を義務づける。

- ・ 当該研究のモニタリング結果および中間解析計画を説明する。
- ・ 当該研究の中間解析結果を説明する。

グループ担当統計家は、クローズドセッションには参加できない。

JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、中間解析担当統計家は、審議の際に審査員より意見を求められた場合には発言することができるが、議決権はない。

④ 効果・安全性評価委員会事務局（以下「事務局」）

会議の運営を支援する者として出席する。ただし、当該研究関係者はクローズドセッションには参加できない。

⑤ オブザーバー

上記のほか、委員長が認めた者はオブザーバーとして会議を傍聴できるが、委員長が許可した場合を除いて意見を述べることはできない。ただし、当該研究関係者はクローズドセッションには参加できない。

6.1.2. 成立要件

① JCOG 運営委員会と同日に開催する場合

委員（委員長および副委員長を含む）総数の 3 分の 1 以上の委員が審議および議決可能な審査員として出席し、かつ、少なくとも 1 名の生物統計家の委員が出席した場合に成立する。

② ①以外の日程で会議を開催する場合

委員（委員長および副委員長を含む）のうち、5 名以上の委員が審議および議決可能な審

査員として出席し、かつ、少なくとも 1 名の生物統計家の委員が出席した場合に成立する。

6.1.3. 議長

会議の議長は委員長とする。委員長が審議および議決に参加できない場合は副委員長を議長とする。委員長および副委員長の両者ともに審議および議決に参加できない場合は、委員長が委員の中から議長を指名する。

6.1.4. 守秘義務

すべての参加者は、本会議で得た情報を効果・安全性評価委員会の許可無く外部に漏らしてはならない。秘密保持に関する書類に署名する。

6.1.5. 審査手順

① 審査の対象となる研究の説明と質疑応答（オープンセッション）

事務局は審査資料として最新のモニタリングレポートを参加者に配付する。

研究グループ関係者および JCOG データセンターのグループ担当統計家が、最新のモニタリングレポートを用いて試験の概要、背景要因、安全性データ、プロトコルに規定されている意思決定ルールなどを説明する。必要に応じて、JCOG データセンター長などが補足説明を行う。

続いて説明内容等についての質疑応答を行う。

② 審議（クローズドセッション）

当該研究関係者はすべて退室し、議決権を有する審査員により審議を行う。

事務局は審査資料として中間解析レポートを配付する。

中間解析担当統計家が中間解析レポートにもとづき結果の説明を行う。審査では、プロトコルに規定された試験の中止/継続の意思決定ルールの他に、以下のような点についても十分に考慮し議論すべきである。

- 中間解析時点での解析対象者数、CRF 回収状況、イベント数
- 試験の進行状況（登録中、登録終了後プロトコル治療継続中の患者あり、追跡期間中）
- 検定の結果のみならず、推定の結果（治療効果の大きさとその信頼区間）
- 治療の毒性/耐用性
- 他の研究の情報
- 実臨床の状況

必要に応じて、研究グループ関係者を一時的に入室させ、意見の聴取を行うことはできるが、中間解析結果そのものを知らせてはならない。

③ 議決（クローズドセッション）

審議の後、議長が採決を行う。

採決の選択肢は「研究の継続を承認」、「研究の中止を勧告」、「保留」とする。議長が必要と判断した場合には、その他の選択肢を設定することができる。

プロトコルの規定に従った判断については、審査員の過半数の賛同を得た選択肢を効果・安全性評価委員会の審査結果とする。

プロトコルで規定されていない判断に基づいて採決を行う場合は、その理由を十分に明確にした上で、審査員の 3 分の 2 以上の賛同を得た場合に可決とする。

最多数意見が上記可決規準（過半数もしくは 3 分の 2 以上の賛同）に満たない場合は最多数意見の可決否決について再度採決を行い、可決規準を満たした場合に可決とする。なお可決規準を満たさない場合は、議長が最多数意見を採択するか否かおよび再審査の有無を決定する。

採決の結果、「研究の中止を勧告」または試験継続の有無について予め表明されていた研究グループの意向に反する勧告を行うこととなった場合には、最終決定前に研究グループ関

係者のうち、グループを代表する立場で意見を述べることができる者として最大2名（グループ間共同研究の場合は各グループ最大2名）を入室させ、意見を聴取する。議長が必要と判断した場合は、中間解析レポートを研究グループ関係者に開示することができる。その後、研究グループ関係者を再び退室させ、最終採決を行う。

④ 審査結果の通知

事務局は、研究の中止が勧告される場合を除き、中間解析レポートを全て回収する。

議長は一旦退室した当該研究関係者を入室させ、効果・安全性評価委員会の審査結果を通知し、審査を終了する。

事務局は、議長が特に指示した場合を除き、全ての審査資料を回収する。

6.2. 書面審査

6.1.に規定するもの以外の研究については、書面審査を行う。

書面審査の手続きはJCOGポリシーNo.21「効果・安全性評価委員会」に従う。

審査員および事務局は審査資料の取扱いに注意し、特に指示があった場合を除き、それ以外の者に対し中間解析結果を伝えてはならない。

7. 審査結果の通知と再審査

JCOGポリシーNo.21「効果・安全性評価委員会」に従う。

審査の対象となった研究の中間解析結果は、当該研究の中止が勧告された場合を除き、公表が予定されている主たる解析もしくは最終解析が実施されるまで公表してはならない。

審査の結果、研究の全部または一部について中止またはプロトコル改訂の勧告がなされた場合、グループ代表者、研究代表者、研究事務局および当該研究に係わる者は勧告内容を検討し、研究の中止またはプロトコル改訂を行うか否かを決定する。

研究を中止する場合には、研究代表者はグループ代表者との連名で効果・安全性評価委員会に「研究中止報告書」を文書で提出する。

プロトコル改訂を行う場合には、効果・安全性評価委員会に「プロトコル改訂審査依頼書」を文書で提出する。以降の手続きはJCOGポリシーNo.21「効果・安全性評価委員会」に従う。

異議申し立ておよび再審査の申請手続きはJCOGポリシーNo.21「効果・安全性評価委員会」に従う。

8. 中止勧告と関係者の対応

本章では特に、中間解析の結果、研究中止（有効中止、無効中止、安全性など有効性以外の理由による中止のいずれも含む）と試験結果の公表が勧告された場合の対応を定める。

8.1. 効果・安全性評価委員会からの中止勧告

6.1.5.の審議にて、採決の結果「研究の中止を勧告する」と決定した場合、効果・安全性評価委員会は研究者に対し「研究の中止を勧告し、試験結果を公表することを推奨する」ことを通知する。

8.2. JCOG データセンターの対応

登録期間中に中間解析が行われる場合、JCOG データセンターは、予め患者登録システムの一時停止の処置を行う。患者登録システムの一時停止は、原則として会議開催による中間解析審査の前日夜から審査後最初の稼働日の朝までとし、登録を一時停止することについて事前に当該試験の関係者にグループメーリングリストなどを通じて周知する。なお、患者登録システムの一時停止を前日から行うのは、患者登録システムの一時停止に係る処置（患者登録システムのプログラム変更）や参加施設へ登録システムが一時停止する旨の連絡を時間的余裕を持って正確に行うためであり、それによって人為的なミスや情報伝達の齟齬による試験参加患者や候補患者の不利益を回避することが目的である。

登録期間中の中間解析にて研究中止勧告が通知された場合には、患者登録システムの一時的停止を継続し、再開しない。ただし、8.3.3 2)に記載するように、グループ側が研究の継続を希望する場合、研究継続許可申請書の審議が効果・安全性評価委員会で終了し、研究継続が認められた後の最初の稼働日の朝に患者登録システムを再開し、登録を再開したことを当該試験の関係者にグループメーリングリストなどを通じて周知する。また、登録再開の処置の実施と確認を確実にできる状況であれば審査当日の再開も可とする。

登録期間中の中間解析審査にて、研究継続が通知された場合は、原則として審査後最初の稼働日の朝に患者登録システムを再開し、登録を再開したことを当該試験の関係者にグループメーリングリストなどを通じて周知する。ただし、登録再開の処置の実施と確認を確実にできる状況であれば審査当日の再開も可とする。

8.3. 研究者・研究グループの対応

8.3.1. 研究事務局の対応

登録期間中の中間解析で研究中止勧告が通知された場合、研究事務局はグループメーリングリストを通じて研究中止勧告が出され患者登録システムの一時的停止が継続することをグループに速やかに通知する。また、研究継続が通知された場合も、研究事務局はグループメーリングリストを通じて登録を再開することをグループに速やかに通知する（登録システムの再開は、8.2.に従い JCOG データセンターが行う）。

原則として、研究結果に関しては「無効中止」か「有効中止」か「その他の中止」のいずれかのみを伝える。中間解析結果の詳細はこの時点では伝えない。さらに、登録期間中の研究中止勧告の場合、治療中の患者の診療方針（治療の中断の要否）、および新規の患者登録と新たな同意取得を行わないことを速やかに通知し、臨床試験参加患者および候補患者に不利益が生じないよう最大限の配慮を行う。

1) 研究グループ内の「研究中止勧告の周知」について

研究中止勧告を周知する際にも、研究中止勧告の理由（「無効中止」「有効中止」「その他の中止」のいずれか）は、原則として、研究グループ参加施設へ伝えるべきである。これは、ヘルシンキ宣言の理念を踏まえると、臨床試験の完全性あるいは一貫性（integrity）の確保よりも、登録患者や登録される可能性がある患者への倫理的配慮（ethics）の方が優先されるべきと考えられるためである。なお、伝えることによるデメリットは、臨床試験の integrity が損なわれることである。また、中間解析時においては、いずれの理由による中止の場合にも不確実性があるため、研究事務局がグループ内で周知する際には、これらのことを十分に考慮したうえで周知する必要がある。

研究中止勧告の速報は、登録中の試験において、治療中の患者と新規に登録される可能性のある患者の不利益を最小化するために研究事務局から発信される限定的な情報である。速報情報の周知のみでは、当該試験の研究中止は確定ではない（8.3.2. 研究中止勧告の受け入れの検討参照）。このため、速報情報の取り扱いには十分に注意し、当該研究グループのみにとどめること。

2) その他の中止について

研究中止の内容のうち、「その他の中止」については、予期されない事態により効果・安全性評価委員会より「登録の一時停止が勧告された状態」と言える。予期されない事態とは、「4.1. 第 III 相試験の中間解析」で定めているプロトコールで規定された以外の項目の解析による中止などであり、解釈が困難な場合が多いと想定される。そのため、「その他の中止」により研究の中止勧告が出された場合には、8.3.3.2)に記載するように、グループが研究の継続を希望する場合もある。このため、グループ内に周知する際には、研究継続の可能性も視野に入れた上でグループ内に周知する方法・内容を吟味する必要があり、特に慎重な対応を要する。

8.3.2. 研究中止勧告の受け入れの是非の検討

審査の結果、研究中止の勧告がなされた場合、グループ代表者、研究代表者、研究事務局および当該研究に係わる者は勧告内容を検討し、研究を中止するか否かを決定する。

8.3.1.に規定した、登録の一時停止を周知したのち、研究中止勧告をグループとして受け入れるか否かを検討する。即日の判断は必須としないが可及的速やか（原則として中止勧告より2週間以内）に結論を出すこと。

8.3.3. グループ側の意思決定の報告

1) 研究を中止する場合

研究中止勧告を受諾して研究を中止する場合には、研究代表者はグループ代表者との連名で効果・安全性評価委員会に「研究中止報告書」を文書で提出する。なお、「研究中止報告書」の効果・安全性評価委員会事務局での受理をもって、正式に研究中止が決定する。

2) 研究を継続する場合

研究中止勧告を受諾せず、試験を一部変更して研究を継続する場合には、研究代表者はグループ代表者との連名で効果・安全性評価委員会に「研究継続許可申請書」を文書で提出する。研究継続許可申請書が効果・安全性評価委員会で審議されている間は、原則として、患者登録は再開しない。

8.3.4. 研究グループでの検討

研究事務局は研究代表者、グループ代表者、グループ事務局と JCOG データセンター/運営事務局と協議ののち、グループの研究者に中間解析審査結果の報告を行う。報告は、文書による報告か会議形式（臨時会議の招集）かは問わないが、会議による報告を推奨する。

グループの研究者への報告に際し、研究を中止する場合には、研究中止報告書と中間解析レポートを当該グループの研究者に配布する。配布先は、施設研究責任者・施設コーディネーターとし、配布方法については規定しないが、郵送または手渡しを望ましい。グループメーリングリストへ配布する際には、不適切な流用を防止するため、編集制限をかけた PDF ファイル等、改変複写が不可能な形式にすること。

1) 中間解析レポートの検討

中間解析レポートに基づき、試験の結論について検討する。

- ・リスクベネフィットバランスの考察
- ・日常診療への適用
- ・標準治療が変わるかどうか

2) 結果の公表についての検討

中間解析レポートに基づき、試験の結論をいつどのような方法で公表するかについてグループ内で検討する。

3) 中間解析レポートのグループ内配付に関する注意事項

8.3.3.にて研究代表者・グループ代表者が研究を継続すると判断した場合にも、グループ内での十分な議論が必要である。研究継続を前提とした検討を行う場合には、研究者が中間解析時点の治療効果を知ることにより生じうるバイアスを排除するため、中間解析レポートはグループに配布してはならない。なお、グループ内での議論の後、試験中止を決定した場合には、8.3.3.に準じ、「研究中止報告書」を効果・安全性評価委員会に提出する。

9. 結果の公表

中間解析審査により研究中止となった場合、その中間解析の結論が当該研究の主たる結論となる。その後の追跡結果については、臨床的な意義はあるものの、あくまで探索的な位置づけにとどめる。

中間解析レポートは試験実施中に作成されるため、中間解析レポートにはデータの欠損や問い合わせ中の不完全データが含まれることが多く、中間解析レポートの内容をそのまま学会や論文で公表することは適切ではない。そのため JCOG データセンターは、中間解析レポートに掲載した解析結果に加えて、試験中止後に安全性データなど他のエンドポイントについても解析を行い、それらの結果をあわせて記載した、公表用の「主たる解析レポート」を作成することが望ましい。なお、時間的に余裕がない場合など、主たる解析レポートとは別に「中間解析追補レポート」を発行することも許容する。これは中間解析レポートの内容について補足、訂正を行ったものである。

JCOG データセンターは、当該中間解析結果をふまえ、研究代表者、研究事務局と協力して、不完全なデータの補完や結果の公表に必要な解析を行い、すみやかに「主たる解析レポート」を作成し、研究グループ、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。研究代表者、研究事務局および当該研究グループの関係者は、結果をすみやかに公表する。

なお、研究結果の発表に際しては、JCOG ポリシーNo.25「主たる解析・最終解析と総括報告書」および JCOG ポリシーNo.26「結果の公表（作成中）」に従う。

10. 審査資料の作成・保管

審査資料は JCOG ポリシーNo.21「効果・安全性評価委員会」に従い、作成・保管する。

10.1. 会議開催による中間解析審査議事録の作成

議事録は効果・安全性評価委員会事務局が作成し、議長および当該研究の中間解析担当統計家が内容に誤りがないか確認する。

10.2. 会議開催による中間解析審査議事録の配布

試験の継続が勧告された場合、当該研究関係者以外の委員長、副委員長に議事録を配布する。また、試験継続が勧告された場合、主たる解析終了後にグループからの希望に応じて当該研究のグループ代表者、グループ事務局、研究代表者、研究事務局に議事録を配布してよい。

試験の中止が勧告され、それをグループが受け入れた場合、委員長、副委員長と共に当該研究のグループ代表者、グループ事務局、研究代表者、研究事務局に議事録を配布する。