



Japan Clinical Oncology Group

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

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

# JCOG1216-A

## 「PFS と OS を同時検証する被験者数算定法の適用事例を JCOG9802 のデータから検討するための研究」の計画書 ver1.3

**研究代表者: 柴田大朗** (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 丁目 1 番 1 号

TEL: 03-3542-2511 (内線 2409)

FAX: 03-3542-3374

E-mail: tarshiba@ncc.go.jp

**研究事務局: 野村尚吾** (国立がん研究センター 研究支援センター)

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL: 04-7133-6956

FAX: 04-7134-6860

E-mail: shnomura@east.ncc.go.jp

2012 年 11 月 21 日

2013 年 2 月 13 日

2013 年 4 月 22 日

2013 年 5 月 29 日

2013 年 10 月 9 日

2016 年 10 月 6 日

JCOG プロトコール審査委員会提出

JCOG プロトコール審査委員会承認

国立がん研究センター研究倫理審査委員会承認

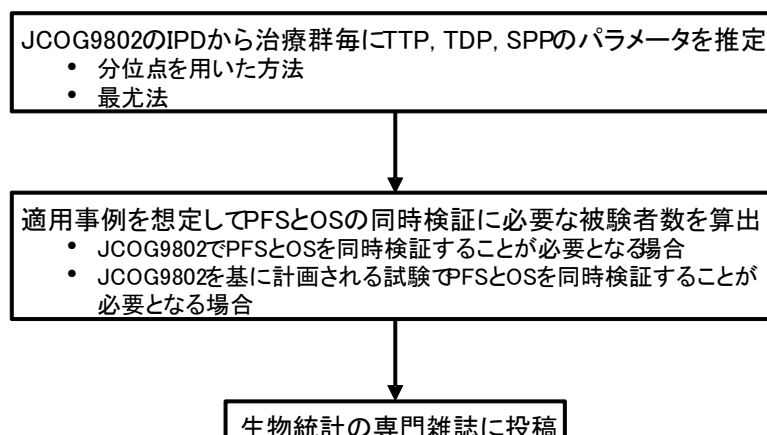
ver1.1 JCOG 効果安全性評価委員会承認 5 月 29 日発効

ver1.2 JCOG 効果安全性評価委員会承認 10 月 9 日発効

ver1.3 JCOG 効果安全性評価委員会承認 10 月 6 日発効

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

PFSとOSを同時検証するための被験者数算定法の適用事例として用いるために、JCOG9802のIndividual patient data(IPD)から指数分布のパラメータを推定すること。

【ver1.2 追記】

また、IPD から繰り返し抽出して作り出したデータセットを作成し、提案法により算定された被験者数が統計学的に適切な精度を有するか(算定された被験者数が名義検出力(例えば 90%)を保持するか否か)を確認する。

当初、「算定された被験者数が名義検出力を保持するか否か」は、本研究で推定したパラメータをもとに発生した乱数から作り出した擬似的なデータセットを用いて確認するよう計画していた。しかし、名義検出力が保持されるか否かは、乱数から作り出した擬似的なデータセットを用いるよりも現実的で説得力のあるJCOG9802のIPDから繰り返し標本抽出して作り出したデータセットを用いることでも確認できる。したがって、この「算定された被験者数が名義検出力を保持するか否か」の確認にもJCOG9802のIPDを利用することとした。

### 0.3. 方法

JCOG9802のIPDを用いて、以下の2通りの方法によって、治療群ごとにパラメータを推定する。

- 1) 分位点を用いた方法
- 2) 最尤法

生物統計領域の学術雑誌にて論文として以下の検討結果を報告する。

- 被験者数算定手順の詳細
- 算定された被験者数に基づきJCOG9802のIPDから繰り返し標本抽出(re-sampling)して作成したデータセットを用いた数値実験の結果、検出力が名義水準(例えば 90%)に保持されること

### 0.4. 研究期間

研究期間: 2013年4月~2019年3月、プロトコール承認後6年

## 目次

<b>0. 概要</b> .....	<b>2</b>
0.1. シェーマ.....	2
0.2. 目的.....	2
0.3. 方法.....	2
0.4. 研究期間.....	2
<b>1. 目的</b> .....	<b>4</b>
<b>2. 背景と研究計画設定の根拠</b> .....	<b>4</b>
2.1. 背景.....	4
2.2. 本研究の意義.....	6
2.3. 研究デザイン.....	6
<b>3. 対象</b> .....	<b>6</b>
3.1. 対象とする試験: JCOG9802.....	6
3.2. 解析対象集団とデータセット.....	6
<b>4. 変数の定義</b> .....	<b>7</b>
4.1. 全生存期間(OVERALL SURVIVAL: OS).....	7
4.2. 無増悪生存期間(PROGRESSION-FREE SURVIVAL: PFS).....	7
4.3. 増悪後生存期間(SURVIVAL POST PROGRESSION: SPP).....	7
<b>5. 統計的事項</b> .....	<b>7</b>
5.1. 分位点に基づく方法.....	7
5.2. 最尤法に基づく方法.....	8
5.3. 適用事例.....	8
<b>6. 倫理的事項</b> .....	<b>9</b>
6.1. 再同意について.....	9
6.2. 研究対象者に対する予測される危険や不利益.....	9
6.3. 被験者の福利に対する配慮と科学性及び社会的利益の比較.....	9
6.4. 他の研究への利用の可能性.....	9
6.5. 起こり得る利害の衝突.....	9
6.6. 利益相反(COI)の管理について.....	10
<b>7. 特記事項</b> .....	<b>10</b>
<b>8. 研究組織</b> .....	<b>11</b>
8.1. JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ).....	11
8.2. JCOG 代表者.....	11
8.3. 研究代表者.....	11
8.4. 研究事務局、プロトコール作成、統計・解析担当.....	11
<b>9. 研究結果の発表</b> .....	<b>11</b>
<b>10. 参考文献</b> .....	<b>12</b>

## 1. 目的

PFSとOSを同時検証するための被験者数算定法の適用事例として用いるために、JCOG9802のIndividual patient data(IPD)から指数分布のパラメータを推定すること。

## 2. 背景と研究計画設定の根拠

### 2.1. 背景

#### 2.1.1. 第Ⅲ相試験における primary endpoint の選択

「臨床試験のための統計的原則(ICH-E9)」<sup>[1]</sup>では、試験の主要変数(primary endpoint)を、「試験の主要な目的に直結した臨床的に最も適切で説得力のある証拠を与える変数であるべき」としており、また、「信頼性及び妥当性の確立した変数を使用することが薦められる」と言及している。ここで言う「試験の主要な目的」とは、検証的試験によって、「有効性に関して科学的に説得力のある証拠を提示すること」である。

がんの第Ⅲ相試験における「有効性に関して科学的に説得力のある証拠」は、全生存期間(overall survival; 以下、OS)の延長である。さらに、OSはハードなendpointであるため、信頼性及び妥当性の観点で問題が生じることはほとんどない。以上より、がんの第Ⅲ相試験における最も適切なprimary endpointはOSと考えられてきた。しかしながら、従来とは異なる、より腫瘍特異的な活性を有する治療(分子標的治療薬など)の開発が盛んになるにつれ、そして原病の増悪や毒性により一次治療の継続が不可能となった後の有効な後治療が存在するがん種が増加するにつれ、OSの延長だけでは「最も適切で説得力のある証拠を与える」と判断できないとする意見が出されるようになってきた。

一方、無増悪生存期間(progression-free survival; 以下、PFS)は腫瘍増大抑制効果をより直接的に評価できる上、間接的に生存も評価することができるため、近年の抗悪性腫瘍薬の開発ではPFSの延長を「科学的に説得力のある証拠」と扱う主張が多くなってきた。また、PFSをprimary endpointとする試験はOSをprimary endpointとする試験と比べて早期に試験を完遂できる可能性が高く、さらに、原病の増悪(progression of disease; 以下、PD)後に生じる試験治療のクロスオーバーや既に他の試験で臨床的有用性が確認されている後治療の影響を回避することができる。以上の利点から、PFSは主に治験においてprimary endpointとして用いられてきた。

しかしながら、PFSは種々のバイアス(画像診断間隔による区間打ち切りなど)による影響を受ける上、単なるバイオマーカーであるとの意見もある<sup>[2]</sup>。その上、PFSの延長自体がclinical benefitである一部のがん種を除けば、PFSはあくまでOSの代替変数(surrogate endpoint)として用いられる場合が多い。ところが、IPDを用いた大規模メタアナリシスでsurrogacyが確認されたがん種はごく僅かである<sup>[3,4]</sup>。以上の考察に基づくと、OSによる評価が困難だからといって、surrogacyの証明がなされないままPFSをprimary endpointとする試験を実施すると、PFSで事前に見込んだ差が認められたのにも関わらず、OSにおいて予期せぬ挙動(生存曲線が重なってしまう等)が見られ、試験全体がnegativeに評価される可能性がある。事実、このような試験結果(PFSで確認された治療効果がOSに還元されないような試験結果)は、転移性乳がんにおけるペバシズマブ(AVADO試験<sup>[5]</sup>、RIBBON-1試験<sup>[6]</sup>)、進行非小細胞肺癌におけるアフアチニブ(LUX-Lung1試験<sup>[7]</sup>)を含め、多数報告されている<sup>[8]</sup>。

さらに、主要な進行がんにおける近年の報告によると、増悪後生存期間(survival post progression; 以下、SPP)はOSの50%程度を占めるまでに延長している<sup>[9,10]</sup>。Brogliaらの数値実験<sup>[11]</sup>によると、SPPの延長に伴ってOSに占めるPFSの割合が小さくなると、例えPFSで大きな治療効果があったとしても延命効果が減衰する(より正確には、予後の群間の差異が小さくなる)ことが示されている。つまり、SPPが長期化すると予想される進行がんに対して今後OSをprimary endpointとする第Ⅲ相試験を計画するのであれば、延命効果が減衰してしまう分、目標被験者数を余分に見積もらなければ目標とする検出力を保持することはできない(Brogliaらの数値実験と我々が行った数値実験によると、1群当たり数千例規模の被験者数が必要、つまりfeasibilityの観点から試験完遂が不可能と言わざるを得ない状況になってしまう場合がある)。

以上のように、PFSには欠点はあるものの、長期化するSPPの影響を考慮すると、特に試験治療によるPFSの延長をclinical benefitとみなせる状況下においては、primary endpointをPFSとし、OSにおいて予期されない挙動が見られないこと(no untoward effect)が示されれば試験治療の優越性が検証されたとして構わないとすべきとの意見<sup>[9]</sup>がある。近年では、これらの問題に対処するため、PFSを一旦試験途中で評価した後、十分なイベント数(全死亡数)が確認された時点でOSを評価する(PFSとOSをco-primary endpointとする)ようデザインされた第Ⅲ相試験が実施されている<sup>[12,13]</sup>。

#### 2.1.2. 既存の目標被験者数設定法の限界

Co-primary endpointを設定する臨床試験では、以下の方法により第1種の過誤確率が調整される。

- 有意水準の分配<sup>[12]</sup>

(例えば有意水準を PFS に 2.5%、OS に 2.5%割り振って試験全体の有意水準を 5%に制御する)

- ・ 閉検定の階層手順<sup>[13]</sup>(PFS が有意であった場合に限り OS を検定する手順)

いずれの方法も第 1 種の過誤確率を有意水準以下に制御することが可能である。しかし前者の場合、有意水準が各々の endpoint に分配されてしまうため、後者と比較して conservative な仮説検定となること、そして分配する有意水準に応じて検定結果が変わることが問題視されている。さらに、各々の endpoint に分配した有意水準に対して名義検出力(例えば 90%)が担保されるような標本サイズの最大値に目標被験者数が設定されるため、「同時に検証する」という観点からは、常に over-powered(検出力過多)な試験設定となることも問題である。

PFS と OS を同時検証するデザインは ICH-E9 における「指定した主要変数のすべてにおいて有効性を示すことが試験の目的である場合」に該当する。この場合、検定の多重性を調整する必要はないが、第 2 種の過誤については慎重に検討されなければならない。後者の方法(閉検定の階層手順)による目標被験者数もやはり、各々の endpoint について目標とする有意水準、検出力が保持されるよう算定された目標被験者数の最大値に設定されるが、各々の endpoint について推定される治療効果間に生じる相関をまったく考慮しないため、検出力は事前に定めた目標値を保持しない。

また、既存の被験者数設定法の多くは指数分布を前提とするため、長期化する SPP の影響を適切に設定に反映するには限界がある。SPP の延長は、一定期間内の OS のイベント発生割合の低下、延命効果の減衰に寄与するため、追跡期間の延長や目標被験者数の上方修正が必要である。しかし、既存の被験者数設定法は、指数分布を仮定することにより、1 時点の情報(両群の MST や 5 年生存割合)に基づく算定を基本とするため、SPP の延長を十分に考慮することはできない。

Co-primary endpoint が連続変数や二値変数の場合、各 endpoint における治療効果間に生じる相関を考慮した検出力算定および、それに対応する目標被験者数の設定方法が既に考案されている。しかしながら、生存時間変数が co-primary endpoint の場合に目標被験者数をいかに算定するかに関する方法論は未だ提案されていない。

以上を要約すると、既存の目標被験者数算定法(以下、総称して既存法と呼ぶ)は、第 1 種の過誤確率を適切に調整するが、統計の理論基盤が確立されていないことから、限られた状況下でないと検出力を目標値に保持できない。

### 2.1.3. 提案法の必要性

2.1.2 に述べた通り、既存法は実情に反する強い仮定(PFS と OS の治療効果間に相関関係がないこと、SPP が長期化していないこと)を前提とするが、この仮定は限られた状況下でしか成立しない。結果として、検出力が適切に保持される見込みが脆弱なまま試験が遂行されている。この問題を克服するため、野村らは増悪までの期間(Time to progression; 以下、TTP)、増悪を経ずに死亡するまでの期間(Time to death without PD; 以下、TDP)、SPP という 3 つの指数分布に従う確率変数で構成される OS の統計モデル<sup>[14]</sup>を用いて PFS と OS を同時検証する場合の被験者数設定法(以下、提案法)を考案した。

提案法の詳細は現在執筆中の論文にて報告予定である。IPD を用いて推定された TTP、TDP、SPP の指数パラメータを用いて目標被験者数算定に必要な治療効果およびイベント発生割合を推定しなければならない点、目標被験者数算定手順としては馴染みのない逐次計算(名目検出力を保持するまで目標被験者数を逐次的に増やす計算)を必要とする点で、提案法は一般的な目標被験者数を算出するための公式を用いた算定手順と比較して複雑である。また、論文の読者は主に研究機関や製薬企業の試験統計家であるため、必ずしもがん領域の専門知識を有する試験統計家にとどまらない。これらの読者の理解を促すため、そして提案法の適用事例をイメージして貰うためには、提案法の式展開および算定手順を詳説するだけでなく、適用事例を明示し、具体的な算定手順を示すことが重要な役割を果たすと考えられる。なお、目標被験者数算定法を提案し評価する一般的な先行論文では適用事例を示すことが一般的である。

### 2.1.4. JCOG9802 を具体例として選んだ理由

提案法の適用事例として適切な臨床試験、および IPD の二次利用が可能な JCOG 試験は以下の条件を満たす必要がある。

- ・ すでに論文化されていること
- ・ OS に占める PFS の割合が小さい進行がんを対象とした試験であること
- ・ PFS および OS が計算可能であること
- ・ PFS が試験治療の有効性評価にある程度寄与すると推察される試験であること

これらを満たす JCOG 試験のうち、今後の新薬開発では SPP が長期化することを念頭にいれるべきと考えられる転移性乳がんの試験であり、治療成功期間(time to treatment failure; 以下、TTF)を PFS と見なすことで提案法が適用可能であることから、2012 年 11 月時点で既に論文化されている JCOG9802 が適用事例とし

て最適と考えた。

## 2.2. 本研究の意義

提案する目標被験者数算定法の適用事例を明確化することにより、PFS と OS を co-primary endpoint とする試験の計画時に提案法を一案として検討する試験統計家が算定手順をより正確に理解することが可能となる。

## 2.3. 研究デザイン

JCOG9802 の研究代表者、研究事務局および乳がんグループ代表者から JCOG9802 のデータ二次利用を承諾され、JCOG9802A の研究代表者、研究事務局が所属する医療機関の IRB 承認が得られた後に、JCOG9802 の IPD を JCOG データセンターDM 部門より受領する。

「5. 統計学的事項」に沿って目標被験者数設定に必要な指数パラメータを推定した後に、JCOG9802 の IPD を JCOG データセンターDM 部門に返却する。

被験者数算定手順は生物統計の専門雑誌にて研究成果を報告する。論文では、具体例として；①「JCOG9802 で PFS と OS を同時検証することが必要となる場合」、②「JCOG9802 を基に計画される試験において PFS と OS を同時検証することが必要となる場合」という 2 通りの想定で提案法適用の詳細を示す予定である。

## 3. 対象

### 3.1. 対象とする試験：JCOG9802

JCOG 乳がんグループ(研究代表者：高嶋成光、研究事務局：勝俣範之)

「転移性乳がん症例を対象とした CA(シクロフォスファミド・アドリアマイシン)と Docetaxel の投与順位に関する無作為化比較臨床試験」

全登録数：441 例、登録開始日 1999 年 1 月 4 日、登録終了日 2003 年 5 月 31 日

公表論文；

Katsumata, N., Watanabe, T., Minami, H., Aogi, K., Tabei, T., Sano, M., Masuda, N., Andoh, J., Ikeda, T., Shibata, T., 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 (JCOG9802), *Annals of Oncology*, Vol. 20, No. 7, pp. 1210-1215 (2009).

### 3.2. 解析対象集団とデータセット

本研究における解析対象集団は、JCOG9802 の全登録患者 441 例とする(441 例の PFS と OS が計算可能であることは最終解析レポートで確認済みである)。参考として、公表論文の主たる解析対象集団と同一の集団(TTF が計算可能であった 437 例)における指数パラメータも推定する。

国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター(JCOG データセンター/JCOG 運営事務局)にて、最終解析レポート時のデータセット(追跡調査日：2006 年 6 月 5 日)より、安全性のデータを除いた解析用データセットを個人情報を削除した上で受領する。このデータセットには個人情報と連結可能な研究登録番号(JCOG データセンターが割り付けた識別番号)が含まれるが、連結に用いる対応表は含まれない。したがって、本研究に関連する研究者は個人情報にアクセスすることはない。

データの利用については、現在の JCOG 乳がんグループ代表者である岩田広治先生(愛知県がんセンター中央病院)より許諾いただいた。

## 4. 変数の定義

### 4.1. 全生存期間(Overall survival: OS)

JCOG9802 のプロトコル第 7 版にしたがい以下の通りに計算する。ただし、打ち切りは JCOG のデフォルトの定義に従う。

- 登録日を起算日とし、あらゆる原因による「死亡」までの期間

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

JCOG9802 のプロトコル第 7 版にしたがい以下の通りに計算する。ただし、打ち切りは JCOG のデフォルトの定義に従う。

- 登録日を起算日とし、Disease Progression が初めて観察された日、またはあらゆる原因による死亡日、のどちらか早いほうの日までの期間

Disease Progression の定義は以下の通りである。

- 腫瘍縮小効果の総合効果判定が CR の症例では、客観的に明らかな病巣の増大、増悪が認められた場合
- 腫瘍縮小効果の総合効果判定が PR、NC の症例では、計測可能病変については、25%以上の増大が認められた場合、評価可能病変については、客観的に明らかな病巣の増悪が認められた場合
- 腫瘍縮小効果の総合効果判定が PD の症例では、PD の判定がなされた場合
- ただし、腫瘍マーカーのみの増加は、disease progression とみなさない

### 4.3. 増悪後生存期間(Survival post progression: SPP)

増悪と判断された日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間とする。

- 増悪が確認されていない症例の SPP は欠損とする
- 増悪の定義は PFS と同様である。
- 打ち切りの取り扱いは OS と同様である。

## 5. 統計的事項

指数変数のパラメータ(指数パラメータ)は、Fleischer ら<sup>[14]</sup>が考案した「分位点に基づく方法」または「尤度に基づく方法」で推定する。TTP・TDP・SPP の指数パラメータをそれぞれ  $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ 、 $\lambda_3$  とおく。なお、記法は Fleischer らの原著論文に基づく。

### 5.1. 分位点に基づく方法

パラメータ  $\lambda$  の指数分布にしたがう期間(確率変数)の生存期間中央値 med (Median survival time; 以下、MST)は次式で与えられる。

$$\text{med} = \frac{\log 2}{\lambda}$$

PFS 中央値を  $\text{med}_{\text{PFS}}$  とすると、PFS の指数パラメータ  $\lambda_1 + \lambda_2$  は上記の関係式に基づき、

$$\widehat{\lambda_1 + \lambda_2} = \frac{\log 2}{\text{med}_{\text{PFS}}}$$

と推定できる。ここで、SPP 中央値を  $\text{med}_{\text{SPP}}$  とすると、 $\lambda_3$  は、

$$\widehat{\lambda_3} = \frac{\log 2}{\text{med}_{\text{SPP}}}$$

と推定できる。Fleischer らが提案した OS の分布関数を利用することで  $\lambda_1$  は OS 中央値を  $\text{med}_{\text{OS}}$  とすると、以下のように推定できる。

$$\widehat{\lambda_1} = \frac{\widehat{\lambda_1 + \lambda_2} - \widehat{\lambda_3}}{\exp^{-(\widehat{\lambda_1 + \lambda_2})\text{med}_{\text{OS}}} - \exp^{-\widehat{\lambda_3}\text{med}_{\text{OS}}}}$$

## 5.2. 最尤法に基づく方法

PD 後に打ち切りとなった被験者数、PD 後に全死亡に至った被験者数、PD を経ずに全死亡に至った被験者数をそれぞれ  $n_1$  人、 $n_2$  人、 $n_3$  人とする。このとき、全体の被験者数  $N(=n_1 + n_2 + n_3)$  人における SPP の総和を  $w$ 、PFS の総和を  $u$  とする（総和の計算時には欠損例は 0 として扱い、打ち切り例も含めて計算する）。このとき最尤法に基づく指数パラメータ推定を行うと、 $\lambda_1$ 、 $\lambda_2$ 、 $\lambda_3$  の推定値は次式で与えられる。

$$\hat{\lambda}_1 = \frac{n_1 + n_2}{u}, \quad \hat{\lambda}_2 = \frac{n_3}{u}, \quad \hat{\lambda}_3 = \frac{n_2}{w}$$

## 5.3. 適用事例

JCOG9802 の目標被験者数は検出力を各対比較に 90% ずつ、有意水準片側 5% を Bonferroni の方法により各対比較に割り振って（A 群と B 群の比較に 2.5%、A 群と C 群の比較に 2.5%）算出された。したがって本研究においても、各対比較の検出力は 90%、有意水準は片側 2.5% とし、PFS と OS を閉検定の階層手順で検定するために必要な被験者数を提案法で算定する。登録期間は 3 年、追跡期間は 1 年とする。

ただし、OS に関しては優越性検証ではなく、非劣性検証を行う前提の下で被験者数を算定する。非劣性マージンは複数設定して適用事例として最も適切な値を選択して論文に報告する。

### 5.3.1. 仮想シナリオ 1: JCOG9802 で PFS と OS を同時検証することが必要となる場合

JCOG9802 の A 群（AC 6 サイクル後に Docetaxel に switch）と B 群（Docetaxel 6 サイクル後に AC に switch）、及び、A 群と C 群（AC/Docetaxel を交互に合計 6 サイクル実施）の比較において PFS と OS の同時検証を行う試験が計画される事例を想定し、その場合の目標被験者数を算出する。算出された目標被験者数を 147 例（JCOG9802 計画時の 1 群当たりの目標被験者数）と比較する。仮想シナリオ 1 に限り、JCOG9802 の IPD から提案法で算定された被験者数を標本サイズとして re-sampling を行い、検出力が目標値（例えば 90%）に保持されるか否かを確認する。

### 5.3.2. 仮想シナリオ 2: JCOG9802 を基に計画される試験で PFS と OS を同時検証することが必要となる場合

JCOG9802 の公表論文では、3 群比較の中で B 群がもっとも promising なレジメンであることが述べられており、OS を primary endpoint とした次期第 III 相試験で一次治療としての Docetaxel の有用性を再評価すべきと締めくくられている。

仮に JCOG9802 の B 群の一次治療を PFS の延長が期待できるような新薬に置き換えた試験治療と B 群との比較試験において PFS と OS を co-primary とする試験が計画される事例を想定する。B 群において推定される TTP、TDP、SPP のそれぞれに関して適当なハザード比を設定することにより提案法を適用し、従来の被験者数設定法を用いた場合と比較する。



## 6. 倫理的事項

本研究は、「JCOG ポリシーNo.27『データの二次利用・附随研究』」に基づき、附随研究として JCOG9802 のデータを二次利用する。本計画書に記載した範囲を超えてデータ解析が行われることはない。解析に用いるすべてのデータは JCOG データセンターに集積されているものである。本研究は JCOG プロトコル審査委員会の審査・承認を得た後に、本附随研究の研究代表者と研究事務局が所属する研究機関の長の許可を得た上で実施される。倫理審査委員会の承認が必要か否かは研究機関の長の判断に委ねる。

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「JCOG プライバシーポリシー (<http://www.JCOG.jp/>参照)」を遵守し、プライバシー保護に努める。また、研究成果は論文公表の形で一般に公開されるが、公開される情報に個人情報は一切含まれない。

### 6.1. 再同意について

「疫学研究に関する倫理指針」の「第 3 (2) 観察研究を行う場合 [2]-イ 既存資料等のみを用いる観察研究の場合」における記載「研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない」によると、本附随研究に再同意は必要でない。研究代表者と研究事務局が所属する研究機関の長による研究実施の許可を得た後に、本試験の概要は参加施設の規定に則り公開されるため、上記指針の「第 3 (2) [2]イ」における「当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならない」という記載にも合致する。なお、本試験の概要は下記の JCOG ホームページにおける試験一覧に公開する。

#### JCOG ホームページ 試験一覧 URL

<http://www.jcog.jp/basic/clinicaltrial/index.html>

### 6.2. 研究対象者に対する予測される危険や不利益

本研究による研究対象者への不利益は生じない。適切なプライバシー保護の下、データが管理されるため予測される危険はない。

### 6.3. 被験者の福利に対する配慮と科学性及び社会的利益の比較

本研究は既に終了した臨床試験のデータに対し、仮想的な状況下で探索的な検討を行うため、被験者の福利に影響はない。一方、本研究によって提案される目標被験者数算定法の適用事例が明確化されることにより、PFS と OS を co-primary endpoint とする試験の計画時に提案法を一案として検討する試験統計家が算定手順をより正確に理解することが可能となる。また、本研究を基に従来法より適切な被験者数で試験が遂行されれば、被験者数および試験期間の削減に寄与する可能性がある。

#### 【ver1.2 追記】

当初、本研究で推定したパラメータは、提案法の適用事例を示す上で、以下の目的に使用される予定であった。

- ・ 提案法による被験者数算定
- ・ 提案法により算定された被験者数が統計学的に適切な精度を有するか否かを確認する目的で実施する乱数実験に用いる擬似的なデータを構成する乱数の生成

しかし、後者の目的として挙げた「統計学的に適切な精度を有するか否か」は、乱数に基づく擬似データセットではなく、より現実的で説得力のある JCOG9802 の実データを用いても確認できるため、実データを用いて探索的に検討するよう、研究実施計画書を改訂 (ver1.1→ver1.2) した。

この変更に伴っても被験者の個人情報が用いられることはなく、かつ、結果を公表する際に IPD が要約されない形で直接公開されることはないため、被験者の福利に影響はない。

### 6.4. 他の研究への利用の可能性

本研究では、公表論文で公開されていない JCOG9802 試験の増悪後生存期間 (SPP) の中央値が公開される。まず、個別の臨床試験について SPP の要約指標が公表論文で報告されるケースは稀であるため、SPP を検討内容に含める他の研究 (医学研究および統計学の理論研究) に公表論文の要約指標が引用を通して利用される可能性がある。また、本研究で提案する症例数算定法の改良または拡張を意図した研究における性能比較に利用される可能性がある。いずれの場合も、個人情報が他の研究に利用されることはない。

### 6.5. 起こり得る利害の衝突

本研究によって利害の衝突は生じない。

#### 6.6. 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。なお、以下は JCOG における規定であり、本研究のみに限ると、1)の役割を担う研究者が改めて本研究に参与する予定はなく、また、2)のうち「グループ代表者」「グループ事務局」の役割を担う該当者は存在しない。

- 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。

#### 7. 特記事項

なし

## 8. 研究組織

### 8.1. 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。

- 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-16 主任研究者: 福田治彦(国立がん研究センター多施設臨床試験支援センター)  
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」
- 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

### 8.2. JCOG 代表者

飛内賢正                      国立がん研究センター中央病院

### 8.3. 研究代表者

柴田大朗                      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 丁目 1 番 1 号  
TEL: 03-3542-2511 (内線 2409)  
FAX: 03-3542-3374  
E-mail: tarshiba@ncc.go.jp

### 8.4. 研究事務局、プロトコール作成、統計・解析担当

野村尚吾                      国立がん研究センター 研究支援センター  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1  
TEL: 04-7133-6956  
FAX: 04-7134-6860  
E-mail: shnomura@east.ncc.go.jp

## 9. 研究結果の発表

本研究の結果は、生物統計の専門雑誌に論文として報告する。

## 10. 参考文献

- [1] 厚生省医薬安全局審査管理課長: 臨床試験のための統計的原則 ICH-E9.
- [2] Fleming, T., Rothmann, M. and Lu, H.: Issues in using progression-free survival when evaluating oncology products, *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 27, No. 17, pp. 2874-2880 (2009).
- [3] Burzykowski, T., Molenberghs, G., Buyse, M., Geys, H. and Renard, D.: Validation of surrogate end points in multiple randomized clinical trials with failure time end points, *Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)*, Vol. 50, No. 4, pp. 405-422 (2001).
- [4] Buyse, M., Burzykowski, T., Carroll, K., Michiels, S., Sargent, D., Miller, L., Elfring, G., Pignon, J. and Piedbois, P.: Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer, *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 25, No. 33, pp. 5218-5224 (2007).
- [5] Miles, D., Chan, A., Dirix, L., Cortés, J., Pivot, X., Tomczak, P., Delozier, T., Sohn, J., Provencher, L., Puglisi, F., et al.: Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer, *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 28, No. 20, p. 3239 (2010).
- [6] Robert, N., Díeras, V., Glaspy, J., Brufsky, A., Bondarenko, I., Lipatov, O., Perez, E., Yardley, D., Chan, S., Zhou, X., et al.: RIBBON-1: Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer, *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 29, No. 10, pp. 1252-1260 (2011).
- [7] Miller, V., Hirsh, V., Cadranet, J., Chen, Y., Park, K., Kim, S., Zhou, C., Su, W., Wang, M., Sun, Y., et al.: Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial, *The Lancet Oncology*, Vol. 13, pp. 528-538 (2012).
- [8] Ocana, A., Amir, E., Vera, F., Eisenhauer, E. and Tannock, I.: Addition of bevacizumab to chemotherapy for treatment of solid tumors: Similar Results But Different Conclusions., *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 29, No. 3, pp. 254-256 (2011).
- [9] Saad, E. and Buyse, M.: Overall survival: patient outcome, therapeutic objective, clinical trial end point, or public health measure?, *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 30, No. 15, pp. 1750-1754 (2012).
- [10] Hayashi, H., Okamoto, I., Morita, S., Taguri, M. and Nakagawa, K.: Postprogression survival for first-line chemotherapy of patients with advanced non-small-cell lung cancer, *Annals of Oncology*, Vol. 23, No. 6, pp. 1537-1541 (2011).
- [11] Broglio, K. and Berry, D.: Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival, *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 101, No. 23, pp. 1642-1649 (2009).
- [12] O'Shaughnessy, J., Schwartzberg, L., Danso, M., Rugo, H., Miller, K., Yardley, D., Carlson, R., Finn, R., Charpentier, E. and Freese, M.: A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple-negative breast cancer (TNBC), *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 29, No. S, p. 1007 (2011).
- [13] Hoff, P., Hochhaus, A., Pestalozzi, B., Tebbutt, N., Li, J., Kim, T., Koynov, K., Kurteva, G., Pintér, T., Cheng, Y., et al.: Cediranib plus FOLFOX/CAPOX versus placebo plus FOLFOX/CAPOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: A randomized, double-blind, phase III study (HORIZON II), *Journal of Clinical Oncology* (2012).
- [14] Fleischer, F., Gaschler-Markefski, B. and Bluhmki, E.: A statistical model for the dependence between progression-free survival and overall survival, *Statistics in Medicine*, Vol. 28, No. 21, pp. 2669-2686 (2009).