

JCOG1705A

JCOG0212 および JCOG0404 登録患者の代表性および JCOG0404 の結果の 一般化可能性に関する研究実施計画書 ver. 1.1

A study to evaluate the representativeness and generalizability
of patients enrolled in JCOG0212 and JCOG0404 compared with those in clinical
practice

– An ancillary study of JCOG0212 and JCOG0404 –

研究代表者: 福田 治彦

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG データセンター
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線 2301)

FAX: 03-3542-3374

E-mail: hrfukuda@ncc.go.jp

研究事務局(主): 北原 英晃

順天堂大学医学附属練馬病院 血液内科
〒177-8521 東京都練馬区高野台 3-1-10

TEL: 03-5923-3111(内線 6062)

FAX: 03-5923-3197

E-mail: hkitaha@juntendo.ac.jp

研究事務局(副): 宮本 憲一

国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL: 04-7133-1111(内線 92021)

FAX: 04-7130-0190

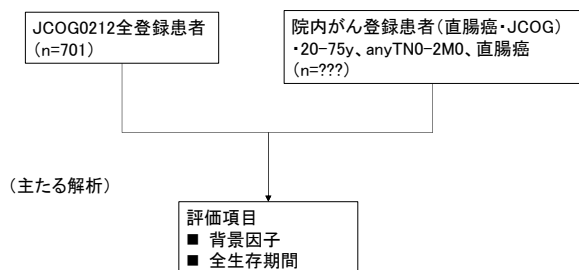
E-mail: kenmiyam@east.ncc.go.jp

0. 概要

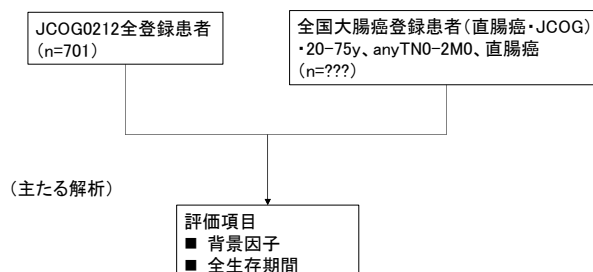
0.1. シェーマ

1) 臨床試験登録患者の代表性の検討(JCOG0212)

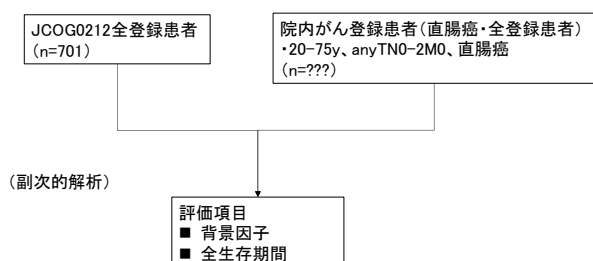
a) JCOG0212 登録患者と院内がん登録患者(JCOG 参加施設のみ)の比較



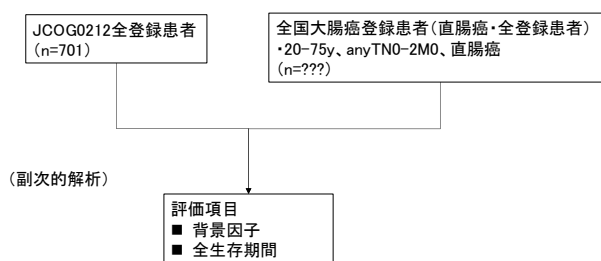
b) JCOG0212 患者と全国大腸癌登録患者(JCOG 参加施設のみ)の比較



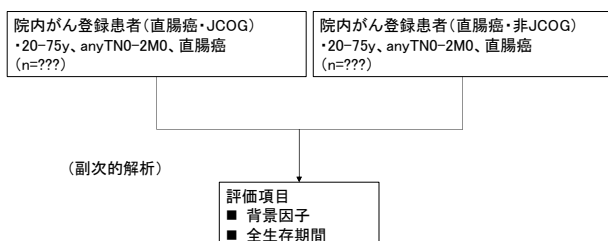
c) JCOG0212 登録患者と院内がん登録患者(全登録患者)の比較



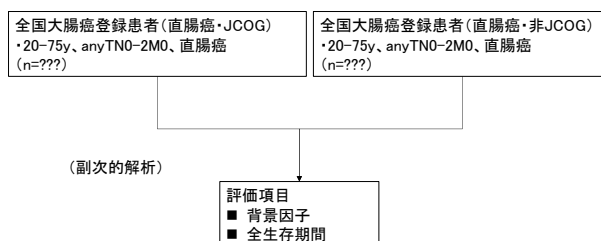
d) JCOG0212 登録患者と全国大腸癌登録患者(全登録患者)の比較



e) 院内がん登録患者(直腸癌・JCOG)と院内がん登録患者(直腸癌・非 JCOG)の比較

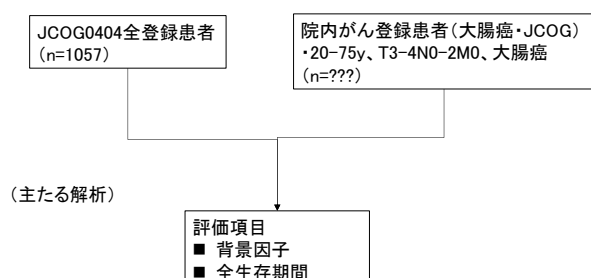


f) 全国大腸癌登録患者(直腸癌・JCOG)と全国大腸癌登録患者(直腸癌・非 JCOG)の比較

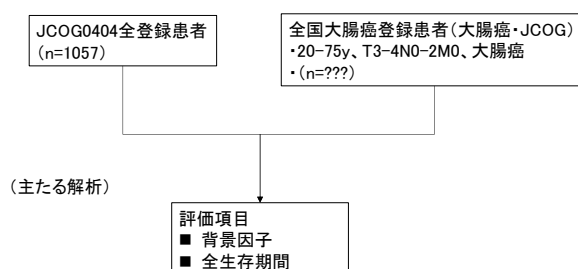


2) 臨床試験登録患者の代表性の検討(JCOG0404)

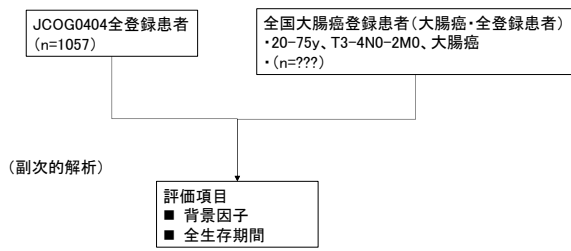
a) JCOG0404 登録患者と院内がん登録患者(JCOG 参加施設のみ)の比較



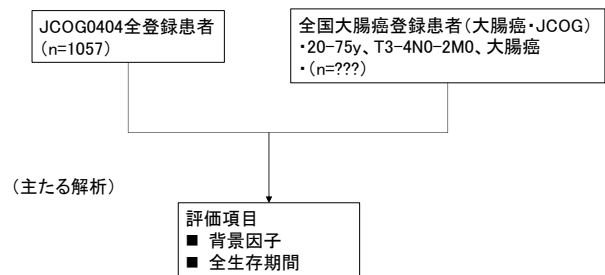
b) JCOG0404 患者と全国大腸癌登録患者(JCOG 参加施設のみ)の比較



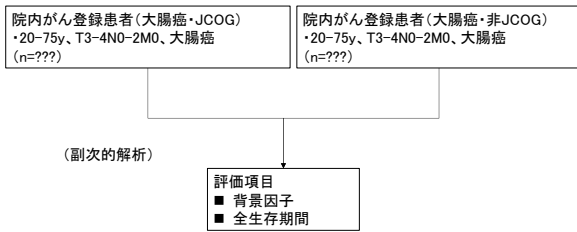
c) JCOG0404 登録患者と院内がん登録患者(全登録患者)の比較



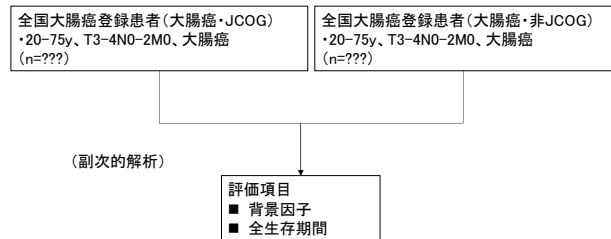
d) JCOG00404 登録患者と全国大腸癌登録患者(全登録患者)の比較



e) 院内がん登録患者(大腸癌・JCOG)と院内がん登録患者(大腸癌・非JCOG)の比較

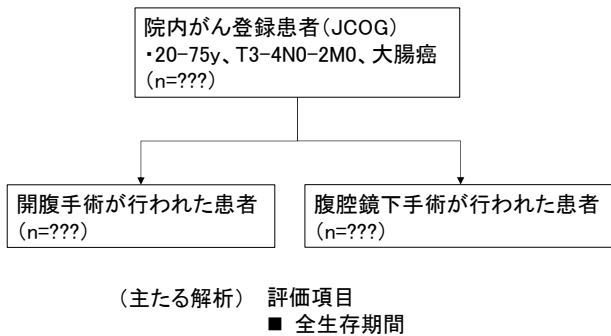


f) 全国大腸癌登録患者(大腸癌・JCOG)と全国大腸癌登録患者(大腸癌・非JCOG)の比較

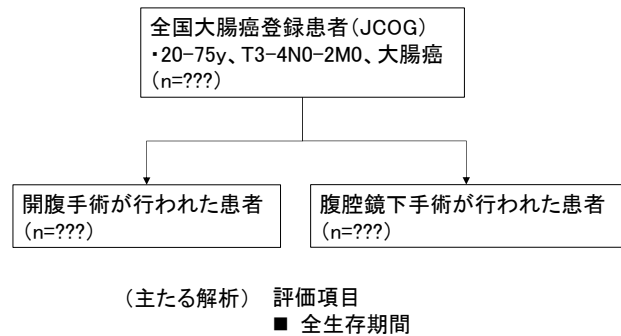


3) JCOG0404 結果の一般化可能性の検討

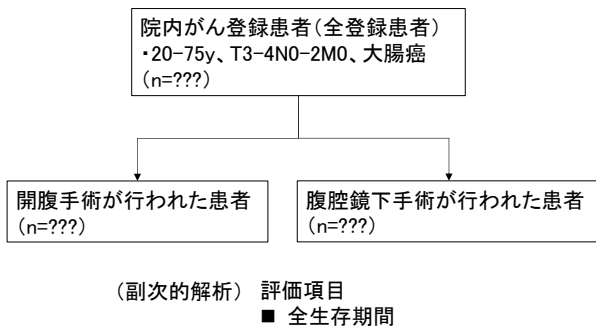
a) 院内がん登録患者(JCOG 参加施設のみ)を対象とした一般化可能性の検討



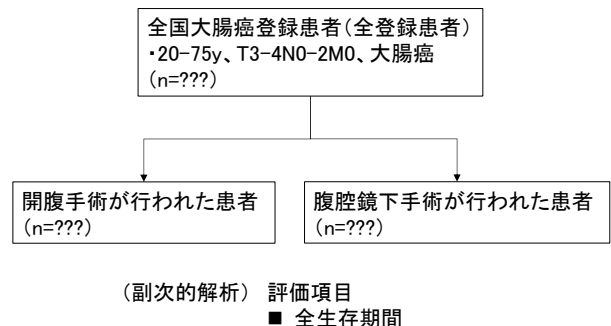
b) 全国大腸癌登録患者(JCOG 参加施設のみ)を対象とした一般化可能性の検討



c) 院内がん登録患者(全登録患者)を対象とした一般化可能性の検討

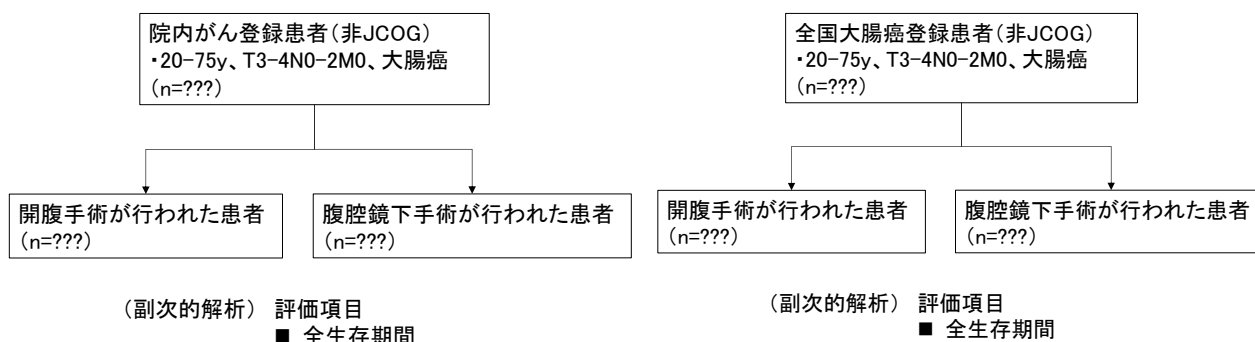


d) 全国大腸癌登録患者(全登録患者)を対象とした一般化可能性の検討



e) 院内がん登録患者(非 JCOG)を対象とした一般化可能性の検討

f) 全国大腸癌登録患者(非 JCOG)を対象とした一般化可能性の検討



0.2. 目的

0.2.1. 臨床試験登録患者の代表性の検討

- JCOG0212「臨床病期 II、III の下部直腸癌に対する神経温存 D3 郭清術の意義に関するランダム化比較試験」の全登録患者と、JCOG 大腸がんグループ参加施設から院内がん登録/全国大腸癌登録に登録された患者の背景因子や予後を比較することにより、JCOG0212 に登録された患者が日常診療を受けた患者を代表する集団かどうかを評価する。
- JCOG0404「進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験」の全登録患者と、JCOG 大腸がんグループ参加施設から院内がん登録/全国大腸癌登録に登録された患者の背景因子や予後を比較することにより、JCOG0404 に登録された患者が日常診療を受けた患者を代表する集団かどうかを評価する。

0.2.2. JCOG0404 の結果の一般化可能性の検討

- JCOG0404 の結果の日常診療への一般化可能性を評価する。
JCOG 大腸がんグループ参加施設から院内がん登録/全国大腸癌登録に登録された患者を対象として開腹手術を受けた患者と腹腔鏡下手術を受けた患者の予後の違いが、JCOG0404 の結果(ほぼ同等)と同様であるかどうかを検討する。
Primary endpoint: 全生存期間、背景因子

0.3. 対象

- 対象となる臨床試験:
 - JCOG0212「臨床病期 II、III の下部直腸癌に対する神経温存 D3 郭清術の意義に関するランダム化比較試験」
 - JCOG0404「進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験」
- 対象となる患者:
 - 臨床試験登録患者の代表性の検討
以下の 1)-10)を対象とする。
 - JCOG0212 の全登録患者
 - JCOG0404 の全登録患者
 - 2007 年から 2008 年に院内がん登録システムに登録された 20-75 歳、N0-2M0(stage II-III)初発直腸癌患者のうち、JCOG 大腸がんグループ参加施設で診療を受けた患者(以下、院内がん登録患者(直腸癌・JCOG))
 - 2007 年から 2008 年に院内がん登録システムに登録された 20-75 歳、N0-2M0(stage II-III)初発直腸癌患者のうち、JCOG 大腸がんグループ非参加施設で診療を受けた患者(以下、院内がん登録患者(直腸癌・非 JCOG))
 - 2007 年から 2008 年に院内がん登録システムに登録された 20-75 歳、T3 および T4 の初発大腸癌患者のうち、JCOG 大腸がんグループ参加施設で診療を受けた患者(以下、院内がん登録患者(大腸癌・JCOG))

- 6) 2007年から2008年に院内がん登録システムに登録された20-75歳、T3およびT4の初発大腸癌患者のうち、JCOG大腸がんグループ非参加施設で診療を受けた患者(以下、院内がん登録患者(大腸癌・非JCOG))
- 7) 2003年から2010年(JCOG0212登録期間)に全国大腸癌登録システムに登録された20-75歳、N0-2M0(stage II-III)初発直腸癌患者のうちJCOG大腸がんグループ参加施設で診療を受けた患者(以下、全国大腸癌登録患者(直腸癌・JCOG))
- 8) 2003年から2010年(JCOG0212登録期間)に全国大腸癌登録システムに登録された20-75歳、N0-2M0(stage II-III)初発直腸癌患者のうちJCOG大腸がんグループ非参加施設で診療を受けた患者(以下、全国大腸癌登録患者(直腸癌・非JCOG))
- 9) 2004年から2009年(JCOG0404登録期間)に全国大腸癌登録システムに登録された20-75歳、T3およびT4の初発大腸癌患者のうちJCOG大腸がんグループ参加施設で診療を受けた患者(以下、全国大腸癌登録患者(大腸癌・JCOG))
- 10) 2004年から2009年(JCOG0404登録期間)に全国大腸癌登録システムに登録された20-75歳、T3およびT4の初発大腸癌患者のうちJCOG大腸がんグループ非参加施設で診療を受けた患者(以下、全国大腸癌登録患者(大腸癌・非JCOG))

➤ JCOG0404の結果の一般化可能性の検討

以下の1)-3)を対象とする。

- 1) JCOG0404の全登録患者
- 2) 2007年から2008年に院内がん登録システムに登録された20-75歳、T3およびT4の初発大腸癌患者
- 3) 2004年から2009年(JCOG0404登録期間)に全国大腸癌登録システムに登録された20-75歳、T3およびT4の初発大腸癌患者

0.4. 方法

0.4.1. 臨床試験登録患者の代表性の検討

- a. JCOG0212登録患者と院内がん登録患者(直腸癌・JCOG)の背景因子、全生存期間(OS)を比較する。両者のOSの比較では探索的に年齢、性別、術前TNM病期、原発部位によるサブグループ解析を行う。さらに参考としてJCOG0212登録患者と院内がん登録患者全体、および院内がん登録患者(直腸癌・JCOG)と院内がん登録患者(直腸癌・非JCOG)の背景因子とOSの比較も行う。
- b. JCOG0404登録患者と院内がん登録患者(大腸癌・JCOG)の背景因子、OSを比較する。両者のOSの比較では探索的に年齢、性別、PS、BMI、術前TNM病期、原発部位、腫瘍最大径によるサブグループ解析を行う。さらに参考としてJCOG0404登録患者と院内がん登録患者全体、および院内がん登録患者(大腸癌・JCOG)と院内がん登録患者(大腸癌・非JCOG)の背景因子とOSの比較も行う。
- c. JCOG0212登録患者と全国大腸癌登録患者(直腸癌・JCOG)の背景因子、OSを比較する。両者のOSの比較では探索的に年齢、性別、術前TNM病期、原発部位によるサブグループ解析を行う。さらに参考としてJCOG0212登録患者と大腸癌研究会登録患者全体、および大腸癌研究会登録患者(直腸癌・JCOG)と大腸癌研究会登録患者(直腸癌・非JCOG)の背景因子とOSの比較も行う。
- d. JCOG0404登録患者と全国大腸癌登録患者(大腸癌・JCOG)の背景因子、OSを比較する。両者のOSの比較では探索的に年齢、性別、PS、BMI、術前TNM病期、原発部位、腫瘍最大径によるサブグループ解析を行う。さらに参考としてJCOG0404登録患者と大腸癌研究会登録患者全体、および大腸癌研究会登録患者(大腸癌・JCOG)と大腸癌研究会登録患者(大腸癌・非JCOG)の背景因子とOSの比較も行う。

0.4.2. JCOG0404の結果の一般化可能性の検討

- a. 院内がん登録患者(JCOG/全体)の20-75歳、T3およびT4の初発大腸癌患者に関しては初回治療として開腹手術を受けた患者と腹腔鏡下手術を受けた患者のOSを比較する。単変量解析と共に、患者の背景因子を調整した解析によりOSを比較する。
- b. 全国大腸癌登録患者(JCOG/全体)の20-75歳、T3およびT4の初発大腸癌患者に関しては初回治療として開腹手術を受けた患者と腹腔鏡下手術を受けた患者のOSを比較する。単変量解析と共に、患者の背景因子を調整した解析によりOSを比較する。

0.5. 研究期間

研究期間:2017年8月~2019年2月

0.6. 問い合わせ先

研究事務局(主):北原 英晃

順天堂大学医学附属練馬病院 血液内科

〒177-8521 東京都練馬区高野台 3-1-10

TEL:03-5923-3111(内線 6062)

FAX:03-5923-3197

E-mail:hkitaha@juntendo.ac.jp

研究事務局(副):宮本 憲一

国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL:04-7133-1111(内線 92021)

FAX:04-7130-0190

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

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	4
0.3. 対象	4
0.4. 方法	5
0.5. 研究期間	6
0.6. 問い合わせ先	6
1. 目的	9
1.1. 臨床試験登録患者の代表性	9
1.2. JCOG0404 結果の一般化可能性	9
2. 背景	9
2.1. 臨床試験登録患者の代表性	9
2.2. 臨床試験結果の一般化可能性	10
2.3. JCOG0212「臨床病期 II、III の下部直腸癌に対する神経温存 D3 郭清術の意義に関するランダム化比較試験」	11
2.4. JCOG0404「進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験」	11
2.5. 院内がん登録	12
2.6. 全国大腸癌登録	12
2.7. 対象集団選択の根拠	12
2.8. 研究デザイン	13
2.9. 本附随研究の意義	14
2.10. 本附随研究の制約 (LIMITATIONS)	15
2.11. 予想される利益および不利益	15
3. 本附随研究の対象	16
3.1. 対象試験	16
3.2. 対象とするデータベース	18
3.3. 解析対象集団とデータセット	18
4. 方法	19
4.1. 解析実施施設	19
4.2. 予定研究期間	19
4.3. JCOG0212、JCOG0404 の CRF から抽出する項目	19
4.4. 院内がん登録データから抽出する項目	19
4.5. 全国大腸癌登録データから抽出する項目	19
5. エンドポイント	19
6. 統計的事項	20
6.1. JCOG0212 登録患者の代表性評価	20
6.2. JCOG0404 登録患者の代表性評価	21
6.3. JCOG0404 の結果の一般化可能性の検討	21
7. 倫理的事項	25
7.1. 患者の保護	25
7.2. 個人情報の保護と患者識別	26
7.3. 本附随研究で得られた情報の利用について	26

7.4.	医療機関の倫理審査について.....	26
7.5.	JCOG 研究に関わる者の利益相反 (COI) の管理について.....	26
8.	特記事項.....	26
9.	研究組織.....	27
9.1.	本附随研究の主たる研究班(資金源)	27
9.2.	JCOG (JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	27
9.3.	JCOG 代表者.....	27
9.4.	研究代表者.....	27
9.5.	研究事務局(主)	27
9.6.	研究事務局(副)	27
9.7.	解析担当.....	27
9.8.	JCOG プロトコール審査委員会	27
9.9.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	28
9.10.	データセンター/運営事務局.....	28
9.11.	プロトコール作成.....	28
10.	研究結果の発表.....	28
11.	参考文献.....	29

1. 目的

1.1. 臨床試験登録患者の代表性

- 1) JCOG0212「臨床病期 II、III の下部直腸癌に対する神経温存 D3 郭清術の意義に関するランダム化比較試験」の全登録患者と院内がん登録/全国大腸癌登録に登録された患者の背景因子や予後を比較することにより、JCOG0212 に登録された患者が日常診療を受ける患者を代表する集団かどうかを評価する。
- 2) JCOG0404「進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験」の全登録患者と院内がん登録/全国大腸癌登録に登録された患者の背景因子や予後を比較することにより、JCOG0404 に登録された患者が日常診療を受ける患者を代表する集団かどうかを評価する。

1.2. JCOG0404 結果の一般化可能性

- 1) JCOG0404 の結果の日常診療への一般化可能性を評価する。

2. 背景

2.1. 臨床試験登録患者の代表性

1990 年代からの「根拠に基づく医療(Evidence-based Medicine: EBM)」の普及以降、今日、主に各疾患領域の学会が作成する診療ガイドラインには、臨床試験の結果を優先的に採用して作成されることが一般的になっている。すなわち、日常診療においては、多くの患者が臨床試験の結果に基づく医学的意思決定の下で診療を受けていると言える。しかし、臨床試験には、試験ごとに設定される患者選択規準を満たす患者のみが登録され、登録患者の安全性確保や有効性評価の妥当性(内的妥当性)の観点から、高齢患者や、特定の併存症や臓器障害を有する高リスク患者は除外されるのが一般的である。そのため、そうして選択された全身状態の良い患者を対象にした臨床試験の結果を、日常診療を受ける患者全体に適用することが妥当かどうか(臨床試験結果の一般化可能性: 外的妥当性)は通常は不明であり、本来であれば、すべての臨床試験において結果の一般化可能性が吟味されるべきである。

結果の一般化可能性/外的妥当性の吟味においては、試験の登録患者のサブグループ間でのアウトカムの均質性や dose response を見る方法(例: 年齢層によらず生存期間における新治療による上乗せ効果が一定である時、結果の一般化可能性は高いと判断する等)や、試験の登録患者と、別の患者集団とを比較する方法がある。後者では、対象集団として臨床試験登録患者と日常診療の患者のベースライン情報の分布(背景因子)やアウトカム(生存期間等の予後)の一致不一致から判断される「代表性(臨床試験登録患者の代表性)」が検討される。

しかし、個々の臨床試験の結果の一般化可能性を検討することは、そもそも臨床試験に登録されなかった患者は研究対象ではないことから一般に容易ではなく、常に行われるとは限らない。臨床試験の附随研究として試験非登録患者を対象とする前向き・後向きの観察研究を行うか、なんらかの疾患登録データベースを利用する必要がある。

米国の Joseph らは 1987 年から 2011 年までに米国 Southwest Oncology Group (SWOG) で行われた臨床試験に登録された患者と米国の疾患登録制度である the Surveillance, Epidemiology, and End Results program (SEER) のデータベースに登録された患者の背景因子および全生存期間を比較することにより、臨床試験登録患者の代表性および臨床試験結果の一般化可能性について報告した¹。SWOG の未治療がん患者を対象とした 21 のランダム化第 III 相試験に登録された患者のうち、標準治療群に割り付けられた患者(5,190 人)が臨床試験に参加した患者集団として用いられた。21 の臨床試験は「予後良好ながん種に対する臨床試験(2 年生存割合が 50%以上)」と「予後不良ながん種に対する臨床試験(2 年生存割合が 50%未満)」に大別された。比較対照の日常診療の患者としては、SWOG の臨床試験が行われたのと同ほ同時期に診断され、SEER に登録された患者(69,187 人)が選択された。このようにして選択された患者の全生存期間の比較の結果は以下のようにまとめられた。

- 11 の予後良好ながん種に対する臨床試験すべてで、臨床試験登録患者と SEER の登録患者の全生存期間に差は認められなかった。
- 10 の予後不良ながん種に対する臨床試験のうち 9 つの試験で、臨床試験登録患者の全生存期間は SEER の登録患者の全生存期間に比して良好であった($P < 0.001$)。
- 臨床試験に登録された患者と SEER に登録された患者の全生存期間のハザード関数を比較した結果、臨床試験登録患者が SEER の登録患者より生存に関して優れているのは、予後良好ながん種、予後

不良ながん種のいずれにおいても最初の1年間だけであり、その後は両者に差はなかった。

以上の結果から、臨床試験登録患者は日常診療の患者をある程度代表していると考えることが可能であり、臨床試験におけるプロトコル治療の有効性も日常診療の患者に適用できるかもしれないと Joseph らは結論した。ただし、この研究では、SEER の登録患者がどのような治療を受けたのかが明らかでないこと、SEER の登録患者が日常診療の患者全体を代表する患者かどうか不明であること、など結果の解釈には注意が必要である。

一方、英国の Martin らは文献レビュー(literature review)により、心疾患領域、精神疾患領域、がん領域に関する52の臨床試験に登録された患者の日常診療の患者に対する代表性および試験結果の一般化可能性の検討結果を報告した。このレビューでは以下の2つの方法で臨床試験登録患者と日常診療で治療される患者を比較した²。

- A) 臨床試験登録患者と日常診療の患者の患者背景を比較する。
- B) 日常診療の患者のうち、どの程度の患者が臨床試験の適格規準を満たすかを評価する。

このレビューにおけるがん領域の臨床試験と日常診療の患者の比較から以下のことが報告された。

- A) の検討において、日常診療を受ける患者は臨床試験登録患者と比較して高齢で、女性が多く、PS が不良で、予後不良因子を多く有する傾向がある。
- B) の検討において、日常診療を受けた患者の50%以上が臨床試験の患者選択規準を満たさなかった。

がん領域の臨床試験において認められた、臨床試験に登録される患者と日常診療を受ける患者とのこのような相違は、心疾患領域、精神疾患領域の臨床試験に関しても同様に認められ、これらの3領域の臨床試験登録患者は日常診療を受ける患者に対する代表性は高くないと Martin らは結論している。

このように、臨床試験登録患者の患者全体に対する代表性については上記の Joseph や Martin らの報告を含め海外では多数の報告があるものの³⁻⁹、その見解は定まっていない。また、米国の SEER のような疾患横断的な患者登録システムを有さない本邦においては、臨床試験登録患者の代表性や臨床試験結果の一般化可能性に関する検討は定着しておらず報告はほとんどない。

2.2. 臨床試験結果の一般化可能性

2.1. に示した臨床試験登録患者の代表性や試験結果の一般化可能性に関する報告は化学療法の臨床試験を対象としたものが多いが、手術手技に関する報告も存在する。

北米と欧州で行われた大腸癌に対する初回治療としての開腹手術と腹腔鏡下手術に関するランダム化第 III 相試験¹⁰⁻¹¹の結果、腹腔鏡下手術の開腹手術に対する非劣性が検証され、これらの試験結果は、大腸癌の初回手術として腹腔鏡下手術が日常診療においても広く行われるようになってきた現状を後押しするものとなっている。これら両試験の腹腔鏡下手術の開腹手術に対する OS のハザード比はそれぞれ 0.91(95%CI: 0.68-1.21)と 1.05(95%CI: 0.82-1.35)であり、治療後の予後はほぼ同等と考えられている。

がん登録データベースを用いた検討では、英国の Askari らによる、2001 年から 2011 年までの間に英国がん登録データベースである Hospital Episode Statistics(HES)に登録された開腹手術または腹腔鏡下手術を受けた患者(N=141,682)を対象に両者の OS を比較した報告がある¹²。141,682 人のうち 29,550 人に腹腔鏡下手術が行われており、残りは開腹手術が行われていた。背景因子に関しては、開腹手術が行われた患者と腹腔鏡下手術が行われた患者の年齢分布は同様であったが、腹腔鏡下手術が行われた患者に女性が多い傾向があった。術後補助化学療法施行割合は腹腔鏡下手術を受けた患者では開腹手術を受けた患者よりも高かった。HES のデータベースでは病期が収集されていないため、開腹手術を受けた患者と腹腔鏡下手術を受けた患者の病期の比較はなされていない。予後の比較では腹腔鏡下手術を受けた患者は開腹手術を受けた患者よりも OS が有意に優れていた(HR=0.81, 95%CI: 0.79-0.83)。この腹腔鏡下手術を受けた患者が開腹手術を受けた患者よりも OS が優れる傾向はすべての年齢層で認められた。さらに、年代別のサブグループ解析では、直近の2年間である2010年から2011年に登録された31,567人の患者では、55.1%(n=17,390)に開腹手術、44.9%(n=14,177)に腹腔鏡下手術が行われており、全体と同様に腹腔鏡下手術を受けた患者の OS は開腹手術を受けた患者よりも優れていた(HR=0.74)。腹腔鏡下手術を受けた患者の OS が優れていた理由として、術後の回復が早い腹腔鏡下手術では長期生存に影響する術後補助化学療法がより多く行われていることによる可能性が論文中で考察されている。

このように、臨床試験では腹腔鏡下手術は開腹手術とほぼ同等、HES に登録された患者では腹腔鏡下手術が優れているという、異なる結果が得られたことから、Askari らは、これまでの腹腔鏡下手術と開腹手術の

比較試験の結果の一般化可能性は高くなく、大腸癌の初回治療としての手術は腹腔鏡下手術のほうが好ましい可能性がある結論している。

しかし、この研究で使用された HES では前述のとおり患者の病期が収集されていないため両者の比較可能性が不明であり、腹腔鏡下手術の開発が早期の病期のがんで先行して行われてきたために早期の病期の患者で腹腔鏡下手術が多く行われている可能性が高く、病期を考慮せずに腹腔鏡下手術の方が有効性で優るという結論には疑問があり、この研究結果に基づいて比較試験の結果の一般化可能性は高くないと結論することも妥当ではないと思われる。また、開腹手術が行われた患者の 5 年 OS が 60%程度、腹腔鏡下手術が行われた患者の 5 年 OS が 70%程度と、後述する本邦の臨床試験や全国大腸癌登録のデータと比較して低く、仮に HES 研究の結論が正しいものであっても、それが本邦でも再現されるかどうかは不明である。

以上より、本邦における臨床試験結果の一般化可能性を検討するためには、本邦で行われた臨床試験を用いて検討する必要がある。本附随研究では JCOG 試験のうち、2.7.1.に示す理由に基づき、手術手技をプロトコール治療とする第 III 相試験である JCOG0212 と JCOG0404 のデータを臨床試験登録患者のデータとして用いることとし、上述の Askari の報告に準じて、本邦のがん登録データベースのデータと比較することとした。

2.3. JCOG0212「臨床病期 II、III の下部直腸癌に対する神経温存 D3 郭清術の意義に関するランダム化比較試験」

JCOG0212 は術前に骨盤側方リンパ節転移が認められない臨床病期 II/III 期の直腸癌患者を対象として、本邦の標準術式である自律神経温存 D3 郭清術(神経温存 D3 郭清)に対する国際標準術式である mesorectal excision (ME 単独)の無再発生存期間に関する非劣性を検証するために行われた多施設共同ランダム化第 III 相試験である¹³。JCOG0212 には 2003 年 6 月から 2010 年 8 月までの間に神経温存 D3 郭清群(n=351)と ME 単独群(n=350)併せて全 701 例が登録され、2016 年 5 月に主たる解析が行われた。

登録期間中の 2008 年度前期のモニタリングレポートにて、全登録例の 5 年無再発生存割合は 75%と当初の想定よりも良好な成績が推定されたことから、イベント数不足による検出力の低下が懸念された。このため ver. 1.6 プロトコール改訂により登録患者数が当初の 600 例から上方修正されて 700 例に変更された。

2016 年 5 月に行われた主たる解析における無再発生存期間の HR は 1.07 (90.87%CI: 0.84-1.36, p=0.055) であり、ME 単独群の神経温存 D3 郭清群に対する非劣性は検証されなかった。神経温存 D3 郭清群の 5 年無再発生存割合は 73.4% (95%CI: 68.5-77.7%)、ME 単独群の 5 年無再発生存割合は 73.3% (68.3-77.6%) であり、試験開始時の期待 5 年無再発生存割合である 70%に比較して高かった。5 年 OS は、神経温存 D3 郭清群で 92.6% (89.3-94.9%)、ME 単独群で 90.2% (86.5-92.9%) であり、5 年局所無再発生存割合は、神経温存 D3 郭清群で 87.7% (83.8-90.7%)、ME 単独群で 82.4% (78.0-86.1%) と、それぞれわずかに神経温存 D3 郭清群で高かった。

試験デザインとして両群併せて 246 イベントの発生を期待していたものの、主たる解析の時点で観察されたイベント発生数は 202 と少なく、このために primary endpoint である無再発生存期間における非劣性が検証されなかった可能性も考慮されたが、前述のように 5 年 OS や 5 年局所無再発生存割合において神経温存 D3 群が優れている傾向が認められたことから、神経温存 D3 郭清が今後も本邦の標準術式であると結論された。

2.4. JCOG0404「進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験」

JCOG0404 は初発 T3 および T4 (他臓器浸潤を除く)の大腸癌患者を対象とし、標準術式である開腹手術に対する腹腔鏡下手術の全生存期間に関する非劣性を検証するために行われた多施設共同ランダム化第 III 相試験である¹⁴。JCOG0404 には 2004 年 10 月から 2009 年 3 月までの間に開腹手術群(n=528)と腹腔鏡下手術群(n=529)併せて全 1,057 例が登録され、2014 年 9 月に最終解析が行われた。

試験開始時点では、開腹手術群における期待 5 年生存割合は 75%と予想されていたものの、第 1 回中間解析にてイベント発生数が少ないことが予想されたため、2008 年 3 月発効の第 2 回プロトコール改訂により開腹手術群の期待 5 年生存割合を 82%に上方修正し、予定登録数が 818 例から 1,050 例に変更された。しかし、期待 5 年生存割合の再設定にもかかわらず、最終解析時の開腹手術群の 5 年生存割合は 90.4% (95%CI: 87.5-92.6%)、腹腔鏡下手術群の 5 年生存割合は 91.8% (95%CI: 89.1-93.8%) と期待を大きく上回り、予想されたほどのイベントが観察されなかった。主たる解析における OS の HR は 1.056 (90%CI: 0.790-1.413, p=0.073) であり、結果として腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対する非劣性は検証されなかった。

しかし、両群とも 90%以上の極めて高い 5 年生存割合が得られたこと、非劣性が検証されなかった原因が予想を上回る良好な予後に伴うイベント不足であると考えられたことから、JCOG 大腸がんグループは試験治療である「腹腔鏡下手術は開腹手術に並ぶ標準治療のオプションである」と結論した。

2.5. 院内がん登録

院内がん登録は、「院内がん登録の実施に係る指針(厚生労働省告示第 470 号、平成 27 年 12 月 15 日)」において、「病院において、がん医療の状況を適確に把握するため、当該病院におけるがん患者について、全国がん登録情報よりも詳細な治療の状況を含む情報を収集し、院内がん登録データベースに記録し、及び保存すること」と定義される患者登録システムのことであり、がん診療連携拠点病院にて診療されたすべての患者が登録され、そのデータは年に 1 度匿名化の上、国立がん研究センターがん対策情報センターがん登録センターに集積されている¹⁵。

米国にはがん患者を包括的に登録するデータベースとして SEER が古くから存在するものの、本邦においては院内がん登録が初めての包括的ながん登録システムである。院内がん登録に登録されたデータには年齢、性別、病期、病理組織診断などの背景因子が含まれる他、2007 年以降に登録された患者については生存データも利用可能となり、所定の手続きを行うことで利用できる。

2.6. 全国大腸癌登録

大腸癌研究会は 1973 年に設立された多施設共同の研究組織である。大腸癌研究会では、「一定水準以上の大腸癌検診機能を持つ医療機関において診療された大腸癌症例を継続的に登録し、詳細な臨床的、基礎的情報を集計・解析することにより本邦における大腸癌の病態、診療の最新の実態、成績等を明らかにすること」を目的として、大腸癌患者登録システムである全国大腸癌登録事業が行われている¹⁶。

この全国大腸癌登録のデータは大腸癌研究会の大腸全国登録委員会に集積されており、所定の手続きを行うことで利用できる。

2.7. 対象集団選択の根拠

2.7.1. 手術手技に関する第Ⅲ相試験(JCOG0212、JCOG0404)のみを対象とした根拠

院内がん登録の患者のうち生存データが利用可能なのは 2007 年～2008 年に登録された患者のみである。このため、本附随研究の対象は以下の全てを満たす JCOG 試験の中から選択することにした。

- 1) 第Ⅲ相試験である。
- 2) 2007 年～2008 年に患者登録中であった。
- 3) 本プロトコル作成の時点(2017 年 3 月)で、少なくとも主たる解析が終了している。

すべての JCOG 試験のうち、1)～3)の条件の全てを満たすのは以下の試験であった。

「JCOG0110、JCOG0203、JCOG0209、JCOG0212、JCOG0301、JCOG0303、JCOG0404、JCOG0501、JCOG0504、JCOG0505、JCOG0508、JCOG0509、JCOG0605、JCOG0705、JCOG0803」

院内がん登録のデータは化学療法のレジメンのデータを含まないことから、上記のうちプロトコル治療に化学療法を含む臨床試験(JCOG0203、JCOG0209、JCOG0301、JCOG0303、JCOG0501、JCOG0505、JCOG0508、JCOG0509、JCOG0605、JCOG0705、JCOG0803)では、同じ治療を受けた患者集団の抽出ができないため、本附随研究の対象から除外した。

また、JCOG0110 は上部進行胃癌における標準術式である脾合併切除を伴う胃全摘術に対する脾温存胃全摘術の非劣性を検証するための第Ⅲ相試験であり、院内がん登録のデータからは JCOG0110 の適格規準に規定される因子のうち、進行病変の局在や食道浸潤の有無、脾臓合併切除なしに根治手術が可能か否かなど OS に大きく影響することが予想される因子が抽出できないため除外することとした。JCOG0504 は転移性脳腫瘍における標準治療である全脳照射に対する定位放射線照射の非劣性を検証するための第Ⅲ相試験であり、院内がん登録のデータからは JCOG0504 の適格規準に規定される因子のうち、原発臓器、転移個数、転移巣の大きさなど OS に大きく影響することが予想される因子が抽出できないため除外した。

以上より、本附随研究の対象として適切な試験は JCOG0212 および JCOG0404 のみと考えられたことからこれら 2 試験を選択した。

ただし、JCOG0212 に関しては、院内がん登録患者の直腸癌手術に際して神経温存 D3 郭清/ME 単独のどちらが行われたのかのデータは収集されておらず利用できないため、本附随研究における臨床試験登録

患者の代表性の検討においてのみ対象とし、臨床試験結果の一般化可能性の検討の対象とはしない。JCOG0404 登録患者は本附随研究における臨床試験登録患者の代表性の検討および臨床試験結果の一般化可能性の検討のいずれにおいても対象とした。

2.7.2. 日常診療を受けた患者として院内がん登録患者のうち JCOG 大腸がんグループ参加施設で診療を受けた患者(以下、院内がん登録(JCOG))を対象とした根拠

2.5.に示したように院内がん登録は 2017 年 3 月現在、所定の手続きにより利用可能な本邦における唯一の包括的がん登録システムであり、一部に臨床試験登録患者を含むものの、概ねがん診療連携拠点病院で診療される患者の日常診療を反映するデータと考えられるため、本附随研究の対象とした。ただし、日常診療における手術の質(有効性)に施設間差があることが推測されるため、臨床試験登録患者との比較可能性を考慮して、JCOG 参加施設において院内がん登録に登録された患者(院内がん登録(JCOG))を主たる解析の対象とすることとした。探索的に院内がん登録患者全体を対象とした解析と、院内がん登録(JCOG)と院内がん登録(非 JCOG)を対象とした解析も行う。

2.7.3. 日常診療を受けた患者として全国大腸癌登録患者のうち JCOG 大腸がんグループ参加施設で診療を受けた患者(以下、全国大腸癌登録(JCOG))を対象とした根拠

全国大腸癌登録の患者は一部に臨床試験登録患者を含むものの、全国大腸癌登録事業に参加する一定水準以上の大腸癌診療機能を有する施設の日常診療を反映するデータと考えられるため、本附随研究の対象とした。ただし、日常診療における手術の質(有効性)に施設間差があることが推測されるため、臨床試験登録患者との比較可能性を考慮して、JCOG 参加施設において全国がん登録に登録された患者(全国大腸癌登録(JCOG))を主たる解析の対象とすることとした。探索的に全国大腸癌登録患者全体を対象とした解析と、全国大腸癌登録(JCOG)と全国大腸癌登録(非 JCOG)を対象とした解析も行う。

2.8. 研究デザイン

2.8.1. 臨床試験登録患者の代表性の評価

1) 臨床試験登録患者と院内がん登録患者/全国大腸癌登録患者の背景因子の比較

- a 院内がん登録(直腸癌・JCOG)と JCOG0212 の全登録例の背景因子の比較
院内がん登録の直腸癌患者のデータから JCOG 大腸がんグループ参加施設のデータのみを抽出し、院内がん登録(直腸癌・JCOG)のデータを作成する。院内がん登録(直腸癌・JCOG)のデータから年齢、性別、組織診断名、原発部位、術前 TNM 病期を抽出し、JCOG0212 の全登録患者の同背景因子との違いについて検討する。
- b 全国大腸癌登録(直腸癌・JCOG)と JCOG0212 の全登録例の背景因子の比較
全国大腸癌登録の直腸癌患者のデータから JCOG 大腸がんグループ参加施設のデータのみを抽出し、全国大腸癌登録(直腸癌・JCOG)のデータを作成する。全国大腸癌登録(直腸癌・JCOG)の年齢、性別、PS、BMI、組織診断名、原発部位、腫瘍最大径、術前 TNM 病期を抽出し、JCOG0212 の全登録患者の同背景因子との違いについて検討する。
- c 院内がん登録(大腸癌・JCOG)と JCOG0404 の全登録例の背景因子の比較
院内がん登録の大腸癌患者のデータから JCOG 大腸がんグループ参加施設のデータのみを抽出し、院内がん登録(大腸癌・JCOG)のデータを作成する。院内がん登録(大腸癌・JCOG)のデータから年齢、性別、組織診断名、原発部位、術前 TNM 病期を抽出し、JCOG0404 の全登録患者の同背景因子との違いについて検討する。
- d 全国大腸癌登録(大腸癌・JCOG)と JCOG0404 の全登録例の背景因子の比較
全国大腸癌登録の大腸癌患者のデータから JCOG 大腸がんグループ参加施設のデータのみを抽出し、全国大腸癌登録(大腸癌・JCOG)のデータを作成する。全国大腸癌登録(直腸癌・JCOG)の年齢、性別、術前 PS、BMI、組織診断名、原発部位、腫瘍最大径、術前 TNM 病期を抽出し、JCOG0404 の全登録患者の同背景因子との違いについて検討する。

2) 臨床試験登録患者と院内がん登録患者/全国大腸癌登録患者の OS の比較

- a 院内がん登録(直腸癌・JCOG)と JCOG0212 の全登録例の OS の比較
院内がん登録(直腸癌・JCOG)のデータと JCOG0212 の全登録例の OS を比較する。
- b 全国大腸癌登録(直腸癌・JCOG)と JCOG0212 の全登録例の OS の比較

- 全国大腸癌登録(直腸癌・JCOG)のデータと JCOG0212 の全登録例の OS を比較する。
- c 院内がん登録(大腸癌・JCOG)と JCOG0404 の全登録例の OS の比較
院内がん登録(大腸癌・JCOG)のデータと JCOG0404 の全登録例の OS を比較する。
 - d 全国大腸癌登録(大腸癌・JCOG)と JCOG0404 の全登録例の OS の比較
全国大腸癌登録(大腸癌・JCOG)のデータと JCOG0404 の全登録例の OS を比較する。

2.8.2. JCOG0404 の結果の一般化可能性の評価

- a 院内がん登録(大腸癌・JCOG)の開腹手術を受けた患者と腹腔鏡下手術を受けた患者の OS の比較
院内がん登録(大腸癌・JCOG)の背景因子である年齢、性別、術前 TNM 病期を傾向スコアを用いて調整し、院内がん登録(大腸癌・JCOG)の患者のうち初回手術として開腹手術を受けた患者と腹腔鏡下手術を受けた患者の OS を比較する。調整する背景因子は、院内がん登録から抽出可能な背景因子が年齢、性別、術前 TNM 病期、原発部位の 4 因子に限られ、そのいずれも手術方法の選択に関与すると考えられることから、その全因子とした(詳細は 6.3.1.参照)。
- b 全国大腸癌登録(大腸癌・JCOG)の開腹手術を受けた患者と腹腔鏡下手術を受けた患者の OS の比較
全国大腸癌登録(大腸癌・JCOG)の背景因子である年齢、性別、術前 PS、BMI、原発部位、腫瘍最大径、術前 TNM 病期を傾向スコアを用いて調整し、全国大腸癌登録(大腸癌・JCOG)の患者のうち初回手術として開腹手術を受けた患者と腹腔鏡下手術を受けた患者の OS を比較する。調整する背景因子は、全国大腸癌登録から抽出可能な手術方法の選択に関与すると考えられることから、前述の 7 因子とした(詳細は 6.3.2.参照)。

2.9. 本附随研究の意義

2.9.1. 臨床試験登録患者の代表性に関する検討

本研究で JCOG0212/0404 登録患者の全生存期間が院内がん登録(JCOG)および全国大腸癌登録(JCOG)の患者の全生存期間と同等とみなせる場合、JCOG 大腸がんグループ参加施設において臨床試験に登録された患者は臨床試験に登録されずに日常診療で治療される患者を含む患者全体を代表する集団と結論できる。さらに探索的に行う JCOG0212/0404 登録患者と全がん診療連携拠点病院の院内がん登録患者および全登録施設の全国大腸癌登録患者の全生存期間が同等である場合、臨床試験登録患者が非登録患者を代表する傾向に JCOG 大腸がんグループ参加施設とそれ以外の医療機関の差はなく、臨床試験登録患者は本邦全体の日常診療患者を代表すると結論することができる。また、院内がん登録患者(JCOG)と院内がん登録患者(非 JCOG)、および全国大腸癌登録(JCOG)と全国大腸癌登録(非 JCOG)の全生存期間がそれぞれ同等である場合、JCOG 大腸がんグループ参加施設と JCOG 大腸がんグループ非参加施設とでは明らかな患者背景や手術の質(有効性)の差はないと判断できる。

一方、臨床試験登録患者と日常診療の患者とで全生存期間が明らかに異なれば、臨床試験登録患者は同じ治療を受ける患者集団全体に対する代表性が低いと判断できるため、今後、同じ対象患者集団に対する臨床試験の適格規準・除外規準の設定の際に一般可能性をより慎重に考慮したり、試験結果の一般化可能性を考察する際の参考とすることができる。また、院内がん登録患者(JCOG)と院内がん登録患者(非 JCOG)、および全国大腸癌登録(JCOG)と全国大腸癌登録(非 JCOG)の全生存期間が大きく異なる場合は、当初の予想どおり JCOG 大腸がんグループ参加施設と非参加施設とでは患者背景や手術の質(有効性)に差があると結論できる。

2.9.2. JCOG0404 結果の一般化可能性に関する検討

院内がん登録患者(JCOG)/全国大腸癌登録患者(JCOG)の開腹手術と腹腔鏡下手術の全生存期間の比較から、JCOG0404 結果と同様に開腹手術と腹腔鏡下手術を受けた患者の全生存期間が同等とみなせる場合、JCOG 大腸がんグループ参加施設で診療を受ける患者における JCOG0404 結果の一般化可能性は高いと判断できる。さらに探索的に行う解析において全がん診療連携拠点病院の院内がん登録患者/全登録施設の全国大腸癌登録患者においても同様の結果が得られた場合、JCOG 大腸がんグループ参加施設とそれ以外の医療機関の差はなく本邦の全域の患者において JCOG0404 結果の一般化可能性は高いと判断できる。その場合、適格規準を満たさず臨床試験に参加できない患者に対しても腹腔鏡下手術を開腹手術に並ぶオプションとして提示することが正当化される。

一方、両者の全生存期間が異なる場合でも既知の背景因子以外の未知の因子によるアウトカムへの交絡

の影響が否定できないため、ただちに JCOG0404 結果の一般化可能性が低いとは結論できないが、少なくとも日常診療の患者に JCOG0404 の結果を外挿可能かどうか慎重に判断することが必要であることを提唱できる。

2.10. 本附随研究の制約(Limitations)

本附随研究では以下に述べる制約・限界があるため、結果の解釈には注意を要し、報告の際には制約とともに探索的研究の位置づけである旨を明確にする。

- 1) 院内がん登録および全国大腸癌登録に登録された患者の一部には JCOG0212 および JCOG0404 に登録された患者が含まれる(院内がん登録および全国大腸癌登録の患者から JCOG0212 および JCOG0404 に登録された患者を除外することはできない)。さらにどの程度含まれるのかが不明であるため、比較する患者集団は互いに独立ではない(このため独立でない患者集団を比較することになる)。参考として、国立がん研究センター中央病院では 2007-2009 年の期間に診断された初発 Stage II/III 大腸癌患者 633 人中 JCOG0404 登録患者は 72 人であり、院内がん登録及び全国大腸癌登録と JCOG0404 および JCOG0212 の患者の重複は少ないと考えている。
- 2) 術後補助化学療法の内容や再発後治療の内容などが、院内がん登録患者および全国大腸癌登録患者では不明である。
- 3) 院内がん登録患者はがん診療連携拠点病院で診療された患者であり、全国大腸癌登録患者は一定水準以上の大腸癌検診機能を持つ医療機関で診療された患者である。このため院内がん登録患者および全国大腸癌登録患者が本邦の日常診療を受ける患者全体を代表する集団かどうか不明である。
- 4) 院内がん登録および全国大腸癌登録では患者の追跡が行われているものの、大学病院、地域のがんセンター、がん診療連携拠点病院などでは原病の増悪や合併症発症時にしばしば患者が転院するため、転院時点で生存期間のデータが打ち切りになることが多いと推測される。そのため院内がん登録患者および全国大腸癌登録患者の全生存期間は真の全生存期間より過大評価される可能性がある。
- 5) 院内がん登録および全国大腸癌登録の患者の開腹手術と腹腔鏡下手術の全生存期間の比較に関しては、把握可能な背景因子以外の未知の因子による交絡が排除できない。特に院内がん登録では収集できる背景因子が年齢、性別、術前病期、原発部位のみに限定されるため、調整可能な因子が極めて限定される。

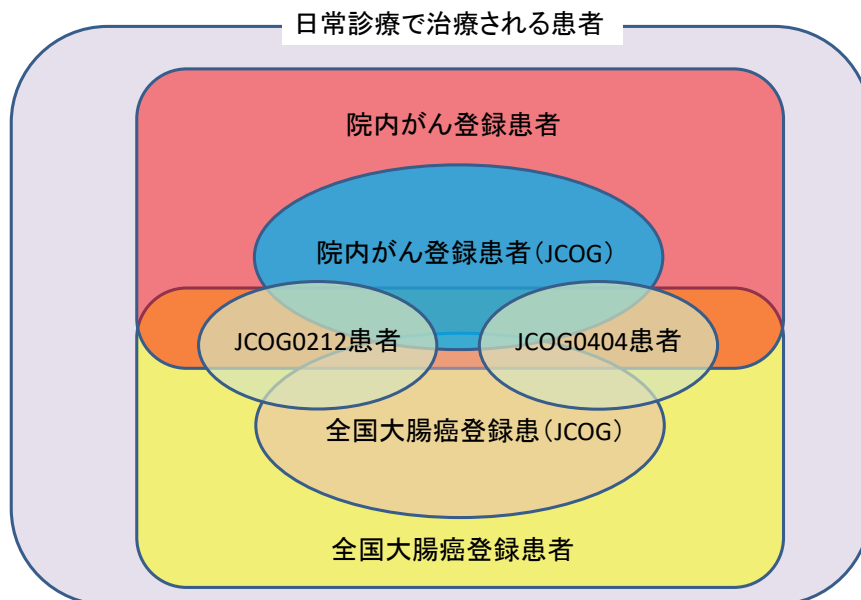
2.11. 予想される利益および不利益

本研究は自機関で保有している既存情報を利用して行う研究であり、本研究の結果により患者の治療方針が変わることはない。そのため、本附随研究によって患者が得られる直接的なメリットはなく、不利益もない。

3. 本附随研究の対象

3.1. 対象試験

1. JCOG0212「臨床病期Ⅱ、Ⅲの下部直腸癌に対する神経温存D3郭清術の意義に関するランダム化比較試験」JCOG 大腸がんグループ(研究代表者/研究事務局:藤田 伸)
全登録数:701例、登録開始日 2003年6月11日、登録終了日 2010年8月6日
2. JCOG0404「進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験」JCOG 大腸がんグループ(研究代表者;北野正剛、研究事務局:猪股雅史)
全登録数:1,057例、登録開始日 2004年10月1日、登録終了日 2009年3月27日



3.1.1. 対象試験の適格規準

a. JCOG0212 適格規準

術前の確認項目

- 1) 直腸原発腫瘍の生検にて、組織学的に直腸癌(腺癌、粘液癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌のいずれか)が証明されている。
- 2) 術前所見で臨床病期がⅡ期またはⅢ期(anyT, N0-N2, M0)である。
注) 壁深達度は、経直腸超音波またはMRIによる結果と、直腸指診の結果から総合的に評価する。リンパ節転移については、slice幅5mm以下の術前CTまたはMRIの結果で評価する。CTは可能な限りヘリカルCTを行う。
- 3) 術前画像診断・触診所見で、以下のすべてを満たす。
 - ① 腫瘍の主占居部位がRs, Ra, Rb, Pのいずれかである。
 - ② 腫瘍下縁が腹膜翻転部と肛門縁の間(Rb~P)に存在する。
 - ③ slice幅5mm以下の術前CTまたはMRIでmesorectumの外に転移の疑われる短径10mm以上の腫大結節がない。
 - ④ slice幅5mm以下の術前CTまたはMRIでmesorectum外の臓器への直接浸潤がない。
- 4) 大腸内視鏡検査または注腸二重造影検査において多発癌を認めない。ただし、内視鏡的切除術により治癒と判断されるcarcinoma in situまたは粘膜内癌相当の病変は多発癌としない。
- 5) 登録時の年齢が20歳以上75歳以下である。
- 6) PS(ECOG):0,1のいずれかである。
- 7) 他のがん種に対する治療も含めて、化学療法、直腸切除術(ただし局所切除を除く)、骨盤リンパ節郭清、骨盤放射線照射のいずれの既往もない。
- 8) 下記の検査所見を総て満たす。(登録前14日以内の最新の検査値を用いる。登録日の2週間前の同一曜日は可)
 - i) 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - ii) 血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$

9) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

b. JCOG0404 適格規準

- 1) 大腸原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に大腸癌(腺癌、粘液癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌のいずれか)と診断されている。
- 2) 内視鏡検査および術前画像検査(注腸造影検査または上腹部・骨盤 CT)を用いて総合的に判断される腫瘍の占居部位が、腫瘍の主占居部位が盲腸(C)、上行結腸(A)、S状結腸(S)、直腸S状部(Rs)のいずれかである。
- 3) 術前画像診断にて以下のすべてを満たす。
 - i) T3、T4(TNM 分類) ただし、他臓器浸潤 si、(大腸癌取扱い規約)を除く
 - ii) N0-2(TNM 分類)
 - iii) M0(TNM 分類)
- 4) 内視鏡検査および術前画像検査(注腸造影検査または上腹部・骨盤 CT)を用いた総合診断にて、多発病変を認めない。ただし、内視鏡的切除術により治癒と判断される Carcinoma in situ または粘膜内癌相当の病変は多発病変としない。
- 5) 上腹部・骨盤 CT もしくは注腸造影検査にて、腫瘍の最大径が 8 cm 以下である。ただし、術前 CT と注腸造影の両方を行った場合はいずれの検査においても 8 cm 以下であること。
- 6) 登録時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下である。
- 7) 術前の下剤を用いた腸管洗浄が不十分になると判断される腸閉塞が無い。
- 8) 腸管(胃を含む)切除を伴う手術の既往(虫垂切除術を除く)がない。
- 9) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線照射、いずれの既往もない。
- 10) 下記の検査所見を総て満たす。(登録前 28 日以内の最新の検査値を用いる。登録日の 4 週間前の同一曜日は可)
 - ① 白血球数 $\geq 3,000 / \mu\text{L}$
 - ② 血小板数 $\geq 100,000 / \mu\text{L}$
 - ③ GOT $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ④ GPT $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑤ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑥ Cr $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- 11) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

3.1.2. 対象試験の除外規準

a. JCOG0212 除外規準

- 1) 活動性の重複癌(同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない)。
- 2) 妊娠中の可能性がある女性・授乳中の女性
- 3) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 4) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 5) 6 か月以内の心筋梗塞の既往もしくは不安定狭心症を有している。
- 6) 高度肺気腫、肺線維症を有している。
- 7) その他、担当医が本試験の登録が不相当と判断した症例である。

b. JCOG0404 除外規準

- 1) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含めない)。
- 2) 妊娠中・妊娠中の可能性がある・授乳中の女性。
- 3) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 4) 6 か月以内の心筋梗塞の既往もしくは不安定狭心症を有している。
- 5) 高度肺気腫、肺線維症を有している。
- 6) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。

3.2. 対象とするデータベース

1. 院内がん登録(2.4.参照)
2. 全国大腸癌登録(2.5.参照)

3.3. 解析対象集団とデータセット

本附随研究における主たる解析対象集団は、以下のとおりである。

3.3.1. 臨床試験登録患者の代表性

以下の 1)–10)を対象とする。

- 1) JCOG0212 の全登録患者
- 2) JCOG0404 の全登録患者
- 3) 2007 年から 2008 年に院内がん登録システムに登録された 20–75 歳、N0–2M0(stage II–III)初発直腸癌患者のうち、JCOG 大腸がんグループ参加施設で診療を受けた患者(以下、院内がん登録患者(直腸癌・JCOG))
- 4) 2007 年から 2008 年に院内がん登録システムに登録された 20–75 歳、N0–2M0(stage II–III)初発直腸癌患者のうち、JCOG 大腸がんグループ非参加施設で診療を受けた患者(以下、院内がん登録患者(直腸癌・非 JCOG))
- 5) 2007 年から 2008 年に院内がん登録システムに登録された 20–75 歳、T3 および T4 の初発大腸癌患者のうち、JCOG 大腸がんグループ参加施設で診療を受けた患者(以下、院内がん登録患者(大腸癌・JCOG))
- 6) 2007 年から 2008 年に院内がん登録システムに登録された 20–75 歳、T3 および T4 の初発大腸癌患者のうち、JCOG 大腸がんグループ非参加施設で診療を受けた患者(以下、院内がん登録患者(大腸癌・非 JCOG))
- 7) 2003 から 2010 年(JCOG0212 登録期間)に全国大腸癌登録システムに登録された 20–75 歳、N0–2M0(stage II–III)初発直腸癌患者のうち JCOG 大腸がんグループ参加施設で診療を受けた患者(以下、全国大腸癌登録患者(直腸癌・JCOG))
- 8) 2003 から 2010 年(JCOG0212 登録期間)に全国大腸癌登録システムに登録された 20–75 歳、N0–2M0(stage II–III)初発直腸癌患者のうち JCOG 大腸がんグループ非参加施設で診療を受けた患者(以下、全国大腸癌登録患者(直腸癌・非 JCOG))
- 9) 2004 年から 2009 年(JCOG0404 登録期間)に全国大腸癌登録システムに登録された 20–75 歳、T3 および T4 の初発大腸癌患者のうち JCOG 大腸がんグループ参加施設で診療を受けた患者(以下、全国大腸癌登録患者(大腸癌・JCOG))
- 10) 2004 年から 2009 年(JCOG0404 登録期間)に全国大腸癌登録システムに登録された 20–75 歳、T3 および T4 の初発大腸癌患者のうち JCOG 大腸がんグループ非参加施設で診療を受けた患者(以下、全国大腸癌登録患者(大腸癌・非 JCOG))

3.3.2. JCOG0404 結果の一般化可能性

以下の 1)–3)を対象とする。

- 1) JCOG0404 の全登録患者
- 2) 2007 年から 2008 年にがん診療連携拠点病院の院内がん登録システムに登録された 20–75 歳、T3 および T4 の初発大腸癌患者
- 3) 2004 年から 2009 年(JCOG0404 登録期間)に全国大腸癌登録システムに登録された 20–75 歳、T3 および T4 の初発大腸癌患者

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門(JCOG データセンター/JCOG 運営事務局)にて、JCOG0212 は主たる解析レポート時(追跡調査日:2015 年 10 月 1 日)、JCOG0404 は最終解析レポート時(追跡調査日:2014 年 3 月 27 日)のデータセットより、本研究用のデータセットを作成し、解析に使用する。

院内がん登録のデータと全国大腸癌登録のデータは国立がん研究センターがん対策情報センターがん登録センターと大腸癌研究会大腸癌全国登録委員会よりそれぞれ受領し、本研究用のデータセットを作成し、解析に使用する。

4. 方法

4.1. 解析実施施設

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG データセンター

4.2. 予定研究期間

研究期間:2017年8月~2019年2月

4.3. JCOG0212、JCOG0404 の CRF から抽出する項目

- 1) 患者背景因子:年齢、性別、PS、BMI、原発部位、腫瘍最大径、術前 TNM 病期
- 2) 予後に関する項目:全生存期間

4.4. 院内がん登録データから抽出する項目

- 1) 患者背景因子:年齢(生年月、登録月)、性別、診断名(ICDコード/テキスト)、組織診断名(ICDコード/テキスト)、原発部位(ICD-O-3コード)(C/A/T/D/S/Rs/RaまたはRb)、術前 TNM 病期
- 2) 介入に関する項目:外科的治療の有無、体腔鏡手術の有無(化学療法の有無、放射線療法の有無、免疫療法の有無)
- 3) 予後に関する項目:全生存期間(登録日/死亡日/生存最終確認日/予後調査結果(生存/死亡))
- 4) その他:術後病理学的病期(0/I/II/III/IV期)、術後 TNM 病期

4.5. 全国大腸癌登録データから抽出する項目

- 1) 患者背景因子:年齢、性別、PS、BMI、診断名、原発部位(C/A/T/D/S/Rs/Ra/Rb/P)、腫瘍最大径(連続量)、術前 TNM 病期
- 2) 介入に関する項目:手術治療の有無(なし/あり(原発巣切除)/あり(原発巣非切除))、腹腔鏡下手術の有無(なし/あり/不明)、化学療法の有無(なし/あり/不明)、化学療法の目的(補助療法/緩和的療法)、補助化学療法(術前/術中/術後/NOS)
- 3) 予後に関する項目:全生存期間(登録日/転帰/最終確認日/(再発有無/再発確認日))
- 4) 壁深達度(pT)(pT0/Tis//T1b/T1(NOS)/T2/T3/T4a/T4b/TX)

5. エンドポイント

5.1.1. 背景因子

年齢、性別、PS、BMI、病理組織型、原発部位、腫瘍最大径、術前 TNM 病期

5.1.2. 全生存期間

JCOG0212 および JCOG0404 登録患者、院内がん登録患者、全国大腸癌登録患者のいずれに関しても、手術日を起算日とし、あらゆる原因による死亡をイベントとする生存期間を全生存期間とする。生存例では最終確認日をもって打ち切りとする。

6. 統計的事項

本附随研究の主たる解析の目的は、「JCOG0212 登録患者および JCOG0404 登録患者の日常診療を受ける患者集団全体に対する代表性を評価すること」および「JCOG0404 結果の一般化可能性を評価すること」である。

解析は以下の手順で行う。

6.1. JCOG0212 登録患者の代表性評価

以下の検討を行う。また、6.1.1 と 6.1.2 で結論が異なった場合、院内がん登録のデータと全国大腸癌登録のデータの背景因子や予後などを比較・検討し、結論が異なった原因について探索する。

6.1.1. 院内がん登録のデータを用いた検討

JCOG0212 登録患者と院内がん登録患者(直腸癌・JCOG)の背景因子を比較する。比較する背景因子は、年齢(-19 歳以下/20-29 歳/30-39 歳/40-49 歳/50-59 歳/60-69 歳/70-75 歳/76 歳以上)、性別(男性/女性)、術前 TNM 病期(Ⅱ期/Ⅲ期)とする。

JCOG0212 登録患者と院内がん登録患者(直腸癌・JCOG)の全生存期間は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線および年次生存割合を推定する。年次生存割合の 95%信頼区間は Greenwood の公式を用いて推定する。群間比較にはログランク検定を用いる。また JCOG0212 登録患者に対する院内がん登録患者(直腸癌・JCOG)の全生存期間の違いについては、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比(HR)とその 95%信頼区間(CI)を推定する。

また、年齢、性別、術前 TNM 病期を共変量に加えた Cox 比例ハザードモデルにより、JCOG0212 登録患者に対する院内がん登録患者(直腸癌・JCOG)の調整した HR とその 95%CI を求める。

また、年齢が JCOG0212 の適格規準を満たした患者集団を対象として、上記と同様の解析を行う。

同様に、以下のサブグループについて Cox 比例ハザードモデルを用いて JCOG0212 登録患者に対する院内がん登録患者(直腸癌・JCOG)の HR とその 95%CI を求める。

- 年齢(20-29 歳/30-39 歳/40-49 歳/50-59 歳/60-69 歳/70-75 歳)
- 性別(男性/女性)
- 術前 TNM 病期(Ⅱ期/Ⅲ期)

6.1.2. 全国大腸癌登録のデータを用いた検討

JCOG0212 登録患者と全国大腸癌登録患者(直腸癌・JCOG)の背景因子を比較する。比較する背景因子は、年齢(-19 歳以下/20-29 歳/30-39 歳/40-49 歳/50-59 歳/60-69 歳/70-75 歳/76 歳以上)、性別(男性/女性)、PS(0/1/2/3)、BMI(20 以下/20 超かつ 25 以下/25 超)、原発部位(Ra/Rb/P)、腫瘍最大径(<=5 cm 以下/5 cm 超える)、術前 TNM 病期(Ⅱ期/Ⅲ期)とする。

JCOG0212 登録患者と全国大腸癌登録患者(直腸癌・JCOG)の全生存期間は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線および年次生存割合を推定する。年次生存割合の 95%信頼区間は Greenwood の公式を用いて推定する。群間比較にはログランク検定を用いる。また JCOG0212 登録患者に対する全国大腸癌登録患者(直腸癌・JCOG)の全生存期間の違いについては Cox 比例ハザードモデルを用いて HR とその 95%CI を推定する。

また、年齢、性別、PS、BMI、原発部位、腫瘍最大径、術前 TNM 病期、時代(患者数に応じて 1 年刻みを目安とする)を共変量に加えた Cox 比例ハザードモデルにより、JCOG0212 登録患者に対する全国大腸癌登録患者(直腸癌・JCOG)の調整した HR とその 95%CI を求める。

また、年齢、PS が JCOG0212 の適格規準を満たした患者集団を対象として、上記と同様の解析を行う。

同様に、以下のサブグループについて Cox 比例ハザードモデルを用いて JCOG0212 登録患者に対する全国大腸癌登録患者(直腸癌・JCOG)の HR とその 95%CI を求める。

- 年齢(20-29 歳/30-39 歳/40-49 歳/50-59 歳/60-69 歳/70-75 歳)
- 性別(男性/女性)
- PS(0/1)
- BMI(20 以下/20 超かつ 25 以下/25 超)
- 原発部位(Ra/Rb/P)
- 腫瘍最大径(<=5 cm 以下/5 cm 超える)
- 術前 TNM 病期(Ⅱ期/Ⅲ期)

6.2. JCOG0404 登録患者の代表性評価

以下の検討を行う。また、6.1.1 と 6.1.2 で結論が異なった場合、院内がん登録のデータと全国大腸癌登録のデータの背景因子や予後などを比較・検討し、結論が異なった原因について探索する。

6.2.1. 院内がん登録のデータを用いた検討

JCOG0404 登録患者と院内がん登録患者(大腸癌・JCOG)の背景因子を比較する。比較する背景因子は、年齢(-19 歳以下/20-29 歳/30-39 歳/40-49 歳/50-59 歳/60-69 歳/70-75 歳/76 歳以上)、性別(男性/女性)、原発部位(C/A/T/D/S/Rs)、術前 TNM 病期(II 期/III 期)とする。

JCOG0404 登録患者と院内がん登録患者(大腸癌・JCOG)の全生存期間は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線および年次生存割合を推定する。年次生存割合の 95%信頼区間は Greenwood の公式を用いて推定する。群間比較には、ログランク検定を用いる。また JCOG0404 登録患者に対する院内がん登録患者(大腸癌・JCOG)の全生存期間の違いについては、Cox 比例ハザードモデルを用いて HR とその 95%CI を推定する。

また、年齢、性別、原発部位、術前 TNM 病期を共変量に加えた Cox 比例ハザードモデルにより、JCOG0404 登録患者に対する院内がん登録患者(大腸癌・JCOG)の調整した HR とその 95%CI を求める。

また、年齢、原発部位が JCOG0404 の適格規準を満たした患者集団を対象として、上記と同様の解析を行う。

同様に、以下のサブグループについて Cox 比例ハザードモデルを用いて JCOG0404 登録患者に対する院内がん登録患者(直腸癌・JCOG)の HR とその 95%CI を求める。

- 年齢(20-29 歳/30-39 歳/40-49 歳/50-59 歳/60-69 歳/70-75 歳)
- 性別(男性/女性)
- 原発部位(C/A/S/Rs)
- 術前 TNM 病期(II 期/III 期)

6.2.2. 全国大腸癌登録のデータを用いた検討

JCOG0404 登録患者と全国大腸癌登録患者(大腸癌・JCOG)の背景因子を比較する。比較する背景因子は、年齢(-19 歳以下/20-29 歳/30-39 歳/40-49 歳/50-59 歳/60-69 歳/70-75 歳/76 歳以上)、性別(男性/女性)、BMI(20 以下/20 超かつ 25 以下/25 超)、原発部位(C/A/T/D/S/Rs)、腫瘍最大径(<=5 cm 以下/5 cm 超える)、術前 TNM 病期(II 期/III 期)とする。

JCOG0404 登録患者と全国大腸癌登録患者(大腸癌・JCOG)の全生存期間は Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線および年次生存割合を推定する。年次生存割合の 95%信頼区間は Greenwood の公式を用いて推定する。群間比較には、ログランク検定を用いる。また JCOG0404 登録患者に対する全国大腸癌登録患者(大腸癌・JCOG)の全生存期間の違いについては、Cox 比例ハザードモデルを用いて HR とその 95%CI を推定する。

また、年齢、性別、BMI、原発部位、腫瘍最大径、術前 TNM 病期、時代(患者数に応じて 1 年刻みを目安とする)を共変量に加えた Cox 比例ハザードモデルにより、JCOG0404 登録患者に対する全国大腸癌登録患者(大腸癌・JCOG)の調整した HR とその 95%CI を求める。

また、年齢、原発部位が JCOG0404 の適格規準を満たした患者集団を対象として、上記と同様の解析を行う。

同様に、以下のサブグループについて Cox 比例ハザードモデルを用いて JCOG0404 登録患者に対する全国大腸癌登録患者(大腸癌・JCOG)の HR とその 95%CI を求める。

- 年齢(20-29 歳/30-39 歳/40-49 歳/50-59 歳/60-69 歳/70-75 歳)
- 性別(男性/女性)
- BMI(20 以下/20 超かつ 25 以下/25 超)
- 原発部位(C/A/S/Rs)
- 腫瘍最大径(<=5 cm 以下/5 cm 超える)
- 術前 TNM 病期(II 期/III 期)

6.3. JCOG0404 の結果の一般化可能性の検討

JCOG0404 の結果の一般化可能性を検討するために、開腹手術に対する腹腔鏡下手術の全生存期間に関する HR を推定する。非劣性仮説の検定は用いるデータベースに登録された患者集団のイベント数に依存するため、推定ベースの判断を行う。JCOG0404 で最終解析時にプロトコルで規定した期待イベント数(254)が得られた場合に非劣性が証明される HR の点推定値の限界値は 1.11 であったため、JCOG0404 の結果が

一般化できると判断する目安の上限は $HR=1.11$ とする。下限について明確な根拠はないが、上限の逆数として $HR=0.90$ とする。すなわち、一般化できると判断する HR の点推定値の目安は $0.90\sim 1.11$ とする。

院内がん登録および大腸癌登録のデータから抽出できる背景因子は限られるため、統計的手法を用いても多くの未知の因子が交絡している可能性が高い。そのため結果の結果の解釈は慎重に行う。

6.3.1. 院内がん登録のデータを用いた検討

院内がん登録患者(大腸癌・JCOG)を用いて開腹手術に対する腹腔鏡下手術の全生存期間に関する HR を推定する。Cox 比例ハザードモデルにより、開腹手術に対する腹腔鏡下手術の調整しない HR とその 95%CI を求める他に、以下に示す傾向スコアを用いた方法(IPTW、マッチング、層別解析)、および多変量解析により HR を推定する。IPTW 法による解析を主たる結果とするが、結果の解釈はその他の解析の結果も合わせて総合的に行う。

傾向スコアを用いた IPTW 法による解析は以下の手順のとおり実施する。

1. 開腹手術を受けた患者集団(以下、開腹手術群)と腹腔鏡下手術を受けた患者集団(以下、腹腔鏡下手術群)の両群の患者背景因子から傾向スコアを推定する。傾向スコアの推定にはロジスティック回帰モデルを用いる。傾向スコア推定のためのモデルには、性別、年齢、原発部位、術前 TNM 病期の内容を共変量として含める。その他、必要に応じて群間で偏りが生じた背景因子をモデルに含める。
2. モデル構築にあたっては、まず stepwise 法による変数選択を行う。その上で、変数選択により得られたモデルによって得られる傾向スコアの妥当性を確認する。その際、臨床的に重要と考えられる変数が含まれない場合には、その変数を含むモデルによる傾向スコアも算出する、最終的には、次節での検討も含め、より適切なモデルを採用する。
3. ヒストグラムや箱ひげ図を作成し、両群で傾向スコアの分布に十分な重なりがあるかどうか、また外れ値がないかを調べる。極端な外れ値が存在する場合、その患者は IPTW 法の解析から除外する。極端な外れ値の目安は傾向スコアの値が 0.1 未満または 0.9 超とする。
4. 傾向スコアの逆数で重み付けした各群の患者集団で、個々の患者背景因子に偏りがいないかどうかを要約統計量(重み付き平均値など)を算出して確認する。1 で算出した患者 i の傾向スコアを e_i として、開腹手術群では $1/e_i$ 、腹腔鏡下手術群では $1/(1-e_i)$ を重みとする。
5. 背景因子が両群で十分に均等になると判断できるまで 1~4 を繰り返す。この時、アウトカムのデータに該当する全生存期間のデータは用いない。
6. 治療法を共変量とし、傾向スコアの逆数を重みとした Cox 比例ハザードモデルを当てはめ、腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対するハザード比の 95%信頼区間を求める。信頼区間の構成はロバート分散による Wald 法を用いる。

傾向スコアを用いたマッチングによる解析は以下の手順のとおり実施する。

1. 開腹手術群と腹腔鏡下手術群の両群の患者背景因子から傾向スコアを推定する。傾向スコアの推定にはロジスティック回帰モデルを用いる。傾向スコア推定のためのモデルには、性別、年齢、原発部位、術前 TNM 病期の内容を共変量として含める。その他、必要に応じて群間で偏りが生じた背景因子をモデルに含める。
2. モデル構築にあたっては、まず stepwise 法による変数選択を行う。その上で、変数選択により得られたモデルによって得られる傾向スコアの妥当性を確認する。その際、臨床的に重要と考えられる変数が含まれない場合には、その変数を含むモデルによる傾向スコアも算出する、最終的には、次節での検討も含め、より適切なモデルを採用する。
3. ヒストグラムや箱ひげ図を作成し、両群で傾向スコアの分布に十分な重なりがあるかどうか、また外れ値がないかを調べる。
4. キャリパーを設定した optimal マッチング¹⁷⁻¹⁸を行った各群の患者集団で、個々の患者背景因子に偏りがいないかどうかを要約統計量や標準化した群間差¹⁹を算出して確認する。Optimal マッチングで十分にマッチングができない場合、greedy マッチングを行う。キャリパーの大きさは、傾向スコアのロジットの $0.2 \times$ 標準偏差を目安とする²⁰。
5. 背景因子が両群で十分に均等になると判断できるまで 1~4 を繰り返す。この時、アウトカムのデ

ータに該当する全生存期間のデータは用いない。

6. 治療法を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを当てはめ、腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対するハザード比の 95%信頼区間を求める。信頼区間の構成にはロバスト分散による Wald 法を用いる。

傾向スコアを用いた層別解析は以下の手順のとおり実施する。

1. 開腹手術群と腹腔鏡下手術群の両群の患者背景因子から傾向スコアを推定する。傾向スコアの推定にはロジスティック回帰モデルを用いる。傾向スコア推定のためのモデルには、性別、年齢、原発部位、術前 TNM 病期の内容を共変量として含める。その他、必要に応じて群間で偏りが生じた背景因子をモデルに含める。
2. モデル構築にあたっては、まず stepwise 法による変数選択を行う。その上で、変数選択により得られたモデルによって得られる傾向スコアの妥当性を確認する。その際、臨床的に重要と考えられる変数が含まれない場合には、その変数を含むモデルによる傾向スコアも算出する、最終的には、次節での検討も含め、より適切なモデルを採用する。
3. ヒストグラムや箱ひげ図を作成し、両群で傾向スコアの分布に十分な重なりがあるかどうか、また外れ値がないかを調べる。
4. 推定された傾向スコアの分位点に応じて患者集団を 5 つの層に分割する。各層の患者集団で、群間で個々の患者背景因子に偏りがいないかどうかを要約統計量を算出して確認する。
5. 背景因子が両群で十分に均等になると判断できるまで 1~4 を繰り返す。この時、アウトカムにデータに該当する全生存期間のデータは用いない。
6. 治療法を共変量とし、推定された傾向スコアの分位点に応じて分割した 5 つの層を層とした層別 Cox 比例ハザードモデルを当てはめ、腹腔鏡下切除群の開腹切除群に対するハザード比の 95%信頼区間を求める。信頼区間の構成はロバスト分散による Wald 法を用いる。

各背景因子を Cox 回帰モデルの共変量に含めた多変量解析による感度解析は以下の手順のとおり実施する。

1. 全生存期間を応答変数とし、治療法、性別、年齢、原発部位、術前 TNM 病期を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対するハザード比とその 95%信頼区間を求める。
2. 感度解析として、治療法に加えて、変数減少法(両側有意水準 20%)にて選択した治療法以外の背景因子を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対するハザード比とその 95%信頼区間を求める。

6.3.2. 全国大腸癌登録のデータを用いた検討

全国大腸癌登録(大腸癌・JCOG)を用いて開腹手術に対する腹腔鏡下手術の全生存期間に関する HR を推定する。Cox 比例ハザードモデルにより、開腹手術に対する腹腔鏡下手術の調整しない HR とその 95%CI を求める他に、以下に示す傾向スコアを用いた方法(IPTW、マッチング、層別解析)、および多変量解析により HR を推定する。IPTW 法による解析を主たる結果とするが、結果の解釈はその他の解析の結果も合わせ総合的に行う。

傾向スコアを用いた IPTW 法による解析は以下の手順のとおり実施する。

1. 開腹手術群と腹腔鏡下手術群の両群の患者背景因子から傾向スコアを推定する。傾向スコアの推定にはロジスティック回帰モデルを用いる。傾向スコア推定のためのモデルには、性別、年齢、PS、BMI、原発部位、腫瘍最大径、術前 TNM 病期、時代の内容を共変量として含める。その他、必要に応じて群間で偏りが生じた背景因子をモデルに含める。
2. モデル構築にあたっては、まず stepwise 法による変数選択を行う。その上で、変数選択により得られたモデルによって得られる傾向スコアの妥当性を確認する。その際、臨床的に重要と考えられる変数が含まれない場合には、その変数を含むモデルによる傾向スコアも算出する、最終的には、次節での検討も含め、より適切なモデルを採用する。
3. ヒストグラムや箱ひげ図を作成し、両群で傾向スコアの分布に十分な重なりがあるかどうか、ま

た外れ値がないかを調べる。極端な外れ値が存在する場合、その患者はIPTW法の解析から除外する。極端な外れ値の目安は傾向スコアの値が0.1未満または0.9超とする。

4. 傾向スコアの逆数で重み付けした各群の患者集団で、個々の患者背景因子に偏りがないかどうかを要約統計量(重み付き平均値など)を算出して確認する。1で算出した患者*i*の傾向スコアを e_i として、開腹手術群では $1/e_i$ 、腹腔鏡下手術群では $1/(1-e_i)$ を重みとする。
5. 背景因子が両群で十分に均等になると判断できるまで1~4を繰り返す。この時、アウトカムのデータに該当する全生存期間のデータは用いない。
6. 治療法を共変量とし、傾向スコアの逆数を重みとしたCox比例ハザードモデルを当てはめ、腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対するハザード比の95%信頼区間を求める。信頼区間の構成はロバスト分散によるWald法を用いる。

傾向スコアを用いたマッチングによる解析は以下の手順のとおり実施する。

1. 開腹手術群と腹腔鏡下手術群の両群の患者背景因子から傾向スコアを推定する。傾向スコアの推定にはロジスティック回帰モデルを用いる。傾向スコア推定のためのモデルには、性別、年齢、PS、BMI、原発部位、腫瘍最大径、術前TNM病期、時代の内容を共変量として含める。その他、必要に応じて群間で偏りが生じた背景因子をモデルに含める。
2. モデル構築にあたっては、まずstepwise法による変数選択を行う。その上で、変数選択により得られたモデルによって得られる傾向スコアの妥当性を確認する。その際、臨床的に重要と考えられる変数が含まれない場合には、その変数を含むモデルによる傾向スコアも算出する、最終的には、次節での検討も含め、より適切なモデルを採用する。
3. ヒストグラムや箱ひげ図を作成し、両群で傾向スコアの分布に十分な重なりがあるかどうか、また外れ値がないかを調べる。
4. キャリパーを設定したoptimalマッチング¹⁷⁻¹⁸を行った各群の患者集団で、個々の患者背景因子に偏りがないかどうかを要約統計量や標準化した群間差¹⁹を算出して確認する。Optimalマッチングで十分にマッチングができない場合、greedyマッチングを行う。キャリパーの大きさは、傾向スコアのロジットの $0.2 \times$ 標準偏差を目安とする²⁰。
5. 背景因子が両群で十分に均等になると判断できるまで1~4を繰り返す。この時、アウトカムのデータに該当する全生存期間のデータは用いない。
6. 治療法を共変量としたCox比例ハザードモデルを当てはめ、腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対するハザード比の95%信頼区間を求める。信頼区間の構成にはロバスト分散によるWald法を用いる。

傾向スコアを用いた層別解析は以下の手順のとおり実施する。

1. 開腹手術群と腹腔鏡下手術群の両群の患者背景因子から傾向スコアを推定する。傾向スコアの推定にはロジスティック回帰モデルを用いる。傾向スコア推定のためのモデルには、性別、年齢、PS、BMI、原発部位、腫瘍最大径、術前TNM病期、時代の内容を共変量として含める。その他、必要に応じて群間で偏りが生じた背景因子をモデルに含める。
2. モデル構築にあたっては、まずstepwise法による変数選択を行う。その上で、変数選択により得られたモデルによって得られる傾向スコアの妥当性を確認する。その際、臨床的に重要と考えられる変数が含まれない場合には、その変数を含むモデルによる傾向スコアも算出する、最終的には、次節での検討も含め、より適切なモデルを採用する。
3. ヒストグラムや箱ひげ図を作成し、両群で傾向スコアの分布に十分な重なりがあるかどうか、また外れ値がないかを調べる。
4. 推定された傾向スコアの分位点に応じて患者集団を5つの層に分割する。各層の患者集団で、群間で個々の患者背景因子に偏りがないかどうかを要約統計量を算出して確認する。
5. 背景因子が両群で十分に均等になると判断できるまで1~4を繰り返す。この時、アウトカムのデータに該当する全生存期間のデータは用いない。
6. 治療法を共変量とし、推定された傾向スコアの分位点に応じて分割した5つの層を層とした層別Cox比例ハザードモデルを当てはめ、腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対するハザード比の95%信頼区間を求める。信頼区間の構成はロバスト分散によるWald法を用いる。

各背景因子を Cox 回帰モデルの共変量に含めた多変量解析による感度解析は以下の手順のとおり実施する。

1. 全生存期間を応答変数とし、治療法、性別、年齢、PS、BMI、原発部位、腫瘍最大径、術前 TNM 病期、時代を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて腹腔鏡下切除群の開腹切除群に対するハザード比とその 95%信頼区間を求める。
2. 感度解析として、治療法に加えて、変数減少法(両側有意水準 20%)にて選択した治療法以外の背景因子を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対するハザード比とその 95%信頼区間を求める。

7. 倫理的事項

7.1. 患者の保護

本附随研究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「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 29 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)²⁾に従って本附随研究を実施する。

- 1) <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyoku/i-kenkyu/index.html>

JCOG 公式ホームページおよび国立がん研究センターのホームページにて、本附随研究の実施およびデータの二次利用を行うことを公開する。

本附随研究で解析に用いる JCOG0212 および JCOG0404 に関するデータは、既に国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門(JCOG データセンター)に集積されているものであり、院内がん登録のデータは国立がん研究センターがん情報対策センターがん登録センターに、全国大腸癌登録のデータは大腸癌全国登録委員会にそれぞれ集積されている。

本附随研究における JCOG0212 および JCOG0404 登録患者のデータの利用はそれぞれの試験のデータの二次利用にあたる。JCOG の該当する委員会の審査を経て承認された場合にデータの二次利用を行うことは、既に各参加施設の倫理審査委員会と医療機関の長の承認および試験参加患者の同意を得ている。さらに JCOG0212 および JCOG0404 登録患者のデータの使用は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第 12-1「インフォームド・コンセントを受ける手続等」における、「(2) 自らの研究機関において保有している既存試料・情報を用いて研究を実施しようとする場合のインフォームド・コンセント」の「(イ) 人体から取得された試料を用いない研究」に該当する。このため、以下にも示すように JCOG 公式ホームページおよび国立がん研究センターのホームページにおいて、本附随研究の実施およびデータの二次利用を行うことを公開し、研究実施について研究対象者等が拒否できる機会を保障する。

院内がん登録患者および全国大腸癌登録患者のデータの利用については、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第 12-1「インフォームド・コンセントを受ける手続等」における、「(3) 他の研究機関に既存試料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセント」および「(4) (3)の手続に基づく既存試料・情報の提供を受けて研究を実施しようとする場合のインフォームド・コンセント」に該当する。本附随研究では、当該患者に口頭によるインフォームド・コンセントを行い、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成することが困難であり、かつ、既存情報が匿名化されている(連結可能匿名化であるものの対応表が提供されない)ことから、個々の患者から同意を得ることなく、既存情報を利用することができる。また、院内がん登録全国データの利用については、院内がん登録全国データ利用規約に基づき、データ利用審査委員会の承認を得る。全国大腸がん登録の利用については、登録情報利用要領に基づき大腸癌登録委員会の承認を得る。

本附随研究は以上の承認/同意の範囲内で行う研究にあたるため、JCOG0212、JCOG0404、院内がん登録、全国大腸癌登録の各参加施設の倫理審査委員会の再審査や医療機関の長の再承認、および参加患者の再同意は求めないこととする。

ただし、JCOG としては、複数の試験のデータを 1 つの研究として解析・公表を行うことから、「データの二次利用・附随研究ポリシー」に従って、両試験とは異なる JCOG 研究番号を付番して 1 つの研究として管理を行うこととし、上記の倫理的な考察の妥当性の評価も含めて、JCOG プロトコル審査委員会の審査・承認を得ることとした。

また、本附随研究は、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て行う。あわせて、JCOG 公式ホームページおよび国立がん研究センターのホームページにおいて、本附随研究の実施およびデータの二次利用を行うことを公開し、研究実施について研究対象者等が拒否できる機会を保障する。

JCOG0212 および JCOG0404 両試験のプロトコールに明記されているとおり、本附随研究においても、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の扱いにおいては「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、研究結果は学会発表、論文公表の形で一般に公開されるが、公開される情報には個人情報は一切含まれない。

7.2. 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。

本附随研究において個人の特定は出来ず、個人情報が流出する危険や不利益は極めて少ない。

研究結果は学会発表、論文公表の形で一般に公開されるが、公開される情報には個人情報は一切含まれない。

7.3. 本附随研究で得られた情報の利用について

本附随研究で解析に用いる JCOG0212 および JCOG0404 のデータは、既に JCOG データセンターに集積されているデータを二次利用するものである。また院内がん登録および全国大腸癌登録のデータは連結可能匿名化され、対応表は付与されない。本附随研究のために新たな情報の収集は行わないため、本附随研究から新たに個人を特定しうるデータは発生しない。さらに、本附随研究のデータの二次利用を行う他の研究も予定されていない。

7.4. 医療機関の倫理審査について

本附随研究は、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て行う。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。

7.5. JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について

7.5.1. JCOG の研究に関わる研究者や JCOG 研究を支援する者の COI 管理について

- 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。

7.5.2. 本附随研究に中心的な役割を持つ者の COI 開示について

研究代表者や研究事務局が、JCOG 利益相反ポリシーに定めた一定額以上の COI を有する場合には、該当する COI について JCOG ホームページにて公開し、年 1 回を目途に更新を行う。本附随研究開始時の上記 2 者の COI は以下のとおり。

「本附随研究に関連し、開示すべき利益相反はない」

8. 特記事項

なし

9. 研究組織

9.1. 本附随研究の主たる研究班(資金源)

国立がん研究センター研究開発費 29-A-3 主任研究者: 大江 裕一郎(国立がん研究センター中央病院)
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究(JCOG)」班

9.2. 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 29-A-3「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究(JCOG)」班(主任研究者: 大江裕一郎)、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中央病院 臨床研究支援部門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。

9.3. JCOG 代表者

大江 裕一郎 国立がん研究センター中央病院

9.4. 研究代表者

福田 治彦

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG データセンター
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511(内線 2301)
FAX: 03-3542-3374
E-mail: hrfukuda@ncc.go.jp

9.5. 研究事務局(主)

北原 英晃

順天堂大学医学附属練馬病院 血液内科
〒177-8521 東京都練馬区高野台 3-1-10
TEL: 03-5923-3111(内線 6062)
FAX: 03-5923-3197
E-mail: hkitaha@juntendo.ac.jp

9.6. 研究事務局(副)

宮本 憲一

国立がん研究センター東病院 血液腫瘍科
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
TEL: 04-7133-1111(内線 92021)
FAX: 04-7130-0190
E-mail: kenmiyam@east.ncc.go.jp

9.7. 解析担当

水澤 純基

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG データセンター 統計部門
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511(内線 2409)
FAX: 03-3542-3374
E-mail: jmizusaw@ncc.go.jp

9.8. JCOG プロトコール審査委員会

本プロトコールは JCOG プロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。

(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/protocol.html> 参照)

連絡先: JCOG 運営事務局 プロトコール審査委員会事務局

国立がん研究センター臨床研究支援部門
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511(内線 2407)

FAX: 03-3547-1002
E-mail: jcogoffice@mljcog.jp

9.9. JCOG 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視を受ける。

(委員の構成はホームページ <http://www.jcog.jp/basic/org/committee/jury.html> 参照。)

連絡先: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局
国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511 (内線 2403)
FAX: 03-3542-7006
E-mail: jcogoffice@mljcog.jp

9.10. データセンター/運営事務局

JCOG データセンター
データセンター長 福田 治彦
国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG データセンター
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-3373
FAX: 03-3542-3374
E-mail: jcogdata@mljcog.jp
JCOG 運営事務局
運営事務局長 中村 健一
国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3547-1002
FAX: 03-3547-1002
E-mail: jcogoffice@mljcog.jp
公式ホームページ <http://www.jcog.jp/>

9.11. プロトコール作成

プロトコール作成(所属は作成当時)

JCOG 運営事務局 スタディコーディネート部門 北原 英晃

プロトコール作成支援

JCOG データセンター 統計部門(デザイン担当) 水澤 純基

JCOG 運営事務局 スタディコーディネート部門 片山 宏/中村 健一/木村 綾

国立がん研究センター がん対策情報センター がん臨床情報部 東 尚弘

国立がん研究センター中央病院 大腸外科 金光 幸秀

10. 研究結果の発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者には、研究事務局、解析担当、JCOG 運営事務局スタディコーディネート部門のプロトコール作成支援者、国立がん研究センターがん対策情報センター担当の順とし、それ以下は本体研究(JCOG0212、JCOG0404)の研究事務局・研究代表者とする。論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に貢献度の高かった施設研究者を施設毎に選んで共著者とし、最終著者は研究代表者である JCOG データセンター長とする。それ以外は、本附随研究に関わった者を貢献度に応じて適宜加えることとする。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して、議論にても合意が得られない場合、研究代表者はその研究者を共著者に含めないことができる。

11.参考文献

1. Unger JM, Barlow WE, Martin DP et al. Comparison of survival outcomes among cancer patients treated in and out of clinical trials. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(3): dju002. doi: 10.1093/jnci/dju002.
2. Tessa Kennedy–Martin, Sarah Curtis, Douglas Faries, et al. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials* 2015 16:495
3. Fischer L, Knaebel HP, Golcher H, et al. To whom do the results of the multicenter, randomized, controlled INSECT trial (ISRCTN24023541) apply? – assessment of external Validity, *BMC Surg.* 2012;12(2).doi: 10.1186/1471–2482–12–2.
4. Liu L, Giusti F, Schaapveld M et al. Survival differences between patients with Hodgkin lymphoma treated inside and outside clinical trials. A study based on the EORTC–Netherlands Cancer Registry linked data with 20 years of follow-up. *Br J Haematol.* 2017;176(1):65–75.
5. van de Water W1, Kiderlen M, Bastiaannet E et al. External validity of a trial comprised of elderly patients with hormone receptor–positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(4) :dju051. doi: 10.1093/jnci/dju051.
6. Jastaniah, Wasil, et al. Comparison of clinical trial versus non–clinical trial treatment outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia using comparable regimens. *Hematology* 21(3) 2016: 175–181.
7. Mitchell, Aaron P., et al. Clinical trial participants with metastatic renal cell carcinoma differ from patients treated in real–world practice. *Journal of oncology practice* 11(6) 2015: 491–497.
8. Wright, Alexi A., et al. Use and effectiveness of intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 33(26) 2015: 2841–2847.
9. Pang, Herbert H., et al. Enrollment Trends and Disparity Among Patients With Lung Cancer in National Clinical Trials, 1990 to 2012.” *J Clin Oncol* 34(33) 2016: 3992–3999.
10. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2050.
11. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long–term outcome of a randomised clinical trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:44–52.
12. Askari A1, Nachiappan S2, Currie A2 et al. Selection for laparoscopic resection confers a survival benefit in colorectal cancer surgery in England. *Surg Endosc.* 2016; 30(9):3839–47
13. Fujita S, Mizusawa J, Kanemitsu Y, et al. Mesorectal Excision With or Without Lateral Lymph Node Dissection for Clinical Stage II/III Lower Rectal Cancer (JCOG0212): A Multicenter, Randomized Controlled, Noninferiority Trial. *Ann Surg.* 2017 Mar 10. doi: 10.1097/SLA.0000000000002212.
14. Kitano S, Inomata M, Mizusawa J et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Feb 1.doi.org/10.1016/S2468–1253(16)30207–2
15. 院内がん登録ーがん情報サービス ホームページ<http://ganjoho.jp/reg_stat/can_reg/hospital/index.html>
16. 大腸癌研究会 ホームページ<<http://www.jsccr.jp/registration/index.html>>
17. Rosenbaum PR. *Observational studies*: Springer; 2002
18. Paul R. Rosenbaum. Optimal matching for observational studies. *JASA*, 84(408), pp. 1024–1032, 1989.
19. Austin PC. Balance diagnostics for comparing the distribution of baseline covariates between treatment groups in propensity-score matched samples. *Statistics in medicine.* 2009;28(25):3083–107
20. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharmaceutical statistics.* 2011;10(2):150–61