

Japan Clinical Oncology Group

ポリシー No. 06

タイトル：試験早期中止

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、運営事務局、効果・安全性評価委員会

試験早期中止 Early Termination

1. 目的

本ポリシーは、JCOG 臨床試験の早期中止に関する規定を定めるものである。

試験早期中止の判断方針および手順の概略を本ポリシーに定める他、必要に応じて細則を効果・安全性評価委員会にて定めることとする。

2. 試験早期中止ポリシー策定の背景

試験を開始した後、予定登録期間内に患者登録が完遂できない試験が少なからず見られている。要因として、第一に試験計画時の患者登録見込みが適切でなかったことが挙げられ、そのような試験では、プロトコル改訂が複数回となったり大幅な内容変更等を要し、データセンター/運営事務局の相当のリソースが費やされている。

登録不良により登録期間が長期に渡ると、研究者の興味・関心の低下や、clinical question の形骸化が生じたり標準治療が替わってしまうことで、最終的に得られた結果が日常診療に還元されない事態も生じ、試験の social value の低下や消失が起こり得る。

従来より、登録不良の試験に対しては効果・安全性評価委員会から登録不良の原因と対策の説明を求める勧告はなされてきたが、グループ側が継続を希望する場合は中止勧告を行ってはいなかった。しかし JCOG 全体の治療開発の効率を考えると、登録ペースが不良な試験は中止してその分のリソースを新しい試験に振り向けるべきとの考えもある。

一方で、いったん試験を開始して患者の参加を得た以上、試験を途中で中止することは試験参加患者の善意を無にすることであり、安易に行われるべきものではなく、あらゆる努力を払って試験の完遂を目指すべきであるとの考えもある。しかし、漫然と長期間に及び登録を続けることで先述のように試験の social value の低下や消失のリスクが生じ、結局は試験を中止することになるのであれば、早期に試験中止を行ったよりも、結果的にはより多くの患者の善意を無にすることになることを考えれば、完遂できる見込みのない試験はやはり早期の中止を優先すべきと考えられる。

米国 National Cancer Institute (NCI) は、NCI がスポンサーである 239 の第 III 相試験のうち、登録開始後 1.5 年時点で登録ペースが予定の 20%未満であった試験は結果的にすべて途中中止になっていたという分析に基づき、「登録開始後 1.5 年時点で登録ペースが予定の 20%未満であれば試験中止。登録開始後 2 年時点で 50%未満であればプロトコル改訂を行う。」という登録不良による試験早期中止規準を設けており*、これを参考として本ポリシーの試験早期中止規準を策定した。

本ポリシーにおいて試験早期中止規準を定めることは、治療開発の効率の観点のみから機械的に試験を中止することを意図したものではなく、早期中止規準を定めることにより、試験計画時の登録見込みをより適正化し、試験開始後にはより積極的な登録促進が図られることを促し、登録不良の試験を最少化するための抑止効果を狙うことを第一義とするものである。

また、ヘルシンキ宣言では「医学研究のすべての被験者は、研究の全体的成果について報告を受ける権利を与えられるべきである。」と謳われており、研究成果の説明を受けることも被験

者の権利と考えられる。中間解析による有効中止や無効中止、ならびに治療関連死亡等の重篤な有害事象による毒性中止の場合は、試験治療が有効である/有効でない/安全でないという試験の結論は得られるため、それらの結論を成果として登録患者に伝えることが可能であるが、登録不良による試験中止の場合は試験の結論が得られず登録患者に研究成果の説明を行うことができないため、試験中止時の登録患者への説明には特に慎重な配慮が必要であり、登録不良中止に至った原因の考察等、当該試験に関係する研究者には真摯な対応が求められる。

- ※ https://ctep.cancer.gov/branches/ctmb/clinicaltrials/docs/nci_clin_intl_guidelines.pdf
https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/docs/slow_accrual_guidelines_dev.pdf

3.適用範囲

実施中のすべての JCOG 臨床試験（本体研究）。

4.試験早期中止の種類と判断規準

患者登録中に試験早期中止となる要因として、以下が考えられる。

- 1) 登録中の中間解析により試験早期中止が勧告され、勧告を受け入れた場合
- 2) 治療関連死亡等が事前に設定した許容範囲を超えた場合
- 3) 患者登録が不良な場合
- 4) 標準治療が替わり臨床試験の継続が困難であると判断された場合、厚生労働大臣より臨床研究の停止命令が出された場合など

4.1. 中間解析による試験早期中止

中間解析による効果・安全性評価委員会からの中止勧告を受諾した試験が該当する。中間解析の実施・判断については、JCOG ポリシーNo.22「中間解析の方法と審査」に従う。

4.2. 有害事象による試験早期中止

各試験のプロトコルで規定した、安全性の許容範囲（治療関連死発生割合や重篤な有害事象発生割合）を超えた試験が該当する。安全性の許容範囲を超えた場合、研究代表者は、効果・安全性評価委員会に報告し、試験早期中止の要否についての判断を仰ぐ。効果・安全性評価委員会から試験早期中止勧告が出され、グループが受諾する場合、研究代表者ならびにグループ代表者は、効果・安全性評価委員会に「試験早期中止願」を提出する。

4.3. 登録不良による試験早期中止

患者登録ペースが計画時より著しく不良な試験が該当する。

登録ペース*と研究継続/中止の判断規準を以下に示す（表 1）。

※ 登録ペース＝実登録数÷登録開始からの期間（月）

※ 予定ペース＝予定登録数÷予定登録期間（月）

二次登録を行う試験で二次登録例が主たる解析対象となる場合は、一次登録数ではなく二次登録数で算出した登録ペースで判断する。登録ペースの起算日は二次登録の 1 例目の登録予定日とする。

患者登録ペースが計画時より著しく不良であり、表 1 に定めた時期より前に試験デザインの変更（適格規準の大幅な変更、サンプルサイズの見直し、登録期間の延長など）を行おうとする場合は、プロトコル改訂の申請前に運営委員会会議にて審議を行い承認を得る必要がある。審議の手順は、試験早期中止と同様とし、4.3.3.～4.3.5.に準じる。

表 1 登録ペースと試験継続可否の判断規準

登録開始後* 1.5年時点	登録開始後* 2.5年時点	研究費の 有無	判断
登録開始後3回目の 定期モニタリング時 を目安とする	効果・安全性評価委 員会指摘後次々回の 定期モニタリング時	先進医療、 AMED、企業、 開発費含む	
		なし	✓ 原則試験中止
20%未満	—	あり	✓ <u>試験中止やサンプルサイズ見直しを必須とはせず、1年間の猶予期間を設ける</u> ✓ <u>1年後に達成すべき登録数の規準をグループが設定し、1年後に登録数が規準を満たしているかを再評価する</u>
—	50%未満	なし	✓ 原則試験中止 ◇ 試験を継続する場合にはプロトコル改訂によりサンプルサイズを変更する ◇ ただし、デザインの変更により臨時的に意味のある差の検出力が50%未満となるようであれば、試験中止とする
		あり	✓ <u>試験中止やサンプルサイズ見直しを必須とはせず、1年間の猶予期間を設ける</u> ✓ <u>1年後に達成すべき登録数の規準をグループが設定し、1年後に登録数が規準を満たしているかどうかを再評価する</u>
20%以上	50%以上	問わず	✓ 試験継続

※二次登録を行う試験の場合、「二次登録の1例目の登録予定日後」とする

※二次登録予定日に幅を持たせて二次登録規準が設定される場合は、上限の日付を二次登録予定日とする

なお、年2回運営事務局が運営委員会に報告している「年間登録達成割合」は上記定義の「登録ペース/予定ペース」とは異なり、直近1年間の実年間登録数/予定年間登録数である。本ポリシーにおける登録不良の判断は通算の「登録ペース/予定ペース」を用いる。「登録ペース/予定ペース」はデータセンターによる定期モニタリングレポートで参照できる。

4.3.1. 試験早期中止勧告の対象となる試験

- ① 登録開始後1.5年時点で登録ペースが予定ペースの**20%未満**の試験
- ② 登録開始後2.5年時点で登録ペースが予定ペースの**50%未満**の試験

4.3.2. 対象となる試験の同定ならびにグループへの勧告

効果・安全性評価委員会事務局は、データセンターが提出する定期モニタリングレポートにて、当該試験が前項の①もしくは②に該当すると判断した場合、効果・安全性評価委員会委員長（委員長が当該グループに所属する場合は副委員長）に報告し、効果・安全性評価委員会委員長は、当該研究代表者ならびにグループ代表者に「試験早期中止勧告」を行う。

4.3.3. グループの対応

中止勧告の通知を受けた研究代表者は、研究事務局、グループ代表者ならびに当該試験に特異的な研究費を有する場合には資金提供者（日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development：AMED）、製薬企業等）と協議の上、試験早期中止もしくはプロトコル改訂に関するグループの見解（「試験早期中止願」もしくは「試験継続願」：書式自由）をまとめ、直近の運営委員会の1週間前までに運営事務局に提出する。

試験継続を希望する場合は、試験継続願に以下を含めること。

- ・ 試験を継続すべきと考える理由（時間がかかっても結果の価値があると考えられる理由）
- ・ プロトコル改訂の主な内容

- 登録ペースの大幅な改善が見込まれる具体的な根拠
- 次の登録ペース評価の時期と規準（原則として1年後の目標登録数を示す）

「試験早期中止願」が出された場合は運営委員会での審議は行わず、効果・安全性評価委員会事務局の受領日をもって登録終了とする。最終解析レポート発行をもって試験終了とする。

4.3.4. 運営委員会審議

グループから提出された「試験継続願」は運営委員会会議にて審議を行い、試験継続の可否を決定する。

1) 「試験継続願」の説明と質疑

「試験継続願」の運営委員会審議においては、まず、運営事務局長もしくはデータセンター長が当該試験の直近のモニタリングレポートの抜粋を用いて試験の概要と登録ペースならびに適用される判断規準の説明を行う。

次にグループ側（グループ代表者、グループ事務局、研究代表者、研究事務局のいずれか）から「試験継続願」および前項の書類を用いてグループの見解の説明を行い、続いて質疑応答と審議を行う。

2) 決議

登録開始後1.5年時点で登録ペースが予定の20%未満の場合は「試験早期中止命令」を発出することに異議があるか否かについて運営委員の採決を行い、**中止命令に対する異議が半数を超えなければ運営委員会委員長は試験早期中止をグループ代表者ならびに研究代表者に命令する。**

登録開始後2.5年時点で登録ペースが予定の50%未満の場合は、原則試験中止となるが、プロトコル改訂により試験の継続を希望する場合には、プロトコル改訂による継続の可否について運営委員の採決を行う。まず、プロトコル改訂を行わない場合や、プロトコル改訂により臨床的に意味のある差の検出力が50%未満となる場合は、登録ペースが予定の20%未満の場合に準じて「試験早期中止命令」の発出について採決を行う。また、プロトコル改訂により臨床的に意味のある差の検出力が50%以上となる場合には、**プロトコル改訂による継続に3分の2以上の賛成が得られた場合、試験継続を許可する。**

プロトコル改訂内容の再検討を要する等、運営委員会の審議により当日の採決が不適切と運営委員会委員長が判断した場合は採決は行わず、審議を次回の運営委員会に順延することができるが、次回の運営委員会で、必ず試験継続か試験中止の決定を行うこととし、それ以上の順延は許容しない。

試験早期中止命令ならびに試験継続許可は運営委員会にて口頭で伝えられるが追って運営事務局から文書にて通知される。試験継続許可が得られた場合、研究代表者は速やかに効果・安全性評価委員会にプロトコル改訂を申請する。

4.3.5. 1年後の再検討

前項の運営委員会審議により試験継続を許可された試験については、1年後の運営委員会において、「4.3.3. グループの対応」でグループが示した1年後の目標登録数が達成されたか否かを検討し、1年後の目標登録数が達成されなかった場合には、「試験早期中止命令」を発出することに異議があるか否かについて運営委員の採決を行い、中止命令に対する異議が半数を超えなければ運営委員会委員長は試験早期中止をグループ代表者ならびに研究代表者に命令する。

4.4. その他の理由による試験早期中止

国内外において、試験治療または標準治療の安全性または有効性に関する重要な情報が得られた等により、研究の継続が困難であると判断した場合、研究代表者ならびにグループ代表者は、効果・安全性評価委員会に「試験早期中止願」を提出することにより、試験早期中止を行うことができる。

試験早期中止願の書式は自由。ただし、早期中止とする理由の詳細と患者登録一時停止日（同意取得している患者がいないことを確認した上で設定すること）について記載すること。

登録は中止するが追跡調査を希望する場合には、プロトコル改訂として、効果・安全性評価委員会に諮る。

また、厚生労働大臣より臨床研究の停止命令が出された場合には、速やかにその命令に従う。

5. 試験早期中止後の手続きと関係者の対応

5.1. 効果・安全性評価委員会事務局の対応

提出された試験早期中止願を受理し、効果・安全性評価委員会正副委員長、データセンター長、運営事務局長、JCOG 代表者に報告する。最終解析レポート発行をもって試験早期中止とする。

「試験早期中止勧告」または「試験早期中止命令」が発出されることなく試験早期中止願が提出された場合は、効果・安全性評価委員会に諮り、審査結果通知書の発行をもって試験早期中止とする。

5.2. JCOG データセンターの対応

試験早期中止命令が発出された場合あるいは試験早期中止願が提出された場合、JCOG データセンターは研究代表者ならびにグループ代表者と協議し、患者登録システムの一時的停止の処置を行う。

試験早期中止命令あるいは試験早期中止願により試験早期中止となった場合、JCOG データセンターは、試験早期中止の時点で登録あるいは治療中の患者の CRF を速やかに回収し、可能な範囲で最終解析レポートを作成する。なお、試験早期中止となった場合、原則として以降の追跡調査は行わない。

5.3. 研究者・研究グループの対応

試験早期中止命令あるいは試験早期中止願により試験早期中止となった場合、研究代表者はその旨をグループ内で周知するとともに、中止に至った経緯と理由を記した総括報告書をすみやかに作成し、公表する。登録不良による試験早期中止となり、結果から得られる知見の価値が当初の想定より著しく低くなった場合は、総括報告書の中に登録患者に対する謝罪を含めることを検討する。

研究代表者は試験早期中止となったことの公表・報告を行う。従う関係法規により、試験早期中止の手続きとその後の対応が異なるため、最新の関係法規に従って試験早期中止の公表と報告を行うこと。

6. 資料の保管

審議に用いた資料は JCOG 運営事務局にて保管する。効果・安全性評価委員会に関わる資料は、JCOG ポリシーNo.21「効果・安全性評価委員会」に従い保管する。