

- 本剤の作用が増強することがある。
- ・ 副腎皮質ホルモン、クロラムフェニコール
本剤の作用が減弱することがある。
 - ・ インスリン
血糖降下作用が増強されることがある。
 - ・ オキシトシン
オキシトシンの作用が増強されることがある。
 - ・ バソプレシン
バソプレシンの作用が減弱されることがある。

7.1.3. Paclitaxel: パクリタキセル

商品名: タキソール(プリストル・マイヤーズ)、剤形・用量: 注 30 mg / 100mg

1) 特徴・作用機序:

微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、紡錘体の機能を障害することにより細胞分裂を阻害して抗腫瘍活性を発揮する。

2) 適応

卵巣癌、非小細胞肺癌、乳がん、胃癌

3) 主な薬物動態

- ・ 代謝: 動物(ラット、イヌ)において本剤は主として肝臓で代謝され胆汁中へ排泄された。
- ・ 排泄: 各種悪性腫瘍患者に本剤 105~270mg/m²を3時間かけて点滴静注したときの未変化体の尿中排泄率は、投与後 75 時間までで 6~12%であった。

4) 主な薬物有害反応

- ① 過敏症: 発疹(20.0%)、発赤(5%未満)
- ② 循環器: 低血圧(20.1%)、徐脈(5%未満)、頻脈(5%未満)、期外収縮(5%未満)、高血圧(5%未満)、心電図異常(5%未満)、不整脈(5%未満)、心房細動(5%未満)、心室細動(5%未満)、心悸亢進(5%未満)、心肥大(5%未満)
- ③ 消化器: 悪心・嘔吐(46.6%)、下痢(29.2%)、口内炎(23.6%)、食欲不振(5%~20%未満)、便秘(5%~20%未満)、消化不良(5%~20%未満)、腸管閉塞(5%未満)、鼓腸放屁(5%未満)、直腸疼痛(5%未満)、胃炎(5%未満)、嚥下障害(5%未満)、直腸障害(5%未満)、歯肉炎(5%未満)、腸管麻痺(5%未満)、腹部膨満感(5%未満)、舌苔(5%未満)、歯肉痛(5%未満)
- ④ 肝臓: LDH 上昇(43.9%)、ALT (GPT) 上昇(39.5%)、Al-P 上昇(33.6%)、AST (GOT) 上昇(31.6%)、ビリルビン上昇(5%~20%未満)
- ⑤ 腎臓: BUN 上昇(12.7%)、電解質異常(5%~20%未満)、クレアチニン上昇(5%~20%未満)、蛋白尿(5%~20%未満)
- ⑥ 皮膚: 脱毛(87.4%)、斑状丘疹性皮膚疹(頻度不明)、爪変色(頻度不明)、爪の障害(頻度不明)、そう痒(5%~20%未満)、皮膚疾患(5%未満)、皮膚潰瘍(5%未満)、表皮はく離(5%未満)、蕁麻疹(5%未満)
- ⑦ 精神神経系: めまい(5%~20%未満)、不眠(5%~20%未満)
- ⑧ 精神神経系: 不安、うつ病、傾眠、思考異常、振戦、失神、激越、神経学的疾患、痙攣、健忘症、緊張低下、運動失調、寡動、言語障害、意識障害、緊張亢進、精神症状、譫妄、眼振、不随意運動、嘔声(全て 5%未満)
- ⑨ 感覚: 暗点(頻度不明)、味覚倒錯(5%未満)、視力異常(5%未満)、味覚喪失(5%未満)、眼痛(5%未満)、耳痛(5%未満)、舌異常感(5%未満)
- ⑩ 呼吸器: 呼吸困難(5%~20%未満)
- ⑪ 全身症状: 無力症(44.8%)、腹痛(28.6%)、頭痛(5%~20%未満)、浮腫(5%~20%未満)、疼痛(5%~20%未満)、倦怠感(5%~20%未満)、腹部腫脹(5%未満)、インフルエンザ様症候群(5%未満)、さむけ(5%未満)、体重増加(5%未満)
- ⑫ 筋骨格: 筋肉痛・関節痛(55.6%)、骨痛、背部痛(5%~20%未満)、頸部痛(5%未満)、腰痛(5%未満)

- ⑬ その他:発熱(36.1%)、潮紅(26.4%)、脱水(頻度不明)、咳増加(5%~20%未満)、胸痛(5%~20%未満)、出血(5%~20%未満)、注射部反応(5%~20%未満)、末梢性浮腫(5%~20%未満)
- ⑭ その他:骨盤痛、発汗、排尿困難、血尿、眼疾患、口渴、不正出血、結膜炎、無月経、吃逆、尿失禁、注射部痛、尿閉、酩酊感、低血糖、高血糖(全て5%未満)

5) 重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

① ショック

ショック(0.1%未満)を起こすことがあるので観察を十分に行い、呼吸困難、胸痛、低血圧、頰脈、徐脈、潮紅、血管浮腫、発汗等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

② 白血球減少等の骨髄抑制

白血球減少(90.8%)、好中球減少(90.5%)、貧血(ヘモグロビン減少(73.5%)、ヘマトクリット値減少(21.6%)、赤血球減少(20.5%)等)、血小板減少(14.2%)、汎血球減少等があらわれることがあるので、末梢血液の観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、骨髄抑制の持続により、感染症[尿路感染(6.1%)、上気道感染(12.3%)、敗血症(2.1%)、帯状疱疹(2.8%)、肺炎(1.3%)等]の併発が報告されている。なお、国内の3時間点滴静注による第Ⅱ相試験(本剤単独)においてグレード3以上の白血球減少、好中球減少の発現率はそれぞれ43.4%(152/350)、76.2%(266/349)であった。

③ 末梢神経障害、麻痺

しびれ等の末梢神経障害(61.2%)、麻痺(0.4%)、片麻痺(0.1%未満)、不全麻痺があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。

④ 心筋梗塞、うっ血性心不全、肺塞栓、血栓性静脈炎、脳卒中、肺水腫

心筋梗塞、うっ血性心不全、肺塞栓(0.3%)、血栓性静脈炎(1.1%)、脳卒中(0.1%未満)、肺水腫(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

⑤ 難聴、耳鳴

難聴(0.4%)、耳鳴(0.8%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

⑥ 間質性肺炎、肺線維症

間質性肺炎、肺線維症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

⑦ 腸管穿孔、消化管出血、消化管潰瘍

腸管穿孔(0.1%)、消化管出血、消化管潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑧ 重篤な腸炎

出血性大腸炎、偽膜性大腸炎等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑨ 肝機能障害、黄疸

肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

⑩ 膀胱炎

膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血清アミラーゼ値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑪ 急性腎不全

急性腎不全(0.3%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、血清クレアチニン、クレアチニン・クリアランス値等に異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

⑫ 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 禁忌

- ・ 重篤な骨髄抑制のある患者〔骨髄抑制は用量規制因子であり、感染症を伴い、重篤化する可能性がある。〕
- ・ 感染症を合併している患者〔骨髄抑制により、感染症を増悪させるおそれがある。〕

7) 主な相互作用

併用禁忌:なし

併用注意:

- ・ 放射線照射
 - (1) 胸部への放射線照射を併用した場合に、重篤な食道炎又は肺臓炎が発現したとの報告がある。併用する場合には、患者の状態に注意し、食道炎や肺陰影等が出現した場合には、本剤の投与及び放射線照射を直ちに中止し、適切な処置を行うこと
 - (2) 骨髄抑制等を増強することがあるので、併用する場合には、患者の状態を観察しながら、本剤を減量するか又は投与間隔を延長すること。
- ・ 抗悪性腫瘍剤

併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。
- ・ シスプラチン
 - (1) 併用時、本剤をシスプラチンの後に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をシスプラチンの前に投与すること。
 - (2) 併用により末梢神経障害が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。
 - (3) 本剤をシスプラチンの後に投与した場合、パクリタキセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの血中濃度が上昇する。
- ・ ドキソルビシン
 - (1) 併用時、本剤をドキソルビシンの前に投与した場合、逆の順序で投与した場合より骨髄抑制が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、本剤をドキソルビシンの後に投与すること。
 - (2) 併用により心毒性が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。
 - (3) 本剤をドキソルビシンの前に投与した場合、ドキソルビシンのクリアランスが低下し、ドキソルビシンの血中濃度が上昇する。
 - (4) 胆汁排泄の競合により、ドキソルビシン及びその代謝物であるドキソルビシノールの血中濃度が上昇する。
- ・ ビタミン A、アゾール系抗真菌剤(ミコナゾール等)、マクロライド系抗生剤(エリスロマイシン等)、ステロイド系ホルモン剤(エチニルエストラジオール等)、ジヒドロピリジン系カルシウムチャンネルブロッカー(ニフェジピン等)、テルフェナジン、シクロスポリン、ベラパミル、キニジン、ミダゾラム、フェナセチン

併用により骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するか又は投与間隔を延長すること。

併用薬剤が P450-CYP2C8、CYP3A4 等を阻害し、パクリタキセルの代謝が阻害され、パクリタキセルの血中濃度が上昇する

7.2. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおりである。

薬剤別の予期される薬物有害反応については「7.1.薬剤情報」参照。

7.2.1. 化学療法により予期される薬物有害反応

1) AC 療法によって予期される有害反応⁽²²⁾

有害反応の種類	CTC grade	最低 grade の程度	頻度(%)
白血球減少	3、4	2,000/m ³ 未満	4
血小板減少	3、4	50,000/m ³ 未満	0.1
発熱	1-4	38°C以上	6
感染症	1-4	軽症以上の感染症	2
体重増加	1-3	5%を超える体重増加	14
体重減少	1-3	5%を超える体重減少	9
悪心のみ	1	経口摂取は可能	16
嘔吐	1-3	1回/日以上嘔吐	71
下痢	1-4	4回/日以上排便	3
脱毛	2	著明な脱毛	92

上記のうち、重篤な有害反応となりうる有害反応

感染症: grade4(頻度不明)

2) weekly paclitaxel 療法によって予期される有害反応⁽²³⁾

有害反応の種類	CTC grade	最低 grade の程度	頻度(%)
好中球減少	3、4	1,000/m ³ 未満	15
血小板減少	2-4	75,000/m ³ 未満	1
貧血	3、4	Hb 8g/dl 未満	9
好中球減少性発熱	3	投与後 7-14 日目に 38.5°C以上	1
浮腫	2-4	症状があり治療を要する	7
口内炎	2	有痛紅斑、浮腫、潰瘍、摂食可	4
悪心	2	経口摂取の著明な減少	4
嘔吐	2	2-5 回/日	1
下痢	2	4 回以上の排便増加	4
疲労(嗜眠、倦怠感、無力)	2	一部の日常生活が困難	18
脱毛	2	著明な脱毛	30
爪の変化	2	爪の部分/完全欠損又は爪床痛	3
末梢神経障害	2、3	他覚的知覚消失・異常、生活支障なし	30
関節痛・筋痛	3	日常生活に支障	2
アレルギー反応	1-4	一過性の発疹	1

上記のうち、重篤な有害反応となりうる有害反応

末梢神経障害、関節痛・筋痛、アレルギー反応:いずれも grade4(頻度不明)

7.2.2. 放射線照射により予期される有害反応

1) 急性期障害

有害反応の種類	CTC grade	最低 grade の程度	頻度(%)
放射線皮膚炎	2	鮮明な紅斑又は斑状の湿性落屑、大部分は皮膚の皺や髪に局限;中等度の浮腫	5
放射線肺炎	2	X線上的変化がありステロイドを要する	1

上記のうち、重篤な有害反応となりうる有害反応

放射線肺炎: grade4(頻度不明)

2) 晩期障害

放射線療法によって予期される有害事象は以下の項目である。有害事象の種類は RTOG・EORTC 遅発性放射線反応評価規準(NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版第 2 版、付 4)を用いている。

皮膚、皮下組織、肺、心臓、骨、関節: grade と頻度は共に不明

上記のうち、重篤な有害反応となりうる有害反応

皮膚、肺、心臓:いずれも grade4(頻度不明)

7.2.3. 手術療法により予期される有害反応・手術合併症

有害反応の種類	CTC grade	最低 grade の程度	予想頻度(%)
創傷-非感染性	1	創部離開	10
創傷-感染性	2	表在性感染(抗生物質の静脈投与を必要としない)	15
創傷-感染性	3	抗生物質の静脈投与を必要とする感染	<5

上記のうち、重篤な有害反応となりうる有害反応

創傷-感染性: grade4(頻度不明)

7.3. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には NCI-CTC ver.2.0 日本語訳 JCOG 版-第 2 版を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。治療関連死の場合、オリジナルの NCI-CTC では原因となった有害事象を「grade5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「grade5」とせず、「grade4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において grade5 とするかどうかは決定される)

「8.2.化学療法、術前放射線療法期間中の検査と評価」、「8.3.術前・術中・術後の検査と評価項目」で規定された毒性項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に grade とその grade の発現日を記載する。それ以外の毒性については grade3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に毒性項目と grade およびその grade の発現日を記載する。

記録用紙に記入した grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目

登録前 28 日以内に行う

- 1) 全身状態: PS (ECOG)、体重、身長
- 2) 月経状況
- 3) 末梢血算: 白血球数、好中球数 (ANC: 桿状核球 + 分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 4) 血液生化学: 総ビリルビン、GPT、クレアチニン
- 5) 乳腺エコー
- 6) 胸部 X-P (2 方向): 肺野条件
- 7) 安静時 12 誘導心電図
- 8) 病理組織学的検査: Core Needle Biopsy による

8.2. 化学療法、術前放射線療法期間中の検査と評価

8.2.1. AC 療法中、各コース投与前の評価項目

安全性評価項目: 投与当日または前日に行う。

- 1) 全身状態: PS (ECOG)、体重
- 2) 末梢血算: 白血球数、好中球数 (ANC: 桿状核球 + 分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学: 総ビリルビン、GPT、クレアチニン
- 4) 自他覚症状 (NCI-CTC の有害事象項目)
 - 全身症状: 疲労 (嗜眠、倦怠感、無力)、発熱、体重増加、体重減少
 - 皮膚科/皮膚: 脱毛
 - 消化管系: 食欲不振、下痢、悪心、口内炎/咽頭炎、味覚障害 (味覚異常)、嘔吐
 - 感染/発熱性好中球減少: 発熱性好中球減少、好中球数が不明な感染、好中球減少を伴わない感染
 - 神経学: 神経障害 (知覚性、運動性)

有効性評価項目: 投与当日に行う。

- 5) 触診による効果判定

その他評価項目: 1 コース投与当日または前日までに行う。

- 6) OHP シートへの腫瘍部位の転写

8.2.2. weekly paclitaxel 療法中、1、7 コース投与前の評価項目

安全性評価項目: 1、7 コースの投与当日または前日に行う。

- 1) 全身状態: PS (ECOG)、体重
- 2) 末梢血算: 白血球数、好中球数 (ANC: 桿状核球 + 分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学: 総ビリルビン、GPT、クレアチニン
- 4) 自他覚症状 (NCI-CTC の有害事象項目)
 - アレルギー/免疫: アレルギー反応/過敏症
 - 心血管 (一般): 静脈炎 (表在性)、
 - 全身症状: 疲労 (嗜眠、倦怠感、無力)、発熱、
 - 皮膚科/皮膚: 脱毛
 - 消化管系: 食欲不振、下痢、悪心、口内炎/咽頭炎、味覚障害 (味覚異常)、嘔吐
 - 感染/発熱性好中球減少: 発熱性好中球減少、好中球数が不明な感染、好中球減少を伴わない感染
 - 神経学: 神経障害 (知覚性、運動性)
 - 疼痛: 関節痛、筋痛 (筋肉痛)

有効性評価項目: 前コース投与日から 1、7 コースの投与当日または前日までの間に実施してもよい。

- 5) 触診による効果判定

- 8.2.3. **weekly paclitaxel 療法終了後～放射線療法開始の間の評価項目**
有効性評価項目:
 1) 触診による効果判定
- 8.2.4. **術前放射線療法中の評価項目**
安全性評価項目:週 1 回以上評価する
 1) 全身状態:PS(ECOG)
 2) 自他覚症状(NCI-CTC の有害事象項目)
 皮膚科/皮膚:放射線皮膚炎
 肺:呼吸困難、肺臓炎
有効性評価項目:術前放射線療法開始後 14～28 日
 3) 触診による効果判定
- 8.2.5. **術前放射線療法終了後～手術療法施行日(手術日)の間の評価項目**
安全性評価項目:4 週に一度、評価する
 1) 全身状態:PS(ECOG)
 2) 自他覚症状(NCI-CTC の有害事象項目)
 皮膚科/皮膚:放射線皮膚炎
 肺:呼吸困難、肺臓炎
有効性評価項目:3～5 週に一度、評価する
 3) 触診による効果判定
- 8.2.6. **必要に応じて実施する安全性評価項目**
 1) 呼吸困難が見られた場合
 ・動脈血液ガス:PaO₂
 ・胸部 X-P
 2) 不整脈が見られた場合
 ・安静時 12 誘導心電図
- 8.3. **術前・術中・術後の検査と評価項目**
- 8.3.1. **術前の評価項目:**手術予定日前 28 日以内に行う。
 1) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板
 2) 血液生化学:総ビリルビン、GPT、クレアチニン
 その他、各施設の術前検査項目で必要なものを行う。
- 8.3.2. **手術の評価項目**
 以下の項目を記録する。
 1) 術式(乳房切除術、乳房温存術)
 2) プロトコール治療前のセンチネルリンパ節生検の有無
 3) 腋窩リンパ節の郭清の有無
- 8.3.3. **手術終了後の評価項目**
安全性評価項目
 1) 術後早期合併症:手術終了より術後初回退院まで
 皮膚:創傷-感染性、非感染性
 再手術:なし、あり(年月日、内容)
 術後の初回退院:退院日
 2) 術後晩期合併症:術後初回退院より 6 カ月まで
 皮膚:創傷-感染性、非感染性
 3) 術前放射線療法晩期毒性:追跡期間終了まで
 皮膚、皮下組織、肺、心臓、骨、関節

有効性評価項目

3) 病理所見

- ① 腫瘍浸潤径
- ② 原発巣の組織型
- ③ 組織学的腋窩リンパ節転移数
- ④ 病理学的な効果判定（「11.1.2.病理学的効果判定規準」参照）

8.4. スタディカレンダー

AC 療法中

治療 コース 週	治療前	AC 療法													
		1			2			3			4				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
治療															
ADR		○			○				○				○		
CPA		○			○				○				○		
全身状態															
理学所見	○	○			○				○				○		
体重、PS	○	○			○				○				○		
身長、月経状況	○														
臨床検査															
白血球、Hb、血小板	○	○			○				○				○		
分画(好中球)	○	○			○				○				○		
T-Bil、GPT、Cr	○	○			○				○				○		
PaO2		△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△
放射線検査															
胸部 X-P	○	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△
乳腺エコー	○														
安静時 12 誘導心電図	○	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△
触診	○	○			○				○				○		
病理組織学的検査	○														
毒性評価															
自覚症状チェック		○			○				○				○		
他覚症状チェック		○			○				○				○		
記録用紙提出															
登録適格性確認票	○														
治療前記録		○													

○:実施、△:必要に応じて施行

Weekly paclitaxel 療法中

治療 コース 週	Weekly paclitaxel														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12			
治療															
Paclitaxel	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
全身状態															
理学所見	○						○								
体重、PS	○						○								
臨床検査															
白血球、Hb、血小板	○						○								
分画(好中球)	○						○								
T-Bil、GPT、Cr	○						○								
PaO2	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△
放射線検査															
胸部 X-P	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△
安静時 12 誘導心電図	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△	△
触診	○						○								
毒性評価															
自覚症状チェック	○						○								
他覚症状チェック	○						○								
記録用紙提出															
治療経過記録 AC 療法	○														

○:実施、△:必要に応じて施行

放射線療法～術後

治療 コース 週	化療後～ 放治前	術前放射線療法						放治終～術 前 (4Wに1度)	術前28日 以内に	手術～ 初回退院	初回退院 ～術後6 カ月	追跡期間
		照射					Boost 照 射					
		1	2	3	4	5						
全身状態												
理学所見		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
体重、PS		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
臨床検査									○			
白血球、Hb、血小板									○			
分画(好中球)									○			
T-Bil、GPT、Cr												
PaO2		△	△	△	△	△	△	△	△			
放射線検査												
胸部 X-P		△	△	△	△	△	△	△	△			
安静時12誘導心電図		△	△	△	△	△	△	△	△			
触診	○		○						○*1			
病理組織学的検査										○		
毒性評価												
自覚症状チェック		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○*2
他覚症状チェック		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○*2
記録用紙提出												
治療経過記録 weekly paclitaxel	○											
治療経過記録 放射線								○				
手術前記録用紙										○		
手術記録										○		
術後記録・病理記録											○	
治療終了報告										○		
術後記録・晚期合併症											○	
追跡調査用紙												○*2

○:実施、○*1:3～5週毎実施、△:必要に応じて施行、○*2:半年毎実施

9. データ収集

9.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form: CRF)と提出期限は以下のとおり。

- 1) 登録適格性確認票(白)・・・電話登録の場合、登録翌日までにデータセンターに FAX
- 2) 治療前記録(青)・・・登録後 2 週間以内
- 3) 経過記録 1, 2: 治療-AC(黄)・・・AC 療法終了/中止後速やかに
- 4) 経過記録 3, 4: 検査-AC(黄)・・・AC 療法終了/中止後速やかに
- 5) 経過記録 5: 有害事象-AC(黄)・・・AC 療法終了/中止後速やかに
- 6) 経過記録 6, 7: 治療-PTX(黄)・・・PTX 療法終了/中止後速やかに
- 7) 経過記録 8-13: 検査-PTX(黄)・・・PTX 療法終了/中止後速やかに
- 8) 経過記録 14-17: 有害事象-PTX(黄)・・・PTX 療法終了/中止後速やかに
- 9) 経過記録 18: 治療-放治(黄)・・・放治終了 16 週後/中止後速やかに
- 10) 経過記録 19: 有害事象-放治(黄)・・・放治終了 16 週後/中止後速やかに
- 11) 腫瘍縮小効果(緑)・・・放治終了 16 週後/中止後速やかに
- 12) 手術(緑)・・・術後 4 週間以内に
- 13) 治療終了報告(赤)・・・術後 4 週間後以内に
- 14) 病理所見記録(緑)・・・術後 4 週間後以内に
- 15) 追跡調査用紙(白)・・・登録終了後 4.5 年目まで半年ごと

「1)登録適格性確認票」は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。

「2)治療前記録」～「14)病理所見記録」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後 5 日経過しても郵送されない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話等で連絡すること。

9.2. 記録用紙の送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送にてデータセンターに送付する。登録時の登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信とする。

9.3. 放射線治療品質管理・保証に関するもの

- 1) 送付用紙-「放治 QA チェックリスト」
- 2) 送付資料-
 - ①放射線治療照射録(日々の治療記録、照射方向、エネルギー、照射野サイズ、モニターユニット値算出のための各種係数が記載された原資料)のコピー
 - ②照準写真(リニアックグラム)のコピー
 - ③線量分布図(X 線のみ)のコピー
 - ④照射野の体表マーキング(治療開始時およびブースト照射時)の写真
- 3) 提出期限-放射線療法終了日から 7 日以内
- 4) 資料の送付先

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-7

大阪大学大学院医学系研究科医用物理工学講座手島研究室(D514)内

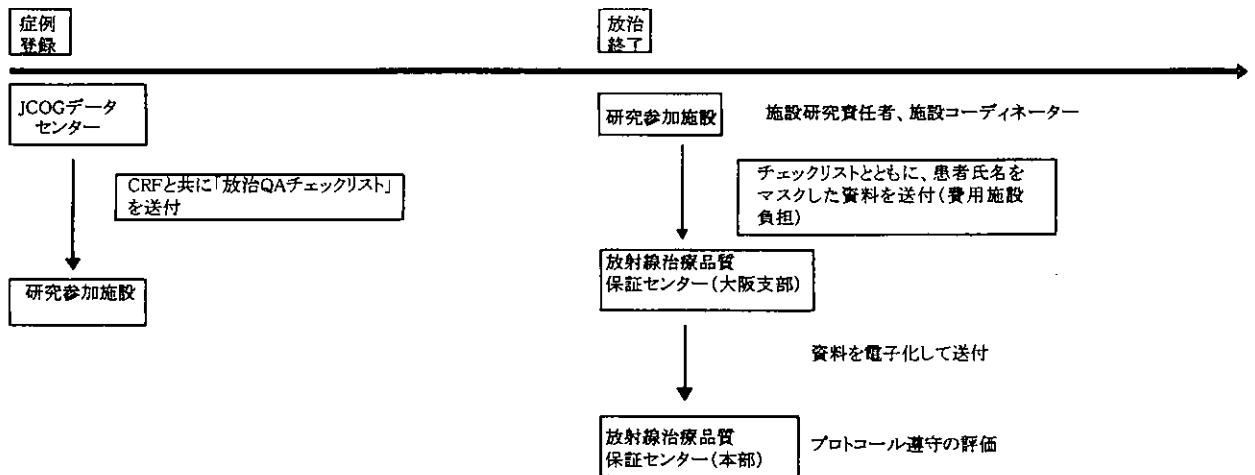
効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

放射線治療品質保証センター 宛

*提出資料は、症例登録後データセンターより CRF とともに送付される「放治 QA チェックリスト」「放治 QA」フォームとともに、上記放射線治療品質保証センター宛に送付する。

*データセンター宛に送付されても受け取れないので注意する。

放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れは下図のとおりである。



9.4. 病理診断に関するもの

1) 送付資料—宅急便にて病理研究事務局宛に送付する。

① 病理中央診断 申込用紙

登録時にデータセンターより各施設に送付する。

② 種類のプレパラート

ルーチン診断用とは別に、病理中央診断用プレパラートとして作製された以下のプレパラート。

① 術前化学療法・放射線療法施行前の診断用に用いた、core needle biopsy 標本組織のヘマトキシリンエオジン(HE)染色プレパラート(全部)

② 手術療法施行後に得られた、乳房切除標本または温存手術標本の HE 染色プレパラート(全部)。リンパ節標本は不要

③ 手術標本切り出し図

切除標本の切り出し図の複写。各施設で用いているもので、標本ブロック番号と採取部位、代表断面が明記されたもの。

プロトコル治療が中止になった場合、プロトコル治療中止後速やかに、core needle biopsy 標本のみ送付する。

上記①-③を送付する際の識別子としては登録番号を用い、個人情報(患者名・カルテ番号など)についてはマスクする。

2) 提出期限: 術後病理標本の施設診断が行われた後、速やかに送付する。

3) 資料の送付先:

病理研究事務局 津田 均

防衛医科大学病理学第2講座

〒359-8513 埼玉県所沢市並木3丁目2番地

TEL: 042-995-1454/042-995-1507

FAX: 042-996-5193

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、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品・医療用具等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局安全対策課への報告や、薬事法に基づく「副作用等の報告」による医療機関もしくは医師等から厚生労働大臣への報告、「企業報告制度」による医療機関から企業への報告は、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

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なる。

① プロトコル治療中または最終プロトコル治療日から 30 日以内のすべての死亡

プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる。（「30 日」とは、最終プロトコル治療日を day0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す）

② 予期されない Grade4 の非血液毒性 (NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7.1.薬剤情報」および「7.2.予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていないものが該当する

10.1.2. 通常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通常報告の対象となる。

① 最終プロトコル治療日から 31 日以降でプロトコル治療との因果関係が否定できない死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

② 予期される Grade4 の非血液毒性 (NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7.2.予期される有害反応」に重篤な有害反応として記載されている Grade4 の非血液毒性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

③ 予期されない Grade2、Grade3 の有害事象

「7.2.予期される有害反応」と薬剤添付文書のいずれにも記載されていない Grade2～3 相当の有害事象

④ 永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等

⑤ その他重大な医学的事象

10.1.1.の①②、10.1.2.の①～④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

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、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は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「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX 送付と電話連絡を行う。

2次報告

さらに施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告(A4 自由書式)を別紙として作成し、両者を有害事象発生を知ってから 7日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

3次報告

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の未記入部分を全て記入し、有害事象発生を知ってから 15日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は剖検報告書も添付すること。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから 15日以内に研究事務局/研究代表者へ郵送または FAX 送付する。

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代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、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等の対策を講ずる。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であるが、追って可及的速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)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

研究代表者は、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、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知り得てから 15日以内に効果・安全性評価委員会(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「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」および「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に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)等を含めること。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、及び、10.1.2 ④予期される重篤な有害事象については、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こと。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の「II.有害事象の分類-その他」にもその旨記載する。

10.3.3. 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ては、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に対するグループの検討結果報告書に明記する。

10.4. 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、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書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および 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. 病理学的効果判定

手術療法後速やかに、以下の手順で病理学的効果判定は行う。

11.1.1. 病理学的効果判定に必要な資料

1) 手術療法後の病理標本

手術療法施行後に得られた、乳房切除標本または温存手術標本の HE 染色プレパラート(全部)
(「6.1.4.手術療法後の病理標本の作製」を参照)

11.1.2. 病理学的効果判定規準

下記のうち 1)、2)のいずれかを満たしたものを病理学的完全奏効(pCR)と判定する。

- 1) pCR(完全): 癌細胞の壊死または完全消失
- 2) pCR(乳管内): 乳管内にのみ癌細胞が残存
- 3) pINV(invasive cells): 浸潤癌の残存

11.2. 臨床的効果判定

腫瘍縮小効果判定は以下の手順で行う。

11.2.1. 標的病変の選択とベースライン記録

触診にて評価できる最大径(以下、長径)を有する病変を一つ選択し、標的病変(Target lesion)とする。選択した標的病変の長径、検査日を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

本試験では標的病変に選択されなかった病変の評価は行わない。すなわち、病変が複数ある場合でも一病変のみを評価の対象とする。

11.2.2. 腫瘍縮小効果の判定

標的病変評価を触診にて行い、標的病変の長径、新病変出現の有無を「治療経過記録用紙-腫瘍評価」に記録する。効果判定の頻度は、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」を参照すること。

11.2.3. 標的病変の効果判定規準

1) CR: Complete Response: 完全奏効

標的病変を触知しなくなり病巣が消失したと判断された場合。

2) PR: Partial Response: 部分奏効

標的病変の長径が、治療開始前の長径に比し 30%以上小さくなった場合。

3) PD: Progression: 進行

標的病変の長径が、それまでのもっとも小さい長径に比して 20%以上大きくなった場合(再発を含む)。

4) SD: Stable Disease: 安定

PRに該当する腫瘍縮小やPDに該当する腫瘍増大を認めない場合。

5) NE: Not Evaluable: 評価不能

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

6) 長径縮小/増大割合の計算方法

$$\text{長径の縮小割合} = \frac{\text{治療前の長径} - \text{評価時の長径}}{\text{治療前の長径}} \times 100\%$$

$$\text{長径の増大割合} = \frac{\text{評価時の長径} - \text{最小の長径}}{\text{最小の長径}} \times 100\%$$

11.2.4. 新病変出現の有無

同側乳房、他臓器(対側乳房も含む)に、新病変が出現した場合に新病変有りとする。

11.2.5. 総合効果(Overall Response)

総合効果(Overall response)は標的病変の効果と新病変出現の有無の組み合わせから、以下の表に従って規定の触診による効果判定毎に判定する。(「11.2.3 標的病変の効果判定規準」参照)

標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	なし	CR
PR	なし	PR
SD	なし	SD
PD	問わない	PD
NE	問わない	NE

11.2.6. 最終総合効果

「8.2.5.術前放射線療法終了後～手術療法施行日(手術日)の間の評価項目」で測定された複数の「総合効果」のうち、最終の総合効果をもって最終総合効果とする。

何らかの原因で手術療法施行前の効果判定ができない場合、効果判定ができた最終の判定結果をもって最終総合効果とする。(PDにてプロトコール治療中止となった場合は、最終総合効果はPDとなる。)

11.3. 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を以下のように定義する。

11.3.1. 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。

11.3.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討および「15.1.1.病理中央診断」によって決定された「不適格例」を除く集団を「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。

グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

11.3.3. 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。一方、プロトコル治療がまったく施行されなかった患者は「治療非施行例」とし、その判断や安全性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。

11.3.4. 全手術施行例

全登録例のうち、プロトコル治療の手術療法が行われた全患者を「全手術施行例」とする。

11.4. エンドポイントの定義**11.4.1. 病理学的完全奏効割合 pathological complete response rate: pCR rate**

全適格例を分母とし、病理学的効果判定にて病理学的完全奏効（「11.1.2 病理学的効果判定規準」参照）が得られた患者数を分子とした割合を病理学的完全奏効割合（pCR rate）とする。

病理学的効果判定は、各施設診断と病理中央診断で判定されるが、病理学的完全奏効割合には病理中央診断の判定を用いる。何らかの理由によって、病理中央診断が行われなかった場合は施設診断の判定を用いる。

11.4.2. 臨床的完全奏効割合 clinical complete response rate: cCR rate

全適格例を分母とし、「11.2.6.最終総合効果」が CR である患者数を分子とした割合を臨床的完全奏効割合とする。

11.4.3. 乳房温存割合

全適格例を分母とし、乳房温存術が施行された患者数を分子とした割合を乳房温存割合とする。また、全手術療法施行例を分母とした割合も算出する。なお、乳房温存術と乳房切除術のどちらが施行されたかは担当医報告を用いる。

11.4.4. 全生存期間

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
- ・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

11.4.5. 無再発生存期間

登録日を起算日とし、再発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

・「再発 relapse」は、画像診断で確認できるものと、画像診断検査で確認できない病状の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認または病状の増悪の臨床的な判断をもって再発とする。

・再発と判断されていない生存例では再発がないことが確認された最終日（最終無再発生存確認日：入院中では調査日、通院治療中は最新の外来受診日、最新の検査受診日のうちもっとも新しい日）をもって打ち切りとする。

・毒性や患者拒否等の理由によるプロトコル治療中止例で、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。

・再発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再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。

・再発の確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発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再発生存期間とする。

11.4.6. 有害事象（有害反応）

1) 有害事象発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコール治療の一部以上が施行された患者数（全治療例）を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれNCI-CTC日本語訳JCOG版-改訂第2版による全コース中の最悪のgradeの頻度を求める。

① AC療法期間中

血液/骨髄:白血球、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板

肝臓:ビリルビン、SGPT

腎/泌尿生殖器:クレアチニン

全身症状:疲労(嗜眠、倦怠感、無力)、発熱、体重増加、体重減少

皮膚科/皮膚:脱毛

消化管系:食欲不振、下痢、悪心、口内炎/咽頭炎、味覚障害(味覚異常)、嘔吐

感染/発熱性好中球減少:発熱性好中球減少、好中球数が不明な感染、好中球減少を伴わない感染

神経学:神経障害(知覚性、運動性)

② weekly paclitaxel療法期間中

血液/骨髄:白血球、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板

肝臓:ビリルビン、SGPT

腎/泌尿生殖器:クレアチニン

アレルギー/免疫:アレルギー反応/過敏症

全身症状:疲労(嗜眠、倦怠感、無力)、発熱、浮腫

皮膚科/皮膚:脱毛

消化管系:食欲不振、下痢、悪心、口内炎/咽頭炎、味覚障害(味覚異常)、嘔吐

感染/発熱性好中球減少:発熱性好中球減少、好中球数が不明な感染、好中球減少を伴わない感染

神経学:神経障害(知覚性、運動性)

疼痛:関節痛、筋痛(筋肉痛)

③ 術前放射線療法期間中

皮膚科/皮膚:放射線皮膚炎

肺:呼吸困難、肺臓炎

④ 術前放射線療法終了後～手術日

術前放射線療法期間中と同じ

2) 手術合併症発生割合

全手術施行例を分母とし、「7.2.3. 手術療法により予期される有害反応・手術合併症」に示す手術合併症およびその他の予期されない手術合併症がひとつ以上観察された患者の割合を手術合併症発生割合とする。下記②③の、それぞれの有害事象についてNCI-CTC日本語訳JCOG版-改訂第2版および術中・術後合併症規準JCOG版による最悪のgradeの頻度を求める。

①術中:手術開始より手術終了まで

Grade別の頻度は求めない

②術後早期:手術終了より術後初回退院まで

皮膚:創傷-感染性、創傷-非感染性

③術後晩期:術後初回退院より6カ月まで

皮膚:創傷-感染性、創傷-非感染性

上記以外の有害事象（毒性）については、血液毒性(血液/骨髄区分)以外のGrade3以上の有害事象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。

3) 重篤な有害事象発生割合

プロトコール治療の一部以上が開始された患者数(全治療例)を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象がひとつ以上観察された患者数を分子とする割合を、重篤な有害事象発生割合とする。

- 1) プロトコール治療期間中の、全ての死亡。死因は治療との因果関係を問わない。
- 2) 最終化学療法日から 30 日以内の、全ての死亡。死因は治療との因果関係を問わない。
- 3) 最終放射線療法日から 30 日以内の、全ての死亡。死因は治療との因果関係を問わない。
- 4) 最終手術療法日から 30 日以内の、全ての死亡。死因は治療との因果関係を問わない。
- 5) 化学療法最終治療日、放射線療法最終治療日、手術療法最終治療日のいずれから 31 日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡。
- 6) プロトコール治療中の、Grade 4 の非血液毒性。ただし、血液/骨髄区分の有害事象を除く。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験の主たる目的は、「化学療法 (AC 療法 + weekly paclitaxel)」に「放射線療法 (45Gy+boost 10Gy)」を加えることによって、病理学的完全奏効割合を向上させることが出来るかどうかを評価することである。

病理学的完全奏効割合が向上すると判断された場合には、さらに、本試験と同じ対象に対して「(術前)化学療法 + (術前)放射線療法 + 無治療で経過観察(局所再発時点で salvage surgery を行う)」が、「術前補助化学療法 + 手術療法 ± 術後放射線療法」に対して有効性が劣らないかを検証する第 III 相試験を行うかどうかを検討する。

現時点では、第 III 相試験を行うことが妥当であると判断する病理学的完全奏効割合を 50%と想定している。しかし、乳がんグループ内で十分なコンセンサスを得られていないため、本試験で得られた安全性に関する情報なども考慮しながら第 III 相試験を計画する段階までにグループ内で検討を行う。

主たる解析では、primary endpoint である病理学的完全奏効割合について、観察された病理学的完全奏効割合に基づいて「真の病理学的完全奏効割合が、無効と判断する病理学的完全奏効割合 (P_0) 35%以下である」という帰無仮説 (H_0) の検定を二項分布を用いて行い、帰無仮説が棄却されれば有効と判断し、棄却されなければ無効と判断する。対立仮説 (H_A) は「真の病理学的完全奏効割合が、有効と判断する期待病理学的完全奏効割合 (P_A) 50%以上である」とする。区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。下に示す予定例数 104 例の時には、45 例 (43.3%) 以上に病理学的完全奏効が観察されれば本レジメンが有望と結論することになる。

主たる解析は、登録終了後 1 年半を目途に行う。これは、全登録患者のプロトコール治療が終了し primary endpoint に関する情報が得られ、さらに術後の初回退院後 6ヶ月が経過し安全性に関する情報もある程度得られていると考えられるためである。なお、この解析は JCOG データセンターが行い、その時点までに得られた情報に基づいて secondary endpoint に関する解析と併せて解析結果を「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、臨床試験審査委員会、JCOG 代表者に提出する。

主たる解析後、登録終了後 4.5 年を目途に最終解析 (12.5) を行う。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、化学療法に放射線療法を加える効果を二項検定で検討するために閾値病理学的完全奏効割合を 35%、期待病理学的完全奏効割合を 50%、 α エラー 0.05、 β エラー 0.1 とすると、必要適格例数は 93 例となる。

また、第 III 相試験に進むために病理学的完全奏効割合の十分な推定精度として、病理学的完全奏効割合が、信頼区間が最も広くなる 50% の時にも 95% 信頼区間が 40%~60% とするためには 104 例以上が必要となる (病理学的完全奏効割合がこれより高くても低くても信頼区間は狭くなり精度はよくなる)。これら二つの目的をともに達成すべく予定登録数を 104 例とし、これを 2 年間で集積する。

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

本試験での予定年間登録数は 50 例を超える。もし、予定登録数の約半数で無効中止の検討を行う Simon 2stage design を用いると、病理学的効果判定までに登録から 1 年近くを要するため、中間解析の結果が判明する時点で登録が終了している可能性が高い。そのため、Simon の 2stage design は用いないこととした。しかし、登録途中で予想したよりも病理完全奏効割合が明らかに低いことが判明した場合には登録を中止すべきであり、次項のように無効中止の是非を判断する中間解析を行うこととする。

一方、逆に予想していたよりも有効性が優れていることが判明した場合には、それ以上試験に参加する患者に対する倫理は問題とならず、かつ、次の第 III 相試験のために安全性についても詳細なデータを蓄積する必要があることから、登録は中止しない (有効中止しない)。

中間解析時に登録の一時停止は行わない。