

## 2. 中間解析結果 : 患者背景因子 (6)

表2.2 患者背景因子 (FAS)

因子	カテゴリー/統計量	TJ-48投与+標準治療群		標準治療群		合計		検定(不明は除く)
		症例数	%	症例数	%	症例数	%	
全例		37	100	35	100	72	100	—
リンパ節郭清	D0	0	0.00	0	0.00	0	0.00	Wilcoxon検定 P=1.000
	D1	1	2.70	1	2.86	2	2.78	
	D2	34	91.89	33	94.29	67	93.06	
	D3	0	0.00	0	0.00	0	0.00	
	不明	2	5.41	1	2.86	3	4.17	
根治度	A	13	35.14	15	42.86	28	38.89	Fisher正確検定 P=0.629
	B	24	64.86	20	57.14	44	61.11	
	不明	0	0.00	0	0.00	0	0.00	
放射線療法	無	34	91.89	33	94.29	67	93.06	Fisher正確検定 P=1.000
	有	3	8.11	2	5.71	5	6.94	
	不明	0	0.00	0	0.00	0	0.00	
放射線療法有の総放射線量	平均	—	—	—	—	—	—	Wilcoxon検定 検定不能
	標準偏差	—	—	—	—	—	—	
	中央値	—	—	—	—	—	—	
	最小	—	—	—	—	—	—	
	最大	—	—	—	—	—	—	
	不明	3	—	2	—	5	—	
化学療法(術前)	無	34	91.89	32	91.43	66	91.67	Fisher正確検定 P=1.000
	有	3	8.11	3	8.57	6	8.33	
	不明	0	0.00	0	0.00	0	0.00	
	有の内訳 TS-1 + シスプラチン	0	0.00	2	5.71	2	2.78	
	TS-1 + パクリタキセル	0	0.00	1	2.86	1	1.39	
化学療法(術後(術中含む))	無	8	21.62	8	22.86	16	22.22	Fisher正確検定 P=1.000
	有	29	78.38	27	77.14	56	77.78	
	不明	0	0.00	0	0.00	0	0.00	
	有の内訳 TS-1	14	37.84	14	40.00	28	38.89	
	UFT-E	4	10.81	1	2.86	5	6.94	
	UFT	0	0.00	2	5.71	2	2.78	
	UFT-E + レンチナン	4	10.81	4	11.43	8	11.11	
	TS-1 + パクリタキセル	3	8.11	1	2.86	4	5.56	
	TS-1 + ドセタキセル	1	2.70	2	5.71	3	4.17	
	TS-1 + UFT-E	0	0.00	2	5.71	2	2.78	
	TS-1 + 塩酸イリノテカン	1	2.70	0	0.00	1	1.39	

## 2. 中間解析結果 : 患者背景因子 (7)

表2.2 患者背景因子 (FAS)

因子	カテゴリー/統計量	TJ-48投与+標準治療群		標準治療群		合計		検定(不明は除く)
		症例数	%	症例数	%	症例数	%	
全例		37	100	35	100	72	100	—
その他の併用薬剤・併用療法	UFT + パクリタキセル	0	0.00	1	2.86	1	1.39	Fisher正確検定 P=0.033 *
	TS-1 + UFT + パクリタキセル	1	2.70	0	0.00	1	1.39	
	TS-1 + 塩酸イリノテカン + シスプラチン + パクリタキセル	1	2.70	0	0.00	1	1.39	
	無	24	64.86	13	37.14	37	51.39	
	有	13	35.14	22	62.86	35	48.61	
	不明	0	0.00	0	0.00	0	0.00	

## 2. 中間解析結果 : 服薬状況

表2.3 TJ-48服薬状況(FAS)

群	カテゴリー	術後3ヶ月		術後6ヶ月		術後12ヶ月	
		症例数	%	症例数	%	症例数	%
TJ-48投与 +標準治療群	A: 2/3以上服用	21	65.63	17	58.62	3	27.27
	B: 2/3未満、1/3以上服用	2	6.25	1	3.45	0	0.00
	C: 1/3未満	0	0.00	1	3.45	0	0.00
	不明	9	28.13	10	34.48	8	72.73
	合計	32	100	29	100	11	100

13

## 2. 中間解析結果 : SF-36スコアの術前値

### SF-36スコア 術前値

		症例数	欠測	平均	標準偏差	Wilcoxon検定
身体的健康度	TJ-48投与群	33	1	42.4	14.7	P=0.849
	TJ-48非投与群	32	1	41.7	17.6	
精神的健康度	TJ-48投与群	33	1	49.3	11.3	P=0.718
	TJ-48非投与群	32	1	49.1	9.1	
身体機能	TJ-48投与群	33	1	43.4	15.6	P=0.434
	TJ-48非投与群	32	1	46.6	15.5	
日常役割機能 (身体)	TJ-48投与群	33	1	43.2	12.4	P=0.546
	TJ-48非投与群	32	1	39.0	18.2	
体の痛み	TJ-48投与群	33	1	52.4	9.4	P=0.427
	TJ-48非投与群	32	1	50.1	11.1	
全体的健康感	TJ-48投与群	33	1	45.6	10.2	P=0.646
	TJ-48非投与群	32	1	46.1	11.0	
活力	TJ-48投与群	33	1	50.4	11.8	P=0.859
	TJ-48非投与群	32	1	50.1	10.7	
社会生活機能	TJ-48投与群	33	1	43.1	12.9	P=0.573
	TJ-48非投与群	32	1	44.4	14.7	
日常役割機能 (精神)	TJ-48投与群	33	1	42.9	15.1	P=1.000
	TJ-48非投与群	32	1	42.7	16.7	
心の健康	TJ-48投与群	33	1	45.4	12.3	P=0.688
	TJ-48非投与群	32	1	44.4	11.2	

2群間で術前値の偏りはなかった。

また、術後の時点スコアならびに変化量において、本研究を直ちに中止すべきような有効性に関する顕著な相違は見られていない(2008.2.25 効果安全性委員 渡邊先生、石毛先生確認)。

14

## 2. 中間解析結果 : QOL-ACDスコアの術前値

### QOL-ACDスコア 術前値

		症例数	欠測	平均	標準偏差	Wilcoxon検定
活動性	TJ-48投与群	31	3	25.4	4.4	P=0.967
	TJ-48非投与群	32	1	25.2	4.9	
身体症状	TJ-48投与群	32	2	29.3	4.9	P=0.151
	TJ-48非投与群	31	2	27.7	4.5	
精神心理的症状	TJ-48投与群	32	2	18.4	3.6	P=0.845
	TJ-48非投与群	32	1	18.6	3.6	
社会性	TJ-48投与群	32	2	13.6	4.0	P=0.772
	TJ-48非投与群	33	0	13.2	3.8	
この1ヶ月間の 全般的な状況 (VAS)	TJ-48投与群	23	11	48.0	26.6	P=0.762
	TJ-48非投与群	28	5	51.4	21.1	
ここ数日間の状態 (face scale)	TJ-48投与群	32	2	2.9	0.9	P=0.874
	TJ-48非投与群	33	0	2.9	1.0	
現在の治療を 続けたい	TJ-48投与群	31	3	4.5	1.1	P=0.266
	TJ-48非投与群	30	3	4.3	1.0	

2群間で術前値の偏りはなかった。

また、術後の時点スコアならびに変化量において、本研究を直ちに中止すべきような有効性に関する顕著な相違は見られていない(2008.2.25 効果安全性委員 渡邊先生、石毛先生確認)。

15

## 2. 中間解析結果 : 全身状態の術前値

### 全身状態 術前値

		症例数	欠測	平均	標準偏差	Wilcoxon検定
体重 (kg)	TJ-48投与群	30	4	57.9	9.0	P=0.126
	TJ-48非投与群	32	1	54.5	9.9	
PNI ( $\mu\text{g/mL}$ )	TJ-48投与群	27	7	42.0	6.6	P=0.262
	TJ-48非投与群	24	9	44.3	7.4	
PS	TJ-48投与群	34	11	0:21、1:2、2:0、3:0、4:0		P=0.692
	TJ-48非投与群	33	14	0:18、1:1、2:0、3:0、4:0		
IAP	TJ-48投与群	32	2	353.3	116.9	P=0.849
	TJ-48非投与群	30	3	343.0	109.5	
CD4/CD8	TJ-48投与群	32	2	1.56	0.65	P=0.623
	TJ-48非投与群	29	4	1.74	0.89	
RBC ( $\times 10000/\mu\text{L}$ )	TJ-48投与群	34	0	432.1	62.4	P=0.239
	TJ-48非投与群	30	3	411.5	59.1	
Hb (g/dL)	TJ-48投与群	34	0	12.9	1.6	P=0.063
	TJ-48非投与群	30	3	12.1	1.6	
Ht (%)	TJ-48投与群	34	0	39.4	5.2	P=0.083
	TJ-48非投与群	30	3	37.0	4.7	
WBC ( $/\mu\text{L}$ )	TJ-48投与群	34	0	6554.7	1783.7	P=0.360
	TJ-48非投与群	30	3	6320.0	2367.8	
Plt ( $\times 10000/\mu\text{L}$ )	TJ-48投与群	34	0	24.6	6.1	P=0.732
	TJ-48非投与群	30	3	25.9	9.1	

2群間で術前値の偏りはなかった。

また、術後の時点スコアならびに変化量において、本研究を直ちに中止すべきような有効性に関する顕著な相違は見られていない(2008.2.25 効果安全性委員 渡邊先生、石毛先生確認)。

16

## 2. 中間解析結果 : 死亡例

### 死亡例の詳細

症例番号	医療機関	処置群	手術日	投与開始日	投与中止日	死亡日	死亡理由等
20	浜松医科大学	TJ-48投与群	2005/11/14	2006/1/11	2006/9/2	2006/11/2	癌進行 腹水増大 経口摂取不良の 為TJ-48投与中止。原病死。
27	鹿児島大学	TJ-48投与群	2006/1/10	2006/2/20	2006/8/4	2007/1/15	腹膜、肝転移再発のためTJ-48投与 中止。
30	札幌医科大学	TJ-48投与群	2006/2/24	2006/3/13	2006/3/17	2006/5/8	腹膜炎併発のためTJ-48投与中止。 胸部大動脈瘤破裂により死亡。
40	日本医科大学	TJ-48投与群	2006/9/1	2006/9/22	-	2007/6/19	脳転移のため服薬中止
47	近畿大学	TJ-48投与群	2006/10/23	2006/11/7	-	2007/4/8	原病死

## 2. 中間解析結果 : 再発例、無再発生存時間

### 再発例、死亡例の詳細

症例番号	医療機関	処置群	手術日	投与開始日	投与中止日	再発日	死亡日	死亡理由等
20	浜松医科大学	TJ-48投与群	2005/11/14	2006/1/11	2006/9/2	2006/2/23	2006/11/2	癌進行 腹水増大 経口摂取不良の 為TJ-48投与中止。原病死。
25	慶応義塾大学	TJ-48非投与群	2005/12/22	-	-	2006/12/12	-	
27	鹿児島大学	TJ-48投与群	2006/1/10	2006/2/20	2006/8/4	2006/7/26	2007/1/15	腹膜、肝転移再発のためTJ-48投与 中止。
30	札幌医科大学	TJ-48投与群	2006/2/24	2006/3/13	2006/3/17	-	2006/5/8	腹膜炎併発のためTJ-48投与中止。 胸部大動脈瘤破裂により死亡。
40	日本医科大学	TJ-48投与群	2006/9/1	2006/9/22	-	-	2007/6/19	脳転移のため服薬中止
45	慶応義塾大学	TJ-48投与群	2006/9/21	2006/10/30	-	2007/4/25	-	
47	近畿大学	TJ-48投与群	2006/10/23	2006/11/7	-	2007/1/9	2007/4/8	原病死
59	近畿大学	TJ-48投与群	2007/2/6	2007/2/19	-	2007/10/17	-	

## 2. 中間解析結果 : 副作用

### 副作用の詳細

症例番号	医療機関	処置群	手術日	投与開始日	投与中止日	副作用
16	慶応義塾大学	TJ-48投与群	2005/8/25	2005/9/26	2006/4/17	06. 2-4月嘔気
19	浜松医科大学	TJ-48投与群	2005/10/31	2005/12/14	2006/2/22	2005. 12. 14より十全補湯内服開始 2006. 2月より下痢 顔面、手指のむくみあり 十全大補湯内服中止

本研究を直ちに中止すべきような副作用は見られていない（2007.2.28 効果安全性委員 渡邊先生、石毛先生確認）。

(添付資料2) 試験計画書 Ver. 3.3

進行胃癌に対する十全大補湯の有用性に  
関する多施設共同研究

試験計画書

## 1. 研究の背景

胃癌の罹患数は推計 10 万人 (1995 年)、全癌罹患数の約 20%にあたる。一方、胃癌による死亡数は 50,676 人 (男性 32,788 人、女性 17,888 人)、癌による全死亡数 290,558 人の 17.4%に相当する (1999 年人口動態統計)。これは、年々減少傾向にあるとはいえ、肺癌の 18.0%に次いで第 2 位となっている。また、人口の高齢化に伴い年々、胃癌の平均死亡年齢も徐々に高齢化し、1995 年には男性 70.1 歳、女性 71.9 歳となり、1950 年と比べると男女とも約 10 歳高齢化している。なお、5 年生存率は I 期 90.3%、II 期 70.8%、III 期 43.1%、IV 期 12.5% (日本胃癌学会) であり、診断技術の進歩、集団検診の普及等による早期胃癌の発見、手術手技の向上等により飛躍的に進歩したが、まだなお進行胃癌においては予後不良の疾患である。そのような状況の中、進行胃癌では予後の改善とともに QOL の維持が重要視され、様々な治療、薬剤が検討されている。

近年、漢方薬に関する基礎、臨床研究が進展し、各種悪性腫瘍の治療においても有益な情報が報告されるようになった<sup>1), 2)</sup>。特に十全大補湯 (TJ-48) に関しては、基礎研究における癌増殖・転移の抑制<sup>3), 4), 5)</sup>、ならびに臨床研究における婦人科癌再発抑制の可能性を示唆する研究報告<sup>6)</sup>がなされている。また、化学療法による消化器系・骨髄系の副作用を軽減する基礎および臨床研究の報告が散見される<sup>7), 8)</sup>。

旧来、TJ-48 は全身倦怠感や食欲不振、貧血などを伴う全身性の衰弱状態に用いられる漢方薬であり、漢方医学的見地から胃癌の術後症例に、化学療法の副作用軽減、再発・転移の予防、QOL の改善を目的に一部処方されている。胃癌の術後症例に対して西洋医学的見地から TJ-48 の有用性を QOL、免疫状態、栄養状態、骨髄機能の観点より検討した報告<sup>9) - 14)</sup>もあるが、EBM として確立された報告ではない。また、癌治療において漢方薬の効果として最も期待される QOL 改善効果は、TJ-48 を始めとした各種処方においても、確立された QOL 票を用いて評価された報告はない。そこで今回、進行胃癌における TJ-48 の有用性を検討すべく無作為化比較対照試験による多施設共同研究計画を立案した。



## 2. 研究の目的

進行胃癌症例を対象としてツムラ十全大補湯エキス顆粒（医療用）（TJ-48）の効果について prospective に非投与群と比較検討する。

- ①Primary endpoint : QOL（術後1年後）
- ②Secondary endpoint : 全身状態（体重、免疫・栄養状態）  
Performance status（PS）  
術後3年間の再発率および期間  
生存率および期間

## 3. 対象症例

### 3. 1 適格条件

#### A. 対象症例

組織診あるいは細胞診により胃癌であることが確認され、外科的切除が施行される予定の Stage II、III A、III B、IV 期、根治度 A、B の症例

#### B. 患者背景

- ①手術後4週以内で食事の経口摂取が可能な症例
- ②活動性の重複癌がない症例
- ③骨髄機能、肝機能、腎機能がたもたれている症例
  - ・白血球数 施設基準値下限以上あるいは  $4000/\text{mm}^3$  以上  
(施設基準値下限が  $4000/\text{mm}^3$  を超える場合)
  - ・血小板数  $10 \times 10^4/\text{mm}^3$  以上
  - ・総ビリルビン 1.5 mg/dL 以下
  - ・AST, ALT 施設基準値上限の 2.5 倍以下
  - ・血清クレアチニン 施設基準値上限以下
- ④文書による本人の Informed Consent が得られている症例

### 3. 2 不適格条件

- ①精神神経機能障害がある症例
- ②重篤な合併症（腸管麻痺、腸閉塞、間質性肺炎または肺線維症、コントロール困難な糖尿病、心不全、腎不全、肝不全等）がある症例
- ③QOL に関する臨床試験に参加している症例
- ④薬剤アレルギーのため服用が困難と思われる症例
- ⑤その他、主治医が本試験を安全に実施するのに不相当と認めた症例

## 4. 説明と同意

各医療機関の倫理委員会または試験審査委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、本臨床試験の目的・主旨について十分理解してもらった上で、本試験への参加が可能かどうかについて、文書により被験者の自由意志による同意を得る。

なお、同意取得後に被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる本剤に関する有効性や安全性の情報が得られたときや、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画書の変更が行われたときは、倫理委員会または試験審査委員会の承認を得て同意説明文書の改定を行うと共に、速やかに被験者に情報提供を行い、試験に継続して参加するか否かについて被験者の意思を再確認し再同意を得る。

同意は文書にて行い、3枚連複写式の同意書を記入の上、正本をカルテに添付して保存し、一部を被験者へ交付、一部を医療機関の定める担当者へ提出する。

## 5. 試験方法

### 5.1 試験デザイン

中央登録方式を用いた無作為化群間比較対照試験とする。

### 5.2 登録・割付

①選択基準に合致しうる被験者が受診した場合、同意書により同意を取得した後、手術を行う前に QOL を始めとした本試験で定める検査を行う。

②手術後に癌の進行度等が確定した後、選択基準に合致した場合は登録票を FAX（コントローラーの施設内 FAX にてコントローラーが登録受付、割付けを行う）またはインターネット自動登録割付システムにて TJ-48 胃癌 QOL 研究登録センターに送付する。

インターネット自動登録割付システムを用いた場合、適格性が自動的に判断され処置群（TJ-48 投与群か非投与群か）と症例番号が直ちに回答される。

なお症例登録時には個人を特定するためのカルテ ID 番号や被験者略名（イニシャル）の記入は行わず、「性別、生年月日」の最小限の被験者情報で登録を行い、登録センターが発行する登録番号で以後の情報のやりとりを実施し、被験者の個人情報第三者に漏れることのないようプライバシーの保護に努める。

③FAX にて登録を行う場合、登録センターは、症例の適格性を確認した後、

予め作成した割付表に従い登録順に TJ-48 投与群と非投与群に割付けをする。登録票に不備があった場合は、登録票を送付した医師に内容を確認し、全ての基準が満たされた後に登録を受付ける。

- ④FAX にて登録を行う場合、登録センターは、割付けられた治療法、登録番号を FAX にて登録票を送付した医師に連絡する。
- ⑤登録票を送付した医師はこれらの内容を確認後、割付けられた治療を開始する。

### 5. 3 ランダム割付と割付層別（動的割付）因子

Randomization は下記層別（動的割付）因子による中央割付けとする。

- ・ Stage（Ⅱ、ⅢA、ⅢB、Ⅳ）

### 5. 4 治療法

治療法は以下の 2 群とする。

- 対照群                   : 標準治療
- 試験薬投与群       : 標準治療 + TJ-48 投与

標準治療とは日本胃癌学会による胃癌治療ガイドラインに則った治療法を示す。

### 5. 5 試験薬（TJ-48）

試験薬はツムラ十全大補湯エキス顆粒（医療用）（TJ-48）とし、本試験では市販薬を用いる。

### 5. 6 試験薬の投与開始時期および投与方法・期間

症例登録後、投与群に割付けされた場合は試験薬の投与を開始する。なお試験薬の投与開始時期は原則として術後に経口摂取可能となった時点（術後 6 週以内）から行うこととする。

試験薬（TJ-48）は 1 日 3 回、1 回 2.5g を原則として食前または食間に経口にて服用する。なお年齢、体重、症状により適宜増減する。特に 75 歳以上の高齢者では主治医の判断で 1/2 量に減量する。

投与期間は原則 1 年間とする。

## 5. 7 試験薬の生じる副作用とその対策

### ①重大な副作用

- A. 偽アルドステロン症（低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加）
- B. ミオパチー（脱力感、四肢痙攣、麻痺等）

### ②その他の副作用

- A. 過敏症（発疹、発赤、掻痒、蕁麻疹等）
- B. 消化器症状（食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、下痢等）

### ③併用禁忌

カンゾウ含有製剤、グリチルリチン酸及びその塩類を含有する製剤

### ④対策

担当医師は血清電解質、血圧の測定等、十分な観察を行い、異常が認められた場合には、投与を中止しカリウム剤の投与等適切な処置を行う。また、研究継続が困難と判定した場合は試験薬剤の投与を中止する。

## 5. 8 治療中止

中止については、その時期、理由を調査票に記入する。

### 【中止基準】

- ①被験者が同意を撤回した場合
- ②副作用が遷延し、4週間以上 TJ-48 投与不能な状態が継続した場合
- ③副作用、全身状態悪化により継続困難と判断された場合
- ④被験者が転院した場合
- ⑤登録後、不適格症例であることが判明した場合
- ⑥その他の理由で、医師が試験の継続ができないと判断した場合

## 5. 9 観察期間

投与開始日から3年間追跡とする。

## 5. 10 試験期間

登録期間：平成17年2月1日～平成20年9月30日（3年8ヶ月間）

試験期間：平成17年2月1日～平成23年9月30日（6年8ヶ月間）

## 6. 観察時期ならびに観察項目

### 6. 1 観察時期

原則として症例背景は登録時、治療内容、その他の併用薬剤・併用療法は適時、服薬状況・QOL・Performance status (PS)・全身状態は手術前ならびに術後 3, 6, 12 ヶ月後に、生存・再発ならびに転移の有無は随時調査する。

また、観察日の範囲は±2 週間とする。

### 6. 2 調査項目

#### ①症例背景

カルテ番号、性別、生年月日、身長・体重、同意取得日、術前 QOL 測定日、手術日、登録日、TJ-48 投与開始日、退院日、既往歴、試験開始時の合併症、アレルギー歴、病期分類（壁深達度、リンパ節転移、遠隔転移、Stage）、組織型、占居部位

#### ②治療内容

手術（切除範囲、術式：再建方法、リンパ節廓清、根治度）、放射線療法（有無、総放射線量、期間）  
化学療法 術前・術後（種類、使用薬剤名、投与量、投与期間）

#### ③その他の併用薬剤，併用療法

#### ④服薬状況

被験者に服薬日記を渡し、1 週間毎の試験薬（TJ-48）の服薬状況を記入してもらい、観察時期ごとにその服薬日記を見て服薬状況を調査し、下記の 3 段階に分けてカルテに記入する。

#### 【服薬状況】

A	: 2/3 以上服用	(殆ど飲んでる)
B	: 2/3 未満, 1/3 以上服用	(半分飲んでる)
C	: 1/3 未満	(あまり飲んでいない)

#### ⑤QOL

観察時期ごとに SF-36 および QOL-ACD（栗原班調査票）により QOL を調査する。

なお、QOL 調査の実施において担当医師は患者さんに QOL 調査票を渡すだけで調査には直接関与せず、記載された QOL 調査票は看護師等、担当医師以外の者が調査票にスコアを転記するものとする。

⑥全身状態（栄養状態、免疫状態、血液検査、）

観察時期ごとに以下の項目を検査する。

- ・体重
- ・血清アルブミン値
- ・PNI（予後栄養判定指数）  
小野寺の方式：血清アルブミン値×10+リンパ球数×0.005
- ・免疫状態  
Immunosuppressive acidic protein:IAP（血清）  
CD4/CD8（EDTA 加血液）
- ・血液検査  
赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数、白血球数  
リンパ球数

⑦Performance status（PS）

観察時期ごとに日本癌治療学会に応じた Performance status の Grade 分類をおこなう。

【Performance status の Grade 分類】

- 0: 無症状で社会生活ができ制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる。
- 1: 軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座業は出来る。例えば家事、事務など。
- 2: 歩行や身の回りのことはできるが、時に介助がいることもある。軽労働はできないが、日中の 50% 以上は起居している。
- 3: 身の回りのある程度のことはできるがしばしば介助がいり、日中の 50% 以上は就床している。
- 4: 身の回りのこともできず、常に介助がいり、休日就床を必要としている。

⑧生存期間（死亡日）

生存期間は手術から死亡までの期間とする。

⑨再発日

再発が疑われる場合はすみやかに再発を確認し、確認された日を再発日とする。手術から再発までの期間を再発期間とする。

⑩副作用の有無

試験期間中に新たに出現した症状ならびに合併症の増悪がみられた場合は、その内容、発現日、程度、経過、試験薬との関連性、他に疑われる併用療法を調査票に記入する。

【スケジュール】



	術前		術後			
			3M	6M	12M	36M
症例背景	●					
治療内容、併用薬剤・療法	←		適時		→	
服薬状況			●	●	●	
QOL	●		●	●	●	
全身状態・PS	●		●	●	●	
生存、再発・転移	←		随時		→	
副作用	←		随時		→	
		↑				↑
		登録				終了

## 7. 統計解析

### 7. 1 解析対象集団

本試験では Primary endpoint である QOL、Secondary endpoint である全身状態（体重、免疫・栄養状態）、PS、3 年間の再発率および再発までの期間、生存率および死亡までの期間の有効性に関する解析は、ITT (Intent To Treat) の原則に基づき、以下の完全除外症例を除く最大の解析対象集団 (FAS : Full Analysis Set) について行う。

①対象外疾患

②同意取得違反など重大なインフォームドコンセント違反症例

③未投与症例

④主要評価項目 (SF-36) についての情報が欠如している症例

また、安全性に関する解析は上記①～③を除く解析対象集団について行う。

### 7. 2 集計・解析項目

#### ①QOL

SF-36 および QOL-ACD による QOL の調査は各観察日の QOL スコアの投与群、非投与群における平均値の比較の他に、各症例における術前 QOL スコアと各観察日の QOL スコアとの差異の平均値を投与群、非投与群で比較する。

SF-36 については下位尺度ごとにスコア化し、QOL-ACD については総合 QOL と下位尺度ごとに評価したものを比較する。

#### ②全身状態（栄養状態、免疫状態、血液検査）、PS

体重、血清アルブミン値、PNI（予後栄養判定指数）、IAP、CD4/CD8、血液検査値、PS は観察日ごとの各値の投与群、非投与群における比較の他に、術前値との差異を投与群、非投与群で比較する。

#### ③観察期間内（3 年間）の再発率および期間

#### ④観察期間内（3 年間）の生存率および期間



### 7. 3 集計・解析手法

集計に関し、度数・クロス表・平均・標準偏差・標準誤差・中央値・四分位点等の基本統計量を表示する。

①検定を行う場合、有意水準を原則 5% とする。

②推定を行う場合、信頼係数を原則 95% とする。

尚、分類データについては主に Fisher の直接確率法を用い、順序データについては、主に 2 群の場合は Wilcoxon の順位和検定を用いる。連続データについては、paired-t 検定の他、分散分析、回帰分析等の手法を適宜使用する。

生存率の算出は Kaplan-Meier 法で行い、再発までの期間、生存期間の比較は log-rank 検定を行う。

## 8. 目標症例数

十全大補湯非投与群          60 例

十全大補湯投与群            60 例

合計          120 例

サンプルサイズ設計の根拠として、術後 1 年後の SF-36 活力スコアを非投与群 50 とし、TJ-48 投与による期待活力スコアを 60、標準偏差を 18、両側検定で  $\alpha$  エラー = 0.05、 $\beta$  エラー = 0.20、検出力  $(1-\beta) = 0.80$  とすると、1 群当りの必要症例数は 52 例と推計され、有意差が得られるためには 104 例を必要とする。中止・脱落を含めて 1 群当りの目標症例数を 60 例とし、合計症例数を 120 例とした。

## 9. 有害事象発生時の連絡

重篤な有害事象が発生した場合は、直ちに適切な処置を行うとともに、すみやかに医療機関の長および臨床試験治験委員会に連絡する。



## 12. 参考文献

- 1) 今野弘之：十全大補湯 *JIM* 14:71-75, 2004.
- 2) 杉山 徹：婦人科癌（子宮癌、卵巣癌）と漢方治療の役割 *産婦人科治療* 86:968-974, 2003.
- 3) Saiki, I: A Kampo medicine “ Juzen-taiho-to” ; prevention of malignant progression and metastasis of tumor cells and the mechanism of action. *Biol Pharm Bull* 23(6):677-688, 2000.
- 4) Muraishi, Y, Mitani, N, Yamaura, T, Fuse, H, Saiki, I: Effect of interferon-alpha A/D in combination with the Japanese and Chinese traditional herbal medicine Juzen-taiho-to on lung metastasis of murine renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 20:2931-2938, 2000.
- 5) Dai, Y, Kato, M, Takeda, K, et al: T-cell-immunity-based inhibitory effects of orally administered herbal medicine Juzen-taiho-to on the growth of primarily developed melanocytic tumors in *RET*-transgenic mice. *J Invest Dermatol* 117:694-701, 2001.
- 6) 相良裕輔：癌再発予防のための一つの試み－免疫マーカーの開発と漢方の応用－ *産婦人科漢方研究のあゆみ* 17:1-4, 2000.
- 7) Hisha, H, Yamada, H, Sakurai, MH, et al: Isolation and identification of hematopoietic stem cell-stimulating substances from Kampo (Japanese herbal) medicine, Juzen-Taiho-To. *Blood* 90:1022-1030, 1997.
- 8) 藤原道久, 河本義之：婦人科悪性腫瘍の化学療法による骨髄抑制に対する十全大補湯の効果 *産婦人科漢方研究のあゆみ* 15:86-89, 1998.
- 9) 三浦二三夫, 斉藤寿一：胃癌術後化学療法に対する十全大補湯の併用効果. *外科診療* 27:825-828, 1985.
- 10) 山田輝司, 鍋谷欣市, 李 思元：消化器癌術後における和漢薬の有用性. *和漢医薬学会誌* 8:207-210, 1991.
- 11) 長浜充二, 金内秀士, 庄司 佑：十全大補湯 (TJ-48) と免疫機能 *Prog Med* 9:838-841, 1989.
- 12) 今野弘之, 丸尾祐司：胃癌補助化学療法における十全大補湯併用による免疫能改善効果 *Biotherapy* 11:193-199, 1997.
- 13) 小坂昭夫, 北條正久, 綿引洋一：QOL からみた抗癌剤副作用軽減に対するツムラ十全大補湯 (TJ-48) の意義 *Prog Med* 13:1072-1079, 1993.
- 14) 黒川胤臣, 今井 順, 玉熊正悦：抗癌剤副作用に対する十全大補湯 (TJ-48) の臨床的・免疫学的検討 *Prog Med* 9:819-825, 1989.

(添付資料3) 調査票（症例報告書）：見本