

6.2.2. プロトコール治療完了の定義:B群(S-1 療法)

S-1 の 4 コースの投与が終了した場合、プロトコール治療完了とする。
プロトコール治療終了日は最終投与日とする。

6.2.3. プロトコール治療中止の規準:B群(S-1 療法)

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) プロトコール治療無効と判断
 - ・ 原病の増悪(転移・再発)が認められた場合
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - ・ Grade 4 の非血液毒性が認められた場合
 - ・ Grade 4 の「血小板」が認められた場合
 - ・ 有害事象により、コース開始予定日より 14 日以内にコース開始できなかった場合(前コース開始日を day 1 として、day 56 までにコース開始できなかった場合)
 - ・ 有害事象により、レベル-2 よりさらに減量が必要となった場合(初回投与量が 80mg/日の場合はレベル-1 よりさらに減量が必要となった場合)
 - ・ 治療変更規準以外で、有害事象により担当医が投与中止を要すると判断した場合
- 3) 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・ 有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
- 4) 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・ 本人や家人の転居等、毒性との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- 5) プロトコール治療中の死亡
 - ・ 他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 6) その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など

プロトコール治療中止日は、5)の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.2.4. 治療変更規準: B群(S-1 療法群)

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止: プロトコル治療の永久的・継続的取りやめ。プロトコル治療は再開しない。

延期: 投与開始を規定より遅らせること。

休止: 条件を満たせば再開する可能性のある一時的な内服の中断。

スキップ: 治療薬の投与を休み、コース内で再開せずに次のコースに進むこと。

1) 投与レベル

表 6.2.4.a S-1 療法 投与レベル(1日量)

体表面積(m ²)	レベル 0(初回投与量)	レベル-1	レベル-2
体表面積<1.25	80 mg (20 mg×4)/日	50 mg (25 mg×2)/日	中止
1.25≤体表面積<1.5	100 mg (25 mg×4)/日	80 mg (20 mg×4)/日	50 mg (25 mg×2)/日
1.5<体表面積	120 mg (20 mg×6)/日	100 mg (25 mg×4)/日	80 mg (20 mg×4)/日

※減量時の投与量を求める際にも、登録時の体表面積を用いる。

※一旦レベルを下げた場合、再増量は行わない。

2) コース開始規準

2-4コースの投与開始日または開始前3日以内の検査値で、以下の条件をすべて満たすことを確認の上、コースを開始する。ただし外来日当日に生化学検査の結果が出ない場合には前回検査を参考に主治医が投与の可否を判断してもよい(その際、新しく行った血液検査の結果がコース開始規準を満たしていなかった場合、結果がわかった時点で直ちに投与を休止し、以後は 3) 休止・減量規準の規定に従う)。

コース開始日は前コースの開始日を day 1 とした時の day 43 とする。

以下の①～④のいずれか 1 つでも満たさない場合はコース開始を延期し、コース開始規準をすべて満たした時点で投与を開始する。

コース開始予定日から数えて 14 日以内にコース開始規準を満たさず、投与が開始できなかった場合(前コース開始日を day 1 とし、day 56 までにコース開始できなかった場合)はプロトコル治療中止とする。

① PS が 0 もしくは 1 (コース開始時の PS は必ずカルテに記載すること)

② 38°C以上の発熱がない

③ 臨床検査値が以下のすべてを満たす。

i) 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$

ii) 血小板数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$

iii) AST(GOT) ≤ 100 IU/L

iv) ALT(GPT) ≤ 100 IU/L

v) クレアチニン ≤ 1.5 mg/dL

⑤ 前コースで観察された以下の有害反応(S-1 と因果関係があるもの[possible、probable、definite])が、すべて Grade 1 以下である。

発熱、悪心、食欲不振、嘔吐、下痢、便秘、粘膜炎(診察所見)-口腔、

G3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-(肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能)、G0-2 の好中球減少を伴う感染-(肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能)、

発熱性好中球減少、皮疹、手足の皮膚反応

3) 休止・減量規準

休止・減量規準は、以下の規定に従う。S-1 との因果関係が明らかでない(unlikely、not related)有害事象が発生しても休止・減量は行わない。

表 6.2.4.b に従い休止・再開・減量を行う。

治療の休止が必要となるような毒性が出た場合には、担当医に連絡を取るよう患者をあらかじめ指導しておくこと。

投与期間中に休止した場合は「表 6.2.4.b コース内再開規準」をすべて満たすことを確認の上、投与を再開する。ただし、投与を再開した場合にもコース開始日を day 1 とすると day 28 夕まで (day 1 夕より投与を開始した場合は day 29 朝) で投与を終了することとする。また、コース開始日を day 1 として day 29 以降に再開しない (コース開始が day 1 夕の場合は day 29 夕以降には投与を再開しない)。また、減量規準に該当する場合は再開時より減量する。

- ・ 休止後に再開する際は、担当医が診察を行った上で妥当性を判断する。
- ・ 一旦減量した場合は毒性が回復しても再増量 (レベルを上げる) は行わない。
- ・ 貧血に対しては輸血により対応することとし、休止および減量は行わずに同一用量にて投与を継続する。ただし急激な貧血の進行が認められた場合は出血源の検索などを適宜行うこと。
- ・ 治療継続・休止・再開・減量を行うべきか否かの判断が困難な場合には研究事務局に相談すること。

表 6.2.4.b 治療休止・再開・減量規準

項目	休止規準	コース内再開規準	再開時の用量レベル
白血球	< 2,000/mm ³	≥ 3,000/mm ³	1レベル減量
血小板	< 50,000/mm ³	≥ 75,000/mm ³	1レベル減量
AST(GOT)	> 100 IU/L	≤ 100 IU/L	Grade 2(初回):減量なし Grade 2(2回目):1レベル減量 Grade 3:1レベル減量 Grade 4:プロトコール治療中止
ALT(GPT)	> 100 IU/L	≤ 100 IU/L	
クレアチニン	> 1.5 mg/dL	≤ 1.5 mg/dL	
*に示す有害反応 (S-1と因果関係がある [possible, probable, definite] 非血液毒性)	Grade 2以上	Grade 1以下	

- * 発熱、悪心、食欲不振、嘔吐、下痢、便秘、粘膜炎(診察所見)-口腔、
G3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-(肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能)、
G0-2の好中球減少を伴う感染-(肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能)、
発熱性好中球減少、皮疹、手足の皮膚反応

6.2.5. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先: 島田安博/濱口哲弥

国立がんセンター中央病院消化器内科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL:03-3542-2511 (内線 2237/2236)

FAX:03-3542-3815

E-mail:yshimada@ncc.go.jp、thamaguc@ncc.go.jp

6.3. 併用療法・支持療法

6.3.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

1) 下痢に対する対処

下痢に対しては、止痢剤および輸液を適宜使用し症状の重篤化を防止するよう努める。特に、Grade 2 以上の下痢が発現した場合は、止痢剤ロペラミド 2 mg の服用を開始し、下痢が止まるまで 4 時間毎に 2 mg ずつ服用することを推奨する⁴⁹⁾。

2) 手足症候群に対する対処

手足症候群に対し外用保湿剤・ステロイド外用剤の使用を行い、重篤化しないように努める。塩酸ピリドキシン(ビタミン B6)の内服なども許容する。

3) G-CSF の投与

G-CSF は保険適応に従って投与する。従って、予防投与は行わない。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球$1,000/\text{mm}^3$未満で発熱(原則として38°C以上)が認められた時点 ・好中球$500/\text{mm}^3$未満が観察された時点 ・前コースで好中球$1,000/\text{mm}^3$未満で発熱(原則として38°C以上)が認められた場合や、好中球$500/\text{mm}^3$未満が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球$1,000/\text{mm}^3$未満が観察された時点
使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> ・フィルスチグラム: $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回皮下注、または $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ を1日1回静脈投与 ・ナルスチグラム: $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回皮下注、または $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回静脈投与 ・レノスチグラム: $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回皮下注、または $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ を1日1回静脈投与
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球が最低値を示す時期を経過後$5,000/\text{mm}^3$以上に達した場合は投与を中止する ・好中球が$2,000/\text{mm}^3$以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の投与中止、減量を検討する

4) 好中球減少時の発熱に対する対処

- ① 好中球減少時(好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$)に 38°C 以上の発熱がある場合(発熱性好中球減少)には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。
- ② 比較的高度の好中球減少時(好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ 、もしくは好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ でさらに好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ になると予想される場合)に伴う発熱性好中球減少の場合には、広域スペクトラムの抗生物質(第3世代以上のセフェム、カルバペネムなど)の静脈内投与を原則とする。
- ③ 好中球数(特に好中球数 $\leq 100/\text{mm}^3$ かどうか)・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択(薬剤、多剤併用か単剤か)を行う。多剤併用は原則として β ラクタム系とアミノグリコシド系の併用とする。
- ④ バンコマイシンの使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より MRSA が常在菌として存在していたか、施設内での MRSA の発生状況などより、初めから使用するかどうかを決定する。
- ⑤ 抗生剤投与開始後も、血液培養などの結果・症状の推移・感染巣の検索などの結果より 3~5 日以内に再評価を行う。抗生剤投与開始後 3 日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定できた場合などは抗生剤の変更を行い、漫然と同じ抗生剤の投与を続けることは避ける。
- ⑥ G-CSF などのサイトカイン製剤は保険適応内で使用可能であるが、感染症の治療にあたってその有効性を過信すべきではない。特に G-CSF は、早期・高度の好中球減少では効果の発現が遅いことに留意する。

注) 抗生剤の選択・リスクの評価方法・抗生剤投与期間などの詳細については「IDSA ガイドライン」⁴⁷⁾などを参考とする。

5) 悪心・嘔吐

症状に応じて Metoclopramide(プリンペラン)の投与を行う⁴⁸⁾。なお、Metoclopramide 投与に際して手指振戦、硬直、頸部・顔部のれん縮等の錐体外路症状があらわれた場合には投与を中止する。症

状が強い場合には抗パーキンソン剤の投与など適切な処置を行う。

6) 粘膜炎-口内炎

ハチアズレ等の含嗽剤、アルサルミン等の粘膜保護剤、鎮痛剤や表面麻酔剤を症状に応じて適宜使用する。痛みが強いときには麻薬の使用も可とする。

7) その他

高血圧や糖尿病などの合併症に対する治療薬、モルヒネなどの対症療法薬の併用は、用いている化学療法薬との相互作用がないと判断される限り可能とする。人工肛門閉鎖術や術後腸閉塞に対する手術により治療休止期間が長引きプロトコール治療中止規準に該当した場合で、治療再開が妥当と考えられる際には、研究事務局に治療再開の可否を相談すること。

6.3.2. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- 1) プロトコール治療レジメンに含まれる以外の化学療法、放射線療法、免疫療法、手術療法
- 2) 抗がん剤投与日の G-CSF の投与

6.4. 後治療

- ・プロトコール治療完了後、再発を認めるまで無治療で観察する。
- ・有害反応などでプロトコール治療を中止した場合、レジメンを変更して補助化学療法を継続することは許容する。その際のレジメンとしては、カペシタビン群では、カペシタビンを用いることができない場合の標準治療と位置づけられる5-FU/LV療法が推奨され、試験治療であり保険適用とはなっていないS-1療法を補助化学療法として行うことは許容しない。また、S-1群でレジメンを変更して補助化学療法を継続する場合には、カペシタビン療法あるいは5-FU/LV療法が推奨される。
- ・再発後の治療は規定しない。再発後には、割付群と逆の群の薬剤を用いてもよい。
- ・また、プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループミーリングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。

7. 予期される有害反応

カペシタビン、S-1 の薬剤情報については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページの「医療用医薬品の添付文書情報: http://www.info.pmda.go.jp/info/iyaku_index.html」の最新版を参照のこと。

7.1. A群(カペシタビン群)において予期される有害反応⁵⁰⁾

下線部は重篤な有害反応となりうる。

- ・消化器毒性: 消化不良、鼓腸、食道炎、十二指腸炎、大腸炎、胃腸出血、胃炎、口内乾燥、軟便、口渇、胃不快感、悪心、食欲不振、嘔吐、便秘、腹痛、上腹部痛、口唇炎
- ・血液: 貧血、赤血球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板数減少、単球数増加、プロトロンビン時間延長、好中球数減少
- ・皮膚: 爪の異常(爪甲離床症、脆弱爪、爪変色、爪ジストロフィー等)、紅斑性皮疹、皮膚亀裂、光線過敏、放射線照射リコール症候群、皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎、皮膚落屑、そう痒症、皮膚炎、色素沈着障害、発疹、脱毛症、手足症候群
- ・神経毒性: 嗜眠、錯乱、脳症、失調、構語障害、平衡障害、協調運動異常、不眠症、うつ病、錯感覚、味覚異常、頭痛、浮動性めまい
- ・眼の異常: 眼障害(結膜炎、角膜炎、眼刺激等)、流涙増加
- ・循環器、呼吸器: 胸痛、下肢浮腫、心筋症、心筋虚血、頻脈、呼吸苦、咳嗽
- ・肝臓、腎臓: 肝機能異常、血中クレアチニン増加、血中ビリルビン増加、AST(GOT)増加、LDH 増加、ALT(GPT)増加、ALP 増加、尿沈渣陽性、蛋白尿、BUN 増加、尿中ブドウ糖陽性
- ・その他: 無力症、脱力、四肢痛、電解質異常、胸痛、筋痛、倦怠感、体重減少、発熱、血中ブドウ糖増加、鼻咽頭炎、体重増加、疲労、背部痛、血中アルブミン減少、関節痛、血圧上昇

以下に、本プロトコール同様の投与方法で行われた X-ACT 試験での有害事象を示す。

表 7.2.1. X-ACT 試験での有害事象

有害事象	全 Grade(%)	Grade 3 - 4(%)
下痢	46	11
嘔吐、嘔気	36	3
粘膜炎	22	2
手足症候群	60	17
倦怠感	23	1
腹痛	10	2
脱毛	6	0
嗜眠	10	<1
食欲不振	9	<1
好中球減少	32	2
血清ビリルビン上昇	50	20

7.2. B群(S-1 群)において予期される有害反応⁵¹⁾

下線部は重篤な有害反応となりうる。

- ・消化管毒性: 食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、味覚異常、腹痛、腹部膨満感、心窩部痛、胃炎、腹鳴、白色便、便秘、口角炎、口唇炎、舌炎、口渇
- ・神経毒性: 全身倦怠感、しびれ感、頭痛、頭重感、めまい、ふらつき
- ・血液学的毒性・感染: 白血球減少、好中球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少、リンパ球減少、出血傾向(皮下出血斑、鼻出血、凝固因子異常)、好酸球増多、白血球増多
- ・皮膚: 色素沈着、紅斑、落屑、潮紅、水疱、手足症候群、皮膚潰瘍、皮膚炎、脱毛、爪の異常、爪囲炎、単純疱疹、皮膚の乾燥・荒れ、光線過敏症、DLE 様皮疹
- ・肝臓: AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、ALP 上昇、黄疸、尿ウロビリノーゲン陽性
- ・腎臓: BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿
- ・循環器: 血圧低下、血圧上昇、心電図異常、レイノー症状、動悸

- ・眼:流涙、結膜炎、角膜炎、角膜びらん、眼痛、視力低下、眼乾燥、角膜潰瘍
- ・その他:LDH 上昇、総蛋白減少、アルブミン低下、発熱、全身熱感、鼻炎、咽頭炎、痰、尿糖、血糖値上昇、浮腫、筋肉痛、CK(CPK)上昇、関節痛、電解質異常、体重減少

以下に本邦での胃がんにおける S-1 の臨床第Ⅲ相試験 (ACTS-GC) での有害事象を示す。

表 7.2.2. ACTS-GC での有害事象

有害事象	No. of patients				(%)
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 3-4
白血球減少	157	144	6	0	1.2
貧血	293	167	6	0	1.2
血小板減少	123	10	1	0	0.2
AST(GOT)	193	30	9	0	1.7
ALT(GPT)	193	26	6	0	1.2
血清ビリルビン	155	75	7	1	1.5
血清クレアチニン	25	2	0	0	0.0
粘膜炎	139	26	1	0	0.2
食欲不振	213	72	30	1	6.0
悪心	146	37	19	—	3.7
嘔吐	88	23	6	0	1.2
下痢	227	66	16	0	3.1
皮疹	111	52	5	0	1.0
色素沈着	204	37	—	—	—
倦怠感	242	60	3	0	0.6

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「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) の日本語訳)」⁵²⁾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。

また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか (what was actually done) ではなく、何がなされるべきであったか (what should be done) という医学的判断に基づいて grading を行う。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」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「Grade 5」とせず、「Grade 4」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 Grade 5 とするかどうかが決定される)

「8.2.治療期間中の検査と評価」、「8.3.治療終了後の検査と評価項目」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその Grade の初発現日を記載する。それ以外の有害事象については Grade 3 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有害事象項目と Grade およびその Grade の初発現日を記載する。

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

8.1.1. 患者背景

- 1) 理学的所見
- 2) 全身状態:PS(ECOG)(必ずカルテに記載すること)、身長、体重

8.1.2. 手術および病理診断

- 1) 手術日、到達法、術式、リンパ節郭清度、手術終了時の癌遺残度
- 2) 原発巣:深達度、主占居部位
- 3) リンパ節:郭清リンパ節個数、転移陽性リンパ節個数
- 4) 遠隔転移の有無、多発癌の有無
- 5) 病理組織型、病理病期、総合所見としての癌遺残度

8.1.3. 登録前 14 日以内に行う検査

- 1) 血液検査:白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板
- 2) 生化学検査:総ビリルビン、ALP、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン

8.2. プロトコール治療期間中の検査と評価

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価のバイアスが生じる可能性が高いことから、再発が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。

8.2.1. プロトコール治療期間中の安全性評価項目

A 群(カペシタビン療法群)では、各コース開始予定日または開始前 3 日以内に以下のすべての項目を評価する。

B 群(S-1 群)では、①各コース開始予定日または開始前 3 日以内に 1 回、②各コースの day 19-25 に少なくとも 1 回、以下のすべての項目を評価する。

- 1) 血液検査:白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板
- 2) 生化学検査:総ビリルビン、ALP、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン
- 3) PS(必ずカルテに記載すること)
- 4) 自覚症状(CTCAEv3.0 日本語訳、short name で記載)
 - ・ 全身症状:発熱(Grade 3 以上の好中球減少なし)
 - ・ 粘膜炎(診察所見)一口内炎
 - ・ 消化管:食欲不振、便秘、下痢、悪心、嘔吐
 - ・ 感染: Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
 - Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認) - {消化管-肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能}
 - Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染 - {肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能}
 - ・ 皮膚科/皮膚:皮疹、色素異常、手足の皮膚反応

8.2.2. 口側大腸の検索

術前に主病巣の口側大腸の検査が十分に実施できなかった場合、登録後 1 年以内に注腸造影または大腸内視鏡検査を行って切除部位の口側の結腸の検索を行う。

8.2.3. 必要に応じて実施する安全性評価項目

- 1) 小脳性運動失調や頭痛がみられた場合
 - ・ 頭部造影 CT または頭部造影 MRI
- 2) 胸痛や労作時の胸部症状がみられた場合
 - ・ 12 誘導心電図
 - ・ 心臓超音波検査
 - ・ 心筋シンチグラフィ

8.2.4. プロトコール治療中の有効性評価項目

プロトコール治療中は両群とも、以下のすべての検査を行う。

- 1) 登録後 6 か月
 - ・ 胸部、腹部、骨盤 CT(造影)
 - ※ 造影剤アレルギーがある場合は単純 CT による評価も許容する。その場合は超音波検査や MRI 検査を適宜併用することが推奨される)
- 2) 登録後 3 か月毎
 - ・ 腫瘍マーカー(CEA、CA19-9)
 - ※ 腫瘍マーカーの上昇のみで再発とは判断しない(11.3.1.参照)

8.3. プロトコール治療中止/完了後の検査と評価項目

8.3.1. プロトコール治療終了後の安全性評価項目

両群とも以下の 1)-3)を、化学療法最終投与日より 30 日以内に少なくとも 1 回評価する。登録後 3 年間は 3 か月毎、3 年日以降 6 年までは 6 か月毎の頻度で以下のすべての項目を評価する。

- 1) 血液検査:白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板
- 2) 生化学検査:総ビリルビン、ALP、AST、ALT、クレアチニン
- 3) 自他覚症状(CTCAEv3.0 日本語訳、short name で記載)
 - ・ 全身症状:発熱(Grade 3 以上の好中球減少なし)
 - ・ 粘膜炎(診察所見)－口腔
 - ・ 消化管:食欲不振、便秘、下痢、悪心、嘔吐
 - ・ 感染: Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
 - Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)－{消化管-肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能}
 - Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染－{肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能}
 - ・ 皮膚科/皮膚:皮疹、色素沈着、手足の皮膚反応

8.3.2. プロトコール治療終了後の有効性評価項目

両群とも、以下の 1)-2)をそれぞれの頻度で評価する。登録後 6 年以降の検査は規定しないが、登録後 6 年以降も 1 年毎の外来通院による経過観察を継続する。

- 1) 登録後 6 年まで 6 か月毎
 - ・ 胸部、腹部、骨盤 CT(造影)
 - ※ 造影剤アレルギーがある場合は単純 CT による評価も許容する。その場合は超音波検査や MRI 検査を適宜併用することが推奨される)
- 2) 登録後 3 年までは 3 か月毎、3 年日以降 6 年までは 6 か月毎
 - ・ 腫瘍マーカー(CEA、CA19-9)
 - ※ 腫瘍マーカーの上昇のみで再発とは判断しない(11.3.1.参照)

8.4. スタディカレンダー

A 群:カペシタビン療法群

	観察時期	内服状況	有害事象	PS・身体所見	血液・生化学	腫瘍マーカー	大腸内視鏡/注腸検査	胸腹骨盤CT(造影)
	登録時			○	○	○		○
1コース	開始時(第1週)		○	○	○			
	第2週							
	第3週							
2コース	第4週	○	○	○	○			
	第5週							
	第6週							
3コース	第7週	○	○	○	○			
	第8週							
	第9週							
4コース	第10週	○	○	○	○			
	第11週							
	第12週						▲	
5コース	第13週	○	○	○	○	○		
	第14週							
	第15週							
6コース	第16週	○	○	○	○			
	第17週							
	第18週							
7コース	第19週	○	○	○	○			
	第20週							
	第21週							
8コース	第22週	○	○	○	○	○		
	第23週							
	第24週	○	○					○
化学療法後経過観察	9か月		○	○	○	○		
	12か月		○	○	○	○		○
	1年3か月		○	○	○	○		
	1年6か月		○	○	○	○		○
	1年9か月		○	○	○	○		
	2年		○	○	○	○		○
	2年3か月		○	○	○	○		
	2年6か月		○	○	○	○		○
	2年9か月		○	○	○	○		
	3年目以降		6か月毎	6か月毎	6か月毎	6か月毎		6か月毎
	6年		○	○	○	○		○

○ :実施、▲:術前の大腸精査が十分に実施できなかった場合に、術後1年以内に行う。

注1:CRFは、CRFに記載された締め切り日に従って提出する。

注2:追跡調査用紙は最終登録患者の登録後6年まで送付されるので、個々の患者の登録後6年以降も締め切り日に従って提出する。

B 群:S-1 療法群

	観察時期	内服状況	有害事象	PS・身体所見	血液・生化学	腫瘍マーカー	大腸内視鏡/注腸検査	胸腹骨盤CT(造影)
	登録時			○	○	○		○
1コース	開始時(第1週)		○	○	○			
	第2週							
	第3週							
	第4週	○	○	○	○			
	第5週							
	第6週							
2コース	第7週	○	○	○	○			
	第8週							
	第9週							
	第10週	○	○	○	○			
	第11週							
3コース	第12週						▲	
	第13週	○	○	○	○	○		
	第14週							
	第15週							
	第16週	○	○	○	○			
	第17週							
4コース	第18週							
	第19週	○	○	○	○			
	第20週							
	第21週							
	第22週	○	○	○	○	○		
化学療法後経過観察	第23週							
	第24週	○	○					○
	9か月		○	○	○	○		
	12か月		○	○	○	○		○
	1年3か月		○	○	○	○		
	1年6か月		○	○	○	○		○
	1年9か月		○	○	○	○		
	2年		○	○	○	○		○
	2年3か月		○	○	○	○		
	2年6か月		○	○	○	○		○
	2年9か月		○	○	○	○		
	3年目以降		6か月毎	6か月毎	6か月毎	6か月毎		6か月毎
6年		○	○	○	○		○	

○ :実施、▲:術前の大腸精査が十分に実施できなかった場合に、術後1年以内に行う。

注1:CRFは、CRFに記載された締め切り日に従って提出する。

注2:追跡調査用紙は最終登録患者の登録後6年まで送付されるので、個々の患者の登録後6年以降も締め切り日に従って提出する。

9. データ収集

9.1. 記録用紙(CRF:Case Report Form)

9.1.1. CRFの種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(CRF:Case Report Form)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、登録後2日以内にデータセンターへ送付する(郵送、FAX、手渡しのいずれか)。 |
| 2) 治療前報告(青) | — 登録後2週間以内 |
| 3) 経過記録 | — プロトコール治療中止/終了後2週間以内 |
| 3)-1 治療(黄) | |
| 3)-2 検査(黄) | |
| 3)-3 有害事象(黄) | |
| 4) 治療終了報告(赤) | — プロトコール治療中止/終了後2週間以内 |
| 5) 追跡調査(白) | — 追跡調査用紙に記載された期限内 |

- ・「1)登録適格性確認票」は、試験開始前にあらかじ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。JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>)からもダウンロードして入手することができる。
- ・「2)治療前報告～4) 治療終了報告」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 CRF が郵送される。登録後1週間経過しても届かない場合、あるいはCRFを紛失・破損した場合は、データセンターに電話などで連絡し、再発行を依頼すること。
- ・「5)追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

9.1.2. CRFの送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべてのCRFは郵送あるいは手渡しにてデータセンターに提出する。登録時、電話登録した場合に提出する登録適格性確認票は、迅速性が要求されるため例外的にFAX送信も可とする。また、FAX登録した場合にデータセンターから施設へ送付する登録確認通知は、FAX送信とする。
- ・患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

9.1.3. CRFの修正

試験開始後に、CRFに必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつCRFの修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上でCRFの修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さないCRFの修正はJCOGとしてはプロトコール改訂としない。CRFの修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

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、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先: 厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX: 03-3508-4364 書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)、臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>) に基づく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、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する。

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する。

(「30 日」とは、最終プロトコル治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)

※登録後、プロトコル治療未施行で死亡した場合は、急送報告の対象とはしない。ただし、登録時の適格性の検討など必要な評価はモニタリングにて適切に行うこと。

② 予期されない Grade 4 の有害事象

「7. 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 Grade 4 の有害事象。

プロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを急送報告の対象とする。

10.1.2. 通常報告義務のある有害事象

①～④のうちプロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断されるものを通常報告の対象とする。

① 最終プロトコル治療日から 31 日以降の死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当する。明らかな原病死は該当しない。

② 予期される Grade 4 の非血液毒性(CTCAE v3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7. 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 Grade 4 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する。

③ 予期されない Grade 3 の有害事象

「7. 予期される有害反応」に記載されていない Grade 3 相当の有害事象。

④ その他重大な医学的事象

10.1.1. の①②、10.1.2. の①～③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。永続的または顕著な障害(MDS、二次がん等を除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。

※MDS、二次がん等は通常報告の対象とせず、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

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は、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が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「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX 送付および電話連絡を行う。

2 次報告:

さらに施設研究責任者は「JCOG 有害事象報告書」に所定事項をすべて記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に両者を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、原則として、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 有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、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、原則として、剖検報告書も添付すること。

10.2.3. 医療機関の長に対する報告

急送報告または通常報告の対象となる有害事象（「予期されない Grade 3 の有害事象」を除く）である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表者/研究事務局を通じて効果・安全性評価委員会に報告され審査される予定であることを添える。

10.2.4. その他の報告先に対する報告

本試験に適用される規制により義務づけられている次の報告等は、各医療機関の規定に従って各施設の責任において適切に行う。

医薬品・医療機器安全性情報の報告:

薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項に基づき、報告の必要があると判断した情報を厚生労働大臣に報告する

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事務局は、研究代表者およびグループ代表者に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、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などの対策を講ずる。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能であるが、追って速やかに文書（FAX・郵送・電子メール・手渡しのいずれか）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

研究事務局は、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、研究代表者およびグループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから 15 日以内に効果・安全性評価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「JCOG 有害事象報告書」および「JCOG 有害事象詳細報告書」に研究事務局/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）などを記載した意見書を添える。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. ②予期される Grade 4 の非血液毒性については、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。

10.3.3. 施設の研究者への通知

研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書（電子メール可）にて通知する。

効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究事務局/研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究事務局/研究代表者の判断を文書（電子メール可）にて通知する。

10.3.4. 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、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のグループ検討結果報告欄等に明記する。

10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応

本試験の参加施設の施設研究責任者は、研究事務局/研究代表者の指示に従って対応する。また、当該有害事象が急送報告または通常報告の対象となる有害事象(「予期されない Grade 3 の有害事象」を除く)である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。

10.5. 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、「臨床安全性情報取扱いガイドライン」に記述された手順、およびその他 JCOG 運営委員会で承認された手順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ール改訂の可否を含む今後の対応について研究代表者、研究事務局、グループ代表者、グループ事務局、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、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. 効果判定

本試験では効果判定を行わない。

11.2. 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について以下のように定義する。

11.2.1. 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。

11.2.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討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。

11.2.3. 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。

プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の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。また、不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセンターと協議の上決定する。

11.3. エンドポイントの定義

11.3.1. 無病生存期間(DFS: Disease-free survival)

登録日を起算日とし、再発と判断された日、二次がんの診断、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早いものまでの期間。

- ・「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。
- ・Carcinoma in situ や粘膜内癌は二次がんを含めない。なお、大腸 sm 癌のうち、内視鏡切除の適応病変である腫瘍径 2 cm 以内かつ pSM<1,000 μ m の場合は、粘膜内癌と同様に二次がんを含めない。
- ・再発とも二次がんとも判断されていない生存例では、再発も二次がんもないことが確認された最終日(最終無病生存確認日: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(画像検査や検体検査による無病確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無病確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで再発や二次がんの有無についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- ・毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、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。
- ・再発や二次がん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。
- ・再発や二次がん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や二次がんを診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発や二次がんを診断し得ず生検病理診断によって診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

11.3.2. 無再発生存期間(RFS: Relapse-free survival)

登録日を起算日とし、再発と判断された日、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか早い方までの期間。

- ・「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。

- ・再発とも二次がんとも判断されていない生存例では、再発も二次がんも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(画像検査や検体検査による無再発確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無再発確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで再発の有無についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- ・毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、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や二次がん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診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。

11.3.3. 全生存期間Overall survival

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(電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること)。
- ・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。

11.3.4. 有害事象(有害反応)発生割合

プロトコ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CTCAE v3.0日本語訳JCOG/JSCO版による全コース中の最悪のGradeの頻度を(群別に)求める。不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局がJCOGデータセンターと協議の上決定する。

群間比較の検定にはFisherの直接確率検定を用い、区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。

- ・全身症状:発熱(Grade 3以上の好中球減少なし)
- ・粘膜炎(診察所見)－口腔
- ・消化管:食欲不振、便秘、下痢、悪心、嘔吐
- ・感染: Grade 3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
Grade 3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)－{消化管-肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能}
Grade 0-2の好中球減少を伴う感染－{肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能}
- ・皮膚科/皮膚: 皮疹、色素沈着、手足の皮膚反応

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髓区分)以外のGrade 3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。

11.3.5. Grade 2以上の手足皮膚反応発生割合

全治療例を分母とし、CTCAE v3.0日本語訳JCOG/JSCO版における「手足の皮膚反応」の全コース中の最悪GradeがGrade 2以上であった患者数を分子とする割合。

11.3.6. 治療関連死亡発生割合(TRD発生割合)

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコル治療との因果関係あり(definite, probable, possibleのいずれか)と判断される死亡の数を分子とする割合。

11.3.7. 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコル治療期間中、あるいは最終プロトコル治療日から30日以内の全ての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコル治療との因果関係を問わない。

11.3.8. Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.8.の定型項目に加えてCRFに自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロトコール治療日から30日以内にGrade 4の非血液毒性と判断されたものが1つ以上みられた患者の数を分子とする割合。プロトコール治療との因果関係は問わない。非血液毒性とは「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「骨髄機能不全」「CD4リンパ球減少」以外の有害事象を指す。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v3.0における血液/骨髄区分以外の有害事象を指す。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群であるカペシタビン療法(A 群)に対し、試験治療群である S-1 療法(B 群)が、primary endpoint である無病生存期間(DFS)において許容範囲を超えて下回らないこと(非劣性)の検証である。

試験治療群が標準治療群に対し無病生存期間で非劣性であることが証明でき、かつ、安全性のエンドポイントである手足症候群を中心とした有害事象の頻度が少ないことが証明できた場合、試験治療(S-1 療法)がより有用な治療法であると結論する。安全性のエンドポイントは、Grade 2 以上の手足症候群の発生割合の群間比較に加えて、他の有害事象発生割合および重篤な有害事象発生割合の各項目の群間比較の結果を総合的に評価し、試験治療の優越性(毒性が軽い)の有無を判断する。無病生存期間における非劣性が証明できなかった場合、または、無病生存期間の非劣性が証明されても安全性の優越性が示されなかった場合には、標準治療であるカペシタビン療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

主たる解析は、グループでの検討を経て決定した全適格例を対象に、施設以外の割付調整因子(主占居部位、リンパ節転移個数)を層とし、治療法を共変量として含めた層別 Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、試験治療群の標準治療群に対するハザード比を用いて検証する。信頼区間は Wald 法で算出し、片側有意水準 5%に対応する 90%信頼区間を用いる。非劣性の比較における許容域は、試験治療群の標準治療群に対するハザード比 <1.24 とする。参考として全登録例を対象とした解析も行う。

本試験は非劣性試験であるため片側検定とし、試験全体の有意水準は片側 5%とする。生存曲線、無病生存曲線、生存期間中央値、無病生存期間中央値、年次生存割合、年次無病生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用い、年次生存割合、年次無病生存割合等に対しては Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を求める。治療効果の推定値として、Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を求める。なお、参考として施設以外の割付け調整因子を層とした Cox 回帰を行い、また、必要に応じてその他の偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

なお、非劣性が証明された場合には、引き続き優越性検証も行うこととするが、非劣性検証と優越性検証の 2 つを行うことに関する多重性の調整は不要であるため、その場合の有意水準も片側 5%とする。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、推定される標準治療群(カペシタビン療法)、試験治療群(S-1 療法)の 3 年無病生存割合は標準治療群・試験治療群共に 75%である。また、試験治療群(S-1 療法)において許容される非劣性マージンは 3 年無病生存割合で 5%と考える(これは、試験治療群の標準治療群に対するハザード比で 1.24 に相当する)。

「2.4.3.患者登録見込み」で示した大腸がんグループの患者登録見込みより、登録 3 年、追跡 3 年として以下の検討を行った。

試験治療群(S-1 療法)が標準治療群(カペシタビン療法)に替わる新たな標準治療となるためには、3 年無病生存割合で 5%以上下回ってはならない。この場合の S-1 療法のカペシタビン療法に対する非劣性の検証に必要な 1 群あたりの登録数を片側 $\alpha = 0.05$ として、Schoenfeld & Richter の方法⁵⁴⁾を用いて必要適格例数を求めると、以下のようになる。

表 12.2

期待3年無病生存割合		許容ハザード比(*)	各検出力における 両群合計の必要適格例数 (イベント数)		
標準治療群 (カペシタビン療法)	試験治療群 (S-1療法)		70%	75%	80%
73%	73%	1.24	1094	1250	1436
75%	75%		1170 (407)	1338 (465)	1538 (535)
78%	78%		1324	1514	1740

(*) 試験治療群の標準治療群に対するハザード比

若干の不適格例を見込んで予定登録数を両群あわせて1550例とする。試験治療群(S-1療法)と標準治療群(カペシタビン療法)の期待3年無病生存割合が予想通り75%であった場合には検出力を80%以上とすることができ、試験治療群(S-1療法)と標準治療群(カペシタビン療法)の期待3年無病生存割合が予想より良好で78%であった場合でも、検出力を75%程度に保つことができる。従って、予定登録数を以下のように設定した。

予定登録数:各群775例、両群計1550例

登録期間:3年、追跡期間:登録終了後3年

ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

解析のパラメータとして、両群の期待3年無病生存割合75%、許容ハザード比1.24、検出力80%に対応する、主たる解析時点における期待イベント数を535とする。なお、主たる解析前の検討においてイベント数が465に達していない場合には、検出力が75%未満となる可能性があるために追跡期間の延長を検討する。

「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」にも記載したように結腸癌の術後補助化学療法においては、より長期間の経過観察が必要であるとのコンセンサスが得られつつある。そのため、本試験でもprimary endpointの解析は追跡3年時点で行うものの、最終的な追跡期間は登録後6年とした。

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

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で2回の中間解析を行う。1回目の中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で、2回目の中間解析は登録終了後早期に、予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。

なお、本試験は非劣性の検証を行う試験であるが、登録中に行われる1回目の中間解析で非劣性が示されたとしても試験を有効中止することは行わず、試験治療群の治療成績が標準治療群を上回り優越性が示された場合にのみ有効中止を行うこととする。登録終了後に行われる2回目の中間解析においては、「12.1.主たる解析と判断規準」に従って非劣性が示された場合は有効中止を行うこととする。

1回目の中間解析は、予定登録数の半数の登録が得られた次の定期モニタリングに合わせて行い、2回目の中間解析は、登録が終了し、すべての登録患者のプロトコル治療が終了する時期を目的に、データセンターと研究代表者/研究事務局で相談した上で適切と思われる時期の定期モニタリングに合わせて行う。原則として中間解析中も登録は停止しない。

12.3.2 中間解析の方法

中間解析はJCOGデータセンターが行う。

試験全体の α エラーを5%に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性をLan & DeMetsの α 消費関数を用いて調整し、群間の無病生存期間の差について統計学的有意性を調べる。 α 消費関数として、O'Brien & Flemingタイプを用いる⁵⁵⁾。

JCOGデータセンターの当該グループ担当統計部門担当者は、必要に応じて中間解析時点までに解析計画書を作成する。実際の中間解析は、当該グループ担当ではない統計スタッフがを行い、中間解析レポートを作成する。

それぞれの時期の解析において、施設以外の割付調整因子(主占居部位[結腸癌/直腸癌]、リンパ節転移個数[3個以下/4個以上]、術式[conventional technique/non-touch isolation technique])を共変量として含めた