

- 4) Vancomycin の使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より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。とくに 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」(IDSA guidelines : Clinical Infectious Disease 34: 730-751, 2002)などを参考とする。

6.4.2. 許容される併用療法・支持療法

- ① G-CSF は下表に示す保険適応に従って投与する。予防投与は行わない。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球数 1,000/mm³ 未満で発熱(原則として 38℃以上)が見られた時点 ・好中球数 500/mm³ 未満が観察された時点 ・前コースで好中球数 1,000 / mm³ 未満で発熱(原則として 38℃以上)が見られた場合や、好中球数 500/mm³ が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 1000 / mm³ 未満が観察された時点
使用量 使用法	フィルグラスチム: 50 μg/m ² を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m ² を 1 日 1 回静脈投与 ナルトグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与 レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/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/mm³ 以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球が 2,000/mm³ 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、本剤の中止、減量を検討する。

6.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

5-FU、I-LV、オキサリプラチン以外の抗がん剤、BRM(biological response modifier)療法(免疫賦活療法、モノクローナル抗体など)、放射線治療は併用しない。

6.5. 後治療

- i) プロトコール治療完了後は、再発を認めるまで無治療で観察する。再発した場合の以降の治療は規定しない。
- ii) プロトコール治療中止と判断した場合、再発確認まではいかなるレジメンであっても補助化学療法を行うことは許容しない。

7. 薬剤情報と予期される有害反応

7.1. 薬剤情報

7.1.1. Fluorouracil (5-FU): フルオロウラシル

商品名: 5-FU(協和)、剤形・用量: 注 5 mL 中 250 mg(pH8.5)

薬剤情報については、添付資料の薬剤添付文書を参照のこと

7.1.2. Levofolinate Calcium (I-LV): レボホリナートカルシウム

商品名: アイソボリン(ワイス株式会社、武田)、剤形・用量: 注 25 mg、100mg

薬剤情報については、添付資料の薬剤添付文書を参照のこと

7.1.3. Oxaliplatin: オキサリプラチン

商品名: エルプラット(ヤクルト)、剤形・用量: 注 100 mg

薬剤情報については、添付資料の薬剤添付文書を参照のこと

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。

薬剤別の予期される薬物有害反応については添付資料の薬剤添付文書を参照。

7.2.1. mFOLFOX6 により予期される薬物有害反応

欧米での臨床試験(FOLFOX6の第Ⅲ相試験)における主な毒性(Grade 1~4)の発生頻度の報告は以下のようなものである。

表 7.2.1.FOLFOX 6(n=110名での発現患者数)³⁶

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
好中球減少	18	20	31	13
血小板減少	57	21	5	0
貧血	39	12	3	0
発熱性好中球減少	-	1	0	0
悪心	39	25	3	0
嘔吐	22	17	3	0
下痢	28	13	9	2
粘膜炎	35	10	1	0
皮膚炎	17	5	2	0
脱毛	19	9	-	-
神経障害	26	37	34	-

National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria を使用

7.2.2. 外科的切除により予期される有害反応・手術合併症

1) 術後早期合併症

心血管系(深部静脈血栓、肺塞栓)、全身症状(発熱)、皮膚(創傷-感染症、創傷-非感染症)、消化管系(食欲不振、腹水、大腸炎、便秘、脱水、下痢、胆汁瘻、腸管瘻、直腸瘻、肛門瘻、イレウス、悪心、嘔吐)、出血(消化管出血、直腸出血、血便、腹腔内出血、創出血、肝断端出血)、感染(カテーテル感染、発熱性好中球減少、好中球減少を伴わない感染、肝膿瘍、横隔膜下膿瘍)、リンパ管系(浮腫)、神経学(錯乱、不眠症、気分変動、神経障害)、疼痛(腹痛、筋痛、骨盤痛、直腸痛、肛門痛、創痛、肋間神経痛)、呼吸器系(低酸素血症、肺炎、無気肺、胸水)

2) 術後晚期合併症

消化管系(便秘、下痢、腸管瘻、イレウス)、リンパ管系(浮腫)、神経系(神経障害)、肝機能異常、慢性肝不全、創癒痕ヘルニア、創癒痕ケロイド

7.2.3. 併用薬によって予期される有害反応

抗ドパミン薬

薬剤: 塩酸メクロプラミド(プリンペラン®)

有害反応: 重篤な有害反応: 悪性症候群、意識障害、痙攣、遅発性ジスキネジア

その他の有害反応: 錐体外路症状(手指振戦、筋硬直、頸・顔部の痙攣、眼球回転発作、焦燥感)、内分泌(無月経、乳汁分泌、女性型乳房)、消化器(胃の緊張増加、腹痛、下痢、便秘)、循環器(血圧降下、頻脈、不整脈)、精神神経系(眠気、頭痛、頭重、興奮、不安)、過敏症(発疹、浮腫)、その他(めまい、倦怠感)

セロトニン(5-HT₂)拮抗剤

薬剤: 塩酸アザセロン(セロトーン®)、塩酸グラニセロン(カイトリル®)、塩酸トロピセロン(ナボバン®)、塩酸ラモセロン(ナゼア®)、オンダンセロン(ゾフラン®、ザイディス®)

有害反応: 頭痛、頭痛感、発熱、悪寒、肝機能異常(GOT、GPT、LDH、総ビリルビン上昇)、動悸、発疹、下痢、便秘

顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)

薬剤: ナルトグラスチム(ノイアップ®)、フィルグラスチム(グラン®)、レノグラスチム(ノイトロジン®)

有害反応: 重篤な有害反応: 間質性肺炎、急性成人呼吸窮迫症候群、脾破裂

その他の有害反応: 発熱、発疹・発赤、ALP 上昇、LDH 上昇、GOT・GPT・ビリルビン上昇、尿酸・クレアチニン上昇、CRP 上昇、骨痛、腰痛、胸痛、関節痛、悪心・嘔吐、頭痛、倦怠感、動悸、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害

副腎皮質ホルモン

薬剤: デキサメサゾン(デカドロン®)

有害反応: 重篤な有害反応: 感染症の悪化・誘発、副腎皮質機能不全、血糖値上昇、消化性潰瘍、消化管出血、胃腸穿孔、膵炎、食道炎、けいれん、頭蓋内圧亢進、硬膜外脂肪腫、精神変調、うつ状態、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死(大腿骨・上腕骨など)、ミオパチー、腱断裂、緑内障、眼圧更新、後嚢白内障、血栓、うつ血性心不全、喘息発作増悪

その他: 満月様顔貌、野牛肩、血圧上昇、Na⁺-水分貯留(浮腫)、体重増加、低 K 性アルカローシス、クッシング様症状、月経異常、精子運動・数の増減、座瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮膚菲薄化・脆弱化、皮下溢血、線条、紫斑、顔面紅斑、脂肪織炎、過敏症状(発疹)、そう痒感、多幸感、不眠、頭痛、めまい、発汗異常、多尿、白血球増、脂肪肝、GOT・GPT・ALP 上昇、高脂血症、高コレステロール血症、ステロイド腎症、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渴、下痢、食欲亢進、食欲不振、中枢性漿液性網脈絡膜症による網膜障害、眼球突出、筋肉痛、関節痛、発熱、疲労感

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)」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、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」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 とその各コース中の最悪 Grade の初発現日を記載する。それ以外の毒性については 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毒性項目と各コース中の最悪 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

1. 患者背景

- 1) 病歴
- 2) 理学的所見
- 3) 全身状態:PS(ECOG)、身長、体重
- 4) 手術所見
 - ① 原発巣:
 - 手術日、癌遺残度(肝転移を除く原発巣に対する癌遺残度)、術式、腫瘍主占居部位、合併切除臓器、放射線照射の有無、原発巣切除後化学療法の有無および内容
 - ② 肝転移:
 - 手術日、術式、同時性/異時性、個数、最大径、片葉/両葉(占拠部位)、術前門脈塞栓の有無
 - ③ 合併症の有無とその内容
 - 自他覚所見(CTCAE v3.0 日本語訳、Short Name および JCOG 術中・術後合併症規準で記載)
 - ・ 肝転移切除関連:GOT、GPT、ビリルビン、胆汁瘻、術中・術後出血、消化管潰瘍
 - ・ 術中・術後合併症規準:創感染、腸閉塞、
 - ④ 肝切除量(g)、肝切除出血量、肝切除手術時間

5) 病理所見

- ① 原発巣:
 - 深達度、リンパ節転移、組織型、総合的癌遺残度、組織学的病期
- ② 肝転移:
 - 組織型、切除断端への腫瘍の露出の有無(resection margin)、肝門部リンパ節転移の有無(郭清した場合)

2. 登録前 1 週間以内に行う検査項目

- 1) 末梢血算:ヘモグロビン、白血球、血小板、好中球数(桿状核球数+分節核球数)
- 2) 血液生化学:総蛋白、アルブミン、T.Bil、GOT、GPT、BUN、Cr、LDH、ALP、FBS(空腹時血糖)

3. 登録前 8 週間以内に行う検査項目

- 1) 12 誘導心電図(肝転移切除前に未施行の場合)
- 2) 呼吸機能検査(肝転移切除前に未施行の場合)

4. 肝転移切除前、肝転移切除後 4 週目に行う検査項目

- 1) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9

5. 腫瘍の評価:登録前 4 週間以内に行う評価項目

- 1) 上腹部造影 CT または MRI(スライス幅 5 mm 以下):造影剤アレルギーの場合は単純 CT で可
- 2) 骨盤造影 CT または MRI(スライス幅 5 mm 以下):直腸癌の場合のみ
- 3) 胸部 CT(スライス幅 5 mm 以下)

8.2. プロトコル治療期間中の検査と評価(B群のみ)

8.2.1. 安全性評価項目

1. 定期評価項目:1)~4)の項目を以下の間隔で評価する

- ①第Ⅱ相部分 1~4コース: 週1回以上行う
- 5~12コース: 2週に1回以上*行う
- ②第Ⅲ相部分 1~12コース: 2週に1回以上*行う

*:前コースで延期・減量があった場合は、次コースは週1回以上とする。その後、延期・減量なくコース終了した場合は、次コースより2週間に1回以上の間隔とする。

- 1) PS
- 2) 自他覚所見(CTCAE v3.0 日本語訳、Short Name で記載)
 - ・ 全身症状:発熱
 - ・ アレルギー/免疫:アレルギー反応

- ・ 皮膚科/皮膚:手足皮膚反応、色素沈着
- ・ 消化管:食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎(機能/症状)-口腔、粘膜炎(診察所見)-口腔、味覚変化
- ・ 神経:神経障害:脳神経-臭覚、神経障害-感覚性
- ・ 感染:好中球数不明の感染-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
 G0-2 の好中球減少を伴う感染-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
 G3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
 G3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
 感染性大腸炎
- 3) 末梢血算:ヘモグロビン、白血球、血小板、好中球数(桿状核球数+分節核球数)
- 4) 生化学検査:T-Bil、ALP、GOT、GPT、BUN、Cr

2. 必要に応じて実施する項目

- 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

8.2.2. 有効性評価

注:指定期日以外の CT 検査や腫瘍マーカー測定を認める

1. 腫瘍マーカー:治療開始後、プロトコール治療終了まで 2 カ月毎
 - ・ CEA、CA19-9
 - 注:腫瘍マーカーの上昇のみで再発とは判断しない。
2. 画像検査:プロトコール治療終了まで 4 カ月毎
 - ・ 胸部・腹部造影 CT(スライス幅 10 mm 以下)
 - 注:造影剤アレルギーを有する患者は単純 CT も認める

8.3. 治療終了後の検査と評価

8.3.1. 有効性評価

1. 画像検査:登録後 3 年までは 4 カ月毎、3~5 年まで 6 カ月毎
 - 1) 胸部・腹部造影 CT(スライス幅 10 mm 以下*):
造影剤アレルギーの患者は単純 CT も認める
 - 2) 骨盤造影 CT または MRI(スライス幅 10 mm 以下*):直腸癌の場合のみ
*スライス幅は 10 mm 以下であれば施設方針に従って決定する。ただし、施設毎に統一し患者毎に変更しない。
・上記 1)2)については、追跡調査にて画像検査日を収集する。
2. 腫瘍マーカー:登録後 1 年までは 2 カ月毎、3 年までは 4 カ月毎、3~5 年まで 6 か月毎
 - 1) CEA、CA19-9:
注:腫瘍マーカーの上昇のみで再発とは判断しない。

8.3.2. 安全性評価

1. プロトコール治療の最終投与日より 4 週間後の評価(B 群のみ)
 - 1) PS
 - 2) 自他覚所見(CTCAEv3.0 日本語訳、Short Name で記載)
 - ・ 全身症状:発熱

- ・ アレルギー/免疫:アレルギー反応
 - ・ 皮膚科/皮膚:手足皮膚反応、色素沈着
 - ・ 消化管:食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎(機能/症状)-口腔、粘膜炎(診察所見)-口腔、味覚変化
 - ・ 神経:神経障害:脳神経-臭覚、神経障害-感覚性
 - ・ 感染:好中球数不明の感染-[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G0-2 の好中球減少を伴う感染-[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G3-4 の好中球減少を伴う感染[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
 - 感染性大腸炎
- 3) 生化学検査:T-Bil、ALP、GOT、GPT、BUN、Cr
2. 登録後6ヵ月まで2ヵ月ごとに評価する項目(A群のみ)
- 1) PS
- 2) 自他覚所見(CTCAEv3.0日本語訳、short name で記載)
- ・ 全身症状:発熱
 - ・ 皮膚科/皮膚:手足皮膚反応、色素沈着
 - ・ 消化管:食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎(機能/症状)-口腔、粘膜炎(診察所見)-口腔、味覚変化
 - ・ 神経:神経障害:脳神経-臭覚、神経障害-感覚性
 - ・ 感染:好中球数不明の感染-[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G0-2 の好中球減少を伴う感染-[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
 - 感染性大腸炎
- 3) 末梢血算:ヘモグロビン、白血球、血小板、好中球数(桿状球数+分節球数)
- 4) 生化学検査:T-Bil、ALP、GOT、GPT、BUN、Cr
3. 術後晩期合併症(両群共通):登録後3年までは4ヵ月毎、3~5年まで6ヵ月毎
自他覚所見(CTCAE v3.0日本語訳、Short Name で記載)
- * B群ではプロトコール治療期間中を含む
- ・ 消化器:消化管閉塞-[結腸、小腸-細分類不能]、イレウス、便秘、下痢
 - ・ 腎/泌尿生殖器:頻尿、残尿・尿閉、泌尿生殖器狭窄-尿管
 - ・ リンパ管:浮腫:四肢、浮腫:体幹/生殖器

8.4. スタディカレンダー A群

観察時期	全身状態(P.S.・体重)	血液・生化学・FBS	腫瘍マーカー	呼吸機能	12誘導心電図	動脈血ガス	胸部X-P	胸部・上腹部・骨盤(CT)	術中・術後合併症	有害事象	登録適格性確認票	治療前報告用紙	経過記録用紙	治療終了報告用紙	追跡調査用紙
登録前 4 週以内								○							
登録前 8 週間以内				○	○										
肝転移切除前 切除後 4 週間以内			○												
登録 1 週間前	○	○							○						
登録後 6 カ月まで	○ ^{#4}	○ ^{#4}	○ ^{#1}					○ ^{#2}	○ ^{#2}	○ ^{#4}	○	○	○		○ ^{#3}
登録後 6 カ月～1 年まで	○ ^{#2}	○ ^{#2}													
登録後 1～3 年	○ ^{#2}	○ ^{#2}	○ ^{#2}					○ ^{#2}	○ ^{#2}						○ ^{#3}
登録後 3～5 年	○ ^{#3}	○ ^{#3}	○ ^{#3}					○ ^{#3}	○ ^{#3}						○ ^{#3}

#1:2 か月毎 #2:4 か月毎 #3:6 か月毎 #4 登録後 6 カ月まで 2 カ月毎

8.5. スタディカレンダー B群

観察時期		化学療法(FOLFFOX6)	全身状態(PS・体重)	血液・生化学(F・B・S)	腫瘍マーカー	呼吸機能	12誘導心電図	動脈血ガス	胸部X線	胸部・上腹部(骨盤)CT	術中・術後合併症	化学療法の有害事象	登録適格性確認票	治療前報告用紙	経過記録用紙	治療終了報告用紙	追跡調査用紙					
登録前4週以内										○												
登録前8週間以内						○	○															
肝転移切除前 切除後4週間以内					○																	
登録1週間前			○	○							○											
1	第1週	○	○*1	○*1	○#1		△	△	△	○#2		○	○	○								
	第2週		○*1	○*1			△	△	△			○										
2	第3週	○	○*1	○*1				△	△		△			○								
	第4週		○*1	○*1				△	△		△			○								
3	第5週	○	○*1	○*1				△	△		△			○								
	第6週		○*1	○*1				△	△		△			○								
4	第7週	○	○*1	○*1				△	△		△			○								
	第8週		○*1	○*1				△	△		△			○								
5	第9週	○	○*2	○*2		○#1		△	△		△	○#2		○								
	第10週		○*2	○*2				△	△		△			○								
6	第11週	○	○*2	○*2					△		△		△			○						
	第12週		○*2	○*2					△		△		△			○						
7	第13週	○	○*2	○*2				△	△		△				○							
	第14週		○*2	○*2				△	△		△				○							
8	第15週	○	○*2	○*2				△	△		△				○							
	第16週		○*2	○*2				△	△		△				○							
9	第17週	○	○*2	○*2	○#1			△	△		△		○#2		○							
	第18週		○*2	○*2				△	△		△				○							
10	第19週	○	○*2	○*2					△		△			△			○					
	第20週		○*2	○*2					△		△			△			○					
11	第21週	○	○*2	○*2				△	△		△					○						
	第22週		○*2	○*2				△	△		△					○						
12	第23週	○	○*2	○*2				△	△		△					○						
	第24週		○*2	○*2				△	△		△					○						
術後治療終了4週後				○											○			○	○			
登録後1年まで						○#1					○#2			○#2						○#3		
登録後1~3年						○#2					○#2			○#2						○#3		
登録後3~5年						○#3					○#3			○#3						○#3		

*1:第II相部分:週1回以上評価 第III相部分:2週に1回以上行う。

*2:前コースで延期・減量があった場合、次コースより1週毎とする。

#1:2か月毎 #2:4か月毎 #3:6か月毎

△:必要に応じて実施

9. データ収集

9.1. 記録用紙 (Case Report Form:CRF)

9.1.1. CRF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、登録後2日以内にデータセンターに送付する(郵送、FAX、または手渡し)。 |
| 2) 治療前報告1~3(青) | -記載された期限内に |
| 3) 経過記録1~3 有害事象-A(A群のみ)(黄) | -登録より2・4・6ヵ月後速やかに |
| 4) 経過記録1~3 治療-B(B群のみ)(黄) | -4・8・12コース終了/中止後速やかに |
| 5) 経過記録4~15 検査-B(B群のみ)(黄) | -4・8・12コース終了/中止後速やかに |
| 6) 経過記録16~27 有害事象-B(B群のみ)(黄) | -4・8・12コース終了/中止後速やかに |
| 7) 治療終了報告(B群のみ)(赤) | -治療終了/中止後速やかに |
| 8) 追跡調査(白) | -追跡調査依頼書に記載された期限内に |

- ・「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>) からダウンロードして入手することができる。
- ・「2)治療前報告~7) 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。
- ・「8)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。
- ・JCOG0205、JCOG0212、JCOG0404 にすでに登録されている患者が本試験に登録された場合、データセンターのデータベースおよびシステムが試験毎に管理されているため、複数の試験の追跡調査を 1 枚の追跡調査用紙で行うことが難しい。そのため、それぞれの試験毎に追跡調査用紙が送付されることとなる。

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16年厚生労働省告示第459号

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.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。

もし、JCOG0205、JCOG0212、JCOG0404 の登録患者が本試験にも登録されている場合、施設研究責任者はこれらの試験に登録されていることを明記した上で本試験の研究事務局/研究代表者へのみ報告を行う。その際には、すでに登録されている先行試験での臨床経過についても必ず記載すること。

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

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から30日以内であれば急送報告の対象となる。

(「30日」とは、最終プロトコール治療日を day0 とし、その翌日から数えて30日を指す)

※登録後、プロトコー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Grade4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。

プロトコー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のすべてプロトコー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 最終プロトコール治療日から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Grade4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。

Grade 4 の非血液毒性であっても、食思不振、悪心については通常報告の対象とはしない。

③ 予期されないGrade3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から除外し、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、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 AE/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 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、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、剖検報告書も速やかに送付すること。

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)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、研究代表者に報告し相談の上、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 AE/AR/ADR 急送1次報告書」および「JCOG AE/AR/ADR 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、10.1.2.②予期される Grade4 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。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. 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ル改訂の可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. 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。

11.1.1. 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。

11.1.2. 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。

11.1.3. 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。

11.2. エンドポイントの定義

11.2.1. 9コース完遂割合(B群:術後補助化学療法群のみ)

全適格例を分母とし、プロトコルに従って術後補助化学療法を9コース以上おこなった患者数を分子とする割合を9コース完遂割合とする。ただし、「6.3.3.2.オキサリプラチンの減量・中止規準」に従って、オキサリプラチンのみの投与が中止され、5FU/I-LVの投与が継続される状況があり得るが、オキサリプラチンの投与を9コース以上行っていない場合には、9コース完遂割合の分子からは除くこととする。

<ver2.0の追記事項>

本試験におけるPhase IIの目的は有効性の評価ではなく、安全性、実施可能性の評価であり、全く治療が行われていない患者を解析対象に加えることは不適切と考えられる。そのため、第1回改正において、Phase IIの解析対象を全適格例ではなく全治療例(プロトコル治療が少しでも行われた症例)へと変更する。プロトコル治療が全く行われていない症例(治療非施行例)は第II相部分の対象としないが、第III相部分では解析対象に含まれる。

11.2.2. 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。
- ・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。

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

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。
- ・再発と二次がんの区別が難しい場合は、再発のイベントとして扱うこととする。再発と同様に、腫瘍マーカーの上昇のみが認められた場合はイベントとせず、画像診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。
- ・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最も新しい日)をもって打ち切りとする。
- ・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と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発や二次がん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。

11.2.4. 再発形式

全適格例を分母とし、初回再発部位毎の患者数を分子とする割合を「再発形式」とし、カテゴリー毎に集計する。カテゴリーは以下を用いる。初回再発時に複数部位に再発が同時に認められた場合は複数カテゴリーを選択する。

- 1) 残肝再発
- 2) 肺転移再発
- 3) その他の再発

11.2.5. 有害事象

1. 有害事象発生割合

適格・不適格を問わず、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CTCAEv3.0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。(A群では登録後6ヵ月まで2ヵ月毎に評価する。

- ・ 全身症状: 発熱
- ・ アレルギー/免疫: アレルギー反応
- ・ 皮膚科/皮膚: 手足皮膚反応、色素沈着
- ・ 消化管: 食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎(機能/症状)-口腔、粘膜炎(診察所見)-口腔、味覚変化
- ・ 神経: 神経障害: 脳神経-臭覚、神経障害-感覚性
- ・ 感染: 好中球数不明の感染-[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G0-2の好中球減少を伴う感染-[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G3-4の好中球減少を伴う感染[胆管、肺(肺炎)、尿路-細分類不能]
 - G3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
 感染性大腸炎
- ・ 代謝/臨床検査値: アルカリフォスファターゼ、ビリルビン、ALT、AST

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。

2. 術後晩期合併症発生割合

プロトコル治療の一部以上が施行された患者(全治療例、A群では全登録例)を分母として、以下のいずれかの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術後合併症発生割合とする。

- ・ 消化器: 消化管閉塞-[結腸、小腸-細分類不能]、イレウス、便秘、下痢
- ・ 腎/泌尿生殖器: 頻尿、残尿・尿閉、泌尿生殖器狭窄-尿管
- ・ リンパ管: 浮腫: 四肢、浮腫: 体幹/生殖器

3. 重篤な有害事象発生割合

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) プロトコル治療期間中、あるいは最終化学療法日から30日以内のすべての死亡。
(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 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。
 - 3) Grade 4 の非血液毒性(血液/骨髓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

本試験は第Ⅱ相部分と第Ⅲ相部分からなる第Ⅱ/Ⅲ相試験である。第Ⅲ相部分の解析には第Ⅱ相部分の登録対象も含むこととする。

12.1.1. 第Ⅱ相部分の主たる解析と判断規準

第Ⅱ相部分の主たる解析の目的は、試験治療(術後補助化学療法群)が本試験を第Ⅲ相試験として継続するために十分な安全性と実施可能性を共に有する適切な治療であるかを判断することである。このため、安全性と実施可能性のサロゲートエンドポイントである9コース完遂割合を第Ⅱ相部分の primary endpoint とし、試験治療群の9コース完遂割合に基づいて適切な治療であるかの判断を行う。この第Ⅱ相部分では安全性の secondary endpoint を除いて群間比較を行わない。

第Ⅱ相部分の必要登録数を登録後、第Ⅱ相部分の主たる解析を実施可能な時期(第Ⅱ相部分の試験治療群の適格患者に対して primary endpoint である9コース完遂割合が評価可能となる第Ⅱ相部分の最終登録から5~9カ月後(9コース終了)を目安)を研究事務局とデータセンターとで決定する。グループでの検討を経て決定した試験治療群の全適格例を対象として、9コース完遂割合が閾値以上であるかどうかを帰無仮説を「9コース完遂割合が閾値50%以下である」とする片側検定によって評価する。「12.2.1. 第Ⅱ相部分の予定登録数・登録期間・追跡期間」で示す根拠により、第Ⅱ相部分の有意水準は片側 $\alpha=0.10$ とする。9コース完遂割合に対する検定は二項分布に基づく正確な方法に基づいて行う。帰無仮説が棄却されなかった場合、試験治療群の9コース完遂割合が閾値を下回る可能性が否定できないと判断して試験を中止する。帰無仮説が棄却できた場合、試験治療群が十分な9コース完遂割合を有すると判断するが、第Ⅲ相試験として試験を継続するか否かは第Ⅱ相部分の主たる解析時点までに蓄積した安全性の secondary endpoint の情報も含めて研究事務局を中心に JCOG 大腸がん外科グループの協議によって総合的に判断しする。第Ⅱ相部分の主たる解析レポートとグループ側の判断結果を記載した第Ⅱ相部分の総括報告書を効果・安全性評価委員会に提出し、試験継続の可否について審査を依頼する。「2.4.3 臨床的仮説と登録数設定根拠」に示した根拠に基づき、試験治療群の閾値9コース完遂割合を50%、期待9コース完遂割合を70%とする。

以下に挙げる理由により、第Ⅱ相部分の主たる解析時点では有効性の endpoint に関する評価は行わない。

1. 第Ⅱ相部分の主たる解析時点までには有効性の endpoint に基づいて判断を行うための十分な情報が蓄積されていないことが容易に予想される(「12.3 第Ⅲ相部分の中間解析と試験の早期中止」参照)。
2. たとえ試験治療群に限って有効性の secondary endpoint を評価したとしても、定期モニタリングレポートには両群併合した有効性の endpoint が提示されることから、実質的には群間比較を行うことに等しくなる。有効性を評価するためには正式な中間解析として実施する必要があるが、上の1.に示した理由により、第Ⅱ相部分の主たる解析時期として適切ではないと考えられる。
3. 第Ⅲ相試験として継続した後、第Ⅲ相部分の登録期間中に中間解析を予定していること。

<ver2.0での追記事項>

「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」に記述した経緯により、第1回改正において、第Ⅱ相部分を再度行うこととなった(2nd phase II)。2nd phase IIの主たる解析の目的は、1st phase IIと同様に試験治療(術後補助化学療法群)が本試験を第Ⅲ相試験として継続するために十分な安全性と実施可能性を共に有する適切な治療であるかを判断することである。このため、安全性と実施可能性のサロゲートエンドポイントである9コース完遂割合を第Ⅱ相部分の primary endpoint とし、試験治療群の9コース完遂割合に基づいて適切な治療であるかの判断を行う。この第Ⅱ相部分では安全性の secondary endpoint を除いて群間比較を行わない。

2nd phase IIの主たる解析のタイミングや手順は、上記の1st phase IIと同様である。なお、2nd phase II登録終了時点での予定登録数は160例程度であるため、有効性の endpoint に関する評価は行わず、予定通り200例が登録された時期を目途に、第Ⅲ相部分の1回目の中間解析を行って、有効性の endpoint による試験中止の判断を行う(「12.3.1.中間解析の目的と時期」参照)。

12.1.2. 第Ⅲ相部分の主たる解析と判断規準

第Ⅲ相部分の主たる解析の目的は、第Ⅲ相部分の primary endpoint である無病生存期間において、試験治療(肝転移切除+mFOLFOX6療法)の標準治療(肝転移切除単独療法)に対する優越性を検証することである。第Ⅲ相部分の主たる解析は、帰無仮説を両群の無病生存期間が等しいこととし、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による層調整を行った層別ログランク検定により行う。参考として全登録例を対象とした解析も併せて行う。試験治療群が標準治療群に比べて劣っている場合には、統計的に有意かどうかには関心がないため、検定は片側検定を用いる。試験全体での有意水準は片側 5%とする。

試験治療群が標準治療群を統計的に有意に上回った場合、試験治療群がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合、標準治療群が引き続き有用な治療法であると結論する。

また、参考として追跡調査票で測定された CT あるいは MRI の全検査日を用いて、primary endpoint とする無病生存期間における感度分析を行う。CT あるいは MRI は無病生存期間のイベントの確定に必須となる検査である。これらを測定しておくことによって、仮に群間で検査密度の不均衡が結果的に存在してしまったとしても、感度分析によってその影響の程度を副次的に評価できる。

無病生存曲線、無病生存期間中央値、年次無病生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を求める。群間比較には施設以外の割付調整因子による層調整を行った層別ログランク検定を用いる。治療効果の推定値として Cox の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。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で層調整あるいは共変量調整した Cox 回帰を行う。

<ver2.0 での追記事項>

2nd phase II 以降では、それまでの登録例に比べ治療完遂割合は向上すると期待される反面、dose modification により治療強度が弱くなる可能性も否定できないことから、1st phase II と 2nd phase II 以降の患者で有効性が異なる可能性は否定できない。そのため主たる解析時点に予定のサブグループ解析として、1st phase II と 2nd phase II 以降のサブグループに分けた無病生存期間の群間比較を行う。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

12.2.1. 第II相部分の予定登録数・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、閾値 9 コース完遂割合を 50%、期待 9 コース完遂割合を 70%、 $\alpha = 0.10$ 、 $\beta = 0.10$ (検出力 90%) として二項分布に基づく必要適格患者数を求めると試験治療群 39 名となる。第 II/III 相試験である本試験では第 II 相部分でも 1:1 のランダム化を行うため、第 II 相部分の両群併せた必要適格患者数は 78 名となることが期待される。試験治療群の全適格患者を 39 名とした場合の実際の α エラー、 β エラーの大きさを二項分布に基づいて正確に求めると $\alpha = 0.100$ 、 $\beta = 0.094$ (検出力 90.6%) となる。試験治療群の全適格患者を 39 名とした場合の第 II 相部分の判断規準を以下の表 12.2.1 に示す。

表 12.2.1. 二項分布に基づく正確な方法における検定の判断規準例

第 II 相部分の 試験治療群の 全適格患者数	第 II 相部分の判断規準	
	(統計的に有意に) 閾値を棄却できる	閾値を棄却できない
39 名	治療完遂患者数 ≥ 24 名	治療完遂患者数 ≤ 23 名

第 II 相部分の登録期間は、年間登録数の見込み (約 100 名) と参加施設の IRB 審査に要する期間を考慮して 1 年とする。第 II 相部分の追跡期間は、第 II 相部分の primary endpoint である試験治療群の 9 コース完遂割合が評価可能となる時期を考慮して第 II 相部分の登録終了後 7 ヶ月を見込むが、第 II 相部分の解析対象となる全適格患者のプロトコル治療の終了した後、可能な限りすみやかに行うこととする。なお、第 II 相部分と第 III 相部分の間で登録は中止しない。

第 II 相部分の解析対象は、試験治療群の全適格患者のうち登録番号の若い方から 39 名とする。これより、第 II 相部分の解析患者数は実際の登録状況によらず一定 (39 名) となり、常に検出力を 90% 以上に保つことができる。

<ver2.0 での追記事項>

「2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠」に記述した経緯により、第 1 回改正において、第 II 相部分を再度行うこととなった (2nd phase II)。Primary endpoint は同じく 9 コース完遂割合で、閾値、期待値とも最初に行った第

II 相部分(1st phase II)と同じであるため、2nd phase II の予定登録数も 39 例とする。2nd phase II における判断規準も引き続き表 12.2.1 を用いる。

また、1st phase II では第 II 相部分と第 III 相部分の間で登録は中止しないと規定していたが、1st phase II で予想よりも 9 コース完遂割合が低かったことを考慮すると、2nd phase II では試験治療の実施可能性についてより慎重な評価が必要と考えられる。そのため、試験治療群の 2nd phase II における治療例が 39 例に達した段階で登録を一時中止する。治療例であるか治療非施行例であるかの判断には、登録から多少の時間を要するため、治療例が 39 例であることが判明するまでは登録を継続するが、その場合 2nd phase II の解析対象は試験治療群の全治療例のうち、1st phase II の解析対象を除いて(登録番号 40 番以降)、登録番号の若い方から 39 例とする。

12.2.2. 第III相部分の予定登録数・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、試験治療群が標準治療群の 5 年無病生存割合 20~30%を 10~12%上回るか否かを検出する優越性試験デザインとした場合、登録期間を 3 年、追跡期間を登録期間終了後 5 年、片側 $\alpha=5\%$ として Schoenfeld & Richter の方法を用いて両群の必要適格患者数、必要観察イベント数を求めると以下の表 12.2.2 のようになる。

表 12.2.2. 必要適格患者数

標準治療群 の 5 年無病 生存割合	標準治療群に比べた試験治療群に 期待する 5 年無病生存割合の差								
	+10%			+11%			+12%		
	検出力								
	70%	80%	90%	70%	80%	90%	70%	80%	90%
20%	272 (225)	356 (295)	492 (408)	228 (187)	298 (246)	414 (341)	194 (159)	254 (209)	352 (289)
25%	312 (245)	410 (322)	568 (445)	260 (203)	342 (267)	474 (370)	222 (172)	290 (225)	402 (312)
30%	344 (254)	452 (334)	624 (462)	286 (210)	376 (276)	520 (382)	242 (177)	318 (232)	440 (321)

* 各セルの上段: 両群の必要適格患者数、下段括弧内: 両群の必要観察イベント数

両群 300 名(1 群 150 名、表の網掛け部分)とすると、試験治療群の 5 年無病生存割合が標準治療群に比べて 12%以上上回る場合には、検出力をほぼ 80%以上に保つことができる。標準治療群の 5 年無病生存割合が予想よりも優れて 30%であった場合にも追跡期間を 1 年程度延長することで観察イベント数 232 となることを期待でき、この場合には 12%の群間差に対しても検出力を 80%以上とすることが十分に可能である。また、試験治療の標準治療群に比べた有害事象発生頻度が事前予想と比べて低く、これにより標準治療群に比べた試験治療群の 5 年無病生存割合の差が 10~11%程度であっても臨床的に意味があり検出したいと考える状況においても、両群で 300 名を登録すればその差に対する検出力を約 70%以上に保つことが十分に可能と考えられる。「2.4.4 患者集積見込み」に示したとおり、両群 300 名程度であれば登録期間 3 年の間に登録することは十分に可能である。

以上の考察より、登録期間を 3 年、追跡期間を登録期間終了後 5 年、両群 300 名(1 群 150 名)を予定登録数とする。本試験デザインで最終解析時点までに期待される観察イベント数は両群 233 イベントとする。このイベント数は、予定登録数両群 300 名、標準治療群の 5 年無病生存割合 25%、試験治療群の 5 年無病生存割合 37%、登録期間を 3 年、追跡期間を登録期間終了後 5 年という設定で求めたものに対応する。

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

1. 第 II 相部分

第 II 相部分の登録期間中には中間解析を実施しない。これは第 II 相部分の primary endpoint である 9 コース完遂割合の評価には対象ごとに最長 7 か月の期間を要する一方で、第 II 相部分の登録期間は、IRB 承認の期間などを考慮して試験開始後 1 年を予定しているためである。ただし、第 II 相部分の主たる解析を行うまでの期間において、第 II 相部分の解析対象(試験治療群の全適格患者のうち登録番号の若い方から 39 名)のうち、治療完遂できなかった患者数が 16 名以上となった場合は、閾値 9 コース完遂割合を棄却できないことが明らかとなるために登録を中止する(無効中止)。

逆に予想したよりも9コース完遂割合が優れていることが判明した場合は、それ以上試験に参加する患者に対する倫理性は問題とならず、かつ、同時に進行している第Ⅲ相試験のために安全性についても十分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。

<ver2.0での追記事項>

12.2.1.で記述した通り、2nd phase IIにおいても1st phase IIと同様のdecision ruleを適用するため、2nd phase IIでも同様に中間解析を実施しない。ただし、2nd phase IIの主たる解析の実施時期までに、2nd phase IIの解析対象(試験治療群の全治療例のうち登録番号の若い方から39例)のうち、9コース治療完遂できなかった症例数が16例以上になった場合には、閾値9コース完遂割合を棄却できないことになるため登録を中止する(無効中止)。

逆に予想したよりも9コース完遂割合が優れていることが判明した場合は、1st phase IIと同様の理由により2nd phase IIにおいても登録を中止しない。

2. 第Ⅲ相部分

本試験の主たる目的が達成されたかどうかを評価する目的で試験の途中で計3回の中間解析を実施する。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事前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、3回目の中間解析は登録終了後3年の時点で予定した期間5年の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も本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。

1回目の中間解析は、予定登録数の2/3である200名の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングを目途に、データセンターと研究事務局で相談した上で適切と思われる時期に行う。2回目の中間解析は、登録が終了し、かつ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途に、データセンターと研究事務局で相談した上で適切と思われる時期(最終登録から6か月後以降を目安)の定期モニタリングに合わせて行う。3回目の中間解析は、最小追跡期間3年以上(最終登録から3年後を目安)となる時期を目途に、データセンターと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1回目の中間解析中も登録を停止しない。

以下に挙げる2つの理由により、登録期間中の中間解析を予定登録数の2/3に達した時点以降に行う。

- ① 本試験デザインを用いた場合に予定登録数の半数が登録される時点までに期待される観察イベント数は両群で約23であり、この時期は情報時間で考えると10%($\equiv 23/233$)にも満たず、中間解析を実施して適切な判断を行うためには情報が不十分であると事前に予想されること
- ② 第Ⅲ相部分に先行して第Ⅱ相部分を設けたため、本試験の対象に対する試験治療の安全性および実施可能性については通常の第Ⅲ相試験よりも担保されること

3回目の中間解析を最短追跡期間3年以上(最終登録から3年後を目安)となる時期を目途に実施するのは、短期の3年無病生存期間、3年全生存期間であっても臨床的に十分に解釈可能であり、たとえこの時期に予定よりも早期に試験結果を公表することになったとしても臨床的に大きくは問題とならないと考えられるためである。ただし、本試験の対象に関して5年無病生存割合、5年全生存割合が重要であることは変わらないため、早期に有効中止した場合でも予定していた登録終了後5年間の追跡調査は必ず実施することとする。

標準治療群の5年無病生存割合25%、試験治療群の5年無病生存割合37%とするとそれぞれの中間解析時期までに期待される観察イベント数は、第1回中間解析(登録開始2年後を目安):約40、第2回中間解析(登録開始3.5年後を目安):約108、第3回中間解析(登録開始6年後を目安):約193となる。これらは最終解析時点までに期待される観察イベント数233を分母とした情報時間に換算して、それぞれ17%、46%、83%程度にそれぞれ対応する。

12.3.2. 中間解析の方法

中間解析はデータセンターが行う。第Ⅲ相部分で行う中間解析では試験全体の 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。中間解析の詳細について、データセンターのJCOG大腸がん外科グループ担当統計スタッフが研究代表者・研究事務局と協力して、中間解析の時点までに解析計画書を作成する。実際の中間解析は、JCOG大腸がん外科グループ担当以外の統計スタッフが行い、中間解析レポートを作成する。中間解析において、試験治療

群の無病生存期間が標準治療群のそれを上回り、層別ログランク検定の p 値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計的に有意と判断し、原則として試験を中止する。試験治療群の無病生存曲線が標準治療群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験中止の可否を検討することとする。

12.3.3. 中間解析も含めた試験デザインのシミュレーションによる評価

中間解析ソフトウェア East 3 (Cytel Inc. Cambridge, MA, USA) を用いて事前に試験のシミュレーションを行い、中間解析も含めた試験デザインを評価した。ただし、「11.3.2 中間解析の方法」に示したとおり、無効中止の可否は検定に基づかずに検討するため、ここでは簡単に無効中止は無視してシミュレーション実験を行った。標準治療群の5年無病生存割合25%、試験治療群の5年無病生存割合37%が正しい状況(臨床的に意味のある差が存在する状況)で得られる試験結果を想定したシミュレーションの結果(シミュレーション回数: 100,000回)を以下の表 12.3.3a に示す。

表 12.3.3 a 標準治療群の5年無病生存割合25%、試験治療群の5年無病生存割合37%が正しい状況で各解析時点で有効中止となった回数(シミュレーション回数: 100,000回)

	情報時間	各解析時点で有効中止となった回数 (全体に対する割合)
第1回中間解析	17%	17回(0.02%)
第2回中間解析	46%	17,115回(17%)
第3回中間解析	83%	49,780回(50%)
最終解析 (主たる解析)	100%	13,281回(13%)

* 本シミュレーション中、最終解析時点で誤って有意でないと判定された回数: 19,807回(20%)

この表 12.3.3a は、5年無病生存割合において真に群間で12%の差があった場合(臨床的に意味のある差が存在した場合)に例えば「第1回中間解析で有意(早期有効中止)とはならず第2回中間解析で有意(早期有効中止)となる」のは100,000回中17,115回(17%)であることを表す。5年無病生存割合において真に群間で12%の差があった場合、本試験デザインに(有効中止されて試験期間が短縮される状況も含めて)期待される総試験期間(登録期間+追跡期間)は平均6.2年となる。

参考として、標準治療群と試験治療群の無病生存期間が等しい状況(帰無仮説が正しい状況)で得られる試験結果を想定したシミュレーションの結果(シミュレーション回数: 100,000回)も同様に以下の表 12.3.3 b に示す。

表 12.3.3 b 標準治療群の5年無病生存割合25%、試験治療群の5年無病生存割合25%が正しい状況で各解析時点で有効中止となった回数(シミュレーション回数: 100,000回)

	情報時間	各解析時点で有効中止となった回数 (全体に対する割合)
第1回中間解析	17%	0回(0%)
第2回中間解析	46%	382回(0.4%)
第3回中間解析	83%	2767回(2.8%)
最終解析 (主たる解析)	100%	1848回(1.8%)