

8. 予期される有害反応

8.1. 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 ver2.0 日本語訳 JCOG 版－第 2 版⁷⁾ および術中・術後合併症規程 JCOG 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、original NCI-CTC では原因となった有害事象を「grade 5」とすることとなっているが、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まされる)

「9.2. 術中・術後の評価項目」、「9.3. 術後補助化学療法中・術後補助化学療法終了後の評価項目」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 の発現日を記載する。それ以外の有害事象については 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有害事象項目と 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。

8.2. 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「3. 薬剤情報」参照。

8.2.1. 手術療法により予期される有害反応・手術合併症

下線部は重篤な有害事象となり得る

1) 術中合併症

血栓症/塞栓症(深部静脈血栓、肺塞栓)、心臓-虚血/梗塞、上室性不整脈、心室性不整脈、中枢神経系脳血管系虚血、全身症状(発熱)、出血*(消化管出血、直腸出血、血便、腹腔内出血、創出血)、神経学(神経障害)、肺(低酸素血症)、泌尿器(膀胱・尿管損傷、尿管閉塞)

*本試験では、手術にて予期される出血量は 500ml までとし、これを超える場合は grade1 以上と判定する。

2) 術後早期合併症

血栓症/塞栓症(深部静脈血栓、肺塞栓)、心臓-虚血/梗塞、上室性不整脈、心室性不整脈、中枢神経系脳血管系虚血、全身症状(発熱)、皮膚(創傷-感染性、創傷-非感染性)、消化管系(食欲不振、腹水、大腸炎、便秘、脱水、下痢、腸管痙、直腸痙、肛門痙、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)、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)、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、筋骨痛、骨盤痛、直腸痛、肛門痛、創痛)、肺(低酸素血症)、泌尿器(尿管閉塞、頻尿、残尿・尿閉)、性機能(勃起障害、性欲低下)、骨盤内膿瘍、縫合不全、吻合部狭窄、乳び漏、閉鎖神経麻痺

3) 術後晚期合併症

消化管系(便秘、下痢、腸管痙、直腸痙、肛門痙、イレウス)、皮膚(創傷-感染性、創傷-非感染性)、リンパ管系(浮腫)、神経学(神経障害)、泌尿器(頻尿、残尿・尿閉)、性機能(勃起障害、性欲低下)、吻合部狭窄、骨盤内膿瘍、肛門痛

8.2.2. 術後補助化学療法によって予期される有害反応

- ・消化器毒性：口内炎、食道咽頭炎、下痢、食欲不振、悪心、消化管出血、嘔吐
- ・骨髄抑制：白血球減少、血小板減少、貧血
- ・皮膚：皮膚の色素沈着、爪の変化、脱毛、皮膚炎
- ・神経毒性：小脳症候群(頭痛と小脳性運動失調)、見当識障害、錯乱、多幸感、頭痛、調和運動と平衡性の不良、感覚異常、嗅覚・味覚障害など
- ・眼の異常(刺激、乾燥、流涙、視覚変化、羞明、眼振)
- ・衰弱、疲労感
- ・鼻血

- ・血栓静脈炎
- ・狭心症、心筋虚血

日本で行われた進行性胃癌および大腸癌に対する5FU+I-LVの第II相試験³では、副作用総出現率が88.4%であり、主な副作用は下痢(47.6%)、食欲不振(47.6%)、悪心・嘔吐(46.1%)、白血球減少(60.7%)、血色素減少(40.5%)、総蛋白低下(14.5%)であった。なお、重大な副作用として、激しい下痢、重篤な腸炎、骨髓抑制、白質脳症、重篤な口内炎、手足症候群、劇症肝炎などの重篤な肝障害が報告されている。

以下に、本プロトコール同様の投与方法で行われたNSABP C-04での有害反応データを掲載する。

Hematological			Non-hematological		
	n=403			n=406	
Leukopenia			Diarrrhea		
Any	58	14	Any	271	67
Grade 3/4	1	<1	Severe	86	21
Neutropenia			Stomatitis/mucositis		
Any	52	13	Any	97	24
Grade 3/4	3	1	Severe	6	1
Febrile neutropenia	n=406		Nausea/vomiting		
No	406	100	Any	67	67
Yes	0	0	Severe	13	13
Thrombocytopenia			Fever and infection in the same course		
Any	84	21	Any	95	95
Grade 3/4	0	0	Severe	5	3
Anemia			Hand-foot syndrome		
Any	333	83	Any	7	2
Grade 3/4	13	3	Severe	0	0

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

9.1. 登録前評価項目(全登録例)

9.1.1. 登録前の評価項目

患者背景、理学的所見

- 1) 病歴
- 2) 理学的所見
- 3) 全身状態: PS (ECOG)、身長、体重
- 4) 国際勃起機能スコア (IIEF5)⁷²(付表)(男性患者のみ)

臨床血液検査: 登録前 2 週間(14 日) 以内

- 1) 末梢血算: RBC, Hb, Ht, WBC, Platelet, WBC 分画
- 2) 血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、CRP、LDH、ALP、FBS(空腹時血糖)
- 3) 腫瘍マーカー: CEA, CA19-9
- 4) 尿検査(随時尿): 尿糖定性、尿蛋白定性

心電図、呼吸機能検査: 登録前 8 週間(56 日) 以内

- 1) 12 誘導心電図
- 2) 呼吸機能検査

腫瘍の評価

遠隔転移の評価

- 1) 「胸部・腹部 CT」または「胸部 X 線+腹部 CT」
注) なるべく胸部も CT で行うのが望ましい。CT は可能な限りヘリカル CT を用いる。

領域リンパ節転移の評価

- 2) 骨盤 CT(スライス幅 5 mm 以下)または MRI(スライス幅 5 mm 以下)^{*1}
注) CT は可能な限りヘリカル CT を用いる。

壁深達度の評価

- 3) 直腸診
- 4) 経直腸超音波検査または MRI(スライス幅 5 mm 以下)^{*1}

腫瘍下線の位置の評価

- 5) 注腸二重造影検査または MRI 矢状断像(スライス幅 5 mm 以下)^{*1}

確定診断のための検査

- 6) 直腸原発腫瘍の生検: 以下のいずれかの方法で行う
大腸内視鏡、直腸鏡、直視下

大腸内多発癌の検索

- 7) 注腸二重造影検査または大腸内視鏡検査
注) 完全閉塞の場合は行わなくとも良い

術中の確認事項

- 8) 術中腹腔内の視触診所見での、腫瘍局在部位、臨床病期、mesorectum 外の転移・浸潤の有無

*1: 1 回の MRI 撮影ですべての部位を撮影しても良い。

9.2. 術中・術後の評価項目(全登録例)

9.2.1. 手術の評価項目

手術時間、出血量、術式、再建法、合併切除臓器
 腫瘍主占居部位、腫瘍下端から肛門縁までの距離、壁在部位
 腫瘍径、近位断端、遠位断端
 壁深達度、リンパ節転移(有無・個数)
 郭清リンパ節

9.2.2. 病理所見

組織学的深達度、
 腹膜播種性転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、肝転移、肝以外の遠隔臓器転移
 組織学的リンパ節転移
 組織学的切除近位断端、組織学的切除遠位断端
 原発巣の主な組織型
 総合的根治度、組織学的病期

9.2.3. 手術中の安全性評価

術中合併症:開腹開始より手術終了(閉腹)まで。
 出血:手術に関連する出血
 心血管系(一般):血栓症/塞栓症、
 腎/泌尿生殖器:手術・処置による膀胱及び/又は尿管の損傷
 その他の致命的な合併症

9.2.4. 手術療法終了後の安全性評価

術後早期合併症:手術終了後より術後初回退院まで
 全身状態:発熱
 縫合不全(消化器系)、骨盤内膿瘍
 皮膚:創傷-感染性
 出血:メレナ/消化管出血、
 心血管系(一般):血栓症/塞栓症
 消化管系:直腸/肛門瘻、腸管瘻
 機械的イレウス
 腎/泌尿生殖器系:頻尿/尿意切迫、残尿・尿閉、尿管閉塞
 感染:好中球減少を伴わない感染

術後晩期合併症:術後初回退院よりより6ヶ月毎に術後5年まで。

消化管系:便秘、下痢
 リンパ管系:リンパ管系
 腎/泌尿生殖器系:頻尿/尿意切迫、残尿・尿閉、尿管閉塞
 性/生殖機能:勃起障害、性欲
 機械的イレウス

9.2.5. 手術療法終了後に必要に応じて行う評価項目:術後6ヶ月以内

腫瘍口側大腸の注腸または大腸内視鏡検査
 術前検査が全大腸にわたって十分に実施できなかった場合には必須とする。

9.2.6. 手術療法終了後の有効性評価

手術終了後10から14日の間(手術日を day 0 として起算し、day 10-14)
 以下に示す手順にて残尿測定を行う。

残尿測定の方法**施行時期・回数**

手術日を day 0 として起算し day10-14 の間に 3 回以上、3 回を 1 日で行っても良い。

ただし、初回測定で残尿量が50mL未満の場合、もしくは初回と2回目のいずれの測定でも残尿量が50mL未満の場合で、臨床上排尿機能に問題がないと診断できる際には、それ以降の測定を省略してもよい。また、退院日がday10より前になる場合には、day10以前に測定を行っても良い。ただし、day15以降に残尿測定されたものは測定回数にカウントしない。

方法

自排尿による排尿量を測定後、導尿にて残尿量を測定する。

尿量の測定は 10ml 以下のメモリ付きの尿量測定用コップを用いる。

超音波下残尿量測定が可能な場合には、そのデータを用いても良い。

排尿量と残尿量の合計が 150ml 以下の場合(合計量が不明の場合も含む)は、残尿測定失敗とし 1 回はカウントしない。

手術終了後より、4~6 週間(術後補助化学療法施行例は省略)

末梢血算: WBC, RBC, Hb, Ht, Platelet, WBC 分画

血液生化学検査: T.Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

術後 2 年間は 4 ヶ月毎、3 年以降は 6 ヶ月毎

画像検査: 胸部 CT、腹部 CT、骨盤 CT(ヘリカル CT、スライス幅 5 mm 以下)または MRI(スライス幅 5 mm 以下)

末梢血算: WBC, RBC, Hb, Ht, Platelet, WBC 分画

血液生化学検査: T.Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

腫瘍マーカー: CEA, CA19-9

9.3. 術後補助化学療法中・術後補助化学療法終了後の評価項目(全術後化学療法治療例)**9.3.1. 術後補助化学療法開始前の評価項目(投与開始日から 14 日以内)**

- 1) 全身状態: PS(ECOG)、体重
- 2) 末梢血算: RBC, Hb, Ht, WBC, Platelet, WBC 分画
- 3) 生化学検査: T-Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP
- 4) 腫瘍マーカー: CEA, CA19-9

9.3.2. 化学療法期間中の安全性評価項目**週 1 回評価**

注) 前コースが延期・減量がなくスケジュール通りに投与可能であった場合、次コースは 2 週間毎でもよい。

自他覚所見: 発熱(好中球減少がない場合)、手足皮膚反応、色素異常、食欲不振、下痢、悪心、嗅覚、口内炎/咽頭炎、味覚障害(味覚異常)、嘔吐、発熱性好中球減少、G3-4 の好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染、神経障害-運動性、PS

末梢血算: RBC, Hb, Ht, WBC, Platelet, WBC 分画

生化学検査: T.Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

9.3.3. 化学療法期間中に必要に応じて実施する安全性評価項目

神経毒性(小脳症候群(頭痛と小脳性運動失調))、心/循環器系: 狭心症、心筋虚血に関する必要な検査。

9.3.4. 化学療法終了後の安全性評価

最終投与日より 4 週間後に行う。

自他覚所見: 発熱(好中球減少がない場合)、手足皮膚反応、色素異常、食欲不振、下痢、悪心、嗅覚、口内炎/咽頭炎、味覚障害(味覚異常)、嘔吐、発熱性好中球減少、G3-4 の好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染、神経障害-運動性、PS

末梢血算 : Hb, WBC, Platelet, WBC 分画

生化学検査 : T.Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

腫瘍マーカー : CEA, CA19-9

9.3.5. 化学療法期間中の有効性評価

術後 4 ヶ月 (16 週) 後より 4 ヶ月毎 (16 週毎) (術後補助化学療法開始後 16 週毎)

画像検査 : 胸部 CT、腹部 CT、骨盤 CT (ヘリカル CT、スライス幅 5 mm 以下) または MRI (スライス幅 5 mm 以下)

腫瘍マーカー : CEA, CA19-9

9.4. 国際勃起機能スコア (International Index of Erectile Function5: IIEF5) (男性のみ)

1) 調査実施時期

調査は以下の 2 時点において行う。

- i) 登録前: JCOG0212 参加の同意取得後、手術を開始する前までに行う。
- ii) 登録後 1 年: 性機能調査研究事務局から送付される FAX に記載された調査予定日前後 (予定日の前後 4 週間以内) に調査を行う。

2) 調査票

調査項目として国際勃起機能スコア (IIEF5) の計 5 項目を使用する。国際勃起機能スコア (IIEF5) を本計画書の付表 Appendix に資料として添付する。登録前、手術後 1 年いずれの調査時期も同じ調査票を用いる。

- ・登録前の調査票は JCOG0212 開始前にあらかじめ、各参加施設コーディネーター宛に 10 部程度を一括して郵送しておくので、それを各施設で保管し適宜使用する。
- ・登録後 1 年の調査票は、登録後 11 ヶ月を経過した時点で性機能調査研究事務局が施設コーディネーター宛に郵送する。この調査票には個人識別情報が使用されているため、性機能調査研究事務局より指定された患者以外の調査には使用できない。
- ・調査票の入った返信用封筒には、患者が調査票記入後にそのまま投函できるように、あらかじめ性機能調査研究事務局が切手を貼り、のりしろに両面テープを貼付しておく。

調査票への記入は患者自身が行い、返信用の封筒に封をして投函してもらう。ただし、患者が封をした後の調査票は担当医もしくは施設コーディネーターが受け取って投函しても構わない。また、視力低下で調査票が読めない場合や上肢欠損などの理由により文字の記入ができない場合は、担当医以外の第 3 者 (患者の家族またはそれに代わる人) の音読や代筆を許容する。もし、調査票が手元に無い場合は、担当医もしくは施設コーディネーターは、本計画書末尾にある国際勃起機能スコア (IIEF5) をコピーして返信用封筒とともに患者に渡し、記入後に投函してもらう。返信用封筒が手元にない場合には、封筒に切手を貼り、性機能調査研究事務局の宛名を記して患者に渡し、郵送してもらえるように患者に依頼する。

3) 調査対象

登録前: 全登録例のうちの全ての男性患者

登録後 1 年: 調査時点で生存しており、登録前調査が行われたすべての男性患者を、患者自身または家族が調査を拒否していないかぎり対象とする。

4) 調査方法

1) 登録前:

- i) 担当医または施設コーディネーターは、患者から JCOG0212 参加の同意を取得した後、手術を開始するまでの間に、調査票を患者に渡し、記入・投函するように依頼する。
- ii) JCOG データセンターは、症例登録を受ける毎に、男性患者のみ、以下の情報を性機能調査研究事務局へ郵送で通知する。
 - ・施設名、担当医名
 - ・登録番号、登録日、患者イニシャル、生年月日、性別、群、術前調査依頼の有無、手術後 1 年の調査票発送予定日

2) 登録後 1 年:

- i) 性機能調査研究事務局は、登録後 11 ヶ月が経過した時点で、参加施設宛に登録後 1 年の調査票を施設コーディネーター宛に郵送で発送する。
- ii) また、性機能調査研究事務局は、調査票発送と同時に登録後 1 年の調査依頼書を施設コーディネーター宛に FAX で送付する。
- iii) 担当医または CRC は、性機能調査研究事務局から郵送されてきた登録後 1 年の調査票を一時保管し、調査依頼書に記載された調査予定日前後に、患者に調査票を渡して記入・投函するように依頼する。
- iv) 性機能調査研究事務局は、調査依頼書に記載された登録後 1 年の調査予定日から 1 ヶ月経過してもなお調査票が郵送されてこない場合、電話もしくは電子メールにより、担当医に対して実際に調査が行われたかどうかを確認する。
電話連絡先は以下の通り。
 - ・ 国際勃起機能スコア調査を担当する施設 CRC がいる施設: CRC
 - ・ 国際勃起機能スコア調査を担当する施設 CRC がない施設: 担当医

5) 国際勃起機能スコア (IIEF5) の調査欠損が疑われる場合の対応

性機能調査研究事務局は、登録 1 年後の調査予定日から 1 ヶ月以上経過してもなお、調査票が郵送されて来ない場合には、参加施設の担当医に電話もしくは電子メールにより、実際に調査が行われたかどうか問い合わせを行う。電話連絡先は以下の通り。

性機能調査研究事務局は担当医に対して電話もしくは電子メールにより連絡を行い、患者はすでに調査票を受け取って記入を済ませているが、返信用封筒に入れて投函するのを忘れていた場合、担当医に対して、患者に調査票の投函を促すよう依頼する。

それ以外の理由でも、患者が国際勃起機能スコアの調査に参加する意志を持っていれば、性機能調査研究事務局は調査が予定よりも遅延したことを把握した上で、担当医に対して調査を行うように依頼する。

性機能調査研究事務局は、電話連絡において調査が行われる見込みがないと判断した場合には、国際勃起機能スコアを欠損として取り扱うことを担当医に通知する。

担当医または CRC は、国際勃起機能スコアが欠損した場合、JCOG データセンターから送付される CRF に欠損理由を記入する。

6) 調査の打ち切り

患者またはその家族から、調査中止の申し出があった場合は調査を中止する。それ以外の場合は予定通り調査を行うものとする。再発後のような場合でも、患者の全身状態から見て調査可能である場合には調査を行う。

7) 性機能調査研究事務局

齊藤 修治

静岡がんセンター 大腸外科 副医長

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007

TEL: 055-989-5222

FAX: 055-989-5634

e-mail: s.saitou@scchr.jp

9.5. スタディカレンダー

コース	登録前	術中	術後早期	術後化学療法前	1、2、3コース								化学療法終了後	追跡期間・術後晩期	
					1 9 17	2 10 18	3 11 19	4 12 20	5 13 21	6 14 22	7 15 23	8 16 24			
週															
全身状態															
体重、PS	○			○	○										
臨床検査															
白血球、Hb、血小板	○		○	○	●	●	●	●	●	●	●		○		
分画(好中球)	○		○	○	●	●	●	●	●	●	●		○		
生化学検査	○		○	○	●	●	●	●	●	●	●		○		術後2年 1/4ヶ月 術後3年 1/6ヶ月
CEA, CA19-9	○			○	*	*	*	*	*	*			○		
FBS	○														
尿検査(尿糖、尿蛋白)	○														
安静時心電図	○														
呼吸機能検査	○														
放射線検査(効果判定)	○														
胸部 CT/X-P	○				*	*	*	*	*	*	*				
腹部 CT	○				*	*	*	*	*	*	*				術後2年 1/4ヶ月 術後3年 1/6ヶ月
骨盤 CT/MR	○				*	*	*	*	*	*	*				
経直腸エコー/MR	○														
注腸2重造影/MR	○														△
大腸内視鏡	○														△
病理組織学的検査			○												
残尿測定			○*												
毒性評価															
自覚症状チェック	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○		術後2年 1/4ヶ月 術後3年 1/6ヶ月
他覚症状チェック	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○		登録1年後に1回
IIIF5	○														
神経毒性					△	△	△	△	△	△	△		△		
心/循環系毒性					△	△	△	△	△	△	△		△		
治療															
5FU					○	○	○	○	○	○	○				
I-LV					○	○	○	○	○	○	○				
記録用紙提出															
登録適格性確認票															
治療開始報告用紙															
治療経過記録用紙															
治療終了報告用紙															
効果判定記録用紙															
追跡調査用紙															

○:実施、●:1週間に1回以上実施、△:必要に応じて実施、*:術後4ヶ月(16週)より4ヶ月毎(16週毎)に行う、†:3回行う

網掛け内は術後補助化学療法を行った場合のみ。

10. データ収集

10.1. 記録用紙（Case Report Form：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への送付（郵送、FAX、または手渡し）を行う。
- 2) 治療前記録（青） - 登録後 2 週間以内
 - 2)-1 背景因子
 - 2)-2 検査
- 3) 手術記録（緑） - 術後 8 週間以内
- 4) 術後記録（緑） - 術後 8 週間以内
- 5) 病理所見記録用紙（緑） - 術後 8 週間以内
- 6) 術後補助化学療法治療経過記録用紙（術後化学療法治療例のみ）（黄） - 術後補助化学療法中止/終了後 2 週間以内
 - 6)-1 治療
 - 6)-2 検査
 - 6)-3 毒性
- 7) 治療終了報告（赤） - プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内
- 8) 追跡調査（白） - 追跡調査依頼書に記載された期限内に
- 9) 追跡調査：毒性（白） - 追跡調査依頼書に記載された期限内に
- 10) 国際勃起機能スコア（男性患者のみ）
 - 10)-1 登録前 同意取得後登録前に記入し投函できるように患者に依頼する。
 - 10)-2 登録後 1 年 登録後 1 年目の調査予定日が性機能調査研究事務局より FAX にて指示されるので、その日までに調査票と返信用封筒を患者に手渡し記入と投函を依頼する。

- ・「登録適格性確認票」は、試験開始前にあらかじめプロトコ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)治療前記録～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、患者イニシャルなど）がプレプリントされた CRF が郵送される。登録後 5 日経過しても郵送されてこない場合、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。
- ・「10)国際勃起機能スコア-2 登録後 1 年」は、登録後 1 年目の調査予定日が性機能調査研究事務局より FAX にて指示されるので、その日までに調査票と返信用封筒を患者に手渡し記入と投函を依頼する。性機能調査研究事務局より調査予定日の 1 か月前に郵送にて発送される。郵送されてこない場合は性機能調査研究事務局に電話などで連絡すること。もし調査予定日になっても手元に調査票がない場合はプロトコル内の国際勃起機能スコアをコピーして調査を行う。

10.2. CRF の送付方法

原則として記録用紙は郵送とする。この際、各施設研究責任者はコピーを作成し、保管すること。但し、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 送信を許容する。

国際勃起機能スコアは、調査票と同時に配布される性機能調査研究事務局の宛名を記した専用の封筒を用いて郵送してもらるように患者に依頼する。

10.3. 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分類等の不備が判明した場合、「9.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。

11. 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”もしくは“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://jcogweb.res.ncc.go.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。

11.1. 報告義務のある有害事象

本プロトコルにおいては最終プロトコル治療日は以下のように定義する。

- ・ 手術療法のみ施行された例では、手術日を最終プロトコル治療日とする。
- ・ 術後補助化学療法が行われた例では、最終抗がん剤投与日を最終プロトコル治療日とする。

11.1.1. 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) プロトコル治療中もしく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)

※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

「8.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。

11.1.2. 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(NCI-CTC ver2.0における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「8.予期される有害反応」に記載されている 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

「8.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

11.1.1.の1)2)、11.1.2.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。

11.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

11.2.1. 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)を添付別紙として作成し、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。

11.2.2. 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。

11.3. 研究代表者／研究事務局の責務

11.3.1. 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。

11.3.2. 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、施設から急送報告もしくは通常報告された有害事象が、「11.1.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。また、11.1.1 1)の30日以内の死亡、11.1.2. 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、11.1.2 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。

11.3.3. 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にて通知する。

11.3.4. 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欄等に明記する。

11.4. 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。

12. 再発の判定とエンドポイントの定義

12.1. 再発および再発日の定義

以下の場合には、最初の「再発」として診断する。

- ① 各種画像所見(単純レントゲン、超音波検査、CT、MRI など)にて矛盾のない再発所見が認められた場合は「再発」とする。複数の画像所見で診断された場合は、最も早い検査施行日をもって「再発日」とする。
- ② 画像診断や病理学的検査によらず、臨床所見のみで再発と診断され場合には、臨床的に「再発」と判断された日をもって「再発日」とする。「再発」の診断根拠となった所見をカルテおよび CRF に記載する。
- ③ 画像所見・臨床所見にて確定診断が得られず、細胞診や生検にて再発と確定診断された場合、最も早い検査施行日をもって「再発日」とする。

CEA などの腫瘍マーカーのみの上昇は再発とは診断しない。

局所療法により治癒と判断される Carcinoma in situ および粘膜内癌は再発としない。

12.2. 局所再発および局所再発日の定義

「12.1 再発および再発日の定義」の①～③に該当し、かつ以下のいずれかに該当する場合に最初の「局所再発」と診断する。

- i) CT 水平断画像にて腸骨上端から恥骨下端が含まれるスライスで、骨盤骨の内側(骨盤骨を含む)に腫瘍の一部以上が存在している場合には局所再発と診断する。ただし、小腸・盲腸に腫瘍が存在すると診断された場合には、骨盤腔内に病変が存在していても局所再発とはしない。
- ii) 直腸診にて腫瘍を触知する場合。

「局所再発」以外の「再発」と診断された後も、「局所再発」が認められた場合は、最初の局所再発と診断する。

「局所再発」以外の「再発」から、局所再発と判断される部位に直接浸潤した場合にも、最初の「局所再発」と診断する。

12.3. 解析対象集団の定義

12.3.1. 全登録例

「6.1 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。

12.3.2. 全適格例

全登録例から、グループ内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、研究事務局とデータセンターが協議の上、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。

12.3.3. 全術後化学療法治療例

全登録例の内、術後補助化学療法が一部または全部が施行された患者を「全術後化学療法治療例」とする。

12.4. エンドポイントの定義

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

登録日を起算日とし、以下の2つのうちいずれか最も早いものが確認されるまでの期間。

イベント	イベント日
あらゆる原因による死亡	死亡日
再発(局所再発を含む)	再発日

- ・再発と診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：外来受診日または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。
- ・術後病理診断で切除断端陽性であり、腫瘍の残存が判明した場合、初回手術日をもってイベントとし、プロトコール治療を中止する。
- ・腸閉塞などで発症したため、術前に原発巣より口側に存在する大腸多発癌の検索ができず術後の大腸内視鏡などで多発癌が発見された場合。
 - ・同病変の治療として手術（内視鏡的粘膜切除術を除く）が必要な場合は、手術日をもってイベントとし、プロトコール治療を中止とする。
 - ・同病変の治療として局所療法により治癒と判断される場合には、イベントとも打ち切りともしない。
- ・毒性や患者拒否等の再発以外の理由による術後補助化学療法中止例で、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上記と同様に扱う。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。

12.4.2. 局所無再発生存期間

登録日を起算日とし、以下の 2 つのうちいずれかもっとも早いものが確認されるまでの期間。「局所再発」以外の「再発」はイベントとも打ち切りともしない。

イベント	イベント日
あらゆる原因による死亡	死亡日
局所再発	局所再発日

- ・局所再発と判断されていない生存例では、局所再発がないことが確認された最終日（最終局所無再発生存確認日：外来受診日または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。

以下の場合には上記の無再発生存期間と同様に扱う。

- ・術後病理診断で切除断端陽性であり、腫瘍の残存が判明した場合
- ・毒性や患者拒否等の増悪以外の理由による術後補助化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合

12.4.3. 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。

イベント	イベント日
あらゆる原因による死亡	死亡日

12.4.4. 有害事象発生割合

1) 術中・術後合併症発生割合

全登録例を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ NCI-CTC ver2.0 日本語版 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（群別に）求める。

- 1) 術中合併症（手術開始より手術終了（閉腹）まで）
 - ・出血：手術に関連する出血（術中出血量が 500ml を超える場合を、grade1 以上とする）
 - ・心血管系（一般）：血栓症/塞栓症、
 - ・腎/泌尿生殖器：手術・処置による膀胱及び/又は尿管の損傷
 - ・その他の致命的な合併症
- 2) 術後早期合併症（手術終了より術後初回退院まで）
 - ・全身状態：発熱
 - ・縫合不全（消化器系）、骨盤内膿瘍
 - ・皮膚：創傷-感染性
 - ・出血：メナ/消化管出血、
 - ・心血管系（一般）：血栓症/塞栓症

- ・ 消化管系:直腸/肛門瘻、腸管瘻
 - ・ 機械的イレウス
 - ・ 腎/泌尿生殖系:頻尿/尿意切迫、残尿・尿閉、尿管閉塞
 - ・ 感染:好中球減少を伴わない感染
- 3) 術後晩期合併症(術後初回退院より、術後5年まで)
- ・ 消化管系:便秘、下痢
 - ・ リンパ管系:リンパ管系
 - ・ 腎/泌尿生殖系:頻尿/尿意切迫、残尿・尿閉、尿管閉塞
 - ・ 性/生殖機能:勃起障害、性欲
 - ・ 機械的イレウス

2) 術後補助化学療法に伴う有害事象発生割合

全術後化学療法治療例を分母とし、下記の有害事象についてそれぞれ NCI-CTC ver2.0 日本語訳 JCOG 版-改訂第2版による、術後補助化学療法の初回投与日から最終投与日より4週間後までの最悪 grade の頻度を(群別に)求める。

- ・ 血液/骨髄:ヘモグロビン、白血球、好中球、血小板
- ・ 全身症状:発熱
- ・ 皮膚科/皮膚:手足皮膚反応、色素異常
- ・ 胃腸:食欲不振、下痢、悪心、嗅覚、口内炎/咽頭炎、味覚障害(味覚異常)、嘔吐
- ・ 肝臓:ビリルビン、SGOT、SGPT
- ・ 感染/発熱性好中球減少:発熱性好中球減少、Grade3-4の好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染
- ・ 代謝/検査:高・低ナトリウム血症、高・低カリウム血症
- ・ 神経学:神経障害-運動性
- ・ 腎/泌尿生殖器:クレアチニン

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。

12.4.5. 重篤な有害事象発生割合

全登録例を分母として、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症例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、あるいは手術日・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)
- 2) 手術日・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/骨髄区分の有害事象を除く)。

12.4.6. 手術時間

全登録例にて、手術開始(執刀)から閉腹までの時間を記録する。

12.4.7. 出血量

全登録例にて、手術開始(執刀)から閉腹までの出血のカウント量をミリリットル単位で記録する。

12.4.8. 排尿機能障害発生割合

全適格例を分母とし、「9.2.6.手術終了後の有効性評価」に記載した「残尿測定の方法」に従い残尿測定が行われ、残尿測定で1回でも残尿量50ml以上であった患者数を分子とする割合を「排尿機能障害発生割合」とする。残尿測定が3回以上出来なかった場合には、排尿機能障害発生と判断し分子に加える。ただし、2回以下しか測定していない場合、いずれの測定でも残尿量が50mlで、かつ、臨床上排尿機能に問題がないと診断できる際には、これらを分子から除くこととする。

12.4.9. 性機能障害発生割合

全適格例のうち男性患者で登録前評価にて簡略版国際勃起機能スコア(IIEF5)が 22 点以上の患者数を分母とし、術後 1 年の時点での IIEF5 が 21 点以下となった患者数を分子とする割合を「性機能障害発生割合」とする。死亡などの原因により術後の評価が行えなかった場合には、性機能障害発生と判断し分子に加える。

13. 統計的事項

13.1. 主たる解析と判断規準

Primary endpoint は無再発生存期間 (Rerapse-free Survival: RFS), secondary endpoints は生存期間 (Overall Survival, OS)、局所無再発生存期間、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、性機能障害発生割合、排尿機能障害発生割合とする。

本試験の主たる解析の目的は、標準治療である自律神経温存拡大側方骨盤リンパ節郭清術(神経温存 D3 郭清)に対し、試験的治療である mesorectal excision (ME 単独)が、primary endpoint である無再発生存期間(RFS)において、非劣性であるかどうかを検証することである。

無再発生存期間について ME 単独が神経温存 D3 郭清に対し非劣性であることが証明でき、かつ他のエンドポイントで優越性が証明できた場合には、ME 単独がより有用な治療法であると結論する。無再発生存期間での非劣性が証明できなかった場合、または、無再発生存期間での非劣性が証明されても他のエンドポイントで優越性が証明できなかった場合には、標準治療である神経温存 D3 郭清が引き続き有用な治療法であると結論する。他のエンドポイントとは、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、排尿機能障害発生割合、性機能障害発生割合、手術時間、出血量である。

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と治療法を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、ME 単独群の神経温存 D3 郭清群に対するハザード比の信頼区間を用いて検証する。信頼区間の構成は Wald 法を用いる。非劣性の比較における許容域は、神経温存 D3 郭清群の ME 単独群に対するハザード比 < 1.34 とする(13.2 参照)。参考として全登録例を対象とした解析も行う。

非劣性試験であるため、片側検定を行う。試験全体の有意水準は、片側 5%とする。累積再発生存曲線、50%無再発生存期間、年次無再発生存割合等の推定は Kaplan-Meier 法を用い、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 の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。必要に応じて偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

13.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.7.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示された背景に基づき、これまでの研究から推定される神経温存 D3 郭清群、ME 単独群の無再発割合を下表に示す。

神経温存 D3 郭清群 5年無再発生存割合	ME 単独群 5年無再発生存割合	ME 単独群において許容される5 年無再発生存割合
65-75%	65-75%	神経温存 D3 郭清-8%

「2.4.2.患者集積見込み」で示した大腸がん外科グループの症例登録見込みより、IRB 承認に時間がかかる事も考慮し、登録 5 年、追跡 5 年としてサンプルサイズを計算する。

ME 単独群の有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、排尿機能障害発生割合、性機能障害発生割合、手術時間、出血量が神経温存 D3 郭清群に比べて少ないという条件下で、ME 単独が神経温存 D3 郭清に替わって標準的治療となるためには、5 年無再発生存割合で神経温存 D3 郭清を 8%以上下回ってはならない。この場合、ME の神経温存 D3 郭清に対する非劣性の検証に必要な 1 群あたりの症例数(片側 $\alpha=0.05$ として)は以下ようになる。

ME 単独群 期待 5 年 無再発生 存割合	神経温存 D3 郭清群無再発生存割合								
	65%			70%			75%		
	検出力								
	70%	75%	80%	70%	75%	80%	70%	75%	80%
65%	282	322	371						
70%				267	306	351			
75%							247	283	325

神経温存 D3 郭清群 5 年無再発生存割合が 65%、70%、75%の場合、5 年無再発生存割合で 8%下回るということは、ハザード比でそれぞれ、1.31、1.34、1.39 上回ることに対応する。ハザード比 < 1.39 を用いるのは問題があると考えられるので、許容域をハザード比 < 1.34 とする。検定にはハザード比を用いるので許容ハザード比 < 1.34 として神経温存 D3 郭清群 5 年無再発生存割合が 65%、70%、75%の場合の必要サンプルサイズを計算すると以下ようになる。

ME 単独群 期待 5 年 無再発生 生存割合	神経温存 D3 郭清群無再発生生存割合								
	65%			70%			75%		
	検出力								
	70%	75%	80%	70%	75%	80%	70%	75%	80%
65%	233	267	321						
70%				268	306	352			
75%							316	361	415

表の網掛け部分(1 群あたり 300 例)を見ると、ME 単独群の成績と神経温存 D3 郭清群の成績が同じと期待される場合には、神経温存 D3 郭清群の成績が 65%で検出力 75%以上、神経温存 D3 郭清群の成績が 70%の場合には検出力 70%を確保できる。そこでグループでの症例集積能力を勘案して、予定登録症例数を 2 群合わせて 600 例とする。ただし、一群あたり 300 例では神経温存 D3 郭清群の 5 年無再発生生存割合が 70%以上ある場合には、十分な検出力が得られない可能性がある。そこで定期モニタリング・中間解析にて全登録例の 5 年無再発生生存期間が 70%を上回る可能性がある場合にはサンプルサイズ再計算を検討する。

〈第 6 回プロトコール改訂時追記〉

2008 年度前期モニタリングレポートの結果から推測すると、全登録例の 5 年無再発生生存割合は 75%と当初予想した成績よりも良い結果であった。本試験は検出力 70%を最低ラインとし、可能であれば 75%以上を目指しているが、登録症例数が 600 例のままではイベント数が足りず、検出力が 70%を下回る可能性がでてきた。よって、十分な検出力を確保するために、第 6 回改訂を行いサンプルサイズの再設定、登録期間の延長を行うこととなった。

両群の 5 年無再発生生存割合が同じと期待される場合に、神経温存 D3 郭清群の 5 年無再発生生存割合を 75%と想定すると、登録期間 6 年の場合に検出力 75%を確保するには 688 例必要となるが、現在の症例集積スピードを考えると達成困難である。

そのため、登録期間を 7 年とし、許容ハザード比 <1.34 として神経温存 D3 郭清群 5 年無再発生生存割合が 65%、70%、75%の場合の必要サンプルサイズを再計算すると以下ようになる。

【登録を 7 年とした場合】 両群計期待イベント数は、検出力 70%、75%、80%でそれぞれ 219、251、288 例

ME 単独群 期待 5 年 無再発生 生存割合	神経温存 D3 郭清群無再発生生存割合								
	65%			70%			75%		
	検出力								
	70%	75%	80%	70%	75%	80%	70%	75%	80%
65%	215	246	283						
70%				245	280	322			
75%							288	329	378

上記の表の網掛け部分(1 群あたり 350 例)を見ると、両群の 5 年無再発生生存割合が同じと期待される場合には、神経温存 D3 郭清群の 5 年無再発生生存割合が 75%であれば検出力 75%以上確保することができる。そのため、第 6 回改訂により、両群あわせた予定登録症例数を 700 例に変更することとした。

13.3. 中間解析と試験の早期中止

13.3.1. 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評価する目的で 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行うかどうかを判断する。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。

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時点以降に問い合わせを行う最初のモニタリングのデータを用いて行い、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ー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。

13.3.2. 中間解析の方法

試験全体の有意水準を片側 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、2 群間の無再発生存期間の差について統計学的有意差を調べる。 α 消費関数として O'Brien & Fleming タイプを用いる。

ME 単独群の無再発生存期間における非劣性が証明された場合には、引き続いて ME 単独群の無再発生存期間の優越性の検証を行うが、この比較では多重性の調整は行わないこととする。これは無再発生存期間の優越性検証には統計学的な多重性の問題が生じないからである。

解析はデータセンターで行う。データセンターの解析担当者は、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。

中間解析の結果、以下の場合には本試験を中止する。

- ・神経温存 D3 郭清群に対して、ME 単独群の無再発生存期間での非劣性が証明され、さらに優越性も示された場合。
- ・ME 単独群の神経温存 D3 郭清群に対するハザード比の点推定値が許容ハザード域 (ハザード比 > 1.34) を超えて上回った場合 (ME 単独群が許容範囲を超えて悪い場合)。

注: 中間解析の結果、神経温存 D3 郭清群に対して、ME 単独群の無再発生存期間での非劣性が証明され、優越性は証明されなかったが、secondary endpoint での優越性が示された場合は試験を中止しない。

また、「13.2 予定登録数・登録期間・追跡期間」で記載したように、神経温存 D3 郭清群の 5 年無病生存割合が 70%を上回る場合にはサンプルサイズが不足する可能性があるため、その場合はその時点で得られているデータに基づいてサンプルサイズの再計算を行う。

13.3.3. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は中間解析レポートとしてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、運営委員会の場において試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。ただし、効果・安全性評価委員会委員のうち、大腸がんグループのメンバーは審査に加わらない。また、中間解析の結果により効果・安全性評価委員会から本試験の中止の勧告がだされない限り、試験が終了するまで、本試験の研究代表者、研究事務局、参加施設の研究者は中間解析結果を知ることができない。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験を中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者は効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願」または「プロトコル改正願」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表者は効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果・安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には JCOG 代表者の指示に従う。

13.4. Secondary endpoints の解析

13.4.1. 安全性の Secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、安全性の endpoint は、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、手術時間、出血量、性機能障害発生割合、排尿機能障害発生割合である。性機能障害発生割合、排尿機能障害発生割合を除いて、これらは原則として定期モニタリングの項目でもあり、各有害事象項目ごとの grade の頻度が、群をマスクせず定期モニタリングレポートに示される (15.1. 定期モニタリング参照)。性機能障害発生割合、排尿機能障害発生割合は中間解析および最終解析においてのみ結果を提示する。手術時間、出血量、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、性機能障害発生割合、排尿機能障害発生割合ともに ME 単独群が神経温存 D3 郭清群を下回ることを期待する。

13.4.2. 有効性の Secondary endpoints の解析

Secondary endpointsのうち、有効性の endpoint は、全生存期間、局所無再発生存期間であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ群間比較を行う。多重性の調整は行わない。

全生存期間、局所無再発生存期間においても ME 単独群が神経温存 D3 郭清に対して非劣性であることを期待する。グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例を対象とするが、全登録例による比較も参考として行う。

局所無再発期間、局所無再発期間中央値、時点局所無再発割合、全生存期間、生存期間中央値、時点生存割合等の推定は 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、治療法と施設以外の割付調整因子を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、ME 単独群の神経温存 D3 郭清群に対するハザード比の信頼区間を用いて検証する。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も調整する。信頼区間の構成は Wald 法を用いる。非劣性の比較における許容域は、神経温存 D3 郭清群の ME 単独群に対する無病生存のハザード比 < 1.34 を参考とする。さらに参考として全登録例を対象とした解析も行う。

13.5. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後すべてのエンドポイントに対する解析を行う。

それ以外の時期は、プロトコールに記載した場合または効果・安全性評価委員会の許可を得た場合を除き、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、指定研究主任研究者、臨床試験審査委員会、JCOG 代表者に提出する。

研究代表者／研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、グループ代表者の承認を得て、臨床試験審査委員会、JCOG データセンター、JCOG 代表者に提出する。