

7.2.3. 術後補助化学療法により予期される有害反応

D2郭清手術後のStage II/III胃癌患者を対象としたACTS-GC(手術単独と術後S-1補助化学療法群のランダム化比較試験)の有害事象のデータを表7.2.3.に示す。

表 7.2.3. ACTS-GC における有害事象 (NCI-CTC ver2.0)

	S-1 (n=517)		手術単独 (n=526)	
	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
血液毒性				
白血球	1.2	0	0.4	0
ヘモグロビン	1.2	0	0.6	0.2
血小板	0.2	0	0.4	0
非血液毒性				
AST	1.7	0	3.2	0.2
ALT	1.2	0	3.0	0.2
総ビリルビン	1.4	0.2	1.0	0.2
クレアチニン	0	0	0.2	0.2
胃炎	0.2	0	0	0
食思不振	5.8	0.2	1.5	0.6
嘔気	3.7	—	1.1	—
嘔吐	1.2	0	1.3	0.6
下痢	3.1	0	0.2	0
皮疹	1.0	0	0.4	0.2
疲労	0.6	0	0.6	0

7.2.4. 原病の増悪により予期される有害反応

原病の増悪形式毎に予期される有害事象についてCTCAE v4.0のTermにて記載する。これらの有害事象は、該当する増悪形式が認められた場合にのみ「予期される」ことに注意する。

1) 原発巣や腹膜播種巣の増悪によって予期される有害事象

食欲不振、便秘、脱水、腹部膨満、消化不良、悪心、胃閉塞、胃狭窄、胃穿孔、胃出血、十二指腸閉塞、十二指腸狭窄、十二指腸穿孔、十二指腸出血、空腸閉塞、空腸狭窄、空腸穿孔、空腸出血、回腸閉塞、回腸狭窄、回腸穿孔、回腸出血、結腸閉塞、結腸狭窄、結腸穿孔、結腸出血、嘔吐、低ナトリウム血症、泌尿生殖器閉塞-[膀胱、尿管]、腎不全

2) 肝転移の増悪によって予期される有害事象

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、アルカリホスファターゼ増加、GGT、肝機能障害

3) 肺転移の増悪によって予期される有害事象

無気肺、呼吸困難、低酸素症、気管支閉塞、肺感染、気管支感染

4) 脾浸潤の増悪によって予期される有害事象

脾炎、血清アミラーゼ増加

5) その他の転移巣の増悪によって予期される有害事象

疼痛、高カルシウム血症

6) 全身状態の悪化に伴って予期される有害事象

疲労、体重減少、貧血、血小板数減少、低血圧、顔面浮腫、四肢浮腫、体幹浮腫、性器浮腫、低アルブミン血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アシドーシス、クレアチニン増加、高血糖、低血糖症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、播種性血管内凝固、胸水、呼吸困難、低酸素症、膀胱感染、急性腎不全、尿閉、腹水、便秘

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 v4.02 (MedDRA 12.0/MedDRA-J 12.1 対応) 日本語訳 JCOG 版」(Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0) 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。

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. 登録前 56 日以内に行う検査

- 1) 身長、体重
- 2) HCV 抗体、HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体
- 3) 腫瘍マーカー: CEA、CA19-9
- 4) 原発巣の内視鏡生検の病理組織学的検査(他院での検査も許容する)
- 5) 胸部 X-P(正面): 肺野条件
- 6) 安静時 12 誘導心電図
- 7) 呼吸機能検査: FEV1.0%、%VC

8.1.2. 登録前 28 日以内に行う検査

- 1) 胸部造影 CT
- 2) 上腹部・骨盤造影 CT(スライス厚 10 mm 以下)
- 3) 上部消化管内視鏡検査
- 4) 腹腔鏡検査あるいはバイパス手術に伴う腹腔内探索

8.1.3. 登録前 14 日以内に行う項目

- 1) 全身状態: PS(ECOG)
- 2) 末梢血算: 白血球、好中球(ANC: 桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学: アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、FBS(空腹時血糖)
- 4) Ccr: 24 時間 Ccr(体表面積補正なし)または Cockcroft-Gault 式による Ccr 推定値。
ただし推定値が 60 mL/min 未満の場合は蓄尿にて 24 時間 Ccr(体表面積補正なし)を求める

8.2. 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にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪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. 術前化学療法中の安全性評価項目(CTCAEv4.0 日本語訳、TERM で記載)

1) 週 1 回測定

各コースの開始前(前日または当日)に検査を行う。採血は、day 1、day 15 を必須とし、臨床的判断で day 8、day 22 の採血は省略しても良い。

- i) 末梢血算: 白血球数、好中球数(ANC: 桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- ii) 血液生化学: 総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- iii) 自他覚症状(CTCAEv4.0 日本語訳、TERM)
 - ・全身障害および投与局所様態: 疲労、発熱
 - ・免疫系障害: アレルギー反応
 - ・胃腸障害: 上部消化管出血、下部消化管出血、便秘、下痢、悪心、口腔粘膜炎症、嘔吐
 - ・呼吸器、胸郭および縦隔障害: 肺臓炎
 - ・耳および迷路障害: 聴覚障害
 - ・神経系障害: 末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
 - ・皮膚および皮下組織障害: 脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮膚
 - ・代謝および栄養障害: 食欲不振
 - ・血液およびリンパ系障害: 発熱性好中球減少症
 - ・感染: 敗血症、上気道感染、肺感染、尿路感染、カテーテル関連感染、その他の感染
 - ・その他の Grade3 以上の非血液毒性

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「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」
「CD4 リンパ球減少」

8.2.2. 術前化学療法中の有効性評価項目**1) コース毎に行う有効性評価項目**

各コースのS-1投与終了後から次コース開始までの間に以下の検査を行う。総合効果の判定は、「11.1. 効果判定」の手順に従って2コース終了後にのみ行う。有効性評価時のCTスライス厚は登録前評価のCTスライス厚と同じものを用いる。

- i) 胸部造影 CT
- ii) 上腹部造影 CT および骨盤造影 CT
- iii) 腫瘍マーカー: CEA、CA19-9

8.2.3. 手術前に評価する安全性評価項目**1) 手術前 14 日以内に行う。**

- i) 末梢血算: 白血球数、好中球数 (ANC: 桿状核球 + 分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- ii) 血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム

8.2.4. 手術の評価項目

- 1) 手術日、手術時間、出血量 (開腹から閉腹まで)、他家輸血の有無 (開腹から翌朝まで)
- 2) 手術術式、合併切除臓器、開胸の有無、リンパ節郭清度、網膜切除・大網切除の有無、再建法
- 3) 肉眼型、腫瘍径
- 4) 腫瘍主占居部位、腫瘍占居部位
- 5) 手術所見: 深達度、リンパ節転移、肝転移、腹膜播種、腹腔細胞診、遠隔転移、切除近位断端、切除遠位断端、手術的腫瘍遺残度、手術的進行度
- 6) 各リンパ節の郭清の有無
- 7) Grade3 以上の術中合併症 (CTCAE v4.0 Term): 開腹より閉腹まで。治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。
 - ・ 急性冠動脈症候群、血栓塞栓症、術中肝胆道系損傷 (膵、総胆管、門脈)、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中消化管損傷 (食道、十二指腸、空腸、回腸、結腸)、術中脾臓損傷
 - ・ 上記以外の Grade3 以上の術中合併症

8.2.5. 手術後入院中の評価項目

- 1) 術後初回退院日
- 2) 術後 3 日目のドレーン排液中 AMY 値 (ドレーン留置例のみ)、術後出血の有無
- 3) 再手術の有無
- 4) 病理組織所見

組織型、深達度、リンパ節転移、肝転移、腹膜播種、遠隔転移、腹腔洗浄細胞診、リンパ管侵襲、血管侵襲、近位断端、遠位断端、腫瘍遺残度、進行度、各リンパ節の転移の有無、組織学的治療効果
- 5) 術後早期合併症: 手術終了後より術後初回退院まで。手術との因果関係に関する担当医の判断も報告する。Grading は、CTCAE v4.0 と Clavien-Dindo 分類の両方で行う (表 8.2.5. 参照)。

表 8.2.5. 術後早期合併症

評価項目	CTCAE v4.0 Term	Clavien-Dindo 分類
臍液瘻	臍瘻	臍液瘻
術後出血	術後出血	術後出血
腹腔内膿瘍	腹部感染	腹腔内膿瘍
消化管縫合不全	胃腸吻合部漏出※1	消化管縫合不全
消化管吻合部狭窄	傷害・中毒および処置合併症 -その他(吻合部狭窄)	消化管吻合部狭窄
胆嚢炎	胆嚢炎	胆嚢炎
ダンピング症候群	胃腸障害-その他(ダンピング症候群)	ダンピング症候群
胃排出遅延	胃腸障害-その他(胃排出遅延)	胃排出遅延
逆流性食道炎	胃食道逆流性疾患	逆流性食道炎
閉塞性イレウス	小腸閉塞	閉塞性イレウス
麻痺性イレウス	イレウス	麻痺性イレウス
血栓症/塞栓症	血栓塞栓症	血栓症/塞栓症
術後肺炎	肺感染	術後肺炎
術後胸水	胸水	術後胸水
乳び腹水	胃腸障害-その他(乳び腹水)	乳び腹水
術後創感染	創傷感染	術後創感染
創し開	創し開	創し開
	その他の Grade 3 以上の非血液毒性※2	

※1 本試験においては吻合に伴う漏出は部位によらず、「胃腸吻合部漏出」としてGradingする。

※2 非血液毒性とは、CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「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」
「CD4 リンパ球減少」

8.2.6. 術後補助化学療法開始前の評価項目(術後補助化学療法施行例のみ)

- 1) 体重
- 2) PS(ECOG)
- 3) 末梢血算: 白血球、好中球、リンパ球、ヘモグロビン、血小板
- 4) 血液生化学: アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- 5) クレアチニークリアランス(推定値または実測値)

8.2.7. 術後補助化学療法中の安全性の評価項目(術後補助化学療法施行例のみ)

術後補助化学療法中は、コース開始前 7 日以内に下記の項目を評価する。1 コース終了までは 2 週間に 1 回、2 コースからプロトコル治療終了までは 3 週間に 1 回、下記の 2)-4) の項目を評価する。ただし、2 投 1 休へのスケジュール変更を行うことなく、4 投 2 休で連続して 2 コース以上スキップ・減量規準に該当せずに継続できた場合は(dose は減量していてもよい)、以降のコースでは、6 週間に 1 回以上の評価でも構わない。

- 1) 全身状態: PS(ECOG)
- 2) 末梢血算: 白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学: アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- 4) 自他覚症状(CTCAE v4.0 Term): Grade 1 以上の場合は、治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。
 - ・全身障害および投与局所様態: 発熱、疲労
 - ・胃腸障害: 腹痛、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
 - ・皮膚および皮下組織障害: 脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
 - ・代謝および栄養障害: 食欲不振
 - ・血液およびリンパ系障害: 発熱性好中球減少症
 - ・その他の Grade 3 以上の有害事象(非血液毒性※)

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「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」
「CD4 リンパ球減少」

8.3. 治療終了後の検査と評価項目

プロトコル治療終了後(術後補助化学療法の終了)または、プロトコル治療中止後(6.2.3.に準じる)は、下記の検査を定期的に行い、再発の有無について評価する。

なお、以下の項目には、術直後や術後補助化学療法中の検査等、プロトコル治療中の検査も一部含まれる。

※再発があった場合には、再発時の全身状態(PS)を記録する。

8.3.1. 手術終了後およびプロトコル治療終了後の安全性評価

術後初回退院より半年毎に術後 5 年まで

- 1) 術後晩期合併症:手術との因果関係に関する担当医の判断も報告する。Grading は、CTCAE v4.0 と Clavien-Dindo 分類の両方で行う(表 8.3.1.参照)。

表 8.3.1. 術後晩期合併症

評価項目	CTCAE v4.0 Term	Clavien-Dindo 分類
腹腔内膿瘍	腹部感染	腹腔内膿瘍
消化管吻合部狭窄	傷害・中毒および処置合併症 -その他(吻合部狭窄)	消化管吻合部狭窄
胆嚢炎	胆嚢炎	胆嚢炎
ダンピング症候群	胃腸障害-その他(ダンピング症候群)	ダンピング症候群
逆流性食道炎	胃食道逆流性疾患	逆流性食道炎
閉塞性イレウス	小腸閉塞	閉塞性イレウス
麻痺性イレウス	イレウス	麻痺性イレウス
術後肺炎	肺感染	術後肺炎
術後創感染	創傷感染	術後創感染
腹壁癒痕ヘルニア	創合併症	腹壁癒痕ヘルニア
	その他の Grade 3 以上の非血液毒性※1	

※1 非血液毒性とは、CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「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」
「CD4 リンパ球減少」

術後 3 年間は 3 か月に 1 回、以降 2 年間は 6 か月に 1 回

- 1) 全身状態:体重、PS(ECOG)
- 2) 末梢血算:白血球、好中球(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学:アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム

8.3.2. 手術終了後およびプロトコル治療終了後の有効性評価

術後 3 年間は 3 か月に 1 回、以降 2 年間は 6 か月に 1 回

- 1) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9

術後 3 年間は 6 か月に 1 回、以降 2 年間は 1 年に 1 回

- 1) 上腹部造影 CT および骨盤造影 CT

注:有効性評価時の CT スライス厚は登録前評価の CT スライス厚と同じものを用いる。

術後、手術日より 1 年ごとに術後 5 年まで

- 1) 胸部単純 X-P
- 2) 上部消化管内視鏡:幽門側胃切除の場合のみ

8.4. スタディカレンダー

	登録前	術前化学療法中												手術前	術後早期	術後補助化学療法中		追跡期間
コース		1				2				3						1	2-8	
週		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12					
全身状態																		
理学所見	○	●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	●	△			▲	▼	
身長、体重	○															○		
PS	○ ^{*1}														○			
臨床検査																		
末梢血算	○ ^{*1}	●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	○	○	▲	▼	①
血液生化学	○ ^{*1}	●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	○	○	▲	▼	
CEA、CA19-9	○					○				○				○				①
HCV 抗体・HBs 抗原	○																	
放射線検査																		
上腹部・骨盤造影 CT	○				○				○				○	△				②
胸部造影 CT	○				○				○				○	△				
胸部 X-P	○													△				③
上部消化管内視鏡	○				△				△				△	△				④
12 誘導心電図	○													△				
呼吸機能検査	○																	
毒性評価																		
自覚症状チェック		●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	○	○	▲	▼	①
他覚症状チェック		●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	○	○	▲	▼	
治療																		
DOC		○				○				○								
CDDP		○				○				○								
S-1		○	○			○	○			○	○							
記録用紙提出																		
登録適格性確認票	○																	
治療開始報告用紙		○																
術前化療経過記録									○				○					
術前化療終了報告														○				
効果判定記録用紙														○				
術前記録用紙															○			
手術所見記録用紙															○			
術後所見記録用紙															○			
病理所見記録用紙															○			
術後化療経過記録																○	○	
術後化療終了報告																	○	
追跡調査用紙※																		半年毎

○:実施、○^{*1}:登録前 14 日以内に実施、●:1 週間に 1 回以上実施、▲:2 週間に 1 回以上実施、▼:3 週間に 1 回以上実施(ただし、4 投 2 休で連続して 2 コース以上継続できた場合は 6 週間に 1 回以上測定可)、△:必要に応じて実施

網掛け部分は術前化学療法 3 コース実施例のみ

①:術後 3 年間は 3 か月に 1 回、以降 2 年間は 6 か月に 1 回

②:術後 3 年間は 6 か月に 1 回、以降 2 年間は 1 年に 1 回

③:1 年に 1 回 ④:幽門側胃切除術の場合のみ、1 年に 1 回

※追跡調査用紙は本試験の登録終了後 5 年まで送付されるので、個々の患者の登録後 5 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(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へ送付する(郵送、FAX、手渡しいずれか)。 |
| 2) 治療前報告(青) | —登録後 2 週間以内 |
| 2)-1 背景因子 | |
| 2)-2 治療前検査 | |
| 2)-3 腫瘍評価 | |
| 3) 経過記録(黄) | —プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内 |
| 3)-1 治療 | |
| 3)-2 検査 | |
| 3)-3 有害事象 | |
| 4) 腫瘍縮小効果報告(緑) | —2(3)コース完了/中止後 2 週間以内 |
| 5) 術前化学療法終了報告(赤) | —術前化学療法完了/中止後 2 週間以内 |
| 6) 術前記録(緑) | —術後 2 週間以内 |
| 7) 手術所見記録(緑) | —術後 2 週間以内 |
| 8) 術後所見記録(緑) | —退院後 2 週間以内 |
| 9) 病理所見記録(緑) | —病理診断確定後 2 週間以内 |
| 10) 経過記録(黄) | —プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内(術後補助化学療法施行例のみ) |
| 11) 全治療終了報告(赤) | —プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内 |
| 12) 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～11) 全治療終了報告」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。
- ・「12) 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する。

(「30 日」とは、最終プロトコール治療日を 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 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のうち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 Grade 4 の非血液毒性※

「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。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「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」

「CD4 リンパ球減少」

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」に所定事項を可能な範囲で記入し、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ル改訂の要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(RECISTv1.0 対応)

11.1. 効果判定

腫瘍縮小効果判定は Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST criteria: ver1.0)⁴⁷⁾に準じた以下の手順により行う。

評価は転移リンパ節の 1 方向計測により、評価対象(Bulky リンパ節および大動脈周囲リンパ節転移の定義参照)を明確に規定して行う。ただし、標的病変の大きさは下記の規定に従い、RECIST 規準オリジナルの「2.0 cm 以上」に該当しないものも含める。

11.1.1. 測定可能病変の定義

10 mm 以下のスライス厚での造影 CT を用い、以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変(measurable lesion)とする。

- 1) 大動脈周囲リンパ節(No.16a2、No.16b1): 最大径(長径)10 mm 以上
- 2) Bulky リンパ節: 腹腔動脈・総肝動脈・脾動脈・固有肝動脈周囲もしくは上腸間膜静脈前面に長径 1.5 cm 以上で 2 個以上互いに接して存在するか、長径が 3.0 cm 以上(単独もしくは多数個の大小リンパ節が集塊を形成したもの)
- 3) 上記以外のリンパ節病変: 最大径 20 mm 以上(ただし、5 mm 以下のスライスの CT(ヘリカル CT)の場合は最大径 10 mm 以上)

注) 画像上、リンパ節位置の判別が困難な場合は下記に従い記載する。

- i) No.1、3、7 リンパ節で互いの判別が困難な場合、左胃動脈本幹あるいは腹腔動脈に近接するものを適格とし、No.7 と記載する。
- ii) No.8a と No.8p が判別困難な場合は No.8a と記載する。
- iii) 上腸間膜動脈(SMA)根部のリンパ節は胃癌取扱い規約通り No.16a2 とする。大動脈から完全に離れた SMA 沿いのリンパ節は規約通り No.14a とする(本試験では不適格)
- iv) No.6 リンパ節と No.14v リンパ節が判別困難な場合、上腸間膜静脈前面に接するものは No.14v とする。

原発巣も含め、上記以外のすべての病変を測定不能病変(non-measurable lesion)とする。超音波検査もしくは超音波内視鏡検査のみで測定可能な病変は標的病変としない。

11.1.2. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、最大径(以下、長径)の大きい順に 5 つまでを選択して標的病変(Target lesion)とする。選択した標的病変の部位(コード)、検査法、検査日、長径、すべての標的病変の長径の和(以下、長径和)を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

11.1.3. 非標的病変のベースライン記録

標的病変として選択されなかった原発巣および測定可能なリンパ節転移巣は「非標的病変(non-target lesion)」として「治療開始前記録用紙-腫瘍評価」の該当欄に部位(コード)、検査方法、検査日のみ記載する。

注) RECIST 規準では測定不能な病変もすべて非標的病変に含めることになっているが、本試験の対象では登録時に認められる転移巣はリンパ節に限られており、JCOG0405 との比較可能性を確保するため、非標的病変の定義を原発巣と測定可能なリンパ節に限った。

11.1.4. 腫瘍縮小効果の判定

コース毎に「8.2.治療期間中の検査と評価」に従って標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の長径、非標的病変の消失または増悪の有無を「治療経過記録用紙-腫瘍評価」に記録する。

11.1.5. 標的病変の効果判定規準

・CR: Complete Response: 完全奏効

すべての標的病変が腫瘍による二次的変化を含めて消失した場合。

・PR: Partial Response: 部分奏効

標的病変の長径和が、治療開始前の長径和に比し 30%以上小さくなった場合。

・PD: Progression: 進行

標的病変の長径和が、それまでのもっとも小さい長径和に比して 20%以上大きくなった場合(再発を含む)。ただし、長径和の絶対値が 10 mm 以下であれば長径和が 20%以上増大した場合も PD としない。

・SD: Stable Disease: 安定

PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない場合。

・NE: Not Evaluable: 評価不能

なんらかの理由で検査が行えない場合、または CR, PR, PD, SD いずれとも判定できない場合

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

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

※縮小割合が PR の条件を満たし、同時に増大割合が PD の条件を満たす場合には PD とする。

11.1.6. 非標的病変の効果判定規準

・CR: Complete Response: 完全奏効

すべての非標的病変が消失し、腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) がすべて施設基準値上限以下となった場合。

・IR/SD: Incomplete Response/Stable Disease: 不完全奏効/安定

1 つ以上の非標的病変が消失しないか、腫瘍マーカーのいずれかが施設基準値上限を越える場合

・PD: Progression: 進行

非標的病変の明らかな増大 (再発を含む)。

・NE: Not Evaluable: 評価不能

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、または CR, IR/SD, PD いずれとも判定できない場合。

11.1.7. 新病変出現の有無

RECIST 原著では「新病変の出現」は「標的病変の効果」、「非標的病変の効果」のいずれにおいても「PD」となるとされているが、次項の総合効果判定の規定と矛盾するため、「新病変の出現」は「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」を左右しないこととし、「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」とは別に評価する。

例えば、標的病変の長径和の増大割合 < 20%、非標的病変の増大がない場合、それ以外に新病変が認められた場合、「標的病変効果 = SD、非標的病変効果 = IR/SD、新病変出現あり」として、次項の表に従い「総合効果 = PD」とする。

11.1.8. 総合効果 (Overall Response)

総合効果 (Overall response) は標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせから、以下の表に従って 2 コース終了後に判定する。1 コース終了後、3 コース施行した場合の 3 コース終了後には総合効果の判定は行わない。標的病変、非標的病変のいずれかでも NE の場合は総合効果は NE とする。

標的病変の効果	非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

なお、総合効果の CR、PR の判定には従来の WHO 規準による「4 週間の持続期間 (duration)」は不要であり、総合効果 CR、PR の判定日をそれぞれ「CR 判定日」「PR 判定日」と表現する。

11.1.9. 組織学的効果判定

下記のように、切除が行われた全例を対象に、胃癌取扱い規約第 14 版に従って、原発巣とリンパ節におけ

る組織学的治療効果を、それぞれ判定する。

Grade0(無効) : 癌組織・癌細胞に治療効果を認めない

Grade1(やや有効) :

Grade1a) (ごく軽度の効果) : 「増殖し得る」と判断される癌細胞が 2/3 以上を占める場合

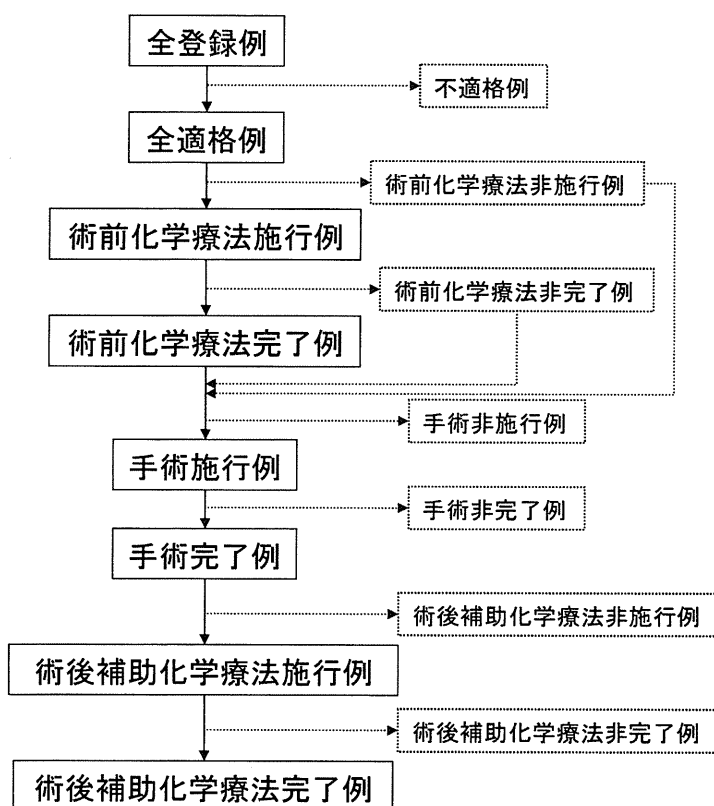
Grade1b) (軽度の効果) : 「増殖し得る」と判断される癌細胞が 1/3 以上 2/3 未満の場合

Grade2(かなりの効果) : 「増殖し得る」と判断される癌細胞が 1/3 未満を占めるに過ぎず、核の崩壊に傾いた癌細胞で占められる場合

Grade3(著効) : 「増殖し得る」と判断される癌細胞が全くみられずに、崩壊に傾いた癌細胞のみで占められるか、癌の痕跡のみをみる場合(代表切片で Grade3 と判断される場合は、追加切片にて検索することが望ましい)

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. 術前化学療法施行例

全適格例から術前化学療法が全く施行されなかった患者を除く集団を「術前化学療法施行例」とする。

11.2.4. 術前化学療法完了例

術前化学療法施行例から、6.2.1.1)「術前化学療法完了の定義」を満たさない患者(術前化学療法非完了例)を除く集団を「術前化学療法完了例」とする。

11.2.5. 手術施行例

術前化学療法完了例に加え、術前化学療法非施行例や術前化学療法非完了例のうち手術を施行した患者を含む集団を「手術施行例」とする。ただし、姑息切除をおこなった患者については、研究事務局と JCOG データセンターで協議の上、解析対象に含めるか決定する。

11.2.6. 手術完了例

手術施行例のうち、R0 切除が行われた集団を「手術完了例」とする。

11.2.7. 術後補助化学療法施行例

手術完了例のうち、術後補助化学療法が施行された患者集団を「術後補助化学療法施行例」とする。R1 切除または R2 切除が行われた患者に、「後治療」として術後補助化学療法と同じ治療レジメンをおこなった場合は、「術後補助化学療法施行例」には含まない。

11.2.8. 術後補助化学療法完了例

術後補助化学療法施行例のうち、6.2.1.3)「術後補助化学療法完了の定義」を満たす患者集団を「術後補助化学療法完了例」とする。

11.3. エンドポイントの定義**11.3.1. 奏効割合(奏効率) Response proportion (Response rate)**

全適格例のうち、「11.1.8.総合効果」が CR、PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

11.3.2. 全生存期間 Overall survival (3 年生存割合、5 年生存割合)

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。

以下の全生存期間を Kaplan-Meier 法により推定した 3 年及び 5 年の時点での生存割合。

- ・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。

11.3.3. 根治切除割合

全適格例を分母として、組織学的な腫瘍遺残度が R0 と判断された患者数を分子とする割合を根治切除割合とする。参考として非治癒因子が CY1 のみであった患者数も分子に加えた根治切除割合も算出する。

11.3.4. 手術までの治療完遂割合

全適格例を分母とし、術前化学療法が完了(6.2.1.参照)かつ組織学的な腫瘍遺残度が R0 であった患者数を分子とする割合。ただし、JCOG0405 との比較可能性を保つため、規定通りのリンパ節郭清(D2+No.16 郭清)が行われていない患者は分子から除く。

11.3.5. 術後補助化学療法までの治療完遂割合

全適格例を分母とし、プロトコール治療完了(6.2.1.参照)と判断された患者数を分子とする割合。「11.3.4.手術までの治療完遂割合」と同様に、規定通りのリンパ節郭清(D2+No.16 郭清)が行われていない患者は分子から除く。

11.3.6. 組織学的奏効割合

全適格例を分母とし、手術が行われかつ 11.1.10.組織学的治療効果が Grade 1b、Grade 2、Grade 3 のいずれかである患者数を分子とする割合を組織学的奏効割合とする。

11.3.7. 有害事象(有害反応)発生割合**1) 術前化学療法中の有害事象発生割合**

術前化学療法施行例を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0 による全コース中の最悪の Grade の頻度を求める。

- ・臨床検査:白血球減少、好中球数減少、貧血(ヘモグロビン)、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、クレアチニン増加
- ・全身障害および投与局所様態:疲労、発熱
- ・免疫系障害:アレルギー反応
- ・胃腸障害:上部消化管出血、下部消化管出血、便秘、下痢、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐
- ・呼吸器、胸郭および縦隔障害:肺臓炎
- ・耳および迷路障害:聴覚障害
- ・神経系障害:末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー

- ・ 皮膚および皮下組織障害:脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
- ・ 代謝および栄養障害:食欲不振
- ・ 血液およびリンパ系障害:発熱性好中球減少症
- ・ 感染:敗血症、上気道感染、肺感染、尿路感染、カテーテル関連感染、その他の感染
- ・ その他の Grade 3 以上の有害事象(非血液毒性※)

上記以外の有害事象(毒性)については、Grade 3 以上の非血液毒性※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。

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「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」「CD4 リンパ球減少」

2) 術中合併症発生割合

全手術例を分母とし、下記の有害事象についてそれぞれ CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版による最悪の grade の頻度を求める。

i) 術中合併症:開腹より手術終了(閉腹)まで

- ・ 急性冠動脈症候群、血栓塞栓症、術中肝胆道系損傷(膵、総胆管、門脈)、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中消化管損傷(食道、十二指腸、空腸、回腸、結腸)、術中脾臓損傷

上記以外の合併症については、血液毒性以外の Grade3 以上及び予期されない Grade2 以上の合併症が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

3) 術後合併症発生割合

全手術例を分母とし、下記の有害事象についてそれぞれ CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版と Clavien-Dindo 分類による最悪の grade の頻度を求める。

i) 術後早期合併症:手術終了より術後初回退院まで

CTCAE v4.0 Term/Clavien-Dindo 分類

- ・ 膵瘻/膵液瘻
- ・ 術後出血/術後出血
- ・ 腹部感染/腹腔内膿瘍
- ・ 胃腸吻合部漏出/消化管縫合不全
- ・ 傷害・中毒及び処置合併症-その他(吻合部狭窄)/消化管吻合部狭窄
- ・ 胆嚢炎/胆嚢炎
- ・ 胃腸障害-その他(ダンピング症候群)/ダンピング症候群
- ・ 胃腸障害-その他(胃排出遅延)/胃排出遅延
- ・ 胃食道逆流性疾患/逆流性食道炎
- ・ 小腸閉塞/閉塞性イレウス
- ・ イレウス/麻痺性イレウス
- ・ 血栓塞栓症/血栓症・塞栓症
- ・ 肺感染/術後肺炎
- ・ 胸水/術後胸水
- ・ 胃腸障害-その他(乳び腹水)/乳び腹水
- ・ 創傷感染/術後創感染
- ・ 創し開/創し開

ii) 術後晩期合併症:術後初回退院より術後 5 年まで

CTCAE v4.0 Term/Clavien-Dindo 分類

- ・ 腹部感染/腹腔内膿瘍
- ・ 傷害・中毒及び処置合併症-その他(吻合部狭窄)/消化管吻合部狭窄
- ・ 胆嚢炎/胆嚢炎
- ・ 胃腸障害-その他(ダンピング症候群)/ダンピング症候群
- ・ 胃食道逆流性疾患/逆流性食道炎
- ・ 小腸閉塞/閉塞性イレウス

- ・ イレウス/麻痺性イレウス
- ・ 肺感染/術後肺炎
- ・ 創傷感染/術後創感染
- ・ 創合併症/腹壁癒痕ヘルニア

上記以外の合併症については、血液毒性以外の Grade3 以上の合併症が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

3) 術後補助化学療法中の有害事象発生割合

術後補助化学療法施行例を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版による全コース中の最悪の Grade の頻度を求める。

- ・ 全身障害および投与局所様態: 発熱、疲労
- ・ 胃腸障害: 腹痛、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
- ・ 皮膚および皮下組織障害: 脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
- ・ 血液およびリンパ系障害: 発熱性好中球減少症
- ・ 臨床検査: 白血球減少、好中球数減少、貧血(ヘモグロビン)、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、クレアチニン増加
- ・ 代謝および栄養障害: 食欲不振、低アルブミン血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症
- ・ その他の Grade 3 以上の有害事象(非血液毒性※)

上記以外の有害事象については、Grade 3 以上の非血液毒性※が観察された場合のみ CRF 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。

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「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」「CD4 リンパ球減少」

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験では、患者登録終了後に行う primary endpoint の解析を中心とする解析を主たる解析とする。

本試験の主たる解析の目的は、試験治療(術前 DOC+CDDP+S-1 併用療法+手術)療法が有効性と安全性を有するかどうかを評価し、その後の第 III 相試験の候補となりうるかどうかを判断することである。

主たる解析では、グループの検討により確定した不適格例を除く「全適格例」を対象として、primary endpoint である奏効割合について、観察された奏効割合に基づいて「真の奏効割合が、無効と判断する閾値奏効割合 ($P_0=65\%$) 以下である」という帰無仮説 (H_0) の検定を二項分布を用いて行う。帰無仮説が棄却されれば有効と判断し、棄却されなければ無効と判断する。

対立仮説 (H_A) は「真の奏効割合が、有効と判断する期待奏効割合 ($P_A=80\%$) 以上である」とする。

区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。

仮に 48 例の適格例が登録された場合、36 例以上の奏効が確認されれば、帰無仮説を棄却する。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.5.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した根拠に基づき、閾値奏効割合を 65%、期待奏効割合を 80%、 α エラー 0.1、 β エラー 0.2 とすると、二項分布に基づく必要適格例数は 48 例となるため、若干の不適格例を見込んで予定登録数を 50 例とする。

表 12.2 閾値奏効割合 65%、 $\alpha=0.1$ (片側)、 $\beta=0.2$ とし、正確な方法による解析を行う場合の必要適格例数

	期待奏効割合		
	75%	80%	85%
必要適格例数	112	48	28

「2.4.6.患者登録見込み」より年間登録数は 20 例と見込まれるため、登録期間は 2.5 年とする。

予定登録数: 50 例

登録期間: 2.5 年、追跡期間: 登録終了後 5 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。

主たる解析は、全登録患者の腫瘍縮小効果の評価が終了する時期である登録終了 6 ヶ月後を目途に JCOG データセンターが行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、効果・安全性評価委員会に提出する。

主たる解析終了後も、secondary endpoints である 3 年生存割合、5 年生存割合の評価目的にて登録終了後 5 年間は追跡期間とし、追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う。

12.3. 中間解析と試験の早期中止

本試験では、有効性に関する中間解析は予定しない。

12.4. Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。

12.4.1. 安全性の secondary endpoints の解析

secondary endpoints のうち、安全性のエンドポイントは、有害事象発生割合であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする(「14.1.定期モニタリング」)。

区間推定は二項分布の正確な信頼区間を用いて行う。

12.4.2. 有効性の secondary endpoints の解析

Secondary endpoints のうち、有効性のエンドポイントは、3 年生存割合、5 年生存割合、根治切除割合、手術までの治療完遂割合、術後補助化学療法までの治療完遂割合、組織学的奏効割合である。主たる解析時には、奏効割合、根治切除割合、手術までの完遂割合、組織学的奏効割合を解析し、最終患者の登録後 3 年時点で奏効割合、根治切除割合、手術までの完遂割合、組織学的奏効割合、3 年生存割合、術後補助化学療法までの治療完遂割合を解析し、最終解析時に 5 年生存割合を加えた有効性のエンドポイントすべてを解析する。

3 年生存割合、5 年生存割合は、全適格例を対象として、Kaplan-Meier 法を用いて推定する。3 年生存割合、5 年生存割合の 95%信頼区間は Greenwood の公式を用いて計算し、これらを用いて JCOG0405 の 3 年生存割

合 58.8% (95%CI .44.1%–70.9%)を上回っているか調べる。5年生存割合は、現時点(2010年前期モニタリング時点)では明らかになっていないが、JCOG0405の生存時間分布に指数分布を仮定して算出した41.0%以上であることを期待する。

根治切除割合、手術までの治療完遂割合、術後補助化学療法までの治療完遂割合、組織学的奏効割合は、点推定と区間推定を行う。区間推定には二項分布の正確な信頼区間を用いる。各エンドポイントの見込みは以下の通りである。

根治切除割合: JCOG0405の82.35%を上回ることを期待する。

手術までの治療完遂割合: JCOG0405の68.63%と同程度であると考えられる。

術後補助化学療法までの治療完遂割合: 40%以上であることを期待する。

組織学的奏効割合: 60%以上であることを期待する。

12.5. 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にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。解析はJCOGデータセンターが行う。また、最終解析時には、全てのエンドポイントについての解析を行う。

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、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、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、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」(先に主たる解析レポートで「総括報告書」が作成されている場合は、更新分を追加した「総括報告書(増補版)」とする)を作成し、グループ代表者およびJCOGデータセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG代表者に提出する。

効果・安全性評価委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

13. 倫理的事項

13.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(付表)および「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>)に従って本試験を実施する。

本プロトコルでの「医療機関」は、上記指針における「臨床研究機関」に対応する。

13.2. インフォームドコンセント

13.2.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書(付表の説明文書または医療機関で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

なお、本プロトコルで「医療機関の承認」とは、以下のいずれかに該当する場合を指す。

1. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会(IRB: Institutional Review Board)で審査された結果を基に、当該医療機関の長が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合
2. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会で審査された結果を基に、当該委員会が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本研究が臨床試験であり、JCOG が実施する研究であること
- 3) 本試験のデザインおよび根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的、割付など)
- 4) プロトコル治療の内容
薬品名、投与法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など
- 5) プロトコル治療により期待される効果
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、およびそれらが生じた際の対処法に関する説明
- 7) 費用負担と補償
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明
- 8) 代替治療法
現在の一般的治療(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性など
代替治療を選択した場合の利益と不利益
- 9) 予想される利益と可能性のある不利益について
試験に参加することによって享受できるとされる利益と被る可能性のある不利益に関する説明
- 10) 病歴の直接閲覧について
「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明
- 11) 同意拒否と同意撤回
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
※同意撤回とは、研究参加への同意の撤回(下記②、③)を意味し、プロトコル治療継続の拒否(下記①)とは区別すること。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかに JCOG データセンターに連絡すること。
 - ① 患者拒否: 以降のプロトコル治療継続の拒否(フォローアップは続ける)
 - ② 同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコルに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること
 - ③ (すべてのデータの研究利用を含む)同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること
- 12) 人権保護