

7. 薬剤情報と予期される有害反応

7.1. 薬剤情報

ビノレルビン、シスプラチン、ペメトレキセドの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。なお、試験中は常に最新情報を把握するように努める。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構、医療用医薬品の添付文書情報

http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html

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である。* NCI-CTC (Ver. 2.0)

7.2.1. A群 (VNR+CDDP群) において予期される有害反応

表 7.2.1. Four-Arm Cooperative Study での VNR+CDDP の有害事象 (146 例) ^[22]

	Grade (%)			% of Grade 3-4
	2	3	4	
白血球減少	25	51	16	67
好中球減少	5	16	72	88
ヘモグロビン減少	43	25	5	30
血小板減少	3	1	0	1
クレアチニン上昇	8	1	0	1
AST 上昇	1	3	0	3
発熱性好中球減少	-	18	0	18
悪心	33	14	-	14
嘔吐	29	7	0	7
食欲不振	29	20	1	21
疲労	23	3	0	3
下痢	8	4	0	4
便秘	40	14	0	14
脱毛	9	-	-	-
肺臓炎	0	1	0	1

7.2.2. B群 (PEM+CDDP 群) において予期される有害反応

表 7.2.2. 進行非小細胞肺癌に対する PEM+CDDP の主な有害事象 (839 例) ^[6]

	% of Grade 3-4
白血球減少	4.8
好中球減少	15.1
ヘモグロビン減少	5.6
血小板減少	4.1
発熱性好中球減少	1.3
悪心	7.2
嘔吐	6.1
疲労	6.7
脱毛 (any grade)	11.9
脱水 (any grade)	3.6

7.3. 有害事象/有害反応の評価

- 1) 有害事象/有害反応の評価には、「有害事象共通用語規準v4.0日本語訳 JCOG版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events V4.0 (CTCAE v4.0) の日本語訳)」を用いる。
- 2) 体温の評価には腋窩温を用いる。
- 3) 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、SAE Report にて、報告を行う。(事後の検討においてGrade 5とするかどうか決定される)
- 4) 「8.2. 治療期間中の検査と評価項目」で規定された毒性項目については、CRFにGradeとそのGradeを報告する。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、毒性項目とGrade及びそのGradeを報告する。
- 5) CRFに報告したGradeはカルテにも必ず記録を残すこと。

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) 登録前14日以内に行う項目

- ① 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
- ② 血液生化学：総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、Na、K
- ③ 経皮的酸素飽和度（SpO₂）、または動脈血酸素分圧（PaO₂）
- ④ 安静時12誘導心電図
- ⑤ 胸部単純X線写真（正面）

2) 登録前に行う評価（適格規準項目）、または登録治療開始前に行う評価項目

- ① PS（ECOG）、身長、体重、自覚症状、理学所見
- ② 既往症、合併症
- ③ 原発巣の占居部位
- ④ 手術（術式、手術日、リンパ節郭清）
- ⑤ 組織学的所見（腫瘍径、組織型、リンパ節転移の程度、切除断端、病理病期）
- ⑥ 術後合併症の有無
- ⑦ EGFR遺伝子変異は登録前に測定する（測定法は問わない）。

8.2. 治療期間中の検査と評価項目

治療開始日を起算日として最終プロトコール治療日から4週間後までを観察期間とする。ただし、観察期間内に後治療が行われた場合は、後治療開始日で評価を終了する。CRFには、評価項目の全ての検査値を報告する。観察期間中は、以下の規定に従って安全性の評価を行う。

8.2.1. 観察期間中、各コースで2回以上評価する安全性評価項目

以下の1)~4)の検査または評価を各コース2回以上行う。更に下記の全ての項目を抗癌剤投与予定日または前日に必ず検査、評価する。ただし、1コース目は登録時のデータを用いることができ、それより直近のデータがある場合はそちらを採用することとする。

- 1) 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
- 2) 血液生化学：総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、Na、K
- 3) 自他覚症状：PS（ECOG）
- 4) 自他覚症状（CTCAEv4.0）

血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症

胃腸障害：便秘、下痢、口腔粘膜炎、悪心、嘔吐

全身障害及び投与局所様態：発熱、疲労

感染症：感染巣を記載

代謝及び栄養障害：体重減少、食欲不振

筋骨格系及び結合組織障害：関節痛、筋肉痛

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

呼吸器、胸郭及び縦隔障害：呼吸困難、肺臓炎

皮膚及び皮下組織障害：脱毛、皮疹

血管障害：静脈炎

8.2.2. 観察期間中、各コースで1回以上評価する安全性評価項目

各コースで1回以上、経皮的酸素飽和度（SpO₂）または動脈血液ガス（PaO₂）、胸部単純写真を実施し間質性肺炎などの有無を評価する。

8.3. プロトコール治療終了後の検査と評価項目

8.3.1. 再発確認項目（登録日から36カ月まで）

- 1) 治療開始日から90日毎に評価する項目（± 30日）
胸部X線（CTが施行されているときには省略可）、問診・診察
- 2) 治療開始日から180日毎に評価する項目（± 60日）
胸部CT（PET-CTも許容）
- 3) 症状などにより再発が疑われた場合に評価する項目
腹部CT、頭部MRIまたはCT、骨シンチ、PETなど
- 4) 後治療
- 5) 2次がん発生の有無
診断日、診断方法

8.3.2. 再発確認項目（36カ月から60カ月まで）

- 1) 180日毎に評価する項目（± 30日）
胸部X線（CTが施行されているときには省略可）、問診・診察
- 2) 365日毎に評価する項目（± 90日）
胸部CT（PET-CTも許容）
- 3) 症状などにより再発が疑われた場合に評価する項目
腹部CT、頭部MRIまたはCT、骨シンチ、PETなど
- 4) 後治療
- 5) 2次がん発生の有無
診断日、診断方法

8.3.3. 再発確認項目（60カ月以降）

- 1) 可能な範囲で、180日毎に下記項目を評価する
胸部X線、問診・診察
- 2) 症状などにより再発が疑われた場合に評価する項目
胸部CT、腹部CT、頭部MRIまたはCT、骨シンチ、PETなど

8.3.4. プロトコール治療を中止した症例に対するフォローアップ

- 1) 中止規準に抵触し、プロトコールに基づく治療を中止した場合は、その時期、理由などをCRFに報告する。
- 2) 中止後のフォローアップは、中止の理由により以下の対応とする。
 - ① 転移・再発が認められた場合

転帰の観察のみ継続する。

② プロトコール治療の継続を拒否した場合

再発の有無及び転帰の観察を継続する。ただし、再発の有無及び転帰の観察や転帰の情報利用も拒否された場合はその後のフォローアップは行わない。

③ その他の中止理由の場合

再発の有無及び転帰の観察を継続する。ただし、転院などでプロトコールに規定する再発の有無及び転帰の観察ができない場合でも可能な限り転院先からの転帰情報入手し、入手方法と入手年月日をカルテなど医療記録に記載する。

8.3.5. 観察期間中の中止、及び中止後のフォローアップ

再発の有無及び転帰の観察や転帰の情報利用も拒否された場合及び転院などでプロトコールに規定する再発の有無及び転帰の観察ができない場合のみ中止とする。ただし、転院した場合は可能な限り転院先からの転帰情報入手し、入手方法と入手年月日をカルテなど医療記録に記載する。

8.3.6. 転帰確認

生存状態を確認し、生存例においては最終確認日について記録する。転院などで直接確認できない場合も、可能な限り転院先より転帰情報入手し、その入手方法及び入手年月日を記録する。また、電話などで調査した場合は応対者が被験者本人か家族かの確認も行う。

8.4. スタディカレンダー

コース 週	登録前	1			2			3			4			治療 終了時	追跡期間
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
全身状態															
身体所見	●	●	●		●	●		●	●		●	●			
体重	●	●	●		●	●		●	●		●	●			
PS	●	●	●		●	●		●	●		●	●			
臨床検査															
血算・分画	●	●	●		●	●		●	●		●	●			
血液生化学	●	●	●		●	●		●	●		●	●			
SpO ₂	●	●			●			●			●				
心電図	●														
EGFR遺伝子検査	● ^{*1}														
画像検査															
胸部X線	●	●			●			●			●				● ^{*2}
胸部CT															● ^{*3}
腹部CT															○
頭部CT・MRI															○
骨RI・PET															○
安全性評価															
自他覚症状		●	●		●	●		●	●		●	●			

●：実施する項目、 ○：該当する場合実施する項目

*1 EGFR遺伝子変異は登録前に測定する（測定法は問わない）。

*2 投与開始から36カ月までは90日毎（± 30日）、37カ月以降は180日毎（± 30日）、60カ月以降も可能な限り180日毎（± 30日）に施行。

*3 投与開始日から36カ月まで180日毎（± 60日）、37カ月以降は365日毎（± 90日）に施行。

9. データ収集

9.1. 登録番号

患者の識別には、データセンターにて登録時に付与された登録番号を用いる。

9.2. 症例報告書

施設責任医師又は担当医師は、症例報告書を試験実施計画書の規定に従って作成し、記名捺印または署名の上、データセンターに提出する。

9.2.1. 症例報告書の種類

- 1) 登録時記録用紙
- 2) 治療経過記録用紙
治療記録
臨床所見
臨床検査
- 3) 治療終了報告用紙
- 4) 追跡調査用紙

9.2.2. 症例報告書の記載

- 1) 施設責任医師又は担当医師等は、症例報告書を作成し所定の欄に記名捺印又は署名の上、データセンターに提出しその写しを保管する。
- 2) 施設責任医師は、データセンターに提出する症例報告書が正確、完全で、読みやすく、提出期限が適切であること、および患者の識別に登録番号を用いていることを保証する。
- 3) 症例報告書中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。

原資料と何らかの矛盾がある場合には、施設責任医師又は担当医師等はその理由を説明する記録を作成してデータセンターに提出し、その写しを保存する。

- 4) 施設責任医師又は担当医師等は、症例報告書のいかなる変更又は修正にも日付の記入および署名をし、重大な変更又は修正については説明を記す。また、変更又は修正は当初の記載内容を不明瞭にするものであってはならない。
- 5) 施設責任医師又は担当医師等は、症例報告書の変更および修正の記録をデータセンターに提出し、その写しを保管する。

9.3. 症例報告書の回収方法

症例報告書の回収は、原則として郵送によるものとする。

9.4. 症例報告書の提出期限、回収時期

- 1) 登録時記録用紙 : 登録後 14 日以内
- 2) 治療経過記録用紙 : 各コース試験治療終了日から 4 週間以内
- 3) 治療終了報告用紙 : 試験治療終了から 4 週間以内
- 4) 追跡調査用紙 : WJOG データセンターが指定する提出日まで

10. 有害事象の報告

10.1. 重篤な有害事象の定義

以下のいずれかに該当する有害事象を重篤な有害事象と定義する。

- 1) 死に至る
- 2) 生命を脅かす
- 3) 治療のための入院もしくは入院期間の延長が必要となる
ただし、「入院」とは集中治療を要する入院を指し、試験開始前に計画された入院や、被験者の負担を軽減する目的などで計画された入院、検査目的のための入院は除く
- 4) 永続的もしくは顕著な障害や機能不全に陥る
- 5) 先天異常もしくは生まれながらの欠陥がある
- 6) 試験責任医師が医学的に重要な事象と判断する

10.2. 報告義務のある有害事象

10.1. で規定した重篤な有害事象のうち、プロトコール治療中またはプロトコール治療終了後 30 日以内に発生したものとす。ただし、プロトコール治療終了後 30 日以上であってもプロトコール治療との因果関係の否定できないものは報告対象とする。また、間質性肺炎が発生した場合、grading に関わらず報告対象とする。

10.3. 有害事象報告の手順

10.3.1. 所属する医療機関への報告

報告義務のある有害事象が発生した場合、所属する医療機関及び所属する医療機関の倫理審査委員会への報告は、各施設の手順書に従って行う。

10.3.2. 研究代表者/研究事務局への報告

1) 一次報告

報告義務のある有害事象が発生した場合、各施設の施設研究責任者または担当医師は、本プロトコール治療との因果関係の有無に関わらず、発生を知った時点からすみやかにSafety Reportに従ってその時点までに把握できている情報にて研究事務局に報告する。研究事務局は、入手した報告書を速やかに研究代表者に報告する。

2) 追加報告

後日、報告義務のある有害事象が消失した時点でもしくは追加情報を入手した時点で、事象をより詳細に記述する追加報告を研究事務局に提出する。例えば、患者の症状が悪化した場合もしくは有害事象と試験薬との因果関係の判断を変更した場合は、追加報告として報告しなければならない。研究事務局は入手した報告を速やかに研究代表者に報告する。

3) 担当医及び研究代表者/研究事務局での協議

報告を受けた後、担当医と研究代表者/研究事務局は速やかに協議を行い、効果・安全性評価委員会での審議の必要性について検討を行う。効果・安全性評価委員会での審議の必要性がないと判断された事象に関しては、リストアップし定期的に効果・安全性評価委員会に報告を行う。

効果・安全性評価委員会での審議の必要と判断された事象に関しては、効果・安全性評価委員会

に審議を依頼する。

10.4. 効果・安全性評価委員会での検討

リストアップされ、定期的に報告のあった有害事象については、効果・安全性評価委員会が必要と判断された場合には、審議を行う。

審議が必要と判断された事象については、研究代表者/研究事務局から報告された内容を効果・安全性評価委員会で審議する。登録継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む審査結果については、効果安全性評価委員長より研究代表者/研究事務局に報告する。

10.5. 参加施設への連絡

研究代表者/研究事務局は、有害事象内容及び効果・安全性評価委員会の審査結果を、参加施設及び各研究グループ代表者へ報告する。また、効果・安全性評価委員会から何らかの対応が必要と指示を受けた場合、研究代表者は速やかに対応を行う。

10.6. 厚生労働省への報告義務

研究代表者/研究事務局は、平成 24 年 7 月 31 日付け医政発 0731 第 2 号厚生労働省医政局長通知「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」に基づいて、厚生労働省医政局長に報告する。

また、薬事法(昭和 35 年法律第 145 号)第 77 条の 4 の 2 第 2 項の規定に留意し、各施設の施設長の責任において適切に対応する。

また、本臨床試験に関連する予期しない重篤な有害事象が発生した場合は、臨床研究に関する倫理指針の規定に則り、各施設の長は、施設内におけるしかるべき対応(IRB 審議、厚生労働大臣への報告)の責任を有する。

11.1. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1.1. 効果判定

本試験では、効果判定は行わない。

11.1.2. 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。

11.1.2.1. 全登録例

「5.2. 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。

11.1.2.2. 全適格例

全登録例から、運営委員会/プロトコル作成委員（16.8参照）での検討によって「不適格例」と判断された症例を除く集団を「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。運営委員会/プロトコル作成委員による「不適格例」の決定に際しては、最終解析においては研究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。

11.1.2.3. 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。

11.3. エンドポイントの定義

11.3.1. 全生存期間Overall survival (OS)

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。

11.3.2. 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またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- ・再発は、画像所見を用いた検索により、新病変が明らかに認められる場合を再発とする。また、転移を疑う鎖骨上リンパ節などの表在リンパ節腫大を理学的に認めた場合も再発と判断する。腫瘍マーカーの上昇や自覚症状の出現などのみでは再発と判断しない。
- ・再発と判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：入院中では調査日、通院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。
- ・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

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得た場合は、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、臨床上再発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再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- ・二次がん（異時性重複がん）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無病生存期間とする。

11.3.3. 再発形式

再発については、①局所、②所属リンパ節（鎖骨上リンパ節を除く）、③鎖骨上リンパ節、④胸水・胸膜・心膜、⑤脳、⑥肺内転移、⑦その他遠隔転移に分けて収集する。

11.3.4. 有害事象（有害反応）発生割合

適格・不適格を問わず、プロトコール治療の一部以上が実施された患者数（全治療例）を分母とし、それぞれの有害事象について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（群別に）求める。

- 1) 血液及びリンパ系障害：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
- 2) 臨床検査：総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、Na、K
- 3) 自他覚症状
血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
胃腸障害：便秘、下痢、口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
全身障害及び投与局所様態：発熱、疲労
感染症：感染巣を記載
代謝及び栄養障害：体重減少、食欲不振
筋骨格系及び結合組織障害：関節痛、筋肉痛
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
呼吸器、胸郭及び縦隔障害：呼吸困難、肺臓炎
皮膚及び皮下組織障害：脱毛、皮疹
血管障害：静脈炎

上記以外の有害事象（毒性）については、血液及びリンパ系障害以外のGrade 3以上の有害事象が観察された場合のみCRFに報告するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて発生割合は集計しない。

11.3.5. 2次がん発症割合

適格・不適格を問わず、プロトコール治療の一部以上が実施された患者数（全治療例）を分母とし、それぞれの二次癌が発生した患者の割合

11.3.6. 治療完遂割合

全適格例を分母とし、化学療法を4コース投与完了した患者数を分子とした割合を群別に求める（A群（VNR+CDDP群）において、Day8のビノレルビン投与の有無は問わない）。

11.3.7. A群（VNR+CDDP）とB群（PEM+CDDP）の総投与量

1) A群

ビノレルビン+シスプラチン療法群の各薬剤の実際に投与された総投与量を分子とし、計画された4コースの総投与量を分母として、Cumulative Dose Intensityを算出する。

① $\text{ビノレルビンCumulative Dose Intensity} = \text{ビノレルビン総投与量} * (\text{mg}/\text{m}^2) / 200$

* ビノレルビン総投与量 (mg/m²):

プロトコール治療期間中の体表面積当たりのビノレルビン総投与量

② $\text{シスプラチンCumulative Dose Intensity} = \text{シスプラチン総投与量} * (\text{mg}/\text{m}^2) / 320$

* シスプラチン総投与量 (mg/m²):

プロトコール治療期間中の体表面積当たりのシスプラチン総投与量

2) B群

ペメトレキセド+シスプラチン療法群の各薬剤の実際に投与された総投与量を分子とし、計画された4コースの総投与量を分母として、Cumulative Dose Intensityを算出する。

① $\text{ペメトレキセドCumulative Dose Intensity} = \text{ペメトレキセド総投与量} * (\text{mg}/\text{m}^2) / 2000$

* ペメトレキセド総投与量 (mg/m²):

プロトコール治療期間中の体表面積当たりのペメトレキセド総投与量

② $\text{シスプラチンCumulative Dose Intensity} = \text{シスプラチン総投与量} * (\text{mg}/\text{m}^2) / 300$

* シスプラチン総投与量 (mg/m²):

プロトコール治療期間中の体表面積当たりのシスプラチン総投与量

12. 統計学的事項

12.1. 予定登録数、試験結果の判断規準

12.1.1. 予定登録数・研究期間

本試験のデザインは主要エンドポイントである全生存期間に関して、ペメトレキセド+シスプラチン群（試験治療群）の成績がビノレルビン+シスプラチン群（標準治療群）を有意に上回るか否かを検証する優越性試験とする。次の設定根拠にもとづいて、予定登録数：各群400例、両群計800例とする。登録期間は5年、追跡期間は登録終了から5年とする。

12.1.2. 予定登録数の設定根拠

本試験は、主要エンドポイントである全生存期間に関する優越性試験とする。LACE のメタアナリシスでは、I-III期の完全切除された非小細胞肺癌において、術後補助療法としてビノレルビン+シスプラチン療法が行われた症例の5年生存割合は、II期では54.4%、III期では39.9%と報告されている^[23]。これより、本試験の対象となるII-IIIA期の患者での標準治療群の5年生存割合は50%程度と想定される。一方、術後補助化学療法としてのペメトレキセド+シスプラチン療法は、NCCNのガイドラインなどに記載は見られるものの、まとまったデータに基づく5年生存割合は報告されていない。臨床的に意味のある5年生存割合の上乗せとして5-10%が考えられるが、本試験では8%の上乗せ効果を期待する。以上より、試験治療群の5年生存割合は58%、標準治療群の5年生存割合を50%と仮定する（指数分布の下でハザード比=0.786に相当）。

α = 片側 0.05、 $1-\beta$ = 0.8、登録期間 3 年、追跡期間 5 年（最終症例登録から 5 年）のもとで、対立仮説をハザード比=0.786 とするログランク検定を実施する。このために 426 イベント数（死亡数）が必要であり、被験者集積率一定の下で 777 例の登録でこのイベント数が達成される計算になる。以上から、両群計 800 例を本試験の予定登録数とする。

<ver1.9 改訂による変更>

当初予定していた 2012 年 1 月から 2014 年 12 月までの 3 年間の登録期間に登録された症例は 425 名（2014 年 10 月現在）と予定の 53%であった。しかしながら、登録期間を 2 年延長することにより予定登録症例を達成できるものと判断される。なお、コントロール群の治療成績ならびに期待ハザード比に関する予想は試験計画時から変更はなく、予定イベント数や予定登録数についても変更はない。

12.1.3. 試験結果の判断規準

主たる解析では「試験治療群と標準治療群の全生存期間が等しい」という帰無仮説の検定をログランク検定によって行う。有意水準は片側 5%とする。主たる解析の解析対象集団は全適格例とする。なお、試験治療群が標準治療群に劣っているときに統計的に有意かどうかは関心事ではないため、検定は片側検定とする。ログランク検定によって帰無仮説が棄却されれば、本試験の対象集団にはペメトレキセド+シスプラチンを施行するべきであると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療としてペメトレキセド+シスプラチンは推奨しない。

12.1.4. 中間解析と試験の早期中止

本試験では、試験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 回の有効性

の中間解析を 12.2.4. 節に定めた通りにおこなう。

12.2. 解析計画

統計解析の詳細は、別途作成する解析計画書にて定める。方針は以下の通りである。

12.2.1. 主たる解析

全適格例を対象として、試験治療群が、標準治療群に対して全生存期間で有意に上回ること（優越性）を検証する。ログランク検定を、有意水準片側 5% で実施する。結果の解釈は 12.1.3 節に記載した通りとする。参考までに、施設以外の割付調整因子を層とする層別ログランク検定や、全登録例と対象とした解析も実施する。全生存曲線を Kaplan-Meier 法により治療群ごとに推定する。全生存期間中央値や年次全生存割合、及びそれらの両側 90%、95% 信頼区間を治療群ごとに推定する。また、治療群間の差の推定値として Cox 回帰を用いて、ハザード比とその両側 90%、95% 信頼区間をもとめる。

12.2.2. 副次解析

詳細は解析計画書に定めるが、以下の副次エンドポイントに対する解析を行う。

1) 無病生存期間

全適格例を対象として、無病生存曲線を Kaplan-Meier 法により治療群ごとに推定する。無病生存期間中央値や年次無再発生存割合、及びそれらの両側 90%、95% 信頼区間を治療群ごとに推定する。参考までに、ログランク検定を用いて群間比較を行う。また、治療群間の差の推定値として Cox 回帰を用いて、ハザード比とその両側 90%、95% 信頼区間をもとめる。

2) 治療完遂割合

全適格例を対象として、治療群別の治療完遂割合を算出する。2 群の治療完遂割合の差の区間推定を、二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

3) 有害事象発生割合

全治療例を対象とする。有害事象別・グレード別に、最悪グレードの頻度を治療群ごとに集計する。必要に応じて、2 群の発生割合の差の区間推定を、二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。

12.2.3. 主たる解析及び副次解析の時期

所定の追跡期間（最終症例の登録から 5 年後）を終了し、最終調査によってデータを確定した後、すべてのエンドポイントに対する最終解析を行う。中間解析によって試験中止とならない限り、本試験では最終解析が主たる解析である。原則として、それ以外の時期に主要エンドポイント、副次エンドポイントの解析は行わない。最終解析結果はデータセンターと統計解析責任者により「最終解析レポート」としてまとめられ、研究代表者、研究事務局、効果・安全性評価委員会に提出される。

12.2.4. 中間解析

詳細は中間解析計画書にて定める。方針は以下の通りである。

1) 中間解析の目的と時期

登録終了時点、及び登録終了から 3 年目で、その時点までに集積されたデータを用いて、有効性に関する中間解析を実施する。これらはいずれも登録終了後の予定した期間の追跡を続けるかどうか

かを判断する目的で実施される。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追跡を中止し、すみやかに試験結果を公表する。

2) 中間解析の方法

有効性の中間解析は主要エンドポイントである全生存期間に関して、試験治療群の標準治療群に対する優越性に関する統計的有意性を調べる。試験全体の α エラーを名義水準（片側5%）に保つために、検定の多重性をLan & DeMetsの α 消費関数を用いて調整する。 α 消費関数にはHaybittle-Petoタイプ（最終解析以外の解析の名目有意水準は、標準化検定統計量 $Z > 3$ に対応した値とする）を用いる。ログランク検定のp値が α 消費関数で定められた有意水準を下回った場合に統計的有意に優越性が示されたと判断する。

一方、試験治療群が有意に優る見込みが少ない場合は早期の無効中止を検討する。具体的にはベイズ予測検出力10%以下を目安として、臨床的観点も加味しながら総合的に無効中止の可否を判断する。

副次エンドポイントに関しては、これを試験の早期中止に関する主たる判断規準としては用いないが、中間解析においても無病生存期間、治療完遂割合、有害事象発生割合についての解析を行う。データセンターと統計解析責任者は研究代表者・研究事務局と協力して、中間解析の時点までに中間解析計画書を作成する。中間解析の実施後、中間解析報告書を作成して、効果・安全性評価委員会に提出する。効果・安全性評価委員会は、中間解析報告書のほか、症例登録状況や新しい臨床試験成績の公表などを総合的に考慮して、試験中止や計画変更について研究代表者へ勧告を行う。

なお、登録途中の中間解析は、早期中止を判断するに足るイベント数が得られていないことが予想されるため、実施しない。

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及び「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年7月31日全部改正）に従って本試験を実施する。

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) 医療機関の諮問機関である倫理審査委員会（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) 医療機関の諮問機関である倫理審査委員会（IRB：Institutional Review Board）で審査された結果を基に、当該委員会から、申請した研究者宛に発行された承認文書が得られた場合
 - ① 本試験が臨床試験であること
臨床試験（Clinical trial）と一般診療（Clinical practice）との違い
 - ② 病名、病期、推測される予後に関する説明
 - ③ 本試験のデザイン及び根拠（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、投与方法、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
治癒率の上昇、延命効果など
 - 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、及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、ペメトレキセドに関する費用を除いて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。
ペメトレキセドに関しては、薬剤費は無償提供されるが、溶液及び調剤費は自費診療となることの説明。
 - ⑧ 代替治療法
現在の一般的治療法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

⑫ 人権保護

氏名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること

⑬ データの二次利用

個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する（メタアナリシスなど）可能性があること

⑭ 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、医療機関の研究責任者、試験の研究代表者（または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明

⑮ 医薬品を保険適用外で使用する場合は、その内容と負担に関することの説明

13.2.2. 同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付の記載があることを確認する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテに保管する。

13.3. 個人情報の保護と患者識別

個人情報及び診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱う。万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。

13.3.1. 本試験グループが従うポリシー、法令、規範

以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。

- ・個人情報の保護に関する法律（平成15年5月30日法律第57号、最終改正：平成15年7月16日法律第119号）
- ・ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）
- ・臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月30日全部改正）

13.3.2. 個人情報の利用目的と利用する項目、及び利用方法

治療実施に際して生じる被験者データ（原資料）の管理は、それぞれの医療機関において通常診療と同様の医療情報管理の下で行われる。

試験責任医師または試験分担医師は、症例登録票や症例報告書などを当該医療機関外に提供する際には、被験者ごとに割り当てられる施設内連結可能匿名化のための被験者識別コードを個人識別情報として用いる。症例登録票や症例報告書などの書類には医療機関外部の人間が被験者を特定できる情報（氏名、住所、電話番号など）は記載しない。ただし、データセンターが医療機関へ照会する際の

患者の同定や照会のために、下記の項目はデータセンターに提供される： 生年月日、イニシャル、病理検体番号（必要時）

患者氏名などの被験者を特定できる個人情報が医療機関からデータセンターへ誤って知らされた場合には、データセンターは記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

13.3.3. データの二次利用について

本試験で得られたデータについては、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用（メタアナリシスなど）することがあり得る。また、附随研究についても、プロトコルを作成した上で本試験のデータを利用することがあり得る。

13.3.4. 安全管理責任体制

個人情報の利用に当たっては情報流出のリスクを最小化すべく各種安全管理対策を講じる。

13.3.5. 患者情報の開示などに対する対応

患者本人よりプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の医療機関の研究者（施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医）とする。

13.4. プロトコルの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本プロトコルを遵守する。

13.5. 健康被害への補償について

本試験への参加により発生する医療費は、健康保険制度の範囲でまかなわれる。また、本試験への参加により被験者に何らかの健康被害が生じた場合には、適切な治療を行う。本試験では、医療費・医療手当などの金銭的な補償は行わない。

13.6. 医療機関の倫理審査委員会の承認

13.6.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本プロトコル及び患者への説明文書が、各医療機関の承認を得なければならない。

承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーを試験運営事務局（ファルマバレーセンター）へ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーは試験運営事務局（ファルマバレーセンター）が保管する。また本試験において薬剤を無償提供する日本イーライリリー株式会社にもこれらの文書のコピーを提供する。

なお、患者への説明文書は、臨床試験についての諸要件から逸脱しない範囲において医療機関毎に改変を加えたものを当該医療機関の承認を得て用いることができるが、プロトコルについては医療機関毎の内容変更は許容されない。全医療機関共通のプロトコルを用いる。医療機関からプロトコル本文の修正依頼があった場合は、施設コーディネーターは研究事務局に相談すること。

13.6.2. 各医療機関の承認の年次更新

本研究実施計画書及び患者への説明文書の各医療機関の審査承認の年次更新の有無は各参加医療機関の規定に従う。

13.7. 第3項先進医療（高度医療）としての承認

本試験は、平成24年7月31日付け医政発0731第2号厚生労働省医政局長通知「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」（以下、先進医療通知）に基づいて、ペメトレキセドの非扁平上皮肺癌術後療法における有効性及び安全性を検討するために、第3項先進医療（高度医療）として実施する試験である。

本試験に参加する医療機関は、先進医療通知に基づいて、先進医療の実施について厚生労働省より許可を受けなければならない。

13.8. プロトコールの内容変更について

13.8.1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行（activation）に先だって、効果・安全性評価委員会に承認を得なければならない。プロトコール作成委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

1) 改正（Amendment）

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の主要エンドポイントに関連するプロトコールの部分的変更。効果・安全性評価委員会及び各医療機関の承認を要する。効果・安全性評価委員会への申請前に研究代表者の承認が必要である。

2) 改訂（Revision）

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要エンドポイントにも関連しないプロトコールの変更。効果・安全性評価委員長の承認を要する。効果・安全性評価委員長への申請前に研究代表者の承認が必要である。医療機関の承認については各医療機関の取り決めに従う。

3) メモランダム/覚え書き（Memorandum）

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明をさす。書式は問わない。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

13.8.2. プロトコール改正/改訂時の医療機関の承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本プロトコールまたは患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正されたプロトコール及び説明文書は各医療機関で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各医療機関の承認を要するか否かは各医療機関の取り決めに従う。

改正に対する承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーを試験運営事務局（ファルマバレーセンター）へ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管し、コピーは試験運営事務局（ファルマバレーセンター）が保管する。

13.8.3. 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など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、CRFの修正を行う。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。