

7.2.2. 試験治療群(B群:FLTAX療法)において予期される有害反応

以下に、本試験の適格規準と同等の適格規準で行われた「高度腹水または経口摂取不能な腹膜転移胃癌に対するフルオロウラシル/ロイコポリン+パクリタキセル併用療法(FLTAX療法)の安全性確認試験—多施設共同試験」における、推奨用量レベルでの初回治療を受けた18人で観察された有害事象のデータを示す。

表 7.2.2. FLTAX療法の安全性確認試験推奨用量レベルでの初回治療例における有害事象発生頻度 (CTCAE v3.0による)

	FLTAX 安全性試験	
	推奨用量・初回治療 N=18	
	all Grade	Grade3/4
白血球減少	67%	6%
好中球減少	39%	6%
貧血	94%	6%
血小板減少	6%	0%
発熱性好中球減少	0%	0%
全身倦怠感	78%	0%
食欲不振	72%	11%
下痢	33%	0%
AST	17%	0%
ALT	11%	0%
ビリルビン	11%	0%
クレアチニン	22%	0%
低Na血症	39%	11%
悪心	50%	0%
粘膜炎	17%	0%
感染	11%	0%
治療関連死亡	0%	

7.3. 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、下痢、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、胆管閉塞、嘔吐、低ナトリウム血症、尿路閉塞、腎不全、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増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加

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(AST)増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)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増加

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

7.4. 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 v4.0 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。

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、CTCAE v4.0 の中で、Grade に具体的な処置が記載されている有害事象については、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. 登録前に行う検査(登録前であれば時期を問わない)

- 1) HCV 抗体、HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体

8.1.2. 登録前 28 日以内に行う検査

- 1) 腫瘍マーカー: CEA、CA19-9、CA125、CA72-4
- 2) 胸部造影*1CT(スライス厚 10 mm 以下)
- 3) 上腹部・骨盤造影*1CT(スライス厚 10 mm 以下)
(*1 造影剤アレルギーがある場合は単純 CT でも可)
- 4) 上部消化管内視鏡検査*2(病理組織学的検査)
(*2 再発の場合は不要)
- 5) 胸部 X-P(正面): 肺野条件
- 6) 安静時 12 誘導心電図

8.1.3. 登録前 14 日以内に行う検査

- 1) 全身状態: PS(ECOG)
- 2) 身長、体重
- 3) 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
- 4) 血液生化学: アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、CRP、血糖

8.2. 評価期間の定義

本試験では、いずれの治療群も原病の増悪までプロトコル治療を継続するため、原病の増悪もしくは他の理由による治療中止までがプロトコル治療期間となる。そのため、プロトコル治療期間および中止後の全期間を以下の 2 つに分類し(観察期間、患者追跡期間)、それぞれの評価項目および評価方法を規定した。

1) 観察期間

A 群: 5-FU/I-LV 療法: 3 コース終了まで(4 コース開始前日)まで。

B 群: FLTAX 療法: 6 コース終了まで(7 コース開始前日)まで。

いずれの群においても、観察期間終了前にプロトコル治療が中止された場合はプロトコル治療中止日までを観察期間とする。

2) 患者追跡期間

観察期間終了から死亡もしくは本試験の最終追跡までの期間。

患者追跡期間は以下の 2 つの期間を含む(通常の「追跡期間」と区別するため「患者追跡期間」という表現を用いた)。

- 1) 観察期間終了後からプロトコル治療中止まで
- 2) プロトコル治療中止後から死亡日もしくは本試験の最終追跡まで

8.3. 治療期間中の検査と評価

8.3.1. プロトコル治療中の安全性評価項目(CTCAE v4.0 日本語訳で記載)

プロトコル治療中は 1 週間に 1 回以上(ただし休薬にあたる週は不要)、プロトコル治療中止後 30 日以内は 2 週間に 1 回以上、下記の項目を評価する。なお、観察期間中は有害事象を全て(プロトコル治療との因果関係を問わない)報告すること。また、患者追跡期間のうち、プロトコル治療中も観察期間と同じ評価を行うが、観察期間中にはみられなかった有害事象と、観察期間中にみられた有害事象のうち観察期間よりも高い Grade のもののうちプロトコル治療と因果関係がある(possible 以上)項目のみ追跡調査用紙に記載する。

- 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、ALP、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、血糖
- iii) 自覚症状(CTCAEv4.0 Term 日本語訳)

- ・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: 下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎、便秘、腸炎
 - ・呼吸器、胸郭および縦隔障害: 肺臓炎
 - ・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、蕁麻疹
 - ・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: 気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、尿路感染
 - ・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」

8.3.2. 必要に応じて評価する安全性評価項目

- 1) 呼吸困難が認められた場合
 - ・ SpO₂
 - ・ 動脈血液ガス: PaO₂、PaCO₂
 - ・ 胸部 X 線
- 2) 不整脈が認められた場合
 - ・ 安静時 12 誘導心電図

8.3.3. 有効性評価項目

プロトコール治療中は 8 週毎に以下の検査を行う。ただし腫瘍マーカーは、治療開始後 4 週の時点も検査を行う。

効果判定にあたってはスライス厚、造影の有無などベースライン評価と同じ検査条件で評価する。ただし、途中で造影剤アレルギーを認め、同じモダリティでの検査を継続することができない場合に限り、単純撮影、及び異なるモダリティによる造影検査(造影 CT 検査→造影 MRI 検査など)を許容する。

- 1) 胸部造影 CT
- 2) 上腹部・骨盤造影 CT
- 3) 腫瘍マーカー: CEA、CA19-9、CA125、CA72-4

8.3.4. 経口摂取に関する項目

登録時に経口摂取不能であった場合には、プロトコール治療期間中に経口摂取可能となったかどうかの評価を行う。「経口摂取改善の判定(11.1.1.)」のため、7 日間以上連続して経口摂取可能な日の有無を CRF に記入する。経口摂取可能、経口摂取不能は以下のとおりに定義する。

経口摂取可能: 点滴による栄養または水分補給が不要と判断される状態。ただし、以下の 1)~4)に該当する理由のみで点滴を受けている場合は、経口摂取可能とする。

- 1) 原病に伴う症状緩和(麻薬、制吐剤などの投与)のため
- 2) 有害事象による一時的な経口摂取不能のため
- 3) 有害事象(悪心、嘔吐、下痢、発熱など)の治療のため
- 4) 抗がん剤投与のため

経口摂取不能: 原病による食物摂取不良に対し、栄養または水分補給目的の輸液が必要と判断され、実際に輸液が行われている場合。

8.3.5. 腹水排液に関する項目

登録に用いた CT の検査日の 28 日前からプロトコール治療中止までの間に、腹水穿刺による排液もしくは KM-CART を行った場合は、CRF にその日付を記載する。

8.3.6. QOL 調査

登録後治療開始前、治療開始後 3 か月、6 か月、9 か月、12 か月時点の QOL 評価を行う。QOL 評価は EQ-5D を用いて行い、調査票は QOL 研究事務局へ送付する。

8.4. プロトコール治療中止後の検査と評価項目

8.4.1. プロトコール治療中止後に評価する有効性評価項目

- 1) プロトコール治療中止日、もしくはそれより 1 週間前(中止日と同曜日は可)までの間に、8.3.1. 及び 8.3.3 に定める評価、検査を行っていない場合は、プロトコール治療中止日から 1 週間以内(中止日と同曜日は可)に 8.3.1.および 8.3.3.の評価、検査を行う。
- 2) 無効中止以外の理由でプロトコール治療中止となった場合は、プロトコール治療中止後、増悪もしくは死亡が確認されるまで 8 週に 1 回以上の頻度で以下の検査を行う。
 - ① 胸部造影 CT
 - ② 上腹部・骨盤造影 CT
 - ③ 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9、CA125、CA72-4
- 3) プロトコール治療中止となった場合、以下の項目を評価し、プロトコール治療中止時報告用紙に記載する。
 - ① プロトコール治療中止時の PS
 - ② プロトコール治療中止時の転移臓器個数
 - ③ 腹水に対する治療効果(登録時 CT で腹水を認めた場合)
 - ④ 経口摂取可能日(登録時経口摂取不能の場合)

8.4.2. 後治療に関する情報

プロトコール治療中止後に行う後治療に関して、以下の項目を追跡調査用紙に記載する。

- 1) 後治療の有無
- 2) 後治療の使用薬剤(後治療を行った場合)
- 3) プロトコール治療中止後最初の後治療開始日(後治療を行った場合)

8.5. スタディカレンダー A 群

	登録前		プロトコール治療中					プロトコール治療中止後
			1コース		2~3コース		4コース~	
	28日以内	14日以内	4週目	コース中	コース開始前	コース中	コース中	
全身状態								
理学所見	○			●	○	●	●	
身長		○						
体重		○						
PS		○						
臨床検査								
末梢血算		○		●	○	●	●	
血液生化学		○		●	○	●	●	
CEA、CA19-9、CA125、CA72-4	○		○	◎		◎		◎
HCV抗体、HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体	○ ^前							
放射線検査								
上腹部・骨盤造影CT	○			◎		◎		◎
胸部造影CT	○			◎		◎		◎
胸部X-P	○							
上部消化管内視鏡	○							
12誘導心電図	○							
毒性評価								
自覚症状チェック				●	○	●	●	
他覚症状チェック				●	○	●	●	
記録用紙提出								
登録適格性確認票		登録後 2日以内						
治療前報告用紙		登録後 2週以内						
経過記録用紙				□		□	□	
腹水治療効果報告用紙							□	
治療中止/ 観察期間終了報告用紙								□
プロトコール治療中止時 報告用紙								□
追跡調査用紙※1								□ 2回/年
QOL調査※2								

○:実施、○^前:登録までに、●:1週間に1回以上実施、◎:8週間ごとに実施

□:提出

※1 追跡調査用紙は本試験の登録終了後1年まで送付されるので、個々の患者の登録後1年以降も締め切り日に従って提出する。

※2 QOL調査は、登録後治療開始前、治療開始後3か月、6か月、9か月、12か月時点に行う。

B 群

	登録前		プロトコール治療中					プロトコール治療中止後
			1コース		2~6コース		7コース~	
	28日以内	14日以内	4週目	コース中	コース開始前	コース中	コース中	
全身状態								
理学所見	○			●	○	●	●	
身長		○						
体重		○						
PS		○						
臨床検査								
末梢血算		○		●	○	●	●	
血液生化学		○		●	○	●	●	
CEA、CA19-9、CA125、CA72-4	○		○	◎		◎		◎
HCV抗体、HBs抗原、HBc抗体、HBs抗体	○ ^前							
放射線検査								
上腹部・骨盤造影CT	○			◎		◎		◎
胸部造影CT	○			◎		◎		◎
胸部X-P	○							
上部消化管内視鏡	○							
12誘導心電図	○							
毒性評価								
自覚症状チェック				●	○	●	●	
他覚症状チェック				●	○	●	●	
記録用紙提出								
登録適格性確認票		登録後2日以内						
治療前報告用紙		登録後2週以内						
経過記録用紙				□		□	□	
腹水治療効果報告用紙							□	
治療中止/観察期間終了報告用紙								□
プロトコール治療中止時報告用紙								□
追跡調査用紙※1								□ 2回/年
QOL調査※2								

○:実施、○^前:登録までに、●:1週間に1回以上実施、◎:8週間ごとに実施

□:提出

※1 追跡調査用紙は本試験の登録終了後1年まで送付されるので、個々の患者の登録後1年以降も締め切り日に従って提出する。

※2 QOL調査は、登録後治療開始前、治療開始後3か月、6か月、9か月、12か月時点に行う。

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、手渡しのいずれか)。
- 2) 治療前報告(青) — 登録後2週間以内
 - 2)-1 背景因子
 - 2)-2 腫瘍評価
- 3) 経過記録 — A群:1コースごと/B群:2コースごと/プロトコール治療中止後2週間以内
 - 3)-1 治療(黄)
 - 3)-2 検査(黄)
 - 3)-3 有害事象(黄)
- 4) 腹水治療効果報告(緑) — A群:1コースごと/B群:2コースごと/プロトコール治療中止後2週間以内
- 5) 治療中止/観察期間終了報告(赤) — プロトコール治療中止/観察期間終了後2週間以内
- 6) プロトコール治療中止時報告 — プロトコール治療中止/観察期間終了後2週間以内
- 7) 追跡調査(白) — 追跡調査用紙に記載された期限内

【JCOG】

- ・「1)登録適格性確認票」は、試験開始前にあらかじめプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>)からもダウンロードして入手することができる。
- ・「2)治療前報告～5)腫瘍縮小効果報告」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。
- ・「7)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。

【WJOG】

- ・電子的に症例報告書を作成するシステム(EDC)を使用し、症例報告書を電子的に記録する。システムの詳細を以下の表に記す。
- ・追跡調査は年2回定期的に行う。

システム名	E-DMS Online
システム開発会社	イトライアル株式会社
入力方法	Web 経由データ入力
入力端末	参加施設の personal computer
対応ブラウザ	推奨: Windows Internet Explorer:バージョン 6.0 以上
入力者識別方法	ID およびパスワード
データの暗号化形式	SSL 暗号化通信
サーバー保護形式	Fire wall

9.1.2. CRFの送付方法

【JCOG】

- ・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。

【WJOG】

- 施設代表医師および試験担当医師等は、試験実施計画書の規定に従い症例報告書として EDC に登録症例の情報を入力し送信する。
- 方法の詳細は別途手引きに記載する。

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 参加施設】

「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。

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、予期されない重篤な有害事象の医療機関の長から厚生労働大臣等への報告、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適切に行うこと。

【WJOG 参加施設】

「WJOG 有害事象報告規程」に従い、発生した報告義務のある有害事象を WJOG データセンターに報告する。報告書式は、WJOG データセンターに請求すること。なお、WJOG 会員は WJOG ホームページから入手できる。

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、予期されない重篤な有害事象の医療機関の長から厚生労働大臣等への報告、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適切に行うこと。

10.1. 報告義務のある有害事象

JCOG 参加施設に報告義務のある有害事象を 10.1.1 および 10.1.2 に、WJOG 参加施設に報告義務のある有害事象を 10.1.3 に示す。報告義務のある有害事象は両グループとも ICH(日米 EU 医薬品規制調和国際会議)E2A ガイドラインを元にして規定されており、入院と入院期間の延長に報告義務を課すか否かを除いて、両グループで本質的な相違はなく、表記上の違いにより並列して記述する。

骨髓異形成症候群(MDS: Myelodysplastic syndrome)、二次がん等は有害事象報告の対象とせず、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。

10.1.1. JCOG 参加施設に要求される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. JCOG 参加施設に要求される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。

10.1.3. WJOG 参加施設に要求される報告義務のある有害事象

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
4. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 先天異常・先天性欠損を来すもの
6. その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応

重篤な有害事象個々の注意

1. 死亡
登録日以降、報告対象期間内に発生した死亡を報告する。
2. 生命を脅かすもの
ここでいう「生命を脅かすもの」とは、その事象により患者が死の危険にさらされている場合を指し、「仮にもっと重度であれば死に至ったかもしれない」という意味ではない。WJOG 臨床試験で通常用いる NCI-CTCAE では、Ver.3.0 および Ver.4.0 とともに、Grade 4 に相当するものである。
ただし、血算(CBC)を含むいくつかの臨床検査値は、Grade 4 であってもそのみで「生命を脅かす」とは定義されていない。状況の総合的な判断が必要である。
3. 治療のための入院または入院期間の延長
検査のための入院、観察のみの入院(念のための輸液程度の処置を含む)および外来で施行可能な処置等の目的で診療都合による入院・期間延長は報告を要しない。
4. 永続的または顕著な障害・機能不全
NCI-CTCAE で、Ver.3.0 および Ver.4.0 とともに、Grade 4 に相当する事象
5. 先天異常・先天性欠損を来すもの
本事象は、発生するとすれば、報告対象期間を超えていることが予想される。慎重に対応すること。
6. その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応
直ちに生命を脅かすわけではないあるいは死亡には至らないとしても患者を危機にさらすおそれがあったり、または 1.～5.に挙げられているような結果に至らないよう処置を必要とするような「重要な医学的事象」は重篤であると判断し、報告しなければならない。

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

JCOG の施設研究責任者は 10.2.1 および 10.2.2 に従う。WJOG の施設研究責任者は 10.2.3 に従う。

10.2.1. JCOG 参加施設: 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、研究事務局へ電子メール、FAX、電話のいずれかにて連絡する。

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電子メール、FAX、郵送、手渡しのいずれかにて送付する。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。送付に際しては患者氏名やカルテ番号等の個人識別情報が含まれないよう留意する(以下同様)。

10.2.2. JCOG 参加施設: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. WJOG 施設研究責任者の責務

10.1.3 に規定する 1.~6.の有害事象が発生した場合、直ちに WJOG データセンターに報告しなければならない。未知、既知を問わない。また、因果関係を問わない。すべての報告について、7 日以上の遅延は許容されない。

プロトコル治療開始日を起点としプロトコル治療終了日を day 0 とした場合から day 30 までの期間、もしくはプロトコル治療観察期間終了日までの期間のうち、いずれか長い期間に発生した有害事象を対象とする。

ただし、死亡の場合は登録日から治療開始までの期間も報告対象期間とする。また、重篤な有害事象報告対象期間外であっても、治療との因果関係が疑われる事象については、報告しなければならない。

10.2.4. 医療機関の長に対する報告

JCOG 参加施設の場合、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。

WJOG 参加施設の場合、医療機関の長への報告は各施設の規定に従う。

10.2.5. 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 JCOG 研究事務局および WJOG データセンター長を通じて報告を受けた WJOG 研究事務局は、もう一方のグループの研究事務局および JCOG 研究代表者、WJOG 研究代表者、JCOG グループ代表者、WJOG 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(両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(電子メール・FAX・郵送・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

【JCOG 参加施設】

JCOG 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。

【WJOG 参加施設】

WJOG 施設から報告された有害事象は、すべて WJOG データセンター長が確認し、必要があると判断した場合、関係者による協議を行う。WJOG 効果安全性評価委員長は必要があると認めた場合、報告された事象に関して効果安全性評価委員会で、主として稟議により、試験続行の可否その他について検討し、WJOG 研究代表者、WJOG 研究事務局、WJOG データセンターに通知する。

また、JCOG 研究事務局を通じて報告のあった JCOG 参加施設における有害事象に対する JCOG 効果・安全性評価委員会での審査結果は、必要に応じて WJOG 効果・安全性評価委員会へ提出する。

10.3.3. 施設の研究者への通知

【JCOG】

JCOG 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。

【WJOG】

WJOG データセンターは審査・勧告内容を WJOG グループ参加全施設の施設研究責任者および JCOG 研究事務局に通知する。WJOG 研究事務局は必要に応じて勧告内容を JCOG 研究事務局、両研究代表者、両グループ代表者に周知し、以後の対応を協議する。

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、JCOG 研究事務局/研究代表者および WJOG 研究事務局/研究代表者は、それぞれの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。

10.3.5. 試験中止など重大な判断を要する場合の手順

試験の中止など重大な判断を要する場合は JCOG の研究事務局/研究代表者/グループ代表者および WJOG の研究事務局/研究代表者/グループ代表者で協議を行い、6 者合意のもとで最終判断を行う。

本試験は JCOG と WJOG が共同で行う 1 つの試験という位置づけであり、一方のグループで試験の中止が必要になった場合、もう一方のグループのみ試験を継続することは行わない。JCOG 効果・安全性評価委員会から中止勧告が出された場合、本試験そのものを中止するかどうかを前述の 6 者で協議して決定する。

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

【JCOG】

JCOG 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。

【WJOG】

WJOG 効果・安全性評価委員会は、「WJOG 有害事象報告取扱い規程」に従って報告内容を確認し、必要に応じて審査のうえ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 WJOG 研究代表者、WJOG 研究事務局および WJOG データセンターに文書で勧告する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

本試験では、腫瘍縮小効果判定は行わず、経口摂取改善、腹水に対する治療効果、増悪を以下の規準に従って判定する。

11.1.1. 経口摂取改善の判定

登録時「経口摂取不能」(3.10. 経口摂取不能の定義参照)と判定された全患者において、「経口摂取可能」な日が7日以上連続した場合、「経口摂取改善」と判定する。それ以外の場合は「経口摂取非改善」とする。

11.1.2. 腹水に対する治療効果の判定

腹水の評価は8週、16週、24週の時点で行う。

CTにより、腹水の程度を以下の4段階のいずれかに分類する。

なし	腹水を認めない
少量	骨盤腔に限局して存在する、もしくは上腹部に限局して存在する
中等量	軽度にも高度にも該当しない(例: 骨盤腔と肝表に腹水を認める)
高度	骨盤腔から臍を超えて上腹部まで連続して存在する

上記の腹水の程度により、8週毎に、腹水に対する治療効果を判定する。

腹水完全奏効(腹水CR)	腹水が指摘できなくなった場合
腹水部分奏効(腹水PR)	治療前の段階より1段階以上の減少を認める場合
腹水安定(腹水SD)	治療前の段階と変わらない場合
腹水増悪(腹水PD)	最良の段階より1段階以上の増加を認める場合
腹水評価不能(腹水NE)	治療開始以降に腹水処置を行った場合 検査が行われなかった場合

腹水 CR>腹水 PR>腹水 SD>腹水 PD>腹水 NE の順に「良好」とし、全コースを通じてもっとも良好な治療効果をもって最良効果とする。

11.1.3. 原病の増悪の判定

本試験における「増悪」は、検査所見、臨床所見に基づき総合的に判断するが、「治療の中止/変更を要する程の明らかな増悪」でなければならない。すなわち、治療前から有する、原病によると判断される自他覚症状が、同程度のみである場合には「増悪」とはしない。

以下を増悪の判定の目安とする。

腹膜転移の増悪

- 画像診断による、腹膜腫瘍、腸管壁肥厚、腸管狭窄の増悪
- 食物摂取不良、腹痛、悪心、嘔吐などの腸管閉塞症状の悪化
- 腹部膨隆および腹部膨満感の悪化
- 水腎症や、腹水増量による血管内脱水の進行による腎機能の悪化
- 「11.1.2. 腹水に対する治療効果の判定」の判定規準に従い、腹水 PD と判断された場合(ただし1段階の腹水 PD の場合は、症状・身体所見、臨床検査値をもとに総合的に原病の増悪の判定を行う)
- 腹膜転移以外の原因が否定的な黄疸の出現

骨転移の増悪

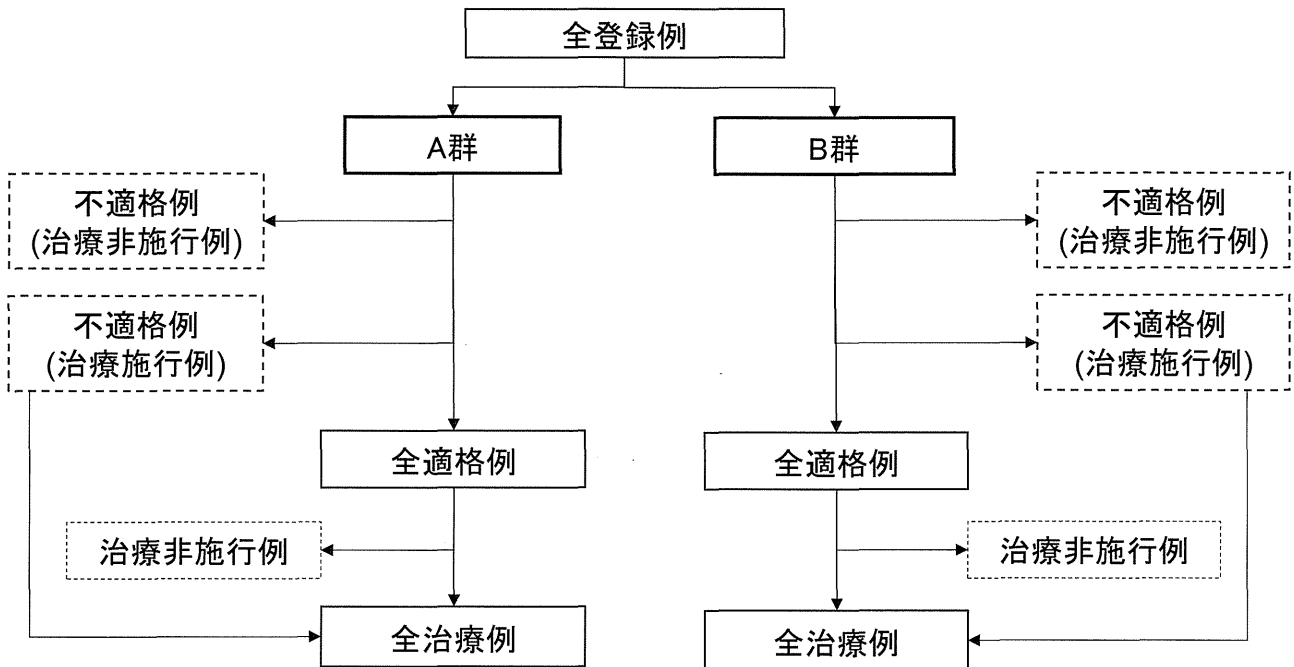
- 骨転移に伴う疼痛の増悪

その他の増悪

- 画像上の各種遠隔転移の出現または転移病変の増大
- 各種遠隔転移によると判断される疼痛の出現または悪化
- 原病によると判断される、PS の低下などの全身状態の悪化
- DIC、肺リンパ管症の出現または悪化

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。なお、以下の流れ図は解析対象集団を示したものである。



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り決定された「不適格例(事後不適格、登録時不適格、違反登録)」を除いた集団を「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。中央病理診断により適格ではないと判断されたのみでは不適格例とせず全適格例に含める。

11.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。

プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。また、不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセンターと協議の上決定する。

11.2.4. QOL 集計対象例

全登録例のうち、登録時 QOL 調査を行うことができた集団を QOL 集計対象例とする。

11.3. エンドポイントの定義

エンドポイント	イベント(いずれか早いもの)		打ち切り日
全生存期間 Overall survival (OS)	あらゆる死亡	-	最終生存確認日
無増悪生存期間 Progression-free survival (PFS)	あらゆる死亡	増悪/再発	臨床的に増悪がないことが確認された最終日
治療成功期間 Time to Treatment Failure (TTF)	あらゆる死亡	治療中止*	最終治療継続確認日

*1: プロトコル治療中の増悪/再発は、「治療中止」に含まれる

11.3.1. 全生存期間 (Overall survival)

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・ 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする(電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行っ

たことをカルテに記録すること)。

- ・ 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

11.3.2. 無増悪生存期間(PFS:Progression-free survival)

登録日を起算日とし、「11.1.3. 原病の増悪の判定」により増悪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。

- ・ 「増悪(progression)」は、画像診断に基づく PD(進行)と画像診断検査で確認できない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。画像診断にて増悪を疑うが確認はできず、後日の再検査で増悪と確認した場合には、画像診断による「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確認」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増悪と判断した場合は、臨床的判断日を優先して増悪とする。
- ・ 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする(画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- ・ 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・ 新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上新病変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。
- ・ 二次がん、異時性重複がん、異時性多発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増悪生存期間とする。

11.3.3. 治療成功期間(TTF:Time-to-treatment-failure)

登録日を起算日とする、プロトコール治療中止日までの期間。

- ・ プロトコール治療中止日は中止と判断した日とする。
- ・ プロトコール治療中の患者のうち観察期間中の場合は最新の診療日で、患者追跡期間中で増悪が確認されていない場合は増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認日)をもって打ち切りとする。
- ・ 二次がん、異時性重複がん、異時性多発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治療成功期間とする。

11.3.4. 無腹水処置生存期間

登録時「腹水あり」と判定された全登録例のうち、登録日を起算日とし、腹水穿刺もしくはKM-CARTの施行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。

- ・ 腹水穿刺やKM-CARTを行っていないプロトコール治療中の患者のうち観察期間中の場合は最新の診療日で、患者追跡期間中の場合は最終生存確認日をもって打ち切りとする。

11.3.5. 腹水奏効割合・腹水制御割合

全登録例のうち、登録時CTにて腹水を認めた患者を分母とし、登録に用いたCT検査日の28日前からプロトコール治療終了までの間に腹水穿刺、もしくはKM-CARTが1度も施行されていない患者で、かつ「11.1.2. 腹水に対する治療効果の判定」に従い最良効果が腹水CRもしくは腹水PRと判定された患者を分子とする割合を、腹水奏効割合として算出する。同様に最良効果が腹水CR、腹水PRもしくは腹水SDと判定された患者を分子とする割合を、腹水制御割合として算出する。

11.3.6. 8週間治療継続割合

全治療例のうち、治療開始より8週の時点(day 57)で、プロトコール治療を継続できている患者の割合。day 57より前にプロトコール治療中止となった患者は分母には含めるが、分子には含めない。

11.3.7. 経口摂取改善割合

登録時「経口摂取不能」(3.10. 経口摂取可能、経口摂取不能の定義参照)と判定された全登録例のうち、「経口摂取改善」(11.1.1. 経口摂取改善の判定参照)と判定された患者の割合。

11.3.8. 用量強度 (Dose intensity)

全治療例を対象とし、治療コンプライアンスを評価するために、薬剤毎の観察期間中の実投与 Dose intensity (D.I.) と Relative Dose Intensity (R.D.I.) を算出する。患者個人毎に算出した値に対し、群毎の要約統計量(最小値、第一四分位、中央値、第三四分位、最大値、平均値)を算出する。

- 実投与 D.I. (mg/m²/week) = 薬剤総投与量 / 体表面積 / 投与期間 (週)
- 体表面積: 登録時の身長、体重からデータセンターで算出したものを用いる。
- 投与期間 (週)
 - A群: (最終コース開始日 - 1コース開始日 + 56) ÷ 7
 - B群: (最終コース開始日 - 1コース開始日 + 28) ÷ 7
- R.D.I. (%) = 実投与 D.I. / 予定投与 D.I.
 - 予定投与 D.I.
 - A群:
 - 5-FU: 3,600 (mg/m²) ÷ 8 (週) = 450 (mg/m²/week)
 - B群:
 - 5-FU: 1,500 (mg/m²) ÷ 4 (週) = 375 (mg/m²/week)
 - PTX: 180 (mg/m²) ÷ 4 (週) = 45 (mg/m²/week)

11.3.9. 有害事象 (有害反応) 発生割合

全治療例を分母とし、下記の有害事象 (毒性) についてそれぞれ CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版による観察期間中の最悪の Grade の頻度を (群別に) 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、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、高カルシウム血症、低カルシウム血症、アルカリフォスファターゼ増加
- 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: 下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎症、便秘、腸炎
- 呼吸器、胸郭および縦隔障害: 肺臓炎
- 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、蕁麻疹
- 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: 気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、尿路感染

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 Grade 3 以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

11.3.10. 重篤な有害事象 (有害反応) 発生割合**1) Grade 4 の非血液毒性発生割合**

全治療例を分母として、11.5.9. の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される Grade 4 の非血液毒性* が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「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」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

2) 早期死亡割合

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

3) 治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)

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

11.3.11. QOL 非悪化割合

QOL 集計対象例を対象とし、治療開始後3か月、6か月、9か月、12か月時点でのQOL調査を以下の5項目に関して行う。得られたQOL調査票に基づき、QOL調査研究事務局でJapan value-setを用いてEQ-5D utility indexに換算する。各調査時点で、各患者におけるEQ-5D utility indexを、登録時のEQ-5D utility indexと比較する。QOL集計対象例のうち、EQ-5D utility indexが悪化していなかった患者の割合をQOL非悪化割合として各調査時点で算出する。解析方法については「12.4.3. QOLの解析」を参照。

<日本語版 EuroQol (EQ-5D)における5項目法の設問>

移動の程度	
1	歩き回るのに問題はない
2	歩き回るのにいづらか問題がある
3	ベッド(床)に寝たきりである
身の回りの管理	
1	身の回りの管理に問題はない
2	洗面や着替えを自分でするのにいづらか問題がある
3	洗面や着替えを自分でできない
ふだんの活動(例: 仕事、勉強、家事、家族・余暇活動)	
1	ふだんの活動を行うのに問題はない
2	ふだんの活動を行うのにいづらか問題がある
3	ふだんの活動を行うことができない
痛み／不快感	
1	痛みや不快感はない
2	中程度の痛みや不快感がある
3	ひどい痛みや不快感がある
不安／ふさぎ込み	
1	不安でもふさぎ込んでいない
2	中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
3	ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる

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相部分の2つの相で構成されるため、それぞれについて主たる解析と判断規準を示す。患者登録数が計100例に達した時点で、患者登録を一時停止し、第Ⅱ相部分の主たる解析と第Ⅲ相試験としての中間解析を併せて行う。

12.1.1. 第Ⅱ相部分

第Ⅱ相部分の主たる解析の目的は、①B群(FLTAX療法)が十分な安全性と実施可能性を有するかどうかを評価すること、②A群(5-FU/I-LV療法)およびB群がBSCに優る有効性を有するかどうかを評価すること、③第Ⅲ相試験に進むための条件が満たされているかどうかを①と②に基づいて判断すること、の3つである。

目的の①に対応する解析として、B群の全治療例を対象として、第Ⅱ相部分の1つ目の primary endpoint である8週間治療継続割合を求め、「真の8週間治療継続割合が閾値(30%)以下である」という帰無仮説(H0)について二項検定を行う。有意水準は片側5%とする。帰無仮説を棄却できれば、FLTAX療法は第Ⅲ相試験の試験治療として安全性と実施可能性があると判断する。対立仮説(HA)は「真の8週間治療継続割合が期待値(50%)以上である」とする。区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。

目的の②に対応する解析として、全適格例を対象として、第Ⅱ相部分の2つ目の primary endpoint である各群の第Ⅱ相部分の生存期間中央値をKaplan-Meier法にてそれぞれ求め、90%信頼区間をBrookmeyer and Crowleyの方法(生存関数の変換には二重対数変換を用いる)により算出し、「真の生存期間中央値が閾値(3か月)以下である」という帰無仮説(H0)についての検定をそれぞれの群で行う。有意水準は片側5%とする。両群ともに帰無仮説を棄却できれば、5-FU/I-LV療法、FLTAX療法ともに第Ⅲ相部分に進むに足る有効性があると判断する。対立仮説(HA)は「真の生存期間中央値が期待値(6か月)以上である」とする。

目的の③に関しては、以下の方針で判断を下す。目的①、②がともに達成された場合、第Ⅲ相試験に進むための条件が満たされたと判断する。この場合、第Ⅱ相部分の主たる解析と同時に実施する第Ⅲ相試験の中間解析の結果を踏まえ、試験の継続の可否を判断することとなるが、第Ⅲ相試験の中間解析の方法および判断規準は「12.3.2 中間解析の方法」に記載する。目的①、②で、どちらか一方の群のみ目的が達成された場合は、その治療を標準治療と判断し、第Ⅲ相部分に進まずに試験を中止する。目的①、②で、どちらの群も目的を達成できない場合BSCを標準治療と判断し、第Ⅲ相部分に進まずに試験を中止する。

12.1.2. 第Ⅲ相部分

本試験では第Ⅲ相部分の主たる解析が最終解析となる。

第Ⅲ相部分での主たる解析の目的は、標準治療群であるA群(5-FU/I-LV療法)に対し、試験治療群であるB群(FLTAX療法)が、primary endpoint である全生存期間において有意に上回るかどうかを検証することである。主たる解析における両群の全生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子(PS[0,1/2]、高度腹水・経口摂取不能[1因子のみ/2因子あり])を用いた層別ログランク検定により行う。ただし、各層の被験者数・イベント数が少ない場合など、2つの因子を用いて適切に層別ログランク検定が行えないと判断される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較の情報がないもとの作成する解析計画書内で割付調整因子の扱いを定める。感度解析として、全適格例を対象とした解析も行う。

試験治療群が標準治療群に劣っている時は統計的に有意かどうかは関心事ではない(有意か否かによって「標準治療である5-FU/I-LV療法が引き続き有用な治療法である」という結論は変わらない)ため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側5%とする。試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療であるFLTAX療法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は、標準治療である5-FU/I-LV療法が引き続き有用な治療法であると結論する。主たる解析は有意水準片側5%に対応する信頼区間を算出し、その他の解析は記述目的として両側95%信頼区間を算出する。

累積生存曲線、生存期間中央値、年次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。また、治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別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調整したCox回帰を行う。

主たる解析以外の時期には、中間解析等の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のぞき、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

主たる解析結果は JCOG データセンターが「主たる解析レポート」としてまとめ、JCOG データセンター長、WJOG データセンター長の承認を得て、JCOG・WJOG 研究事務局、JCOG・WJOG 研究代表者、JCOG 胃がんグループ代表者、WJOG 消化器グループ代表者、JCOG 胃がんグループ事務局、JCOG・WJOG 効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者、WJOG (常任) 理事会に提出する。

JCOG・WJOG の研究代表者/研究事務局は主たる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」を作成し、JCOG 胃がんグループ代表者、WJOG 消化器グループ代表者および JCOG データセンター長、WJOG データセンター長の承認を得て、JCOG 効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者、WJOG (常任) 理事会に提出する。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

12.2.1. 第Ⅱ相部分

目的①(12.1.1.参照)の解析に必要な解析対象数は、「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、8 週間治療継続割合の閾値を 30%、期待値を 50%、有意水準片側 5%、検出力 80%とすると、二項分布に基づく正確な方法により 43 例となる。

仮に全治療例が 43 例だった場合、閾値 30%を棄却できるのは 19 例以上の治療継続例が確認されたときである。「2.4.4.患者登録見込み」より年間登録数は約 100 例と見込まれるため、第Ⅱ相部分の予定登録期間は 1 年とする。

目的②(12.1.1.参照)の解析に必要な適格例数は「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、生存期間中央値の閾値を 3 か月、期待値を 6 か月、有意水準片側 5%、検出力 90%とすると、Brookmeyer-Crowley の方法により 1 群 46 例となる。

したがって、目的①、目的②の解析に必要な予定登録数は、若干の不適合例や追跡不能例等を見込んで 1 群 50 例、両群合計 100 例とする。

12.2.2. 第Ⅲ相部分

「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、A 群の生存期間中央値を 6 か月と仮定し、B 群のそれが 2 か月上回る(ハザード比=0.75)かどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、登録 3.5 年、追跡 1 年、有意水準片側 5%、検出力 80%として、Schoenfeld & Richter の方法^[46]を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 162 例、両群計 324 例(必要イベント数 298)が必要となる。

生存期間中央値(月) A群 vs. B群	検出力		
	75%	80%	85%
5.5 vs. 7.5	240 (223)	276 (257)	320 (299)
6.0 vs. 8.0	282 (260)	324 (298)	376 (347)
6.5 vs. 8.5	328 (299)	376 (343)	438 (399)

括弧内は 2 群を合わせた期待イベント数

したがって、若干の追跡不能例などを見込んで、下記のように設定した。

予定登録数:各群 165 例、両群計 330 例

登録期間:3.5 年、追跡期間:登録終了後 1 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。

また、定期モニタリングにより、想定よりも予後が明らかによい場合や患者登録が順調な場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際は、検出力を高くすることの検討のみならず臨床的に意味のある差についても再検討し、第Ⅲ相部分における中間解析の実施前に盲検下で再設計を行う。

12.3. 中間解析と試験の早期中止

12.3.1. 中間解析の目的と時期

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で 1 回の中間解析を行う。本試