

Japan Clinical Oncology Group

ポリシー No. 25

タイトル：主たる解析・最終解析と総括報告書

適用範囲：

効果・安全性評価委員会、研究代表者グループ、JCOG データセンター・運営事務局

主たる解析・最終解析と総括報告書

Primary Analysis / Final Analysis / Clinical Summary Report

1. 目的

試験終了時の最終解析結果および主たる解析結果の報告と審査の手順、および責任の所在について規定する。

なお、本ポリシーは 2011 年 6 月 1 日以降に主たる解析レポートもしくは最終解析レポートが提出された試験に適用する。

2. 主たる解析 Primary Analysis

2.1. 主たる解析 Primary Analysis

- 1) 試験の主目的を達成するための primary endpoint の解析を「主たる解析 primary analysis」とする。
- 2) 全生存期間や無再発生存期間等の time-to-event endpoint が primary endpoint である第Ⅲ相試験では、primary endpoint について十分な情報が得られた最終解析が主たる解析となる（登録期間 3 年、追跡期間 5 年の計画の場合、登録終了 5 年後に行われる最終解析が主たる解析）。中間解析によって中止となった場合は、中止が決定された中間解析が結果的に主たる解析となる。
- 3) 奏効割合や完全奏効割合（CR 割合）が primary endpoint である第Ⅱ相試験では、登録終了後、全登録例の治療が終了して確定した腫瘍縮小効果等のデータに基づいて行われる primary endpoint の解析が主たる解析となる。この場合、主たる解析の後、追跡期間終了時（例：secondary endpoint である全生存期間を評価するための数年間の追跡期間終了時）に行われる解析が最終解析となり、主たる解析と最終解析は異なることになる。

2.2. 試験中止と主たる解析

予定した中間解析の結果、試験中止（有効中止、無効中止、安全性など有効性以外の理由による中止のいずれも含む）となった場合は、当該の「中間解析レポート」の結果が、結果的に当該試験の主たる結果に相当することになる。しかし、中間解析レポートは試験実施中に作成されるため、中間解析レポートにはデータの欠損や問い合わせ中の不完全データが含まれることが多く、中間解析レポートの内容をそのまま学会や論文で公表することは適切ではない。そのため JCOG データセンターは、中間解析レポートに掲載した解析結果に加えて、試験中止後に安全性データなど他のエンドポイントについても解析を行い、それらの結果をあわせて記載した、公表用の「主たる解析レポート」を作成することとする。なお、主たる解析レポートとは別に「中間解析追補レポート」が発行される場合があるが、これは中間解析レポートの内容について補足、訂正を行ったものである。

安全性などの理由により、予定された中間解析の時期以外に試験中止となった場合にも、JCOG データセンターはその時点で解析可能なエンドポイントについての解析結果を記載した「主たる解析レポート」を作成する。

2.3. 主たる解析レポート **Primary Analysis Report**

「主たる解析」が最終解析とは異なる場合、「主たる解析」結果をまとめた報告書を「主たる解析レポート」とする。その場合、予定通り終了した試験か、中間解析により「試験中止」となった試験かによらず「主たる解析レポート」が発行されることとなる。

2.3.1. 作成責任

- 1) JCOG データセンターがデータ管理・解析を行った試験では JCOG データセンター長
- 2) 研究事務局がデータ管理・解析を行った試験では研究代表者（DI スタディを含む）

2.3.2. 書式と内容

書式は JCOG データセンターが作成する定期モニタリングレポートに準じ、原則として以下の内容を含むこととする。

- 1) 試験管理情報：研究番号、研究名、研究グループ、研究代表者、研究事務局、解析担当、データ管理担当、登録開始日/終了日、追跡終了日
- 2) 研究概要
- 3) 登録状況：施設別登録数、時期別登録数、(群/レベル別登録数)
- 4) 対象：不適格例、背景因子（治療前情報）
- 5) 治療経過：治療中止/終了理由、コース数、プロトコール遵守状況、Dose Intensity
- 6) 安全性（有害事象）情報：重篤な有害事象（プロトコール治療中/終了後 30 日以内の死亡、治療関連死、二次がんを含む）、その他の有害事象。（それぞれ集計対象を明記する）
- 7) 有効性情報：奏効割合、無再発生存期間/無増悪生存期間、全生存期間等。（それぞれ集計対象を明記する）

2.3.3. 提出と審査

作成責任者は、原則として主たる解析のための追跡調査用紙を送付してから 6 か月以内に、当該研究代表者、研究事務局、当該グループ代表者、JCOG 効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者宛に主たる解析レポートを提出する。

※主たる解析レポート単独での委員会審査は行わない。

3. 最終解析 **Final Analysis**

プロトコールで規定（JCOG 効果・安全性評価委員会の承認を得た改訂プロトコールでの規定を含む）された追跡期間終了時に行われる最終追跡（final follow-up survey）結果に基づいて行う解析を「最終解析 final analysis」とする。

3.1. 主たる解析と最終解析

全生存期間や無再発生存期間等の time-to-event endpoint が primary endpoint である第Ⅲ相試験で、primary endpoint の解析がプロトコールに規定された追跡期間後に行われる場合、「主たる解析＝最終解析」となる。一方、主たる解析後に長期追跡を行う場合（最終患者登録後 3 年時点で主たる解析を行い、その後さらに 5 年間追跡を続けるような場合）には主たる解析と最終解析は異なることになる。

なお、奏効割合や完全奏効割合（CR 割合）が primary endpoint である第Ⅱ相試験では、登録終了後、全例の治療が終了して確定した腫瘍縮小効果等のデータに基づいて行われる primary endpoint の解析が主たる解析となる。この場合、主たる解析の後、追跡期間終了時（例：secondary endpoint である全生存期間を評価するための数年間の追跡期間終了時）に行われる解析が最終解析となり、主たる解析と最終解析は異なることになる。

3.2. 最終解析レポート **Final Analysis Report**

データ管理と解析の担当者が最終解析結果をまとめた報告書を「最終解析レポート」とする。

3.2.1. 作成責任

- 1) JCOG データセンターがデータ管理・解析を行った試験では JCOG データセンター長
- 2) 研究事務局がデータ管理・解析を行った試験では研究代表者（DI スタディを含む）

3.2.2. 書式と内容

書式は JCOG データセンターが作成する定期モニタリングレポートに準じ、原則として以下の内容を含むこととする。

- 1) 試験管理情報：研究番号、研究名、研究グループ、研究代表者、研究事務局、解析担当、データ管理担当、登録開始日/終了日、追跡終了日
- 2) 研究概要
- 3) 登録状況：施設別登録数、時期別登録数、(群/レベル別登録数)
- 4) 対象：不適格例、背景因子（治療前情報）
- 5) 治療経過：治療中止/終了理由、コース数、プロトコール遵守状況、Dose Intensity
- 6) 安全性（有害事象）情報：重篤な有害事象（プロトコール治療中/終了後 30 日以内の死亡、治療関連死、二次がんを含む）、その他の有害事象。（それぞれ集計対象を明記する）
- 7) 有効性情報：奏効割合、再発/増悪、生存期間等。（それぞれ集計対象を明記する）

3.2.3. 提出と審査

作成責任者は、原則として最終解析のための追跡調査用紙を発送してから 6 か月以内に、当該研究代表者、当該研究事務局、当該グループ代表者、JCOG 効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者宛に最終解析レポートを提出する。

※最終解析レポート単独での委員会審査は行わない。

4. その他の解析：追加追跡と追加解析 **Additional Follow-up/Analysis**

最終解析終了以降の追跡は「追加追跡」、追加追跡結果に基づく解析は「追加解析」とする。

5. 途中で試験中止となった場合の取り扱い

5.1. 「登録完了試験中止」と「登録非完了試験中止」

5.1.1. 登録完了試験中止： **Early study close after accrual completion**

プロトコールで計画された（プロトコール改訂による再設定を含む）予定登録数を達成して試験中止となった場合を指す。予定登録期間内に登録完了したか予定登録期間を延長した上で登録完了したかどうかは問わない。

5.1.2. 登録非完了試験中止： **Early study close before accrual completion**

予定登録数達成以前に何らかの理由で登録中止となった場合を指す。予定登録数を達成していないが予定登録終了期限に達した際に、登録期間を延長せず登録を終えた場合も「登録非完了試験中止」とする。

5.2. 「試験中止」と主たる解析

試験中止となった場合、JCOG データセンターはすみやかに主たる解析レポートの作成を開始する。登録完了試験中止、登録非完了試験中止の別を問わず、原則としてプロトコールに規定された追跡期間の患者追跡は継続し、追跡期間が満了した時点で最終解析を行う。

6. 最終解析終了後の試験データについて

6.1. JCOG データセンターが管理する試験

6.1.1. データファイルの移管

JCOG データセンターのデータ管理責任は、各試験の登録開始後、試験終了まで（7.4.に従い総括報告書の JCOG 効果・安全性評価委員会承認まで）とする。

JCOG データセンターは最終解析レポート提出時に、研究事務局と相談の上、研究事務局の

希望に応じて適切なデータ形式とメディアを用いて研究事務局に試験データを提供する。

最終解析レポート提出以降、試験終了まで（総括報告書作成中や論文作成中）にデータの修正・更新が必要な場合があり得るが、JCOG データセンターは修正・更新が適切であると判断した場合、必要に応じてデータベースを更新し、最終データを再度研究事務局に提供する。

6.1.2. 試験終了後の追加解析・依頼解析

試験終了後の追加解析やデータの二次利用に関するデータのプライオリティは研究代表者/研究事務局に属する。追加解析やデータの二次利用はポリシー「27.附随研究」に従って行う。

試験終了後に、研究事務局もしくはその他の研究者がデータの追加・更新を行った場合、そのデータを用いて JCOG データセンターのデータベースを更新するかどうかは、研究事務局との協議を経て JCOG データセンターが決定する。研究事務局独自でデータの追加・更新を行った場合、データ構造の不一致等により JCOG データセンターのデータベースに必ずしも反映できるとは限らない。このため、附随研究を計画した場合、実際にデータを収集・加工する前に、研究事務局は必ず JCOG データセンターに相談すること。研究事務局がデータの収集、解析を行う場合であっても、更新したデータベースに基づく論文等に関してその根拠データが特定出来るよう、データベースのバージョン管理を行う。

6.2. 研究事務局が管理する試験

試験終了後の追加解析やデータの二次利用は、JCOG ポリシーNo.27「附随研究（作成中）」に従って行う。

7. 総括報告書 **Clinical Summary Report**

7.1. 解析と総括報告書の関係

総括報告書（clinical summary report）とは、臨床試験の「主たる結果・結論」を記載した報告書であり、主たる解析レポートや最終解析レポートの内容から、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、主として臨牀的観点からまとめたものである。

主たる解析と最終解析の時期が異なる場合には、総括報告書は原則としていずれの解析結果についても必要であるが、その場合、主たる解析時点の総括報告書に追記する形で、最終解析時点の総括報告書を作成する。

主たる解析レポートに対する総括報告書を「総括報告書（主）」、最終解析レポートに対する総括報告書を「総括報告書（最終）」とする。

主たる解析と最終解析の結論が変わらない場合には、「結論に変更がない」旨を記載した報告書を作成する。

なお、最終解析後に追加解析を行った場合、試験の結論が大きく変わらなければ総括報告書の作成は不要であるが、追加解析により試験の結論が大きく変わった場合には、その結論を追記した総括報告書を作成する。その場合の総括報告書は「総括報告書（追加）」とする。

総括報告書は JCOG ホームページにて一般公開される。

7.2. 総括報告書の作成

7.2.1. 作成責任者

- ・研究代表者

7.2.2. 作成時期

主たる解析レポートまたは最終解析レポート受領後、3 か月以内に総括報告書を作成し、データセンターレビューへ提出することを原則とする。

7.2.3. 作成手順

- 1) 研究代表者・研究事務局は原案を JCOG データセンター・運営事務局に送付する。
- 2) JCOG データセンター・運営事務局の試験担当者によるデータセンターレビューを行う。

- 3) データセンターレビューの際には、一般公開用の表現整備（マイクロエディット）を行う。
- 4) グループ代表者、データセンター長の承認を得た上で、JCOG 効果・安全性評価委員会に提出する。

7.3. 書式と内容

7.3.1. 書式

テンプレートを参考に、8 ページ以内を目安とする。

章構成は以下の章番号と章タイトルに従う。作成時には別添のテンプレートを参照のこと。

総括報告書は JCOG ホームページにて一般公開されることから、患者に不快感を与えない表現（例：「症例」→「患者」）、非専門家にも理解できるような内容を心がけること。

最終解析レポートもしくは主たる解析レポートに示された個々の解析データを再度記載するのではなく、主たる判断に必要な数値や推定値のみを用い、臨床的考察を中心に簡潔に記述すること。

主たる解析レポート、最終解析レポートは非公開であることから、「〇〇レポート〇ページ参照」といった表現は避け、必要に応じて各レポートのグラフ、表を転記すること。

比較試験の場合はそれぞれの項目の群間差についての考察も加える。

7.3.2. 章構成

総括報告書の章構成と記載の目安を下記に示す（別添「総括報告書テンプレート」参照）。

0. 試験概要

- ・試験の概要を説明する。プロトコル 0 章の記載をさらに要約して記載する。

1. 背景

- ・試験を実施するに至った背景を要約して記載する。

2. 試験経過

- ・登録開始から主たる解析または、登録終了、追跡終了までの経緯の要約。
- ・プロトコル改訂を実施した場合は、改訂毎の主な改訂内容の要約。

3. 登録状況

- ・予定達成の程度、全体の登録ペース、登録数の施設間差、誤登録や重複登録等、登録上の問題点。

4. 背景因子

- ・当初見込んだ対象集団が予想通り得られたかどうか（予想より予後の悪い/良い集団に偏ったかどうか）、欠損データの程度と結果への影響等。

5. 治療経過

- ・治療終了/中止理由の内訳、完了以外の中止症例の頻度が予想した範囲であったかどうか等。
- ・施行コース数の内訳や dose intensity 等、治療のコンプライアンスについての考察。

6. プロトコル遵守

- ・逸脱、違反のまとめと施設間差。
- ・系統的な逸脱の場合、原因となったプロトコル上もしくは試験管理上の問題点の特定。
- ・多く観察された逸脱の頻度と程度、群間差等、結果に及ぼす影響についての考察。

7. 安全性

- ・重篤な有害事象、個々の有害事象のうち主なものについてのまとめと予想された状況との違い等。
- ・重篤な有害事象とその施設間差、報告義務のある有害事象の報告状況（報告漏れ等）。
- ・総括的な安全性評価（臨床的に管理可能な許容範囲か?）、治療に際して注意を要する症例や推奨される支持療法等についての考察。

8. 有効性

- ・有効性の endpoint（奏効割合、全生存期間、無増悪生存期間等）の解析結果のまとめと予

想された状況との違い等。必要に応じて多重性について考慮すること。

- 総合的な有効性評価。
- 安全性と有効性の総合評価。リスク・ベネフィットバランスが予想通りであったかどうか。
- 比較試験で背景因子に偏りが見られた場合、有効性評価に及ぼす影響や（多変量解析による）偏りを調整した解析結果についても考察。

9. 考察

- 原則として、論文作成時に“discussion”に盛り込む内容を日本語で記述する。
- プロトコルで予め掲げた臨床的仮説（clinical question）と、それに対する回答（clinical answer）を簡潔に記述。臨床的仮説に十分答えられる結果を得たかどうかも考察。
- 比較試験の場合は、群間差についての考察
- 文献的考察を記述。試験計画時にプロトコルの背景で引用した主要論文や、試験開始以降に公表された主要論文、主要学会での発表、他のグループで実施中の試験の情報等のうち、当該試験結果の考察に関係するものを参照しつつ考察する。
- 試験結果の一般化可能性を考察する。
- 得られた結果/結論の限界、試験の弱点（明らかに出来なかった仮説等）を記述する。
第Ⅱ相試験の場合：評価したレジメンが第Ⅲ相試験に進みうるか否か。
第Ⅲ相試験の場合：結果を受けて推奨される標準治療は何か、等。

10. 結論と今後の方針

- 最終的な結論を簡潔に記述する。
- 当該試験の結果を受けて実際に予定されている/開始された試験があればその概略。
- 既に学会発表や論文投稿がなされた場合は学会名、投稿雑誌等を記す。

11. その他の考察

- 試験から得られた知見のうち、引き継いで行われる次の試験や今後の当該グループによる試験、JCOG 全体に活かせる知見について、特に問題点や反省点からの考察を中心にまとめる。

7.4. 提出と審査

- 研究代表者/研究事務局は、JCOG データセンター・運営事務局によるレビューを受け、グループ代表者、データセンター長の承認を得た総括報告書を、JCOG 効果・安全性評価委員会に提出する。主たる解析レポートや最終解析レポートの添付は不要。
- 総括報告書の審査提出は、主たる解析または最終解析レポート受領後、6 か月以内を原則とする。
- 公表論文の投稿と総括報告書提出の時期の前後は問わない。
- JCOG 効果・安全性評価委員会は、総括報告書の審査を行う。（審査手順の詳細は委員会事務局の標準手順に従う。）
- 最終解析レポートに対する総括報告書の JCOG 効果・安全性評価委員会承認をもって当該試験の「試験終了」とする。

総括報告書テンプレート

- ※ 使用する場合は、フレーム部分並びに記載例を削除して使用すること。
- ※ 本文の記載はプロトコールにならって MS P ゴシック 10pt を原則とする。
- ※ なお本テンプレート中の記載例は、JCOG0001 総括報告書を元に記載したもので、オリジナルの JCOG0001 総括報告書とは内容が異なる。

総括報告書

JCOG[試験番号]:「 [試験正式名称を記載] 」

[作成年月日]

研究事務局:[研究事務局氏名](所属)

研究代表者:[研究代表者氏名](所属)

グループ代表者:[グループ代表者氏名](所属)

0. 試験概要

プロトコール 0 章の記載をさらに要約した、試験概要を記載する

試験の目的

対象:主な対象。年齢。PS 等。

治療の概要:

エンドポイント:

予定登録数:●名、登録期間:●年間、追跡期間:登録終了より●年

記載例:

- 試験の目的:術前治療なしでは根治切除が困難か、根治的切除が行えても予後がきわめて不良な高度リンパ節転移を有する胃癌に対する、イリノテカン(CPT-11)・シスプラチン(CDDP)併用術前化学療法の有効性と安全性を評価する。
- 対象:術前 CT にて、大動脈周囲リンパ節転移か、腹腔動脈周囲に転移リンパ節塊を認める胃癌。腹膜播種を含め他の遠隔転移がない。年齢 70 歳以下。PS0-1。
- 治療の概要:術前に CDDP+CPT-11 による化学療法を 2 コース(ないし 3 コース)施行し、その後 D2 郭清に大動脈周囲郭清を加えた拡大根治手術を行う。
- primary endpoint: 3 年生存割合、治療関連死割合
- secondary endpoints: 根治切除割合、奏効割合、術後合併症、術後在院日数、有害事象発現割合、5 年生存割合
- 予定登録数:60 名、登録期間:3 年間、追跡期間:登録終了より 5 年

1. 背景

試験を実施するに至った背景を要約して記載する。

プロトコール 2 章の記載の要約

記載例:

胃がんの治療においては、肉眼的に完全な腫瘍の切除を行う以外には治癒を可能にする方法はない。この原則に従い、高度進行胃がんにおいても、拡大手術とさまざまな術後併用療法の組み合わせで治療が行われてきた。しかし、UICC 分類あるいは胃癌取扱い規約のいずれにおいてもステージ IV 胃がんの予後は多くの努力にもかかわらず、依然不良といわざるを得ない。特に、肉眼的な大

動脈周囲リンパ節転移や、第 2 群リンパ節転移(pN2:#8、#9、#11)で腹腔動脈を取り巻くリンパ節が一塊となって腫瘤を形成するもの(以下 Bulky N2 と呼ぶ)は根治切除がしばしば不可能であるのみならず、拡大手術により肉眼的完全切除をおこなえても、予後はきわめて不良である。

JCOG 胃がん外科グループ内の施設における、肝転移および腹膜転移がなく、肉眼的にも、病理組織学的にも大動脈周囲リンパ節に転移を認めた 86 名の 3 年生存割合は 5%であった。また、国立がん研究センター中央病院にて根治度 B 切除が行われた Bulky N2 の 3 年生存割合は 24%で、胃がん外科グループ全体の結果よりは多少良好であったが、5 年生存割合は 13%と予後は不良である。

そのため、これら高度リンパ節転移を有する胃癌を対象に、手術単独の 3 年生存割合をヒストリカルコントロールとして、CCDP+GPT-11による術前化学療法とそれに引き続く手術が安全に実施可能で、手術単独を上回る十分な有効性が得られるかどうかを単群試験で検証することとした。

2. 試験経過

登録開始から主たる解析または、登録終了、追跡終了までの経緯の要約
プロトコル改訂を実施した場合は、改訂毎の主な改訂内容の要約

記載例:

2000/8/1より登録を開始し、2003/3/27までに55名の患者が登録された。2003/3/24、3人目の治療関連死(Treatment-related Death: TRD)が疑われる患者が発生した。この時点でTRDの点推定値が5%を超えることが確実となり、2003/3/31よりグループ代表者判断により登録を一時中止した。その後、JCOG 効果・安全性評価委員会の審査にてTRDと確定し、2003/5/26をもって登録終了となった。プロトコル改訂は計3回行われ、その内容は以下のとおりである。

第1回(2000/12/13承認):除外規準に「肺線維症や間質性肺炎のある患者」、「腸管麻痺や腸閉塞のある患者」を追加した。

第2回(2002/10/29承認):適格規準に「通常の開腹あるいは開腹経横隔膜的手術で摘出可能(食道浸潤3cm以下)」を追加した。

第3回(2009/11/4承認):追跡期間延長「登録終了後5年での追跡調査を実施し、5年生存割合を確定」を追加した。

3. 登録状況

予定登録数達成の程度、全体の登録ペース、登録数の施設間差、誤登録や重複登録等、登録上の問題点について記載する。

記載例:

登録ペースは、当初予測したペースと比べてほぼ予想通りであった。施設毎の患者登録数は、国立がん研究センター中央病院からが14名と約1/4を占める一方、それ以外の施設ではすべて4名以下であった。8施設では患者登録がなかった。

誤登録や重複登録など、登録上の問題点はなかった。

4. 背景因子

当初見込んだ対象集団が予想通り得られたかどうか(予想より予後の悪い/良い集団に偏っていたかどうか)、欠損データの程度と結果への影響等、について記載する。

記載例:

大動脈周囲リンパ節(#16)転移は30名、Bulky N2転移は44名に認めた。19名では#16転移とBulky N2転移のいずれもが陽性であった。リンパ節転移状況は、ほぼ予想通りであった。

5. 治療経過

プロトコール治療終了/中止理由の内訳
プロトコール治療完了例の頻度が予想した範囲であったかどうか
施行コース数の内訳や、dose intensity 等、治療のコンプライアンスについての考察を記載する。

記載例:

プロトコールで規定した術前化学療法を完了した患者は55名中42名であった。術前化学療法中止理由の大半は原病の悪化(5名)と有害事象(6名)であった。術前化学療法のコンプライアンスは比較的良好であった一方で、化学療法に関連したTRDが2名に発生した。一方、手術は49例に行われ、総合的根治度A/Bの結果が得られたのは36名であった。

6. プロトコール遵守

プロトコール逸脱、違反のまとめと施設間差
体系的な逸脱が認められた場合、原因となったプロトコール上もしくは試験管理上の問題点の特定
多く観察された逸脱の頻度と程度
このほか、群間差など、結果に及ぼす影響についての考察

記載例:

本試験におけるプロトコール逸脱は次のとおりである。術前化学療法のコース開始前検査での逸脱を4名(うち許容範囲3名、逸脱1名)、投与時期の不遵守を7名(うち許容範囲3名、やむを得ない逸脱3名、逸脱1名)、投与量の不遵守を2名(うち許容範囲1名、逸脱1名)、治療変更規準の不遵守を11名(うち逸脱10名、違反1名)、効果時期の不遵守を8名(うち許容範囲6名、逸脱2名)に認めた。外科切除に関する逸脱は、手術時期の不遵守を2名(うち許容範囲2名)、リンパ節郭清の不遵守を6名(うち逸脱5名、問題なし1名)に認めた。術前化学療法の治療変更規準の不遵守が11名とやや多いが、減量規準や治療中止規準に関連したものがほとんどであり、安全性や有効性に直接影響すると考えられるものはなかった。

7. 安全性

重篤な有害事象、個々の有害事象のうち主なものについてのまとめと、予想された状況との違い等。
重篤な有害事象とその施設間差、報告義務のある有害事象の報告状況。
総括的な安全性評価(臨床的に管理可能な許容範囲か?)、
治療に際して注意を要する症例や推奨される支持療法等についての考察。
TRDの詳細、Grade4有害事象の詳細を記載。

記載例:

化学療法関連のTRDが2名、手術関連のTRDが1名に発生した。化学療法関連のTRDは、いずれもCPT-11投与直後から発生した骨髄抑制と感染によるものであった。CPT-11は、投与直後から重篤な骨髄抑制を引き起こすことがあり、管理に注意が必要と考えられた。第1回プロトコール改

訂はこの経験に基づいて実施し、事前に化学療法の有害事象が強く現れることが懸念される肺線維症や腸閉塞の既往のある患者を除外した。以降、化学療法に関連する TRD は起こらなかった。また、手術関連の TRD は、食道浸潤のために開胸開腹下の多臓器合併切除が必要となった症例であった。開胸を要する食道浸潤胃癌に対して、化学療法後の第 3 群(大動脈周囲)リンパ節郭清を伴う(D3)手術はリスクが高いと考えられた。第 2 回プロトコール改訂は、この経験に基づいて実施し、開胸を伴う手術を要する食道浸潤のある患者は、本試験の対象から除くこととした。

安全性の Secondary endpoints は、術後合併症の頻度、術後在院日数、有害事象の発現割合である。術後合併症は脾液瘻 6 名、腹腔内膿瘍 2 名、肺炎 2 名、術創の感染 2 名、縫合不全 1 名、吻合部狭窄 1 名、心不全 1 名、腎機能障害 1 名、その他の合併症が 6 名に認められた。術後在院日数の中央値は 26 日(9~98 日:術後在院死亡は 2 名)で、60 日を越える術後入院が 1 名で見られ、術後合併症の治療によるものであった(入院日数 97 日)。また、化学療法による有害事象の発現のうち、重篤なもの(Grade4)は 3 名に認められ、その内訳は好中球減少を伴う感染 2 名、食欲不振 1 名であった。

8. 有効性

有効性の endpoint (奏効割合、OS、PFS 等)の解析結果のまとめと予想された状況との違い等。必要に応じて多重性について考慮すること。
総括的な有効性評価。
安全性と有効性の総合評価(リスク・ベネフィットバランスが予想通りであったかどうか)比較試験で背景因子に偏りが見られた場合、有効性評価に及ぼす影響や(多変量解析による)偏りを調整した解析結果についても考察する。

記載例:

本試験では、有効性の primary endpoint として 3 年生存割合を設定し、95%信頼区間の下限が手術単独療法の 3 年生存割合 10%に 5%を加えた 15%を上回るかどうかを検証した。結果として、3 年生存割合は 27.0%(95%CI: 15.2-38.8%)であり、信頼区間下限が 15%を越えることが示され、良好な 3 年生存割合が得られた。

また、2009 年 12 月に、5 年生存割合の推定を行うための追加追跡調査を実施した。追加追跡による 3 年生存割合は 27.3%(95%CI:15.5-39.0%)、5 年生存割合は 21.8%(95%CI:10.9-32.7%)であった。

9. 考察

原則として、論文作成時に“discussion”に盛り込む内容を日本語で記述する。
プロトコールで予め掲げた臨床的仮説 (clinical question) と、それに対する回答 (clinical answer) を簡潔に記述。臨床的仮説に十分答えられる結果を得たかどうかも考察。
比較試験の場合は、群間差について考察する。
必要に応じて有効性と安全性を分けて記述する。
文献的考察を記述。試験計画時にプロトコールの背景で引用した主要論文や、試験開始以降に公表された主要論文、主要学会での発表、他のグループで実施中の試験の情報等のうち、当該試験結果の考察に関係するものを参照しつつ考察する。
試験結果の一般化可能性を考察する。
得られた結果/結論の限界、試験の弱点(明らかに出来なかった仮説等)を記述する。
第 II 相試験の場合: 評価したレジメンが第 III 相試験に進みうるか否か。
第 III 相試験の場合: 結果を受けて推奨される標準治療は何か、等。

記載例:

<有効性>

本試験の仮説は、「試験治療における 3 年生存割合の 95%信頼区間下限が、現在の標準治療である手術単独療法の 3 年生存割合 10%に 5%を加えた 15%を上回る」であり、この仮説が検証された場合、

試験治療である術前化学療法＋手術が手術単独療法に優る可能性のある治療オプションと判断することと規定していた。最終解析における3年生存割合は27.0%(95%CI: 15.2–38.8%)であり、95%信頼区間下限は当初設定した閾値15%を上回った。この結果より、CPT-11とCDDPを用いた術前化学療法を実施することは、十分有望であると結論づけられる。

有効性のSecondary endpointは、根治切除割合、奏効割合である。根治切除割合は65.5%、リンパ節に対する臨床的奏効割合(中央判定)は54.5%であった。

本試験の対象はN3(大動脈周囲リンパ節)あるいはBulky N2を有する高度リンパ節転移胃癌であり、術前化学療法を行わない場合、N3は根治切除可能だが予後不良な対象、Bulky N2では根治切除が困難(根治切除達成割合10%程度)で予後不良な対象と位置づけられる。術前化学療法を行わなかった場合、N3のみの患者では全員根治切除が可能、Bulky N2を有する患者では根治切除割合が10%だと仮定すると、本試験では前者が11名、後者が44名(N3とBulky N2の両方を有していた患者を含む)であったため、手術単独療法における根治切除割合は、 $11/55 \times 100\% + 44/55 \times 10\% = 28\%$ と推定される。これに対して本試験では術前化学療法により腫瘍を縮小することで根治切除割合65.5%と、手術単独療法における根治切除割合の推定値よりはるかに高い根治切除割合が得られた。また、高度進行再発胃癌を対象としたCPT-11+CDDP療法のPhase IIでは、臨床的奏効割合は59%と報告されており、本試験でも、同様の臨床的奏効割合が得られた。

本試験の術前化学療法として採用したCPT-11+CDDP療法は、高度進行再発胃癌を対象としたJCOG9912(切除不能または再発胃がんに対する5-FU持続静注(5-FUci)療法/CPT-11+CDDP併用(GP)療法/S-1単独(S-1)療法による第III相試験)における試験治療として全生存期間における優越性の検証が試みられたが、5-FUに対する優越性は示されなかった。しかしながら、RECISTにおける標的病変を有する患者に限定した場合の生存期間中央値(MST)は12.1か月であり5-FU(MST=9.0か月)に比して高い効果があることが示された。本試験の対象である高度リンパ節転移はRECISTでは標的病変と判断されるため、この対象に対してCPT-11+CDDP療法は一定の効果が期待できるレジメンであると考えられた。

一方、CPT-11+CDDP療法による原発巣の病理学的奏効割合は14.5%と低かった。予後を改善し治癒を目指すためには、原発巣に対する適切な手術が必須であると考えられる。病理学的奏効割合が低かったにもかかわらず、最終的に良好な3年生存割合が得られた理由として、化学療法による微小転移制御とともに、高い根治切除割合を達成したことが挙げられる。

<安全性>

本試験では、もう一つのprimary endpointとしてTRD発生割合を設定した。しかしながら、3名にTRDが発生したため、「TRD発生割合が5%を超えない」という安全性の目標を達成することができなかった。そのため、予定していた60名の登録完了前の55名が登録された時点で登録を中止し、そのまま試験中止となった。TRDを来した3名のうち、2名は術前化学療法関連、1名は手術関連である。術前化学療法に関連した2名は、CPT-11投与直後から発生した骨髄抑制が原因となっていた。他のがん種においても、CPT-11投与直後から骨髄抑制が出現する事例が報告されていることから、CPT-11の投与においては、十分な注意が必要である。近年、CPT-11の代謝に関連する酵素であるUGT1A1の遺伝子多型が、有害事象と関連することが明らかとなりつつある。今後は、予め遺伝子多型を検索しておくことで、重篤な有害事象を予防できる可能性がある。また、手術に関連した1名は、食道浸潤のために開胸および開腹下の多臓器合併切除を伴うD3郭清が必要となった患者であった。開胸を伴わない開腹下で行う予防的D3郭清の手術死亡割合は、JCOG9501(進行胃癌に対するD2郭清とD3郭清のランダム化比較第III相試験)において、0.8%であった。しかし、開胸を伴う開腹手術の死亡割合は、JCOG9502(食道浸潤胃癌に対する開腹横隔膜切開法と左開胸開腹法のランダム化比較第III相試験)において、4%と報告されている。通常のD3郭清とは異なり、開胸および開腹が必要となる手術のリスクは高く、本試験のような術前化学療法後に、D3郭清と開胸手術は同時に行

うべきではないと考える。

以上より、術前化学療法後に外科切除を行う場合には、食道浸潤胃癌を対象から除外する、遺伝子多型により術前化学療法による副作用のリスクの高い患者を除外する、術前化学療法の用量レベルを落とす、術前化学療法投与後の骨髄抑制に対して十分に注意し適切に管理することで、安全性が高まる可能性はある。

10. 結論と今後の方針

最終的な結論を簡潔に記述する。
当該試験の結果を受けて実際に予定されている/開始された試験があれば、その概略について記載する
既に論文投稿がなされた場合は投稿雑誌等を記す

記載例:

高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対し、術前化学療法として CPT-11+CDDP を 2 コース施行後に D3 郭清術を行う本試験治療は、有効ではあるが安全な治療とは言い難い。その後、ほぼ同一の対象に対して、より安全性/有効性の高いと考えられる S1+CDDP を用いた術前化学療法+D3 郭清術を評価する JCOG 0405 phase II 試験が開始された。

11. その他の考察

試験から得られた知見のうち、

- ・ 引き継いで行われる次の試験や今後の当該グループによる試験
- ・ JCOG 全体に活かせる知見について

特に問題点や反省点からの考察を中心にまとめる。

記載例:

胃癌に対しては、術前化学療法+手術という集学的治療における Surrogate endpoint が分かっていなかった。そのため、本試験では、有効性の Primary endpoint として 3 年生存割合を設定した。本試験によって得られた Secondary endpoint である根治切除割合や奏効割合は、今後の試験では Surrogate endpoint として利用できると考えられ、本試験とほぼ同じ対象に開始された JCOG0405 では、根治切除割合を Primary endpoint に設定している。

臨床的奏効割合については RECIST ガイドラインという国際的に統一した規準がある。一方、病理学的奏効割合については一定の規準がない。日本国内では、胃癌学会より発行されている胃癌取り扱い規約に、原発巣の病理学的奏効割合を評価するための規準が定義されているが、リンパ節や転移巣に対する規準はない。欧米でも独自の規準によって評価されている。今後は、原発巣、転移巣に対する国際的に統一した規準作りが必要であろう。

以上