

JFMC-DB2020-06

大腸癌術後補助化学療法における
有害事象と予後の関連

研究実施計画書

目次

1. 研究課題名	3
2. 研究組織	3
2.1 研究代表者	3
2.2 研究提案者	3
2.3 研究機関	3
2.4 研究機関の長	3
2.5 統計解析責任者	3
3. 研究の目的および意義	3
4. 研究の科学的合理性の根拠	3
5. 研究方法	4
5.1 統合する研究と解析対象集団	4
5.2 評価項目	4
5.3 統計解析	4
5.3.1 患者背景	4
5.3.2 有害事象と予後の検討	4
5.3.3 治療状況と予後の検討	4
5.3.4 統計解析ソフトウェア	4
5.3.5 研究期間	5
6. 研究対象者	5
6.1 統合する研究	5
6.2 研究対象者の負担	6
6.3 同意の手続き	6
6.4 個人情報の取り扱い	6
7. 研究資金・利益相反	6
8. 業務委託・資料の持ち出し	7
9. 知的財産	7
10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法	7
11. 研究により得られた結果等の取扱い	7
12. 情報公開	7
13. 研究対象者及びその関係者からの相談・苦情への対応	7
14. 略号・用語	7
14.1 略号	7
14.2 用語	8
15. 作成および改定の履歴	8

1. 研究課題名

大腸癌術後補助化学療法における有害事象と予後の関連

2. 研究組織

2.1 研究代表者

がん集学的治療研究財団 DB 事業支援委員会委員長 吉川貴己

2.2 研究提案者

福島県立医科大学 低侵襲腫瘍制御学講座 中山祐次郎

連絡先 住所：福島県郡山市八山田 7-161

電話：024-934-5322 メールアドレス：nakayama.fd3s@gmail.com

福島県立医科大学 低侵襲腫瘍制御学講座 河村英恭

連絡先 住所：福島県郡山市八山田 7-161

電話：024-934-5322 メールアドレス：hidetaka0716.hk@gmail.com

2.3 研究機関

公益財団法人がん集学的治療研究財団

2.4 研究機関の長

公益財団法人がん集学的治療研究財団 理事長 山岸久一

2.5 統計解析責任者

東京大学 東京大学大学院情報学環 情報学環・学際情報学府 准教授 大庭幸治

連絡先 住所：東京都 文京区本郷 7-3-1

電話：03-5841-3519 メールアドレス：oba@epistat.m.u-tokyo.ac.jp

東京大学 医学部附属病院臨床研究支援センター 中央管理ユニット生物統計部門 特任講師 柏原康佑

連絡先 住所：東京都 文京区本郷 7-3-1

電話：03-5800-9843 メールアドレス：kashiwabara-ky@umin.ac.jp

3. 研究の目的および意義

悪性腫瘍に対する分子標的薬剤が普及し、皮膚障害など有害事象の発現と効果の関連についての報告がある。一方、術後補助療法について、有害事象と再発の関連はあまり報告がない。今回、大規模で信頼性の高いデータを用いて大腸癌患者に対する術後補助化学療法の有害事象と無再発生存期間の関連を調査する。仮説としては有害事象が強いほど再発が少ないということだが、逆に補助療法が完遂できずに再発が増加する可能性もある。その場合には補助療法の実施コース数と予後の関係について評価する。

カペシタビン関連の手足症候群発症と予後についても検討する。既存の研究は、他の抗腫瘍薬や放射線療法を併用した症例を対象としているため、カペシタビンの影響が他の要因と交絡している可能性がある。今回、ステージ III 結腸癌に対するカペシタビン単独療法の研究である JFMC37 のデータを用いることで交絡の無い解析結果が得られると考えている。

4. 研究の科学的合理性の根拠

研究の目的および意義の項目参照

5. 研究方法

5.1 統合する研究と解析対象集団

公益財団法人がん集学的治療研究財団が過去に実施した大腸癌の5研究(JFMC33、JFMC35、JFMC37、JFMC38、JFMC41)の登録症例のうち、術後化学療法がおこなわれた症例を解析対象集団とする。

5.2 評価項目

無再発生存期間 (RFS)、全生存期間 (OS)、有害事象、治療状況

5.3 統計解析

有害事象および治療状況と予後の関係を検討するため、有害事象項目および治療状況項目と RFS、OS、イベント発生 (再発、死亡) との関係を検討する。

5.3.1 患者背景

イベント (再発、死亡) の有無ごとに、患者背景項目 (性別、年齢、体重など)、病理学的背景項目 (占拠部位、病期ステージ、壁深達度、リンパ節の転移数、リンパ節郭清度、腫瘍の組織型など) を集計し、群間比較 (χ^2 乗検定、T 検定、Kruskal-Wallis 検定等) を実施する。また JFMC37 のみでも同様の集計を行う。

5.3.2 有害事象と予後の検討

5.3.2.1 有害事象とイベントの有無

イベント (再発、死亡) の有無ごとに、有害事象項目 (有害事象全体、臨床検査値全体、自他覚項目全体、個々の有害事象) の有無 (Gr2 以上/未満等) を集計し群間比較 (χ^2 乗検定、T 検定、Kruskal-Wallis 検定等) を実施する。また、JFMC37 のみで手足症候群の有無 (Gr2 以上/未満等) に関する集計を実施する。

5.3.2.2 有害事象と TTE 解析

OS、RFS を目的変数とし、有害事象の有無を説明変数とした回帰分析を行う。また、上記目的変数に影響があると考えられる患者背景項目、病理学的背景項目、治療状況等を説明変数とした回帰分析も行う。必要に応じて多変量回帰も実施する。また、JFMC37 のみで手足症候群の有無を説明変数とした同様の回帰分析を実施する。

5.3.3 治療状況と予後の検討

5.3.3.1 治療状況とイベントの有無

イベント (再発、死亡) の有無ごとに、治療中止の有無、服薬率、治療期間、コース数など各項目の例数および基本統計量を集計し、群間比較 (χ^2 乗検定、T 検定、Kruskal-Wallis 検定等) を実施する。また JFMC37 のみでも同様の集計を行う。

5.3.3.2 治療状況と TTE 解析

OS、RFS を目的変数とし、治療状況を説明変数とした回帰分析を行う。また、上記目的変数に影響があると考えられる患者背景項目、病理学的背景項目、有害事象の有無を説明変数とした回帰分析も行う。必要に応じて多変量回帰も実施する。また、JFMC37 のみでも同様の回帰分析を実施する。

5.3.4 統計解析ソフトウェア

統計解析ソフトウェア : SAS Ver 9.4

5.3.5 研究期間

2023年3月31日まで

6. 研究対象者

6.1 統合する研究

JFMC33-0502

<研究課題名> StageIIB/III 大腸癌に対する術後補助化学療法としての UFT/LV 経口療法の治療スケジュールに関する第 III 相比較臨床試験

<目的>大腸癌に対する術後補助化学療法としての、ホリナート・テガフル・ウラシル (UFT/LV) 経口療法の至適な治療スケジュールを検証する目的で、治癒切除を受けた StageIIB(T4,N0,M0)および StageIII(anyT,N1-2,M0)(TNM 分類)の結腸癌 (C,A,T,D,S) および直腸癌(Rs のみ)症例を対象に、UFT/LV を 28 日間連続投与し、その後 7 日間休薬するスケジュール (連日投与法) を 1 コースとして 5 コース(6 か月間)投与する群(A 群: 標準治療群)と、UFT/LV を 5 日間連続投与し、その後 2 日間休薬するスケジュール(5 投 2 休法、土日休薬)で、1 コース 5 週として、

- Primary endpoint : 無再発生存期間 (RFS)
- Secondary endpoint : 生存期間 (OS), 有害事象の程度と頻度

<総試験期間>2005 年 10 月~2012 年 9 月

<登録症例数>1071 例

JFMC35-C1(ACTS-RC)

<研究課題名>術後補助化学療法におけるフッ化ピリミジン系薬剤の有用性に関する比較臨床試験

<目的>治癒切除を受けたStageIIおよびIII(TNM分類) の直腸癌(Rsを除く)症例を対象として、術後補助化学療法としてのTS-1(テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム)療法の有用性をUFT(テガフル・ウラシル)療法を対照としてランダム化比較試験にて検証する。

- Primary endpoint : 無再発生存期間 (RFS)
- Secondary endpoint : 生存期間 (OS), 有害事象の程度と頻度

<総試験期間>2006 年 4 月~2014 年 3 月

<登録症例数>959 例

JFMC37-0801

<研究課題名> StageIII(Dukes'C)結腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としてのカペシタビンの至適投与期間に関するランダム化第III相比較臨床試験

<目的>StageIII(Dukes'C)の結腸癌、直腸 S 状部癌治癒切除例に対する術後補助化学療法として、カペシタビンの至適投与期間を検討する目的で、カペシタビンを 2 週間投与 1 週間休薬するスケジュールで 8 コース(約 6 か月間)施行する標準治療群 (A 群) と、同スケジュールで 16 コース (約 12 か月間) 施行する試験治療群 (B 群) の 2 群に割付け、比較検討する。

- Primary endpoint : 無病生存期間 (DFS)
- Secondary endpoint : 無再発生存期間 (RFS), 全生存期間 (OS), 2 年次無病生存割合, 有害事象の発生頻度と程度, 内服コンプライアンス, HRQOL (Health Related Quality of Life) /医療経済

<総試験期間>2008 年 9 月~2014 年 12 月

<登録症例数>1304 例

JFMC38-0901

<研究課題名>pTNM StageII 直腸癌症例に対する手術単独療法及び UFT/PSK 療法のランダム化第 III 相比較臨床試験

<目的>直腸癌 pTNM stageII・遺残腫瘍 R0 症例 (UICC TNM 悪性腫瘍の分類, 第 6 版) を対象とし、手術単独療法と術後補助化学療法として UFT にクレスチン (PSK) を併用する療法の 2 群のランダム化比較臨床試験を実施し、術後補助療法としての UFT/PSK 療法の有用性を検討することを目的とする。

- ・ Primary endpoint : 無病生存期間 (DFS)
- ・ Secondary endpoint : 全生存期間 (OS), 術前 CEA 等のパラメータと予後との関連

<総試験期間>2009 年 1 月～2016 年 12 月

<登録症例数>111 例

JFMC41-1001-C2(JOIN Trial)

<研究課題名>StageII/StageIII 結腸癌治癒切除例に対する術後補助化学療法としての mFOLFOX6 療法の認容性に関する検討

<目的>日本人における StageII または III の結腸癌 (直腸 S 上部癌を含む) 治癒切除例を対象として、術後補助化学療法としての modified FOLFOX6 療法の忍容性を確認することを目的とする。

- ・ Primary endpoint : Grade3 以上のアレルギー反応/アナフィラキシーおよび 8 日間以上持続する日常生活に支障をきたす末梢神経症状 (末梢性感覚ニューロパチー) の発現頻度
- ・ Secondary endpoint : 無病生存期間、無再発生存期間、治療成功期間、全生存期間、有害事象、末梢神経症状、治療完遂率、相対用量強度、リンパ節転移個数、郭清リンパ節個数等と予後との関連に関する検討、予後因子および副作用予測因子の探索 (付随研究)

<総試験期間>2010 年 11 月～2015 年 3 月

<登録症例数>882 例

6.2 研究対象者の負担

本研究は既に終了した研究の症例データを用いるため、治療に関する介入や、研究対象者への侵襲は発生しない。したがって同意取得や研究対象者への謝礼、有害事象への対応や健康被害への補償は必要としない。

6.3 同意の手続き

本研究は既に終了した研究の症例データを用いるため、当財団のホームページでの公開及び当該試験参加施設に公開用紙を送付しオプトアウトを実施する。なお、当該試験においてデータの二次利用の同意が取られている場合は、オプトアウトの実施に関しては参加施設の方針に従う。

6.4 個人情報の取り扱い

研究対象者は既に匿名化されており、本研究によって個人情報流出の可能性はない。

7. 研究資金・利益相反

本研究は営利企業からの資金を得て行う研究ではなく、当財団の自己資金を用いて自ら行う研究であるため、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益相反は」存在しない。

8. 業務委託・資料の持ち出し

本研究は、統計解析責任者の指導のもと、公益財団法人がん集学的治療研究財団が行う。解析業務や試料及び情報の保管等の外部への業務委託及び持ち出しは行わない。

9. 知的財産

当財団及び研究者に帰属し、各研究の研究対象者には属さない。

10. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

本研究の実施のために匿名化され取得した研究関連情報は、電子化され、当財団のファイルサーバに保管して運用する。ファイルサーバには、パスワードを用いたアクセス制限がかけられており、アクセス記録も一定期間保存される。これにより情報の紛失・遺漏等を防止する。情報を取扱う研究者および解析担当者は、ファイルサーバの管理者より付与された権限（閲覧、上書き、消去等）に従う。

なお、オプトアウトにより拒否の申し出があったデータ等については、研究に使用しない。

本研究終了後、本研究で得られた研究対象者の試料及び研究等の実施に係わるデータ等を他の研究において使用することはない。研究終了後、当財団の定める保存期間により、試料は原則論文発表後5年に当財団の規則に則り廃棄することができる。

11. 研究により得られた結果等の取扱い

本研究は観察研究であり、研究対象者の健康や生命に影響を及ぼすことはないことから、研究結果等については直接的には説明しない。質問があれば当財団が対応することとする。

12. 情報公開

本研究の成果は、研究組織へ報告し、研究組織の承諾のもと、外部発表（論文・学会発表等）により公表する。

13. 研究対象者及びその関係者からの相談・苦情への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談・苦情については、以下の窓口にて対応する。

財団の連絡先

住所：〒136-0071 東京都江東区亀戸 1-28-6 タニビル 3F

電話番号：研究課 03-5627-7594 FAX 番号：03-5627-7595

担当者：臨床試験 DM 課 川村 裕佳里 統計解析課 武藤 賢

E-mail：jfmc-dc@jfmc.or.jp

14. 略号・用語

14.1 略号

OS	Overall Survival
RFS	Relapse-free Survival
DFS	Disease-free Survival

TTF	Time to Treatment Failure
TTE	Time to Event

14.2 用語

TTE 解析	イベント発生までの時間を用いた解析の総称
--------	----------------------

15. 作成および改定の履歴

文書名・版番号	JFMC-DB2020-06_PRT_Ver 1.0
作成日	2022 年 2 月 14 日
統計解析責任者	東京大学 東京大学大学院情報学環・学際情報学府 大庭幸治 東京大学 医学部附属病院 臨床研究支援センター中央管理ユニット生物統計部門 柏原康佑
統計解析担当者	公益財団法人 がん集学的治療研究財団 武藤 賢 田中賢治
文書名・版番号	JFMC-DB2020-06_PRT_Ver 1.1
改定日	2022 年 3 月 11 日
改定項目 6.3 同意の手続き	<p>【改定前】 「・・・当該試験参加施設に公開用紙を送付しオプトアウトを実施する。」</p> <p>【改定後】 「・・・当該試験参加施設に公開用紙を送付しオプトアウトを実施する。なお、当該試験においてデータの二次利用の同意が取られている場合は、オプトアウトの実施に関しては参加施設の方針に従う。」</p> <p>【改定理由】 既に施設の判断でデータの二次利用の同意が取られている場合に対応するため。</p>