JCOG1403 統計解析計画書

上部尿路癌術後の膀胱内再発予防における
術直後単回ピラルビシン膀胱内注入療法のランダム化比較第 III 相試験

版番号	作成年月日	作成者	参照したプロトコール version	主な改訂内容
1.0	2019/2/12	小川岳人	ver1.21	初版
2.0	2021/2/25	柴田大朗	Ver1.5.0	第 2 回中間解析に伴う特記事項の変更、プロトコール改訂に伴う記載整備
3.0	2023/11/14	柴田大朗/横山昌幸	Ver1.10.0	最終解析に伴う特記事項の変更、プロトコール改訂に伴う記載整備

確認
データセンター長※1, ※2　日付
Haruhiko FUKUDA

Signature

データセンター統計部門チーフ 日付
Taro SHIBATA

Signature

統計解析担当責任者 日付
Taro SHIBATA

Signature

統計解析担当者 日付
Junki MIZUSAWA（Gakuto OGAWA の解析プログラムを引き継いだ）

Signature

統計解析担当者 日付
Masayuki YOKOYAMA

Signature

第 1 回中間解析時および第 2 回中間解析時はデータセンター長と町田龍之介が真の割付群を用いた非盲検下の解析に関与した

目次

1. 主たる判断規準と多重性の調整 3
1.1. 試験結果の主たる判断規準 3
1.2. 試験全体の多重性の調整 3
2. 有効性の解析 3
2.1. Primary endpoint（無再発生存期間（RFS））の解析 3
2.1.1. 主たる解析の方法 3
2.1.2. モデルを用いた解析の方法 3
2.1.3. サブグループ解析の方法 3
2.1.4. 補足的解析の方法 4
2.1.5. 欠測データの扱い 4
2.1.6. 追跡状況の要約 4
2.2. 全生存期間（OS）の解析 4
2.2.1. 主たる解析の方法 4
2.2.2. モデルを用いた解析の方法 4
2.2.3. サブグループ解析の方法 4
2.2.4. 補足的解析の方法 5
2.2.5. 欠測データの扱い 5
2.3. 無膀胱内再発期間の解析 5
2.3.1. 主たる解析の方法 5
2.3.2. モデルを用いた解析の方法 5
2.3.3. サブグループ解析の方法 5
2.3.4. 補足的解析の方法 6
2.3.5. 欠測データの扱い 6
2.4. 無膀胱内以外再発期間の解析＜プロトコール ver. 1.7.0 での追記事項＞ 6
2.4.1. 主たる解析の方法 6
2.4.2. モデルを用いた解析の方法 6
2.4.3. サブグループ解析の方法 6
2.4.4. 補足的解析の方法 7
2.4.5. 欠測データの扱い 7
3. 安全性の解析 7
3.1. 有害事象発生割合 7
3.2. 重篤な有害事象発生割合 8
4. その他の解析 8
5. 中間解析 8
5.1. 目的 8
5.2. 時期 8
5.3. 多重性の調整方法 8
5.4. 判断規準 8
5.5. 結果の報告と審査 9
6. 最終解析 9
6.1. 時期 9
6.2. 方法 9
7. 予定登録数・登録期間・追跡期間 9
8. 解析に用いるソフトウェアとその version 10
9. Reference 10
第 1 回中間解析（2019 年 3 月）に関する特記事項 11
第 2 回中間解析（2021 年 3 月）に関する特記事項 13
最終解析（2023 年 11 月）に関する特記事項 16

1. 主たる判断規準と多重性の調整

1.1. 試験結果の主たる判断規準

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である A 群（非注入群）に対し、試験治療群である B 群（術直後ピラルビシン単回膀胱内注入群）が、primary endpoint である無再発生存期間において上回るかどうかを検証することである。

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、試験治療である術直後ピラルビシン単回膀胱内注入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、標準治療である非注入が引き続き有用であると結論する。

1.2. 試験全体の多重性の調整

本試験では、試験治療群が標準治療群に劣っている場合にそれが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「標準治療である非注入が引き続き有用である」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。主たる仮説の検証に用いる有意水準およびそれに対応する信頼係数は、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。主たる仮説の検証以外では、要約目的で 95%信頼区間を算出する。

その他、中間解析に伴う多重性の調整は「5.中間解析」に示す。

2. 有効性の解析

2.1. Primary endpoint（無再発生存期間（RFS））の解析

2.1.1. 主たる解析の方法

主たる解析における「両群の無再発生存期間が等しい」という帰無仮説の検定は、二次登録全例を対象に、施設以外の割付調整因子（cT ［cT1 以下 vs. cT2 vs. cT3］、術前尿細胞診 ［陽性 vs. 陰性＋疑陽性］）を層とし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ことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。

Primary endpoint の無再発生存期間に関して、累積無再発生存曲線、無再発生存期間中央値、年次無再発生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて無再発生存期間中央値の信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次無再発生存割合とその 90%信頼区間を求める。

2.1.2. モデルを用いた解析の方法

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。

2.1.3. サブグループ解析の方法

治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、次に示す因子に関して探索的にサブグループ解析を実施する。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

サブグループ解析を予定している因子

- 年齢（65 歳以下 / 66 歳以上）
- PS（0 / 1）
- 術前尿細胞診（陰性、疑陽性 / 陽性）
- 腫瘍占拠部位※（腎盂・腎杯 / 尿管）　　※　病理所見に基づく
- 臨床T分類（Ta-1 / T2-T3）
- 腫瘍個数（単発 / 複数個）
- 腫瘍径（3 cm 未満 / 3 cm 以上）
- CRP（≦0.3 mg/dL / 0.3 mg/dL＜）
- eGFR（＜60 mL/min/1.73 m^2 / 60 mL/min/1.73 m^2≦）
- 手術方法（開腹 / 腹腔鏡）

- 到達経路（後腹膜到達法 / 経腹膜到達法）
- 術中尿管結紮の時期（後腹膜展開直後、腎動脈結紮前/腎動脈結紮後、腎周囲剥離前、腎周囲剥離後）
- 手術時間
- 気腹時間
- 術中出血量
- 喫煙歴（なし/あり）

2.1.4. 補足的解析の方法

RFS に関する解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の補足的解析を行う。

- 二次登録全適格例を対象に、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。
- 術後補助化学療法施行例を対象に、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。
- 二次登録全例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、層別しない 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。
- 二次登録全適格例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、層別しない 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。
- 術後補助化学療法施行例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、層別しない 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。
- 二次登録全適格例を対象に、無再発生存曲線、無再発生存期間中央値、時点無再発生存割合などを Kaplan-Meier 法を用いて推定し、層別しない 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。
- 術後補助化学療法施行例を対象に、無再発生存曲線、無再発生存期間中央値、時点無再発生存割合などを Kaplan-Meier 法を用いて推定し、層別しない 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。

2.1.5. 欠測データの扱い

欠損値に対する補完は、原則として行わない。再発と判断されていない対象に対する打ち切りの定義は、プロトコール 11.3.2.に従う。ただし、データ確定前に、解析結果に重大な影響を与え得る欠損値が存在することが分かった場合には、統計解析計画書にその対処方法を記載する。

2.1.6. 追跡状況の要約

二次登録全例を対象に、追跡期間を以下の定義により患者ごとに算出し、その要約統計量（最小値、25%点、中央値、75%点、最大値）を算出する。

追跡期間（日）＝（イベント発生日（イベント例） or 最終生存確認日（生存例））- 登録日 + 1

2.2. 全生存期間（OS）の解析

2.2.1. 主たる解析の方法

生存曲線、生存期間中央値、時点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。群間比較を行う場合にはログランク検定を用いる。

2.2.2. モデルを用いた解析の方法

治療効果の推定値として、層別しない 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。

2.2.3. サブグループ解析の方法

治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、次に示す因子に関して探索的にサブグループ解析を実施する。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

サブグループ解析を予定している因子

- 年齢（65 歳以下 / 66 歳以上）
- PS（0 / 1）

- 術前尿細胞診（陰性、疑陽性 / 陽性）
- 腫瘍占拠部位※（腎盂・腎杯 / 尿管）　※　病理所見に基づく
- 臨床T分類（Ta-1 / T2-T3）
- 腫瘍個数（単発 / 複数個）
- 腫瘍径（3 cm 未満 / 3 cm 以上）
- CRP（≦0.3 mg/dL / 0.3 mg/dL＜）
- eGFR（＜60 mL/min/1.73 m^2 / 60 mL/min/1.73 m^2≦）
- 手術方法（開腹 / 腹腔鏡）
- 到達経路（後腹膜到達法 / 経腹膜到達法）
- 術中尿管結紮の時期（後腹膜展開直後、腎動脈結紮前/腎動脈結紮後、腎周囲剥離前、腎周囲剥離後）
- 手術時間
- 気腹時間
- 術中出血量
- 喫煙歴（なし/あり）

2.2.4. 補足的解析の方法

OS に関する解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の補足的解析を行う。

- 二次登録全例を対象に、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。
- 二次登録全適格例を対象に、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。
- 術後補助化学療法施行例を対象に、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。
- 二次登録全例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、層別しない 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。
- 二次登録全適格例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、層別しない 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。
- 術後補助化学療法施行例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、層別しない 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。
- 二次登録全適格例を対象に、生存曲線、生存期間中央値、時点生存割合などを Kaplan-Meier 法を用いて推定し、層別しない 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。
- 術後補助化学療法施行例を対象に、生存曲線、生存期間中央値、時点生存割合などを Kaplan-Meier 法を用いて推定し、層別しない 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。

2.2.5. 欠測データの扱い

欠損値に対する補完は、原則として行わない。

2.3. 無膀胱内再発期間の解析

2.3.1. 主たる解析の方法

「膀胱外再発（relapse）」、「遠隔転移」、および「あらゆる原因による死亡」を競合リスクとして考慮する。生存期間の記述は cumulative incidence function を用いて行う。群間比較には Gray の検定を用いる。

2.3.2. モデルを用いた解析の方法

治療効果の推定値として、Fine & Gray の方法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。（層別しない解析）

2.3.3. サブグループ解析の方法

治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、次に示す因子に関して探索的にサブグループ解析を実施する。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

サブグループ解析を予定している因子

- 年齢（65 歳以下 / 66 歳以上）
- PS（0 / 1）
- 術前尿細胞診（陰性、疑陽性 / 陽性）
- 腫瘍占拠部位※（腎盂・腎杯 / 尿管）　　※　病理所見に基づく
- 臨床T分類（Ta-1 / T2-T3）
- 腫瘍個数（単発 / 複数個）
- 腫瘍径（3 cm 未満 / 3 cm 以上）
- CRP（≦0.3 mg/dL / 0.3 mg/dL＜）
- eGFR（＜60 mL/min/1.73 m^2 / 60 mL/min/1.73 m^2≦）
- 手術方法（開腹 / 腹腔鏡）
- 到達経路（後腹膜到達法 / 経腹膜到達法）
- 術中尿管結紮の時期（後腹膜展開直後、腎動脈結紮前/腎動脈結紮後、腎周囲剥離前、腎周囲剥離後）
- 手術時間
- 気腹時間
- 術中出血量
- 喫煙歴（なし/あり）

2.3.4. 補足的解析の方法

無膀胱内再発期間に関する解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の補足的解析を行う。

- 二次登録全例を対象に、Zhou らの方法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。（層別解析）
- 二次登録全適格例を対象に、Zhou らの方法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。（層別解析）
- 術後補助化学療法施行例を対象に、Zhou らの方法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。（層別解析）
- 二次登録全例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、Fine & Gray の方法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。
- 二次登録全適格例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、Fine & Gray の方法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。
- 術後補助化学療法施行例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、Fine & Gray の方法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。
- 二次登録全適格例を対象に、cumulative incidence function を用いて生存期間を記述し、Fine & Gray の方法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。
- 術後補助化学療法施行例を対象に、cumulative incidence function を用いて生存期間を記述し、Fine & Gray の方法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。

2.3.5. 欠測データの扱い

欠損値に対する補完は、原則として行わない。

2.4. 無膀胱内以外再発期間の解析＜プロトコール ver. 1.7.0 での追記事項＞

2.4.1. 主たる解析の方法

「膀胱内再発」および「あらゆる原因による死亡」を競合リスクとして考慮する。生存期間の記述は cumulative incidence function を用いて行う。群間比較には Gray の検定を用いる。

2.4.2. モデルを用いた解析の方法

治療効果の推定値として、Fine & Gray の方法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。（層別しない解析）

2.4.3. サブグループ解析の方法

治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、次に示す因子に関して探索的にサブグ

ループ解析を実施する。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

サブグループ解析を予定している因子

- 年齢（65 歳以下 / 66 歳以上）
- PS（0 / 1）
- 術前尿細胞診（陰性、疑陽性 / 陽性）
- 腫瘍占拠部位※（腎盂・腎杯 / 尿管）　※　病理所見に基づく
- 臨床T分類（Ta-1 / T2-T3）
- 腫瘍個数（単発 / 複数個）
- 腫瘍径（3 cm 未満 / 3 cm 以上）
- CRP（≦0.3 mg/dL / 0.3 mg/dL＜）
- eGFR（＜60 mL/min/1.73 m^2 / 60 mL/min/1.73 m^2≦）
- 手術方法（開腹 / 腹腔鏡）
- 到達経路（後腹膜到達法 / 経腹膜到達法）
- 術中尿管結紮の時期（後腹膜展開直後、腎動脈結紮前/腎動脈結紮後、腎周囲剥離前、腎周囲剥離後）
- 手術時間
- 気腹時間
- 術中出血量
- 喫煙歴（なし/あり）

2.4.4. 補足的解析の方法

無膀胱内以外再発期間に関する解析結果の頑健性を確認するために、必要に応じて以下の補足的解析を行う。

- 二次登録全例を対象に、Zhou らの方法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。（層別解析）
- 二次登録全適格例を対象に、Zhou らの方法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。（層別解析）
- 術後補助化学療法施行例を対象に、Zhou らの方法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。（層別解析）
- 二次登録全例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、Fine & Gray の方法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。
- 二次登録全適格例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、Fine & Gray の方法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。
- 術後補助化学療法施行例を対象に、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、Fine & Gray の方法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。
- 二次登録全適格例を対象に、cumulative incidence function を用いて生存期間を記述し、Fine & Gray の方法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。
- 術後補助化学療法施行例を対象に、cumulative incidence function を用いて生存期間を記述し、Fine & Gray の方法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。

2.4.5. 欠測データの扱い

欠損値に対する補完は、原則として行わない。

3. 安全性の解析

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、重篤な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」）。

3.1. 有害事象発生割合

全手術施行例を対象に、各有害事象発生の頻度を集計すると共に、Grade 3 以上の発生割合を算出する。臨床検査値以外の有害事象については Grade 2 以上の発生割合も算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。有害事象発生割合に関しては統計学的な検定に基づく判断は行わないが、必要に応じて Fisher の直接確率計算法による検定を用いて群

間比較を行う。

3.2. 重篤な有害事象発生割合

重篤な有害事象である、Grade 4 の非血液毒性、早期死亡、治療関連死亡（TRD）は定期モニタリングレポートにて登録番号とその詳細を報告する。また、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合は、中間解析、最終解析時に割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。重篤な有害事象発生割合に関しては統計学的な検定に基づく判断は行わないが、必要に応じて Fisher の直接確率計算法による検定を用いて群間比較を行う。

4. その他の解析

該当せず

5. 中間解析

5.1. 目的

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 2 回の中間解析を行う。1 回目の中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で、2 回目の中間解析は登録終了後早期に、予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も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試験を中止し、速やかに試験結果を学会および論文にて公表する。

5.2. 時期

1 回目の中間解析は、二次登録の予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行い、2 回目の中間解析は、登録が終了し、すべての登録患者のプロトコール治療が終了する時期を目途に、データセンターと研究事務局で相談した上で適切と思われる時期の定期モニタリングに合わせて行う。

原則として 1 回目の中間解析中も登録は停止しない。

なお、試験進捗が予定どおりであった場合、12.2 に示す前提の下での中間解析実施時の期待イベント数は、第 1 回中間解析が登録開始後 2.25 年時点、第 2 回中間解析が登録終了後 1 年時点で行われるとした場合、それぞれ 39、140 となることが予想される。

5.3. 多重性の調整方法

中間解析はデータセンターが行う。試験全体の α エラーを片側 5%に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性を Lan & DeMets の α 消費関数 [1] を用いて調整し、群間の生存期間の差について統計学的有意性を調べる。α 消費関数として、O'Brien & Fleming タイプを用いる。

5.4. 判断規準

中間解析において、B 群の無再発生存期間が A 群のそれを上回り、層別ログランク検定の p 値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計的に有意と判断し、原則として試験を中止する。B 群の生存曲線が A 群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験中止の是非を検討することとする。

無効中止するか否かを判断するための情報の一つとして、以下を算出する。

- Primary endpoint に関する予測確率（predictive probability：Spiegelhalter らの方法 [2] に基づき試験終了時に得られるハザード比の分布を推定し、算出する確率）
  - primary endpoint に関して最終解析時に統計学的有意に B 群の A 群に対する優越性が証明される予測確率
  - 最終解析時に B 群の A 群に対するハザード比の点推定値が 1 を超える（B 群の治療成績が劣る）予測確率
- Primary endpoint に関する条件付き検出力（conditional power：Halperin らの方法 [3] に基づき算出する検出力）
  - 中間解析後、B 群と A 群のハザード比が帰無仮説（HR=1）のまま維持されると想定し

た場合の、中間解析結果を与えた下での条件付き検出力

- 中間解析後、試験治療群と標準治療群のハザード比が試験計画時（HR=0.68）のまま推移すると想定した場合の、中間解析結果を与えた元での条件付き検出力

5.5. 結果の報告と審査

中間解析結果は中間解析レポートとしてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、会議により試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表医師またはグループ代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

効果・安全性評価委員会委員のうち、当該グループのメンバーは審査には加わらない。また、中間解析の結果により効果・安全性評価委員会から本試験の中止の勧告がなされない限り、最終追跡が終了するまで、本試験の研究代表医師、研究事務局、参加施設の研究者、グループ代表者、グループ事務局は中間解析結果を知ることはできない。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表医師およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験の中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表医師およびグループ代表者は連名で効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコール改訂願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表医師は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表医師およびグループ代表者は効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果・安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には JCOG 代表者の指示に従う。

試験中止となった場合、その後の追跡期間は最終登録から 5 年間とする。

中間解析により試験中止となった場合、その中間解析が本試験の主たる解析となる。データセンターは、研究代表医師、研究事務局と協力して、当該中間解析結果を中心に、不完全データの補完や結果の公表に必要な解析を行い、速やかに「主たる解析レポート」を作成してグループと効果・安全性評価委員会に提出する。

6. 最終解析

6.1. 時期

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。なお、本試験は主たる解析が最終解析となる。

6.2. 方法

「2. 有効性の解析」、「3. 安全性の解析」、「4. その他の解析」に示した解析を行う。

7. 予定登録数・登録期間・追跡期間

プロトコール「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、A 群の 2 年無再発生存割合を 50%と仮定し、B 群のそれが 12.5%上回る（HR=0.68）かどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、3 年以降はイベントが起きないものと想定し、登録 4.5 年、追跡 3 年、α＝5%（片側）、検出力 80%として、Schoenfeld & Richter の方法 [4] を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 145 例、両群計 290 例（必要イベント数 166）となる。なお、標準治療群の 2 年無再発生存割合に想定から乖離があった場合の必要解析対象数（必要イベント数）は下表 12.2.1 のようになる。

表 12.2.1. 両群の 2 年無再発生存割合（HR = 0.68）と検出力に対応する必要解析対象数（二次登録全例）

	検出力				
2 年無再発生存割合	70%	75%	80%	85%	90%
45% vs. 58.2%	202（126）	232（144）	266（165）	308（192）	368（229）

50% vs. 62.5%	220（126）	252（144）	290（166）	336（193）	400（230）
55% vs. 667%	242（126）	278（145）	318（166）	370（193）	442（230）

※（ ）内は必要イベント数

これらも踏まえ、二次登録後の若干の追跡不能例と施設倫理審査委員会への手続きにかかる期間の 6 か月等を見込んで、以下のように設定した。

予定登録数：一次登録例として 310 例
二次登録例として各群 150 例、両群計 300 例
＜ver. 1.3 での追記事項＞
ただし、二次登録数が 300 例に達するまで、一次登録数を追加する。

登録期間：5 年、追跡期間：登録終了後 3 年

定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。

8. 解析に用いるソフトウェアとその version

SAS 9.4

9. Reference

1. Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika. 1983;70(3):659-63.
2. Spiegelhalter DJ, Freedman LS, Parmar MK. Applying Bayesian ideas in drug development and clinical trials. Stat Med. 1993;12(15-16):1501-11; discussion 13-7.
3. Halperin M, Lan KK, Ware JH, Johnson NJ, DeMets DL. An aid to data monitoring in long-term clinical trials. Control Clin Trials. 1982;3(4):311-23.
4. Schoenfeld DA, Richter JR. Nomograms for Calculating the Number of Patients Needed for a Clinical Trial with Survival as an Endpoint. Biometrics. 1982;38:163-70.

第 1 回中間解析（2019 年 3 月）に関する特記事項

＜解析に用いるデータについて（「4.2. 時期」参照）＞

第 1 回中間解析は、2018 年度後期モニタリングのデータに基づいて行う。

＜有効性のエンドポイントに対する解析対象（「2.有効性の解析」参照）＞

2018 年 9 月 29 日までの二次登録全例 159 例（No.185 まで、うち不適格例 7 例（A 群 4 例：No.36, 44, 59, 87、B 群 3 例：No.42, 99, 145））を対象に行う。なお、膀胱内再発に関する情報が一度も報告されていない 1 例（No.59）については、無再発生存確認日が不明のため、無再発生存期間および無膀胱内再発期間の解析では登録日で打ちきりとする。

＜安全性のエンドポイントに対する解析対象（「3.安全性の解析」参照）＞

2019 年 2 月 8 日までに「術後」冊子が送信された 200 例を対象とする。ただし、第 1 回中間解析では安全性のエンドポイントに関する情報は 2018 年度後期モニタリングレポートを参照することとする。

＜情報時間（「5.3 多重性の調整方法」参照）＞

無再発生存期間における解析対象 159 例のうちイベント数は 2 群合計で 36 であった。したがって、第 1 回中間解析における情報時間は 36/166（≒0.2168674698795100）である。情報時間が小さいことに伴い中間解析で用いるα’は非常に小さなものとなり、信頼区間を構成する際の信頼係数もほぼ 100%となるため、結果を提示する際には 95%信頼区間を参考情報として併記する。第 1 回中間解析時の棄却限界値および α’は以下の通りである。

- 棄却限界値 = 4.0493394225901000
- α’ = 0.0000256812029117

＜割付調整因子の扱い（「2.1.1 主たる解析の方法」参照）＞

無再発生存期間の解析は施設以外の割付調整因子（cT［cT1 以下 vs. cT2 vs. cT3］、術前尿細胞診［陽性 vs. 陰性＋疑陽性］）を層とした層別ログランク検定により行う予定とされているが、2 群を合計したイベント数は 36 であり、下表に示したとおり層ごとのイベント数が少ないため、群別で解析した際にスパースな層が存在する可能性が高い。したがって、第 1 回中間解析時は、cT［cT1 以下 vs. cT2 vs. cT3］のみで層別した層別ログランク検定および層別 Cox 回帰の結果を示すこととする。

群をプールした無再発生存期間のイベント数

		術前尿細胞診	
		陽性	陰性＋疑陽性
cT	cT1 以下	7	6
	cT2	9	4
	cT3	7	3

＜第 1 回中間解析レポートの必須記載項目＞

- Primary endpoint：無再発生存期間
  - 中間解析における解析方法の概略及び判断規準
    - 当該中間解析における decision rule の要約、および中間解析時点での α’
  - Kaplan-Meier 法による RFS 曲線
    - 割付調整因子で層別を行わない群別の RFS 曲線
    - 割付調整因子のサブグループごとの群別の RFS 曲線
  - 要約統計量
    - 群別の要約統計量（各層における群別の解析対象数、イベント数、2 年無再発生存割合およびその 95%信頼区間）
    - 群をプールした全体での要約統計量
  - 有効中止を判断するための解析結果
    - 層別ログランク検定による片側 p 値

- ➢ 層別 Cox 回帰から求めた群間のハザード比、その 95%信頼区間
- 無効中止を検討するための参考情報
  - ➢ Primary endpoint に関する予測確率
    - ✓ primary endpoint に関して最終解析時に統計学的有意に B 群の A 群に対する優越性が証明される予測確率
    - ✓ 最終解析時に B 群の A 群に対するハザード比の点推定値が 1 を超える（B 群の治療成績が劣る）予測確率
  - ➢ Primary endpoint に関する条件付き検出力
    - ✓ 中間解析後、B 群と A 群のハザード比が帰無仮説（HR=1）のまま維持されると想定した場合の、中間解析結果を与えた下での条件付き検出力
    - ✓ 中間解析後、試験治療群と標準治療群のハザード比が試験計画時（HR=0.68）のまま推移すると想定した場合の、中間解析結果を与えた下での条件付き検出力

- Secondary endpoint：全生存期間
  - Kaplan-Meier 法による割付調整因子で層別を行わない群別の OS 曲線
  - 要約統計量
    - ➢ 群別の要約統計量（群別の解析対象数、イベント数、2 年生存割合およびその 95%信頼区間）
    - ➢ 群をプールした全体での要約統計量
  - 層別なしの Cox 回帰から求めた群間のハザード比、その 95%信頼区間

- Secondary endpoint：無膀胱内再発期間
  - cumulative incidence function による割付調整因子で層別を行わない群別の累積膀胱内再発曲線
  - 要約統計量
    - ➢ 群別の要約統計量（群別の解析対象数、イベント数、競合リスク数、2 年累積膀胱内再発割合およびその 95%信頼区間）
    - ➢ 群をプールした全体での要約統計量
  - Fine & Gray の方法により求めた層別しない群間のハザード比、その 95%信頼区間

第 2 回中間解析（2021 年 3 月）に関する特記事項

＜解析に用いるデータについて（「4.2. 時期」参照）＞

第 2 回中間解析は、2020 年度後期モニタリングのデータに基づいて行う。

＜有効性のエンドポイントに対する解析対象（「2.有効性の解析」参照）＞

2021 年 2 月 1 日までの二次登録全例 304 例（うち不適格例 A 群 10 例、B 群 6 例、合計 16 例[一次登録・登録時不適格 A 群：No.5, 25, 59, 268、B 群：No. 42, 99、一次登録・事後不適格 A 群：36,87,222, 278, 332、B 群：145, 178, 243、二次登録・登録時不適格 A 群：44、B 群：17]）を対象に行う。

		グループ検討結果		
群	No	一次登録、登録時不適格	一次登録、事後不適格	二次登録、登録時不適格
A	5	△		
A	25	△		
A	36		●	
A	44			●
A	59	●		
A	87		●	
A	222		●	
A	268	●		
A	278		△	
A	332		△	
B	17			△
B	42	●		
B	99	●		
B	145		●	
B	178		●	
B	243		●	

●：モニタリングレポート内で網掛けあり

△：モニタリングレポート内で網掛けなし

＜安全性のエンドポイントに対する解析対象（「3.安全性の解析」参照）＞

2021 年 2 月 12 日までに「術後」冊子が送信された 304 例を対象とする。ただし、第 2 回中間解析では安全性のエンドポイントに関する情報は 2020 年度後期モニタリングレポートを参照することとする。

＜情報時間（「5.3 多重性の調整方法」参照）＞

無再発生存期間における解析対象 304 例のうちイベント数は 2 群合計で第 1 回中間解析時は 36、第 2 回中間解析時は 110 であった。したがって、第 2 回中間解析における情報時間は 110/166（≒0.6626506024096300）である。第 2 回中間解析時の棄却限界値および α’ は以下の通りである。

- 棄却限界値 = 2.1433295530735800
- α’ = 0.0160433226995955

＜割付調整因子の扱い（「2.1.1 主たる解析の方法」参照 ）＞

無再発生存期間の解析は施設以外の割付調整因子（cT [cT1 以下 vs. cT2 vs. cT3]、術前尿細胞診[陽性 vs. 陰性＋疑陽性]）を層とした層別ログランク検定により行う予定とされている。2 群を合計したイベント数は 110 であり、下表に示したとおり層ごとのイベント数が少ない層も存在するため、群別で解析した際にスパースな層が存在する可能性がある。したがって、第 2 回中間解析時は、施設以外の割付調整因子（cT [cT1 以下 vs. cT2 vs. cT3]、術前尿細胞診[陽性 vs. 陰性＋疑陽性]）を層とした層別ログランク検定を行うことにするが、いずれかの群でイベントが 0 になるスパースな層が存在した場合には cT [cT1 以下 vs. cT2 vs. cT3] のみで層別した層別ログランク検定および層別 Cox 回帰の結果を示すこととする。

群をプールした無再発生存期間のイベント数

		術前尿細胞診	
		陽性	陰性＋疑陽性
cT	cT1 以下	24	24
	cT2	23	18
	cT3	12	9

＜第 2 回中間解析レポートの必須記載項目＞

- Primary endpoint：無再発生存期間
  - 中間解析における解析方法の概略及び判断規準
    - 当該中間解析における decision rule の要約、および中間解析時点での α’
  - Kaplan-Meier 法による RFS 曲線
    - 割付調整因子で層別を行わない群別の RFS 曲線
    - 割付調整因子のサブグループごとの群別の RFS 曲線
  - 要約統計量
    - 群別の要約統計量（各層における群別の解析対象数、イベント数、2 年無再発生存割合およびその 95%信頼区間）
    - 群をプールした全体での要約統計量
  - 有効中止を判断するための解析結果
    - 層別ログランク検定による片側 p 値
    - 層別 Cox 回帰から求めた群間のハザード比、その 95%信頼区間
  - 無効中止を検討するための参考情報
    - Primary endpoint に関する予測確率
      - ✓ primary endpoint に関して最終解析時に統計学的有意に B 群の A 群に対する優越性が証明される予測確率
      - ✓ 最終解析時に B 群の A 群に対するハザード比の点推定値が 1 を超える（B 群の治療成績が劣る）予測確率
    - Primary endpoint に関する条件付き検出力
      - ✓ 中間解析後、B 群と A 群のハザード比が帰無仮説（HR=1）のまま維持されると想定した場合の、中間解析結果を与えた下での条件付き検出力
      - ✓ 中間解析後、試験治療群と標準治療群のハザード比が試験計画時（HR=0.68）のまま推移すると想定した場合の、中間解析結果を与えた下での条件付き検出力

- Secondary endpoint：全生存期間
  - Kaplan-Meier 法による割付調整因子で層別を行わない群別の OS 曲線
  - 要約統計量
    - 群別の要約統計量（群別の解析対象数、イベント数、2 年生存割合およびその 95%信頼区間）
    - 群をプールした全体での要約統計量
  - 層別なしの Cox 回帰から求めた群間のハザード比、その 95%信頼区間

- Secondary endpoint：無膀胱内再発期間
  - cumulative incidence function による割付調整因子で層別を行わない群別の累積膀胱内再発曲線
  - 要約統計量
    - 群別の要約統計量（群別の解析対象数、イベント数、競合リスク数、2 年累積膀胱内再発割合および

その 95%信頼区間）

- 群をプールした全体での要約統計量

- Fine & Gray の方法により求めた層別しない群間のハザード比、その 95%信頼区間

最終解析（2023 年 11 月）に関する特記事項

＜解析に用いるデータについて（「5.2. 時期」参照）＞

最終解析は、2023 年度前期モニタリングのデータに基づいて行う。

＜有効性のエンドポイントに対する解析対象（「2.有効性の解析」参照）＞

二次登録全例 304 例を対象とする。

なお、補足的解析として行う二次登録全適格例は二次登録全例から（No. 5, 25, 31, 36, 44, 59, 87, 103, 168, 171, 222, 268, 278, 322, 332 [A 群]、No. 17, 42, 63, 99, 145, 160, 178, 243 [B 群]）の 23 例を除いた 281 例を対象とする。

＜安全性のエンドポイントに対する解析対象（「3.安全性の解析」参照）＞

一次登録全例 352 例のうち、プロトコール治療の一部または全部が行われた 348 例（「手術をプロトコール治療に含めない」と判断された 2 例 [No. 4, 5] を含む）を対象とする。

＜サブグループ解析＞

有効性のエンドポイントについて、以下の因子によるサブグループ解析を行う。

- 年齢（65 歳以下 / 66 歳以上）
- PS（0 / 1）
- 術前尿細胞診（陰性、擬陽性 / 陽性）
- 腫瘍占拠部位※（腎盂・腎杯 / 尿管）　※病理所見に基づく
- 臨床T分類（Ta-1 / T2-T3）
- 腫瘍個数（単発 / 複数個）
- 腫瘍径（3 cm 未満 / 3 cm 以上）
- CRP（≦0.3 mg/dL / 0.3 mg/dL＜）
- eGFR（＜60 mL/min/1.73 m^2 / 60 mL/min/1.73 m^2≦）
- 手術方法（開腹 / 腹腔鏡）
- 到達経路（後腹膜到達法 / 経腹膜到達法）
- 術中尿管結紮の時期（後腹膜展開直後、腎動脈結紮前 / 腎動脈結紮後、腎周囲剥離前、腎周囲剥離後）
- 手術時間（中央値未満 / 中央値以上）
- 気腹時間（中央値未満 / 中央値以上）
- 術中出血量（中央値未満 / 中央値以上）
- 喫煙歴（なし / あり）
- 性別（男 / 女）
- 喫煙歴（なし / 1 年以内の喫煙なし / 1 年以内の喫煙あり）
- 尿管鏡検査の有無（なし / あり）
- 術前の組織学的診断の有無（なし / あり）
- 尿管口周囲膀胱壁切除（膀胱外操作のみ / 膀胱壁を切開して尿管口周囲切除）
- リンパ節郭清（なし/あり）
- 病理組織（尿路上皮内癌 / 非浸潤性尿路上皮癌 / 浸潤性尿路上皮癌）
- 病理組織（尿路上皮内癌 / 非浸潤性尿路上皮癌 / 特殊型を伴わない浸潤性尿路上皮癌 / 特殊型を伴う浸潤性尿路上皮癌）
- 病理での原発巣占拠部位（右 / 左）
- 組織学的異型度（Low grade / High grade）
- リンパ管侵襲（ly0 / ly1 / lyx）
- 静脈侵襲（v0 / v1 / vx）
- 脈管侵襲（LVI0 / LVI1 / LVIx）
- 尿管断端（u0 / u1 / uis / ux）
- 剥離面断端（RM0 / RM1 / RMx）
- 病理 T 分類（pT1 以下 / pT2 / pT3 以上）
- CIS 併存の有無（なし / あり）
- 組織学的 N（pN0 / pN1 以上 / pNx）
- pStage（0a～I / II / III 以上）

- 術後補助化学療法（なし / あり）

＜情報時間（「5.3 多重性の調整方法」参照）＞

有効性の解析対象である二次登録全例 304 例の無再発生存期間におけるイベント数は、第 1 回中間解析では 36、第 2 回中間解析では 110 であった（いずれも 2 群を合計した値）。したがって、第 1 回中間解析・第 2 回中間解析・最終解析における情報時間・棄却限界値・有意水準は次の通り計算される。

- 第 1 回中間解析（2019 年 3 月実施）
  - 情報時間：36/166（≒0.2168674698795100）
  - 棄却限界値 = 4.0493394225901000
  - α' = 0.0000256812029117
- 第 2 回中間解析（2021 年 3 月実施）
  - 情報時間：110/166（≒0.6626506024096300）
  - 棄却限界値 = 2.1433295530735800
  - α' = 0.0160433226995955
- 最終解析
  - 情報時間：1.00（最終解析のため、情報時間は 1 として解析する）
  - 棄却限界値：1.6932816995688600
  - 片側 α' = 0.0452009299116919

総括報告書

作成日:2024年1月18日

JCOG1403:「上部尿路癌術後の膀胱内再発予防における術直後単回ピラルビシン膀胱内注入療法のランダム化比較第 Ⅲ 相試験」

研究代表者(研究代表医師)	伊藤 明宏	東北大学病院 泌尿器科
研究事務局	伊藤 明宏	東北大学病院 泌尿器科
グループ代表者	西山 博之	筑波大学大学院医学研究科 泌尿器科

1 臨床研究の名称等

実施計画の実施計画番号	jRCTs031180121
研究名称	JCOG1403:上部尿路癌術後の膀胱内再発予防における術直後単回ピラルビシン膀胱内注入療法のランダム化比較第Ⅲ相試験
平易な研究名称	JCOG1403:上部尿路癌術後のピラルビシン膀胱内注入療法のランダム化第Ⅲ相試験
認定臨床研究審査委員会の名称(認定番号)	国立研究開発法人国立がん研究センター 中央病院臨床研究審査委員会 (認定番号:CRB3180008)

試験概要	目的 上部尿路癌0a-Ⅲ期(cTa-T3N0M0)の患者を対象として、根治的腎尿管全摘除術後の膀胱内再発予防を目的とした、術直後ピラルビシン単回膀胱内注入療法の有効性と安全性を標準治療である非注入とのランダム化比較にて検証する。 対象 一次登録の適格規準 1) 腎盂、尿管を原発とする上部尿路癌で以下のすべてを満たす。 ① 腹部・骨盤部造影CT※の画像検査で、上部尿路癌と診断されている、または腹部・骨盤部造影CTの画像検査で診断困難な場合は尿路造影検査もしくは尿管鏡検査で上部尿路癌と診断されている。 ※造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT もしくは単純 MRI を許容する。 ② 組織学的診断の有無は問わない。 ③ 両側性ではない。 ④ 腫瘍は、単発、多発を問わない。 2) 胸部単純 CT および腹部・骨盤部造影 CT※で臨床病期 0a-Ⅲ 期(cTa-T3N0M0)と診断されている。 ※造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT もしくは単純 MRI を許容する。 3) 登録日の年齢が 20 歳以上、80 歳以下である。 4) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0 または 1 である(PS は必ず診療録に記載すること)。 5) 上部尿路癌に対する前治療がない。 6) 膀胱鏡検査にて膀胱癌を認めない。 7) 膀胱癌の既往がない。

8） 他のがん種に対する放射線治療で、膀胱が照射野に含まれる放射線治療の既往がない。
9） 健側腎が無機能腎ではない。
10）登録前 14 日以内の最新の検査値（登録日の 2 週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす。
① 好中球数≧1,500/mm^3
② ヘモグロビン≧10.0 g/dL
③ 血小板数≧10×10^4/mm^3
④ AST≦100 U/L
⑤ ALT≦100 U/L
⑥ 血清クレアチニン≦1.5 mg/dL
11）試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

二次登録の適格規準

1） 術中所見または摘出標本の肉眼所見で、上部尿路癌、Ta-T3N0M0 である。
2） リンパ節の術中迅速病理診断を行った場合には、リンパ節転移がない。
3） プロトコール治療遂行を妨げるような手術合併症がない。
4） 尿管口周囲膀胱壁切除後の縫合部にリークがない。
5） 尿管切離断端に肉眼的に癌を認めない。
6） 膀胱鏡検査実施日から 56 日以内である。
7） 胸部単純 CT および腹部・骨盤部造影 CT※検査実施日から 91 日以内である。
※造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT もしくは単純 MRI を許容する。
8） 自然尿の尿細胞診検査が実施され、陽性であれば 1 回、陰性または疑陽性であれば 3 回の結果が判明している（ただし陽性を確認したら以降の検査は不要とする）。

治療

標準治療群（A 群）：根治的腎尿管全摘除術＋術後補助化学療法（GC 療法 2 コース）※
試験治療群（B 群）：根治的腎尿管全摘除術＋術後 24 時間以内のピラルビシン単回膀胱内注入＋術後補助化学療法（GC 療法 2 コース）※
※pT3 以上または pN（＋）で肺線維症（CTCAE v4.0）がない場合：ゲムシタビン＋シスプラチン療法 2 コース実施

エンドポイント

primary endpoint：無再発生存期間
secondary endpoints：全生存期間、無膀胱内再発期間、有害事象発生割合、無膀胱内以外再発期間

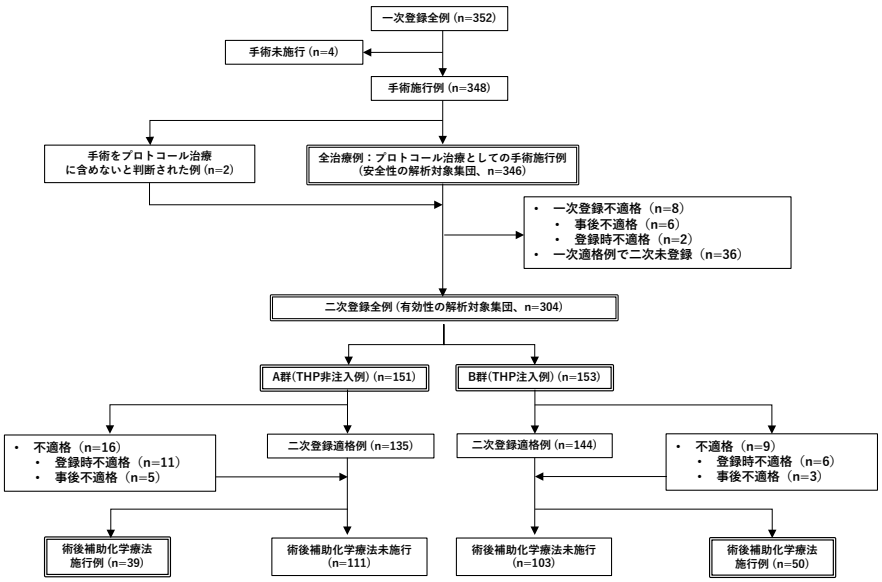
登録数・研究期間

予定登録数：一次登録 310 例、二次登録 300 例（各群 150 例）
＜ver.1.3 での追記事項＞ただし、二次登録数が 300 例に達するまで、一次登録数を追加する。
予定登録期間：5 年、追跡期間：登録終了後 3 年、解析期間 1 年、総研究期間：9 年
臨床研究の開始日　2016 年 10 月 3 日
臨床研究の終了予定日　2025 年 10 月 2 日

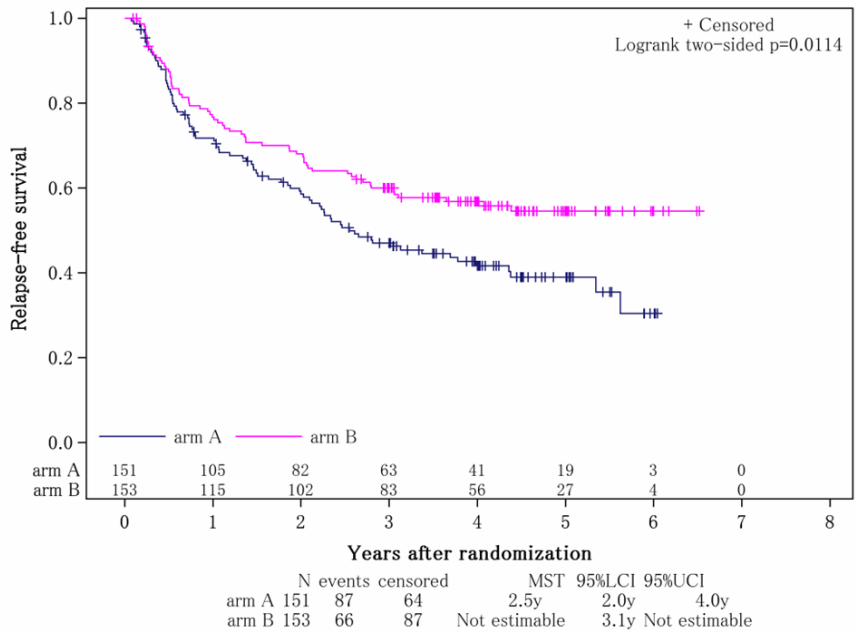
2 臨床研究結果の要約

<table>
<tr><td>観察期間終了日</td><td>2024年1月10日</td></tr>
<tr><td>Completion date</td><td>January 10, 2024</td></tr>
<tr><td>実施症例数</td><td>一次登録:352人
二次登録:304人(A群151人、B群153人)</td></tr>
<tr><td>Result actual enrolment</td><td>352 patients in 1st registration
304 patients in 2nd registration (151 patients in Arm A, 153 patients in Arm B)</td></tr>
<tr><td>臨床研究の対象者の背景情報</td><td>2016 年 10 月から 2020 年 7 月までに 352 人が一次登録され、うち 304 人が二次登録された。二次登録患者において、年齢中央値は A 群 69 歳(64–75 歳)、B 群 71 歳(65–75 歳)、PS 0 が A 群 146 人、B 群 152 人、PS 1 が A 群 5 人、B 群 1 人、A 群は男性 111 人、女性 40 人、B 群は男性 115 人、女性 38 人であった。臨床病期は T1 以下が A 群 64 人、B 群 61 人、T2 が A 群 61 人、B 群 62 人、T3 が A 群 26 人、B 群 30 人であった。A 群の方に PS 1 がやや多く割り付けられた結果となった。臨床病期の内訳は、ほぼ予想通りであった。</td></tr>
<tr><td>Baseline Characteristics</td><td>Between October 2016 and July 2022, 352 patients were enrolled. First registration only: 48, Second registration: 304

<table>
<tr><th></th><th>Arm A
n=151</th><th>Arm B
n=153</th><th>Total
n=304</th></tr>
<tr><td>Age(years old)</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Median</td><td>69</td><td>71</td><td>70</td></tr>
<tr><td>IQR</td><td>64–75</td><td>65–75</td><td>64–75</td></tr>
<tr><td>Range</td><td>37–80</td><td>42–80</td><td>37–80</td></tr>
<tr><td>Sex</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Male</td><td>111</td><td>115</td><td>226</td></tr>
<tr><td>Female</td><td>40</td><td>38</td><td>78</td></tr>
<tr><td>PS</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>0</td><td>146</td><td>152</td><td>298</td></tr>
<tr><td>1</td><td>5</td><td>1</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Clinical T stage</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td><=T1</td><td>64</td><td>61</td><td>125</td></tr>
<tr><td>T2</td><td>61</td><td>62</td><td>123</td></tr>
<tr><td>T3</td><td>26</td><td>30</td><td>56</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報</td><td>2016年10月3日に登録を開始したが、登録ペースは、当初予測したペースを大きく上回り、2020年6月12日に一次登録を終了し、予定よりも1年3か月早く、2020年7月8日に二次登録を終了した。44施設より352人の登録があり、大阪大学医学部、函館厚生院函館五稜郭病院、大阪国際がんセンター、筑波大学医学医療系、国立がん研究センター東病院、静岡県立総合病院、京都大学医学部附属病院、九州大学病院、久留米大学医学部からは15人以上の登録があり、富山大学附属病院、山梨大学医学部、原三信病院、奈良県立医科大学、東北大学病院、千葉大学医学部、国立病院機構四国がんセンターからは、10人以上の登録があった。2施設では患者登録がなかった。
一次登録し、手術後に二次登録を行うプロトコールであったが、二次登録できなかった患者は48人であり、その主な理由は、尿細胞診陰性の際の検査回数不足等が22人、膀胱鏡検査が規定日以前であったのが8人、術中所見で病期IIIA期を満たさなかったのが2人、手術合併症2人などであった。
プロトコール治療完了は275人、二次登録後のプロトコール治療中止は29人で、中止</td></tr>
</table>

	の主な原因は、有害事象による中止9人、有害事象との関連が否定できない患者拒否が8人、無効中止が3人、その他8人であった。 術後補助化学療法はA群で39人、B群で50人に行われた。
Participant flow	
疾病等の発生状況のまとめ	主なGrade 2-4の非血液毒性(CTCAE ver.4.0)およびGrade 3-4の非血液毒性が見られた患者の割合は、一次登録のみの症例で2人(4.7%)および0人、A群で23人(15.3%)および2人(1.3%)、B群で29人(19.0%)および6人(3.9%)であった。 主なGrade 2-4の発現時期については、術後早期(30日以内)合併症は、一次登録のみの症例で2人(4.7%):(発熱:1人(2.3%)、上室性頻脈:1人(2.3%))、A群で10人(6.7%):(発熱:4人(2.7%)、血尿:4人(2.7%)、頻尿:1人(0.7%)、尿閉:1人(0.7%)、下部尿路症状:2人(1.3%)、重複あり)、B群で11人(7.2%):(発熱:3人(2.0%)、血尿:8人(5.2%)、頻尿:1人(0.7%)、下部尿路症状:1人(0.7%)、重複あり)であった。術後補助化学療法施行中は、A群で14人(施行例の35.9%)、B群で21人(同42.0%)であった。追跡期間中では、A群で1人(0.7%)、B群で0人であった。 主なGrade 3-4の発現時期は、術後早期(30日以内)合併症は、一次登録のみの症例では認められず、A群で発熱:1人(0.7%)、B群で血尿:4人(2.6%)だった。術後補助化学療法中は、A群で発熱性好中球減少:1例(2.6%)、B群は腹膜感染:1人(2.0%)、斑状丘疹状皮疹:1人(2.0%)、尿路以外の感染:1人(2.0%)であった。 Grade 2-4の術中合併症はなかった。上記の他、Grade 4の術後早期合併症として、高カリウム血症:1人、急性腎不全:1人、CPK増加:1人、貧血:1人が報告された。術後補助化学療法中のGrade 4の非血液毒性は、十二指腸穿孔:1人であった。治療関連死は認められなかった。
Adverse events	There were no TRD in both arms. Severe adverse event (CTCAE Grade 3-4)

	Arm A n=150	Arm B n=153
Overall	2 (1.3%)	6 (3.9%)
fever	1	0
hematuria	0	4
maculopapular rash	0	1
peritoneal infection	0	1
febrile neutropenia	1	0
infections other than	0	1

	urinary tract
主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果	本試験では、primary endpointとして無再発生存期間を設定した。標準治療群の2年無再発生存割合を50%、試験治療群で見込む上乗せ効果を12.5%、3年以降はイベントが起きないことを想定し、αエラーを5%（片側）、検出力80%、登録期間4.5年、追跡期間3年の設定でサンプルサイズ設計を行い、標準治療群と比較して試験治療群が上回るかどうかを評価した。主たる結果として、全登録例における3年無再発生存割合は標準治療群：A群（ピラルビシン非注入群）は47.0%（95% CI：38.7–54..9%）、試験治療群：B群（ピラルビシン注入群）は60.0%（95% CI：51.7–67.3%）で、HR 0.666（多重性を調整した90.960% CI：0.504–0.881）、p=0.0066（層別ログランク検定）とピラルビシン注入療法の優越性が示された。有効性のsecondary endpointである全生存期間においては、3年生存割合でA群88.4%（95% CI：82.0–92.6%）、B群89.3%（95% CI：83.1–93.3%）、HR 0.822（95% CI：0.476–1.418)とほとんど差を認めなかった。無膀胱内再発期間においては、3年再発割合でA群33.6%（95% CI：26.0–41.4%）、B群24.7%（95% CI：18.1–31.8%）、競合リスクを考慮したGrayの方法でのHR 0.666（95% CI：0.444–1.000)、p=0.0479とB群でより良好な傾向を認めた。無膀胱内以外再発期間においては、3年再発割合でA群17.9%（95% CI：12.1–24.5%）、B群14.0%（95% CI：9.0–20.1%）、競合リスクを考慮したGrayの方法でのHR 0.815（95% CI：0.468–1.419)、p=0.4580とほとんど差を認めなかった。
Outcome measures	Primary endpoint: Recurrence-free survival (n=304)  Secondary endpoint 1. Overall survival HR (95%CI): 0.822(0.476–1.418), Logrank two-sided p= 0.4797 2. Intravesical recurrence free survival Gray method HR(95%CI): 0.666(0.444–1.000)、p=0.0479 3. Non- intravesical recurrence free survival Gray method HR(95%CI): 0.815(0.468–1.419)、p=0.4580
簡潔な要約	上部尿路癌0a–Ⅲ期（cTa–T3N0M0）に対する、根治的腎尿管全摘除術後の術直後ピラルビシン単回膀胱内注入療法は、Primary endpointの無再発生存期間で優越性を示

	し、有害事象も許容される範囲であったため、術後再発予防目的に有用な治療であることが示された。
Brief summary	The efficacy of a single early intravesical instillation of pirarubicin in terms of relapse-free survival after radical nephroureterectomy for stage 0a-Ⅲ upper tract urothelial carcinoma was shown in this study. Adverse events were acceptable, and this treatment was considered a safe and effective standard treatment.
公開予定日	2024年4月5日
結果に関する最初の出版物での発表日	
Date of the first journal publication of results	
結果と出版物に関するURL（複数可）	
URL hyperlink(s) related to results and publications	

3 IPD（individual clinical trial participant-level data）シェアリング（匿名化された臨床研究の対象者単位のデータの共有）

IPDデータを共有する計画	□あり　□なし　■未定
Plan to share IPD	
計画の説明	
Plan description	