

# JCOG1207 統計解析計画書

食道癌術後難治性吻合部狭窄に対するステロイド併用 EBD およびステロイド併用 RIC の  
ランダム化比較第 II/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	2023/1/18	水澤純基 小川岳人 北林遼	1.7.0	初版

確認

データセンター長 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  
Junki MIZUSAWA

Signature

統計解析担当者 日付  
Gakuto OGAWA

Signature

統計解析担当者 日付  
Ryo KITABAYASHI

Signature

## 目次

1. 主たる判断規準と多重性の調整	4
1.1. 試験結果の主たる判断規準	4
1.2. 試験全体の多重性の調整	4
2. 有効性の解析	4
2.1. Primary endpoint(無再狭窄生存期間)の解析	4
2.1.1. 主たる解析の方法	4
2.1.2. モデルを用いた解析の方法	4
2.1.3. サブグループ解析の方法	4
2.1.4. 補足的解析の方法	5
2.1.5. 欠測データの扱い	5
2.1.6. 追跡状況の要約	5
2.2. Primary endpoint(24 週までの再拡張術の実施回数)の解析	5
2.2.1. 主たる解析の方法	5
2.2.2. モデルを用いた解析の方法	5
2.2.3. サブグループ解析の方法	5
2.2.4. 補足的解析の方法	6
2.2.5. 欠測データの扱い	7
2.3. 治療開始後 8 週時点の吻合部径 > 10 mm の割合の解析	7
2.3.1. 主たる解析の方法	7
2.3.2. モデルを用いた解析の方法	7
2.3.3. サブグループ解析の方法	7
2.3.4. 補足的解析の方法	7
2.3.5. 欠測データの扱い	8
2.4. 治療開始後 2、4、8、24 週時点の Dysphagia score の改善割合の解析	8
2.4.1. 主たる解析の方法	8
2.4.2. モデルを用いた解析の方法	8
2.4.3. サブグループ解析の方法	8
2.4.4. 補足的解析の方法	8
2.4.5. 欠測データの扱い	9
2.5. 治療開始後 24 週時点の Dysphagia score $\leq 1$ の割合の解析	9
2.5.1. 主たる解析の方法	9
2.5.2. モデルを用いた解析の方法	9
2.5.3. サブグループ解析の方法	9
2.5.4. 補足的解析の方法	9
2.5.5. 欠測データの扱い	9
3. 安全性の解析	9
3.1. 有害事象発生割合	10
3.2. 重篤な有害事象発生割合	10
4. その他の解析	10
5. 中間解析	10
5.1. 目的	10
5.2. 時期	10
5.3. 多重性の調整方法	10
5.4. 判断規準	10
5.5. 結果の報告と審査	10
6. 最終解析	11
6.1. 時期	11
6.2. 方法	11
7. 予定登録数・登録期間・追跡期間	11
8. 解析に用いるソフトウェアとその VERSION	12

9. REFERENCE .....	12
主たる解析(2023年1月)に関する特記事項.....	13

## 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(ステロイド併用 EBD 療法)に対し、試験治療群である B 群(ステロイド併用 RIC 療法)が、co-primary endpoints である無再狭窄生存期間が有意に上回り、かつ治療開始後 24 週時点までの再拡張術の実施回数が有意に下回るかどうかを検証することである。

2 つの primary endpoint が共に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、試験治療であるステロイド併用 RIC 療法がより有用な治療法であると結論する。どちらか一方でも有意に上回らなかった場合は、標準治療であるステロイド併用 EBD 療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

### 1.2. 試験全体の多重性の調整

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「標準治療であるステロイド併用 EBD 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。

本試験は両者の帰無仮説が共に棄却できたときにのみ、試験治療の標準治療に対する優越性が検証されたと判断する co-primary endpoints の設定であるため、多重性の調整は行わず、それぞれの主たる解析では有意水準片側 5%に対応する両側 90%信頼区間を算出し、その他の解析では記述目的で両側 95%信頼区間を算出する。

## 2. 有効性の解析

### 2.1. Primary endpoint(無再狭窄生存期間)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狭窄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(放射線治療(有 vs. 無)、狭窄出現時期(90 日以内 vs. 91 日以降))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。

累積無再狭窄生存曲線、無再狭窄生存期間中央値、週次無再狭窄生存割合(8、12、24 週時点)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狭窄生存期間中央値の信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて週次無再狭窄生存割合の信頼区間を求める。

主たる解析結果はデータセンターが「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

#### 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、探索的に、次に示す因子について層別しない Cox 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両側 95%信頼区間を求める。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

- ・ 術前放射線治療(有/無)
- ・ 術後初回拡張時期(90 日以内/ 91 日以降)
- ・ 縫合不全の有無(手術時～退院まで)(有/無)
- ・ 拡張前の吻合部径(<=5 mm / >5 mm)
- ・ 登録時 Dysphagia score(3 以上 / 3 未満)

- 治療前の吻合部狭窄に対する拡張術①(3回以下 / 4回以上)
- 治療前の吻合部狭窄に対する拡張術②(5回以下 / 6回以上)
- 手術から一次登録までの日数( $\leq 148$ 日 /  $> 148$ 日)
- 吻合法(手縫い/器械吻合)
- 食道切除時の胃管の再建経路(胸壁前/胸骨後/後縦隔)
- 施設の登録数(5例以下/6例以上)
- 年齢(69歳以下/70歳以上)
- 性別(男/女)
- 登録時までの拡張に対するステロイド併用の有無(有/無)
- 二次登録前28日以内拡張術の有無(有/無)

#### 2.1.4. 補足的解析の方法

主た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解析を行う。

- 二次登録全例を対象に、層別しないログランク検定と層別しない 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、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。
- 二次登録全適格例を対象に、層別しないログランク検定と層別しない 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、主たる解析と同様の因子を用いた層別ログランク検定と層別 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、群間で偏りが見られた背景因子を共変量とし、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。

#### 2.1.5. 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。狭窄、拡張術施行あるいは死亡と判断されていない対象に対する打ち切りの定義は、プロトコル 11.3 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 最終無狭窄生存確認日(無狭窄生存例)) - 登録日 + 1

### 2.2. Primary endpoint(24週までの再拡張術の実施回数)の解析

#### 2.2.1. 主たる解析の方法

主たる解析における両群の治療開始後24週時点までの再拡張術の実施回数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(放射線治療(有 vs. 無)、狭窄出現時期(90日以内 vs. 91日以降))を層とした van Elteren 検定(SASのPROC FREQのTABLEステートメントのオプションに、SCORE=MODRIDITを指定したもので Wilcoxon 順位和検定を拡張したものに対応する)により行う。

治療開始後24週時点に至る前に何らかの理由で再拡張の有無を評価できない状態となった患者は、再拡張回数を worst case として解析する(二次登録全例の再拡張回数の最大値を用いて解析する)。

#### 2.2.2. モデルを用いた解析の方法

該当せず。

#### 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

- 術前放射線治療(有/無)
- 術後初回拡張時期(90日以内/91日以降)
- 縫合不全の有無(手術時~退院まで)(有/無)
- 拡張前の吻合部径(<=5 mm / >5 mm)
- 登録時 Dysphagia score(3以上 / 3未満)
- 治療前の吻合部狭窄に対する拡張術①(3回以下 / 4回以上)
- 治療前の吻合部狭窄に対する拡張術②(5回以下 / 6回以上)
- 手術から一次登録までの日数(<=148日 / >148日)
- 吻合法(手縫い/器械吻合)
- 食道切除時の胃管の再建経路(胸壁前/胸骨後/後縦隔)
- 施設の登録数(5例以下/6例以上)
- 年齢(69歳以下/70歳以上)
- 性別(男/女)
- 登録時までの拡張に対するステロイド併用の有無(有/無)
- 二次登録前28日以内拡張術の有無(有/無)

#### 2.2.4. 補足的解析の方法

主た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解析を行う。

- 二次登録全適格例を対象に、各群の内視鏡的拡張術の回数ごとの人数の集計と van Elteren 検定、Wilcoxon 順位和検定により正規近似に基づく両側 p 値を算出する。
- 二次登録全例のうち有効性評価が 1 度でも実施された患者を対象に、各群の内視鏡的拡張術の回数ごとの人数の集計と van Elteren 検定、Wilcoxon 順位和検定により正規近似に基づく両側 p 値を算出する。
- 二次登録全適格例のうち有効性評価が 1 度でも実施された患者を対象に、各群の内視鏡的拡張術の回数ごとの人数の集計と van Elteren 検定、Wilcoxon 順位和検定により正規近似に基づく両側 p 値を算出する。
- 二次登録全例を対象に、各群の内視鏡的拡張術の回数ごとの人数の集計と van Elteren 検定、Wilcoxon 順位和検定により正規近似に基づく両側 p 値を算出する。有効性評価が 1 度も評価されなかった患者は 0 回とする。
- 二次登録全例を対象として、各再拡張を生存時間解析の枠組みの下で「再発事象データ」として解析を行う。PWP モデル(Prentice, Williams and Peterson の total time モデル)を用い、各層で再拡張のイベントの順序で条件付けした総時間を検討する。ある個人  $i$  の  $j$  番目のイベントのハザードを、時刻  $t$  の直前までの共変量の履歴  $F_i(t-)$  と直前までの再発回数  $N_i(t-)$  が与えられたもとで

$$\lambda_{ij}(t|N_i(t-), F_i(t-)) = \lambda_{0j}(t) \exp\{X_{ij}(t)' \beta_j\}$$

と考える。SAS のコードの例は以下の通りである。tstart と tstop はイベント(拡張)発生ごとに、例えばイベント発生時間が  $t_1, t_2, t_3$  であった場合には、 $(0, t_1)$ 、 $(t_1, t_2)$ 、 $(t_2, t_3)$  のように指定する。イベントごとに異なる効果を仮定する場合と共通の効果を仮定する場合を検討する。

```
title 'PWP Total Time Model with Common Effects';
proc phreg data=monitor_PWP covm covs(aggregate);
  model (tstart,tstop) * event_EBD (0) = armid;
  strata Visit;
  id caseno;
run;
title 'PWP Total Time Model with Noncommon Effects';
proc phreg data=monitor_PWP covm covs(aggregate);
  model (tstart,tstop) * event_EBD (0) = Trt1-Trt4;
  strata Visit;
  id caseno;
  Trt1= armid * (Visit=1);
  Trt2= armid * (Visit=2);
  Trt3= armid * (Visit=3);
```

```
Trt4= armid * (Visit=4);  
run;
```

### 2.2.5. 欠測データの扱い

欠測データは当該患者集団のうち EBD の実施回数の最悪値で補完する。

## 2.3. 治療開始後 8 週時点の吻合部径 > 10 mm の割合の解析

### 2.3.1. 主たる解析の方法

主たる解析では、二次登録全例を対象に治療開始 57 日目で径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過する患者の数を分子とした割合と両側 95%信頼区間を算出する。ただし、57 日目までに拡張術を行った患者は、分子には含まない。径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過することで吻合部径 > 10 mm であることとする。

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。群間比較には Fisher の直接確率計算法による両側 p 値を算出する。

<統計解析計画書における追記事項>

別途「1207\_解析対象&エンドポイント定義表\_v1.3\_20221201.xlsx」に記載した通り、プロトコール治療日を day 1 とし、day 53~61 に行った内視鏡が対象であり、57 日目の許容範囲は day 53~61 とする。また許容範囲内に複数回拡張術が行われており、かつ「> 10 mm (通過)」と「 $\leq 10$  mm (通過せず)」どちらの場合も観察された場合は、悪い方である「 $\leq 10$  mm (通過せず)」を採用する。前後 7 日 (day 50~64) についても補足的に解析を行う。

### 2.3.2. モデルを用いた解析の方法

該当せず。

### 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

- ・ 術前放射線治療 (有/無)
- ・ 術後初回拡張時期 (90 日以内 / 91 日以降)
- ・ 縫合不全の有無 (手術時~退院まで) (有/無)
- ・ 拡張前の吻合部径 ( $\leq 5$  mm /  $> 5$  mm)
- ・ 登録時 Dysphagia score (3 以上 / 3 未満)
- ・ 治療前の吻合部狭窄に対する拡張術① (3 回以下 / 4 回以上)
- ・ 治療前の吻合部狭窄に対する拡張術② (5 回以下 / 6 回以上)
- ・ 手術から一次登録までの日数 ( $\leq 148$  日 /  $> 148$  日)
- ・ 吻合法 (手縫い / 器械吻合)
- ・ 食道切除時の胃管の再建経路 (胸壁前 / 胸骨後 / 後縦隔)
- ・ 施設の登録数 (5 例以下 / 6 例以上)
- ・ 年齢 (69 歳以下 / 70 歳以上)
- ・ 性別 (男 / 女)
- ・ 登録時までの拡張に対するステロイド併用の有無 (有 / 無)
- ・ 二次登録前 28 日以内拡張術の有無 (有 / 無)

### 2.3.4. 補足的解析の方法

主た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、評価なしの患者を分母から除外した場合の割合とその両側 95%信頼区間を算出し、Fisher の直接確率計算法による両側 p 値を算出する。
- ・ 二次登録全適格例を対象に、二次登録全例を対象にした解析と同様の解析を行う。
- ・ 二次登録全例を対象に、治療開始 50 日目から 64 日目の間に径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過する患者の数を分子とした割合と両側 95%信頼区間を算出し、Fisher の直接確率計算法に

よる両側 p 値を算出する。

### 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。評価なしの場合には、内視鏡は通過しないとし、分母にのみ含める。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。

## 2.4. 治療開始後 2、4、8、24 週時点の Dysphagia score の改善割合の解析

### 2.4.1. 主たる解析の方法

主たる解析では、二次登録全例を対象に各時点における Dysphagia score  $\leq 1$  の患者の数を分子とした割合をその時点における「Dysphagia score の改善割合」とし、両側 95%信頼区間を算出する。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。群間比較には Fisher の直接確率計算法による両側 p 値を算出する。

ただし、①各時点より以前に Dysphagia score  $\geq 2$  を来した場合、②各時点より以前に拡張術を行った場合、③食物残渣による食道閉塞を来し、異物除去後同日に追加治療を行ったため、Dysphagia score の評価が出来なかった場合は分子には含まない。

<統計解析計画書における追記事項>

別途「1207\_解析対象&エンドポイント定義表\_v1.3\_20221201.xlsx」に記載した通り、各時点の許容範囲内に複数回評価が行われている場合、DS の値が悪い方を採用する。「③食物残渣による食道閉塞を来し、異物除去後同日に追加治療を行ったため、Dysphagia score の評価が出来なかった場合」は CRF 収集の不備で情報が不足している(異物除去のデータが収集されていない)ため、理由によらず DS の評価が出来なかった場合は分子には含まない。

### 2.4.2. モデルを用いた解析の方法

該当せず。

### 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

- ・ 術前放射線治療(有/無)
- ・ 術後初回拡張時期(90 日以内 / 91 日以降)
- ・ 縫合不全の有無(手術時～退院まで)(有/無)
- ・ 拡張前の吻合部径( $\leq 5$  mm /  $> 5$  mm)
- ・ 登録時 Dysphagia score(3 以上 / 3 未満)
- ・ 治療前の吻合部狭窄に対する拡張術①(3 回以下 / 4 回以上)
- ・ 治療前の吻合部狭窄に対する拡張術②(5 回以下 / 6 回以上)
- ・ 手術から一次登録までの日数( $\leq 148$  日 /  $> 148$  日)
- ・ 吻合法(手縫い/器械吻合)
- ・ 食道切除時の胃管の再建経路(胸壁前/胸骨後/後縦隔)
- ・ 施設の登録数(5 例以下/6 例以上)
- ・ 年齢(69 歳以下/70 歳以上)
- ・ 性別(男/女)
- ・ 登録時までの拡張に対するステロイド併用の有無(有/無)
- ・ 二次登録前 28 日以内拡張術の有無(有/無)

### 2.4.4. 補足的解析の方法

主た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、評価なしの患者を分母から除外した場合の割合とその両側 95%信頼区間を算出し、Fisher の直接確率計算法による両側 p 値を算出する。
- ・ 二次登録全適格例を対象に、二次登録全例と同様の解析を行う。

#### 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。評価なしの場合には、非改善とし、分母にのみ含める。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。

### 2.5. 治療開始後 24 週時点の Dysphagia score $\leq 1$ の割合の解析

#### 2.5.1. 主たる解析の方法

主たる解析では、二次登録全例を対象に治療開始 169 日目の Dysphagia score  $\leq 1$  の割合と両側 95%信頼区間を算出する。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。群間比較には Fisher の直接確率計算法による両側 p 値を算出する。

<統計解析計画書における追記事項>

別途「1207\_解析対象&エンドポイント定義表\_v1.3\_20221201.xlsx」に記載した通り、各時点の許容範囲内( $\pm 7$ 日)に複数回評価が行われている場合、DS の値が悪い方を採用する。

#### 2.5.2. モデルを用いた解析の方法

該当せず。

#### 2.5.3. 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

- ・ 術前放射線治療(有/無)
- ・ 術後初回拡張時期(90 日以内 / 91 日以降)
- ・ 縫合不全の有無(手術時~退院まで)(有/無)
- ・ 拡張前の吻合部径( $\leq 5$  mm /  $> 5$  mm)
- ・ 登録時 Dysphagia score(3 以上 / 3 未満)
- ・ 治療前の吻合部狭窄に対する拡張術①(3 回以下 / 4 回以上)
- ・ 治療前の吻合部狭窄に対する拡張術②(5 回以下 / 6 回以上)
- ・ 手術から一次登録までの日数( $\leq 148$  日 /  $> 148$  日)
- ・ 吻合法(手縫い/器械吻合)
- ・ 食道切除時の胃管の再建経路(胸壁前/胸骨後/後縦隔)
- ・ 施設の登録数(5 例以下/6 例以上)
- ・ 年齢(69 歳以下/70 歳以上)
- ・ 性別(男/女)
- ・ 登録時までの拡張に対するステロイド併用の有無(有/無)
- ・ 二次登録前 28 日以内拡張術の有無(有/無)

#### 2.5.4. 補足的解析の方法

主た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、評価なしの患者を分母から除外した場合の割合とその両側 95%信頼区間を算出し、Fisher の直接確率計算法による両側 p 値を算出する。
- ・ 二次登録全例を対象に、評価なしの患者を  $DS \leq 1$  とした場合の割合とその両側 95%信頼区間を算出し、Fisher の直接確率計算法による両側 p 値を算出する。

#### 2.5.5. 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。評価なしの場合には、 $DS \geq 2$  とし、分母にのみ含める。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。

### 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(ステロイド併用

EBDによる有害事象[術中合併症、術後合併症]、ステロイド併用 RICによる有害事象[術中合併症、術後早期合併症、術後晩期合併症]、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(プロトコル「14.1.定期モニタリング」)。

### 3.1. 有害事象発生割合

全治療例を対象に群別に、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版による各々の有害事象の Grade 毎の頻度を群別に求める。各割合の区間推定を行う場合は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。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(プロトコル治療との因果関係ありと判断されるもの)、早期死亡、治療関連死亡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、全治療例を対象として、有効性の解析の群間比較を行う際に併せて算出する。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。これらのエンドポイントに関してはいずれも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。

Grade 3 以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない有害事象発生割合(第 II 相部分の primary endpoint)については、第 II 相の主たる解析として行う。

## 4. その他の解析

該当なし

## 5. 中間解析

### 5.1. 目的

本試験は予定登録期間、プロトコル治療後の観察期間がそれぞれ 3 年、と短期間であることから、有効中止を目的とした中間解析は実施しない。

### 5.2. 時期

有効性の中間解析は行わないため、該当なし

一方、試験治療に関わる無効中止について検討するための中間解析(第 II 相部分の主たる解析)を実施する。予定登録数の約半数である 60 例(各群 30 例)が登録された時点で登録を一時停止し、試験治療群について Grade 3 以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない術中、術後早期有害事象のうち、1 つ以上が観察された患者の数を集計し、試験の継続の可否を判断する。参考として標準治療群の同様の有害事象の発生割合も集計する。統計学的仮説検定に基づく群間比較は行わない。

### 5.3. 多重性の調整方法

該当なし

### 5.4. 判断規準

原則として、試験治療群において前述の有害事象の発生割合が 10%以下(30 人中 3 人以下)の場合は、試験治療群の第 III 相に移行するための安全性が担保されたと判断し、試験継続とする。一方、10%を超える(30 人中 4 人以上)場合は、第 III 相に移行するための安全性が担保されていないと判断し、原則として試験を中止する。ただし、標準治療群の有害事象の発生割合が試験治療群を上回っている場合、それが許容範囲と考えられる程度であれば、試験の継続を検討する。

### 5.5. 結果の報告と審査

試験治療群に登録された 30 人分の有害事象に関するデータが収集された時点で、前述の有害事象の発生割合を算出し、JCOG データセンターが「中間解析レポート」をまとめ、効果・安全性評価委員会に提示する。効果・安全性評価委員会は中間解析レポートの結果に基づき第 III 相部分への移行の妥当性、および登録継続の可否を判断する。効果・安全性評価委員会により試験継続の許可が

出てから登録を再開する。

## 6. 最終解析

### 6.1. 時期

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「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、primary endpoint である無再狭窄生存期間に関する必要解析対象数は以下ようになる。

A群の6か月無再狭窄生存割合を25%と仮定し、B群のそれが25%上回るかどうかを(HR=0.50)検出する優越性試験デザインとした場合、登録3年(ただし6か月以降イベントの追跡を行わないため、必要解析対象数算出時は登録期間を0年と設定)、追跡6か月、 $\alpha=5\%$ (片側)、検出力90%として、Schoenfeld & Richterの方法<sup>40</sup>を用いて必要解析対象数を求めると、1群60例、両群計120例(必要イベント数74)となる。なお、標準治療群の6か月無再狭窄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)は下表ようになる。

表: 6か月無再狭窄生存割合と検出力別の必要解析対象数とイベント数

6か月無再狭窄生存割合	検出力		
	80%	85%	90%
15% vs. 39%	74(53)	86(62)	102(74)
25% vs. 50%	86(53)	100(62)	120(74)
35% vs. 59%	104(53)	120(62)	144(74)

※( )内は必要イベント数

同様に、プロトコール「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、primary endpoint である24週時点までの再拡張術の実施回数に関する必要解析対象数は以下ようになる。

再拡張術の実施回数の分布を以下のように想定し、 $\alpha=5\%$ (片側)、検出力90%として、O'Brien and Casteloeの方法<sup>41</sup>を用いて必要解析対象者数を求めると、1群54例、両群計108例となる。

表: 各群の24週時点までの再拡張術の実施回数に関する設定

群	0	1	2	3	4	5	6回以上
ステロイド併用EBD療法	25%	15%	15%	15%	15%	10%	5%
ステロイド併用RIC療法	50%	15%	10%	10%	10%	5%	0%

co-primary endpoints であることによる若干の検出力の低下を見込み、若干の登録数の上乘せを考慮して両群合計130例とした。なお、仮に2つのエンドポイントが独立である場合でも、試験全体の検出力は81%となるため、130例の登録があれば十分な検出力を担保できると判断した。

以上より、予定二次登録数を下記のように設定した。

予定二次登録数: 各群65例、両群計130例

登録期間: 3年、追跡期間: 登録終了後6か月(各患者で登録後6か月の追跡を行う)

<プロトコール ver. 1.1 での追記事項>

プロトコール改訂により以下のように変更する。

登録期間: 6.5年。追跡期間: 登録終了後0.5年(各患者で登録後0.5年間追跡を行う)。

<プロトコール ver. 1.5.0 での追記事項>

プロトコール改訂により以下のように変更する。

登録期間: 8.5年。追跡期間: 登録終了後0.5年(各患者で登録後0.5年間追跡を行う)。

定期モニタリングにて、想定よりも明らかに良好な無再狭窄生存期間が得られてい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。

主たる解析は、登録終了 9 か月後を目途に JCOG データセンターが行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、効果・安全性評価委員会に提出する。

## **8. 解析に用いるソフトウェアとその version**

SAS 9.4

## **9. Reference**

1. 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.
2. O'Brien, RG, Castelleo, JM. Exploiting the Link between the Wilcoxon-Mann-Whitney Test and a Simple Odds Statistic. *Proceedings of the Thirty-first Annual SAS Users Group International Conference, Paper 2006:209-31, Cary, NC: SAS Institute Inc.*

## **主たる解析(2023年1月)に関する特記事項**

### ＜解析に用いるデータについて＞

主たる解析はすべての患者のプロトコール検査が完了する登録終了後9か月後以降のCRF回収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130例を対象とする。うち、不適格例は3例(登録時不適格 No.19、24、108(B群))

### ＜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)＞

全治療例130例を対象とする。

### ＜情報時間(「5.3 多重性の調整方法」参照)＞

中間解析を実施していないため、片側 $\alpha=5\%$ で検定を行う。主たる解析時の棄却限界値および $\alpha'$ は以下の通りである。

棄却限界値 = 1.6448536269514700

$\alpha' = 0.05$

# 総括報告書

作成日：2023年3月6日

## JCOG1207:「食道癌術後難治性吻合部狭窄に対するステロイド併用 EBD およびステロイド併用 RIC のランダム化比較第Ⅱ/Ⅲ相試験」

研究代表者(研究代表医師)	武藤 学	京都大学医学部附属病院
研究事務局	青山 育雄	大津赤十字病院
	武藤 学	京都大学医学部附属病院
グループ代表者	矢野 友規	国立がん研究センター東病院

### 1 臨床研究の名称等

実施計画の実施計画番号	JRCTs031180177
研究名称	JCOG1207: 食道癌術後難治性吻合部狭窄に対するステロイド併用 EBD およびステロイド併用 RIC のランダム化比較第Ⅱ/Ⅲ相試験
平易な研究名称	JCOG1207: 食道癌術後吻合部狭窄に対する治療法の臨床試験
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東病院 臨床研究審査委員会(CRB3180009)

試験概要	<p><b>目的</b></p> <p>食道癌術後難治性吻合部狭窄に対する治療として、ステロイド併用 RIC (Radial Incision and Cutting) の臨床的有用性を標準治療であるステロイド併用内視鏡的バルーン拡張術(Endoscopic Balloon Dilation: EBD)とのランダム化比較試験にて検証する。</p>
	<p><b>対象</b></p> <p><b>一次登録適格規準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>胸部食道癌に対して実施された手術が以下の①～④のすべてを満たす。 <ol style="list-style-type: none"> <li>胸部食道癌(UICC-TNM 第7版)に対する食道亜全摘術が実施されている。</li> <li>手術からの期間は問わないが、以下のいずれかに該当する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>術後 24 週(168 日)以内である場合、確認のための頸胸腹部 CT は必須としないが、明らかな再発所見を認めない。</li> <li>術後 24 週(168 日)を超える場合、登録前 12 週(84 日)以内の頸胸腹部造影 CT にて明らかな再発所見を認めない。ただし、造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息等を有する場合には単純 CT も許容する。</li> </ul> </li> <li>胃管再建である(吻合部、吻合部部位、再建経路は問わない)。</li> <li>以下のすべてを満たし食道癌の遺残がないと考えられる。 <ul style="list-style-type: none"> <li>総合所見で R0 切除が行われている。</li> <li>直近の内視鏡所見にて、縦隔リンパ節転移や腫瘍遺残による壁外圧排像や、病変の一部が吻合部狭窄部の中心部から 2 cm 以内に存在する治療が必要な局所再発または二次がんがない(治療とは、内視鏡治療、外科的治療、放射線療法、化学療法を指す)。</li> </ul> </li> </ol> </li> <li>吻合部狭窄に対する前治療として EBD またはブジー拡張術を登録前 24 週(168 日)以内に 6 日以上の間隔で 3 回以上実施している。ただし、6 日以内に 2 回以上拡張術を実施した場合は、1 回とカウントし、ステロイド併用の有無は問わない。</li> <li>登録前の嚥下障害が Dysphagia score <math>\geq 2</math> である(固形物が通らない)。ただし、吻合部狭窄以外の要因<sup>*</sup>が嚥下障害の主な原因と考えられる場合は適格としない。</li> </ol>

※狭窄以外の要因とは、具体的に脳血管障害後遺症、頭頸部領域の放射線治療後、手術操作による嚥下運動の障害、および解剖学的屈曲などを指す。

- 4) 狭窄長が 2 cm 以下であることが拡張術時の内視鏡検査※または X 線造影検査※で確認されている。
  - ※いずれも時期は問わない。
- 5) 食道癌に対する術前化学療法の既往の有無は問わない。術後化学療法については化学療法終了後 4 週(28 日)以上経過している場合は適格とする(登録時に食道癌術後化学療法中である場合や術後化学療法終了から 4 週間(28 日)以上経過していない場合は不適格)。
- 6) 食道癌に対する術前放射線治療歴の有無については問わない。ただし、術後の吻合部再発に対して放射線治療歴を有する場合、または術前放射線治療の総線量が 60 Gy を超える場合は不適格とする。
- 7) 他がん種の既往・治療歴については問わない。ただし、以下のいずれかに該当する場合は不適格。
  - ・ 薬物療法最終治療日から 4 週(28 日)以内である。
  - ・ 登録から 24 週(168 日)以内に治療が予定されている。
- 8) 登録時の年齢が 20 歳以上である。
- 9) Performance status(PS)は ECOG の規準で 0-2 である。
- 10) 登録前 28 日以内の最新の検査値(登録日の 4 週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
  - ① 白血球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$ かつ $\leq 12,000/\text{mm}^3$
  - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
  - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
  - ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - ⑤ AST(GOT) $\leq 150 \text{ IU/L}$
  - ⑥ ALT(GPT) $\leq 150 \text{ IU/L}$
  - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- 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。

#### 二次登録適格規準

二次登録は一次登録日から 7 日以内(1 週間後の同一曜日を許容する)に行う。また、二次登録は、一次登録と同日も可とする。

二次登録前 28 日以内(二次登録同日も含む)に行われた直近の内視鏡診断にて狭窄の程度が以下の①~②のいずれかを満たすことが確認された患者を二次登録適格例とする。

- ① 径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過しないことが確認され、かつ、確認時に内視鏡的拡張術を行っていない。
  - ※ ただし拡張用バルーンや RIC のデバイスが通らない(pinhole)狭窄を除く。
- ② 内視鏡的拡張術実施直後に径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過しなかったことが確認されている。

#### 治療

##### A 群:ステロイド併用 EBD

内視鏡的バルーン拡張術(EBD)を実施

EBD にて生じた裂創部を中心に、トリアムシロン(10 mg/mL)を計 40 mg 局注する。

##### B 群:ステロイド併用 RIC

入院にて RIC(Radial Incision and Cutting)を実施

	<p>剥離された粘膜欠損部位を中心に、トリアムシノロン(10 mg/mL)を計 40 mg 局注する。</p> <p><b>エンドポイント</b></p> <p><b>第Ⅱ相部分</b></p> <p>Primary endpoint: Grade 3 以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない有害事象発生割合</p> <p><b>第Ⅲ相部分</b></p> <p>Primary endpoint: 無再狭窄生存期間 24 週時点までの再拡張術の実施回数</p> <p>Secondary endpoints: 治療開始後 8 週時点の吻合部径 &gt; 10 mm の割合、有害事象発生割合、治療開始後 2、4、8、24 週時点の Dysphagia score の改善割合、治療開始後 24 週時点の Dysphagia score ≤ 1 の割合</p> <p><b>予定登録数・登録期間</b></p> <p>&lt;ver. 1.0&gt;</p> <p>予定二次登録患者数: 130 人 登録期間: 3 年。追跡期間: 登録終了後 0.5 年(各患者で登録後 0.5 年の追跡を行う)。 総研究期間: 3.5 年。</p> <p>&lt;ver. 1.1(登録期間の延長と解析期間を考慮した研究期間に変更)&gt;</p> <p>登録期間: 6.5 年。追跡期間: 登録終了後 0.5 年(各患者で登録後 0.5 年間追跡を行う)。 解析期間: 1 年、総研究期間: 8 年。</p> <p>&lt;ver. 1.5(登録期間の延長)&gt;</p> <p>登録期間: 8.5 年。追跡期間: 登録終了後 0.5 年(各患者で登録後 0.5 年間追跡を行う)。 解析期間: 1 年、総研究期間: 10 年。</p>
--	--

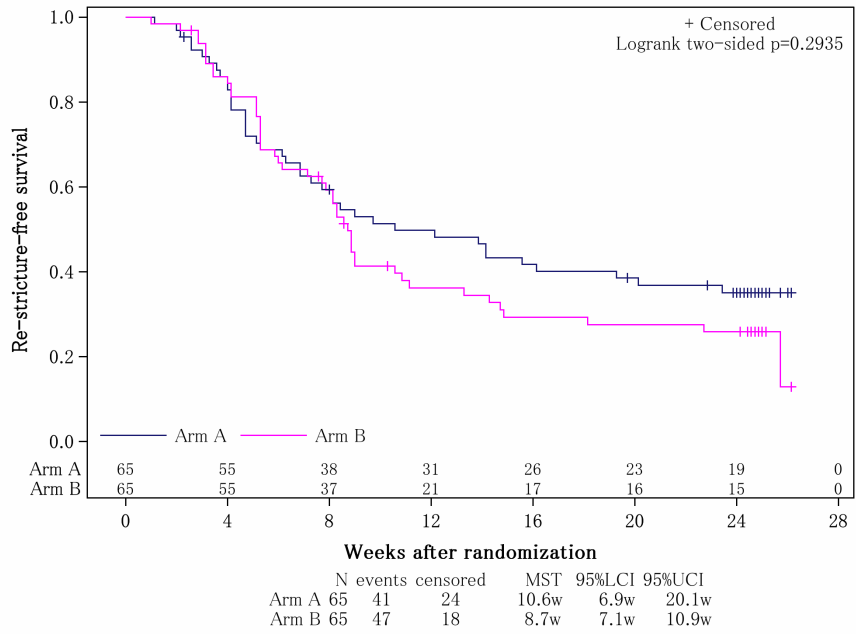
## 2 臨床研究結果の要約

観察期間終了日	2023年02月13日																															
Completion date	February 13, 2023																															
実施症例数	132人																															
Result actual enrolment	132 patients																															
臨床研究の対象者の背景情報	<p>2014 年 5 月から 2022 年 3 月に 132 人が一次登録され、130 人が二次登録後ランダム化された。年齢中央値は A 群(EBD 群)68 歳(32-81 歳)、B 群(RIC 療法)69 歳(51-83 歳)、PS は PS 0 が A 群 62 人、B 群 59 人、PS 1 が A 群 3 人、B 群 6 人。性別(男性/女性)は A 群 57 人/8 人、B 群 48 人/17 人。Dysphagia score は DS 2 が A 群 51 人、B 群 53 人、DS 3 は A 群 14 人、B 群 11 人、DS 4 は A 群 0 人、B 群 1 人。また、登録前の吻合部狭窄に対する拡張術の施行回数の中央値は両群とも 5 回であった。</p>																															
Baseline Characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">Patient characteristics</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>Arm A</th> <th>Arm B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Age</td> <td>median</td> <td>68</td> <td>69</td> </tr> <tr> <td>IQR</td> <td>61-73</td> <td>62-74</td> </tr> <tr> <td>range</td> <td>32-81</td> <td>51-83</td> </tr> <tr> <td>Sex (male/female)</td> <td></td> <td>57/8</td> <td>48/17</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Performance status</td> <td>0</td> <td>62</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>					Patient characteristics				Arm A	Arm B	Age	median	68	69	IQR	61-73	62-74	range	32-81	51-83	Sex (male/female)		57/8	48/17	Performance status	0	62	59	1	3	6
		Patient characteristics																														
		Arm A	Arm B																													
Age	median	68	69																													
	IQR	61-73	62-74																													
	range	32-81	51-83																													
Sex (male/female)		57/8	48/17																													
Performance status	0	62	59																													
	1	3	6																													

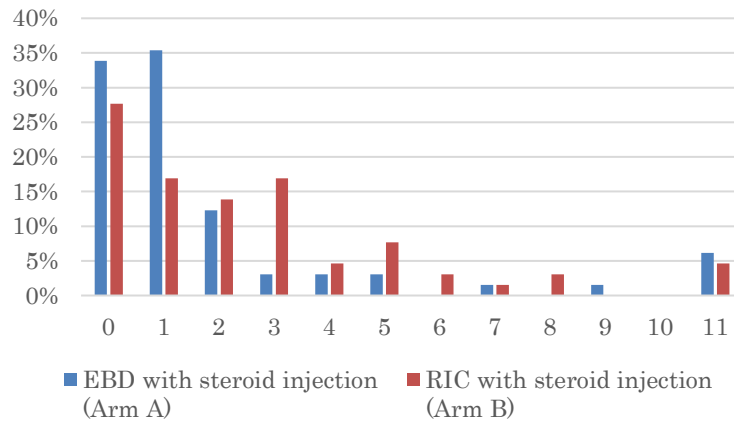
	<table border="1"> <tr> <td>Dysphagia score</td> <td>DS=2</td> <td>51</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td></td> <td>DS=3</td> <td>14</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td></td> <td>DS=4</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Number of dilations (times)</td> <td>Median</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> </table>	Dysphagia score	DS=2	51	53		DS=3	14	11		DS=4	0	1	Number of dilations (times)	Median	5	5												
Dysphagia score	DS=2	51	53																										
	DS=3	14	11																										
	DS=4	0	1																										
Number of dilations (times)	Median	5	5																										
臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報	<p>2014年5月21日に登録を開始したが、登録ペースは当初予想していたよりも低調であり、2017年4月に患者選択規準の変更および登録期間の延長を含むプロトコル改訂を行った。</p> <p>2018年5月11日に中間解析(第II相部分の主たる解析)実施のため、登録を一時中止し、効果・安全性評価委員会による迅速審査の結果、試験継続となり2018年7月24日より登録を再開した。しかし、プロトコル改訂後も登録ペースは改善せず、2020年10月14日に再度登録期間の延長を行うプロトコル改訂を行った。2022年3月18日、予定されていた患者登録数(130人)の登録が終了した。</p> <p>本試験には32施設より130人の登録があり、兵庫県立がんセンター、愛知県がんセンター、大阪赤十字病院からは10人以上の登録があった。また、国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院、大阪公立大学医学部附属病院、福島県立医科大学附属病院、広島市立安佐市民病院、広島大学病院、静岡県立がんセンター、石川県立中央病院からは5人以上の登録があり、これらの11施設で全登録患者数のうち93人(71.5%)の登録があった。多くの施設から登録があった一方で、12施設からは患者登録がなかった。</p> <p>規定されたプロトコル治療を完了した患者はA群62人、B群63人であった。プロトコル治療中止の理由として、吻合部周囲の局所再発がA群、B群ともに2例、本試験と関連しない他病死がA群に1例認められた。</p>																												
Participant flow	<pre> graph TD     A[1st registration n=132] --&gt; B[2nd registration Randomized n=130]     A --&gt; C[Excluded: Withdrawal agreed: n=1 Diameter of stricture&gt;10mm: n=1]     B --&gt; D[Arm A n=65]     B --&gt; E[Arm B n=65]     D --&gt; F[Local recurrence: n=2 Death(unrelated): n=1]     D --&gt; G[Completed protocol treatment: n=62]     E --&gt; H[Local recurrence: n=2]     E --&gt; I[Completed protocol treatment: n=63]     </pre>																												
疾病等の発生状況のまとめ	<p>治療関連死(TRD)および、Grade 3以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染は認めなかった。Grade 3の誤嚥をA群に1例、肺感染をB群に1例、予期されない有害事象として自殺企図(Grade 3)をB群に1例認めた。</p>																												
Adverse events	<p>There were no TRD in both arms.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="2">Arm A</th> <th colspan="2">Arm B</th> </tr> <tr> <th colspan="2">EBD with steroid injection</th> <th colspan="2">RIC with steroid injection</th> </tr> <tr> <th>Grade any</th> <th>Grade 3-4</th> <th>Grade any</th> <th>Grade 3-4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall</td> <td>4 (6.2%)</td> <td>1 (1.5%)</td> <td>7 (10.8%)</td> <td>2 (3.1%)</td> </tr> <tr> <td>Hypotension</td> <td>1 (1.5%)</td> <td>0</td> <td>1 (1.5%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Sinus tachycardia</td> <td>1 (1.5%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>		Arm A		Arm B		EBD with steroid injection		RIC with steroid injection		Grade any	Grade 3-4	Grade any	Grade 3-4	Overall	4 (6.2%)	1 (1.5%)	7 (10.8%)	2 (3.1%)	Hypotension	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	Sinus tachycardia	1 (1.5%)	0	0	0
	Arm A		Arm B																										
	EBD with steroid injection		RIC with steroid injection																										
	Grade any	Grade 3-4	Grade any	Grade 3-4																									
Overall	4 (6.2%)	1 (1.5%)	7 (10.8%)	2 (3.1%)																									
Hypotension	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0																									
Sinus tachycardia	1 (1.5%)	0	0	0																									

	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Hypoxia</td> <td>1 (1.5%)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Fever</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (1.5%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Lung infection</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (1.5%)</td> </tr> <tr> <td>Esophageal hemorrhage</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>3 (4.6%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Aspiration</td> <td>0</td> <td>1 (1.5%)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Esophageal pain</td> <td>1 (1.5%)</td> <td>0</td> <td>1 (1.5%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Esophageal perforation</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (1.5%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Suicide attempt</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>1 (1.5%)</td> </tr> </tbody> </table>	Hypoxia	1 (1.5%)	0	0	0	Fever	0	0	1 (1.5%)	0	Lung infection	0	0	0	1 (1.5%)	Esophageal hemorrhage	0	0	3 (4.6%)	0	Aspiration	0	1 (1.5%)	0	0	Esophageal pain	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0	Esophageal perforation	0	0	1 (1.5%)	0	Suicide attempt	0	0	0	1 (1.5%)
Hypoxia	1 (1.5%)	0	0	0																																					
Fever	0	0	1 (1.5%)	0																																					
Lung infection	0	0	0	1 (1.5%)																																					
Esophageal hemorrhage	0	0	3 (4.6%)	0																																					
Aspiration	0	1 (1.5%)	0	0																																					
Esophageal pain	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)	0																																					
Esophageal perforation	0	0	1 (1.5%)	0																																					
Suicide attempt	0	0	0	1 (1.5%)																																					
主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果	<p>本試験は内視鏡的バルーン拡張術(EBD)あるいはステロイド併用EBDに抵抗性の食道癌術後吻合部狭窄に対する二次治療として、JCOG消化器内視鏡グループにおける標準治療であるステロイド併用EBDに対するステロイド併用RICの安全性を評価し、有効性の優越性を検証した第Ⅱ/Ⅲ相試験である。</p> <p>試験立案当初、試験治療であるステロイド併用RICについては施設間でのRICの経験に差があり、ステロイドを併用した際の安全性についてのデータが不十分であったことから、まず、安全性を第Ⅱ相部分として、重大な有害事象(Grade 3以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない有害事象)の発生割合について評価した後、第Ⅲ相部分で有効性を検証した。有効性については、①無再狭窄生存期間、②24週時点までの再拡張術の実施回数、の両項目においてステロイド併用RICの治療効果がステロイド併用EBDを上回ることを評価し、優越性を検証することとした。</p> <p><b>(第Ⅱ相部分)</b></p> <p>各群30例登録された時点で行われた中間解析にて、重大な有害事象(Grade 3以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない有害事象)は認めず、試験は続行され第Ⅲ相部分の有効性評価へと進んだ。</p> <p><b>(第Ⅲ相部分)</b></p> <p><b>Primary endpoint:</b></p> <p>無再狭窄生存期間については、A群10.6週(95%信頼区間:6.9-20.1週)、B群8.7週(95%信頼区間:7.1-10.9週)であった。</p> <p>また、24週時点までの再拡張術の実施回数については、A群(中央値)1回(範囲:0-11回)、B群(中央値)2回(範囲:0-11回)であり、ステロイド併用RICの治療効果がステロイド併用EBDを上回らなかった。</p> <p><b>Secondary endpoints:</b></p> <p>治療開始後8週時点の吻合部径 &gt; 10 mmの割合はA群27.7%(95%信頼区間:17.3-40.2%)でB群24.6%(95%信頼区間:14.8-36.9%)であった。</p> <p>治療開始後2、4、8、24週時点のDysphagia scoreの改善割合は、それぞれ、A群で76.9%、60.0%、35.4%、23.1%、B群で81.5%、64.6%、32.3%、21.5%であった。</p> <p>治療開始後24週時点のDysphagia score ≤ 1の割合はA群73.9%、B群63.1%であった。</p> <p>試験を通じて有害事象発生割合、Grade 3以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染は認めなかった。Grade 3の誤嚥をA群に1例、肺感染をB群に1例、予期されない有害事象として自殺企図(Grade 3)をB群に1例みとめた。</p>																																								
Outcome measures	<p><b>Phase II part</b></p> <p>There were no Grade 3/4 intraoperative hemorrhages, esophageal perforations, esophageal hemorrhages, pneumothorax, and mediastinum infections, when 30 patients in each arm were enrolled.</p> <p><b>Phase III part</b></p>																																								

**Primary endpoint:**



the number of additional EBD



**Secondary endpoints:**

The proportion of patients with anastomotic diameter >10 mm at 8 weeks after treatment is 27.7% (95% C.I. 17.3–40.2%) in EBD with steroid injection arm and 24.6% (95% C.I. 14.8–36.9%) in RIC with steroid injection arm.

	<table border="1"> <caption>proportion of patients with DS ≤ 1</caption> <thead> <tr> <th>Time Point</th> <th>EBD with steroid injection (Arm A)</th> <th>RIC with steroid injection (Arm B)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>untill 2 weeks</td> <td>~78%</td> <td>~82%</td> </tr> <tr> <td>untill 4 weeks</td> <td>~60%</td> <td>~65%</td> </tr> <tr> <td>untill 8 weeks</td> <td>~35%</td> <td>~32%</td> </tr> <tr> <td>untill 24 weeks</td> <td>~22%</td> <td>~20%</td> </tr> <tr> <td>DS ≤ 1 at 24 weeks</td> <td>~72%</td> <td>~62%</td> </tr> </tbody> </table>	Time Point	EBD with steroid injection (Arm A)	RIC with steroid injection (Arm B)	untill 2 weeks	~78%	~82%	untill 4 weeks	~60%	~65%	untill 8 weeks	~35%	~32%	untill 24 weeks	~22%	~20%	DS ≤ 1 at 24 weeks	~72%	~62%
Time Point	EBD with steroid injection (Arm A)	RIC with steroid injection (Arm B)																	
untill 2 weeks	~78%	~82%																	
untill 4 weeks	~60%	~65%																	
untill 8 weeks	~35%	~32%																	
untill 24 weeks	~22%	~20%																	
DS ≤ 1 at 24 weeks	~72%	~62%																	
<p>簡潔な要約</p>	<p>ステロイド局注併用RIC療法の安全性は確認されたが、無再狭窄生存期間、24週時点までの再拡張術の実施回数いずれにおいても、ステロイド併用バルーン拡張療法に対する優越性は証明されなかった。食道がん術後難治性吻合部狭窄に対するステロイド局注併用RIC療法は勧められず、ステロイド併用バルーン拡張療法が依然として標準治療である。</p>																		
<p>Brief summary</p>	<p>Though the safety of RIC with steroid injection was assured, RIC with steroid injection did not show superiority to EBD with steroid injection. RIC with steroid injection is not recommended as a routine treatment for refractory esophageal anastomotic strictures. EBD combined with steroid injection is still the most reliable treatment now.</p>																		
<p>公開予定日</p>	<p>2025年2月13日</p>																		
<p>結果に関する最初の出版物での発表日</p>																			
<p>Date of the first journal publication of results</p>																			
<p>結果と出版物に関するURL (複数可)</p>																			
<p>URL hyperlink(s) related to results and publications</p>																			

**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)**

<p>IPDデータを共有する計画</p>	<p><input type="checkbox"/>あり   <input type="checkbox"/>なし   <input checked="" type="checkbox"/>未定</p>
<p>Plan to share IPD</p>	
<p>計画の説明</p>	
<p>Plan description</p>	