

- ・ 有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。

予定日に来院せず以後患者と連絡が取れないような場合も、毒性との関連が否定できなければこの分類を用いる。

⑤有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

- ・ 本人や家人の転居等、毒性との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。

⑥プロトコール治療中の死亡

- ・ 他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡

⑦その他、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

①の場合のプロトコール治療終了日は最終コースの day56 とし、プロトコール治療中止日は⑥の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

7.1.3. 5FU+I-LV 療法の治療変更規準

(1) 用量レベル

用量レベル	薬剤	用量
全量	5FU	500 mg/m ² IV
	I-LV	250 mg/m ² DIV
-1レベル	5FU	400 mg/m ² IV
	I-LV	250 mg/m ² DIV

*注:-1レベルを最小用量とし、これより減量を必要とする場合にはプロトコール治療中止とする。

(2) 投与可能条件(コース開始時、コース内いずれも以下の条件を適用する)

① 投与予定日もしくは3日前までの検査値で、以下の条件をすべて満たした場合

(ただし外来日当日に生化学検査の結果がでない場合、前コースで減量・延期がなくスケジュール通りに投与が可能のため検査間隔が延びた場合は、前回検査値を参考に担当医が投与の可否を判断してもよい)

WBC \geq 3,000/ μ l PLT \geq 100,000/ μ l GOT \leq 100IU GPT \leq 100IU T.Bil \leq 2.0mg/dl

② 便秘、GOT、GPT、T.Bil、脱毛を除く非血液毒性が grade 1 以下

③ 第2、3コース開始日(day 1)は、前コースの6回目投与日より21日以上経過していること。

(3) 延期規定

① コース開始時(day 1)かそれ以降(day 8以降)かを問わず、上記の投与可能条件をすべて満たす場合に投与を行う。いずれかを満たさない場合は延期する。スキップは行わない。

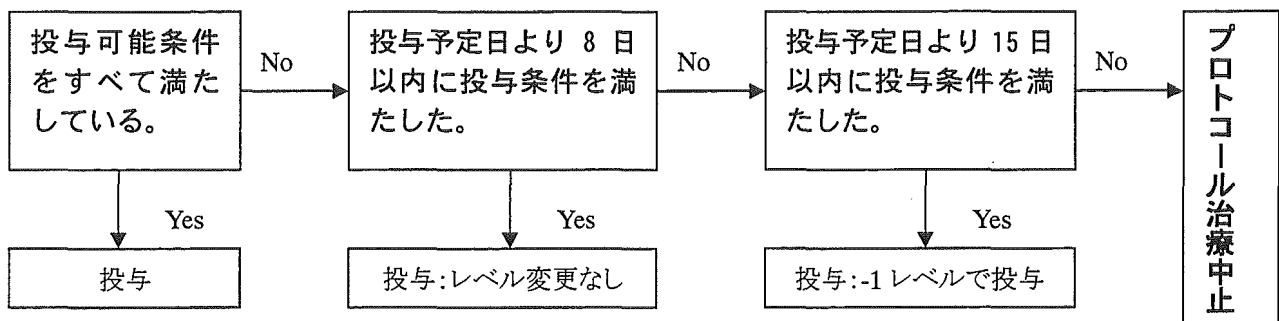
② 上記以外の非血液毒性で医師が投与困難と判断される場合は治療を延期してもよい。その場合、治療を延期した理由についてCRFに明記する。

③ 投与予定日より15日以上延期しても開始できない場合はプロトコール治療中止とする。

(4) 減量規定(コース内のすべての時点で適用する)

下記①～③の場合減量を行うが、-1レベルで投与した後、毒性が回復しても再増量(レベルを上げる)はしない。-1レベルでも同じ毒性がみられた場合はプロトコル治療を中止とする。

- ① WBC < 1,000/ μ l または PLT < 25,000/ μ l がみられた場合は、投与可能条件に回復した後、-1レベルで投与する。
- ② Grade 3 の非血液毒性がみられた場合は、それぞれの毒性が Grade 1 に回復した後、-1レベルで投与を再開する。
- ③ コース開始時(day 1)かそれ以降(day 8 以降)かを問わず、上記③により投与を延期した期間が9～15日で投与可能条件を満たせば、-1レベルで投与する。



7.1.4. 5FU+I-LV 療法での推奨される併用療法・支持療法

- ・ 重篤な下痢に対して止痢剤及び輸液を適宜使用し症状の重篤化を防止するよう努める。

7.1.5. 5FU+I-LV 療法での許容される併用療法・支持療法

- ・ 悪心・嘔吐に対して、5HT₃拮抗剤、Dexamethasone(デカドロンにて8mg)などの予防投与。
- ・ 感染の兆候に対して行う抗生剤の投与。
- ・ G-CSFは保険適応に従って投与する。したがって、予防投与は行わない。

開始時期	好中球1000/mm ³ 未満で発熱(原則として38℃以上)がみられた時点 好中球500/mm ³ 未満が観察された時点 前コースで好中球1000/mm ³ 未満で発熱(原則として38℃以上)がみられた場合や好中球500/mm ³ 未満が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球1000/mm ³ 未満が観察された時点
使用量・使用法	フィルグラスチム: 50 μ g/m ² を1日1回皮下注、または100 μ g/m ² を1日1回静脈投与 ナルトグラスチム: 1 μ g/kgを1日1回皮下注、または2 μ g/kgを1日1回静脈投与 レノグラスチム: 2 μ g/kgを1日1回皮下注、または5 μ g/kgを1日1回静脈投与
中止時期	好中球が最低値を示す時期を経過後5000/mm ³ 以上に達した場合は投与を中止する。 好中球が2000/mm ³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から安全が確保できると判断した場合は、本剤の中止・減量を検討する。

7.1.6. 5FU+I-LV 療法での許容されない併用療法・支持療法

5FU 以外の抗癌剤、BRM、放射線治療は併用しない。

7.1.7. 5FU+I-LV 療法での後治療

プロトコール治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。

プロトコール治療中止後の治療、および完了後に再発した場合の以降の治療は規定しない。すなわち、毒性により補助化学療法が中止となった場合のクロスオーバー (UFT の投与) を許容する。

7.1.8. 治療変更に関する相談

治療変更規準に関する問い合わせ先

国立がんセンター中央病院

消化器内科 島田安博、濱口哲弥

TEL:03-3542-2511、(PHS:島田 7056、濱口 7375) FAX:03-3542-3587

7.2. UFT+LV 療法(B 群:経口群)

7.2.1. 治療レジメン

手術後、9 週間以内に化学療法を開始し、以下のレジメンを 5 週 1 コースとして 5 コース繰り返す。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
UFT(カプセル)	300 mg/m ² /day (分 3)	p.o.	day1~28
LV	75 mg/day (分 3)	p.o.	day1~28

UFT と LV の 28 日間の服用とそれに続く 7 日間の休薬をもって 1 コースとする。

(注)LV 錠は承認が得られるまでに登録された症例では 5mg 錠(企業より無償提供:「16.3 ロイコボリン錠の無償提供について」を参照)を、承認後の登録例は 25mg 錠を使用する。

UFT の内服用量と分割方法

体表面積(m ²)	投与量(mg)	朝-昼-夜 (mg)
BSA < 1.50	400	200-100-100
1.50 ≤ BSA < 1.84	500	200-200-100
1.84 ≤ BSA	600	200-200-200

- 1) UFT の投与量は体表面積をもとに上記のとおり決定する。投与量は必ず担当医自身も計算し、登録時にデータセンターから伝えられた投与量を参考にダブルチェックすること。
- 2) 治療開始後の体重変動による投与量の補正は行わない。
- 3) 手術日より9週以内に開始できなかった場合は、その理由を治療経過記録用紙に記載すること。
- 4) UFT は LV(1 回 25mg)と同時に毎食後に服用する(1 日 3 回内服)。
- 5) 担当医は、患者が UFT もしくは LV のみを内服することがないよう、また、のみ忘れ分に対して翌日以降の服用回数を増やしつじつまを合わせることがないよう、適切な指導を行うこと。
- 6) 何らかの理由で LV が残ってしまった場合、担当医は残った LV を回収し研究事務局に返送する。また UFT が残ってしまった場合は、UFT のみで内服を続ける。すなわち 84 回の UFT の内服をもって 1 コースの内服を終了する。

7.2.2. 内服コンプライアンスの評価

服薬ノートの内服日の情報をもとに、実際に内服した量とその日数を CRF に記載する。CRF には処方量は記載しない。内服のコンプライアンスは、UFT 内服日のうち、きちんと 3 回内服できた日の割合として、CRF の服薬データからデータセンターで計算する。

7.2.3. UFT+LV 療法のプロトコール治療中止・完了規準

(1) プロトコール治療完了の定義

- ① 5コースの28日間の服用が終了。

(2) プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- ② 原病の増悪(転移・再発)が認められた場合(12.1.参照)

- ③ 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合

- ・ Grade 4 の非血液毒性が認められた場合

(非血液毒性:NCI-CTC「血液/骨髄」区分以外の有害事象)

- ・ 毒性により15日を超えて延期または休薬しても再開できなかった場合。

- ・ 毒性による減量が-1レベルを超えてさらに必要となった場合。

- ・ 治療変更規準以外で、有害事象により担当医が投与中止が必要と判断した場合

- ④ 有害事象と関連する理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

- ・ 有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。

予定日に来院せず以後患者と連絡が取れないような場合も、毒性との関連が否定できなければこの分類を用いる。

- ⑤ 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

- ・ 本人や家人の転居等、毒性との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。

- ⑥ プロトコール治療中の死亡

- ・ 他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡

- ⑦ その他、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明した場合など

(1)の場合のプロトコール治療終了日は最終コースの day 35 とし、プロトコール治療中止日は⑥の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

7.2.4. UFT+LV 療法の治療変更規準

(1) 用量レベル

UFTの内服用量と分割方法

体表面積(m ²)	全量		-1レベル	
	投与量(mg)	朝-昼-夜	投与量(mg)	朝-昼-夜
1.17 ≤ BSA < 1.50	400	200-100-100	300	100-100-100
1.50 ≤ BSA < 1.84	500	200-200-100	400	200-100-100
1.84 ≤ BSA ≤ 2.16	600	200-200-200	500	200-200-100

(2) 投与可能条件

- ① 各コース開始予定日(もしくはその3日前まで)、あるいはコース治療中の外来受診日の検査値で、以下の条件をすべて満たした場

(ただし外来日当日に生化学検査の結果がでない場合には前回検査値を参考に担当医が投与の可否を判断してもよい)

WBC ≥ 3,000/μl PLT ≥ 100,000/μl GOT ≤ 100IU GPT ≤ 100IU T.Bil ≤ 2.0mg/dl

- ② 便秘、GOT、GPT、T.Bil、脱毛を除く非血液毒性が grade 1 以下であること。
③ 第 2-5 コース開始日 (day 1) は、前コースの最終内服日より 7 以上日経過していること。

(3) 延期・休薬規定

- ① コース開始時に投与可能条件をすべて満たす場合に投与を行う。いずれかを満たさない場合は延期する。スキップは行わない。
② コース途中の投与中に上記の「投与可能条件」を満たさなくなった場合は休薬する。1 週間以後の診察で、すべてが回復し、投与可能条件を満たしたら治療を再開する。再開する場合、服用日はスキップせずに休薬した時点から再開する(例: day 15 まで服用して翌日から休薬した場合、再開する時は day 16 の服用分として再開する。)また、患者の自己判断による LV の飲み忘れがある場合、コース毎に残薬が生じることになるが、それらは次コースの服用分とはせず、担当医が回収し研究事務局へ返送する。
③ 患者の自己判断による延期や休薬も許容されるが、可能な限り担当医またはその代行者に連絡し指示を受けるように患者に注意・確認すること。
④ 延期または休薬となつてから 15 日を越えても再開できない場合は、プロトコール治療中止とする。

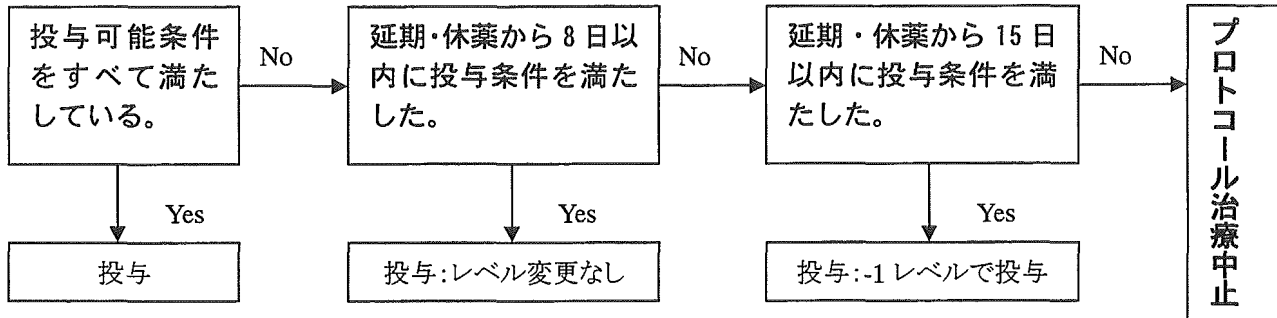
(4) 減量規定

コース途中の投与中に下記 i) ~ iii) が認められた場合減量を行うが、-1 レベルで投与した後、毒性が回復しても再増量(レベルを上げる)はしない。-1 レベルでも同じ毒性がみられた場合はプロトコール治療を中止とする。

- ① WBC < 1,000/μl または PLT < 25,000/μl がみられた場合は、投与可能条件に回復した後、-1 レベルで

投与する。

- ② Grade 3 の非血液毒性がみられた場合は、それぞれの毒性が Grade 1 以下に回復した後、-1 レベルで次コースとして投与を再開する。
- ③ コース開始時(day 1)かそれ以降(day 2 以降)かを問わず、上記③により投与を延期・休薬してから9～15 日で投与可能条件を満たせば、-1 レベルで投与を再開する。



7.2.5. UFT+LV 療法での推奨される併用療法・支持療法

- ・ 重篤な下痢に対して止痢剤及び輸液を適宜使用し症状の重篤化を防止するよう努める。

7.2.6. UFT+LV 療法での許容される併用療法・支持療法

- ・ 悪心・嘔吐に対して、metochlopramide (プリンペラン) や prochlorperazine (ノバミン) などの制吐剤の併用。
- ・ 感染の兆候に対して行う抗生剤の投与。
- ・ G-CSF は保険適応に従って投与する。したがって、予防投与は行わない。

開始時期	好中球1000/mm ³ 未満で発熱(原則として38℃以上)がみられた時点 好中球500/mm ³ 未満が観察された時点 前コースで好中球1000/mm ³ 未満で発熱(原則として38℃以上)がみられた場合や好中球500/mm ³ 未満が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球1000/mm ³ 未満が観察された
使用量・使用法	フィルグラスチム: 50μg/m ² を1日1回皮下注、または100μg/m ² を1日1回静脈投与 ナルトグラスチム: 1μg/kgを1日1回皮下注、または2μg/kgを1日1回静脈投与 レノグラスチム: 2μg/kgを1日1回皮下注、または5μg/kgを1日1回静脈投与
中止時期	好中球が最低値を示す時期を経過後5000/mm ³ 以上に達した場合は投与を中止する。 好中球が2000/mm ³ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から安全が確保できると判断した場合は、本剤の中止・減量を検討する。

7.2.7. UFT+LV 療法での許容されない併用療法・支持療法

UFT 以外の抗癌剤、BRM、放射線治療は併用しない。

7.2.8. UFT+LV 療法での後治療

プロトコール治療完了後、増悪や再発を認めるまで無治療で観察する。

プロトコール治療中止後の治療、および完了後に再発した場合の以降の治療は規定しない。すなわち、毒性により補助化学療法が中止となった場合のクロスオーバー（5FU+LV の投与）を許容する。

7.2.9. 治療変更に関する相談

治療変更規準に関する問い合わせ先

国立がんセンター中央病院

消化器内科 島田安博、濱口哲弥

TEL:03-3542-2511、(PHS:島田 7056、濱口 7375) FAX:03-3542-3587

8. 予期される有害反応

8.1. 有害事象／有害反応の評価

有害事象／有害反応の評価には NCI-CTC ver.2.0 日本語訳 JCOG 版を用いる。

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。

治療関連死の場合、original NCI-CTC では原因となった有害事象を「grade 5」とすることとなっているが、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 とするかどうかが決定される)

「9.2.治療期間中の検査と評価」、「9.3.治療終了・中止後の検査と評価」で規定された毒性項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に grade とその grade の発現日を記載する。それ以外の毒性については grade3 以上の非血液毒性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毒性項目と grade およびその grade の発現日を記載する。

8.2. 予期される有害反応

8.2.1. 標準治療群(A 群:点滴静注群)において予期される有害反応

- ・消化器毒性:口内炎、食道咽頭炎、下痢、食欲不振、悪心、腹部の疼痛性痙攣、消化管出血、嘔吐
- ・骨髄抑制:白血球減少、血小板減少、貧血
- ・皮膚:皮膚の色素沈着、爪の変化、脱毛、皮膚炎
- ・神経毒性:小脳症候群(頭痛と小脳性運動失調)、見当識障害、錯乱、多幸感、頭痛、調和運動と平衡性の不良、感覚異常、嗅覚・味覚障害など
- ・眼の異常(刺激、乾燥、流涙、視覚変化、羞明、眼振)、
- ・衰弱、疲労感
- ・鼻血
- ・血栓静脈炎
- ・連続投与により狭心症や心筋虚血が生じることが報告されている。

以下に、本プロトコール同様の投与方法で行われた NSABP C-04 での有害反応データを再掲する。

Hematological			Non-hematological		
	No. of Patients	%		No. of Patients	%
Leukopenia	n=403		Diarrrhea	n=406	
Any	58	14	Any	271	67
Grade 3/4	1	<1	Severe	86	21
Neutropenia			Stomatitis/mucositis		
Any	52	13	Any	97	24
Grade 3/4	3	1	Severe	6	1
Febrile neutropenia	n=406		Nausea/vomiting		
No	406	100	Any	67	67
Yes	0	0	Severe	13	13
Thrombocytopenia			Fever and infection in the same course		
Any	84	21	Any	95	95
Grade 3/4	0	0	Severe	5	3
Anemia			Hand-foot syndrome		
Any	333	83	Any	7	2
Grade 3/4	13	3	Severe	0	0

8.2.2. 試験治療群(B群:経口群)において予期される有害反応

進行結腸癌患者を対象とした第I～III相試験で報告された毒性は次のとおりである。

- ・消化管毒性:食欲不振、悪心、嘔吐、脱水症、消化不良、嚥下障害、吃逆、腹痛、腹部膨満感、腹水、腸炎、鼓腸、便秘、下痢、粘膜炎、肝障害、腸閉塞
- ・神経毒性:運動失調、目眩、感覚過敏、感覚異常、臭覚・味覚障害、羞明、疼痛、記憶喪失、抑うつ、頭痛、ニューロパシー、神経質、痙攣
- ・血液学的毒性・感染:白血球減少、白血球増加、感染症、敗血症、インフルエンザ様症状、発熱、悪寒、血小板減少、斑状出血、鼻出血、消化管出血、貧血
- ・皮膚:発疹、変色、肥厚、乾燥、発汗、剥脱性皮膚炎、掻痒感、爪の障害
- ・血液化学的異常:乳酸アシドーシス、高アミラーゼ血症、BUN/クレアチニン値の上昇、肝酵素値の上昇、高血糖、低血糖、電解質異常

以下に日本-アメリカでのUFT+LVの臨床第II相試験-bridging studyでの結果を示す(再掲)。

US/Japan Bridging Study of UFT/LV in CRC -Adverse Events

Toxicity by NCI-CTC	JAPAN(%) (N=44)		USA(%) (N=45)	
	All grades	Grade 3/4	All grades	Grade 3/4
Gastrointestinal				
Diarrhea	38.6	9.1	68.9	22.2
Nausea	29.5	0	64.4	4.4
Vomiting	18.2	0	31.1	4.4
Stomatitis/Mucositis	34.1	4.5	17.8	0
Skin/Appendages				
Hand-Foot syndrome	0	0	2.2	2.2
Hematologic				
Hemoglobin	45.5	2.3	91.1	2.2
Neutropenia	34.1	0	22.2	0
Thrombocytopenia	6.8	2.3	31.1	0
Hepatobiliary				
Bilirubin	59.1	4.5	46.7	4.4
sGOT	38.6	2.3	53.3	4.4
sGPT	38.6	2.3	38.6	0
ALP	29.5	0	33.3	4.4

文献(53)より

9. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

9.1. 登録前評価項目

患者背景:身長、体重、原発巣の局在部位、手術、(術式、手術日、病理所見(リンパ節))、合併症の有無

9.1.1. 病変の評価

術前評価

注腸検査または大腸内視鏡

胸部レントゲン、腹部超音波または腹部 CT

心電図

手術標本での病理診断: Cur A, Stage III

9.1.2. 理学的所見、臨床血液検査:登録前 2 週間(14 日)以内

自他覚所見、PS

血液検査: RBC, Hb, Ht, WBC, Platelet, WBC 分画

生化学検査: T.Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

腫瘍マーカー: CEA, CA19-9

9.2. 治療期間中の検査と評価

9.2.1. 口側大腸の検索

術前に主病巣の口側大腸の検査が十分に実施できなかった場合、術後 6 ヶ月以内に注腸造影または大腸内視鏡検査を行って切除部位の口側の結腸の検索を行う。

9.2.2. 治療期間中に評価する安全性評価項目

A 群:5FU+1-LV 点滴静注群:毎週評価

自他覚所見:発熱(好中球減少がない場合)、手足皮膚反応、色素異常、食欲不振、下痢、悪心、嗅覚、口内炎/咽頭炎、味覚障害(味覚異常)、嘔吐、発熱性好中球減少、G3-4 の好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染、神経障害—運動性、PS

CBC:Hb, WBC, Platelet, WBC 分画

生化学検査:T.Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

腫瘍マーカー:CEA、CA19-9(A 群では 3 コース開始時、B 群では 4 コース開始時)

(但し、前コースで減量・延期がなく、はじめのスケジュール通りに投与が可能であった場合は、次コースか

らは2週間毎でもよい。)

B群:UFT+LV 経口群:2週毎評価

自他覚所見:発熱(好中球減少がない場合)、手足皮膚反応、色素異常、食欲不振、下痢、悪心、嗅覚、口内炎/咽頭炎、味覚障害(味覚異常)、嘔吐、発熱性好中球減少、G3-4の好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染、神経障害—運動性、PS

CBC:Hb, WBC, Platelet, WBC分画

生化学検査:T.Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

腫瘍マーカー:CEA, CA19-9(A群では3コース開始時、B群では4コース開始時)

9.2.3. 必要に応じて実施する安全性評価項目

神経毒性(小脳症候群(頭痛と小脳性運動失調))、心/循環器系:狭心症、心筋虚血に関する必要な検査。

9.3. 治療終了後の検査と評価項目

9.3.1. 試験治療終了・中止後の安全性評価: 最終投与日より4週間後

自他覚所見:発熱(好中球減少がない場合)、手足皮膚反応、色素異常、食欲不振、下痢、悪心、嗅覚、口内炎/咽頭炎、味覚障害(味覚異常)、嘔吐、発熱性好中球減少、G3-4の好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染、神経障害—運動性、PS

CBC:Hb, WBC, Platelet, WBC分画

生化学検査:T.Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

9.4. 試験治療中および治療終了後の有効性評価

全大腸内視鏡検査:局所再発の診断のため、術後1年目に行う。

胸部レントゲン、腹部超音波検査または腹部CT、骨盤CT/MRI: 少なくとも術後2年間は4ヶ月毎、3年目以降は6ヶ月毎。

腫瘍マーカー(CEA, CA19-9):術後2年間は4ヶ月毎、3年目以降は6ヶ月毎。

9.5. スタディカレンダー

9.5.1. A群:5-FU+I-LV 点滴静注群

	観察時期	投	有	P	血	腫	検大	超胸	骨
		与	害	S	液	瘍	腸内	超音	盤
			事	・	・	マ	視	部	C
			象	身	生	ー	鏡	レ	T
				体	化	カ	ま	ン	/
				所	学	ー	た	ト	M
				見		カ	は	ゲ	R
						ー	注	た	I
							腸	は	
								・	
								腹	
								部	
1 コース	登録時			○	○	○	○	○	●
	開始時(第1週とする)	○	○	○	○				
	第2週	○	○	○	○				
	第3週	○	○	○	○				
	第4週	○	○	○	○				
	第5週	○	○	○	○				
	第6週	○	○	○	○				
	第7週	-							
2 コース	第8週	-							
	第9週	○	○	○	○				
	第10週	○	○	○	(○)				
	第11週	○	○	○	○				
	第12週	○	○	○	(○)				
	第13週	○	○	○	○				
	第14週	○	○	○	(○)				
3 コース	第15週	-							
	第16週	-						○	●
	第17週	○	○	○	○	○			
	第18週	○	○	○	(○)				
	第19週	○	○	○	○				
	第20週	○	○	○	(○)				
	第21週	○	○	○	○				
	第22週	○	○	○	(○)				
経過 観察	第23週	-							
	第24週	-							
	8ヶ月		○	○		○		○	●
	12ヶ月		○	○		○	○	○	●
	1年4ヶ月			○		○		○	●
	1年8ヶ月			○		○		○	●
	2年			○		○		○	●
	2年6ヶ月			○		○		○	●
	3年			○		○		○	●
	3年6ヶ月			○		○		○	●
	4年			○		○		○	●
4年6ヶ月			○		○		○	●	
5年			○		○		○	●	

○は必須検査項目、(○)は1コース目に問題がなければ実施しなくてもよい。●は直腸癌の場合、※印は臨床上必要と判断された場合に実施すること。

9.5.2. B群:UFT+LV 経口群

	観察時期	内服状況	有害事象	PS・身体所見	血液・生化学	腫瘍マーカー	大腸内視鏡または注腸検査	超音波レントゲンまたは腹部CT	骨盤CT/MRI
	登録時		○	○	○	○	○	○	●
1コース	開始時(第1週とする)	○					※		
	第2週	○							
	第3週	○	○	○	○				
	第4週	○							
	第5週	-							
2コース	第6週	○	○	○	○				
	第7週	○							
	第8週	○	○	○	○				
	第9週	○							
	第10週	-							
3コース	第11週	○	○	○	○				
	第12週	○							
	第13週	○	○	○	○				
	第14週	○							
	第15週	-							
4コース	第16週	○	○	○	○	○			
	第17週	○							
	第18週	○	○	○	○				
	第19週	○							
	第20週	-							
5コース	第21週	○	○	○	○				
	第22週	○							
	第23週	○	○	○	○				
	第24週	○							
	第25週	-							
経過観察	8ヶ月		○	○		○	○	○	●
	12ヶ月		○	○		○	○	○	●
	1年4ヶ月			○		○	○	○	●
	1年8ヶ月			○		○	○	○	●
	2年			○		○	○	○	●
	2年6ヶ月			○		○	○	○	●
	3年			○		○	○	○	●
	3年6ヶ月			○		○	○	○	●
	4年			○		○	○	○	●
	4年6ヶ月			○		○	○	○	●
5年			○		○	○	○	●	

○は必須検査項目、●は直腸癌の場合、※印は临床上必要と判断された場合に実施すること。

10. データ収集

10.1. 記録用紙の種類と提出期限

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、登録翌日までにデータセンターに FAX
- 2) 治療前報告用紙 (青) - 登録後 2 週間以内
- 3) 治療経過記録用紙 - プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内
 - 3)-1 経過記録-治療 (黄)
 - 3)-2 経過記録-検査 (黄)
 - 3)-3 経過記録-毒性 (黄)
- 4) 治療終了報告用紙 (赤) - プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内
- 5) 追跡調査用紙 (白) - 追跡調査依頼書に記載された期限内に

- ・「1)登録適格性確認票」は、試験開始前に予めプロトコールとともにデータセンターから各施設に配布される。
- ・「2)治療前報告用紙～4)治療終了報告用紙」は、症例登録後、データセンターより症例基本情報 (症例登録番号、施設名、症例イニシャルなど) がプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後 5 日経過しても郵送されていない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話等で連絡すること。
- ・「5)追跡調査用紙」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試験・グループ毎でまとめて郵送される。

10.2. 記録用紙の送付方法

記録用紙は郵送とする。この際、各施設研究責任者はコピーを作成し、保管すること。

但し、登録時の登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信を許容する。

11. 有害事象の報告

「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”もしくは“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。なお、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、それぞれの医療機関の規定に従って、各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

11.1. 報告義務のある有害事象

11.1.1. 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なる。

- 1) プロトコール治療中もしく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なる。
(「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)
- 2) 予期されない Grade4 の非血液毒性 (NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象)
「8.2.予期される有害反応」に記載されていないものが該当する。

11.1.2. 通常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通常報告の対象となる。

- 1) 最終プロトコール治療日から 31 日以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡
治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。
- 2) 予期される Grade4 の非血液毒性 (NCI-CTC における血液/骨髄区分以外の有害事象)
「8.2.予期される有害反応」に記載されている Grade4 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
- 3) 予期されない Grade2、Grade3 の有害事象
「8.2.予期される有害反応」に記載されていない Grade2～3 相当の有害事象
- 4) 永続的または顕著な障害
再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、多重癌等
- 5) その他重大な医学的事象
11.1.1.の 1) 2)、11.1.2.の 1)～4)のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内・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

11.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

11.2.1. 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、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もしくは担当医は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 AE/AR/ADR 急送1次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX 送付と電話連絡を行う。

2次報告:

さらに施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告 (A4 自由書式) を添付別紙として作成し、有害事象発生を知ってから 7 日以内に研究事務局へ郵送もしくは FAX 送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

3次報告:

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の未記入部分を全て記入し、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もしくは FAX 送付する。剖検がなされた場合は剖検報告書も添付すること。

11.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局/研究代表者へ郵送もしくは FAX 送付する。

11.3. 研究代表者／研究事務局の責務

11.3.1. 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研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止 (JCOG 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等の対策を講ずる。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であるが、追って可及的速やかに文書 (FAX・郵送・電子メール) による連絡も行う。

11.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告もしくは通常報告された有害事象が、「11.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知り得てから 15 日以内に効果・安

全性評価委員会(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 AE/AR/ADR 急送1次報告書」および「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に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)等を含めること。また、11.1.1 1)の30日以内の死亡、11.1.2 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、11.1.2 2)予期される重篤な有害事象については、個々の症例の経過のみならず、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こと。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の「II. 有害事象の分類-その他」にもその旨記載する。

11.3.3. 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ては、研究代表者/研究事務局は、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に対するグループの検討結果報告書に明記する。

11.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書に従って報告内容を審査・検討し、症例の取り扱いや登録継続の可否を含む今後の対応について研究代表者およびJCOG代表者に文書で勧告する。

12. 再発の判定とエンドポイントの定義

12.1. 再発および再発日の定義

以下に示す規準に適合する場合には、最初の「癌再発」として診断する。可能であれば、再発はいずれも生検にて確認することが望ましい。

- (1) 各種画像所見(胸部単純レントゲン写真、超音波検査、CT、MRIなど)にて矛盾のない所見が認められた場合は「再発」とする。複数の診断モダリティで再発と診断された場合は、最も早い検査施行日をもって「再発日」とする。
- (2) 結節、腫瘤、胸・腹水の細胞診や生検にて病理学的に再発と診断された場合、最も早い検査施行日をもって「再発日」とする。
- (3) 臨床所見のみで、状態の急激な悪化や転院などのため画像検査や病理学的検査で確認ができなかった場合には、病状の増悪の臨床的な判断をもって再発とする。この場合は、臨床的に「再発」と判断された日をもって「再発日」とし、「再発」と診断するにいたった臨床所見および診断日をカルテおよびCRFに記載する。

ただし、CEA などの腫瘍マーカーのみの上昇は再発とは診断しない。腫瘍マーカー以外に癌の再発を示す所見がない場合は、画像診断などを適宜行い適切に再発を診断する。

12.2. 再発以外のがん病変(重複がん・多発がん)のおよびその確認日の定義

以下に示す規準に適合する場合には、最初の「再発以外のがん病変」発生(重複がん・多重がんを含む)として診断する。可能であれば、これらのがん病変はいずれも生検にて確認することが望ましい。

- (1) 各種画像所見(胸部単純レントゲン写真、超音波検査、CT、MRIなど)にて矛盾のない所見が認められた場合は「再発以外のがん病変」発生とする。複数の診断モダリティで診断された場合は、最も早い検査施行日をもって「確認日」とする。
- (2) 結節、腫瘤、胸・腹水の細胞診や生検にて病理学的に診断された場合、最も早い検査施行日をもって「確認日」とする。
- (3) 臨床所見のみで、状態の急激な悪化や転院などのため画像検査や病理学的検査で確認ができなかった場合には、臨床的な判断をもって「再発以外のがん病変」発生とする。この場合は、臨床的に判断された日をもって「確認日」とし、「再発以外のがん病変」と診断するにいたった臨床所見および診断日をカルテおよびCRFに記載する。

12.3. 対象集団の定義

12.3.1. 全登録例

「6.1.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。

12.3.2. 全適格例

全登録例から、グループ内での検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「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。

12.3.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコー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。プロトコール治療が全く施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計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もよい。

12.4. エンドポイントの定義

12.4.1. 無病生存期間(Disease-free survival (DFS))

登録日を起算日とし、以下の3つのうちいずれか最も早いものが確認されるまでの期間。ただし登録日以降の初めて確認された再発以外のがん病変については、Carcinoma in situ または粘膜内癌をイベントに含まない解析を主とし、含む場合についても検討する。

- ・ 再発
- ・ 登録日以降に初めて確認された再発以外のがん病変(同時性・異時性によらず)の発生
- ・ あらゆる原因による死亡
- ・ 「再発」の診断は、12.1 項に準じて判定する。
- ・ 再発および再発以外のがん病変の発生ありと判断されていない生存例では、これらがなくことが確認された最終の生存日(最終無病生存確認日:外来受診日または検査受診日のうちもっとも新しい日)をもって打ち切りとする。
- ・ 毒性や患者拒否等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。
- ・ 再発や再発以外のがん病変の診断が画像診断による場合、「画像上での疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。
- ・ 再発や再発以外のがん病変の確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床上再発や再発以外のがん病変と診断しえた場合は「臨床診断日」を、臨床上再発や再発以外のがん病変を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。