

れた。過去に行われた補助療法の臨床試験(表5)では2~3年で1,000~2,000例以上の集積が得られている。その当時よりも大腸癌の発生頻度は増加している。約30施設の国内大腸癌治療の専門病院の参加により、対象症例の集積速度を年間300例と想定している。

表5. 国内試験における症例集積速度

報告者		症例数	集積
梶谷班一次	結腸	433	1975年~
	直腸	723	3年
腸手化一次	結腸	534	1982年~
	直腸	563	1年10ヶ月
腸化研	結腸	899	1984年~
	直腸	906	1年11ヶ月
腸手化二次	結腸	1443	1984年~
	直腸	1343	2年

2.5.4. 割付調整因子設定の根拠

(1) 施設

登録症例の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整はJCOGにおける標準となっている。

(2) 癌種

参加施設に対して実施したアンケート調査では、結腸癌と直腸癌の5年無病生存割合、5年生存割合は結腸癌で約60%、70%であり、直腸癌では、約55%、60%である。

(3) リンパ節転移

リンパ節転移に関しては、現行の大腸癌取扱い規約-第6版-の転移陽性リンパ節の広がりよりも、TNM分類にある転移陽性リンパ節数が4個以上か否か、の方が予後を反映することが近年の研究にて明らかとなっている。よって、本試験の割付はTNM分類のN-Factor: $N_1; 1 \leq N \leq 3, N_2; 4 \leq N$ にて調整する。リンパ節転移陽性例では、リンパ節転移個数4個以上(N_2)では予後が不良である。

2.6. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

2.6.1. 予想される利益

本試験の経口群で用いられるLV錠は大腸癌の化学療法に対して保険適応が得られておらず現在承認申請中である。よって本試験では承認されるまでの期間、日本ワイスレダリーよりLV錠(胃癌MTX+5FU療法で承認が得られているLV5mg錠)を無償提供していただくことになっており、その間経口群に割りあてられた患者はLV錠の薬剤費を負担しなくてよいこととなる。LV錠が承認された後は、本試験で用いる薬剤はいずれも保険適応承認が得られているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、

試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.6.2. 予想される危険と不利益

本試験と同様のスケジュールで行われた NSABP C04 における 5FU+LV 療法および転移性大腸癌を対象とした比較試験における UFT+LV 療法での grade 3 以上の有害事象発生割合は下痢が最も多く、5FU+LV 療法が 27%、UFT+LV 療法が 22.2% (日米 bridging study では日本は 9.1% と米国に比べ有意に発生頻度が低かった) と最も多かったことから、本プロトコルでの投与可能条件を grade 1 以下の非血液毒性とすることにした。このように有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「5.患者選択規準」、7 章で「治療変更基準」、「併用療法・支持療法」等がグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

2.7. 本試験の意義

本試験の結果、UFT+LV 療法の有用性が検証された場合、これまでランダム化比較試験に基づく evidence が無いままに広く行われてきた経口抗癌剤による術後補助化学療法の科学的妥当性を示すことができ、①来院頻度が少なくすむ、②静脈確保による穿刺の苦痛がない、③点滴時間の拘束が不要、という経口剤のメリットを有する標準治療を確立することができる。また、UFT+LV 療法の有用性が示されなかった場合でも、「副作用が軽度で簡便」であるとの理由でこれまで日本で多用されてきた経口抗癌剤による治療よりも、国際標準である静注療法が優れているという結論が得られる。以上より、本試験は positive result が得られた場合も、negative result に終わった場合も、臨床的意義が極めて高い試験となることが期待される。

3. 薬剤情報

以下に本試験で使用する薬剤の概略を記載した。詳細は本試験計画書に添付した薬剤添付文書を参照のこと。最新版は「医薬品情報ホームページ(<http://www.pharmasys.gr.jp>)で参照できる。

3.1. 5FU

一般名 フルオロウラシル注射液

商品名 5-FU 協和

略称 5FU

作用機序

5-FUの抗腫瘍効果は主としてDNAの合成阻害に基づくと考えられており、腫瘍細胞内に取り込まれた5-FUがウラシルと同じ経路で代謝を受けて生じるF-deoxy UMPがチミジル酸合成酵素上で、deoxy UMPと拮抗してチミジル酸の合成を抑制することにより、DNAの合成が阻害されると考えられている。他方、5-FUはウラシルと同じくRNAにも組み込まれてF-RNAを生成することや、リボソームRNAの形成を阻害することも知られており、これらのことも本剤の抗腫瘍効果発現に関与すると考えられている。

警告

- 1) メトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法:メトレキサート・フルオロウラシル交代療法、レボホリナート・フルオロウラシル療法は、本剤の細胞毒性を増強する療法であり、これらの療法に関連したと考えられる死亡例が認められている。これらの療法は高度の危険性を伴うので、投与中及び投与後の一定期間は患者を医師の監督下に置くこと。また、緊急時に十分措置できる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ行うこと。なお、本治療の開始にあたっては、各薬剤の添付文書を熟読のこと。
- 2) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 骨髄機能抑制のある患者
- 2) 肝障害又は腎障害のある患者
- 3) 感染症を合併している患者
- 4) 心疾患又はその既往歴のある患者
- 5) 消化管潰瘍又は出血のある患者
- 6) 水痘患者

2. 重要な基本的注意

- 1) 骨髄機能抑制、激しい下痢等の重篤な副作用が起こることがあるので、定期的(特に投与初期は頻回)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。致命的な経過をたどることがあるので十分注意すること。重篤な腸炎等により脱水症状があらわれた場合には、補液等の適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な腸炎等により脱水症状があらわれた場合には、補液等の適切な処置を行うこと。
- 3) 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。

注意すべき有害事象

1. 消化器毒性

- 1) 激しい下痢があらわれ、脱水症状まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
- 2) 出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 消化管潰瘍、重症な口内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2. 骨髄毒性

- 1) 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髓機能抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
3. 神経毒性
 - 1) 白質脳症(初期症状:歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、四肢末端のしびれ感、せん妄、記憶力低下、自覚性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
4. 皮膚毒性
 - 1) 手足症候群(手掌・足趾の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
5. 心機能障害
 - 1) うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
6. 腎機能障害
 - 1) 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7. 肺障害
 - 1) 間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、投薬を中止し、胸部 X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
8. その他
 - 1) ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
 - 2) 類薬(テガフル製剤)で劇症肝炎等の重篤な肝障害、肝硬変、心室性頻拍、急性膵炎、ネフローゼ症候群、嗅覚脱失、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、溶血性貧血があらわれることが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

薬剤相互作用(併用に注意すること)

- 1) フェニトイン
構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。機序・危険因子機序は不明であるが、フェニトインの血中濃度を上昇させる。
- 2) ワルファリンカリウム
機序は不明だが、ワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。

3.2. アイソボリンレボホリナート

一般名 レボホリナートカルシウム注射剤

商品名 アイソボリン注 25mg

略称 I-LV

作用機序

5FUは活性代謝物であるFdUMPがチミジル酸合成酵素(TS)と結合し、その活性を阻害しTS合成を抑制することによりDNA合成を阻害する。LVは細胞内で還元され、活性代謝産物である5,10-CH₂-THFとなりFdUMPとTSとの強固なternary complexを形成し、TSの解離を遅延させることにより、5FUの抗腫瘍効果を増強させる。

薬剤の特徴

LVに関しては、2種類の点滴用製剤(d,l体とl-isomer)および経口LV剤がある。本邦では、LVの製剤としてl-体LVを点滴静注している。一方、これまでの欧米での多くの臨床比較試験では、d,l体の静注用LVが使用されてきた。North Central Cancer Treatment Groupにより5FU 370mg/m²の5日間連続投与5週間毎に、これら3種類のLVを併用した比較試験が進行性大腸癌を対象に行われ、toxicity profile および重篤度、さらには奏効率および生存期間において3群間に有意差はなかった。よって、日本で臨床使用されているl-体LVにおいても欧米5FU+LV療法と同様の有効性および毒性を示すと考えられる。

警告

- 1) レボホリナート・フルオロウラシル療法は、フルオロウラシルの細胞毒性を増強する療法であり、臨床試験において本療法に関連

したと考えられる死亡例が認められている。本療法は高度の危険性を伴うので、緊急時に十分に措置のできる医療施設及び癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、禁忌、慎重投与の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い実施すること。

- 2) 本療法は重篤な骨髄抑制、激しい下痢等が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的に(特に投与初期は頻回)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。なお、本治療の開始にあたっては、各薬剤の添付文書を熟読のこと。
- 3) 本療法以外の他の化学療法又は放射線照射との併用、前化学療法を受けていた患者に対する安全性は確立していない。重篤な骨髄抑制等の副作用の発現が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、速やかに適切な処置を行うこと。
- 4) 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には本療法を施行しないこと。
- 5) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 1) 重篤な骨髄機能抑制のある患者
- 2) 下痢のある患者
- 3) 重篤な感染症を合併している患者
- 3) 多量の腹水、胸水のある患者
- 4) 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者
- 5) 全身状態が悪化している患者
- 6) 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 7) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 骨髄機能抑制のある患者
- 2) 感染症を合併している患者
- 3) 心疾患又はその既往歴のある患者
- 4) 肝障害のある患者
- 5) 腎障害のある患者
- 6) 高度に進行した肝転移のある患者
- 7) 消化管潰瘍又は出血のある患者
- 8) 水痘患者
- 9) 高齢者
- 10) 他の化学療法、放射線治療を受けている患者
- 11) 前化学療法を受けていた患者

2. 重要な基本的注意

- 1) 本療法の施行に際しては、白血球、血小板の変動に十分注意し、投与当日の白血球数あるいは血小板数の検査により重篤な骨髄抑制が認められた場合には、骨髄機能が回復するまで投与を延期すること。
- 2) 下痢のある患者は回復するまで投与を延期すること。
- 3) 国内では、本療法による手術後の補助化学療法については有効性、安全性は確立していない。
- 4) 骨髄抑制等の重篤な副作用が起こることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、定期的に(特に投与初期は頻回)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど患者の状態を十分観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 5) 重篤な腸炎により脱水症状があらわれることがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には補液等の適切な処置を行うこと。
- 6) 感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。
- 7) テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本療法を施行する場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。(相互作用の項参照)
- 8) 高齢者に投与する場合には、副作用の発現に特に注意し、慎重に投与すること。
- 9) 生殖可能な年齢の患者投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

薬剤相互作用(併用に注意すること)

1) フェニトイン

構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。機序・危険因子機序は不明であるが、フェニトインの血中濃度を上昇させる。

2) ワルファリンカリウム

機序は不明だが、ワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。

注意すべき有害事象

1) 激しい下痢

激しい下痢があらわれ、脱水症状まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。

2) 出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 骨髄毒性

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少等の骨髄機能抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

4) ショック、アナフィラキシー様症状

ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発疹、呼吸困難、血圧低下等の症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 白質脳症、精神、神経障害

白質脳症(初期症状:歩行時のふらつき、四肢末端のしびれ感、舌のもつれ等)、また、錐体外路症状、言語障害、運動失調、眼振、意識障害、痙攣、顔面麻痺、見当識障害、四肢末端のしびれ感、せん妄、記憶力低下、自覚性低下、尿失禁等の精神神経症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

6) うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症

うっ血性心不全、心筋梗塞、安静狭心症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

7) 肝機能障害、黄疸

AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、 γ -GPTの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) 急性腎不全

急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9) 間質性肺炎

間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、投薬を中止し、胸部 X線等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

10) 消化管潰瘍、重篤な口内炎(0.1~5%未満)

消化管潰瘍、重症な口内炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 手足症候群

手足症候群(手掌・足趾の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

12) 播種性血管内凝固症候群(DIC)

播種性血管内凝固症候群(DIC)があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行うこと。症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

13) 劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、急性膵炎、ネフローゼ症候群、臭覚脱失、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、溶血性貧血

フルオロウラシルの類似化合物(テガフル等)で劇症肝炎、肝硬変、心室性頻拍、急性膵炎、ネフローゼ症候群、臭覚脱失、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3.3. UFT

一般名 ユーエフティ

商品名 ユーエフティ

略称 UFT

作用機序

UFTはtegafur (FT)とuracilが1:4の割合で配合されている。ユーエフティの抗腫瘍効果は体内でテガフルから徐々に変換される5-FUに基づいている。5-FUの作用機序は活性代謝物のFdUMPがdUMPと拮抗し、thymidylate synthaseを抑制することによるDNAの合成阻害と、FUTPがRNAに取込まれることによるRNAの機能障害に起因するものと考えられている(in vitro)。

ユーエフティに含有されるウラシルによるテガフルの抗腫瘍効果の増強はリン酸化及び分解酵素に対する5-FUとウラシルの酵素親和性の差により5-FUの分解が抑制されることに起因し、特に腫瘍内において5-FUとそのリン酸化活性代謝物が高濃度に維持されることによるものと考えられている(in vivo)。

薬物動態

ホリナート・テガフル・ウラシル療法: 食事の影響

がん患者にクロスオーバー法で、空腹時および食後(高脂肪食摂取後)にホリナート30mgおよびテガフル・ウラシル配合剤(テガフル200mg相当量)を投与した場合、空腹時に比べて食後投与時のウラシルのAUC、テガフルから変換されたフルオロウラシルのAUCはそれぞれ66%、37%減少し、ホリナートのAUCは61%上昇した。一方、テガフルのAUCには著明な変化は認められなかった。

警告

- 1) 本療法は、テガフル・ウラシル配合剤の細胞毒性を増強する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が認められているので、緊急時に十分に措置できる医療施設および癌化学療法に十分な経験を有する医師のもとで、禁忌、慎重投与の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い実施すること。
- 2) 本療法において重篤な下痢が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、患者の状態を十分観察し、激しい腹痛、下痢などの症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、脱水症状があらわれた場合には補液などの適切な処置を行うこと。
- 3) 本療法において劇症肝炎等の重篤な肝障害、重篤な骨髄抑制が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的(少なくとも1クールに1回以上、特に投与開始からは2クールは、各クール開始前および当該クール中に1回以上)に臨床検査(肝機能検査、血液検査等)を行うなど患者の状態を十分観察し、副作用の早期発見に努めること。また、肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感などの発現に十分注意し、黄疸(眼球応戦)があらわれた場合には直ちに中止し、適切な処置を行うこと

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 1) 重篤な骨髄抑制のある患者
- 2) 重篤な下痢のある患者
- 3) 重篤な感染症を合併している患者
- 4) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 5) テガフル・ギメラル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者および投与中止後7日以内の患者
- 6) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 骨髄抑制のある患者
- 2) 肝障害又はその既往のある患者
- 3) 腎障害のある患者
- 4) 感染症を合併している患者
- 5) 心疾患又はその既往歴のある患者
- 6) 消化管潰瘍又は出血のある患者
- 7) 耐糖能異常のある患者
- 8) 水痘患者

2. 重要な基本的注意

- 1) 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、定期的(特に投与開始から2ヶ月間は1ヶ月に1回以上)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な腸炎等により脱水症状があらわれた場合には、補液等の適切な処置を行うこと。
- 3) 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 4) ホリナート・テガフル・ウラシル療法の場合:
 - ① 重篤な下痢・腸炎等が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、脱水症状があらわれた場合には補液などの適切な処置を行うこと。
 - ② 劇症肝炎、重篤な骨髄抑制が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、定期的(少なくとも1クール1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上)に臨床検査(肝機能、血液検査等)を行うなど、患者の状態十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬などの適切な処置を行うこと。

3. 副作用

1) 重大な副作用

- ① 骨髄機能抑制、溶血性貧血等の血液障害: 汎血球減少、無顆粒球症(症状: 発熱、咽頭痛、倦怠感等)、白血球減少、血小板減少、貧血、出血傾向、溶血性貧血等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ② 劇症肝炎等の重篤な肝障害
- ③ 肝硬変: 長期投与において AST(GOT)、ALT(GPT)の明らかな上昇を伴わずに肝硬変があらわれることがあるので、観察を十分に行い、プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下、血小板減少等が認められた場合には投与を中止すること。
- ④ 脱水症状: 激しい下痢があらわれ、脱水症状まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
- ⑤ 重篤な腸炎: 出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑥ 白質脳症等の重篤な精神神経障害: 白質脳症(初期症状: めまい・ふらつき、しびれ、舌のもつれ、歩行時のふらつき、もの忘れ等)、また、四肢麻痺、錐体外路症状、知覚障害、意識障害、見当識障害、傾眠、記憶力低下、言語障害、歩行障害、尿失禁等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- ⑦ 狭心症、心筋梗塞、不整脈: 狭心症、心筋梗塞、不整脈(心室性頻拍等を含む)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑧ 急性腎不全、ネフローゼ症候群: 急性腎不全、ネフローゼ症候群等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ⑨ 嗅覚脱失: 嗅覚障害(長期投与症例に多い)があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ⑩ 間質性肺炎: 間質性肺炎(初期症状: 咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部 X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ⑪ 急性膵炎: 急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑫ 重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血: 重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑬ 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群): 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

薬剤相互作用(併用に注意すること)

- 1) フェニトイン
構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。機序・危険因子は不明であるが、フェニトインの血中濃度を上昇させる。
- 2) ワルファリンカリウム
機序は不明だが、ワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。

3.4. LV錠(25mg錠)

一般名 ホリナートカルシウム錠

商品名 ユーゼル錠 25mg、ロイコボリン錠 25mg

略称 LV25mg 錠

作用機序

ロイコボリンは、下記の機序により葉酸代謝拮抗剤であるメトレキサートの毒性を軽減する。メトレキサートは、2 水素葉酸を 4 水素葉酸に変換させる酵素である 2 水素葉酸還元酵素 (dihydrofolate reductase:DHFR) の働きを阻止し核酸合成を停止させる。一方、ロイコボリンはメトレキサートが作用する酵素に関与せず、細胞の葉酸プールに取り込まれ、活性型葉酸 (5,10-methylene tetrahydrofolate 等)となり、細胞の核酸合成を再開させる。

効能又は効果

ホリナート・テガフル・ウラシル療法

結腸・直腸癌に対するテガフル・ウラシルの抗腫瘍効果の増強

薬物動態

ホリナート・テガフル・ウラシル療法:食事の影響

がん患者にクロスオーバー法で、空腹時および食後(高脂肪食摂取後)にホリナート 30mg およびテガフル・ウラシル配合剤(テガフル 200mg 相当量)を投与した場合、空腹時に比べて食後投与時のウラシルの AUC、テガフルから変換されたフルオロウラシルの AUC はそれぞれ 66%、37%減少し、ホリナートの AUC は 61%上昇した。一方、テガフルの AUC には著明な変化は認められなかった。

警告

- 1) 本療法は、テガフル・ウラシル配合剤の細胞毒性を増強する療法であり、本療法に関連したと考えられる死亡例が認められているので、緊急時に十分に措置できる医療施設および癌化学療法に十分な経験を有する医師のもとで、禁忌、慎重投与の項を参照して適応患者の選択を慎重に行い実施すること。
- 2) 本療法において重篤な下痢が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、患者の状態を十分観察し、激しい腹痛、下痢などの症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、脱水症状があらわれた場合には補液などの適切な処置を行うこと。
- 3) 本療法において劇症肝炎等の重篤な肝障害。重篤な骨髄抑制が起こることがあり、その結果、致命的な経過をたどることがあるので、定期的(少なくとも 1 クールに 1 回以上、特に投与開始からは 2 クールは、各クール開始前および当該クール中に 1 回以上)に臨床検査(肝機能検査、血液検査等)を行うなど患者の状態を十分観察し、副作用の早期発見に努めること。また、肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感などの発現に十分注意し、黄疸(眼球黄染)があらわれた場合には直ちに中止し、適切な処置を行うこと)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 1) 重篤な骨髄抑制のある患者
- 2) 重篤な下痢のある患者
- 3) 重篤な感染症を合併している患者
- 4) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 5) テガフル・ギメラル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者および投与中止後 7 日以内の患者
- 6) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 1) 骨髄抑制のある患者
 - 2) 肝障害又はその既往のある患者
 - 3) 腎障害のある患者
 - 4) 感染症を合併している患者
 - 5) 心疾患又はその既往歴のある患者
 - 6) 消化管潰瘍又は出血のある患者
 - 7) 耐糖能異常のある患者
 - 8) 水痘患者
2. 重要な基本的注意

- 1) 骨髄機能抑制等の重篤な副作用が起こることがあるので、定期的(特に投与開始から2ヶ月間は1ヶ月に1回以上)に臨床検査(血液検査、肝機能・腎機能検査等)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2) 重篤な腸炎等により脱水症状があらわれた場合には、補液等の適切な処置を行うこと。
- 3) 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。
- 4) ホリナート・テガフル・ウラシル療法の場合:
 - ① 重篤な下痢・腸炎等が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、脱水症状があらわれた場合には補液などの適切な処置を行うこと。
 - ② 劇症肝炎、重篤な骨髄抑制が起こることがあり、致命的な経過をたどることがあるので、定期的(少なくとも1クール1回以上、特に投与開始から2クールは、各クール開始前及び当該クール中に1回以上)に臨床検査(肝機能、血液検査等)を行うなど、患者の状態十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬などの適切な処置を行うこと。

3. 副作用

1) 重大な副作用

- ① 骨髄機能抑制、溶血性貧血等の血液障害:汎血球減少、無顆粒球症(症状:発熱、咽頭痛、倦怠感等)、白血球減少、血小板減少、貧血、出血傾向、溶血性貧血等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ② 劇症肝炎等の重篤な肝障害
- ③ 肝硬変:長期投与において AST(GOT)、ALT(GPT)の明らかな上昇を伴わずに肝硬変があらわれることがあるので、観察を十分に行い、プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下、血小板減少等が認められた場合には投与を中止すること。
- ④ 脱水症状:激しい下痢があらわれ、脱水症状まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
- ⑤ 重篤な腸炎:出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑥ 白質脳症等の重篤な精神神経障害:白質脳症(初期症状:めまい・ふらつき、しびれ、舌のもつれ、歩行時のふらつき、もの忘れ等)、また、四肢麻痺、錐体外路症状、知覚障害、意識障害、見当識障害、傾眠、記憶力低下、言語障害、歩行障害、尿失禁等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- ⑦ 狭心症、心筋梗塞、不整脈:狭心症、心筋梗塞、不整脈(心室性頻拍等を含む)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑧ 急性腎不全、ネフローゼ症候群:急性腎不全、ネフローゼ症候群等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ⑨ 嗅覚脱失:嗅覚障害(長期投与症例に多い)があらわれ、嗅覚脱失まで至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- ⑩ 間質性肺炎:間質性肺炎(初期症状:咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部 X 線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- ⑪ 急性膀胱炎:急性膀胱炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑫ 重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血:重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- ⑬ 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群):皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3.5. LV錠(5mg錠)

各施設で LV25mg 錠が採用となるまで、日本ワイスレダリー社より無償提供される。

一般名 ロイコボリンカルシウム錠

商品名 ロイコボリン 5mg 錠

略称 LV5mg 錠

作用機序

ロイコボリンは、下記の機序により葉酸代謝拮抗剤であるメトトレキサートの毒性を軽減する。メトトレキサートは、

2 水素葉酸を 4 水素葉酸に変換させる酵素である 2 水素葉酸還元酵素 (dihydrofolate reductase:DHFR) の働きを阻止し核酸合成を停止させる。一方、ロイコボリンはメトレキサートが作用する酵素に関与せず、細胞の葉酸プールに取り込まれ、活性型葉酸 (5,10-methylene tetrahydrofolate 等) となり、細胞の核酸合成を再開させる。

効能又は効果

葉酸代謝拮抗剤の毒性軽減

重大な副作用:**ショック、アナフィラキシー様症状 :頻度不明

その他の副作用:**過敏症:頻度不明、発疹、発熱、発赤

4. 本試験で用いる規準・定義

4.1. 解剖学的事項

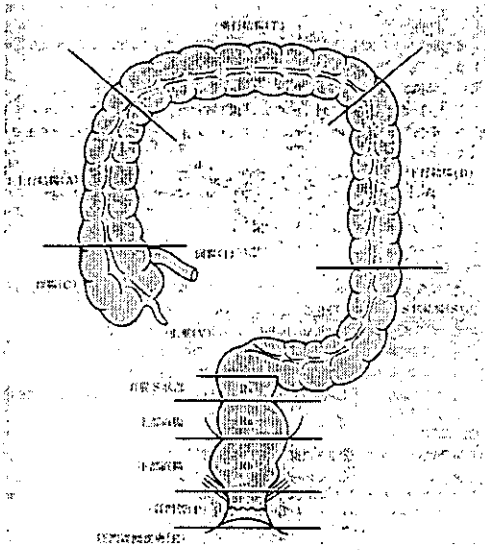
下記の大腸癌取扱い規約第6版の定義を用いる。

4.1.1. 大腸の定義

大腸とは、盲腸・結腸および直腸をいうが、取扱い規約では肛門管をも含める。

4.1.2. 大腸の区分

大腸を次のごとく7つの領域に分ける。



(1) 盲腸(C)

回盲弁以下の嚢状部で、上行結腸との境界は回盲弁の上唇の高さとする。

(2) 上行結腸(A)

盲腸に続き、右結腸曲に至る部分をいう。

(3) 横行結腸(T)

右および左の結腸曲に挟まれた部分をいう。

(4) 下行結腸(D)

左結腸曲から S 状結腸起始部(ほぼ腸骨稜の高さ)に至る後腹膜に固定された部分をいう。

(5) S 状結腸(S)

下行結腸に続く部分で、下記の直腸 S 状結腸部を除外し、腸間膜が生じる部分より岬角の高さまでとする。

注:直腸 S 状部:岬角の高さより腸間膜が終わる第2仙椎下縁の高さまでの腸管は、解剖学的には S 状結腸であるが、外科的には直腸 S 状部とし直腸の一部として扱われている。その理由は、外科的に重要な意味をもつ脈管系が腹膜反転部より口側の固有の上部結腸と同一であり、手術に際して S 状結腸部よりもむしろ直腸と考えるからである。

(6) 直腸(R)

解剖学的には腸間膜を失った第2仙椎下縁の高さ以下であるが、外科的には直腸 S 状部を含み岬角の高さより恥骨直腸筋附着部上縁までとする。

(i) 直腸 S 状部(Rs)

岬角の高さより第2仙椎上縁の高さまで

(ii) 上部直腸(Ra)

第2仙椎下縁の高さより腹膜反転部まで

(iii) 下部直腸(Rb)

腹膜反転部より恥骨直腸筋附着部上縁まで

注：腹膜反転部は、直腸内腔ではほぼ Kohlrausch 皺襞(middle Houston valve)の位置に相当する。

(7) 肛門管(P)

恥骨直腸筋附着部上縁より肛門縁までの管状部をいう。

4.2. 病期分類

4.2.1. 大腸癌取扱い規約(第6版)

本試験では、下記の大腸癌取扱い規約第6版の病期分類を示す。

病期(stage)分類は次に示す各項目毎に該当する進行程度を求め、そのうち最も高いものをもって癌の stage とする。

	壁深達度	リンパ節転移	腹膜転移	肝転移	腹腔外臓器 隔他臓器 転移
0	m	n(-)	P ₀	H ₀	M(-)
I	sm, mp	n(-)	P ₀	H ₀	M(-)
II	ss, se, a ₁ , a ₂	n(-)	P ₀	H ₀	M(-)
III	a	n ₁ (+)	P ₀	H ₀	M(-)
	b	壁深達度に関 係なく	n ₂ (+), n ₃ (+)	P ₀	H ₀
IV		n ₄ (+)	P ₁ 以上	H ₁ 以上	M(+)

腫瘍の壁深達度：

1. 漿膜を有する部位：

m : 癌が粘膜内にとどまり、粘膜下層に及んでいない。

sm : 癌が粘膜下層にとどまり、固有筋層に及んでいない。

mp : 癌が固有筋層にとどまり、それを越えていない。

ss : 癌が固有筋層を越えているが、漿膜表面にでていない。

se : 癌が漿膜表面に露出している。

si : 癌が直接他臓器に浸潤している。

2. 漿膜を有しない部位：

m, sm, mp は①と同じ。

a₁ : 癌が固有筋層を越えているが、さらに深くは浸潤していない。

a₂ : 癌が筋層を越えてさらに深く浸潤しているが、他臓器に浸潤していない。

ai : 癌が直接他臓器に浸潤している。

リンパ節転移

n(-) : リンパ節転移を認めない。

n₁(-) : 第1群リンパ節に転移を認めない。 n₁(+) : 第1群リンパ節に転移を認める。

n₂(-) : 第2群リンパ節に転移を認めない。 n₂(+) : 第2群リンパ節に転移を認める。

$n_3(-)$: 第3群リンパ節に転移を認めない。 $n_3(+)$: 第3群リンパ節に転移を認める。

$n_4(-)$: 第4群リンパ節に転移を認めない。 $n_4(+)$: 第4群リンパ節に転移を認める。

腹膜播種性転移:

P_0 : 播種性腹膜転移を認めない。

P_1 : 近接腹膜にのみ播種性転移を認める(合併切除可能なもの)。

P_2 : 遠隔腹膜に少数の転移を認める(卵巣にのみ転移が存在する場合には P_2 とする)。

P_3 : 遠隔腹膜に多数の転移を認める。

肝転移

H_0 : 肝転移を認めない。

H_1 : 一葉にのみ転移を認める。

H_2 : 両葉に少数散在性(4個以内)に転移を認める。

H_3 : 両葉にわたり多数散在性(5個以上)に転移を認める。

肝以外の遠隔他臓器転移

$M(-)$: 遠隔他臓器転移が認められないもの。

$M(+)$: 遠隔他臓器転移が認められるもの。

補1. TNM分類(第5版、1997)

T-原発腫瘍

TX 原発腫瘍の評価が不可能

T0 原発腫瘍を認めない

Tis 上皮内癌 (carcinoma in situ) : 上皮内腫瘍または粘膜固有層に浸潤

T1 粘膜下層に浸潤する腫瘍

T2 固有筋層に浸潤する腫瘍

T3 固有筋層を越え、漿膜下層または腹膜被膜のない傍結腸あるいは傍直腸組織に浸潤する腫瘍

T4 直接他臓器、または他組織に浸潤する腫瘍、および/または臓側腹膜を貫通する腫瘍

N-所属リンパ節

NX 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0 所属リンパ節転移なし

N1 1~3個の所属リンパ節

N2 4個以上の所属リンパ節

M-遠隔転移

MX 遠隔転移の評価が不可能

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

病期分類

0期	Tis	N0	M0
I期	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
II期	T3	N0	M0
	T4	N0	M0
III期	Tに関係なく	N1	M0
	Tに関係なく	N2	M0
IV期	T, Nに関係なく		M1

pTNM 病理学的分類

pT, pN, pM 各分類は T, N, M、各分類に準じる。

pN0と判定するには、通常の所属リンパ節郭清では、12個以上のリンパ節を組織学的に検索する。

補2. Dukes 分類

A : 癌腫が腸壁内に限局するもの。

B : 癌腫が腸壁を貫いて浸潤するが、リンパ節転移のないもの。

C : リンパ節転移のあるもの。

注1 : 腸壁内とは本規約の MP までにとどまるものとする。

注2 : 遠隔転移(H,M,P,N4)が認められる場合に、“Dukes D”と表すこともある。

4.3. 根治度分類

下記の大腸癌取扱い規約第6版の根治度分類を用いる。

肝転移、肝以外の遠隔他臓器転移、腹膜播種性転移がなく、さらに切除断端および剥離面における癌浸潤もなく、D-number が n-number より大または同等の場合を根治度 A(cur A)とする。P₀であってもp(+)(細胞学的あるいは組織学的に腹膜播種性転移があることが確認された場合は根治度 B(cur B)に入れる。

根治度	手術内容					
	M	P	H	D;n(+)	ew	ow, aw
根治度A	M(-)	P0	H0	D ≥ n	(-)	(-)
根治度B	M(+) 切除遺 残なし	P1,2 切除遺 残なし	H1,2 切除遺 残なし	D < n で遺残 なし	(+) でも遺 残 なし	(+) でも遺 残 なし
根治度C	M(+) 切除遺 残あり	P(+) 切除遺 残あり	H(+) 切除遺 残あり	D < n で遺残 あり	(+) でも遺 残 あり	(+) でも遺 残 あり

リンパ節郭清の程度による大腸切除の分類

大腸切除術をリンパ節郭清の程度(dissection=D)により次の4種に分類する。

D₀: 第1群のリンパ節郭清を行わないか、またはその郭清の不完全な大腸切除術、あるいは単に主腫瘍のみを切除したもの

D₁: 第1群リンパ節のみの郭清を伴う大腸切除を行ったもの

D₂: 第1群および第2群リンパ節の郭清を伴う大腸切除を行ったもの

D₃: 第1群、第2群および第3群のリンパ節の郭清を伴う大腸切除を行ったもの

切除断端における癌浸潤の有無の判定

ow:(+)組織標本で、口側断端に組織学的に癌細胞を認める。

(-)同上を認めない。

aw:(+)組織標本で、肛門側断端に組織学的に癌細胞を認める。

(-)同上を認めない。

ew:(+)組織標本で、剥離面に組織学的に癌細胞を認める。

(-)同上を認めない。

4.4. 病期分類の比較

	N0	N1	N2	N3	
M	0				IV
SM	I				
MP	II	IIIa	IIIb		
A1, SS					
A2, SE					
Ai, Si					
(日本の病期分類)					

	N0	N1	N2	N3	
M	0				IV
SM	I				
MP	II	III			
A1, SS					
A2, SE					
Ai, Si					
(TNM分類)					

	N0	N1	N2	N3	
M	A				(D)
SM					
MP					
A1, SS	B	C			
A2, SE					
Ai, Si					
(Dukes 分類)					

4.5. 重複癌、多発癌、多重癌(日本癌治療学会・癌規約総論)

異なる臓器にそれぞれ原発性の癌が存在するものを重複癌、同一臓器内に同じ組織型の癌が多発するものを多発癌という。同一臓器内に異なる組織型の癌が存在する場合、重複癌とする。ただし本試験においては、大腸内であれば腺癌、粘液癌、印環細胞癌は同じ組織型と扱い、これらの組織型の複数の癌病変は多発癌と扱う。多発癌と重複癌を合わせて多重癌と称する。

5. 症例選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない症例を登録適格例とする。

5.1. 適格規準

- 1) 手術標本の病理組織学的診断により大腸癌(腺癌、粘液癌、印環細胞癌のいずれか)と診断されている。
- 2) 手術所見および切除標本所見による主占居部位が盲腸から上部直腸(C.A.T.D.S.Rs.Ra)と診断された症例(虫垂癌、下部直腸癌(Rb)、肛門管癌(P)の症例は除く)。ただし、腫瘍下縁が下部直腸(Rb)におよぶ場合は除く。
- 3) 大腸癌取扱い規約(第6版)にて組織学的病期がstage III。ただし、si(ai), n(-), M(-)を除く。
- 4) 組織学的壁深達度が mp 以深の同時性大腸多発癌がない。組織学的壁深達度が sm 以浅の大腸多発癌があった場合はそれらが外科的もしくは内視鏡的に完全摘除が行われていること。
- 5) D2あるいはD3の系統的リンパ節郭清を含む大腸切除術が行われた症例。
- 6) 大腸切除術の根治度の組織学的判定が根治度 A(cur A)であること。
- 7) 登録日の年齢が20歳以上75歳以下である。
- 8) Performance status (ECOGのPS)が0から1である。
- 9) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線照射、いずれの既往もない。
- 10) 通常食の経口摂取が可能であり経口薬の内服ができる症例。
- 11) 重要臓器機能が十分保持されている症例(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)。

WBC \geq 3,000 / μ l, PLT \geq 100,000 / μ l

GOT \leq 100 IU/L, GPT \leq 100 IU/L, T.Bil \leq 2.0 mg/dl

Cr \leq 1.5 mg/dl

- 12) 術後9週以内に術後補助化学療法を開始できる症例である。(手術日を day0 として起算し、day 63 当日まで)
- 13) 患者本人から文書で同意が得られている。

5.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複癌(同時性重複癌および無病期間が5年以内の異時性重複癌。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない)。
- 2) 重篤な術後合併症(術後感染症、縫合不全、消化管出血など、登録時期までに回復しない症例)
- 3) 以下の合併症を有する症例。
インスリン治療中、もしくはコントロール不良の糖尿病を合併、
コントロール不良の高血圧症を合併

6ヶ月以内の心筋梗塞の既往もしくは不安定狭心症を合併

肝硬変を合併

間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫を合併

- 4) 妊娠中または授乳中の女性。
- 5) 精神病または精神症状を合併しており、臨床試験への参加が困難と判断される患者。
- 6) 医師が登録には不相当と判断した症例。

6. 登録・割付

6.1. 登録の手順

担当医は、対象症例が適格条件をすべて満たし、除外条件のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡もしくは登録適格性確認票を FAX 送信する。

症例登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL:03-3542-3373 FAX:03-3542-3374

平日 9～17 時(祝祭日、土曜・日曜は受け付けない)

症例選択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

TEL:03-3542-2511, (PHS:7056) FAX:03-3542-3815

消化器内科 濱口哲弥

TEL:03-3542-2511, (PHS:7375) FAX:03-3542-3815

- 1) プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 電話登録の場合、2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターに FAX 送付する。
- 3) 登録適格性確認票の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、症例登録番号が発行される。電話連絡の場合は症例番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって登録とする。
- 5) 登録されると「症例登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターもしくは担当医に送付されるので保管すること。
- 6) 一度登録された症例は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(症例登録番号、割付群)を採用する。
- 7) 誤登録・重複登録の場合はデータベース上、特殊な処理が必要であるため、判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割りつけられる。

ランダム割り付けに際しては、①癌種(結腸癌(C.A.T.D.S) vs 直腸癌(Rs.Ra)、②リンパ節転移(組織学的転移陽性リンパ節が 3 個以下/4 個以上) ③施設で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

7. 治療計画と治療変更規準

7.1. 5FU+I-LV 療法 (A 群: 点滴静注群)

7.1.1. 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 8 週 1 コースとして 3 コース繰り返す。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
5FU	500 mg/m ²	bolus iv	day1, 8, 15, 22, 29, 36
I-LV	250 mg/m ²	2hr div	day1, 8, 15, 22, 29, 36

- 1) 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) 体表面積から計算された投与量は、5FU は 50 mg (1 ml) 単位で切り捨て、I-LV は 25 mg 単位で切り捨てて決定する。
- 3) 治療開始後の体重変動による投与量の補正は行わない。
- 4) 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。
- 5) I-LV 250mg/m² を 2 時間点滴静脈内投与し、I-LV 点滴開始 1 時間後に 5-FU 500mg/m² を静脈内投与する。5-FU の投与方法については、①短時間急速静注 (5-FU 原液を注射器に入れ、側管から急速注射する)、②短時間点滴 (生食 50ml に規定量の 5-FU を混じ、全開で滴下。10 分以内に投与終了する) のいずれかを施設ごとに選択する。

7.1.2. 5FU+I-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 第3コースの 6 回目の投与が終了。

(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

- ・ Grade4 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)

- ・ 毒性により抗癌剤投与が投与予定日より 15 日を超えて延期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。