

録しておくこと。

(参考)持続静注の方法

外来で治療を行う場合は、中心静脈カテーテルを留置し、5-FU の持続静注を行うこと。入院で治療を行う場合は 24 時間あたり 1000ml 以上の輸液に混じて末梢静脈より投与を行ってもよい。但し、静脈炎を発生する可能性があるため十分な観察を行ない、必要な場合には中心静脈カテーテルに変更する。

アイソボリン、オキサリプラチンは輸液ポンプを使用して 2 時間で点滴を行なう。5-FU の急速静注は 3 分程度の急速静注及び生食 50ml に 5-FU を混じて全開点滴を許容する。5-FU の 46 時間持続点滴は、デスポーザブルインフューザーまたは輸液ポンプで実施する。46 時間での点滴を目標とするがバラツク可能性があるため、開始時間と終了時間を記録しておくこと。

6-2-4 第2サイクルの投与規準

第2サイクルの投与は、DLT 相当有害事象を認めなければ、第1サイクルと同じ用量で投与する。第1サイクルの投与で DLT 相当有害事象を認めた場合は、「-1 レベル」に減量し投与する。投与当日に以下の投与規準を 1 つでも満たさない場合には、投与を 1 日単位で延期する。

【反復投与規準】

- 1) 白血球数: 3,000/mm³ 以上
- 2) 血小板数: 100,000/mm³ 以上
- 3) 下痢: 水様下痢を認めない
- 4) 感染を疑わせる 38°C 以上の発熱がないこと。
- 5) 食欲低下を除く Grade2 以上の非血液毒性がないこと
- 6) 治療中止規定(6-5)に該当しないこと

6-3 治療変更規準

6-3-1 第3サイクルからの反復投与規準

第3サイクルからの投与は外来での投与を基本とする。投与当日に以下の投与規準を満たさない場合には 1 週単位で延期する。投与予定日より 3 週以内に投与規準を満たさない場合にはプロトコール治療は中止とする。

【反復投与規準】

- 1) 白血球数: 3,000/mm³ 以上
- 2) 血小板数: 100,000/mm³ 以上
- 3) 下痢: 水様下痢を認めない
- 4) 感染を疑わせる 38°C 以上の発熱がないこと。
- 5) 食欲低下を除く Grade2 以上の非血液毒性がないこと
- 6) 治療中止規定(6-5)に該当しないこと

6-3-2 第3サイクルからの減量規定

投与量の変更は前回投与による副作用の最悪グレードに基づく。オキサリプラチンの()は 85mg/m² からの減量が必要となった場合の投与量。

なお、Grade3 以上の末梢神経毒性の出現が認められ、次サイクルまでに軽減しない場合には、オキサリプラチンの投与は中止し、5FU (急速静注、持続点滴) とアイソボリン併用で治療継続する。

本試験では、オキサリプラチンの総量で投与中止の規定は設定しない。

(mg/m²/day)

Toxicity	Grade	5-FU Bolus	5-FU Infusion	Oxaliplatin
好中球減少	4	300	2000	75 (65)
血小板減少	3/4	300	2000	75 (65)
発熱性好中球減少	3/4	300	2000	75 (65)
悪心	3/4	300	2000	75 (65)

嘔吐	3/4	300	2000	75 (65)
下痢	3/4	300	2000	75 (65)
口内炎	3	300	2000	100(85):減量なし
口内炎	4	200	1500	75 (65)
皮膚毒性	3/4	200	1500	100(85):減量なし
神経毒性	2/3	400:(減量なし)	2400:(減量なし)	75(65)
急性神経毒性				次回より6時間投与

6-5 プロトコール治療中止規定

下記の場合にはプロトコール治療を中止し、中止年月日(中止と判断した日)、中止理由を治療終了報告用紙に記載する。治療中止後の後治療は規定しない。

【治療中止規準】

- 1) 明らかに腫瘍が増大した場合
- 2) 重篤な有害事象/有害反応が発現し、試験継続が困難と判断された場合
- 3) 次投与開始が毒性により投与予定日より3週間以上遷延した場合。
- 4) 合併症の悪化または新たな合併症の出現により試験継続が出来ない場合
- 5) 患者が投与中止を希望した場合
- 6) その他、担当医が試験中止が必要と判断した場合

7 予期される有害反応

7-1 有害事象／有害反応の評価

NCI-CTCAE v3.0 日本語訳 JCOG 版¹⁰を用いる。神経障害(感覚性)については、DEB-NTC (Neurotoxicity Criteria of DEBIOPHARM)で判定する。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-CTCAE では原因となった有害事象を「grade5」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「grade5」とせず、「grade4」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 grade5 とするかどうかは決定される)

「9.2.治療期間中の評価項目」、「9.3.治療終了後の評価項目」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。記録用紙に記入した grade はカルテにも必ず記録を残すこと。

7-2 予期される有害反応

7-2-1 5-FU/アインボリン投与に関する注意事項と予期される有害反応

- 1) 禁忌
 - ① 重篤な骨髄抑制のある患者
 - ② 下痢のある患者
 - ③ 重篤な感染症を合併している患者
 - ④ 多量の腹水、胸水のある患者
 - ⑤ 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者
 - ⑥ 全身状態が悪化している患者
 - ⑦ 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
 - ⑧ 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および投与中止後 7 日以内の患者
- 2) 相互作用
 - ① 併用禁忌
 - ・ テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤(ティーエスワン):
早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、当該配合剤の投与中および投与中止後少なくとも7日以内は本療法を施行しないこと。ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。
 - ② 併用注意
 - ・ 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現れることがある。機序は不明だが、フルオロウラシルがフェニトインの血中濃度を上昇させる。
 - ・ ワルファリンカリウム: フルオロウラシル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。機序は不明。
 - ・ 他の化学療法、放射線療法: 血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。副作用が相互に増強される。
- 3) 有害反応
 - ① 有害反応発現状況の概要

承認時及び 1970 年 2 月までの副作用頻度調査において、1,936 例中、主な副作用は食欲不振 295 件(15.2%)、下痢・軟便 239 件(12.3%)、全身けん怠感 172 件(8.9%)、悪心・嘔吐 159 件(8.2%)、白血球減少 153 件(7.9%)、口内炎 129 件(6.7%)、色素沈着 92 件(4.8%)、脱毛 74 件(3.8%)等であった。
 - ② 重大な有害反応

- (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) 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。
- (4) 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(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、自発性低下、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) 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。なお、腎障害の知られている抗悪性腫瘍剤(シスプラチン、メトレキサート等)との併用時には特に注意すること。
- (8) 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与を中止し、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。
- (9) AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害や黄疸があらわれ、肝不全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し、適切な処置を行うこと。
- (10) 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) 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) 意識障害を伴う高アンモニア血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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (13) 肝動脈内投与において、肝・胆道障害(胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害等)があらわれることがあるので、造影等により薬剤の分布領域をよく確認すること。なお、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。
- (14) 手足症候群(手掌・足蹠の紅斑、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。
- (15) 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。
- (16) 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、ネフローゼ症候群、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)、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は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) その他の有害反応

下記のような副作用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。なお、太字で記載の副作用については投与を中止すること。

	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	食欲不振、下痢、 悪心・嘔吐	味覚異常、口渇、 腹部膨満感、腹痛、 下血	便秘	口角炎、舌炎、胸やけ
肝臓				AST(GOT)上昇、 ALT(GPT)上昇、ビリル ビン上昇等の肝機能 検査値異常
腎臓		蛋白尿		BUN 上昇、クレアチニ ン値上昇、クレアチニ ン・クリアランス低下
精神神経系	けん怠感			めまい、末梢神経障害 (しびれ、知覚異常等)
皮膚		色素沈着、脱毛、 浮腫、びらん、水 疱、そう痒感、紅潮		爪の異常、光線過敏 症
過敏症		発疹		
循環器				心電図異常(ST 上昇、 T 逆転、不整脈等)、胸 痛、胸内苦悶
眼				流涙、結膜炎
動脈内投与時				カテーテル先端付近 の動脈壁の変性、血栓 形成
その他		発熱、頭痛		糖尿、低カルシウム血 症、耐糖能異常

7-2-2 オキサリプラチン投与に関する注意事項と予期される有害反応

1) 海外で報告されている有害反応

European summary of product characteristics dated February 2001 に記載されている、海外で実施された転移性結腸・直腸癌に対するオキサリプラチンの臨床試験(オキサリプラチン単独療法を受けた患者 244 例、および 5-FU との併用療法約 1,500 例)で報告された有害事象の情報と、市販後で得られた有害事象に関する情報を基に、予想される有害反応および薬物相互作用について記した。

神経毒性

オキサリプラチンの神経毒性には以下の特徴が見られる。

- ・ 用量制限毒性は可逆的な末梢の感覚障害である。ただし致死的なものではない。
- ・ その症状は、冷たいものに接触(飲食を含む)することにより誘発あるいは悪化する四肢および口唇周囲部の知覚不全や感覚異常(しびれ等)であり、重度なものでは痙攣あるいは傷みを伴う場合もある。
- ・ 末梢神経障害は、オキサリプラチン投与症例の 85~95%に認められる。通常、治療サイクル中に消失するが、治療サイクル数の増加に伴い症状の持続期間が延長する傾向が見られる。
- ・ 投与後数時間以内に発現する急性の咽頭喉頭感覚異常が報告されている。特徴として呼吸困難感(呼吸機能自体には影響を与えない)を伴い、発現率は 1~2%の間にあると報告されている。この症状はしばしば、冷たいものに接触することにより誘発される。
- ・ 感覚異常による機能障害(立つ、歩く、物を持つ、ボタンをかける等の動作において困難を伴う)の発現を認めることがある。この症状はオキサリプラチンの累積投与量に依存して発現する傾向がある。
- ・ 機能障害が発現するリスクは、累積投与量約 800mg/m²時に 15%程度であるが、ほとんどの場合、オキサリプラチンの投与を中止することにより症状は軽快する。
- ・ MOSAIC study では、FOLFOX 4 群 1018 例中、Grade 3 の神経毒性 137 例(12.4%)のう

ち、8例は6ヵ月後、5例は12ヵ月後もGrade3のままであった。また治療終了後に12例でGrade3の神経毒性が出現しており、うち6例が12ヵ月後もGrade3のまま改善がみられなかった。よって1018例中計11例(1.1%)で1年以上持続するGrade3の神経毒性が出現し、18ヵ月後では0.5%で改善がみられなかった。

- ・その他の神経学的症状として、顎の痙攣や舌感覚異常によりしゃべりにくくなることや、胸の圧迫を感じることもある。
- ・他覚的所見として、深部腱反射欠損、レムニット徴候などが報告されている。

消化器毒性

オキサリプラチン単剤投与(3週毎に130mg/m²)により、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、腹痛を発現するが、その症状は重篤ではなかった。

オキサリプラチン単剤投与时	全 Grade	Grade3	Grade4
悪心、嘔吐(%)	69	12	2
下痢(%)	41	4	<1
粘膜炎(%)	4	<1	<1
肝機能異常(%)	46	10	2

オキサリプラチンを5-FUと併用投与した時、5-FU単剤投与时と比較して下痢および粘膜炎の発現率および程度を有意に増加させることが報告されている。オキサリプラチン/5-FU/ロイコボリン併用療法時の重篤な下痢または嘔吐の発現により、脱水、低カリウム血症、代謝性アシドーシス、および腎機能障害を生じる可能性がある。

5-FU 併用投与时(85mg/m ² q2w)	全 Grade	Grade3	Grade4
悪心、嘔吐(%)	71	11	1
下痢(%)	58	7	3
粘膜炎(%)	42	7	1

オキサリプラチン投与において、Grade1,2の肝酵素の上昇は頻繁に発生した。一方、5-FU/ロイコボリン併用投与とオキサリプラチン/5-FU/ロイコボリン併用投与を比較する無作為化試験において、Grade3,4の肝酵素の上昇は、ほぼ同程度であった。

血液毒性

オキサリプラチン単剤投与时(3週毎に130mg/m²)には、Grade3~4の血液毒性はほとんど発現しなかった。

オキサリプラチン単剤投与时	全 Grade	Grade3	Grade4
ヘモグロビン減少(%)	64	4	<1
好中球減少(%)	15	2	<1
血小板減少(%)	41	2	<1

5-FU/ロイコボリン併用投与と比較して、オキサリプラチン/5-FU/ロイコボリン併用投与では、好中球減少と血小板減少が増加した。

5-FU 併用投与时(85mg/m ² q2w)	全 Grade	Grade3	Grade4
ヘモグロビン減少(%)	83	4	<1
好中球減少(%)	66	25	13
血小板減少(%)	76	3	<1

アレルギー反応

皮膚発疹からアナフィラキシーショックまでの非頻発性のアレルギー反応は、他の白金化合物でも報告されている。海外の臨床試験および市販後の使用経験において、アナフィラキシー様反応がオキサリプラチンの投与を受けた患者の0.5%で報告されている。

本事象は、報告されたほとんどの症例において、オキサリプラチンの投与中または投与直後に発現している。本事象は本剤を繰り返し投与しても忍容されていた症例においても、突然発現することがあるので注意を要する。また、ステロイドの投与等の適切な処置を施すことで、ほとんどの症例が回復している。なお、アナフィラキシー様反応を発現した患者に対するオキサリプラチンの再投与は禁忌とされている。

その他

- ・聴覚障害がオキサリプラチンの投与を受けた患者の1%未満で認められた。難聴となった患者もまれに認められている。
- ・腎機能障害は全患者の約3%で報告されているが、Grade3～4に至った患者は1%未満であった。
- ・海外における臨床試験および市販後調査時には、オキサリプラチン投与に伴う重大な心室性不整脈は報告されなかった。
- ・5-FUとの併用により中等度の発熱が36%の患者において報告されている。
- ・Grade1 および2の感染症が23%の患者において報告されている。
- ・発熱性好中球減少症は、患者の2%未満で認められた。
- ・免疫性溶血性貧血がまれに認められている。
- ・中等度の脱毛症が、オキサリプラチン単独療法を施行した患者の2%で認められている。オキサリプラチンと5-FUを併用した場合、5-FU単独療法時と比較して脱毛の発現率は増加しなかった。
- ・オキサリプラチンが小水疱を引き起こす可能性はないかまたは極めて小さいが、局所性かつ軽度～中等度の炎症が報告されている。しかし、オキサリプラチンが血管外に溢出した場合、注入を直ちに中断し、局所性対症療法を開始する必要がある。
- ・一過性の視力低下が、オキサリプラチン投与後の患者の0.1%未満で報告されている。

相互作用

In vitroでは、エリスロマイシン、サリチル酸塩、グラニセトロン、パクリタキセル、バルプロ酸ナトリウムの、オキサリプラチンの蛋白結合に対する影響は認められなかった。

過量投与

オキサリプラチンに対する解毒薬は知られていない。過量投与時には有害事象がより増悪することが予想されることから、血液学的パラメータのモニタリングを開始し、対症療法を行う。

2) 本邦における第II相臨床試験で報告された有害反応

本邦では治験として5FU/I-LV/オキサリプラチン併用第I/II相試験が実施された。投与スケジュールは5FU:400mg/m²または500mg/m²、day1,8,15、アイソボリン:250mg/m²固定、day1,8,15、オキサリプラチン:85mg/m²、day1,8で、オキサリプラチン2時間点滴のあと、アイソボリン2時間点滴。アイソボリン点滴開始後1時間目に5FUを急速静注する。本試験では5FU:400mg/m²のレベルで14例、500mg/m²のレベル4例が検討され、推奨用量(RD)とされた400mg/m²では64%の奏効率であった。また全症例のMSTは16ヶ月である。

有害事象名	対象症例数 (RD/MTD)	全 Grade (RD/MTD)	Grade 3 (RD/MTD)	Grade 4 (RD/MTD)
ヘモグロビン減少	14/4	3/1	1/0	0/0
白血球減少	14/4	6/4	0/0	0/0
好中球減少	14/4	11/4	2/1	0/1
血小板減少	14/4	10/4	0/2	0/0
AST 上昇	14/4	8/2	0/0	0/0
ALT 上昇	14/4	9/2	0/0	0/0

食欲不振	14/4	14/3	0/1	0/0
悪心	14/4	11/3	0/0	0/0
嘔吐	14/4	9/3	0/0	0/0
下痢	14/4	7/3	0/0	0/0
注射部位反応	14/4	11/2	0/0	0/0
疲労(倦怠感)	14/4	8/2	0/0	0/0
色素沈着	14/4	5/0	0/0	0/0

7-2-3 オキサリプラチン/5-FU/アイソボリン投与で予期される有害反応

欧米での臨床試験(FOLFOX6の第III相試験)における主な毒性(Grade3~4)の発生頻度の報告は以下のようなものである。

FOLFOX 6⁶ (n=110例での発現症例数)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neutropenia	18	20	31	13
Thrombocytopenia	57	21	5	0
Anemia	39	12	3	0
Febrile Neutropenia	-	1	0	0
Nausea	39	25	3	0
Vomiting	22	17	3	0
Diarrhea	28	13	9	2
Mucositis	35	10	1	0
Cutaneous	17	5	2	0
Alopecia	19	9	-	-
Neurological	26	37	34	-

8 併用療法／支持療法

8-1 併用を禁止する治療

- 1) 他のすべての抗がん治療(未承認薬を含む化学療法、BRM、外科療法、放射線療法、免疫療法)
- 2) 口腔内の冷水洗浄(口内炎に対する処置として)
- 3) コールドキャップ(脱毛に対する処置として)
- 4) フェニトイン、ワルファリンカリウム

8-2 併用を可能とする治療、支持療法

- 1) 悪心、嘔吐に対する予防投与として、5-HT₃遮断薬、ステロイド(デキサメタゾン)の使用。
- 2) G-CSF 製剤を使用する場合は以下の規準に従って行うこと。
 - ① 好中球数 1,000/mm³ 未満で発熱(腋窩温で 38.0°C以上)が観察された時点から使用する。
 - ② 好中球数 500/mm³ 未満が観察された時点から使用する。
 - ③ 上記の規準で G-CSF 製剤を使用した症例では、次回からは好中球数 1,000/mm³ 未満が観察された時点から使用する。
 - ④ 好中球数が最低値を示す時点を経過後 5,000/mm³ に達した場合は、G-CSF 製剤の投与を中止する。
 - ⑤ 治療を行う場合は G-CSF 製剤の投与 24 時間以上の間隔をあけること。
- 3) 下痢に対する止痢薬(塩酸ロペラミド等)の使用。
- 4) 合併症に対する処置(本試験登録前より施行しているものを含む)。
- 5) その他、疼痛コントロール(放射線療法は除く)や生命の危機に対処するために必要な治療

9 評価項目と評価のスケジュール

9-1 治療前評価項目

- 1) 患者背景：患者イニシャル、性別、身長、体重、治療歴、原発巣組織診断名、合併症の有無、PS、アレルギー素因または薬物過敏症既往の有無
- 2) 胸腹部 CT（登録前4週間以内）
- 3) 胸部 X 線（登録日から2週間以内）
- 4) 血算：WBC、好中球数、RBC、Hb、Ht、PLT（登録前1週間以内）
- 5) 生化学：TP、Alb、ALP、GOT (AST)、GPT (ALT)、T-Bil、Na、K、Cl、BUN、Cr、CRP（登録前1週間以内）
- 6) 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9（登録前4週間以内）
- 7) 尿一般検査（登録1週間以内）
- 8) 心電図（登録前4週間以内）

9-2 治療期間中の評価項目

<第1,2 サイクルは少なくとも週に1回、第3 サイクル以降は2週に1回観察>

- 1) 自他各症状：体温、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、口内炎/咽頭炎、手足皮膚反応、色素異常、嗅覚、味覚、感染、神経障害(感覚性)
- 2) 血算：WBC、WBC 分画、Hb、PLT
- 3) 生化学：ALP、GOT (AST)、GPT (ALT)、T-Bil、Cr
- 4) 尿一般検査
<4週に1回測定>
- 1) 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9
<8週に1回測定>
- 1) 腫瘍病変の観察：胸腹部 CT(ベースラインと同じ撮影方法で(スライス幅、造影の有無など)行う。
なお、PR と判断されたら、PR 確定のための評価を4週後に行う)

9-3 観察期間

観察期間は、治療開始から最終投与後4週間とする。しかし、4週間以上経過しても有害反応からの回復が見られない場合は、回復または軽快を認めるまで経過を観察する。症状の悪化または臨床検査値の異常が認められ、症状の進行が疑われる場合には、随時検索を行う。

9-4 腫瘍縮小効果の評価

「10-3 腫瘍縮小効果の判定」に従い腫瘍縮小効果を評価する。

10 腫瘍縮小効果の判定

腫瘍縮小効果判定は Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST criteria)^{11,12} に準じて行い、2サイクル毎に実施する。最大の奏効度をその症例の腫瘍縮小効果とする。また PR、CR に達した後も効果の継続を確認し、confirmed CR、PRも CRF に記載する。なお、腫瘍縮小効果の CRF への記載は6サイクルまでとし、それ以降は病変の明らかな増大が見られた場合または CR に入った場合のみ追加記載する。

効果判定は適格例全体を対象とする。評価不能例は not evaluable (NE)として効果判定の分母にのみ加える。

10-1 測定可能病変の定義

10 mm 以下のスライスの CT または MRI にて最大径 20 mm 以上病変を測定可能病変とする。これ以外のすべての病変を測定不能病変とする。ただし以下の病変は病変の大きさによらず測定不能病変とする。

- ・骨病変
- ・髄膜病変
- ・腹水
- ・胸水・心膜液
- ・皮膚/肺リンパ管症
- ・画像診断により確認できない腹部腫瘤
- ・嚢胞性病変

10-2 標的病変・非標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、最大径(以下、長径)の大きい順に5個までを選択して標的病変(Target lesion)とする。選択した標的病変の部位(コード)、検査法、検査日、長径、すべての標的病変の長径の和(以下、長径和)を「治療前記録用紙-腫瘍評価」に記録する。

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的病変(non-target lesion)として部位(コード)、検査方法、検査日のみを「治療前記録用紙-腫瘍評価」に記録する。

10-3 腫瘍縮小効果の判定

各コースごとに「8.2.治療中の評価項目」に従って標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の長径、非標的病変の消失または増悪の有無を「治療経過記録用紙-腫瘍評価」に記録する。

10-3-1 標的病変の効果判定規準

- ・CR (Complete Response)
すべての標的病変が腫瘍による二次的変化を含めて消失した場合。
- ・PR (Partial Response)
標的病変の長径和が、治療開始前の長径和に比し 30%以上小さくなった場合。
- ・PD (Progressive Disease)
標的病変の長径和が、それまでのもっとも小さい長径和に比して 20%以上大きくなった場合(再発を含む)。ただし、長径和の絶対値が 10mm 以下であれば長径和が 20%以上増大した場合も PD としない。
- ・SD (Stable Disease)
PR に該当する腫瘍縮小や PD に該当する腫瘍増大を認めない場合。
- ・NE (Not Evaluable)
なんらかの理由で検査が行えない場合、または CR,PR,PD,SD いずれとも判定できない場合

10-3-2 非標的病変の効果判定規準

- ・CR (Complete Response)

すべての非標的病変が消失し、腫瘍マーカー (CEA、CA19-9) がすべて施設基準値上限以下となった場合。

• IR/SD: Incomplete Response/Stable Disease

1つ以上の非標的病変が消失しないか、腫瘍マーカーのいずれかが施設基準値上限を越える場合

• PD (Progressive Disease)

非標的病変の明らかな増大(再発を含む)。

• NE (Not Evaluable)

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、または CR, IR/SD, PD いずれとも判定できない場合。

10-3-3 総合効果 (Overall Response)

総合効果 (Overall response) は標的病変の効果と非標的病変の効果の組み合わせから、以下の表に従ってコース毎に判定する。ただし、標的病変、非標的病変のいずれかでも NE の場合は、総合効果は NE とする。「新病変の出現」は「標的病変の効果」と「非標的病変の効果」とは別に評価する。

標的病変の効果	非標的病変の効果	新病変出現の有無	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR/SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

なお、総合効果の CR、PR の判定には従来の WHO 規準による「4 週間の持続期間 (duration)」は不要であり、総合効果 CR、PR の判定日をそれぞれ「CR 判定日」「PR 判定日」と表現する。

注) 総合効果判定の頻度は、「コース毎」、「2 コース毎」等、プロトコル毎に設定してよい。

10-3-4 最良総合効果 (Best Overall Response)

CR > PR > SD > PD > NE の順に「良好」であるとし、全コースを通じて良好な総合効果をもって最良総合効果とする。ただし、最良総合効果の SD の判定には、治療開始時から 2 コース終了時の判定まで総合効果が SD であることを必要とする (1 コース SD、2 コース PD は最良総合効果 PD)。

第 1 コース後の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合は PD とし、第 1 コース後の効果判定以前の毒性中止や患者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は評価不能 NE とする。

• CR (Complete Response)

4 週 (28 日) 以上の間隔で連続 2 回以上の総合効果 CR が得られた場合。

2 回目の総合効果 CR が確認され最良総合効果 CR が確定した日を「CR 確定日」とする。

• PR (Partial Response)

4 週 (28 日) 以上の間隔で連続 2 回以上の PR 以上の総合効果 (CR または PR) が得られた場合。2 回目の総合効果 PR が確認され最良総合効果 PR が確定した日を「PR 確定日」とする。

• SD (Stable Disease)

最良総合効果の CR も PR も得られなかったが、治療開始後 2 コース終了時の判定以降まで総合効果が PD ではなく、かつ総合効果が 1 回以上 SD 以上である場合。

- PD (Progressive Disease)
 - 最良総合効果 CR、PR、SD のいずれにも該当せずに、総合効果が PD となった場合。
- NE (Not Evaluable)
 - 総合効果がすべて NE であった場合

11 対象集団とエンドポイントの定義

11-1 解析対象集団の定義

登録された全患者のうち重複登録、誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。「全登録例」から研究担当者内の検討で決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。「全適格例」のうち、プロトコ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。

11-2 エンドポイントの定義

各項目は下記により算出する。主要評価項目及び副次的評価項目を評価するため、以下の年月日を明記する。

- 1) 治療開始年月日
- 2) ベースライン最長径和に比し、30%以上の縮小に達した年月日
- 3) ベースライン最長径和に比し、30%以上の縮小が4週間以上継続したことを確認した年月日
- 4) 病変が標的病変の最長径和でそれまでの最小の長径和よりも 20%以上増大または新病変が出現した年月日
- 5) 最終生存確認日
- 6) 死亡年月日

奏効率 (Response Rate) :

総合効果 CR+PR 症例 / 全適格例

有害事象の頻度と程度:

適格、不適格を問わず、プロトコル治療の一部以上が施行された症例 (全治療例) を分母とし、下記の有害事象について NCI-CTC に従って各サイクル中の最悪の grade の頻度を求める。下記以外の有害事象に関しては grade3 以上の非血液毒性を認めた場合のみ記録する。

- 1) 食欲不振、悪心、嘔吐、便秘、下痢、疲労、口内炎/喉頭炎、手足症候群、色素沈着、脱毛、神経障害、皮疹
- 2) 白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板
- 3) 発熱性好中球減少、grade3-4 の好中球減少を伴う感染、好中球減少を伴わない感染
- 4) GOT、GPT、T-Bil、Cr

無増悪生存期間 (Progression Free Survival) :

登録日を起算日として以下のイベントのうち最も早く観察されたイベントまでの期間を無増悪生存期間とする。

- 1) 原因を問わない全ての死亡
- 2) PD と判定
- 3) CR または PR 例において再発、再燃もしくは新病変出現と判定

腫瘍の残存が明らかな状態で患者が以降のプロトコル治療を拒否、あるいは有害事象によりプロトコル治療が中止され、後治療が加えられた症例も、1) 2) 3) のいずれかのイベントが観察されるまでイベントとしない。無増悪生存期間の描出などの計算は全適格例を対象とし、Kaplan-Meier 法を用いる。

全生存期間:

登録日を起算日としてあらゆる原因による死亡日までの期間。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では、追跡不能となる以前での生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。全生存期間の描出などの計算は全適格例を対象とし、Kaplan-Meier 法を用いる。

12 統計学的事項

本試験の主たる目的は、切除不能進行・再発大腸癌の初回治療として国際標準レジメンのひとつである FOLFOX 6 療法を、国内一般臨床へ受け入れることの妥当性を検討することである。

報告されている FOLFOX6 療法および FOLFOX7 療法の奏効率(5-FU/LV 不応例)はそれぞれ 27%、42%である。First line 治療として行った場合、さらに高い奏効率が期待できる。以上から今回の併用療法の閾値奏効率を 25%、期待奏効率を 42%と設定する。FOLFOX6 は切除不能進行・再発大腸癌の標準治療の一つのレジメンとして確立していることから $\alpha = 0.2$ 、 $\beta = 0.1$ として、最終解析に必要な症例数を SWOG のデザインより算出すると 44 例となる。当試験の参加施設の症例集積力から予定症例数を合計 45 例とする。

主たる解析では、primary endpoint である奏効率について、全登録例のうち本プロトコール委員会での検討を経て確定した不適格例を除く全適格例の観察された奏効率に基づいて、FOLFOX 6 療法の「真の奏効率が、無効と判断する閾値奏効率以下、すなわち 25%以下である」という帰無仮説の検定を二項分布を用いて調べる。有意水準は $\alpha = 0.2$ とし、帰無仮説が棄却されれば有効と判断し、棄却されなければ無効と判断する。これは、「観察された奏効率から求める真の奏効率の 80%信頼区間下限が、閾値奏効率 20%を上回る」ことである。

例として、全適格例が 42 例で最終解析できた場合を想定すると、

42 例中 12 例のとき、点推定値は 28.6%、80%信頼区間下限は 19.4%となり無効、

42 例中 13 例のとき、点推定値は 31.0%、80%信頼区間下限は 21.5%となり有効、と判断する。

13 倫理的事項

13-1 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(付表)に従って本試験を実施する。

13-2 インフォームドコンセント

13-2-1 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB (機関審査委員会: Institutional Review Board) 承認が得られた説明文書(付表の説明文書または施設で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が臨床試験であること
臨床試験(Clinical trial)と一般診療(Clinical practice)との違い
- 3) 本試験のデザインおよび根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)
- 4) プロトコル治療の内容
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコル治療全体の期間など
- 5) プロトコル治療により期待される効果
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について
- 7) 費用負担と補償
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。
- 8) 代替治療法
現在の一般的治療法(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性等代替治療を選択した場合の利益と不利益
- 9) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。
- 10) 同意拒否と同意撤回
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- 11) 人権保護
氏名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること。
- 12) データの二次利用
個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(監査、メタアナリシスなど)可能性があること。
- 13) 質問の自由
担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。

13-2-2 同意

試験についての説明を行った翌日以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

同意文書は 3 部用意し、1 部は患者本人に手渡し、1 部はカルテに保管する。1 部は研究代表者(施設コーディネータ)が保管する。

13-2-3 プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設から事務局へ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、事務局のデータベースに登録されることはない。カルテ番号を用いている以上、個人情報漏洩の危険は常に存在するが、本試験研究者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。

13-2-4 プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

13-3 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認

13-3-1 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会または IRB(機関審査委員会: Institutional Review Board)で承認されなければならない。

13-3-2 プロトコール改正/改訂時の施設 IRB 承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正(試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に関連するプロトコールの部分的変更)がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会(または IRB)で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂(試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint にも関連しないプロトコールの変更)の場合に、各施設の倫理審査委員会(または IRB)の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

14 記録用紙の種類と送付時期

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form: CRF)と研究事務局への提出期限は次のとおり

- 1) 登録適格性確認票 : 登録翌日までに FAX
- 2) 治療前記録用紙 : 登録後2週間以内
- 3) 治療経過記録用紙1A(治療) : プロトコール治療中止/3 サイクルの day 8 まで
- 4) 治療経過記録用紙1B(治療) : プロトコール治療中止/終了後2週間以内
- 5) 治療経過記録用紙2A(検査) : プロトコール治療中止/3 サイクルの day 8 まで
- 6) 治療経過記録用紙2B(検査) : プロトコール治療中止/終了後2週間以内
- 7) 治療経過記録用紙3A(毒性) : プロトコール治療中止/3 サイクルの day 8 まで
- 8) 治療経過記録用紙3B(毒性) : プロトコール治療中止/終了後2週間以内
- 9) 腫瘍縮小効果記録用紙 : プロトコール治療中止/終了後2週間以内
- 10) 治療終了報告用紙 : プロトコール治療中止/終了後2週間以内

15 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”または“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。

15-1 報告義務のある有害事象

15-1-1 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また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。
- 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)
「7-2 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていないものが該当する

15-1-2 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)
「7-2 予期される有害反応」に重篤な有害反応として記載されている 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
「7-2 予期される有害反応」と薬剤添付文書のいずれにも記載されていない 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、二次がん等
- 5) その他重大な医学的事象
15-1-1 の 1) 2)、15-1-2 の 1)～4)のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの

15-2 施設研究責任者の報告義務と報告手順

15-2-1 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また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) 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「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) 2 次報告

さらに施設研究責任者は「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)を別紙として作成し、両者を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または 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) 3 次報告

施設研究責任者は「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または 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。

15-2-2 通常報告

施設研究責任者は「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/研究代表者へ郵送または FAX 送付する。

15-3 研究代表者／研究事務局の責務

15-3-1 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や参加施設への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。

15-3-2 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「15-1 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、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「AE/AR/ADR 急送1次報告書」および「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、15-1-1 1) の 30 日以内の死亡、15-1-2 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、15-1-2 4) 予期される重篤な有害事象については、個々の患者の経過のみならず、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、「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。

効果・安全性評価委員会は、報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。