

## 5. 登録・割付

### 5.1. 登録の手順

対象患者が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または登録適格性確認票をFAX送信する。

#### 患者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)

#### 患者選択規準に関する問い合わせ先

研究事務局 : 猪股雅史

〒879-5593 大分県挾間町医大ヶ丘 1-1

大分大学医学部第 1 外科

TEL: 097-586-5843 FAX: 097-549-6039

E-mail: [inomata@med.oita-u.ac.jp](mailto:inomata@med.oita-u.ac.jp)

#### 研究事務局不在の場合の連絡先

衛藤 剛

大分大学医学部第 1 外科

TEL: 097-586-5843 FAX: 097-549-6039

E-mail: [teto@med.oita-u.ac.jp](mailto:teto@med.oita-u.ac.jp)

#### 5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコ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送付(郵送、FAX など)する。
- 3) 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、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、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録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「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または担当医に送付されるので保管すること。
- 6) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(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(登録番号、割付群)を採用する。
- 7) 誤登録・重複登録の場合が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。
- 8) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、飽くまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(藤本らによる: 体表面積(m<sup>2</sup>) = 体重(kg)<sup>0.444</sup> × 身長(cm)<sup>0.663</sup> × 88.83 ÷ 10000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量が若干異なるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。

### 5.2. 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施設、②局在部位(盲腸、上行結腸/S 状結腸、直腸 S 状部)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。

## 6. 治療計画と治療変更規準

### 6.1. プロトコール治療

プロトコール治療は以下のとおり。

A 群:開腹手術による大腸切除術(以下、開腹手術群)

B 群:腹腔鏡下での大腸切除術(以下、腹腔鏡下手術群)

両群とも術後病理所見にて p-stage I、II (TNM 分類)と判断された患者は手術療法終了時点でプロトコール治療完了とし、p-stage III (TNM 分類)と判断された患者に対しては術後補助化学療法として 5-FU+I-LV 療法を行う。

登録後 28 日以内にプロトコール治療の手術療法を行う。28 日以内に手術療法が行えなかった場合(開始が 28 日を超えた場合)はその理由を治療前報告用紙に記載すること。

登録後、手術までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合に手術を行うか中止するかは担当医の判断によるが、手術を行った場合には「治療前記録用紙」に、中止した場合には「治療終了報告用紙」に担当医の判断の詳細を記載すること。

以下、手術が行われた翌日を術後 1 日と数える。

### 6.2. 手術療法

A・B 群の相違は大腸切除術に伴う手術操作を開腹手術で行うか腹腔鏡下手術で行うかであり、腸管の切除範囲、リンパ節の郭清範囲などは同等の手術が行われる。その為、両群で異なる部分(術者、手術操作のどの部分を開腹・腹腔鏡下で行うのか、皮膚切開の範囲など)をそれぞれ規定し、両群で共通の部分(切除・郭清範囲などの大腸切除術の規定、写真撮影など)は、「6.2.4.手術規定(両群共通)」として記載する。

#### 6.2.1. 手術担当責任医

研究代表者は、以下の規準に従って、各参加施設の担当医から開腹手術、腹腔鏡下手術の手術責任担当医をそれぞれ決定する。

##### 1) 開腹手術担当責任医

開腹下の大腸切除術の術者経験が 30 例以上ある。

##### 2) 腹腔鏡下手術担当責任医

腹腔鏡下大腸切除術および開腹下の大腸切除術の術者経験がそれぞれ 30 例以上ある。

各手術担当責任医の名簿は研究代表者が管理を行う。(「16.8.手術担当責任医」参照)

A 群:開腹手術群では、開腹手術担当責任医が、B 群:腹腔鏡下手術群では腹腔鏡下手術担当責任医がそれぞれ執刀もしくは手術に参加することとする。

#### 6.2.2. A 群:開腹手術群:

開腹にて大腸切除術を行う。手術全過程において、気腹操作を行ってはならない。

##### 1) 術者

開腹手術担当責任医が執刀する。担当責任医が執刀しない場合にも担当責任医が必ず助手として手術に参加すること。

##### 2) 皮膚切開の範囲

皮膚切開の位置、大きさは規定しない。

##### 3) 手術操作を行う部位

「腹腔内の検索」、「腸管の授動」、「リンパ節郭清および主幹動脈の処理」、「腸管の切除および辺縁血管の処理」、「再建」、「併施手術」などすべての手術操作を開腹創から施行する。

手術操作とは、「6.2.4.手術規定」の「1)大腸切除術」および「2)併施手術」に含まれる手術操作を指す。

## 6.2.3. B群:腹腔鏡下手術群:

二酸化炭素気腹下に腹腔鏡を用いて大腸切除術を行う。

## 1) 術者

腹腔鏡下手術担当責任医が執刀する。担当責任医が執刀しない場合にも担当責任医が必ず助手として手術に参加すること。

## 2) 皮膚切開の範囲

- i) port の位置、本数、種類、小開腹創の位置は規定しない。
- ii) 小開腹創は 1カ所のみで、皮膚切開の大きさは 8cm 以下とする。
- iii) 術中合併症のコントロールや軽度の他臓器浸潤(腫瘍近傍の大網・腹膜に軽度浸潤している)の合併切除に必要と判断される場合は、8cm を超えて小開腹創を延長してもよい。この場合は本試験で定義する「開腹移行(11.3.3.参照)」とする
- iv) 腫瘍を摘出するためだけに 8cm を超える皮切が必要となった場合は、小開腹創を 8cm を超えて延長してもよい。この場合は本試験で定義する「開腹移行」とはしない。
- v) 上記 iii)iv)いずれの場合も、小開腹創を 8cm を超えて延長する場合には必ず腹腔鏡下手術担当責任医が判断し、カルテ(もしくは手術記録)と CRF にその理由を記載する。

## 3) 手術操作を行う部位

- i) 「腹腔内の検索」、「腸管の授動」はすべて腹腔鏡下で行う。
- ii) 「リンパ節廓清および主幹動脈の処理」、「併施手術」は原則としてすべて腹腔鏡下にておこなうが、これらの手術操作の一部を 8cm 以下の小開腹創より行っても良い。
- iii) 「腸管の切除および辺縁血管の処理」、「再建」については、「腹腔鏡下」もしくは「8cm 以下の小開腹創から」のいずれの方法で行うかについては規定しない。

手術操作とは、「6.2.4.手術規定」の「1)大腸切除術」および「2)併施手術」に含まれる手術操作を指す。

## 4) その他

- i) 術中合併症(腹腔内出血や臓器損傷)や、肝臓・腹壁などへの高度浸潤が発見され、それらへの対処のために 8cm 以上の開腹が必要となった場合には、腹腔鏡下手術を中止し開腹下にて手術を行う。(「11.3.3.開腹移行割合」も参照)
- ii) 術中合併症などによって HALS(Hand assisted laparoscopic surgery:小開腹創から手を挿入して手術操作を行う方法)が必要となった場合、担当責任医の判断によって HALS を行っても良い。ただし、術前から HALS を予定して手術を計画してはならない。HALS を行った場合は、その詳細についてカルテ(もしくは手術記録)と CRF に記載する。
- iii) いわゆる「sliding window 法」\*1、「moving window 法」\*1、「吊り上げ法」\*2 などによる手術は行わない。

\*1:専用器具を用いて小開腹創を牽引・移動させそこから手術操作を行う手術。

\*2:専用器具を用いて小開腹創を吊り上げ、腹腔内に出来た空間で手術操作を行う手術。

## 6.2.4. 手術規定（両群共通）

## 1) 大腸切除術:

両群とも、以下の①～⑤の順序で大腸切除術を行う。ただし、②「腸管の授動」と③「リンパ節郭清および主幹動脈の処理」については、どちらを先に行うかは規定しない。

## ① 腹腔内の検索

手術開始直後に腹腔内の検索（肝転移、腹膜転移、第4群リンパ節転移の有無など）を行う。必要に応じて、術中の生検、細胞診検査を施行する。

術中のセンチネルリンパ節生検に関する操作（tracerの注入、センチネルリンパ節の同定、生検）は行わない。

その他、試験的な操作を術中に行う場合は、事前に研究事務局に相談すること。

## ② 腸管の授動

手術操作に必要な腸管の授動を行う。

## ③ リンパ節郭清および主幹動脈の処理:

中枢方向の第3群リンパ節までのリンパ節郭清および主幹動脈の処理を行う。

腸管軸方向のリンパ節郭清は腸管切除線と同じ範囲とする。第2群リンパ節腫大が発見された場合や第3群リンパ節の腫大があるために、第4群リンパ節の切除や神経の切除が必要な場合は第4群リンパ節切除や自律神経非温存手術を行っても良い。その場合は詳細をカルテ（もしくは手術記録）とCRFに記載する。

主占居部位毎の中枢方向のリンパ節郭清および主幹動脈の処理の範囲を以下に示す。

## 主占居部位が盲腸・上行結腸の場合:

腫瘍の占居部位と主幹動脈（回結腸動脈、右結腸動脈、中結腸動脈）の走行との関係から、切離する主幹動脈（回結腸動静脈、右結腸動静脈、中結腸動静脈）と郭清するリンパ節（回結腸根リンパ節(#203)、右結腸根リンパ節(#213)、中結腸根リンパ節(#223)、中結腸リンパ節(#222)}の組合せを決定する。

3群リンパ節郭清(#203、#213、#223)は、Surgical Trunk部（上腸間膜静脈の右側・腹側部分）を郭清する。

## 主占居部位がS状結腸・直腸S状部の場合:

下腸間膜動脈を根部で切離し、下腸間膜動脈根部周囲のリンパ節(#253)を郭清する。左結腸動脈を温存して#253番のリンパ節郭清を施行してもよい。

## ④ 腸管の切除および辺縁血管の処理:

辺縁血管（marginal vessels:腸間膜付着側を腸管に添うように走行する血管）の処理を行い、口側・肛門側のどちら側も腫瘍辺縁より最低5cm離れた部分で腸管を切除する。ただし、直腸S状結腸部の肛門側は最低3cm離れた部分で腸管を切離する。

## ⑤ 再建:

外科的再建の方法は規定しない。

## 2) 併施手術

プロトコル治療である大腸切除術以外に、以下の手術を併施しても良い。いかなる併施術式であっても手術時間、出血量、合併症などは大腸癌の手術に含める。

- i) がんが疑われない胆嚢の良性疾患（胆石、胆嚢ポリープなど）に対する胆嚢摘出術
- ii) 腹腔内からの鼠径ヘルニアに対する手術（ヘルニア門縫縮術、メッシュ法など）
- iii) 体表面の良性疾患に対する小手術（ヘルニア根治術、脂肪腫の切除など）

3) 写真撮影:

以下のタイミングで術野の写真撮影を行う。撮影部位・方法については「6.2.8.手術の妥当性の中央判定の為の写真撮影」を参照。

- 1) 「③リンパ節郭清および主幹動脈の処理」後から⑤「再建」前までの間に、リンパ節郭清の程度の撮影を行う。
- 2) 閉腹直後に物差しを添えて(小)開腹創の撮影を行う。
- {3) 術後～検体処理前に切除した腸管を腸間膜の反対側で切り開いて写真撮影を行う。}

6.2.5. 手術療法の治療中止規準・後治療(抜粋)

以下に手術療法に関するプロトコール治療中止規準および後治療の規定の抜粋を記載する。プロトコール治療全体については「6.4. プロトコール治療中止・完了規準」および「6.6.後治療」を参照。

プロトコール治療中止規準

以下の場合にはプロトコール治療を中止し、適切な手術を施行する。

- ① 手術開始後に、肝転移、腹膜転移、第4群リンパ節転移などを認め、根治度A(Cur A)が施行不可能と判断される場合。
- ② 手術開始後に、腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤を除く他臓器浸潤(高度他臓器浸潤\*)が認められた場合。(他臓器浸潤の根治度A(Cur A)が施行可能であってもプロトコール治療中止とする。)
 

腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤の場合には浸潤部分の切除を行い、プロトコール治療中止とはしない。
- ③ 術中合併症にてプロトコールに沿った手術の継続が困難となった場合

## \* : 高度他臓器浸潤の定義

本試験においては、腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤を除く他臓器浸潤を高度他臓器浸潤とする。

B群:腹腔鏡下手術群の後治療規定

プロトコール治療中止後の手術操作を開腹へ移行して行うか腹腔鏡下で継続するかについては規定しない。この場合も、小開腹創を8cmを超えて延長する場合には必ず腹腔鏡下手術担当責任医が判断し、カルテ(もしくは手術記録)とCRFにその理由を記載する。

6.2.6. 手術療法の治療変更に関する相談

手術療法の治療変更に関する問い合わせ先:

研究事務局 : 猪股雅史

〒879-5593 大分県挾間町医大ヶ丘 1-1

大分大学医学部第1外科

TEL:097-586-5843 FAX:097-549-6039

E-mail: [inomata@med.oita-u.ac.jp](mailto:inomata@med.oita-u.ac.jp)

研究事務局不在の場合の連絡先

衛藤 剛

E-mail: [teto@med.oita-u.ac.jp](mailto:teto@med.oita-u.ac.jp)

6.2.7. 周術期管理について

同一施設においては、施設の所定の方法に従い両群間で同じ周術期管理を行う。

周術期管理とは以下の内容を含む。

術前腸内清掃の時期・方法・使用薬剤、感染予防のための抗生剤の使用時期・使用方法・使用薬剤、術後の鎮痛剤の使用法、周術期の輸液・栄養管理、創の管理方法、ドレーンの管理方法、術後の食事再開の時期・方法など。

## 6.2.8. 手術の妥当性の中央判定の為の写真撮影

割付けられた術式が正確に行われていることを中央判定で確認するために、術野、(小)開腹創および切除標本の写真撮影を行う。

撮影は通常のフィルムを使うカメラもしくはデジタルカメラで行う。ポラロイドカメラは不可とする。腹腔鏡下手術の術野は、カラープリンター、スライド用フィルム、ビデオテープのプリントも可とする。

また、デジタルカメラなどで撮影した場合、画像をプリントアウトせず、画像ファイルを記憶したメディア(フロッピーディスクもしくはSDカードなどの記録媒体)を直接郵送しても良い。ただし、その場合は下記3)に従ってファイル名を変更し、撮影部位などの同定が可能となるように注意すること。電子メールなどに画像ファイルを添付して送ることは不可とする。

## 1) 撮影時期

## ①術野

A群・B群共通：6.2.4.1)「③リンパ節郭清および主幹動脈の処理」後から⑤「再建」前まで。

## ②開腹創

A・B群共通：手術終了直後。

## ③切除標本

A・B群共通：腫瘍切除後、検体処理前。

## 2) 撮影部位(撮影枚数)

A・B群共通：

## ①術野(最低1枚)

i) 主占居部位が盲腸、上行結腸の場合：

回結腸動静脈根部(切離部)から上腸間膜静脈の中枢側への右腹側(いわゆる Surgical Trunk 部)を撮影し、中枢方向の郭清の程度を記録する。右結腸動静脈根部、中結腸動静脈根部(または右枝分岐部)をリンパ節郭清のために切離した場合には、各々の血管処理部が判るように撮影する。

ii) 主占居部位がS状結腸、直腸S状部の場合：

下腸間膜動脈を根部で切離した後に下腸間膜動脈根部周囲を撮影し、中枢方向の郭清の程度を記録する。左結腸動脈を温存して253番のリンパ節郭清を行った場合には、下腸間膜動脈根部から左結腸動脈分岐部までの253番のリンパ節郭清の程度並びに上直腸動脈切離部が判明できるように撮影する。

## ②開腹創(最低1枚)

A群は開腹創、B群は創長が一番大きい創(通常は腸管を摘出する小開腹創)を、物差しを添えて写真撮影を行う。

## ③切除標本(最低1枚)

腸間膜の反対側で切除した腸管を切り開く。切開線が病変部にあたる場合には、これを避けて切り開く。腫瘤の辺縁から口側および肛門側の腸管切除断端までの距離がわかるように物差しを添えて、腸管内腔面より切除標本全体の写真撮影を行う。

合計撮影枚数(最低枚数)はA群・B群とも3枚となる。

術野、開腹創および切除標本については、実際の写真の例を示す。

## 3) 写真の裏の記載項目/画像ファイル名の設定

以下の項目を、それぞれの写真の裏に記載する、もしくはそれぞれの画像のファイル名とする。

- ・ 症例登録番号： 患者氏名・カルテ番号・イニシャルなど、個人が特定出来る情報は記載しない。  
注) ファイルで送付する場合でも、上記の個人が特定できる情報は記載しないように注意すること。
- ・ 治療群： A群、B群のどちらか。
- ・ 撮影部位： 上記の①～③の番号 {①：術野、②：開腹創、③切除標本}

例) 写真の裏の場合： 「症例番号〇〇番、A群、②」

ファイル名の場合： 「No〇〇\_A\_2.jpg」

## 4) 写真/画像ファイルの送付

撮影した写真は2部ずつ手札版の大きさにプリントし、1枚はカルテに保存し、もう1枚を手術終了後4週間以内に研究事務局に郵送にて送付する。

画像ファイルは、上記3)に従ってファイル名を設定してメディア（フロッピーディスクもしくはSDカードなどの記録媒体）に保存し、手術終了後4週間以内に研究事務局に郵送にてメディアを送付する。画像ファイルを送付した場合も、プリントアウトした写真をカルテに保存するか、撮影を行った事をカルテに記載する。

送付先：猪股雅史

大分大学医学部第1外科

〒879-5593 大分県大分郡挾間町医大ヶ丘1-1

TEL：097-586-5843（直通）

FAX：097-549-6039

## 5) 写真/画像ファイルが送付されて来なかった場合の対応

研究事務局は、登録後8週間が経過しても写真/画像ファイルが郵送されてこない場合は、参加施設に電話連絡し実際に写真が撮影されたかどうかの問い合わせを施設コーディネーターに行う。

研究事務局は、電話連絡において写真が撮影されているが、郵送していなかった場合、施設コーディネーターに対して、すみやかに写真/画像ファイルを郵送することを依頼する。

研究事務局は、電話連絡において写真が撮影されていないことが確認された場合には、その患者に関して「手術の妥当性に関する中央判定」が不可能となったことを施設コーディネーターに通知する。





B群：①術野-ii) 主占居部位がS状結腸、直腸S状結腸部の場合  
左結腸動脈温存 左結腸動脈非温存

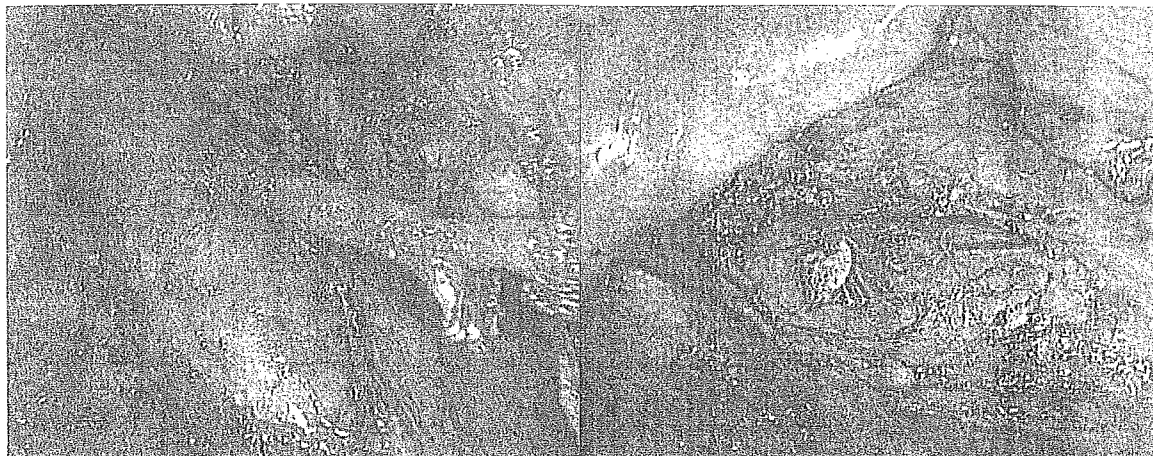


図 6. 2. 7b ②開腹創

A 群

B 群

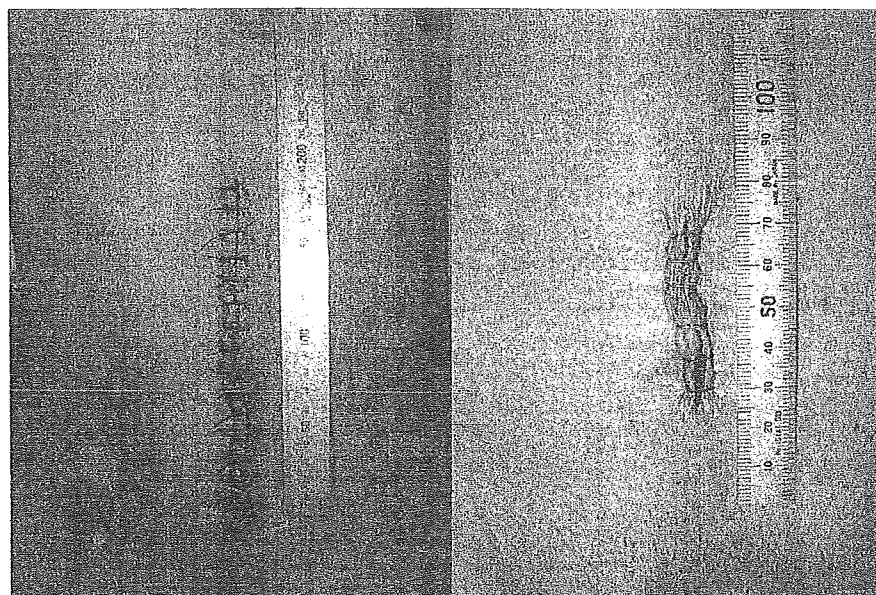
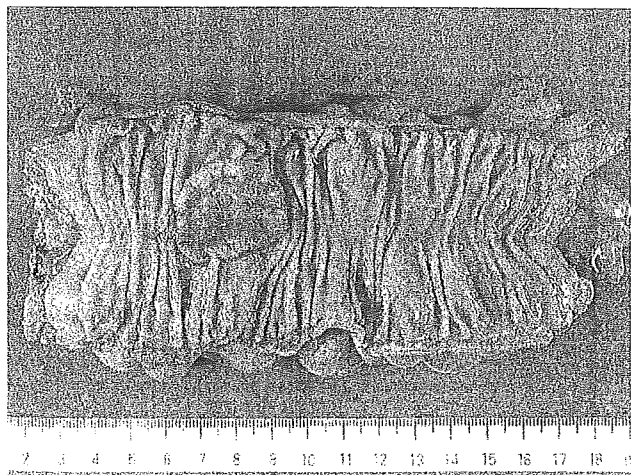


図 6. 2. 7c ③切除標本

A・B 群共通



## 6.3. 術後補助化学療法

切除標本の病理組織学的検索の結果、pathological stage III(TNM 分類)、すなわち、リンパ節転移陽性と診断された場合、「6.3.1.術後補助化学療法開始規準」を満たす事を確認し、5-FU+I-LV 療法を開始する。

## 5-FU+I-LV 療法

術後 9 週以内(手術日を day 0 として起算し、day 63 当日まで)に術後補助化学療法を開始し、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 <sup>2</sup>	bolus iv	day1, 8, 15, 22, 29, 36
I-LV	250 mg/m <sup>2</sup>	2hr div	day1, 8, 15, 22, 29, 36

- 1) 術後補助化学療法開始前 1 週間以内の最新の体重を用いて、担当医自身が投与量の計算を行う。
- 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 単位で切り捨てる。
- 3) 術後補助化学療法開始後の体重変動による投与量の補正は行わない。
- 4) I-LV 250mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>を静脈内投与する。
- 5) 5-FU の投与方法は、以下のいずれかの方法を施設毎に選択する。
  - i) 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
  - ii) 短時間点滴: 生食 50ml に規定量の 5-FU を混じる。全開で滴下し 10 分以内に投与終了する

## 6.3.1. 術後補助化学療法開始規準

以下のすべてを満たす事を確認し、術後 9 週以内(手術日を day 0 として起算し、day 63 当日まで)に術後補助化学療法を開始する。術後 9 週間以内に投与を開始できなかった場合はプロトコール治療中止とする。

- 1) 術後の病理組織学検査の結果、p-stage III (TNM 分類)である。
- 2) 術後補助化学療法開始投与日の Performance status: ECOG が 0,1 のいずれかである。
- 3) 以下のすべてをみたく(術後補助化学療法開始日前 14 日以内の最新の検査値。投与開始日の 2 週間前の同一曜日は可)。
  - i) 白血球数  $\geq 3000/\text{mm}^3$
  - ii) 血小板数  $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
  - iii) T-Bil  $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$
  - iv) GOT  $\leq 100 \text{ IU/l}$
  - v) GPT  $\leq 100 \text{ IU/l}$
  - vi) Cr  $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$
- 4) 以下の合併症を有さない。
  - i) インスリン治療中、もしくはコントロール不良の糖尿病。
  - ii) コントロール不良の高血圧症。
  - iii) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫。
- 5) GOT, GPT, T-Bil, 便秘、脱毛を除く非血液毒性がすべて grade 1 以下。

## 6.3.2. 術後補助化学療法変更規準

以下、変更規準に関しては次の用語を用いる

延期: 投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。

中止: 治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

## ① 用量レベル

用量レベル	薬剤	用量
全量	5FU	500 mg/m <sup>2</sup>
	I-LV	250 mg/m <sup>2</sup>
-1レベル	5FU	400 mg/m <sup>2</sup>
	I-LV	250 mg/m <sup>2</sup>

\*註: -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・延期規定

各コースの各投与日までに(第1コースの初回投与日を除く)下記に示す「投与可能条件」のすべてを満たすことを確認し薬剤の投与を行う。前コースのすべての投与にて減量・延期がなくスケジュール通りに投与が可能であった場合には、次回コースより投与可能条件の確認を2週間毎としても良い。ただし、減量・延期が行われた場合には次の投与から投与可能条件の確認を各投与日毎(1週間毎)とする。

投与可能条件を満たさない場合は、投与可能条件をすべて満たすまで薬剤の投与を延期する。

投与予定日より15日以内に投与できない場合はプロトコール治療中止とする(第1コースの初回投与日は除く)。

投与可能条件:

- 1) 投与予定日もしくは、投与予定日前3日以内の最新の検査値で、以下の条件をすべて満たす。  
ただし、前回の投与可能条件の確認で減量・延期がなくスケジュール通りに投与が可能であった場合には投与予定日に生化学検査の結果が出ない場合でも、投与予定日の WBC、PLT および投与日予定日前2週間以内の最新の GOT、GPT、T-Bil 値に基づいて担当医が投与の可否を判断してもよい。
  - i) 白血球数 $\geq 3,000 / \text{mm}^3$
  - ii) 血小板数 $\geq 100,000 / \text{mm}^3$
  - iii) GOT $\leq 100 \text{IU/l}$
  - iv) GPT $\leq 100 \text{IU/l}$
  - v) T-Bil $\leq 2.0 \text{mg/dl}$
- 2) 投与予定日に GOT、GPT、T-Bil、便秘、脱毛を除く非血液毒性がすべて grade 1 以下である。
- 3) 前コースの6回目投与日より第2、3コース開始日(day 1)までに、21日以上経過している。
- 4) 担当医が投与可能と判断する。(投与困難と判断した場合は、理由についてCRFに記載する。)

## ③ 減量規定

各コース内のどの時点においても、以下のいずれかに該当した場合、投与可能条件をすべて満たすまで回復した後に-1レベルに減量して薬剤を投与する。-1レベルに減量した後は、毒性が回復しても再増量は行わない。  
-1レベルの投与で、更に減量が必要となった場合はプロトコール治療を中止とする。

- 1) 白血球数 $< 1,000 / \text{mm}^3$  がみられた場合
- 2) 血小板数 $< 25,000 / \text{mm}^3$  がみられた場合
- 3) Grade 3 の非血液毒性がみられた場合  
(Grade 4 の非血液毒性が見られた場合はプロトコール治療中止)
- 4) 投与可能条件を満たさず投与を延期した期間が9日以上・15日以内の場合

6.3.3. 化学療法の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

補助化学療法研究事務局: 島田安博、濱口哲弥

国立がんセンター中央病院 消化器内科

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

FAX: 03-3542-3587

## 6.4. プロトコール治療中止・完了規準

### 6.4.1. 手術療法完了の定義

両群とも、術後に病理診断が判明した時点(病理診断レポート/報告書の発行日)で、手術療法完了とする。

### 6.4.2. プロトコール治療完了の定義

- ・ p-stage II (TNM 分類)の患者においては、手術療法完了の場合にプロトコール治療完了とする。
- ・ p-stage III (TNM 分類)の患者においては手術療法完了後、3コースの術後補助化学療法が終了した場合にプロトコール治療完了とする。

### 6.4.3. 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。

#### ① 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断

- i) 手術開始後に、肝転移、腹膜転移、第4群リンパ節転移などを認め、根治度 A (Cur A) が施行不可能と判断される場合。
- ii) 手術開始後に、腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤を除く他臓器浸潤(高度他臓器浸潤\*)が認められた場合。他臓器浸潤の根治度 A (Cur A) が施行可能であってもプロトコール治療中止とする。  
腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤の場合には浸潤部分の切除を行い、プロトコール治療中止とはしない。  
\* : 高度他臓器浸潤の定義: 本試験においては、腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤を除く他臓器浸潤を高度他臓器浸潤とする。
- iii) 術後病理診断にて組織学的根治度 A (CurA) が達成されなかった場合。
- iv) 術後補助化学療法中に再発が認められた場合。
- v) 術前に原発巣より口側に存在する大腸多発癌の検索が出来ず、術後補助化学療法中に、術後の大腸内視鏡などで多発癌が発見され、内視鏡的粘膜切除を除く手術が必要となった場合。

#### ② 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合

- i) 術中合併症にてプロトコールに沿った手術の継続が困難となった場合
- ii) 術後補助化学療法開始規準を満たさず、術後 9 週間以内に術後補助化学療法が開始できなかった場合。
- iii) 投与可能条件を満たさず投与予定日より 15 日以内に投与できなかった場合
- iv) 減量規準により-1 レベルに減量後、更に減量が必要となった場合。
- v) Grade4 の非血液毒性が認められた場合  
(非血液毒性: CTCAEver3.0「血液/骨髄」区分以外の有害事象)
- vi) 治療変更規準以外で、有害事象により担当医が、プロトコール治療中止が必要と判断した場合

#### ③ 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合 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。

#### ④ 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合 本人や家人の転居など、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。

#### ⑤ 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

#### ⑥ 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

プロトコール中止日は⑤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。

6.5. 併用療法・支持療法

6.5.1. 手術療法の併用療法・支持療法

併用療法・支持療法については規定せず各施設の規準に従うが、患者の全身状態及び腸管の状態などにに基づき決定し、術式の違いによって決定してはならない。

6.5.2. 化学療法の併用療法・支持療法

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。

許容される併用療法・支持療法

- ① 悪心・嘔吐に対して、5HT<sub>3</sub>拮抗剤、Dexamethasone(デカドロンにて 8mg)などの予防投与。
- ② 好中球減少時の発熱に対する対処
  - 1) 好中球減少時(好中球数 $\leq 1,000/mm^3$ )に 38℃以上の発熱がある場合(発熱性好中球減少)には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。
  - 2) 比較的高度の好中球減少時(好中球数 $\leq 500/mm^3$ 、もしくは好中球数 $\leq 1,000/mm^3$ で更に好中球数 $\leq 500/mm^3$ になると予想される場合)に伴う発熱性好中球減少の場合には、広域スペクトラムの抗生物質(第3世代以上のセフェム、カルバペネムなど)の静脈内投与を原則とする。
  - 3) 好中球数(特に好中球数 $\leq 100/mm^3$ かどうか)・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択(薬剤、多剤併用か単剤か)を行う。多剤併用は原則としてβラクタム系とアミノグリコシド系の併用とする。
  - 4) Vancomycin の使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より常在菌として存在していたか、施設内での MRSA の発生状況などより、初めから使用するかどうかを決定する。
  - 5) 抗生剤投与開始後も、血液培養などの結果・症状の推移・感染巣の検索などの結果より3~5日以内に再評価を行う。抗生剤投与開始後3日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定出来た場合などは抗生剤の変更を行い、漫然と同じ抗生剤の投与を続けることは避ける。
  - 6) G-CSF などのサイトカイン製剤は保険適応内で使用可能であるが、感染症の治療にあたってその有効性を過信すべきではない。とくに G-CSF は、早期・高度の好中球減少では効果の発現が遅いことに留意する。

注) 抗生剤の選択・リスクの評価方法・抗生剤投与期間などの詳細については「IDSA ガイドライン」(IDSA guidelines : Clinical Infectious Disease 34: 730-751, 2002)などを参考とする。

③ G-CSF は下表に示す保険適応に従って投与する。予防投与は行わない。

開始時期	・好中球 1000 / mm <sup>3</sup> 未満で発熱(原則として 38℃以上)が見られた時点 ・好中球 500 / mm <sup>3</sup> 未満が観察された時点 ・前コースで好中球 1000 / mm <sup>3</sup> 未満で発熱(原則として 38℃以上)が見られた場合や、好中球 500 / mm <sup>3</sup> が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 1000 / mm <sup>3</sup> 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 μg/m <sup>2</sup> を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m <sup>2</sup> を 1 日 1 回静脈投与 ナルグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与 レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/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 <sup>3</sup> 以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球が 2000 / mm <sup>3</sup> 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患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

許容されない併用療法・支持療法

5-FU および I-LV 以外の抗癌剤、BRM(biological response modifier)療法[免疫賦活療法、モノクローナル抗体など]、放射線治療は併用しない。

6.6. 後治療

- i) プロトコール治療完了後は、再発を認めるまで無治療で観察する。
- ii) 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。
- iii) B 群: 腹腔鏡下手術群において、プロトコール治療中止後の手術操作を開腹へ移行して行うか腹腔鏡下で継続するかについては規定しない。この場合も、小開腹創を 8cm を超えて延長する場合には必ず腹腔鏡下手術担当責任医が判断し、カルテ(もしくは手術記録)と CRF にその理由を記載する。

## 7. 薬剤情報と予期される有害反応

### 7.1. 薬剤情報

ここでは薬剤情報の主なものを記述している。巻末の薬剤添付文書も必ず参照のこと。  
 なお、すべての薬剤に共通の禁忌事項である「本剤に対する過敏症を有する患者」は割愛してある。

### 7.2. Fluorouracil (5-FU): フルオロウラシル

商品名: 5-FU(協和)、剤形・用量: 注 5mL 中 250mg(pH8.5)

#### 7.2.1. 特徴・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、リボゾーム 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。

#### 7.2.2. 適応

胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌

#### 7.2.3. 主な薬物動態

代謝(参考: 米国での試験成績)

癌患者に 5-FU-2-<sup>14</sup>C 15mg/kg を静脈内投与した場合の尿中代謝物は投与後 45 分以内では未変化体の比率が 91.5% と高かったが、経時的に  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -ureidopropionic acid 及び尿素の比率が増加した。

排泄(参考: 米国での試験成績)

癌患者に 5-FU-2-<sup>14</sup>C 15mg/kg を静脈内投与後 24 時間以内に放射能は呼気中に CO<sub>2</sub> として 57%、尿中に 18% 排泄された。

#### 7.2.4. 主な薬物有害反応

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%) などであった。

#### 7.2.5. その他の薬物有害反応

消化器: 5%以上: 食欲不振、下痢、悪心・嘔吐、0.1~5%未満: 味覚異常、口渇、腹部膨満感、腹痛、下血、0.1%未満: 便秘、頻度不明: 口角炎、舌炎、胸やけ

肝臓: 0.1%未満: 肝障害、

腎臓: 0.1~5%未満: 蛋白尿、頻度不明: 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: 5%以上: けん怠感、頻度不明: めまい、末梢神経障害(しびれ、知覚異常など)

皮膚: 0.1~5%未満: 色素沈着、脱毛、浮腫、びらん、水疱、そう痒感、紅潮、頻度不明: 爪の異常、光線過敏症

過敏症: 0.1~5%未満: 発疹

循環器: 頻度不明: 心電図異常(ST 上昇、T 逆転、不整脈など)、胸痛、胸内苦悶

眼: 頻度不明: 流涙、結膜炎

動脈内投与時: 頻度不明: カテーテル先端付近の動脈壁の変性、血栓形成

その他: 0.1~5%未満: 発熱、頭痛、頻度不明: 糖尿、低カルシウム血症、耐糖能異常

#### 7.2.6. 重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

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、補液などの適切な処置を行うこと。
2. 出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎など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・下痢など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、血小板減少など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、休薬など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。

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、舌のもつれなど)、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、尿失禁など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、休薬などの適切な処置を行うこと。
7. 急性腎不全など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、メトトレキサートなど)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、呼吸困難など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 線などの検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与などの適切な処置を行うこと。
9. 消化管潰瘍、重症の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。
10. 肝動脈内投与において、肝・胆道障害(胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害など)があらわれることがあるので、造影など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。
11. 手足症候群(手掌・足趾の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏など)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、休薬などの適切な処置を行うこと。
12. 嗅覚障害(長期投与と症例に多い)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。
13. 類薬(テガフル製剤)で劇症肝炎などの重篤な肝障害、肝硬変、心室性頻拍、急性膵炎、ネフローゼ症候群、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。

#### 7.2.7. 禁忌

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

#### 7.2.8. 主な相互作用

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)

併用注意:

フェニトイン(アレビアチン<sup>®</sup>、ヒダントール<sup>®</sup>、フェニトイン N<sup>®</sup>)

構音障害、運動失調、意識障害などのフェニトイン中毒があらわれることがある。

ワルファリンカリウム(アレファリン<sup>®</sup>、サモファロン<sup>®</sup>、ワーファリン<sup>®</sup>)

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。

他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射

骨髄機能抑制、消化管障害などの副作用が増強することがある。

#### 7.3. Levofolinate Calcium (I-LV):レボホリナートカルシウム

商品名:アイソポリン(ワイス株式会社、武田)、剤形・用量:注 25mg

##### 7.3.1. 特徴・作用機序:

レボホリナートは、Biochemical Modulation によりフルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。フルオロウラシルは活性代謝物であるフルオロデオキシウリジン酸(FdUMP)が、チミジル酸合成酵素(thymidylate synthase: TS)と結合し、TS 活性を阻害することにより、チミジル酸合成を抑制し DNA 合成を阻害する。レボホリナートは細胞内で還元され、5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸(5,10-CH<sub>2</sub>-THF)となる。この 5,10-CH<sub>2</sub>-THF は FdUMP、TS と強固な三元複合体(ternary complex)を形成し、TS の解離を遅延させることにより、フルオロウラシルの抗腫瘍効果を増強させる。

##### 7.3.2. 適応

胃癌(手術不能又は再発)及び結腸・直腸癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強



## 7.3.3. 主な薬物動態

## ・ 代謝

健康成人及び癌患者にレボホリナートを静脈内投与後の血漿中には、代謝物として *S*-methyl tetrahydrofolate (*S*-5-CH<sub>3</sub>-THF) が検出されている。*S*-5-CH<sub>3</sub>-THF の C<sub>max</sub> 及び AUC は、2 時間点滴静脈内投与及び静脈内投与の両投与でレボホリナートの投与量に依存して増加する。

## ・ 排泄

健康成人にレボホリナート 125mg/m<sup>2</sup> を 2 時間点滴静脈内投与した時、レボホリナートあるいは *S*-5-CH<sub>3</sub>-THF として尿中に排泄され、それぞれの累積尿中排泄率は投与 24 時間後で投与量の 46.4%、31.8%である。

## 7.3.4. 主な薬物有害反応

本療法の副作用集計対象となった 336 例中、297 例(88.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 160 例(47.6%)、食欲不振 160 例(47.6%)、悪心・嘔吐 155 例(46.1%)、口内炎 69 例(20.5%)、発熱 64 例(19.0%)であった。このうちグレード 3 以上の副作用は、下痢 47 例(14.0%)、食欲不振 45 例(13.4%)、悪心・嘔吐 27 例(8.0%)、発熱 5 例(1.5%)、口内炎 3 例(0.9%)であった。また、主な臨床検査値の変動は白血球減少 204 例/336 例(60.7%)、血色素減少 136 例/336 例(40.5%)、総蛋白低下 48 例/332 例(14.5%)、血小板減少 46 例/336 例(13.7%)であった。このうちグレード 3 以上の臨床検査値異常例は、白血球減少 59 例(17.6%)、血色素減少 30 例(8.9%)、血小板減少 8 例(2.4%)であった。

## 7.3.5. その他の薬物有害反応

消化器：5%以上：食欲不振、悪心・嘔吐、0.1~5%未満：味覚異常、腹痛、心窩部痛、口渇、便秘、歯肉炎、頻度不明：下血、口角炎、舌炎、胸やけ、腹部膨満感

肝臓：5%以上：AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇、0.1~5%未満：ALP 上昇、LDH 上昇

腎臓：0.1~5%未満：BUN 上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、頻度不明：クレアチニンクリアランス低下、血尿

精神神経系：0.1~5%未満：しびれ、頻度不明：めまい、末梢神経障害

皮膚：5%以上：色素沈着、脱毛、0.1~5%未満：落屑、紅斑、表皮剥離、角化、頻度不明：糜爛、水疱、浮腫、紅潮、そう痒感、爪の異常、光線過敏症

過敏症：0.1~5%未満：発疹

循環器：頻度不明：心電図異常(ST 上昇、T 逆転、不整脈など)、胸痛、胸内苦悶

眼：0.1~5%未満：流涙、眼充血、眼脂、頻度不明：結膜炎

その他：5%以上：発熱、低蛋白血症、低アルブミン血症、0.1~5%未満：けん怠感、糖尿、頭重感、呼吸困難、顔面浮腫、手指の腫脹、鼻出血、筋肉痛、頻度不明：頭痛、低カルシウム血症、低カリウム血症、耐糖能異常、白血球増多、CRP 上昇、嗅覚障害

## 7.3.6. 重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

1. 激しい下痢：5%以上

激しい下痢があらわれ、脱水症状にまで至ることがあるので、観察を十分に行い、下痢があらわれた場合には投与を中止し、補液などの適切な処置を行うこと。

2. 重篤な腸炎：頻度不明

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎など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、下痢など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. 骨髄抑制：頻度不明

汎血球減少、白血球減少、好中球減少、貧血、血小板減少などの骨髄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、休薬など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：いずれも頻度不明

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。

5. 白質脳症、精神・神経障害：いずれも頻度不明

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、舌のもつれなど)、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、せん妄、記憶力低下、自発性低下、尿失禁など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 :いずれも頻度不明  
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、休薬などの適切な処置を行うこと。
7. 肝機能障害、黄疸 :いずれも頻度不明  
AST(GOT)、ALT(GPT)、AL-P、 $\gamma$ -GTP の上昇など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 :頻度不明  
急性腎不全など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 :頻度不明  
間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難など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 線などの検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与などの適切な処置を行うこと。
10. 消化管潰瘍、重篤な口内炎  
消化管潰瘍(頻度不明)、重篤な口内炎(0.1~5%未満)  
消化管潰瘍、重篤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 :頻度不明  
手足症候群(手掌、足蹠の紅斑、疼痛性発赤腫脹、知覚過敏など)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。
12. 播種性血管内凝固症候群(DIC) :頻度不明  
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、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 :いずれも頻度不明  
フルオロウラシルの類似化合物(テガフルなど)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、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。

### 7.3.7. 禁忌

1. 重篤な骨髄抑制のある患者  
[骨髄抑制の増悪により重症感染症を併発し、致命的となることがある。]
2. 下痢のある患者  
[下痢が増悪して脱水、電解質異常、循環不全を起し致命的となることがある。]
3. 重篤な感染症を合併している患者  
[骨髄抑制により感染症が増悪し、致命的となることがある。]
4. 多量の腹水、胸水のある患者  
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
5. 重篤な心疾患又はその既往歴のある患者  
[症状の増悪又は再発により、致命的となることがある。]
6. 全身状態が悪化している患者  
[重篤な副作用が発現し、致命的となることがある。]
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  
[「相互作用」の項参照]主な相互作用

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、口内炎などの消化管障害などが発現するおそれがあるので、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及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。

**併用注意:**

**フェニトイン**（アレビアチン<sup>®</sup>、ヒダントール<sup>®</sup>、フェニトイン N<sup>®</sup>）

構音障害、運動失調、意識障害などのフェニトイン中毒があらわれることがある。

機序は不明である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**（アレファリン<sup>®</sup>、サモファロン<sup>®</sup>、ワーファリン<sup>®</sup>）

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。

機序は不明である。

**他の化学療法、放射線治療**

血液障害、消化管障害など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。

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。副作用が相互に増強される。

#### 7.4. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。  
薬剤別の予期される薬物有害反応については「7.1.薬剤情報」参照。

##### 7.4.1. 外科的切除術により予期される有害反応・手術合併症

###### 1) 術中合併症

心血管系(深部静脈血栓、肺塞栓)、全身症状(発熱)、出血(消化管出血、直腸出血、血便、腹腔内出血、創出血)、神経学(神経障害)、肺(低酸素血症)、泌尿器(膀胱・尿管損傷、尿管閉塞)

###### 2) 術後早期合併症

心血管系(深部静脈血栓、肺塞栓)、全身症状(発熱)、皮膚(創傷-感染症、創傷-非感染症)、消化管系(食欲不振、腹水、大腸炎、便秘、脱水、下痢、腸管瘻、直腸瘻、肛門瘻、イレウス、悪心、嘔吐)、出血(消化管出血、直腸出血、血便、腹腔内出血、創出血)、感染(カテーテル感染、発熱性好中球減少、好中球減少を伴わない感染)、リンパ管系(浮腫)、神経学(錯乱、不眠症、気分変動、神経障害)、疼痛(腹痛、筋痛、骨盤痛、直腸痛、肛門痛、創痛)、肺(低酸素血症)、

###### 術後晩期合併症

消化管系(便秘、下痢、腸管瘻、イレウス)、リンパ管系(浮腫)、神経学(神経障害)

厚生労働省がん研究助成金「がんにおける体腔鏡手術の適応拡大に関する研究」第2回アンケート調査結果報告「結腸がん」4)によると、腹腔鏡下手術の術中偶発症は、1361例中20例(1.4%)であり、その内訳は出血9例(0.7%)、小腸損傷2例(0.2%)、尿管損傷1例(0.1%)であった。また術後合併症は188例(12.6%)であり、その内訳は創感染97例(7.1%)、腸閉塞31例(2.2%)、縫合不全22例(1.6%)、出血5例(0.3%)、呼吸器合併症4例(0.2%)であった。

一方、開腹手術の術後合併症は、結腸癌250例中33例(13.3%)であり、その内訳は創感染21例(8.5%)、腸閉塞9例(3.4%)、縫合不全4例(1.4%)であった。

##### 7.4.2. 術後補助化学療法により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、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
- ・鼻出血
- ・血栓静脈炎
- ・狭心症、心筋虚血

日本で行われた進行性胃癌および大腸癌に対する5FU+I-LVの第Ⅱ相試験では、副作用総出現率が88.4%であり、主な副作用は下痢(47.6%)、食欲不振(47.6%)、悪心・嘔吐(46.1%)、白血球減少(60.7%)、血色素減少(40.5%)、総蛋白低下(14.5%)であった。なお、重大な副作用として、激しい下痢、重篤な腸炎、骨髄抑制、白質脳症、重篤な口内炎、手足症候群、劇症肝炎などの重篤な肝障害が報告されている。

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掲載する。