

有害事象・検査(中間報告)

記入者名: CRC記入可(自筆)

20 年 月 日

施設名 /			担当医 /		
加付番号 /	イニシャル	姓	名	生年月日 19 年 月 日	性別 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
登録番号 /	割付群 <input type="checkbox"/> 単剤群 <input type="checkbox"/> CBDCA併用群		記入年月日 20 年 月 日		

* 1~4コースの間に観察された最悪値をご記入ください

	治療開始前(投与前14日以内のデータを記入)	4コースまでの最高または最低値(最悪値)
		1~4コース中の最悪値が、最初に観察された日付を記入
WBC /mm ³	<input type="text"/>	低 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
好中球 /mm ³	<input type="text"/>	低 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
PLT /mm ³	<input type="text"/>	低 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
Hb g/dL	<input type="text"/>	低 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
Alb g/dL	<input type="text"/>	低 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
ALP IU/L	<input type="text"/>	高 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
LDH IU/L	<input type="text"/>	高 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
AST(GOT) IU/L	<input type="text"/>	高 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
ALT(GPT) IU/L	<input type="text"/>	高 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
T-Bill mg/dL	<input type="text"/>	高 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
BUN mg/dL	<input type="text"/>	高 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
Cre mg/dL	<input type="text"/>	高 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
Na mEq/L	<input type="text"/>	高 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日 低 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
K mEq/L	<input type="text"/>	高 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日 低 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
Ca mg/dL	<input type="text"/>	高 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日 低 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
CRP mg/dL	<input type="text"/>	高 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日
SaO ₂ %	<input type="text"/>	低 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日

有害事象・臨床症状(中間報告)

記入者名: CRC記入可 (自筆)

20 年 月 日

施設名 /	担当医 /		
カル番号 /	イニシャル 姓 名	生年月日 19 年 月 日	性別 <input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
登録番号 /	割付群 <input type="checkbox"/> 単剤群 <input type="checkbox"/> CBDCA併用群	記入年月日 20 年 月 日	

* 1~4コースの間に観察された最悪Gradeをご記入ください。症状がなければ「0」を、症状がある場合は該当する最悪Gradeとそれが観察された最初の日をご記入ください。Gradeは、NCI-CTCAE ver3にしたがって、最も近いものを割り当ててください。

項目	治療前 Grade	最悪 Grade	発現日	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
体重減少	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	ベースラインより5~<10%減少 治療を要さない	ベースラインより10~<20%減少 栄養補給を要する	ベースラインより≥20%減少 経管栄養あるいはTPNを要する	—
PS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	軽度の症状があり、肉体的活動は制限を受けるが、歩行、軽労働や座作業はできる。例えば軽い家事、事務など	歩行や身の回りのことはできるが時に少し介助があることもある。軽労働はできないが日中の50%以上は起座している	身の回りがある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は臥床している。	身も回りのこともできず、常に介助がいり、終日臥床を必要としている
発熱(Grade 3以上の好中球減少なし)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	38.0~39.0℃	>39.0~40.0℃	>40.0℃が≤24時間持続	>40.0℃が>24時間持続
疲労	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	ベースラインに比して軽度の疲労の増強	中等度の疲労、または日常生活の一部に困難を生じる	高度の疲労、日常生活に支障あり	活動不能/動作不能
脱毛	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	薄くなる、あるいは斑状の脱毛	完全な脱毛	—	—
皮疹/落屑	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	自覚症状を伴わない、斑状/丘疹状の皮疹または紅斑	掻痒や随伴症状を伴う、斑状/丘疹状の皮疹または紅斑; 体表面積(BSA)の<50%を占める限局性の落屑その他の病変	高度または全身性の紅皮症や斑状/丘疹状/小水疱状の皮疹; BSAの≥50%を占める落屑	全身性の剥離性/潰瘍性/水疱性皮膚炎
悪心	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水又は栄養失調を伴わない経口摂取量の減少; <24時間の静脈内輸液を要する	カロリーや水分の経口摂取が不十分; ≥24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
嘔吐	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	24時間に1エピソードの嘔吐	24時間に2~5エピソードの嘔吐; <24時間の静脈内輸液を要する	24時間に≥6エピソードの嘔吐; ≥24時間の静脈内輸液またはTPNを要する	生命を脅かす
食欲不振	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	摂食習慣の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化; 経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例: カロリーや水分の経口摂取が不十分); 静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
下痢	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加;	ベースラインと比べて4~6回/日の排便回数増加; <24時間の静脈内輸液を要する; 日常生活に支障がない	ベースラインと比べて≥7日の排便回数増加; 便失禁; ≥24時間の静脈内輸液を要する; 日常生活に支障あり	生命を脅かす(例: 循環動態の虚脱)
便秘	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	不定期または間欠的な症状; 便秘薬/緩下剤/食事の工夫/洗腸を不定期に使用	緩下剤または洗腸の定期的使用を要する持続的な症状	日常生活に支障をきたす症状; 排便を要する頑固な便秘	生命を脅かす(例: 腸閉塞、中毒性巨大結腸)
粘膜炎/口内炎	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	わずかな症状で摂食に影響なし; わずかな呼吸器症状があるが機能障害はない	症状があるが、食べやすく加工した食事を摂取し下下することはできる; 呼吸器症状があり機能障害があるが日常生活に支障はない	症状があり、十分な栄養や水分の経口摂取ができない; 呼吸器症状があり日常生活に支障がある	生命を脅かす症状がある
発熱性好中球減少	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	—	—	あり	生命を脅かす(例: 肺血症性ショック、血圧低下、アナフィラキシー)
Grade 3-4の好中球減少を伴う感染	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	—	限局性、局所的処置を要する	抗生物質/抗真菌剤/抗ウイルス剤の静脈内投与による治療を要する; IVRによる処置/外科的処置を要する	生命を脅かす(例: 肺血症性ショック、血圧低下、アナフィラキシー)
Grade 0-2の好中球減少を伴う感染	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	—	限局性、局所的処置を要する	抗生物質/抗真菌剤/抗ウイルス剤の静脈内投与による治療を要する; IVRによる処置/外科的処置を要する	生命を脅かす(例: 肺血症性ショック、血圧低下、アナフィラキシー)
肺臓炎/肺浸潤	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	症状がなく、画像所見のみ	症状あり、日常生活に支障がない	症状があり、日常生活に支障あり; 酸素吸入を要する	生命を脅かす; 人工呼吸を要する
呼吸困難(息切れ)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	労作時呼吸困難。ただし休息をとらずに階段を1階分上ることができ	労作時呼吸困難。ただし階段を1階分上る。または市街地の1区画(0.1 km)を歩く際に休息を要する	日常生活動作に伴う呼吸困難あり	安静時呼吸困難; 挿管/人工呼吸器を要する
神経障害(感覚性)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	症状がない; 深部腱反射消失または知覚異常(疼きをきむ)があるが機能障害はない	知覚変化または知覚異常(疼きをきむ)による機能障害はあるが、日常生活には支障がない	日常生活に支障がある知覚変化または知覚異常	活動不能/動作不能
神経障害(運動性)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	症状がなく、診察/検査によってのみ脱力が確認される	症状を伴う脱力により機能障害はあるが、日常生活には支障がない	脱力により日常生活に支障あり; 歩行時にバランスの確保または補助を要する(例: 杖または歩行器)	生命を脅かす; 活動不能/動作不能(例: 麻痺)
疼痛	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	機能障害のない軽度の疼痛	中等度の疼痛; 疼痛または鎮痛薬使用による機能障害はあるが、日常生活には支障がない	高度の疼痛; 疼痛または鎮痛薬使用により日常生活に重大な支障あり	活動不能/動作不能
浮腫	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日	症状はなく治療を要さない	症状があり治療を要する	機能を制限する症状を伴う浮腫治療に反応しない/薬剤投与中止を要する	全身浮腫(重症の全身浮腫)
その他	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日				
その他	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日				
その他	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	月 日				

備考欄

治療中止報告

記入者名：CRC記入可（自筆）

20 年 月 日

施設名 /			担当医 /					
加付番号 /	イニシャル	姓	名	生年月日	19 年 月 日	性別	<input type="checkbox"/> 男	<input type="checkbox"/> 女
登録番号 /	割付群	<input type="checkbox"/> 単剤群	<input type="checkbox"/> CBDCA併用群	記入年月日	20 年 月 日			

抗がん剤最終投与日 20 年 月 日

プロトコル治療中止判定日 20 年 月 日

本治療の合計施行コース 本プロトコル治療を コース施行した

(5コース目に入った場合は有害事象(最終報告)を記載してください)

●プロトコル治療中止の理由(どれか1つ選択)

- 原病の増悪(PD)が認められた

増悪日：(20 年 月 日)

詳細

- 4コース終了時点以降で総合効果がSDとなって、担当医が治療効果なしと判断した

- 有害事象によりプロトコル治療中止

選択

- Grade 4以上の非血液毒性が認められた
- Grade 2以上の間質性肺炎が認められた
- 次コース開始が開始予定日より14日間以上遅延した
- 2回目の減量が必要になった
- 連続3回のday 8のスキップを要した

原因となった有害事象

- 有害事象との関連が否定できない患者拒否によるプロトコル治療中止

原因と思われる有害事象

- 有害事象との関連が否定できる患者拒否によるプロトコル治療中止

詳細

- プロトコル治療中の死亡

死亡日：(20 年 月 日)

詳細

- その他の理由

詳細

有害事象・検査(最終報告)

記入者名: CRC記入可(自筆)

20 年 月 日

施設名 /				担当医 /									
加付番号 /	イニシャル	姓	名	生年月日	19	年	月 日	性別	<input type="checkbox"/> 男	<input type="checkbox"/> 女			
登録番号 /	割付群			<input type="checkbox"/> 単剤群			<input type="checkbox"/> CBDCA併用群			記入年月日	20	年	月 日

* 5コース～最終投与コースの間に観察された最悪値をご記入ください

		5コース～最終投与コースの最高または最低値(最悪値)									
		最悪値が、最初に観察された日付を記入									
WBC	/mm ³	低	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日
好中球	/mm ³	低	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日
PLT	/mm ³	低	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日
Hb	g/dL	低	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日	
Alb	g/dL	低	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日	
ALP	IU/L	高	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日
LDH	IU/L	高	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日
AST(GOT)	IU/L	高	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日
ALT(GPT)	IU/L	高	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日
T-Bill	mg/dL	高	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日	
BUN	mg/dL	高	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日	
Cre	mg/dL	高	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日	
Na	mEq/L	高	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日	
		低	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日	
K	mEq/L	高	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日	
		低	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日	
Ca	mg/dL	高	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日	
		低	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日	
CRP	mg/dL	高	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日	
SaO ₂	%	低	<input type="text"/>	.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日	

有害事象・臨床症状(最終報告)

記入者名: CRC記入可 (自筆)

20 年 月 日

施設名 /	担当医 /							
加号番号 /	イニシャル	姓	名	生年月日	19 年 月 日	性別	口男	口女
登録番号 /	割付群		口単剤群	口CBDCA併用群	記入年月日	20 年 月 日		

*5コース~最終投与コースの間に観察された最悪Gradeをご記入ください。症状がなければ「0」を、症状がある場合は該当する最悪Gradeとそれが観察された最初の日をご記入ください。Gradeは、NCI-CTCAE ver3にしたがって、最も近いものを割り当ててください。

項目	最悪Grade	発現日	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
体重減少	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	ベースラインより5-10%減少 治療を要さない	ベースラインより10-20%減少 栄養補給を要する	ベースラインより20%減少 経管栄養あるいはTPNを要する	—
PS	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	軽度の症状があり、肉体的労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や座作業はできる。例えば軽い家事、事務など	歩行や身の回りのことはできるが時に少し介助がいることもある。軽労働はできないが日中の50%以上は起座している	身の回りがある程度のはできるが、しばしば介助があり、日中の50%以上は臥床している。	身も回りのこともできず、常に介助があり、終日臥床を必要としている
発熱(Grade 3以上の好中球減少なし)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	38.0-39.0℃	>39.0-40.0℃	>40.0℃が24時間持続	>40.0℃が>24時間持続
疲労	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	ベースラインに比して軽度の疲労の増強	中等度の疲労、または日常生活の一部に困難を生じる	高度の疲労、日常生活に支障あり	活動不能/動作不能
脱毛	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	薄くなる、あるいは斑状の脱毛	完全な脱毛	—	—
皮疹/落屑	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	自覚症状を伴わない、斑状/丘疹状の皮疹または紅斑	掻痒や随伴症状を伴う、斑状/丘疹状の皮疹または紅斑;体表面積(BSA)の<50%を占める限局性の落屑その他の病変	高度または全身性の紅皮症や斑状/丘疹状/小水疱状の皮疹;BSAの25%を占める落屑	全身性の剥脱性/潰瘍性/水疱性皮膚炎
悪心	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水又は栄養失調を伴わない経口摂取量の減少; <24時間の静脈内輸液を要する	カロリーや水分の経口摂取が不十分; 24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
嘔吐	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	24時間に1エピソードの嘔吐	24時間に2-5エピソードの嘔吐; <24時間の静脈内輸液を要する	24時間に6エピソード以上の嘔吐; 24時間の静脈内輸液またはTPNを要する	生命を脅かす
食欲不振	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	摂食習慣の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化; 経口栄養剤による補給を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例: カロリーや水分の経口摂取が不十分); 静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
下痢	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加;	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; <24時間の静脈内輸液を要する; 日常生活に支障がない	ベースラインと比べて7/日の排便回数増加; 便失禁; 24時間の静脈内輸液を要する; 日常生活に支障あり	生命を脅かす(例: 循環動態の虚脱)
便秘	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	不定期または間欠的な症状; 便軟化剤/緩下剤/食事の工夫/浣腸を不定期に使用	緩下剤または浣腸の定期的使用を要する持続的状態	日常生活に支障をきたす症状; 排便を要する頑固な便秘	生命を脅かす(例: 腸閉塞、中毒性巨大結腸)
粘膜炎/口内炎	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	わずかな症状で摂食に影響なし; わずかな呼吸器症状があるが機能障害はない	症状があるが、食べやすく加工した食事を摂取し嚥下することはできる; 呼吸器症状があり機能障害があるが日常生活に支障はない	症状があり、十分な栄養や水分の経口摂取ができない; 呼吸器症状があり日常生活に支障がある	生命を脅かす症状がある
発熱性好中球減少	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	—	—	あり	生命を脅かす(例: 肺血症性ショック、血圧低下、アトニラ壊死)
Grade 3-4の好中球減少を伴う感染	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	—	限局性、局所的処置を要する	抗生物質/抗菌剤/抗真菌剤の静脈内投与による治療を要する; IVRによる処置/外科的処置を要する	生命を脅かす(例: 肺血症性ショック、血圧低下、アトニラ壊死)
Grade 0-2の好中球減少を伴う感染	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	—	限局性、局所的処置を要する	抗生物質/抗菌剤/抗真菌剤の静脈内投与による治療を要する; IVRによる処置/外科的処置を要する	生命を脅かす(例: 肺血症性ショック、血圧低下、アトニラ壊死)
肺炎炎/肺浸潤	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	症状がなく、画像所見のみ	症状あり、日常生活に支障がない	症状があり、日常生活に支障あり; 酸素吸入を要する	生命を脅かす; 人工呼吸を要する
呼吸困難(息切れ)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	労作時呼吸困難、ただし休息をとらずに階段を1階分上ることができる	労作時呼吸困難、ただし階段を1階分上る、または市街地の1区画(0.1 km)を歩く際に休息を要する	日常生活動作に伴う呼吸困難あり	安静時呼吸困難; 補償/人工呼吸器を要する
神経障害(感覚性)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	症状がない; 深部腱反射消失または知覚異常(疼きをきむ)があるが機能障害はない	知覚変化または知覚異常(疼きをきむ)による機能障害はあるが、日常生活には支障がない	日常生活に支障がある知覚変化または知覚異常	活動不能/動作不能
神経障害(運動性)	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	症状がなく、診察/検査によってのみ脱力が確認される	症状を伴う脱力により機能障害はあるが、日常生活には支障がない	脱力により日常生活に支障あり; 歩行時にバランスの確保または補助を要する(例: 杖または歩行器)	生命を脅かす; 活動不能/動作不能(例: 麻痺)
疼痛	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	機能障害のない軽度の疼痛	中等度の疼痛; 疼痛または鎮痛薬使用による機能障害はあるが、日常生活には支障がない	高度の疼痛; 疼痛または鎮痛薬使用により日常生活に重大な支障あり	活動不能/動作不能
浮腫	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日	症状がなく治療を要さない	症状があり治療を要する	機能を制限する症状を伴う浮腫; 治療に反応しない/薬剤投与中止を要する	全身浮腫(重症の全身浮腫)
その他	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日				
その他	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日				
その他	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日				

備考欄

追跡調査用紙

記入者名：CRC記入可（自筆）

20 年 月 日

施設名 /

担当医 /

カル番号 /

イニシャル 姓 名

生年月日 19 年 月 日

性別 男 女

登録番号 /

割付群 単剤群 CBDCA併用群

記入年月日 20 年 月 日

プロトコール治療終了後の晩期有害事象 (Grade 2以上) → なし あり (下記に詳細を記入)

有害事象項目	最悪Grade	初発現日	凶害関係 (あり/多分あり/なし)	転帰・詳細

増悪の有無

増悪なしまたは不明 → 最終無増悪生存確認日 20 年 月 日

増悪あり → 増悪判定日 20 年 月 日

- ・ 増悪部位
- 原発巣
 - リンパ節転移 (部位)
 - 脳
 - 脳以外の転移 (部位)

・ 増悪状況の記載

後治療

後治療なし

後治療あり

化学療法 (Gefitinib/Erlotinib以外)

Gefitinib/Erlotinib

放射線療法 その他 ()

内容、開始日

転帰

生存 → 最終生存確認日 20 年 月 日

死亡 → 死亡日 20 年 月 日

・ 死因 原病死 他病死 治療関連死 その他 不明

・ 死亡の状況

いずれの死因でも記載してください

備考

3. 人工関節置換術後の静脈血栓塞栓症の実態と予防に関する
臨床研究

長崎医療センター 本川 哲

「国立病院機構 EBM 推進のための大規模臨床研究」

人工関節置換術後の静脈血栓塞栓症の実態と予防に関する臨床研究
Clinical study of Prevention and Actual situation of
Venous Thromboembolism after Total Arthroplasty

研究計画書

作成日：2007年12月4日 (Ver. 1.0)

2008年2月13日 (Ver. 2.0)

研究責任者： 本川 哲

独立行政法人 国立病院機構 長崎医療センター 整形外科
〒856-8562 長崎県大村市久原2丁目1001-1
TEL：0957-52-3121 FAX：0957-53-6675
E-mail：motokawa@nmc.hosp.go.jp

事務局： 同上

データセンター：独立行政法人 国立病院機構 医療部研究課
臨床研究支援・教育センター CSECR
〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21
TEL：03-5712-5075 (内線569) FAX:03-5712-5084
E-mail：cseccr@nho.hosp.go.jp

研究主催： 独立行政法人 国立病院機構 医療部研究課
〒152-8621 東京都目黒区東が丘2-5-21
TEL：03-5712-5075 FAX：03-5712-5084
E-mail：cseccr@nho.hosp.go.jp

機密保持に関するお願い

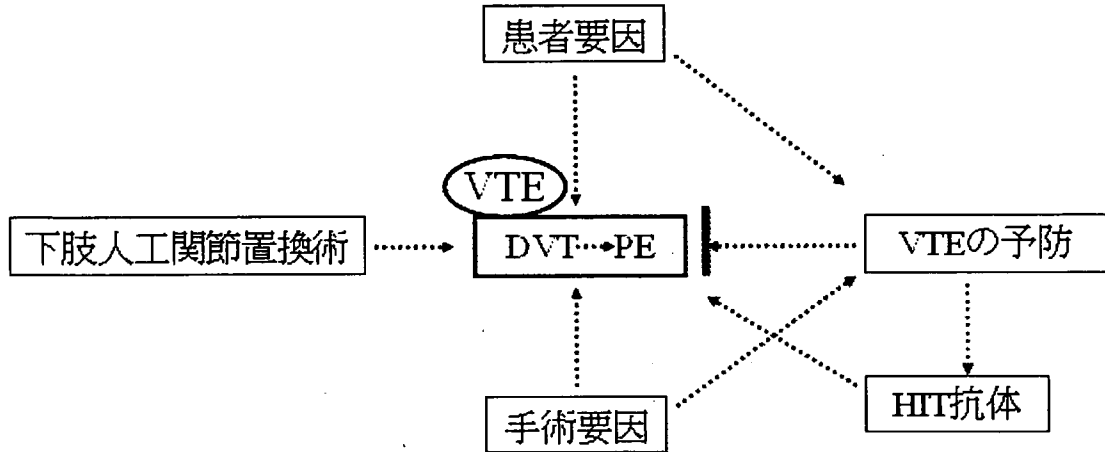
本計画書は、国立病院機構の知的所有物です。

国立病院機構に無断で複製、利用しないことを御願ひ致します。

0. 概要

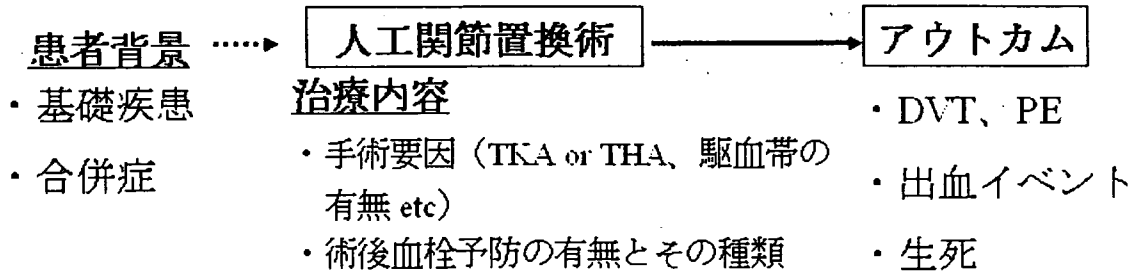
0-1 シェーマ

研究シェーマ



試験デザイン (前向きコホート研究)

<p>対象患者</p> <p>NHO施設整形外科での人工関節置換術予定症例</p> <p>文書による同意が得られた症例</p>	<p>●アウトカム</p> <p>無症候性DVT (day 10)、症候性DVT、PE (1ヶ月以内)</p> <p>●副次アウトカム</p> <p>術後1ヶ月以内の生死術後出血 (輸血、再手術を要した出血)</p>
--	--



0-2 目的

人工関節置換術後に発生する静脈血栓塞栓症（VTE）に対する、本邦での予防法の実態を調査して、各予防法のVTE発症予防効果を検証し、日本人に適切な人工関節置換術後VTE予防法を確立することを目的とする。

0-3 対象

【対象】 NHO 関連施設整形外科で、下肢人工関節置換術予定症例で20才以上の症例

【アウトカム】 VTE（超音波検査で確認された無症候性深部静脈血栓症（DVT）、および症候性DVT 症候性、肺血栓塞栓症（PE）の発生

【副次アウトカム】 生死（術後1ヶ月以内） 出血イベント（術後1ヶ月以内）

0-4 治療

観察研究で介入は行わない

0-5 目標症例数と研究期間

目標症例数：膝関節形成術（TKA） 800 例、 股関節形成術（THA） 1200 例

登録期間（1年）＋追跡期間（登録終了後 1ヶ月）＝総研究期間（1年＋1ヶ月）

0-6 問い合わせ先：

研究内容、臨床的判断を要するもの：

本川 哲

独立行政法人長崎医療センター整形外科

〒856-8562 長崎県大村市久原2丁目1001-1

TEL：0957-52-3121 FAX：0957-53-6675

E-mail：motokawa@nmc.hosp.go.jp

目次：

0.	概要	-----
1.	目的	-----159
2.	背景と根拠	-----159
3.	研究仮説	-----161
4.	研究デザイン	-----164
5.	研究セッティング	-----164
6.	対象患者（選択基準、除外基準）	-----165
7.	評価項目・観察・検査・スケジュール	-----165
8.	中止基準	-----168
9.	目標症例数	-----169
10.	研究期間（登録期間、追跡期間）	-----170
11.	統計学的事項（解析対象集団、解析項目・方法、中間解析）	-----171
12.	倫理的事項	-----171
13.	安全性評価	-----172
14.	研究組織（研究責任者、事務局、参加施設、 統計解析責任者、登録センター、データセンター）	-----173
15.	研究結果の発表	-----174
16.	参考文献	-----174
17.	付表（APPENDIX）	-----176

1. 目的

人工関節置換術後に発生する静脈血栓塞栓症（VTE）に対する、本邦予防法の実態を調査して、各予防法の VTE 発生予防効果を検証し、日本人に適切な人工関節置換術後 VTE 予防法を確立することを目的とする。

2. 背景と根拠

背景

近年、わが国で静脈血栓塞栓症（VTE）、[肺血栓塞栓症（PE）／深部静脈血栓症（DVT）] は増加しており、PE はいったん発症すると死亡率は 20～30% と高い。さらに 術後 PE の発症頻度はエコノミークラス症候群（ECS）の 100 倍以上であり、整形外科領域における DVT や PE の発症率は最も高い。その原因として人工関節置換術などの整形外科手術の際は、Virchow の提唱した血栓形成に必要な要因（①血流の停滞②血管内皮の障害③凝固亢進状態）が多く存在するため考えられている。本邦のガイドラインでは、人工関節置換術後は、VTE 発症高リスク群に分類され間欠的空気圧迫法（IPC）および低用量未分画ヘパリンなどの抗凝固療法が推奨されている。しかしわが国における、各抗凝固療法の VTE 予防効果に関する知見がきわめて乏しいこともあり、人工関節置換術の VTE 予防法に関するエビデンスはなく、治療の標準化も欧米に比べ遅れている。

海外でのエビデンス

人工関節置換術の中で頻度が多い股関節形成術（THA）および膝関節形成術（TKA）を受ける患者は、VTE のリスクが高い患者群であり、海外ではルーチンな血栓予防が標準的に行われている[1]。血栓予防を行われなかった場合のこれらの手術後の DVT の頻度は、THA で 42～57%、TKA で 41～85% であり PE の発生頻度は、診断法によって差があるが、致死性 PE の発生率は THA 0.1～2.0%、TKA で 0.1～1.7% とされている[2]。

血栓予防に関するエビデンス(THA)

VTE の予防効果に関して、低用量未分画ヘパリン（LDUH）による予防は予防を行わない場合より有効であることが、メタアナリシスで示されている[3]。その後、低分子ヘパリン（LMWH）は LDUH より VTE 予防効果が高いことが RCT で示されている[4][5]。

また用量調節ワーファリンと LMWH の比較では、全 DVT の発生頻度はそれぞれ 20.7% と 13.7% と LMWH が、DVT 予防効果が高いことが示されている[6]。また Xa 阻害剤である fondaparinux と LMWH の比較では、fondaparinux が LMWH に比べ DVT の発生頻度を 50% 減少させることが明らかになった（4 つの RCT のメタアナリシス）[7]。一方、大出血の頻度に

は両者間に差は認めていない。

血栓予防に関するエビデンス(TKA)

TKA 患者における血栓予防効果に関して、アスピリン、LDUH は血栓予防効果が限られており単独での使用は推奨されていない[8][9]。

ワーファリンと LMWH を比較した RCT のメタアナリシスでは LMWH の有効性は、ワーファリンを上回り、出血リスクも増加させないことが確認されている[10][11]。fondaparinux と LMWH を比較した最近の RCT では、fondaparinux 投与群では VTE の発生率が、LMWH 群の半分以下であったが、大出血の頻度が有意に高いことも示されている[12]。

以上のエビデンスより ACCP の勧告としては待期的 THA、TKA 患者では LMWH (通常の高リスク用量)、fondaparinux または用量調整ワーファリン (INR 2.0~3.0) の 3 者のうちいずれかを用いた血栓予防を行うことを推奨している[13]。

本邦における VTE 予防状況

本邦における人工関節置換術後の予防を行わなかった場合の DVT の発生率は THA において 27.3%、TKA において 50.5%と海外のデータと比較しても、少なくないことが判っている[14]。本邦における各種予防を行った場合のデータはなく、エビデンスに関しては、不明である。本邦の予防ガイドラインは ACCP ガイドラインに基づいて作成されている。THA、TKA は「高リスク」群に位置づけられており、本邦では低分子ヘパリンの予防投与が認められていないため、低用量未分画ヘパリン (LDUH) もしくは、間欠的空気圧迫法 (IPC) が推奨されている[15]。2007 年 5 月に、人工関節置換術後の血栓予防薬として、fondaparinux が保険適応となった。臨床治験のデータはあるが、fondaparinux の本邦における VTE 予防効果、安全性に関しては、多施設で再評価を行い、本邦独自のエビデンスを示す必要があり、その結果もふまえて新しい本邦の VTE 予防ガイドラインを作成する必要があると考えられる。

以上まとめると、人工関節置換術後の VTE 予防に関して、海外では、すでにエビデンスがあり、それに基づいてガイドラインが作成されているが、本邦においては、エビデンスが存在せず、海外のエビデンスをふまえて、ガイドラインの作成、新規薬剤の使用が導入されている傾向がみられる。従って、VTE 予防に関して、fondaparinux にくめられた各種薬剤の有用性、安全性を検証し、本邦独自のエビデンスの構築、VTE 予防法を確立しなければならない。

HIT に関して

ヘパリン起因性血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia: HIT) は、ヘパリン投与開始後 5 日から 14 日の間に血小板減少症として発症し、33~50%に動静脈の血栓塞栓症を伴い、死亡率は 10~20%になるという重篤な疾患である[16]。本症は、主にヘパリン-血小板第 4 因子複合体に対する自己抗体 (HIT 抗体) 出現による免疫学的機序により発症する。つまり HIT 抗体が、血小板ならびに血管内皮細胞を活性化することで、血栓塞栓症を誘

発するものと推定されている。未分画ヘパリンを血栓予防に用いた場合、整形外科手術後に約 15%に HIT 抗体が出現することが欧米で報告されているが、静脈血栓症との関連は明らかにされていない。また低分子ヘパリン、fondaparinux 使用症例においても未分画ヘパリンに比べ低率であるが、HIT 抗体を誘導し、場合によっては HIT を発症することが知られている [17]。HIT 抗体の出現率に関する海外データは存在するが、本邦においては、きわめて少なく、整形外科領域では皆無である。また HIT 抗体と、VTE 発生との関連に関しては、整形外科領域では、海外でもデータはなく、本研究で、世界に先がけて提示する必要がある。

本研究では、人工関節置換術後の VTE 予防の現状（予防の有無、予防法の種類）を多施設で明らかにして、これら予防法による VTE の予防効果を多施設で検証する。その結果をふまえて本邦における VTE 発生、その予防に関するエビデンスを明らかにし、わが国独自の人工関節術後の VTE 予防ガイドライン作成に寄与することができる。それと並行して、VTE 予防法による HIT 抗体の出現率を検討するとともに、HIT 抗体の有無が VTE にくめられた術後のアウトカムに影響するか検討する。

3. 研究仮説

仮説 1. VTE 予防の有無で、下肢人工関節置換術後の VTE の発生率が異なる。

仮説 2. VTE 予防法の種類によって下肢人工関節置換術後の VTE の発生率が異なる。

仮説 3. VTE 予防に用いた抗血栓療法の種類によって、HIT 抗体の出現率が異なる。

仮説 4. HIT 抗体の有無が下肢人工関節置換術後の VTE の発生に影響を与える。

アウトカム

主要アウトカム

- ・ day 10（術後 10 日目）の無症候性 DVT
- ・ 術後から day 25±4（術後 day 25±4 日目）までの、症候性 VTE

副次アウトカム

- ・ 術後～day 25±4 までの出血イベント
（予定外の 2 単位以上の赤血球製剤輸血、再手術を要した出血イベント）
- ・ 術後～day 25±4 までの生死

【説明因子】

- ・ VTE の予防の有無
- ・ VTE 予防法の種類
 - 薬物療法（未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ワーファリン、アスピリン、
fondaparinux etc）
 - 非薬物療法（弾性ストッキング、IPC etc.）

【調節因子】

- ・ 患者背景（年齢、性、BMI、基礎疾患、血栓症のリスクファクターの有無、血栓症の既往、etc）
- ・ 手術要因（部位、術式、駆血帯使用の有無、麻酔の種類、出血量 etc）
- ・ 術後 HIT 抗体の出現の有無

PECO と概念モデルを概念的に 1 次アウトカム (エンドポイント)、2 次アウトカム (2 次エンドポイント)、説明因子、調節因子に分けて列記	
アウトカム	
day 10 (術後 10±2 日目) の無症候性 DVT day 25±4 (術後 25±4 日目) までの症例性 VTE	
2 次アウトカム	
day 25±4 までの生死 day 25±4 までの出血イベント (局所性、全身性出血)	
説明因子	
術後 VTE 予防の有無 術後 VTE 予防法の種類 薬物療法 (低分子ヘパリン、fandaparinux etc) 非薬物療法 (弾性ストッキング、IPC、etc)	
調節因子	
患者背景 (年齢、性、BMI、基礎疾患、血栓症のリスクファクターの有無、血栓症の既往 etc) 手術要因 (部位、術式、駆血帯使用の有無、麻酔の種類、出血量 etc) HIT 抗体の有無	
<ul style="list-style-type: none"> ・アウトカムと説明因子を、「アウトカム変数」「説明変数」という測定および定量が可能な形に定義 ・それらの変数を実際にどのような方法を用いて、いつ、だれが測定するのか記載 	
アウトカム変数	説明変数
【定義】 day 10 の無症候性 DVT は、全例 day 10 に下肢超音波検査を行いその有無を診断する。出血イベントは、局所性出血 (手術部位)、全身性出血 (予定外の 2 単位以上の赤血球製剤の輸血を要した出血、頭蓋内出血) を指す。	【定義】 VTE 予防の薬物療法は、(未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ワーファリン、アスピリン、fandaparinux、その他) の中から選択する。VTE 予防の非薬物療法は、(弾性ストッキング、IPC、その他) の中から選択する。
【測定のリソース】 入院診療録	【測定のリソース】 入院診療録
【データの入力方法】 主治医が入院診療録から調べる D-dimer、HIT 抗体は術前、day 10 に血漿を用い測定する (外注検査)。	【データの入力方法】 主治医が入院診療録から調べる。

4. 研究デザイン

前向きコホート研究 介入なし（観察研究）

5. 研究セッティング

参加 NHO 施設の整形外科診療科からなる多施設共同研究

6. 対象患者（選択基準、除外基準）

適格基準

1. 2008年4月～2009年3月までに NHO 施設整形外科で下肢人工関節置換術予定症例で 20 才以上の患者
2. 文書による同意が得られた患者

除外基準

1. 凝固異常を伴う血液疾患（Protein C、S、AT - III 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群、血友病など）を有する患者
2. 出血性病変（消化性潰瘍、頭蓋内の出血などの重要臓器の出血性病変）を有する患者
3. 心不全（NYHA 分類クラスⅢ又はクラスⅣ）を有する患者
4. 腎機能障害（クリアチンクリアランスが 30ml/min 未満）
肝機能障害（AST 施設基準上限 5 倍を超える、または ALT 上限の 3 倍超かつ総ビリルビンが上限の 2 倍超）
5. 両側同時人工関節置換術予定患者
6. 過去 3 ヶ月以内に人工関節置換術が施行された患者、再置換術患者
7. 主治医が本研究参加に不適切と認める患者
8. 人工栄養（経管栄養、中心静脈栄養）を施行している患者
9. 自立歩行不能な患者

エンドポイント

<主要アウトカム>

- ・ Day 10 の超音波検査によって確認された DVT（無症候性）
- ・ Day 25 までに発生した症候性 DVT、PE

<副次アウトカム>

- ・ Day 25 までに発生した重大な出血事象
（局所において予定外の 2 単位以上の赤血球製剤輸血、再手術を要した出血事象。予定

外の2単位以上の赤血球製剤輸血を要する全身性出血、頭蓋内出血)

- ・ Day 25 までの症候性血栓塞栓症 (DVT、PE を含めた血栓塞栓症)、生死
- ・ Day 10 の D-dimer 値、血小板数

調節因子 抗ヘパリン-PF4(HIT)抗体

術前、day 10 に患者血漿を用い、ELISA 法で測定し (保険適応外、外注で一括測定)、HIT 抗体の有無、HIT 抗体陽転化の有無を検討する。

(DVT 又は PE が疑われた場合とその対処) 参考資料 1 参照

- 下肢 DVT の徴候が認められた場合：適時、主治医の判断で、下肢の超音波検査又は血管画像検査を実施しその有無を診断する。
- PE の徴候が認められた場合：適時、主治医の判断で、胸部造影 CT、換気血流シンチ、肺血管造影を実施しその有無を診断する。
- DVT あるいは PE の診断が確定した場合、急性 VTE に対する標準的治療を実施する。

7. 評価項目・観察・検査とスケジュール

7-1 登録手順

適格症例のスクリーニングは、人工関節置換術予定症例から行う。登録は、原則として術前の手術説明時に、本研究参加の同意取得を行い、その時点で行う。

7-2 登録時観察項目 (術前説明時、同意取得時点)

登録時観察項目

① 患者特性

1. Study ID : ウェブ画面登録時に自動設定
2. 患者識別番号 : 任意の1桁 (初期値あり) - 任意の6桁
Study ID と患者識別番号の符号表は、各施設で保管される。
3. 性別 : 女性・男性
4. 年令 : 生年月日で入力

② 人工関節置換術の原因となった原疾患患者

1. 原疾患名
2. 診断日 (年 月 日)

③ 併存症（既往も含める）の有無

- ・心血管疾患： ①脳血管障害 ②虚血性心疾患 ③高血圧 ④心房細動
⑤心不全 ⑥その他
- ・血栓症の既往
- ・代謝性疾患：①高脂血症 ②糖尿病
- ・呼吸不全：（酸素投与を持続的にうけている）
- ・腎疾患： ①腎機能障害（有 無）
- ・悪性腫瘍： ①診断名 ②診断からの期間（年 月）
- ・抗リン脂質抗体症候群（有 無 不明）
- ・術前 100 日以内のヘパリン投与歴の有無（有 無；有の場合は最終投与日と投与日数）

④ 身体所見： 身長、体重、BMI、血圧

⑤ 登録時臨床検査（手術前-30~-1 日の間に施行）

検血：赤血球数・ヘモグロビン値・血小板数

生化学検査：アルブミン・BUN・クレアチニン・総ビリルビン・AST・ALT・
ALP

凝固関連：D-dimer・HIT 抗体（1 括測定、外注）

⑥ 併用薬剤

- ・抗血小板剤・抗凝固剤の投与の有無（製剤名、投与量）

7-3 追跡時観察項目 (day 10, day 25±4)

追跡時観察項目 (スケジュール表参照)

7-4 スケジュール表

時期	研究期間			
	スクリーニング	Day 1 人工関節置換術	Day 10 術後観察項目	Day 25 研究終了時 観察項目
許容期間	-30~-1 日目		±2 日	±4 日
適格性の確認	○			
同意取得	○			
患者背景確認	○			
既往歴の確認	○			
身体所見(身長、体重、 BMI、血圧)	○			
検血	○		○	
凝固系検査 (D-dimer)	○		○	
生化学検査	○		○	
HIT 抗体	○		○	
下肢超音波検査			○	
VTE の臨床徴候の有無			○	○
出血事象の臨床評価			○	○

下肢超音波検査：参考資料 2 参照