

臨床試験の対象であると明記されている。また、本邦における Stage II の治療成績は5年生存割合が85%に達しており、手術単独群を標準治療として受け入れている施設が多い。そのため、JCOG0205と同様に Stage II は対象外とした。

3) 年齢上限を80歳とした理由

PS が良好で主要臓器機能が保たれている場合は、年齢が75～80歳であっても、75歳以下の患者と比較して大腸癌術後化学療法の忍容性は変わらないことが、海外の複数の retrospective analysis によって示されている⁸⁾⁹⁾。本試験は5-FU系経口抗癌剤単独同士の比較であるため、75歳以上の患者の重篤な有害事象の発生が年齢によって増加することは考えにくく、また今後、高度な高齢化社会を迎える本邦において、prospective study によってその安全性および有効性を検討することは重要であると判断した。

4) 下部直腸癌を除外した理由

下部直腸癌と、本試験の対象である上部直腸癌・結腸癌とは標準治療が異なる。欧米では、下部直腸癌に対して術前/術後に補助化学放射線療法を行うことが一般的であるのに対し¹⁰⁻¹²⁾、本邦では側方骨盤リンパ節郭清を含む手術単独療法が中心で、補助化学放射線療法は一般的ではない³⁾。

また、JCOG 大腸がんグループでは、上部直腸癌と下部直腸癌を別の対象として治療開発を進めており、下部直腸癌を対象として、現在、側方骨盤リンパ節郭清の意義を検討するランダム化比較試験(JCOG0212)を実施中である¹³⁾。また、NSABP(National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)試験でも、本試験と同様に大腸癌取扱い規約での C(盲腸)から Ra(上部直腸)を含めた大腸を結腸癌と定義しており、本試験でも盲腸から上部直腸へ至る部位に発生した大腸癌を対象とすることとした。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 本試験に先行するJCOG0205の位置づけ

JCOG 大腸がんグループでは、本試験に先行して、Stage III 治癒切除大腸癌を対象として、5FU/I-LVを標準治療、経口剤である UFT/LV 錠を試験治療としたランダム化比較試験(JCOG0205)を実施した⁵⁾。試験デザインは非劣性試験であり、Primary endpoint は無病生存期間である。登録患者数は1,101名で、2006年11月に登録が終了し、5年間の追跡期間中である。

2007年11月20日時点での、DFSとOSは、3年で76.9%/93.8%、4年で73.2%/89.3%であり、当初の設定範囲内であった。5-FU/I-LVとUFT/LVの安全性は、いずれの群においても治療関連死亡を認めていないことや、重篤な有害事象の発現の程度を検討した結果から、安全性には問題ないと判断している。

JCOG0205の最終解析は2011年11月を予定しており、本試験の登録中にJCOG0205の結果が明らかになる。JCOG0205の結果によりUFT/LVの非劣性が示されなかった場合には、5-FU/LVが標準治療となるが、後述するように、現状ではカペシタビンが新たな標準治療との位置づけとなる。

一方、JCOG0205の結果によりUFT/LVの非劣性が証明された場合、当初の臨床的仮説からはUFT/LVが新たな標準治療となるが「2.2.3.2各レジメンの薬価」で後述するように、JCOG0205計画当初の見込みとは異なりLV錠の薬価が非常に高価で、カペシタビンの約2倍かかることが問題となる。2016年にLV錠の薬価が下がる予定ではあるが、それまでは同じ5-FU/LVに対する非劣性が示されたカペシタビンとUFT/LVを比べた場合、安価なカペシタビンが標準治療とならざるを得ない。そのため、JCOG0205の結果如何を問わず、カペシタビンが標準治療という位置づけは変わらないこととなる。

JCOG0205の結果によって標準治療が変わらないのであればKornらの提案によるearly release¹⁴⁾を行うべきとの議論もあるが、early release を行ってUFT/LVの非劣性の可能性が示されたとしても、definitiveな結果ではない上、薬価の問題が大きいことから、当面はUFT/LVが標準治療となることは考えづらい。一方でLV錠の薬価が下がる2016年以降には5-FU/LVに対するUFT/LVの位置づけは重要となることから、JCOG0205に対して当初の規定通りのfollow-upを行い、検証的な結果を出すことは重要と考えられる。そのためJCOG0205のearly release は行わずに、規定通り5年間の追跡を行った後の、最終解析後にのみ群間比較結果の公表を行うこととした。

2.2.2. Stage III治癒切除大腸癌に対する術後補助療法の国際的標準治療

欧米において1990年代には5-FU/LVが術後補助療法の標準治療として確立された。5-FU/LV療法には5日間連日投与方法(Mayo regimen)、週一回投与方法(RPMI : Roswell Park Memorial Institute regimen)、急速静注と持続静注を組み合わせた de Gramont 法があるが、INT-0089 試験¹⁵⁾、GERCOR (Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie)からの GERCOR C96.1 試験¹⁶⁾などにより、これら投与方法や治療期間により

DFS や OS の成績はほぼ同等であることが示されている(表 2.2.2.参照)。

表.2.2.2. 海外で行われた主な RCT の成績(抜粋)

試験名	stage	治療群	治療期間	OS(%)	p 値	DFS(%)	p 値
Intergroup -0089 ¹⁵⁾	II & III	A:5-FU + LEV	12M	63 (5 year)	0.09(A vs. B)	56 (5 year)	0.09(A vs. B)
		B:5-FU + LV(Mayo)	6M	66 (5 year)	0.56(B vs. C)	59 (5 year)	0.68(B vs. C)
		C:5-FU + LV(RPMI)	8M	65 (5 year)	0.20(A vs. C)	60 (5 year)	0.18(A vs. C)
		D:5-FU + LV+LEV	6M	67 (5 year)	0.007(A vs. D)	60 (5 year)	0.014(A vs. D)
GERCOR C96.1* ¹⁶⁾	II & III	5-FU + LV(LV5FU2)	24W vs.36W	Rx: HR 1.02 (0.77-1.34)		Rx: HR 1.01(0.81-1.27)	
		5-FU + LV(Mayo)		Duration: HR 1.11 (0.84-1.45)		Duration: HR 0.97(0.77-1.22)	
NSABP C-06 ¹⁷⁾	II & III	5-FU + LV	6M	HR 1.014 (0.825-1.246)		HR 1.004(0.847-1.190)	
		UFT + LV	6M				
X-ACT ¹⁸⁾	III	5-FU + LV Capecitabine	6M 6M	HR 0.84 (0.69-1.01)		HR 0.87 (0.75-1.00)	
MOSAIC ⁶⁾	II & III	5-FU + LV	6M	HR 0.85 (0.72-1.01)	0.057	HR 0.80 (0.68-0.93)	0.003
		5-FU + LV+oxaliplatin	6M				
NSABP C-07 ¹⁹⁾	II & III	5-FU + LV	6M			HR 0.80 (0.69-0.93)	< 0.004
		5-FU + LV + oxaliplatin	6M				

*:2x2 factorial study

Mayo regimen: LV 20 mg/m² IV bolus, days 1-5, 5-FU 425 mg/m² IV bolus days 1-5, repeat every 4 weeks

RPMI: LV 500 mg/m² IV, days 1, 8, 15, 22, 29, and 36, 5-FU 500 mg/m² IV bolus days 1, 8, 15, 22, 29, and 36, repeat every 8 weeks

LV5FU2 (de Gramont): LV 400 mg/m², days 1-2, 5-FU 400 mg/m² IV bolus then 600 mg/m² IV ci, days 1-2, repeat every 2 weeks

(ci: continuous infusion)

その後、Stage IIIを対象に行われたX-ACT (Xeloda® in Adjuvant Colon Cancer Therapy)試験¹⁸⁾では、標準治療である静注 5-FU/LV (Mayo regimen) 療法に対する、経口抗癌剤であるカペシタビンの有用性が検討された。X-ACT 試験は primary endpoint を DFS とした非劣性試験である。結果は、Primary endpoint の DFS において非劣性が示され(HR : 0.87, 95%CI : 0.75-1.00, p < 0.001)、優越性についても marginal な結果が得られた(p = 0.05)。OSにおいても、ハザード比 0.84(95% CI : 0.69-1.01)とカペシタビン群で良好な傾向を認めた。安全性については、Grade 3 以上の手足症候群と高ビリルビン血症の発生頻度がカペシタビン群で 1.7%、2.0%と、5-FU+LV 群の 0.1%、0.6%に比べて高かったが、骨髄抑制や消化器毒性など、その他の有害事象の発生頻度はカペシタビン群の方が少ないという結果であった。この X-ACT 試験の結果によって、欧米においても、従来の標準治療である 5-FU+LV 療法に代わり、カペシタビン療法が新たな標準治療であると位置づけられることになった。事実、現在イギリスで行われている、QUASAR(Quick and Simple and Reliable) グループの術後補助療法に関する QUASAR2 試験でも、カペシタビン療法が標準治療群に設定されている(試験治療群は Capecitabine + Bevacizumab 併用療法)。

一方、転移性大腸癌での標準治療のひとつである 5-FU/LV+オキサリプラチン併用療法も、Stage III に対する術後補助化学療法の標準治療であるとする考え方もある。前述の MOSAIC 試験⁶⁾の結果に加え、NSABP C-07 試験¹⁹⁾でも primary endpoint の DFS において、ハザード比 0.80(95%CI : 0.69 - 0.93, p = 0.0034)とオキサリプラチン併用療法群が、オキサリプラチン非併用群に比べて良好な無病生存期間が得られることが報告されている。しかしながら、MOSAIC 試験の長期追跡の結果では²⁰⁾、6年生存割合の両群の差は Stage II で 0.1%、Stage III で 4.4%と当初の結果より小さな差であった。さらに、同じ MOSAIC 試験において、オキサリプラチン投与に伴い、3年後も何らかの末梢神経障害が 15.5%の患者に観察されており、一定頻度の遷延する末梢神経障害が避けられないことから、特に潜在的に治癒する患者を対象とする術後補助化学療法の標準治療としてオキサリプラチンを導入すべきかどうかは controversial である。

以上より、術後補助化学療法として経口抗癌剤を用いる場合にはカペシタビンが国際標準であるといえる。これは上記 X-ACT 試験の結果に加え、UFT/LV が米国では承認されなかったことと、欧州では UFT/LV が主に転移性大腸癌に対して用いられていることが背景にある。なお、切除不能大腸癌に対しては NO16966 試験においてカペシタビンにオキサリプラチンを加えた XELOX 療法の FOLFOX 療法に対する非劣性が示されているが²¹⁾、術後補助療法にその有用性は示されておらず、術後補助療法としての XELOX 療法の有用性は現在他のランダム化比較試験において検証中である²²⁾。

2.2.3. 本邦における術後補助療法の標準治療

1) カペシタピンを標準治療とする根拠

「2.2.1.本試験に先行するJCOG0205の位置づけ」でも述べたように、本邦では5-FU/LV療法が標準治療のひとつと考えられてきた。ただし、5FU/LV療法は静注であり、より簡便な投与が可能な5-FU系経口抗癌剤の治療開発も試みられてきた。現在本邦で術後補助化学療法として利用可能な経口抗癌剤はUFT、UFT/LV、S-1、カペシタピンが挙げられる。これらの中で、内外を問わず、静注5-FU/LVとの検証的なランダム化比較試験が行われ、有用性が示されているのは前述のX-ACT試験¹⁹⁾において、primary endpointであるDFSについて、5FU/LV療法に対する非劣性が示され、優越性についてもmarginalな結果が得られたカペシタピンのみである。

カペシタピンは経口剤であることから、5-FU/LV療法より投与が簡便であり、後述するように特有の有害反応である手足症候群の頻度が高いというデメリットもあるものの、X-ACTの結果が公表されて以降、本邦でも急速に広まりつつある。大腸癌患者の増加と、外来化学療法のキャパシティの問題から、JCOG0205で標準治療との位置づけであった静注5-FU/LVをすべてのStage III大腸癌患者に用いることは困難となりつつあり、ランダム化比較試験で唯一5-FU/LV療法に対して有用性が示されたカペシタピンが、JCOG大腸がんグループでも事実上のコミュニティスタンダードとして用いられている。

そのため、本邦におけるStage III大腸癌に対する術後補助化学療法の標準治療はカペシタピンであると考えられている。

X-ACT試験における、カペシタピンの投与レジメンは、2,500 mg/m²/日の14日間内服を、3週1コースとして8コース繰り返す方法である。カペシタピンは本邦で広く用いられるようになりつつあるが、安全性や実施可能性について前向きに収集されたデータが少ないため、特に最初の100例程度の登録患者については定期モニタリングレポートで慎重にこれらの情報を検討する必要がある。

一方、他の経口剤については、UFTはNSAS-CC (National Surgical Adjuvant Study of Colorectal Cancer)にて、手術単独とのランダム化比較試験が行われたが、結腸癌に対する有用性は示されなかった²³⁾。また、UFT/LVについてはJCOG0205の結果が出るまでは試験治療の位置づけである。また、後述する薬価の問題があり、仮にJCOG0205でUFT/LVの有用性が示されたとしても、当面は標準治療とはならない見込みである。S-1については、企業主導でUFT/LV対S-1単独のランダム化比較試験ACTS-CC (Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Colorectal Cancer)²⁴⁾が開始されたが、この試験結果が明らかとなるまでにはまだ時間がかかり、当面は試験治療の扱いである。そのためカペシタピン以外の経口剤で、5-FU/LVに代わって標準治療となり得るものは現段階では存在しない。

2) 各レジメンの薬価について

術後6か月間の各レジメンの薬価を比較すると、静注5-FU/LV(ジェネリック使用)、カペシタピン単独、S-1単独はほぼ同額となり、50~60万円程度である。しかし、UFT/LVは100万円を超え、約2倍の薬剤費となる。LV錠の特許は2016年までであり、当面はジェネリックの発売は予定されていない。このため、UFT/LVに関しては、JCOG0205において5-FU/LVに対する有用性が検証されたとしても、当面はコストの面から標準治療とみなすことは困難である。

表 2.2.3. 経口抗癌剤の薬価比較

薬剤名	一回投与量(mg/m ²)	6か月治療期間の薬価 体表面積 1.6 m ² として計算
5FU/アイソボリン(ワイス)	500mg/m ² ,250mg/m ² × 18	42,272 円/回 × 18 = 76.1 万円
5FU/LV(ジェネリック)	500mg/m ² ,250mg/m ² × 18	30,072 円/回 × 18 = 54.1 万円
UFT/LV	300mg/m ² /day,75mg/day × 28days q5w × 5	8,133 円/日 × 28 × 5 = 114 万円
カペシタピン	2,500mg/m ² /day × 14days q3w × 8	4,957 円/日 × 14 × 8 = 55.5 万円
TS-1	80mg/m ² /day 28days q6w × 4	4,078 円/日 × 28 × 4 = 45.7 万円

2.2.4. Stage III治癒切除大腸癌に対する「術後補助療法の標準治療」の開発状況

本邦ではStage IIIの結腸癌を対象にUFT/LVとS-1の比較試験(NCT00660894)²⁴⁾が2008年5月より開始された。登録予定患者数は1,500名であったが、既に登録が終了している。また、カペシタピンの6か月内服と12か月内服のランダム化比較試験(JFMC37-0801)が行われており²⁵⁾、本試験とあわせて本邦で同じ対象に対

し第Ⅲ相試験が複数行われることになり、本試験の登録に影響することが懸念されるが、本試験が開始となった際には、JCOG 大腸がんグループ参加施設では本試験へ優先的に登録するとのコンセンサスが得られている。よって他グループで第Ⅲ相試験が進行中であっても登録に影響はないと考える。

海外における、現在登録中もしくは追跡期間中である術後補助療法の臨床試験は以下のとおりである。

表 2.2.4. 海外の主な術後補助療法の臨床試験

試験名	対象	治療群
N0147 ²⁶⁾	stageⅢ	mFOLFOX6 療法(6 か月) +/- cetuximab
PETACC8 ²⁷⁾	stageⅢ	FOLFOX4 療法(6 か月) +/- cetuximab
FOXTROT-001 ²⁸⁾	T4,high riskT3	FOLFOX 療法(6 か月) +/- panitumumab
DURATION ²⁹⁾	high risk stageⅡ /stageⅢ	FOLFOX4 療法 3 か月 vs. 6 か月
BEV ²⁹⁾	high risk stageⅢ	FOLFOX4 療法(6 か月) +/- bevacizumab
NSABP-C08 ³⁰⁾	stageⅡ /Ⅲ	mFOLFOX6 療法(6 か月) +/- bevacizumab
AVANT ²²⁾	high risk stageⅡ /stageⅢ	FOLFOX4 療法(6 か月) +/- bevacizumab XELOX 療法(6 か月) + bevacizumab

海外では、術後 FOLFOX 療法が術後補助化学療法の標準治療のひとつと考えられており、FOLFOX 療法に bevacizumab や cetuximab といった分子標的薬を上乗せする術後補助化学療法の有用性を検証する臨床試験が数多く行われている。本邦では外科切除成績が海外に比べて優れていること、診療の主体が外科医であること、いずれの分子標的薬も高価であること(例: bevacizumab 5 mg/kg, q2wk で 12 回投与した場合の薬価は体重 60kg で約 180 万円)などを考慮すると、現時点で分子標的薬を術後補助療法として検討する必要性は極めて低いと考える。

なお、2009 年の ASCO にて NSABP-C08 の結果が発表され(abstract #LBA4)、mFOLFOX6 に対する bevacizumab の上乗せ効果は示されなかった³⁰⁾。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 薬剤

1) カペシタピン

カペシタピンは消化管より未変化体のまま吸収され、肝臓でカルボキシルエステラーゼにより 5'-DFCR (5'-deoxy-5-fluorocytidine)に代謝される。次に主として肝臓や腫瘍組織に存在するシチジンデアミナーゼにより 5'-DFUR (5'-deoxy-5-fluorouridine)に変換される。さらに、腫瘍組織に高レベルで存在するチミジンホスホリラーゼにより活性体である 5-FU に変換され抗腫瘍効果を発揮する³¹⁾。5-FU は FdUMP (5-fluoro-2'-deoxyuridine 5'-monophosphate)に代謝され、チミジル酸合成酵素および 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸と不活性複合体を形成する。その結果チミジル酸合成を抑制することにより、DNA 合成を阻害する。また、5-FU は FUTP (fluorouridine triphosphate)に代謝され、UTP (uridine triphosphate)の代わりに RNA に取り込まれて F-RNA を生成し、リボソーム RNA およびメッセンジャーRNA の機能を障害すると考えられている³²⁾。

カペシタピンに特徴的な薬物有害反応として「手足症候群」がある。手足症候群とは、手足や指先、足底などの四肢末端部に、しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ感・チクチク感、発赤、色素沈着、腫脹等があらわれ、症状が重くなると、湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛みがあらわれ、歩行障害、ものがつかめないなど日常生活に支障をきたすようになる。カペシタピンの休薬や減量により多くの場合は重症化せずに軽快するが、先述の X-ACT でも grade3 の「手足皮膚反応」が 17%にみられており(7.2.1.参照)、治療中の患者の QOL を損なう要因として、手足症候群はカペシタピンの最大の短所といえる。

2) S-1

S-1 は FT、CDHP および Oxo の三成分を含有する製剤であり、経口投与後の抗腫瘍効果は体内で FT から徐々に変換される 5-FU に基づいている。

CDHP は主として肝に多く分布する 5-FU 異化代謝酵素の DPD を選択的に拮抗阻害することによって、FT より派生する 5-FU 濃度を上昇させる。この生体内 5-FU 濃度の上昇に伴って、腫瘍内では 5-FU のリン酸化代謝物である 5-フルオロヌクレオチドが高濃度に持続し、抗腫瘍効果が増強する。また、Oxo は経口投与により主として消化管組織に分布して orotate phosphoribosyltransferase を選択的に拮抗阻害し、

5-FU から 5-フルオロヌクレオチドへの生成を選択的に抑制する。その結果 TS-1 投与により 5-FU の強い抗腫瘍効果を損なうことなく消化器毒性が軽減されると考えられている³³⁾。

5-FU の作用機序は主として活性代謝物である FdUMP が dUMP と拮抗し、thymidylate synthase 及び還元葉酸と ternary complex を形成することによる DNA 合成阻害による。また、FUTP に変換されて RNA 機能を障害するともいわれている³²⁾。

S-1 は結腸・直腸癌として適応承認は受けているものの、添付文書の(効能・効果に関連する使用上の注意)には、「結腸・直腸癌の場合、術後補助化学療法として、本剤の有効性及び安全性は確立していない」と記載されていることから、都道府県によっては保険査定を受ける可能性がある。しかし、施設の損失が発生した場合も JCOG 研究組織として補填する仕組みを持たないため、その場合は参加施設(医療機関)の損失となる。実際に施設の損失が発生した場合には試験の継続参加の可否を施設研究責任者と研究代表者/研究事務局間で慎重に協議する。各施設の研究責任者はそのことも含めて施設 IRB および医療機関の長の承認を得ること。

2.3.2. 試験治療としてS-1を選択する理由

本邦で行われた切除不能大腸癌に対する S-1 単剤療法の第 II 相試験の結果を、カペシタビンの第 II 相試験の結果とともに図 2.3.2 に示す³⁴⁻³⁶⁾。これらの第 II 相試験の結果からは、S-1 単剤療法はカペシタビン療法に匹敵する奏効割合、奏効期間中央値を示している。S-1 療法の生存期間中央値はカペシタビン療法に比べて短い、奏効期間中央値が変わらないことから、後治療の違いによる影響が大きいと考えられる。一方、Grade 3 以上の有害事象の頻度では、ほとんどの項目で両治療に大きな差は認められないが、S-1 療法にはカペシタビン療法で 13%も認められている手足症候群が観察されていないという特徴がある。これらの結果から、大腸癌に対する S-1 療法は、カペシタビンと同等の有効性および安全性が見込まれ、さらにカペシタビンに特徴的な手足症候群などの毒性が軽微であることが期待される。多くの患者が社会復帰することが想定される術後補助療法においては、日常生活に多大な影響を及ぼす手足症候群の頻度が少ないことが、安全性の面で大きなメリットとなる。

図 2.3.2 切除不能大腸癌に対する本邦第 II 相臨床試験の結果

	S-1 大津ら 2000 年 ³⁴⁾	S-1 白尾ら 2004 年 ³⁵⁾	カペシタビン 兵頭ら 2006 年 ³⁶⁾
奏効割合(95%CI)	35.5% (24.7 - 47.9)	39.5% (24.0 - 56.6)	35% (23 - 48)
奏効期間中央値	5.7 か月	7.7 か月	5.5 か月(TTP※)
生存期間中央値(95%CI)	12.4 か月	11.8 か月 (10.0-16.1)	20.2 か月 (16.6-27.8)
有害事象 Grade 3 以上(%)			
Leukocytopenia	4.8	0	1.7
Neutropenia	12.9	5.3	8.3
Anemia	6.5	7.9	-
Thrombocytopenia	8.1	0	-
Stomatitis	0	0	-
Diarrhea	1.6	2.6	1.6
Anorexia	4.8	0	-
Nausea/vomiting	1.6	0	0
Skin rash	0	0	-
Pigmentation	0	0	0
Malaise	1.6	0	-
Hand-foot syndrome	-	0	13
Bilirubin	-	7.9	12

「-」は記載のないデータ。 ※無増悪期間

S-1 は近年胃癌領域でその有用性が示されている。JCOG 消化器がん内科グループの第 III 相試験 (JCOG9912) では、切除不能・再発胃癌に対して、S-1 の 5-FU に対する非劣性が証明された^{37, 38)}。5-FU 持続静注は入院治療が必要であるが、S-1 は経口剤のため入院が不要であり、患者の利便性の観点から優れた薬剤である。また、Stage II (ただし、T1 を除く)、III の胃癌を対象に行った、S-1 による術後補助化学療法と手術単独を比べるランダム化比較試験(ACTS-GC)において、S-1 を 1 年間で内服した群の 3 年生存割合は S-1 :

81.1%と手術単独:71.1%に比べ生存期間の延長が認められた(ハザード比 = 0.66)³⁹⁾。ACTS-GC では、S-1 内服群は毒性も低く、内服コンプライアンスを保ちながら安全に施行できたと報告されている。このように、胃癌に対する術後補助療法の臨床試験である ACTS-GC で、S-1 の有用性が検証されたことから、胃癌と同様に 5FU 系の薬剤が有効で標準治療になっている大腸癌においても同様の治療効果が期待される。従って、大腸癌の術後補助療法において、標準治療であるカペシタビンと同等の効果が見込まれ、また毒性の面ではカペシタビンより軽微であることが予想される S-1 療法を試験治療とすることにした。

投与スケジュールは、80 mg/m²/day を 4 週内服、2 週休薬とし、4 コース繰り返す。投与期間はカペシタビン群と同様に全投与期間 24 週間(6 か月)を採用する。これは、後述する理由により ACTS-GC の投与期間である 12 か月を半分にしたものである。

これまで欧米のランダム化比較試験において、大腸癌の術後補助療法の投与期間に関して検討が行われたが、いずれの試験においても 5-FU/LV(+LEV) の 6-8 か月投与に対する 12 か月投与の優越性は示されなかった。Intergroup-0089 試験では¹⁵⁾、5-FU/LEV の 12 か月投与を対照として、5-FU/LV の 6-8 か月投与(Mayo 法を 27 週、または RPMI 法を 32 週)および 5-FU/LV + LEV の 6 か月投与の比較検討がなされ、無再発生存期間および全生存期間に統計学的な有意差は認められず、毒性、コスト、患者の利便性の観点から、5-FU + LEV の 12 か月よりも 5-FU/LV の 6~8 か月投与の方が好ましいと結論された。一方、NCCTG (North Central Cancer Treatment Group)と NCIC (National Cancer Institute of Canada)は、再発高リスク結腸癌の術後補助化学療法として投与期間を評価するランダム化比較試験を報告した(NCCTG 89-46-51)⁴⁰⁾。2×2 要因デザインで 5-FU+LEV もしくは 5-FU + LV/LEV の 6 か月投与と 12 か月投与を比較した結果、いずれのレジメン及び投与期間も無再発生存および全生存期間に統計学的な有意差は認められなかった。以上から、間接的ではあるが、6~8 か月投与に比べて 12 か月投与の優越性は示されず、毒性、コスト、患者の利便性を考慮し、6 か月投与が標準とみなされるようになった。

また、海外で進行中の臨床試験においても多くの試験で 6 か月が選択されている(表 2.2.4.)^{22, 26-30)}。一方、本邦で実施された胃癌術後補助療法 RCT である ACTS-GC では S-1 内服期間は 12 か月と設定されていたが、6 か月時点での内服コンプライアンスが 78%であったのに対して、12 か月時点では 66%にまで低下していた。このように、経口抗がん剤では内服期間が長くなるに従って、内服コンプライアンス(減量や休薬など)が低下するため必ずしも長期投与が正当化されるわけではない。さらに大腸癌治療ガイドラインでも、術後補助化学療法の治療期間は 6 か月投与が標準的である、とされている。よって、本試験ではカペシタビン、S-1 両群ともに治療期間は 6 か月とした。

なお、胃癌に対する術後補助療法では、胃切除の影響により術直後から重篤な有害事象を来し、S-1 内服継続困難な患者の例が報告された。大腸癌術後の患者では、このような消化管切除による影響は少ないと判断されるが、本試験においても試験開始より一定期間はモニタリングレポートなどで安全性を慎重に検討する必要がある。

2.3.3. 後治療

肝転移および肺転移は切除可能であれば 5 年生存割合は 20~45%程度と報告されている⁴¹⁻⁴³⁾。切除後の再々発においても切除可能であれば手術が検討される。一方、切除不能例では、5-FU、CPT-11、オキサリプラチン、bevacizumab および cetuximab の 5 剤のうち 2 剤から 4 剤を組み合わせ用いた全身化学療法が行われている。

再発した場合の後治療は規定しない。

有害反応などでプロトコール治療を中止した場合、レジメンを変更して補助化学療法を継続することは許容する。その際のレジメンとしては、カペシタビン群では、カペシタビンを用いることができない場合の標準治療と位置づけられる 5-FU/LV 療法が推奨され、試験治療であり保険適用とはなっていない S-1 療法を補助化学療法として行うことは許容しない。また、S-1 群でレジメンを変更して補助化学療法を継続する場合には、カペシタビン療法あるいは 5-FU/LV 療法が推奨される。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験のプライマリーエンドポイントは無病生存期間(DFS)とする。Sargent らは⁴⁴⁾、大腸癌術後補助化学療法の 18 のランダム化比較試験の統合解析を行い、大腸癌の術後補助化学療法の臨床試験において、無病生

存期間が全生存期間の surrogate endpoint として妥当であることを示した。この統合解析では 3 年無病生存割合の点推定値が 5 年生存割合の点推定値とほぼ一致することも示されており、primary endpoint を無病生存期間とし、3 年の追跡期間の後に主たる解析を行うことの妥当性を示している。

なお、この統合解析では無病生存期間における二次がんの定義が試験毎に異なることから二次がんをイベントとせず再発・死亡のみをイベントとした無病生存期間(JCOG での無再発生存期間に相当)の surrogacy を示している。この統合解析の結果のみをみれば JCOG の標準定義における無再発生存期間を全生存期間の surrogate endpoint として用いるべきであるが、多くの大腸癌の術後補助化学療法臨床試験では二次がんもイベントに含めた無病生存期間が用いられている。本試験では JCOG0205 や米国 NSABP の定義と同じく、あらゆる二次がんをイベントに含んだ無病生存期間を primary endpoint として採用するが、これは主な転移形式のひとつである肺転移において、肺原発の二次がんであるか肺転移であるかの区別がつきにくいことが主な理由である。なお、無病生存期間の定義の中には大腸の多発癌のみをイベントにする定義もあるが(Mosaic 試験等)、この定義では肺原発と肺転移の区別がつきにくいという問題は解決されない。Sargent らの統合解析で二次がんをイベントから除いた理由も試験毎に定義が異なることが理由であるため、本試験では JCOG の標準的な定義に従った、あらゆる二次がん(ただし Carcinoma in situ や粘膜内癌は除く)をイベントに含めた無病生存期間を primary endpoint として設定した。ただし、無再発生存期間も secondary endpoints のひとつとして算出する。

他の secondary endpoints としては、JCOG0205 と同様に、真のエンドポイントである全生存期間と、安全性の指標である有害事象発生割合を設定した。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

S-1 療法はカペシタビン療法に比べ、有効性では同等であることが見込まれ、安全性では手足症候群を中心とした有害事象の頻度が低くなることを見込まれる。そのため、S-1 療法群の無病生存期間が、カペシタビン療法群のそれよりも許容範囲を超えて下回らないことを検証できれば、S-1 がカペシタビンに代わる新たな標準治療であると判断する。すなわち、本試験はカペシタビンに対する S-1 の非劣性を検証するランダム化比較試験である。

このことから、カペシタビン群の 3 年無病生存割合を 75%と仮定し、これに対して S-1 群での 3 年無病生存割合が 5%以上劣っていれば、手足症候群の発生割合が低いというメリットがあったとしても、S-1 療法を新たな標準治療とみなさない。Primary endpoint である無病生存期間において S-1 の非劣性が証明され、かつ安全性の secondary endpoint である有害事象発生割合のうち Grade 2 以上の手足症候群の発生割合において、S-1 の方がカペシタビンよりも毒性が軽いことが明らかである場合、S-1 療法を新たな標準治療と判断する。

試験全体の有意水準は片側 5%、登録期間を 3 年、追跡期間を 3 年として、上記パラメータを用いて後述する考察(「12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)に基づいて予定登録数を計算し、1 群あたり 775 名、両群計 1,550 名を予定登録数とした。

なお、全生存期間に関しては、以前は多くの試験において 5 年生存割合で比較されていたが、近年、再発後の治療の有効性が増し、とくに切除不能再発大腸癌の生存期間中央値は 12-14 か月から 2 年を超えるほどとなったために、結腸癌の術後補助化学療法においては、より長期間の経過観察が必要であるとのコンセンサスが得られつつある。代表的な MOSAIC 試験でも 6 年生存割合が示されている²⁰。そこで本試験でも primary endpoint の解析は追跡 3 年時点で行うものの、最終的な追跡期間は登録後 6 年とした。

2.4.3. 患者登録見込み

本試験と同じ対象に対する術後補助化学療法の第 III 相試験である JCOG0205 では、登録患者数は 1,101 名で患者登録期間は 3 年 9 か月であり、登録開始後 2 年目からは約 25~30 名/月の登録ペースであった。本試験は経口剤どうしのランダム化比較試験であることから、静注療法と経口剤のランダム化比較試験であった JCOG0205 よりも同意取得割合の向上が期待される。従って、年間 500 名の患者登録を想定し、3 年間で 1,550 名の登録は可能であると考えられる。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録患者の背景、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) 主占居部位

JCOG0205 以前に参加施設に対して実施したアンケート調査では、5 年無病生存割合、5 年生存割合は、

結腸癌では約 60%、70%、直腸癌では、約 55%、60%と、結腸癌と直腸癌では予後が異なるため、主占居部位を割付調整因子に設定した。

3) リンパ節転移個数

TNM 分類⁴⁵⁾および大腸癌取扱い規約(第 7 版)において²⁾、リンパ節転移個数により N 分類がされているように、N1(リンパ節転移個数 1-3 個)に比べ、N2(リンパ節転移個数 4 個以上)の予後は不良である。そのため、リンパ節転移個数を割付調整因子に設定した。

4) 術式

JCOG 大腸がんグループでは cStage II/III を対象に、術式のランダム化比較試験(JCOG-PC903: conventional technique vs. No-touch isolation technique(NTIT))を予定しており、同試験に登録され、術後 pStage III と診断された患者は、本試験(JCOG0910)にも登録可能である。これら術式(conventional technique と NTIT)が予後に影響を与える可能性もあることから、術式を割付調整因子に設定した。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で用いられる薬剤のうち、S1 の術後補助化学療法での使用については注意事項が付されているが、両薬剤とも、効能・効果としては本試験の対象である結腸癌に対して適応が承認され保険適用されているものである。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。

2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験では、有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「患者選択規準」、「治療変更規準」、「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」⁴⁶⁾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採られている。

2.6. 本試験の意義

カペシタビン療法は、本邦における大腸癌術後補助化学療法の標準治療であり、海外においても標準治療のひとつとみなされている(2.2.2、2.2.3 参照)。S-1 はカペシタビン使用の際に問題となる手足症候群の発生頻度が少ないために、本試験の結果により S-1 療法の有用性が証明されれば、患者にとってより毒性が少なく、かつ、経口剤という利便性を兼ね備えた治療を、標準治療として受けることが可能となる。さらに S-1 の薬価は他の治療法に比べ安価であることから(表 2.2.3 参照)、患者にとっては経済的なメリットもあるといえる。

一方、本試験の結果により、S-1 の非劣性が示されなかった場合でも、カペシタビンが標準治療であることが改めて示され、標準治療に劣っていないことの検証がなされないままに日常診療で広まりつつある S-1 術後補助化学療法に対して歯止めをかけることができる。

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、臨床的意義が高い試験となることが期待される。

2.7. 附随研究

現時点では附随研究の予定はない。

3. 本試験で用いる規準・定義

本試験では、「大腸癌取扱い規約第7版」(以下 大腸癌取扱い規約)²⁾を使用する。

3.1. 解剖学的事項

腫瘍の解剖学的部位は大腸癌取扱い規約の分類に従う。

大腸とは、盲腸・結腸・直腸S状部および直腸から構成されているが、取扱い規約では虫垂、肛門管も含める。

3.1.1. 大腸の区分

大腸を次のごとく8領域に分ける。

- 1) 盲腸(C)

回盲弁の上唇より尾側の嚢状部で、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、腸骨稜に対応する岬角の高さまでとする。
- 6) 直腸S状部(RS)

岬角の高さより第2仙椎下縁の高さまで。
- 7) 直腸(R)
 - ① 上部直腸(Ra)

第2仙椎下縁の高さより腹膜反転部まで
 - ② 下部直腸(Rb)

腹膜反転部より恥骨直腸筋附着部上縁まで
- 8) 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。

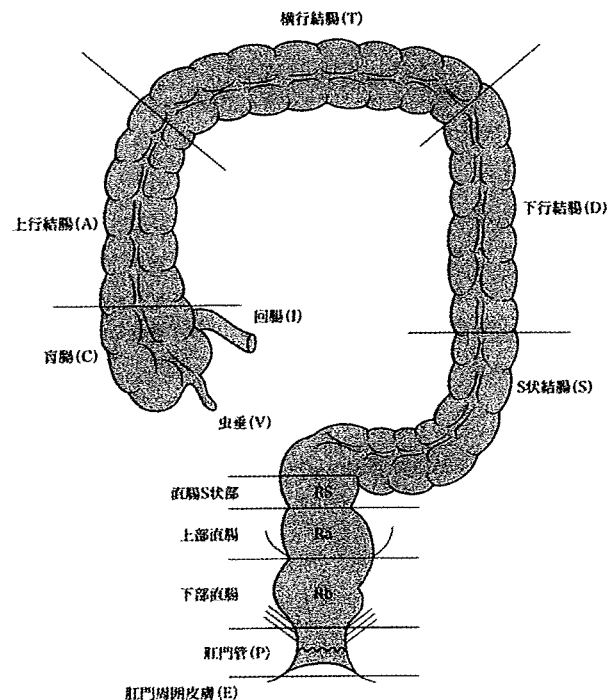


図 3.1.1. 大腸の区分

3.2. 病期分類規準

3.2.1. 病期分類

大腸癌取扱い規約第7版の病期分類を示す。

病期(stage)分類は次に示す各項目に該当する進行度を求め、そのうちもっとも高いものをもって癌の stage とする。

表 3.2.1. 病期分類

	H0,M0,P0			H1,H2,H3,M1,P1,P2,P3
	N0	N1	N2,N3	M1(リンパ節)
M	0			
SM MP	I	Ⅲa	Ⅲb	IV
SS,A SE SI,AI	II			

※ 本試験の対象は網掛け部分

3.2.2. 大腸癌取扱い規約(組織学的病期分類)

腫瘍の壁深達度

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、これを越えていない

1. 漿膜を有する部位

SS : 癌が固有筋層を越えて浸潤しているが、漿膜表面に露出していない

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

A : 癌が固有筋層を越えて浸潤している

AI : 癌が直接他臓器に浸潤している

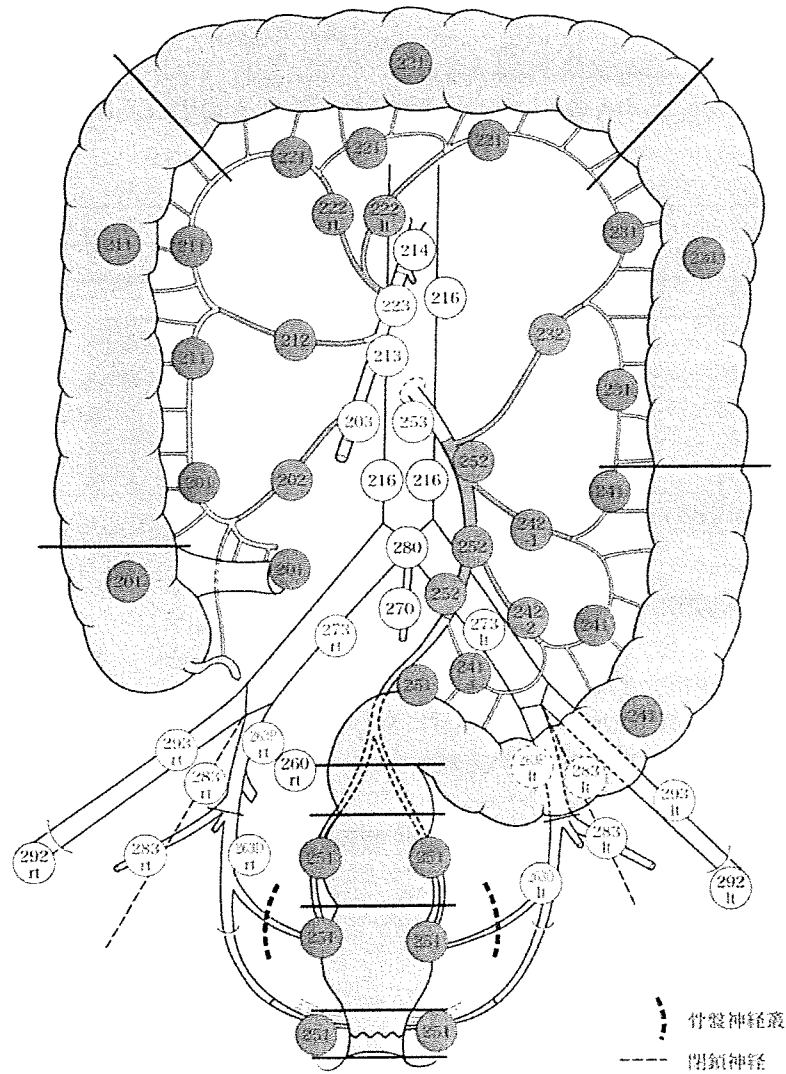
リンパ節転移

N0 : リンパ節転移を認めない。

N1 : 腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が3個以下

N2 : 腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が4個以上

N3 : 主リンパ節または側方リンパ節に転移を認める



- ① 腸管傍リンパ節(赤) : 201, 211, 221, 231, 241, 241-t, 251
- ② 中間リンパ節(青) : 202, 212, 222rt, 222lt, 232, 242-1, 242-2, 252
- ③ 主リンパ節(側方リンパ節)(黄) : 203, 213, 223, 253, 263Pr, 263Plt, 263Dr, 263Dlt, 273rt, 273lt, 283rt, 283lt, 293rt, 293lt

図 3.2.1(右図) 大腸のリンパ節分類

肝転移

- H0 : 肝転移を認めない
- H1 : 肝転移巣 4 個以下かつ最大径が 5 cm 以下
- H2 : H1、H3 以外
- H3 : 肝転移巣 5 個以上かつ最大径 5 cm を超える

腹膜播種性転移

- P0 : 腹膜転移を認めない
- P1 : 近接腹膜にのみ播種性転移を認める
- P2 : 遠隔腹膜に少数の播種性転移を認める(卵巣にのみ転移が存在する場合には P2 とする)
- P3 : 遠隔腹膜に多数の播種性転移を認める

肝以外の遠隔他臓器転移

- M0 : 遠隔転移を認めない
- M1 : 遠隔転移を認める

3.2.3. 手術の根治度の判定

リンパ節郭清の程度

- D0 : 腸管傍リンパ節の郭清が不完全である
- D1 : 腸管傍リンパ節が郭清された
- D2 : 腸管傍リンパ節および中間リンパ節が郭清された
- D3 : 領域リンパ節が郭清された

切除断端における癌浸潤

- ・ 近位(口側)切離端
 - PM0 : 口側切離端に癌浸潤を認めない
 - PM1 : 口側切離端に癌浸潤を認める
- ・ 遠位(肛門側)切離端
 - DM0 : 肛門側切離端に癌浸潤を認めない
 - DM1 : 肛門側切離端に癌浸潤を認める
- ・ 外科剥離面
 - RM0 : 外科剥離面に癌浸潤を認めない
 - RM1 : 外科剥離面に癌浸潤を認める

手術治療後の癌遺残

- R0 : 癌の遺残がない
- R1 : 癌はとりきれたが、切除標本の切離端または外科剥離面に癌が露出している
- R2 : 明らかな癌の遺残がある

根治度

- 根治度 A(Cur A): Stage 0、Stage I、Stage II、Stage III で R0 の場合
- 根治度 B(Cur B): Stage 0～III で R1 または Stage IV で R0 の場合
- 根治度 C(Cur C): R2 の場合

3.3. 病理組織学的分類

※ 本試験の対象は網掛け部分

- 1 良性上皮性腫瘍
- 2 悪性上皮性腫瘍
 - 2.1 腺癌 adenocarcinoma
 - 2.1.1 乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)
 - 2.1.2 管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)
 - 2.1.2.1 高分化型 Well differentiated type (tub1)
 - 2.1.2.2 中分化型 Moderately differentiated type (tub2)
 - 2.1.3 低分化型腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma
 - 2.1.3.1 充実型 Solid type (por1)
 - 2.1.3.2 非充実型 Non-solid type (por2)
 - 2.1.4 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)
 - 2.1.5 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)
 - 2.2 内分泌細胞癌 Endocrine cell carcinoma (ecc)
 - 2.3 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma (asc)
 - 2.4 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma (scc)
 - 2.5 その他の癌 Miscellaneous carcinoma
- 3 カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumor
- 4 非上皮性腫瘍
- 5 リンパ腫
- 6 分類不能の腫瘍
- 7 転移性腫瘍
- 8 腫瘍様病変

4. 患者選択規準

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患者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) 手術標本の病理組織学的診断により大腸腺癌と診断されている。
- 2) 手術および切除標本の総合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)と診断されている(虫垂癌、下部直腸癌(Rb)、肛門管癌(P)は除く)。ただし、腫瘍下縁が下部直腸(Rb)に及ぶ場合は除く。
- 3) 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ている。
- 4) 手術終了時点で R0 切除と判断される
- 5) 大腸癌取扱い規約(第7版)にて総合所見における病期が Stage III である
 ※ 原発巣の深達度の病理組織学的所見が判明していなくても、病理組織学的にリンパ節転移陽性と診断され、かつ、手術所見で腹膜播種や肝転移、遠隔転移がないと診断されている場合は登録可能。
 ※ 腹膜播種や肝転移、遠隔転移の可能性があり、それらの切除検体を病理組織診断へ提出している場合や、切除断端や剥離面に遺残が疑われる場合には病理組織学的診断の結果を待ってから登録しなければならない。
- 6) 組織学的壁深達度が pMP 以深の同時性大腸多発癌がない。組織学的壁深達度が pSM 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。
- 7) 登録日の年齢が 20 歳以上 80 歳以下である。
- 8) PS(ECOG): 0、1 のいずれかである。(登録時の PS は必ずカルテに記載すること)
- 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。
- 11) 術後 8 週以内である(手術日の 8 週後の同じ曜日まで登録可能)。
- 12) 登録日前 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)が以下のすべてを満たす。
 - i) 白血球数 $\geq 3,000 /\text{mm}^3$
 - ii) 血小板数 $\geq 75,000 /\text{mm}^3$
 - iii) AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - iv) ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - v) クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- 13) 本試験参加について、本人から文書による同意が得られている。

4.2. 除外規準

- 1) 登録時に 38°C 以上の発熱を有する。
- 2) 全身の治療を要する感染症を有する。
- 3) 活動性の重複がんを有する(同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。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)や粘膜内癌相当の病変(例: I 期子宮頸がんで円錐切除術を施行され断端陰性、脈管浸襲陰性の場合。大腸表在癌で内視鏡切除で深達度が pSM まで、かつ、追加外科切除が不要な場合。)は活動性の重複がんに含まない)。
- 4) 重篤な術後合併症がある(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患者)。
- 5) フェニトイン(アレビアチン[®]、ヒダントール[®]、フェニトイン N[®])またはワルファリンカリウム(アレファリン[®]、サモファロン[®]、ワーファリン[®])を常用している。
- 6) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性
- 7) 精神病または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と判断される。
- 8) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 9) コントロール不良の糖尿病を合併している。
- 10) コントロール不良の高血圧症の合併がある。
- 11) 重篤な心疾患、心不全、6 か月以内の心筋梗塞、6 か月以内の狭心症発作のいずれかの既往がある。

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。

JCOG Web Entry System による登録(登録適格性確認票の送付は不要)も可能である。

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、年末年始は受け付けない)

URL: <https://securejcojg.jp/dc/> (Web 登録は 24 時間登録可能)

患者選択規準に関する問い合わせ先

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(内線2236)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: yshimada@ncc.go.jp, thamaguc@ncc.go.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

1) 電話登録・FAX 登録・Web 登録共通事項

- 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 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。
- ③ 誤登録・重複登録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。
- ④ 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、あ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(Dubois 式: 体表面積(m²) = 体重(kg)^{0.425} × 身長(cm)^{0.725} × 71.84 ÷ 10,000)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に相違が生じるが、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。

2) 電話登録・FAX 登録の場合

- ① 電話登録の場合、登録後 2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターへ送付する(郵送、FAX、手渡しいずれか)。
- ② 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。
- ③ 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、登録完了とする。
- ④ 登録完了後に「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に送付されるので保管すること。

3) Web 登録の場合(Web 登録には、JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要)

- ① Web 登録は、5.1.の「患者登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。
- ② Web 登録の場合、登録適格性確認票をデータセンターに送付する必要はない。
- ③ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ④ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑤ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF とともにデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

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付けられる。

ランダム割り付けに際しては、①占居部位(結腸癌[C、A、T、D、S] vs. 直腸癌[RS、Ra])、②リンパ節転移(病理組織学的転移陽性リンパ節が 3 個以下/4 個以上)、③術式(conventional technique vs. non-touch isolation technique)、④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。

なお、腹腔鏡下手術の場合など、術式が conventional technique か non-touch isolation technique か、判別が困難な状況が想定されるが、中枢血管の処理を先行させた場合は後者、そうでない場合には前者を選択することを目安とする。割付調整因子であるため、いずれかより近いと判断される術式を必ず選択すること。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる(「14.1.3.プロトコル逸脱・違反」参照)。有効性を高める意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

6.1. プロトコル治療:A群(カペシタビン療法)

登録後 14 日以内にプロトコル治療を開始する。なんらかの理由で開始が 15 日以降にな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。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。登録後、治療開始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プロトコル治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

「6.1.4.治療変更規準:A群(カペシタビン療法)」はA群第1コース開始時には適用しない。

6.1.1. カペシタビン療法:A群

1) 薬剤名:カペシタビン(ゼローダ[®])

2) 投与量と投与錠数の算出

投与量:2,500 mg/m²/日

登録時の身長、体重より表 6.1.1.に基づき投与量を決定する。

表 6.1.1. カペシタビンの投与量と投与錠数

体表面積(m ²)	1日投与量	1回量	投与数	
			朝	夕
体表面積<1.33	3,000 mg	1,500 mg	300 mg×5錠	300 mg×5錠
1.33≤体表面積<1.57	3,600 mg	1,800 mg	300 mg×6錠	300 mg×6錠
1.57≤体表面積<1.81	4,200 mg	2,100 mg	300 mg×7錠	300 mg×7錠
1.81≤体表面積	4,800 mg	2,400 mg	300 mg×8錠	300 mg×8錠

3) 投与方法

体表面積にあわせた投与量を朝食後と夕食後に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。ただし day 1 の夕から投与を開始した場合には day 15 朝で投与を終了し、その後7日間休薬して day 22 の朝か夕より次コースを開始する。この3週を1コースとして8コース(24週)実施する。以降は転移・再発が確認されるまで無治療で経過観察を行う。

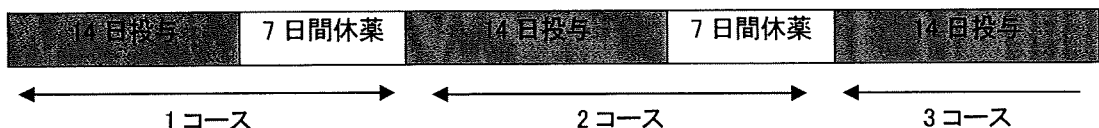


図 6.1.1. カペシタビンの投与方法

- 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、あ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。
- 飲み忘れや、患者の自己判断による休薬があった場合も、day 1 朝から投与を開始した場合は day 14 夕に、day 1 夕から投与を開始した場合は day 15 朝に投与を終了する。
- 投与量の算出には登録時の体重を使用し、体重変動による投与量の補正は行わない。

6.1.2. プロトコール治療完了の定義:A群(カペシタビン療法)

カペシタビンの8コースの投与が終了した場合、プロトコール治療完了とする。
プロトコール治療終了日は最終投与日とする。

6.1.3. プロトコール治療中止の規準:A群(カペシタビン療法)

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) プロトコール治療無効と判断
 - ・ 原病の増悪(転移・再発)が認められた場合
- 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
 - ・ Grade 4の非血液毒性が認められた場合
 - ・ Grade 4の「血小板」が認められた場合
 - ・ 有害事象により、コース開始予定日より14日以内にコース開始できなかった場合(前コース開始日をday 1として、day 36までにコース開始できなかった場合)
 - ・ 有害事象により、レベル -2よりさらに減量が必要となった場合
 - ・ 治療変更規準以外で、有害事象により担当医が投与中止を要すると判断した場合
- 3) 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。
- 4) 有害事象と関連しない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・ 本人や家人の転居等、毒性との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- 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、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、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て治療を変更した場合など

プロトコール治療中止日は、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。

6.1.4. 治療変更規準:A群(カペシタビン療法)

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止: プロトコル治療の永久的・継続的取りやめ。プロトコル治療は再開しない。

延期: 投与開始を規定より遅らせること。

休止: 条件を満たせば再開する可能性のある一時的な内服の中断。

スキップ: 治療薬の投与を休み、コース内で再開せずに次のコースに進むこと。

1) 投与レベル

表 6.1.4.a カペシタビン療法 投与レベル(1日量)

体表面積	レベル 0(初回投与量)	レベル-1	レベル-2
1.13 m ² 未満	3,000 mg(10錠)/日	1,800 mg(6錠)/日	1,200 mg(4錠)/日
1.13 m ² 以上 1.21 m ² 未満		2,400 mg(8錠)/日	
1.21 m ² 以上 1.33 m ² 未満	3,600 mg(12錠)/日		3,000 mg(10錠)/日
1.33 m ² 以上 1.45 m ² 未満			
1.45 m ² 以上 1.57 m ² 未満	4,200 mg(14錠)/日	3,600 mg(12錠)/日	2,400 mg(8錠)/日
1.57 m ² 以上 1.69 m ² 未満			
1.69 m ² 以上 1.77 m ² 未満	4,800 mg(16錠)/日	3,600 mg(12錠)/日	2,400 mg(8錠)/日
1.77 m ² 以上 1.81 m ² 未満			
1.81 m ² 以上			

※減量時の投与量を求める際にも、登録時の体表面積を用いる。

※一旦レベルを下げた場合、再増量は行わない。

2) コース開始規準

- 2-8コースの投与開始日または開始前3日以内の検査値で、以下の条件をすべて満たすことを確認の上、コースを開始する。ただし外来日当日に生化学検査の結果が出ない場合には前回検査を参考に主治医が投与の可否を判断してもよい(その際、新しく行った血液検査の結果がコース開始規準を満たしていなかった場合、結果がわかった時点で直ちに投与を休止し、以後は3)休止・減量規準の規定に従う)。
- コース開始日は前コース開始日を day 1 とした時の day 22 とする。
- 以下の①~④のいずれか1つでも満たさない場合はコース開始を延期し、コース開始規準をすべて満たした時点で投与を開始する。
- コース開始予定日から数えて14日以内にコース開始規準を満たさず、投与が開始できなかった場合(前コース開始日を day 1 とし、day 37 までにコース開始できなかった場合)はプロトコル治療中止とする。

- ① PS が 0 もしくは 1 (コース開始時の PS は必ずカルテに記載すること)
- ② 38°C 以上の発熱がない
- ③ 臨床検査値が以下のすべてを満たす。
 - i) 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
 - ii) 血小板数 $\geq 75,000/\text{mm}^3$
 - iii) AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - iv) ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - v) クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ④ 前コースで観察された以下の有害反応(カペシタビンと因果関係があるもの[possible、probable、definite])が、すべて Grade 1 以下である。
 - 発熱、悪心、食欲不振、嘔吐、下痢、便秘、粘膜炎(診察所見)-口腔、
 - G3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-[肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能、G0-2 の好中球減少を伴う感染-[肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路)、
 - 発熱性好中球減少、皮疹、手足の皮膚反応

3) 休止・減量規準

- ・ 休止・減量規準は、以下の規定に従う。カペシタビンとの因果関係が明らかでない(unlikely, not related)有害事象が発生しても休止・減量を行わない。
- ・ 表 6.4.1.b に従い休止・再開・減量を行う。
- ・ 治療の休止が必要となるような毒性が出た場合には、担当医に連絡を取るよう患者をあらかじめ指導しておくこと。
- ・ 投与期間中に休止した場合は「表 6.1.4.b コース内再開規準」をすべて満たすことを確認の上、投与を再開する。ただし、投与を再開した場合にもコース開始日を day 1 とすると day 14 夕まで (day 1 夕より投与を開始した場合は day 15 朝) で投与を終了することとする。また、コース開始日を day 1 として day 15 以降には投与を再開しない(コース開始が day 1 夕の場合は day 15 夕以降には投与を再開しない)。また、減量規準に該当する場合は再開時より減量する。
- ・ コース内休止を行った場合の次コース開始日も、前コース開始日を day 1 とした時の day 22 とする。
- ・ 休止後に再開する際は、担当医が診察を行った上で妥当性を判断すること。
- ・ 一旦減量した場合は毒性が回復しても再増量(レベルを上げる)は行わない。
- ・ 貧血に対しては輸血により対応することとし、休止および減量を行わずに同一用量にて投与を継続する。ただし急激な貧血の進行が認められた場合は出血源の検索などを適宜行うこと。
- ・ 治療継続・休止・再開・減量を行うべきか否かの判断が困難な場合には研究事務局に相談すること。

表 6.1.4.b 治療休止・再開・減量規準

項目	休止規準	コース内再開規準	再開時の用量レベル
白血球	< 2,000/ mm ³	≥ 3,000/ mm ³	1レベル減量
血小板	< 50,000/ mm ³	≥ 75,000/ mm ³	1レベル減量
AST(GOT)	> 100 IU/L	≤ 100 IU/L	Grade 2(初回): 減量なし Grade 2(2回目): 1レベル減量 Grade 3: 1レベル減量 Grade 4: プロトコール治療中止
ALT(GPT)	> 100 IU/L	≤ 100 IU/L	
クレアチニン	> 1.5 mg/dL	≤ 1.5 mg/dL	
*に示す有害反応 (カペシタビンと因果関係がある[possible、probable、definite]非血液毒性)	Grade 2 以上	Grade 1 以下	

- * 発熱、悪心、食欲不振、嘔吐、下痢、便秘、粘膜炎(診察所見)-口腔、
G3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-(肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能)、
G0-2 の好中球減少を伴う感染-(肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能)、
発熱性好中球減少、皮疹、手足の皮膚反応

6.1.5. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先: 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
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511 (内線 2237/2236)
FAX: 03-3542-3815
E-mail: yshimada@ncc.go.jp、thamaguc@ncc.go.jp

6.2. プロトコール治療:B群(S-1 療法)

登録後 14 日以内にプロトコール治療を開始する。なんらかの理由で開始が 15 日以降にな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。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。登録後、治療開始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プロトコール治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

「6.2.4. 治療変更規準:B 群(S-1 療法)」は B 群第 1 コース開始時には適用しない。

6.2.1. S-1 療法:B群

- 1) 薬剤名:S-1(ティーエスワン®)
- 2) 投与量と投与カプセル数の算出

投与量:80 mg/m²/日

※ S-1 は顆粒製剤ではなく、カプセル製剤で投与する。

登録時の身長、体重より表 6.2.1.に基づき投与量を決定する。

表 6.2.1. S-1 の投与量と投与カプセル数

体表面積(m ²)	1 日投与量	1 回量	投与数	
			朝	夕
体表面積<1.25	80 mg	40 mg	20 mg×2 caps	20 mg×2 caps
1.25≤体表面積<1.5	100 mg	50 mg	25 mg×2 caps	25 mg×2 caps
1.5≤体表面積	120 mg	60 mg	20 mg×3 caps	20 mg×3 caps

3) 投与方法

体表面積にあわせた投与量を朝食後と夕食後に 1 日 2 回、28 日間連日経口投与し、その後 14 日間休薬する。ただし day 1 の夕から投与を開始した場合には day 29 朝で投与を終了し、その後 14 日間休薬して day 43 の朝か夕より次コースを開始する。この 6 週を 1 コースとして 4 コース(24 週)実施する。以降は転移・再発が確認されるまで無治療で経過観察を行う。

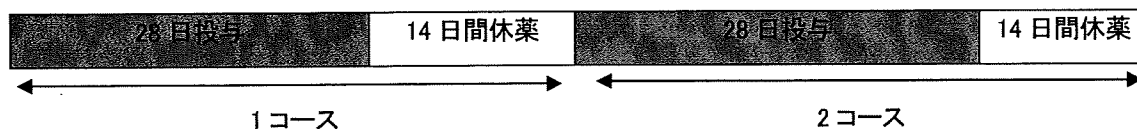


図 6.2.1 S-1 の投与方法

- ・ 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、あ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。
- ・ 飲み忘れや、患者の自己判断による休薬があった場合も、day 1 朝から投与を開始した場合は day 28 夕に、day 1 夕から投与を開始した場合は day 29 朝に投与を終了する。
- ・ 投与量の算出には登録時の体重を使用し、体重変動による投与量の補正は行わない。