

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、5HT₃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 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ ）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 $\leq 500/\text{mm}^3$ 、もしくは好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ で更に好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ 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 $\leq 100/\text{mm}^3$ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球 1000 / mm^3 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^3 未満が観察された時点 ・前コースで好中球 1000 / mm^3 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^3 が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 1000 / mm^3 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 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回皮下注、または 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ を 1 日 1 回静脈投与 ナルトグラスチム: 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回皮下注、または 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回静脈投与 レノグラスチム: 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回皮下注、または 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 1 日 1 回静脈投与
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球が最低値を示す時期を経過後 5000 / mm^3 以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球が 2000 / mm^3 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。ただし、術前もしくは術中に肝転移が見つかり根治度 B の切除が行われた場合は、原則として補助療法は行わず無治療で経過観察する。
- 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-2-¹⁴C 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 α -fluoro- β -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-2-¹⁴C 15mg/kg を静脈内投与後 24 時間以内に放射能は呼気中に CO₂ 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髄機能抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬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、急性瞬炎、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[®]、ヒダントール[®]、フェニトイン N[®])

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[®]、サモファロン[®]、ワーファリン[®])

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-CH₂-THF)となる。この 5,10-CH₂-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-CH₃-THF) が検出されている。*S*-5-CH₃-THF の C_{max} 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/m² 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-CH₃-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、口渴、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：AL-P 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、 γ -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[®]、ヒダントール[®]、フェニトイン N[®])

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[®]、サモファロン[®]、ワーファリン[®])

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、腸管癒、直腸癒、肛門癒、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)、

術後晚期合併症

消化管系(便秘、下痢、腸管癒、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+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。

表 7.4.2.

Hematological			Non-hematological		
Leukopenia	n=403		Diarrehea	n=406	
Any	58	14	Any	271	67
Grade 3/4	1	<1	Severe	86	21
Neutropenia			Stomatitis/mucositis		
Any	52	13	Any	97	24
Grade 3/4	3	1	Severe	6	1
Febrile neutropenia	n=406		Nausea/vomiting		
No	406	100	Any	67	67
Yes	0	0	Severe	13	13
Thrombocytopenia			Fever and infection in the same course		
Any	84	21	Any	95	95
Grade 3/4	0	0	Severe	5	3
Anemia			Hand-foot syndrome		
Any	333	83	Any	7	2
Grade 3/4	13	3	Severe	0	0

7.5. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には CTCAE ver3.0 日本語訳 JCOG 版を用いる。

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。

「8.2.術中・術後の評価項目」、「8.3.術後補助化学療法中・術後補助化学療法終了後の評価項目」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。施設訪問監査の際に確認される。

発熱の評価には腋窩温を用いる。

手術によって予期される輸血量は、A・B 群とも 0 単位(輸血無し)とする。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目

患者背景

- 1) 病歴
- 2) 理学的所見
- 3) 全身状態:PS(EOC)、身長、体重

理学的所見、臨床血液検査および心電図:登録前4週間(28日)以内

- 1) 末梢血算:RBC、Hb、Ht、WBC、Platelet、WBC分画
- 2) 血液生化学:総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、GOT、GPT、BUN、Cr、Na、K、Cl、Ca、CRP、LDH、ALP、FBS(空腹時血糖)
- 3) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9
- 4) 尿検査(随時尿):尿糖定性、尿蛋白定性
- 5) 12誘導心電図
- 6) 呼吸機能検査

腫瘍の評価:登録前4週間(28日)以内

- 1) 上腹部骨盤CT(スライス幅10mm以下)
- 2) 胸部X-P
- 3) 大腸内視鏡検査
- 4) 注腸二重造影検査(必須とはしない)

8.2. 術中・術後の評価項目(全登録例)

8.2.1. 手術の評価項目

- 1) 手術時間、出血量、術式、再建法、創長
- 2) 腫瘍主占居部位、壁在部位
- 3) 腫瘍径、近位断端、遠位断端
- 4) 壁深達度、リンパ節転移(有無・個数)
- 5) 郭清リンパ節
- 6) 一時的人工肛門造設の有無

8.2.2. 病理所見

- 1) 組織学的深達度
- 2) 腹膜播種性転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、肝転移、肝以外の遠隔臓器転移
- 3) 組織学的リンパ節転移
- 4) 組織学的切除近位断端、組織学的切除遠位断端
- 5) 原発巣の主な組織型
- 6) 総合的根治度、組織学的病期

8.2.3. 手術中の安全性評価

術中合併症(CTCAEv3.0 short name):開腹開始より手術終了(閉腹)まで。

- ・ 血管:血栓症/血栓/塞栓症、
- ・ 手術/術中損傷:術中損傷-[大動脈、臓器の主要な動脈、下大静脈、門脈、十二指腸、小腸-細分類不能、胆嚢、肝、膵、尿管、膀胱]
- ・ その他の致命的な合併症

8.2.4. 術後早期経過の評価項目

以下の「日」の計算は0時より24時までを1日としてカウントする。よって手術日の24時までは「術後0日」、そこから手術翌日の24時までを「術後1日」とする。

- 1) 排ガスまでの日数
術後に最初に排ガスもしくは排便のいずれかが確認された日
- 2) 術後4日以降の鎮痛剤使用の有無
- 3) 術後3日までの発熱(最高値)
術後3日までの発熱の最高値(°C)

4) 入院期間中の発熱(最高値)

術後から術後初回退院までの発熱の最高値(°C)

8.2.5. 手術療法終了後に必要に応じて行う評価項目:術後8ヶ月以内

術後補助化学療法を行っている場合は術後8ヶ月以内、術後補助化学療法を行っていない場合は術後4ヶ月以内に行う。

腫瘍口側大腸の注腸または大腸内視鏡検査

術前検査が全大腸にわたって十分に実施できなかった場合には必須とする。

8.2.6. 手術療法終了後の安全性/有効性評価

手術終了後より、術後初回退院日もしくは術後化学療法開始日のいずれか早い日までに1回以上測定

- 1) 末梢血算: WBC, RBC, Hb, Platelet
- 2) 血液生化学検査: T-Bil, ALP, GOT, GPT, Cr,

手術終了後より術後初回退院まで

3) 術後早期合併症(CTCAEv3.0 short name):

- ・ 全身状態: 発熱
- ・ 消化器: 消化管リーク-大腸、消化管瘻-結腸/盲腸/虫垂、消化管閉塞-[結腸、小腸-細分類不能]、イレウス
- ・ 皮膚科/皮膚: 創傷合併症-非感染性、
- ・ 感染: 正常好中球数の感染-[小腸-細分類不能、カテーテル感染、創傷、胆嚢(胆管炎)、気管支、肺(肺炎)、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
- ・ 出血: 消化管出血-[胃、十二指腸]
- ・ 腎/泌尿生殖器: 泌尿生殖器閉塞-尿管

手術終了後より、4~6週間(術後補助化学療法施行例は省略)に1回以上測定

- 4) 末梢血算: WBC, RBC, Hb, Ht, Platelet, WBC 分画
- 5) 血液生化学検査: T-Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

術後2年間は4ヶ月毎、3年日以降は6ヶ月毎

- 6) 画像検査: 胸部 X-P、上腹部骨盤 CT(スライス幅 10mm 以下)
- 7) 末梢血算: WBC, RBC, Hb, Ht, Platelet, WBC 分画
- 8) 血液生化学検査: T-Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP
- 9) 腫瘍マーカー: CEA, CA19-9
- 10) 術後晚期合併症(CTCAEv3.0 short name)
 - ・ 消化器: 消化管閉塞-[結腸、小腸-細分類不能]、イレウス、便秘、下痢
 - ・ 腎/泌尿生殖器: 頻尿、残尿・尿閉、泌尿生殖器狭窄-尿管
 - ・ リンパ管: 浮腫: 四肢
 - ・ 浮腫: 体幹/生殖器

8.3. 術後補助化学療法中・術後補助化学療法終了後の評価項目(全術後化学療法治療例)

8.3.1. 術後補助化学療法開始前の評価項目(投与開始日から14日以内)

- 1) 全身状態: PS(EOG)、体重
- 2) 末梢血算: RBC, Hb, Ht, WBC, Platelet, WBC 分画
- 3) 生化学検査: T-Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP
- 4) 腫瘍マーカー: CEA, CA19-9

8.3.2. 化学療法期間中の安全性評価項目

週1回評価

- 1) PS

2) 自他覚所見(CTCAEv3.0 日本語訳、short name で記載)

- ・ 全身症状:発熱
- ・ 皮膚科/皮膚:手足皮膚反応、色素沈着
- ・ 消化管: 食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎(機能/症状)-口腔、粘膜炎(診察所見)-口腔、味覚変化
- ・ 神経:神経障害:脳神経-臭覚、神経障害-運動性
- ・ 感染:好中球数不明の感染-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
 正常好中球数の感染-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
 感染(臨床的に確認)-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
 発熱性好中球減少
 感染性大腸炎

3) 末梢血算:RBC, Hb, Ht, WBC, Platelet, WBC 分画

4) 生化学検査:T-Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

注)上記、末梢血算、生化学検査に関しては、前コースが延期・減量がなくスケジュール通りに投与可能であった場合、次コースは2週間毎でもよい。

8.3.3. 化学療法期間中に必要に応じて実施する安全性評価項目

神経毒性(小脳症候群(頭痛と小脳性運動失調))、心/循環器系:狭心症、心筋虚血に関する必要な検査。

8.3.4. 化学療法終了後の安全性評価

最終投与日より4週間後に行う。

1) PS

2) 自他覚所見(CTCAEv3.0 日本語訳、short name で記載)

- ・ 全身症状:発熱
- ・ 皮膚科/皮膚:手足皮膚反応、色素沈着
- ・ 消化管: 食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎(機能/症状)-口腔、粘膜炎(診察所見)-口腔、味覚変化
- ・ 神経:神経障害:脳神経-臭覚、神経障害-運動性
- ・ 感染:好中球数不明の感染-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
 正常好中球数の感染-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
 感染(臨床的に確認)-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
 発熱性好中球減少
 感染性大腸炎

3) 生化学検査:T-Bil, ALP, GOT, GPT, BUN, Cr, Na, K, Cl, CRP

4) 腫瘍マーカー:CEA, CA19-9

8.3.5. 化学療法期間中の有効性評価

術後16週後より16週毎(術後補助化学療法開始後16週毎)

- 1) 画像検査:胸部X-P、腹部CT、骨盤CT(ヘリカルCT、スライス幅10mm以下)
- 2) 腫瘍マーカー:CEA, CA19-9

8.4. スタディカレンダー

観察時期		化学療法(S・F・U・L・V)	全身状態(P・S・体重)	血液・生化学	腫瘍マーカー	FDG・尿検査・呼吸機能	大腸内視鏡・注腸	胸部X・P・上腹部骨盤CT	術中・術後合併症	化学療法の有言事象	登録適格性確認票	治療前報告用紙	手術所見記録用紙	術後記録・病理所見記録	経過記録用紙	治療終了報告用紙	追跡調査用紙
登録前			○	○	○	○	○	○									
登録後～手術											○	○					
術中									○								
術後早期									○				○			●*1	
術後化療前			○	○	○												
術後化療1コース	第1週	○		○						○							
	第2週	○		○						○							
	第3週	○		○						○							
	第4週	○		○						○							
	第5週	○		○						○							
	第6週	○		○						○							
	第7週																
	第8週																
術後化療2コース	第9週	○		○*1						○							
	第10週	○		○*1						○							
	第11週	○		○*1						○							
	第12週	○		○*1						○							
	第13週	○		○*1						○							
	第14週	○		○*1						○							
	第15週																
	第16週																
術後化療3コース	第17週	○		○*1						○							
	第18週	○		○*1						○							
	第19週	○		○*1						○							
	第20週	○		○*1						○							
	第21週	○		○*1						○							
	第22週	○		○*1						○							
	第23週																
	第24週																
術後化療終了4週後				○	○					○					○	●*2	
追跡期間・術後晩期	術後4ヶ月			○	○		○*2	○	○					○			○*3
	術後8ヶ月以内						○*2										○*3
	術後8ヶ月			○	○			○	○								○*3
	術後1年			○	○			○	○								○*3
	術後1年4ヶ月			○	○			○	○								○*3
	術後1年8ヶ月			○	○			○	○								○*3
	術後2年			○	○			○	○								○*3
	術後2年6ヶ月			○	○			○	○								○*3
	術後3年			○	○			○	○								○*3
	術後3年6ヶ月			○	○			○	○								○*3
	術後4年			○	○			○	○								○*3
	術後4年6ヶ月			○	○			○	○								○*3
	術後5年			○	○			○	○								○*3

○:必ず行う。○*1:前コースで延期・減量がなければ2週毎でも良い。○*2:術前に全大腸について十分観察出来ない場合、大腸内視鏡または注腸のいずれかを行う。術後補助化学療法が行われた場合は術後8ヶ月以内、行われなかった場合は術後4ヶ月以内に行う。○*3:治療終了後半年毎。●*1:術後化療を行わない場合、●*2:術後化療を行なう場合。網掛け部分は術後補助化学療法を行った場合に追加する項目。

9. データ収集

9.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。

- | | |
|--------------------------|----------------------|
| 1) 登録適格性確認票(白) | -登録翌日までにデータセンターに FAX |
| 2) 治療前報告(緑) | -登録後速やかに |
| 3) 手術所見記録(緑) | -術後速やかに |
| 4) 術後記録(緑) | -術後速やかに |
| 5) 病理所見記録用紙(緑) | -病理所見判明後速やかに |
| 6) 経過記録-治療(術後化療例のみ)(黄) | -術後補助化学療法中止/終了後速やかに |
| 7) 経過記録-検査(術後化療例のみ)(黄) | -術後補助化学療法中止/終了後速やかに |
| 8) 経過記録-有害事象(術後化療例のみ)(黄) | -術後補助化学療法中止/終了後速やかに |
| 9) 治療終了報告(赤) | -プロトコール治療中止/終了後速やかに |
| 10) 追跡調査(白) | -追跡調査依頼書に記載された期限内に |
| 11) 追跡調査:毒性(白) | -追跡調査依頼書に記載された期限内に |

- ・「1)登録適格性確認票」は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>)からもダウンロードして用いることができる。
- ・「2)治療前記録～9) 治療終了報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後 5 日経過しても郵送されていない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話などで連絡すること。
- ・「10-11)追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

9.2. 記録用紙の送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送にてデータセンターに送付する。登録時の登録適格性確認票および登録確認通知のみ、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信とする。
- ・患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

9.3. 記録用紙の修正

試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ記録用紙の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で記録用紙の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない記録用紙の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。記録用紙の修正に関する施設 IRB への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

10. 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。

報告書式は JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp/>) にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

なお、薬事法に基づく 副作用などの厚生労働大臣への報告 (宛先: 厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX: 03-3508-4364. 書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)、臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省告示第 255 号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/rinri/0504sisin.html>) にもとづく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、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。

10.1. 報告義務のある有害事象

10.1.1. 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、後治療が既に開始されていても、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。
(「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)

② 予期されない Grade4 の非血液毒性 (CTCAE V3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7. 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 Grade4 の非血液毒性。
プロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断されるものを急送報告の対象とする。

10.1.2. 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。

①～④のすべてプロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断されるものを通常報告の対象とする。

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 (CTCAE V3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7. 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 Grade3 の有害事象

「7. 予期される有害反応」に記載されていない Grade3 相当の有害事象

④ その他重大な医学的事象

10.1.1. の①②、10.1.2. の①～③のいずれにも該当しないが、研究グループや全 JCOG で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの 永続的または顕著な障害 (MDS、二次がん等を除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。

※ MDS、二次がん等は通常報告から除外し、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 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が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

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「JCOGAE/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 送付および電話連絡を行う。

2 次報告:

さらに施設研究責任者は「JCOG 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 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原則として、剖検報告書も速やかに送付すること。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG 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へ郵送または FAX 送付する。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務**10.3.1. 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事務局は研究代表者およびグループ代表者に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止(JCOG データセンターと全参加施設へ連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究事務局は研究代表者に報告し相談の上、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから 15 日以内に効果・安全性評価委員会(委員会事務局宛)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「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」および「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に研究事務局/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)などを含めること。また、10.1.1 ①の 30 日以内の死亡、10.1.2. 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、10.1.2.②予期される Grade4 の非血液毒性については、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、「JCOG 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。

10.3.3. 施設の研究者への通知

研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書にて通知する。効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究事務局/研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究事務局/研究代表者の判断を文書にて通知する。

10.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

10.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に記述された手順、およびその他 JCOG 運営委員会で承認された手順に従って報告内容を審査・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および JCOG 代表者に文書で勧告する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 再発および再発日の定義

以下の場合には、「再発」として診断する。

- ① 各種画像所見(単純レントゲン、超音波検査、CT、MRI など)にて矛盾のない再発所見が認められた場合は「再発」とする。複数の画像所見で診断された場合は、最も早い画像検査施行日をもって「再発日」とする。
- ② 画像診断や病理学的検査によらず、臨床所見のみで再発と診断された場合には、臨床的に「再発」と判断された日をもって「再発日」とする。「再発」の診断根拠となった所見をカルテおよび CRF に記載する。
- ③ 画像所見・臨床所見にて確定診断が得られず、細胞診や生検にて再発と確定診断された場合、最も早い細胞診もしくは生検の検査施行日をもって「再発日」とする。

* CEA などの腫瘍マーカーのみの上昇は再発とは診断しない。

局所療法により治癒と判断される Carcinoma in situ および粘膜内癌は再発としない。

11.2. 解析対象集団の定義

11.2.1. 全登録例

「5.1 登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

11.2.2. 全適格例

全登録例から、グループ内での検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。担当医、施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、研究事務局とデータセンターが協議の上、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

11.2.3. 全治療例

全登録例のうち、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。プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。

11.2.4. 全術後化学療法治療例

全登録例の内、術後補助化学療法が一部または全部が施行された患者を「全術後化学療法治療例」とする。

11.3. エンドポイントの定義

11.3.1. 全生存期間(Overall survival: OS)

登録日を起算日とし、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生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

イベント	イベント日
あらゆる原因による死亡	死亡日

11.3.2. 無再発生存期間(Relapse-free survival: RFS)

登録日を起算日とし、以下の2つのうちいずれか最も早いものが確認されるまでの期間。

イベント	イベント日
あらゆる原因による死亡	死亡日
再発(局所再発を含む)	再発日

- ・再発と診断されていない生存例では、再発がないことが確認された最終日(最終無再発生存確認日: 外来受診日または検査受診日のうちもっとも新しい日)をもって打ち切りとする。
- ・術後病理診断にて組織学的根治度 C(Cur C)の場合、初回手術日をもってイベントとし、プロトコル治療を中止する。
- ・腸閉塞などで発症したため、術前に原発巣より口側に存在する大腸多発癌の検索ができず術後の大腸内視鏡などで多発癌が発見された場合。
 - i) 同病変の治療として手術(内視鏡的粘膜切除術を除く)が必要な場合は、手術日をもってイベントとし、プロトコル治療を中止とする。

- ii) 同病変の治療として局所療法により治癒と判断される場合には、イベントとも打ち切りとしない。
- ・ 毒性や患者拒否などの再発以外の理由による術後補助化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは上記と同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。

11.3.3. 開腹移行 (conversion) 割合

B 群: 腹腔鏡下手術群の全登録例のうち、術中診断にて Stage I-III の患者 (下表①②③④) を分母とし、開腹へ移行とした患者 (下表の②④) を分子とする割合を開腹移行割合とする。

術中診断での Stage	手術療法完遂		手術療法中止	
	①開腹移行*2(-)	②開腹移行*2(+)	③開腹移行*2(-)	④開腹移行*2(+)
Stage I-III				
Stage IV および 高度他臓器浸潤*1			⑤開腹移行*2(-)	⑥開腹移行*2(+)

* 1: 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。

* 2: 開腹移行 (Conversion) の定義

本試験においては、腫瘍を摘出する目的以外で 8cm を超える皮切を行った場合、すべて開腹移行 (conversion) とする。

上記の①～⑥の詳細を示す。

①: 手術療法完遂、かつ開腹に移行しなかった。

例: プロトコール治療が問題なく施行できた場合など。

②: 手術療法完遂したが、開腹に移行した。(Technical Conversion)

例: 術中合併症 (腹腔内出血や臓器損傷など) のコントロールのために開腹したが、根治度 A の手術が出来た場合など。

③: 中止理由②i) (6.4.2.参照) により手術療法中止し、開腹に移行しなかった。

例: 術中合併症 (麻酔中の AMI など) によってプロトコール規定の手術が不能になったが、開腹は行わずに手術を終了した場合など。

④: 中止理由②i) により手術療法中止し、かつ開腹に移行した。(Complicative Conversion)

例: 術中合併症 (出血など) によってプロトコール規定の手術が不可能となり、かつそのコントロールのために開腹を行った場合など。

⑤: 中止理由①の i) ii) のいずれかによって手術療法中止し、開腹に移行しなかった。

例: 術中に肝転移など (もしくは腹壁への高度浸潤) が見つかってプロトコール規定の手術が出来なかったが、開腹は行わずに手術を終了した場合など。

⑥: 中止理由①の i) ii) のいずれかによって手術療法中止し、かつ開腹に移行した。(Indicated or Conversion)

例: 術中に肝転移などが見つかってプロトコール規定の手術が出来ず、かつ術中合併症 (もしくは転移などの切除) の為に開腹した場合など。

11.3.4. 腹腔鏡下手術完遂割合

B 群: 腹腔鏡下手術群の全登録例を分母とし、手術療法を完遂しかつ開腹へ移行しなかった患者 (上表の①) を分子とする割合を腹腔鏡下手術完遂割合とする。

11.3.5. 有害事象

1) 有害事象発生割合

i) 術中・術後合併症発生割合

全治療例を分母とし、下記の有害事象 (毒性) についてそれぞれ CTCAEver3.0 日本語訳 JCOG 版による最悪の grade の頻度を (群別に) 求める。

① 術中合併症 (CTCAEv3.0 short name) (手術開始より手術終了 (閉腹) まで)

- ・ 血管: 血栓症/血栓/塞栓症、
- ・ 手術/術中損傷: 術中損傷-[大動脈、臓器の主要な動脈、下大静脈、門脈、十二指腸、小腸-細分類不能、胆嚢、肝、脾、尿管、膀胱]

- ・ その他の致命的な合併症

② 術後早期合併症 (CTCAEv3.0 short name) (手術終了より術後初回退院まで)

- ・ 全身状態: 発熱
- ・ 消化器: 消化管リーク-大腸、消化管瘻-結腸/盲腸/虫垂、消化管閉塞-[結腸、小腸-細分類不能]、イレウス
- ・ 皮膚科/皮膚: 創傷合併症-非感染性、
- ・ 感染: 正常好中球数の感染-[小腸-細分類不能、カテーテル感染、創傷、胆嚢(胆管炎)、気管支、肺(肺炎)、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
- ・ 出血: 消化管出血-[胃、十二指腸]
- ・ 腎/泌尿生殖器: 泌尿生殖器閉塞-尿管

③ 術後晩期合併症 (CTCAEv3.0 short name) (術後初回退院より、術後 5 年まで)

- ・ 消化器: 消化管閉塞-[結腸、小腸-細分類不能]、イレウス、便秘、下痢
- ・ 腎/泌尿生殖器: 頻尿、残尿・尿閉、泌尿生殖器狭窄-尿管
- ・ リンパ管: 浮腫: 四肢
- ・ 浮腫: 体幹/生殖器

ii) 術後補助化学療法に伴う有害事象発生割合

全術後化学療法治療例を分母とし、下記の有害事象についてそれぞれ CTCAEver3.0 日本語訳 JCOG 版による、術後補助化学療法の初回投与日から最終投与日より 4 週間後までの最悪 grade の頻度を (群別に) 求める。

- ・ 全身症状: 発熱
- ・ 皮膚科/皮膚: 手足皮膚反応、色素沈着
- ・ 消化管: 食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎(機能/症状)-口腔、粘膜炎(診察所見)-口腔、味覚変化
- ・ 神経: 神経障害: 脳神経-臭覚、神経障害-運動性
- ・ 感染: 好中球数不明の感染-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
正常好中球数の感染-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
感染(臨床的に確認)-[胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
発熱性好中球減少
感染性大腸炎
- ・ 代謝/検査: 高・低ナトリウム血症、高・低カリウム血症
- ・ 肝臓: ビリルビン、SGOT、SGPT
- ・ 血液/骨髄: ヘモグロビン、白血球、好中球、血小板

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髄区分)以外の Grade3 以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

2) 重篤な有害事象発生割合

全治療例を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象がひとつ以上観察された症例を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。

- 1) プロトコール治療期間中、あるいは手術日と最終化学療法日の遅い方から 30 日以内の全ての死亡。(死因は治療との因果関係を問わない)
- 2) 手術日・最終化学療法日から 31 日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡。
- 3) Grade 4 の非血液毒性(血液/骨髄カテゴリーの有害事象を除く)。

11.3.6. 術後早期経過

術後早期経過として、全適格例を対象に以下の4項目について評価を行う。

以下の「日」の計算は0時より24時までを1日としてカウントする。よって手術日の24時までは「術後0日」、そこから手術翌日の24時までを「術後1日」とする。

1) 排ガスまでの日数

手術終了後から術後21日までに、最初に排ガスもしくは排便のいずれか早いほうが確認されるまでの期間を1日単位で記録する。術後21日までに排ガス・排便が確認できなかった場合は術後21日で打ちきりとする。

排ガスが得られたかどうかは患者申告を用いる。

2) 鎮痛剤の使用割合

全治療例を分母として、術後5日目以降、10日までに鎮痛剤を1度でも使用した症例数を分子とする割合を鎮痛剤の使用割合とする。

鎮痛剤とは以下のすべてを含む

i) NSAID

ii) 麻薬性鎮痛薬

iii) 術後から挿入されていた硬膜外麻酔を術後5日以降も継続した場合

3) 術後3日までの発熱(最高値)

術後3日(手術翌日が術後1日となる)までの、体温の最高値。期間中は最低1日に3回以上体温を測定する。

4) 入院期間中の発熱(最高値)

術後初回退院日までの、体温の最高値。期間中は最低1日1回以上体温を測定する。