

表 7-1 S-1 の 1 日投与量（テガフル相当量）

体表面積	初回基準量（用量レベル 0） ($CCr \geq 60$)	用量レベル -1 ($50 \leq CCr < 60$)
1. 25m ² 未満	80mg/日	50mg/日
1. 25m ² 以上～1. 5m ² 未満	100mg/日	80mg/日
1. 5m ² 以上	120mg/日	100mg/日

7.3.2. GS 療法開始基準

GS 療法 1 回目の GEM 投与前日または当日に表 7-2 の GS 療法開始基準を満たしていることを確認し、治療開始可能と判断した場合、治療薬の投与を開始する。基準を 1 つでも満たさない場合は、臨床検査値および症状の回復ののち、基準を満たすことを確認して開始する。

登録割付日から 3 週間延期しても治療開始ができない場合には、プロトコール治療を中止する(7.7.)。

表 7-2 GS 療法開始基準

項目	基準
白血球数	3,500/mm ³ 以上
好中球数	2,000/mm ³ 以上 ※
血小板数	100,000/mm ³ 以上
AST	150 U/L 以下
ALT	150 U/L 以下
総ビリルビン	2.0 mg/dL 以下 ※※
血清クレアチニン	1.2 mg/dL 以下
下痢、口腔粘膜炎	Grade 1 以下
皮疹	Grade 1 以下

※ 好中球数が 2,000/mm³ 未満（原則 1,500/mm³ 以上）であっても、白血球数が 3,500/mm³ 以上の場合は、担当医の判断で治療を開始してもよい。

※※ 閉塞性黄疸に対する減黄術を受けている症例は 3.0 mg/dL 以下とする。

上記以外の有害事象に関しても、担当医の判断により開始を延期してもよい。

7.3.3. 投与継続基準

2回目以降のGEMを投与する前日または当日に、表7-3の投与継続基準をすべて満たしていることを確認する。基準を満たさない場合は投与延期とし、GEM・S-1ともに休薬する。投与延期した場合は1週間後に再度診察および検査を行い、投与継続基準を満たすことを確認してからGEM投与を再開する。なお、3週続けて投与継続基準を満たさなかった場合（最終GEM投与日から21日目の検査で継続基準を満たさなかった場合）、GS療法を終了し、最終抗癌剤投与日から6週間以内に手術を行う。その場合、プロトコール治療中止とはならない。GS療法期間は8週間を超えないことと規定する。

表 7-3 投与継続基準

項目	基準
白血球数	2,000/mm ³ 以上 (Grade 2以下)※
好中球数	1,000/mm ³ 以上 (Grade 2以下)※※
血小板数	70,000/mm ³ 以上
血清クレアチニン	1.5 mg/dL未滿
非血液毒性 *	Grade 2以下

※白血球数が2,000/mm³をわずかに下回る値であっても、好中球数が1,000/mm³以上の場合は担当医の判断で投与継続を可とする。

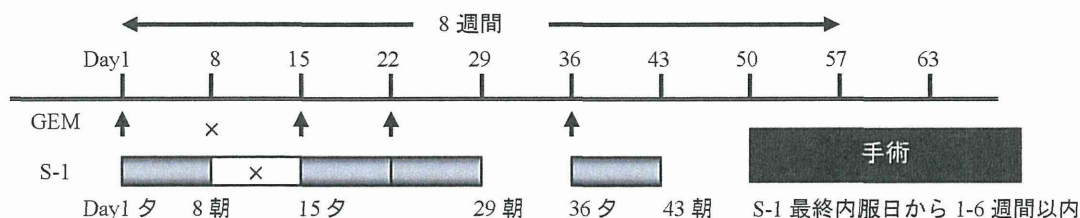
※※好中球数が1,000/mm³をわずかに下回る値であっても、白血球数が2,000/mm³以上の場合は担当医の判断で投与継続を可とする。

上記以外の有害事象に関しても、担当医の判断により投与を延期してもよい。

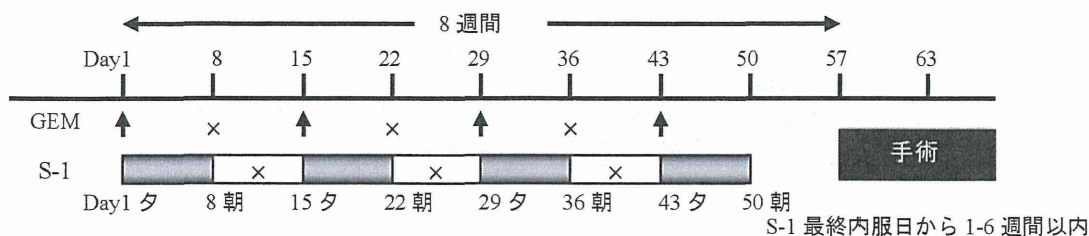
* CTCAE v4.0における「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象

<GS療法の投与パターン>

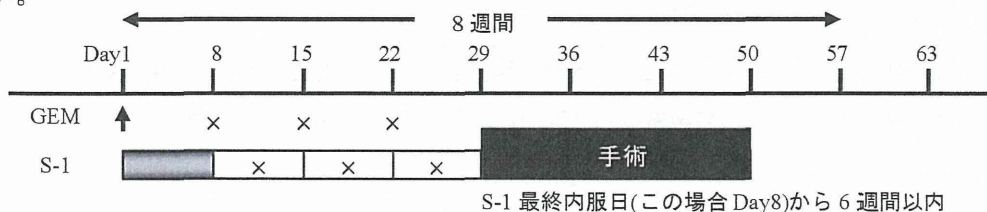
例1) GEM 2回目予定のday8は、Grade 3の骨髓抑制で投与できなかったが、1週間後に回復。その後は順調に経過しGEM 4回、S-1 4週間投与を行えた。



例 2) GEM を投与すると 1 週間後には必ず Grade 3 の骨髄抑制が起き、隔週投与となった。
7 週間で投与終了した。



例 3) GEM 投与から Grade 3 の骨髄抑制が長期に継続し、GEM 1 回、S-1 1 週投与で 3 週間が経過したため、GS 療法を終了し手術へ移行した。もし Day57 までに血液毒性が改善しても GEM 投与を再開しない。



7.3.4. 減量基準

表 7-4 の減量基準に該当する有害事象(血液毒性 Grade 4、非血液毒性 Grade 3 以上)を認めた患者に対して、次回投与を行う場合は、GEM を 800mg/m²に減量する。なお、Grade3 以上の皮疹、口腔粘膜炎、食欲不振、下痢 (S-1 にも起因する可能性が高い非血液毒性) が認められた場合は、次回投与より GEM および S-1 を減量する。GEM、S-1 の減量はレベルー1 まで (1 段階のみ) とし、増量は行わない。レベルー1 で投与中に減量基準に該当した場合は GS 療法を終了し、最終抗癌剤投与日から 1-6 週間以内に手術を行う。その場合、プロトコール治療中止とはならない。

表 7-4 減量基準および有害事象発現時の対応方法

<血小板数減少以外の血液毒性*>

Grade	対応方法
1, 2	投与継続。
3	Grade 2 以下へ回復するまで投与を延期する。
4	Grade 2 以下へ回復するまで投与を延期する。 次回投与時から GEM 減量を行う。

* CTCAE v4.0 における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」

「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」の有害事象

<血小板数減少>

基準	対応方法
70,000/mm ³ 以上	投与継続。
50,000/mm ³ 以上 70,000/mm ³ 未満	70,000/mm ³ 以上に回復するまで投与を延期する。
50,000/mm ³ 未満	70,000/mm ³ 以上に回復するまで投与を延期する。 次回投与時から GEM 減量を行う。

<非血液毒性**>

Grade	対応方法
1, 2	適切な支持療法を行い、投与継続。
3	適切な支持療法を行い、Grade 2 以下へ回復するまで投与を延期する。 次回投与時から減量を行う。
4	プロトコール治療を中止し、適切な支持療法を行う。

** CTCAE v4.0 における「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象

<GEM の減量方法>

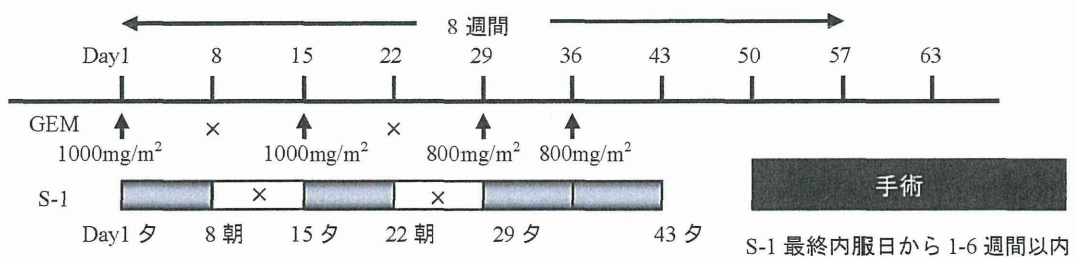
レベル 0 (初回投与量)	レベル-1 (1段階減量投与量)
1,000 mg/m ²	800 mg/m ²

<S-1 の減量方法>

用量レベル	用量		
レベル 0	120mg/body/day	100mg/body/day	80mg/body/day
	↓	↓	↓
レベル-1	100mg/body/day	80mg/body/day	50mg/body/day

* GS 療法を表 7-1 の用量レベル-1 で開始した場合、本表のレベル-1 で開始したことになる

例 4) Day8 の採血で Grade3 の血液毒性が出現し延期。Day15 には継続基準を満たし GEM、S-1 投与。Day22 に Grade4 の血液毒性が出現し延期。Day29 に継続基準を満たしたが、GEM を 1000 mg/m² から 800 mg/m² へ減量し投与。その後は有害事象の出現なく手術へ移行した。



7.4. 脾切除（両群）

対照群は登録割付後、試験群は術前化学療法として GS 療法終了後に、脾切除の適応基準（7.4.1）を全て満たすことを確認し、脾切除術を施行する。手術を行う時期（7.4.2）に基準をいずれかでも満たさないと判断される場合、プロトコール治療は中止する。プロトコール治療中止後の治療は規定しないが、治療内容は所定の症例記録用紙で報告する。

7.4.1. 脾切除の適応基準

- 1) 下記の時点で画像所見上の遠隔転移を伴わない

対照群：割付登録時

試験群：GS 療法終了時

*ただし手術日が、上記時点の画像検査日から 28 日を超える場合には、再度、評価（画像診断）を行うことが望ましい。

- 2) 術前評価で R0, 1（肉眼的癌遺残なし）手術を行えると判断できる
- 3) 心機能・肝機能・腎機能などにおいて耐術可能である
- 4) 上記の 1～3) を満たした上で行った開腹時または試験腹腔鏡施行時に、遠隔転移（肝転移・腹膜播種）を認めない

7.4.2. 手術を行う時期

<試験群>

最終抗癌剤投与日（S-1 内服日）から 1-6 週の期間内に根治手術を行う。（最終抗癌剤投与から 2-4 週後に手術を行うことが望ましい。）6 週以内に手術できない場合、プロトコール治療は中止する。（メモランダム 1 参照）

<対照群>

登録割付日から、8 週間以内に可及的速やかに根治手術を行う。8 週以内に手術できない場合、プロトコール治療は中止する。

7.4.3. 脾切除術式

肉眼的癌遺残（R2）を避け、組織学的癌遺残のない手術（R0 切除）を目指した手術を行う。なお、郭清範囲を縮小しても根治性が得られ、かつ縮小により手術が安全に遂行可能と判断された場合、担当医の判断で郭清範囲を縮小してよい。腹腔洗浄細胞診もしくは腹水細胞診は必須とする。

（術式に関してはメモランダム 2 を参照）

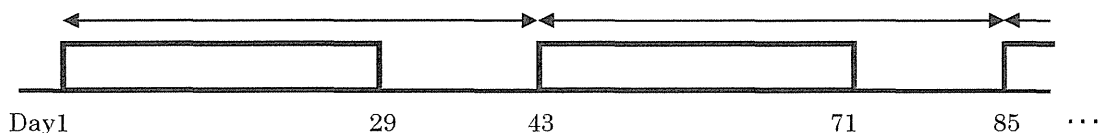
7.5. 術後補助化学療法：S-1 単独療法（両群）

膵切除術を施行し、根治手術の基準（7.5.1）を全て満たすことを確認の上、術後 10 週間以内に術後補助化学療法として S-1 単独療法を行う。

7.5.1. 術後補助化学療法の適応基準

- 1) R0 もしくは R1 切除している
- 2) 切除標本の病理組織検索で通常型膵癌（浸潤性膵管癌）である
- 3) 腹水細胞診または腹腔洗浄細胞診により癌細胞陰性と確認されている
- 4) 膵癌取り扱い規約（第 6 版）のリンパ節群分類で、1 群及び 2 群リンパ節に含まれないリンパ節に転移がない

7.5.2. 投与方法・投与スケジュール



S-1 単独療法の初回投与量は、1 コース開始前日または当日の体表面積とクレアチニンクリアランスに合わせて表 7-1 より算出する。1 日量を均等に 2 分割して、朝食後および夕食後に服用する。4 週間連日投与し、その後 2 週間の休薬期間を設ける。6 週を 1 コースとして計 4 コース投与を行うことを基本とする。S-1 の減量は用量レベル-1 までとする。

7.5.3. 各コースの投与開始基準

S-1 単独療法の 1 コース目は、術後 3 週以降、10 週間以内に開始する。コース開始前日または当日に表 7-5 の投与開始基準を全て満たしていることを確認する。2 コース以降は、投与開始基準を満たさない場合、1 日～1 週間単位でコース開始を延期する。前コース最終内服日より 4 週間を超えても投与ができなかった場合、プロトコール治療を中止する。

休薬のために前コースでの投与期間を延長した場合、最終内服日から 2 週間以内でも、投与開始基準を満たせば次コースを開始可能である。ただし、コース開始は、前コースの最終内服日から 1 週間以上あける。

表 7-5 投与開始基準

項目	基準
白血球数	3,000/mm ³ 以上
血小板数	100,000/mm ³ 以上
ヘモグロビン量	6.5 g/dL
AST	150 U/L 以下
ALT	150 U/L 以下
総ビリルビン	2.0 mg/dL 以下
血清クレアチニン	1.5 mg/dL 以下
発熱	38°C未満
下痢	コントロール不良でない

上記以外の有害事象に関しても、担当医の判断により投与開始を延期してよい。

7.5.4. 休薬基準

表 7-6 の基準に該当する有害事象が認められた場合、ただちに休薬する。ただし、基準以外の有害事象に関しても、担当医の判断により休薬してよい。

表 7-6 休薬基準

項目	基準
白血球数	2,000/mm ³ 未満
血小板数	50,000/mm ³ 未満
AST	150 U/L を超える
ALT	150 U/L を超える
総ビリルビン	2.0 mg/dL を超える
血清クレアチニン	1.5 mg/dL を超える
発熱	38°C以上
下痢	コントロール不良

上記以外の有害事象に関しても、担当医の判断により休薬してよい。

7.5.5. 休薬後の再開基準

コース内で休薬した場合、表 7-7 の休薬後の再開基準のすべてを満たすことを確認したうえで再開する。コース内 1 回目の休薬後は、減量しないですみやかに再開する。再開後は day29 以降も投与を継続し、各コース内 28 日間分投与をもって、コース内の投与を完了する。コース内 2 回目の休薬を要

する場合、休止となるため、そのコース内での投与は行わない（7.5.6. 休止基準）。

表 7-7 休薬後の再開基準

項目	基準
白血球数	2,800/mm ³ 以上
血小板数	70,000/mm ³ 以上
AST	150 U/L 以下
ALT	150 U/L 以下
総ビリルビン	2.0 mg/dL 以下
血清クレアチニン	1.5 mg/dL 以下
発熱	38°C未満
下痢	コントロール不良でない

担当医の判断で上記以外の理由で休薬となった場合は、その有害事象が回復後に再開。

7.5.6. 休止基準

表 7-8 の休止基準に該当した場合、当該コース内の投与は終了する。休薬後は、表 7-7 の再開基準を満たすことを確認し、次コースから表 7-9 に従い減量して投与する。次コース開始は、最終内服日から 1 週間以上あける。S-1 の減量は用量レベル-1 までとする。用量レベル-1 で投与中に減量を要した場合、プロトコール治療を中止する（7.7）。S-1 の増量は行わない。

表 7-8 休止基準

項目	基準
白血球数	1,000/mm ³ 未満 (Grade4)
血小板数	25,000/mm ³ 未満 (Grade4)
ヘモグロビン量	6.5g/dL 未満
非血液毒性	Grade3 以上
白質脳症等の神経障害	Grade2 以上
輸血	輸血を要する医学的判断
休薬後、15 日以内に再開基準まで回復しない場合	
コース内で、有害事象のために 2 回目の休薬が必要な場合	

表 7-9 S-1 用量レベル

用量レベル	用量		
レベル 0	120mg/body/day	100mg/body/day	80mg/body/day
	↓	↓	↓
レベル-1	100mg/body/day	80mg/body/day	50mg/body/day

- * 1コースを表 7-1 の用量レベル-1 で開始した場合、表 7-9 のレベル-1 で開始したことになる

7.6. プロトコール治療完了

両群とも、術後補助化学療法として規定する S-1 単独療法を計 4 コース終了して、プロトコール治療完了とする。

7.7. プロトコール治療中止基準

以下の基準に該当した場合、担当医はプロトコール治療を中止する。なお、「中止日」は、中止の理由となる事象が発現した日ではなく、担当医が中止を判断した日とする。プロトコール治療中止となった後の治療内容・期間は規定しない。

【試験群：術前化学療法（GS 療法）】

- (1) 登録割付日から 3 週間以内に GS 療法を開始できなかった
- (2) 治療継続困難な有害事象が発現した
- (3) 画像検査で転移が確認された
- (4) 画像検査以外で転移が確認された
- (5) 患者から中止の申し出があった（有害事象と関係あり）
- (6) 患者から中止の申し出があった（有害事象と関係なし）
- (7) プロトコール治療中の死亡
- (8) 転居、転院、多忙などにより継続的な診察が困難となった
- (9) 本試験の対象から除外すべき事項が登録後に判明した
- (10) その他、担当医が中止を必要と認めた場合

【両群：周術期】

- (1) 術前評価で R0、R1 切除できないと判断された
- (2) 心機能・肝機能・腎機能などにおいて、耐術不可能と判断された
- (3) 試験群においては最終抗癌剤投与日から 6 週以内、対照群においては登録割付日から 8 週以内に手術できなかった
- (4) 開腹時・試験腹腔鏡施行時に遠隔転移が確認された
- (5) 手術したが、R2 切除もしくは非切除となった
- (6) 切除標本の病理組織検査で通常型膵癌以外だった
- (7) 膵癌取り扱い規約（第 6 版）のリンパ節群分類で、1 群及び 2 群リンパ節に含まれないリンパ節が転移陽性だった

- (8) 画像検査で転移が確認された
- (9) 腹腔洗浄細胞診、腹水細胞診いずれかで癌細胞陽性だった
- (10) 画像検査、腹腔洗浄細胞診、腹水細胞診以外で転移が確認された
- (11) 患者から中止の申し出があった（有害事象と関係がある）
- (12) 患者から中止の申し出があった（有害事象と関係がない）
- (13) プロトコール治療中の死亡
- (14) 転居、転院、多忙などにより継続的な診察が困難となった
- (15) 本試験の対象から除外すべき事項が登録後に判明した
- (16) その他、担当医が中止を必要と認めた場合

【両群：術後補助化学療法（S-1 単独療法）】

- (1) 術後 10 週以内に投与開始基準を満たさず、1 コースを開始できなかった
- (2) 2 コース以降において、前コース最終内服日より 4 週間を超えても投与開始できなかった
- (3) S-1 を用量レベル 1 で投与中に減量基準に該当する有害事象が出現した
- (4) 画像検査で転移・再発が確認された
- (5) 貯留体腔液の細胞診検査で転移・再発が確認された
- (6) 画像検査、貯留体腔液の細胞診検査以外で転移・再発が確認された
- (7) 患者から中止の申し出があった場合（有害事象と関係がある）
- (8) 患者から中止の申し出があった場合（有害事象と関係がない）
- (9) プロトコール治療中の死亡
- (10) 転居、転院、多忙などにより継続的な診察が困難となった
- (11) 本試験の対象から除外すべき事項が登録後に判明した
- (12) その他、担当医が中止を必要と認めた場合

7.8. 中止時の対応

プロトコール治療中止した場合、担当医は、中止日、中止理由などの必要事項を診療録およびプロトコール治療終了報告書に記載し、データセンターに送付する。有害事象により中止した場合、あるいは治療終了後に新たな有害事象が発生した場合は、最善の処置を行う。

7.9. 併用禁止薬及び併用禁止療法

(1) 抗悪性腫瘍治療

プロトコール治療中は GEM および S-1 以外の化学療法、ホルモン療法、免疫療法、抗体療法、放射線療法、温熱療法、手術療法などの本試験の評価に影響を及ぼすと考えられる治療は行わない

- (2) 抗悪性腫瘍効果を期待した治験薬・試験薬
- (3) フルシトシン
- (4) G-CSF の予防的投与

7.10. 併用可能薬

併用禁止薬以外の薬剤の併用および合併症、有害事象に対する処置は可とする。

- (1) G-CSF 製剤を投与する場合は以下の基準に従って行う。ただし、被験者の安全性確保を目的とする場合はこの限りではない。
 - ① 好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38.0°C 以上）が観察された時点から投与する。
 - ② 好中球数 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から投与する。
 - ③ 上記基準で G-CSF 製剤を投与した患者では、次回からは好中球数 $1,000/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点から投与する。なお好中球数が最低値を示す時点を経過後 $5,000/\text{mm}^3$ に達した場合は G-CSF 製剤の投与を中止する。
 - ④ 試験薬を投与する際は G-CSF 製剤の投与後 24 時間以上の間隔をあげる。
- (2) 悪心・嘔吐の軽減を目的として、5-HT₃ 受容体拮抗剤およびステロイド剤（デキサメサゾン 4-8mg 等）、NK-1 受容体拮抗剤の予防投与は可能とする。
- (3) 合併症および有害事象の処置を目的とした薬剤の投与は適宜行うことができる。
- (4) モルヒネ、フェンタニルパッチなどのオピオイド製剤の使用は可能とする。
- (5) 登録後にフェニトイン、ワルファリンカリウムの使用が必要となった場合は、S-1 により作用増強されることがあるため慎重に投与を行うこと

7.11. 後治療

プロトコール治療完了後は、再発または再発以外のがん病変（重複がんまたは多発がん）を認めない限り無治療で経過を観察する。

プロトコール治療中止後および再発後の治療は、試験として規定しないが、治療内容等は所定の症例記録用紙で報告する。

なお、再発以外の理由にて術後補助化学療法（S-1 単独療法）を 2 コース終了せずに中止した患者に対しては、術後補助化学療法として GEM 単独療法を行うことを推奨する。ただし、GEM 単独療法に切り替えた場合、術後の GEM の総投与回数は 18 回を目処とし、再発がなければそれ以上の継続投与は行わない。

8.1. 患者背景因子（登録前の調査項目）

性別、年齢、身長、病理組織診断もしくは細胞診（日数規定なし）、HBs 抗原検査、合併症、既往歴、減黄術の有無

8.2. 登録前の検査・観察項目

(1) 登録前 14 日以内

- ・血液学的検査：白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、血小板数
- ・生化学検査：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、クレアチニン、クレアチニンクリアランス、Na、K、CRP
- ・自覚所見：発熱、口腔粘膜炎、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、発疹（斑状丘疹状皮疹）、疲労
- ・体重、PS
- ・腫瘍マーカー：CEA、CA19-9、必要に応じて DUPAN-2 など他の腫瘍マーカー*

*CA19-9 が測定感度以下の値を示す場合には、ルイス抗原陰性である可能性が高く、CA19-9 値が病勢を反映しないため、DUPAN-2 測定を特に推奨する。登録前に全ての腫瘍マーカーが正常値の場合も、以後の検査は継続する。

(2) 登録前 28 日以内

- ・胸部単純 X 線検査または胸部 CT 検査
- ・腹部造影 CT 検査（MRI も可） **（原発巣の占拠部位、病変部位、大きさ）
 - ** スライス幅 5mm 以下の腹部造影 CT を行う。ヨード造影剤アレルギーがある場合には MRI 検査でも可とする。腹部 CT を行う際に、胸部から撮影し、肺野を含めた評価を行っても構わない。登録後も同様とする。
 - **登録前の膵 CT 画像の撮像条件は、メモランダム 3 を参照の上、推奨条件を満たして撮像することが望ましい。
- ・FDG-PET 検査（可能な場合）

8.3. 術前化学療法（GS 療法）中の検査・観察項目（試験群のみ）

(1) GEM 投与前日または当日に確認する項目。

なお、プロトコール治療中止した場合にも、中止後 28 日以内に確認する（最低 1 回）。

- ・血液学的検査：白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、血小板数
- ・生化学検査：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、クレアチニン、Na、K
- ・自覚所見：発熱、口腔粘膜炎、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、発疹（斑状丘疹状皮疹）、疲労、発熱性好中球減少

- ・ 体重、PS

(2) 治療期間中に確認する項目

- ・ 治療内容（投与日、薬剤投与量、延期や減量の有無）
- ・ 併用薬剤情報（使用の有無、薬剤名、処置内容）

8.4. 周術期の観察項目（両群）

【術前観察項目】

対照群は登録時の検査を用いてよいが、試験群は術前化学療法後から手術前日までに評価する。
なお、術前評価に用いる画像検査は、手術日前 28 日以内のものを用いることが望ましい。

- ・ 血液学的検査：白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、血小板数
- ・ 生化学検査：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、クレアチニン、Na、K
- ・ 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9、必要に応じて DUPAN-2 など他の腫瘍マーカー
- ・ 胸部単純 X 線検査または胸部 CT 検査
- ・ 腹部造影 CT 検査（MRI も可）*

* 試験群の術前の膵 CT 画像は、メモランダム 3 の推奨条件を満たして撮像することが望ましい。

【術中観察項目】

- ・ 手術術式
- ・ 手術時間
- ・ 術中出血量
- ・ 腹腔洗浄細胞診または腹水細胞診
- ・ 手術所見、病理所見

【術後観察項目】手術が行われた患者に対しては、以下の事項を観察する。

- ・ 手術後在院死亡または 60 日以内の死亡
- ・ 再手術の有無と内容
- ・ 術後合併症（膵瘻、胃内容排出遅延、出血性合併症、腹腔内膿瘍（ドレーン感染含む）、創感染、胆汁瘻、胃腸縫合不全・狭窄、肺炎、深部静脈血栓症、心血管障害、脳血管障害、その他の合併症）
- ・ 合併症の重症度
- ・ 術後在院日数

8.5. 術後補助化学療法 (S-1 単独療法) 開始前の検査 (両群)

- (1) 手術後 10 週間以内
 - ・胸部単純 X 線検査または胸部 CT 検査
 - ・腹部造影 CT 検査 (MRI も可)
- (2) 手術後 3~8 週間以内
 - ・腫瘍マーカー : CEA、CA19-9、必要に応じて DUPAN-2 など他の腫瘍マーカー
- (3) 1 コース開始前日または当日に確認する項目
 - ・血液学的検査 : 白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、血小板数
 - ・生化学検査 : アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、クレアチニン、クレアチニンクリアランス、Na、K
 - ・自他覚所見 : 発熱、口腔粘膜炎、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、発疹 (斑状丘疹状皮疹)、疲労
 - ・体重、PS

8.6. 術後補助化学療法 (S-1 単独療法) 中の検査・観察項目 (両群)

- (1) 外来毎 (2 週に最低 1 回) に確認する項目。

なお、プロトコール治療終了後 28 日以内の確認 (最低 1 回) まで含める。

 - ・血液学的検査 : 白血球数、好中球数、ヘモグロビン量、血小板数
 - ・生化学検査 : アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、クレアチニン、Na、K
 - ・自他覚所見 : 発熱、口腔粘膜炎、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、発疹 (斑状丘疹状皮疹)、疲労
 - ・体重、PS
- (2) 治療期間中に確認する項目
 - ・治療内容 (投与日、薬剤投与量、延期や減量の有無)
 - ・併用薬剤情報 (使用の有無、薬剤名、処置内容)
- (3) 少なくとも 3 ヶ月に 1 回確認
 - ・胸部単純 X 線検査または胸部 CT 検査
 - ・腹部造影 CT 検査 (MRI も可)
 - ・腫瘍マーカー : CEA、CA19-9、必要に応じて DUPAN-2 など他の腫瘍マーカー

8.7. 膣切除後の再発評価 (両群)

術後 2 年間は、再発が確認されるまでは、少なくとも 3 ヶ月に 1 回、CT 等の画像診断及び腫瘍マーカー検査を行い、再発病変の有無を調査する。術後 2 年後以降は、再発が確認されるまでは、少なくとも 6 ヶ月毎に再発の有無を確認する。再発が疑われるが、再発確定に至らない場合には、他の画像診断 (拡散強調 MRI や FDG-PET など) を担当医の判断で追加する。再発後の検査間隔は、試験として

は規定せず、担当医の判断にゆだねる。

- ・胸部単純 X 線検査または胸部 CT 検査
- ・腹部造影 CT 検査 (MRI も可)
- ・腫瘍マーカー : CEA、CA19-9、必要に応じて DUPAN-2 など他の腫瘍マーカー
- ・後治療の有無や内容

8.8. プロトコール治療終了後の追跡調査 (両群)

プロトコール治療終了後、再発評価 (8.7) と生存調査を試験全体の終了まで継続する。転院などの理由により直接確認が不可能となった場合なども、担当医は可能な方法 (電話や書面の郵送等) により、年に 1 回は可能な限り調査する。

- ・生存の確認 : 生死、最終確認日、死因

8.9. 安全性の検査・観察項目

8.9.1. 有害事象と有害反応

有害事象とは、試験登録後に被験者に生じるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常変動を含む)、症状または疾病のことをいい、プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。有害事象のうち、「プロトコール治療と因果関係あり」「プロトコール治療と因果関係なし」以外) 場合を有害反応として取り扱うこととする。

有害事象の評価は Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (有害事象共通基準 CTCAE v4.0⁴⁵⁾) を用いて、有害事象の項目を挙げ、Grade 判定する。

CTCAE v4.0 で定義されていない項目は、CTCAE の Grade の定義に準じて重症度を判定する。

Grade 0 : 正常

Grade 1 : 軽症 ; 症状がない、または軽度の症状がある ; 臨床所見または検査所見のみ ; 治療を要さない

Grade 2 : 中等症 ; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する ; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作*の制限

Grade 3 : 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない ; 入院または入院期間の延長を要する ; 活動不能/動作不能 ; 身の回りの日常生活動作**の制限

Grade 4 : 生命を脅かす ; 緊急処置を要する

Grade 5 : 有害事象による死亡

* 食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす

**入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす

8.9.2. 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、有害事象のうち、以下に該当するものをいう。

1. 死に至るもの
2. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
3. 生命を脅かすもの
4. 有害事象の治療のために入院又は入院期間の延長が必要となるもの
5. その他の医学的に重要な状態

8.9.3. 非重篤な有害事象

非重篤な有害事象とは、「重篤」と判定されたもの以外の有害事象とし、その判断は責任医師または担当医が行う。

8.9.4. 有害事象と試験薬との因果関係

有害事象がプロトコール治療によって引き起こされたと考える合理的な因果関係の判定に際しては、試験薬に関する既知情報、被験者の全身状態、特定の検査、合併症、併用薬・併用療法、時間的關係などを勘案して判断する。なお、因果関係の判断は「プロトコール治療と因果関係あり」、「プロトコール治療と因果関係なし」の2つの判定区分を用いる。

9. 有害事象発生時の対応と報告

9.1. 有害事象発生時の対応

施設の研究責任者または担当医は、有害事象の発現を認めた場合、被験者に対して適切な処置を行い、症例報告書により報告する。担当医は、試験薬との因果関係の有無にかかわらず、原則として可能な限り、有害事象が消失あるいは投与開始前の状態に回復するまで経過追跡を行う。ただし、原疾患の悪化や合併症の悪化等による症状が慢性化している場合や、転院や後治療の開始等で観察が困難な場合は、この限りではない。

9.2. 重篤な有害事象発生時の対応

“重篤な有害事象”もしくは“予期できない有害事象”が生じた場合、施設研究責任者/担当医は研究代表者/研究事務局へ報告する。

なお、各施設の医療機関の長への報告、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は、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。

9.2.1. 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 day 0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す）。
- 2) 予期されない Grade 4 の非血液毒性（CTCAE v4.0-JCOG における血液/骨髄区分以外の有害事象）。
- 3) 予期されない Clavien 分類 Grade IV 以上（ICU 管理を要する）の周術期合併症（8.4 で周術期観察項目のうち、具体的に記載された事象を除く）。

9.2.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

- 1) 最終プロトコール治療日から 31 日以降で、プロトコール治療との因果関係が否定できない死亡。
治療関連死の疑いがある死亡が該当。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 v4.0-JCOG における血液/骨髄区分以外の有害事象)
- 3) 予期されない Grade2、Grade3 の有害事象
- 4) 永続的または顕著な障害
再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等
- 5) その他重大な医学的事象
上記のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ全施設で共有すべきと思われる重要情報と判断されるもの。

9.2.3. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

施設研究責任者/担当医は「有害事象報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから急送報告は 72 時間以内、通常報告は 15 日以内に研究代表者/研究事務局へ FAX を送付する。

9.2.4. 研究代表者/研究事務局の責務

- 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/担当医から報告を受けた研究代表者またはその代理は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度を判断し、必要に応じて登録の一時停止（データセンターと全参加施設への連絡）や、参加施設への周知事項の緊急連絡の対策を講ずる。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であるが、追って可及的速やかに文書（FAX、郵送、E-mail）による連絡も行う。

2) 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者/研究事務局は、施設から急送報告もしくは通常報告された有害事象が「報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知りえてから15日以内に効果・安全性評価委員会宛に文書（FAX、郵送、E-mail）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。効果・安全性評価委員会の見解は、文書で研究代表者に通知される。

9.3. 主な有害事象

個々の薬剤で予期される薬物有害反応は、薬剤添付文書の最新版を参照する。

参考として、膀胱癌症例を対象とし、国立がん研究センターを中心として実施された GEM + S-1 併用療法（GS療法）（GEM投与量 1,000mg/m²、S-1投与量：80mg/m²）の第II相試験³³⁾ならびに多施設国際共同で行われた GEST試験³⁴⁾における S-1 単独療法（S-1投与量：80mg/m²）の主な有害反応を下記に記載する。また、GEST試験での GS療法（GEM投与量 1,000mg/m²、S-1投与量：65mg/m²）の主な有害反応³⁴⁾も下記に記載する。なお、参考としているデータの対象（切除不能）は、本試験の対象（切除可能）より進行しているため、本試験での有害事象発生率・程度は、添付表のデータより少ないことが予想される。

表 9-1. 国立がん研究センターを中心とした GS療法 Phase II 有害事象 (NCI-CTCv2)³³⁾

有害事象	Grade1-4	Grade3	Grade4
白血球減少	54 (100%)	31 (57%)	1 (2%)
好中球減少	54 (100%)	24 (44%)	19 (35%)
ヘモグロビン減少	48 (89%)	8 (15%)	0
血小板減少	50 (93%)	12 (22%)	0
食欲不振	38 (70%)	9 (17%)	0
発疹	34 (63%)	4 (7%)	0
ALT 上昇	35 (65%)	4 (7%)	0
悪心	33 (61%)	3 (6%)	-
疲労	39 (72%)	3 (6%)	0
好中球減少を伴わない感染	4 (7%)	2 (4%)	0
嘔吐	17 (31%)	1 (2%)	0
口内炎	31 (57%)	1 (2%)	0
イレウス	1 (2%)	1 (2%)	0
大腸炎	1 (2%)	1 (2%)	0
G3-4 の好中球減少を伴う感染	1 (2%)	1 (2%)	0
中枢神経系脳血管虚血	2 (4%)	1 (2%)	1 (2%)
色素沈着	34 (63%)	-	-
発熱	20 (37%)	0	0
下痢	17 (31%)	0	0
脱毛	15 (28%)	-	-
クレアチニン上昇	7 (13%)	0	0
手足皮膚反応	3 (6%)	0	0

表 9-2. GEST S-1 療法群 有害事象 (CTCAE v3.0) ³⁴⁾

有害事象	Grade1-4	Grade3≦
ヘモグロビン減少	68%	10%
白血球減少	43%	4%
好中球減少	34%	9%
血小板減少	46%	2%
ALT 上昇	42%	6%
AST 上昇	49%	8%
ビリルビン上昇	53%	14%
クレアチニン上昇	19%	1%
疲労	53%	7%
脱毛	3%	-
皮疹	19%	1%
食欲不振	66%	11%
下痢	39%	6%
口内炎	25%	1%
悪心	54%	2%
嘔吐	32%	2%
発熱性好中球減少	0.40%	0.40%
間質性肺炎	0.40%	0%

表 9-3. GEST GS 療法群 有害事象 (CTCAE v3.0) ³⁴⁾

有害事象	Grade1-4	Grade3≦
ヘモグロビン減少	85%	17%
白血球減少	88%	38%
好中球減少	83%	62%
血小板減少	81%	17%
ALT 上昇	60%	11%
AST 上昇	61%	12%
ビリルビン上昇	39%	9%
クレアチニン上昇	16%	0.4%
疲労	66%	5%
脱毛	18%	-
皮疹	41%	4%
食欲不振	65%	9%
下痢	38%	5%
口内炎	34%	2%
悪心	55%	5%
嘔吐	34%	5%
発熱性好中球減少	2%	2%
間質性肺炎	2%	1%