

表 2.2.1.a 海外の第Ⅲ相試験の結果

試験名	Pts	化学療法	RT	OS <sup>1)</sup>	P 値	DFS <sup>2)</sup>	P 値	LCR <sup>3)</sup>	P 値	CFS <sup>4)</sup>	P 値
EORTC	52	None	45 Gy+15-20	56% <sup>5)</sup>	-	58% <sup>5)</sup>	0.05	50% <sup>5)</sup>	0.02	40% <sup>5)</sup>	0.002
	51	5-FU+MMC	Gy boost if CR/PR	56% <sup>5)</sup>		63% <sup>5)</sup>		68% <sup>5)</sup>		70% <sup>5)</sup>	
UKCCC	279	None	45 Gy+15-25	58% <sup>6)</sup>	0.25	-		39% <sup>6)</sup>	<0.01	-	
R	283	5-FU+MMC	Gy boost if CR/PR	65% <sup>6)</sup>		-		61% <sup>6)</sup>		-	
ACT-1											
RTOG	145	5-FU	45 Gy+9 Gy	67% <sup>7)</sup>	0.31	51% <sup>7)</sup>	<0.01	66% <sup>7)</sup>	<0.01	59% <sup>7)</sup>	0.01
-8704	146	5-FU+MMC	boost if PR	76% <sup>7)</sup>		73% <sup>7)</sup>		84% <sup>7)</sup>		71% <sup>7)</sup>	
RTOG	322	5-FU+MMC	45 Gy/25Fr	84% <sup>6)</sup>	0.13	68% <sup>6)</sup>	0.33	75% <sup>6)</sup>	0.19	90% <sup>6)</sup>	0.04
-9811	312	5-FU+CDDP	+10-14Gy	76% <sup>6)</sup>		62% <sup>6)</sup>		69% <sup>6)</sup>		83% <sup>6)</sup>	

1) OS: Overall survival, 2) DFS: disease free survival, 3) LCR: Local-regional control rate,

4) CFS: colostomy-free survival, 5) 5年, 6) 3年, 7) 4年

RTOG-9811 試験は 5-FU(1,000 mg/m<sup>2</sup> days 1-4, 29-32)+MMC(10 mg/m<sup>2</sup> day 1, 29)+RT を標準治療とし、5-FU(1,000 mg/m<sup>2</sup> days 1-4, 29-32)+CDDP(75 mg/m<sup>2</sup> day 1, 29)の導入化学療法および 5-FU(1,000 mg/m<sup>2</sup> days 57-60, 85-88)+CDDP(75 mg/m<sup>2</sup> day 57, 85)+RT を試験治療においた第Ⅲ相試験である(n=682)<sup>18</sup>。試験デザインは FP 群の優越性試験であったが、登録終了後の中間解析の結果、primary endpoint である DFS では FP 群が 5-FU+MMC 群を下回っており(p=0.33)、今後、FP 群が 5-FU+MMC 群を上回る可能性は極めて低いと判断され、2006 年米国臨床腫瘍学会総会 (ASCO) にて中間解析の結果が公表された。Secondary endpoint である OS も、FP 群が 5-FU+MMC 群より下回っており(p=0.13)、3年 CFS においては 5-FU+MMC 群 90%に対して FP 群 81%(p=0.04)と FP 群が有意に不良であった。一方、Grade 3 以上の血液毒性の割合は 5-FU+MMC 群 60%に対し FP 群 42%(p=0.0013)と FP 群がより軽度であったものの、非血液毒性に関しては 5-FU+MMC 群 73%に対し FP 群 72%(p=0.81)と同程度であった(表 2.2.1.b)。この試験は FP 療法+RT と 5-FU+MMC+RT の直接比較ではなく、FP 群は導入化学療法として 2 サイクルの FP 療法が行われている。この導入化学療法が治療成績を下げている可能性も否めないものの、5-FU+MMC+RT が今後も標準治療であると結論づけられた。

表 2.2.1.b: RTOG-9811, 5-FU+MMC+RT 群の有害事象のまとめ

## 急性有害事象

Toxicity	1	2	3	4
血液毒性	10%	21%	34%	26%
皮膚	9%	34%	43%	5%
消化管	17%	38%	31%	3%
発熱性好中球減少	2%	12%	16%	2%
泌尿器	17%	19%	3%	0.3%
非血液毒性(最悪)	2%	21%	61%	12%
全毒性(最悪)	2%	10%	52%	34%

## 遅発性有害事象

Toxicity	1	2	3	4
小腸/大腸	17%	9%	1%	1%
皮膚	16%	6%	1%	2%
膀胱	6%	2%	0%	0%
皮下組織	5%	2%	1%	0%
その他	14%	11%	4%	0%
全毒性(最悪)	23%	21%	7%	3%

RTOG-9811 の試験結果が公表されるまでは、MMC は CDDP と比較すると血液毒性の頻度が高く、また、FP 療法+RT の第Ⅱ相試験の promising な結果から National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の practice guideline においても FP 療法+RT は option の一つとして推奨され、一般臨床では海外、日本においても CDDP を汎用する傾向にあった。しかし、2006 年 ASCO 総会後は NCCN の practice guideline では FP 療法は再発後の治療として位置づけられ、標準治療は 5-FU+MMC+RT であるとされている。

## 2.2.2. 肛門管扁平上皮癌に対する化学放射線療法の開発状況

現在、第Ⅲ相試験 (Ⅱ/Ⅲを含む) が 3 試験進行中であり(表 2.2.2.a)、第Ⅱ相試験は 5 試験行われている(表 2.2.2.b)。

第Ⅲ相試験に関しては、イギリスにおいて 2×2 の試験 (ACT-2) が 2001 年より行われている。この試験では放射線併用での 5-FU+MMC と FP 療法との比較、および追加 FP 療法の有用性について検討されており、2009 年に 950 名の患者登録が終了する予定である。またフランスを中心に進行中の FFCD trial では FP 療法

を標準とみなし、導入化学療法の FP 療法の有用性の検討がなされている。さらに EORTC-22011 では 5-FU+MMC と MMC+CDDP の臨床第 II/III 相試験が 2003 年より 678 名を目標に患者登録中である。

表 2.2.2.a 進行中の第 III 相試験

臨床試験名	化学療法	RT	導入化学療法	追加化学療法
UKCCCR ACT-2	5-FU+MMC	50.4 Gy/28 Fr	-	+/- FPx2
	FP		-	+/- FPx2
FFCD trial 9804	FP	45 Gy/25 Fr +20 Gy	-	-
	FP		+ FPx2	-
EORTC-22011	MMC+CDDP	36 Gy/20 Fr +	-	-
	5-FU+MMC	23.4 Gy/13 Fr	-	-

第 II 相試験の報告はイギリスにおいて 5-FU を Capecitabine (Cape)に置きかえた、Cape+MMC+RT の第 II 相試験 (EXTRA trial)が行われ報告されている (n=31)<sup>19</sup>。投与スケジュールは Cape (RT 照射日に 1,650 mg/m<sup>2</sup> 内服)、MMC:12 mg/m<sup>2</sup> day 1、RT: 50.4Gy/ 28Fr であった。腫瘍縮小効果は 31 名中 CR:24 名 (77%)、PR:4 名 (奏効割合 93%) であった。Grade 3 以上の毒性は皮膚毒性 12 名、好中球減少 3 名、血小板減少 1 名、下痢 1 名、呼吸困難 1 名であった。Cape の治療効果は 5-FU と同等以上であることが期待され、許容範囲内の毒性であり、かつ経口薬の利便性もあることより、イギリスでは ACT-2 終了後に 5-FU と Cape のランダム化比較試験を計画中とのことである。

また、他の第 II 相試験は、RTOG において化学療法は RTOG-9811 で使用された 5-FU+MMC と同レジメンを使用し、複雑な形状の線量分布を実現できる Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) との併用療法の第 II 相試験が進行中である。この試験は IMRT に変更することで従来の放射線治療と比較し毒性が軽減されることが期待されている。M.D. Anderson Cancer Center では、XELOX 療法 (Cape+Oxaliplatin (L-OHP))+RT の第 II 相試験が 2004 年より進行中である。また、2006 年より米国では FP+RT に抗 EGFR 抗体 Cetuximab の上乗せ効果につき、HIV 陽性患者に対する AMC-045 trial と HIV 陰性患者に対する ECOG-E3205 trial により検討されている。

表 2.2.2.b 進行中の第 II 相試験

臨床試験名	化学療法	RT	分子標的薬剤
EXTRA Trial	Cape+MMC	50.4 Gy/28Fr	-
RTOG-0529	5FU+MMC	IMRT 50.4-54.0Gy/28-30Fr	-
MDA-2003-0874	Cape+L-OHP	詳細不明	-
ECOG-E3205 /AMC-045	5-FU+CDDP	詳細不明	Cetuximab

以下の理由により、現段階では本試験の化学放射線療法に併用すべき有用性の確立された分子標的薬剤はないと判断した。

これまで肛門管扁平上皮癌と同じ組織型である頭頸部癌および、肛門管と部位が近い直腸癌にて化学放射線療法における分子標的薬剤の有効性が検討されている。局所進行頭頸部癌において CDDP+RT への Cetuximab の上乗せ効果を検討する第 II 相試験が米国で行われた。しかしその試験は 22 名が登録された時点で 2 名の治療関連死亡、3 名の重篤な有害事象を認めたため早期中止となっている<sup>20</sup>。また、直腸癌では術前化学放射線療法において Machiels らが Cape+Cetuximab+RT の第 I / II 相試験の報告を行っている<sup>21</sup>。Preliminary な結果であるが pCR 割合は 5%(2/37)と Cape+RT とほぼ同等の成績であり、cetuximab の上乗せ効果は示されなかった。また、2007 年 ASCO 総会において Arnold らも Cape+Cetuximab+RT の第 II 相試験の結果を報告しているが pCR 割合は 9%(4/45)と cetuximab の上乗せ効果は示されなかった<sup>22</sup>。他にも Cetuximab や Bevacizumab の有効性を検討した第 II 相試験が進行中であるが、現段階では本試験の化学放射線療法に併用すべき有用性の確立された分子標的薬剤はないと判断した。

### 2.2.3. 救済治療について

NCCN のガイドラインでは化学放射線療法後の遺残・局所再発に対する救済治療として腹会陰式直腸切除術 (abdominoperitoneal resection: APR) を推奨している。ただし、鼠径リンパ節転移のみの再発に対しては、リンパ節郭清を推奨している。

Nilssonらが35名<sup>23</sup>、Mullenらが31名<sup>24</sup>、Allaらが26名<sup>10</sup>、Ferenschildらが18名<sup>25</sup>、CRT後の遺残・局所再発に対するAPRの報告をしている。いずれの報告も少数例でありレトロスペクティブ研究であるが安全に手術が行えている。なお、前記の報告によると救済手術後の5年生存割合は約30-50%であった。

## 2.2.4. 日本における肛門扁平上皮癌治療の現状

前述したとおり、海外では、Stage II/III 肛門管扁平上皮癌の標準治療として CRT が確立している。しかしながら日本において肛門管扁平上皮癌は非常に稀であり、治療方法及び治療成績に関する報告は非常に少ない。JCOG 大腸がんグループ参加施設における肛門管扁平上皮癌での治療方針、患者登録がどの程度かを把握する目的で Stage II/III の肛門管扁平上皮癌に対するアンケート調査を 2006 年 7 月に実施した<sup>26</sup>。アンケート内容はアンケート回答時の施設における治療方針、2000 年 1 月から 2004 年 12 月の期間で以下に合致する対象の患者数、治療方法、治療成績であった。

対象

- 1) Stage II/III 肛門管扁平上皮癌
- 2) 年齢 20 歳以上 80 歳以下
- 3) 主要臓器機能が保たれている (GOT/GPT $\leq$ 100 IU/L, Cr $\leq$ 1.5 mg/dL)
- 4) 重篤な合併症を有さない

49 施設中 40 施設より回答を得た (回収割合 82%)。施設毎の治療方針で CRT を選んだ施設は Stage II 28 施設 (70%)、Stage III 27 施設 (68%) であった。

調査症例中適格条件に合致した患者は 59 名であり、59 名中詳細な情報が得られた患者は 55 名であった。年齢中央値は 55 歳 (33-80、76 歳以上 10 名)、男/女=9/46、Stage II/III=25/30 であった。治療内容は CRT 25 名、手術単独 17 名、手術+ $\alpha$  (化学療法、放射線治療単独、または化学放射線療法) 8 名、RT 単独 5 名であった。CRT のレジメンは FP が一番多く 16 名、5-FU+MMC 5 名、その他 4 名であった。治療成績は CRT の CR 割合 (担当医判断) は 80%、観察期間中央値 2.7 年での 3 年無増悪生存割合は全患者/CRT/手術単独=67%/77%/73%であった。3 年生存割合は全患者/CRT/手術単独=91%/95%/93%であった。

2000 年から 2004 年までの間は CRT が施行された割合は 5 割程度であった。しかし、2006 年アンケート調査時の施設の治療内容をみると CRT の割合は約 7 割であり CRT を選択する施設が増えていることが分かる。また、JCOG 大腸がんグループ班会議で議論を重ねることによって、グループ内における Stage II/III 肛門管扁平上皮癌に対する標準治療は、5-FU+MMC+RT であるとのコンセンサスが得られている。

## 2.3. 治療計画設定の根拠

### 2.3.1. 薬剤

#### 1) S-1

S-1 は従来の 5-FU 系薬剤に比べ効果増強を図るとともに、それに付随して増大する副作用の軽減も同時に図ることを目的に開発された経口剤である。S-1 の臨床試験は 1993 年から開始され、現在までに胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌、胆道癌に対し適応が承認され保険適用されている。安全性に関しても、開発治験 578 名および市販後 3,800 名での全数調査でも治療関連死亡割合は 1% 以下と高い安全性が示されている。

S-1 の 5-FU に対する非劣性は切除不能・再発胃癌を対象とした第 III 相試験 (JCOG9912) で検証された。この試験は 5-FU (800 mg/m<sup>2</sup>, day 1-5 q4w) に対する S-1 (80 mg/m<sup>2</sup> day 1-28 q6w) の非劣性を検証する試験であり、2007 年 ASCO で発表された。Primary endpoint である全生存期間において 5-FU 群 10.8M、S-1 群 11.4M (p<0.001) と非劣性が証明された<sup>27</sup>。

また、肛門管扁平上皮癌と同じ組織型である頭頸部癌においても S-1+CDDP+RT の治療開発が行われている。根治切除不能な局所進行頭頸部癌に対する S-1+CDDP+RT の第 I 相試験では CR 割合が 86% (18/21 例) と従来の標準治療である FP+RT における CR 割合 50% 程度を大きく上回っていることから、promising なデータであり、現在 JCOG0706 として第 II 相試験が進行中である。

最近の基礎的検討結果から、S-1 に含まれている CDHP の放射線増感作用を示唆するデータも得られており放射線照射を併用する本治療レジメンは 5-FU を S-1 に置き換えることでより良い治療成績が得られることが期待される。

患者の利便性の観点からも 5-FU 持続静注は入院治療が必要であるが S-1 に置き換えることにより入院が

不要となることから、S-1+MMC+RT は、標準治療である5FU+MMC+RT よりも利便性の高いレジメンであることが期待される。

## 2) MMC (mitomycin C)

MMCはStreptomyces caespitosusの培養液から単離されたアルキル化合物である。腫瘍細胞のDNAと結合し、二重鎖DNAへの架橋形成を介してDNAの複製を阻害し抗腫瘍効果を示すと考えられている。なお、DNA合成前期(G1)後半からDNA合成期(S)前半の細胞は本剤に高い感受性を示すことが確認されている。慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、胃癌、結腸・直腸癌、肺癌、膵癌、肝癌、子宮頸癌、子宮体癌、乳癌、頭頸部腫瘍、膀胱腫瘍に対し、適応が承認され保険適用されている。

重篤な副作用として溶血性尿毒症症候群、微小血管症性溶血性貧血、間質性肺炎があるが、これらの副作用はMMCの投与量・期間と相関があると考えられている。溶血性尿毒症症候群、微小血管症性溶血性貧血は総投与量が50 mg/m<sup>2</sup>または60 mg/body以上、かつ投与期間が5~11か月以上で、間質性肺炎は総投与量が30 mg/m<sup>2</sup>以上で発生頻度が上がると報告されている。よって、今回の総投与量20 mg/m<sup>2</sup>では重篤な副作用がおこる可能性は低いと考える。

## 2.3.2. 放射線治療

### 1) 1回線量と総線量

治療開始時の照射体積が大きいことや化学療法を同時併用するため、急性期および遅発性有害事象に配慮して、1回線量は1.8 Gyとすることとした。総線量に関して、欧米の後ろ向き研究では線量効果関係があると報告されており、54.0 Gy以上で有意に全生存割合、無病生存割合、局所制御割合が良好であった<sup>28</sup>。また、化学療法との併用では、肛門の疼痛性の壊死やその他の遅発性有害事象の頻度が高くなると報告されており、60 Gyを超えないことが推奨されている。高線量になれば遺残・再発時の救済手術の合併症の頻度も高くなることが危惧される。有効性と安全性を考慮し、本試験では総線量59.4 Gyとした。

### 2) 所属リンパ節領域の標的体積と線量

欧米での切除例の病理学的検討では、骨盤内リンパ節転移を約30~60%、鼠径リンパ節転移を約15~20%認めており、治療開始時の標的体積には、骨盤内リンパ節領域と鼠径リンパ節領域を含めることが推奨されている。照射野の上縁については、施設や臨床試験毎に異なっており、解剖学的に岬角の高さ、仙腸関節下縁の高さ、仙腸関節から2 cm頭側の高さなどに設定されている。MD Anderson Cancer Centerからの後ろ向きの報告によると、局所再発のうち、原発巣と鼠径リンパ節再発以外の再発は、仙腸関節下縁の高さより頭側の再発であり、全例岬角から仙腸関節下縁までの範囲を治療開始時に含めなかった群であった。以上を踏まえ、本試験では、治療開始時の所属リンパ節領域の標的体積として、骨盤内リンパ節領域と鼠径リンパ節領域を含めて設定することとした。骨盤内リンパ節領域の頭側は内外腸骨動静脈分岐部までとし、この標的体積設定に基づいた照射野の上縁はほぼ岬角の高さに相当することになる。所属リンパ節領域に対する予防照射の線量についても、施設や臨床試験毎に異なっており、RTOG-9811、UKCCCR ACT-1では45 Gy/25回、EORTC-22011では36 Gy/20回、UKCCCR ACT-2では30.6 Gy/17回、RTOG-0529では45 Gy/30回などである。欧米の後ろ向き研究では、治療開始時の照射野での線量が39.6 Gy以上で有意にGrade 3以上の遅発性有害事象を認めていたことを報告している。本研究では、有害事象に配慮し、肛門管扁平上皮癌が化学放射線療法に高感受性であることも踏まえて、骨盤内リンパ節領域と鼠径リンパ節領域の予防照射として、36.0 Gy/20回とした。

### 3) 予定休止期間

肛門管扁平上皮癌の放射線治療において、抗腫瘍効果をみるためや会陰部皮膚炎や消化器毒性などの有害事象の観点から、途中で予定休止期間を置くことが多かった。しかし、RTOG-9208(2週間の予定休止期間)の報告によると、予定休止期間を入れても毒性は軽減されず、2年のCFSも70%と悪い成績であった。その他にも総治療期間延長による局所制御割合の低下が報告されており、現在では予定休止期間を置かないことが推奨されている。本試験においても、予定休止期間は設けないこととした。

### 4) 治療計画方法

本試験においては、従来の2次元治療計画に比し、より正確に腫瘍を標的体積として設定し、正常組織には可能な限り少ない照射線量での照射を目指して、3次元的に線量分布を検討して治療計画を立てることが可能である3次元治療計画を必須とすることとした。一方、強度変調放射線治療(IMRT)はさらに理想的な線量分布を実現できる高度な照射方法であり、肛門管扁平上皮癌においても、腸管に対して低線量とすることによる消化器毒性軽減などが期待されている。しかし、IMRTは、まだ現在、RTOGで有効性と安全性の検証

が行われている段階であり、肛門がんに対する照射方法として通常の3次元治療計画よりも優れているかどうかは確定していないことから、本試験では強度変調放射線治療は許容しないこととした。

### 2.3.3. 本試験の治療レジメン

現在の標準治療は2.2.1.で述べたとおり5-FU+MMC+RTである。今回の試験は5-FUをS-1に変更することで他の癌種で報告されているように5-FUと同等以上の治療効果が得られることを期待している。一方、毒性はS-1に変更することで血液毒性を中心とした有害事象の頻度が高くなる可能性がある。ただし、血液毒性のほとんどは適切な支持療法により対処可能であり、臨床的に最も問題となる発熱性好中球減少については、5-FUをS-1に置き換えても多くなると予想している。よって、安全性において5-FUとS-1の毒性は同程度と考えている。さらに利便性を考えると、5-FUは4日間の持続点滴が必要であり、通常、入院での治療となるが、S-1は経口薬であり外来での治療が可能である。よって、S-1に変更することで患者にとって利便性は高くなり、かつ医療従事者の負担も少なくなる。以上より、本治療レジメンは“Less toxic new”レジメンと位置づけられる。

S-1の開始用量、投与期間、およびMMCの投与量は以下の根拠により設定した。

#### ① S-1の投与期間・開始用量

肛門管扁平上皮癌に対するS-1+MMC併用化学放射線療法における薬剤の至適投与量は確立していない。このため、第I相部分から開始することとする。S-1の投与期間、第I相部分における開始用量の設定根拠を以下に述べる。

現在、StageII/III食道癌に対してS-1+CDDP併用化学放射線療法における第I/II相試験(JCOG0604)が行われている。StageII/III食道癌で手術を希望しない場合の標準治療は5-FU(1,000 mg/m<sup>2</sup> day1-4, 29-32)+CDDP(75 mg/m<sup>2</sup> day1, 29)+RTである。JCOG0604は、この標準治療の5-FUのみをS-1(day1-14, 29-42)に置き換えることで治療成績が向上するかどうかを検討している。2009年11月現在、第I相部分が終了し、第II相部分が進行中である。

第I相部分でのS-1の開始用量(レベル1)は60 mg/m<sup>2</sup>であり、DLTは6例中2例であったため、レベル2(S-1 80 mg/m<sup>2</sup>)への増量が行われた。このレベルにおいても、6例中2例のDLTを認めた。各レベルとも、DLTの内容は、血液毒性に伴う治療期間の延長または休止であった。レベル2においてもDLTは6例中2例であったが、レベル1と比較するとレベル2は食道炎の増強、骨髄毒性の遷延を認め、また完全奏効数も両レベルで変わらなかったことから、レベル2での著しい抗腫瘍効果の増強も期待できないと判断された。よって、推奨用量をレベル2にするメリットよりも、デメリットの方が大きいと考え、レベル1(S-1:60 mg/m<sup>2</sup> day1-14, 29-42)が第II相部分の推奨用量とされた。上記、JCOG0604の第I相部分の結果より、5-FU:1,000 mg/m<sup>2</sup>, day1-4の毒性はS-1:60 mg/m<sup>2</sup>, day1-14と同程度であると推測される。

S-1とMMCの併用療法は、1試験のみ韓国より報告されている<sup>29</sup>。前化学療法歴を有する胃癌を対象としたS-1+MMCの臨床第II相試験であり、MMC 7 mg/m<sup>2</sup> day 1にS-1 80 mg/m<sup>2</sup>/dayの4週内服2週休薬を1コースとし、最大4コースまでとされた。26名が登録され、のべ64コースの投与(中央値2コース)がなされた。奏効割合は21%、無増悪生存期間は3.4か月であった。Grade 3以上の主な有害事象は疲労(12%)、下痢(10%)、悪心(7%)であり、血液毒性は10%未満であったことから、毒性は許容範囲内であると結論された。よって、S-1とMMCを併用することで、5-FU併用に比して毒性が著しく増加する可能性は低いと考えられる。

「JCOG0604の第I相部分の結果より、5-FU:1,000 mg/m<sup>2</sup>, day1-4はS-1:60 mg/m<sup>2</sup>, day1-14と同程度の毒性であることが示唆される」、「韓国の報告より、S-1とMMCの併用により、毒性が著しく増加する可能性は低い」ことを考え、本試験におけるS-1の開始用量は60 mg/m<sup>2</sup>とし、投与期間もJCOG0604に準じて2週投与、2週休薬と設定した。

#### ② MMCの投与量

MMCの投与量はRTOG98-11に準じてday 1, 29の10 mg/m<sup>2</sup>とした。

MMCの投与方法には、UKCCCR ACT-1, 2でのday 1のみに15 mg/m<sup>2</sup>もしくは12 mg/m<sup>2</sup>を1回投与、RTOGでのday 1, 29に10 mg/m<sup>2</sup>を2回投与の二通りの方法がある。どちらの投与方法がより有効であるかの直接比較の報告はない。しかし、MMCの2回投与法は、RTOG-8704、RTOG-9811、2試験でその有効性が示されており、より有望な治療法であると考えた。また、日本では日常診療でもMMCの投与量10

mg/m<sup>2</sup>でも一般的でなく、参加施設の担当医の投与経験が少ないことから、さらに高用量のMMC15 mg/m<sup>2</sup>または12 mg/m<sup>2</sup>の投与は安全性の面で不安があると判断した。よって、本試験のMMCの投与方法はRTOGに準じday 1, 29 に10 mg/m<sup>2</sup>の2回投与を採用することとした。

なお、UKCCCR-ACT-1のようにMMCの1回投与方法があること、RTOGレジメンでも初回投与後にGrade 4の骨髄抑制がみられたときにはMMCの2回目投与をスキップしていることから(頻度は不明)、2回目のMMCが投与不能であってもDLTとはみなさないこととした。

### 2.3.4. 追加化学療法

UKCCCR ACT-2 trial においては、化学放射線療法後の追加化学療法としてのFP療法の意義を検討している。しかし、追加化学療法の有効性はまだ証明されておらず、日常診療では追加化学療法は行っていない。よって本試験では追加化学療法を行わないこととする。

### 2.3.5. 後治療

プロトコル治療終了後にCRと判定された場合は、原発巣または骨盤内、鼠径リンパ節転移の再発あるいは増大、あるいは遠隔転移の出現が明らかになるまでは、後治療は一切行わない。

プロトコル治療終了後にnon-CRと判定された場合、またはCR後に再発した際は、後治療が必要となる。後治療の内容は規定しないが、NCCNのガイドラインを推奨する。つまり、最良総合効果でnon-CRと判定され、根治切除が可能であると判断された場合は、可能な限り救済手術を行う。救済治療は鼠径リンパ節のみであれば、鼠径リンパ節郭清を推奨し、他の部位にも病変がある場合は腹会陰式直腸切除術(abdominoperineal resection: APR)を推奨する。根治切除不能と判断された場合は、全身化学療法を推奨する。

## 2.4. 試験デザイン

肛門管扁平上皮癌に対するS-1+MMC併用化学放射線療法における薬剤の至適投与量は確立していない。よって用量設定部分を含んだ第I/II相試験として計画した。

### 2.4.1. 本試験後の展開

本試験結果で良好な結果が得られた場合、次試験は5-FU+MMC+RTをスタンダードアームとしたS-1+MMC+RTとの非劣性試験が考えられるが、欧米よりもさらに少ない日本国内の年間罹患数を考えると第I/II相試験でも長時間かかることが予想され、第III相試験を行うことは現実的ではない。よって、本治療レジメンが安全かつ有効であると判断できれば、本試験結果をもってJCOG大腸がんグループにおける標準治療とみなす。すなわち、本試験の第II相部分を検証的試験と位置付ける。

### 2.4.2. エンドポイントの設定根拠

#### 1) 第I相部分

##### ① Primary endpoint

第I相部分では、各投与レベルにおける用量制限毒性(DLT)発生割合より推奨用量(RD)を決定する。推奨用量(RD)は、primary endpoint およびsecondary endpointを総合的に判断して決定する。

各投与レベルでのDLT発生割合をprimary endpoint とする。

##### ② Secondary endpoint

安全性の指標として、有害事象をsecondary endpointとする。

#### 2) 第II相部分

##### ① Primary endpoint

本試験では、海外で行われた第III相試験のうち直近に報告されたRTOG-9811試験の5-FU+MMC+RT群の無病生存期間(Disease-free survival: DFS)をhistorical controlとして用いることとする。RTOG-9811試験のPrimary endpointはDFSであり、イベントは以下のとおりであった。

- a) 化学放射線療法中に増悪と判断
- b) 化学放射線療法終了後にnon-CRと判断
- c) 化学放射線療法終了後にCRと評価され、その後、再発と判断
- d) あらゆる原因により人工肛門造設術を施行した場合
- e) あらゆる原因による死亡
- f) 2次がんと診断

本試験はRTOG-9811試験結果をヒストリカルコントロールとするため、RTOG-9811試験のDFSと同

じイベントを使用することとする。ただ、RTOG-9811試験では以下の2点において無病であるにも関わらずイベントと定義しておりJCOGの標準的なDFSの定義と大きく異なるため、JCOG標準の定義によるDFSとの混同を避けるため「無イベント生存期間」と呼ぶこととした。

- i) b)と判断された後に、根治的救済手術が施行された場合
- ii) 原病はCRであるが、化学放射線療法の毒性により、肛門機能を温存することが出来ず人工肛門造設術を施行された場合

よって、本試験においてはRTOG-9811のDFSと同じ定義であるが、無イベント生存期間(Event-free Survival: EFS)と呼び、3年EFS割合をPrimary endpointとし、RTOG-9811の3年DFS割合と比較することとした。

CR割合はCRの判定方法が試験によって異なり、報告されているCR割合のばらつきが大きすぎることからエンドポイントとして適切ではないと考えた。

OSが一番ハードな指標であるものの、本試験の対象は遺残もしくは局所再発したとしても多くの場合が救済手術で根治が望め長期生存が期待される。しかし、救済手術により人工肛門の生活となることを考えると、たとえOSが同等であってもEFSが悪いレジメンでは日常診療では採用されない。したがって有効性の主たる判断はEFSを用いて行うこととし、上記のイベントの多くが3年以内に発生することが予想されることから primary endpointを3年EFS割合と設定した。

## ② Secondary endpoints

第II相部分のSecondary endpointsは、完全奏効割合、無イベント生存期間、無増悪生存期間、全生存期間、無人工肛門生存期間、有害事象発生割合、発熱性好中球減少発生割合である。

完全奏効割合は本レジメンの治療効果を示す一つの指標として選択した。無イベント生存期間はprimary endpointが3年EFS割合であることより含めた。無増悪生存期間は二次治療の影響を受けず、一次治療としての本試験治療の効果を表すendpointと考えた。全生存期間は真のendpointであるため選択した。無人工肛門生存期間は、生活の質の指標として選択した。有害事象発生割合は安全性の指標として選択した。発熱性好中球減少は有害事象の中でも臨床上に最も問題となるため、有害事象発生割合から別項目とした。

## 2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

### 1) 第I相部分

第I相部分の目的は、各投与レベルのDLT発生割合に基づき、最大耐用量(MTD)および推奨用量(RD)を決定することである。

### 2) 第II相部分

#### ① 閾値・期待値の設定根拠となるデータ

2.2.1.に述べたとおり、過去に報告されている第III相試験は4試験ある。その中で最新の試験であるRTOG-9811の5-FU+MMC+RT群の3年無病生存割合をヒストリカルコントロールと考え、期待値・閾値を設定した。

#### ② 臨床的仮説と登録数

本試験のヒストリカルコントロールであるRTOG-9811の5-FU+MMC+RT群の3年無病生存割合は68%であった。2.3.に記載したとおり、5-FUをS-1に置き換えることで、同等以上の有効性が期待される。そのため期待値を75%に設定した。一方、5-FUに比べS-1では血液毒性を中心とした有害事象の頻度が高くなる可能性がある。ただし、血液毒性のほとんどは適切な支持療法により対処可能で、臨床上に最も問題となる発熱性好中球減少については、5-FUをS-1に置き換えることによっても大きく増えないと予想される。そのため安全性において5-FUに比べS-1の毒性は同程度と考えられ、さらにS-1が経口剤であるという利便性のメリットを考慮すると、S-1は“toxic new”というより“less toxic new”と位置づけられる。ただし、利便性のメリットがあるとしてもS-1の真の3年EFS割合が60%を下回るようであれば、S-1を新たな標準治療とすることはできない。そのため閾値3年EFS割合を60%と設定した(この設定における片側 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ とした場合の判断境界は約70%となる)。なお、RTOG-9811の発熱性好中球減少の頻度は18%であった。本試験でS-1の発熱性好中球減少の頻度が25%を越えるようであれば、S-1が“less toxic new”であるという前提が崩れるため、“toxic new”であるとして結果の解釈を行うこととする。

以上のパラメータを用いて、片側 $\alpha=0.05$ 、検出力80%と設定し、後述(「12.2.予定登録数・登録期間・追

跡期間」参照)する考察に基づいて第 I 相部分の推奨用量レベルの患者を含めた第II相部分の必要適格例数を計算すると62例となる。若干の不適格例を見込み、第I相部分の推奨用量レベルの患者を含めた第II相部分の予定登録数を65例とした。

#### 2.4.4. 患者登録見込み

参加予定42施設での年間登録患者数は合計10名が見込まれており、登録期間は第 I 相部分に1年、第II相部分に6年の計7年を予定している。登録終了後5年間追跡し、総研究期間は12年とする。

### 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

患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上および経済上の利益はない。

#### 2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験登録患者には「7. 予想される有害反応」に後述するような有害反応が予想される。また、本治療法の安全性は確立しておらず、従来の治療法よりも有害反応が強く出現する可能性がある。そのため、治療に伴うリスクを最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、JCOG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、有害事象が予想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想されない有害事象が生じた場合には、JCOGの「臨床試験取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対応を講じる体制がとられている。

### 2.6. 本試験の意義

本試験にて海外の標準治療で用いられた5-FUをS-1に変更した本治療法の安全性・有効性を検証することで、Stage II/III 肛門管扁平上皮癌に対する化学放射線療法の上を目指すことが可能となる。

本試験で positive な結果が得られた場合は日本のみなし標準治療を確立できる。また、本試験の結果が negative であったとしても、本試験を行うことにより「肛門管扁平上皮癌の標準治療は化学放射線療法(他のエビデンスが出ない限り5-FU+MMC+RT)であること」が日本で広く認知されることとなり、本試験の意義はあると考える。

### 2.7. 附随研究

本試験では附随研究は行わない。



### 3. 本試験で用いる規準・定義

本試験では、臨床分類は「TNM-UICC 第6版 2002年度版」、占居部位、組織型分類には「大腸癌取扱い規約第7版」を使用する。

#### 3.1. 占居部位(大腸癌取扱い規約第7版)

肛門管: 恥骨直腸筋附着部上縁より肛門縁までの管状部。(図3.1.参照)

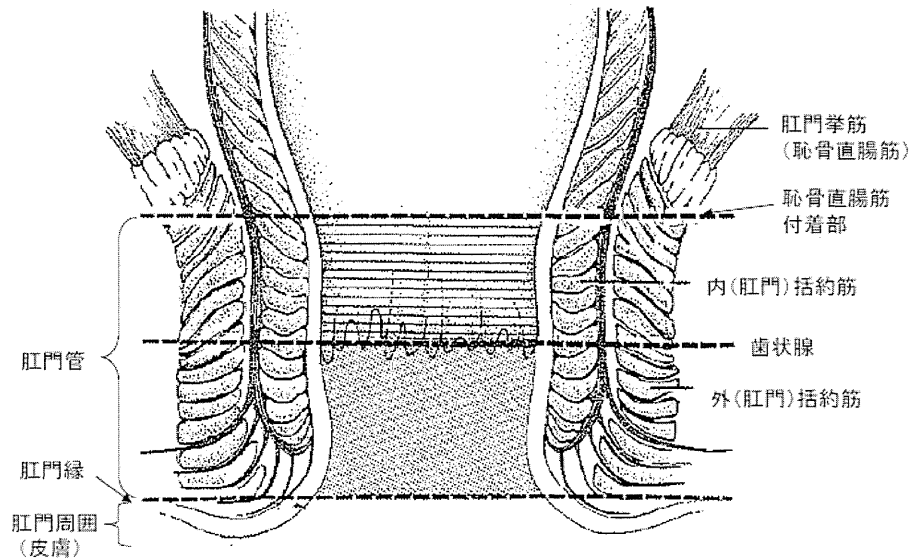


図3.1. 肛門部の解剖

#### 3.2. 臨床分類

##### 3.2.1. TNM 分類

T-原発腫瘍 (TNM-UICC 第6版 2002年度版)

TX 原発腫瘍の評価が不可能

Tis 上皮内癌

T0 原発腫瘍を認めない

T1 最大径が2 cm以下の腫瘍

T2 最大径が2 cmを超えるが5 cm以下の腫瘍

T3 最大径が5 cmを超える腫瘍

T4 大きさに関わらず隣接臓器、すなわち膣、膀胱、尿道などに浸潤する腫瘍

N-所属リンパ節 (TNM-UICC 第6版 2002年度版を一部改変)

NX 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0 所属リンパ節転移なし

N1 傍直腸リンパ節転移

N2 片側の内腸骨リンパ節、その同側の片側の鼠径リンパ節のいずれかまたは両方への転移あり。

N3 以下の①～④のいずれか1つ以上を満たす

① 傍直腸リンパ節転移と鼠径リンパ節転移の両方あり

② 両側の内腸骨リンパ節転移あり

③ 両側の鼠径リンパ節転移あり

④ 片側の内腸骨リンパ節転移と対側の鼠径リンパ節転移の両方あり

TNM 分類には閉鎖リンパ節、外腸骨リンパ節に該当するリンパ節がない。本試験では片側の閉鎖リンパ節転移、外腸骨リンパ節転移はN2に含める。両側の閉鎖リンパ節転移、両側の外腸骨リンパ節転移はN3に含める。本試験はRTの予防照射領域が内外腸骨動脈分岐部までであり、総腸骨リンパ節転移は所属リンパ節には含まない(M1)。

本試験では、TNM 分類第 6 版 2002 年度版の所属リンパ節(N1)を、大腸癌取扱い規約第 7 版のリンパ節名を用いて以下のように定義する。以下の定義およびリンパ節名は、臨床病期の決定、腫瘍縮小効果判定に用いる。

肛門の所属リンパ節(TNM 分類)	リンパ節名 (大腸癌取扱い規約第 7 版) ( )内はリンパ節コード
傍直腸リンパ節	直腸傍リンパ節 (251)
内腸骨リンパ節	内腸骨末梢リンパ節 (263D)
	内腸骨中枢リンパ節 (263P)
-	閉鎖リンパ節(283)
-	外腸骨リンパ節(293)
鼠径リンパ節	鼠径リンパ節 (292)

#### M-遠隔転移 (TNM-UICC 第 6 版 2002 年度版)

MX 遠隔転移の評価が不可能

M0 遠隔転移なし

M1 遠隔転移あり

### 3.2.2. 病期分類(TNM-UICC 第 6 版 2002 年度版)

表 3.2.2. 病期分類 (TNM 分類)

病期	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2, T3	N0	M0
IIIA	T1, T2, T3	N1	M0
	T4	N0	M0
IIIB	Any T	N2, N3	M0
	T4	N1	M0
IV	Any T	Any N	M1

### 3.3. 組織型分類(大腸癌取扱い規約第 7 版)

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 直腸型 Rectal Type

###### 2.1.2 肛門腺由来 Anal gland origin

###### 2.1.3 痔瘻に合併 Associated with anal fistula

###### 2.1.4 その他の管外型

##### 2.2 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma (scc)

##### 2.3 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma (asc)

##### 2.4 類基底細胞癌 Basaloid carcinoma

##### 2.5 その他の癌 Miscellaneous carcinoma

#### 3 乳房外 Paget 病 Extramammary Paget disease

#### 4 悪性黒色腫 Malignant melanoma

#### 5 非上皮性腫瘍

#### 6 腫瘍様病変

##### 6.1 繊維血管性ポリープ Fibrovascular polyp (繊維性 fibrous polyp)

#### 7 その他

## 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) 腫瘍が肛門管に存在することが内視鏡により確認されている(主占居部位が直腸もしくは肛門周囲皮膚にあった場合も病変の一部が肛門管に存在していれば適格とする)。
  - 2) 組織学的に扁平上皮癌または類基底細胞癌のいずれかと診断されている。
  - 3) 臨床病期 II、IIIA、IIIB のいずれか(TNM-UICC 第 6 版 2002 年度版)である(病期診断に用いる内視鏡検査、CT/MRI は登録日前 28 日以内に施行されている)。
  - 4) 登録日の年齢が 20 歳以上、80 歳以下である。ただし、第 I 相部分は 20 歳以上、75 歳以下とする。
  - 5) PS(ECOG): 0 または 1 である。
  - 6) 測定可能病変の有無は問わない。
  - 7) 肛門がんに対する治療歴がない。ただし、原発切除を行わず人工肛門造設術を施行した場合、手術日より 7 日以上経過している場合は適格とするが、最良総合効果で CR と判定された場合に閉鎖術が可能と判断される患者に限る。なお、人工肛門が放射線照射野内にある場合は不適格とする。
  - 8) 他のがん種に対する治療を含めて化学療法・放射線治療の既往がない。ただし、乳癌に対する乳房切除術後に術後補助療法としてホルモン療法を受け、手術日から 10 年以上再発がない場合は適格とする。
  - 9) 十分な経口摂取が可能である。
  - 10) 下記の条件を全て満たす(心電図を除く、すべての検査項目は登録日前 14 日以内の最新の検査値を用いる。登録日の 2 週間前の同じ曜日の検査は許容する)。
    - ① 白血球数:  $\geq 4,000 /\text{mm}^3$  かつ  $\leq 12,000 /\text{mm}^3$
    - ② ヘモグロビン  $\geq 8.0 \text{ g/dL}$  (登録に用いる検査値の検査施行日から 7 日以内に輸血を行っていないこと)
    - ③ 血小板:  $\geq 10 \times 10^4 /\text{mm}^3$
    - ④ 総ビリルビン:  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
    - ⑤ AST(GOT):  $\leq 100 \text{ IU/L}$
    - ⑥ ALT(GPT):  $\leq 100 \text{ IU/L}$
    - ⑦ 血清 Cr:  $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
    - ⑧ クレアチンクリアランス\*  $\geq 60 \text{ mL/min/body}$

\*クレアチンクリアランスは Cockcroft-Gault 式による推測値で 60 mL/min 以上であること。推測値で 60 mL/min 未満の場合、24 時間クレアチンクリアランス(実測値)で 60 mL/min 以上であれば適格とする

Cockcroft-Gault 式を以下に示す。

男性:  $\text{Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清 Cr 値}(\text{mg/dL})\}$

女性:  $\text{Ccr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清 Cr 値}(\text{mg/dL})\}$
  - ⑨ 登録前 28 日以内の安静時 12 誘導心電図にて、治療を要する異常所見を認めない。
- 11) 本試験参加について、本人からの文書による同意が得られている。

### 4.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がん(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)を有する。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 期子宮頸がんや円錐切除術を施行され断端陰性、尿管浸襲陰性の場合。大腸表在癌で内視鏡切除で深達度が 5 mm で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。
- 2) フェニトイン(アレビアチン<sup>®</sup>、ヒダントール<sup>®</sup>、フェニトイン N<sup>®</sup>)またはワルファリンカリウム(アレファリン<sup>®</sup>、サモファロン<sup>®</sup>、ワーファリン<sup>®</sup>)を常用している。
- 3) 妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 血清 HBs 抗原が陽性である(未検は不可)。
- 7) 抗 HIV 抗体陽性である(未検は不可)。

- 
- 8) インスリンの継続的使用により治療中、またはコントロール不良の糖尿病を合併している。
  - 9) コントロール不良の高血圧を合併している。
  - 10) 不安定狭心症、または心不全を合併している。6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
  - 11) 胸部レントゲンまたは CT で明らかな間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫を合併している。
  - 12) 全身的治療を要する感染症を有する。
  - 13) 38°C以上の発熱を有する。

## 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な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。

第 II 相部分においては、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(第 I 相部分は電話連絡または FAX のみの登録とする)。

なお、本試験は第 I/II 相試験であることから、第 I 相部分のレベル 1 登録終了時、レベル 2 登録終了時に DLT 観察期間として、登録の一時中止を予定する。一方、第 II 相部分では登録の一時中止を予定しない。

#### 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://secure.jcog.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:

濱口哲弥(化学療法担当)

国立がん研究センター中央病院 消化管内科

TEL: 03-3542-2511(内線7747)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: [thamaguc@ncc.go.jp](mailto:thamaguc@ncc.go.jp)

##### 研究事務局:

伊藤芳紀(放射線治療担当)

国立がん研究センター中央病院 放射線治療科

TEL: 03-3542-2511(内線7075)

FAX: 03-3542-3815

E-mail: [yito@ncc.go.jp](mailto:yito@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 プロトコー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(m<sup>2</sup>) = 体重(kg)<sup>0.425</sup> × 身長(cm)<sup>0.725</sup> × 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、または手渡し)。
- 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となる。)
- 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。

## 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

登録後14日以内にプロトコル治療を開始する。

なんらかの理由でプロトコル治療開始が登録後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。また、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。

1コース開始時には、「6.3.2. 2コース目開始規準」を適用しない。

#### 6.1.1. 化学療法

##### 1) 使用薬剤

- ① S-1: テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤(大鵬薬品:ティーエスワンカプセル) 20 mg、25 mg
- ② MMC: マイトマイシン C (協和発酵 マイトマイシン注用) 2 mg / vial、10 mg / vial

##### 2) 化学療法の投与方法および放射線照射

下記の図 6.1.1.に示すとおり、化学療法(S-1+MMC)1コース4週×2コースに放射線照射(59.4 Gy/33 fr)を同時併用する。2コース目の化学療法は、「6.3.2. 2コース目開始規準」を満たすことを確認した上で開始する。

図 6.1.1. 化学放射線療法(1コース、2コース+同時併用放射線治療)

薬剤/RT	投与量	投与方法	投与日(day*)
			1                      8                      15                      22                      29
S-1	40-80 mg/m <sup>2</sup> /day	p.o.	←-----→(1コースS-1投与: day 1~14)
MMC	10 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	↓
RT	1.8 Gy/ fr		↓↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓

薬剤/RT	投与量	投与方法	投与日(day*)
			29                      36                      43                      50
S-1	40-80 mg/m <sup>2</sup> /day	p.o.	←-----→(2コースS-1投与: day 29~42)
MMC	10 mg/m <sup>2</sup>	iv	↓
RT	1.8 Gy/ fr		↓↓↓↓↓↓ ↓↓↓↓↓ ↓↓↓

\* : day1 は1コース開始日とする。day○はすべて投与スケジュール変更がない場合の実施日である。

- ① day 1 は、放射線治療、S-1 と MMC を同日に併用する。
- ② S-1: 40-80 mg/m<sup>2</sup> を各コース開始日(day 1, 29)朝食後\*\*から1日2回、朝食後と夕食後に14日間内服する。(2週投与2週休薬)
  - \* \* 1コース目は必ず朝食後から内服を開始する。なお、2コース目開始日の朝食後に S-1 を内服出来ない場合は、夕食後から内服を開始しても良い。
- ③ MMC: 各コース開始日(day 1, 29)に10 mg/m<sup>2</sup> を急速静注する。
- ④ S-1 が休止された場合は以下に従う。
  - i) 1コース目は day 14 の夕食後で終了とし、合計28回内服できなかった場合は残りをスキップする。
  - ii) 2コース目は1回単位で投与を延期し、計28回投与になるように服用する。ただし、S-1 の投与は、以下の a) または b) のいずれか早い日で終了とする。b) に該当し、S-1 が28回内服できなかった場合は残りをスキップする。
    - a) S-1 の28回投与が終了した日
    - b) 放射線治療の最終照射日

- ⑤ 登録時の体重で体表面積を計算し、登録後の体重変動による投与量の補正は行わない。
- ⑥ 照射日が祝祭日などに当たり照射が行えない場合、その日の照射を休止する。休止分の照射日は day 45 以降に追加する。1 日 1 回週 5 回の照射を標準とする。1 週間の最大照射回数は 5 回とし、治療回数が週 5 回未満である場合、土日や祝祭日の照射を許容するが、1 日 2 回の照射は許容しない。
- ⑦ 第 I 相部分の DLT 観察期間中は、G-CSF の使用について、以下の表 6.1.1. に従う。G-CSF の予防的投与は行わない。ただし、休日等で好中球数が測定できない場合に限り、臨床判断による G-CSF の使用を許容する(第 II 相部分では、表 6.1.1. と同じ内容である表 6.4.1. に従うことを推奨する(6.4.1. 参照))。

表 6.1.1. 第 I 相部分の DLT 観察期間中の G-CSF の使用方法<sup>30</sup>(規定)

適応	以下の i) または ii) を認めた場合 i) 好中球 100/mm <sup>3</sup> 未満 ii) 好中球 500/mm <sup>3</sup> 未満、かつ、(ア) から (カ) のいずれかを認める。 (ア) 肺炎 (イ) 低血圧 (ウ) 多臓器不全 (エ) 敗血症、真菌感染 (オ) 65 歳以上 (カ) 入院中の発熱  以下の様な、重症でない発熱性好中球減少に対してルーチンに G-CSF を投与すべきではない。 発熱 10 日以内、肺炎・蜂窩織炎・膿瘍・低血圧・多臓器不全・真菌感染などの確認がない。
使用量 使用法	フィルグラスチム: 50 $\mu$ g/m <sup>2</sup> を 1 日 1 回皮下注、または 100 $\mu$ g/m <sup>2</sup> を 1 日 1 回静脈投与 ナルトグラスチム: 1 $\mu$ g/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 $\mu$ g/kg を 1 日 1 回静脈投与 レノグラスチム: 2 $\mu$ g/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 $\mu$ g/kg を 1 日 1 回静脈投与
中止時期	・ 好中球が最低値を示す時期を経過後 5,000/mm <sup>3</sup> 以上に達した場合は投与を中止する。 ・ 好中球が 2,000/mm <sup>3</sup> 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

## 3) 薬剤の初回投与量

- ・ 第 I 相部分においては、データセンターから伝えられる投与レベルで初回投与を行う。
- ・ 第 II 相部分においては、第 I 相試験で決定された推奨用量 (RD) に基づき初回投与を行う。

## ① S-1 の初回投与量

<レベル -1> 40 mg/m<sup>2</sup>/day

体表面積	S-1 初回投与量	朝-夕
1.25 m <sup>2</sup> 未満	40 mg (20 mg cap × 2) / day	1-1
1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.5 m <sup>2</sup> 未満	50 mg (25 mg cap × 2) / day	1-1
1.5 m <sup>2</sup> 以上	80 mg (20 mg cap × 4) / day	2-2

<レベル 0> 60 mg/m<sup>2</sup>/day

体表面積	S-1 初回投与量	朝-夕
1.25 m <sup>2</sup> 未満	50 mg (25 mg cap × 2) / day	1-1
1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.5 m <sup>2</sup> 未満	80 mg (20 mg cap × 4) / day	2-2
1.5 m <sup>2</sup> 以上	100 mg (25 mg cap × 4) / day	2-2

<レベル 1> 80 mg/m<sup>2</sup>/day

体表面積	S-1 初回投与量	朝-夕
1.25 m <sup>2</sup> 未満	80 mg (20 mg cap × 4) / day	2-2
1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.5 m <sup>2</sup> 未満	100 mg (25 mg cap × 4) / day	2-2
1.5 m <sup>2</sup> 以上	120 mg (20 mg cap × 6) / day	3-3

## ② MMC の初回投与量

MMC の用量レベルは以下の 1 レベルのみとする



10 mg/m<sup>2</sup> (許容範囲±10%) 最大投与量20 mg/body

体表面積から計算されたMMCの投与量は1 mg/body単位で切り捨てて決定する。ただし、最大投与量は20 mg/bodyとする。体表面積と薬剤投与量の計算は実施医療機関の責任であり、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。必ず実施医療機関でも計算して確認すること。

## 6.1.2. 放射線治療

### 1) 開始時期と休止期間など

放射線治療は化学療法と同日より開始する。予定休止期間は設けない。照射日が祝祭日などに当たり照射が行えない場合、その日の照射を休止する。休止分の照射日はday 45以降に追加する。1日1回週5回の照射を標準とする。1週間の最大照射回数は5回とし、治療回数が週5回未満である場合、土日や祝祭日の照射を許容するが、1日2回の照射は許容しない。

### 2) 線量と分割法

1回1.8 Gy、1日1回、週5日、計33回、総線量59.4 Gy、総治療期間45日間、許容総治療期間65日間とする。

### 3) 放射線治療装置

6MV以上のX線発生装置で、かつSSD (Source Surface Distance) またはSAD (Source Axis Distance) が100 cm以上のものを用いる。

### 4) 標的体積設定

標的体積 (target volume) 設定: CT治療計画を必須とする。CT画像を参考としたX線シミュレータによる治療計画は許容されない。

#### ① 肉眼的腫瘍体積 (gross tumor volume: GTV)

原発巣については下部消化管内視鏡、注腸造影および骨盤CT・MRIなどの画像検査で描出される腫瘍の範囲とする(GTV<sub>primary</sub>)。皮膚進展については、視診・触診の所見も参考とする。転移リンパ節については、CTにて短径1 cm以上に描出されるものとする(GTV<sub>node</sub>)。

#### ② 臨床標的体積 (clinical target volume: CTV)

原発巣についてはsubclinical extensionを考慮しGTV<sub>primary</sub>に頭尾側方向に1-2 cm、側方向に0.5-1 cmを加えたものとする(CTV<sub>primary</sub>)。

転移リンパ節についてはGTV<sub>node</sub>と同一にする(CTV<sub>node</sub>)。

所属リンパ節に対する予防照射領域はCTV<sub>subclinical</sub>とし、その範囲は下記のとおりとする。

##### • CTV<sub>subclinical</sub>

直腸間膜(直腸傍リンパ節含む)

仙骨前リンパ節領域

内腸骨リンパ節領域

閉鎖リンパ節領域

外腸骨リンパ節領域

鼠径リンパ節領域

#### ③ 計画標的体積 (planning target volume: PTV)

上記CTVにそれぞれ腸管蠕動による移動、患者固定再現性の誤差などを見込んで適切なマージン(0.5-1 cm程度)を加えたものとする(PTV<sub>primary</sub>、PTV<sub>node</sub>、PTV<sub>subclinical</sub>)。照射体積(照射野)はこれらのPTVにビームの半影に対する適切なマージン(5-8 mm程度)を加味して設定する。

照射野の形成にはmultileaf collimatorを用いる。アイソセンターは標的体積の適切な位置に設定する。治療はPTV<sub>primary</sub>、PTV<sub>node</sub>、PTV<sub>subclinical</sub>に対して36.0 Gy照射し、その後はブースト照射としてPTV<sub>primary</sub>、PTV<sub>node</sub>に23.4 Gy追加する。ただし、小腸が照射体積内に含まれる場合には、50.4 Gy以降は小腸を含めない照射体積を設定し、59.4 Gyまで照射する。

- 治療開始時の照射野上縁はL5/S1レベル付近、下縁は原発巣下縁から少なくとも2 cm下方レベル(肛門縁含む)となる。照射方法は、前後左右の4門照射か前後対向2門照射で開始し、後方からの照射野は鼠径リンパ節領域を遮蔽して、不足分を電子線で補うか、遮蔽しないで途中から電子線に

変更するなどして、可能な限り、大腿骨頭部の線量の低減に努める。

- 36.0 Gy以降、原発巣の主座が会陰部皮膚にあり、深部の線量が確保できる場合には、原発巣に対して適切なエネルギーを用いた電子線による治療は許容される。ただし、骨盤内病変に対する同時X線照射と線錐が重なる場合には許容されない。
- PTVprimaryとPTVnodeが離れて存在する場合、これらを異なった照射野で治療してもよい。ただし、ビームの重なりが生じないように治療計画装置の画像上で線錐を確認する。
- 鼠径リンパ節転移へのブースト照射には、適切なエネルギーを用いた電子線またはX線(4MVも可)による治療を行う。
- 原発巣に対するブースト照射においても、線量分布を確認の上での、4MVのX線の使用を含めた多門照射は許容される。

1回の治療においては各門全てを照射する。2門以上の照射において1回1門のみの照射は許容されない。強度変調放射線治療は許容されない。

#### 5) 線量分布計算

##### ① 標的基準点

標的基準点は均等荷重対向2門照射においては中心軸上の体厚中心点、不均等荷重対向2門照射および対向2門以外の2門以上の照射法においてはPTV中心ないしはその近傍とする。(腸管内の空気のある位置には設定しない)

電子線の標的基準点は、最大線量深(Dmax)とする。

##### ② 標的内の線量均一性

体輪郭を考慮すると、PTVへの線量のばらつきが標的基準点線量の±5%を越える場合には、補償フィルターの使用が望ましいが、本試験では必須とはしない。

ただし標的基準点を含む横断面(アイソセンター面)では、PTVへの線量が処方線量の95%以上110%以下となるように照射野を設定する。

電子線の場合には、病巣の深さに応じて、PTVが少なくとも90%の等線量曲線で囲まれるように、エネルギーを選択する。

##### ③ 線量分布図、線量計算

治療計画CTに基づく3次元線量分布計算を行う。標的基準点を含む横断面の線量分布図を作成し、治療終了時における標的基準点の総線量を記載する。電子線治療を用いた場合には、使用したエネルギー、照射野の大きさで計算した線量分布図を作成することを推奨する。可能であれば、X線治療との合成した線量分布図を作成する。

線量計算、モニターユニット値の算出にあたっては、不均質補正の有無は問わない。ただし、電子線の場合には、不均質補正は行わない。

不均質補正に関して、放射線治療QAチェックリストに不均質補正使用の有無と使用した場合の線量計算アルゴリズム名を記載する。

#### 6) 位置決め

「4)標的体積設定」に基づき、CT治療計画による位置決めを行い、同時に照合画像を作成する。治療計画CT画像にて骨盤内全体の腸管に腸管内ガスを多く認めた場合には、線量計算、位置精度の正確性の観点から、時間をあけるか日を改めて治療計画CTを撮像することを考慮する。治療装置による照準写真は治療開始時および照射方法の変更時には必ず撮影し、その他は必要に応じて撮影する。なおEPID(electronic portal imaging device)による位置照合でこれを代用することを可とする。電子線治療を用いた場合には、皮膚面での照射野をポラロイド(デジタルカメラ含む)などで撮影する。

位置決め写真および照準写真、電子線治療の皮膚面での照射野を記録した画像は放射線治療研究事務局による検討のため、放射線治療照射録と共に提出が要求される。

#### 7) リスク臓器-最大線量(処方線量ではなく線量分布計算による線量)

小腸:50.4 Gy (照射体積に含まれる小腸は可能な限り少なくするように努める)

大腿骨頭、膀胱、直腸・結腸:線量規定を設けませんが、照射体積に含まれる各臓器は可能な限り少なくなるように努める。

6.1.3. 第I相部分における最大耐用量(MTD)の推定および推奨用量(RD)の決定手順

1) 第I相試験における開始レベル

第I相試験においてS-1はレベル0(6.1.1.3参照)から投与を開始し、最大レベル1までとする。レベル-1がMTDとなった場合は試験を中止する。

2) 各レベルでの患者数

DLT 規準以外の理由で DLT 観察期間中にプロトコル治療中止となった患者は、DLT の解析対象外とする。また DLT の解析対象外となった患者を認めた場合は、該当するレベルに追加登録を行う。

各レベル3名までを登録し、図 6.1.3.a に示した DLT 発現人数に応じて、必要な場合にはさらに3名の追加登録を行う。各レベルの登録患者は3名もしくは6名となるよう、試験参加の候補患者がいる段階から JCOG0903 メーリングリストを通じて施設間の情報共有を行うが、登録一時中止のアナウンスが行われる前に複数の未登録患者から試験参加への同意が得られていた場合、3名もしくは6名を超えて患者登録を行うことを許容する。

3) 投与レベルの移行と MTD の推定および RD の決定手順

DLT 発現人数に応じたレベル移行などの決定手順は以下の図 6.1.3.a に従う。各レベルの登録患者が3名もしくは6名を超えた場合の決定手順は表 6.1.3.b に従う。

各レベルにおいて、最終登録患者の化学放射線療法終了後あるいはプロトコル治療中止日から、14日以上の期間を設けて、以下の a)~c)の手順に従い次レベルへの移行の是非を判断する。

- a) 当該レベルの結果に基づき、図 6.1.3.a の規準を参考に研究事務局が次レベルへの移行の是非について判断する。
- b) 研究事務局の判断について、各参加施設コーディネーター/JCOG データセンターに意見を求め協議を行う。
- c) 研究事務局、各参加施設コーディネーター/JCOG データセンターの判断について、JCOG 効果・安全性評価委員会に審査を依頼する。

なお、登録患者数によらず、DLT 発現人数が当該レベルで3名となった時点で登録を一時中止する。

図 6.1.3.a. MTD の推定および RD の決定手順

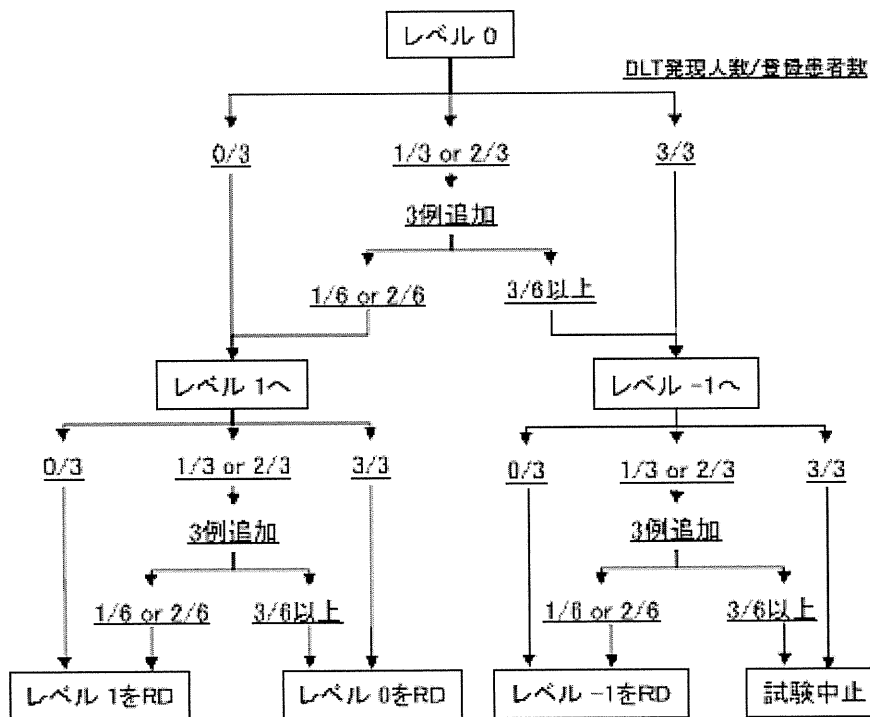


表 6.1.3.b 各レベルの登録患者数が3名もしくは6名を超えた場合のMTDの推定およびRDの決定手順

実登録人数	DLT発現人数	各レベルでの増量、MTDの判断		
		レベル-1	レベル0	レベル1
4名 (予定登録数3名)	0/4	レベル-1をRD	レベル1へ	レベル1をRD
	1/4または2/4	2名追加	2名追加	2名追加
	3/4以上	レベル-1をMTD (試験中止)	レベル-1へ	レベル0をRD
5名 (予定登録数3名)	0/5	レベル-1をRD	レベル1へ	レベル1をRD
	1/5または2/5	1名追加	1名追加	1名追加
	3/5以上	レベル-1をMTD (試験中止)	レベル-1へ	レベル0をRD
7名 (予定登録数6名)	1/7または2/7	レベル-1をRD	レベル1へ	レベル1をRD
	3/7以上	レベル-1をMTD (試験中止)	レベル-1へ	レベル0をRD
8名 (予定登録数6名)	1/8または2/8	レベル-1をRD	レベル1へ	レベル1をRD
	3/8以上	レベル-1をMTD (試験中止)	レベル-1へ	レベル0をRD

## 4) 用量制限毒性(DLT)の規準

放射線治療の最終照射日後、14日目\*までをDLTの観察期間とし、下記のDLT規準に該当した場合をDLTとする。ただし、下記に該当しても、毒性と治療との因果関係が否定できる場合(unlikely, not related)はDLTとはしない。また、RDの決定は、2コース以降の重篤な有害事象も参考とし総合的に判断する。

(※: 治療終了日は放射線照射の最終日とし、翌日を「終了後1日目」とする)

DLTが発生しても、「6.2.2.プロトコール治療中止の規準」に該当しない限りはプロトコール治療を継続する。

① Grade 4の「好中球」が8日以上持続<sup>\*1</sup>\*2

\*1: Grade 4出現を確認した検査日を1日目とし、8日目までに一度もGrade 3以下であることが確認できていない場合を指す。

\*2: G-CSFの予防投与は行わず、「表6.1.1. G-CSFの使用法」に示す規準に該当する場合にのみ、G-CSFの投与を行うこと。

② Grade 3の「Grade 3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)」が4日以上持続<sup>\*3</sup>\*4

\*3: Grade 3出現を確認した日を1日目とし、4日目までに一度もGrade 2以下であることが確認できていない場合を指す。

\*4: G-CSFの予防投与は行わず、「表6.1.1. G-CSFの使用法」に示す規準に該当する場合にのみ、G-CSFの投与を行うこと。

③ Grade 3の「Grade 3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-[すべて]」が4日以上持続<sup>\*5</sup>\*6

\*5: Grade 3出現を確認した日を1日目とし、4日目までに一度もGrade 2以下であることが確認できていない場合を指す。

\*6: G-CSFの予防投与は行わず、「表6.1.1. G-CSFの使用法」に示す規準に該当する場合にのみ、G-CSFの投与を行うこと。

④ Grade 3の「Grade 0-2の好中球減少を伴う感染-[すべて]」が4日以上持続<sup>\*7</sup>\*8

\*7: Grade 3出現を確認した日を1日目とし、4日目までに一度もGrade 2以下であることが確認できていない場合を指す。

\*8: G-CSFの予防投与は行わず、「表6.1.1. G-CSFの使用法」に示す規準に該当する場合にのみ、G-CSFの投与を行うこと。

## ⑤ Grade 4の「血小板」

⑥ 十分な支持療法(6.4.参照)にもかかわらずGrade 3以上の「下痢」が3日以上持続<sup>\*9</sup>

\*9: Grade 3出現を確認した日を1日目とし、3日目までに一度もGrade 2以下であることが確認できていない場合を指す。

## ⑦ Grade 4の非血液毒性(ただし、以下の有害事象を除く)

・「皮疹:放射線皮膚炎-化学放射線」

・ALP、 $\gamma$ -GTP、高血糖、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症