

ム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症。

- ⑧ 化学療法休止規準(6.3.3.参照)に該当し、コース内のS-1内服回数が合計15回未満であった場合
- ⑨ 2コース目開始規準を満たさず、2コース開始が8日以上延期された場合
- ⑩ プロトコール治療休止規準(6.3.3.参照)に該当し、総治療期間が66日以上となることが明らかなる場合
- ⑪ 上記①～⑩以外の有害反応により、プロトコール治療中止となった場合。
- ⑫ 毒性による2コース目のMMCの中止はDLTとしない。

#### 6.1.4. 第Ⅱ相部分への移行

第Ⅰ相部分においてMTD、DLTの推定およびRDの決定後、第Ⅱ相部分へ移行する。第Ⅰ相部分のRDとなったレベルに登録された患者を含め、第Ⅱ相部分の患者数として65名を登録する。

#### 6.1.5. 第Ⅰ相部分、第Ⅱ相部分への移行の連絡手順

##### 1) 登録手順

##### ① 登録前

担当医は、登録候補患者がいる場合、速やかにその旨を電子メールでJCOG0903メーリングリスト(JCOG0903@ml.jcog.jp)宛に通知する。また、その候補患者から同意が得られなかった場合も速やかにその旨を電子メールでJCOG0903メーリングリスト宛に通知する。

##### ② 登録

登録手続きを行ったオペレーターは、登録があった旨を電子メールでJCOGデータセンターメーリングリスト(JCOGdata@ml.jcog.jp)に通知する。試験担当データマネージャーは登録した医療機関名と登録番号を電子メールでJCOG0903メーリングリスト宛に通知する。

##### ③ 投与レベル登録終了

試験担当データマネージャーは、登録患者数が当該レベルの予定登録数に達した時点で、当該投与レベルの登録を終了し、JCOG0903メーリングリスト宛にその旨を通知する。研究事務局は登録終了日、登録患者追加などの情報をJCOG0903メーリングリスト宛に通知する。

##### 2) 用量制限毒性(DLT)発現時の対応

##### ① 担当医からの連絡

- ・担当医は、プロトコールに定められた観察期間にDLTの発現を認めた場合、早急にJCOG0903メーリングリスト(JCOG0903@ml.jcog.jp)宛に電子メールにて通知する。また、「DLT報告用紙」をDLT発生日より3日以内にJCOGデータセンターへ郵送する。
- ・DLTの詳細は後日、研究事務局がJCOG0903メーリングリスト(JCOG0903@ml.jcog.jp)宛に電子メールにて通知し研究者に周知する。

##### ② DLT発現状況の確認と登録の一時中止

研究事務局は、レベル毎のDLT発現患者数が3名に達した時点で、患者登録を一時中止する旨を電子メールでJCOG0903メーリングリスト宛に通知する。

##### 3) CRFの確認とレベルの移行の判断

- ① 試験担当データマネージャーは、DLT観察期間終了またはプロトコール治療中止後に参加施設より提出された「DLT報告用紙」によりDLT発現状況を確認し、電子メールで研究事務局に通知する。
- ② 研究事務局は、試験担当データマネージャーより報告されたDLT発現状況を確認し、プロトコールの規定に従って、レベル移行、登録再開日等の判断を行い、JCOG0903メーリングリストで研究者に通知する。

## 6.2. プロトコール治療中止・完了規準

### 6.2.1. プロトコール治療完了とプロトコール治療完遂の定義

プロトコール治療完了とは59.4Gyの放射線治療が終了することと定義する。

プロトコール治療完遂とは、Day65(Day1はプロトコール治療開始日)までに59.4Gyの放射線治療が終了することと定義する。

## 6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) 以下の理由によりプロトコール治療が無効と判断された場合
  - ① 治療開始後に原病の増悪が認められた場合
- 2) 以下の有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
  - ① Grade 4 の非血液毒性\*を認めた場合(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、高カリウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低リン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、高尿酸血症

※非血液毒性とは、有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(CTCAE v3.0)(以下、CTCAEv3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版)にて「血液/骨髄」区分以外の有害事象
  - ② Grade 3 の「脳症」かつ Grade 2 以上の「白質脳症(画像所見)」を認めた場合
  - ③ プロトコール治療休止規準(6.3.3.参照)に該当し総治療期間が 121 日以上となることが明らかとなった場合
  - ④ 6.3.の治療変更規準によりプロトコール治療中止となった場合
  - ⑤ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療の中止を要すると判断した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
  - ・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) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
  - ・本人や家人の転居など、有害事象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、登録後の施設病理診断が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。

## 6.3. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

延期:投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。

中止:治療の一部または全部の、再開しない途中終了

休止:条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休業

スキップ:治療薬の1剤以上を投与せずに次の投与スケジュールに進むこと。

## 6.3.1. 用量レベル

## 1) S-1の用量レベル

<レベル -2> 30 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	25 mg (25 mg cap × 1)/day	1-0
1.25 m <sup>2</sup> 以上1.5 m <sup>2</sup> 未満	40 mg (20 mg cap × 2)/day	1-1
1.5 m <sup>2</sup> 以上	50 mg (25 mg cap × 2)/day	1-1

<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の投与量

10 mg/m<sup>2</sup> (許容範囲±10%)

## 6.3.2. 2コース目開始規準

- 2コース開始予定日の前日または当日に、表 6.3.2 の「2コース目開始規準」をすべて満たすことを確認し、2コース目のS-1とMMCの投与を開始する。
- 「2コース目開始規準」を1つでも満たさない場合、コース開始規準を満たすまで日単位で投与を延期する。S-1とMMCの延期中も、放射線治療は休止規準に該当しない限り継続する。
- 延期後、14日以内に「2コース目コース開始規準」をすべて満たす場合は投与を開始する。
- 延期後、14日を超えても開始できない場合は、残りの化学療法を全てスキップし放射線治療が終了した時点でプロトコル治療完了とする。放射線治療終了後、「8.3.プロトコル治療中止/完了後の検査と評価項目」に従い、安全性および有効性の評価を行う。
- 1コース目にS-1や放射線治療の休止があっても、2コース開始予定日は変更しない。

表 6.3.2. 2コース目開始規準

有害事象	コース開始規準 (すべて満たす)
好中球数*	$\geq 1,200/\text{mm}^3$
血小板数	$\geq 75,000/\text{mm}^3$
AST(GOT)	$\leq 100\text{ IU/L}$
ALT(GPT)	$\leq 100\text{ IU/L}$
T-bil	$\leq 2.5\text{ mg/dL}$
Cr	$\leq 1.2\text{ mg/dL}$
粘膜炎(機能/症状)-口腔	$\leq \text{Grade } 2$
皮疹:放射線皮膚炎-化学放射線	$\leq \text{Grade } 2$
下痢	$\leq \text{Grade } 1$
Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)	Grade 0
Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)	Grade 0
Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染	Grade 0
照射予定日のG-CSF 使用	なし
感染を疑わせる $38^{\circ}\text{C}$ 以上の発熱	なし
S-1 の経口摂取	可能

\* $1,200/\text{mm}^3 \leq$  好中球数  $< 1,500/\text{mm}^3$  の場合、MMC はスキップする。(6.3.4.1)②参照)

### 6.3.3. コース内の休止/再開規準 (第1相部分も適用される)

本レジメンでは、化学療法よりも放射線治療の方が原発巣に対してより強い効果が見込まれるために、可能な限り放射線治療が完遂されることを優先する。そのため、何らかの有害事象が観察された場合、最初に化学療法(S-1/MMC)の延期・休止を行い、さらに重篤な有害事象が発生した場合には放射線治療を休止する。

#### 1) 化学療法

##### ① S-1

- S-1 内服中に「表 6.3.3. 治療休止規準」のいずれかに該当する場合、S-1 の内服を休止する。
- 休止後「表 6.3.3. 治療再開規準」を満たすことを確認した後に S-1 の内服を再開する。ただし、同コース内で S-1 の休止が 2 回必要となった場合、そのコースの残りの S-1 内服はスキップとする。
- 1 コース目で S-1 内服が休止された場合も、2 コース目開始予定日は延期しない。
- S-1 内服を休止した場合。
  - 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、合計 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の内服は行わない。
    - 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

##### ② MMC

- 6.3.4. の MMC の変更規準に該当する場合、2 コース目の投与は中止する。

#### 2) 放射線治療

- 放射線治療中に「表 6.3.3. 放射線治療休止規準」に該当する場合は、放射線治療を休止する。
- 休止後「表 6.3.3. 放射線治療再開規準」を満たすことを確認した後に、放射線治療を再開する。
- 総治療期間が 121 日以上となることが明らかな場合はプロトコル治療を中止する。

表6.3.3. 治療休止・再開規準

有害事象	化学療法 休止規準 (いずれか該当)	化学療法 再開規準 (すべて満たす)	放射線治療 休止規準 (いずれか該当)	放射線治療 再開規準 (すべて満たす)
好中球数	< 1,000/ mm <sup>3</sup>	≥ 1,200/ mm <sup>3</sup>	< 500/ mm <sup>3</sup>	≥ 500/ mm <sup>3</sup>
血小板数	< 50,000/ mm <sup>3</sup>	≥ 75,000/ mm <sup>3</sup>	< 50,000/ mm <sup>3</sup>	≥ 50,000/ mm <sup>3</sup>
AST(GOT)	> 150 IU/L	≤ 100 IU/L	-	-
ALT(GPT)	> 150 IU/L	≤ 100 IU/L	-	-
Cr	> 1.5 mg/dL	≤ 1.2mg/dL	-	-
粘膜炎(機能/症状)-口腔	≥ Grade 3	≤ Grade 2	-	-
皮疹:放射線皮膚炎-化学放射線	≥ Grade 3	≤ Grade 2	Grade 4	≤ Grade 3
下痢	≥ Grade 3	≤ Grade 2	≥ Grade 3	≤ Grade 2
Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染 (感染巣不明)	≥ Grade 3	Grade 0	≥ Grade 3	Grade 0
Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染 (臨床的に確認)	≥ Grade 3	Grade 0	≥ Grade 3	Grade 0
Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染	≥ Grade 3	Grade 0	≥ Grade 3	Grade 0
照射予定日のG-CSF 使用	-	-	あり	なし
感染を疑わせる38°C 以上の発熱	あり	なし	あり	なし
S-1の経口摂取	不可	可能	-	-

## 6.3.4. 減量/中止規準(第I相部分も適用される)

発現した有害事象によりS-1、MMCを減量または中止する。また、コース内の減量を行わない。

- コース開始時点で1つの薬剤について2つの減量規準に合致する場合は、いずれかより低いレベルとなる減量規準を採用する(例:前コースで血液毒性(S-1:1レベル減量、MMC:中止)、肝障害(S-1:1レベル減量)が発生した場合は、次コースではS-1を1レベル減量、MMCを中止する)。
- S-1はプロトコール治療開始用量から1レベル減量しても、さらに減量が必要となった場合は投与を中止する。
- 化学放射線療法中は、S-1、MMC、ともに投与中止となった場合でも放射線治療が中止とならない限りは放射線治療を継続しプロトコール治療中止とはしない。
- 減量後の薬剤の再増量は行わない。
- 第I相部分、第II相部分ともに適用する。

## 1) 血液毒性による変更規準

## ① S-1

1コース目に、以下のいずれか1つ以上が認められた場合、2コース目はS-1を1レベル減量して投与する。減量後も再びいずれか1つ以上認められた場合は、S-1を中止する。

- 好中球数 < 500/ mm<sup>3</sup>
- 血小板数 < 25,000/ mm<sup>3</sup>

## ② MMC

1コース目に、以下のいずれか1つ以上が認められた場合、2コース目のMMCは中止する。

- 好中球数 < 500/ mm<sup>3</sup>
- 血小板数 < 25,000/ mm<sup>3</sup>

2コース開始前日または当日の検査で以下が認められた場合、2コース目のMMCは中止する。

- 2コース開始前の好中球数 < 1,500/ mm<sup>3</sup>

## 2) 非血液毒性による変更規準

## ① 感染

## i) S-1

1コース目に、以下のいずれか1つ以上が認められた場合、2コース目はS-1を1レベル減量して投与する。減量後も再びいずれか1つ以上認められた場合は、S-1を中止する。

- a) Grade 3 の「Grade 3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)」
- b) 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)」
- c) Grade 3 の「Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染-[肛門]」
- ii) MMC
  - 1 コース目に以下のいずれか 1 つ以上が認められた場合、2 コース目の MMC は中止する。
    - a) Grade 3 の「Grade 3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)」
    - b) 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)」
    - c) Grade 3 の「Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染-[肛門]」
- ② 粘膜炎
  - 1 コース目に、以下が認められた場合、2 コース目は S-1 を 1 レベル減量して投与する。減量後も再び以下を認めた場合は、S-1 を中止する。
    - i) Grade 3 の「粘膜炎(機能/症状)-[口腔]」
- ③ 皮疹:放射線皮膚炎－化学放射線療法
  - 1 コース目に、以下が認められた場合、2 コース目は S-1 を 1 レベル減量して投与する。減量後も再び以下が認められた場合、S-1 を中止する。
    - i) Grade 3 以上の「皮疹:放射線皮膚炎－化学放射線療法」
- ④ 肝障害
  - 1 コース目に以下のいずれか 1 つ以上が認められたら、2 コース目より S-1 を 1 レベル減量する。減量後も再び以下のいずれか 1 つ以上が認められた場合は S-1 投与を中止する。
    - i) AST(GOT)  $\geq$  150 IU/L
    - ii) ALT(GPT)  $\geq$  150 IU/L
- ⑤ 下痢
  - i) Grade 2 以上の「下痢」が出現した場合は、止痢剤ロペラマイド 2 mg の服用を開始し、消失するまで 2 時間毎に服用することを推奨する。
  - ii) 1 コース目で、上記の止痢剤を服用するも Grade 3 の「下痢」が 4 日以上持続\*した時は、2 コース目より、S-1 を 1 レベル減量して投与する。
  - iii) 減量後も再び止痢剤を服用するも Grade 3 の「下痢」が 4 日以上持続\*したときは、S-1 を中止する。
    - \* Grade 3 出現を確認した日から 4 日目までに Grade 2 以下となったことが一度も確認されていないことを指す。
- ⑥ 腎障害
  - 1 コース目の採血検査で Cr が 1 回でも 1.3 mg/dL 以上となった場合は 2 コース目の S-1 を 1 レベル減量して投与する。
- ⑦ 上記以外の非血液毒性
  - 上記①～⑥以外の非血液毒性にて減量が必要と思われる場合は「16.6. 研究事務局」に問い合わせをする。

表 6.3.4. 2コース目の減量・中止規準(コース内の減量は行わない)

有害事象/薬剤	S-1	MMC
1コース目の毒性評価		
好中球数 < 500/ mm <sup>3</sup>	減量	中止
血小板数 < 25,000/ mm <sup>3</sup>	減量	中止
Grade 3 の「Grade 3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)」	減量	中止
Grade 3 の「Grade 3-4の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)ーすべて」	減量	中止
Grade 3の「Grade 0-2好中球減少を伴う感染- {肛門}」	減量	中止
Grade 3の「粘膜炎(機能/症状)- {口腔}」	減量	-
Grade 3以上の「皮疹:放射線皮膚炎ー化学放射線療法」	減量	-
AST(GOT) ≥ 150 IU/L	減量	-
ALT(GPT) ≥ 150 IU/L	減量	-
Grade 3の「下痢」が4日以上持続*した時	減量	-
腎障害:1コース目の採血検査でCrが1回でも1.3 mg/dL以上となった場合	減量	-
2コース開始前の検査		
好中球数 < 1,500/ mm <sup>3</sup>	-	中止

\* Grade 3 出現を確認した日から4日目までに Grade 2 以下となったことが一度も確認されていないことを指す。

### 6.3.5. S-1 の飲み忘れの対応

飲み忘れによりS-1が内服できなかったときは以下のとおり対応する。

- 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

### 6.3.6. 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、以下の研究事務局に問い合わせる。

放射線照射に関する問い合わせ先  
 研究事務局連絡先: 伊藤 芳紀  
 国立がん研究センター中央病院 放射線治療科  
 TEL:03-3542-2511  
 FAX:03-3542-3815  
 E-mail: yito@ncc.go.jp

放射線照射以外(化学療法・その他)に関する問い合わせ先  
 研究事務局連絡先: 濱口 哲弥  
 国立がん研究センター中央病院 消化管内科  
 TEL:03-3542-2511  
 FAX:03-3542-3815  
 E-mail: thamaguc@ncc.go.jp

## 6.4. 併用療法・支持療法

### 6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

#### 1) G-CSF の使用方法

DLT 観察期間中の G-CSF 投与については「6.1.1-2)化学療法」に従って使用する。

第Ⅱ相部分は表 6.4.1.に従い G-CSF を投与することを推奨する。また、予防的投与は推奨しない。

表6.4.1. G-CSFの使用法<sup>30</sup>

適応	<p>以下の i)または ii)を認めた場合</p> <p>i) 好中球 <math>100/\text{mm}^3</math> 未満</p> <p>ii) 好中球 <math>500/\text{mm}^3</math> 未満、かつ、(ア)から(カ)のいずれかを認める。</p> <p>(ア) 肺炎</p> <p>(イ) 低血圧</p> <p>(ウ) 多臓器不全</p> <p>(エ) 敗血症、真菌感染</p> <p>(オ) 65 歳以上</p> <p>(カ) 入院中の発熱</p> <p>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。</p>
使用量 使用法	<p>フィルグラスチム: <math>50 \mu\text{g}/\text{m}^2</math> を 1 日 1 回皮下注、または <math>100 \mu\text{g}/\text{m}^2</math> を 1 日 1 回静脈投与</p> <p>ナルトグラスチム: <math>1 \mu\text{g}/\text{kg}</math> を 1 日 1 回皮下注、または <math>2 \mu\text{g}/\text{kg}</math> を 1 日 1 回静脈投与</p> <p>レノグラスチム: <math>2 \mu\text{g}/\text{kg}</math> を 1 日 1 回皮下注、または <math>5 \mu\text{g}/\text{kg}</math> を 1 日 1 回静脈投与</p>
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 好中球が最低値を示す時期を経過後 <math>5,000/\text{mm}^3</math> 以上に達した場合は投与を中止する。</li> <li>・ 好中球が <math>2,000/\text{mm}^3</math> 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。</li> </ul>

#### 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  $38^\circ\text{C}$  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  $\leq 1,000/\text{mm}^3$  でさらに好中球数  $\leq 500/\text{mm}^3$  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 バンコマイシンの使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より MRSA が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でき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承認用法・用量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) 悪心・嘔吐

Dexamethasone(デカドロン 8 mg 以上を推奨)を、MMC の投与 30 分前に生理食塩水 50 mL(もしくは 100 mL)に溶解して点滴静注する。また、症状に応じて Metoclopramide(プリンペラン)の投与を行う。な



お、Metoclopramide 投与に際して手指振戦、硬直、頸部・顔部のれん縮等の錐体外路症状が現れた場合にはこれを中止する。症状が強い場合には抗パーキンソン剤の投与など適切な処置を行う。

#### 4) 放射線皮膚炎

放射線皮膚炎に対して肛門周囲に吉草酸ジフルコルトロン・リドカイン(ネリプロクト)の塗布を許容する。会陰部皮膚炎に対してジメチルイソプロピルアズレン(アズノール軟膏)の塗布を許容するが、安易な軟膏処置によって皮膚をこすり、皮膚びらんが拡大する可能性に留意する。疼痛に対しては、非ステロイド性抗炎症薬やオピオイドによる鎮痛剤にて、積極的に疼痛コントロールを図る。

#### 5) 下痢

Grade 2 以上の下痢が発現した場合は、止痢剤ロペラミド 2mg の服用を開始し、下痢が止まるまで 2 時間毎に服用する。

#### 6) 輸血

女性に多くみられる自覚症状のない慢性的な貧血の患者や、原発巣からの出血により貧血を認めた場合は、酸素運搬低下により放射線感受性が低下する可能性があるため、Hb 値 9.0 g/dL を目安に適宜輸血を行うことを推奨する。

### HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に対する検査と支持療法

HBs 抗原陰性であっても、HBc 抗体または HBs 抗体が陽性的の場合、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながら HBV-DNA の複製が持続することが明らかになっている。このような既往感染例においても、強力な免疫抑制剤の使用により HBV の再活性化が起こり、重症肝炎が発症することが報告されている。

このため、厚生労働省研究班「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究(主任研究者:坪内 博仁)」および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究(主任研究:熊田 博光)」による「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」に基づき、化学療法開始前に以下の検査を行い、検査結果に従って以下の支持療法を行うことを推奨する。エンテカビル投与に際しては、肝臓専門医にコンサルトすることを強く推奨する。

#### 1) 化学療法開始前に行う検査:HBV-DNA 定量

HBV-DNA 定量は、PCR 法またはリアルタイム PCR 法により実施する。より検出感度の高いリアルタイム PCR 法が望ましい。

#### 2) 化学療法開始前の時点で、HBV-DNA 定量が検出感度以上の場合

HBs 抗原陽性例と同様にエンテカビルを投与する。

##### ① 検査:HBV-DNA 定量

化学療法開始から化学療法終了後のエンテカビル投与終了後 12 か月までは、4 週毎に HBV-DNA 定量を行う。ただし、エンテカビル投与中で、かつ HBV-DNA 定量で検出感度未満の場合は、外来通院の間を考慮し、検査間隔を延長しても良い。HBe 抗原および HBe 抗体の検査も、適宜行うことを推奨する。

##### ② 使用薬剤: エンテカビル水和物錠 (ブリストル・マイヤーズ:バラクルード錠 0.5mg)

下記の用法用量に従い、化学療法開始 1 週間以上前からエンテカビルの投与を開始し、化学療法終了後、少なくとも 12 か月間継続する。化学療法終了 12 か月後以降、エンテカビルの投与を終了する場合は、HBV-DNA 定量で検出感度未満であることを確認の上で、肝臓専門医と相談し、終了時期を決めること。エンテカビル投与終了後にも再活性化があり得ることを念頭におき、慎重に HBV-DNA 定量により経過観察を行うこと。

・用法: 空腹時(食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前)に経口投与する。

・用量:

クレアチニンクリアランス (mL/min)	用量
50 以上	0.5 mgを1日に1回
30 以上 50 未満	0.5 mgを2日に1回
10 以上 30 未満	0.5 mgを3日に1回
10 未満	0.5 mgを7日に1回

・副作用(全グレードの発現割合):ヌクレオシド類縁体未治療患者

下痢(6.0%)、悪心(4.5%)、便秘(3.7%)、上腹部痛(3.0%)、倦怠感(1.5%)、鼻咽頭炎(3.0%)、筋硬直(2.2%)、頭痛(14.2%)、浮動性めまい(3.0%)、発疹(頻度不明)、脱毛(頻度不明)、臨床検査:AST(GOT)上昇(3.7%)、ALT(GPT)上昇(3.7%)、血中ビリルビン増加(6.0%)、血中アマラーゼ増加(10.4%)、リパーゼ増加(10.4%)、血中ブド

ウ糖増加(6.0%)、血中乳酸増加(23.1%)、BUN 上昇(6.7%)、尿潜血陽性(4.5%)、尿中白血球陽性(3.0%)、白血球数減少(8.2%)、好酸球数増加(0.7%)、【重大な副作用(頻度は不明)】投与終了後の肝炎の悪化、アナフィラキシー様症状、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)

### 3) 化学療法前の時点で、HBV-DNA 定量で検出感度未満の場合

HBV-DNA 定量または肝機能(AST、ALT)のいずれかによるモニタリングを行う。

#### ①検査:HBV-DNA 定量、または肝機能(AST、ALT)

厚生労働省研究班ガイドラインでは、化学療法中および化学療法後 12 ヶ月間は 4 週間ごとの HBV-DNA 定量によるモニタリングを推奨している。しかし、同ガイドラインは、リツキシマブ併用化学療法など HBV 再活性化ハイリスク例のデータをもとに作成されており、固形腫瘍を対象としたエビデンスは限られているため、再活性化リスクが低いことが予想される化学療法例においては、費用対効果の面で検討の余地がある。

定期的な HBV-DNA 定量モニタリング以外の方法として、慎重に肝機能(AST、ALT)をモニタリングし、異常が見られた場合は適宜 HBV-DNA 定量を行う対策法が選択肢として挙げられる。ただし、HBV 再活性化による肝障害・肝炎が起こってから抗ウイルス薬を投与しても、救命できなかった(劇症肝炎による死亡)との報告もあるため慎重なモニタリングが必要である。

以上の背景、および、用いる化学療法による HBV 再活性化リスクを勘案し、本試験では、HBV-DNA 定量、あるいは肝機能(AST、ALT)のいずれかによるモニタリングを強く推奨する。

HBV-DNA 定量で検出感度以上となった場合、上記 2)の用法・用量に準じて直ちにエンテカビルの投与を開始する。

### 6.4.2. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコル治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- 1) プロトコル治療レジメンに含まれる以外の化学療法、放射線治療、免疫療法、手術療法
- 2) 放射線照射日の G-CSF の投与
- 3) 「フツ化ピリミジン系抗真菌剤:フルシトシン(アンコチル、ドメラジン、ココール)」の併用

### 6.5. 後治療

プロトコル治療完了後に CR と判定された場合は、原発巣、骨盤内、鼠径リンパ節転移の再発または増大、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。また、プロトコル治療中止となった場合、後治療は自由とし、以下の後治療を推奨する。

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ことを推奨する。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有る場合は腹会陰式直腸切除術(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。

## 7. 予期される有害反応

### 7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応

S-1、MMC の薬剤情報については、付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

#### 7.1.1. S-1

商品名：ティーエスワン®カプセル 20、カプセル 25(大鵬薬品工業株式会社)

#### 7.1.2. MMC

商品名：マイトマイシン注用 2 mg、10 mg(協和醗酵工業株式会社)

### 7.2. 併用化学療法や集学的治療により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。

#### 7.2.1. 化学療法により予期される薬物有害反応

2006 年の ASCO 総会にて韓国より報告された、切除不能・再発胃癌に対する S-1 と MMC の併用療法の第 II 相試験では、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。

#### 7.2.2. 放射線治療により予期される有害反応

1) 急性有害反応(一般的に、放射線治療開始後 90 日以内のもの)

- 倦怠感
- 消化管：悪心、嘔吐、食欲低下、下痢、便秘、直腸炎、排便時疼痛、潰瘍、出血、狭窄、穿孔、瘻孔形成
- 皮膚炎
- 膀胱炎

2) 遅発性有害反応(一般的に、放射線治療開始後 91 日以降のもの)

- 消化管：直腸炎、排便時疼痛、便失禁、潰瘍、出血、狭窄、閉塞、穿孔、瘻孔形成
- 皮膚炎
- 膀胱炎
- リンパ浮腫(下肢)
- 不全骨折・骨折(骨盤骨、大腿骨)

#### 7.2.3. 化学放射線療法により予期される有害反応

S-1、MMC、放射線併用療法の発表は過去にないため不明である。「2.2.1. 化学放射線療法」に示すとおり一番最近に発表された RTOG-9811 の 5-FU+MMC+RT 群(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 の有害事象を下記に示す。

表 7.2.3. 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%
好中球減少性発熱	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%

#### 7.2.4. 本試験の治療レジメンにおいて予期される重篤な有害反応

##### 1) S-1:

汎血球減少、無顆粒球症、発熱、咽頭痛、倦怠感、白血球減少、貧血、血小板減少、溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群(DIC)、劇症肝炎等の重篤な肝障害、脱水症状、重篤な腸炎(下痢も含む)、間質性肺炎、咳嗽、息切れ、呼吸困難、重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔、急性腎不全等の重篤な腎障害、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)、皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症、手足症候群、光線過敏症、DLE様皮疹、白質脳症、意識障害、小脳失調、痴呆症状、急性膵炎、横紋筋融解症、嗅覚脱失、肝硬変、狭心症、心筋梗塞、不整脈(心室性頻拍などを含む)、ネフローゼ症候群、下痢、イレウス、低血圧、プロトロンビン時間延長、GOT上昇、GPT上昇、ビリルビン上昇、ALP上昇、 $\gamma$ GTP上昇、尿糖、血糖値上昇、CK(CPK)上昇、関節痛、電解質異常(血清ナトリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清カルシウム上昇、血清カルシウム低下、血清クロール上昇、血清クロール低下)

##### 2) MMC:

溶血性尿毒素症候群、微小血管性溶血性貧血、急性腎不全等の重篤な腎障害、汎血球減少、白血球減少、血小板減少、出血、貧血、間質性肺炎、肺線維症、ショック、アナフィラキシー様症状、肝・胆道障害(胆嚢炎、胆管壊死、肝実質障害)、蛋白尿、血尿、高血圧、肝障害、嘔吐、口内炎、下痢、便秘、発疹、膀胱炎、膀胱の萎縮、発熱

##### 4) 放射線治療

嘔吐、下痢、便秘、直腸炎、排便時疼痛、潰瘍、出血、狭窄、穿孔、瘻孔形成、皮膚炎、膀胱炎、リンパ浮腫(下肢)、不全骨折・骨折(骨盤骨、大腿骨)

##### 5) 化学放射線療法

S-1 の放射線増感作用により、これまでの化学放射線療法(5-FU、MMC、放射線併用療法)に比べ、骨髄毒性が増強する可能性がある。

#### 7.3. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE v3.0)の日本語訳)」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。

また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was actually done)ではなく、何がなされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。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。(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決定される)

「8.2.治療期間中の評価」、「8.3.プロトコル治療中止/完了後の検査と評価項目」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその Grade の初発現日を記載する。それ以外の有害事象については Grade 3 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有害事象項目と Grade およびその Grade の初発現日を記載する。

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。

## 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

#### 8.1.1. 登録前 28 日以内に行う検査

- 1) 腫瘍マーカー:SCC
  - 2) 下部消化管内視鏡検査\*  
\* 肛門から直腸の観察が出来れば可とする。
  - 3) 安静時 12 誘導心電図
  - 4) \*腹部・骨盤造影 CT\*(スライス幅 5 mm 以下)  
\* 造影剤アレルギーがある場合単純 CT も許容する。
  - 5) \*骨盤 MRI\*(スライス幅 5 mm 以下)  
\* 造影か単純かは問わない。
  - 6) 胸部単純 X 線写真または胸部 CT\*  
\* 造影か単純かは問わない。
  - 7) 感染症:HBs-Ag、HBs-Ab、HBc-Ab、抗 HIV 抗体
- ※ 4)骨盤 CT、5)骨盤 MRI はどちらも必須とする。  
注) T 因子(腫瘍径)の評価は、2)内視鏡所見、4)CT、5)MRI の総合判断とする。

#### 8.1.2. 登録前 14 日以内に行う検査

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、体重
- 2) 末梢血算:白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- 3) 血液生化学:総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、CRP
- 4) Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス (計算式で 60 mL/min/body 未満であった場合は 24 時間クレアチニンクリアランス)
- 5) 直腸診

### 8.2. 治療期間中の検査と評価

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。

#### 8.2.1. 2 コース開始前評価項目

- 1) コース開始予定日(投与前)または前日に施行
  - ① 末梢血算:白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
  - ② 血液生化学:総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、CRP
- 2) コース開始予定日(投与前)に施行
  - ① 自覚症状(CTCAEv3.0 日本語訳、short name で記載)
    - ・ 全身症状:発熱(Grade 3 以上の好中球減少なし)
    - ・ 皮膚科/皮膚:放射線皮膚炎-化学放射線、潰瘍
    - ・ 出血:消化管出血-肛門
    - ・ 消化管:食欲不振、便秘、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎(機能/症状)-口腔、消化管瘻-肛門
    - ・ 感染: Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
      - Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-{気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、消化管-肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能}
      - Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染-{消化管-肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能}

- ・腎/泌尿生殖器:膀胱炎
- ・疼痛:肛門

## 8.2.2. プロトコール治療中の安全性評価項目

プロトコール治療開始日からプロトコール治療中止日、または放射線最終治療日まで、1)～3)の検査または評価を、1週間に1回以上行う。

### 検査項目

- 1) 末梢血算:白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
  - 2) 血液生化学:総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、CRP
  - 3) 自覚症状(CTCAEv3.0 日本語訳、short name で記載)
    - ・全身症状:発熱(Grade 3 以上の好中球減少なし)
    - ・皮膚科/皮膚:放射線皮膚炎-化学放射線、潰瘍
    - ・消化管:食欲不振、便秘、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎(機能/症状)-口腔、消化管瘻-肛門
    - ・感染: Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
      - Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-[気管支、肺(肺炎)、咽頭、上気道-細分類不能、消化管-肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]、
      - Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染-[消化管-肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
- ・腎/泌尿生殖器:膀胱炎
  - ・疼痛:肛門

## 8.2.3. 必要に応じて実施する安全性評価項目

- 1) 呼吸困難が見られた場合
  - ・動脈血液ガス:PaO<sub>2</sub>
  - ・胸部 X-P
- 2) 不整脈が見られた場合
  - ・安静時 12 誘導心電図

## 8.2.4. 有効性評価項目

プロトコール治療期間中の有効性評価は行わない。

## 8.3. プロトコール治療中止/完了後の検査と評価項目

### 8.3.1. プロトコール治療中止/完了後の安全性評価

#### 1) プロトコール治療中止/完了後 30 日以内の安全性評価

プロトコール治療中止/完了後 30 日以内に①～③の検査または評価を少なくとも 1 回行う。第 1 相部分では、プロトコール治療完了後 14 日～21 日に安全性評価を行うこと。

プロトコール治療中止/完了後 30 日以内は有害事象(プロトコール治療との因果関係を問わない)を全て報告すること。

### 検査項目

- ① 末梢血算:白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- ② 血液生化学:総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、CRP
- ③ 自覚症状(CTCAEv3.0 日本語訳、short name で記載)
  - ・全身症状:発熱(Grade 3 以上の好中球減少なし)
  - ・皮膚科/皮膚:放射線皮膚炎-化学放射線、潰瘍
  - ・出血:消化管出血-肛門
  - ・消化管:食欲不振、便秘、下痢、悪心、嘔吐、粘膜炎(機能/症状)-口腔、消化管瘻-肛門
  - ・感染: Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
    - Grade 3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)-[気管支、肺(肺炎)、咽頭、

上気道-細分類不能、消化管-  
肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿  
路-細分類不能}

Grade 0-2 の好中球減少を伴う感染- {消化管-肛門/肛門周囲、膀胱、腎臓、尿  
路-細分類不能}

- ・ 腎/泌尿生殖器:膀胱炎
- ・ 疼痛:肛門

## 2) プロトコール治療中止/完了後 31 日以降の安全性評価

プロトコール治療中止/完了 31 日以降から 3 年まで、①~③の検査または評価を 4 か月毎に行う。3 年以降、5 年まで、6 か月毎に実施する。

①は報告不要とする。

②は Grade 3 以上の有害反応(プロトコール治療と因果関係あり)を認めた場合、追跡調査用紙 2 を用いて報告すること。

③は全ての項目について、有害反応(プロトコール治療と因果関係あり)の grading を行い、追跡調査用紙 2 を用いて報告すること。

### 検査項目

- ① 末梢血算:白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板
- ② 血液生化学:総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン
- ③ 自覚症状(CTCAEv3.0 日本語訳、short name で記載)
  - ・ 皮膚科/皮膚:放射線皮膚炎-化学放射線
  - ・ 消化管:粘膜炎(機能/症状)-口腔、下痢、便秘、便失禁、消化管閉塞-空腸、結腸、直腸、  
消化管狭窄-直腸、肛門
  - ・ リンパ管:浮腫-四肢
  - ・ 筋骨格/軟部組織:骨折-{骨盤骨、大腿骨}
  - ・ 腎/泌尿生殖器:膀胱炎
  - ・ 疼痛:肛門

## 8.3.2. プロトコール治療中止/完了後の有効性評価項目

### 1) 放射線治療の最終日より 8 週後、12 週後 (許容範囲±2 週間)

放射線治療最終日より 8 週後、12 週後\*に①~⑤の検査を行い、「11.1.効果判定」に従って腫瘍縮小効果を評価する。ベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。ただし、8 週後の検査で増悪と評価された場合は 12 週後の検査は不要である。また、12 週後の検査で初めて CR と判定された場合は、confirmation のための検査を 16 週後以降に施行する。

\*放射線治療最終日より 12 週後の検査は 8 週後の検査から 4 週後以降に行う。

### 検査項目

- ① 直腸診
- ② 腫瘍マーカー:SCC
- ③ \*腹部・骨盤造影 CT\*(スライス幅 5 mm 以下)
  - \*造影剤アレルギーがある場合単純 CT も許容する。
- ④ \*骨盤 MRI\*(スライス幅 5 mm 以下)
  - \*造影か単純かは問わない。
- ⑤ 胸部単純 X 線写真または胸部 CT\*
  - \*造影か単純かは問わない。
- ⑥ 下部消化管内視鏡(肛門から直腸のみの観察で可。内視鏡所見で腫瘍性病変、表面不整な小隆起、浅い潰瘍がある場合には生検を必須とする。肉眼所見で腫瘍性病変がない場合、生検を必須としない。)

\* ③骨盤 CT、④骨盤 MRI はどちらも必須とする。

### 2) 放射線照射の最終日より 12 週以降

再発や増悪が確認されない限り、下記の頻度にて検査を行い再発や増悪の有無を確認する。

#### 検査時期

放射線治療の最終日より12週以降から3年まで:4か月毎

放射線治療の最終日より3年以降から5年まで:6か月毎

#### 検査項目

- ① 直腸診
- ② 腫瘍マーカー:SCC
- ③ 腹部・骨盤造影CT\*(スライス幅5mm以下) (③骨盤CT、④骨盤MRIはどちらも必須とする。)  
\*造影剤アレルギーがある場合単純CTも許容する。
- ④ 骨盤MRI\*(スライス幅5mm以下) (③骨盤CT、④骨盤MRIはどちらも必須とする。)  
\*造影か単純かは問わない。
- ⑤ 胸部単純X線写真または胸部CT\*  
\*造影か単純かは問わない。
- ⑥ 下部消化管内視鏡(肛門から直腸のみの観察で可。内視鏡所見で再発または増悪を疑う場合は生検を必須とする。肉眼所見で再発または増悪が明らかな場合や、肉眼所見でCRが継続していると判断される場合、生検は必須としない。)



## 8.4. スタディカレンダー

コース 週 Day*	治療前		1コース				投与前		2コース				治療終了後	
	登録前		1週	2週	3週	4週	前日	29	5週	6週	7週	8週	15週	
	28日以内	14日以内	1	8	15	22			29	36	43	50	101	
治療														
放射線治療			●	●	●	●			●	●	●			
S-1														
MMC			●						●					
全身状態														
理学所見		●		●	●	●		●		●	●	●	●※1	●※1
臨床検査														
末梢血算 白血球、好中球、Hb、血小板		●	←→	●	●	●		●	←→	●	●	●	●※1	●※1
血液生化学 T-bil、AST、ALT、Cre、CRP		●		●	●	●		●		●	●	●	●※1	●※1
SCC	●							●					●※2	●※3
HBs-Ag、抗 HIV 抗体	●													
クレアチンクリアランス		●												
安静時 12 誘導心電図	●													
画像診断・効果判定														
胸 X-P または胸部 CT	●												●※2	●※3
腹部・骨盤 CT	●												●※2	●※3
骨盤 MRI	●												●※2	●※3
下部内視鏡	●												●※2	●※3
直腸診		●											●※2	●※3
毒性評価														
自覚症状チェック				●	●	●		●		●	●	●	●※1	●※1
他覚症状チェック				●	●	●		●		●	●	●	●※1	●※1
CRF 提出														
登録適格性確認票		●												
治療前報告用紙				●										
治療経過記録用紙													●	
治療終了報告用紙													●	
効果判定記録用紙													●	
追跡調査用紙※5														半年毎
放射線治療支援センターへの資料												●※4		

●:実施、△:必要に応じて実施、

※:1コース day 1からの通算日で記載

※1 プロトコル治療中止/完了 31日以降から3年まで、①末梢血算、②血液生化学、③自他覚症状の検査または評価を4か月毎に行う。

※2 放射線最終照射日より8週後と12週後に施行、12週後の評価で初めてCRと判定された場合は、16週後に再評価を行う。

※3 放射線最終照射日より12週以降~3年までは4か月毎、3~5年までは6か月毎に評価

※4 放射線治療終了後7日以内に提出

※5 追跡調査用紙は本試験の登録終了後5年まで送付されるので、個々の患者の登録後5年以降も締め切り日に従って提出する。

## 9. データ収集

### 9.1. 記録用紙(Case Report Form : CRF)

#### 9.1.1. CRF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) | — 電話登録の場合、登録後 2 日以内にデータセンターへ送付する(郵送、FAX、または手渡し)。 |
| 2) 治療前報告       | — 登録後 2 週間以内                                     |
| 2)-1 背景因子(青)   |  |
| 2)-2 検査(青)     |  |
| 2)-3 腫瘍評価(青)   |  |
| 3) 経過記録        | — プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内                          |
| 3)-1 治療(黄)     |  |
| 3)-2,3 検査(黄)   |  |
| 3)-6,7 有害事象(黄) |  |
| 4) DLT 報告用紙(赤) | — DLT 観察期間終了後 7 日以内。ただし、DLT 発現時は DLT 発現日より 3 日以内 |
| 5) 治療終了報告(赤)   | — プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内                          |
| 6) 腫瘍縮小効果報告(緑) | — 効果判定後 2 週間以内                                   |
| 7) 追跡調査(白)     | — 追跡調査用紙に記載された期限内                                |

- ・「1) 登録適格性確認票」は、試験開始前にあらかじ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入手することができる。
- ・「2) 治療前報告～6) 腫瘍縮小効果報告」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 CRF が郵送される。登録後 1 週間経過しても届かない場合、あるいは CRF を紛失・破損した場合は、データセンターに電話などで連絡し、再発行を依頼すること。
- ・「7) 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。

#### 9.1.2. CRFの送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送あるいは手渡しにてデータセンターに提出する。登録時、電話登録した場合に提出する登録適格性確認票は、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信も可とする。また、FAX 登録した場合にデータセンターから施設へ送付する登録確認通知は、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。

#### 9.1.3. CRFの修正

試験開始後に、CRF 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 CRF 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 CRF の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

## 9.2. 放射線治療品質管理・品質保証に関するもの

### 9.2.1. 放射線治療支援センター(RSC)へ送付する用紙・資料の種類と提出期限と送付先

#### 1) 最終検討用資料と提出期限

- 送付用紙－「放治 QA チェックリスト」
- 送付資料－

各種画像は高画質のプリントアウト、デジタルデータ(JPEG または DICOM 形式)のいずれも可(フィルム出力は不可)

- ① 登録前直近の診断用骨盤部 CT および MRI のコピー
- ② 下部消化管内視鏡レポートのコピー
- ③ 放射線治療記録[照射録](日々の治療記録、照射方向、エネルギー、照射野サイズ、モニターユニット、各照射野の標的基準点に対する処方線量、治療深度、ウェッジ係数などが記載されているもののコピー)
- ④ 照準写真(リニアックグラムあるいは EPID)のコピー(治療開始時および照射野変更時)  
電子線使用の場合には皮膚面での照射野の記録写真が分かるもののコピー
- ⑤ 治療計画に関するすべての資料
  - ターゲットの輪郭を入力した治療計画 CT(1 cm 以下のスライス間隔)のコピー(治療開始時および照射野変更時)
  - BEV 画像(GTV/CTV/PTV と照射野との関係がわかるもの)のコピー(治療開始時および照射野変更時)
  - DRR 画像(照射野がわかるもの)のコピー(治療開始時および照射野変更時)
  - 3次元治療計画装置から出力した照射野毎の計画内容がわかる資料(照射方向、エネルギー、照射野サイズ、各照射野の標的基準点に対する処方線量、治療深度、ウェッジ使用の有無、モニターユニット、不均質補正の有無、使用した線量計算アルゴリズムなど)のコピー(治療開始時および照射野変更時)
  - 横断面の線量分布を表示した CT 画像(スライス間隔 1cm)のコピー(治療開始時および照射野変更時、治療開始時の CT 上で開始時および照射野変更時のすべての治療計画を合成したもの)
  - 提出期限－放射線治療終了から 7 日以内

#### 2) 資料の送付先

〒111-0052 東京都台東区柳橋 1-1-15 浅草橋産業会館柳橋タウン 408 号  
特定非営利活動法人 放射線治療支援センター宛

※提出資料は、患者登録後データセンターより CRF とともに送付される「放治 QA チェックリスト」を上記放射線治療支援センター宛に送付する。

※送付先がデータセンターとは異なるので注意する。

※提出資料は、各施設のポリシーに従い患者名などの個人識別情報をマスクすること。

放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れは次ページの図 9.2.1.のとおりである。

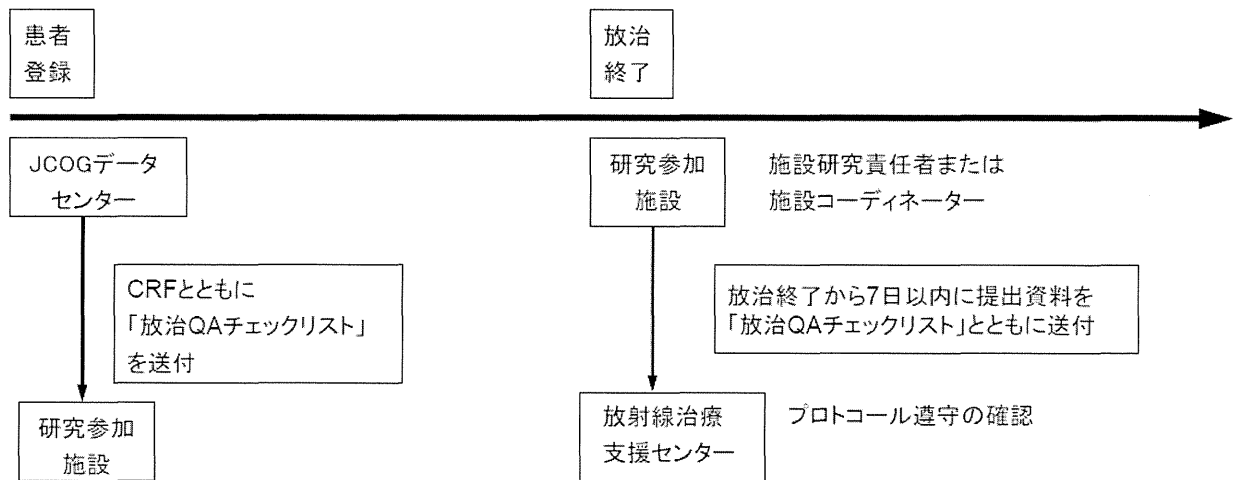


図 9.2.1. 放射線治療の品質管理・品質保証活動の主な流れ