

201438046A

厚生労働科学研究委託費

革新的がん医療実用化研究事業

切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療と

最適化標準療法に関する研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 山田 康秀

平成 27 (2015) 年 3 月

委託業務成果報告書 目次

I. 委託業務成果報告（総括）	
切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療と最適化標準治療に関する研究 国立がん研究センター中央病院 山田 康秀	-----1
添付資料 1	-----5
JCOG1013 モニタリングレポート	-----17
II. 学会等発表実績	-----83
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----85

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（総括）

切除不能進行・再発胃癌に対する個別化治療と最適化標準治療に関する研究

研究代表者 山田 康秀 国立がん研究センター中央病院

研究要旨

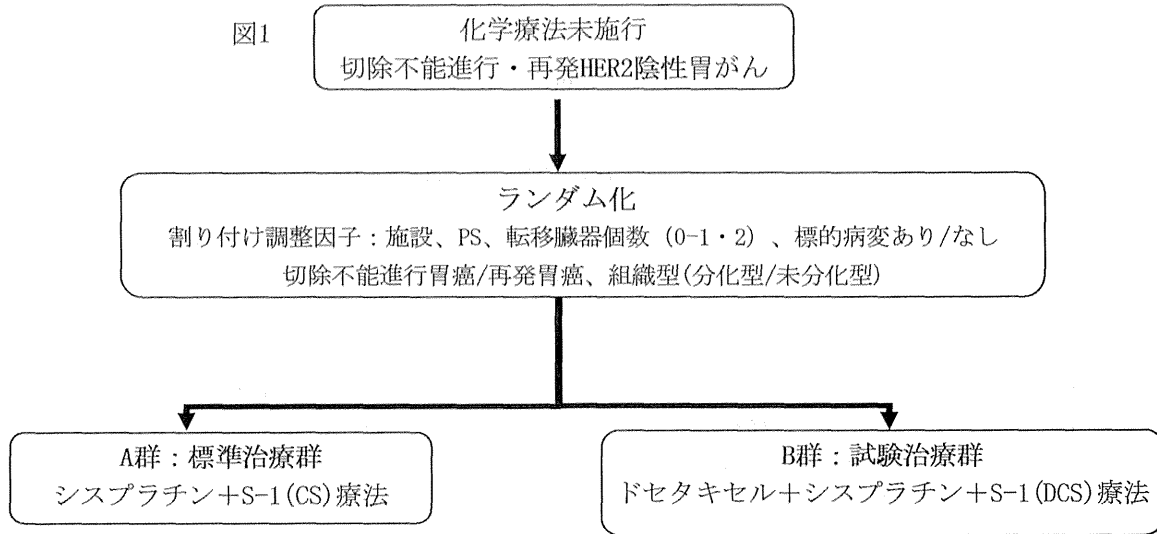
HER2陰性切除不能進行・再発胃癌患者を対象に、ドセタキセル＋シスプラチン＋S-1併用療法（DCS療法）を試験治療とし、標準治療であるシスプラチン＋S-1（CS）療法に対する優越性を検証するためのランダム化比較試験を核として ①HER2による治療の個別化、②クレアチニンクリアランスによる治療の個別化、③組織型による治療法の個別化、④予後予測分子マーカーによる治療法の個別化を目指す。

業務項目の担当責任者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

① 臨床試験の実施
適格患者の登録

山田 康秀 国立がん研究センター中央病院 消化管内科 外来医長
小泉和二郎 北里大学医学部 消化器内科 教授
高金 明典 函館五稜郭病院 外科/副院長
行澤 斉悟 栃木県立がんセンター 腫瘍内科 医長
山口 研成 埼玉県立がんセンター 消化器内科 科長兼部長
岡本 渉 国立がん研究センター東病院 消化管内科 医員
前田 義治 がん・感染症センター東京都立駒込病院 化学療法科 部長
陳 勁松 がん研有明病院 消化管内科 医長
中山 昇典 神奈川県立がんセンター 消化器内科 医長
門脇 重憲 愛知県がんセンター中央病院 薬物療法科 医長
安井 久晃 京都医療センター 腫瘍内科 診療科長
後藤 昌弘 大阪医科大学 化学療法センターセンター長
谷口 博一 関西労災病院 消化器外科 副部長
津田 政広 兵庫県立がんセンター消化器内科 部長
北口 聡一 広島市立安佐市民病院 腫瘍内科 主任部長
平島 詳典 大分大学医学部 腫瘍内科 助教

図1



A. 研究目的

図1に示すように、胃癌(HER2陰性)を対象に、ドセタキセル+シスプラチン+S-1(DCS)療法を試験治療とし、標準治療であるシスプラチン+S-1(CS)療法に対する優越性を第III相試験で検証することを目的とする。

1)クレアチニンクリアランス値に従って抗癌剤投与量を変更することにより、重篤な副作用を回避するための腎機能による治療の個別化、2)組織型による治療法の個別化の有用性を確認する。得られた抗癌剤効果予測因子候補である分子マーカー(excision repair cross-complementing group 1(ERCC1)など)や組織型(未分化型/分化型腺癌)別に、その有用性および妥当性を検証する

JCOG9912付随研究から予後因子、効果予測因子としての可能性が考えられたERCC1、チミジル酸合成酵素(TS)、ジヒドロピリミジン脱水素酵素(DPD)、などと抗腫瘍効果の関係も確認することとし分子マーカーによる個別化治療の確立を目指す。また本試験内でDCS療法およびCS療法の効果、および薬物有害反応の予測因子、予後因子を同定し検証する。

B. 研究方法(図1参照)

HER2陰性切除不能進行・再発胃癌患者を対象に、ドセタキセル+シスプラチン+S-1併用療法(DCS療法)を試験治療とし、標準治療であるシスプラチン+S-1(CS)療法に対する優越性をランダム化比較にて検証する。HER2陽性である場合はトラスツズマブを抗癌剤に併用することが推奨されるため、本試験の対象とはしない。

主要評価項目は全生存期間、筆頭副次的評価項目は分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の全生存期間(組織型別にDCS群、CS群の治療効果が異なる場合、結果の解釈を事前に定めている)、副次的評価項目は無増悪生存期間、奏効割合、用量強度、有害事象発生割合、Grade 4の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関

連死亡発生割合、分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の無増悪生存期間、分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の奏効割合とする。

試験治療(DCS)群では、第1コース開始前のクレアチニンクリアランス値に応じて、シスプラチンおよびS-1の投与量を変更する。クレアチニンクリアランスはCockcroft-Gault式*により推測値を求める。

*Cockcroft-Gault式を以下に示す：男性： $Ccr = \frac{\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\}}{\{72 \times \text{血清Cr値 (mg/dL)}\}}$ 、女性： $Ccr = 0.85 \times \frac{\{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\}}{\{72 \times \text{血清Cr値 (mg/dL)}\}}$ 。

ERCC1などmRNA定量のための薄切標本の作成は各々の参加施設で行う。原発巣切除標本(ホルマリン固定パラフィン包埋)からmRNA量を測定する患者では解析用として10枚(10 μ m厚)、原発巣内視鏡生検標本を用いて測定する患者では遺伝子発現解析用として15枚を測定施設に送付する。H-E(hematoxylin and eosin)染色用としての薄切標本は、1検体あたり5 μ m厚1枚のプレパラートを用意する。mRNA発現量の測定は、抗癌剤に対する腫瘍反応を規定する因子を解析することにより腫瘍に即した個別化化学療法が可能になるとの考えから、同因子の腫瘍内におけるmRNA発現量をRT-PCR法により北里大学消化器内科で行う。レーザー捕獲顕微鏡を用いて、マーキングしたH-E染色像を参照しながら10 μ m厚のプレパラート上の腫瘍細胞のみを正確に切り出す。切り出した腫瘍細胞からRNAを抽出し、高精度かつ高感度微量検出可能なReal time RT-PCR法を用いてmRNA発現量の解析を行う。従来、このようなmRNA発現解析は新鮮凍結標本を用いることが必要とされてきたが、北里大学は、通常病理検査標本であるホルマリン固定パラフィン包埋薄切標本から解析に十分なRNAを抽出する技術を有している。

(倫理面への配慮)

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、さらに、年2回の定期モニタリングにより治療実施状況・毒性の発現状況等を確認すると共に各参加施設へのフィードバックを行っていることから、試験参加による不利益は最小化される。

また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則を遵守する。現在改訂中の「臨床研究に関する倫理指針」に採用される見込みのEmanuelらの研究倫理7要件への対応は以下のとおり。

- (1) Social/Scientific Value : 医療の進歩に貢献し得る研究課題のみを採択し実施する。
- (2) Scientific Validity : 広く正しいと認められた科学的原則に基づいて研究を実施する。すなわち適切な研究デザイン・データマネジメント・統計解析を行うことにより正しい結論を導く。施設からの提出データの正確性は施設訪問監査で確認される。また、収集された症例報告用紙、解析に用いたデータセットおよび解析プログラムは半永久的にJCOGデータセンターに保管される。これらにより研究の質及び透明性を確保する。
- (3) Fair Subject Selection : 被験者選択は公正に行う。適切な患者選択規準を設け、登録時および登録後に適格性の確認を行い不適格例の登録の最小化を図る。適格性は中央モニタリングで検討される。
- (4) Favorable Risk-Benefit Ratio : 被験者のリスクを最小化し、被験者や社会のベネフィットを最大化し、リスクとベネフィットのバランスを適正に保つよう研究を計画し、中央モニタリングにより継続的に適正化を図る。
- (5) Independent Review : 研究実施計画書のIRB承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- (6) Informed Consent : 被験者に、十分な情報を提示し、適切な理解に基づいて、自発的同意を得る。同意のプロセスの適正性は施設訪問監査で確認される。
- (7) Respect for Potential and Enrolled Subjects : 被験者スクリーニングの段階から被験者候補に対して、および登録患者に対して、人権およびプライバシーの保護に最大限努める。

研究の第三者的監視 : JCOG (Japan Clinical Oncology Group) に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性的の確保に努めている。本研究も、JCOGのプロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、放射線治療委員会などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性的の確保に努める。

C. 研究結果

本研究の結果、HER2陰性胃癌に対する新たな標準治療を確立することができる。また、実臨床における高齢癌患者の増加に際し、体表面積に加え年齢、性を考慮した腎機能の指標であるクレアチニンクリアランス値を用い、より適正化した個々の患者の初回抗癌剤投与量を設定することの有用性、重篤な有害事象を回避することによる治療継続性を検証する。

本研究による先行研究の結果、ERCC1は切除不能進行・再発胃癌の独立した予後不良因子であり、ERCC1 mRNA量は分化型腺癌に比べ未分化型腺癌で高い傾向がみられた。本第Ⅲ相試験では試験対象全体の治療成績の解析に加え、組織型別の対象集団に対する治療効果を確認する。

また本試験の付随研究として、抗癌剤の効果予測法を開発するために、癌部生検組織および血液検体を用いて網羅的遺伝子解析およびプロテオミクス解析などを国立がん研究センター研究所および北里大学で行う。余剰検体はJCOGバイオバンクに保存し、検査法の進歩により新たな解析が必要な場合は再利用する。

D. 考察

H24年度4月より症例登録を開始した。予定登録患者数、750名、登録期間は4.5年、追跡期間は登録終了後2年、総研究期間として6年を予定している。

E. 結論

対照 (CS) 群の全生存期間中央値は13.5ヶ月と予想される。試験治療 (DCS) 群がこれを3ヶ月上回るか否かを検出する優越性臨床試験として計画した場合、症例集積期間4.5年、追跡期間2年、有意水準片側5%、検出力80%と仮定すると、この差に必要な症例数は732例となる。若干の不適合、除外症例を見込んで、1群375例、2群併せて750例の症例集積を目標とする。

平成27年3月11日現在、609名 (参加施設は50施設) が登録された。試験開始後の症例集積速度 (17.4人/月) は既に予定 (13.8人/月) を上回っている。

F. 健康危険情報

厚生労働省健康危険管理基本指針による「健康危険情報」が2件あり、以下に記す。

A群 (CS療法) : CPK上昇グレード4。同様患者の健康へ影響の可能性は低く、試験の継続およびプロトコール内容については問題ないと判断し、グレードBとして報告した。本情報は、特に緊急の対応を要するものではないと判断した。

B群 (DCS療法) : 敗血症グレード4。同様患者の健康へ影響の可能性は低く、試験の継続およびプロトコール内容については問題ないと判断し、グレードBとして報告した。本情報は、特に緊急の対応を要するものではないと判断した。 (添付資料1)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamada Y, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. Ann Oncol 1:141-8,2015
2. Lordick F, Lorenzen S, Yamada Y, Ilson D. Optimal chemotherapy for advanced gastric cancer: is there a global consensus?. Gastric Cancer 17:213-25, 2014
3. Kawano A, Yamada Y, et al. Comparison of advanced adenocarcinomas of esophagogastric junction and distal stomach in Japanese patients. Gastric Cancer 17:54-60, 2014.
4. Yamada Y, et al. A phase 1 study of sorafenib in combination with S-1 plus cisplatin in patients with advanced gastric cancer. Gastric Cancer 17:161-172, 2014
5. Takahari D, Yamada Y, et al. Determination of prognostic factors in Japanese patients with advanced gastric cancer using the data from a randomized controlled trial, Japan Clinical Oncology Group 9912. Oncologist 19:358-66,2014
6. Shoji H, Yamada Y, et al. Clinical impact of c-MET expression and genetic mutational status in colorectal cancer patients after liver resection. Cancer Sci 105:1002-1007, 2014
7. Takahashi N, Yamada Y, et al. Clinicopathological features and prognostic roles of KRAS, BRAF, PIK3CA and NRAS mutations in advanced gastric cancer. BMC Res Notes 7: 271-277, 2014

2. 学会発表

なし

3. 知的財産等の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

添付資料1

健康危険情報通報

平成27年3月2日

厚生労働省健康危機管理調整官 殿
FAX 03-3503-0183

健康危険情報について、下記のとおり通報する。

1. 通報者

(1) 主任研究者氏名

厚生労働科学研究費「革新的がん医療実用化研究事業」研究代表者 山田康秀
独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 26-A-4 主任研究者 飛内賢正

(2) 研究課題名

「切除不能進行・再発胃癌に対する個別化治療と最適化標準療法に関する研究」

(3) 所属施設名

国立がん研究センター

(4) 連絡先

国立がん研究センター研究支援センター JCOG 運営事務局
TEL 03-3542-2511 (内線 2403)
FAX 03-3542-7006
E-mail JCOGoffice@ml.jco.jp

2. 報告内容

(1) 健康危険情報

S-1/シスプラチン併用 (CS) 療法後に生じた有害事象 (CPK上昇)

(2) 情報源

「切除不能進行・再発胃癌を対象としたS-1/シスプラチン併用 (CS) 療法とドセタキセル/シスプラチン/S-1併用 (DCS) 療法のランダム化第Ⅲ相試験: JCOG1013」におけるJCOG効果・安全性評価委員会に対する有害事象報告 (DSMC-ADR-1504)

別紙 JCOG 効果・安全性評価委員会 審査結果通知書および当該有害事象報告一式 参照

(3) 情報に関する評価・コメント

評価: グレードABC情報 (B) と判断

コメント: S-1/シスプラチン併用 (CS) 療法後に生じたCPK上昇である。同様の患者の健康への影響の可能性は低く、試験の継続およびプロトコール内容については問題ないと判断されている。従ってグレードBとした。

(4) その他

本情報は、特に緊急の対応を要するものではないと判断する。

2015年1月21日

審査結果通知書

日本臨床腫瘍研究グループ
Japan Clinical Oncology Group

JCOG1013 研究代表者/研究事務局
山田康秀 先生

Cc: JCOG 胃がんグループ代表者 笹子三津留 先生
JCOG 胃がんグループ事務局/
JCOG1013 研究事務局 朴成和 先生
JCOG 胃がんグループ事務局 佐野武 先生
JCOG データセンター長 福田治彦 先生
JCOG 運営事務局長 中村健一 先生
JCOG 代表者 飛内賢正 先生

JCOG 効果・安全性評価委員会
委員長 西條長宏
副委員長 岡本浩明



受付番号 JCOG-DSMC-ADR-1504 (2015年1月14日受領)
研究番号 JCOG1013 (JCOG 胃がんグループ)
研究課題名 切除不能進行・再発胃癌を対象とした S-1/シスプラチン併用 (CS) 療法とドセタキセル/シスプラチン/S-1 併用 (DCS) 療法のランダム化第Ⅲ相試験
登録番号 0545
審査事項 有害事象報告 (通常報告)

上記の事項を、JCOG 効果・安全性評価委員会で審査致しました結果、以下の判定となりましたのでお知らせ致します。

委員会判定 (迅速審査)

1) 有害事象とプロトコール治療および死亡の場合は死亡との因果関係の判断

有害事象名 (AE) (CTCAE/NCI-CTC)	Grade	因果関係が 疑われる治療法	AEと治療との 因果関係	予期	発現時期	転帰	AEと死亡との 因果関係
CPK 増加	4	S-1, シスプラチン (プロトコール治療)	possible	予期される	プロトコール 治療中	未回復	

2) 研究代表者、研究事務局およびグループとしての対応の妥当性

- (1) グループ内への周知の必要性 (要)
- (2) 本症例に対する臨床的対応 (適切)
- (3) 研究の継続 (継続)
- (4) プロトコール改訂の必要性 (無)
- (5) その他 (転帰の追加報告をしてください)

3) 臨床研究に関する倫理指針に基づく取扱い

- (1) 臨床研究に関連する重篤な有害事象 (該当する)
- (2) 臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象 (該当しない)

2015年1月14日

JCOG 効果・安全性評価委員会 御中

JCOG1013

研究代表者 山田 康秀

研究事務局 山田 康秀

JCOG 有害事象審査依頼書／意見書

以下の JCOG 研究において、急送/通常報告の対象となる有害事象が発生しましたので報告します。
効果・安全性評価委員会における審査をお願いいたします。

1. JCOG 研究情報

研究番号: JCOG1013

2. 報告事項

添付資料参照

- JCOG 有害事象報告書
- JCOG 有害事象詳細報告書
-

3. 研究代表者および研究事務局の意見

【当該有害事象に対する見解】

施設からの報告内容に対する研究代表者/研究事務局の意見

(死亡および予期される Grade 4 の非血液毒性については、個々の患者の経過のみならず、発現頻度が予期される範囲か否かについての考察を含める。)

血清 CK 値増加を惹起するエピソードはなかったとのことであり、試験薬との因果関係は否定できない。添付文書での頻度は 0.1-5%未満との記載であり、これまで本試験での報告はないことから予期される範囲である(2015年1月14日時点で 570 例の登録)。担当医の見解通り、possible と判断する。

【講じた対策および今後の対応】

参加施設への周知

プロトコル改訂の必要性

登録の一時停止あるいは研究中止の必要性

など

参加施設への周知を行う。

プロトコル改訂の必要性はなし。また登録の一時停止、研究中止の必要性もなし。

2015/1/14_効安受領

研究事務局 施設名: 聖マリアンナ医科大学
臨床腫瘍学講座
氏名: 朴成和 先生

報告者 施設名: 神奈川県立がんセンター

---「効安審査時は効安事務局でマスキングする」---

JCOG 有害事象報告書<急送/通常報告>			
報告区分 (□にチェック→)	72時間以内 <input type="checkbox"/> 急送一次報告	15日以内(詳細添付) <input type="checkbox"/> 急送二次報告 <input checked="" type="checkbox"/> 通常報告	必要時(詳細添付) <input type="checkbox"/> 追加報告
報告日	年 月 日	2015年1月13日	年 月 日

1. プロトコルおよび患者に関する情報

研究番号: JCOG1013 登録番号: 0545 割付群: A
性別: 男 女 有害事象発生時年齢: 47歳

2. 有害事象の分類(該当する箇所 □にチェック)

有害事象の重篤度	急送報告	通常報告
<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> プロトコル治療中 <input type="checkbox"/> 最終プロトコル治療日から30日以内 ◆いずれも因果関係を問わず報告	<input type="checkbox"/> 最終プロトコル治療日から31日以降 ◆因果関係がある場合に報告
<input checked="" type="checkbox"/> Grade4の有害事象	<input type="checkbox"/> 予期されない非血液毒性・血液毒性 ◆いずれも因果関係がある場合に報告	<input checked="" type="checkbox"/> 予期される非血液毒性 ◆因果関係がある場合に報告 ◆予期される血液毒性は報告不要
<input type="checkbox"/> Grade3の有害事象		<input type="checkbox"/> 予期されない非血液毒性・血液毒性 ◆いずれも因果関係がある場合に報告
<input type="checkbox"/> その他重大な医学的事象		<input type="checkbox"/> 永続的または顕著な障害 <input type="checkbox"/> 先天異常 <input type="checkbox"/> JCOGで周知が必要な事象 ◆いずれも因果関係がある場合に報告

3. 有害事象の概要

有害事象発現日: 2014年12月26日

有害事象名(AE) (CTCAE/NCI-CTC)	Grade	因果関係が疑われる 治療法	AEと治療との 因果関係*	予期	発現時期 (コース、OS日 など)	転帰	死亡の場合 AEと死亡との 因果関係*
CK上昇	4	TS-1, CDDP	possible	<input checked="" type="checkbox"/> される <input type="checkbox"/> されない	1コース	経過観察	
				<input type="checkbox"/> される <input type="checkbox"/> されない			
				<input type="checkbox"/> される <input type="checkbox"/> されない			

*因果関係の程度: 因果関係あり--- definite [明確に], probable [おそらく、十中八九は], possible [ありうる]
因果関係なし--- unlikely [ありそうにない], not related [関係ない]

「死亡」かつ「上記いずれの有害事象も死亡との因果関係なし(unlikelyまたはnot related)」と判断した場合
→該当する死因(いずれかにチェック→) 腫瘍増悪 急死 事故 自殺 殺人 不明

4. 有害事象の詳細

◆急送二次報告、通常報告、追加報告の場合、当該有害事象の詳細報告書を添付する

- ▶ JCOG 有害事象詳細報告書式: <http://www.jcoo.jp/doctor/todo/researcher/harmfulness.html> よりダウンロード
- ▶ 規制当局あるいは医療機関(臨床研究機関)の長等への報告義務のある有害事象であり、その報告に必要な書式が別途規定されている場合は、当該書式にJCOGで規定する事項も含め記載し添付することで差し支えない
例)薬事法第77条の4の2に基づく医薬品・医療機器安全性情報の報告書式: <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>
- ▶ 報告の際に、患者の個人情報は記載しない、もしくは必ずマスキングすること

5. コメント(必要時)

6. 医療機関(臨床研究機関)の長への報告

報告済 2015年1月5日 報告予定 年 月 日頃
 報告対象外(2009年3月31日以前にJCOGプロトコル審査委員会で承認された研究 または Grade3の有害事象)

研究事務局の記録 本報告受領日: 年 月 日

JCOG 有害事象詳細報告書<急送/通常報告>

- ▶ JCOG 有害事象報告書(規定の書式:<http://www.jcog.jp/doctor/todo/researcher/harmfulness.html> よりダウンロード)も必ず提出すること。
- ▶ 規制当局あるいは医療機関(臨床研究機関)の長等への報告義務のある有害事象であり、その報告に必要な書式が別途規定されている場合は、当該書式に JCOG で規定する事項も含め記載し添付することで差し支えない。

報告日:2015年1月13日

1. プロトコールおよび患者に関する情報

研究番号: JCOG1013 登録番号:0545 割付群:A
性別: 男 女 有害事象発生時年齢:47歳
身長: 174.9cm 体重: 62Kg
原疾患: 胃癌

2. プロトコール治療および有害事象の状況

- ▶ 以下の項目を含み、経過がわかるように経時的に記載する。報告内容に合わせて記載順を変更しても差し支えない。
- ▶ 検査結果、診断報告書等のコピーを添付する場合は、患者の個人情報必ずマスキングすること。
- ▶ 医療機関の固有名称の記載を避け、「当院」「近医」等を用いて記述すること。

【プロトコール治療開始日】2014年11月13日

【治療の内容および経過】

1コース目:2014年11月13日 TS-1:120 mg/body 開始
2014年11月19日肺臓炎(Grade2)にて休薬
2014年11月26日 Grade1へ改善にてTS-1内服再開
2014年11月27日 CDDP:100mg/body 投与。

【プロトコール治療終了日(最終治療日)】2014年12月10日

【有害事象の状況】

2014年12月26日外来受診。自覚症状は認めなかったが採血検査にてCK:3321と上昇を認めた。腎機能障害やコーラ尿認めず。トロポニンT、ECG、X-Pは異常なく心血管障害は否定的であった。TS-1によるCK上昇を疑い研究代表者 山田秀康医師へ相談した。その結果非血液毒性 Grade4「CK上昇」と判断され、同日プロトコール規定より12月26日でプロトコール治療中止とした。

自覚症状なく、飲水、安静を指示し帰宅とした。現在外来にて経過観察中である。

3. 有害事象に関連すると考えられる情報

【併存症】なし
【既往歴】なし
【過去の副作用歴】なし
【その他】なし

4. 施設研究責任者/担当医の見解

【有害事象とプロトコール治療との因果関係の有無】

化学療法開始後に出現しており、化学療法との因果関係は possible であると考え。
薬剤添付文章からもTS-1において0.1~5%未満にCK上昇が認められる旨の記載があることから予期される有害反応と判断する。

【最も関連の疑われる医薬品、医療機器、治療法】TS-1

【その他の意見】なし

5. JCOG 以外の機関への報告の要否

- ▶ 以下の規制に基づく報告の要否をチェックする。報告が必要な場合は、各医療機関の規定に従って施設の責任において適切に行う。

【医薬品・医療機器安全性情報(薬事法第77条の4の2に基づく報告 <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)】

報告要[厚生労働省医薬食品局安全対策課宛] 報告不要(対象外)

【先進医療による副作用等】 報告要[地方社会保険事務局/厚生労働省保険局医療課宛] 報告不要(対象外)

【高度医療による副作用等】 報告要[地方厚生(支)局/厚生労働省医政局研究開発振興課宛] 報告不要(対象外)

健康危険情報通報

平成27年3月2日

厚生労働省健康危機管理調整官 殿
FAX 03-3503-0183

健康危険情報について、下記のとおり通報する。

1. 通報者

(1) 主任研究者氏名

厚生労働科学研究費「革新的がん医療実用化研究事業」研究代表者 山田康秀
独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 26-A-4 主任研究者 飛内賢正

(2) 研究課題名

「切除不能進行・再発胃がんに対する個別化治療と最適化標準療法に関する研究」

(3) 所属施設名

国立がん研究センター

(4) 連絡先

国立がん研究センター研究支援センター JCOG 運営事務局
TEL 03-3542-2511 (内線 2403)
FAX 03-3542-7006
E-mail JCOGoffice@ml.jco.jp

2. 報告内容

(1) 健康危険情報

ドセタキセルシスプラチン/S-1併用 (DCS) 療法後に生じた有害事象 (敗血症)

(2) 情報源

「切除不能進行・再発胃癌を対象としたS-1/シスプラチン併用 (CS) 療法とドセタキセルシスプラチン/S-1併用 (DCS) 療法のランダム化第Ⅲ相試験: JCOG1013」におけるJCOG効果・安全性評価委員会に対する有害事象報告 (DSMC-ADR-1506)
別紙 JCOG 効果・安全性評価委員会 審査結果通知書および当該有害事象報告一式 参照

(3) 情報に関する評価・コメント

評価: グレードABC情報 (B) と判断

コメント: ドセタキセルシスプラチン/S-1併用 (DCS) 療法後に生じた敗血症である。同様の患者の健康への影響の可能性は低く、試験の継続およびプロトコール内容については問題ないと判断されている。従ってグレードBとした。

(4) その他

本情報は、特に緊急の対応を要するものではないと判断する。

2015年2月9日

審査結果通知書

日本臨床腫瘍研究グループ
Japan Clinical Oncology Group

JCOG1013 研究代表者/研究事務局
山田康秀 先生

Cc: JCOG 胃がんグループ代表者 笹子三津留 先生
JCOG 胃がんグループ事務局 佐野武 先生
JCOG1013 研究事務局/
JCOG 胃がんグループ事務局 朴成和 先生
JCOG データセンター長 福田治彦 先生
JCOG 運営事務局長 中村健一 先生
JCOG 代表者 飛内賢正 先生

JCOG 効果・安全性評価委員会
委員長 西條長宏
副委員長 岡本浩明



受付番号 JCOG-DSMC-ADR-1506 (2015年1月16日受領)
研究番号 JCOG1013 (JCOG 胃がんグループ)
研究課題名 切除不能進行・再発胃癌を対象とした S-1/シスプラチン併用 (CS) 療法とドセタキセル/シスプラチン/S-1 併用 (DCS) 療法のランダム化第Ⅲ相試験
登録番号 0362
審査事項 有害事象報告 (通常報告)

上記の事項を、JCOG 効果・安全性評価委員会で審査致しました結果、以下の判定となりましたのでお知らせ致します。

委員会判定 (迅速審査)

1) 有害事象とプロトコル治療および死亡の場合は死亡との因果関係の判断

有害事象名 (AE) (CTCAE/NCI-CTC)	Grade	因果関係が 疑われる治療法	AEと治療との 因果関係	予期	発現時期	転帰	AEと死亡との 因果関係
敗血症	4	DCS 療法 ドセタキセル、 シスプラチン、S-1 (プロトコル治療)	possible	予期される	プロトコル 治療中	回復	

2) 研究代表者、研究事務局およびグループとしての対応の妥当性

- (1) グループ内への周知の必要性 (要)
- (2) 本症例に対する臨床的対応 (適切)
- (3) 研究の継続 (継続)
- (4) プロトコル改訂の必要性 (無)

3) 臨床研究に関する倫理指針に基づく取扱い

- (1) 臨床研究に関連する重篤な有害事象 (該当する)
- (2) 臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象 (該当しない)

2015年2月4日

JCOG 効果・安全性評価委員会 御中

JCOG1013

研究代表者 山田 康秀

研究事務局 山田 康秀

JCOG 有害事象審査依頼書／意見書

以下の JCOG 研究において、急送/通常報告の対象となる有害事象が発生しましたので報告します。
効果・安全性評価委員会における審査をお願いいたします。

1. JCOG 研究情報

研究番号: JCOG1013

2. 報告事項

添付資料参照

- JCOG 有害事象報告書
- JCOG 有害事象詳細報告書
-

3. 研究代表者および研究事務局の意見

【当該有害事象に対する見解】

施設からの報告内容に対する研究代表者/研究事務局の意見

(死亡および予期される Grade 4 の非血液毒性については、個々の患者の経過のみならず、発現頻度が予期される範囲か否かについての考察を含める。)

担当医は、診断時点で原発腫瘍内に空気像があり、原因菌が腸内細菌であることから、原発巣から血液内への感染の波及が疑わしいと考えております。化学療法による免疫力低下で発症した可能性も否定できず、担当医の判断である、possible を支持します。発症頻度は 1-5%未滿と考えられ、本試験でも特に著しく頻度が高いということはないと思われれます。

【講じた対策および今後の対応】

参加施設への周知

プロトコール改訂の必要性

登録の一時停止あるいは研究中止の必要性

など

参加施設への周知を行う。

プロトコール改訂の必要性はなし。また登録の一時停止、研究中止の必要性もなし。

2015/1/16_効安受領
2015/2/4_追加受領

JCOG 有害事象報告書<急送/通常報告>			
報告区分 (口にチェック→)	72時間以内 <input type="checkbox"/> 急送一次報告	15日以内(詳細添付) <input type="checkbox"/> 急送二次報告 <input checked="" type="checkbox"/> 通常報告	必要時(詳細添付) <input type="checkbox"/> 追加報告
報告日	年 月 日	2015年2月4日	年 月 日

1. プロトコルおよび患者に関する情報

研究番号: JCOG1013 登録番号: 362 割付群: B
性別: 男 女 有害事象発生時年齢: 73歳

2. 有害事象の分類(該当する箇所 口にチェック↓)

有害事象の重篤度	急送報告	通常報告
<input type="checkbox"/> 死亡	<input type="checkbox"/> プロトコル治療中 <input type="checkbox"/> 最終プロトコル治療日から 30 日以内 ◆いずれも因果関係を問わず報告	<input type="checkbox"/> 最終プロトコル治療日から 31 日以降 ◆因果関係がある場合に報告
<input checked="" type="checkbox"/> Grade4 の有害事象	<input type="checkbox"/> 予期されない非血液毒性・血液毒性 ◆いずれも因果関係がある場合に報告	<input checked="" type="checkbox"/> 予期される非血液毒性 ◆因果関係がある場合に報告 ◆予期される血液毒性は報告不要
<input type="checkbox"/> Grade3 の有害事象		<input type="checkbox"/> 予期されない非血液毒性・血液毒性 ◆いずれも因果関係がある場合に報告
<input type="checkbox"/> その他重大な医学的事象		<input type="checkbox"/> 永続的または顕著な障害 <input type="checkbox"/> 先天異常 <input type="checkbox"/> JCOG で周知が必要な事象 ◆いずれも因果関係がある場合に報告

3. 有害事象の概要

有害事象発現日: 2013年12月9日

有害事象名(AE) (CTCAE/NCI-CTC)	Grade	因果関係が疑われる 治療法	AEと治療との 因果関係*	予期	発現時期 (Oコース、O目 など)	転帰	死亡の場合 AEと死亡との 因果関係*
敗血症	4	DCS 療法	possible	<input type="checkbox"/> される <input checked="" type="checkbox"/> されない			
				<input type="checkbox"/> される <input type="checkbox"/> されない			
				<input type="checkbox"/> される <input type="checkbox"/> されない			

*因果関係の程度: 因果関係あり— definite [明確に]、probable [おそらく、十中八九は]、possible [ありうる]
因果関係なし— unlikely [ありそうにない]、not related [関係ない]

「死亡」かつ「上記いずれの有害事象も死亡との因果関係なし(unlikelyまたは not related)」と判断した場合

→該当する死因(いずれかにチェック→) 腫瘍増悪 急死 事故 自殺 殺人 不明

4. 有害事象の詳細

◆急送二次報告、通常報告、追加報告の場合、当該有害事象の詳細報告書を添付する

- JCOG 有害事象詳細報告書式: <http://www.jco.jp/doctor/todo/researcher/harmfulness.html> よりダウンロード
- 規制当局あるいは医療機関(臨床研究機関)の長等への報告義務のある有害事象であり、その報告に必要な書式が別途規定されている場合は、当該書式に JCOG で規定する事項も含め記載し添付することで差し支えない
例) 薬事法第 77 条の 4 の 2 に基づく医薬品・医療機器安全性情報の報告書式: <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>
- 報告の際に、患者の個人情報は記載しない、もしくは必ずマスキングすること

5. コメント(必要時)

6. 医療機関(臨床研究機関)の長への報告

報告済 年 月 日 報告予定 2014年12月18日頃

報告対象外(2009年3月31日以前に JCOG プロトコル審査委員会で承認された研究 または Grade3 の有害事象)

研究事務局の記録 本報告受領日: 年 月 日

JCOG 有害事象詳細報告書<急送/通常報告>

- JCOG 有害事象報告書(規定の書式: <http://www.jcog.jp/doctor/todo/researcher/harmfulness.html> よりダウンロード)も必ず提出すること。
- 規制当局あるいは医療機関(臨床研究機関)の長等への報告義務のある有害事象であり、その報告に必要な書式が別途規定されている場合は、当該書式に JCOG で規定する事項も含め記載し添付することで差し支えない。

報告日: 2015 年 2 月 4 日

1. プロトコールおよび患者に関する情報

研究番号: JCOG 1013 登録番号: 362 割付群: B
性別: 男 女 有害事象発生時年齢: 73 歳
身長: 162 cm 体重: 65.7 Kg
原疾患: 切除不能胃癌

2. プロトコール治療および有害事象の状況

- 以下の項目を含み、経過がわかるように経時的に記載する。報告内容に合わせて記載順を変更しても差し支えない。
- 検査結果、診断報告書等のコピーを添付する場合は、患者の個人情報は必ずマスキングすること。
- 医療機関の固有名称の記載を避け、「当院」「近医」等を用いて記述すること。

【プロトコール治療開始日】2013 年 12 月 5 日

【治療の内容および経過】

薬物療法の場合: 薬剤名、投与経路、1 日投与量(1 回量×回数)、投与期間

患者は73才男性。胃前庭部に4cm大の2型胃癌を認め生検で中分化管腺癌。内視鏡では潰瘍形成は浅い2型胃癌病変であった。2013年11月7日のCTで胃所属リンパ節転移(#6)と、肝両葉に多発する転移を認めた(肝s1、s4、s6に各2-3cmの転移巣)。JCOG1013試験に適格、および除外基準に該当せずJCOG1013試験に同意された。DCS群(B群)に該当し、2013年12月5日よりDCS治療開始となる。

プロトコール通り、12月5日:TS1開始(100mg/日1日2回)。5日にCDDP(72mg/body),DTX(70mg/body)投与
12月11日原因不明の敗血症(G4)を認め、S1治療終了。その後、敗血症は改善したが、腎機能障害G3も出現し試験治療の再開基準満たさず、プロトコール終了。

【プロトコール治療終了日(最終治療日)】

2013年12月11日

【有害事象の状況】

発現日、有害事象の内容、有害事象に対する臨床的対応(支持療法)、関連する検査結果(検査日を含む)プロトコール治療の中止等に関する情報(継続、休止、再開、中止、完了など、日付を含む)

患者は73才男性。胃前庭部に4cm大の2型胃癌を認め生検で中分化管腺癌。内視鏡では潰瘍形成は浅い2型胃癌病変であった。2013年11月7日のCTで胃所属リンパ節転移(#6)と、肝両葉に多発する転移を認めた(肝s1、s4、s6に各2-3cmの転移巣)。JCOG1013試験に適格、および除外基準に該当せずJCOG1013試験に同意された。DCS群(B群)に該当し、2013年12月5日よりDCS治療開始となる。

2013年12月4日:体温37度台で、12月5日早朝時点でも37.4度の発熱を認め、同日の採血検査ではWBC9400、好中球7012、核左方移動、CRP7.3と炎症所見を認めた(11月28日はWBC6500、CRP0.22)が身体所見で明らかな感染所見を認めていなかったため、腫瘍熱の可能性を考慮され、当時の主治医の判断で開始基準を満たすと判断。

12月5日:TS1開始(100mg/日1日2回)。5日にCDDP(72mg/body),DTX(70mg/body)投与
6-7日は補液施行(輸液は抹消点滴ルートのみで、中心静脈ルートなし。)

12月6-8日:37度程度の微熱あり。(12月8日採血WBC6600、好中球5278)

12月9日(開始5日目):夜に、38.8度の発熱と悪寒が出現。血液培養2セットと検尿培養、喀痰培養、採血検査、胸部レントゲン、単純CT検査がなされたが異常所見認めず。(12月9日採血WBC8300、好中球7901、核左方移動あり)

12月10日:採血でWBC10200、好中球CRP6.96CRE1.5と炎症所見と腎機能増悪所見がみられた。血圧やSpO2などの全身状態は著変なし。検尿や喀痰、便培養、胸腹部XpおよびCTでも瘻孔形成、膿瘍形成なども認められなかった。感染源が不明ながらも感染症の可能性を考慮し抗生剤としてTAZ(ゾシン)点滴が開始されたが、TS1内服は12月11日まで継続されていた。(TS1100mg/日1日2回内服×計7日間で終了)

12月11日:12月9日分の血液培養2セット両者からE.coliが検出された。敗血症(G4)と診断されたためTS1投与を中止となる。11日の検尿や喀痰、レントゲンなどの再検査においても敗血症の原因としては不明であった。主治医は腫瘍部分からの大腸菌侵入の可能性としている。

12月14日:抗生剤投与により解熱し、CRPも2台まで改善しCRPも陰性化した。

12月18日腎障害(Cre1.77に増悪)が補液にても改善しないまま、治療の再開基準をみताさず。

転帰、転帰日：2014年1月9日：評価CTで肝転移増悪もあり、腎障害(Cre1.5以上)でTS1も再開基準も満たせず、試験治療は中止となり、1月14日より2次治療としてタキサン製剤投与が7コース施行なされた。2014年9月に原病死された。

3. 有害事象に関連すると考えられる情報

【併存症】クレアチニン上昇、腎機能障害(Grade2)：治療前12月5日 血清 Cre1.12mg/dl。

(11月28日試験登録時 Ccr 57ml/min)

12/5のCDDP(70mg/body)投与に伴い、Cre値は上昇し12月13日には2.25(Grade2)まで上昇。その後12月18日には1.77まで改善したが、Ccr30.6ml/minで腎機能障害が続いた。

【既往歴】不整脈(発作性心房細動)

【過去の副作用歴】

【その他】

(飲酒、喫煙、アレルギー、妊娠の有無など)

4. 施設研究責任者/担当医の見解

【有害事象とプロトコール治療との因果関係の有無】

DCS療法1コース目の治療開始当日の時点より感染症の疑いがあったが、プロトコールに記載される開始基準の感染症の項目に合致していなかったため投与開始された。今回の症例では感染源不明の敗血症であり、好中球減少症も認めていない。

胃癌の化学療法に伴う好中球減少性発熱症(FN)については報告されるが、好中球減少を経ない感染症(敗血症 G4 含む)発症については、治療開始前から感染症を併存している、もしくは T4 胃癌で瘻孔または膿瘍形成により感染症を生じていることが多いと考えられる。今回の症例では感染源や瘻孔、膿瘍形成を含めて内視鏡、画像、各種培養所見からは確認できず、このような感染は実臨床でも経験することは非常に稀と考える。ただし治療による感染症自体の増悪は予想されるため、予期されたとした。

今回のような敗血症に関する頻度は既報でも報告はほぼ認められない。今回の試験治療群のDCS療法の参考文献となる札幌医科大、北里大学の2相試験報告でも感染症(敗血症)は認められず、また標準治療群のCS療法の参考文献となるSPIRITS試験報告でも感染症(敗血症含む)の有害事象報告はない。このため好中球減少を伴わない感染症(敗血症含む)の発現頻度は極めて稀であると考えられDCS治療後5日目であることを考慮するとpossibleと報告した経緯である。当時の主治医としては2型で浅い潰瘍の胃癌の腫瘍が大腸菌が侵入する可能性は通常低いと考えられるが、他の検査では敗血症の原因となる所見が得られなかった。治療前から感染症を併存していた可能性も考慮されるがCTCAEでは敗血症はG4となり、有害事象詳細報告とした。

5. JCOG 以外の機関への報告の要否

▶ 以下の規制に基づく報告の要否をチェックする。報告が必要な場合は、各医療機関の規定に従って施設の責任において適切に行う。

【医薬品・医療機器安全性情報(薬事法第77条の4の2に基づく報告 <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)】

報告要[厚生労働省医薬食品局安全対策課宛] 報告不要(対象外)

【先進医療による副作用等】 報告要[地方社会保険事務局/厚生労働省保険局医療課宛] 報告不要(対象外)

【高度医療による副作用等】 報告要[地方厚生(支)局/厚生労働省医政局研究開発振興課宛] 報告不要(対象外)

2014 年度後期定期モニタリングレポート

JCOG1013 (phase III)

切除不能進行・再発胃癌を対象とした S-1/シスプラチン併用(CS)療法と
ドセタキセル/シスプラチン/S-1 併用(DCS)療法のランダム化第Ⅲ相試験

研究グループ: 胃がんグループ	試験進捗:	登録中
研究代表者: 山田康秀	登録開始日:	2012 年 4 月 3 日
研究事務局: 山田康秀 朴 成和	登録終了予定:	2016 年 10 月
データマネージャー: 宮澤恵/東大森 綾	追跡終了予定:	登録終了後 1.5 年
医学的コメント: 片山 宏/片岡 幸三	主たる解析予定	登録終了後 1.5 年
	プロトコール改正:	なし
	プロトコール改訂:	2013 年 12 月 6 日

提出日:2015 年 3 月 20 日

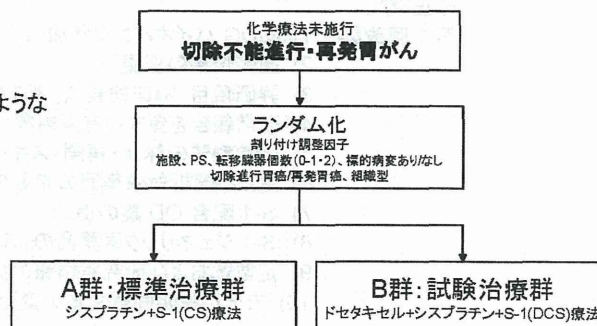
0. 研究概要

0.1. 研究目的

切除不能進行・再発胃癌患者を対象に、ドセタキセル+シスプラチン+S-1 併用療法(DCS 療法)を試験治療とし、標準治療である S-1+シスプラチン(CS)療法に対する優越性をランダム化比較にて検証する

0.2. 対象

- 1) 組織学的に腺癌(乳頭腺癌、管状腺癌、低分化腺癌)、印環細胞癌、粘液癌、肝様腺癌のいずれかと診断
- 2) 切除不能進行胃癌または切除不能再発胃癌
- 3) CT 上、骨盤腔をこえて上腹部方向へ連続して存在するような高度腹水がない。排液の必要な大量腹水を有さない
- 4) 中枢神経系(脳、脊髄、髄膜)への転移がない
- 5) 測定可能病変の有無は問わない
- 6) 経口摂取が可能
- 7) 登録日の年齢が 20 歳以上、75 歳以下
- 8) PS:ECOG の規準で 0、1
- 9) HER2 未測定、または HER2 を測定した場合陰性
- 10) 他のがん種に対する治療も含め化学療法、化学放射線療法、放射線療法、ホルモン療法のいずれの既往もない
 - ① S-1 単剤による術後補助化学療法を受けた再発胃癌:
術後補助化学療法最終治療日より再発確認日までの期間が 24 週(168 日)以上
 - ② S-1+CDDP または S-1(またはカペシタビン)+オキサリプラチンによる、術前または術後補助化学療法を受けた後の再発の場合:以下のすべてを満たす
 - a) 補助化学療法最終治療日より再発確認日までの期間が 24 週(168 日)以上
 - b) CDDP の総投与量が 180 mg/m² を超えない
 - c) オキサリプラチンの総投与量が 1040 mg/m² を超えない
- 11) 登録前 14 日以内の最新の検査値で主要臓器機能が保たれている
- 12) 本試験参加について、本人から文書による同意が得られている



0.3. エンドポイント

Primary endpoint : 全生存期間

Key Secondary endpoint : 分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の全生存期間

Secondary endpoints : 無増悪生存期間、奏効割合(標的病変を有する場合)、用量強度、有害事象発生割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合、分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の無増悪生存期間、分化型腺癌/未分化型腺癌のサブグループ毎の奏効割合(標的病変を有する場合)

- 0.4. **治療**
A 群:CS 療法
 1) $Cr \leq 1.2 \text{ mg/dL}$ のとき: CDDP 60 mg/m^2 (day 8)、S-1 80 mg/m^2 (day 1-21)
 2) $1.2 \text{ mg/dL} < Cr \leq 1.5 \text{ mg/dL}$ のとき: CDDP 50 mg/m^2 (day 8)、S-1 80 mg/m^2 (day 1-21)
 5 週 1 コースとし中止規準に該当するまで治療継続
B 群:DCS 療法
 1) $CCr \geq 80 \text{ mL/min}$ のとき: DOC 40 mg/m^2 (day 1)、CDDP 60 mg/m^2 (day 1)、S-1 80 mg/m^2 (day 1-14)
 2) $60 \text{ mL/min} \leq CCr < 80 \text{ mL/min}$ のとき:
 DOC 40 mg/m^2 (day 1)、CDDP 50 mg/m^2 (day 1)、S-1 80 mg/m^2 (day 1-14)
 3) $CCr < 60 \text{ mL/min}$ のとき: DOC 40 mg/m^2 (day 1)、CDDP 40 mg/m^2 (day 1)、S-1 65 mg/m^2 (day 1-14)
 4 週 1 コースとし中止規準に該当するまで治療継続
- 0.5. **割付調整因子**
 ①施設、②PS(0 vs 1)、③転移臓器個数(0-1 個 vs 2 個以上)、④切除不能進行胃癌 vs 再発胃癌、
 ⑤標的病変(あり vs なし)、⑥組織型(分化型腺癌 vs 未分化型腺癌)
- 0.6. **予定登録数、登録期間、追跡期間**
 予定登録数:740 名、登録期間:4.5 年、追跡期間:1.5 年
- 0.7. **解析**
 1) 中間解析: 予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行う。原則として中間解析中も登録は停止しない
 2) 主たる解析: 登録終了後 1.5 年の時点で実施
 3) その他解析: 組織型、PS、年齢、性別、転移臓器個数、標的病変に関して探索的にサブグループ解析を実施
- 0.8. **プロトコール改正・改訂**
 1) 本体研究
 改正: なし
 第 1 回改訂: 1) JCOG バイオバンク参加に関する追記
 2) 適格規準の変更
 3) 評価項目・臨床検査・評価スケジュールの変更
 4) 通常報告を要する有害事象(予期される Grade4 非血液毒性の除外)
 5) 化学療法の休止・再開・スキップ・減量規準について
 6) 主たる解析対象集団の定義の変更
 7) S-1 配合 OD 錠の追加
 8) S-1 ジェネリック医薬品の扱いについて
 9) 定型章および研究者情報の更新
 10) モデル説明同意文書の変更
 2) バイオバンク
 第 1 回改正: 2015/1/15 承認、2/16 発効
- 0.9. **進捗状況**
 2014 年 9 月 20 日: 第 1 回中間解析レポート発行。「試験の続行を認める」との審査結果であった

目次

0. 研究概要	1
0.1. 研究目的	1
0.2. 対象	1
0.3. エンドポイント	1
0.4. 治療	2
0.5. 割付調整因子	2
0.6. 予定登録数、登録期間、追跡期間	2
0.7. 解析	2
0.8. プロトコル改正・改訂	2
0.9. 進捗状況	2
1. 登録状況	4
1.1. 参加施設別登録数	4
1.2. 登録時の個人識別情報使用不可の施設	5
1.3. 集積ペース	6
2. 今回のモニタリング作業	7
2.1. 作業内容	7
2.2. 追跡調査の依頼と回収状況	7
2.3. 未回収 CRF・不明点についての問い合わせ	7
3. 適格性の検討	7
4. 背景因子・治療の集計	8
5. 治療経過要約	13
5.1. 観察期間中の中止理由	13
5.2. 観察期間終了後の中止理由(追跡調査用紙より)	21
6. プロトコル逸脱の可能性の検討	22
6.1. 登録後7日以内にプロトコル治療を開始できなかった症例	22
6.2. 治療前検査に関する逸脱	22
6.3. コース開始規準に関する不遵守	26
6.4. 休止・再開・スキップ・減量規準に関する逸脱	32
6.5. 併用療法・支持療法に関する逸脱	40
6.6. コース開始前評価に関する逸脱	40
6.7. コース中検査に関する逸脱	41
6.8. 効果判定に関する逸脱	42
6.9. 中止規準に関する逸脱	44
6.10. 投与量に関する逸脱	44
7. 安全性の評価	45
7.1. 重篤な有害反応/有害事象	45
7.2. 一般的な有害事象(CTCAE ver.4.0 日本語訳 JCOG 版による)	60
8. 有効性の評価	64
9. 転院患者一覧	66
10. 監査委員会からの修正依頼案件	66