

両群とも PRO-CTCAE を、化学療法最終投与日より 28-42 日以内に少なくとも 1 回評価する。

※ PRO-CTCAE は通常の CRF と同様に JCOG データセンターへ送付。

<Ver1.1 の追記事項>

N0949 試験の中止を受けて、PRO-CTCAE の評価は 2013 年 11 月 26 日をもって中止とした。

#### 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 — 電話登録の場合、登録後 2 日以内に JCOG-DC へ送付する (郵送、FAX、手渡しの内いずれか)。

2) 1) 治療前報告 (探索的研究) — 登録後 2 週間以内。配布済みの質問票 (冊子) もしくは JCOG ホームページよりダウンロードして記入する。

PRO-CTCAE、VES-13 JCOG データセンターへ通常の治療前報告と同様に送付。

CSGA (該当施設のみ) JCOG データセンターへ通常の治療前報告と同様に送付。

EQ-5D QOL 研究事務局 (名古屋大学) へ送付。

3) 2) 治療前報告 — 登録後 2 週間以内

4) 3) 治療経過記録 — プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内

治療、検査、有害事象 JCOG データセンターへ送付

PRO-CTCAE JCOG データセンターへ送付

EQ-5D QOL 研究事務局 (名古屋大学) へ送付

5) 4) 治療終了報告 — プロトコル治療中止/終了後 2 週間以内

6) 5) 腫瘍縮小効果報告 — 効果判定後 2 週間以内

7) 6) 追跡調査 — 追跡調査用紙に記載された期限内

<Ver1.1 の追記事項>

N0949 試験の中止を受けて、PRO-CTCAE の評価は 2013 年 11 月 26 日をもって中止とした。

#### 11.2.4.探索的研究解析例

全治療例のうち、各探索的研究に協力が得られた全患者を、それぞれの「探索的研究解析例」とする。

1) PRO-CTCAE 解析例

全治療例のうち、ベースラインの PRO-CTCAE の調査を行うことができた患者を PRO-CTCAE 解析例とする。

<Ver1.1 の追記事項>

N0949 試験の中止を受けて、PRO-CTCAE の評価は 2013 年 11 月 26 日をもって中止としたが、既に集まっているデータのみで解析を行う予定である。

2) VES-13 解析例

全治療例のうち、ベースラインの VES-13 の調査を行うことができた患者を VES-13 解析例とする。

3) QOL 調査対象例・QOL 集計対象例

全適格全登録例のうち、QOL 調査の対象となった集団 (下記参照) を QOL 調査対象例とする。また、これらのうち、登録時 QOL 調査を行うことが出来た者を QOL 集計対象例とする。

- ・ 登録時調査: 本試験実施施設からの参加患者すべて。
- ・ 治療開始 3 か月後、6 か月後、9 か月後、12 か月後調査: 本試験実施施設から登録され、調査時点で生存している参加患者は、患者自身または患者家族が調査を拒否しないかぎり、すべて調査対象とする

#### 13.2.1.患者への説明

登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書 (付表の説明文書または医療機関で改変を加えた説明文書) を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

なお、本プロトコルで「医療機関の承認」とは、以下のいずれかに該当する場合を指す。

1. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会 (IRB: Institutional Review Board) で審査された結果を基に、当該医療機関の長が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合
  2. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会で審査された結果を基に、当該委員会が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合
- 7) PRO-CTCAE、VES-13 および QOL 調査について  
調査の意義と、調査にかかる時間などの負担についての説明  
<Ver1.1 の追記事項>  
N0949 試験の中止を受けて、PRO-CTCAE の評価は 2013 年 11 月 26 日をもって中止とした。

#### 15.2.1.患者自己評価式有害事象評価 (PRO-CTCAE : Patient-reported outcomes version of the CTCAE)

- 1) 対象: 全登録例
- 2) 方法: 登録時およびコース毎に患者に有害事象の自己評価に関する質問票を記入してもらい、担当医、CRC が回収する。外来治療の場合、担当医、CRC は外来待ち時間の間に患者に記入してもらうよう調整する。回収した質問票は、他の CRF と一緒に JCOG データセンターに送付する。
- 3) 予測される患者負担: PRO-CTCAE は 9 問の簡単な質問からなるため通常は 5 分程度で記入可能である。

<Ver1.1 の追記事項>

N0949 試験の中止を受けて、PRO-CTCAE の評価は 2013 年 11 月 26 日をもって中止とした。

#### <モデル説明同意文書>

#### 6.臨床試験の流れ・スケジュール

#### 3)各種の質問票について

##### ①副作用についての質問票

がん治療を受ける患者さんの副作用を、患者側から評価する質問票を、米国国立がん研究所と共同で作成しました。この質問票によって、担当医が評価する副作用よりも正しく評価できる可能性があることが報告されています。調査票への回答に必要な時間は、おおよそ 5 分です。調査は治療開始前と治療中 (C 群、E 群では 2 週ごと、D 群、F 群では 3 週ごと)、治療終了後 1 か月～1 か月半後に行います。なお、お答えしたくない質問項目がありました場合には、その質問項目に対してお答えいただく必要はありません。

##### ②①身体・心理・生活の状態についての質問票

スタディカレンダーからも PRO-CTCAE を削除いたしました。また、コース毎に行う尿検査が反映されていないため、追記いたします。

赤字取り消し線の削除、青字下線追記箇所

#### 8.4.スタディカレンダー

	登録前	登録後 治療開始 前	化学療法中		化学療法 終了後 28-42 日	治療開始後 3 か月 6 か月 9 か月 12 か月	プロトコール 治療終了後
			コース毎	6 週毎			
全身状態							
理学所見、PS	○ <sup>14</sup>		○		○		
身長、体重	○ <sup>14</sup>						
臨床検査							
末梢血算	○ <sup>14</sup>		○				
生化学	○ <sup>14</sup>		○				
PT-INR	○ <sup>14</sup>		▽				
尿検査	○ <sup>14</sup>		○				
CEA、CA19-9	○ <sup>28</sup>			○			○6 週毎 (増悪/死亡まで)
HBs 抗原、HBs 抗体、 HBc 抗体	○ <sup>前</sup>						
放射線検査							
胸部・腹部・骨盤 CT	○ <sup>28</sup>			○			○6 週毎 (増悪/死亡まで)
注腸造影検査、下部消化 管内視鏡、CT colonograph のいずれか	○ <sup>28</sup>						
安静時 12 誘導心電図	○ <sup>28</sup>						
呼吸機能検査*	○ <sup>3M</sup>						
毒性評価							
自覚症状チェック	○ <sup>14</sup>		○		○		
他覚症状チェック	○ <sup>14</sup>		○		○		
PRO-CTCAE		⊖	⊖		⊖		
EQ-5D		○				○	
VES-13		○					
CSGA		△					
バイオバンク用採血		△					
記録用紙提出							
—登録・適格性確認 票	⊖						
治療前報告		○					
治療経過記録		⊖	○		○		
腫瘍縮小効果報告		⊖		○			○
—PRO-CTCAE		⊖	⊖		⊖		
EQ-5D		□				□	
治療終了報告					○		
追跡調査※							2 回/年 依頼時

\*:肺転移のみで切除不能と定義する場合(プロトコール 4.1.2.)②ii)のみ実施

## ○改訂箇所 2: 主たる解析対象集団の変更

2012年9月15日に開催されましたJCOG運営委員会で、JCOG試験における主たる解析の対象集団について検討がなされ、少なくともランダム化第Ⅲ相試験については、主たる解析の対象を、これまでの「全適格例」から「全登録例」へ変更することが承認されました。

これまでJCOGでは登録患者を以下の3つのカテゴリーに分類しておりました。

1. 適格
2. 適格(プロトコル治療対象外): 登録後や規定外検査の情報で不適格性が判明したもの
3. 不適格: 規定に従って得られた登録前の情報で不適格性が明らかなもの

これまでは、上記の1と2を「全適格例」としてJCOG試験における主たる解析集団としておりました。ランダム化を受けた全ての患者、つまり「全登録例」ではなく「全適格例」を主たる解析集団としていたのは、不適格例まで解析集団に含めると、結果を一般化したい集団と、解析対象が乖離するため、SWOGの統計家らによる「米国SWOGに学ぶ-がん臨床試験の実際(福田治彦、新美三由紀、石塚直樹訳)」にも上記の理由により解析対象集団は全適格例とすべき旨の記載があります。

しかし、以下に示す理由により、少なくともランダム化第Ⅲ相試験については主たる解析集団を全登録例(上記の1、2、3)とした方がよいのではないかという問題提起がJCOG運営委員会でなされ、承認されました。

- 統計学的には(比較可能性の観点では)全登録例を主たる解析の対象とすることが望ましい
- ITT解析=全登録例での解析と認識している研究者も多く、全適格例での解析がITT解析と言えるのか、という意見が論文査読でしばしば出される
- NCCTG、NSABPなどSWOG以外のグループでは全登録例を主たる解析の対象としている(2も事後不適格と呼んでいる)
- JCOG試験では一般的に「3.不適格」が少ないので、主たる解析の対象を「全適格例:1+2」から「全登録例:1+2+3」に変更してもほとんど結果に影響しない

そのため、原則として、今後主たる解析が行われるすべてのランダム化第Ⅲ相試験の有効性に関するprimary endpointおよびsecondary endpointsについては全登録例を解析対象集団として解析を行うこととなりました。

本試験におきましても、上記の決定事項に従い、解析対象集団の記載を次のように変更いたします。プロトコルの変更箇所は以下の通りとなります。

### 11.2.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討によって決定された「不適格例(事後不適格、登録時不適格、違反登録)」を除いた集団を「全適格例」とする。

担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の子解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

### 11.2.4. 3) QOL調査対象例・QOL集計対象例

全適格全登録例のうち、QOL調査の対象となった集団(下記参照)をQOL調査対象例とする。また、これらのうち、登録時QOL調査を行うことが出来た者をQOL集計対象例とする。

## 12.1. 主たる解析と判断規準

(前略)

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群であるA群(フルオロピリミジン+BEV療法)に対し、試験治療群であるB群(フルオロピリミジン+オキサリプラチン+BEV療法)が、primary endpointである無増悪生存期間(PFS)において有意に上回るかどうかを検証することである。主たる解析における両群の無増悪生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、データ固定前にグループでの検討を経て決定した全適格全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子(年齢

[70-74歳/75-79歳/80歳以上]、PS[0-1/2]、転移臓器数[1個/2個以上])を用いた層別ログランク検定により行う。ただし、各層の被験者数・イベント数が小さい場合など、3つの因子を用いて適切に層別ログランク検定が行えないことが想定される場合には、群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書内で割付調整因子の扱いを定める。感度解析として、全登録全適格例を対象とした解析も行う。

#### 12.4.2.有効性のsecondary endpointsの解析

(前略)

全生存期間の解析はNCCTG statistical officeで行う。両群の全生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、データ固定前にグループでの検討を経て決定した全適格全登録例を対象に、国 [日本/米国]を用いた層別ログランク検定により行う。

青字部分の追加

#### 14.1.3. 適格性(適格・不適格)

全登録患者について、以下の定義に従って適格性を以下のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、データセンターが不適格の可能性のある例をモニタリングレポートの「適格性の検討」欄に列記し、研究事務局による CRF review での検討を経て、最終的にはグループ代表者の承認をもって1)、2)、9)、99)のいずれかを主たる解析実施前に確定する。

1) 適格のみを「適格例」とし、2)事後不適格、9)登録時不適格と99)違反登録を「不適格例」とする。

##### 1) 適格

プロトコルで規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をすべて満たす。

##### 2) 事後不適格

登録後に発生した情報により患者選択規準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報だがプロトコルで規定された以外の方法や規準により患者選択規準のいずれかを満たさない。

例)

- ① stage II-IIIが対象の試験で、登録直後に骨シンチを行ったところ骨転移が判明してstage IVと診断。プロトコル治療中止となった。
- ② 早期胃癌が対象の試験で、登録後に血便が見られ colonoscopyを行ったところ、進行大腸癌(同時性重複がん)が見つかり、プロトコル治療を中止して結腸切除術を行った。
- ③ 胃癌(腺癌)が対象の試験で、登録後に施設の病理診断が悪性リンパ腫に変更となった。

##### 9) 登録時不適格

プロトコルで規定された方法(全例で施行)と規準により登録前に発生した情報が患者選択規準のいずれかを満たしていない。登録前に発生した情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。

例) 規定どおり登録前に行っていたCT画像を指導医が見直したら明らかな肝転移があった場合(担当医のミスであり、将来はなくせると考えられるような場合が該当する)。

##### 99) 違反登録

患者選択規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題と扱う。

### ○改訂箇所 3: Ccr が 50 mL/min 未満の場合のカペシタビン投与について

本試験ではフルオロピリミジン系抗がん剤(5-FU/I-LV またはカペシタビン)の選択について、患者登録時(ランダム化前)に選択することになっています。ただし、以下の場合には、5-FU/I-LV を使用することを必須としていました。

- ① 登録時推定 Ccr が 50 mL/min 未満
- ② 日常の服薬アドヒアランスに問題がある、あるいは服薬アドヒアランスに問題があると予想される

しかしながら、Ccr 50 mL/min 未満の場合は、5-FU/I-LV しか選択肢できないことが、本試験の登録ペースが遅い理由の 1 つであると班会議で指摘されました。5-FU/I-LV を投与する場合、中心静脈ポートを作成の上、隔週の通院が必要となります。一方、カペシタビンは経口薬であるため、CV ポート作成は不要であり、3 週毎の通院となります。利便性の観点より、カペシタビンを希望する場合がありますので、今回の改訂で、 $30 \text{ mL/min} \leq \text{Ccr} < 50 \text{ mL/min}$  の場合は 1 レベル減量の上投与することも可に変更いたします。

$30 \text{ mL/min} \leq \text{Ccr} < 50 \text{ mL/min}$  (中等度腎機能障害)における、カペシタビンの推奨開始用量の検討は、PK データ (Cancer Chemother Pharmacol 49: 225-234, 2002)、および第 III 相試験のデータをもとにした後解析 (AnnOncol 13:566-575, 2002) が報告されています。それらによると、中等度腎機能障害を有する場合、カペシタビンの代謝物である 5'-DFUR の AUC が腎機能正常患者と比べ 25-35% 上昇しており、これにより有害事象が増えると考えられています。このため、中等度腎障害を有する患者における推奨開始用量を 75% と設定しています。一方、Ccr が  $30 \text{ mL/min}$  未満の場合 (高度腎機能障害) は重篤な有害事象が高頻度に認められたため、投与不可としています。

上記の通り、治療の選択肢を増やすことで、患者集積ペースが改善することが期待されます。

#### 赤字取り消し線の削除、青文字追記箇所

##### 2.2.1.若年者を含む一般的な mCRC に対する標準的初回化学療法

##### 4) FOLFOX および CAPOX +/- BEV 併用療法

(略)

以上より、わが国の大腸癌治療ガイドラインおよび米国の NCCN ガイドラインでは、mCRC の初回化学療法のオプションが複数掲載されており、FOLFOX 療法や FOLFIRI 療法のような intensive chemotherapy を基本として、それらに BEV を併用することが推奨されている。ただし、FOLFIRI 療法の消化器毒性、倦怠感、脱毛などの有害事象が懸念され、現在、初回化学療法としては FOLFOX + BEV 併用療法もしくは CAPOX + BEV 併用療法が多用されている。さらに CAPOX 療法は、中心静脈ポートが不要であり、来院も 3 週毎であることにより、2 週毎の来院を要する FOLFOX 療法に比べて、利便性の点で患者・医師には好まれる傾向にある。しかし、経口剤服用のアドヒアランスの問題があることと、カペシタビンではクレアチニンクリアランスの低下 ( $\text{Ccr} < 50 \text{ mL/min}$ ) により副作用増強のリスクがあることがあるため[24]、服薬アドヒアランスに問題がありそうな高齢者や腎機能が低下した患者などに対しては FOLFOX + BEV 併用療法が使用される傾向にある。

##### <Ver1.1 の追記事項>

腎機能障害を有する患者に対するカペシタビンの開始用量の検討は欧米から報告されている。それらによると、Ccr が  $30 \text{ mL/min}$  以上、 $50 \text{ mL/min}$  未満の場合 (中等度腎機能障害) 75% 用量が推奨され、Ccr が  $30 \text{ mL/min}$  未満の場合 (高度腎機能障害) 投与不可としている。これは、PK データ (Cancer Chemother Pharmacol 49: 225-234, 2002)、および第 III 相試験の後解析 (AnnOncol 13:566-575, 2002) をもとにしている。中等度腎機能障害を有する場合、カペシタビンの代謝物である 5'-DFUR の AUC が腎機能正常患者と比べ 25-35% 上昇しており、これにより有害事象が増えると考えられている。この結果に基づき、第 1 回プロトコル改訂以降、Ccr が  $30 \text{ mL/min}$  以上、 $50 \text{ mL/min}$  未満 (中等度腎機能障害) の場合には推奨開始用量を 75% と設定し、カペシタビンを 1 レベル減量して開始することとし、カペシタビン、5-FU/I-LV どちらでも選択できるようにした。

##### 6.1.1.レジメンの選択

プロトコル治療は以下の通り。

**A 群 (標準治療群):** C 群 5-FU/I-LV (msDG) + BEV、D 群 CAP + BEV

5-FU/I-LV (msDG) + BEV 療法、CAP + BEV 療法のいずれか

**C 群: 5-FU/I-LV (msDG) + BEV**

i) BEV: 5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) I-LV: 200 mg/m <sup>2</sup>	静注(2時間)	day 1
iii) 5-FU: 2,400 mg/m <sup>2</sup>	持続静注(46時間)	day 1-3

**D 群: CAP + BEV**

$Ccr \geq 50 \text{ mL/min}$

i) BEV: 7.5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) CAP: 1,250 mg/m <sup>2</sup>	1日2回内服	day 1~day 14

$30 \text{ mL/min} \leq Ccr < 50 \text{ mL/min}$

i) BEV: 7.5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) CAP: 1,000 mg/m <sup>2</sup> (レベル-1)	1日2回内服	day 1~day 14

**B 群(試験治療群): E 群 mFOLFOX7 + BEV、F 群 CAPOX + BEV**  
mFOLFOX7 + BEV 療法、CAPOX + BEV 療法のいずれか

**E 群: mFOLFOX7 + BEV**

i) BEV: 5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) I-LV: 200 mg/m <sup>2</sup> + L-OHP: 85 mg/m <sup>2</sup>	静注(2時間)	day 1
iii) 5-FU: 2,400 mg/m <sup>2</sup>	持続静注(46時間)	day 1-3

**F 群: CAPOX + BEV**

$Ccr \geq 50 \text{ mL/min}$

i) BEV: 7.5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) L-OHP: 130 mg/m <sup>2</sup>	静注(2時間)	day 1
iii) CAP: 1,000 mg/m <sup>2</sup>	1日2回内服	day 1~day 14

$30 \text{ mL/min} \leq Ccr < 50 \text{ mL/min}$

i) BEV: 7.5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) L-OHP: 130 mg/m <sup>2</sup>	静注(2時間)	day 1
iii) CAP: 750 mg/m <sup>2</sup> (レベル-1)	1日2回内服	day 1~day 14

フルオロピリミジン系抗癌剤(5-FU/I-LV またはカペシタビン)の選択について

A 群、B 群ともに、フルオロピリミジン系抗癌剤として 5-FU/I-LV あるいはカペシタビンのいずれかを用いるが、以下のいずれかの場合には、フルオロピリミジン系抗癌剤には 5-FU/I-LV を用いることを必須とする。

- ① 登録時推定  $Ccr$  が  $\geq 30 \text{ mL/min}$  未満

( $Ccr$ はCockcroft-Gault 式\* により推定値を求める。)

\* Cockcroft-Gault 式を以下に示す。

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

女性:  $CCr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清Cr 値}(\text{mg/dL})\}$

- ② 日常の服薬アドヒアランスに問題がある、あるいは服薬アドヒアランスに問題があると予想される  
上記の条件を加味して、患者登録時(ランダム化前)に 5-FU/I-LV あるいはカペシタビンのいずれかを用いるかについて、JCOG データセンターに申告し、ランダム化の結果によらず申告したフルオロピリミジン系抗

癌剤を用いる。もしランダム化後に、申告と異なる薬剤に変更する場合には、CRF に変更理由を記載すること。

**8.1.1. 登録までに行う検査(時期は問わない)**

1) HBs 抗原、HBc 抗体<sup>※1</sup>、HBs 抗体<sup>※1</sup>、

2) Ccr(Cockcroft-Gault 式<sup>※2</sup> により推定値を求める。)

※1: HBc 抗体、HBs 抗体の少なくとも 1 つ以上が陽性の場合は、治療開始前に HBV-DNA も測定する(6.4.1.参照)。

※2 Cockcroft-Gault 式を以下に示す。

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

女性:  $CCr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清 Cr 値 (mg/dL)}\}$



## ○改訂箇所 4: 転移臓器個数の取り決めについて

本試験では、転移臓器個数(1個 vs. 2個以上)を割付調整因子としておりますが、転移臓器個数のカウントが明確ではありませんでしたので、その定義についてプロトコル 3.10 に追記いたします。

また、同時性、異時性についても定義が明確ではありませんでしたので、プロトコル 3.11 に追記いたします。

赤字取り消し線の削除、青文字追記箇所

### 3.10. 転移臓器個数のカウント

転移臓器個数をカウントする。転移臓器部位は次のように分類する。

肝、腹膜(卵巣を含める)、肺、骨、脳、骨髄、副腎、皮膚、胸膜、リンパ節、その他

- リンパ節転移の短径が 1 cm 未満であっても臨床的に転移と判断した場合は、リンパ節転移と扱う。
- リンパ節は、複数の転移を認めたとしても、大腸の領域リンパ節か領域リンパ節以外のリンパ節かを問わず、1 個とカウントする。
- 細胞診(洗浄細胞診を含む)陽性の予後への影響は現時点では不明であり、また細胞診陽性は大腸癌取り扱い既約第 7 版では Stage を規定する因子に含まれていないため、本試験では転移臓器の一つとカウントしない。
- 原発巣、および大腸再発病変は転移臓器の一つとカウントしない。

例: 原発巣、大腸の領域リンパ節(No.241、No. 242)と肝に病変があった場合  
→ 転移臓器個数は 2 個となる。

### 3.11. 同時性、異時性の定義

本試験では同時性、異時性について以下のように定義する。

- 同時性: 原発巣未切除で転移がみられた場合、あるいは、原発巣切除後 6 か月以内(原発巣切除日を 1 日目として 168 日まで)に転移がみられた場合
- 異時性: 原発巣切除後 6 か月をこえて転移がみられた場合

## ○改訂箇所 5: 高血圧に関する治療変更規準の変更

プロトコールの不整合の修正です。

ベバシズマブは、降圧剤投与の有無によらず、血圧がコントロールされて症状がない場合は、問題なく投与できます。しかし、現プロトコール記載では、ベバシズマブの投与規準を「高血圧 Grade 2 以下かつ無症候性」としています。この投与規準では、2 剤以上の薬物療法を用いていると(2 剤以上を要する場合)高血圧 Grade 3 に該当し、ベバシズマブは投与不可となります。プロトコール作成時には、不整合に気が付きませんでした。申し訳ありません。

そこで、ベバシズマブ投与規準を、「降圧剤の投与の有無を問わず、収縮期血圧 160mmHg 未満かつ拡張期血圧 100 mmHg 未満」かつ「症状がない」の高血圧に変更したいと思います。この規準は、臓器を問わずベバシズマブを用いた国内臨床試験において汎用されており、また実臨床でも用いられています。

赤字取り消し線の削除、青文字追記箇所

表 6.3.2.c、表 6.3.3.c、表 6.3.4.d、表 6.3.5.d. BEV 投与規準	
項目	投与規準
蛋白尿	次のいずれかを満たす 試験紙法 ≤ 2+、UPC 比 ≤ 2.0、24 時間蓄尿にて 2 g 以下
高血圧	Grade 2 以下かつ無症候性 次のいずれも共に満たす ・ 降圧剤の投与の有無を問わず、収縮期血圧 160mmHg 未満かつ拡張期血圧 100 mmHg 未満 ± 症状がない
血栓塞栓症*	Grade 0-2*
出血**	Grade 0-1
気管支肺出血/頭蓋内出血	Grade 0
創合併症/創し開	Grade 0
大腸吻合部漏出	Grade 0

## ○改訂箇所 6: オキサリプラチンによるアレルギーに関する記載の変更

CTCAE ver.3.0 ではアレルギー反応は症状に基づいて Grading されていますが、CTCAE ver. 4.0 では症状とその後行った治療に基づいて Grading されています。現行のプロトコル「6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法」の「アレルギー反応」には、CTCAE ver4.0 の Grade に応じてどのような対応をするのかが記載されておりますが、CTCAE ver. 4.0 では症状とその後行った治療に基づいて Grading されますので、CTCAE ver4.0 の Grade に基づいて支持療法を推奨するような記載は誤りでした。従って、CTCAE の Grade 表記ではなく、「どのような症状が見られた場合」であるかわかるように具体的に書き下すように修正しました。

また、現在のプロトコルでは、アレルギー反応の Grade 2-3 が発生した場合、次コースからオキサリプラチンは投与中止するように記載しておりました。しかし、日常診療ではステロイドや抗ヒスタミン薬の投与で症状が軽快した場合には、オキサリプラチンを再開しておりますので、オキサリプラチンの投与を中止するのは、Grade 3 の時のみに修正いたします。

### 【参考】

<CTCAE ver.3.0>

Grade 1: 一過性の潮紅あるいは皮疹; <38°Cの薬剤熱

Grade 2: 皮疹、潮紅、蕁麻疹、呼吸困難、38°C以上の発熱

Grade 3: 蕁麻疹の有無によらず症状のある気管支痙攣、非経口的治療を要する、アレルギーによる浮腫/血管性浮腫、血圧低下

Grade 4: アナフィラキシー

<CTCAE ver. 4.0>

Grade 1: 一過性の潮紅あるいは皮疹; <38°Cの薬剤熱; 治療を要さない

Grade 2: 治療または点滴の中断が必要。ただし、症状に対する治療(例: 抗ヒスタミン薬、NSAIDs、麻酔性薬剤)には速やかに反応する; ≤24 時間の予防的投薬を要する

Grade 3: 遷延(例: 症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない); 一度改善しても再発する; 続発症(例: 腎障害、肺浸潤)により入院を要する

Grade 4: 生命を脅かす; 緊急処置を要する

赤字取り消し線の削除、青文字追記箇所

表 6.3.4.c/表 6.3.5.c. L-OHP 投与規準

項目	L-OHP 投与規準(すべて満たす)
末梢性感覚/運動ニューロパチー	Grade 0-1
アレルギー反応*	Grade 0*=1、前回投与以降 Grade 2 以上を認めない

#### • アレルギー反応\*

前コースでアレルギー反応 Grade 1(顔面紅潮、皮疹、蕁麻疹、搔痒感、咽頭搔痒感、冷汗、酸素飽和度の低下を伴わない呼吸困難)が出現した場合には、次コースからステロイドに加えて H1-および H2-blocker の前投薬を投与する行う。

表 6.3.4.e. 薬剤減量/休止/中止規準

	薬剤減量/休止/中止規準	薬剤投与中に左の規準に該当した場合の対応	次コース減量規準		
			5-FU	L-OHP	BEV
アレルギー反応	Grade 2=3	5-FU/I-LV を継続	減量しない	投与中止	減量しない

表 6.3.5.e. 薬剤減量/休止/中止規準

	薬剤減量/ 休止/中止 規準	薬剤投与中に 左の規準に該 当した場合の対 応	次コース減量規準		
			CAP	L-OHP	BEV
アレルギー反応	Grade 2=3	CAP のみ 継続	減量しない	投与中止	減量しない

表 6.3.4.e、表 6.3.5.e. 注釈

アレルギー反応\*: L-OHP 投与中にアレルギー反応(顔面紅潮、皮疹、蕁麻疹、掻痒感、咽頭掻痒感、冷汗、酸素飽和度の低下を伴わない呼吸困難、38°C以上の発熱、症状のある気管支痙攣、アレルギーによる浮腫/血管性浮腫、血圧低下、アナフィラキシー) Grade 2=3 が出現した場合は、L-OHP の投与を直ちに中止休止する。その後、アナフィラキシーショック時の対応に準じて、ステロイド静注、エピネフリン筋注、酸素吸入などを行う。また、H1-blocker および H2-blocker を投与しても良い。これらの治療にすみやかに反応し、かつ、アレルギー反応が、顔面紅潮、皮疹、蕁麻疹、掻痒感、咽頭掻痒感、冷汗、酸素飽和度の低下を伴わない呼吸困難、38°C以上の発熱のいずれかであった場合(CTCAE v3.0 の Grade 1-2 に相当)は、オキサリプラチンの投与を再開する。再開後に再びアレルギー反応が出現した場合には、オキサリプラチンの投与は中止し、アレルギー反応に対する支持療法を行う。

#### 6.4.12.7)アレルギー反応

L-OHP 投与後 46 時間以内に、以下のアレルギー反応症状が認められた場合、以下の規準に従い L-OHP の投与を中止休止し、支持療法を実施する。

アレルギー反応 Grade 2 以上 → 次コースより L-OHP の投与を中止\*1  
5-FU/I-LV は減量せず投与を継続。

**症状:**  
気管支けいれん、アレルギーによる  
浮腫/血管性浮腫、血圧低下  
(CTCAE v3.0 の Grade 3 相当)

アレルギー反応 Grade 1 → 以下の支持療法\*2を行う。  
L-OHP の減量を行わない。

**症状:**  
顔面紅潮、皮疹、蕁麻疹、掻痒感、  
咽頭掻痒感、冷汗、酸素飽和度の  
低下を伴わない呼吸困難  
次コースの投与時に、ステロイドに加えて  
H1-blocker および H2-blocker の前投薬を行  
う。  
(CTCAE v3.0 の Grade 1-2 相当)

\*1: L-OHP 投与中にアレルギー反応 Grade 3 が出現した場合。

L-OHP の投与を直ちに中止する。その後、アナフィラキシーショック時の対応に準じて、ステロイド静注、エピネフリン筋注、酸素吸入などを行う。

\*2: アレルギー反応 Grade 1-2 が出現した場合の支持療法

経過観察を行い、必要に応じてステロイドの静注、ステロイド外用薬、塩酸ジフェンヒドラミン外用薬(レスタミン<sup>®</sup>など)を使用する。また、クロルフェニラミン(セレスタミン<sup>®</sup> ポララミン<sup>®</sup>など)を追加投与しても良い。

## ○改訂箇所 7: 共用基準範囲の運用に伴う治療変更規準の変更

2014年3月15日に開催されました第86回JCOG運営委員会で、2014年4月1日より、JCOG試験で使用する施設基準値を「共用基準範囲」へ変更することが承認されました。共用基準範囲では、ASTや、 $\gamma$ GTPなど、性別によって大きく値が異なるものもあり、本試験でも現行の記載では以下の不整合が生じることが明らかになりました。

本試験では、AST/ALT $\leq$  100 IU/L(肝転移を有する場合、 $\leq$ 200 IU/L)が投与規準となっております。非血液毒性Grade 3で減量となりますが、女性のAST、ALT Grade 3は共用基準範囲ではそれぞれ115-460 IU/L、150-600 IU/Lです。従って、例えばAST170 IU/Lである肝転移を有した女性は投与規準を満たすと同時に減量規準も満たすことになるため不整合が生じます。以上から、次ページのように減量規準の表を変更させていただきます。

### 青文字追記箇所

表 6.3.2.d 薬剤減量/休止/中止規準(一部抜粋)

	薬剤減量/休止/中止規準	薬剤投与中に左の規準に該当した場合の対応	次コース減量規準	
			5-FU	BEV
好中球数	<1,000 /mm <sup>3</sup>	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない
血小板数	<5×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない
AST(GOT)	>200 IU/L	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない
ALT(GPT)	>200 IU/L	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない
発熱性好中球減少、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢	Grade 3	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない

表 6.3.3.d 薬剤減量/休止/中止規準(一部抜粋)

	薬剤減量/休止/中止規準	薬剤投与中に左の規準に該当した場合の対応	次コース減量規準	
			CAP	BEV
好中球数	<1,000 /mm <sup>3</sup>	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない
血小板数	<5×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない
AST(GOT)	>200 IU/L	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない
ALT(GPT)	>200 IU/L	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない
発熱性好中球減少、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢	Grade 3	全薬剤を休止	1レベル減量	減量しない

表 6.3.4.e. 薬剤減量/休止/中止規準(一部抜粋)

	薬剤減量/休止/中止規準	薬剤投与中に左の規準に該当した場合の対応	次コース減量規準		
			5-FU	L-OHP	BEV
好中球数	<1,000 /mm <sup>3</sup>	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
血小板数	<5×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
AST(GOT)	>200 IU/L	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
ALT(GPT)	>200 IU/L	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
発熱性好中球減少、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢	Grade 3	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない

表 6.3.5.e. 薬剤減量/休止/中止規準(一部抜粋)

	薬剤減量/休止/中止規準	薬剤投与中に左の規準に該当した場合の対応	次コース減量規準		
			CAP	L-OHP	BEV
好中球数	<1,000 /mm <sup>3</sup>	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
血小板数	<5×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない

AST(GOT)	>200 IU/L	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
ALT(GPT)	>200 IU/L	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない
発熱性好中球減少、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢	Grade 3	全薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量	減量しない

## ○改訂箇所 8: B 型肝炎再活性化予防のための支持療法の記載の変更

(2013 年 12 月 26 日発行メモランダム)

2013 年 5 月と 9 月に「B 型肝炎治療ガイドライン(日本肝臓学会、肝炎診療ガイドライン作成委員会編)」が改訂され、免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎再活性化予防の記載が変更されました。この改訂にあわせて、JCOG プロトコルマニュアルにおける B 型肝炎再活性化予防に関する記載が見直され、2013 年 12 月 21 日の運営委員会にて、化学療法をプロトコル治療に含む、B 型肝炎に関するプロトコル記載を変更することが承認されました。

最も重要な変更は、「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の取扱いです。頻度は少ないながらも、通常の固形がんの化学療法でも再活性化は起こりうることから、HBs 抗原陽性に準じた検査と支持療法を行うことを従来の「推奨」から「規定」へと変更しました。

本試験は、HBs 抗原陽性の場合には不適格ですが、HBs 抗原陰性で、HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性の場合には適格です。登録前に、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体を測定し、HBs 抗原陰性で、HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性の場合には JCOG 試験に共通の規定に従い、B 型肝炎の再活性化予防を行うことにいたします。

なお、現在進行中の全 JCOG 試験を対象に、2013 年 12 月 26 日に共通メモランダムが発行され、グループ内に周知しております。

今回の改訂でプロトコルは以下のように変更させていただきます。

### 赤字取り消し線の削除、青文字追記箇所

#### 6.4.1. 規定とする併用療法・支持療法

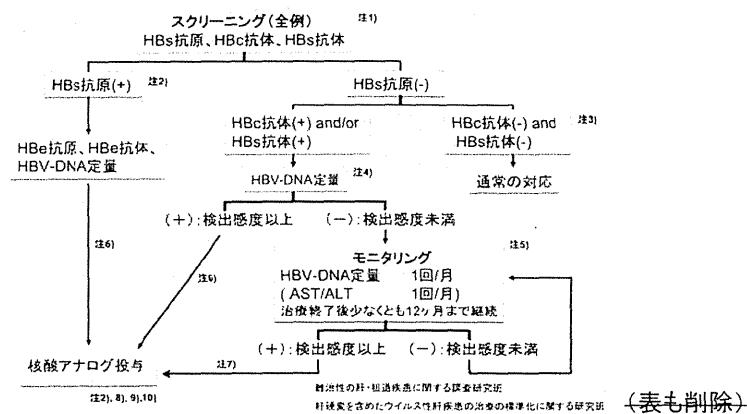
##### 1) ⑨ HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例について対する検査と支持療法

###### i) 化学療法開始前の HBV-DNA が $2.1 \log \text{ copies/mL}$ 以上の場合

HBs 抗原陰性であっても、HBc 抗体または HBs 抗体が陽性の場合、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 の再活性化がおり、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(主任研究者: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。HBV-DNA が  $2.1 \log \text{ copies/mL}$  以上の場合、HBs 抗原陽性例と同様に HBV 再活性化リスクが高いと判断し、エンテカビルの予防投与を行う。化学療法開始前に行う検査、支持療法の用法・用量、モニタリングについては、以下を参考に「B 型肝炎治療ガイドライン 第 1.2 版(日本肝臓学会)」に従い、以下の検査と支持療法を行う。

ただし、HBs 抗体単独陽性の場合で、HBV ワクチン接種歴が明らかな場合は対象外とする。



#### 4) 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。

化学療法開始前に最低 1 回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。

HBV-DNA 定量は、リアルタイム PCR 法により実施する。

#### 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。

##### a) 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、外来通院の期間を考慮し、検査間隔を延長しても良い。

HBs 抗原および HBs 抗体の検査も、適宜行うことを推奨する

#### ②支持療法(核酸アナログ予防投与)の用法・用量

- ・ b) 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 0.5 mg)

下記の用法用量に従い、化学療法開始 1 週間以上前(できるだけ早い時点)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 か月間以上継続する。化学療法終了 12 か月後以降、エンテカビル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。中止の条件※1、2 を満たす場合は、エンテカビルの投与を中止してもよい。ただし、エンテカビル投与を中止するには必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止する。なお、エンテカビル投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、「③モニタリング」に定めた間隔で HBV-DNA 定量を継続する。また、エンテカビル投与中止後に HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 以上となった場合、直ちにエンテカビルの投与を再開する。

※1 エンテカビル中止の必要条件: 以下をすべて満たす

1. エンテカビル投与開始後 2 年以上経過している
2. HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 未満
3. HBe 抗原が陰性

※2 患者背景の必要条件: 以下のすべてを満たす



1. 核酸アナログ中止後には肝炎再燃が高頻度にみられ、時に重症化する危険性があることを担当医、患者共に十分に理解している。
2. 中止後の経過観察が可能であり、再燃しても適切な対処が可能である。
3. 肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくいと判断される。

(B型肝炎治療ガイドライン 第1.2版(日本肝臓学会)より改変して転載)

- 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)に服用する。
- 用量:

クレアチンクリアランス(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%)、血中アミラーゼ増加(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モニタリング:HBV-DNA 定量 (核酸アナログ投与中および投与終了後)

エンテカビル投与中:

4週毎にHBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行う。ただし、エンテカビル投与中で、かつHBV-DNA 定量で2.1 log copies/mL未満の場合は、4-12週毎の検査とすることを許容する。

エンテカビル投与中止後:

エンテカビル投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、肝臓専門医にコンサルトの上、エンテカビル投与中止後1年間は4週毎にHBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)による経過観察を行う。エンテカビル投与中止後にHBV-DNA 定量で2.1 log copies/mL以上となった場合、直ちにエンテカビルの投与を再開する。

ii) ③)化学療法開始前の時点で、HBV-DNA 定量で検出感度未満が2.1 log copies/mL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。

④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か月間は4週毎の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。

HBV-DNA 定量かつ肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行い、 $2.1 \log$  copies/mL 以上になった時点で核酸アナログの投与を開始する。

日本肝臓学会による「B 型肝炎治療ガイドライン 第 1.2 版」では、再活性化のリスクに応じて、化学療法中および化学療法後の HBV-DNA 定量によるモニタリングを推奨している。

#### ①モニタリング: HBV-DNA 定量

化学療法開始から化学療法終了後少なくとも 12 か月後までは、4-12 週毎に HBV-DNA 定量を行う。

HBV-DNA 定量で  $2.1 \log$  copies/mL 以上となった場合には、「B 型肝炎治療ガイドライン 第 1.2 版」に従い、直ちにエンテカビルの投与を開始する。核酸アナログ(エンテカビル)開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

#### ②再活性化した際の支持療法

「6.5.1.1)の i)化学療法開始前の HBV-DNA が  $2.1 \log$  copies/mL 以上の場合」の支持療法に準じてエンテカビルの投与を行う。いったんエンテカビルの投与を開始した後、エンテカビルの投与を中止する場合には、必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止すること。

### 8.1.1. 登録までに行う検査(時期は問わない)

- 3) HBs 抗原、HBc 抗体<sup>※1</sup>、HBs 抗体<sup>※1</sup>、
- 4) Ccr(Cockcroft-Gault 式<sup>※2</sup>により推定値を求める。)

※1: HBc 抗体、HBs 抗体の少なくとも 1 つ以上が陽性の場合、治療開始前に HBV-DNA も測定する(6.4.1.参照)。

※2 Cockcroft-Gault 式を以下に示す。

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

女性:  $CCr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清 Cr 値}(\text{mg/dL})\}$

## ○改訂箇所 9:登録方法の更新

JCOG データセンターでは、2014 年 4 月 1 日より患者登録を WEB 登録に統一しました。これに伴い、「5.1.登録の手順」の他、該当箇所の記載を以下のように更新いたしました。

赤字取り消し線の削除、青文字追記箇所

### 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。登録の前に、フルオロピリミジンの投与方法について、以下の①もしくは②を選択し、データセンターに登録する。JCOG Web Entry System より登録する。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である。不明の場合には JCOG データセンターに問い合わせること。

① 5-FU/I-LV(msDG)療法

A 群に割付けられた場合には msDG+BEV 療法(C 群)を、B 群に割付けられた場合には mFOLFOX7+BEV 療法(E 群)を行う。

② カペシタビン療法

A 群に割付けられた場合にはカペシタビン+BEV 療法(D 群)を、B 群に割付けられた場合には CAPOX+BEV 療法(F 群)を行う。

~~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。~~

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG Web Entry System

URL: <https://secure.jcog.jp/dc/> (24 時間登録可能)

患者登録や JCOG Web Entry System に関する問い合わせ先

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)

E-mail: [JCOGdata@ml.jcog.jp](mailto:JCOGdata@ml.jcog.jp)

患者選択規準に関する問い合わせ先

研究代表者: 島田安博

国立がん研究センター中央病院 消化器内科

TEL: 03-3542-2511 (PHS: 7056)

FAX: 03-3542-3815

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

研究事務局(正): 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 (PHS: 7747)

FAX: 03-3542-3815

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

研究事務局(副): 高島 淳生

国立がん研究センター中央病院 消化管内科

TEL: 03-3542-2511

## 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 登録は5.1の「患者登録」のURLへアクセスして行う。
- ③ 適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送やFAXで送付する必要はない。
- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 登録完了後に「登録確認通知」がCRFと共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。
- ⑦ 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。
- ⑧ 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。
- ⑨ 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、手渡しのいずれか)。
- 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)

- 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。

## 8.4. スタディカレンダー

	登録前
記録用紙提出	
登録・適格性確認票	<input type="checkbox"/>