

## 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~~ — ~~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

・「登録適格性確認票」および「2) 1) 治療前報告(探索的研究)」は、試験開始前にあらかじめプロトコ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。

・「3) 2) 治療前報告～6) 5) 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 週間経過後も届かない場合、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) 6) 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 の保管

- ・ 記載済の CRF は全てコピー、または電子媒体にして施設で保管する。
- ・ CRF のコピーは、別の CRF を記載する際に参照する、あるいはデータセンターからの問い合わせに対応する際に参照する目的のため、最終解析レポート発行まで保管する。

### 9.1.2.3. 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。FAX 送信は行わない。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。

### 9.1.3.4. CRF の修正

13.6.3.CRF の修正 (9.1.3.4 を再掲)

## ○改訂箇所 10: その他の変更箇所

- 体重減少に伴い、化学療法の投与量の再計算実施以降に、再度±5 kg を超える体重変動が見られた場合の記載を追記しました。

### 青文字追記箇所

#### 6.1.2、6.1.3、6.1.4、6.1.5.

- ・ 投与量の算出には登録時の体重を使用し、ベースラインの体重と比べ 5 kg を超える体重減少がみられた場合のみ、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。体重増加による増量は行わない。また、再計算を行った以降、さらに再計算時の体重に比して±5 kg を超える体重変動が見られた場合、体表面積を再計算して投与量を決定する。

- G-CSF のバイオシミラーの使用を許容する旨を追記しました。

### 青文字追記箇所

#### 6.4.12. 3) G-CSF の投与

G-CSF は保険適応に従って投与する。従って、予防的投与は行わない。  
※本試験では G-CSF のバイオ後続品(バイオシミラー)の使用を許容する。

- 本試験の開始当時は JCOG バイオバンクがまだ始まっておりませんでした。したがって、プロトコル 2.7.5.1) には、「この手順書の完成次第、プロトコル改訂を行って手順書とともに医療機関の審査承認を得、承認された改訂プロトコルおよび手順書に従って検体の収集・保管を行う予定である」と記載し、バイオバンクプロジェクト開始と同時に本試験も参加する予定でした。  
しかしながら、JCOG1018 試験は当初の登録予定の半分程度の登録ペースであり、なるべく試験自体をシンプルにし参加施設の負担を軽減することで、少しでも患者登録ペースを促進することが重要と考え、バイオバンクへの参加は中止することといたしました。

### 青文字追記箇所

#### 2.7.5. 1) JCOG バイオバンク 最終行

#### 15.4. JCOG バイオバンクへの試料収集 最終行

#### <Ver1.1 の追記事項>

本試験の登録ペースの遅延を考慮し、本試験は JCOG バイオバンクに参加しないこととした。

#### 2.7.5. 2) 予定されている試料解析研究

現在想定されている試料解析研究は以下のようなものが挙げられる。なお、JCOG バイオバンクに保管された試料の利用にあたっては JCOG 大腸がんグループの研究者が行う下記のテーマに関する研究が優先される。附随研究の詳細は試料解析研究計画書に記載し、JCOG プロトコル審査委員会および参加施設の倫理審査委員会の審査承認を得る。

#### 16.13. JCOG バイオバンク(国立がん研究センター東病院 臨床開発センター内)

JCOG バイオバンク

JCOG バイオバンク長

松村 保広

国立がん研究センター東病院 臨床開発センター がん治療開発部

~~〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1~~

~~TEL:04-7133-1111~~

~~FAX:04-7134-9960~~

~~E-mail:yhmatsum@east.ncc.go.jp~~

~~16.14. JCOG バイオバンク個人情報管理者~~

~~国立がん研究センター東病院 ゲノム研究個人情報管理者~~

~~木下 平~~

~~〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1~~

~~TEL:04-7133-1111~~

~~FAX:04-7131-9960~~

### ○改訂箇所 11: 研究者情報、定型記載の更新

16 章の研究者情報を更新し、定型的な記載部分(10 章、13 章、11 章の RECIST の図(図 11.1.))をプロトコルマニュアルの最新の記載にあわせて修正いたしました。

- 研究事務局の追加がございますので、以下にお示いたします。  
また所属科名を修正しました。

(修正前)	(修正後)
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  〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 TEL:03-3542-2511(内線:2235、PHS:7056) FAX:03-3542-3815 E-mail:yshimada@ncc.go.jp	研究代表者 : 島田安博 高知県・高知市病院企業団 高知医療センター腫瘍内科  〒781-8555 高知県高知市池 2125 番地 1 TEL:088-837-3000 FAX:088-837-6766 E-mail:yasuhiro_shimada@khsc.or.jp
研究事務局: 濱口哲弥 国立がん研究センター中央病院 消化器内科 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 TEL:03-3542-2511(内線:2236、PHS:7747) FAX:03-3542-3815 E-mail:thamaguc @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 消化器内科 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 TEL:03-3542-2511(内線:2236、PHS:7747) FAX:03-3542-3815 E-mail: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 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 TEL:03-3542-2511 FAX:03-3542-3815 E-mail:atakashi@ncc.go.jp

- 平成 26 年度の研究班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

**表紙、**

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-19:

「消化管悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班

独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-B-20:

「高齢者転移性大腸癌の標準治療確立のための臨床研究～米国臨床研究グループ(NCCTG/CALGB)との共同研究」班

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:

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

厚生労働科学研究委託費 H26-革新的がん-一般-073

「超高齢化社会における治癒困難な高齢切除不能進行再発大腸癌患者に対する標準治療確立のための研究」班

**16.1.本試験の主たる研究班**

- 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-19 主任研究者:島田安博(国立がん研究センター中央病院)  
「消化管悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- 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  
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班
- 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-B-20:主任研究者:濱口哲弥(国立がん研究センター中央病院)  
「高齢者転移性大腸癌の標準治療確立のための臨床研究～米国臨床研究グループ(NCCTG/CALGB)との共同研究」
- 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金(H23-がん臨床-一般-016):班研究代表者:長島文夫  
「高齢がん患者における高齢者総合的機能評価の確立とその応用に関する研究」
- 独立行政法人国立がん研究センター研究開発費 23-A-1:主任研究者:金井弥栄  
「医療イノベーション推進を目指した国立がん研究センター等バイオバンクの設立と運用」班
- 平成 26 年度厚生労働科学研究委託費(H26-革新的がん-一般-073):班研究代表者:濱口哲弥  
「超高齢化社会における治癒困難な高齢切除不能進行再発大腸癌患者に対する標準治療確立のための研究」班

**16.2.JCOG(Japan Clinical Oncology Group:日本臨床腫瘍研究グループ)**

JCOG は独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費および厚生労働科学研究費補助金を主体とする公的研究費によって助成される研究班のうち、国立がん研究センター多施設臨床試験支援センターによる研究の直接支援を受ける研究班からなる多施設共同臨床研究グループである。

本研究は JCOG の研究組織を用い、JCOG 運営委員会の定める諸規定に従って行われる(<http://www.jcog.jp/>)。

- 8.1.2「登録前3か月以内に行う検査」として呼吸機能検査が抜けていたため、追記いたします。

赤字取り消し線の削除、青文字追記箇所

**8.1.2. 登録前3か月以内に行う検査**

- 1) 原発巣がある場合のみ:注腸造影検査、CT colonography、下部消化管内視鏡のいずれか
- 2) 呼吸機能検査(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)

- その他定型章を更新しました。

なお、2013年9月14日に開催されましたJCOG運営委員会で、JCOG試験における知的財産権の記載についてプロトコルの記載案が承認されました。今改訂にあわせ、13章に知財に関する記載を追加いたしました。

#### 13.9.知的財産について

本臨床試験により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表者、研究事務局、グループ代表者、国立がん研究センターの4者に帰属する。具体的な取扱いや配分については4者で協議して決定するものとする。研究代表者、研究事務局、グループ代表者に関する知的財産の帰属先を個人とするか、所属医療機関とするかは、所属医療機関の取り決めに従う。

## ○改訂箇所 12:モデル説明同意文書

プロトコルの改訂に合わせ、モデル説明同意文書の以下の点を修正しました。

1. 5章および6章の誤記を修正しました。
2. プロトコルの変更に合わせて、知的財産権についての記載を追加しました。
3. 高額療養費制度についての記載を修正、追記しました。
4. 研究事務局の変更を反映しました。
5. その他定型章を更新しました。

現行 v1.0	修正後 v1.1
<p><b>表紙下部</b> 2012年7月24日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認 施設IRB承認日:[各施設IRB承認の日付を記入]</p>	<p><b>表紙下部</b> 2012年7月24日 <u>ver1.0</u> JCOG プロトコル審査委員会審査承認 医療機関の長の研究実施許可日:[<u>医療機関の長の研究実施許可日を記入</u>] 20XX年XX月XX日 <u>ver1.1改訂</u> JCOG 効果・安全性評価委員会承認XX月XX日発効</p>
<p><b>5.副作用について</b> ●起こりやすい副作用: 5割以上の方に現れることがあります</p> <p>① 感染・発熱 白血球(好中球)減少 白血球(好中球)は、細菌から身を守る役割をするので、ある一定以上の数がないと細菌の攻撃に対応できなくなります。そのため、白血球(好中球)が減少した頃に38℃を越える熱がでることがあります。</p> <p>② 下痢 症状が軽い場合は下痢止めで軽快ほとんどですが、頻回の下痢となり脱水となったり感染症が併発したりしますと命にかかわることもあり得ます。下痢の回数が多く長く続く場合や、飲水が困難になった場合には、担当医に連絡してください。必要に応じて点滴による治療を行います。</p> <p>③ 手足症候群 手の平や足の裏の感覚が鈍くなったり過敏になったりします。さらにすすむと、ひび割れや水ぶくれによって痛みが生じ、日常生活に支障をきたす場合があります。</p>	<p><b>5.副作用について</b> ●起こりやすい副作用: 5割以上の方に現れることがあります</p> <p>① 感染・発熱 白血球(好中球)減少 白血球(好中球)は、細菌から身を守る役割をするので、ある一定以上の数がないと細菌の攻撃に対応できなくなります。そのため、白血球(好中球)が減少した頃に38℃を越<u>超</u>える熱がでることがあります。</p> <p>② 下痢 症状が軽い場合は下痢止めで軽快ほとんどですがによりほとんど軽快しますが、頻回の下痢となり脱水となったり感染症が併発したりしますと命にかかわることもあり得ます。下痢の回数が多く長く続く場合や、飲水が困難になった場合には、担当医に連絡してください。必要に応じて点滴による治療を行います。</p> <p>③ 手足症候群 手の平や足の裏の感覚が鈍くなったり過敏になったりします。さらにすすむと、ひび割れや水ぶくれによって痛みが生じ、日常生活に支障をきたす場合があります。</p>
<p><b>6.臨床試験の流れ・スケジュール</b> 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、米国立がん研究所と共同で</p>	<p><b>6.臨床試験の流れ・スケジュール</b> 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、米国立がん研究所と共同で作</p>

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。

**②身体・心理・生活の状態についての質問票**

この質問票によって、65 歳以上の入院患者さんの身体や心、生活の状態を、総合的に評価し、その評価に基づいてより適切な治療や看護にあたるための簡便で負担の少ない診断方法を開発することを目指しています。

**③QOL についての質問票**

表 1 検査内容

		登録前	登録後治療開始前	化学療法中	化学療法終了1か月～1か月半後
質問票	副作用		○	□	○

**8.臨床試験の参加に伴って期待される利益と予想される不利益**

この臨床試験に参加されて治療を受けられた場合、従来の治療よりも同じくらいかそれ以上の効果があることを期待しています。

(略)

しかし、このような不利益が起こる可能性をすべてなくすことはできません。なお、この臨床試験に参加することによる、ご自身への経済的な利益はありません。

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**

この質問票によって、6570 歳以上の入院患者さんの身体や心、生活の状態を、総合的に評価し、その評価に基づいてより適切な治療や看護にあたるための簡便で負担の少ない診断方法を開発することを目指しています。

**③②QOL についての質問票**

表 1 検査内容

		登録前	登録後治療開始前	化学療法中	化学療法終了1か月～1か月半後
質問票	副作用		○	□	○

**8.臨床試験の参加に伴って期待される利益と予想される不利益**

この臨床試験に参加されて治療を受けられた場合、従来の治療と同じくらいかそれ以上の効果があることを期待しています。

(略)

しかし、このような不利益が起こる可能性をすべてなくすことはできません。なお、この臨床試験に参加することによる、ご自身への経済的な利益はありません。

また、この臨床試験の結果から知的財産権などが生じる可能性があります。これらの権利は研究代表者、研究事務局、試験を実施したグループのグループ代表者、国立がん研究センターに帰属します。その知的財産権から経済的利益が生じた場合も、試験に参加いただいたことによる、ご自身への経済的な利益の還元はありません。



<p><b>11. 費用</b></p> <p>こうがくりょうようひせいど  ※:高額療養費制度:各種健康保険に加入している場合、1か月の医療費の自己負担分がある一定の額を超えると、超えた分が払い戻される制度です。医療費請求額(患者負担分)をいったん支払った後で申請が承認されると払い戻しを受けることができます。また、実際にご負担いただく金額は所得区分に応じた、自己負担限度額までとなります。</p>	<p><b>11. 費用</b></p> <p>こうがくりょうようひせいど  ※:高額療養費制度:各種健康保険に加入している場合、1か月の医療費の自己負担分がある一定の額を超えると、超えた分が払い戻される制度です。医療費請求額(患者負担分)をいったん支払った後で申請が承認されると払い戻しを受けることができます。また、実際にご負担いただく金額は所得区分に応じた、自己負担限度額までとなります。</p> <p>なお、「高齢受給者証」をお持ちの場合や、あらかじめ「限度額適用認定証」の申請を行い交付を受けた場合には、これらをあらかじめ医療機関等の窓口に提示しておくことで、窓口での支払いを自己負担限度額までにとどめることができます。「限度額適用認定証」は、加入されている健康保険組合・全国健康保険協会・市町村(国民健康保険・後期高齢者医療制度)などに申請することで交付を受けることができます。</p>
<p><b>13.この臨床試験の研究組織と研究費について</b></p> <p>・独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費  「高齢者転移性大腸癌の標準治療確立のための臨床研究～米国臨床研究グループ(NCCTG/CALGB)との共同研究」班  「消化管悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班</p>	<p><b>13.この臨床試験の研究組織と研究費について</b></p> <p>・独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費  「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班  ・厚生労働科学研究委託費  「超高齢化社会における治癒困難な後期高齢癌患者に対する標準治療確立および個別化への応用に関する臨床研究」班</p>
<p><b>20.担当医の連絡先、研究代表者、研究事務局</b>  研究事務局(臨床試験の実務責任者、連絡窓口)</p> <p>はまぐち てつや  濱口 哲弥</p> <p>国立がん研究センター中央病院 消化器内科  〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  Tel:03-3542-2511 Fax:03-3542-3815  Email: <a href="mailto:thamaguc@ncc.go.jp">thamaguc@ncc.go.jp</a></p> <p>研究代表者(臨床試験全体の責任者)</p> <p>しまだ やすひろ  島田 安博</p> <p>国立がん研究センター中央病院 消化管内科  〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1</p>	<p><b>20.担当医の連絡先、研究代表者、研究事務局</b>  研究事務局(臨床試験の実務責任者、連絡窓口)</p> <p>はまぐち てつや  濱口 哲弥</p> <p>国立がん研究センター中央病院 消化管内科  〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  Tel:03-3542-2511 Fax:03-3542-3815  Email: <a href="mailto:thamaguc@ncc.go.jp">thamaguc@ncc.go.jp</a></p> <p>たかしま あつお  高島 淳生</p> <p>国立がん研究センター中央病院 消化管内科  〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  Tel:03-3542-2511 Fax:03-3542-3815  Email: <a href="mailto:atakashi@ncc.go.jp">atakashi@ncc.go.jp</a></p> <p>研究代表者(臨床試験全体の責任者)</p> <p>しまだ やすひろ  島田 安博</p> <p>高知医療センター 腫瘍内科  〒781-8555 高知県高知市池 2125 番地 1</p>

Tel:03-3542-2511 Fax:03-3542-3815 Email:yshimada@nec.go.jp	TEL:088-837-3000 FAX:088-837-6766 E-mail: <a href="mailto:yasuhiro_shimada@khsc.or.jp">yasuhiro_shimada@khsc.or.jp</a>
---	---

以上

**Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)  
大腸がんグループ**

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:

「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

厚生労働科学研究委託費 H26-革新的がん- 一般-073

「超高齢化社会における治癒困難な高齢切除不能進行再発大腸癌患者に対する標準治療確立のための研究」班

**JCOG 1018****高齢切除不能進行大腸癌に対する全身化学療法に関する****ランダム化比較第Ⅲ相試験実施計画書 ver1.1**

Randomized Phase III Study of mFOLFOX7 or CAPOX plus Bevacizumab versus 5-Fluorouracil/Leucovorin or Capecitabine plus Bevacizumab as First-line Treatment in Elderly Patients with Metastatic Colorectal Cancer

**略称: Rp3 Study in Elderly Patients with Metastatic CRC as 1st-line Tx (RESPECT)****グループ代表者: 島田安博**

高知県・高知市病院企業団 高知医療センター 副院長

**研究代表者 : 島田安博**

高知県・高知市病院企業団 高知医療センター

〒781-8555 高知県高知市池 2125 番地 1

TEL: 088-837-3000

FAX: 088-837-6766

E-mail: yasuhiko\_shimada@khsc.or.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

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

E-mail: 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

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

E-mail: atakashi @ncc.go.jp

**PRO-CTCAE 研究事務局 : 山口拓洋/黒田佑次郎**

東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野

〒980-8574 宮城県 仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL: 022-717-7659

FAX: 022-717-7580

E-mail: yamaguchi@trc.med.tohoku.ac.jp

E-mail: kuroday-rad@h.u-tokyo.ac.jp

**高齢者機能評価研究事務局 : 長島文夫**

杏林大学医学部 内科学腫瘍科

〒181-8611 東京都 三鷹市新川 6-20-2

TEL: 0422-47-5511

FAX: 0411-44-0729

E-mail: fnagashi@ks.kyorin-u.ac.jp

**QOL 研究事務局 : 安藤昌彦**

名古屋大学医学部附属病院

〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65

TEL: 052-744-1957

FAX: 052-744-1302

E-mail: mando@med.nagoya-u.ac.jp

**バイオマーカー研究事務局 : 植竹宏之**

東京医科歯科大学大学院

〒113-8519 東京都 文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5675

FAX: 03-5803-0139

E-mail: h-uetake.srg2@tmd.ac.jp

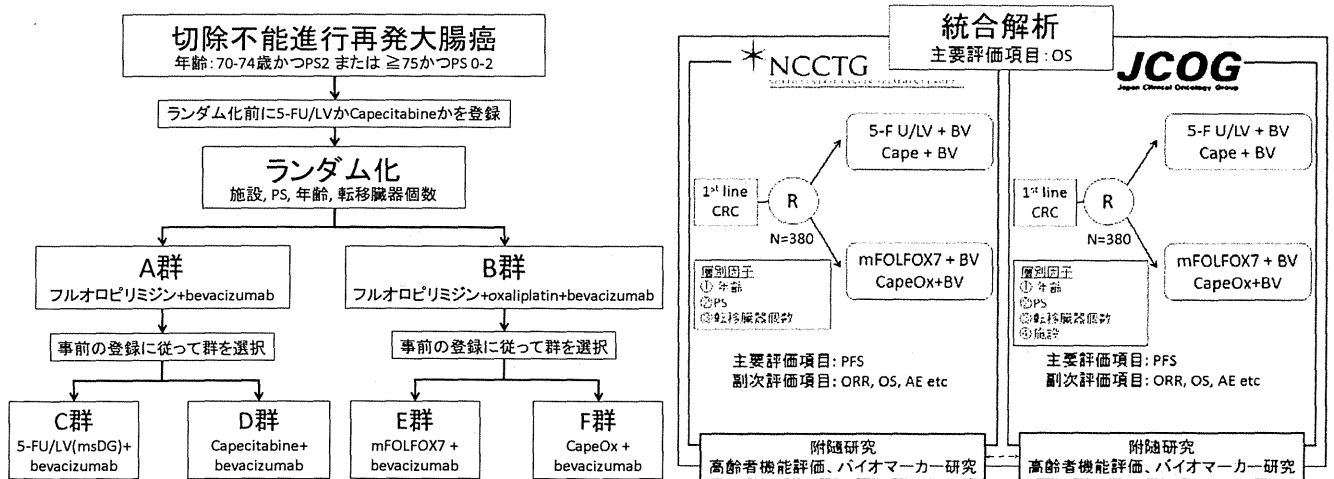
2011年6月25日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1018)

2012年7月24日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認

2014年8月25日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 8月27日発効

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

後期高齢者（75 歳以上）および 70-74 歳の脆弱高齢者における治癒切除不能の進行/再発大腸癌（mCRC: metastatic colorectal cancer）患者を対象に、標準治療であるフルオロピリミジン（5-FU/LV またはカペシタビン[CAP]）+ベバシズマブ（BEV）療法に対する、試験治療のフルオロピリミジン+オキサリプラチン（mFOLFOX7、または CAPOX）+BEV 療法の無増悪生存期間（PFS: progression-free survival）における優越性をランダム化比較 III 相試験にて検証する。

Primary endpoint: 無増悪生存期間（A 群 vs. B 群）

Secondary endpoints: 全生存期間（A 群 vs. B 群）、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、QOL

無増悪生存期間は全生存期間のサロゲートエンドポイントと位置づけ、真のエンドポイントである全生存期間の優越性については、米国 NCCTG と CALGB の共同で同様の試験デザインで行われる N0949 試験と本試験との統合解析により検証する予定である。

### 0.3. 対象

- 1) 手術標本もしくは生検の病理組織学的診断により大腸癌取扱い規約第 7 版における腺癌（粘液癌、印環細胞癌を含む）と診断されている。
- 2) 画像検査で、治癒切除不能の、再発もしくは Stage IV の大腸癌と診断されている。
- 3) 登録時の年齢および PS が以下のいずれかを満たす。
  - ① 登録時の年齢が 70-74 歳かつ PS 2 である。
  - ② 登録時の年齢が 75 歳以上かつ PS 0-2 である。
- 4) 内視鏡が通過しないような高度狭窄を伴う原発巣を有さない。
- 5) 腹膜播種による消化管通過障害を示唆する所見を有さない。
- 6) 登録前 24 週以内に、腹壁または腹腔内の瘻孔形成、消化管穿孔、腹腔内膿瘍の既往を有さない。
- 7) 測定可能病変の有無は問わない。
- 8) 脳転移を含む中枢神経系への転移を有さない。
- 9) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線療法、いずれの既往もない。ただし、以下の場合には適格とする。
  - ① ホルモン療法の既往: ホルモン療法終了日から登録日まで 24 週以上経過している。
  - ② 補助化学療法の既往: 無病期間が 5 年以上の異時性大腸がんもしくは、異時性重複がん（大腸がん以外）に対する術前・術後補助化学療法として「フルオロピリミジン療法（5-FU 単独、UFT 単独、カペシタビン単独などの 5-FU 系薬剤単独、あるいは、5-FU/LV 療法、UFT/LV 療法などの 5-FU 系薬剤

と LV の併用療法)もしくは「フルオロピリミジン療法とオキサリプラチンとの併用療法」による治療歴を有し、補助化学療法終了日から登録日までがフルオロピリミジン療法の場合で6か月以上、フルオロピリミジン療法とオキサリプラチンとの併用療法の場合で12か月以上経過している。

- ③ 補助(化学)放射線療法の既往:根治切除された悪性腫瘍の術前・術後補助療法としての放射線治療歴を有し、照射野が骨髄の30%以下かつ、最終照射日から登録日まで6か月以上経過している(併用化学療法については、フルオロピリミジン療法、イリノテカン、オキサリプラチンの併用のみ適格とする)。

※ ②補助化学療法と③補助(化学)放射線療法とを組み合わせる場合は、いずれの規定をも満たす場合のみ適格とする。

10) 主要臓器機能が保たれている。

11) CTCAE v4.0における末梢性感覚ニューロパチーもしくは末梢性運動ニューロパチーがともにGrade 1以下である。

12) 本試験参加について、本人から文書で同意が得られている。

#### 0.4. 治療

##### A 群(標準治療群):フルオロピリミジン+BEV 療法

C 群(5-FU/I-LV+BEV)、D 群 (CAP +BEV)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> /46 hr	持続静注(46時間)	day 1-3

##### D 群:CAP+BEV

i) BEV: 7.5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) カペシタピン: 1,250 mg/m <sup>2</sup> /回	1日2回内服	day 1-14

##### B 群(試験治療群):フルオロピリミジン+オキサリプラチン+BEV 療法

E 群(mFOLFOX7+BEV)、F 群(CAPOX+BEV)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> +オキサリプラチン: 85 mg/m <sup>2</sup>	静注(2時間)	day 1
iii) 5-FU: 2,400 mg/m <sup>2</sup> /46 hr	持続静注(46時間)	day 1-3

##### F 群:CAPOX+BEV

i) BEV: 7.5 mg/kg	静注(10分以上かけて)	day 1
ii) オキサリプラチン: 130 mg/m <sup>2</sup>	静注(2時間)	day 1
iii) カペシタピン: 1,000 mg/m <sup>2</sup> /回	1日2回内服	day 1-14

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数:380名。

登録期間:3年。追跡期間:登録終了後2年。総研究期間:5年

ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

#### 0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(16.13.)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.11.)

## 目次

<b>0. 概要</b> .....	<b>2</b>
0.1. シェーマ.....	2
0.2. 目的.....	2
0.3. 対象.....	2
0.4. 治療.....	3
0.5. 予定登録数と研究期間.....	3
0.6. 問い合わせ先.....	3
<b>1. 目的</b> .....	<b>7</b>
<b>2. 背景と試験計画の根拠</b> .....	<b>8</b>
2.1. 対象.....	8
2.2. 対象に対する標準治療.....	11
2.3. 治療計画設定の根拠.....	16
2.4. 試験デザイン.....	20
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	22
2.6. 本試験の意義.....	22
2.7. 探索的研究.....	22
<b>3. 本試験で用いる規準・定義</b> .....	<b>26</b>
3.1. 記載法の原則.....	26
3.2. 解剖学的事項.....	26
3.3. 組織学的分類.....	27
3.4. 進行度(STAGE)分類.....	27
3.5. 原発巣.....	27
3.6. 転移の記載.....	28
3.7. 手術治療.....	29
3.8. 脈管侵襲.....	30
3.9. 本試験における治癒切除不能の定義.....	30
3.10. 転移臓器個数のカウント.....	30
3.11. 同時性、異時性の定義.....	30
3.12. UPC (URINE PROTEIN CREATININE) 比.....	30
3.13. 術後予測残存 1 秒率.....	31
<b>4. 患者選択規準</b> .....	<b>32</b>
4.1. 適格規準(組み入れ規準).....	32
4.2. 除外規準.....	33
<b>5. 登録・割付</b> .....	<b>35</b>
5.1. 登録の手順.....	35
5.2. ランダム割付と割付調整因子.....	36
<b>6. 治療計画と治療変更規準</b> .....	<b>37</b>
6.1. プロトコル治療.....	37
6.2. プロトコル治療中止・完了規準.....	42
6.3. 治療変更規準.....	43
6.4. 併用療法・支持療法.....	60
6.5. 後治療.....	63
<b>7. 予期される有害反応</b> .....	<b>65</b>

7.1.	A 群(標準治療群)で予期される有害反応	65
7.2.	B 群(試験治療群)で予期される有害反応	66
7.3.	有害事象/有害反応の評価	66
<b>8.</b>	<b>評価項目・臨床検査・評価スケジュール</b>	<b>68</b>
8.1.	登録前評価項目	68
8.2.	治療期間中の検査と評価	69
8.3.	治療終了後の検査と評価項目	71
8.4.	スタディカレンダー	72
<b>9.</b>	<b>データ収集</b>	<b>73</b>
9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM: CRF)	73
<b>10.</b>	<b>有害事象の報告</b>	<b>74</b>
10.1.	報告義務のある有害事象	74
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	75
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	75
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応	76
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討	76
<b>11.</b>	<b>効果判定とエンドポイントの定義(RECISTV1.1 対応)</b>	<b>77</b>
11.1.	効果判定	77
11.2.	解析対象集団の定義	81
11.3.	エンドポイントの定義	81
<b>12.</b>	<b>統計的事項</b>	<b>85</b>
12.1.	主たる解析と判断規準	85
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	85
12.3.	中間解析と試験の早期中止	86
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	88
12.5.	サブグループ解析	88
12.6.	探索的研究	89
12.7.	最終解析	90
<b>13.</b>	<b>倫理的事項</b>	<b>91</b>
13.1.	患者の保護	91
13.2.	インフォームドコンセント	91
13.3.	個人情報の保護と患者識別	92
13.4.	プロトコルの遵守	93
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	93
13.6.	プロトコルの内容変更について	94
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	95
13.8.	補償について	95
13.9.	知的財産について	95
<b>14.</b>	<b>モニタリングと監査</b>	<b>96</b>
14.1.	定期モニタリング	96
14.2.	施設訪問監査	98
<b>15.</b>	<b>特記事項</b>	<b>99</b>
15.1.	中央判定	99

15.2.	有害事象と高齢者機能評価に関する探索的研究.....	99
15.3.	QOL 調査:EQ-5D.....	100
15.4.	JCOG バイオバンクへの試料収集.....	103
<b>16.</b>	<b>研究組織.....</b>	<b>104</b>
16.1.	本試験および附随研究の主たる研究班(資金源).....	104
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ).....	104
16.3.	JCOG 代表者.....	105
16.4.	研究グループとグループ代表者.....	105
16.5.	研究代表者.....	105
16.6.	研究事務局.....	105
16.7.	探索的研究・附随研究 研究事務局.....	105
16.8.	参加施設.....	107
16.9.	JCOG プロトコール審査委員会.....	109
16.10.	JCOG 試料解析研究委員会.....	109
16.11.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	110
16.12.	JCOG 監査委員会.....	110
16.13.	データセンター/運営事務局.....	110
16.14.	プロトコール作成.....	111
<b>17.</b>	<b>研究結果の発表.....</b>	<b>112</b>
<b>18.</b>	<b>参考文献.....</b>	<b>113</b>
<b>19.</b>	<b>付表 APPENDIX.....</b>	<b>117</b>



## 1. 目的

後期高齢者(75 歳以上)および 70-74 歳の脆弱高齢者における治癒切除不能の進行/再発大腸癌(mCRC: metastatic colorectal cancer)患者を対象に、標準治療であるフルオロピリミジン(5-FU/1-LV またはカペシタビン [CAP]) + ベバシズマブ(BEV)療法に対する、試験治療のフルオロピリミジン + オキサリプラチン(mFOLFOX7、または CAPOX) + BEV 療法の無増悪生存期間(PFS: progression-free survival)における優越性をランダム化比較第 III 相試験にて検証する。

Primary endpoint: 無増悪生存期間 (A 群 vs. B 群)

Secondary endpoints: 全生存期間 (A 群 vs. B 群)、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、QOL

無増悪生存期間は全生存期間のサロゲートエンドポイントと位置づけ、真のエンドポイントである全生存期間の優越性については、米国 NCCTG と CALGB の共同で同様の試験デザインで行われる N0949 試験と本試験との統合解析により検証する予定である。

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 疾患概念と疫学的事項

##### 1) 本試験における高齢者の定義

世界保健機構(WHO)は65歳以上を高齢者と定義している。高齢者の細分類に関しては、65-74歳までを前期高齢者、75歳以上を後期高齢者と2期に区分する場合と、65-74歳までを前期高齢者、75-84歳を中期高齢者、85歳以上を後期高齢者として3期に区分する場合の2通りがあるが、本試験では前者の2期区分の定義を採用する。また本試験では64歳までを若年者と定義する。

##### 2) 疫学

わが国は超高齢社会となり、世界に例を見ない速度で高齢化が進んでいる。また生活様式の西洋化に伴い、大腸がんの罹患率、死亡率とも年々増加している。わが国における男女別死因では、大腸がんは、男性で肺がん、胃がん、肝がんに次ぐ第四位であり、女性では2003年に胃がんを抜いて第一位となった[1]。大腸がんによる死亡は今後も増加が予想され、2015年には全体で胃がん、肺がんを抜いて死因の第一位となると予想されている。一方、欧米諸国においても大腸がんは肺がんに次いで、がんによる死因の第二位を占めており、大腸がんの予防・早期診断・治療法の開発は非常に重要な課題である。

わが国の大腸がん(結腸がん・直腸がん)に関するがん統計によると、年齢階級別罹患数における後期高齢者が占める割合は36.6%である。また、2009年の年齢階級別死亡数における後期高齢者が占める割合も55.4%と大腸がん死亡者の半数以上を後期高齢者が占めている[2]。米国においても、大腸がんの診断時の年齢中央値は71歳、死亡時の年齢中央値は75歳であり[3]、大腸がん死亡者の約半数が後期高齢者である。また、がん患者が最も速やかに増加するコホートは65歳以上であり、20年以内に新規大腸がん患者の75%以上、大腸がん死亡者の85%以上を65歳以上の患者が占めると予想されている[4]。従って、高齢者、特に後期高齢者に対する大腸がんの標準化学療法確立は日米ともに喫緊の課題である。

#### 2.1.2. 臨床病理

大腸がんの90%以上は腺癌である。大腸がんの発生部位は「結腸」と「直腸」の比がおおむね2:1である。また大腸がんでは同時多発がんを3-5%に認める。

#### 2.1.3. 病期分類

大腸癌は、進行度によってStage 0-Stage IVに分類される。(大腸癌取り扱い規約第7版[5])

Stage 0: 粘膜内癌で、リンパ節転移・遠隔転移ともになし

Stage I: 腫瘍の浸潤が固有筋層までであり、リンパ節転移・遠隔転移ともになし

Stage II: 腫瘍が固有筋層を超え、漿膜下層もしくは腹膜被覆のない傍結腸あるいは傍直腸組織に浸潤もしくは直接他臓器浸潤しているが、リンパ節転移・遠隔転移ともになし

Stage IIIa: 壁深達度が粘膜下層以深で腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が3個以下。遠隔転移がない。

Stage IIIb: 壁深達度が粘膜下層以深で腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が4個以上、あるいは主リンパ節または側方リンパ節に転移を認める。遠隔転移がない。

Stage IV: 壁深達度、リンパ節転移の有無にかかわらず、遠隔転移を有する。

#### 2.1.4. Stage別の標準治療と予後の概略

Stage 0に対しては、内視鏡的切除術が行われることが多い。Stage I~IIIに対しては外科的切除が行われ、リンパ節転移を有するStage IIIには術後補助化学療法が行われる。Stage IVに対しては、肝転移や肺転移などの遠隔転移が切除可能と判断される場合は外科的切除が行われることが多い。手術が不可能な場合には全身化学療法が施行される。わが国における大腸癌治療後の予後は、大腸癌全国登録(1991-1994年度)によると、累積5年生存割合が、Stage 0:94.3%、Stage I:90.6%、Stage II:81.2%、Stage IIIa:71.4%、Stage IIIb:56.0%、Stage IV:13.2%となっている[6]。このように、大腸癌の予後は、Stage I、II、IIIに比してStage IV、すなわち遠隔転移が認められる場合には著しく不良である。前述の大腸癌全国登録(1995-1998年度)によると、初発大腸癌患者の18.2%で同時性遠隔転移を認め、転移部位としては、肝(10.7%)、腹膜(5.0%)、肺(1.6%)の順で頻度が高い。

#### 2.1.5. 腫瘍関連合併症

大腸癌において、腫瘍からの出血、腫瘍による腸管閉塞で生じるイレウス、小腸・膀胱・膣への瘻孔形成、腸

管穿孔がみられることがある。頻度の詳細は不明である。

### 2.1.6. 再発/増悪形式

再発形式は遠隔再発と局所再発に分けられる。遠隔再発には、肝転移、肺転移、腹膜転移、遠隔リンパ節転移などがある。局所再発は、主に吻合部再発である。大腸癌研究会(1986年)の集計によると、治癒切除患者における再発の頻度は、肝転移:4.2%、肺転移:0.8%、腹膜転移:0.7%、遠隔リンパ節転移:0.6%、吻合部再発:0.2%であった。

### 2.1.7. 予後因子/予測因子

Stage IVを含めた治癒切除不能の進行・再発大腸癌において、16の第II、III相試験を集めて行った統合解析の結果から、化学療法施行前のPerformance Status(PS)、白血球数、ALP、転移臓器数が予後因子であると報告されている[7]。

表 2.1.7 予後因子

予後因子	カテゴリー	MST(月)	P 値
Performance Status(PS)	≥ 2	6.4	<0.0001
	0-1	12.4	
白血球数	< 10,000/mm <sup>3</sup>	7.2	<0.0001
	≥ 10,000/mm <sup>3</sup>	12.9	
ALP	≥ 300	7	<0.0001
	< 300	13.5	
転移臓器数	≥ 2	9.1	<0.0001
	1	13.6	

### 2.1.8. 対象集団選択の根拠

#### 1) 70-74歳の脆弱高齢者および後期高齢者とした根拠

新規薬剤の登場による過去10年間の全身化学療法の発展により、進行大腸癌の予後は大幅に改善し、全生存期間中央値(MST:median survival time)は2年に近付いている。しかし、大腸癌に対する臨床試験の大多数は若年者を対象に実施されており、対象を高齢者に限定した臨床試験はほとんど実施されてこなかった。

1997年から2000年に米国で施行された大腸癌の第II相または第III相臨床試験、495試験に登録された大腸癌患者59,300名の統合解析によれば、疾患登録のデータで同時期に進行大腸癌と新規に診断された患者の中で高齢者の占める割合は73%であったにもかかわらず、臨床試験に登録患者に占める高齢者の割合は41%にすぎなかった[8]。これは高齢者で積極的に臨床試験へ参加しようとする患者が少数であることに加え、臨床試験では一般に合併症がほとんどないPSが良好な高齢者のみを対象としていることが原因と考えられ、脆弱な前期高齢者あるいは後期高齢者を含む「一般的」な高齢者の予後を、臨床試験の結果が真に反映しているとは言い難い状況である。

実年齢のほかに、高齢者の治療の決定に影響を与えるその他の要因もいくつか存在する。すなわち、1)腎機能や肝機能の低下など、加齢に関連した生理学的変化が薬物代謝および毒性に影響する、2)実年齢は必ずしも生理学的変化または臓器機能と相関しない、3)高齢者では化学療法の毒性が軽度であってもQOLが容易に悪化する傾向にある、4)高齢者における化学療法の忍容性および有効性に関する情報が少ない、といった問題である。また、高齢者を対象とした臨床試験の解釈に影響を与える問題として、1)試験実施計画書の除外規準は合併症や臓器機能に基づいているため高齢者がより除外されやすい、2)合併症/併存疾患のために治療効果が低下し、かつ治療による毒性が増加することが全生存期間に影響しうる、3)高齢者の余命は短い(他病死が多い)、といったことも挙げられる。こうした背景から、若年者を対象とした臨床試験の結果がそのまま高齢者に外挿できるとは限らないと考えられる。また、高齢者の大腸癌患者が増加し、かつ大腸癌治療法の選択肢が増えていることから、多様な合併症や併存疾患を有する高齢者および脆弱患者に対する標準治療を確立することは喫緊の課題である。

JCOG大腸がんグループでのアンケートおよび班会議の議論で得られたコンセンサスでは、治癒切除不能の進行/再発大腸癌(以下mCRC)に対する標準的な化学療法は以下の表の通りである。このことから、本試験の対象を70-74歳の脆弱患者(PS 2)および75歳以上の後期高齢者(PS 0-2)とした。

表 2.1.8 年齢、PS 毎の標準治療

年齢	PS	標準治療
69 歳以下	0、1、2	FOLFOX <sup>*1</sup> +BEV、FOLFIRI <sup>*2</sup> +BEV、CAPOX <sup>*3</sup> +BEV
70-74 歳	0、1	
	2	5-FU/LV+BEV、Cape+BEV
75 歳以上	0、1、2	

\* FOLFOX: 5-FU/LV(ロイコボリン)+オキサリプラチン、BEV: ベバシズマブ、FOLFIRI: 5-FU/LV+イリノテカン、CAPOX: カペシタピン+オキサリプラチン

## 2) 主要臓器機能および BEV 使用に伴う適格/除外規準の設定根拠

本試験は、米国で NCCTG と CALGB の intergroup study として行われている N0949 試験(Randomized Phase III Trial of mFOLFOX7 or XELOX Plus Bevacizumab Versus 5-Fluorouracil/Leucovorin or Capecitabine Plus Bevacizumab as First-line Treatment in Elderly Patients with Metastatic Colorectal Cancer) とほぼ同じ対象、治療、デザインで実施するものであり、最終的に日米 2 試験の統合解析を行うことを予定している。よって適格規準、除外規準は N0949 試験とほぼ同じとした。

ただし、臓器機能においては、N0949 試験では施設基準値上限  $\times 1.5-5.0$  とされているが、わが国では施設基準値のバラツキが大きく適格規準に用いるには必ずしも適切ではないことから、本試験では、固定値として JCOG 大腸がんグループ参加施設の施設基準値上限値の中央値を採用することを基本とした。なお、T-Bil、AST、ALP、Cr の施設基準値上限値の中央値および範囲は、T-Bil: 中央値 1.2 mg/dL(範囲: 0.9-1.8 mg/dL)、AST: 中央値 35 IU/L(30-41 IU/L)、ALP: 中央値 338 IU/L(240-360 IU/L)、Cr: 中央値 1.1 mg/dL(0.8-1.2 mg/dL)であった。

また、本試験では後述のようにベバシズマブ(BEV: Bevacizumab)を用いるため、BEV を安全に使用できる対象として、N0949 試験と同一かつ BEV 併用試験で一般的に用いられている凝固能および尿蛋白に関する適格規準を設定するとともに、BEV 使用高危険度群を対象としないように設定した。また日本独自の除外規準として、画像上もしくは臨床的に腹膜播種による消化管狭窄の存在が疑われる場合を加えた。これは国内で mCRC の初回治療を対象とした FOLFOX+BEV 療法と S-1+オキサリプラチン(Oxaliplatin)+BEV 療法とのランダム化比較試験(RCT)において、中等度以上の腹膜播種を有する患者で、Grade 3-5 の消化管穿孔が 4 名に生じたことが報告されているためである。よって、本試験においては、腹膜播種を有する患者における安全性を担保するために腹膜播種の程度に関する規準(「4.1.適格規準 5」参照)を設定した。

## 3) 切除不能の進行/再発大腸癌の定義

再発大腸癌あるいは遠隔転移を有する大腸癌に対しては、治癒切除が可能な場合には手術が標準治療である。手術の適応とならない場合には全身化学療法が標準治療であるが、手術の適応は担当医によって判断がばらつく可能性がある。そのため、手術の適否を判断する規準として、同じ JCOG 大腸がんグループで計画されている「JCOG1007: 治癒切除不能進行大腸癌に対する原発巣切除の意義に関するランダム化比較試験」における切除不能の規準を採用し、肝、肺、遠隔リンパ節、腹膜の 4 臓器への転移の程度により、手術の適否を判断することとした(「4.1.適格規準 2」参照)。

一方で、この切除不能の規準を満たさず物理的には切除可能とされる状況においても、年齢や全身状態を考慮して、担当医が「臨床的に手術の適応ではない」と判断することや、患者が手術を拒否することもありうる。日常診療では、そのような患者も含めて「切除不能」の進行/再発大腸癌とみなし全身化学療法を行っており、その割合は本試験の対象としている、75 歳以上や PS 2 の患者の中では決して低くないと予想される。

従って本試験では、JCOG1007 試験と同様の切除不能の規準はあくまで目安とし、4 臓器への転移の程度による切除不能の規準のいずれも満たさない場合でも、年齢や全身状態を考慮して担当医が「臨床的に手術の適応ではない」と判断した場合や、患者が手術を拒否した場合も、「切除不能の進行/再発大腸癌」として、適格とする(「4.1.適格規準 2」参照)。ただし、これら切除不能の規準のいずれにも該当せず適格とした場合には、CRF(case report form)に理由を記載することとし、試験期間中にこれに該当する患者が多く、かつその条件に一定の傾向が見られる場合には、その条件を明記するためのプロトコール改訂を行う。

## 4) 許容される前治療について

### ① 大腸癌に対する補助化学療法の既往

本試験では若年者を中心とした一般の臨床試験と同様に、大腸癌治癒切除後の補助化学療法の前治療を許容することとした。大腸癌の補助化学療法としてはフルオロピリミジン療法(5-FU 単独、UFT 単独、カペシタビ