

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℃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。

出血**：気管支肺出血、頭蓋内出血以外の出血

非血液毒性***：便秘、疲労、低ナトリウム血症、低カリウム血症は除く。

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、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

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

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 規定とする併用療法・支持療法

1) HBs 抗原陰性で HBe 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に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 copies/mL 以上の場合

HBs 抗原陰性であっても、HBe 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。

HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合は、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。

①化学療法開始前に行う検査

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支持療法(核酸アナログ予防投与)の用法・用量

- 使用薬剤: エンテカビル水和物錠 (ブリストル・マイヤーズ:パラクルード錠 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。

- | |
|---|
| i) ※1 エンテカビル中止の必要条件: 以下のすべてを満たす |
| 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 |
| ii) ※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)化学療法開始前のHBV-DNA が2.1 log copies/mL 未満の場合

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、2.1log 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

「6.4.1.2)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に、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。

6.4.2. 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しない。

1) 下痢に対する対処

下痢に対しては、止痢剤および輸液を適宜使用し症状の重篤化を防止するよう努める。特に、Grade 2 以上の下痢が発現した場合は、止痢剤ロペラミド2 mg の服用を開始し、下痢が軽快するまで4時間毎に2 mg ずつ服用することを推奨する[73]。

2) 手掌・足底発赤知覚不全症候群に対する対処

手掌・足底発赤知覚不全症候群症候群に対し外用保湿剤・ステロイド外用剤の使用を行い、重篤化しないように努める。塩酸ピリドキシン(ビタミンB6)の内服も推奨する。

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(バイオシマラー)の使用を許容する。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> 好中球1,000 /mm³ 未満で発熱(原則として38°C以上)が認められた時点 好中球500 /mm³ 未満が観察された時点 前コースで好中球1,000 /mm³ 未満で発熱(原則として38°C以上)が認められた場合や、好中球500 /mm³ 未満が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球1,000/mm³ 未満が観察された時点
使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> フィルスチグラム:50 μg/m² を1日1回皮下注、または100 μg/m² を1日1回静脈投与 ナルトスチグラム:1 μg/kg を1日1回皮下注、または2 μg/kg を1日1回静脈投与 レノスチグラム:2 μg/kg を1日1回皮下注、または5 μg/kg を1日1回静脈投与
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> 好中球が最低値を示す時期を経過後5,000 /mm³ 以上に達した場合は投与を中止する 好中球が2,000 /mm³ 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、本剤の投与中止、減量を検討する

4) 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°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保険適応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。特に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」[74]などを参考とする。

5) 悪心・嘔吐

悪心・嘔吐に関しては「ASCOガイドライン」を参考にして、予防的投与を含め積極的に制吐剤を投与する[75]。

B群(FOLFOX/CAPOX+BEV)では5-HT₃受容体拮抗剤(palamosetron, day 1)とステロイド(day 1-3)の投与を推奨する。これらでコントロール不良な場合には、NK-1受容体拮抗剤の追加を推奨する。

6) 粘膜炎・口内炎

ハチアズレ等の含嗽剤、アルサルミン等の粘膜保護剤、鎮痛剤や表面麻酔剤を症状に応じて適宜使用する。痛みが強いときには麻薬の使用も可とする。

7) アレルギー反応

L-OHP投与後46時間以内に、以下の症状が認められた場合、以下の規準に従いL-OHPの投与を休止し、支持療法を実施する。

アレルギー反応 Grade 2 以上: 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)	→ 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。
アレルギー反応 Grade 1: 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 (CTCAE v3.0 の Grade 1-2 相当)	→ 以下の支持療法*2を行う。 L-OHPの減量を行わない。 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。

*1: 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: 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®など)を使用する。また、クロルフェニラミン(セレストミン® ポララミン®など)を追加投与しても良い。

8) 抗凝固療法

Grade 2の血栓塞栓症(深部静脈血栓症)を認める場合には、抗凝固療法としてヘパリン、ワーファリンの

使用を開始する。

治療開始時はAPTT値の1.5～2.5倍の延長を目標とし、ヘパリンを初回5,000単位静注後、10,000～15,000単位を24時間で持続点滴し、4～6時間後にAPTT値を測定、その後は1日1回測定して増減する。ヘパリン(半減期は約1時間である)をINRで2.0程度となるように調整する。

ワーファリンは、PR-INRを基準に投与量を調節する。当初2日間ワーファリン5mgを投与し、PT-INRが1.5～2.5(目標INRは2.0)になるように調節し、その後、定期的にモニターしながらフォローする。INRが4以上では、出血の合併症が増加する[76]。

ワーファリンはフルオロピリミジンとの相互作用により効果が増強することがあるため、ワーファリン投与中はPR-INRを毎回確認しワーファリン投与量の増減を行う。

9) その他

高血圧や糖尿病などの合併症に対する治療薬、モルヒネなどの対症療法薬の併用は、用いている化学療法薬との相互作用がないと判断される限り可能とする。人工肛門閉鎖術や術後腸閉塞に対する手術により治療休止期間が長引きプロトコール治療中止規準に該当した場合で、治療再開が妥当と考えられる際には、研究事務局に治療再開の可否を相談すること。

6.4.3. 許容される併用療法・支持療法

L-OHPを含むレジメン(B群:mFOLFOX7+BEV(E群)、CAPOX+BEV療法群(F群))において、以下の併用・支持療法は必要に応じて行っても良い。

1) 末梢神経障害

L-OHPの感覚性末梢神経障害の予防/治療法として確立したものはないが、漢方薬(牛車腎気丸など)、抗けいれん薬、鎮痛剤などの薬剤を担当医判断で使用することを許容する。

6.4.4. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- ① プロトコール治療レジメンに含まれる以外の化学療法、放射線療法、免疫療法、手術療法
- ② 抗がん剤投与日のG-CSF投与

6.4.5. 化学療法中の手術

1) 原病に伴う有害事象に対する手術

原病に起因する腸閉塞、穿孔、瘻孔形成、出血によって緩和手術が必要となった場合には手術を行ってもよい。その場合には、手術日をもってプロトコール治療中止とする。

2) 化学療法著効例に対する手術

化学療法が著効した場合、画像検査にて下記の条件をすべて満たすことを確認し、R0切除が可能と判断した場合は手術を行ってもよい。術式、術前術後の検査などについては特に規定を設けない。

- ① CTにて肝切除後の残肝容量が30%以上と予想される
- ② 予想残肺機能($\%1 \text{秒量} \times (18 - \text{予想切除区域数}) / 18$)が40%以上と予想され、肺葉切除以下の手術で摘出が可能と判断される
- ③ CTにて腹膜転移が消失するか孤立性に残存するのみである
- ④ CTにて明らかな腹水を認めない
- ⑤ CTにて短径が1cm以上に腫大した遠隔リンパ節を認めない

6.5. 後治療

原病の増悪、有害事象や患者の希望によるプロトコール治療中止後の二次治療以降の後治療は問わず、可能な限り5-FU/I-LV、オキサリプラチン、イリノテカンの3剤すべてを使い切ることを推奨する。KRAS変異のない患者ではcetuximabもしくはpanitumumabの投与を推奨する。KRAS変異のある患者ではcetuximabもしくはpanitumumabの効果が期待できないために使用しない。ただし、KRAS codon 13変異の場合は、その使用についてはcontroversialであるので施設の方針に従う[78, 79]。

また、プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーデ

イナーターの合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループメーリングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。

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. 登録までに行う検査(時期は問わない)

- 1) HBs 抗原、HBs 抗体^{※1}、HBc 抗体^{※1}
- 2) Cr(Cockcroft-Gault 式^{※2} 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: $CCr = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}}{72 \times \text{血清 Cr 値(mg/dL)}}$

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

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)

8.1.3. 登録前28日以内に行う検査

- 1) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9
- 2) 胸部、腹部、骨盤 CT(造影[※])

※ 造影剤アレルギーがある場合は単純CTによる評価も許容する。また必要に応じてFDG-PETも併用しても良い。

- 3) 安静時12誘導心電図

8.1.4. 登録前14日以内に行う検査

- 1) 身長、体重
- 2) 自他覚所見(CTCAE v4.0-JCOG で記載)
 - 血液およびリンパ系障害:発熱性好中球減少、溶血性尿毒症症候群
 - 心臓障害:急性冠症候群、心筋梗塞
 - 眼障害:視神経障害
 - 胃腸障害:消化管出血*、消化管狭窄*、消化管穿孔*、下痢、口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、腹痛、食道炎
 - 一般・全身障害および投与部位の状態:疲労、発熱、注入に伴う反応
 - 免疫系障害:アレルギー反応、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群
 - 感染症:腹部感染、膀胱感染、カテーテル関連感染、肺感染
 - 傷害、中毒および処置合併症:大腸吻合部漏出、創合併症、創し開
 - 臨床検査:体重減少
 - 代謝および栄養障害:食欲不振
 - 神経系障害:末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、可逆性後白質脳症症候群、脳卒中、一過性脳虚血発作、異常感覚、錯感覚、頭蓋内出血
 - 腎および尿路障害:蛋白尿
 - 呼吸器、胸郭および縦隔傷害:咽頭粘膜炎、肺線維症、気管支肺出血、肺臓炎(非感染性)
 - 皮膚および皮下組織障害:手掌・足底発赤知覚不全症候群(手足症候群)
 - 血管障害:高血圧(ベースラインの血圧は必ずカルテに記載すること)、末梢性虚血、血栓塞栓症、内臓動脈虚血
- 3) 血液検査:白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板
- 4) 生化学検査:Alb、総ビリルビン、ALP、AST、ALT、LDH、クレアチニン、尿蛋白(試験紙法またはUPC比)
- 5) 血液凝固能検査:PT-INR

* CTCAE v4.0-JCOG における複数の有害事象を総称した呼称(6.3.1.参照)

8.1.5. 登録後、治療開始前に実施する探索的研究に関連した調査/検査

全ての登録患者

- 1) VES-13
- 2) EQ-5D

高齢者機能評価 (CSGA)に関する探索的研究に関して医療機関の承認が得られた協力可能な施設のみ(15章参照)

- 3) CSGA (Cancer Specific Geriatric Assessment)

試料収集に関して医療機関の承認が得られ、患者同意が得られた場合のみ(15章参照)

- 4) バイオバンク用採血: 全血(EDTA-Na 入り採血管(血算用)に 7 mL x 2 本 = 14 mL)
- 5) 腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋薄切標本(プレパラート):
 - ・ 未染プレパラート: 10 μ m 薄切連続切片(生検の場合は 5 枚、手術標本の場合は 10 枚)
 - ・ HE 染色用未染プレパラート: 4 μ m 薄切切片 1 枚

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. 安全性観察期間と安全性追跡期間

本試験では、原病の増悪までプロトコール治療を継続するため、原病の増悪もしくは他の理由による治療中止までがプロトコール治療期間となる。そのため、プロトコール治療期間を約 12 週間の安全性観察期間と、それ以降の安全性追跡期間の 2 つに分類し、安全性評価項目を別々に規定する。

なお、有効性評価に関しては安全性観察期間か安全性追跡期間かによらず、「8.2.4.プロトコール治療中の有効性評価項目」に従って評価を行う。

- 1) 安全性観察期間: 治療開始から C 群(5-FU/I-LV+BEV 群)と E 群(mFOLFOX+BEV 群)は 6 コース終了(7 コース投与前日)まで、D 群(カペシタビン+BEV 群)と F 群(CAPOX+BEV 群)では 4 コース終了(5 コース投与前日)までを観察期間とする。それ以前にプロトコール治療が中止された場合はプロトコール治療中止日までを観察期間とする。
- 2) 安全性追跡期間: 観察期間終了からプロトコール治療中止までの期間。

8.2.2. 安全性観察期間中の安全性評価項目 (CTCAE v4.0-JCOG で記載)

「8.2.1.安全性観察期間と安全性追跡期間」に規定する安全性観察期間の間は、各コース開始予定日または開始前 3 日以内に以下のすべての項目を評価する。

- 1) 血液検査: 白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板
- 2) 生化学検査: 総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、尿蛋白(試験紙法または UPC 比)
- 3) 血液凝固能検査(抗凝固療法を開始した患者): PT-INR
- 4) PS(必ずカルテに記載すること)
- 5) 自他覚所見(CTCAE v4.0-JCOG で記載)
 - ・ 血液およびリンパ系障害: 発熱性好中球減少、溶血性尿毒症症候群
 - ・ 心臓障害: 急性冠症候群、心筋梗塞
 - ・ 眼障害: 視神経障害
 - ・ 胃腸障害: 消化管出血*、消化管狭窄*、消化管穿孔*、下痢、口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、腹痛、食道炎
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態: 疲労、発熱、注入に伴う反応
 - ・ 免疫系障害: アレルギー反応、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群
 - ・ 感染症: 腹部感染、膀胱感染、カテーテル関連感染、肺感染
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症: 大腸吻合部漏出、創合併症、創し開
 - ・ 臨床検査: 体重減少
 - ・ 代謝および栄養障害: 食欲不振
 - ・ 神経系障害: 末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、可逆性後白質脳症症候群、脳卒中、一過性脳虚血発作、異常感覚、錯感覚、頭蓋内出血
 - ・ 腎および尿路障害: 蛋白尿

- 呼吸器、胸郭および縦隔傷害: 咽頭粘膜炎、肺線維症、気管支肺出血、肺臓炎(非感染性)
 - 皮膚および皮下組織障害: 手掌・足底発赤知覚不全症候群(手足症候群)
 - 血管障害: 高血圧(ベースラインの血圧は必ずカルテに記載すること)、末梢性虚血、血栓塞栓症、内臓動脈虚血
- * CTCAE v4.0-JCOGにおける複数の有害事象を総称した呼称(6.3.1.参照)

8.2.3. 安全性追跡期間中の安全性評価項目(CTCAE v4.0-JCOG で記載)

「8.2.1.安全性観察期間と安全性追跡期間」に規定する安全性追跡期間の間は、各コース開始予定日または開始前3日以内に以下の自他覚所見についてすべての項目を評価する(CTCAE v4.0-JCOG で記載)。

- 1) 血液検査: 好中球、血小板
- 2) 自他覚所見(CTCAE v4.0-JCOG で記載)
 - 血液およびリンパ系障害: 発熱性好中球減少
 - 心臓障害: 急性冠症候群、心筋梗塞
 - 胃腸障害: 口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、腹痛、食道炎、下痢
 - 一般・全身障害および投与部位の状態: 疲労、発熱
 - 感染症: 腹部感染、膀胱感染、カテーテル関連感染、肺感染
 - 傷害、中毒および処置合併症: 創し開
 - 臨床検査: 体重減少
 - 代謝および栄養障害: 食欲不振
 - 神経系障害: 末梢性感覚ニューロパチー、異常感覚、錯感覚
 - 腎および尿路障害: 蛋白尿
 - 呼吸器、胸郭および縦隔傷害: 咽頭粘膜炎
 - 皮膚および皮下組織障害: 手掌・足底発赤知覚不全症候群(手足症候群)
 - 血管障害: 血栓塞栓症、高血圧

8.2.4. 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: PaO₂
 - 胸部 X-P もしくは胸部 CT
- 2) 不整脈や虚血性心疾患が疑われた場合
 - 安静時 12 誘導心電図
 - 心臓超音波検査
- 3) 脳血管障害が疑われた場合
 - 脳 CT、MRI
- 4) 抗凝固療法を行っている場合
 - PT-INR

8.2.5. プロトコール治療中の有効性評価項目

プロトコール治療中は両群とも6週毎(C群とE群は3コース毎、D群とF群は2コース毎)に、以下のすべての検査を行う。画像検査はベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。

- 腫瘍マーカー: CEA、CA19-9
 - ※ 腫瘍マーカーの上昇のみで再発とは判断しない(11.3.1.参照)
- 胸部、腹部、骨盤 CT(造影)
 - ※ 造影剤アレルギーがある場合は単純CTによる評価も許容する。また必要に応じてFDG-PETも使用しても良い。

8.2.6. プロトコール治療中の探索的研究に関する調査項目

- 1) 治療開始後3か月毎に1年まで(3か月、6か月、9か月、12か月: QOL 研究事務局へ送付)
 - EQ-5D

8.3. 治療終了後の検査と評価項目

8.3.1. プロトコール治療終了後の安全性評価

両群とも以下の自他覚所見を、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 (CTCAE v4.0-JCOG で記載)。

- 1) 血液検査: 好中球、血小板
- 2) 自他覚所見 (CTCAE v4.0-JCOG で記載)
 - ・ 血液およびリンパ系障害: 発熱性好中球減少
 - ・ 心臓障害: 急性冠症候群、心筋梗塞
 - ・ 胃腸障害: 口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、腹痛、食道炎、下痢
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態: 疲労、発熱
 - ・ 感染症: 腹部感染、膀胱感染、カテーテル関連感染、肺感染
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症: 創し開
 - ・ 臨床検査: 体重減少
 - ・ 代謝および栄養障害: 食欲不振
 - ・ 神経系障害: 末梢性感覚ニューロパチー、異常感覚、錯感覚
 - ・ 腎および尿路障害: 蛋白尿
 - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔傷害: 咽頭粘膜炎
 - ・ 皮膚および皮下組織障害: 手掌・足底発赤知覚不全症候群 (手足症候群)
 - ・ 血管障害: 血栓塞栓症、高血圧

8.3.2. プロトコール治療終了後の探索的研究に関する調査項目

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。

8.3.3. プロトコール治療終了後の有効性評価項目

増悪以外の理由でプロトコール治療中止となった後は後治療の有無によらず増悪または死亡が確認されるまで、両群とも 6 週毎に、以下のすべての検査を行う。画像検査はベースライン評価と同じ検査方法にて評価する。

- ・ 腫瘍マーカー: CEA、CA19-9
 - ※ 腫瘍マーカーの上昇のみで再発とは判断しない (11.3.1. 参照)
- ・ 胸部、腹部、骨盤 CT (造影)
 - ※ 造影剤アレルギーがある場合は単純 CT による評価も許容する。また必要に応じて FDG-PET も使用しても良い。

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	○ ¹⁴		○		○		
身長、体重	○ ¹⁴						
臨床検査							
末梢血算	○ ¹⁴		○				
生化学	○ ¹⁴		○				
PT-INR	○ ¹⁴		▽				
尿検査	○ ¹⁴		○				
CEA、CA19-9	○ ²⁸			○			○6 週毎 (増悪/死亡まで)
HBs 抗原、HBs 抗体、 HBc 抗体	○ ^前						
放射線検査							
胸部・腹部・骨盤 CT	○ ²⁸			○			○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	○ ²⁸						
安静時 12 誘導心電図	○ ²⁸						
呼吸機能検査*	○ ^{3M}						
毒性評価							
自覚症状チェック	○ ¹⁴		○		○		
他覚症状チェック	○ ¹⁴		○		○		
EQ-5D		○				○	
VES-13		○					
CSGA		△					
バイオバンク用採血		△					
記録用紙提出							
治療前報告		○					
治療経過記録			○		○		
腫瘍縮小効果報告				○			○
EQ-5D		□				□	
治療終了報告					○		
追跡調査※							2 回/年 依頼時

○^前: 登録までに、○^{3M}: 登録前 3 か月以内、○²⁸: 登録前 28 日以内、○¹⁴: 登録前 14 日以内

○: 実施

△: IRB 承認施設/同意患者のみ実施

▽: 抗凝固療法実施時のみ

□: 実施(QOL 研究事務局 [名古屋大学]へ送付)

*: 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

※追跡調査用紙は本試験の登録終了後 2 年まで送付されるので、個々の患者の登録後 2 年以降も締め切り日に従って提出する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義(RECISTv1.1 対応)

11.1. 効果判定

腫瘍縮小効果判定は「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST ガイドライン)改訂版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版—: Revised RECIST guideline(version 1.1) [82]に従った以下の手順により行う。RECISTv1.0 原著論文[83]には、「治療継続の決定を目的とした使用は本ガイドラインの主旨ではない」と明記されており、同様の記載は RECISTv1.1[84]にも引き続き下記のように明記されている。

「腫瘍専門医の多くは、日常診療で悪性腫瘍患者の経過観察のための画像検査による客観的な規準と、症状に基づく規準の双方に基づいて、治療継続の是非についての意思決定を行っているが、本改訂ガイドラインは、治療を担当する腫瘍医が適切であると判断する場合を除いて、このような個々の患者における治療継続の是非についての意思決定に用いられることを意図していない。」

従って、RECIST ガイドラインに基づく効果判定によって決定される「総合効果」は、「薬剤あるいはレジメンが開発研究を続けるに値する有望な結果を示すかどうかの判断に用いられる」べきものである。すなわち、個々の患者における治療継続の是非の判断は、総合効果の CR/PR/SD/PD に基づいて行うのではなく、画像所見に加えて、症状や身体所見、各種検査値等を総合的に加味して行う「臨床的判断」に基づくべきである。

そのため、画像診断に基づく効果判定による総合効果としての「PD(Progressive Disease:進行)」と判断した時点でも、臨床的にはプロトコル治療継続が適切な場合が存在する。この場合には効果判定に依らず臨床的判断によってプロトコル治療継続の是非を判断すべきではあるが、無増悪生存期間のイベント日としては総合効果 PD と判断した日を採用する。これは、(i) 群毎にプロトコル治療を継続すべきかどうかの判断が異なりうること、(ii) RECIST は奏効割合のみならず、無増悪生存期間の標準化をも意図した規準であること、(iii) 米国の Cooperative Group の標準的な定義は総合効果が PD であれば、いかなる理由であっても無増悪生存期間のイベントとしていること、の3点の理由による。

一方、画像診断に基づく効果判定規準での「PD」には該当しなくても、画像診断に依らない臨床的・総合的な判断により担当医が「臨床的増悪」と判断した場合は、「6.2.2.プロトコル治療中止規準」に従って、プロトコル治療を中止すべきである。「臨床的増悪」と判断された場合には効果判定で「PD」と判定されていなくとも、「臨床的増悪」と判断された日をもって無増悪生存期間のイベントとする。これは、「臨床的増悪」と判断された後の画像検査がしばしば予定通りに行われなため、「臨床的増悪」をもって無増悪生存期間のイベントとしなければ、結果的に無増悪生存期間が過大評価されるリスクが大きいからである。なお、「臨床的増悪」をもって無増悪生存期間の「打ち切り」と扱うことも、増悪や死亡のリスクの高い患者を打ち切りにするようになるため(informative censoring)統計学的に正しくない。

なお、RECISTv1.1 原著論文では、非標的病変の PD 規準の中に「明らかな増悪(unequivocal progression)」とは「全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪」と記載されていることから、非標的病変の PD 判定には一部“個々の患者における治療継続の是非の判断”が含まれることになり、混乱を招く記載となっている。この“unequivocal progression”はあくまでも「非標的病変の PD」に限った判断規準であることに注意が必要である。

JCOG における「PD」、「臨床的増悪」、「増悪」、無増悪生存期間のイベントの関係は下図のようになる。

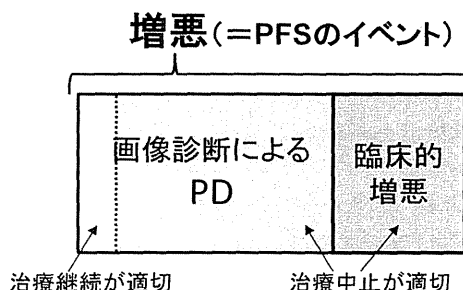


図 11.1 増悪、画像診断による PD、臨床的増悪の関係

11.1.1. ベースライン評価

「8.1.登録前評価項目」に従い、胸部造影 CT(スライス厚 5 mm 以下)、上腹部造影 CT(スライス厚 5 mm 以下)、上部消化管内視鏡(以上が必須項目)、および病変の存在が疑われた場合の骨盤 CT(スライス厚 5 mm 以下)

により、登録前の腫瘍性病変の特定を行い、それぞれの病変を「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類する。

腫瘍径の計測は CT の横断面像にて行い、3 次元再構成画像による矢状断や冠状断での計測は用いない。ベースライン評価は登録前 28 日以内の最新の画像検査を用いて行う。登録後、治療開始前に画像検査を再検した場合は再検した最新の画像検査を用いること。

11.1.2. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変 (measurable lesion) とする。

- 1) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変 (非リンパ節病変)
 - ① スライス厚 5 mm 以下の CT にて最大径 10 mm 以上
 - ② スライス厚 5 mm を超える CT にて最大径がスライス厚の 2 倍以上
- 2) スライス厚 5 mm 以下の CT にて短径 15 mm 以上のリンパ節病変 (短径が 10 mm 以上 15 mm 未満のリンパ節病変は非標的病変とし、短径が 10 mm 未満のリンパ節は病変としない)

上記以外のすべての病変を測定不能病変 (non-measurable lesion) とする。

以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

- ・ 骨病変
- ・ 嚢胞性病変
- ・ 放射線治療等の局所治療の既往のある病変
- ・ 軟膜髄膜病変
- ・ 腹水、胸水、心嚢水
- ・ 皮膚や肺のリンパ管症
- ・ 触知可能だが画像検査法では測定可能でない腹部腫瘍や腹部臓器の腫大

11.1.3. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、径 (非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径) の大きい順に 5 つまで、1 臓器あたり最大 2 個までを選択して標的病変 (target lesion) とする。選択の際には、測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさ (reproducible repeated measurement) を考慮して選択する (径が大きくても測りにくい病変は避ける)。

選択した標的病変について、頭側から尾側の順に、部位 (コード)、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ節標的病変の短径、およびすべての標的病変の径の和 (以下、径和) を「治療前記録-腫瘍評価」に記録する。

11.1.4. 非標的病変のベースライン記録

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的病変 (non-target lesion) として病変の部位 (コード)、検査方法、検査日を「治療前報告-腫瘍評価」に記録する。同一臓器内の複数の非標的病変は、1 病変として記録してよい (例: 複数の腫大骨盤リンパ節、多発性肝転移)。

11.1.5. 腫瘍縮小効果の判定

治療開始から **6 週毎**に「8.2.治療期間中の検査と評価」に従って標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の径、非標的病変の消失または増悪の有無を「治療経過記録-腫瘍評価」に記録する。

11.1.6. 標的病変の効果判定規準

・CR (Complete Response): 完全奏効

すべての非リンパ節標的病変が消失し、すべてのリンパ節標的病変の短径が 10 mm 未満となった場合。ベースラインでリンパ節標的病変が選択された場合、径和が 0 mm にならない場合でも標的病変の効果が CR となることもある。

CT で標的病変が残存しているが、それらがすべて瘢痕組織と考えられる場合には FDG-PET を CR 判定に用いることができる。その場合、すべての標的病変が FDG-PET で陰性であることをもって CR とする。

・PR (Partial Response): 部分奏効

ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30% 以上減少

・PD (Progressive Disease): 進行

経過中の最小の径和(ベースラインが経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする)に比して、標的病変の径和が20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも5 mm以上増加

・SD(Stable Disease):安定

経過中の最小の径和に比して、PRに相当する縮小がなくPDに相当する増大がない

・評価の欠損あり:Not all Evaluated

なんらかの理由で検査が行えない場合、またはCR、PR、PD、SDいずれとも判定できない場合

$$\text{径和の縮小割合} = \frac{\text{治療前の径和} - \text{評価時の径和}}{\text{治療前の径和}} \times 100\%$$

$$\text{径和の増大割合} = \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100\%$$

※ 標的病変の径は測定可能な限り(例えば5 mm未満であっても)実測値を記録するが、標的病変の径が「小さすぎて測定できない(too small to measure)」と判断された場合には、CTのスライス厚によらず、腫瘍病変が残存していないと判断される時は径を0 mmとし、腫瘍病変が残存していると判断される時は径を5 mmとする。

※ 縮小割合がPRの条件を満たし、同時に増大割合がPDの条件を満たす場合にはPDとする。

※ 治療中に1つの病変が分離した場合は、それぞれの径を径和に加算する。

※ 治療中に複数の病変が癒合して境界が識別できなくなった場合は、癒合した病変の径を径和に加算する。病変どうしが接していても、病変の境界が識別可能な場合は各病変の径を径和に加算する。

11.1.7. 非標的病変の効果判定規準

・CR(Complete Response):完全奏効

すべての非リンパ節非標的病変が消失し、すべてのリンパ節非標的病変の短径が10 mm未満となった場合。

CTで非標的病変が残存しているが、それらがすべて瘢痕組織と考えられる場合にはFDG-PETをCR判定に用いることができる。その場合、すべての非標的病変がFDG-PETで陰性であることをもってCRとする。

・Non-CR/non-PD:非CR/非PD

1つ以上の非標的病変の残存(リンパ節非標的病変の短径10 mm以上の残存も含む)、かつ/または腫瘍マーカーのいずれかが施設基準値上限を越える場合

・PD(Progressive Disease):進行

既存の非標的病変の「明らかな増悪」(再発を含む)。

測定可能病変を有する場合:標的病変の効果がSDやPRであっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。標的病変の効果がSDやPRの場合に、腫瘍量の減少を遙かに上回る程度の非標的病変の腫瘍量の増加を「明らかな増悪」とし、そうでない場合にはNon-CR/non-PDとする。

測定不能病変のみを有する場合:目安として、径の20%の増大、腫瘍体積の73%の増大に相当する腫瘍量を明らかに超えると判断されるような非標的病変の増大を「明らかな増悪」とする。

・評価の欠損あり:Not all Evaluated

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、またはCR、Non-CR/non-PD、PDいずれとも判定できない場合。

11.1.8. 新病変出現の有無

ベースラインでは存在しなかった病変が治療開始後に認められた場合、「新病変」の出現ありとする。

ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査との撮影方法の相違や画像モダリティの変更による画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。例えば、肝転移巣の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしない。ベースライン(登録前評価)にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする。

ある病変が消失し、後に再び出現した場合には、測定を継続する。ただし、病変が再出現した時点での効果は、他の病変の状態により異なる。CR 後に病変が再出現した場合は、再出現の時点で PD と判定される。一方、PR または SD の場合には、一度消失した病変が再出現した場合、その病変の径が効果を算出するために残りの病変の径和に加えられることになる。すなわち、多くの病変が残存する状態では、1 つの病変が見かけ上「消失」した後に再出現したとしても、そのみで PD とは判定せず、全病変の径和が PD の規準を満たした場合に PD と判定する。これは、大半の病変は真に「消失」するわけではなく、使用した画像モダリティの分解能の限界によって描出されないだけであるという認識があるためである。

新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず、臨床的に適切な時期を空けて画像検査を再検する。再検した画像検査にて新病変であると確定した場合、新病変と確定した時点の画像検査日をもって新病変出現とする。

ベースラインの FDG-PET にて陰性であった部位に FDG-PET 陽性(減弱補正画像にて FDG の取り込みが周囲組織の 2 倍を超える FDG 集積を認める)の病変が出現した場合は新病変の出現とする。

ベースラインの FDG-PET を施行しておらず、治療開始後に行った FDG-PET により FDG-PET 陽性の病変が出現した場合は、FDG-PET 陽性の部位に CT もしくは MRI にてベースラインには認められなかった病変が確認された場合に新病変出現とする。

11.1.9. 総合効果(Overall Response)

総合効果(Overall response)は標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせから、以下の表 11.1.9.a に従って **6週毎** に判定する。ベースラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、標的病変の効果と新病変出現の有無により判定し、ベースラインで標的病変が存在しない場合の総合効果は非標的病変の効果と新病変出現の有無により表 11.1.9.b に従って判定する。

表 11.1.9.a 各時点での総合効果:標的病変(非標的病変の有無にかかわらず)を有する場合

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/non-PD	なし	PR
CR	評価なし	なし	PR
PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE
PD	問わない	あり or なし	PD
問わない	PD	あり or なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

表 11.1.9.b 各時点での総合効果:非標的病変のみを有する場合

非標的病変	新病変	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/non-PD	なし	Non-CR/non-PD
評価の欠損あり	なし	NE
明らかな増悪	あり or なし	PD
問わない	あり	PD

11.1.10. 最良総合効果(Best Overall Response)

CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」とあり、全コースを通じてもっとも良好な総合効果をもって最良総合効果とする。

最初の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合は PD とする。また、最初の効果判定以前の毒性中止や患者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は NE とする。

11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

11.2.1. 全登録例

「5.1.登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

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。

11.2.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。

プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。また、不適格例を解析対象に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセンターと協議の上決定する。

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。

11.3. エンドポイントの定義

11.3.1. 全生存期間 Overall survival

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・ 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする(電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること)。
- ・ 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

11.3.2. 無増悪生存期間(PFS: Progression-free survival)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- ・ 「増悪 progression」は、「11.1.8.総合効果」における画像診断に基づく PD(進行)と画像診断に依らない原病の増悪(臨床的増悪)の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、画像診断に依らない臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従った PD を優先して増悪とする(この場合にプロトコル治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する)。また、効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。
- ・ 腫瘍マーカーの上昇のみの期間は増悪とせず、画像診断で増悪を確認した検査日または病状の悪化により臨床的に増悪の判断を行った日をもってイベントとする。
- ・ 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日(最終無増悪生存確認

日)をもって打ち切りとする(画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。

- ・ 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・ 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- ・ 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- ・ 二次がん、異時性重複がん、異時性多発がんの発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

11.3.3. 奏効割合(奏効率) Response proportion (Response rate)

測定可能病変を有する適格例のうち、「11.1.10.最良総合効果」が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

11.3.4. 有害事象(有害反応)発生割合

1) 安全性観察期間中の有害事象発生割合

全治療例を分母とし、安全性観察期間(8.2.1.参照)に生じた下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による全コース中の最悪の Grade の頻度を(群別に)求める。

- ① 血液検査: 白血球、好中球、ヘモグロビン、血小板
- ② 生化学検査: 総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン
- ③ 自覚症状
 - ・ 血液およびリンパ系障害: 発熱性好中球減少、溶血性尿毒症症候群
 - ・ 心臓障害: 急性冠動脈症候群、心筋梗塞
 - ・ 眼障害: 視神経障害
 - ・ 胃腸障害: 消化管出血*、消化管狭窄*、消化管穿孔*、下痢、口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、腹痛、食道炎
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態: 疲労、発熱、注入に伴う反応
 - ・ 免疫系障害: アレルギー反応、アナフィラキシー、サイトカイン放出症候群
 - ・ 感染症: 腹部感染、膀胱感染、カテーテル関連感染、肺感染
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症: 大腸吻合部漏出、創合併症、創し開
 - ・ 臨床検査: 体重減少
 - ・ 代謝および栄養障害: 食欲不振
 - ・ 神経系障害: 末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、可逆性後白質脳症症候群、脳卒中、一過性脳虚血発作、異常感覚、錯感覚、頭蓋内出血
 - ・ 腎および尿路障害: 蛋白尿
 - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔傷害: 咽頭粘膜炎、肺線維症、気管支肺出血、肺臓炎(非感染性)
 - ・ 皮膚および皮下組織障害: 手掌・足底発赤知覚不全症候群(手足症候群)
 - ・ 血管障害: 高血圧(ベースラインの血圧は必ずカルテに記載すること)、末梢性虚血、血栓塞栓症、内臓動脈虚血

* CTCAE v4.0-JCOG における複数の有害事象を総称した呼称(6.3.1.参照)

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髄区分)以外の Grade 3 以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

2) 安全性追跡期間を含めた全コースの有害事象発生割合

全治療例を分母とし、全コースを通じて生じた下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG

による全コース中の最悪の Grade の頻度を(群別に)求める。

- ① 血液検査:好中球、血小板
- ② 自覚症状
 - ・ 血液およびリンパ系障害:発熱性好中球減少
 - ・ 心臓障害:急性冠症候群、心筋梗塞
 - ・ 胃腸障害:口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、腹痛、食道炎、下痢
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態:疲労、発熱
 - ・ 感染症:腹部感染、膀胱感染、カテーテル関連感染、肺感染
 - ・ 傷害、中毒および処置合併症:創し開
 - ・ 臨床検査:体重減少
 - ・ 代謝および栄養障害:食欲不振
 - ・ 神経系障害:末梢性感覚ニューロパチー、異常感覚、錯感覚
 - ・ 腎および尿路障害:蛋白尿
 - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔傷害:咽頭粘膜炎
 - ・ 皮膚および皮下組織障害:手掌・足底発赤知覚不全症候群(手足症候群)
 - ・ 血管障害:血栓塞栓症、高血圧

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髓区分)以外の Grade 3 以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

11.3.5. 重篤な有害事象発生割合

1) Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.4.の定型項目に加えてCRFの自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断される Grade 4 の非血液毒性*が1つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOGにおける下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

2) 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロトコール治療日から30日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。

3) 治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断される死亡の数を分子とする割合。

11.3.6. QOL

登録時 QOL 調査を行うことのできた患者(11.2.4.QOL 集計対象例)を対象とし、治療開始後 3 か月、治療開始後 6 か月、治療開始後 9 か月、治療開始後 12 か月時点での QOL 評価を以下の 5 項目に関して行う。

<EQ-5Dにおける5項目法の設問>

- 1) 移動の程度
 - ① 歩き回るのに問題はない
 - ② 歩き回るのにいくらか問題がある
 - ③ ベッド(床)に寝たきりである
- 2) 身の回りの管理
 - ① 身の回りの管理に問題はない
 - ② 洗面や着替えを自分でするのにいくらか問題がある
 - ③ 洗面や着替えを自分でできない
- 3) ふだんの活動(例:仕事、勉強、家事、家族・余暇活動)
 - ① ふだんの活動を行うのに問題はない
 - ② ふだんの活動を行うのにいくらか問題がある

- ③ ふだんの活動を行うことができない
- 4) 痛み／不快感
 - ① 痛みや不快感はない
 - ② 中程度の痛みや不快感がある
 - ③ ひどい痛みや不快感がある
- 5) 不安／ふさぎ込み
 - ① 不安でもふさぎ込んでもいない
 - ② 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
 - ③ ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる

得られた QOL 調査票に基づき、QOL 研究事務局で EQ-5D 効用値(日本版)を算出し、QOL 改善割合を両群間で比較する。試験治療群において EQ-5D 効用値が上回ることを期待する。

12. 統計的事項

12.1. 主たる解析と判断規準

本試験は JCOG および NCCTG/CALGB がほぼ同一の試験実施計画書に基づいて実施する、それぞれ 380 例を登録する独立した 2 試験のうちの一つである。

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、全適格例を対象とした解析も行う。

試験治療群が標準治療群に劣っている場合にそれが統計的に有意かどうかは関心事ではない(有意か否かによって「標準治療は置き換わらない」という結論は変わらない)ため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側 5%とする。主たる解析では有意水準片側 5%に対応する信頼区間(両側 90%信頼区間)を算出し、その他の解析では記述目的として両側 95%信頼区間を算出する。

試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療であるフルオロピリミジン+オキサリプラチン+BEV 療法がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療であるフルオロピリミジン+BEV 療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

累積無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、年次無増悪生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、無増悪生存期間中央値については、Brookmeyer and Crowley の方法、年次無増悪生存割合については Greenwood の公式を用いて信頼区間を求める。また治療効果の推定値として、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])を層とした層別 Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその信頼区間を求める。ただし、この解析を行う際の層別因子の扱いは、層別ログランク検定での割付調整因子の取り扱いに準じる。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

重要な Secondary endpoint である全生存期間については、NCCTG/CALGB との統合解析を予定している。これは、閉検定の手順により、JCOG、NCCTG/CALGB 各々の PFS が統計的に有意であった場合のみ、検証的な解析として位置づける。詳細は、「12.4.2 有効性の secondary endpoints の解析」に示す。

なお、各々のグループにおける PFS の解析時には、統合解析のための全生存期間のイベント数が十分に発生していないことが予想されるため、原則としてグループ別の全生存期間の群間比較は行わない(NCCTG/CALGB の統計部門との合意事項)。

主たる解析以外の時期には、中間解析、NCCTG/CALGB との統合解析等のプロトコールに記載された場合または JCOG 効果・安全性評価委員会(以下、特に断りが無い場合、「効果・安全性評価委員会」は「JCOG 効果・安全性評価委員会」を指す)の許可を得た場合を除き、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

主たる解析結果はデータセンターが「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.3.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、A 群の無増悪生存期間中央値(mPFS)を9か月と仮定し、B 群のそれが3か月上回るかどうか(ハザード比=0.75)を検出する優越性試験デザインとした場合、登録3年、追跡2年、 $\alpha = 5\%$ (片側)、検出力 80%、仮に中間解析を2回行うとし、Kim and Tsatis の方法 [85]に基づき必要イベント数を求め、このイベント数を観察するための必要適格例数を求めると、1 群約 163 例、両群計約 326 例が必要となる。