

2. 背景

本邦における大腸がんの発生率は急激に増加しているため、発がんを予防する研究は重要な課題である。これまでも、私たちは食事指導や生活指導、食品成分の投与などによる臨床試験を行い、多くの大腸がん予防に関する知見を得てきたが、それらによる予防効果は比較的軽度であった。

そこで、より強力な化学予防薬による大腸がん予防をめざし、下記のような海外の知見より私たちはアスピリンに注目した。

大腸腺腫・大腸がん既往者に対する大腸腺腫の発生をエンドポイントとした無作為割付試験

アスピリンを用いた、大腸腺腫の発生の有無をエンドポイントとした大規模な二重盲検無作為割付試験は4つ報告²⁻⁵⁾されており、それらのメタアナリシスが Cole ら⁶⁾から報告されている。

これらの4つの試験の対象者は、3つは以前に大腸腺腫を内視鏡的に摘除した者であり、1つは大腸がんの術後者である。参加者は272人から1,121人までである。これらの試験はすべて北米または欧州で行われている。すべての試験はプラシーボを用いた二重盲検試験であり、アスピリンは1日に81mgから325mgの投与が行われている。主エンドポイントは新たな大腸腺腫の発生の有無であり、副エンドポイントとして advanced lesion(絨毛成分あり、直径1cm以上、腺腫内がんや浸潤がん)や有害事象の発生の有無としている。4つの試験すべてにおいて、腺腫および advanced lesion の両方でアスピリンはその発生を抑制する傾向が示され、4つの試験を合わせた解析では、アスピリンは腺腫で83%、advanced lesion で72%に発生を有意に抑制していた。これらのデータよりアスピリンは大腸がんの前がん病変である腺腫の発生を予防する可能性が強く示唆されるが、各試験のデータを細かくみるといくつかの疑問点もある。

Baron ら²⁾の報告では、アスピリンを1日81mg投与した群では、介入3年目において、腺腫も advanced lesion も有意に抑制したが、アスピリンを1日325mg投与した群では81mgの群よりも抑制効果が弱く、用量依存傾向を示すことができなかった。

Sandler ら³⁾の報告では、大腸がん術後の患者に対してアスピリンを投与した群では介入期間の中央値が12.8ヶ月の時点で、有意にアスピリン群が新たな腺腫の発生頻度が低いことを示したが、その差は割付後の半年から1年目に広がったものの、その後の累積発生率は平行に推移している。アスピリンの効果が長期間に及ぶのであれば、累積発生率は扇形になるべきと考えられる。

一般人に対する大腸がんをエンドポイントとした無作為割付臨床試験

一般人に対する大腸がんの発がんの有無をエンドポイントとした研究は、きわめて大多数の参加者に長期間の介入が必要なため、実施がきわめて困難であるが、アスピリンは心疾患予防のための無作為割付試験が複数行われており、それらの試験に参加した者の大腸がん罹患を把握することによりいくつかの知見が得られている。

1993年に Gann ら⁷⁾は、心疾患の予防のためにアスピリンを5年間325mg隔日投与した二重盲検無作為割付臨床試験を報告している。この試験では、アスピリンの投与により心疾患は予防できたが、大腸がんや腺腫の発生の予防は示すことができなかった。

2005年に Cook ら⁸⁾は、アスピリンとビタミンEの2×2ファクトリアルデザインの臨床試験を報告している。約4万人の参加者にアスピリン100mg隔日投与またはプラシーボ投与にて平均約10年間の介入を行ったが、全がんにおいても大腸がんや乳がんでも予防効果はないとの報告をしている。

しかし、2010年に Rothwell ら⁹⁾は、心疾患予防のために行われたアスピリンを用いた5つの臨床試験の20年間の追跡データを収集し、解析結果を報告している。この報告によると、アスピリンの投与量によらず、アスピリンの長期投与により大腸がん死亡はオッズ比

(95%信頼区間) 0.66 (0.51-0.85) と有意に減少することを示している。さらに興味深いことに、大腸がんの中でも近位大腸（盲腸から横行結腸）においてアスピリンの大腸がん予防効果が強いことを報告している。

さらに 2011 年に Rothwell ら¹⁰⁾は、8 つの臨床試験のデータを合わせて、いろいろな臓器におけるアスピリンの発がん予防効果を報告している。この報告では大腸がん以外にも胃がんや食道腺がん、肺がんなどでもアスピリンによる予防効果が示されている。この報告で興味深いことは、アスピリンの発がん予防効果は腺がんに対して最も強いことである。

日本における結果

私たちは、第3次対がん10か年総合戦略事業により、大腸腫瘍既往者に対して、二重盲検無作為化割付臨床試験（J-CAPP Study）を実施し、アスピリンによる大腸腺腫の再発リスクを約40%減少（非喫煙者では60%以上減少）することを明らかにしたり。

このようにアスピリンの大腸がん予防効果については、私達の試験を含め5つの無作為割付試験により、前がん病変の大腸腺腫を抑制することは明らかになっており、また、循環器疾患に対するアスピリンを用いた無作為割付試験のメタアナリシスにより大腸がんの発生も予防することがほぼ確実と考えられている。しかし、どのような集団に対してアスピリンを投与することが有効性および副作用の面から望ましいかについては未だ明らかにされていない。そこで、大腸腫瘍を摘除して4年間の追跡調査を行った3,000人のJapan Polyp Study(JPS)のデータを historical control とし、7,000人の大腸腫瘍摘除者をエントリーして4年間アスピリンを投与し、Index Lesion(IL:10mm以上の腺腫、高度異型腺腫、がん)の発生をJPSのデータと比較することによりアスピリンの効果を検証するとともに、参加者の飲酒、喫煙、生活習慣などのアンケートや大腸がん発生やアスピリン代謝に係る遺伝子多型を測定し、コホート解析することにより安全かつ有効にアスピリンを投与できる集団の特徴を明らかにする本試験を実施することになった。

3. 目的

低用量アスピリン腸溶錠（1錠 100mg/day）による比較的進んだ大腸腫瘍の発生予防に対する有効性を評価し、かつ、大腸がんを予防するために低用量アスピリンを投与する対象者の絞り込み条件を把握することを目的とする。

4. 試験デザイン

本試験のデザインは、多施設による単一介入試験である。

5. 対象者条件

(1) 対象条件

組織診断で確診された大腸腫瘍（粘膜内がん・腺腫）を1個以上持ち、それらすべてを内視鏡的に摘除できた、40-69歳の男女。

腫瘍の摘除時期は問わない。ただし、エントリー前のすべての大腸内視鏡検査においてポリープを認めて摘除した場合には、すべての組織的検索が行われてその結果が把握できている者が望ましいが、摘除標本の組織結果が不明なポリープがあった症例もエントリーは可とする。

参加呼びかけの3ヶ月以内に全大腸内視鏡検査を実施し、認められた大腸腫瘍をすべて摘除している。このエントリー直前の大腸内視鏡検査においては、摘除したポリープの組

織診断がすべて把握できている者に限定する。

上記条件に加えて、インフォームド・コンセントを得た者。

(2) 除外基準

- ・粘膜下浸潤(SM)以深の大腸がんの既往者。
- ・家族性大腸腺腫症、Lynch 症候群患者。
- ・抗凝固剤、抗血栓剤を服用中の者
- ・バイアスピリン投与禁忌者（アスピリンアレルギー既往者を含む）
- ・大腸切除者（虫垂切除は参加可能）。
- ・妊娠中及び試験期間中に妊娠予定のある者。
- ・胃潰瘍、十二指腸潰瘍の治療既往者。
（ヘリコバクターピロリの除菌成功者でその後、潰瘍の S2 治癒が確認できている者は参加可能）
 - ※ 胃潰瘍・十二指腸潰瘍治療既往者でないことの確認方法
問診で胃潰瘍、十二指腸潰瘍の既往を確認してそれらの既往がないこと
現在、空腹時痛などの症状のないこと
最も近い時期での上部消化管内視鏡検査または上部消化管造影検査の所見をなるべく把握する
- ・炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）、出血性憩室炎、高度の出血性胃炎などの易出血性疾患を合併している者。
- ・出血傾向のある者、血小板数 10 万以下、PT の異常値者。
- ・参加時点で活動性の悪性腫瘍に罹患している者。
- ・抗がん剤を投与中の者。
- ・処方箋薬、OTC 薬を問わず、痛み止めなどのため非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）を週 3 回以上服用している者

※ 上記条件以外でも、アスピリン（商品名：バイアスピリン）取扱説明書にて慎重投与とされている下記の条件に合致する者への参加呼びかけは慎重に行うこと。

- ・肝障害又はその既往歴のある患者
- ・腎障害又はその既往歴のある患者
- ・気管支喘息のある患者
- ・アルコールを常飲している患者

・喫煙者も参加可能とするが、J-CAPP Study のデータを示し、喫煙者ではアスピリン服用により腫瘍の発生が増加する可能性があることを説明し、禁煙を勧める。

※) 言葉の定義

「対象者」上記条件に合致する者。

「参加者」上記条件に合致して、インフォームドコンセントを得て、試験に参加した者。

6. 説明と同意（インフォームドコンセント）

(1) 説明

各施設の試験担当者が、大腸内視鏡検査終了後 3 ヶ月以内に、条件に合致した対象者本人へ面談により下記の内容を詳しく説明する。説明・同意文書は、説明するときに対象者本人に手渡す。

- ・この臨床試験の目的、J-CAPP Study の成績。

- ・この試験で服用する薬は、アスピリン腸溶錠（1錠100mg）であること。
- ・アスピリンの摂取において考えられる副作用、喫煙者で腫瘍の発生が増加する可能性のあること。
- ・この臨床試験への参加は自由で、参加しなくても不利益を受けないこと。
- ・この臨床試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること。
- ・より有効な治療法が判明した場合について。
- ・個人情報大阪府内に在る京都府立医科大学分子標的癌予防医学大阪研究室が管理するが、プライバシーや医療記録は守秘されること。
- ・場合により第三者による監査が行われる可能性があること。

(2) 同意の取得

説明を行い、対象者がこれらの試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加を依頼する。対象者が試験参加に同意した場合は、説明文書に自署による署名を得る。

(3) 同意取得時期

同意の取得は登録の前とする。

(4) 同意書の保管・管理

同意書は説明文書と一体型で2部作成し、一部はカルテに保管し、一部は被験者に交付する。

7. 試験方法

(1) 試験の手順

- 1) 各施設の担当者は、全大腸内視鏡検査を3ヶ月以内に実施された対象者を診察した場合、「登録適格性確認票」のチェックリストを用いて、適格か否かを判断する。
- 2) 適格条件を満たした場合、各施設の責任者は対象者に本試験の存在を説明し、参加同意を得る。
- 3) 「登録時エントリーカード」に必要事項をウェブ上で入力しデータセンターに送信し、登録番号を取得する。
- 4) 遺伝子多型測定のため、血液を採取し乾燥濾紙法にて、検体を乾燥する。検体は、院内で登録番号を用いて匿名化し、十分に乾燥した後、和歌山県立医科大学公衆衛生学教室に封書で郵送する。
- 5) 担当医師はアスピリン試験薬を次回診察時までの分を手渡す。次回の診察までの間隔については、病状等に応じて主治医の判断に委ねるが、最長12ヶ月とする。
 - ・PTPシート1枚に31錠の試験薬が入り、次月の1日より服用を開始する。
 - ・次回の診察までの期間分を手渡す。最長12ヶ月とする。
 - ・研究事務局に個人情報を含む「J-CAPP StudyII 参加者資料」を郵送する。
- 6) 参加者は、1ヶ月毎に服用日誌と服用したPTPシートを研究事務局に郵送することにより、研究事務局は服用状況を把握する。
- 7) 定期的に受診し、次回受診日までの試験薬を手渡す。
- 8) 1年目に大腸内視鏡検査を行い、所見をウェブ上の「1年目内視鏡所見カード」に登録番号で匿名化して入力し、データセンターに送信する。
 - ・1年目の大腸内視鏡検査は試験薬服用開始から9ヶ月後以降1年3ヶ月までに実施する。
- 9) 4年目に大腸内視鏡検査を行い、所見をウェブ上の「4年目内視鏡所見カード」に登録番号で匿名化して入力し、データセンターに送信する。

- ・4年目の大腸内視鏡検査は試験薬服用開始から3年9ヶ月後以降4年3ヶ月までに実施する。
 - ・試験薬の服用を終了する。毎月の研究事務局からの郵送も終了する。
- 10) 7年目に大腸内視鏡検査を行い、所見をウェブ上の「7年目内視鏡所見カード」に登録番号で匿名化して入力し、データセンターに送信する。
- ・7年目の大腸内視鏡検査は試験薬服用開始から6年9ヶ月後以降7年3ヶ月までに実施する。
 - ・4年目から7年目にかけては、原則、アスピリンは服用しないように指導する。もしも、服用した場合には、その状況を把握する。
 - ・試験完了とする。

※注意点

- ・アスピリン試験薬は大腸内視鏡検査5日前から服用を休薬する。
- ・試験期間中の大腸内視鏡検査にて、腫瘍が多発、がんの発生などを認めた場合には、臨床所見に応じて、短期間で大腸内視鏡検査を実施することは可とする。その理由と所見はウェブ上の「臨時内視鏡所見カード」に入力しデータセンターに送信する。
- ・試験期間中に4年目までにも、下血や腹痛などの症状により大腸内視鏡検査を実施することは可とする。その理由と所見はウェブ上の「臨時内視鏡所見カード」に入力してデータセンターに送信する。

※ 個人情報の管理について

試験参加者の個人情報（名前、住所、電話番号、通院施設、試験開始日時、個人連絡用登録番号）は、試験精度維持のため、研究事務局で管理し、1ヶ月毎の服用状況の把握、大腸内視鏡検査の受診勧告、有害事象の早期発見のため、参加者と連絡を取り合う。研究事務局を担当する京都府立医科大学分子標的癌予防医学大阪研究室は、これまでも数多くの臨床研究の事務局の経験があり個人情報の漏洩などの事故を起こしたことはこれまでに一度もない。

個人情報保護のため、参加者の個人情報にアクセスできる担当者を限定し、立ち入りが限定される部屋の鍵のかかるキャビネットに資料は保管され、データはインターネットとつながらないコンピューターのみ保存する。大阪研究室において患者の個人情報に関わる試験担当者と研究代表者は秘密保持の契約を結ぶ。参加者には、研究事務局の住所や個人情報にアクセスできる担当者名を公開する。

参加同意取得後、個人情報を記入、その用紙が研究事務局に封書郵便で送られ、厳重に管理される。研究事務局では、参加者への連絡のみに個人情報は使用され、研究事務局から個人情報は移動しない。

個人情報を含む文書等は、必ず封書による郵便を用い、FAX、E-mailは用いない。

遺伝子多型測定のための採血検体は、各参加呼びかけ施設内で匿名化され、和歌山県立医科大学公衆衛生学教室に郵送される。遺伝子多型については、参加者が希望した項目について報告する。そのときには、医学的な有用性が確立しているアルコール代謝酵素の遺伝子多型については、その知見を添付する。有用性がまだ、確立していない情報については、論文報告されている情報などを紹介する。

※ 個人情報管理に関わる組織構成

- | | |
|--------|--------------------------|
| 試験責任者： | 石川秀樹（京都府立医科大学） |
| 試験事務局： | 澤田奈央子、水島明日加 |
| 試験統計家： | 吉村健一（金沢大学付属病院先端医療開発センター） |

データセンター
株式会社ファースト
〒160-0023 新宿区西新宿 8-14-18 シミズビル 4F
TEL 03-5332-6644 FAX 03-5332-6651

試験統計家、他施設共同研究者、倫理モニタリング委員会は、個人情報を把握しない。

※研究事務局が個人情報を管理する理由

1) 臨床試験精度が向上する

服用状況について、1ヶ月ごとの服用日誌、PTP シート回収により確実な把握が可能となる。

1年目、3年目の内視鏡検査前に受診勧告を行うことにより、確実なエンドポイント把握が可能となる。

毎月のニュースレター送付により、参加者の受容性向上が得られる。

2) 有害事象の把握が確実、迅速になる

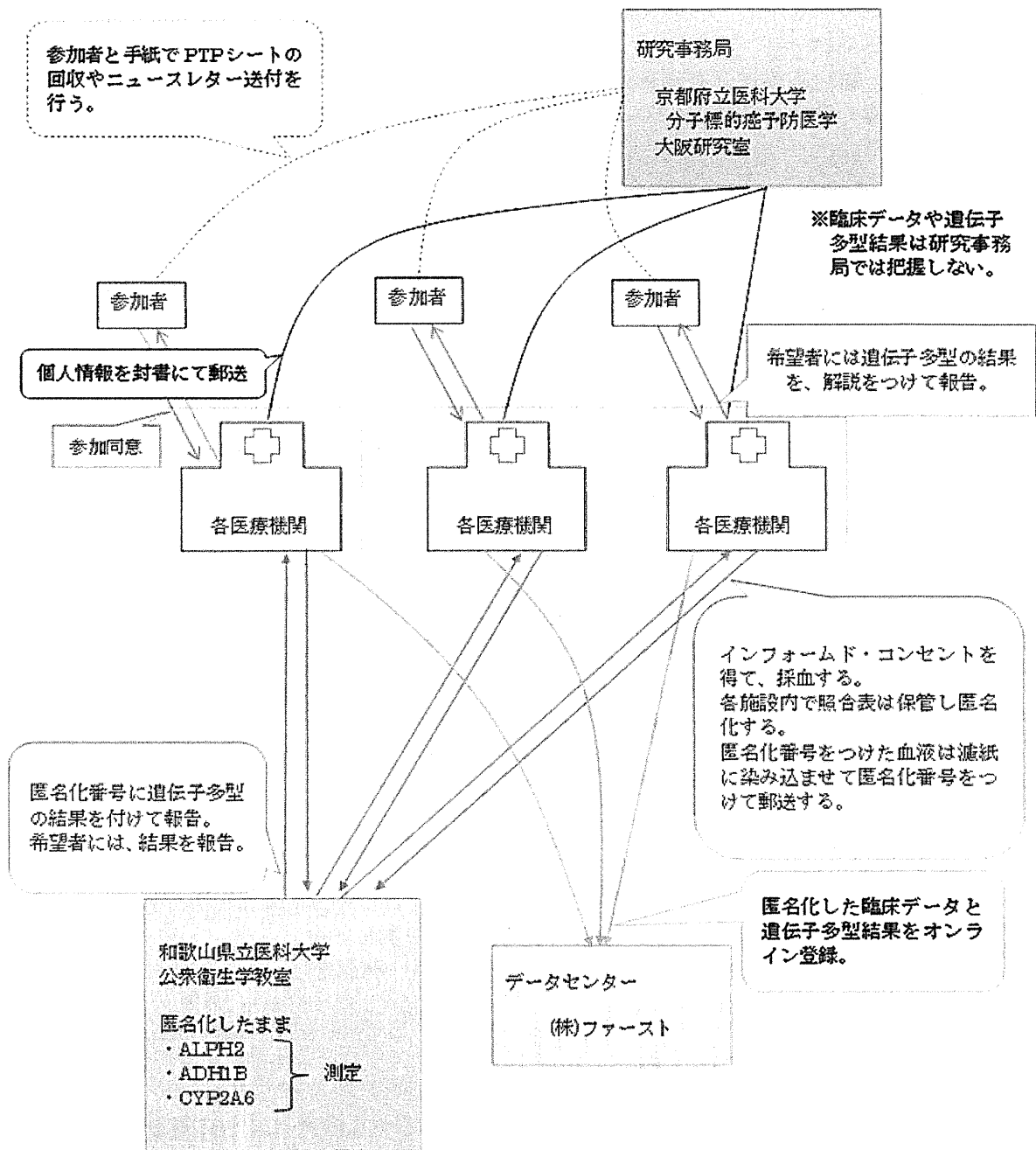
参加者に何かの変化があったとき、24時間いつでも連絡のできる事務局（窓口）が確保できる。平日の9時から5時は研究事務局担当者が常に電話で連絡が取れるようにしている。また、1ヶ月ごとの服用日誌のやりとりで、軽微な変化の把握が確実にできる。

3) 試験担当医師の負担軽減

試験担当医は、参加呼びかけ、外来での試験薬手渡し、次回診察予約、1年目、4年目、7年目の内視鏡検査予約、内視鏡検査実施に専念できる。

(2) 登録場所

登録場所は各施設にて行う。登録情報について、個人情報は研究事務局、匿名化後情報はデータセンターで管理する。



(3) 予防方法と経過観察

参加者はアスピリン試験薬を、1日1回、1錠を食後に服用し、服用日誌に服用状況を記入する。服用時期は、朝食後、昼食後、夕食後のいつでも良いこととする。ただし、前日に飲み忘れた分を翌日、まとめて2錠は服用しない。

1ヶ月ごと4年間、研究事務局より参加者に返信用封筒と翌月の服用日誌、ニュースレターを送付する。服用した前月のPTPシート(服用忘れの錠剤を含む)、前月の服用日誌を返信用封筒に入れて研究事務局に送り返す。このように参加者と研究事務局は定期的な連絡を取り合い、受容性を確認する。服用状況に長期間の服用中断(1ヶ月以上)や、コメントに有害事象記載などがあった場合には、速やかに各施設の責任者と匿名化の上、事務局に報告する。返信が2ヶ月以上ない場合も各施設の責任者と匿名化の上、事務局に報告する。

有害事象については、主治医および研究事務局が参加者と密に連絡をとり注意深くモニターするが、研究事務局が有害事象急送の必要のある事項と判断した場合には、速やかに各施設の責任者に匿名化の上連絡し、各施設の責任者より事務局に有害事象報告を行う。

(4) 試験薬の休薬、中止、中断

有害事象が発生した場合、その都度、各施設の責任者は「有害事象報告書」に必要事項を記入し、研究事務局に FAX する。事務局は試験代表者に報告する。

【試験薬の休薬・中止】アスピリン試験薬に由来する可能性のある有害事象が発現した場合には、各施設の責任者の判断で一時休薬し、症状の改善を確認してから投与を再開する。投与再開により有害事象が再現される場合には投与を中止する。ただし、重篤な有害事象が出現し、試験継続が困難と判定された場合には直ちに投与を中止する。これらの事象が発生したときには、各時点で研究事務局を介して逐一事務局に連絡する。

有害事象の具体例としては、脳出血、吐血、下血、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、貧血（Hb3.0以上の低下）、死亡、アレルギーなどであるが、明らかに基礎疾患が原因と考えられた場合でも、試験期間中にこれらの事象がみられたときには、有害事象として報告する。

重篤な有害事象の基準は JCOG のグレード分類を採用、3 以上を重篤な有害事象とする。

本試験参加中に進行がんが診断された場合、その参加者の試験は中止とする。

本試験参加中に胃穿孔などアスピリン試験薬により手術が必要な場合には直ちに投与を中止とする。

循環器疾患などで抗血栓剤、抗凝固剤の服用が必要になった場合には、アスピリン試験薬投与を中止し、通常保険診療として抗血栓剤を投与する。

参加者が試験の中止を希望した場合は、中断とする。ただし、参加者本人の意思による本試験参加への同意撤回によりアスピリン試験薬の服用を中止した場合でも、参加者の了解が得られれば intent to treat (ITT) 解析を行うために大腸内視鏡検査は実施し、データは収集する。

【中断】試験データの使用や 1, 4, 7 年目の大腸内視鏡検査受検を参加者が了解しなかった場合のみ中断とし、主エンドポイントの ITT 解析には含めない。

試験参加中に脳出血や吐血などが発生した場合には、誠意を尽くして、最大限の医療を行う。

(5) 併用療法、後治療

- 1) 本試験期間中、疾患の治療は通常と同様に行う。
- 2) 頭痛薬、解熱剤（OTC 薬を含む）の服用はなるべく控えるようにするが、もしも、服用した際には、服用日誌に記入することとする。
- 3) 症状等に応じて、制酸剤などの胃薬の投与は行ってよい。
- 4) 有害事象に対する対症療法は行ってよい。
- 5) 合併症に対する治療は行ってよい。
- 6) 腺腫などの発生後の治療は最善の治療を行う。

8. 試験薬

使用する試験薬は以下の通りである。

メーカーは Bayer HealthCare（ドイツ本社）

PTP 包装は、マルホ発條株式会社に依頼、両面アルミ包装

袋詰め担当者：石川秀樹、武藤倫弘、吉村健一

作業責任者: 石川秀樹

袋詰めはマルホ発條の PTP 包装作業室で行い、箱詰めは事務局にて行う。

(1) アスピリン (100mg/day) 腸溶錠 (Lot number : 未定)

別紙、低用量アスピリン腸溶錠 (商品名: バイアスピリン) と同じ成分、錠形である。インタビューフォーム参照のこと。

これらの試験薬は、試験責任医師が、医師個人の責任において、ドイツのバイエル本社より個人輸入を行う。通関の際には薬鑑証明を取得し、各施設の試験責任医師がアスピリン試験薬の管理を行う。

9. 症例の登録方法

試験統計家の金沢大学、吉村健一が症例の登録を管理する。実務の登録はデータセンターにて行う。

10. 検査および評価項目

(1) 大腸内視鏡検査 (服用開始前、服用開始 1, 4, 7 年目)

- ・試験開始時と 1, 4, 7 年目に全大腸内視鏡検査を実施し、大腸病変の有無を確認する。もしも、隆起性病変があった場合には、すべてを摘除する。摘除方法は、EMR、ESD、ポリペクトミー (cold polypectomy を含む)、hot biopsy などを用いる。3mm 以下の病変では、生検 (cold biopsy) を数回行うことによる完全生検も可とする。過形成性ポリープを疑った場合でも 10mm 以上の病変はすべて摘除し、組織検索を行う。摘除した病変は組織診断を実施する。
- ・内視鏡検査は保険診療にて実施する。処置時間を含む抜去時間を測定する。

(2) 血液検査 (服用開始時)

- ・必須項目: PT、末梢血球数 (試験薬投与開始 3 ヶ月以内に測定する)
内視鏡検査前に必ず測定する必要はないが、試験薬投与前には必ず確認する。
- ・内視鏡実施前に測定があれば記入する項目: AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ GTP、尿酸、T-Chol、HDL-Chol、LDL-Chol、中性脂肪
- ・可能な範囲で、1 年目、4 年目の貧血検査を行う。

(3) 食事調査、生活習慣アンケート (開始時)

- ・生活習慣 (飲酒、喫煙状況)、運動習慣と服薬状況 (過去に 1 年以上継続して内服した薬とエントリー時点の内服中の薬) を把握する。
- ・1 年目、4 年目、7 年目にも生活習慣 (飲酒、喫煙習慣、NSAIDs 服用状況) に関するアンケートを実施する。

(4) 有害事象発生状況、他臓器がん把握 (試験期間中)

- ・有害事象発生状況は、各施設の主治医からの報告で把握する。他臓器がんの発生を認めた場合、診断時に CRF にて研究事務局に報告。把握漏れを防ぐために、試験 7 年目の終了時に、他臓器がんの発生について、再度、主治医から聞き取り調査を行う。

(5) 乾燥血液濾紙法による遺伝子多型

・乾燥血液濾紙法により、遺伝子多型を測定する。項目は、CYP2A6（喫煙）、ALDH2、ADH1B（飲酒）、CYP2C19（アスピリン）、CYP2C9（ワーファリン）、CYP1A2、CYP2D6（種々の薬物）など大腸腫瘍発生に関連する遺伝子多型、およびアスピリンの効果に関連する遺伝子多型を測定する。明記していない測定項目については、測定する前に倫理審査委員会の承認を得て、測定が決定すれば、ホームページなどにより、具体的な測定項目に参加者に開示する。試験開始前に確定している項目は ALDH2,ADH1B,CYP2A6 である。検査結果に関しては、希望者に開示する。

単一遺伝子の病的変異による遺伝疾患を決める遺伝子検査ではないため、遺伝カウンセリングの必要性はきわめて低いと考えるが、希望者には遺伝カウンセリングができる施設を紹介するなどの情報提供を行う。

1 1. 予想される有害反応

(1)アスピリン腸溶錠

消化管粘膜傷害（胃痛、胃部不快感、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、小腸潰瘍）や出血傾向に起因する疾患（脳出血、吐血、下血、貧血）などが考えられる。重大な副作用（頻度不明）としてショック、出血、皮膚粘膜眼症候群、再生不良性貧血、喘息発作がある。

アスピリン腸溶錠 100mg の心血管疾患および脳血管疾患予防のための投与におけるドイツでの市販後調査試験において、調査症例 2,739 例中、副作用発現症例数は 73 例（副作用発現件数は 87 件）であり、副作用発現率は 2.67%（73/2739）であった。

副作用の内訳では、消化管障害（胃炎、消化管出血、潰瘍等）が最も多く 2.63%で、出血・凝血障害（血腫 1 人、血栓性静脈炎 1 人、網膜出血 1 人、鼻血 1 人の合計 4 人）0.15%、過敏症（発疹）0.07%、精神神経系障害（めまい）及び血液障害（貧血）はいずれも 0.04% であった。

低用量アスピリンを服用していなくても、脳出血を発症することはあり得るが、本試験で用いる低用量アスピリンと同じ薬を用いた心疾患の臨床試験の集計（低用量アスピリン群 5476 人、対照群 5507 人）では、脳卒中の既往者では、低用量アスピリンを服用しても脳出血の頻度（低用量アスピリン群 0.20%、対照群 0.25%）は増えなかった。

詳細はインタビューフォーム、低用量アスピリン腸溶錠（商品名：バイアスピリン）（添付資料を参照のこと）。

本試験と同様の大腸腫瘍摘除患者にアスピリン腸溶錠を 2 年間投与した J-CAPP Study においては、重篤な有害事象は 1 例も発生しなかった¹⁾。

(2)大腸内視鏡検査

大腸内視鏡検査においては、前処置薬による穿孔や腸閉塞、内視鏡挿入時による穿孔、内視鏡腫瘍摘除時の穿孔や出血などの可能性があるが、アスピリン試験薬は内視鏡検査の 5 日前から休薬するため、これらの有害事象は本試験の影響は受けず、一般診療で発生する頻度と同等と考える。

(3)有害事象の評価

原則として、有害事象および副作用の評価は JCOG 毒性基準を用いて、有害事象の項目を挙げ、grade 判定する。本試験では、1 段階以上 grade が悪化した場合を有害事象と判定する。臨床検査値の異常も同様に判断する。

試験担当医師は、有害事象の発現を認めた場合、参加者に対して適切な処置を行い、症例報告書(CRF)により報告するとともに、因果関係の有無にかかわらず、可能な限り回復するまでその後も追跡観察する。

(4)重篤な有害事象への対応

重篤な有害事象は以下のように定義する。

- ① 死亡または死亡につながるおそれ
- ② 治療のための入院または入院期間の延長
- ③ 障害または障害につながるおそれ
- ④ ①-③に準じて重篤
- ⑤ 後世代または先天性の疾病または異常

試験期間中の全ての重篤な有害事象、試験終了（中止）後に試験薬との関連性が疑われる重篤な有害事象について報告する。本試験の期間中であってもポリープ摘除などの治療のために予定される範囲内の入院については重篤な有害事象とはしない。

各施設の試験担当医師は、重篤な有害事象の発生を認めたときは、速やかに各施設の病院長等施設責任者に報告するとともに、多施設共同試験において試験と重篤な有害事象の因果関係を否定できない場合は、病院長との連名により研究代表者に報告する。

研究代表者は、臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が発生した場合には、速やかに研究代表者の病院長に報告するとともに、安全効果評価委員会の委員長に報告する。安全効果評価委員会の委員長は、必要に応じて安全効果評価委員会を開催し、試験の実施の可否について検討し、必要に応じて厚生労働大臣への報告ならびに公表について協力する。

(5) 有害事象への対応

有害事象がきわめて本研究において重大であると考えられたとき、または有害事象の発生がアスピリン群に **historical control** の JPS 群に比して偏って起こる確率が、有害事象の発生率が両群共に等しいという仮説を 20%以下の危険率で棄却された場合、試験統計家は効果安全評価委員会委員長に直ちに報告する。効果安全評価委員会委員長は効果安全評価委員会を至急開催し、協議を行う。

(6)健康被害に対する補償等

低用量アスピリンおよび大腸内視鏡検査等で生じた健康被害に対する補償については、試験全体として臨床試験保険に加入している。保険で補償されない健康被害が発生した場合には、本研究組織からの補償はなく、治療費の保険医療の自己負担分は患者負担とする。

12. エンドポイント、予定症例数とその算定根拠、症例集積期間

(1) エンドポイント

主エンドポイントは、1年目までを除く4年間の大腸内視鏡検査における新たな **Index Lesion**(IL10mm以上の腺腫、高度異型腺腫、がん)の発生の割合である。ILには **sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P)**は含めない。このILの発生に関与する因子をコホート解析する。因子として、年齢、性、大腸腫瘍既往歴、飲酒、喫煙、ALDH2、ADH1B、CYP2A6遺伝子多型、身長、体重などを用いる。

また、主エンドポイントの比較解析として、追跡調査が完遂している **Japan Polyp Study (JPS)** のデータとILの発生割合を比較する。

副エンドポイントは、試験期間内の有害事象発生率、他臓器がんの発生の有無、1年目の大腸内視鏡検査における新たな大腸腫瘍(腺腫、がん)の発生の有無、1,4年目の大腸内視鏡検査における新たな大腸腫瘍の大きさ・個数・組織(異型度、絨毛状腺腫成分の有無、境界病変の組織診断については検体を集めて中央判定する場合がある)、7年目までの大腸内視鏡検査における新たな大腸腫瘍(腺腫、がん)の発生の有無である。

これらは JPS データおよび、バイアスピリン市販後調査データ、日本消化器内視鏡学会

有害事象報告書、全国がん登録罹患データと比較検討する。

(2) 予定参加者数

7,000人の試験参加を目標とする。

予定参加数を達成しても、参加募集期間内は募集を継続する。

(3) 参加者数算定の根拠

Historical control とする JPS は参加同意者数 3,926 人の無作為割付試験であるが、割付前に除外された患者を除き割付された患者は 2,166 人である。その中で Index Lesions (ILs) は 34 病変 (1.6%) が発生している。これに比して本試験参加者における IL の発生率の減少を比較する。

本試験と同様にアスピリン 100mg/day 投与の二重盲検無作為割付臨床試験 (J-CAPP Study) において、2 年目の大腸内視鏡検査における腺腫発生者はアスピリン群でオッズ比 0.6 に抑制した。そこで、本試験でもアスピリン投与での抑制効果を 0.6 と想定した。

主エンドポイントの解析で用いる historical control のデータを 34/2,166 (1.6%) とし、本試験のアスピリン投与群における IL 発生率を $1.6\% \times 0.6 = 0.96\%$ と設定した場合、片側 2.5%、パワー 90% で計算すると必要症例数は 3,191 例となる。

1.6% vs 0.96% → 1-sided alpha of 2.5%、power of 90% 3191 例

1.6% vs 0.96% → 1-sided alpha of 2.5%、power of 80% 2384 例

3,191 例において、発生率を 0.96% とすると IL は 31 例程度に発生することが想定される。

本研究では、飲酒、喫煙などの生活習慣を把握し、アルコールや喫煙に関連する遺伝子多型 (SNPs) も測定し、コホート解析を行う予定である。コホート解析ではサブグループ解析を行うため、症例数は多ければ多いほど知見のレベルは高まる。そこで、試験に参加予定の大腸内視鏡施設の検査処理能力から算定し、23 ヶ月でのエントリー実現可能数として 7,000 例とした。7,000 例において、発生率を 0.96% とすると IL は 67 例程度に発生することが想定され、測定予定の遺伝子多型 (ALDH2, ADH1B, CYP2A6) の症例数比からオッズごとの検出力を求めた結果、サブグループ解析は実施可能と考えた。

これらより、7,000 例の症例集積を目標と設定した。

<参考データ：JPS における患者背景データ>

1) Index lesion ありの 28 名 (2 回検査群 + 1 回検査群)

男性：20 名、女性：8 名

平均年齢：60.6 歳 (46-69 歳)

2) Index lesion ありの 16 名 (1 回検査群)

男性：12 名、女性：4 名

平均年齢：60.5 歳 (46-69 歳)

3) Randomized group: 2166 名のデータ

男性：1432 名、女性：734 名

平均年齢：58.5 歳 (40-69 歳)

4) 1 回検査群 (per-protocol 解析対象者)：763 名のデータ

男性：492 名、女性：271 名

平均年齢：58.7 歳（40-69 歳）

Index Lesions (ILs)の定義：

Low grade dysplasia (LGD) \geq 10 mm

High grade dysplasia (HGD ; = Intramucosal cancer)

Invasive cancer

<参考データ：小麦フスマ・乳酸菌試験におけるサブグループ症例比>

飲酒者（中等量以上）/非飲酒者（飲まない・少量のみ）=81/105

喫煙者（禁煙者を含む）/非喫煙者=217/87

CYP2A6 活性→高い/低い=68/232

ALDH2 活性→高い/低い=141/80

ADH1B 活性→高い/低い=137/84

(4) 参加者登録期間

2015年5月1日～2017年3月31日（23ヶ月間）

(5) 試験実施期間

2015年5月1日～2024年3月31日

(6) 介入終了後追跡調査期間

最終患者投与終了後3年目の2024年3月31日とする。

13. データの集積及び解析

(1) 有効性評価のための大腸腺腫発生の定義

試験薬服用 1, 4, 7 年目に全大腸内視鏡検査を実施する。できる限り前処置は経口腸管洗浄法を採用する。

隆起性病変を認めた場合、生検検査、hot biopsy（生検鉗子にて病変部位を保持し、高周波電流を通電し焼却する治療法）、ポリペクトミー、内視鏡的粘膜切除術などを用いて、組織採取を行う。ただし、明らかに過形成性ポリープまたは炎症性ポリープと判断された場合には、組織採取は行わない。

右側大腸の 10mm 以上の病変に関しては、過形成性ポリープを疑っても、すべて摘除する。

・過形成性ポリープ、炎症性ポリープの診断

1) 拡大内視鏡による観察でピットパターンが工藤の I 型（腺管口が円形）または II 型（腺管口が星状）

2) ある区域に通常観察で過形成性ポリープまたは炎症性ポリープと考えられる隆起性病変が複数存在する。

・通常観察で過形成性ポリープと考えられても、単発の場合には、組織診断を実施する。

(2) 患者及びデータの取り扱い

主エンドポイント解析では、対象者条件を満たした全ての登録患者を本試験の対象とし、大腸腫瘍（腺腫、がん）発生のみをイベントとする。

追跡期間中に他病死、及び事故などの他因死については、死亡の時点で打ちきりとして扱う。

追跡不能例は、脱落時点で打ち切りとして扱う。

遺伝子多型解析のために収集した乾燥濾紙法の検体は、和歌山医科大学にて、原則、本試験の試験終了時の2024年度末まで保管し、その後、すべて廃棄する。

(3) 統計解析

1. 登録状況の集計

毎月、データセンターにて登録状況の集計を行い、集計結果を事務局にメールで送付、事務局よりデータセンター便り（定期モニタリング）として、試験関係者にメールで送付する。有害事象などが発生した場合や、試験薬に関する新たな情報が得られた場合も、参加者全員に毎月のデータセンター便りにてメールで報告する。

2. 試験薬服用効果の評価

評価は主要評価項目である大腸腫瘍発生に関して、「患者及びデータの取り扱い」に従い主たる解析と補助的な解析を行う。主たる解析は intent-to-treat (ITT) の原理に基づき、全登録患者を対象とした解析を一義的に行う。

試験データの使用や4年目の大腸内視鏡検査受検を参加者が了解しなかった場合のみ中断とし、ITT解析には含まない。

また、アスピリン試験薬の服用が正しく開始された患者のみを対象とした解析も同時に行う。

3. 安全性の解析

安全性は有害事象の発現頻度を算出し、その発現率に関して両側95%信頼区間を求める。なお、発現率がある程度大きな症状・所見に関しては、その事象が起きることをイベントと考えた Kaplan-Meier 法により累積発現率を計算し、必要に応じて log-rank 検定を行う。また、重篤な有害事象については、試験薬との因果関係別及び発現時期別の集計も行う。

(4) 中間解析

中間解析は実施しない。

14. モニタリング、監査、倫理審査委員会、利益相反など

モニタリング委員会を設置し、別に用意する実施要項に従い、定期的なモニタリングを実施する。概略すると、月1回のデータセンター便りとしての進捗状況報告を共同研究者および安全効果評価委員会に報告、年2回程度の会議による進捗状況報告、試験終了や中止の際にも同様の報告を行う。

試験の進捗状況において、必要と考えた場合には、第三者組織によるオンサイトモニタリングや試験終了後に監査を実施することがある。

本試験は「疫学・臨床試験の倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠して行われる。さらに2015年4月に制定される「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」にも準拠する。

本試験は研究代表者の施設での倫理審査委員会の承認を得て、プロトコルが確定した時点で、エントリー開始前に、UMIN に臨床試験登録を行う。研究代表者の施設の倫理審査委員会の承認後、参加施設の倫理審査委員会に申請し、承認を得る。倫理審査委員会の承認を得た施設からエントリーを開始する。

試験終了後は、CRF の試験データをすべてエクセルに入力後、UMIN データデポジットリに固定後、データクリーニングを実施する。

本試験の計画・実施・報告において、試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益相反」は存在しない。

15. 研究成果の発表

本試験計画に基づいて実施された研究成績は後述の共同研究者全員のものとし、本研究に参加した研究者の合意のもとに公表する。

16. 研究組織

<J-CAPP StudyII メンバー：施設責任者とエントリー施設 敬称略：順不同>

参加予定施設（21施設：順不同）

京都府立医科大学分子標的癌予防医学・石川消化器内科 石川秀樹（研究代表者）

広島大学 田中信治（班員、大腸内視鏡医部会長）、岡志郎

国立がん研究センター中央病院 松田尚久（班員）、斎藤豊、中島健

石川県立中央病院 土山寿志（施設研究代表）

佐野病院 佐野寧（施設研究代表）

東邦大学医療センター大橋病院 斉田芳久（施設研究代表）

国立がん研究センター東病院 池松弘朗（施設研究代表）

愛知県がんセンター中央病院 田近正洋（施設研究代表）

NTT 東日本札幌病院 吉井新二（施設研究代表）

北摂総合病院 佐野村誠（施設研究代表）

宝塚市立病院 阿部孝（施設研究代表）

大阪府立成人病センター 竹内洋司（施設研究代表）

広島市立安佐市民病院 永田信二（施設研究代表）

斗南病院 近藤仁（施設研究代表）

京都桂病院 日下利広（施設研究代表）

近畿大学 樫田博史（施設研究代表）

秋田赤十字病院 山野泰穂（施設研究代表）、松下弘雄

金沢医科大学 伊藤透（施設研究代表）

四国がんセンター 堀伸一郎（施設研究代表）

東京慈恵会医科大学 斎藤彰一（施設研究代表）

静岡県立静岡がんセンター 堀田欣一（施設研究代表）

各施設参加目標人数：各施設 500人以上

<試験責任者・プロトコール作成>

石川秀樹 京都府立医科大学分子標的癌予防医学

<運営委員>

武藤倫弘 国立がん研究センター研究所 がん予防研究分野

竹下達也 和歌山県立医科大学 公衆衛生学

松田尚久 国立がん研究センター中央病院 内視鏡科

田中信治 広島大学 内視鏡診療科

酒井敏行 京都府立医科大学分子標的癌予防医学

若林敬二 静岡県立大学 食品栄養環境科学研究所

<試験統計家>

吉村健一 金沢大学附属病院先端医療開発センター

<大腸内視鏡部会（部会長：田中信治）未確定>

・コアメンバー

田中信治、岡志郎 広島大学 内視鏡診療科

松田尚久、斎藤豊、中島健 国立がん研究センター中央病院 内視鏡科

石川秀樹 京都府立医科大学分子標的癌予防医学

・大腸内視鏡医ワーキンググループ

本試験に対象となる患者がいた場合に情報提供して頂く大腸内視鏡専門医のいる施設。

約 60 施設

<データセンター>

株式会社 ファースト 福田孝、高橋雄一

<安全効果評価委員会>

松浦成昭 大阪府立成人病センター・・・委員長

田島和雄 三重大学大学院医学系研究科公衆衛生・産業医学分野

鱒淵英機 大阪市立大学 医学研究科 基礎医科学専攻

土井悟 ハーモニーライン代表：家族性大腸腺腫症患者会

辻直子 近畿大学堺病院消化器内科

<モニタリング委員会>

酒井敏行 京都府立医科大学分子標的癌予防医学・・・委員長

曾和義広 京都府立医科大学分子標的癌予防医学

事務局

〒541-0042 大阪市中央区今橋 3-2-17-2F 京都府立医科大学分子標的癌予防医学

大阪研究室 内 J-CAPP StudyII 事務局

電話：06-6202-5444

澤田奈央子、水島明日加

17. 研究費

厚生労働省委託費を用いる。

参加者への研究協力金などは用意していない。

18. 参考文献

- 1) Ishikawa H, et al.: The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on the development of colorectal tumours in Asian patients: a randomised trial. Gut 2014 Published online
- 2) Baron, J.A. et al.: New Engl. J. Med., 348 : 891 -899, 2003.
- 3) Sandler, R.S. et al.: New Engl. J. Med., 348: 883- 890, 2003.
- 4) Logan, R.F.A. et al.: Gastroenterology, 134: 29- 38, 2008.
- 5) Benamouzig, R. et al.: Gastroenterology, 125: 328- 336, 2003.
- 6) Cole, B.F et al.: J. Natl. Cancer Inst., 101: 256- 266, 2009.
- 7) Gann, P.H. et al.: J. Natl. Cancer Inst., 85: 1220-1224, 1993.
- 8) Cook, N.R. et al.: JAMA, 294: 47-55, 2005.
- 9) Rothwell, P.M. et al.: Lancet, 376: 1741-1750, 2010.
- 10) Rothwell, P.M. et al.: Lancet, 377: 31-41, 2011.

JCOG 毒性規準

分類	毒性	grade0	grade1	grade2	grade3	grade4
血液	血色素(g/dl)	≥11.0	10.9-10.0	9.9-8.0	<8.0	—
	白血球数(×10 ³ /μ)	≥4.0	3.9-3.0	2.9-2.0	1.9-1.0	<1.0
	好中球数(×10 ³ /μ)	≥2.0	1.99-1.5	1.49-1.0	0.99-0.5	<0.5
	血小板数(×10 ³ /μ)	≥100	99-75	74-50	49-25	<25
消化器	悪心・嘔吐	なし	悪心のみ	24時間中1-5回の嘔吐	24時間中6回以上の嘔吐	—
	下痢	なし	治療前に比し1日2-3回の排便回数の増加	1日4-6回の排便回数の増加または夜間便、軽度の腹痛	1日7-9回の排便回数の増加、中等度以上の腹痛	1日10回以上の排便回数の増加、または血性下痢
	口腔	なし	軽度の疼痛・紅斑鎮痛剤の投与を必要としない	有痛性紅斑・軽度の潰瘍浮腫、食餌摂取可能、鎮痛剤(非麻薬性)の投与を要する	中等度～重度の潰瘍・浮腫、食餌摂取不能、麻薬の投与を必要とする	重篤な潰瘍・浮腫、気管内挿管を必要とする口内炎
	咽頭炎/食道炎	なし	軽度の疼痛・紅斑軽度の嚥下困難鎮痛剤の投与を必要としない	有痛性紅斑・軽度の潰瘍・浮腫、中等度の嚥下困難、食餌摂取可能、鎮痛剤(非麻薬性)の投与を必要とする	中程度～重度の潰瘍・浮腫、食餌摂取不能、麻薬の投与を必要とする	重篤な潰瘍・浮腫または完全閉塞、穿孔
	消化器その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
肝臓	血清ビリルビン	正常範囲	—	≤2.0×Nu	2.1-10×Nu	>10×Nu
	GOT/GPT	正常範囲	≤2.5×Nu	2.6-5.0×Nu	5.1-30×Nu	>30×Nu
	Alkaline Phosph.	正常範囲	≤2.5×Nu	2.6-5.0×Nu	5.1-10×Nu	>10×Nu
	肝臓その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
腎/泌尿器	血清クレアチニン	正常範囲	<1.5×Nu	1.5-3.0×Nu	3.1-6.0×Nu	>6.0×Nu
	蛋白尿	なし	1+、<3g/l	2-3+、3-10g/l	4+、>10g/l	ネフローゼ症候群
	血尿	なし	顕微鏡的血尿	肉眼的血尿、凝血塊なし	肉眼的血尿、凝血塊あり	大量の肉眼的血尿輸血を必要とする
	出血性膀胱炎	なし	顕微鏡的血尿	肉眼的血尿、凝血塊なし治療を要しない	膀胱灌流を要する	膀胱摘出を要する出血性膀胱炎
	腎不全	—	—	—	—	透析を要する
	腎/泌尿器その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
心臓	不整脈	なし	無症状、一過性治療不要	周期性もしくは持続性治療不要	要治療	緊急に治療を要する低血圧、心室性頻脈、心室細動
	心機能	正常	無症状、治療前より10-20%のEFの減少	無症状、治療前より20%以上のEFの減少	軽度の心不全治療に反応	重篤、治療に不応性の心不全
	心虚血	なし	非特異的T波平坦化	無症状、虚血性ST/T変化	狭心性(心筋梗塞の所見なし)	急性心筋梗塞
	心外膜炎	なし	無症状、心嚢水貯溜治療不要	心外膜炎(摩擦音、胸痛、心電図変化)	有症状の心嚢水貯溜ドレナージを要する	心タンポナーデ緊急ドレナージを要する
	心臓その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
循環	高血圧	なしまたは不変	無症状一過性の20mmHg以上の拡張期血圧の上昇、または治療前正常血圧で150/100mmHg以上への一過性の上昇、治療不要	間欠性、持続性の20mmHg以上の拡張期血圧の上昇、または治療前正常血圧で150/100mmHg以上への間欠性、持続性の上昇治療不要	要治療	高血圧性クライシス
	低血圧	なしまたは不変	治療を要しない変化(起立性低血圧など)	輸液などの治療を要するが、入院不要	昇圧剤の投与と入院治療が必要、起因薬剤中止後48時間以内に改善	昇圧剤の投与と入院治療が必要、起因薬剤中止後48時間以上持続
	静脈炎/血栓症/塞栓症	なし	—	表在性静脈炎	深部静脈血栓症	重篤な血栓塞栓症、脳、肝、肺の血栓塞栓症
	循環その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
呼吸器	呼吸困難(除感染、心不全)	なし	無症状、肺機能検査での異常	運動時の呼吸困難	安静時での軽度の呼吸困難	安静時での重篤な呼吸困難、40%以上の酸素吸入または補助呼吸を要する
	PaO ₂ (mmHg)	無変化、≥85	84.9-70	69.9-60	59.9-50	<50
	呼吸器その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤

JCOG 毒性規準

分類	毒性	grade0	grade1	grade2	grade3	grade4
全身	出血	なし	軽度、点状出血など	中等度の出血	大出血	出血に血圧下降を伴う
	感染	なし	小感染	中等度の感染	重症の感染	重篤な感染
	脱毛	なし	軽度または中等度の脱毛	重度または全脱毛	—	—
	アレルギー	なし	一過性の発疹、 38°C未満の薬剤性発熱	蕁麻疹、38°C以上の 薬剤性発熱、軽度の 気管支攣縮	経静脈的治療を 要する気管支攣縮	アナフィラキシー
	発熱(非感染)	なし	<38°C	38~40°C	>40°C	血圧低下を伴う発熱
	体重増加 または減少	<5.0%	5.0-9.9%	10.0-19.9%	≥20%	—
神経系	知覚	正常あるいは 無変化	軽度知覚異常 深部腱反射低下	軽度または中等度の知覚 消失、中等度知覚異常	機能を損なう重度の知覚 消失もしくは知覚異常	—
	運動	正常あるいは 無変化	自覚的筋力低下	明らかな機能障害を 伴わない軽度の 客観的筋力低下	機能障害を伴う 筋力低下	麻痺
	大脳皮質	正常	軽度の傾眠、 焦燥感	中等度の傾眠、 焦燥感	重度の傾眠、焦燥感、 錯乱、見当識障害、幻覚	昏睡、痙攣、 中毒性精神障害
	小脳	正常	軽度の協調運動障害	企図性振戦、運動距離 障害、構語障害、眼振	歩行性運動失調	—
	気分	無変化	軽度の不安、抑鬱	中等度の不安、抑鬱	重度の不安、抑鬱	自殺願望
	頭痛	なし	軽度	中等度または 重度だが一過性	持続的かつ重度	—
	便秘	正常	軽度	中等度	重度	96 時間以上のイレウス
	聴覚	正常あるいは 無変化	無症状聴覚検査 での異常のみ	耳鳴	補聴器で補正可能な 聴覚障害	補正不能の難聴
	視覚	正常あるいは 無変化	—	—	視力低下(有症状)	失明
	神経系その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
皮膚	局所	なし	軽度の疼痛、 発赤、浮腫	炎症もしくは静脈炎 を伴う疼痛と浮腫	潰瘍	外科治療を要する
	発疹	なし	軽度の発疹、紅斑、 色素沈着	掻痒感などの症状を伴う 散在性の発疹、紅斑	症状を伴う全身性の 発疹もしくは水疱形成	剥離性皮膚炎、 潰瘍性皮膚炎
	皮膚その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
代謝	高血糖(mg/dl)	<116	116-160	161-250	251-500	>500または ケトアシドーシス
	低血糖(mg/dl)	>64	64-55	54-40	39-30	<30
	アミラーゼ	正常範囲	≤1.5×Nu	1.51-2.0×Nu	2.01-5.0×Nu	>5.0×Nu
	高カルシウム血症 (mEq/l)	<5.3	5.3-5.79	5.8-6.29	6.3-6.79	≥6.8
	低カルシウム血症 (mEq/l)	>4.2	4.2-3.9	3.89-3.5	3.49-3.0	≤2.99
	低マグネシウム血症 (mg/dl)	>1.4	1.4-1.2	1.19-0.9	0.89-0.6	≤0.59
	低ナトリウム血症 (mEq/l)	>135	135-130.1	130-125.1	125-120.1	≤120
	低カリウム血症 (mEq/l)	>3.5	3.5-3.01	3.0-2.51	2.5-2.01	≤2.0
	代謝その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤
血液凝固	フィブリノーゲン	正常範囲	0.99-0.75×NI	0.74-0.50×NI	0.49-0.25×NI	<0.25×NI
	PT	正常範囲	1.01-1.25×Nu	1.26-1.50×Nu	1.51-2.00×Nu	>2.00×Nu
	PTT/APTT	正常範囲	1.01-1.66×Nu	1.67-2.33×Nu	2.34-3.00×Nu	>3.00×Nu
	血液凝固その他	なし	軽度	中等度	重度	重篤

Toxicity Grading の際の留意点

- Grade は6段階で基本的には grade 0=non、grade 1=mild、grade 2=moderate、grade 3=severe、grade 4=life-threatening、grade 5=fatal であり、治療関連死亡が認められた場合は、grade 5 とする。
- Grade は評価期間内に認められた最も高い grade を記載する。
- 明らかに治療以外の原因で起こったと考えられる場合は除外する。
- 治療前から grade 1 以上に相当する症状あるいは臓器障害を認める場合は、より高い grade に悪化した場合のみ、その相当する grade を記載する。
- 腎/泌尿器毒性で、明らかに感染に起因すると考えられるものは感染の項で、血小板減少などの出血傾向に起因すると考えられるものは出血の項で、それぞれ grading することとし、泌尿器の項では除外する。
- 呼吸器毒性で、明らかに感染に起因すると考えられるものは感染の項で、心不全に起因すると考えられるものは心臓の項で、それぞれ grading することとし、呼吸器の項では除外する。

