

れているため、本試験ではその投与法に従う。

総投与量やコース数の規定に関しては EP 療法と同様の理由で、本試験では設けず、安全性に関しては、プロトコル治療中止規準を厳格に設けることで担保することとした。

3) その他の試験治療候補

分子標的薬剤も含め、EP 療法や IP 療法を上回ると期待されている薬剤や治療法は現在のところなく、世界的にも現在計画または進行中の NEC に対する一次治療に関する大規模臨床試験はない。

二次治療に関しては、プラチナ製剤不耐あるいは不応の膵臓原発 NEC を対象としたエベロリムス療法の第 II 相試験が、がん研究開発費により、国立がん研究センター東病院を中心とする国内 31 施設による多施設共同研究として進行中である (UMIN000012752)。

2.3.3. 標準治療と試験治療のリスク/ベネフィットバランスのまとめ

山口・町田らの多施設共同研究では、IP 療法は EP 療法と比較して良好な予後であった (MST 13.0 か月 vs. 7.3 か月)、 $p < 0.0001$ 。しかし、表 2.3.3 に示すように、消化管原発では IP 療法 (142/154) が、肝胆膵原発では EP 療法 (34/52) が多く選択されているため、この差がレジメンの有効性による差であるのか、原発臓器の違いによるものなのかは判別がつかない。多変量解析では、原発臓器が有意な予後因子として残り、レジメンについては IP 療法が EP 療法と比較して、HR=0.8 (95%CI 0.48-1.33) と若干良い傾向が見られたが、 $p=0.389$ と有意差は見られなかった (「2.1.5. 予後因子/予測因子」参照)。EP 療法例が 46 人と少ないこと、観察研究であること、その他未知のバイアスなどを考慮すると、データの解釈には限界があり、これらの結果から IP 療法と EP 療法のいずれがより有効であるとは結論できない。

毒性に関しては、IP 療法は EP 療法に比べ、好中球減少などの骨髄抑制は軽度であるが、下痢や吐き気の頻度が高い。両治療法の毒性のプロファイルは異なるものの、どちらかが明らかに毒性が強いとはいえない。胆膵原発 NEC においては胆道閉塞のリスクが高く、胆汁排泄型のイリノテカン胆汁排泄障害がある状態で使用すると毒性が増す危険性があるため注意が必要であるが、治療前の適切なドレーナージ処置と治療中の適切なモニタリングでリスク回避は可能と考えられる。以上より、リスク・ベネフィットの両面から、IP 療法、EP 療法に優劣をつけることは困難で、両レジメンとも現時点でのみなし標準治療と考えられる。

表 2.3.3. 山口・町田らの多施設共同研究の結果のまとめ

		IP 療法	EP 療法	P 値*
Total	N(人)	160 人	46 人	
	奏効割合 (%)	50%	27%	<0.001
	無増悪生存期間中央値(月)	5.2 か月	4.0 か月	0.033
	全生存期間中央値(月)	13.0 か月	7.3 か月	<0.0001
消化管原発 NEC	N(人)	142 人	12 人	
	奏効割合 (%)	51%	75%	0.14
	無増悪生存期間中央値(月)	5.4 か月	4.9 か月	0.585
	全生存期間中央値(月)	13.4 か月	14.0 か月	0.976
肝胆膵原発 NEC	N(人)	18 人	34 人	
	奏効割合 (%)	39%	12%	0.034
	無増悪生存期間中央値(月)	4.4 か月	3.7 か月	0.056
	全生存期間中央値(月)	10.1 か月	6.9 か月	0.05

*奏効割合は chi-squared test、PFS および OS は log-rank test

2.3.4. 後治療

山口・町田らの多施設共同研究では、IP 療法または EP 療法を受けた NEC 患者のうち 56% (116 人/206 人) に二次治療として化学療法が行われていた。IP 療法後の二次化学療法として最も多いのがアムルピシン (22 人/88 人) で、EP 療法後の二次化学療法として最も多いのがイリノテカン (13 人/28 人) であり、本試験で行われる二次治療も同様の傾向が予想される。二次化学療法全体での成績は奏効割合 11%、無増悪生存期間 2.1 か月と不良であり、二次化学療法の意義は示されておらず、標準治療は定まっていない。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

NEC では、治療レジメンの有用性を比較する指標として、無増悪生存期間などの全生存期間の代替エンドポイントは確立しておらず、治療効果を検証する際は全生存期間の比較が適切である。そのため primary endpoint は全生存期間とした。Secondary endpoint は、有効性と安全性を評価する目的で奏効割合(測定可能病変を有する患者のみ)、無増悪生存期間、有害事象発生割合、シスプラチンの dose intensity とする。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験は、有効性、安全性とも優劣をつけがたい 2 つのみなし標準治療を比較する研究であり、両側検定を用いた試験デザインを採用する。本試験の主たる臨床的仮説は「IP 療法群と EP 療法群のいずれかの治療群が、もう一方の治療群を全生存期間において上回る」であり、この仮説が検証された場合、統計学的有意に上回っている方の治療をより優れた治療法と判断し、今後の標準治療と位置づける。もし、この仮説が検証されなかった場合には、両群の全生存期間には臨床的に意味のある差があるとは言えず、毒性で大差がない場合 2 つの治療法のいずれもが標準治療のオプションであると結論する。ただし、当初の想定とは異なり、いずれかの治療法の毒性が明らかに強い場合には、主たる解析を行う前に試験デザインの再検討を行う。

また、「2.1.1. 疫学」で述べたとおり、本試験の対象である消化器原発 NEC は年間発症が 10 万人あたり 3 人程度という希少疾患であり、検定の有意水準は両側 5%ではなく両側 10%とする。山口・町田らの多施設共同研究では、消化管・肝胆膵 NEC の MST は 11.5 か月であった。本試験において、2 つの治療のうち、一方がもう一方の治療より優れている治療と判断するために、MST で 4 か月の差を見込む。より劣っている治療群の MST は 8.0 か月とし、より優れている治療群における MST を 12.0 か月と見込み、以上のパラメータを用いて後述(「12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」参照)する考察に基づいて登録数を計算し、登録期間 6 年、追跡期間 1 年、研究期間 7 年とすると、2 群間の差を検出するために両側 $\alpha = 0.1$ 、検出力 70%とした場合、各群 64 人を必要とする。若干の追跡不能例を考慮し本試験での予定登録数を各群 70 人、両群計 140 人とした。

登録が試験開始前の予想よりも良好であった場合(登録開始から 2.5 年以内に 70 人に達した場合)には、より高い精度の結果を得ることを目的として、試験の途中で検出力を 70%から 80%への変更し登録数の再設定を検討する。

2.4.3. 患者登録見込み

山口・町田らの多施設共同研究では 23 施設から、2000 年から 2011 年の 11 年間に 258 人の消化管・肝胆膵原発 NEC が報告されたが、2000 年から 2006 年までの期間は、古すぎて情報が得られていない施設も多い。各施設の十分な情報が得られている 2006 年から 2011 年の直近 5 年間に限ると 162 人であった。

本試験は JCOG 肝胆膵グループ、JCOG 胃がんグループ、JCOG 食道がんグループの 3 グループの共同試験であり、重複を除いた合計施設数は 82 施設となる。山口・町田らの多施設共同研究と比べると、患者登録数の増加が期待でき、単純計算で年間 115 人の登録が見込める。一方で、一部のハイボリュームセンターに患者が偏る可能性を考慮すると、施設数増加の効果が計算通りに見込めるかは不明である。さらにランダム化試験である点、などを勘案し、年間登録患者数を 30~50 人程度と推測する。不適格例などを見積り、患者登録期間は 6 年間とした。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整は JCOG における標準となっている。

2) 原発臓器(消化管 vs. 肝胆膵)

山口・町田らの多施設共同研究では、183 人を対象として Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析が行われ、原発臓器(消化管 vs. 肝胆膵)が有意な予後因子として示された。

2.4.5. 病理中央診断について

本試験では、第三者が診断しても NEC と判断可能な患者が解析対象患者のうち、どの程度占めるかを把握することを目的とし、事後的に病理中央診断を行う。病理中央診断の運用は 15.1 に、また運用の詳細は病

理中央診断手順書に述べる。なお、病理中央診断結果に基づくエンドポイントの解析も参考として実施する。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれの群の治療法も日常診療として行われている治療法である。次項で述べるように、一部保険適用となっていない薬剤の使用が必要となるが、日常診療の現場でも通常の一般診療と同様に保険請求されており、実際に保険の査定は受けていないのが実情である。

また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費は、原則としてすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

A群B群ともに行われる化学療法は通常の日常診療として行われるものであり、日常診療に比して特別な危険や不利益が生じるわけではない。「2.3.3.標準治療と試験治療のリスク/ベネフィットバランスのまとめ」に記載された事項が、各群に割り当てられた場合の予想される危険と不利益である。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.3.治療変更規準」、「6.4.併用療法・支持療法」などが3グループで慎重に検討されている。また、JCOG臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合にはJCOGの「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

エトポシド、イリノテカン、シスプラチンに関する注意事項

2013年12月現在、エトポシドは本試験の対象となる消化管および肝胆膵原発の癌に対して保険適用となっていない。イリノテカンは胃、結腸・直腸以外の臓器原発の癌に対して保険適用とはなっていない。また、シスプラチンも食道癌、胃癌のみに適用があり、胆道癌においてもゲムシタピンとの併用で(25 mg/m²)認められているのみで、本試験の用法・用量は認められていない。

本試験に際して、各施設では、通常の一般診療と同様に保険請求を行うため、事後的に保険査定を受ける可能性がある。しかし、施設に損失が発生した場合にはJCOG研究組織として補填する仕組みを持たないため、その場合は当該施設(医療機関)の損失となる。実際に施設の損失が発生した場合には、試験の継続参加の可否を施設研究責任者と研究代表者/研究事務局間で慎重に協議する。施設研究責任者はこの点も含めて施設IRBおよび医療機関の長の承認を得ること。

2.6. 本試験の意義

EP療法もIP療法もみなし標準治療であるが、どちらの治療法がより有効であるかはわかっておらず、日常診療の現場では、施設・担当医ごとの判断や好みで治療が行われているのが現状である。

本試験で消化管・肝胆膵原発NECにおける2つのみなし標準治療であるEP療法とIP療法のどちらかがより優れていることが示された場合には、劣っていると判明した治療が今後行われなくなることで患者の予後改善に寄与することが期待できる。両者に臨床的に意味のある差はないことが示された場合、それが両治療法の効果が同等であることを保証するわけでは無いものの、従来直接比較のデータがないままに行われていた施設・担当医ごとの判断による選択に大きな問題はないとの傍証が示されることになる。また、本試験で信頼性の高い標準治療を確立することは、今後より有望な治療レジメンが現れた際に治療開発の礎になると期待される。

また、稀な疾患ゆえに各臨床医の経験も十分でないため、中央病理診断による診断の確認・結果のフィードバック、統一の治療レジメンによる治療成績の共有、といった多施設共同試験に付随する作業そのものが、国内におけるNECの診療の質の向上にもつながることが期待される。

2.7. 附随研究(試料解析研究を含む)

プロトコール作成時点では計画されていない。

2.8. JCOG バイオバンクプロジェクト

本試験は、JCOG バイオバンクプロジェクトに参加する。

JCOG バイオバンクプロジェクトは、事前に計画された試料解析研究の有無によらず、JCOG で実施される臨床試験に登録された患者の試料を収集して一括保管し、将来実施される試料解析研究に試料、および本体研究を通じて得られた診療情報を適切に提供することを目的として実施される。

対象は、本試験への参加に同意した患者のうち、JCOG バイオバンクへの試料の提供と将来の試料解析研究での利用について同意(以下、バンキングへの同意)が得られた患者である。

収集する試料は全血と日常診療における保存病理組織である。血液から分離・抽出された血漿・DNA が JCOG バイオバンクで保管され、将来実施される試料解析研究へ提供されることとなる。また、手術や生検・臨床検査等の日常診療における保存病理組織も収集予定であるが、当該患者の診療に支障なく提供可能な保存組織の有無の判断や、病理組織の種類、標本作製方法および組織量等、また収集の時期・方法等の具体的運用方法は現時点では未定である。従って、診療後の保存病理組織利用に関する同意はバンキングへの同意時に得ておくこととするが、実際の収集は、後述の JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書の改訂を行い、詳細を定めたうえで開始する。

試料の収集、保管、および将来実施される試料解析研究への試料提供方法の詳細な手順は、全 JCOG 試験共通の「JCOG バイオバンクプロジェクト実施計画書」に定められている。JCOG バイオバンクプロジェクトに参加するには、参加施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

なお、将来 JCOG バイオバンクに保管された試料を用いて試料解析研究を行う際は、「試料解析研究実施計画書」を新たに作成のうえ、JCOG プロトコール審査委員会および試料解析研究に関わる施設の倫理審査委員会の審査承認を得る必要がある。

3. 本試験で用いる規準・定義

組織分類は WHO2010 年分類および ENETS (European Neuroendocrine Tumor Society) 分類^{14, 15}、病期分類は「UICC-TNM 第 7 版」に従う。

3.1. 組織分類 (WHO2010 年分類)

網掛けが本試験の対象

神経内分泌新生物: Neuroendocrine neoplasms

- 1) Neuroendocrine tumor: NET Grade 1 (NETG1): 神経内分泌腫瘍 G1
- 2) Neuroendocrine tumor: NET Grade 2 (NETG2): 神経内分泌腫瘍 G2
- 3) Neuroendocrine carcinoma: NEC (large cell or small cell type): 神経内分泌癌 (大細胞癌あるいは小細胞癌)
- 4) Mixed adenoendocrine carcinoma (MANEC): 複合型腺神経内分泌癌
- 5) Hyperplastic and preneoplastic lesions: 過形成、前腫瘍病変

3.2. Grade 分類 (ENETS [European Neuroendocrine Tumor Society] / WHO2010 年分類)

- Grade 1 (G1) 核分裂像数 < 2 per 10 high power fields (HPF) and/or Ki67 指数 ≤ 2%*
- Grade 2 (G2) 核分裂像数 2-20 per 10 HPF and/or Ki67 指数 3-20%
- Grade 3 (G3) 核分裂像数 > 20 per 10 HPF and/or Ki67 指数 > 20%

* WHO2010 年分類の記載は ≤ 2 となっているが、2-3%は G1 に分類する⁴⁷。

3.3. 病理組織診断

- NEC の病理診断には、免疫染色 (クロモグラニン A、シナプトフィジン) を必須とする。
 - 増殖活性について、①、②のいずれかまたは両方を調べる。核分裂数と Ki67 指数は高い Grade の評価を採用する。
 - ① 核分裂数 (50HPF を評価)
 - ② Ki67 指数 (500-2000 腫瘍細胞*)

* (本試験に限り、採取検体により腫瘍細胞数が 500 に満たない場合は測定腫瘍細胞数を併記する。腫瘍細胞数は最低限 100 を必要とする。)
 - 生検検体を用いた病理診断では、十分な検体が採取できない場合に、EUS-FNA、ブラッシングや針生検で得られた材料から作成したセルブロックを用いてもよい。ただし、腹水、胸水から作成したセルブロックの使用は許容しない。
 - 切除検体を用いた組織診断において、NEC 成分の含有割合の評価 (複合型腺神経内分泌癌 (MANEC) との鑑別診断) は、代表断面のスライドを用いる。全割を行っている場合は、腫瘍全体で評価する。
- NEC 病理診断手引き (JCOG ホームページに掲載) を参照すること。

3.4. 病期分類規準 (UICC-TNM 第 7 版)

病期分類の特記事項

胃、小腸、大腸の原発の NET G1 および NET G2 には独立した TNM 分類があるが、本試験の対象は NEC であるため、それぞれの原発臓器での主要な組織型 (食道は扁平上皮癌、それ以外の原発臓器では腺癌) の分類法に従って分類する。肝臓は、本試験では臨床像に近い肝内胆管癌の分類を使用する。

3.4.1. 食道

T-原発腫瘍

- TX: 原発腫瘍の評価が不可能
- T0: 原発腫瘍を認めない
- Tis: 上皮内癌/高度異形成
- T1: 粘膜固有層、粘膜筋板、または粘膜下層に浸潤する腫瘍
 - T1a: 粘膜固有層または粘膜筋板に浸潤する腫瘍
 - T1b: 粘膜下層に浸潤する腫瘍
- T2: 固有筋層に浸潤する腫瘍
- T3: 外膜に浸潤する腫瘍
- T4: 周囲組織に浸潤する腫瘍

T4a: 胸膜、心膜、横隔膜に浸潤する腫瘍

T4b: 大動脈、椎体、気管など他の周囲組織に浸潤する腫瘍

N-所属リンパ節

NX: 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0: 所属リンパ節転移なし

N1: 1-2 個の所属リンパ節に転移あり

N2: 3-6 個の所属リンパ節に転移あり

N3: 7 個以上の所属リンパ節に転移あり

M-遠隔転移

M0: 遠隔転移なし

M1: 遠隔転移あり

病期	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2	N1	M0
IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
IIIB	T3	N2	M0
IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	N に関係なく	M0
	T に関係なく	N3	M0
IV	T に関係なく	N に関係なく	M1

3.4.2. 胃

T-原発腫瘍

TX: 原発腫瘍の評価が不可能

T0: 原発腫瘍を認めない

Tis: 上皮内癌: 粘膜固有層に浸潤していない上皮内癌、高度異形成

T1: 粘膜固有層、粘膜筋板、または粘膜下層に浸潤する腫瘍

T1a: 粘膜固有層または粘膜筋板に浸潤する腫瘍

T1b: 粘膜下層に浸潤する腫瘍

T2: 固有筋層に浸潤する腫瘍

T3: 漿膜下層に浸潤する腫瘍

T4: 漿膜に穿孔、または隣接構造^{1,2,3}に浸潤する腫瘍

T4a: 漿膜を穿孔する腫瘍

T4b: 隣接構造^{1,2,3}に浸潤する腫瘍

1. 胃の隣接臓器とは脾、横行結腸、肝、横隔膜、脾、腹壁、副腎、腎、小腸、後腹膜を指す。
2. 胃から十二指腸や食道に浸潤が及んでいる場合には、これらの中で最も深い深達度により分類する。
3. 胃結腸間膜内、肝胃間膜内、または大網や小網内に進展する腫瘍で、臓側腹膜の穿孔を伴わない場合には T3 に分類する。

N-所属リンパ節

NX: 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0: 所属リンパ節転移なし

N1: 1-2 個の所属リンパ節転移

N2: 3-6 個の所属リンパ節転移

N3: 7 個以上の所属リンパ節転移

N3a: 7-15 個の所属リンパ節転移

N3b:16 個以上の所属リンパ節転移

M-遠隔転移

M0:遠隔転移なし

M1:遠隔転移あり

病期	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0、N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4a	N3	M0
	T4b	N2、N3	M0
IV	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

3.4.3. 小腸(十二指腸も含む)

T-原発腫瘍

TX:原発腫瘍の評価が不可能

T0:原発腫瘍を認めない

Tis:上皮内癌

T1:粘膜固有層、粘膜筋板、または粘膜下層に浸潤する腫瘍

T1a:粘膜固有層または粘膜筋板に浸潤する腫瘍

T1b:粘膜下層に浸潤する腫瘍

T2:固有筋層に浸潤する腫瘍

T3:漿膜下層に浸潤する腫瘍、または腹膜被覆のない筋層周囲組織(腸間膜、後腹膜)*に 2 cm 以内に浸潤する腫瘍

*腹膜被覆のない筋層周囲組織とは、空調および回腸では腸間膜を、漿膜を伴わない十二指腸では後腹膜をさす

T4:臓側腹膜を貫通する腫瘍、または他の臓器または組織に直接浸潤する腫瘍(小腸の他のループへの浸潤、腸間膜、後腹膜に 2cm をこえる浸潤、および漿膜を介する腹壁への浸潤を含む;十二指腸だけは脾への浸潤)

N-所属リンパ節

NX:所属リンパ節転移の評価が不可能

N0:所属リンパ節転移なし

N1:1-3 個の所属リンパ節転移

N2:4 個以上の所属リンパ節転移

M-遠隔転移

M0:遠隔転移なし

M1:遠隔転移あり

病期	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1、T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	Tに関係なく	N1	M0
IIIB	Tに関係なく	N2	M0
IV	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

3.4.4. 虫垂(UICC-TNM 第7版を一部改変)

T-原発腫瘍

TX: 原発腫瘍の評価が不可能

T0: 原発腫瘍を認めない

Tis: 上皮内癌: 上皮内または粘膜固有層に浸潤

T1: 粘膜下層に浸潤する腫瘍

T2: 固有筋層に浸潤する腫瘍

T3: 漿膜下層または虫垂間膜に浸潤する腫瘍

T4: 臓側腹膜を貫通する腫瘍、右下腹部内の腹膜粘液腫瘍を含む、および/または他の臓器または組織に直接浸潤する腫瘍

T4a: 臓側腹膜を貫通する腫瘍、右下腹部内の腹膜粘液腫瘍

T4b: 他の臓器または組織に直接浸潤する腫瘍

N-所属リンパ節

NX: 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0: 所属リンパ節転移なし

N1: 1-3 個の所属リンパ節転移

N2: 4 個以上の所属リンパ節転移

M-遠隔転移

M0: 遠隔転移なし

M1: 遠隔転移あり

M1a: 右下腹部をこえる腹膜転移、腹膜偽粘液腫を含む

M1b: 腹膜転移以外の遠隔転移

病期	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1、T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1、T2	N1	M0
IIIB	T3、T4	N1	M0
IIIC	Tに関係なく	N2	M0
IVA	Tに関係なく	N0	M1a
IVB	Tに関係なく	N0	M1a
	Tに関係なく	N1,N2	M1a
IVC	Tに関係なく	Nに関係なく	M1b

3.4.5. 結腸および直腸

T-原発腫瘍

TX: 原発腫瘍の評価が不可能

T0: 原発腫瘍を認めない

Tis: 上皮内癌: 上皮内または粘膜固有層に浸潤

T1: 粘膜下層に浸潤する腫瘍

- T2: 固有筋層に浸潤する腫瘍
- T3: 漿膜下層または腹膜被覆のない結腸あるいは直腸の周囲組織に浸潤する腫瘍
- T4: 臓側腹膜を貫通する腫瘍、および/または他の臓器または組織に直接浸潤する腫瘍
 - T4a: 臓側腹膜を貫通する腫瘍
 - T4b: 他の臓器または組織に直接浸潤する腫瘍

N-所属リンパ節

- NX: 所属リンパ節転移の評価が不可能
- N0: 所属リンパ節転移なし
- N1: 1-3 個の所属リンパ節転移
 - N1a: 1 個の所属リンパ節転移
 - N1b: 2-3 個の所属リンパ節転移
 - N1c: 漿膜下層または腹膜被覆のない結腸あるいは直腸の周囲軟部組織内に腫瘍デポジット、すなわち衛星結節があるが、所属リンパ節転移なし
- N2: 4 個以上の所属リンパ節転移
 - N2a: 4-6 個の所属リンパ節転移
 - N2b: 7 個以上の所属リンパ節転移

M-遠隔転移

- M0: 遠隔転移なし
- M1: 遠隔転移あり
 - M1a: 1 臓器(肝臓、肺、卵巣、所属リンパ節以外のリンパ節)に限局する転移
 - M1b: 2 臓器以上、または腹膜転移

病期	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1、T2	N0	M0
II	T3、T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
III	T に関係なく	N1、N2	M0
IIIA	T1、T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3、T4	N1	M0
	T2、T3	N2a	M0
	T1、T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3、T4a	N2b	M0
	T4b	N1、N2	M0
IVA	T に関係なく	N に関係なく	M1a
IVB	T に関係なく	N に関係なく	M1b

3.4.6. 肝臓 NEC(肝臓原発もしくは原発不明の肝転移)に適用する

T-原発腫瘍

- TX: 原発腫瘍の評価が不可能
- T0: 原発腫瘍を認めない
- Tis: 上皮内癌
- T1: 脈管侵襲を伴わない孤立性腫瘍
- T2a: 脈管侵襲を伴う孤立性腫瘍
- T2b: 脈管侵襲を伴う・伴わないによらず多発性腫瘍
- T3: 臓側腹膜を貫通する、または隣接する肝外構造に直接浸潤する腫瘍
- T4: 胆管浸潤を伴う腫瘍(胆管増殖型)

N-所属リンパ節

NX: 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0: 所属リンパ節転移なし

N1: 所属リンパ節転移あり

M-遠隔転移

M0: 遠隔転移なし

M1: 遠隔転移あり

病期	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IVA	T4	N0	M0
	Tに関係なく	N1	M0
IVB	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

3.4.7. 胆嚢

T-原発腫瘍

TX: 原発腫瘍の評価が不可能

T0: 原発腫瘍を認めない

Tis: 上皮内癌

T1: 粘膜固有層または筋層に浸潤する腫瘍

T1a: 粘膜固有層に浸潤する腫瘍

T1b: 筋層に浸潤する腫瘍

T2: 筋層周囲の結合組織に浸潤するが、漿膜をこえた進展や肝臓への進展のない腫瘍

T3: 漿膜(臓側腹膜)を穿破した腫瘍、肝臓、および/または肝臓以外の1つの隣接臓器(胃、十二指腸、結腸、膵臓、大網、肝外胆管)に直接進展する腫瘍

T4: 門脈本幹または肝動脈に浸潤する腫瘍、あるいは肝臓以外の2つ以上の隣接臓器に進展する腫瘍

N-所属リンパ節

NX: 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0: 所属リンパ節転移なし

N1: 所属リンパ節転移あり(胆嚢管、総胆管、固有肝動脈、門脈に沿ったリンパ節を含む)

M-遠隔転移

M0: 遠隔転移なし

M1: 遠隔転移あり

病期	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III A	T3	N0	M0
III B	T1、T2、T3	N1	M0
IV A	T4	Nに関係なく	M0
IV B	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

3.4.8. 肝外胆管-肝門部

T-原発腫瘍

TX: 原発腫瘍の評価が不可能

T0: 原発腫瘍を認めない

Tis: 上皮内癌

T1: 胆管に限局する腫瘍で筋層または線維組織まで進展する腫瘍

T2a: 胆管壁をこえて周囲脂肪組織に浸潤する腫瘍

T2b: 隣接肝実質に浸潤する腫瘍

T3: 門脈または肝動脈の片側の分枝に浸潤する腫瘍

T4:門脈本幹、門脈の両側分枝、固有肝動脈、または左右両側の胆管二次分枝に浸潤する腫瘍、あるいは片側胆管二次分枝と反対側の門脈または肝動脈に浸潤するもの

N-所属リンパ節

NX:所属リンパ節転移の評価が不可能

N0:所属リンパ節転移なし

N1:胆嚢管、総胆管、固有肝動脈、門脈に沿ったリンパ節を含む所属リンパ節転移あり

M-遠隔転移

M0:遠隔転移なし

M1:遠隔転移あり

病期	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a、T2b	N0	M0
III A	T3	N0	M0
III B	T1、T2、T3	N1	M0
IV A	T4	N0、N1	M0
IV B	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

3.4.9. 肝外胆管-遠位

T-原発腫瘍

TX:原発腫瘍の評価が不可能

T0:原発腫瘍を認めない

Tis:上皮内癌

T1:胆管壁に局限する腫瘍

T2:胆管壁をこえて浸潤する腫瘍

T3:胆嚢、肝臓、膵臓、十二指腸、または他の隣接臓器に浸潤する腫瘍

T4:腹腔動脈幹または上腸間膜動脈に浸潤する腫瘍

N-所属リンパ節

NX:所属リンパ節転移の評価が不可能

N0:所属リンパ節転移なし

N1:所属リンパ節転移あり

M-遠隔転移

M0:遠隔転移なし

M1:遠隔転移あり

病期	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
II B	T1、T2、T3	N1	M0
III	T4	Nに関係なく	M0
IV	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

3.4.10. Vater 膨大部

T-原発腫瘍

TX:原発腫瘍の評価が不可能

T0:原発腫瘍を認めない

Tis:上皮内癌

T1:Vater 膨大部、または Oddi 括約筋に局限する腫瘍

T2:十二指腸壁に浸潤する腫瘍

T3:膵臓に浸潤する腫瘍

T4: 膵臓周囲の軟部組織、または他の隣接臓器に浸潤する腫瘍

N-所属リンパ節

NX: 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0: 所属リンパ節転移なし

N1: 所属リンパ節転移あり

M-遠隔転移

M0: 遠隔転移なし

M1: 遠隔転移あり

病期	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1、T2、T3	N1	M0
III	T4	Nに関係なく	M0
IV	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

3.4.11. 膵臓

T-原発腫瘍

TX: 原発腫瘍の評価が不可能

T0: 原発腫瘍を認めない

Tis: 上皮内癌

T1: 膵臓内に限局する、最大径が2 cm以下の腫瘍

T2: 膵臓内に限局する、最大径が2 cmをこえる腫瘍

T3: 膵臓外に進展するが、腹腔動脈幹または上腸間膜動脈への浸潤を伴わない腫瘍

T4: 腹腔動脈幹または上腸間膜動脈に浸潤する腫瘍

N-所属リンパ節

NX: 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0: 所属リンパ節転移なし

N1: 所属リンパ節転移あり

M-遠隔転移

M0: 遠隔転移なし

M1: 遠隔転移あり

病期	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1、T2、T3	N1	M0
III	T4	Nに関係なく	M0
IV	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

3.5. 遺残腫瘍(R)分類(UICC-TNM 第7版)

RX: 遺残腫瘍の存在が評価できない

R0: 遺残腫瘍なし

R1: 顕微鏡的遺残腫瘍あり

R2: 肉眼的遺残腫瘍あり

3.6. 切除不能 NEC の定義

画像診断を含む臨床所見にて根治目的の手術適応がないと判断された非手術例、または切除術（試験開腹も含む）を行ったが R2 切除に終わった手術例を切除不能とする。

臓器ごとの詳細を以下に示す。臓器ごとにそれぞれ 1 つ以上を満たすこと。

<食道>

- 臨床所見により Stage IV (UICC 第 7 版) と診断される。

<胃>

- 臨床所見または手術所見により Stage IV (UICC 第 7 版) と診断される。ただし、腹腔洗浄細胞診 (CY1) のみにより Stage IV となる場合は含まない。
- Bulky リンパ節転移*を認める。
 - *Bulky リンパ節: 腹腔動脈・総肝動脈・脾動脈・固有肝動脈周囲もしくは上腸間膜静脈前面に、長径 1.5 cm 以上のリンパ節が 2 個以上互いに接して存在しているか、単独もしくは多数個の大小リンパ節が集塊を形成し全体の長径が 3.0 cm 以上のリンパ節が存在するもの

<十二指腸 (Vater 膨大部を除く)、小腸、虫垂、大腸>

- 臨床所見により Stage IV (UICC 第 7 版) と診断される。

<肝外胆管、Vater 膨大部、胆嚢>

- 遠隔転移を認める。
- 傍大動脈リンパ節転移を認める。
- 肝十二指腸間膜や脾頭部周囲リンパ節に塊状転移 (bulky metastasis) を認める。
- 固有肝動脈、総肝動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈のいずれかに浸潤を認める。
- 左右両側の肝動脈枝に浸潤を認める。
- 門脈本幹への強い浸潤や閉塞、あるいは左右両側の門脈枝に浸潤を認める。
- 肝の片葉の脈管 (門脈もしくは動脈) への浸潤もしくは肝の片葉の萎縮を認め、かつその反対側への胆管内進展を 2 次分枝レベルまで認める。
- 両側の胆管の 2 次分枝レベルまで胆管内進展を認める。

<脾臓>

- 臨床所見により Stage III または Stage IV (UICC 第 7 版) と診断される。

<肝臓 NEC (肝臓原発もしくは原発不明の肝転移)>

- 肝内転移以外の遠隔転移*を認める。
 - *原発になりえない臓器 (骨、横隔膜より下のリンパ節、腹膜、皮下、筋、脾臓) に限る (3.8. 参照)
- 傍大動脈リンパ節転移を認める。
- 肝十二指腸間膜や脾頭部周囲リンパ節に塊状転移 (bulky metastasis) を認める。
- 肝内に多発性腫瘤を認める。
- 固有肝動脈、総肝動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈のいずれかに浸潤を認める。
- 左右両側の肝動脈枝に浸潤を認める。
- 門脈本幹への強い浸潤や閉塞、あるいは左右両側の門脈枝に浸潤を認める。
- 肝の片葉の脈管 (門脈もしくは動脈) への浸潤もしくは肝の片葉の萎縮を認め、かつその反対側への胆管内進展を 2 次分枝レベルまで認める。
- 両側の胆管の 2 次分枝レベルまで胆管内進展を認める。

3.7. 再発 NEC の定義

消化管・肝胆脾原発悪性腫瘍に対して手術 (R0 切除または R1 切除) が行われ、病理標本にて NEC と診断され、その後に臨床的に再発と診断された場合。

過去の原因巣の組織検体がある場合には再発病変の組織生検は必須とはしない。

3.8. 肝臓 NEC(肝臓原発もしくは原発不明の肝転移)の定義

頸部～骨盤部の造影 CT および上・下部消化管内視鏡検査、FDG-PET 検査、耳鼻科(頭頸部)診察、泌尿器科診察(男性のみ)、婦人科診察(女性のみ)による原発巣精査を施行した上で、腫瘍が以下のいずれかの部位にのみ存在する場合を肝臓原発(または原発不明)と定義する。

- 腫瘍が肝臓のみに存在する。
- 腫瘍が原発になりえない部位(骨、横隔膜より下のリンパ節、腹膜、皮下、筋、脾臓)のうち1つ以上と、肝臓に存在する。

4. 患者選択規準

以下の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患者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) 免疫染色所見を加味した組織学的診断で以下のいずれかに該当する(3.1.~3.3.を参照)。
 - ① 切除検体で病理学的に神経内分泌癌(NEC^{※1})と診断されている。
 - ② 生検検体で病理学的に神経内分泌癌(NEC^{※1})の成分を有する。
※1:WHO2010年分類に基づく
- 2) 以下のいずれかに該当。
 - ① 原発臓器が食道、胃、十二指腸、小腸、虫垂、結腸、直腸、胆嚢、肝外胆管(肝門部、遠位)、Vater膨大部、膵臓のいずれかである。各原発臓器の診断に必要な検査は8.1.3.を参照のこと。
 - ② 肝臓NEC(肝臓原発もしくは原発不明の肝転移)である^{※2}。
※2:頸部~骨盤部の造影CTおよび上・下部消化管内視鏡検査、FDG-PET検査、耳鼻科(頭頸部)診察、泌尿器科診察(男性のみ)、婦人科診察(女性のみ)による原発巣精査を施行した上で、腫瘍が以下のいずれかの部位にしかない場合。
 - ・ 肝臓のみ
 - ・ 骨、横隔膜より下のリンパ節、腹膜、皮下、筋、脾臓のいずれか一つ以上および肝臓
- 3) 切除不能例(3.6.参照)または再発例(3.7.参照)である。再発例の場合、過去に原発巣の病理学的確定診断があり臨床的に再発が確認されていれば、転移巣または再発部位における病理学的な確認は必須とはしない。ただし、食道NECについては以下のいずれかに該当する場合は不適格とする。
 - ① 臨床的壁深達度がcT4である。
 - ② 遠隔転移部位が鎖骨上リンパ節のみである。
 - ③ 通過障害があり、緩和的放射線療法の適応と判断される。
- 4) NECに対する全身化学療法歴、放射線療法歴がない。ただし、NECに対する術前・術後補助化学療法^{※3}の場合、再発確認日が最終投与日から8週(56日)以上(最終投与日の8週後の同一曜日の再発は可)経過していれば適格とする。
※3:イリノテカンまたはエトポシドを含むレジメンは不可。
- 5) プラチナ系抗悪性腫瘍薬の使用歴がない。
- 6) 登録日の年齢が20歳以上75歳以下である。
- 7) Performance status(PS)はECOGの規準で0または1である(PSは必ずカルテに記載すること)。
- 8) 測定可能病変の有無は問わない。
- 9) 登録前14日以内の最新の検査値(登録日の2週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
 - ① 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
 - ② 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ③ ヘモグロビン $\geq 9.0\text{ g/dL}$
 - ④ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ⑤ 総ビリルビン $\leq 1.5\text{ mg/dL}$ ^{※4}
 - ⑥ AST(GOT) $\leq 100\text{ IU/L}$ ^{※4}(肝転移がある場合と肝臓NECでは $\leq 150\text{ IU/L}$)
 - ⑦ ALT(GPT) $\leq 100\text{ IU/L}$ ^{※4}(肝転移がある場合と肝臓NECでは $\leq 150\text{ IU/L}$)
 ※4:減黄術の有無は問わない
 - ⑧ 血清クレアチニン $\leq 1.3\text{ mg/dL}$
 - ⑨ クレアチンクリアランス^{※5} $\geq 60\text{ mL/min}$
 ※5:クレアチンクリアランスはCockcroft-Gault式による推測値で60 mL/min以上であること。
推測値で60 mL/min未満の場合、実測値で60 mL/min以上であることが確認されれば適格。
Cockcroft-Gault式
男性: $\text{Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$
女性: $\text{Ccr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$
- 10) 試験参加について患者本人より文書で同意が得られている。

4.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がんを有する(同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん)

/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ(上皮内癌)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんを含めない。

- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 登録時に 38℃以上の発熱を有する。
- 4) 妊娠中、妊娠の可能性ある、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。
- 5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 6) ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 7) 肺線維症または間質性肺炎を有する(登録前 28 日以内の胸部 X 線等の検査にて確認)。
- 8) 重篤な合併症(心不全、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、腸管麻痺、腸閉塞)を有する。
- 9) 不安定狭心症(最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する。
- 10) 薬物アレルギーにより、ヨード系薬剤、ガドリニウム の両者とも使用できない。
- 11) インスリンの継続的使用により治療中、またはコントロール不良の糖尿病を合併している。

5. 登録・割付

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、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。

患者登録 JCOG Web Entry System
URL: <https://secure.jcog.jp/dc/> (Web 登録は 24 時間登録可能)

患者登録および 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
平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先
肝胆膵グループ(主たる研究グループ)
森実 千種: 国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
TEL: 03-3542-2511
FAX: 03-3542-3815
E-mail: cmorizan@ncc.go.jp

胃がんグループ
町田 望: 静岡県立静岡がんセンター 消化器内科
TEL: 055-989-5222
FAX: 055-989-5634
E-mail: no.machida@scchr.jp

食道がんグループ
加藤 健/本間 義崇: 国立がん研究センター中央病院 消化管内科
TEL: 03-3542-2511
FAX: 03-3542-3815
E-mail: kenkato@ncc.go.jp / yohonma@ncc.go.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 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 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。
- 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 Web Entry System に表示さ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(m²) = 体重(kg)^{0.425} × 身長(cm)^{0.725} × 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。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割付に際しては、①施設、②原発臓器(消化管[食道、胃、十二指腸、小腸、虫垂、結腸、直腸]vs. 肝胆膵[肝臓 NEC、胆嚢、肝外胆管、Vater 膨大部、膵臓])、で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は、「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる（「14.1.4.プロトコル逸脱・違反」参照）。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

6.1. プロトコル治療

登録後 7 日以内にプロトコル治療を開始する。

なんらかの理由で開始が 8 日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコル治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

「6.3.治療変更規準」は第 1 コース開始時には適用しない。

使用薬剤

- ・ エトポシド
- ・ シスプラチン
- ・ イリノテカン
- ・ エンテカビル

なお、後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用は制限しない。

6.1.1. A 群: エトポシド+シスプラチン (EP) 療法

以下の化学療法を、3 週 1 コースとし中止規準に該当するまで治療を継続する。

薬剤	用量 (mg/m ²)	投与方法/投与時間	投与日
エトポシド	100	静注/60-120 分	day 1、2、3
シスプラチン	80	静注/60-120 分	day 1

1) 投与量計算

- ① 体表面積は小数点第 3 位まで求め薬剤投与量を計算する。
- ② 算出された投与量は、エトポシド、シスプラチンともに、小数点以下を切り捨てて決定する。薬剤投与量については±10%を許容範囲とする。
- ③ 治療開始後の体重変動による投与量の再計算は行わない。

2) 抗がん剤投与

エトポシド、シスプラチンの投与順は問わない。

以下に、添付文書の投与例を記載する。

- ① 投与前: 抗がん剤の投与前に、十分な利尿が得られるように 1,000-2,000 mL の補液を行う。
- ② エトポシド投与: エトポシドは、250-500 mL の生理食塩水(またはブドウ糖-食塩水)に混和し、約 60-120 分で点滴静注する。ポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等から、可塑剤である DEHP [di-(2-ethylhexyl) phthalate: フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] が溶出するので、ポリ塩化ビニル製の点滴セット、カテーテル等の使用を避けること。
- ③ シスプラチン投与: シスプラチンは、原液または 500 mL の生理食塩水(またはブドウ糖-食塩水)に混和し、60-120 分で点滴静注する。投与中は尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール、フロセミドなどの利尿剤を投与する。
- ④ 投与後: シスプラチン投与後、十分な利尿が得られるように 1,000-2,000 mL の補液を行う。

また、各施設の判断で short hydration で投与することを許容する。(投与例は表 6.1.1. を参照)。

表 6.1.1. Short hydration 投与例

	用量	時間
5HT3 拮抗薬 デキサメサゾン 生理食塩水	9.9 mg 50 mL	15 分
エトポシド 生理食塩水	100 mg/m ² 250 mL	60 分
1 号液 塩化カリウム 硫酸マグネシウム	500 mL 10 mEq 8 mEq	60 分
20% マンニトール	200 mL	30 分
シスプラチン 生理食塩水	80 mg/m ² 250 mL	60 分
1 号液 塩化カリウム	500 mL 10 mEq	60 分

(堀之内秀仁ら、日本臨床腫瘍学会 2012 より引用)

3) 治療の上での注意事項

小細胞肺癌における先行試験である JCOG9511 では、治療関連死と 1 コース目の好中球減少との関連が示唆された。その為、1 コース目から好中球減少が強く認められる場合には注意して治療を行うこと。

6.1.2. B 群: イリノテカン+シスプラチン (IP) 療法

以下の化学療法を、4 週 1 コースとし中止規準に該当するまで治療を継続する。

ただし、day 15 のイリノテカン投与がスキップされた場合は、3 週を 1 コースとし、次コースは day 22 より開始する。

薬剤	用量 (mg/m ²)	投与方法/投与時間	投与日
イリノテカン	60	静注/90 分	day 1、8、15
シスプラチン	60	静注/60-120 分	day 1

1) 投与量計算

- ① 体表面積は小数点第 3 位まで求め薬剤投与量を決定する。
- ② 算出された投与量は、イリノテカン、シスプラチンともに、小数点以下を切り捨てて計算する。薬剤投与量については±10%を許容範囲とする。
- ③ 治療開始後の体重変動による投与量の再計算は行わない。

2) 抗がん剤投与

イリノテカン、シスプラチンの投与順は問わない。

以下に、添付文書の投与例を記載する。

- ① 投与前: 抗がん剤の投与前に、十分な利尿が得られるように 1,000-2,000 mL の補液を行う。
- ② イリノテカン投与: イリノテカンは、500 mL の生理食塩水(またはブドウ糖-食塩水)に混和し、約 90 分で点滴静注する。
- ③ シスプラチン投与: シスプラチンは、原液または 500 mL の生理食塩水(またはブドウ糖-食塩水)に混和し、60-120 分で点滴静注する。投与中は尿量確保に注意し、必要に応じてマンニトール、フロセミドなどの利尿剤を投与する。
- ④ 投与後: シスプラチン投与後、十分な利尿が得られるように 1,000-2,000 mL の補液を行う。

また、各施設の判断で short hydration で投与することを許容する(投与例は表 6.1.1. を参照)。

3) 治療の上での注意事項

小細胞肺癌における先行試験である JCOG9511 では、治療関連死と 1 コース目の好中球減少との関連が示唆された。そのため、1 コース目から好中球減少が強く認められる場合には注意して治療を行うこと。