

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

本試験ではプロトコール治療中止規準に該当しない限りプロトコール治療は継続されるため、プロトコール治療完了の定義は設けない。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) プロトコール治療無効と判断
 - ・明らかな腫瘍の増悪が画像診断もしくは臨床的に確認された場合
 - ※ 画像による効果判定で PD と判定されても臨床的にプロトコール治療継続が妥当と判断される場合にはプロトコール治療中止とはせず、プロトコール治療を継続する。
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - ① Grade 4 の非血液毒性*が認められた場合(ただし、以下の有害事象を除く)
 - 「高ナトリウム血症」、「低ナトリウム血症」、「高カリウム血症」、「低カリウム血症」、「高血糖」、「低血糖」、「アルカリフォスファターゼ増加」、「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血中ビリルビン増加」、「血清アミラーゼ増加」、「リパーゼ増加」、「GGT 増加」
 - (*非血液毒性:CTCAE v4.0 における「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」以外の有害事象)
 - ② 有害事象により次コースが、コース開始予定日より 21 日を超えても開始できない場合
 - ③ 治療変更規準(6.3.)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
 - ④ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・登録後、プロトコール治療開始前の患者拒否の場合
 - ・プロトコール治療中の本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合
- 5) プロトコール治療中の死亡
 - ・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 6) 原病に伴う有害事象に対する姑息手術や化学療法著効例に対する手術を行った場合(6.3.9を参照)。
- 7) その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など

プロトコール治療中止日は、6.2.2.5) の場合死亡日、6.2.2.6) の場合手術日、それ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

なお、本試験では病理中央診断を行うため、プロトコール治療中に病理中央診断により NEC 以外と診断されることがある。病理中央診断の結果が登録施設へ報告された時点で、患者がプロトコール治療継続中の場合は、担当医と施設の病理医で検討し、臨床的に適切な対応をとる。プロトコール治療中止が妥当と判断された場合はプロトコール治療中止とし、中止理由は「その他」とする。

6.3. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

延期: コースの開始や治療薬の投与を予定日より遅らせること。

中止: 治療の一部または全部の、再開しない途中終了。

休止: 条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休薬

スキップ: 治療薬の1剤以上を投与せず次の投与スケジュールに進むこと

本試験で用いる感染のカテゴリ(CTCAEv4.0)を以下に示す

感染: CTCAEv4.0 感染症および寄生虫症

気管支感染、肺感染、上気道感染、縦隔感染、胸膜感染、カテーテル関連感染、胆道感染、胆嚢感染、尿路感染

6.3.1. A群(EP療法): 用量レベル

1) エトポシド

薬剤	用量レベル	用量・用法	投与日
エトポシド	レベル 0	100 mg/m ² div	day 1、2、3
	レベル -1	80 mg/m ² div	day 1、2、3
	レベル -2	60 mg/m ² div	day 1、2、3

2) シスプラチン

薬剤	用量レベル	用量・用法	投与日
シスプラチン	レベル 0	80 mg/m ² div	day 1
	レベル -1	60 mg/m ² div	day 1
	レベル -2	40 mg/m ² div	day 1

6.3.2. A群(EP療法): コース開始規準

- ・ コース開始予定日またはコース開始予定日前日に、以下の「コース開始規準」をすべて満たしていることを確認の上、コースを開始する。
- ・ いずれか1つでも満たさない場合、コース開始を延期する。
- ・ コース開始予定日より21日以内にコースが開始できなかった場合(前コース開始日をday 1としday 42までにコース開始できなかった場合)、プロトコル治療中止とする。
- ・ コース開始規準は、第1コース開始時には適用しない。

コース開始規準

- ① 好中球数 Grade 0-1 ($\geq 1,500/\text{mm}^3$)
- ② 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
- ③ AST $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移がある場合と肝臓 NEC では $\leq 200 \text{ IU/L}$)
- ④ ALT $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移がある場合と肝臓 NEC では $\leq 200 \text{ IU/L}$)
- ⑤ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ⑥ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑦ 発熱 Grade 0 (腋高温、解熱剤使用せず)
- ⑧ 便秘、疲労、静脈炎、口腔粘膜炎、感染*¹ がすべて Grade 2 以下である。
感染*¹: 気管支感染、肺感染、上気道感染、縦隔感染、胸膜感染、カテーテル関連感染、胆道感染、胆嚢感染、尿路感染
- ⑨ 食欲不振、悪心、嘔吐がすべて Grade 1 以下である。
- ⑩ 下痢 Grade 0

6.3.3. A群(EP療法):減量規準

コース中、以下のいずれかの毒性が確認された場合、減量規準(表 6.3.3.)に従って次コースより減量を行う(コース内減量は行わない)。

ただし、2 つ以上の項目に該当したとしても、それぞれの薬剤の減量は 1 段階のみとする。減量後の再増量は行わない。レベル2 に減量後に再び減量規準に該当した場合はプロトコール治療中止とする。

表 6.3.3. A群(EP療法):減量規準

項目	エトポシド	シスプラチン
好中球数 Grade 4(<500/mm ³)	レベルを1下げる	変更なし
血小板数 Grade 4(<2.5×10 ⁴ /mm ³)	レベルを1下げる	変更なし
1.5<血清クレアチニン≤2.0 mg/dL	変更なし	レベルを1下げる
血清クレアチニン>2.0 mg/dL	プロトコール治療中止	プロトコール治療中止
Grade 3 感染 ^{※1}	レベルを1下げる	レベルを1下げる
Grade 2 末梢性感覚ニューロパチー 末梢性運動ニューロパチー 筋肉痛、関節痛、耳鳴、聴覚障害	変更なし	レベルを1下げる
Grade 3 末梢性感覚ニューロパチー 末梢性運動ニューロパチー 筋肉痛、関節痛、耳鳴、聴覚障害	プロトコール治療中止	プロトコール治療中止
EP療法との因果関係がある ^{※2} 上記以外の Grade 3 の非血液毒性 (低ナトリウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、高血糖、体重減少を除く)	レベルを1下げる	レベルを1下げる

※1: 感染^{※1}: 気管支感染、肺感染、上気道感染、縦隔感染、胸膜感染、カテーテル関連感染、胆道感染、胆嚢感染、尿路感染

※2: 因果関係が possible、probable、definite のいずれか

6.3.4. A群(EP療法):コース内休止、スキップの規準

投与開始規準を満たして各コースの投与を開始した後、以下のいずれかの有害事象を認めた場合には day 2、day 3 のエトポシドの投与を休止する。

- 発熱(腋高温) Grade 1-3
- 感染 Grade 3(気管支感染、肺感染、上気道感染、縦隔感染、胸膜感染、カテーテル関連感染、胆道感染、胆嚢感染、尿路感染)

休止分のエトポシドは、day 7 までであればコース開始規準をすべて満たすことを確認の上、投与を再開する。ただし、day 8 以降には投与しない。

すなわち、各コースで day 7 までに投与できなかった場合は、残りのエトポシドの投与をスキップする。

上記、休止、スキップが行われた場合でも、次コースのエトポシド投与は、投与開始規準を満たした場合、前コースの day 1 より数えて(3 週後の) day 22 から開始する。

6.3.5. B群(IP療法):用量レベル

1)イリノテカン

薬剤	用量レベル	用量・用法	投与日
イリノテカン	レベル 0	60 mg/m ² div	day 1、8、15
	レベル -1	50 mg/m ² div	day 1、8、15
	レベル -2	40 mg/m ² div	day 1、8、15

2)シスプラチン

薬剤	用量レベル	用量・用法	投与日
シスプラチン	レベル 0	60 mg/m ² div	day 1
	レベル -1	50 mg/m ² div	day 1
	レベル -2	40 mg/m ² div	day 1

6.3.6. B群(IP療法):コース開始規準

- ・ コース開始当日またはコース開始予定日前日に、以下の「コース開始規準」をすべて満たしていることを確認の上、コースを開始する。
- ・ いずれか1つでも満たさない場合、コース開始を延期する。
- ・ コース開始予定日より21日以内にコースが開始できなかった場合(前コース開始日をday 1としday 49までにコース開始できなかった場合)、プロトコル治療中止とする。
- ・ ただし、前コースでday 15のイリノテカンがスキップされた場合は、3週1コースとみなして前コースのday 22を次コース開始予定日とする
- ・ コース開始規準は、第1コース開始時には適用しない。

コース開始規準

- ① 好中球数 Grade 0-1 ($\geq 1,500 / \text{mm}^3$)
- ② 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
- ③ AST $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移がある場合と肝臓 NEC では $\leq 200 \text{ IU/L}$)
- ④ ALT $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移がある場合と肝臓 NEC では $\leq 200 \text{ IU/L}$)
- ⑤ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ⑥ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑦ 発熱 Grade 0 (腋窩温で測定、解熱剤使用せず体温 $< 38^\circ\text{C}$)
- ⑧ 便秘、疲労、静脈炎、口腔粘膜炎、感染^{*1}がすべて Grade 2 以下である。
感染^{*1}: 気管支感染、肺感染、上気道感染、縦隔感染、胸膜感染、カテーテル関連感染、胆道感染、胆嚢感染、尿路感染
- ⑨ 食欲不振、悪心、嘔吐がすべて Grade 1 以下である。
- ⑩ 下痢 Grade 0

6.3.7. B群(IP療法):day 8、day 15の投与規準

以下の①~③をすべて満たすことを確認の上、イリノテカンの2回目(day 8)もしくは3回目(day 15)の投与を行う。day 8、day 15の投与規準を満たさない場合はそれぞれday 8、day 15の投与をスキップする。

- ① 投与予定日または投与予定日前日の最新の検査値で以下のすべてを満たす。
 - i) 好中球数 Grade 0-2 ($\geq 1,000 / \text{mm}^3$)
 - ii) 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
 - iii) AST $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移がある場合と肝臓 NEC では $\leq 200 \text{ IU/L}$)
 - iv) ALT $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移がある場合と肝臓 NEC では $\leq 200 \text{ IU/L}$)
 - v) 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - vi) 血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ② 投与予定日に以下のすべてを満たす
 - i) 発熱 Grade 0 (腋窩温で測定、解熱剤使用せず体温 $< 38^\circ\text{C}$)
 - ii) 下痢 Grade 0
- ③ 便秘、食欲不振、悪心、嘔吐、疲労、静脈炎、口腔粘膜炎、感染^{*1}がすべて Grade 2 以下である。
感染^{*1}: 気管支感染、肺感染、上気道感染、縦隔感染、胸膜感染、カテーテル関連感染、胆道感染、胆嚢感染、尿路感染

6.3.8. B群(IP療法):減量規準

コース中、以下のいずれかの毒性が確認された場合、減量規準(表 6.3.8.)に従って次コースより減量を行う(コース内減量は行わない)。

ただし、2 つ以上の項目に該当したとしても、それぞれの薬剤の減量は 1 段階のみとする。減量後の再増量は行わない。レベル-2 に減量後に再び減量規準に該当した場合はプロトコール治療中止とする。

表 6.3.8. B群(IP療法):減量規準

項目	イリノテカン	シスプラチン
好中球数 Grade 4 (<500/mm ³)	レベルを1下げる	変更なし
血小板数 Grade 4 (<2.5×10 ⁴ /mm ³)	レベルを1下げる	変更なし
1.5<血清クレアチニン≤2.0 mg/dL	変更なし	レベルを1下げる
血清クレアチニン>2.0 mg/dL	プロトコール治療中止	プロトコール治療中止
Grade 3 感染 ^{※1}	レベルを1下げる	レベルを1下げる
Grade2 末梢性感覚ニューロパチー 末梢性運動ニューロパチー 筋肉痛、関節痛、耳鳴、聴覚障害	変更なし	レベルを1下げる
Grade 3 末梢性感覚ニューロパチー 末梢性運動ニューロパチー 筋肉痛、関節痛、耳鳴、聴覚障害	プロトコール治療中止	プロトコール治療中止
IP療法との因果関係がある ^{※2} 上記以外の Grade 3 の非血液毒性 (低ナトリウム血症、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、高血糖、体重減少を除く)	レベルを1下げる	レベルを1下げる

※1: 感染^{※1}: 気管支感染、肺感染、上気道感染、縦隔感染、胸膜感染、カテーテル関連感染、胆道感染、胆嚢感染、尿路感染

※2: 因果関係が possible、probable、definite のいずれか

6.3.9. 化学療法中の手術

1) 原病に伴う有害事象に対する手術

新たに出現した出血・狭窄などの症状に対して、臨床的に外科手術を行うことが望ましいと判断された場合には手術を行ってもよい。手術を行った場合、内容によらずプロトコール治療中止とする。その場合のプロトコール治療中止日は、手術日とする。

2) 化学療法著効例に対する手術

- 化学療法が著効し、画像検査にて登録時に存在していた転移巣がすべて消失し、治癒切除(R0 切除)可能と判断された場合、原発巣および転移巣を含め切除術を行ってもよい。
- 手術方法については特に規定を設けないが、実施された手術の内容については研究代表者/研究事務局による検討を行うため、研究事務局が個別に情報収集する。
- 手術実施例は全例、グループ班会議等で手術適応とした判断の妥当性を確認する。
- 手術を行った場合、治癒切除であったか否かによらず、プロトコール治療中止とする。その場合のプロトコール治療中止日は、手術日とする。

6.3.10. 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。

研究事務局連絡先:

肝胆膵グループ: 森実 千種(主たる研究事務局)

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

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 抗原陽性例に対する検査と支持療法

HBs 抗原陽性例では、ステロイドの投与や化学療法により、B 型肝炎ウイルス(HBV)の急激な増殖(再活性化: reactivation)が起こり、致死的な重症肝炎が発症する可能性がある。このため、「B 型肝炎治療ガイドライン 第 1.2 版(日本肝臓学会)」に基づき、以下の検査および支持療法を行う。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。

①化学療法開始前に行う検査:HBV-DNA 定量

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、PCR 法またはリアルタイム PCR 法により実施する。

なお、HBe 抗原および HBe 抗体も、「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、必ず測定する。

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(プリストル・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。なお、エンテカビル投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、「③モニタリング」に定めた間隔で HBV-DNA 定量を継続する。また、エンテカビル投与中止後に HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 以上となった場合、直ちにエンテカビルの投与を再開する。

※1 エンテカビル中止の必要条件:以下をすべて満たす

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

※2 患者背景の必要条件:以下のすべてを満たす

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

(B 型肝炎治療ガイドライン 第 1.2 版(日本肝臓学会)より改変して転載)

- ・ 用法: 空腹時(食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前)に服用する。

- ・ 用量:

クレアチニンクリアランス(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。

2) HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に対する検査と支持療法

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、HBc 抗体または HBs 抗体が陽性の場合、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながら HBV-DNA の複製が持続することが明らかになっている。このような既往感染例においても、強力な免疫抑制剤の使用により HBV の再活性化がおこり、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、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: HBV-DNA 定量

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

「1) HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法」における核酸アナログ(エンテカビル水和物錠)の用法・用量に従う。エンテカビル投与中止の条件も同じ。

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、投与中止後のモニタリングの間隔は「1) HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法」の規定に従う。

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、2.1 log copies/mL 以上になった時点で核酸アナログの投与を開始する。

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

①モニタリング: HBV-DNA 定量

化学療法開始から化学療法終了後少なくとも 12 か月後までは、4-12 週毎に HBV-DNA 定量を行う。HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 以上となった場合には、「B 型肝炎治療ガイドライン 第 1.2 版」に従い、直ちにエンテカビルの投与を開始する。核酸アナログ(エンテカビル)開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

②再活性化した際の支持療法

「6.4.1.2) 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はしない。

1) G-CSF

G-CSF は下表に示す承認用法・用量に従って投与する。予防的投与は行わない。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> 好中球数 1,000 / mm³ 未満で発熱(原則として 38℃以上)がみられた時点 好中球数 500 / mm³ 未満が観察された時点 前コースで好中球数 1,000 / mm³ 未満で発熱(原則として 38℃以上)がみられた場合や、好中球数 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数 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"> フィルグラステム: 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 ナルトグラステム: 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 レノグラステム: 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"> 好中球数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。 好中球数が 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、使用薬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、使用薬剤の中止、減量を検討する。

※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。

2) 好中球減少時の発熱に対する対処

- 好中球数が 500 / mm³ 未満、または 1,000 / mm³ 未満で 48 時間以内に 500 / mm³ 未満に減少すると予測される状態で、かつ、腋高温 37.5℃以上(口腔内温 38℃以上)の場合、速やかにリスク評価を行いリスクに応じて抗菌薬治療を開始する。
- リスク評価は Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) スコアリングシステム※1 を参考にし行う。
- 初期評価のために、白血球分画と血小板数を含む全血球計算、腎機能(BUN、クレアチニン)、電解質、肝機能(トランスアミナーゼ、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ)検査、抗菌薬開始前に 2 セット以上の静脈血培養検査、中心静脈カテーテルが留置されている場合はカテーテル内腔から 1 セットと末梢静脈から 1 セットの培養検査、感染が疑われる部位の培養検査、呼吸器症状・徴候がある場合は胸部 X 線写真検査を行う。
- 高リスク患者では、抗緑膿菌活性を有する β ラクタム薬を単剤で経静脈的に投与する。ただし、状態が不安定または合併症を有する患者や薬剤耐性菌が強く疑われる場合には、初期レジメンの単剤に他の抗菌薬(アミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬および/またはバンコマイシン)を追加してもよい。低リスク患者では、経口または静注で抗菌薬を投与し、入院または十分な評価を行ったうえで適切な場合には外来治療も可とする。
- 抗菌薬開始 3-4 日後に再評価を行って抗菌薬の継続または変更について検討し、原則として、好中球数が 500 / mm³ 以上に回復するまで抗菌薬を継続する。
- 高リスク患者で、4-7 日間の広域抗菌薬投与に反応しない場合には、経験的な抗真菌薬投与が推奨される。
- 好中球数 100 / mm³ 以下が 7 日を超えて続くことが予想される高リスク患者ではフルオロキノロンの予防投与が推奨される。
- 発熱性好中球減少症の発症リスクが 20% 以上の患者、および、発症リスクが 10-20% で、かつ、① 65 歳以上の高齢者、② 病期分類で進行期に該当する患者、③ 抗菌薬を予防投与されていない患者のいずれかの患者では、G-CSF の予防投与が推奨される。発症リスクが 10% 未満の患者では、重篤な経過が予測される場合にのみ推奨される。
- 中心静脈カテーテルが挿入されている患者に発熱性好中球減少症(FN)が発症した場合、カテーテルと末梢血からの血液培養を行い、両者の陽性化に 120 分以上の時間差がある場合はカテーテル関連感染症と考える。適切な抗菌薬治療を 72 時間以上行っても改善しない場合にはカテーテル抜去を行う。黄色ブドウ球菌、緑膿菌、バチラス、真菌、抗酸菌による感染ではカテーテルを抜去し、培養結果に基づいた適切な抗菌薬治療を行う。

- ⑩ 手指衛生、医療従事者の感染標準予防策、患者病原体隔離予防策等を行って感染予防策を実施する。

※1 Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) スコアリングシステム (発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン [編集日本臨床腫瘍学会] より一部改変し引用※2)

項目	スコア
臨床症状(下記の*印 3 項のうち 1 項を選択)	
*無症状	5
*軽度の症状	5
*中等度の症状	3
血圧低下なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形がんである、あるいは造血器腫瘍で真菌感染症の既往がない	4
脱水症状なし	3
外来管理中に発熱した患者	3
60 歳未満	2

スコアの合計は最大 26 点。21 点以上を低リスク、20 点以下を高リスクとする

※2 本試験では 20 歳以上の患者が対象であるため、発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン [編集日本臨床腫瘍学会] 原著から「16 歳未満には適用しない」を削除した。

3) 悪心・嘔吐

悪心・嘔吐に関しては、制吐薬適正使用ガイドライン⁴⁸ に従い積極的に制吐剤を投与すると共に、経口摂取が著しく低下した場合は水分と電解質の補充を行う。

4) 食欲不振

経口摂取量が著しく低下した場合には、必要に応じて水分、電解質の補充を行う。特に、糖尿病合併例では、血糖値と電解質の異常に留意する。

5) 貧血、血小板減少

貧血 (ヘモグロビン 8.0 g/dL 未満)、血小板数減少 (血小板数 $2 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 未満) を認めた場合は担当医の判断により、適宜輸血を行う。

6) 下痢

B 群 (IP 療法群) では時に重篤な下痢が発生する場合があります。発熱性好中球減少を合併すると極めて危険である。患者に対して、毒性およびその対処に関する十分な情報提供を行い、特に好中球が最も減少している時期の状態変化時には体温を測定し、発熱時および下痢時には直ちに医師または看護師へ連絡するよう指導する。非ステロイド系抗炎症薬によって発熱が顕性化しないことがあるため、不要な抗炎症薬の投与は行わない。

イリノテカンによる下痢が発生した場合は以下の支持療法を推奨する。

高用量塩酸ロペラミド療法

- ① 下痢の兆候が認められてから、塩酸ロペラミドの服用を開始
- ② 初回 4 mg、その後 2 mg/2 時間で投与 (夜間は 4 mg/4 時間)
- ③ 12 時間以上水様便が出現しなくなるまで投与する。
- ④ 48 時間以上の投与は行わない。

7) シスプラチン投与当日の注意

シスプラチン投与当日は、アミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン、非ステロイド系抗炎症薬を投与しない、または併用する際は慎重に投与を行う。

6.4.3. 許容される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法は必要に応じて行ってもよい。

高血圧、糖尿病などの合併症に対する治療薬、モルヒネ等の対症療法薬の併用は行ってよいが、フロセミド、ピレタニド、フェニトインを用いる場合は慎重に投与する。発熱性好中球減少予防のための経口抗生剤の投与は担当医の判断で行ってもよい。骨転移に対するビスフォスフォネート・デノスマブの併用は行ってよい。

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 プロトコール治療以外の抗がん剤投与
- ② 放射線療法
- ③ 免疫療法

6.5. 後治療

プロトコール治療中止後の治療、および完了後の増悪や再発後の治療は規定しない。

割り付けられた以外の群の治療レジメンに含まれる薬剤を用いた治療(cross over)を行ってもよいが、シスプラチンの総投与量が 500 mg/m^2 を超える場合は末梢性感覚/運動ニューロパチー、難聴、腎障害といった蓄積毒性に十分注意する。シスプラチンに対する感受性が持続しており、蓄積毒性も軽度な場合など、リスクよりベネフィットが明らかに上回る場合のみ、十分にリスクを説明したうえで細心の注意を払って治療を行うこと。

7. 予期される有害事象

7.1. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

7.1.1. 薬剤で予期される薬物有害反応

薬剤で予期される薬物有害反応は、付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

7.1.2. 標準治療群(A 群)において予期される有害反応

表 7.1.2. JCOG9511 での EP 療法群の有害事象(最終解析レポートから抜粋)

検査項目	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 3,4 (%)	Grade4 (%)	合計
白血球	2	5	30	35	5	51.9%	6.5%	77
好中球	1	0	5	21	50	92.2%	64.9%	77
ヘモグロビン	2	9	43	23	-	29.9%	-	77
血小板	31	19	13	14	0	18.2%	0%	77
総ビリルビン	57	-	20	0	0	0%	0%	77
GOT	49	24	2	1	1	2.6%	1.3%	77
GPT	40	28	6	2	1	3.9%	1.3%	77
クレアチニン	56	16	5	0	0	0%	0%	77
酸素分圧	13	27	9	2	1	5.8%	1.9%	52
悪心・嘔吐	13	36	23	5	-	6.5%	-	77
下痢	64	8	5	0	0	0%	0%	77
口腔(口内炎)	68	6	2	1	0	1.3%	0%	77
感染	42	23	9	1	2	3.9%	2.6%	77
脱毛(毛髪)	9	46	19	-	-	-	-	74
発熱(非感染)	45	14	16	2	0	2.6%	0%	77
知覚(末梢神経)	66	10	1	0	-	0%	-	77
発疹	74	2	1	0	0	0%	0%	77

※: JCOG 毒性規準を使用。

7.1.3. 試験治療群(B群)において予期される有害反応

表 7.1.3.a JCOG9511 での IP 療法群の有害事象(最終解析レポートから抜粋)

検査項目	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 3,4 (%)	Grade 4 (%)	合計
白血球	1	16	38	17	3	26.7%	4.0%	75
好中球	1	8	17	30	19	65.3%	25.3%	75
ヘモグロビン	7	10	38	20	-	26.7%	-	75
血小板	56	6	9	1	3	5.3%	4.0%	75
総ビリルビン	59	-	16	0	0	0%	0%	75
GOT	40	30	5	0	0	0%	0%	75
GPT	35	30	7	3	0	4.0%	0%	75
クレアチニン	56	15	4	0	0	0%	0%	75
酸素分圧	13	20	5	1	1	5.0%	2.5	40
悪心・嘔吐	11	26	28	10	-	13.3%	-	75
下痢	23	19	21	8	4	16.0%	5.3%	75
口腔(口内炎)	66	9	0	0	0	0%	0%	75
感染	45	17	9	3	1	5.3%	1.3%	75
脱毛(毛髪)	17	44	13	-	-	-	-	74
発熱(非感染)	45	12	17	1	0	1.3%	0%	75
知覚(末梢神経)	71	4	0	0	-	0%	-	75
発疹	70	5	0	0	0	0%	0%	75

※: JCOG 毒性規準を使用。

表 7.1.3.b JCOG0509 での IP 療法群の有害事象(主たる解析レポートから抜粋)

検査項目	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 3,4 (%)	Grade 4 (%)	合計
白血球	16	36	58	29	3	22.5	2.1	142
好中球	6	10	43	51	32	58.5	22.5	142
ヘモグロビン	20	24	65	24	9	23.2	6.3	142
血小板	125	6	8	2	1	2.1	0.7	142
総ビリルビン	116	15	10	1	0	0.7	0	142
GOT	98	37	5	2	0	1.4	0	142
GPT	80	56	4	2	0	1.4	0	142
クレアチニン	97	37	8	0	0	0	0	142
食欲不振	22	67	33	19	1	14.1	0.7	142
悪心	30	67	36	9	0	6.3	0	142
嘔吐	89	38	10	5	0	3.5	0	142
下痢	52	51	28	11	0	7.7	0	142
粘膜炎(診察所見)-口腔	126	15	0	0	1	0.7	0.7	142
脱毛	64	66	12	-	-	-	-	142
発熱性好中球減少	127	-	-	14	1	10.6	0.7	142
Grade3-4の好中球減少を伴う感染	142	-	0	0	0	0	0	142
-気管支								
-肺(肺炎)	137	-	0	4	1	3.5	0.7	142
-咽頭	142	-	0	0	0	0	0	142
-上気道-細分類不能	141	-	1	0	0	0	0	142
-膀胱	142	-	0	0	0	0	0	142
-腎臓	142	-	0	0	0	0	0	142
-尿路-細分類不能	142	-	0	0	0	0	0	142
神経障害: 感覚性	127	13	2	0	0	0	0	142

表 7.1.3.c 高悪性度神経内分泌肺癌に対するイリノテカン+シスプラチンを用いた術後補助化学療法のパイロット試験の有害事象(抜粋)

検査項目	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 3,4(%)	Grade 4(%)	合計
白血球	17	7	0	17.5%	0%	40
好中球	12	15	4	47.5%	10.0%	40
ヘモグロビン	14	6	4	25.0%	10.0%	40
血小板	2	0	0	0%	0%	40
総ビリルビン	0	0	0	0%	0%	40
GOT	0	0	0	0%	0%	40
GPT	1	0	0	0%	0%	40
クレアチニン	0	0	0	0%	0%	40
低Na血症	0	5	0	12.5%	0%	40
高K血症	3	1	0	2.5%	0%	40
低K血症	0	4	0	10.0%	0%	40
悪心	8	4	-	10.0%	-	40
嘔吐	4	2	0	5.0%	0%	40
食欲不振	2	0	-	0%	0%	40
下痢	11	2	0	5.0%	0%	40
疲労	10	5	-	12.5%	0%	40
感染	2	0	0	0%	0%	40

7.2. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(CTCAE v4.0)の日本語訳)」(以下、CTCAE v4.0-JCOG)を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況であっても、それを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was actually done)ではなく、何がなされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決まる)「8.2. 治療期間中の検査と評価」、「8.3. 治療終了後の検査と評価項目」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその Grade の初発現日を記載する。それ以外の有害事象については Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目と Grade およびその Grade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した Grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

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(登録前であれば時期を問わない)

- 1) 病理組織検査(免疫染色はクロモグラニン A、シナプトフィジンを必須とする)(3.3.参照)
- 2) HBs 抗原、HBs 抗体^{※1}、HBc 抗体^{※1}、HBV-DNA^{※2}
 ※1:HBs 抗原陽性の場合、HBs 抗体、HBc 抗体の測定は不要で、HBV-DNA、HBe 抗原、HBe 抗体を測定する。
 ※2:HBs 抗体、HBc 抗体の少なくとも 1 つ以上が陽性の場合には治療開始前に HBV-DNA も測定する(6.4.1 参照)。

8.1.2. 登録前 56 日以内に行う検査(肝臓原発(または原発不明)のみ)

「肝臓原発(または原発不明)」の場合、以下の検査を行う(いずれも他院で行った検査を許容する)。

- 1) 上部消化管内視鏡
- 2) 下部消化管内視鏡
- 3) FDG-PET 検査
- 4) 耳鼻科(頭頸部)診察
- 5) 泌尿器科診察(男性のみ)
- 6) 婦人科診察(女性のみ)

8.1.3. 登録前 28 日以内に行う検査

- 1) 造影 CT^{※1}(スライス厚 5 mm 以下、ヨードアレルギーを有する場合は、腹部造影 MRI と下記の必須とする撮影範囲の単純 CT の両者を行う。いずれも他院で行った検査は不可。

※1 原発臓器別に以下の領域を必須とし、転移が疑われる部位が別にある場合は適宜撮影範囲を追加する。

原発臓器	必須とする撮影範囲
食道	頸部、胸部、腹部
胃、十二指腸、小腸、結腸、虫垂、直腸、肝外胆管・Vater 膨大部・胆嚢・膵臓	胸部、腹部、骨盤部
肝臓 NEC (肝臓原発もしくは原発不明の肝転移)	頸部、胸部、腹部、骨盤部

- 2) 内視鏡^{※2}

原発臓器	必須とする検査範囲
食道、胃、十二指腸、Vater 膨大部	上部消化管(他院で行った検査は不可)
小腸、肝外胆管・胆嚢・膵臓	必須としない
結腸、虫垂、直腸	下部消化管(他院で行った検査は不可)
肝臓 NEC (肝臓原発もしくは原発不明の肝転移)	8.1.2.登録前 56 日以内に行う検査参照

※2 再発の場合は不要

- 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) 全身状態:PS(ECOG)、体重
- 2) 理学所見
- 3) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- 4) 血液生化学:総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、BUN、クレアチニン、LDH、ALP、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、CRP、FBS(空腹時血糖)
- 5) クレアチニン・クリアランス(CCr): Cockcroft-Gault 式による CCr 推定値
 Cockcroft-Gault 式
 男性: $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(kg)\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(mg/dL)\}$
 女性: $Ccr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(kg)\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(mg/dL)\}$
- 6) 腫瘍マーカー:NSE、ProGRP、CEA、SCC(食道原発のみ)、CA19-9(食道以外の原発のみ)
- 7) 胸部 X-P(正面)(造影および単純胸部 CT が撮影されていれば代用可)

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. 週1回評価する安全性評価項目 (CTCAE v4.0 日本語訳)

以下の 1)～3)の検査または評価は週1回以上行う。更に下記の全ての項目を抗がん剤投与予定日または前日に必ず検査、評価する。ただし、治療完了または中止したいずれの場合でも、最終コースの開始日を day 1 として day 28 までは、同様に週1回以上の検査、評価を行う。

- 1) 末梢血算:白血球数、好中球数(桿状球数+分節球数)、ヘモグロビン、血小板数
- 2) 生化学検査:アルブミン、総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、CRP
- 3) 自他覚所見(CTCAE v4.0 日本語訳で記載)
 - ・ 一般・全身障害および投与部位の状態:発熱、疲労
 - ・ 耳および迷路障害:耳鳴、聴覚障害
 - ・ 皮膚および皮下組織障害:脱毛症
 - ・ 胃腸障害:便秘、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
 - ・ 代謝および栄養障害:食欲不振、脱水
 - ・ 神経系障害:味覚異常、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
 - ・ 筋骨格系および結合組織障害:筋肉痛、関節痛
 - ・ 感染症および寄生虫症:気管支感染、肺感染、上気道感染、縦隔感染、胸膜感染、カテーテル関連感染、胆道感染、胆嚢感染、尿路感染
 - ・ 血液およびリンパ系障害:発熱性好中球減少症
 - ・ 血管障害:静脈炎
 - ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害:呼吸困難、低酸素症、肺臓炎

8.2.2. コース毎に評価する安全性評価項目

- 1) 全身状態:体重
- 2) 血液生化学:LDH、ALP、FBS(空腹時血糖)

8.2.3. 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
 - ・ 胸部 X-P、経皮的酸素飽和度:SpO₂、動脈血液ガス:PaO₂
- 2) 不整脈が見られた場合
 - ・ 安静時 12 誘導心電図
- 3) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体のいずれかが陽性のとき
 - ・ HBV-DNA(6.4.1.参照)

8.2.4. 有効性評価項目

プロトコール治療中は6週間毎(±1週間を許容: プロトコール治療開始日から6±1週後、12±1週後、18±1週後…)に以下の検査を行い、「11.1.効果判定」に従って腫瘍縮小効果を評価する。効果判定にあたっては、ベースライン評価と同じ検査条件、検査方法にて評価する。

CTの造影剤アレルギーを有する場合は、単純CT and/or 造影MRIで評価する。MRIの造影剤に対するアレルギーを有する場合は単純CTもしくは単純MRIで評価する。腎機能障害のためCT造影剤、MRI造影剤の使用がいずれも困難となった場合は単純CTもしくは単純MRIで評価する。

- 1) 腫瘍マーカー: NSE、ProGRP、CEA(以上全例)、SCC(食道原発のみ)、CA19-9(食道以外の原発のみ)
- 2) 造影CT: 撮影範囲は下記を原則とする。()内の領域は病変がなければ省略可

原発臓器	必須とする撮影範囲
食道	頸部、胸部、腹部
胃、十二指腸、小腸、結腸、虫垂、直腸、 肝外胆管・Vater 膨大部・胆嚢・膵臓	(胸部)、腹部、骨盤部
肝臓 NEC(肝臓原発もしくは原発不明の肝転移)	(頸部)、(胸部)、腹部、骨盤部

8.3. 治療終了後の検査と評価項目

8.3.1. 治療終了後の有効性評価

プロトコール治療終了後は、以下のタイミングで評価を行う。

増悪が確認されるか、死亡まで、少なくとも6週間毎に以下の検査を行う。

増悪が認められた場合は、転帰の観察のみ継続する。

- 1) 腫瘍マーカー: NSE、ProGRP、CEA(以上全例)、SCC(食道原発のみ)、CA19-9(食道以外の原発のみ)
- 2) 造影CT: 撮影範囲は下記を原則とする。()内の領域は病変がなければ省略可

原発臓器	必須とする撮影範囲
食道	頸部、胸部、腹部
胃、十二指腸、小腸、結腸、虫垂、直腸、 肝外胆管・Vater 膨大部・胆嚢・膵臓	(胸部)、腹部、骨盤部
肝臓 NEC(肝臓原発もしくは原発不明の肝転移)	(頸部)、(胸部)、腹部、骨盤部

8.4. 後治療に関する情報

プロトコール治療完了/中止後に行う後治療に関して、毎回の追跡調査にて、以下の項目を追跡調査用紙に記載する。

- 1) 後治療の内容(後治療を行った場合)
- 2) プロトコール治療中止後、最初の後治療開始日(後治療を行った場合)
- 3) 後治療開始時のPS

8.5. スタディカレンダー

原発が食道、胃、十二指腸、小腸、結腸、虫垂、直腸、肝外胆管、Vater 膨大部、胆嚢、膵臓のいずれかの場合

	登録前	化学療法		プロトコール治療中止日から28日以内	プロトコール治療終了後増悪まで	
		コース開始前	コース中		後治療開始時のみ	6週毎
身体所見						
体重	○ ¹⁴	○				
PS	○ ¹⁴				■	
理学所見	○ ¹⁴	○			■	
臨床検査						
白血球, 分画(好中球) Hb, 血小板	○ ¹⁴	○	●	●		
Alb, T-Bil, AST, ALT, Cr, Na, K, Ca, Mg, CRP	○ ¹⁴	○	●	●		
LDH, ALP, FBS	○ ¹⁴	○				
総蛋白, BUN, Ca	○ ¹⁴					
NSE, ProGRP, CEA	○ ¹⁴		△			
SCC(食道原発のみ)、 CA19-9(食道原発以外)	○ ¹⁴		△			
HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体	○ ^前					
胸部 X-P(CT が撮影されていれば代用可)	○ ¹⁴					
安静時 12 誘導心電図	○ ²⁸					
上部消化管内視鏡 (原発: 食道、胃、十二指腸)	○ ²⁸					
下部消化管内視鏡 (原発: 結腸、虫垂、直腸)	○ ²⁸					
有効性評価						
造影 CT*	○ ²⁸		△			△
毒性評価						
自覚症状チェック		○	●	●		
他覚症状チェック		○	●	●		
記録用紙提出						
治療前報告用紙		□				
経過記録用紙			□			
治療終了報告用紙				□		
追跡調査用紙						□ 2回/年

○^前: 登録までに実施、○²⁸: 登録前 28 日以内に実施、○¹⁴: 登録前 14 日以内に実施

○: 実施、●: 1 週間に 1 回以上実施

△: 6 週毎に実施(8.2.4.参照)、■: 後治療開始時 1 回のみ実施、□: 提出

*撮影範囲は 8.1.3 を参照。造影剤アレルギーや腎機能障害の場合は単純 CT または造影 MRI で評価。

※追跡調査用紙は本試験の登録終了後 1 年まで送付されるので、個々の患者の登録後 1 年以降も締め切り日に従って提出する。

「肝臓 NEC(肝臓原発もしくは原発不明の肝転移)」の場合

	登録前	化学療法		プロトコール治療中止日から28日以内	プロトコール治療終了後増悪まで	
		コース開始前	コース中		後治療開始時のみ	6週毎
身体所見						
体重	○ ¹⁴	○				
PS	○ ¹⁴				■	
理学所見	○ ¹⁴	○			■	
臨床検査						
白血球, 分画(好中球) Hb, 血小板	○ ¹⁴	○	●	●		
Alb, T-Bil, AST, ALT, Cr, Na,K, Ca, Mg, CRP	○ ¹⁴	○	●	●		
LDH, ALP, FBS	○ ¹⁴	○				
総蛋白, BUN, Ca	○ ¹⁴					
NSE, ProGRP, CEA, CA19-9	○ ¹⁴		△			
HBs 抗原, HBs 抗体, HBc 抗体	○ ^前					
胸部 X-P (CT が撮影されていれば代用可)	○ ¹⁴					
安静時 12 誘導心電図	○ ²⁸					
上部消化管内視鏡	○ ⁵⁶					
下部消化管内視鏡	○ ⁵⁶					
FDG-PET	○ ⁵⁶					
耳鼻科診察	○ ⁵⁶					
泌尿器科診察(男性のみ)	○ ⁵⁶					
婦人科診察(女性のみ)	○ ⁵⁶					
有効性評価						
造影 CT*	○ ²⁸		△			△
毒性評価						
自覚症状チェック		○	●	●		
他覚症状チェック		○	●	●		
記録用紙提出						
治療前報告用紙		□				
経過記録用紙			□			
治療終了報告用紙				□		
追跡調査用紙						□2回/年

○^前: 登録までに実施、○⁵⁶: 登録前 56 日以内に実施、○²⁸: 登録前 28 日以内に実施、○¹⁴: 登録前 14 日以内に実施

○: 実施、●: 1 週間に 1 回以上実施

△: 6 週毎に実施(8.2.4.参照)、■: 後治療開始時 1 回のみ実施、□: 提出

*撮影範囲は 8.1.3 を参照。造影剤アレルギーや腎機能障害の場合は単純 CT または造影 MRI で評価する。

※追跡調査用紙は本試験の登録終了後 1 年まで送付されるので、個々の患者の登録後 1 年以降も締め切り日に従って提出する。

9. データ収集

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) 治療前報告(青) — 登録後 2 週間以内
- 2) 経過記録 — 2 コースごと/プロトコール治療中止後 2 週間以内
 - 3)-1 治療(黄)
 - 3)-2 検査(黄)
 - 3)-3 有害事象(黄)
- 3) 腫瘍縮小効果報告(緑) — 効果判定後 2 週間以内
- 4) 治療終了報告(赤) — プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内
- 5) 追跡調査(白) — 追跡調査用紙に記載された期限内

- 「1)治療前報告～4)治療終了報告」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 週間経過しても届かない場合、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。
- 「5)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。

9.1.3. CRFの送付方法

- 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。
- 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。

9.1.4. CRFの修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正は JCOG としてはプロトコール改訂としない。 CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。