

*その他には、後腹膜癌症、卵巣転移(Krukenberg 腫瘍)を含む
M1のうち、特に腹膜転移(洗浄細胞診を含む)と肝転移は、以下のように記載する。

2) 腹膜転移(P)

P0: 腹膜転移を認めない
P1: 腹膜転移を認める
PX: 腹膜転移の有無が不明である

3) 腹腔洗浄細胞診(CY)

CY0: 腹腔細胞診で癌細胞を認めない
CY1: 腹腔細胞診で癌細胞を認める
CYX: 腹腔細胞診を行っていない

4) 肝転移(H)

H0: 肝転移を認めない
H1: 肝転移を認める
HX: 肝転移の有無が不明である

3.5. 治療結果の評価

3.5.1. 手術標本の切除断端

1) 近位断端(PM: proximal margin)

PM0: 近位断端に癌浸潤を認めない
PM1: 近位断端に癌浸潤を認める
PMX: 近位断端の癌浸潤が不明である

2) 遠位断端(DM: distal margin)

DM0: 遠位断端に癌浸潤を認めない
DM1: 遠位断端に癌浸潤を認める
DMX: 遠位断端の癌浸潤が不明である

3) 腫瘍の遺残(R: residual tumor)

手術後の腫瘍の遺残を R(residual tumor) で示す。R0 は治療切除、R1、R2 は非治療切除である。
R0: 癌の遺残がない
R1: 癌の顕微鏡的遺残がある(切除断端陽性、腹腔洗浄細胞診陽性)
R2: 癌の肉眼的遺残がある
RX: 癌の遺残の評価ができない

3.6. 治療切除不能進行胃癌

胃癌の中で、以下の①、②の両者を満たすものを「治療切除不能進行胃癌」とする。

- ① 臨床所見または手術所見により stage IV 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。
- ② 画像診断を含む臨床所見にて手術適応がないと判断された非手術例、または胃切除術(試験開腹も含む)を行ったが非治療切除(R1/2 切除)に終わった手術例。

3.7. 再発胃癌

臨床所見または手術所見により治療切除(R0 切除)後の再発と判断される胃癌を「再発胃癌」とする。

3.8. 腹膜転移

本試験で定義する腹膜転移を以下に示す。以下に示すいずれかの場合に腹膜転移と診断する。

- ① 注腸/小腸造影: 明らかな癌性腸管狭窄または腸管壁の変形所見
- ② CT: 明らかな腹膜腫瘍または腹水、腹膜転移以外の原因が否定的な水腎症・腹膜脂肪組織濃度の上昇・腸管壁肥厚
- ③ 臨床所見: 触診によるダグラス窩転移、腹膜転移以外の原因が否定的な板状硬腹部所見
- ④ 手術所見(審査腹腔鏡手術も含める): 腹膜転移を疑う病変を認め、病理学的に腹膜転移と診断が確定

3.9. 高度腹水・中等量以下の腹水の定義

本試験では、以下のように定義する。

高度腹水 :CT 所見で骨盤腔から上腹部まで連続する腹水

中等量以下の腹水 :CT 所見で以下のいずれかに該当する腹水

- ①骨盤腔のみに限局する場合
- ②上腹部のみに限局する場合
- ③連続してはいないが骨盤腔と上腹部に認める場合

3.10. 経口摂取可能、経口摂取不能の定義

本試験では、経口摂取可能、経口摂取不能を以下のように定義する。

1)経口摂取可能

点滴による栄養または水分補給が不要と判断される状態。バイパス術により経口摂取が可能となった場合も含む。

ただし、以下の①～④のいずれかに該当する理由のみで点滴を受けている場合は、経口摂取可能とする。

- ① 原病に伴う症状緩和(麻薬、制吐剤などの投与)のため
- ② 有害事象による一時的な経口摂取不能のため
- ③ 有害事象(悪心、嘔吐、下痢、発熱など)の治療のため
- ④ 抗がん剤投与のため

2)経口摂取不能

登録時に原病による食物摂取不良に対し栄養または水分補給目的の輸液が必要と判断され、実際に輸液が行われている状態。

3.11. 転移臓器個数の定義

転移臓器部位を次のように分類し、転移を有する部位の数を転移臓器個数とする。

リンパ節、肝、肺、腹膜、卵巣/精巣、副腎、骨、皮膚、脾臓、腎臓、横隔膜、胸膜、その他

3.12. HER2 陽性の定義

原発巣または転移巣のホルマリン固定後パラフィン包埋組織標本の免疫染色法(IHC 法)にて、以下のいずれかを満たす場合、HER2 陽性とする。

- ① 3+の場合。
- ② 2+かつ、蛍光 in situ hybridization(FISH)法にて、陽性(HER2/CEP17[17 番染色体セントロメア]比が2.0 以上)の場合。

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) 腹膜転移(3.8.参照)を有する、治癒切除不能進行または再発胃癌
- 2) 組織学的に腺癌(一般型)であることが確認されている^{※1}。
 ※1 原発巣からの生検にて組織学的に胃癌であることが確認されていること。臨床的に再発が確認されている場合は過去に原発巣の組織学的確定診断が行われていること。転移巣または再発部位における新たな組織学的な確認は不要。
- 3) 高度腹水(3.9.参照)を伴うまたは経口摂取不能(3.10.参照)のいずれか、またはその両方に該当する。
- 4) 中枢神経系(脳、脊髄、髄膜)への転移がない。中枢神経系への転移を疑う場合、脳 CT もしくは脳 MRI を必須とする。
- 5) 測定可能病変の有無は問わない。
- 6) 登録時の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 7) ECOG Performance status(PS)が 0、1、2 のいずれかである。(PS は必ずカルテに記載すること)
- 8) HER2 未測定である、または、HER2 を測定した場合陰性である(HER2 陽性(3.12.参照)は不適格)。
- 9) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法・放射線療法・化学放射線療法・ホルモン療法のいずれの既往もない。ただし、再発胃癌で、以下に該当する場合は適格とする。
 術前化学療法^{※2}、術後補助化学療法^{※2} のいずれかまたは両方が行われている場合、最終抗がん剤投与日から再発確認日までの期間が 24 週(168 日)以上^{※3}である。
 ※2 薬剤の種類は問わない
 ※3 最終投与日の 24 週後の同一曜日の再発は適格とする。
- 10) 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 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (登録用の採血前 2 週間以内に輸血歴がない)
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST(GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑥ ALT(GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- 11) 試験参加について患者本人から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(同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。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に含まない)。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 登録時に 38°C 以上の発熱を有する。
- 4) 妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性
- 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) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 7) 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
- 8) 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。
- 9) 重篤な合併症(腎不全、肝不全、間質性肺炎/肺線維症)を有する。
- 10) 活動性の出血を認める。
- 11) HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

5.1.1. JCOG 参加施設

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、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、JCOG データセンターに電話連絡または登録適格性確認票を FAX 送信する。JCOG Web Entry System による登録(登録適格性確認票の送付は不要)も可能である。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL:03-3542-3373

FAX:03-3542-3374

平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

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

患者選択規準に関する問い合わせ先

山口 研成

埼玉県立がんセンター消化器内科

TEL:048-722-1111 FAX:048-722-1129

E-mail: k-yamaguchi@cancer-c.pref.saitama.jp

中島 貴子

聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学

TEL:044-977-8111 FAX:044-975-3755

E-mail: tnakajima@marianna-u.ac.jp

5.1.2. WJOG 参加施設

Electric Data Capturing(EDC)による登録を行う。

登録はメンテナンス時を除き、24 時間受付可能である。以下の手順で登録を行う。

・EDC 管理事項

- ① 参加施設は、EDC 管理責任者を選定する。
- ② WJOG は施設の EDC 管理責任者へ EDC にログインするための施設管理者 ID およびそのパスワードを発行する。
- ③ EDC 管理責任者は、EDC を使用する自施設の医師および協力者に対し、研究者 ID およびパスワードを発行する。
- ④ 発行された研究者 ID およびパスワード管理は、各施設で EDC 管理責任者が行う。

・登録手順

- ① 患者から文書による同意を取得し、本試験への適格性を確認する。
- ② 担当医師または協力者は、インターネット経由で本試験の下記 URL の Web 登録システムにアクセスする。
- ③ 登録システムの指示に従い必要な情報を入力し、適格規準、除外規準を確認の後、登録する。登録結果として、登録番号、治療群および体表面積から算出された各薬剤の参考投与量を入力する。

Web 登録 URL: https://edmsweb23.e-trial.co.jp/wjog_edc/

EDC システムトラブル発生時は、下記ヘルプデスクへ連絡する。

イートライアル ヘルプデスク: Tel 0120-972-172

受付時間: 月~金、9 時~17 時(祝祭日、年末年始 12/29-1/4 を除く)

EDC システムトラブル以外の登録に関する問い合わせ先

WJOG データセンター

TEL:06-6633-7400

FAX:06-6633-7405

E-mail: datacenter@wjog.jp

受付時間: 月～金、9～17時(祝祭日、年末年始 12/29～1/3を除く)

患者選択規準に関する問い合わせ先

中島 貴子

聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学

TEL: 044-977-8111 FAX:044-975-3755

E-mail: tnakajima@marianna-u.ac.jp

山口 研成

埼玉県立がんセンター消化器内科

TEL:048-722-1111 FAX:048-722-1129

E-mail: k-yamaguchi@cancer-c.pref.saitama.jp

5.1.3. 登録に際しての注意事項

1) 電話登録・FAX 登録・Web 登録共通事項

- ① プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる(EDC より発行される)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/WJOG 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/WJOG 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。

2) 【JCOG】電話登録・FAX 登録の場合

- ① 【JCOGのみ】電話登録の場合、登録後2日以内に登録適格性確認票をデータセンターへ送付する(郵送、FAX、手渡しのいずれか)。
- ② 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ③ データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって、登録完了とする。
- ④ 登録完了後に「登録確認通知」がデータセンターから FAX 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。

3) Web 登録の場合(Web 登録をする場合、JCOG では JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワード、WJOG では ID およびパスワードが必要)

- ① Web 登録は、JCOG では 5.1.1.の「患者登録の連絡先と受付時間」の URL へ、WJOG では 5.1.2.の「登録手順」の URL へアクセスして行う。
- ② Web 登録の場合、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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 【JCOGのみ】登録完了後に「登録確認通知」が CRF ととも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。

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 JCOG データセンターおよび WJOG データセンターそれぞれでランダムに割り付けられる。

ランダム割り付けに際しては、①施設、②PS(0/1 vs. 2)、③高度腹水/経口摂取不能(2 因子あり vs. 1

因子のみ)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。ランダム割付方法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。

プロトコー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、「プロトコール逸脱」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.プロトコール逸脱・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. プロトコール治療

登録後 7 日以内（登録日と同一曜日は可）にプロトコール治療を開始する。

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「プロトコール治療中止」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ー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

- フルオロウラシル (5-FU)
- レボホリナートカルシウム (I-LV)
- パクリタキセル (PTX)
- リン酸デキサメサゾンナトリウム
- 塩酸ラニチジン、ファモチジン
- マレイン酸クロルフェニラミン

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 (5-FU/I-LV 療法)

1) 薬剤投与量・投与方法

8 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。

治療スケジュール：1 コース

	day 1	day 8	day 15	day 22	day 29	day 36	day 43	day 50	day 57
									(次コース day 1)
I-LV	↓	↓	↓	↓	↓	↓			↓
5-FU	↓	↓	↓	↓	↓	↓			↓

5-FU : 600 mg/m²/day、bolus 静注 (I-LV 投与 1 時間後) : day 1、8、15、22、29、36

I-LV : 250 mg/m²/day、2 時間かけて点滴静注 : day 1、8、15、22、29、36

- 体表面積から計算された投与量は、5-FU は 50 mg/body (1 mL) 単位で切り捨てて決定する。
例：BSA 1.42 の場合：852 mg/body (17.04 mL) → 850 mg/body (17 mL)
- 体表面積から計算された投与量は、I-LV は 25 mg/body (1 vial) 単位で切り捨てて決定する。計算された用量を 200–500 mL の 5%ブドウ糖液、生理食塩水、電解質液のいずれかに溶解し、2 時間で点滴静注する。
例：BSA 1.42 の場合：355 mg/body (14.2 vial) → 350 mg/body (14 vial)
- 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えら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。
- 治療開始後の体重変動による投与量の補正は行わない。

6.1.2. B 群(FLTAX 療法)

1) 薬剤投与量・投与方法

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。6.4.1. 「規定とする併用療法・支持療法」を遵守すること。

治療スケジュール: 1 コース

	day 1	day 8	day 15	day 22	day 29 (次コース day 1)
I-LV	↓	↓	↓		↓
5-FU	↓	↓	↓		↓
PTX	↓	↓	↓		↓

5-FU : 500 mg/m²/day、bolus 静注(I-LV 投与 1 時間後) : day 1、8、15

I-LV : 250 mg/m²/day、2 時間かけて点滴静注 : day 1、8、15

PTX : 60 mg/m²/day、1 時間かけて点滴静注 : day 1、8、15

- 体表面積から計算された投与量は、5-FU は 50 mg/body(1 mL) 単位で切り捨てて決定する。
例: BSA 1.42 の場合: 710 mg/body(14.2 mL) → 700 mg/body(14 mL)
- 体表面積から計算された投与量は、I-LV は 25 mg/body(1 vial) 単位で切り捨てて決定する。計算された用量を 200–500 mL の 5%ブドウ糖液、生理食塩水、電解質液のいずれかに溶解し、2 時間で点滴静注する。
例: BSA 1.42 の場合: 355 mg/body(14.2 vial) → 350 mg/body(14 vial)
- 体表面積から計算された投与量は、PTX は 5 mg/body(0.83 mL) 単位で切り捨てて決定する。計算された用量を 250 mL の 5%ブドウ糖液または生理食塩水に溶解し、1 時間で点滴静注する。
例: BSA 1.42 の場合: 85.2 mg/body(14.1432 mL) → 85 mg/body(14.11 mL)
- 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えら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。
- 治療開始後の体重変動による投与量の補正は行わない。

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*と判断した場合
 - ※ 治療開始後に原病の増悪が認められた場合。
- 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)
ALP、 γ -GTP、高血糖、高カルシウム血症、低カルシウム血症、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、低アルブミン血症
*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 Grade 3 の肺臓炎が認められた場合
 - ③ 白質脳症(Grade 1-3)が認められた場合
 - ④ 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
 - ⑤ 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
 - ・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のみこの分類を用いる。
- 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) 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、1)の場合増悪日、5)の場合死亡日、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。

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 delay: 投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること。
- ・ 中止 terminate: 治療全体または特定の薬剤やモダリティの永久的・継続的取りやめ。再開しない。
- ・ スキップ skip: 治療薬の1剤以上を投与せずに次の投与スケジュールに進むこと。

本試験で用いる感染と皮疹のカテゴリ(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、膀胱感染、尿路感染

皮疹: CTCAEv4.0 皮膚および皮下組織障害

斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹

6.3.1. A群(5-FU/I-LV療法)の用量レベル

薬剤	用量レベル	用量	
5-FU / I-LV	レベル 0(投与開始用量)	5-FU: 600 mg/m ²	I-LV: 250 mg/m ²
	レベル -1	5-FU: 500 mg/m ²	I-LV: 250 mg/m ²
	レベル -2	5-FU: 400 mg/m ²	I-LV: 250 mg/m ²

6.3.2. A群(5-FU/I-LV療法)のコース開始規準、コース内2投目(day 8)-6投目(day 36)の投与規準

1)コース開始規準

- ・ コース開始当日またはその前日に下記の「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。
- ・ 前コースの最終投与日から28日を越えてもコース開始規準を満たさずコースが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 $\geq 1,500 /\text{mm}^3$ (好中球数: 桿状核球数+分節核球数)
- 2) 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$
- 3) AST $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移がある場合は $\leq 200 \text{ IU/L}$)
- 4) ALT $\leq 100 \text{ IU/L}$ (肝転移がある場合は $\leq 200 \text{ IU/L}$)
- 5) 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- 6) クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- 7) 感染を疑わせる発熱がない
- 8) 以下に示す非血液毒性すべてがGrade 1以下である

下痢、口腔粘膜炎、肺臓炎、感染^{※1}

感染^{※1}: 気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、尿路感染

2)コース内2投目(day 8)から6投目(day 36)の投与規準

- ・ コース内2投目(day 8)から6投目(day 36)の投与予定日または前日に、下記の「コース内2投目(day 8)-6投目(day 36)の投与規準」のいずれか1つでも満たさない場合、その投与は行わずにスキップする。
- ・ 2回連続でコース内投与規準を満たさずスキップした場合には、その後の投与を次コースとして開始する。その際には「コース開始規準」をすべて満たすこと。
- ・ day 29とday 36を連続でスキップした場合は、その翌週(day 43)は同コースとしては予定休薬となるが、その場合には予定休薬とせず、day 43に「コース開始規準」をすべて満たすことを確認し次コースとして開始する(day 43が次コースday 1となる)。
- ・ day 36をスキップした場合は、その翌週(day 43)と翌々週(day 50)は同コースの予定休薬であるが、翌々週(day 50)は予定休薬とせず、day 50に「コース開始規準」をすべて満たす場合には、次コースとして開始する

(day 50 が次コース day 1 となる)。

コース内 2 投目 (day 8) ~ 6 投目 (day 36) の投与規準

- 1) 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
- 2) 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
- 3) AST ≤ 200 IU/L (肝転移がある場合は ≤ 300 IU/L)
- 4) ALT ≤ 200 IU/L (肝転移がある場合は ≤ 300 IU/L)
- 5) 総ビリルビン ≤ 2.0 mg/dL
- 6) クレアチニン ≤ 2.0 mg/dL
- 7) 感染を疑わせる発熱がない
- 8) 以下に示す非血液毒性すべてが Grade 1 以下である
 下痢、口腔粘膜炎、肺臓炎、感染^{※1}
 感染^{※1}: 気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、尿路感染

治療スケジュールの例: 1 コース

	day 1	day 8	day 15	day 22	day 29	day 36	day 43	day 50	day 57
スキップなし	↓	↓	↓	↓	↓	↓	□	□	↓
							(予定休薬)	(予定休薬)	(次コース day 1)
スキップあり	↓	↓	↓	×	↓	↓	□	□	↓
				スキップ			(予定休薬)	(予定休薬)	(次コース day 1)
2 回連続スキップ	↓	↓	×	×	↓ (次コース day 1)				
			スキップ	スキップ	(1 レベル減量)				
day 29 と day 36 を連続でスキップ	↓	↓	↓	↓	×	×	↓ (次コース day 1)		
					スキップ	スキップ	(1 レベル減量)		
day 36 をスキップ	↓	↓	↓	↓	↓	×	□	↓ (次コース day 1)	
						スキップ	(予定休薬)		

6.3.3. A 群 (5-FU/ I-LV 療法) の減量規準

- 前回投与から投与当日までの間に、以下の薬剤減量規準に該当する場合は薬剤の減量を行う。
- 5-FU/I-LV の用量レベル-2 で減量規準に該当した場合はプロトコール治療を中止とする。
- 減量後の再増量は行わない。
- 同時に 2 段階の減量を行わない。

有害事象名	減量規準	次投与 5-FU/I-LV
好中球数	$< 500 / \text{mm}^3$	1 レベル減量
血小板数	$< 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$	1 レベル減量
総ビリルビン	> 3.0 mg/dL	1 レベル減量
血清クレアチニン	> 2.0 mg/dL	1 レベル減量
発熱性好中球減少 ^{※1} 感染 ^{※2}	Grade 3	1 レベル減量
下痢、口腔粘膜炎	Grade 2-3	1 レベル減量
肺臓炎	Grade 2	1 レベル減量
延期、スキップ	有害事象が原因で、コース開始予定日から 7 日以上延期した場合。 有害事象が原因で、同コース内で 5-FU/I-LV 療法を(連続してなくても)2 回スキップした場合。	1 レベル減量

発熱性好中球減少^{※1}: 好中球数 $500 / \text{mm}^3$ 未満、または好中球数 $1000 / \text{mm}^3$ 未満で 48 時間以内に $500 / \text{mm}^3$ 未満に減少すると予測される状態で、かつ、腋窩温 37.5 °C 以上 (口腔内温 38 °C 以上)

感染^{※2}: 気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、尿路感染

6.3.4. B 群(FLTAX 療法)の用量レベル

薬剤	用量レベル	用量	
5-FU/I-LV	レベル 0(投与開始用量)	5-FU: 500 mg/m ²	I-LV: 250 mg/m ²
	レベル -1	5-FU: 400 mg/m ² ,	I-LV: 250 mg/m ²
	レベル -2	5-FU: 300 mg/m ² ,	I-LV: 250 mg/m ²
PTX	レベル 0(投与開始用量)	PTX: 60 mg/m ²	
	レベル -1	PTX: 50 mg/m ²	
	レベル -2	PTX: 40 mg/m ²	

6.3.5. B 群(FLTAX 療法)のコース開始規準、コース内 2 投目 (day 8)、3 投目 (day 15) の投与規準

1) コース開始規準

- コース開始当日またはその前日に、下記の「コース開始規準」、「コース開始時のパクリタキセル投与規準」をそれぞれ満たしていることを確認の上、それぞれの薬剤を投与する。
- 「コース開始規準」のうちいずれか 1 つでも満たさない場合、コース開始を延期する。
- 「コース開始規準」のうちいずれか 1 つでも満たさない場合、「コース開始時のパクリタキセル投与規準」を満たしても、パクリタキセル単独での投与は行わない。
- 「コース開始時のパクリタキセル投与規準」のうちいずれか 1 つでも満たさない場合、パクリタキセルはスキップする。次回投与以降、「パクリタキセル投与規準」を満たした場合は再開する。
- 「表 6.3.6. FLTAX 療法の薬剤減量/中止規準」に該当し、パクリタキセルの投与が中止となったものの、「プロトコール治療中止規準」に該当しない場合は、5-FU/I-LV のみをプロトコール治療として継続する。
- 前コースの最終投与日から 28 日を越えてもコース開始規準を満たさずコースが開始できなかった場合、プロトコール治療中止とする。
- 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 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ (好中球数: 桿状核球数 + 分節核球数)
- 2) 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
- 3) AST ≤ 100 IU/L (肝転移がある場合は ≤ 200 IU/L)
- 4) ALT ≤ 100 IU/L (肝転移がある場合は ≤ 200 IU/L)
- 5) 総ビリルビン ≤ 2.0 mg/dL
- 6) クレアチニン ≤ 2.0 mg/dL
- 7) 感染を疑わせる発熱がない
- 8) 以下に示す非血液毒性すべてが Grade 1 以下である
下痢、口腔粘膜炎、肺臓炎、感染^{※1}
感染^{※1}: 気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、尿路感染

コース開始時のパクリタキセル投与規準

- 1) 末梢性感覚ニューロパチーが Grade 2 以下
- 2) アレルギー反応が Grade 2 以下 (前回投与以降にアレルギー反応が出現していた場合)。ただし、「6.4.1. 規定とする併用療法・支持療法」のアレルギー反応に対する処置を行っても 2 回目の Grade 2 アレルギー反応が出現した場合には、以降のパクリタキセルを中止する。

2)コース内 2 投目 (day 8)、3 投目 (day 15) の投与規準

- ・ コース内 2 投目 (day 8)、3 投目 (day 15) の投与予定日または前日に、下記の「コース内 2 投目 (day 8)、3 投目 (day 15) の投与規準」のいずれか 1 つでも満たさない場合、その投与は行わずにスキップする。
- ・ day 8 と day 15 を 2 回連続でコース内投与規準を満たさずスキップした場合には、day 22 を次コース day 1 として開始する。その際には「コース開始規準」「パクリタキセル投与規準」をそれぞれ満たしていることを確認の上、次コースを開始する。
- ・ day 15 をスキップした場合は、その翌週 (day 22) は同コースの予定休薬であるが、その場合は予定休薬とせず、day 22 に「コース開始規準」、「パクリタキセル投与規準」をそれぞれ満たす場合には、次コースを開始する (day 22 が次コース day 1 となる)。

コース内 2 投目 (day 8)、3 投目 (day 15) の投与規準

- 1) 好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$
- 2) 血小板数 $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$
- 3) AST ≤ 200 IU/L (肝転移がある場合は ≤ 300 IU/L)
- 4) ALT ≤ 200 IU/L (肝転移がある場合は ≤ 300 IU/L)
- 5) 総ビリルビン ≤ 2.0 mg/dL
- 6) クレアチニン ≤ 2.0 mg/dL
- 7) 感染を疑わせる発熱がない
- 8) 以下に示す非血液毒性すべてが Grade 1 以下である
下痢、口腔粘膜炎、肺臓炎、感染^{*1}
感染^{*1}: 気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、尿路感染

コース内 2 投目 (day 8)、3 投目 (day 15) のパクリタキセル投与規準

- 1) 末梢性感覚ニューロパチーが Grade 2 以下
- 2) アレルギー反応が Grade 2 以下 (前回投与以降にアレルギー反応が出現していた場合)。ただし、「6.4.1. 規定とする併用療法・支持療法」のアレルギー反応に対する処置を行っても 2 回目の Grade 2 アレルギー反応が出現した場合には、以降のパクリタキセルを中止する。

治療スケジュールの例: 1 コース

	day 1	day 8	day 15	day 22	day 29
スキップなし	↓	↓	↓	□ (予定休薬)	↓ (次コース day 1)
スキップあり	↓	× スキップ	↓	□ (予定休薬)	↓ (次コース day 1)
day 8 と day 15 を連続でスキップ	↓	× スキップ	× スキップ	↓ (次コース day 1) (1 レベル減量)	
day 15 をスキップ	↓	↓	× スキップ	↓ (次コース day 1)	

6.3.6. B群(FLTAX療法)の薬剤減量/中止規準

- ・ 前回投与から投与当日までの間に、以下の有害事象、または有害事象による延期やスキップが見られた場合には、以下の表に従って、それぞれの薬剤を減量または中止する。
- ・ 5-FU/I-LVの用量レベル2で減量規準に該当した場合はプロトコル治療を中止とする。
- ・ 減量後の再増量は行わない。
- ・ 一旦投与を中止した薬剤の再投与は行わない。
- ・ 同時に2段階の減量は行わない。

表 6.3.6. FLTAX療法の薬剤減量/中止規準

有害事象名	減量/中止規準	次投与 5-FU/I-LV	次投与 パクリタキセル
好中球数	<500 /mm ³	1レベル減量	1レベル減量
血小板数	<5.0×10 ⁴ /mm ³	1レベル減量	1レベル減量
総ビリルビン	>3.0 mg/dL	1レベル減量	1レベル減量
血清クレアチニン	>2.0 mg/dL	1レベル減量	1レベル減量
疲労 発熱性好中球減少 ^{※1} 感染 ^{※2}	Grade 3	1レベル減量	1レベル減量
下痢、口腔粘膜炎	Grade 2-3	1レベル減量	1レベル減量
末梢性感覚ニューロパ チー	Grade 3	減量しない	1レベル減量
肺臓炎	Grade 2	1レベル減量	1レベル減量
アレルギー反応	Grade 3が認められた場合、または必要な対策を行っても2回目のGrade2が認められた場合	減量しない	中止
延期、スキップ	有害事象が原因で、コース開始予定日から7日以上延期した場合。	1レベル減量	1レベル減量

発熱性好中球減少^{※1}:好中球数 500 / mm³未滿、または好中球数 1000 / mm³未滿で48時間以内に500 / mm³未滿に減少すると予測される状態で、かつ、腋窩温 37.5 °C以上(口腔内温 38 °C以上)

感染^{※2}:気管支感染、肺感染、上気道感染、膀胱感染、尿路感染

6.3.7. 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、「16.8.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先:山口 研成

埼玉県立がんセンター消化器内科
〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室 818
TEL:048-722-1111
FAX:048-722-1129
E-mail:k-yamaguchi@cancer-c.pref.saitama.jp

中島 貴子

聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学
〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1
TEL:044-977-8111
FAX:044-975-3755
E-mail:tnakajima@marianna-u.ac.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) アレルギー反応

PTX 投与時には、初回投与時のみならず 2 回目以降の投与時も重篤なアレルギー反応が出現することがあるので、アレルギー反応の予防を目的に、以下の支持療法を必須とする。

- PTX 投与の約 30 分前にリン酸デキサメサゾンナトリウム (デカドロン®など) 8~16 mg および H2 受容体拮抗薬 (ザンタック® 50 mg やガスター®20 mg など) を静脈内投与する。また、PTX 投与約 15 分前に抗ヒスタミン薬 (クロールトリメトン®10 mg など) を静脈内投与する。
- PTX は 0.22 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与する。
- PTX 溶解液が接触する部分に、可塑剤として DEHP を含有している点滴セットは用いない。

以下に、出現したアレルギー反応の重症度別の処置方法を示す (表 6.4.1.)。アレルギー反応出現時には、十分な観察を行い、最も適切な処置を行うこと。

- ① PTX 投与中に発現したアレルギー反応に対する処置
PTX 投与中に過敏症が発現した場合は、下記を参考に対症療法または予防投与を実施する。
- ② PTX 投与後に発現したアレルギー反応に対する処置
PTX 投与後に過敏症が発現した場合は、必要に応じ対症療法を実施する。また、過敏症が発現した場合、必要に応じ次コース投与以降にステロイド剤および抗ヒスタミン剤の予防投与を実施する。

表 6.4.1. アレルギー反応 重症度別の処置方法

重症度	症 状	処 置 方 法
軽 度	限局性の皮膚症状 そう痒感、潮紅、 発疹など	症状が消失するまで PTX の点滴速度を落とし、ベッドサイドで観察する。症状が消失すればプロトコール規定の速度に戻して点滴を継続する。
中等度	全身的なそう痒感、 潮紅、発疹、 低血圧 (収縮期血圧 > 80 mmHg)	①PTX の点滴を一時中止 ②ヒスタミン剤、ステロイド剤の静脈内投与追加。 ③症状消失後、初回投与時の速度よりも点滴速度を落として PTX の点滴を再開する。次回投与からは、落とした速度で PTX の点滴を行い、かつ予防投与の薬剤の用量を増量する。次投与開始後アレルギー症状が出現しない場合は、その投与中から投与速度を初回投与時の速度に戻しても良い。
高 度	気管支痙攣、 全身的な蕁麻疹、 低血圧 (収縮期血圧 ≤ 80 mmHg) 血管性浮腫	①PTX の点滴中止 ②抗ヒスタミン剤、ステロイド剤の静脈内投与追加。 注意) アナフィラキシーショック、気管支痙攣が発現したら、それぞれの症状に対して以下に示すような薬剤の投与を行う。 アナフィラキシーショック: エピネフリン 気管支痙攣: アミノフィリン

なお、上記のほかにも、担当医が適切と判断する処置も許容する。

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) 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

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 の再活性化が起こり、重症肝炎が発症することが報告されている。

このため、厚生労働省研究班「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究(主任研究者: 坪内 博仁)」および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究(主任研究者: 熊田 博光)」による「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」に基づき、化学療法開始前に以下の検査を行い、検査結果に従って以下の支持療法を行うことを推奨する。エンテカビル投与に際しては、肝臓専門医にコンサルトすることを強く推奨する。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

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。より検出感度の高いリアルタイム PCR 法が望ましい。

② 化学療法開始前の時点で、HBV-DNA 定量が検出感度以上の場合

HBs 抗原陽性例と同様にエンテカビルを投与する。

a) 検査:HBV-DNA 定量

化学療法開始から化学療法終了後のエンテカビル投与終了後 12 か月までは、4 週毎に HBV-DNA 定量を行う。ただし、エンテカビル投与中で、かつ HBV-DNA 定量で検出感度未満の場合は、外来通院の期間を考慮し、検査間隔を延長しても良い。

HBe 抗原および HBe 抗体の検査も、適宜行うことを推奨する。

b) 使用薬剤: エンテカビル水和物錠 (ブリストル・マイヤーズ:バラクルード錠 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、少なくとも 12 か月間継続する。化学療法終了 12 か月後以降、エンテカビルの投与を終了する場合は、HBV-DNA 定量で検出感度未満であることを確認の上で、肝臓専門医と相談し、終了時期を決めること。エンテカビル投与終了後にも再活性化があり得ることを念頭におき、慎重に HBV-DNA 定量により経過観察を行うこと。

- 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)に経口投与する。

- 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%)、血中アマラーゼ増加(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 化学療法前の時点で、HBV-DNA 定量で検出感度未満の場合

HBV-DNA 定量または肝機能(AST、ALT)のいずれかによるモニタリングを行う。

a) 検査:HBV-DNA 定量、または肝機能(AST、ALT)

厚生労働省研究班ガイドラインでは、化学療法中および化学療法後 12 か月間は 4 週毎の HBV-DNA 定量によるモニタリングを推奨している。しかし、同ガイドラインは、リツキシマブ併用化学療法など HBV 再活性化ハイリスク例のデータをもとに作成されており、固形腫瘍を対象としたエビデンスは限られているため、再活性化リスクが低いことが予想される化学療法例においては、費用対効果の面で検討の余地がある。

定期的な HBV-DNA 定量モニタリング以外の方法として、慎重に肝機能(AST、ALT)をモニタリングし、異常が見られた場合は適宜 HBV-DNA 定量を行う対策法が選択肢として挙げられる。ただし、HBV 再活性化による肝障害・肝炎が起こってから抗ウイルス薬を投与しても、救命できなかった(劇症肝炎による死亡)との報告もあるため慎重なモニタリングが必要である。

以上の背景、および、用いる化学療法による HBV 再活性化リスクを勘案し、本試験では、HBV-DNA 定量、あるいは肝機能(AST、ALT)のいずれかによるモニタリングを強く推奨する。HBV-DNA 定量で検出感度以上となった場合、上記②の用法・用量に準じて直ちにエンテカビルの投与を開始する。

2) 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)が見られた時点 ・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)が見られた場合や、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"> ・フィルグラスチム: 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 ・ナルトグラスチム: 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 ・レノグラスチム: 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。

3) 好中球減少時の発熱に対する対処

- ① 好中球数が 500 /mm³ 未満、または 1000 /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、腋窩温 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。
- ② 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}を参考にして行う。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 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抗真菌治療が推奨される。
- ⑦ 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。
- ⑧ 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、i) 65 歳以上の高齢者、ii) 病期分類で進行期に該当する患者、iii) 抗菌薬を予防投与されていない患者のいずれかの患者、iv) 発熱性好中球減少症の既往のある患者では、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。
- ⑨ 中心静脈カテーテルが挿入されている患者に 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

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

(発熱性好中球減少症診療ガイドライン[日本臨床腫瘍学会]より一部改変し引用^{※2})

※2 本試験では20歳以上の患者が対象であるため、JSMOガイドライン原著から「16歳未満には適用しない」を削除した。

4) 口内炎、咽頭炎、嚥下困難・食道炎に伴う自発痛・嚥下時痛

鎮痛剤や表面麻酔剤、ハチアズレ等の含嗽剤、アルロイド G 等の粘膜保護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も積極的に使用する。

5) 下痢

Grade 2もしくはGrade 3の下痢が発現した場合は、止痢剤ロペラミド4mgの服用を開始し、下痢が消失するまで2時間毎に服用することを推奨する。

6) 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(日本癌治療学会(編集))」^[47]に従い積極的に制吐剤を投与する。

7) 浮腫

浮腫が発現した場合は、必要に応じ対症療法を実施、あるいは、次コース投与以降にステロイド剤の予防投与を実施する。

(ステロイド剤の予防投与方法例)

処方例1	デキサメタゾン 8 mg/body 静脈内投与:PTX 投与開始 1 時間前 4 mg/body 経口投与:PTX 投与の 12、24、36、48 時間後
処方例2	デキサメタゾン 4 mg/body 静脈内投与:PTX 投与開始 12、3 時間前 4 mg/body 経口投与:PTX 投与の 12、24、36、48 時間後

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。

- ① 病変からの慢性的出血による貧血補正を目的とした赤血球輸血
- ② 高血圧などの併存症に対する治療
- ③ 疼痛に対する対症療法

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は規定しない。ただし5-FU/T-LV療法が無効となった際には、全身状態を十分評価し、二次治療が可能と担当医が判断した場合はPTXを行うことを推奨する。FLTAX療法を行うこと

は許容しない。

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・施設コーディネ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。

7. 予期される有害反応

7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応

個々の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。

7.2. 併用化学療法により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。

7.2.1. 標準治療群(A群:5-FU/I-LV療法)において予期される有害反応

以下に、切除不能進行・再発胃癌に対する5-FU/I-LV療法 vs. S-1療法の第Ⅲ相試験(ISO-5FU10試験)と、本試験の適格規準を満たしかつ5-FU/I-LV療法が行われた患者に関するアンケート調査において観察された有害事象のデータを示す。

表 7.2.1. 5-FU/I-LV 投与患者における有害事象発生頻度

	ISO-5FU10 試験 (5-FU/I-LV)		2010年5月アンケート (5-FU/I-LV)	
	all Grade	Grade 3/4	all Grade	Grade 3/4
登録数	N=89		N=21	
有害事象評価規準	日本癌治療学会薬物有害反応判定基準(1997)		CTCAE v3.0	
白血球減少	70%	10%	52%	10%
好中球減少	62%	23%	48%	19%
貧血	40%	7%	81%	10%
血小板減少	–	–	29%	0%
発熱性好中球減少	–	–	0%	0%
全身倦怠感	33%	1%	65%	0%
食欲不振	64%	8%	81%	48%
下痢	54%	3%	52%	5%
AST	30%	2.2%	38%	10%
ALT	23%	2.2%	38%	10%
ビリルビン	28%	4%	10%	0%
クレアチニン	–	–	4%	0%
低Na血症	26%	2%	–	–
悪心	38%	0%	55%	5%
粘膜炎	21%	1%	24%	5%
感染	–	–	14%	14%
治療関連死亡	0%		5%	