

JASPAC 01

ファルマバレーセンター臨床研究推進事業

膵癌補助化学療法研究グループ
Japan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer (JASPAC)

膵がん切除後の補助化学療法における塩酸ゲムシタビン療法と S-1 療法の第Ⅲ相比較試験実施計画書

Randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy
with gemcitabine vs. S-1 in patients with resected pancreatic cancer

研究代表者: 上坂 克彦
静岡県立静岡がんセンター 肝胆膵外科 部長
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007
Tel 055-989-5222
Fax 055-989-5634
E-mail k.uesaka@scchr.jp

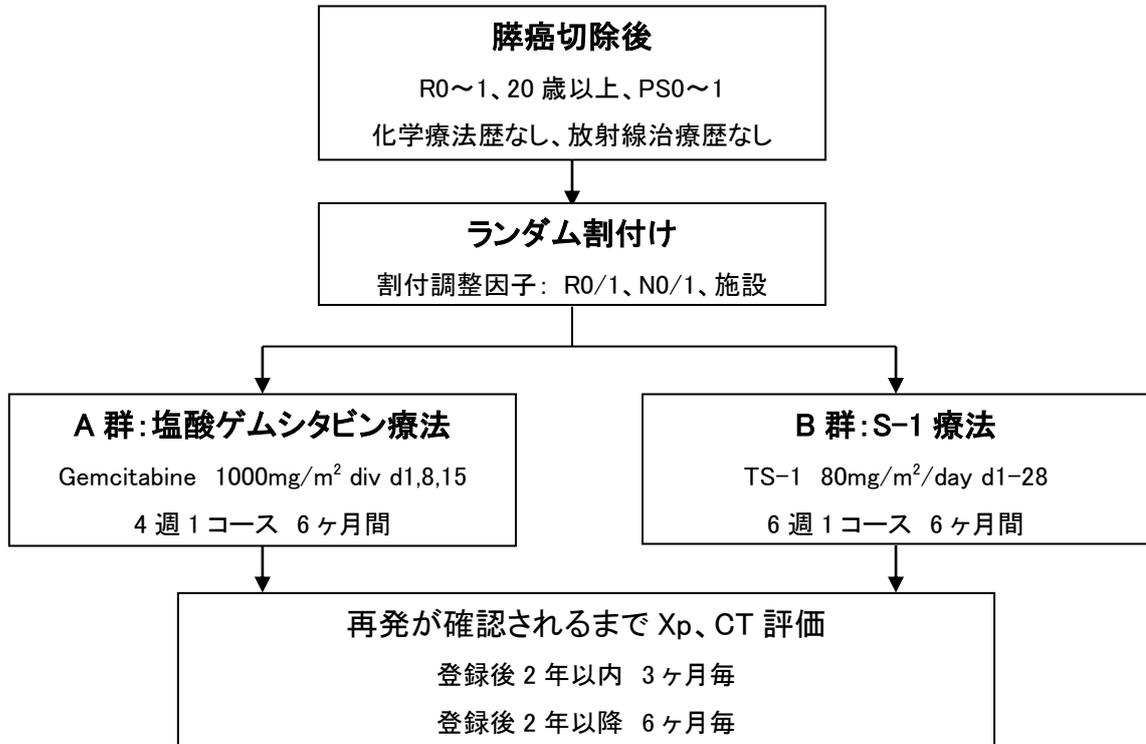
研究事務局: 岡村 行泰
静岡県立静岡がんセンター 肝胆膵外科 医長
E-mail yu.okamura@scchr.jp

福富 晃
静岡県立静岡がんセンター 消化器内科 医長
E-mail a.fukutomi@scchr.jp

計画書第 1.0 版作成 : 2007 年 1 月 12 日
計画書第 1.1 版作成 : 2007 年 1 月 26 日
計画書第 1.2 版作成 : 2007 年 4 月 2 日
計画書第 1.3 版作成 : 2008 年 7 月 28 日
計画書第 1.4 版作成 : 2013 年 4 月 27 日
計画書第 1.41 版作成 : 2014 年 6 月 10 日
計画書第 1.42 版作成 : 2015 年 3 月 23 日

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

膵癌切除後の補助化学療法として、塩酸ゲムシタビン療法に対するS-1療法の生存期間における非劣性を検証する。

Primary Endpoint: 生存期間

Secondary Endpoints: 有害事象発生割合、無再発生存期間、健康関連 QOL(Health-related QOL: HRQOL)

0.3. 対象

- 1) 組織学的に浸潤性膵管癌(膵癌取扱い規約第5版²¹に基づく、ただし嚢胞腺癌を除く)であることが確認された切除後膵癌症例
- 2) 原発が肉眼的に完全切除されており、病理組織学的に UICC 第6版²²の病期分類にて以下のすべてを満たす症例
 - ・stage II 以下、もしくは腹腔動脈合併切除を施行した stage III の症例
 - ・局所癌遺残度が R0 か R1
 - ・術中腹水洗浄細胞診が陰性
- 3) 遠隔転移や癌性腹水のない症例
- 4) 十分経口摂取が可能な症例
- 5) 年齢 20 歳以上
- 6) ECOG Performance Status (PS) が 0 または 1 の症例
- 7) 3 年以内の化学療法や放射線療法の既往がないこと
- 8) 術後から 10 週間以内の症例
- 9) 以下に示す主要臓器(骨髄、肝、腎)機能の十分保持されている症例
登録日の 7 日前以降の検査にて以下のすべてを満たす。
 - ・白血球数 : 3,000/mm³ 以上 12,000/mm³ 以下
 - ・血小板数 : 100,000/mm³ 以上
 - ・血色素量 : 8.0g/dL 以上
 - ・総ビリルビン値 : 2.0mg/dL 以下
 - ・AST および ALT 値 : 100IU/L 以下
 - ・血清クレアチニン値 : 1.2mg/dL 以下
- 10) 患者本人からの文書による同意が得られた症例

0.4. 治療

A 群: 塩酸ゲムシタビン療法

Gemcitabine 1000mg/m² div : d1,8,15 4 週 1 コース
6 ヶ月間投与もしくは再発が確認されるまで

B 群: S-1 療法

TS-1 80mg/m²/day : d1-28 6 週 1 コース
4 コース投与もしくは再発が確認されるまで

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 360 例。

登録期間: 3 年 3 カ月。追跡期間: 登録終了後 5 年 (2015 年 6 月 30 日まで)。

追跡期間後調査期間: 1 年。総研究期間: 9 年 3 カ月。

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準等、臨床的判断を要するもの : 研究事務局 (表紙、17.2)

登録手順、記録用紙 (CRF) 記入等 : 研究事務局 (表紙、17.2)、CSPOR データセンター (17.7)

有害事象報告 : 研究事務局/研究代表者、CSPOR データセンター (17.7)

0.	概要	2
0.1.	シエーマ	2
0.2.	目的	2
0.3.	対象	3
0.4.	治療	3
0.5.	予定登録数と研究期間	3
0.6.	問い合わせ先	3
1.	目的	7
2.	背景と試験計画設定の根拠	8
2.1.	対象	8
2.2.	対象に対する標準治療	8
2.3.	プロトコール治療について	9
2.4.	治療計画設定の根拠	10
2.5.	試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	11
2.6.	本試験の意義	12
2.7.	附随研究	12
3.	本試験で用いる規準・定義	13
3.1.	組織型分類	13
3.2.	進行度分類	14
3.3.	所属リンパ節	14
4.	患者選択規準	16
4.1.	適格規準(組み入れ規準)	16
4.2.	除外規準	17
5.	登録・割付	18
5.1.	登録手順	18
5.2.	ランダム割付と割付調整因子	18
5.3.	登録確認と治療前報告書の報告	19
6.	治療計画と治療変更規準	20
6.1.	プロトコール治療	20
6.2.	プロトコール治療完了・中止規準	21
6.3.	治療変更規準	21
6.4.	併用療法・支持療法	28
6.5.	後治療	29
7.	薬剤情報と予期される有害反応	30
7.1.	薬剤情報	30
7.2.	予期される有害反応	37
7.3.	有害事象/有害反応の評価	38
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	39
8.1.	登録前評価項目	39
8.2.	治療期間、観察期間、追跡期間の区分	39

8.3.	治療期間中の検査と評価	40
8.4.	観察期間中の検査と評価	40
8.5.	追跡期間中の検査と評価	41
8.6.	スタディカレンダー	42
9.	データ収集	43
9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM : CRF)	43
10.	有害事象の報告	45
10.1.	報告義務のある有害事象	45
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	46
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	46
10.4.	効果・安全性評価委員会での検討	47
11.	効果判定とエンドポイントの定義	48
11.1.	解析対象集団の定義	48
11.2.	エンドポイントの定義	48
12.	健康関連 QOL(HEALTH-RELATED QOL : HRQOL)	50
12.1.	目的	50
12.2.	HRQOL 尺度	50
12.3.	HRQOL 調査スケジュール	50
12.4.	調査方法	50
12.5.	症例数	50
12.6.	データ解析方法	50
13.	統計的事項	51
13.1.	主たる解析と判断基準	51
13.2.	予定症例数と追跡期間	51
13.3.	症例の取り扱い、解析対象集団とデータ解析	52
13.4.	症例登録状況の集計	52
13.5.	治療遵守状況の集計と比較	52
13.6.	各生存期間に関する解析	52
13.7.	各生存期間に関する補足的解析	52
13.8.	全生存期間に関する2次治療の影響の解析	53
13.9.	有害事象の解析	53
13.10.	その他の解析	53
13.11.	ブラインド下のモニタリング	53
13.12.	中間解析	53
14.	倫理的事項	55
14.1.	患者の保護	55
14.2.	インフォームドコンセント	55
14.3.	プライバシーの保護と患者識別	56
14.4.	プロトコルの遵守	56
14.5.	施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	56
14.6.	プロトコルの内容変更について	57
15.	モニタリングと監査	59

15.1.	定期モニタリング	59
15.2.	施設訪問監査	60
16.	特記事項	61
17.	研究組織	62
17.1.	研究代表者	62
17.2.	研究事務局	62
17.3.	運営事務局	62
17.4.	参加施設	63
17.5.	運営委員会	65
17.6.	効果・安全性評価委員会	65
17.7.	試験統計家(生物統計解析責任者)	65
17.8.	データセンター	65
17.9.	プロトコール作成委員会	65
18.	研究結果の発表	66
19.	参考文献	67
20.	付表 APPENDIX	68

1. 目的

膵癌切除後の補助化学療法として、塩酸ゲムシタビン療法に対する S-1 療法の生存期間における非劣性を検証する。

Primary Endpoint: 生存期間

Secondary Endpoints: 有害事象発生割合、無再発生存期間、
健康関連 QOL(Health-related QOL: HRQOL)

2. 背景と試験計画設定の根拠

2.1. 対象

本邦における膵癌による死亡数は年々増加し、2005年には約2万3千人が死亡している。これはがんの死因の7.0%を占め、肺、胃、大腸、肝に次いで、がん死の第5位を占めている¹。

膵癌に対しては、切除術が唯一の根治療法であるが、切除可能な症例は10~20%前後にすぎない²⁻³。たとえ切除されても、術後2年以内に95%が再発し⁴、切除術後の生存期間中央値は11~16.9ヶ月、5年生存率はわずか8~18%と報告されている⁵⁻⁹。切除のみでは治療成績の向上に限界があり、より優れた集学的治療の開発が必要である。本研究では、切除術後の膵癌を対象とする。

2.2. 対象に対する標準治療

切除術後の膵癌に対して、その治療成績の向上を目指し、術後補助療法の開発が試みられてきた。

膵癌補助放射線化学療法として初めての前向き比較試験(GITSG 9173)では、5FU併用放射線療法群は経過観察群に比べて生存期間の延長が得られると報告された(MST: 20ヶ月対11ヶ月、 $P=0.03$)⁵。しかし、中間解析で生存期間に有意差を認め、かつ症例集積に長期間を要したため予定登録症例の半分以下で中止されており、規定された治療方法からの逸脱症例も多く、さらに放射線化学療法後の5FU継続期間が2年と長期間であることから、補助放射線化学療法の意義には疑問が残された。この結果を受けて行われた大規模な比較試験(EORTC)では、5FUを放射線治療期間に限定し、試験の質も良好に管理されたが、5FU併用放射線療法群と経過観察群の生存期間に差を認めなかった(MST: 17.1ヶ月対12.6ヶ月、 $P=0.099$)⁶。

補助化学療法としてはFAM(5FU+doxorubicin+mitomycin C)群と経過観察群の比較試験が行われ、FAM群は経過観察群に比べ生存期間の延長が得られると報告された(MST: 23ヶ月対11ヶ月、 $P=0.02$)。しかし2年生存率では差を認めず(2年生存率: 43%対32%、 $P=0.10$)、FAM群の強い毒性が報告された⁷。

補助化学療法と補助放射線化学療法の両者を含めた大規模試験(ESPAC-1)は、①5FU併用放射線療法単独群、②化学療法(5FU+folinic acid)単独群、③併用群(①の後に②)、④経過観察群、の4群に分類されて行われた。その結果、化学療法施行群(②+③)は非化学療法施行群(①+④)に対し、生存期間の延長が示され(MST: 20.1ヶ月対15.5ヶ月、 $P=0.009$)、一方、放射線化学療法施行群(①+③)は非放射線化学療法施行群(②+④)に比べ、生存期間においてむしろ劣る傾向があった(MST: 15.9ヶ月対17.9ヶ月、 $P=0.05$)⁸。複雑な検討方法であり、4群個々の検討では生存期間に有意差は示されず、また並列された比較試験(放射線化学療法のみと比較や化学療法のみと比較)を選択できるという点でバイアスが生じている可能性が問題とされた。

1997年、遠隔転移を有する切除不能進行膵癌に対して、塩酸ゲムシタビンが5-FUよりも有意に優れていることが明らかにされると¹⁰、術後補助療法の試験にも塩酸ゲムシタビン(GEM)が導入された。2006年のASCOでは5FU併用放射線療法の前後にGEMを投与する群と5FUを投与する群の比較試験(RTOG-9704)が報告され、膵頭部癌に限りGEM投与群が5FU投与群に比べ生存期間の延長を認めた(MST: 20.6ヶ月対16.9ヶ月、 $P=0.033$)¹¹。2007年1月に報告されたGEM群と経過観察群の比較試験(CONKO-001)では、GEM群は経過観察群に比べ無再発生存期間の延長が報告された(DFS: 13.4ヶ月対6.9ヶ月、 $P<0.001$)¹²。

現在、第Ⅲ相試験として、GEM群、5FU+folinic acid群、経過観察群の比較試験(ESPAC-3)と、GEM単独群対GEM併用放射線療法群の比較試験(EORTC-40013)が進行中である。前者はESPAC-1の結果を受けて経過観察群は中止されたため、両試験とも、経過観察群を置いておら

ず、実際のところ GEM 群が control arm となっている。

2.3. プロトコール治療について

2.3.1. 薬剤

a) 塩酸ゲムシタビン(商品名:ジェムザール[®])

塩酸ゲムシタビンは代謝拮抗剤に分類される抗がん剤で、細胞内で三リン酸化物に代謝され、DNA の合成を阻害する。また、三リン酸化物濃度は細胞内で長時間維持され、固形がんに対して強い殺細胞作用を示す¹³⁻¹⁵。本邦では、非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌に保険適応が承認されている。

b) S-1(商品名:ティーエスワン[®])

S-1 は、5-FU のプロドラッグであるテガフル(FT)に、5-FU の分解酵素阻害剤ギメラシル(CDHP)とリン酸化阻害剤オテラシルカリウム(Oxo)を配合することで、5-FU の血中濃度を最大限に高めて抗腫瘍効果を増強し、かつ消化器毒性を軽減した経口フッ化ピリミジン系抗癌剤である¹⁶⁻¹⁸。本邦では、胃癌、頭頸部癌、結腸・直腸癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌と膵癌に保険適応が承認されている。

2.3.2. 治療レジメン

a) 塩酸ゲムシタビン療法

本邦で承認された用法・用量を用いる。即ち「1,000mg/m²を 30 分間かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。」である。

本邦で行われた第 I 相試験¹⁹では、用量を 1,000mg/m²に固定し、投与スケジュールでの escalation が行われた。スケジュール 1(1,000mg/m²/30 分/週 1 回、3 投 1 休)では投与制限毒性(DLT)がみられず、スケジュール 2(1,000mg/m²/30 分/週 1 回、7 投 1 休後 3 投 1 休)では 6 例中 1 例に grade 4 の白血球・好中球減少、1 例に grade 4 の好中球減少と grade 3 の肝機能障害がみられ、スケジュール 1 が標準用法・用量とされている。同試験においてみられた grade 3 以上の有害事象は白血球減少、好中球減少、食欲不振、疲労感、悪心・嘔吐であった。

国内臨床試験における塩酸ゲムシタビン単独投与例 394 例のうち、安全性評価対象 369 例において認められた主な副作用は、白血球減少 68.0%、好中球減少 61.8%、赤血球減少 58.8%、ヘモグロビン減少 66.4%、血小板減少 32.2%、食欲不振 45.5%、悪心・嘔吐 40.1%、ALT 上昇 33.5%、発熱 32.2%、疲労感 31.2%、AST 上昇 30.1%であった。

b) S-1 療法

本邦で承認された用法・用量を用いる。即ち「1 日投与量は 80mg/m²/day を基準投与量とし、体表面積 1.25m²未満では 80mg/day、1.25m²以上 1.5m²未満では 100mg/day、1.5m²以上では 120mg/day の 1 日投与量を 2 回に分け、朝食後および夕食後に経口投与する。28 日間連日投与と 14 日間の休薬期間をもって 1 コースとして投与を繰り返す。」である。

本邦で行われた第 II 相試験²⁰では、抗腫瘍効果は CR0 例、PR19 例、MR4 例、NC17 例、PD18 例、NE1 例、奏効率 32.2%(19/59 例)と報告された。副作用評価可能症例 59 例において発現した臨床上重要と考えられる副作用は、白血球減少 32.2%、好中球減少 27.1%、ヘモグロビン減少 50.8%、血小板減少 33.9%、AST 上昇 18.6%、ALT 上昇 16.9%、食欲不振 61.0%、悪心 55.9%、嘔吐 35.6%、下痢 37.3%、全身倦怠感 47.5%、口内炎 25.4%、色素沈着 39.0%、発疹 22.0%であった。

2.4. 治療計画設定の根拠

2.4.1. 試験デザインの根拠

「2.2 対象に対する標準的治療」で述べた通り、膵癌切除後の補助療法には標準的治療は存在しないものの、補助療法の必要性は世界中でコンセンサスが得られたものと考えられる。GEMは、第Ⅲ相試験にて進行膵癌に対し5-FUよりも有意に優れていることが明らかにされ⁹、補助療法においても良好な成績が報告されてきており^{11,12}、標準療法と位置づけられつつある。一方、S-1は消化器毒性を軽減しつつ5-FUの血中濃度を最大限に高めることで抗腫瘍効果の増強が期待され、本邦の第Ⅱ相試験にて32.2%と高い奏効率が報告されている¹⁹。従って、補助化学療法においてGEMに同等あるいはそれ以上の効果が期待される。経口剤であることから簡便でもある。よって本試験では、膵癌切除後の補助化学療法として、塩酸ゲムシタピン療法を標準療法と位置づけ、S-1療法の生存期間における非劣性を検証することとした。

2.4.2. エンドポイントの設定根拠

2.4.2.1. Primary endpoint

術後補助化学療法の本来の目的である生存期間を Primary endpoint とした。

2.4.2.2. Secondary endpoints

Primary endpoint である生存期間において両群が同等であった場合に、どちらを選択するか
の判断基準となり得る有害事象発生割合、無再発生存期間、HRQOL を Secondary endpoints とした。

2.4.3. 対象集団選択、および割付調整因子の設定根拠

「2.2 対象に対する標準的治療」で述べたような過去あるいは現在進行中の第Ⅲ相試験において、対象集団の設定および割付調整因子の設定には試験ごとに差異がある。

- ・局所癌遺残度(R): R1(病理学的検索で癌遺残を認めるもの)を補助化学療法の対象とすべきか否かで意見が分かれるが、多くの海外の臨床試験では R0、R1 とも対象としており、また本試験では無治療群をおかないことから、対象に含めることとした。しかし、予後因子とする報告が多く、割付調整因子とした。
- ・組織型:膵癌(腺癌)のみならず、乳頭部付近のがんや他の組織型の膵悪性腫瘍(膵腺房細胞癌や嚢胞腺癌等)も対象に含める試験もあるが、予後が異なり別の疾患とみなされることから、本試験では膵癌取扱い規約第5版²¹に基づく浸潤性膵管癌のみ(嚢胞腺癌を除く)を対象とした。よって膵管内腫瘍由来の浸潤癌を含めるが、微小浸潤癌は含めない。
- ・PS:PS0~2 まで含める試験が多いが、術後の状態の悪い症例では、化学療法の効果を検討する上で障害となる可能性があり、PS0、1 のみを対象とした。
- ・リンパ節転移(N): 予後因子とされるため、割付調整因子とした。
- ・施設: 本試験では、多施設共同試験であり、患者背景、診療体制などの点において施設間差が考えられ、割付調整因子に加えた。

2.4.4. 臨床的仮説と登録数設定根拠

全生存期間において、S-1 群が GEM 群に対しハザード比の閾値を 1.25 として非劣性であることを検証する。具体的には、比例ハザードモデルの当てはめにより求めた S-1 群の GEM 群に対する死亡ハザードの 95%信頼区間が、1.25 を超えないことをもって非劣性が検証できたとする。HRQOL を考慮した Quality Adjusted Life Year (QALY) も計算し、群間で比較を行う。S-1 群が全生存において非劣性であり、かつ QALY において統計的に有意に優れることが検証すべき臨床的仮説である。

「13.2 予定登録数と追跡期間」に詳述するように、S-1 群の GEM 群に対する真のハザード比を 1/1.15 と設定し、検出力を 80% と設定すると、非劣性の検証に必要なイベント(死亡)数は両群合わせて 240 となる。GEM 群と経過観察群との比較試験(CONKO-001) の途中経過が 2006 年の ASCO にて報告されたが、3 年生存率は GEM 群 36%、経過観察群 21%であった。GEM 群の 3 年生存率をこの 36% と設定する(S-1 群の期待 3 年生存率は上記の仮定のもと 41% となる)。生存関数に指数分布を想定し、3 年間で両群合わせて 360 例一様に登録が行われたと仮定すると、登録後 1 年、2 年時点での期待イベント発生数はそれぞれ 191、237 となる。以上より、登録例数を 360、中間解析の時点をも 180 イベント発生が期待される登録終了後 1 年、最終解析の時点をも登録終了後 2 年と設定する。(2007 年 1 月に報告された CONKO-001 の最終結果では 3 年生存率は GEM 群 34%、経過観察群 20.5% と変化した。これはイベント発生数の見込みを 3% 押し上げるのみであり、本試験の計画には変更を及ぼす必要はないと判断した。)

なお、以上の計算結果は基礎となる 3 年生存率の値(36%)と生存分布の指数性に強く依存している。適格条件・除外条件の設定に伴う患者選択および患者母集団そのものの違いにより、さらには S-1 およびゲムシタビンによる後治療による延命効果も期待できることにより、発生イベント数は予想より少なくなることも予想される。また登録が予定通り進行することも確実ではない。よって登録中・登録後にイベント発生数をモニタリングし、中間解析・最終解析の時点の再検討を行う。

2.4.5. 患者集積見込み

本試験に参加予定の施設にアンケート調査を行った結果、年間登録可能数は 150 例以上と考えられた。しかし、これらの施設で腓癌の多施設共同臨床試験を行うのは初めての試みであり、アンケート結果をそのまま登録数見込みとした場合、実際の登録が予測を大きく下回る可能性がある。よって登録見込みは 120 例/年程度とし、3 年で 360 例の登録とした。

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の塩酸ゲムシタビン、S-1 は、保険適応承認が得られており、本試験治療法は日常保険診療として行われ得る治療法である。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

被る可能性のある主な有害事象として、2.3.2. で述べたものが挙げられる。本臨床試験では、塩酸ゲムシタビンおよび S-1 の添付文書に記載された投与量の範囲内で治療を行い、有害事象がみられた場合には適切な支持療法(制吐剤の予防的投与、G-CSF など)を行う。重篤な有害事象が認められた場合には速やかにグループ全体で検討し、さらに効果・安全性評価委員会に連絡する等、最大限の安全性対策を行う。

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、患者選択規準、治療変更規準、併用療法・支持療法などがグループ内で慎重に検討されている。本臨床試験による健康被害に

対して行われた治療に対する費用は、原則として健康保険と患者負担により支払われる。

2.6. 本試験の意義

CONKO-001の最終結果が報告され、塩酸ゲムシタビンによる補助療法は世界中でコンセンサスが得られ、本邦でも一般診療で広まりつつある。一方、本邦の第Ⅱ相試験にて高い奏効率が報告されたS-1は経口剤にて簡便でもあり、塩酸ゲムシタビンによる補助療法と同等あるいはそれ以上の効果が期待され、本試験成績を明らかにする意義は十分あると考える。

2.7. 附随研究

本研究開始時(平成19年4月)には、付随研究は計画されていない。本研究開始後に、新たに付随研究を行う場合には、下記の規定に従う。

- (1)本研究で得られた一部または全部のデータ（登録症例の個人情報をマスクしたデータパッケージ）のみを用いた付随研究の場合は、別途研究計画書を作成し、運営委員会および効果安全性評価委員会の承認を得てから行う。
- (2)本研究の一部または全部以外に新たに登録症例の個人情報を追加して行う付随研究の場合(遺伝子解析研究など)には、別途研究計画書を作成し、参加施設の倫理審査委員会の承認を得てから行う。

3. 本試験で用いる規準・定義

本試験における膵癌の組織型分類は膵癌取扱い規約第5版²¹、病期分類と所属リンパ節の定義はUICC第6版²²に従う。

3.1. 組織型分類

*:本試験の対象をアンダーラインで示す。

(1) 上皮性腫瘍

A. 外分泌腫瘍

- | | |
|-----------------|---|
| 1. 漿液性嚢胞腫瘍 | a) 漿液性嚢胞腺腫
b) 漿液性嚢胞腺癌 |
| 2. 粘液性嚢胞腫瘍 | a) 粘液性嚢胞腺腫
b) 粘液性嚢胞腺癌 |
| 3. 膵管内腫瘍 | 1) 膵管内乳頭粘液性腫瘍
a) 膵管内乳頭粘液性腺腫
b) 膵管内乳頭粘液性腺癌
2) 膵管内管状腫瘍
a) 膵管内管状腺腫
b) 膵管内管状腺癌 |
| 4. 異型過形成および上皮内癌 | |
| 5. 浸潤性膵管癌 | a) <u>乳頭腺癌</u>
b) <u>管状腺癌</u>
c) <u>腺扁平上皮癌</u>
d) <u>粘液癌</u>
e) <u>退形成癌</u>
f) 浸潤性粘液性嚢胞腺癌
g) <u>膵管内腫瘍由来の浸潤癌</u> |
| 6. 腺房細胞腫瘍 | a) 腺房細胞腺腫
b) 腺房細胞癌 |

B. 内分泌腫瘍

C. 併存腫瘍

D. 分化方向の不明な上皮性腫瘍

- | |
|--------------------------------|
| a) Solid-pseudopapillary tumor |
| b) 膵芽腫 |
| c) 未分化癌 |

E. 分類不能

F. その他

(2) 非上皮性腫瘍

- 血管腫
- リンパ管腫
- 平滑筋肉腫
- 悪性繊維組織球腫
- 悪性リンパ腫
- 傍神経節腫
- その他

3.2. 進行度分類

下記のUICC第6版²²の進行度分類を用いる

		N0	N1
M0	Tis	0	
	T1	IA	IIB
	T2	IB	IIB
	T3	IIA	IIB
	T4	III	III
M1		IV	IV

1) 局所進展度

Tis: 上皮内癌

T1: 膵臓内に限局する、最大径が2cm以下の腫瘍

T2: 膵臓内に限局する、最大径が2cmを超える腫瘍

T3: 膵臓外に浸潤するが、腹腔動脈幹もしくは上腸間膜動脈への浸潤いずれもなし

T4: 腹腔動脈幹もしくは上腸間膜動脈への浸潤あり

2) リンパ節転移

N0: 所属リンパ節転移なし

N1: 所属リンパ節転移あり

3) 遠隔転移

M0: 遠隔転移なし

M1: 遠隔転移あり

3.3. 所属リンパ節

UICC第6版²²の所属リンパ節の定義を用いる。これは膵癌取扱い規約第5版のリンパ節の番号に下記の如く相当する。

	UICC 第 6 版	膵癌取扱い規約第 5 版
上方:	膵頭部上方 体部上方	17a, 13a, 12a, 12b, 12p, 12h, 8a, 8p, 11p
下方:	膵頭部下方 体部下方	17b, 13b 18
前方:	前膵頭十二指腸 幽門 (膵頭部のみに適用) 近位上腸間膜動脈より前方	17a, 17b 5, 6 14p, 14d
後方:	後膵頭十二指腸 総胆管 近位上腸間膜動脈より後方	13a, 13b 12b 14p, 14d
脾側:	脾門部、膵尾部 (体部と尾部にのみ適用)	10, 11d
腹腔動脈側:	(膵頭部のみに適用)	9*, 7

*)本試験の対象は、UICC第6版²²の病期分類にてstage II 以下もしくは腹腔動脈合併切除を施行したstage III症例とするため、リンパ節転移は所属リンパ節までとする。よって以下のものは遠隔転移と判断し、試験対象には含めない。ただし#9は膵体尾部病変でも所属リンパ節と考えるのが妥当と判断し、遠隔転移としない。

遠隔転移リンパ節

膵頭部病変	: 10, 11d, 15, 16
膵体尾部病変	: 5, 6, 7, 15, 16
膵全体病変	: 15, 16

4. 患者選択規準

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) 組織学的に浸潤性膵管癌(膵癌取扱い規約第5版²¹に基づく、ただし嚢胞腺癌を除く)であることが確認された切除後膵癌症例
- 2) 原発が肉眼的に完全切除されており、病理組織学的に UICC 第6版²²の病期分類にて以下のすべてを満たす症例
 - ・stage II 以下、もしくは腹腔動脈合併切除を施行した stage III の症例
 - ・局所癌遺残度が R0 か R1
 - ・術中腹水洗浄細胞診が陰性
- 3) 遠隔転移や癌性腹水のない症例
- 4) 十分経口摂取が可能な症例
- 5) 年齢 20 歳以上
- 6) ECOG Performance Status (PS) が 0 または 1 の症例
- 7) 3 年以内の化学療法や放射線療法の既往がないこと
- 8) 術後から 10 週間以内の症例
- 9) 以下に示す主要臓器(骨髄、肝、腎)機能の十分保持されている症例
登録日の 7 日前以降の検査にて以下のすべてを満たす。
 - ・白血球数 : 3,000/mm³ 以上 12,000/mm³ 以下
 - ・血小板数 : 100,000/mm³ 以上
 - ・血色素量 : 8.0g/dL 以上
 - ・総ビリルビン値 : 2.0mg/dL 以下
 - ・AST および ALT 値 : 100IU/L 以下
 - ・血清クレアチニン値 : 1.2mg/dL 以下
- 10) 患者本人からの文書による同意が得られた症例

4.2. 除外規準

- 1) 塩酸ゲムシタピンまたは S-1 の治療歴がある症例
- 2) 登録前の検査ですでに再発していることが確認された症例
*ただし、腫瘍マーカーが完全には低下していないことや、CT で軽度の腹水がみられることのみでは再発とは断定しない。
- 3) 胸部 X 線および腹部 CT にて、中等度以上の胸水あるいは腹水を有する症例
- 4) 胸部単純 X 線所見上明らかである、または臨床症状のある、肺線維症または間質性肺炎を有する症例
- 5) コントロール不良な水様性の下痢を有する症例
*コントロール不良かどうかは、十分な支持療法にて 1 日 4 回以上の下痢がないことを目安に判断する。
- 6) New York Heart Association の心機能分類で III(身体活動が高度に制限される。安静時は無症状であるが、普通以下の身体活動では疲労、動悸、呼吸困難をきたす)または IV(非常に軽度の身体活動でも愁訴をきたす患者。安静時においても心不全あるいは狭心症状を示す。少しの身体活動でも愁訴が増加する。)の症例
- 7) 発症後 6 ヶ月以内の心筋梗塞を有する症例
- 8) 活動性の感染症(ウイルス性肝炎を除く)を有する症例(38°C以上の発熱を認める症例など)
- 9) コントロール不良な糖尿病を有する症例
*コントロール不良かどうかは、空腹時血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、HbA1c ≥ 10.0 などを目安に担当医が総合的に判断する。空腹時・食後血糖などで判断可能な場合 HbA1c は必須としない。
- 10) 登録前の 2 週間以内に輸血を必要とした症例
- 11) その他、重篤な合併症(心不全、腎不全、肝不全、活動性の消化性潰瘍、腸管麻痺など)を有する症例
- 12) 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症例
- 13) 重篤な薬物アレルギーを有する症例
- 14) 活動性の重複がん(同時性重複がんまたは無病期間が 3 年以内の異時性重複がん)を有する症例(早期がんで根治的治療が行われたものは適格とする)
- 15) 妊婦、授乳中、妊娠の可能性または意思がある、又は挙児を希望する女性
- 16) 子供をもうける意思の有る男性
- 17) フルシトシン、フェニトイン、ワルファリンカリウムを使用している症例
- 18) その他、医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断した症例

5. 登録・割付

5.1. 登録手順

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、「症例登録票」に必要事項をすべて記入の上、CSPORデータセンターに「症例登録票」をFAX送信する。

患者登録の連絡先と受付時間

CSPORデータセンター(NPO日本臨床研究支援ユニット内)

Tel 03-3254-8029

Fax 03-5298-8536

平日 10～17時

(祝祭日、土曜・日曜、年末年始12月29日-1月3日は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先

研究事務局 福富 晃

静岡県立静岡がんセンター 消化器内科 医長

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007

Tel 055-989-5222

Fax 055-989-5634

E-mail a.fukutomi@scchr.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- 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) 「症例登録票」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) CSPOR データセンターでは適格性を確認し、適格症例に対して 5.2 の割付調整因子に基づいて割り付けた後に、登録番号および「登録確認書」を発行する。
- 4) CSPOR データセンターから「症例登録票」に記載された担当医師、FAX 番号宛に「登録確認書」を FAX 送信する。「登録確認書」の送付をもって登録とする。「登録確認書」は各施設で保管すること。
- 5) 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)を採用する。
- 6) 誤登録・重複登録の場合が判明した際には速やかに CSPOR データセンターに連絡すること。
- 7) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任で行う。(6.1.2 参照)

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CSPORデータセンターでランダムに割りつけられる。

ランダム割り付けに際しては、①R(0 vs. 1)、②N(0 vs. 1)、③施設 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の変法を用いる。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。

5.3. 登録確認と治療前報告書の報告

担当医師は、CSPOR データセンターから FAX にて送信された「登録確認書」で症例登録を確認する。本試験のデータマネージメントには PDF を用いた EDC (electronic data capturing) システムを用いる(システムは USB により参加施設に郵送される)。症例登録確認後、担当医師または臨床試験コーディネータ(CRC)は、CSPOR データセンターから郵送される USB のうちのシステムが組み込まれた USB とバックアップ用の USB を同時に PC に差込みシステムを立ち上げ、立ち上がったブラウザから PDF 化された CRF を呼び込み、登録された適格症例の治療前報告書に登録番号とともに必要データを入力する。その後、速やかに担当医師または臨床試験コーディネータ(CRC)は、必要データを入力した「治療前報告書」の PDF 化した CRF をバックアップ用の USB からデータ提出用の別の USB にコピーし、そのデータ提出用 USB を CSPOR データセンターに指定された方法で郵送する。

登録割り付け後、規定 15 日以内に治療を開始しなかった症例についても「治療前報告書」を CSPOR データセンターに同様な方法で郵送する。

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「プロトコール逸脱」となるが、「臨床的に妥当な逸脱」と判断される。（「14.1.2. プロトコール逸脱・違反」参照）

6.1. プロトコール治療

登録後、15日以内にプロトコール治療を開始する。

何らかの理由で開始が16日以降になった場合は、その理由を記録用紙（「経過報告書」のコメント欄）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「治療終了報告書」に詳細を記載する。

6.1.1. 使用薬剤

a) 塩酸ゲムシタビン（イーライリリー：ジェムザール[®]）

200mg、1g/Vial

200mg/Vial は 5ml 以上、1g/Vial は 25ml 以上の生理食塩水に溶解して用いる。

b) S-1（大鵬：ティーエスワン[®]）

20mg/capsule、25mg/capsule

食後経口服薬 分2

6.1.2. 投与方法

体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任で行う。治療開始後の体重変動による投与量の補正は各施設の判断に任せる。

a) 塩酸ゲムシタビン療法

- ・ 1,000mg/m² を 30 分間かけて点滴静注する。（体表面積から計算された投与量から 100mg/body 未満で切り捨てて決定する。）
- ・ 週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目は休薬する。
- ・ 4 週を 1 コースとして投与を繰り返す。

b) S-1 療法

- ・ 80mg/m²/day(初回投与量を参考)の薬剤を 1 日 2 回に分け、朝食後および夕食後に服用する。
- ・ 28 日間連日投与し、その後 14 日間の休薬期間を設ける。
- ・ 6 週を 1 コースとして投与を繰り返す。

S-1 の初回投与量

体表面積	S-1の初回投与量	朝-昼-夕
1.25m ² 未満	80mg (20mg cap x4)/day	2 - 0 - 2
1.25m ² 以上1.5m ² 未満	100mg (25mg cap x4)/day	2 - 0 - 2
1.5m ² 以上	120mg (20mg cap x6)/day	3 - 0 - 3

6.2. プロトコール治療完了・中止規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

- a) 塩酸ゲムシタビン(イーライリリー:ジェムザール[®])
 - ・ 塩酸ゲムシタビン療法は6ヶ月にて完了する。即ち6ヶ月の時点で施行中のコースを最終コースとする。(6ヶ月を超えて、次コースに入らない。)
- b) S-1(大鵬:ティーエスワン[®])
 - ・ S-1 療法は4コースにて完了する。

6.2.2. プロトコール治療中止の基準

以下のいずれかに該当する場合は補助化学療法を中止する。

- 1) CTを含む画像診断にて再発が確認された場合、もしくは臨床的に再発と判断された場合^{注)}
- 2) 塩酸ゲムシタビン療法において最終投与日から28日を超えても投与ができなかった場合
- 3) 塩酸ゲムシタビン療法において減量基準に従いレベル-2まで減量したにもかかわらず再び減量基準にあてはまる毒性が発現した場合
- 4) S-1療法においてコース開始予定日より14日を超えても投与ができなかった場合
- 5) S-1療法において減量基準に従いレベル-1まで減量したにもかかわらず再び減量基準にあてはまる毒性が発現した場合
- 6) 間質性肺炎などの重篤な後遺症を残すおそれのある有害事象が発現した場合
- 7) 転居、転医、多忙などにより継続的な診察が困難となった場合
- 8) 患者から中止の申し出があった場合
- 9) その他、医師が中止を必要と認めた場合

注)

- ・ 症状の変化や腫瘍マーカーの上昇だけでは再発と診断しない。再発の診断には、それを裏付ける画像所見を必要とする。
- ・ 下記のように画像所見が疑診にとどまる場合には、ただちに再発と断定せず、他の画像診断による精査、あるいは経過観察を行う。

CT等での微小な肝病巣	・・・肝転移か肝膿瘍か鑑別困難
リンパ節腫大	・・・リンパ節転移か炎症性リンパ節腫大か鑑別困難
局所の軟部陰影の増強	・・・局所再発か炎症性癒痕か鑑別困難
腹水	・・・腹膜結節や腸間膜の肥厚を伴わず癌性腹膜炎か鑑別困難

- ・ 再発の確定診断日をもって再発日とする。画像所見等の見直しにより再発日をさかのぼらない。

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。(両群共通)

- 中止** : プロトコール治療の途中終了。再開の可能性のないもの。
- 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。
- 休薬** : コース内で治療の再開の可能性のある場合の投与の一時的中断。
- 休止** : コース内で治療の再開の可能性はないが、次コース以降のプロトコール治療継続の可能性のある場合の投与の一時的中断。
- スキップ**: 治療薬を投与せず、次の投与スケジュールに進むこと。

6.3.1. A群:塩酸ゲムシタビン療法の治療変更基準

6.3.1.1. コース開始規準

コース開始予定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すことを確認の上、1回目(day 1)の投与を行う。コース開始規準を満たさない場合、1日~1週間単位でコース開始(1回目の投与)を延期する。

最終投与日から28日を超えても投与ができなかった場合、プロトコル治療を中止する。

3回目(day 15)の投与をスキップした場合、day 22(±2日)を次コース開始予定日(次コースのday 1)とする。

塩酸ゲムシタビン療法のコース開始規準

- 1) 白血球数: $\geq 3,000/\text{mm}^3$
- 2) 血小板数: $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- 3) 血色素量: $\geq 6.5\text{g/dL}$
- 4) 総ビリルビン: $\leq 3\text{mg/dL}$
- 5) AST(GOT): $\leq 150\text{IU/L}$
- 6) ALT(GPT): $\leq 150\text{IU/L}$
- 7) 38°C以上の発熱がない
- 8) コントロール不良な下痢がない
- 9) その他、担当医師が投与不適と判断するGrade 2以上の非血液毒性がない

6.3.1.2. 2回目(day 8)・3回目(day 15)のスキップ規準

2回目(day 8)、3回目(day 15)の投与予定日またはその前日に、以下の「2回目・3回目のスキップ規準」のいずれかの有害事象が認められた場合、その投与をスキップする。

塩酸ゲムシタビン療法の2回目・3回目のスキップ規準

- 1) 白血球数: $< 2,000/\text{mm}^3$
- 2) 血小板数: $< 70,000/\text{mm}^3$
- 3) 総ビリルビン: $> 3\text{mg/dL}$
- 4) AST(GOT): $> 150\text{IU/L}$
- 5) ALT(GPT): $> 150\text{IU/L}$
- 6) 38°C以上の発熱がある場合
- 7) コントロール不良な下痢が出現した場合
- 8) その他、Grade 2以上の非血液毒性にて担当医師が投与不適と判断した場合

* 2回目(day 8)、3回目(day 15)の投与に関しては±2日の投与日変更を許容する。ただし、前回投与から最低5日間の期間をもうけること。

* 長期の祝祭日などの理由において上記の投与日変更にも投与できない場合、最大7日まで投与を延期する。延期した場合の次回投与日は以下に従う。

<p>2回目投与を延期した場合→その7(±2)日後に「3回目投与」を行う 3回目投与を延期した場合→その14(±2)日後に「次コースの1回目投与」を行う</p>

6.3.1.3. 減量規準

以下の減量規準のいずれかに該当する場合、次回投与よりレベルを1段階ずつ下げる。ただし、二つ以上の項目に該当したとしても減量は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を中止する。

用量レベル

薬剤	用量レベル	用量	
GEM	レベル0(全量)	1000mg/m ² /day	1回目(day1), 2回目(day8), 3回目(day15)
	レベル-1(マイナス1)	800mg/m ² /day	1回目(day1), 2回目(day8), 3回目(day15)
	レベル-2(マイナス2)	600mg/m ² /day	1回目(day1), 2回目(day8), 3回目(day15)

塩酸ゲムシタピン療法の減量規準

- 1) 白血球数 < 1,000/mm³
 - 2) 血小板数 < 25,000/mm³
 - 3) 血小板輸血を要する*
 - 4) 2回目(day 8)の投与をスキップした場合
 - 5) 3回目(day 15)の投与をスキップし、かつday 22(±2日)に次コースを開始できない場合
 - 6) 最終投与日から14日を超えても投与ができなかった場合
- *: 実際に血小板輸血を行ったかどうかではなく、血小板輸血を行うべきであったかと言う医学的判断に基づいてこの項目に当てはまるかどうかを判断する。

6.3.1.4. スケジュール変更

本来の3週投与1週休薬(3投1休)から、スキップにより2コース続けて2週投与1週休薬(2投1休)となった場合、以降は2投1休での治療継続を許容する。しかし、減量基準のいずれかに該当した場合は、次回投与よりレベルを1段階下げ、3投1休でのスケジュールによる治療を行う。

6.3.2. B群:S-1療法の治療変更基準

6.3.2.1. コース開始規準

コース開始予定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すことを確認の上、開始する。コース開始規準を満たさない場合、1日～1週間単位でコース開始を延期する。

コース開始予定日より14日を超えても投与ができなかった場合プロトコル治療を中止する。

休薬のために前コースでの投与期間を延長した場合、最終内服日から2週間以内でも、コース開始規準を満たせば次コースを開始可能である。

前コースで休止後、コース間隔が6週以内でも、コース開始規準を満たせば次コースを開始可能である。

ただし、コース開始は、前コースの最終内服日から1週間以上あける。

S-1療法のコース開始規準

- 1) 白血球数: $\geq 3,000/\text{mm}^3$
- 2) 血小板数: $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- 3) 血色素量: $\geq 6.5\text{g/dL}$
- 4) 総ビリルビン: $\leq 3\text{mg/dL}$
- 5) AST(GOT): $\leq 150\text{IU/L}$
- 6) ALT(GPT): $\leq 150\text{IU/L}$
- 7) 血清クレアチニン: $\leq 1.5\text{mg/dL}$
- 8) 38°C以上の発熱がない
- 9) コントロール不良な下痢がない
- 10) その他、担当医師が投与不適と判断するGrade 2以上の非血液毒性がない

6.3.2.2. 休薬規準

以下のいずれかの有害事象が認められた場合、ただちに休薬する。

S-1療法の休薬規準

- 1) 白血球数: $< 2,000/\text{mm}^3$
- 2) 血小板数: $< 50,000/\text{mm}^3$
- 3) 総ビリルビン: $> 3\text{mg/dl}$
- 4) AST(GOT): $> 150\text{IU/L}$
- 5) ALT(GPT): $> 150\text{IU/L}$
- 6) 血清クレアチニン: $> 1.5\text{mg/dL}$
- 7) 38°C 以上の発熱がある場合
- 8) コントロール不良な下痢が出現した場合
- 9) その他、Grade 2以上の非血液毒性にて担当医師が休薬を必要と判断した場合

注意

- ・休薬は患者が自己判断せず、必ず担当医またはその代行者に連絡し、指示を受けるように患者に注意、確認する。
- ・患者の内服忘れ、自己判断など、患者が上記の休薬規定に該当しない理由で内服しない場合は、休薬としない(治療継続中として扱う)。
- ・事後に判明した患者の自己判断による休薬のうち、上記の休薬規定に該当する場合は、休薬に含める。
- ・通常2週間毎の通院となるが、可能な限り休薬後は8日以内に有害事象の経過を確認する。
- ・1コース目は1週間毎に有害事象をチェックすることが望ましい。

6.3.2.3. 休薬後の再開基準

以下のすべてが満たされた場合、1回目の休薬後は、減量しないですみやかに再開する。2回目の休薬後は、休止となり、そのコース内での投与は行わない(休止規定参照)。再開後はday29以降も投与を継続し、1コース内28日間分投与をもって、コース内の投与を完了する。

S-1療法の休薬後の再開基準

- 1) 白血球数: $\geq 2,800/\text{mm}^3$
- 2) 血小板数: $\geq 70,000/\text{mm}^3$
- 3) 総ビリルビン: $\leq 1.5\text{mg/dl}$
- 4) AST(GOT): $\leq 150\text{IU/L}$
- 5) ALT(GPT): $\leq 150\text{IU/L}$
- 6) 血清クレアチニン: $\leq 1.5\text{mg/dL}$
- 7) 38°C 以上の発熱がない
- 8) コントロール不良な下痢がない
- 9) 休薬判断理由となった非血液毒性が全てGrade 1以下に回復

6.3.2.4. 休止規準

以下のいずれかの有害事象が見られた場合は、そのコースにおける以降の投与を休止する。

S-1療法の休止規準

- 1) 白血球数: <math>< 1,000/\text{mm}^3</math>
 - 2) 血小板数: <math>< 25,000/\text{mm}^3</math>
 - 3) 血小板輸血を要する*
 - 4) 血色素量: <math>< 6.5\text{g/dl}</math>
 - 5) Grade 3以上の非血液毒性
 - 6) Grade 2以上の白質脳症などの神経障害
 - 7) 休薬後、15日以内に再開規定まで回復しない場合
 - 8) コース内で、有害事象のために2回目の休薬が必要な場合
- *: 実際に血小板輸血を行ったかどうかではなく、血小板輸血を行うべきであったかと言う医学的判断に基づいてこの項目に当てはまるかどうかを判断する。

注意

- ・ 休止日から8日以内に回復しない場合は、15日以内にさらにそれらの回復、継続、増悪を再度確認する。
- ・ 休止後の次コースからは、減量(6.3.2.5.参照)して投与する。



6.3.2.5. 減量規準

休止した場合、次コースはレベル-1に減量する。減量後の再増量は行わない。レベル-1に減量後に再び休止規準に該当した場合はプロトコール治療を中止する。

用量レベル

薬剤	用量レベル	用量		
S-1	レベル0(全量)	120mg/body/day	100mg/body/day	80mg/body/day
	レベル-1(マイナス1)	100mg/body/day	80mg/body/day	50mg/body/day

減量後の投与量の内訳

体表面積	S-1の減量後の投与量	朝-昼-夕
1.25m ² 未満	50mg (25mg cap x2)/day	1 - 0 - 1
1.25m ² 以上1.5m ² 未満	80mg (20mg cap x4)/day	2 - 0 - 2
1.5m ² 以上	100mg (25mg cap x4)/day	2 - 0 - 2

6.3.3. 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、「16.2.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先: 福富 晃

静岡県立静岡がんセンター 消化器内科
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007
Tel 055-989-5222
Fax 055-989-5634
E-mail a.fukutomi@scchr.jp

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 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。

①G-CSF

G-CSFは下表に示す保険適応に従って投与する。予防的投与は行わない。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球1000/mm³未満で発熱(原則として38℃以上)が見られた時点 ・好中球500/mm³が観察された時点 ・前コースで好中球1000/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500/mm³が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球1000/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 ・ナルトグラスチム: 1 µg/kgを1日1回皮下注 ・レノグラスチム: 2 µg/kgを1日1回皮下注
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> ・好中球が最低値を示す時期を経過後5000/mm³以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球が2000/mm³以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、本剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、本剤の中止、減量を検討する。

②好中球減少時の発熱に対する対処

- 1) 好中球減少時(好中球数 \leq 1,000/mm³)に 38℃以上の発熱がある場合(発熱性好中球減少)には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。
 - 2) 比較的高度の好中球減少時(好中球数 \leq 500/mm³、もしくは好中球数 \leq 1,000/mm³で更に好中球数 \leq 500/mm³になると予想される場合)に伴う発熱性好中球減少の場合には、広域スペクトラムの抗生物質(第3世代以上のセフェム、カルバペネムなど)の静脈内投与を原則とする。
 - 3) 好中球数(特に好中球数 \leq 100/mm³かどうか)・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択(薬剤、多剤併用か単剤か)を行う。多剤併用は原則としてβラクタム系とアミノグリコシド系の併用とする。
 - 4) Vancomycin の使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より常在菌として存在していたか、施設内での MRSA の発生状況などより、初めから使用するかどうかを決定する。
 - 5) 抗生剤投与開始後も、血液培養などの結果・症状の推移・感染巣の検索などの結果より3-5日以内に再評価を行う。抗生剤投与開始後3日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定できた場合などは抗生剤の変更を行い、漫然と同じ抗生剤の投与を続けることは避ける。
 - 6) G-CSF などのサイトカイン製剤は保険適応内で使用可能であるが、感染症の治療にあたってその有効性を過信すべきではない。とくに G-CSF は、早期・高度の好中球減少では効果の発現が遅いことに留意する。
- 注) 抗生剤の選択・リスクの評価方法・抗生剤投与期間などの詳細については「IDSA ガイドライン」(IDSA guidelines : Clinical Infectious Disease 34: 730-751, 2002)などを参考とする。

6.4.2. 許容される併用療法・支持療法

- 1) 悪心・嘔吐、食欲不振に対し、選択的 5-HT₃ 受容体拮抗剤、メクラプラミド、ステロイドなどは症状悪化を防止するために予防的投与を含め適宜使用してよい。
- 2) 疲労感、食欲不振、るいそうに対するステロイド剤投与は必要に応じ行ってもよい。
- 3) 高血圧などの合併症などに対する治療薬、モルヒネなどの対症療法薬の併用は、用いている抗がん剤との相互作用がない限り可能。

6.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

- 1) プロトコール治療中はプロトコール治療レジメンに含まれる以外の抗がん剤投与、放射線療法、ステロイド以外のホルモン療法、免疫療法などは行わない。(いわゆる民間療法などは、可能な限り併用を避けるべきであるが、患者の希望にあわせて、担当医の判断にゆだねる。)
- 2) G-CSF 製剤の予防的投与は行わない。
- 3) S-1 の併用禁忌もしくは併用注意薬剤であるフルシトシン、フェニトイン、ワルファリンカリウムは、本試験投与期間中は併用を禁止する。

6.5. 後治療

プロトコール治療完了および中止後は、再発が確認された場合を除き後治療は一切行わない。再発確認後の後治療は内容を規定しない。即ち、プロトコール治療と同一の治療の継続や再導入も許容する。ただし、プロトコール治療中、およびプロトコール治療完了後 6ヶ月以内の再発においては、プロトコール治療に不応と判断されるため、下記の如く cross over を推奨する。

プロトコール治療中もしくはプロトコール治療完了後6ヶ月以内の再発<推奨>

プロトコール治療		再発後治療
A群: 塩酸ゲムシタビン療法	→	S-1療法
B群: S-1療法	→	塩酸ゲムシタビン療法

7. 薬剤情報と予期される有害反応

7.1. 薬剤情報

ここでは薬剤情報の主なものを記述している。巻末の薬剤添付文書も必ず参照のこと。

7.1.1. Gemcitabine HCl (GEM) : 塩酸ゲムシタビン

商品名: ジェムザール注射用(日本イーライリリー株式会社)、200mg/Vial、1g/Vial

作用機序

ゲムシタビン(dFdC)は細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドである二リン酸化物(dFdCDP)及び三リン酸化物(dFdCTP)となり、これらがDNA合成を直接的及び間接的に阻害することにより殺細胞作用を示す。直接的には、dFdCTPがデオキシシチジン三リン酸(dCTP)と競合しながらDNAポリメラーゼによりDNA鎖に取り込まれた後、細胞死(アポトーシス)を誘発する。また、dFdCDPはリボヌクレオチドリダクターゼを阻害することにより、細胞内のdCTP濃度を低下させるため、間接的にDNA合成阻害が増強される。

適応疾患

非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌

適応用法・用量

通常、成人にはゲムシタビンとして1回1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。
なお、年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。

主な薬物動態

進行性癌患者5例に¹⁴C-塩酸ゲムシタビン1000mg/m²を点滴静注した後に、7日間採取した尿・糞中から92～98%の放射活性が回収された。そのうち99%以上が尿に回収されたので、ゲムシタビンの主な排泄経路は尿とされた。

主な薬物有害反応

循環器	1～10%未満: 頻脈、血圧上昇 1%未満: 血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室頻拍、心電図異常(ST上昇)、血圧上昇
呼吸器	10%以上又は頻度不明: 低酸素血 1～10%未満: 呼吸困難、高炭酸ガス血症 1%未満: PIE(肺好酸球浸潤)症候群、喘鳴、咳嗽、喀痰、息切れ
腎臓	10%以上又は頻度不明: 総蛋白低下、電解質異常 1～10%未満: アルブミン低下、BUN 上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇 1%未満: 乏尿
消化器	10%以上又は頻度不明: 食欲不振、悪心・嘔吐 1～10%未満: 下痢、便秘、口内炎 1%未満: 胃部不快感、歯肉炎
肝臓	10%以上又は頻度不明: γ-GTP上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、Al-P上昇 1～10%未満: ビリルビン上昇、A/G比低下

	1%未満:ウロビリן尿
精神神経系	1~10%未満:頭痛、めまい 1%未満:知覚異常、不眠、嗜眠、しびれ
皮膚	10%以上又は頻度不明:発疹、蕁麻疹 1%未満:脱毛、そう痒感
注射部位	10%以上又は頻度不明:注射部位反応(静脈炎、疼痛、紅斑)
血管障害	10%以上又は頻度不明:末梢性血管炎、末梢性壊疽
その他	10%以上又は頻度不明:疲労感、倦怠感、無力症、発熱、浮腫、インフルエンザ様症状(倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等)、CRP上昇、放射線照射リコール反応 1~10%未満:血小板増加、体重減少、尿糖陽性、好酸球増多 1%未満:体重増加、関節痛、疼痛、悪寒、眼底出血、体温低下、ほてり、耳鳴り、眼脂、胸部不快感、味覚異常、鼻出血

重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

発現頻度については、国内の臨床試験において認められたものを記載した。

1. 骨髄抑制

白血球減少(68.0%、ただし、2000/ μ L未満の減少は13.0%)、好中球減少(61.8%、ただし、1000/ μ L未満の減少は24.5%)、血小板減少(32.2%、ただし、5万/ μ L未満の減少は4.6%)、貧血[ヘモグロビン減少(66.4%、ただし、8.0g/dl 未満の減少は15.4%)、赤血球減少(58.8%)]等があらわれることがあるので、血液学的検査を頻回に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等適切な処置を行うこと。なお、高度な白血球減少に起因したと考えられる敗血症による死亡例が報告されている。

2. 間質性肺炎(1.4%)

間質性肺炎があらわれることがあるので、胸部X線検査等を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例が報告されている。

3. アナフィラキシー様症状(0.3%)

呼吸困難等のアナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 心筋梗塞(0.3%)

心筋梗塞の既往例で心筋梗塞がみられることがある。

5. うっ血性心不全

うっ血性心不全があらわれることがある。

6. 肺水腫

肺水腫があらわれることがある。

7. 気管支痙攣

気管支痙攣があらわれることがある。

8. 成人呼吸促迫症候群(ARDS)

成人呼吸促迫症候群(ARDS)があらわれることがある。

9. 腎不全

腎不全があらわれることがある。

10. 溶血性尿毒症症候群(0.3%)

溶血性尿毒症症候群があらわれることがあるので、血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。腎不全は投与中止によっても不可逆的であり、透析療法が必要となることもある。

11.皮膚障害(頻度不明)

重篤な皮膚障害(紅斑、水疱、落屑等)があらわれることがある。

12.肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

禁忌

1. 高度な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増悪し、致命的となることがある。]
2. 胸部単純X線写真で明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者[症状が増悪し、致命的となることがある。]
3. 胸部への放射線療法を施行している患者[外国の臨床試験で本剤と胸部への根治的放射線療法との併用により、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。]
4. 重症感染症を合併している患者[感染症が増悪し、致命的となることがある。]
5. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[動物実験(マウス、ウサギ)で催奇形作用及び胎児致死作用が報告されている。]

主な相互作用**併用禁忌**

1. 胸部放射線照射

1) 臨床症状・措置方法

外国の臨床試験で本剤(1000mg/m²/日を週1回放射線照射前に投与)と胸部への根治的放射線療法(2Gy/日を週5回)を6週連続して併用した場合に、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。放射線照射を併用した場合の本剤の至適用量は確立されていないので、放射線増感作用を期待する胸部への放射線療法との同時併用は避けること。

2) 機序

基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

併用注意

1. 腹部放射線照射

1) 臨床症状・措置方法

腹部放射線療法(体外照射)と同時併用する場合、重篤となる局所の合併症が発現することがある。なお、術中放射線照射と併用した際の本剤の安全性は確認されていない。

2) 機序

基礎試験で本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

2. 他の抗悪性腫瘍剤(アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗生物質、アルカロイド等)

1) 臨床症状・措置方法

骨髄抑制が増強されることがある。

2) 機序

両剤とも骨髄抑制を有している。

7.1.2. S-1

商品名:TS-1カプセル(大鵬薬品工業株式会社)、20mg/capsule、25mg/capsule

作用機序

TS-1はテガフル(F T)、ギメラシル(CDHP)及びオテラシルカリウム(Oxo)の三成分を含む製剤であり、経口投与後の抗腫瘍効果は体内でF Tから徐々に変換される5-FUに基づいている。

CDHPは主として肝に多く分布する5-FU異化代謝酵素のDPDを選択的に拮抗阻害することによって、F Tより派生する5-FU濃度を上昇させる。この生体内5-FU濃度の上昇に伴って、腫瘍内では5-FUのリン酸化代謝物である5-フルオロヌクレオチドが高濃度持続し、抗腫瘍効果が増強する。また、Oxoは経口投与により主として消化管組織に分布してorotate phosphoribosyltransferaseを選択的に拮抗阻害し、5-FUから5-フルオロヌクレオチドへの生成を選択的に抑制する。その結果TS-1投与により5-FUの強い抗腫瘍効果を損なうことなく消化器毒性が軽減されると考えられている。

5-FUの作用機序は主として活性代謝物であるFdUMPがdUMPと拮抗し、thymidylate synthase及び還元葉酸とternary complexを形成することによるDNA生合成阻害による。また、FUTPに変換されてRNA機能を障害するともいわれている。

適応疾患

胃癌、結腸・直腸癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、手術不能又は再発乳癌、膵癌

適応用法・用量

通常、成人には初回投与量(1回量)を体表面積に合せて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の1日2回、28日間連日経口投与し、その後14日間休薬する。これを1クールとして投与を繰り返す。

体表面積	初回基準量(テガフル相当量)
1.25m ² 未満	40 mg/回
1.25m ² 以上 ~ 1.5 m ² 未満	50 mg/回
1.5 m ² 以上	60 mg/回

なお、患者の状態により適宜増減する。増減量の段階を40mg、50mg、60mg、75mg/回とする。増量は本剤の投与によると判断される臨床検査値異常(血液検査、肝・腎機能検査)及び消化器症状が発現せず、安全性に問題がなく、増量できると判断される場合に初回基準量から一段階までとし、75mg/回を限度とする。また、減量は通常、一段階ずつ行い、最低投与量は40mg/回とする。

主な薬物動態

ティーエスワン(TS-1)を癌患者12名に32~40mg/m²で食後単回経口投与した後の尿中には72時間までに投与量に対しギメラシル(CDHP)52.8%、テガフル(F T)7.8%、オテラシルカリウム(Oxo)2.2%、代謝物であるシアヌル酸(CA)11.4%、フルオロウラシル(5-FU)7.4%が排泄された。

主な薬物有害反応

血液 5%以上:白血球減少、好中球減少、血小板減少、赤血球減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値減少
0.1~5%未満:出血傾向(皮下出血斑、鼻出血、凝固因子異常)、好酸球増多、白血球増多、リンパ球減少

肝臓	5%以上:AST(GOT)上昇、ALT(GPT) 上昇、ビリルビン上昇、Al -P上昇 0.1~5%未満:黄疸、尿ウロビリノーゲン陽性
腎臓	0.1~5%未満:BUN上昇、クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿
消化器	5%以上:食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎 0.1~5%未満:腹痛、腹部膨満感、心窩部痛、胃炎、腹鳴、白色便、便秘、口角炎、口唇炎、舌炎、口渇、味覚異常
皮膚	5%以上:色素沈着 0.1~5%未満:紅斑、落屑、潮紅、水疱、手足症候群、皮膚潰瘍、皮膚炎、脱毛、爪の異常、爪囲炎、単純疱疹、皮膚の乾燥・荒れ 頻度不明:光線過敏症、DLE様皮疹
過敏症	5%以上:発疹 0.1~5%未満:掻痒
精神神経系	5%以上:全身倦怠感 0.1~5%未満:しびれ感、頭痛、頭重感、めまい 頻度不明:ふらつき
循環器	0.1~5%未満:血圧低下、血圧上昇、心電図異常、レイノー症状 頻度不明:動悸
目	0.1~5%未満:流涙、結膜炎、角膜炎、眼痛、視力低下 頻度不明:眼乾燥
その他	5%以上:LDH上昇、総蛋白減少、アルブミン低下 0.1~5%未満:発熱、全身熱感、鼻炎、咽頭痛、痰、糖尿、血糖値上昇、浮腫、筋肉痛、CK(CPK) 上昇、関節痛、電解質異常(血清ナトリウム上昇、血清ナトリウム低下、血清カリウム上昇、血清カリウム低下、血清カルシウム上昇、血清カルシウム低下、血清クロール上昇、血清クロール低下)、体重減少 頻度不明:血清アミラーゼ値上昇

重篤な薬物有害反応(重大な副作用)

- 骨髄抑制、溶血性貧血:
汎血球減少、無顆粒球症(症状:発熱、咽頭痛、倦怠感等)、白血球減少、貧血、血小板減少等の重篤な骨髄抑制、溶血性貧血(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 播種性血管内凝固症候群(DIC):播種性血管内凝固症候群(DIC)(0.3%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、血小板数、血清FDP値、血漿フィブリノゲン濃度等の血液検査に異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 劇症肝炎等の重篤な肝障害(頻度不明)
- 脱水症状:激しい下痢があらわれ、脱水症状(頻度不明)まで至ることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行うこと。
- 重篤な腸炎:重篤な腸炎(0.6%)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 間質性肺炎:間質性肺炎(0.3%)(初期症状:咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。
- 重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血、消化管穿孔:重篤な口内炎(頻度不明)、消化管潰瘍(0.6%)、消化管出血(頻度不明)、消化管穿孔(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、腹部X線等の必要な

検査を行い、適切な処置を行うこと。

8. 急性腎不全: 急性腎不全等の重篤な腎障害(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
9. 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群): 皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
10. 白質脳症等を含む精神神経障害: 白質脳症(意識障害、小脳失調、痴呆様症状等を主症状とする)や意識障害、失見当識、傾眠、記憶力低下、錐体外路症状、言語障害、四肢麻痺、歩行障害、尿失禁、知覚障害(いずれも頻度不明)等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
11. 急性膵炎: 急性膵炎(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛、血清アミラーゼ値の上昇等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
12. 横紋筋融解症: 筋肉痛、脱力感、CK(GPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症(頻度不明)があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
13. 嗅覚脱失: 嗅覚障害(頻度不明)があらわれ、嗅覚脱失(頻度不明)まで至ることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

禁忌

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な骨髄抑制のある患者[骨髄抑制が増強するおそれがある。]
3. 重篤な腎障害のある患者[フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が著しく低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある。]
4. 重篤な肝障害のある患者[肝障害が悪化するおそれがある。]
5. 他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤(これらの薬剤との併用療法を含む)を投与中の患者
6. フルシトシンを投与中の患者
7. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

主な相互作用

併用禁忌

1. フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤
 <フルオロウラシル(5-FU等)、テガフル・ウラシル配合剤(ユーエフティ等)、
 テガフル(フトラフル等)、ドキシフルリジン(フルツロン)、カペシタビン
 (ゼローダ)、カルモフル(ミフロール)>
 ホリナート・テガフル・ウラシル療法(ユーゼル・ユーエフティ等)
 レボホリナート・フルオロウラシル療法(アイソボリン・5-FU等)
 フッ化ピリミジン系抗真菌剤<フルシトシン(アンコチル、ドメラジン、ココール)>
- 1) 臨床症状・措置方法
 併用により早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがある。なお、本剤投与中止後においても少なくとも7日間はこの薬剤(療法)を投与しないこと。また、これらの薬剤の投与中止後に本剤を投与する場合にはこれらの薬剤の影響を考慮し、適切な間隔をあけてから本剤の投与を開始すること。
- 2) 機序
 本剤中のギメラシルにより、併用されたフルオロウラシルあるいは併用されたこれらフッ

化ピリミジンから生成されたフルオロウラシルの異化代謝が阻害され、著しく血中フルオロウラシル濃度が上昇する。

併用注意

1. フェニトイン

1) 臨床症状・措置方法

フェニトイン中毒(嘔気・嘔吐、眼振、運動障害等)が発現することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) 機序

テガフルールによってフェニトインの代謝が抑制され、フェニトインの血中濃度が上昇する。

2. ワルファリンカリウム

1) 臨床症状・措置方法

ワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、凝固能の変動に注意すること。

2) 機序

機序は不明である。

3. 他の抗悪性腫瘍剤、放射線照射等

1) 臨床症状・措置方法

血液障害、消化管障害等の副作用が増強することがあるので、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。ワルファリンカリウムの作用を増強することがあるので、凝固能の変動に注意すること。

2) 機序

副作用が相互に増強される。

7.2. 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. 化学療法により予期される薬物有害反応

予期される薬物有害反応については「7.1.薬剤情報」参照。

7.2.2. 原病の再発によって予期される有害事象

原病の再発によって予期される有害事象についてCTCAEver3.0のShort Nameにて記載している。これらの有害事象は、原病の再発が原因と考えられた場合のみ「予期される」ことに注意する。

全身状態: 疲労、体重減少

リンパ管: 浮腫: 頭頸部、浮腫: 四肢、浮腫: 体幹/生殖器、浮腫: 内臓

代謝/臨床検査値: 低アルブミン血症、AST、ALT、ビリルビン、アルカリフォスファターゼ

疼痛: 疼痛-[部位]

7.2.3. 併用薬によって予期される有害反応

ここでは頻繁に用いられる併用薬について、おもな有害反応を抜粋して記述している。詳細については、各併用薬剤の薬剤添付文書を参照すること。これらの有害反応は、該当する併用薬を併用している場合のみ「予期される」ことに注意する。

セロトニン(5-HT3)拮抗剤

薬剤: 塩酸アザセトロン(セロトーン[®])、塩酸グラニセトロン(カイトリル[®])、塩酸トロピセトロン(ナボパン[®])、塩酸ラモセロン(ナゼア[®])、オンダンセトロン(ゾフラン[®])、ザイディス[®])

有害反応: 頭痛、頭痛感、発熱、悪寒、肝機能異常(AST、ALT、LDH、総ビリルビン上昇)、動悸、発疹、下痢、便秘

顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)

薬剤: ナルトグラスチム(ノイアップ[®])、フィルグラスチム(グラン[®])、レノグラスチム(ノイトロジン[®])

有害反応: (重篤な有害反応): 間質性肺炎、急性成人呼吸窮迫症候群、脾破裂
(その他の有害反応): 発熱、発疹・発赤、ALP上昇、LDH上昇、AST・ALT・ビリルビン上昇、尿酸・クレアチニン上昇、CRP上昇、骨痛、腰痛、胸痛、関節痛、悪心・嘔吐、頭痛、倦怠感、動悸、好中球浸潤・有痛性紅斑・発熱を伴う皮膚障害

副腎皮質ホルモン

薬剤: デキサメサゾン(デカドロン[®])、ベタメタゾン(リンデロン[®])

有害反応: (重篤な有害反応): 感染症の悪化・誘発、副腎皮質機能不全、血糖値上昇、消化性潰瘍、消化管出血、胃腸先行、膵炎、食道炎、けいれん、頭蓋内圧亢進、硬膜外脂肪腫、精神変調、うつ状態、骨粗鬆症、骨頭無菌性壊死(大腿骨・上腕骨など)、ミオパチー、腱断裂、緑内障、眼圧更新、後嚢白内障、血栓、うつ血性心不全、喘息発作増悪

(その他): 満月様顔貌、野牛肩、血圧上昇、Na-水分貯留(浮腫)、体重増加、低K性アルカローシス、クッシング様症状、月経異常、精子運動・数の増減、座瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮膚菲薄化・脆弱化、皮下溢血、線条、紫斑、顔面紅斑、脂肪織炎、過敏症状(発疹)、そう痒感、多幸感、不眠、頭痛、めまい、発汗異常、多尿、白血球増、脂肪肝、AST・ALT・ALP上昇、高脂血症、高コレステロール血

漿、ステロイド腎症、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、下痢、食欲亢進、食欲不振、中枢性漿液性網脈絡膜症による網膜障害、眼球突出、筋肉痛、関節痛、発熱、疲労感

疼痛緩和剤

薬剤: モルヒネ(MS コンチン[®]、カティアン[®]、アンペック[®]、プレペノン[®]、オプソ[®])塩酸オキシドロン(オキシコンチン[®])

有害反応: 嘔吐、便秘、眠気、不安、うつ状態、錯乱・幻覚、排尿障害、呼吸抑制

薬剤: クエン酸フェンタニール(デュロテップ[®])

有害反応: (重篤な有害反応): 依存性、呼吸抑制

(その他の有害反応) 血圧上昇、頻脈、徐脈、血圧低下、眠気、不穏、不眠、傾眠、健忘、めまい、いらいら感、幻覚、多幸症、頭痛、錯乱、貼付部位のそう痒感、発疹、そう痒、貼付部位の紅斑、紅斑、便秘、嘔気、嘔吐、下痢、口渇、肝機能異常、尿閉、発熱、倦怠感、発汗

7.2.4. 術後に予期される有害事象・合併症

術後に予想される有害事象・合併症について記載する。これらの有害事象は手術が原因と考えられた場合にのみ「予期される」ことに注意する。

消化管: 消化管瘻(胆汁瘻)、消化管リーク(膵液瘻)、消化管閉塞(癒着性などの機械的イレウス)、消化管イレウス(麻痺性イレウス)

出血: 消化管出血、手術に関する出血(腹腔内出血、創出血など)

感染: Grade0-2の好中球減少を伴う感染(腹腔内膿瘍、胆管炎、腹膜炎、創感染など)

血管: 血栓症(深部静脈血栓、肺塞栓など)

疼痛

7.3. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価にはCTCAE v3.0日本語訳JCOG/JSCO版を用いる。

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。治療関連死の場合、original CTCAEでは原因となった有害事象を「grade5」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「grade5」とせず、「grade4」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grade5とするかどうかは決定される)

「8.3.治療期間中の検査と評価」で規定された毒性項目については、該当する記録用紙にgradeを記載する。それ以外の毒性についてはgrade3以上が観察された場合のみ「経過報告書」のその他の欄に毒性項目と最悪grade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。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

*評価項目、臨床検査は本章の記述に従って行う。ただし、腹部CTは腹部から骨盤まで行うことを推奨し、造影剤アレルギー出現時にはMRIでも代用可とする。また胸部Xpは、胸部CTで代用してもよい。

8.1. 登録前評価項目

下記の項目を登録前に評価する。

8.1.1 病変の評価:登録前 2 週間以内に評価

- 1) 腹部 CT
- 2) 胸部 Xp(2 方向);肺野条件
- 3) 安静時 12 誘導心電図

8.1.2 臨床検査:登録前 1 週間以内に評価

- 4) 血液像:WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、白血球分画
- 5) 生化学:TP、Alb、T-Bil、ALP、AST、ALT、LDH、Na、K、BUN、Cr、Ca、血糖
- 6) 血清:CRP
- 7) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9
- 8) 尿検査(随時尿):尿糖定性、尿蛋白定性

8.1.3 自他覚症状:登録日もしくは前日に評価

- 9) PS(ECOG)、体重、HRQOL

8.2. 治療期間、観察期間、追跡期間の区分

本試験では、プロトコール治療期間および中止後の全期間を以下の3つに分類し、それぞれの評価項目および評価方法を規定した。

治療期間: プロトコール治療に関連する有害事象を評価するため、治療開始から最終投薬日の30日後までとする。ただし、それ以前に後治療が開始された場合は後治療開始前日までとする。

観察期間: プロトコール治療完了もしくは中止後、再発の有無を評価する期間とする。よって最終投薬日の31日後から再発確認日まで、もしくは本試験の最終追跡までとする。治療期間中に再発を確認した場合には観察期間はない。

追跡期間: 治療期間および観察期間の終了後から死亡、もしくは本試験の最終追跡までとする。

8.3. 治療期間中の検査と評価

1) 自他覚症状

以下の項目を外来受診毎(2週間に最低1回、入院治療の場合は週1回以上)評価し、CTCAE v3.0に基づいて、最悪値を記録用紙(CRF)に記入する。

- 全身症状: 疲労、発熱
 皮膚科/皮膚: 色素沈着、手足の皮膚反応
 消化管: 食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、
 粘膜炎(機能/症状)-口腔
 感染: G3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
 G3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)
 -{カテーテル感染、胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、
 上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能}
 G0-2 の好中球減少を伴う感染
 -{カテーテル感染、胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、
 上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能}
 眼球/視覚: なみだ目

2) 臨床検査値

以下の項目を外来受診毎(2週間に最低1回、入院治療の場合は週1回以上)評価し、最悪の臨床検査値を記録用紙(CRF)に記入する。

- 血液像: WBC、Hb、Plt、好中球数
 生化学: Alb、T-Bil、AST、ALT、ALP、Cr、Na、K、Ca

3) 再発の確認

腹部 CT、胸部 Xp を少なくとも3ヶ月に1回(治療開始 3、6ヶ月後に)行い、再発の有無をチェックする。

腫瘍マーカー(CEA、CA19-9)を1ヶ月に1回行う。

4) 全身状態の確認

HRQOL、PS を3ヶ月に1回(治療開始 3、6ヶ月後に)、チェックする。

8.4. 観察期間中の検査と評価

1) 再発の確認

腹部 CT、胸部 Xp を少なくとも以下の頻度で行い、再発の有無をチェックする。

登録後 2 年以内 3 ヶ月毎

登録後 2 年以降 6 ヶ月毎

腫瘍マーカー(CEA、CA19-9)を少なくとも以下の頻度で行う。

登録後 2 年以内 3 ヶ月毎

登録後 2 年以降 3 ヶ月毎

2) 全身状態の確認

HRQOL、PS を6ヶ月に1回、チェックする。

8.5. 追跡期間中の検査と評価

- ・後治療の有無
- ・再発部位
- ・後治療を行った場合は、治療方法、開始日、開始時の全身状態
- ・後治療を行わなかった場合は、その理由
- ・死亡日または最終生存確認日
- ・死亡の場合はその死因
- ・HRQOL、PSを6ヶ月に1回、チェックする。状況によりチェックできない場合は、その理由をアンケート用紙に記録する。

注意

転院などの理由により、直接追跡が不可能となった場合も、転院先などに問い合わせ、可能な限り生死を確認し、問い合わせ結果をカルテに記載する。

8.6. スタディカレンダー

	登録前	治療期間*	観察期間 登録後2年以内	観察期間 登録後2年以降	追跡期間
全身状態					
自覚症状	○a)	□			
体重	○a)	△			
HRQOL、PS	○a)	③	⑥	⑥	⑥
臨床検査					
WBC、RBC、Hb、Ht、Plt、 白血球分画	○b)				
WBC、Hb、Plt、好中球数		□			
TP、Alb、T-Bil、ALP、AST、 ALT、LDH、Na、K、BUN、Cr、 Ca、血糖、CRP	○b)				
Alb、T-Bil、AST、ALT、ALP、 Cr、Na、K、Ca		□			
尿検査(蛋白・糖定性)	○b)				
12誘導心電図	○c)				
病変の評価					
CEA、CA19-9	○b)	①	③	③	
胸部X-P(2方向)	○c)	③	③	⑥	
腹部CT(骨盤まで)	○c)	③	③	⑥	
記録用紙提出					
症例登録票	○				
治療前報告書		○			
経過報告書		○ 各コース 終了毎			
治療終了報告書		○ 治療期間 終了後			
生活についてのアンケート	○a)	③	⑥	⑥	⑥
追跡調査票		⑥	⑥	⑫	⑫

○: 必須

□: 外来毎(2週間に最低1回、入院の場合は1週間に最低1回)に行う

△: 必要に応じて行う

①: 1ヶ月毎に評価 ③: 3ヶ月毎に評価 ⑥: 6ヶ月毎に評価 ⑫: 12ヶ月毎に評価

a) 登録日もしくはその前日に評価 b) 登録前1週間以内に評価 c) 登録前2週間以内に評価

*治療期間は最終投薬日の30日後までもしくは後治療開始前日までであることに注意する。

9. データ収集

9.1. 記録用紙(CASE REPORT FORM : CRF)

9.1.1. データの提出

本試験では、症例登録票を除き、データの提出はCRFのPDFを用いたEDC(electronic data capturing)システムによって行う。担当医師または臨床試験コーディネーター(CRC)は、本試験に登録された全ての症例を対象として試験完了まで、試験の進捗にあわせてCSPORデータセンターにEDCシステムを用いてデータの提出を行う。CRCが記入あるいは入力を行う場合には担当医師の確認を得る。提出するデータの内容、提出の手段および提出時期を以下に示す。

9.1.2. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いるCRFと提出期限は以下のとおり。

- | | |
|--------------------------|----------------------------------|
| 1) 症例登録票 | —CSPORデータセンターにFAX |
| 2) 治療前報告書 | —症例登録後速やかに |
| 3) 経過報告書 | —各コース終了毎に速やかに |
| 4) 治療終了報告書 | —治療期間終了後、速やかに |
| 5) 追跡調査票 | —登録後2年以内は6ヶ月毎に
登録後2年以降は12ヶ月毎に |
| 6) HRQOL調査(生活についてのアンケート) | —実施後1ヶ月以内に郵送 |
| 7) 有害事象急送一次報告書 | —必要時 |
| 8) 有害事象報告書 | —必要時 |

9.1.3. 記録用紙の提出方法

- ・IRB審査承認および契約締結終了がCSPORデータセンターに連絡された後に、CSPORデータセンターから施設責任医師宛にUSB(EDCシステムが格納されたUSB、バックアップ用USB、データ提出用USB)と試験開始セットが郵送される。
- ・「9.1.2 記録用紙の種類と提出期限」で述べたCRFのうち、2)～5)のCRFは、EDCシステムの中にPDF化されている。データセンターへのデータの提出は、EDCシステムが格納されたUSBとバックアップ用USBを同時にPCに差込みシステムを立上げ、立ち上がったブラウザからPDF化されたCRFを呼び込み、必要なデータをCRFに入力する。入力完了後、バックアップ用USBからデータ提出用USBにコピーし、データ提出用USBをCSPORデータセンターに指定された方法で郵送する(データセンターでデータを取り込んだ後、データ提出用USBは施設に返送される)。その後、CSPORデータセンターでの中央モニタリングの結果、問合せが発生した場合は提出されたデータの出力印刷したCRF帳票を用いて施設に問い合わせる。
- ・登録時の「症例登録票」および「登録確認書」は、迅速性が要求されるため例外的にFAX送信とする。
- ・「追跡調査票」は、登録後2年以内は6ヶ月毎、2年以降は12ヶ月毎に、CSPORデータセンターより調査実施依頼およびEDCシステムを用いたデータの提出依頼が連絡される。
- ・HRQOL調査(生活についてのアンケート)は、CRCまたは担当医師が調査票を回収し、CRCまたは担当医師がPSを判定し調査票に記入する。CRCまたは担当医師は調査実施後1ヶ月以内にCSPORデータセンターに郵送する。
- ・患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CSPOR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. 記録用紙の修正

記録用紙の作成に当たってCSPORデータセンターと研究事務局は細心の注意を払っているが、試験開始後に、記録用紙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見つかることが時にある。その場合、「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、かつ記録用紙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記録用紙の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない記録用紙の修正はプロトコル改訂とはしない。記録用紙の修正に関する施設IRBへの報告の有無は施設の規定に従う。

10. 有害事象の報告

本章の規定に従い、“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。

なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先:厚生労働省医薬食品局安全対策課FAX:03-3508-4364 <http://www.pharmasys.gr.jp/info/houkoku.html>)、臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第255号<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)にもとづく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

10.1. 報告義務のある有害事象

10.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

① プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から30日以内のすべての死亡

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から30日以内であれば急送報告の対象となる。

(「30日」とは、最終プロトコール治療日をday0とし、その翌日から数えて30日を指す)

② 予期されないGrade4の非血液毒性(CTCAEver3.0における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7.2.予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていないGrade4の非血液毒性。プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から30日以内のものは、因果関係の有無を問わず急送報告の対象とし、最終プロトコール治療日から31日以降のものは、プロトコール治療との因果関係あり(あり、もしくは多分あり)と判断されるものを急送報告の対象とする。

10.1.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。

②と③の有害事象のうち、プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から30日以内のものは、因果関係の有無を問わず通常報告の対象とし、最終プロトコール治療日から31日以降のものは、プロトコール治療との因果関係あり(あり、もしくは多分あり)と判断されるものを通常報告の対象とする。

① 最終プロトコール治療日から31日以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

② 予期されるGrade4の非血液毒性(CTCAEver3.0における血液/骨髄区分以外の有害事象)

「7.2.予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されているGrade4の非血液毒性。予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意。

③ 予期されないGrade2、Grade3の有害事象

「7.2.予期される有害反応」と薬剤添付文書のいずれにも記載されていないGrade2~3相当の有害事象

④永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がんなど

⑤その他重大な医学的事象

10.1.1.の①②、10.1.2.の①～④のいずれにも該当しないが、参加施設で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順**10.2.1. 急送報告**

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1次報告:

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから72時間以内に「有害事象急送一次報告書」に所定事項を記入し、研究代表者へFAX送付と電話連絡を行う。

2次報告:

さらに施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告(A4自由書式)を別紙として作成し、両者を有害事象発生を知ってから7日以内に研究代表者へ郵送またはFAX送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

3次報告:

施設研究責任者は「有害事象報告書」の未記入部分を全て記入し、有害事象発生を知ってから15日以内に研究代表者へ郵送またはFAX送付する。剖検がなされた場合は剖検報告書も添付すること。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから15日以内に研究代表者へ郵送またはFAX送付する。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務**10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断**

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止(データセンターと全参加施設へ連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書(FAX・郵送・電子メール)による連絡も行う。

10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知り得てから15日以内に効果・安全性評価委員会に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「有害事象急送一次報告書」および「有害事象報告書」に研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)などを含めること。また、10.1.1①の30日以内の死亡、10.1.2.①の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、10.1.2②予期される重篤な有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予

期された範囲内か否かについての考察を含めること。

10.3.3. 施設の研究者への通知

研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書にて通知する。

効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究代表者の判断を文書にて通知する。

10.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し研究代表者/研究事務局は、CSPORデータセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。

10.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者に文書で勧告する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 解析対象集団の定義

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

11.1.1. 全登録例

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

11.1.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。担当医・施設コーディネーター・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においては研究代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

11.1.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。プロトコル治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。

11.2. エンドポイントの定義

11.2.1. 全生存期間 Overall survival

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- ・追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

11.2.2. 無再発生存期間 Relapse-free survival

登録日を起算日とし、再発確認日までの期間。

- ・無再発例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- ・無再発のまま、原病とは異なる原因で死亡した場合は、死亡日をもってイベントとする。
- ・追跡不能例では追跡不能となる以前で無再発が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

11.2.3. 有害事象

1. 有害事象発生割合

全治療例を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれCTCAE v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO版による全コース中の最悪のgradeの頻度を求める。

- 全身症状: 疲労、発熱
- 皮膚科/皮膚: 色素沈着、手足の皮膚反応
- 消化管: 食欲不振、下痢、悪心、嘔吐、
粘膜炎(機能/症状)-口腔
- 感染: G3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)
G3-4 の好中球減少を伴う感染(臨床的に確認)
-[カテーテル感染、胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、
上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
G0-2 の好中球減少を伴う感染
-[カテーテル感染、胆管、胆嚢、気管支、肺(肺炎)、咽頭、
上気道-細分類不能、膀胱、腎臓、尿路-細分類不能]
- 眼球/視覚: なみだ目
- 血液/骨髄: ヘモグロビン、白血球、好中球、血小板
- 代謝/臨床検査値: 低アルブミン血症、ALT、AST、ビリルビン、低カルシウム血症、
高カルシウム血症、クレアチニン、高カリウム血症、低カリウム血症、
高ナトリウム血症、低ナトリウム血症

上記以外の有害事象(毒性)については、血液毒性(血液/骨髄区分)以外のGrade3以上の有害事象が観察された場合のみ記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

2. 重篤な有害事象発生割合

全治療例を分母として、以下のいずれかの重篤な有害事象がひとつ以上観察された患者数を分子とする割合を重篤な有害事象発生割合とする。

- 1) プロトコール治療期間中、あるいは最終化学療法日から30日以内の全ての死亡。
(死因は治療との因果関係を問わない)
- 2) 最終化学療法日から31日以降ではあるが、治療との因果関係を否定できない死亡。
- 3) Grade 4の非血液毒性(血液/骨髄区分の有害事象を除く)。

11.2.4. 健康関連QOL(Health-related QOL:HRQOL)

詳細を12.の項に示す

12. 健康関連 QOL(Health-related QOL:HRQOL)

12.1. 目的

本試験の副次的評価指標の一つとして患者の主観による HRQOL の評価、比較を行う。

- (1) 膵癌切除後の補助化学療法として、塩酸ゲムシタビン療法と S-1 療法が HRQOL に与える影響の違いを比較する。
- (2) 両群における全生存期間にわたる HRQOL を QALY として比較する。

12.2. HRQOL 尺度

HRQOL の評価尺度として、EQ-5D (EuroQol 5 Dimension)²³⁻²⁵を用いる(☞ Appendix)。EQ-5D とは簡易型の QOL 尺度であり、QALY の計算に用いる(5 項目)。

12.3. HRQOL 調査スケジュール

まず治療前に調査を行い、プロトコル治療期間の 6 ヶ月間は 3、6 ヶ月目、それ以降は 6 ヶ月ごとに行う。

本試験ではプロトコル治療の投与スケジュールにバリエーションがあり、許容調査ポイント(ウインドウ)には幅を持たせる。最初のプロトコル治療期間は 3、6 ヶ月目が調査ポイントであるが、原則として±2 週間以内で行えばよいこととする。観察期間および追跡期間は原則として±1 ヶ月の範囲内で調査を行う。

12.4. 調査方法

各調査ポイントで、治療コースが開始される前に原則として CRC が調査を行う。調査票は CRC または担当医師が回収する。PS は CRC または担当医師が判定し、調査票に記入する。CRC または担当医師は調査票を回収しデータセンターに郵送する。

なお、患者の病状の悪化により患者本人が調査票に記入できない場合は原則として CRC が調査票を読み上げて調査することも可とする。ただし、この場合はその旨を調査票に記載する。

12.5. 症例数

HRQOL 解析に最低限必要な症例数は、N-SAS BC 02 の経験から 300 例程度と考えられる。

12.6. データ解析方法

得られた EQ-5D スコアは、経時的変化パターンを群毎にまとめ、必要に応じた少数の統計量に要約し、分散分析型の手法にて群間比較を行う。PS 調査の目的は、傾向スコア(propensity score)算出や重みつけなど欠損データの補間に備えるためである。QALY 計算(とくに標準誤差の算出)を含む解析計画の詳細は別途解析計画書に定める。

13. 統計的事項

13.1. 主たる解析と判断基準

全生存期間における S-1 群の GEM 群に対する非劣性を、比例ハザードモデルの当てはめから計算されるハザード比と閾値 1.25 を用い検討する。具体的には、比例ハザードモデルの当てはめにより求めた S-1 群の GEM 群に対する死亡ハザードの 95%信頼区間が、1.25 を超えないことをもって非劣性が検証できたとする。参考のために通常の 2 群間のログランク検定も行う。非劣性が検証された場合には、このログランク検定により S-1 群の GEM 群に対する優越性の検証も行う。

解釈のために、正規近似を用い無情報事前分布から対数ハザード比の事後分布を求め、上記の閾値 ($\pm \log 1.25$) とより厳しい閾値 $\pm \log 1.15$ の外側・内側に対数ハザード比が存在する事後確率を計算する。検討の前提として、両群の Kaplan-Meier 曲線の 2 重対数プロットを行い、群間の比例ハザード性を確認する。比例ハザード性からの乖離が著しい場合には、3 年の累積生存率に対して上記と同様の検討を行う。

なお本試験においては、QOL を考慮した QALY および Quality Adjusted Disease Free Survival (QADFY) の比較も 1 次治療選択のための重要な判断基準を提供するため、その群間比較を行う。

本試験の Primary Endpoint における結果について、有害事象、QOL を参照し、下記のいずれかを本試験の結論とする。また、本試験の Endpoint 全てのデータを提示し、下記のいずれかのうち得られた最終結論については、効果安全性評価委員会の承認を必要とする。

- 1) S-1 療法のハザードが $1/1.15$ 未満であった場合には、日本における腭癌術後補助化学療法は S-1 療法を推奨する。
- 2) S-1 療法のハザードが 1 未満 $1/1.15$ 以上であった場合には、非劣性はほぼ検証されているため、S-1 療法が GEM 療法よりも劣っている確率を併記して、S-1 療法を日本における術後補助化学療法の option の一つとする。
- 3) S-1 療法のハザードが 1 以上の場合には、非劣性仮説は検証できず、腭癌術後補助化学療法の標準治療は GEM 療法であり、S-1 療法による術後補助化学療法は行わない。

13.2. 予定症例数と追跡期間

S-1 群の GEM 群に対する真のハザード比を $1/1.15$ と設定し、検出力を 80% と設定すると、非劣性の検証に必要なイベント(死亡)数は両群合わせて 240 となる。GEM 群の 3 年生存率を 36% と設定し (S-1 群の期待 3 年生存率は上記の仮定のもと 41% となる)、生存関数に指数分布を想定し (MST はそれぞれ 27.2、28.0 ヶ月となる)、3 年間で両群合わせて 360 例一様に登録が行われたと仮定すると、登録後 1 年、2 年、3 年時点での期待イベント発生数はそれぞれ 191、237、270 となる。以上より、登録例数を 360、中間解析の時点をも 180 イベント発生が期待される登録終了後 1 年、最終解析の時点をも 180 イベント発生が期待される登録終了後 2 年と設定する。

なお、以上の計算結果は基礎となる 3 年生存率の値 (36%) と生存分布の指数性に強く依存している。適格条件・除外条件の設定に伴う患者選択および患者母集団そのものの違いにより、さらには S-1 および GEM による後治療による延命効果も期待できることにより、発生イベント数は予想より少なくなることも予想される。GEM 群の 3 年生存率として 40%、ハザード比にして 10% 減程度までは想定し、追跡期間の延長の可能性が高いことを考慮しておくべきである。また登録が予定通り進行することも確実ではない。よって登録中・登録後にイベント発生数をモニタリングし、中間解析・最終解析の時点の再検討を行う。

非劣性試験の閾値として 1.25 はやや高目の数値ではあるが (1.15 から 1.2 が用いられること

が多い)、元来非劣性試験は、優れていると思われる治療法を早く、許認可の観点からすれば確実に評価するための方法であり、本来ほぼ同等と思われる治療法間の相対評価や選択を目指して用いられる方法論ではない。逆にこの程度の情報量があれば、ハザード比あるいは生存率の差の信頼区間をもって両治療群間の相対的比較はかなりの程度可能と考えられる。たとえば無情報事前分布から対数ハザード比の事後分布をベイズ流に求めると、ちょうど非劣性が証明された場合の S-1 群の GEM 群に対するハザード比は 0.97、ハザード比において S-1 群が GEM 群に劣る事後確率と勝る事後確率はそれぞれ 41%、59%となる。より厳しい閾値 1.15 と $1/1.15(0.87)$ を採用した場合、その外側にハザード比が存在する事後確率は劣る方で 9.4%、勝る方で 19.7%、この間にハザード比が存在し臨床的に同等と考えられる事後確率は 70.9%である。

13.3. 症例の取り扱い、解析対象集団とデータ解析

治療遵守状況の判定を含む症例の取り扱いは、プロトコール作成委員会が登録終了前に案を作成し、中間解析前に確定する基準に従って行う。全生存期間、無再発生存期間に対する主たる解析の対象集団は、試験治療が開始された全適格例(いわゆる full analysis set)とする。有害事象については、試験治療が開始された症例(全治療例)を解析対象集団とする。各生存期間に対する副次的解析の対象集団については、プロトコール作成委員会が中間解析前に確定する解析計画書で規定を行う。解析手法の詳細についてもこの解析計画書で規定する。HRQOL に関しては、別に取り扱い基準と解析計画書を作成する。

13.4. 症例登録状況の集計

症例登録状況の集計を行う。取り扱い基準に従って中止・脱落例をまとめ Kaplan-Meier 法により累積中止・脱落率を計算する。主要な背景要因の分布に関して群間の均衡性を検討する目的で、各項目の尺度に応じた集計を行う。均衡の度合いを測る目的で、必要に応じて尺度に応じた手法により群間差の検定を行う。

13.5. 治療遵守状況の集計と比較

取り扱い基準に従って治療遵守状況を集計する。治療中止の理由をまとめる。中止以外の治療変更発生頻度とその理由を集計する。

13.6. 各生存期間に関する解析

Kaplan-Meier 法により各群の各生存期間に対する累積生存率を求める。1年から5年まで1年毎に生存率の信頼区間を Greenwood の公式により求める。

13.7. 各生存期間に関する補足的解析

重要な予後因子に関して部分集団解析を行う。用いる因子としては、割付に用いた R、N 因子とするがブラインドレビューで生存期間と強い関連が認められた他の因子も含める可能性もある。また、群に対するダミー変数とこれらの因子を含めた Cox 回帰を行い、生存期間に対する予後因子の影響の強さを検討する。

13.8. 全生存期間に関する2次治療の影響の解析

適当な因果推論の方法を用いて、再発後の2次治療が全生存期間に与える影響を探索的に検討する。

13.9. 有害事象の解析

各群毎、各コース毎に有害事象の頻度を grade を考慮して集計する。頻度の高いものについては累積の状況について検討する。各有害事象毎に患者毎の最悪の grade を求め、Mantel 検定に準じて群間の比較を行う。Grade3-4 に限った集計も行う。

13.10. その他の解析

HRQOL に関しては、前述のように解析計画書を別に作成しこれに従って解析を行う。その他、各生存期間の施設差など、探索的解析を解析計画書に従って実施する。

13.11. ブラインド下のモニタリング

運営委員会は登録状況と治療遵守状況、そして群をマスクしたブラインド下の生存状況のモニタリングを行う。そして新しい臨床試験成績の公表や有効と考えられる抗がん剤・補助治療薬の新たな許認可等を勘案し、必要症例数(イベント数)、非劣性判定閾値の設定根拠、中間解析・最終解析およびこれらの公表時期の妥当性を検討する。変更の必要があると判断された場合にはプロトコル作成委員会と協議調整の上、実施計画書の変更を提案し、効果・安全性評価委員会の審議と承認を経て変更を行う。上記の検討は随意行う。Cox 回帰に用いる変数の検討など、解析計画書の細部を決定するために必要なブラインドレビューは、中間解析の前に行う。

13.12. 中間解析

効果・安全性評価委員会は、登録開始後 1 年目および 2 年目に安全性の中間解析を行い、治療遵守状況および有害事象の発生状況を検討する。症例登録状況、新しい臨床試験成績の公表や有効と考えられる抗がん剤・補助治療薬の新たな許認可等を勘案し、必要ありと判断された場合には、試験の中止・試験計画の変更について運営委員会に勧告を行う。

効果・安全性評価委員会は、イベント(死亡)数 180 が観測された段階で全生存期間を対象とした有効性の中間解析を実施する。この目的は、S-1 群の GEM 群に対する非劣性が証明できそうもない場合あるいはさらに前者が後者に比べ安全性を考慮しても著しく劣っている場合に不利な治療群を継続させないため(futility)、および逆に S-1 群が優れ非劣性が既に検証できているとみなされる場合に結果を早く公表し実臨床に反映させるため(有効性)である。Futility の判定においては、非劣性に対するベイズ流の予測検出力 5%を基準とする。これは S-1 群の GEM 群に対するハザード比にして 1.13 に対応する(ログランク検定で片側 $p=0.20$)。有効性に関しては片側 p 値 0.1%を基準とする。すなわち両側 99.8%信頼区間を用いて非劣性の検討を行う。この基準で非劣性が検証されたとすれば、S-1 群の GEM 群に対するハザード比は 0.79 である(ログランク検定で片側 $p=0.057$)。効果・安全性評価委員会は、上記の基準に準拠し、かつ有害事象の発生状況、その時点での HRQOL の解析結果、新しい臨床試験成績の公表や有効と考えられる抗がん剤・補助治療薬の新たな許認可等の情報も勘案した上で、Futility あるいは有効性のいずれかによる中止勧告あるいは試験継続の勧告を運営委員会に対して行う。Futility あるいは有効性のいずれかによる中止勧告の場合には、試験結果公表の勧告を、最終追跡・最終報告

の勧告とともに行うものとする。

なお、本試験においては、Korn の提言²⁶に従い、中間解析によって中止とならない場合においても、中間解析と最終解析の間に1年以上の時間間隔が想定される場合には、中間解析結果であること、最終解析・報告の予定を明示した上で中間解析の結果を公表できるものとする。

14. 倫理的事項

14.1. 患者の保護

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言(日本医師会：<http://www.med.or.jp/wma/>)および臨床研究に関する倫理指針(厚生労働省告示第255号：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>)に従って本試験を実施する。

14.2. インフォームドコンセント

14.2.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設のIRB承認が得られた説明文書(付表の説明文書または施設で改変を加えた説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が臨床試験であること
臨床試験(Clinical trial)と一般診療(Clinical practice)との違い。
- 3) 本試験のデザインおよび根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)
- 4) プロトコール治療の内容
薬品名、投与法、投与量、治療周期、プロトコール治療全体の期間など。
- 5) プロトコール治療により期待される効果
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など。
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について。
- 7) 費用負担と補償
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。適応外使用の場合はその負担に関することの説明。
- 8) 代替治療法
現在の一般的治療法(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性など。
代替治療を選択した場合の利益と不利益。
- 9) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。
- 10) 病歴の直接閲覧について
「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明。
- 11) 同意拒否と同意撤回
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。
- 12) 人権保護
氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること。
- 13) データの二次利用
個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること。
- 14) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。

14.2.2. 同意

試験についての説明を行った後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテに保管する。

14.3. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名、イニシャル、生年月日、カルテ番号は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。よって、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、CSPORデータセンターのデータベースに登録されることはない。

14.4. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

14.5. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認

14.5.1. 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会またはIRB(機関審査委員会:Institutional Review Board)で承認されなければならない。

IRB承認が得られた場合、各施設の施設責任医師あるいは施設コーディネーターはIRB承認文書を研究事務局およびCSPORデータセンターへFAXする。IRB承認文書原本は施設責任医師または施設コーディネーターが保管し、FAXは研究事務局、CSPORデータセンターそれぞれが保管する。

なお、患者への説明文書は、施設毎に変更を加えたものを当該施設IRBの承認を得て用いることができるが、研究実施計画書(プロトコール)については施設毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコールを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコールとして改正もしくは改訂を行う。

14.5.2. IRB 承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会またはIRBの審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。研究事務局としてIRBの年次更新承認書の提出は求めない。

14.6. プロトコールの内容変更について

14.6.1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行(activation)に先だって「プロトコール改訂申請」を効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。

臨床試験審査委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」でよい。また、プロトコール内容の変更該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険(risk)を増大させる可能性のある、または試験のprimary endpointに関連するプロトコールの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各施設IRBの審査承認を要する。効果・安全性評価委員会への申請前に研究代表者およびデータセンター長の承認が必要である。

カバーページに効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験のprimary endpointにも関連しないプロトコールの変更。効果・安全性評価委員長の承認を要する。効果・安全性評価委員長への申請前に研究代表者およびデータセンター長の承認が必要である。

施設IRBの審査承認については各施設の取り決めに従う。

カバーページに効果・安全性評価委員会の承認日を記載する。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコール内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は問わない。

配布前に研究代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

カバーページへの記載は不要である。

14.6.2. プロトコール改正/改訂時の施設IRB承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本研究実施計画書または患者への説明文書の改正がなされた場合は、改正された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会(またはIRB)で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、各施設の倫理審査委員会(またはIRB)の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対するIRB承認が得られた場合、各施設の施設責任医師あるいは施設コーディネーターはIRB承認文書のコピーを研究事務局およびCSPORデータセンターへFAXする。IRB承認文書原本は施設責任医師または施設コーディネーターが保管し、コピーは研究事務局、CSPORデータセンターがそれぞれ保管する。

14.6.3. 記録用紙の修正(9.1.4.再掲)

記録用紙の作成に当たってCSPORデータセンターと研究事務局は細心の注意を払っているが、試験開始後に、記録用紙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見つかることが時にある。その場合、「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、かつ記録用紙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記録用紙の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない記録用紙の修正はプロトコル改訂とはしない。記録用紙の修正に関する施設IRBへの報告の有無は施設の規定に従う。

15. モニタリングと監査

15.1. 定期モニタリング

CSPORデータセンターは別に定めるデータマネジメント計画(SOPとマニュアル)に従って、提出されないデータの督促、提出されたデータの精査と問い合わせ、問い合わせ結果に基づくデータ修正、データベース管理を行う。

試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングが行われる。

モニタリングはCSPORデータセンターに収集される記録用紙(CRF)の記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは行わない。

CSPORデータセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、効果・安全性評価委員会に提出され検討される。

CSPORデータセンターは入力されたデータをもとに定期モニタリングレポートを作成し、また統計解析のための解析用データセットを作成する。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、研究事務局、研究代表者、施設研究責任者は定期モニタリングレポートで指摘された問題点の改善に努める。

15.1.1. モニタリングの項目

- ① 集積達成状況:登録数－累積／期間別、全施設／施設別
- ② 適格性:不適格例／不適格の可能性のある患者:施設
- ③ プロトコール治療中／治療終了の別、中止／終了理由:施設
- ④ 治療前背景因子
- ⑤ 重篤な有害事象:施設
- ⑥ 有害反応／有害事象
- ⑦ プロトコール逸脱:施設
- ⑧ 全生存期間:全登録例
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

15.1.2. プロトコール逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則として研究代表者・研究事務局間で取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、研究事務局および研究施設の検討を経て以下のいずれかに分類される。

1) 違反 violation

臨床的に不適切で、担当医/施設に原因があり、かつ以下のいずれかに該当するプロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ② 故意または系統的
- ③ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

2) **逸脱 deviation**

1)の違反にも、3)の許容範囲にも該当しない逸脱
特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載する。

3) **許容範囲 acceptable deviation**

研究グループ、または研究代表者・研究事務局間で、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。
事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリングレポートに掲載しない。

15.2. 施設訪問監査

必要に応じて施設訪問監査を行う。

16. 特記事項

病理中央診断や再発確認の施設外判定は行わない。

17. 研究組織

本章の内容変更については効果・安全性評価委員会の審査は不要であるが、研究代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、データセンターに変更内容を文書ですみやかに通知する。

17.1. 研究代表者

上坂 克彦

静岡県立静岡がんセンター 肝胆膵外科 部長
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007
Tel 055-989-5222
Fax 055-989-5634
E-mail k.uesaka@scchr.jp

17.2. 研究事務局

岡村 行泰

静岡県立静岡がんセンター 肝胆膵外科 医長
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007
Tel 055-989-5222
Fax 055-989-5634
E-mail yu.okamura@scchr.jp

福富 晃

静岡県立静岡がんセンター 消化器内科 医長
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007
Tel 055-989-5222
Fax 055-989-5634
E-mail a.fukutomi@scchr.jp

17.3. 運営事務局

公益財団法人静岡県産業振興財団 ファルマバレーセンター 治験推進部
曾我俊幸(部長)

〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007
静岡県立静岡がんセンター研究所 4階
Tel 055-980-6322
Fax 055-980-6320
E-mail jaspac@fuji-pvc.jp

公益財団法人静岡県産業振興財団(旧財団法人しずおか産業創造機構)は昭和45年3月に中小企業の経営革新及び創業の促進と経営基盤の強化を図るとともに、科学技術の研究開発を推進することを目的に、民法第34条により、静岡県に設立許可された財団法人である。

ファルマバレーセンターは医療からウエルネスまで世界レベルの研究開発を進め、県民の健康増進と健康関連産業の振興を図ることを目的としたファルマバレープロジェクトの推進事

務局であり、治験推進部は先進医薬の開発促進と普及のため活動している。

本試験は、先進医薬の開発促進、エビデンスの確立のため、主として静岡県内の研究者が実施する臨床研究を推進する、ファルマバレーセンター臨床研究推進事業により実施する。本事業は、事業内容に賛同した出資者から資金を得て、臨床研究の実施に伴う事務及び経費等を支援する。

17.4. 参加施設

本試験は、全国規模の術後補助化学療法が多施設共同試験である。本試験で構築した組織を「膵癌補助化学療法研究グループ」とし、本試験以降も、培った知識、経験、ノウハウを継承し、引き続き、肝胆膵領域における術後補助化学療法の開発に取り組む予定である。研究グループの英語名およびその略称をJapan Adjuvant Study Group of Pancreatic Cancer (JASPAC)とし、試験名をJASPAC 01とする。

施設名(医療機関)	科名	施設 研究責任者	施設 コーディネーター
愛知県がんセンター中央病院	消化器外科	清水泰博	水野伸匡
旭川医科大学	消化器内科	北野陽平	山北圭介
大垣市民病院	外科	金岡祐次	前田敦行
春日井市民病院	外科	山口竜三	渡邊真哉
神奈川県立がんセンター	消化器外科肝胆膵	森永総一郎	大川伸一
九州がんセンター	消化器外科	池田泰治	金城直
呉医療センター	外科	畑中信良	種村匡弘
群馬県立がんセンター	消化器外科	野川秀之	長島優子
国立がん研究センター東病院	肝胆膵外科	小西大	小西大
国立病院機構大阪医療センター	肝胆膵外科	中森正二	宮本敦史
埼玉県立がんセンター	消化器外科	坂本裕彦	坂本裕彦
静岡県立静岡がんセンター	肝胆膵外科	上坂克彦	岡村行泰
静岡県立総合病院	外科	京田有介	京田有介
自治医科大学附属病院	消化器外科	佐田尚宏	佐久間康成
聖隷三方原病院	外科	荻野和功	藤田博文
千葉県がんセンター	消化器外科	山本宏	貝沼修
筑波大学大学院人間総合科学研究科	消化器外科	大河内信弘	小田竜也 橋本真治
栃木県立がんセンター	外科	菱沼正一	富川盛啓
富山県立中央病院	外科	清水康一	清水康一
名古屋大学医学部附属病院	消化器外科Ⅰ	榑野正人	横山幸浩
藤田保健衛生大学	総合外科・膵臓外科	石原慎	石原慎
北海道大学病院	消化器外科Ⅱ	平野聡	平野聡
山形大学	消化器・一般外科	木村理	平井一郎
横浜市立大学	消化器/肝移植外科	遠藤格	谷口浩一
兵庫県立西宮病院	外科	柏崎正樹	柏崎正樹
神戸大学医学部附属病院	肝胆膵外科	具英成	新関亮
市立釧路総合病院	外科	長谷川直人	
豊橋市民病院	一般外科	加藤岳人	加藤岳人
東京女子医科大学病院	消化器外科	山本雅一	羽鳥隆
東京女子医科大学東医療センター	外科	成高義彦	塩澤俊一
東京女子医科大学八千代医療センター	消化器外科	新井田達雄	村上知子
四国がんセンター	消化器外科	棚田稔	浅木彰則
弘前大学	消化器外科	袴田健一	石戸圭之輔

17.5. 運営委員会

委員長	上坂克彦	静岡県立静岡がんセンター
委員	木下 平	愛知県がんセンター
委員	榑野正人	名古屋大学医学部附属病院
委員	朴 成和	聖マリアンナ医科大学病院
委員	曾我俊幸	ファルマバレーセンター

17.6. 効果・安全性評価委員会

委員長	山本信之	和歌山県立医科大学
委員	篠田雅幸	愛知県がんセンター中央病院
委員	齋藤修治	国立病院機構横浜医療センター
委員	山中竹春	国立がん研究センター

17.7. 試験統計家(生物統計解析責任者)

大橋 靖雄
東京大学大学院医学系研究科 教授

17.8. データセンター

データセンターは財団法人パブリックヘルスリサーチセンター(CSPOR)に委託する。

代表(CSPORデータセンター長)

大橋 靖雄
東京大学大学院医学系研究科 教授/NPO 日本臨床研究支援ユニット理事長
〒113-0034 東京都文京区湯島 1-2-13 (NPO 日本臨床研究支援ユニット内)
Tel 03-3254-8029
Fax 03-5298-8536
E-mail jaspac01@crsu.org

17.9. プロトコール作成委員会

委員長	上坂克彦	静岡県立静岡がんセンター
委員	朴 成和	聖マリアンナ医科大学病院
委員	前田敦行	大垣市民病院
委員	福富 晃	静岡県立静岡がんセンター

18. 研究結果の発表

本研究の結果は、ASCOあるいはこれに準じた国際学会にて発表の後、英文専門誌に論文として投稿する。国内での学会での発表も必要に応じて行うこととする。発表者・論文著者の決定は、登録患者数を参考に運営委員会にて行うが、登録患者数の多い上位3施設は必ず含めるものとする。「13.12 中間解析」に述べたように、最終解析と中間解析の間に1年以上の経過が予想される場合には中間解析結果の発表を行うこともある。

19. 参考文献

- 1) 厚生労働省大臣官房統計情報部:平成 17 年人口動態統計
- 2) Sener SF, Fremgen A, Menck HR, et al. Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985–1995, using the National Cancer Database. *J Am Coll Surg.* 1999 Jul;189(1):1–7.
- 3) Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg.* 1993 Jan;165(1):68–72; discussion 72–3.
- 4) Sperti C, Pasquali C, Piccoli A, et al. Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas. *World J Surg.* 1997 Feb;21(2):195–200.
- 5) Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg.* 1985 Aug;120(8):899–903. Erratum in: *Arch Surg* 1986 Sep;121(9):1045.
- 6) Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg.* 1999 Dec;230(6):776–82; discussion 782–4.
- 7) Bakkevold KE, Arnesjo B, Dahl O, et al. Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater—results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer.* 1993;29A(5):698–703.
- 8) Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004 Mar 18;350(12):1200–10. Erratum in: *N Engl J Med.* 2004 Aug 12;351(7):726.
- 9) Takada T, Amano H, Yasuda H, et al. Is postoperative adjuvant chemotherapy useful for gallbladder carcinoma? A phase III multicenter prospective randomized controlled trial in patients with resected pancreaticobiliary carcinoma. *Cancer.* 2002 Oct 15;95(8):1685–95.
- 10) Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997 Jun;15(6):2403–13.
- 11) W. F. Regine, K. W. Winter, R. Abrams, et al. RTOG 9704 a phase III study of adjuvant pre and post chemoradiation (CRT) 5-FU vs. gemcitabine (G) for resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006 24: 4007.
- 12) Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007 Jan 17;297(3):267–77.
- 13) Hertel LW, Boder GB, Kroin JS, et al. Evaluation of the antitumor activity of gemcitabine (2',2'-difluoro-2'-deoxycytidine). *Cancer Res.* 1990 Jul 15;50(14):4417–22.
- 14) 藤田昌英, 他: ノードマウス移植ヒトがんを用いたLY188011の抗腫瘍効果の検討(第1報). *がんと化学療法* 1994 21:517–23.
- 15) Heinemann V, Hertel LW, Grindey GB, et al. Comparison of the cellular pharmacokinetics and toxicity of 2',2'-difluorodeoxycytidine and 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res.* 1988 Jul 15;48(14):4024–31.
- 16) Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshimo H, et al. Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators. *Anticancer Drugs.* 1996 Jul;7(5):548–57.

- 17) Tatsumi K, Fukushima M, Shirasaka T, et al. Inhibitory effects of pyrimidine, barbituric acid and pyridine derivatives on 5-fluorouracil degradation in rat liver extracts. *Jpn J Cancer Res.* 1987 Jul;78(7):748-55.
- 18) Shirasaka T, Shimamoto Y, Fukushima M. Inhibition by oxonic acid of gastrointestinal toxicity of 5-fluorouracil without loss of its antitumor activity in rats. *Cancer Res.* 1993 Sep 1;53(17):4004-9.
- 19) Okada S, Ueno H, Okusaka T, et al. Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2001 Jan;31(1):7-12.
- 20) J. Furuse, T. Okusaka, A. Funakoshi, et al. A phase II study of S-1 in patients with metastatic pancreatic cancer. *ASCO Meeting Abstracts 2005* 23: 4104
- 21) 日本膵臓病学会・編:膵癌取扱い規約. 第5版,金原出版,東京,2002
- 22) International Union Against Cancer. UICC TNM classification of malignant tumours. Sixth edition. Wiley-Liss, New York, 2002.
- 23) Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996 Jul;37(1):53-72.
- 24) 日本語版EuroQol開発委員会. 日本語版Euro Qolの開発. *医療と社会* 1998 8(1):109-123.
- 25) Tsuchiya A, Ikeda S, Ikegami N, et al. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. *Health Econ.* 2002 Jun;11(4):341-53.
- 26) Korn EL, Hunsberger S, Freidlin B, et al. Preliminary data release for randomized clinical trials of noninferiority: a new proposal. *J Clin Oncol.* 2005 Aug 20;23(24):5831-6.

20. 付表 Appendix

- Performance status scale (ECOG)
- 毒性規準 (CTCAE v3.0 日本語訳JCOG/JSCO版)
- 薬剤添付文書
- 説明文書・同意書
- 記録用紙 (CRF) 一式