

T-CORE

Tohoku-Clinical Oncology Research and Education Society

Tohoku-Clinical Oncology Research and Education Society

T-CORE 0 7 0 2

切除不能結腸・直腸癌に対する

FOLFIRI + bevacizumab 併用療法と

IRIS + bevacizumab 併用療法の安全性確認試験

研究計画書

研究代表者：石岡 千加史

東北大学加齢医学研究所 癌化学療法研究分野

研究事務局：東北大学加齢医学研究所 癌化学療法研究分野

登録事務局：東京がん化学療法研究会

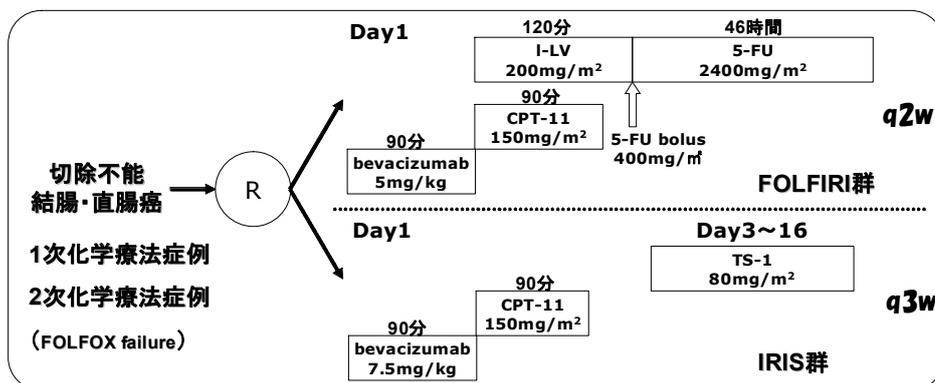
2007年5月8日 第1版

2007年6月11日 第2版

2007年6月21日 第3版

0 概要

0.1 シェーマ



(1)Step1

Step1 として両群 3 例を目安に登録を行う。両群の登録が 3 例に達した時点で、一時登録を中断し、6 週間までの初期安全性を確認後、Step2 へ移行する。

(2)Step2

各々の群において安全性を確認する。

0.2 目的

切除不能結腸・直腸癌の 1 次、2 次化学療法症例を対象として、FOLFIRI 療法と IRIS 療法に対し、bevacizumab を併用した際の安全性をそれぞれ検討する。副次的に有効性、安全性を比較検討する。

Primary Endpoint : 安全性

Secondary Endpoint : 奏効率、PFS

0.3 対象

- ・組織学的に大腸癌と診断された症例
- ・原発巣が切除不能か、遠隔転移がありその 1 つ以上が切除不能である症例
- ・登録日の年齢が 20 歳以上 75 歳以下の症例
- ・Performance Status (ECOG) が 0 または 1 の症例
- ・進行・再発結腸・直腸癌の 1 次もしくは 2 次化学療法症例
 - 初発（進行）例の場合は、手術以外の治療を行っていない。
 - 再発例の場合は、初回再発かつ再発巣に対して治療を行っていない。
(術後補助化学療法施行例では終了後 6 ヶ月以上経過して再発が確認されている。)
 - 2 次化学療法症例では FOLFOX による 1 レジメンの治療を受けている症例。
- ・経口摂取が可能な症例
- ・主要臓器（骨髄、心、肝、腎）の機能が保たれている症例（登録前 14 日以内の最新の検査値により、以下の基準が満たされている）

白血球数	$\geq 3,500 / \mu\text{L}$ かつ $\leq 12,000 / \mu\text{L}$
血小板数	$\geq 100,000 / \mu\text{L}$
GOT (AST)	$\leq 100 \text{ IU/L}$
GPT (ALT)	$\leq 100 \text{ IU/L}$
総ビリルビン	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
血清クレアチニン	$\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
血清クレアチニンクリアランス	$\geq 50 \text{ ml/min}$

[下記 Cockcroft-Gault 式による推定値を優先する]

: 男性 $\text{CCr} = \text{体重} \times (140 - \text{年齢}) / (72 \times \text{血清クレアチニン値})$

: 女性 $\text{CCr} = \text{男性 CCr} \times 0.85$

- ・ 少なくとも 3 ヶ月以上の生存が可能と判断される症例
- ・ 試験参加について、患者本人から文書による同意が得られた症例

0.4 治療

FOLFIRI+bevacizumab :

Bevacizumab 5mg/kg 投与終了後、CPT-11 の 90 分静注、I-LV の 2 時間静注を同時に開始し、I-LV 終了直後に 5-FU を急速静注、その後インフューザーポンプ等を用いて 5-FU を 46 時間で持続静注する。投与量は、CPT-11 を 150 mg/m^2 、I-LV を 200 mg/m^2 、5-FU 急速静注を 400 mg/m^2 、5-FU 持続静注を 2400 mg/m^2 とする。投与を day 1 に行い、2 週を 1 コースとして、試験治療の中止基準に該当するまで投与を繰り返す。

IRIS+bevacizumab :

Bevacizumab 7.5mg/kg 投与終了後、CPT-11 150 mg/m^2 (5%グルコース 250ml 等に溶解) を 90 分間で点滴静注 TS-1 は day 3 から day16 まで 1 日 2 回 (朝・夕) 食後に 14 日間連日経口投与する。3 週を 1 コースとして、試験治療の中止基準に該当するまで投与を繰り返す。

両群についてプロトコール治療は 12 週間までとする。

0.5 予定登録数と研究期間

予定登録数 : 各群 30 例 (計 60 例)

登録期間 : 2 年

0.6 問い合わせ先

東北大学加齢医学研究所 癌化学療法研究分野

TEL 022-717-8543

FAX 022-717-8548

1. 臨床試験実施体制.....	1
1. 1. 実施計画書の標題、実施計画書の番号及び作成年月日.....	1
1. 1. 1. 標題	1
1. 1. 2. 作成年月日.....	1
1. 2. 統計解析アドバイザー.....	1
1. 3. 登録事務局の名称及び所在地.....	1
1. 4. 効果安全性評価委員会、試験調整委員会.....	1
1. 4. 1. 効果安全性評価委員会.....	1
1. 4. 2. 試験調整委員会.....	1
2. 背景情報	1
2. 1. 緒言	1
2. 1. 1. 対象疾患の背景.....	1
2. 1. 2. 対象に対する標準治療.....	2
2. 2. 非臨床研究及び臨床研究から得られている臨床的に重要な所見の要約.....	3
2. 2. 1. 本試験の試験治療.....	3
2. 3. 本試験の目的.....	5
2. 4. 被験者に対する既知及び可能性のある危険と利益の要約.....	6
3. 臨床試験の倫理的実施.....	7
3. 1. 「臨床試験に関する倫理指針」の遵守.....	7
3. 2. 被験者の機密保護.....	7
3. 3. 施設倫理委員会および施設 IRB の承認.....	7
4. 目的	7
5. 試験デザイン.....	7
5. 1. エンドポイント.....	7
5. 2. 臨床試験の種類.....	7
5. 3. 臨床試験のデザイン.....	8
6. 試験薬	8
6. 1. 試験薬の名称および用いられる剤形.....	8
6. 2. 試験薬に関する注意事項.....	9
6. 2. 1. Bevacizumab (ベバシズマブ) について.....	9
7. 被験者の選択、除外規準.....	13
7. 1. 選択規準.....	13
7. 2. 除外規準.....	14
7. 3. インフォームドコンセント.....	15
7. 3. 1. 患者への説明.....	15

7.3.2. 同意	15
8. 症例の登録.....	16
8.1. 登録手順.....	16
8.2. ランダム割付と割付層別（動的割付）因子.....	16
9. 投与方法	17
9.1. FOLFIRI+bevacizumab 治療群【FOLFIRI 群】	17
9.1.1. 投与量・投与方法・投与スケジュール.....	17
9.1.2. 投与可能基準(day1 に適用)	18
9.1.3. 治療変更基準.....	19
9.1.4. 試験治療の中止基準（FOLFIRI 群）	21
9.2. IRIS+bevacizumab 群【IRIS 群】	21
9.2.1. 投与量・投与方法・投与スケジュール.....	21
9.2.2. 投与可能基準（コース開始時）	23
9.2.3. 治療変更基準.....	24
9.2.4. 試験治療の中止基準（IRIS 群）	27
9.3. 併用薬	27
9.3.1. 併用禁止薬・併用禁止療法.....	27
9.3.2. 併用注意の薬剤および治療法等.....	28
9.3.3. 併用可能療法および推奨される支持療法.....	29
10. 観察項目	30
10.1. 患者背景調査項目.....	30
10.2. 観察・検査項目.....	30
10.2.1. 登録前および治療前の検査・観察項目.....	30
10.2.2. 試験期間中の検査観察項目.....	30
10.3. 実施時期.....	31
11. 臨床試験の中止基準.....	32
12. 安全性・有効性の評価.....	32
12.1. 安全性の評価.....	32
12.1.1. 有害事象と副作用の判定.....	32
12.1.2. CTCAE v3.0 の使用上の注意.....	32
12.2. 有効性の評価.....	33
12.2.1. 腫瘍縮小効果.....	33
12.2.2. 腫瘍縮小効果の判定方法.....	33
12.1.3. PFS の定義および増悪の判定	36
13. 重篤な有害事象および安全性確保（報告手順）	36
13.1. 重篤な有害事象の定義.....	36

13. 2. 評価方法.....	37
13. 3. 重篤な有害事象の報告手順.....	37
13. 3. 1. 報告義務のある有害事象.....	37
13. 3. 2. 報告手順.....	37
13. 4. 重篤な有害事象の対応手順.....	38
14. 統計解析	39
14. 1. 統計解析方法.....	39
14. 2. 目標症例数及び設定の根拠.....	39
14. 3. 解析対象症例.....	40
14. 3. 1. 最大の解析対象集団 (full analysis set : FAS)	40
14. 3. 2. 試験実施計画書に適合した対象集団 (per protocol set : PPS)	40
14. 3. 3. 安全性解析対象集団.....	40
15. 症例報告書.....	40
16. 実施計画書の逸脱又は変更ならびに改訂.....	40
16. 1. 実施計画書の逸脱又は変更.....	40
16. 2. 実施計画書の改訂.....	40
17. データの取り扱い.....	41
18. 健康被害補償.....	41
19. 公表に関する取り決め.....	41
20. 臨床試験実施期間.....	41
21. 参考文献	42

1.臨床試験実施体制

研究事務局を設置する。設置場所は東北大学加齢医学研究所 癌化学療法研究分野とする。

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 4 番 1 号

TEL 022-717-8543 FAX 022-717-8548

1.1.実施計画書の標題、実施計画書の番号及び作成年月日

1.1.1.標題

切除不能結腸・直腸癌に対する FOLFIRI+bevacizumab 併用療法と IRIS+bevacizumab 併用療法の安全性確認試験

1.1.2.作成年月日

2007 年 5 月 8 日初版, 2007 年 6 月 11 日第 2 版、2007 年 6 月 23 日第 3 版

1.2.統計解析アドバイザー

北里大学薬学部臨床薬学研究センター 臨床統計部門 准教授 宇野 一 先生

1.3.登録事務局の名称及び所在地

東京がん化学療法研究会 (TCOG)

〒105-0013 東京都港区浜松町 1-23-2 山下ビル 3F

1.4.効果安全性評価委員会、試験調整委員会

1.4.1.効果安全性評価委員会

河原町病院 院長 金丸 龍之介 先生

東北大学病院 血液免疫科 石澤 賢一 先生

東北大学病院 遺伝子・呼吸器内科 井上 彰 先生

1.4.2.試験調整委員会

代表研究者 石岡 千加史 (東北大学加齢医学研究所 癌化学療法研究分野)

調整委員 寺島 雅典 (福島県立医科大学 第一外科)

斎藤 聡 (青森県立中央病院 消化器内科 癌化学療法科)

福島 紀雅 (山形県立中央病院 外科)

吉岡 孝志 (山形大学医学部 器官機能統御学講座 臨床腫瘍学分野)

2.背景情報

2.1.緒言

2.1.1.対象疾患の背景

近年生活様式の西洋化に伴い、本邦における大腸癌罹患率および死亡数は年々増加して

いる。平成 13 年度の大腸癌による死亡数は 37, 190 人（全悪性新生物における 12.4%）、大腸癌の年間罹患数 89, 571 人（142.2 人 / 人口 10 万対）であった。「地域がん登録」研究班による全国がん罹患率の推定値に基づく 2015 年のがん罹患患者数の推計では、大腸癌（結腸＋直腸癌）患者は約 19 万人におよび、胃癌、肺癌を抜いて第 1 位になると予想されている⁽¹⁾。このため、大腸癌の予防・早期診断・治療法の開発はわが国にとっても重要な問題となっている。

2.1.2. 対象に対する標準治療

2.1.2.1. 1 次化学療法としての標準治療

切除不能大腸癌の初回治療例に対する化学療法は、これまで 5-FU/LV 療法が標準治療とされてきた。次いで北米においては、急速静注法の 5-FU/LV 療法に CPT-11 を併用した IFL 療法と 5-FU/LV 療法の比較試験が行われ、欧州では、持続点滴静注の 5-FU/LV 療法に CPT-11 を併用した FOLFIRI 療法と 5-FU/LV 療法の比較試験が検討された。両試験ともに CPT-11 併用群において生存期間の有意な延長が検証されたことから、両療法は初回治療例に対する標準治療とされた^(2,3)。

その後、持続点滴静注の 5-FU/LV に L-OHP を併用する FOLFOX4 療法と IFL 療法の比較試験が実施され、FOLFOX4 療法が IFL 療法に比べ生存期間の有意な延長が検証された⁽⁴⁾。一方、FOLFOX6 療法と FOLFIRI 療法の比較試験においては生存期間、無増悪生存期間、奏効率ともに同等であった⁽⁵⁾。FOLFOX4 療法と FOLFIRI 療法の比較試験においても同様の結果が得られた⁽⁶⁾。また、これら cytotoxic agent に加え、bevacizumab などの分子標的薬剤が近年登場した。bevacizumab は当時米国で標準治療であった IFL 療法への併用効果をみる比較試験が行われ、全生存期間、無増悪生存期間、奏効率いずれにおいても有意に IFL+bevacizumab 群が優れていた⁽⁷⁾。また、FOLFOX 療法と XELOX 療法に対する bevacizumab の併用効果の検証もされ、化学療法に bevacizumab を併用することにより無増悪生存期間の延長が認められた⁽⁸⁾。また、2007 年の ASCO では IFL+bevacizumab 群(60 例)と FOLFIRI+bevacizumab 群(57 例)を比較した BICC-C 試験の Period2 の結果が報告され、PFS の中央値が IFL+bevacizumab 群、FOLFIRI+bevacizumab 群でそれぞれ 8.3 ヶ月と 11.2 ヶ月(P=0.28)であり、OS では 19.2 ヶ月と Not reach(p=0.007)で FOLFIRI+bevacizumab 群が優れていることが示唆された。毒性においても 60 日以内の死亡が IFL+bevacizumab 群で 6.8%であったが、FOLFIRI+bevacizumab 群では 1.8%であり、安全性についても FOLFIRI+bevacizumab 群が優れていることが示唆された⁽⁹⁾。

以上のようなことから現在、米国においては切除不能・再発大腸癌に対する標準的な 1 次化学療法として FOLFIRI 療法、FOLFOX 療法に bevacizumab を加えたレジメンが推奨されている⁽¹⁰⁾。

2.1.2.2.二次化学療法としての化学療法

これまで 5-FU 既治療の切除不能大腸癌患者に対しては 2 つの第Ⅲ相比較試験、すなわち CPT-11 群と BSC 群との比較試験 (V301)⁽¹¹⁾、CPT-11 と best estimated 5-FU-based chemotherapy との比較試験 (V302)⁽¹²⁾において、5-FU 既治療例に対しての生存期間の延長が確認された。また、5-FU 既治療例に対して CPT-11 と FOLFOX4 を比較した第Ⅲ相試験 (N9841) では MST は変わらないという結果が得られた⁽¹³⁾。しかしいずれの試験においても CPT-11 の投与量は 300~350mg/m² と高用量であった。一方、V308 試験において FOLFOX6→FOLFIRI と FOLFIRI→FOLFOX6 とどちらを先行させても MST は同等であることが示され、またこの試験において初めて切除不能大腸癌の MST が 20 ヶ月を超えた⁽⁶⁾。一方、分子標的薬である bevacizumab は 5-FU と CPT-11 の治療歴がある患者を対象に、FOLFOX4 療法との比較試験が行われ、奏効率、無増悪生存期間、生存期間いずれにおいても有意に FOLFOX+bevacizumab 群が優れていることが E3200study で示された。

しかし、ファーストラインでの bevacizumab 既治療例に対し、セカンドライン以降においても bevacizumab を継続すべきかどうかは検証がなされていない。

また、分子標的薬である cetuximab は、オキサリプラチンベースの化学療法耐性例のセカンドラインとして、CPT-11 への併用効果をみる EPIC trial が行われた。その結果、無増悪生存期間の延長は得られたが、生存期間の延長は得られなかった。

以上のようなことから現在、欧米においては FOLFOX、FOLFIRI、CPT-11 さらに FOLFIRI、CPT-11 に cetuximab を加えた治療が標準的な治療と言えるが、本邦においては cetuximab を用いることができず、また CPT-11 の 300~350mg/m² は安全性と有効性が確認されていないため、現時点では FOLFOX 療法もしくは FOLFIRI 療法が大腸癌化学療法 2 次化学療法の標準と言える。

2.2.非臨床研究及び臨床研究から得られている臨床的に重要な所見の要約

2.2.1.本試験の試験治療

2.2.1.1.TS-1

2004 年に結腸・直腸癌に適応を取得した TS-1 は、5-FU のプロドラッグであるテガフルルにギメラシルおよびオテラシルカリウムを配合し、5-FU 分解の律速酵素を可逆的拮抗阻害することにより血中 5-FU 濃度を高めて抗腫瘍効果を増強する。また、消化管粘膜上での 5-FU のリン酸化酵素を可逆的に阻害することにより消化器毒性を軽減した薬剤である。TS-1 単剤での大腸癌に対する奏効率は、後期第Ⅱ相臨床 A 試験および後期第Ⅱ相臨床 B 試験でそれぞれ 35.5% (22/62、適格例)、39.5% (15/38、適格例) と高い奏効率を示し、大腸癌に対する有望な抗癌剤のひとつと言える。

2.2.1.2.CPT-11

CPT-11 は、DNA 複製と転写にとって必須な酵素の一つである topoisomerase I の阻害

剤である。CPT-11 の代謝活性物質である SN-38 は、topoisomerase I-DNA cleavable complex(開裂複合体)へ結合して topoisomerase I によって開裂後、再合成(re-ligation)を妨げると考えられている。

CPT-11 は、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、子宮頸癌、卵巣癌に有効な薬剤として 1994 年 1 月に認可され、1995 年 7 月に胃癌、結腸・直腸癌、乳癌、有棘細胞癌、悪性リンパ腫に対する適応を取得した。結腸・直腸癌に対する承認用法用量は 100mg/m² の週 1 回投薬 (A 法) か、150mg/m² の 2 週 1 回投薬法 (B 法) である。単剤による有効性は、後期第 II 相試験において A 法で 22.6%、B 法で 31.3% であり、切除不能大腸癌に対する有効な治療薬の 1 つである。

2.2.1.3. bevacizumab

bevacizumab は血管新生に必須の蛋白質 Vascular Endothelial Growth Factor に対するモノクローナル抗体である。bevacizumab はがん組織から分泌される VEGF と結合し、血管内皮細胞に発現する受容体と VEGF との結合を阻害することにより、腫瘍部位での腫瘍血管新生を阻害する抗癌剤である。臨床第 II 相試験では 5-FU /LV への併用試験が行われ、無増悪生存期間の有意な延長が認められた。その後、IFL 療法への併用試験も行われ、生存期間、無増悪生存期間、奏効率いずれにおいても有意に IFL+bevacizumab 群が優れていた。これらの結果に基づき、米国食品医薬品局 (FDA) より 2004 年に転移性結腸・直腸癌の初回治療剤 (intravenous 5-FU based regimen との併用) として承認された。また、FDA に提出した試験結果を基に、2005 年には EU で承認されている。

2.2.1.4. TS-1+CPT-11

本邦においては、大腸癌に先立ち、胃癌に対する TS-1/CPT-11 療法の第 I /II 相試験が検討されている^(14,15,16)。その高い奏効率から有望な併用療法として期待され、現在、瀧内らのレジメンを用いて TS-1 単独を対照とした第 III 相市販後臨床試験が行われている。

これらの胃癌に対する第 I /II 相試験の結果に基づき、切除不能大腸癌に対してもさまざまな用法、用量で TS-1/CPT-11 併用療法の試験が開始された^(17~26)。後藤らは 1 次化学療法例を対象とした第 II 相試験において奏効率 62.5%、PFS 8 ヶ月⁽²⁵⁾、同様に小松らは奏効率 47.2%、PFS 320 日⁽²⁶⁾ など良好な成績が報告されている。これらの TS-1+CPT-11 併用療法の奏効率は FOLFIRI 療法に匹敵し、安全性に関しても問題がないことが確認されており、有望な併用療法として期待されている。また、FOLFIRI 療法が 5-FU の 2 日間の持続静注を必要とすることから、経口剤でこれを省略できる意義は大きい。このような 1 次化学療法での安全性と高い奏効率、利便性などの背景より、2 次化学療法例へ応用し、小松らのレジメンと FOLFIRI 療法の 2 次化学療法例を対象とした第 III 相試験が進行中である。

一方、東北大学加齢医学研究所においても TS-1/CPT-11 併用療法の検討が行われているが、本レジメンにおいては 5-FU により CPT-11 の活性代謝物である SN-38 の AUC が減少

し、効果が減弱するとの報告より、day1にCPT-11を投与しday3～16にかけてTS-1を連日経口投与するというスケジュールで第I相試験が終了し、2次化学療法例が12例中9例であったにもかかわらず、奏効率は41.7%と良好なものであった。また、安全性についてもG3以上の有害事象がイレウスの1例のみであり、安全性にも優れていた⁽²²⁾。また、引き続き実施された同投与方法による第II相試験において奏効率55.6%(2次化学療法症例では40%)、G3以上の有害事象として白血球減少1.4%、好中球減少6.5%、非血液毒性では食欲不振1.4%、下痢0.93%とFOLFIRI療法相当の奏効率と高い安全性が確認された(論文投稿準備中)。

2.3.本試験の目的

前述の状況から、National Comprehensive Cancer Network(NCCN)ガイドラインにおいては切除不能結腸・直腸癌に対してFOLFOX、FOLFIRI、5-FU/LVにbevacizumabを加えた治療を1次化学療法として推奨している。この中で効果と安全性に関するエビデンスが充実しているのはFOLFOX+ bevacizumabである。

このため、本邦においてbevacizumabは5-FU/LVとの併用臨床第I相試験、FOLFOXとの併用で安全性確認試験が行われ、承認に至った。しかし、L-OHPとCPT-11では毒性プロファイルが異なり、1次化学療法としてFOLFOX+bevacizumabと同等の治療効果が期待されるCPT-11を含む化学療法(とくにFOLFIRI)+bevacizumabが日常診療で選択される場合に、十分な安全性に関する情報が必要である。また、上記NCCNガイドラインでは1次化学療法でbevacizumabを使用しなかった症例については2次化学療法で使用を考慮することも記載されている。本邦ではbevacizumab発売以前には1次化学療法としてFOLFOX実施症例が多く、bevacizumabの発売後、FOLFOX無効例に対する2次化学療法に、CPT-11を含む化学療法(多くはFOLFIRI)+bevacizumabが選択される可能性が高い。しかし、国内では2次化学療法としてこの治療法の安全性は検討されていない。以上のようなことから、我々はまず1次化学療法症例、FOLFOX failureの2次化学療法症例を対象にFOLFIRI+bevacizumab併用療法の安全性確認試験を実施することを計画した。

一方、標準的な治療であるFOLFOX、FOLFIRI療法は2日間の5-FUの持続静注を必要とするため、「患者の生活に制限が加わる」、「手技が煩雑な上、大腸癌の罹患数が今後増加する」こと等から、これらレジメンの5-FUの持続静注を経口剤で置き換えることが期待されている。経口フッ化ピリミジン系抗がん剤を5-FU注射に代えた併用療法の有用性は本邦のTS-1に限らず、海外ではcapecitabineの有用性が示されている。またcapecitabineの場合、L-OHPとbevacizumabの併用療法が有効性と安全性の点でFOLFOX+bevacizumabと同等であることが確認されている。しかし、capecitabineは本邦では大腸癌に適応拡大が行われていない。一方、TS-1は本邦ではすでに大腸癌での使用実績があり、CPT-11との併用によるIRIS療法によって、FOLFIRIの持続静注が省略できれば、海外でのcapecitabineを用いた併用療法と同様に患者の利便性が高い治療法となる。すなわち、先

に述べた FOLFIRI+bevacizumab の安全性確認試験に加えて IRIS 療法+bevacizumab についても安全性確認試験を行うことによって、今後の治療の選択肢が広がると考えられる。しかし、本邦においては CPT-11(FOLFIRI、IRIS)+bevacizumab の有効性、安全性は全く検討されていない。

そこで今回、我々は切除不能結腸・直腸癌 1 次化学療法症例ならびに FOLFOX failure の 2 次化学療法症例を対象に 2 つの CPT-11+bevacizumab (FOLFIRI+bevacizumab と IRIS+bevacizumab) の安全性を検討することに主眼においた試験を計画した。すなわち、本研究においては切除不能結腸、直腸癌症例を対象に、症例背景をそろえて FOLFIRI 療法と IRIS 療法に bevacizumab を加えた際の安全性についてそれぞれ検討するとともに、副次的に bevacizumab を併用した際の有効性、安全性を比較検討することを目的に今回の試験を計画した。

2.4.被験者に対する既知及び可能性のある危険と利益の要約

1 次化学療法として本試験に登録された患者で FOLFIRI+bevacizumab 群となった患者は、FOLFOX+ bevacizumab の 1 次化学療法を受けることができないが、この治療法についても国内での検討は現状 40 例程度しか行われておらず、NCCN ガイドラインでも 1 次化学療法として推奨されている FOLFIRI+ bevacizumab の治療を受けることによる不利益は小さいものと考えられる。一方で、IRIS+bevacizumab 群となった患者は標準的な治療が受けられないという不利益が存在する。しかし、IRIS 療法については 1 次化学療法例での少数例の試験を見ると FOLFOX や FOLFIRI などに勝るとも劣らない効果が報告されており、FOLFIRI や FOLFOX などの標準的な治療は 2 日間の持続静注を必要とするため、本試験に参加することにより経口剤でこれを代用し、より生活に制限の少ない状態で癌をコントロールできる可能性がある。

2 次化学療法として本試験に登録された患者で FOLFIRI+bevacizumab 群となった患者は、本邦における FOLFIRI+bevacizumab の効果・安全性の検討は十分ではないものの、bevacizumab 承認後の現時点では FOLFOX 単独治療増悪後の 2 次化学療法として最も妥当と考えられる治療を受けることとなるため、不利益は比較的小さいと考えられる。一方、IRIS+bevacizumab 群となった患者は 2 次化学療法において bevacizumab 承認後に最も妥当と考えられる治療である FOLFIRI+bevacizumab を受けられないという不利益が存在するが、bevacizumab 承認前の 2 次化学療法の標準である FOLFIRI 療法の効果は bevacizumab を併用した各種 2 次化学療法と比較して充分でないことが予測されることに加え、FOLFIRI 療法+bevacizumab の効果・安全性の検討も十分ではないことから不利益は比較的小さいものと考えられる。

一方、本邦においては IRIS+bevacizumab と同様に FOLFIRI+bevacizumab についても安全性の検討が行われていないため、本試験においては、未知又は重篤な副作用等が出現する可能性が考えられる。このため、安全性に配慮し慎重に試験を進行させる目的で本

試験を2つのステップに分けた。すなわち、ステップ1として各群で3例を目安に登録を行い、十分な注意のもとで安全性に重大な問題がないことを確認の上、ステップ2として試験を継続し残りの症例登録に進むこととした。

3.臨床試験の倫理的実施

3.1.「臨床試験に関する倫理指針」の遵守

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針(平成16年12月28日厚生労働省告示第459号)」に従って本試験を実施する。

3.2.被験者の機密保護

被験者のプライバシー保護のため、被験者の身元を明らかにする記録および医療情報に関する機密の保全に留意する。また、試験に携わる関係者は個人情報保護法に基づき、被験者の個人情報を厳格に保護する。個人情報の保護のために症例報告書等における対象患者の記載は、被験者識別コードで特定するなど第三者が直接その患者を識別できないよう十分に配慮する。すなわち、登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号および施設症例番号を用いて行い、医療機関外の者が、被験者を特定できる情報は記載しない。

3.3.施設倫理委員会および施設IRBの承認

本試験への参加に際しては、本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で承認されなければならない。

4.目的

切除不能結腸・直腸癌の1次、2次化学療法症例を対象として、FOLFIRI療法とIRIS療法に対し、bevacizumabを併用した際の安全性をそれぞれ検討する。副次的に有効性、安全性を比較検討する。

5.試験デザイン

5.1.エンドポイント

Primary Endpoint : 安全性

Secondary Endpoint : 奏効率、PFS

5.2.臨床試験の種類

本試験は医師主導臨床研究として行うランダム化安全性確認試験である。

5.3. 臨床試験のデザイン

本試験では安全性について各々の群を独立に評価する。その上で、副次的に有効性、安全性について比較検討を行う。また、IRIS 療法に bevacizumab を加えるレジメンばかりでなく FOLFIRI 療法に bevacizumab を加えるレジメンについても、本邦では安全性が確認されていないため、本試験を 2 つのステップに分けることとした。

(1)Step1

Step1 として両群 3 例を目安に登録を行う。

(2)Step2

両群の登録が 3 例に達した（どちらかの群は超える可能性もある。）時点で、一時登録を中断し、6 週間までの初期安全性を確認後、下記の<Step2 移行基準>に従って残りの症例の登録を再開する。なお、<2 サイクルまでの安全性評価不能例>が 2 例に認められた場合、被験者の追加を行うこととする。

<2 サイクルまでの安全性評価不能例>

- ①有害事象以外の理由でサイクル 2 までの観察が満了せずに試験が中止された被験者
- ②投与量違反、安全性に関わる評価不備、併用薬違反によってサイクル 2 までの安全性に関わる評価が適切に行えない被験者

<Step2 移行基準(DLT)>

以下の①～④のいずれかの副作用が 34%未満であった場合には、登録を再開する。①～④のいずれかの副作用が 34%以上の被験者で認められた場合は、効果安全性評価委員会にて、安全性に関する十分な分析・評価を行い、助言を得た上で登録再開の可否を判断する。減量・休薬、中止基準に該当した症例がある場合は、その頻度も Step 移行の可否を判断する際に参考とする。場合によってはプロトコル変更の検討を行う。

なお、早期に 2 例の①～④のいずれかの副作用が認められた場合、症例登録を一時中断し、同様の対応を行う。

①～③に関しては、支持療法によりコントロール可能な場合(適切な処置後 5 日以内に Grade1 に回復するもの)を除く：

- ①Grade3 以上の消化器症状（嘔吐、下痢、口内炎 等）
- ②発熱性好中球減少
- ③その他、Grade4 の血液毒性及び/又は臨床上問題となる Grade3 以上の非血液毒性
- ④投与開始基準に抵触し、投与を 3 週間延期しても回復しなかった場合

6. 試験薬

6.1. 試験薬の名称および用いられる剤形

5-FU(フルオロウラシル注射液：協和発酵工業ほか)

注射剤：250mg/5ml アンプル

l-LV(レボホリナートカルシウム注射剤：ワイス)

注射剤：25mg/5ml バイアル

TS-1 (ティーエスワン：大鵬薬品)

テガフルール相当量として 20mg カプセル、25mg カプセル

CPT-11 (塩酸イリノテカン：カンプト注：ヤクルト本社、トポテシン注：第一製薬)

注射剤：100mg/5ml バイアル、40mg/2ml バイアル

Bevacizumab (ベバシズマブ {遺伝子組換え}：アバスチン：中外製薬株式会社)

点滴静注用：100mg/4mL バイアル (1 バイアル注にベバシズマブ 100mg 含有)

6.2. 試験薬に関する注意事項

6.2.1. Bevacizumab (ベバシズマブ) について

商品名：アバスチン (中外製薬株式会社)

剤形：注射剤 用量：点滴静注用 100mg/4mL, 400mg/16mL

a) 適応症

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

b) 薬剤概要および作用機序

ベバシズマブは、ヒト血管内皮増殖因子 (VEGF) に対する組換え型ヒト化モノクローナル抗体である。VEGF は、血管内皮細胞の細胞分裂促進・生存を制御するとともに血管透過性の亢進に関与するサイトカインであり、種々の癌細胞において発現が亢進している。ベバシズマブは、ヒト VEGF と特異的に結合することにより、VEGF と血管内皮細胞上に発現している VEGF の生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する。また、VEGF により亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を低減する。

c) 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

d) 原則禁忌

(1) 脳転移を有する患者

e) 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 消化管など腹腔内の炎症を合併している患者[消化管穿孔があらわれるおそれがある。]
- (2) 大きな手術の術創が治癒していない患者[創傷治癒遅延による合併症があらわれるおそれがある。]

- (3) 先天性出血素因、凝固系異常のある患者[出血があらわれるおそれがある。]
- (4) 抗凝固剤を投与している患者[出血があらわれるおそれがある。]
- (5) 血栓塞栓症の既往のある患者[心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症]
- (6) 高血圧症の患者[高血圧が悪化するおそれがある]
- (7) 高齢者
- (8) 妊婦または妊娠している可能性のある患者

f)副作用

次のような副作用が報告されているので、投与に際して留意すること。

(1)重大な副作用

1)ショック、アナフィラキシー様症状

ショック、アナフィラキシー様症状・**Infusion reaction**（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）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は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)消化管穿孔

消化管穿孔又は消化管瘻があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔と診断された場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと、重篤な消化管穿孔が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。

3)創傷治療遅延

創傷治療に影響を及ぼす可能性が考えられ、創傷治療遅延による創し開及び術後出血等の合併症があらわれることがある。創傷治療遅延による合併症があらわれた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)出血

腫瘍転移部を含む腫瘍関連出血(消化管出血(吐血、下血)、肺出血(喀血)、脳出血)及び粘膜出血(鼻出血、歯肉出血、膣出血)があらわれることがあり、腫瘍関連出血においては死亡に至る例が報告されている。重度の出血があらわれた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血があらわれた患者では、重篤な出血が再発するおそれがあるので、本剤を再投与しないこと。

5)血栓塞栓症

脳血管発作、一過性虚血性発作、心筋梗塞、狭心症、脳虚血、脳梗塞等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症、肺塞栓症等の静脈血栓症があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、動脈血栓塞栓症があらわれた患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、本剤を再投与しないこと。

6)高血圧性脳症、高血圧性クレーゼ

コントロール不能の高血圧、高血圧性脳症、高血圧性クリーゼがあらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、動脈血栓塞栓症があらわれた際に患者では、再発時に死亡に至る可能性もあるので、このような患者には本剤を再投与しないこと。

7)可逆性後白質脳症症候群

可逆性後白質脳症症候群（症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚障害、皮質盲等）があらわれることがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

8)ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の蛋白尿等の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)好中球減少症

骨髄毒性を有する化学療法に本剤を併用することにより、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症、好中球減少症を伴う感染症の発現頻度が高まることがあり、死亡に至る例が報告されている。高度の好中球減少が認められた患者では観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

10)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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

(承認時までの国内臨床試験で認められた副作用)

精神神経系：	10%以上	頭痛
神経系：	10%以上	神経毒性(末梢神経ニューロパシー等)
	10%未満	手足症候群
消化器：	10%以上	悪心、食欲不振、下痢、嘔吐、口内炎、腹痛、便秘
	10%未満	口唇炎、味覚異常、歯痛、歯肉炎、肛門出血、消化不良
泌尿器：	10%以上	尿蛋白陽性
	10%未満	血中クレアチニン増加、BUN 増加
肝臓	10%以上	血中ビリルビン増加、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇
	10%未満	LDH 増加
血液・凝固	10%以上	好中球数減少症、白血球数減少症、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球数減少、リンパ球数減少、プロトロンビン時間延長
	10%未満	好中球数増加、白血球数増加

心・血管系	10%以上	高血圧
皮膚	10%以上	脱毛症、色素沈着、皮膚剥脱、紅斑
筋・骨格	10%未満	背部痛、側腹部痛
呼吸器	10%未満	しゃっくり、発声障害、咽頭喉頭痛
その他	10%以上	体重減少、疲労・倦怠感、無力症、血中コレステロール増加、 発熱、上気道感染（鼻咽頭炎等）
	10%未満	血中Na増加、血中アルブミン減少、総蛋白減少、処置後出血

海外臨床試験において、本剤投与群における発現率が対照群と比べて **Grade3** 以上で **2%** 以上高かった事象、**Grade** に係らず **10%** 以上高かった事象

1) **Grade3** 以上で **2%** 以上高かった事象

精神神経系：	失神、傾眠、頭痛、感覚神経障害等
消化器：	腹痛、下痢、胃腸障害、胃腸炎、腸閉塞、イレウス等
心・血管系：	高血圧、上室性頻脈
呼吸器：	呼吸困難、低酸素症
血液・凝固：	白血球数減少症、好中球数減少症、貧血、血小板数減少等
その他：	無力症、疼痛、敗血症、膿瘍

2) **Grade** に係わらず **10%** 以上高かった事象

消化器：	食欲不振、便秘、口内炎、味覚異常、直腸出血
泌尿器：	尿蛋白陽性
呼吸器：	鼻炎
皮膚：	皮膚乾燥、皮膚変色、剥脱性皮膚炎
眼：	眼障害
その他：	血中リン減少、血糖上昇、Al-P 上昇等

7.被験者の選択、除外規準

7.1.選択規準

- ・組織学的に大腸癌と診断された症例
- ・原発巣が切除不能か、遠隔転移がありその1つ以上が切除不能である症例
- ・登録日の年齢が20歳以上75歳以下の症例
- ・Performance Status (ECOG) が0または1の症例
- ・進行・再発結腸・直腸癌の1次もしくは2次化学療法症例
 - 初発(進行)例の場合は、手術以外の治療を行っていない。
 - 再発例の場合は、初回再発かつ再発巣に対して治療を行っていない。
(術後補助化学療法施行例では終了後6ヶ月以上経過して再発が確認されている。)
 - 2次化学療法症例ではFOLFOXによる1レジメンの治療を受けている症例。
- ・経口摂取が可能な症例
- ・主要臓器(骨髄, 心, 肝, 腎)の機能が保たれている症例(登録前14日以内の最新の検査値により, 以下の基準が満たされている)
 - 白血球数 $\geq 3,500 / \mu\text{L}$ かつ $\leq 12,000 / \mu\text{L}$
 - 血小板数 $\geq 100,000 / \mu\text{L}$
 - GOT (AST) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - GPT (ALT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - 血清クレアチニン $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
 - 血清クレアチニンクリアランス $\geq 50 \text{ ml/min}$
[下記 Cockcroft-Gault 式による推定値を優先する]
 - : 男性 $\text{CCr} = \text{体重} \times (140 - \text{年齢}) / (72 \times \text{血清クレアチニン値})$
 - : 女性 $\text{CCr} = \text{男性 CCr} \times 0.85$
- ・少なくとも3ヶ月以上の生存が可能と判断される症例
- ・試験参加について, 患者本人から文書による同意が得られた症例

7.2.除外規準

- ・大腸癌に対して、腹部放射線治療を行った症例
- ・活動性の重複がんを有する症例
- ・以下の合併症を有する症例
 - 腸管麻痺，腸閉塞，コントロール不良の糖尿病，コントロール不良の高血圧症，不安定狭心症，肝硬変，間質性肺炎，肺線維症，高度の肺気腫
- ・TS-1 に対して過去に重篤な薬物過敏症を有する症例
- ・治療を必要とする胸水，腹水を有する症例
- ・下痢（便回数の増加および水様便を含む）を呈する症例
- ・コントロール不能な消化性潰瘍を有する症例
- ・消化管穿孔の合併あるいは登録前 1 年以内に既往を有する症例
- ・画像上、脳腫瘍、脳転移が認められる症例
- ・脳血管神経障害の症状を合併している、あるいは登録前 1 年以内に既往を有する症例
- ・登録時に症状を有する、あるいは何らかの治療を行っている心疾患
- ・登録前 4 週間前以内に手術療法、切開を伴う生検、外傷に対する縫合処置(7 日以前の埋め込みポートの設置に伴う縫合措置は除く)を実施している症例、あるいは 1 週間以内に穿刺吸引細胞診を実施している症例
- ・出血傾向、凝固障害あるいは凝固因子異常を有する症例
- ・登録前 10 日以内に血栓症に対する抗血栓剤の投与を行っている症例
- ・関節リウマチ等の慢性的な炎症性疾患のため、抗血小板機能を抑制する薬剤（アスピリン製剤あるいは非ステロイド抗炎症薬）の投与が必要あるいは投与中である症例
- ・フルシトシンまたは硫酸アタザナビルを投薬中の症例
- ・妊娠中，妊娠中の可能性がある，妊娠を希望するまたは授乳中の女性，パートナーの妊娠を希望する男性
- ・術後補助化学療法として CPT-11 を使用した患者（TS-1 使用例については適格とする）
- ・医師が登録には不相当と判断した症例

7.3.インフォームドコンセント

7.3.1.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倫理委員会または IRB（機関審査委員会：Institutional Review Board）での承認が得られた説明文書（別紙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) 臨床試験について
- 2) 臨床試験の目的
- 3) 使用薬剤と臨床試験の方法
- 4) 予期される臨床上の利益及び危険性又は不便
- 5) 費用負担と健康被害に対する対処
- 6) その他の治療とその内容
- 7) 守っていただきたいこと
- 8) 臨床試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者又はその代諾者は、被験者の研究への参加を随時拒否又は撤回することができること。また拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、臨床試験に参加しない場合に受けるべき利益を失うことはないこと。
- 9) プライバシーの保護およびデータの 2 次利用について
- 10) 実施医療機関の相談窓口について

7.3.2.同意

試験についての説明を行い十分な時間を取った上で、患者が試験の内容をよく理解したことを確認し、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、別紙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、1 部は患者本人に手渡し、1 部は施設が保管する。

8.症例の登録

8.1.登録手順

本試験の症例登録は中央登録方式とする。

- 1)対象症例が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、「症例登録用紙」に必要事項をすべて記入の上、登録事務局に「症例登録用紙」を FAX 送信する。
- 2)登録事務局は、症例の適格性の確認と治療法の割り付けを行う。「症例登録用紙」に不備があった場合は、その内容を確認し、全ての基準が満たされていることが確認された後に登録を受け付ける。
- 3)登録事務局は割り付けられた治療法、症例番号を「登録結果報告書」に記載し、FAX にて連絡する。送付された「登録結果報告書」は保管すること。
- 4)これらの内容を確認後、7日以内に割り付けられた治療を開始する。

東京がん化学療法研究会 登録センター

FAX : 03-5401-5025

受付時間：月～金曜日 9:00～17:00

(受付時間以降の FAX につきましては、翌日受付の取り扱いとなります。)

(土曜・日曜・祝祭日、4/29～5/5,8/13～8/16 および 12/29～1/4 を除く)

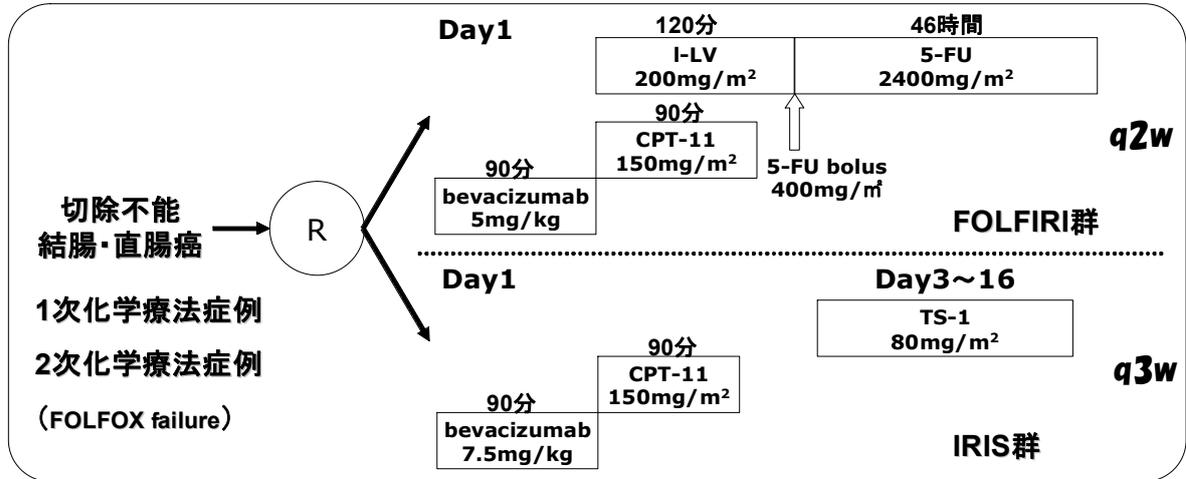
8.2.ランダム割付と割付層別（動的割付）因子

ランダム割付は下記層別（動的割付）因子による中央割付とする。

層別（動的割付）因子は、①前治療（有 対 無）[1 次化学療法症例 対 2 次化学療法症例]、②ECOG Performance Status (0 対 1)、③施設、④性別とし、割付方法の詳細は登録事務局の内部資料として別途定める。

9.投与方法

シエーマ



9.1.FOLFIRI+bevacizumab 治療群【FOLFIRI 群】

9.1.1. 投与量・投与方法・投与スケジュール

bevacizumab 5mg/kg をバイアルから抜き取り日局生理食塩液 100ml バッグに添加し、初回投与時は 90 分で点滴静注を行う。初回投与時に Infusion Reaction 等の問題が無かった場合は 2 回目からは投与を 60 分に短縮して点滴静注を行うことができる。更に、Infusion Reaction に十分な注意を払い、問題所見がない場合は、3 回目以降の投与時間を 30 分に短縮することができる。Bevacizumab 投与終了後、CPT-11 の 90 分静注、I-LV の 2 時間静注を同時に開始し、I-LV 終了直後に 5-FU を急速静注する。その後インフューザーポンプ等を用いて 5-FU を 46 時間で持続静注する。

投与量は、CPT-11 を 150mg/m² (5%グルコース 250ml 等に溶解)、I-LV を 200 mg/m² (生理食塩水 500ml 等に溶解)、5-FU 急速静注を 400 mg/m²、5-FU 持続静注を 2400 mg/m²とする。投与は day 1 に行い、2 週を 1 コースとして、試験治療の中止基準 (9.1.4) のいずれかに該当するまで投与を繰り返し、最大 12 週 (6 コース) までをプロトコール治療とする。

*bevacizumab 投与に際しての留意事項

bevacizumab を投与する際は、救急医療が行える機器、モニタリング及び救急処置に習熟したスタッフの元で行うこと。Infusion Reaction (bevacizumab 投与 8 時間以内に発現する発熱、悪寒、発疹、頭痛等) に十分注意を払うこと。上記のごとく 90 分から 60 分、60 分から 30 分へ投与時間を短縮した際に、Infusion Reaction が発現した場合には投与時間を 30 分から 60 分へ、60 分から 90 分に再度延長する。投与時間 90 分で Infusion Reaction を発現した場合には、試験責任医師の判断により、投与時間の延長又は中止を決定する。

****Infusion Reaction の対処**

1)投与直後の注意事項

過敏症状とは血管虚脱及びショック状態（輸液投与にも関わらず血圧が 90mmHg 未満のもの）と定義され、アレルギー反応によって発現すると考えられている。本剤の投与開始から 30 分以内に発症し、必ずしも呼吸困難が先行するとは限らない。皮膚症状としては掻痒感や蕁麻疹、血管浮腫などが現れる。

<処置>

bevacizumab の点滴注に過敏症と疑われる有害事象が発現した場合には、試験責任医師の判断により、以下の手順で処置を行うこと。

- ①本剤の点滴を中止する。
- ②注射部位付近を止血帯で巻き、薬剤の吸収を遅延化させる。
- ③気道を確保する。
- ④被験者の状態によっては、抗ヒスタミン薬及びエピネフリン、副腎皮質ステロイドなどの薬剤を投与する。
- ⑤以後、被験者の観察を継続し、観察結果を記録する。

9.1.2. 投与可能基準 (day1 に適用)

各投与前に表 9-1 の投与可能基準すべてを満たすことを確認して、投与を行う。投与前の白血球数と血小板数の検査は投与前日または当日とする。

投与予定日に表 9-1 の投与可能基準を 1 つでも満たさない場合は投与を延期し、投与可能基準を満たしたことを確認してから投与する。延期をした場合は次コースもその日数分ずらして開始する。

表 9-1 FOLFIRI 群の投与可能基準

項目	投与可能基準
白血球数	$\geq 3,000 / \mu\text{L}$
血小板数	$\geq 75,000 / \mu\text{L}$
GOT (AST)	$\leq 100 \text{ IU/L}$
GPT (ALT)	$\leq 100 \text{ IU/L}$
総ビリルビン	$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
クレアチニン	$\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
下痢	Grade 0 および 水様便なし
上記以外の非血液毒性※ (ただし、便秘、食欲不振、 脱毛、色素沈着、味覚障害、 臨床検査値異常を除く)	Grade 0~1

※ 非血液毒性：CTCAE v3.0で、「血液／骨髄」区分以外の有害事象

注：投与可能基準を満たしていても、血球数の急激な減少があり、骨髄機能抑制が疑われる場合は、治療を延期して検査を行い、副作用の重篤化を防ぐようにする

9.1.3. 治療変更基準

以下の基準に従い、bevacizumab については休薬あるいは試験の中止、CPT-11 に関しては減量あるいは投与の中止、1-LV 及び 5-FU に関しては減量あるいは試験の中止の措置を行う。

9.1.3.1. bevacizumab の休薬、中止基準

下記の有害事象が発現した場合、休薬あるいは中止の対応を行う。その他、試験責任医師により投与の継続が不適切と判断される有害事象が発現している場合にも休薬、中止の対応を行う。

表 9-2 bevacizumab 5mg/kg 投与の休薬、中止基準

有害事象	対応
血栓/塞栓症 (静脈系) Grade3, 4	当該被験者における試験を中止する
血栓/塞栓症 (動脈系) Grade3, 4	当該被験者における試験を中止する
出血 Grade2	Grade0に回復するまで休薬する。投与再開後、再度Grade2以上の出血が認められた場合は、当該被験者における試験を中止する
Grade3, 4	当該被験者における試験を中止する
可逆性白質脳症 症候群	当該被験者における試験を中止する
咯血 Grade1~4	当該被験者における試験を中止する
蛋白尿 Grade2, 3	サイクル投与開始予定日にGrade2または3が発現した場合、24時間蓄尿を実施し、蛋白量が2g/24hr以下になるまで休薬する(サイクル投与開始予定日から12週以内に2g/24hr以下に回復しない場合は、当該被験者における試験を中止する。)
Grade4	当該被験者における試験を中止する
高血圧 Grade3	薬剤でコントロールできない場合は、当該被験者における試験を中止する
Grade4	当該被験者における試験を中止する
消化管穿孔又は 裂開	当該被験者における試験を中止する
本剤に起因する 過敏症反応 Grade3, 4	当該被験者における試験を中止する
本剤に起因する 肝機能障害 ALT, AST, ALP	Grade3または4の初回発現時は、Grade1又はベースラインのGradeに回復するまで休薬する。再度Grade3または4の発現時は、当該被験者における試験を中止する。

9.1.3.2. 減量基準（コース内のすべての時点で適用）

表 9-3 の減量基準に 1 つでも該当した場合は、次の投与から、表 9-4 の用量レベルに従って 1 レベルずつ減量する。すなわち、day1~14 で該当した場合は次コース day1 の投与から減量する。-2 レベルにおいて減量基準に該当した場合は、試験を中止する。一度減量した場合は、再増量しない。

なお、表 9-3 の減量基準に該当しない場合でも、責任医師または分担医師が、被験者の安全確保のため減量が必要と判断した場合は、表 9-4 の用量レベルに従って 1 レベルずつ減量を行って良い。その場合も、一度減量した後は再増量しない。

表 9-3 FOLFIRI 群：減量基準

項目	減量基準
白血球数	< 1,000 / μ L
好中球数	< 500 / μ L
血小板数	< 50,000 / μ L
非血液毒性※ (ただし、便秘、食欲不振、悪心、疲労を除く)	Grade 3 以上

表 9-4 FOLFIRI 群：用量レベル

用量レベル	薬剤	用量
全量	CPT-11	150 mg/m ²
	I-LV	200 mg/m ²
	5-FU (急速静注)	400 mg/m ²
	5-FU (持続静注)	2400 mg/m ²
-1 レベル	CPT-11	120 mg/m ²
	I-LV	200 mg/m ²
	5-FU (急速静注)	200 mg/m ²
	5-FU (持続静注)	2400 mg/m ²
-2 レベル	CPT-11	100 mg/m ²
	I-LV	200 mg/m ²
	5-FU (急速静注)	200 mg/m ²
	5-FU (持続静注)	2000 mg/m ²

9.1.4. 試験治療の中止基準 (FOLFIRI 群)

表 9-2 に該当する投与中止に加え、以下に該当した場合、責任医師、分担医師は試験治療を中止する。

1. 原病の増悪が認められた場合 (臨床診断による増悪、RECIST 基準による PD 判定を含む)
2. 投与継続が困難と判断される有害事象が発現した場合
 - 1) 重篤な有害事象が認められた場合
※延期や減量等で継続可能と判断できる場合はこの限りではない
 - 2) 投与予定日より 3 週間以上延期しても投与可能基準を満たさない場合
 - 3) -2 レベルに減量しても、減量基準に該当する有害事象を認めた場合
 - 4) 他の有害事象により、責任医師または分担医師が投与中止を判断した場合
3. 有害事象と関連する理由により、被験者が投与中止を申し出た場合
4. 有害事象と関連しない理由により、被験者が投与中止を申し出た場合
5. 責任医師または分担医師が、投与継続は不可能と判断した場合
6. その他、対象から除外すべき事項が登録後に判明した場合など

上記基準に該当し試験治療が中止された場合、責任医師または分担医師は、被験者に速やかにその旨を通知するとともに、適切な処置を行い、被験者の安全を確保するための検査等を実施する。

なお、試験治療が中止された場合の「中止日」は、中止の理由となる事象が発現した日ではなく、責任医師または分担医師が中止を判断した日とする。

9.2. IRIS+bevacizumab 群【IRIS 群】

9.2.1. 投与量・投与方法・投与スケジュール

bevacizumab、CPT-11 を day1 に点滴静注し、TS-1 は day 3 から day16 まで 1 日 2 回 (朝・夕) 食後に 14 日間連日経口投与する。投与方法、投与量は、bevacizumab 7.5mg/kg をバイアルから抜き取り日局生理食塩液 100ml バッグに添加し、初回投与時は 90 分で点滴静注を行う。初回投与時に Infusion Reaction 等の問題が無かった場合は 2 回目からは投与を 60 分に短縮して点滴静注を行うことができる。更に、Infusion Reaction に十分な注意を払い、問題所見がない場合は、3 回目以降の投与時間を 30 分に短縮することができる。Bevacizumab 投与終了後、CPT-11 150mg/m² (5%グルコース 250ml 等に溶解) を 90 分間で点滴静注する。TS-1 は体表面積に合わせ 40-60mg/回 (80~120mg/day) とする。3 週を 1 コースとして、試験治療の中止基準 (9.2.4) のいずれかに該当するまで投与を繰り返し、最大 12 週 (4 コース) までをプロトコール治療とする。

患者の自己判断で TS-1 内服を休止したり、内服を忘れた場合でも、TS-1 内服は day3 から day16 の 14 日間の内服とし、day17 以降にずらしての内服は行わない。

原則として、治療開始後の体重変動による投与量の補正は必要としない。

* bevacizumab 投与に際しての留意事項

bevacizumab を投与する際は、救急医療が行える機器、モニタリング及び救急処置に習熟したスタッフの元で行うこと。Infusion Reaction (bevacizumab 投与 8 時間以内に発現する発熱、悪寒、発疹、頭痛等) に十分注意を払うこと。上記のごとく 90 分から 60 分、60 分から 30 分へ投与時間を短縮した際に、Infusion Reaction が発現した場合には投与時間を 30 分から 60 分へ、60 分から 90 分に再度延長する。投与時間 90 分で Infusion Reaction を発現した場合には、試験責任医師の判断により、投与時間の延長又は中止を決定する。

** Infusion Reaction の対処

1) 投与直後の注意事項

過敏症状とは血管虚脱及びショック状態（輸液投与にも関わらず血圧が 90mmHg 未満のもの）と定義され、アレルギー反応によって発現すると考えられている。本剤の投与開始から 30 分以内に発症し、必ずしも呼吸困難が先行するとは限らない。皮膚症状としては掻痒感や蕁麻疹、血管浮腫などが現れる。

< 処置 >

bevacizumab の点滴注に過敏症と疑われる有害事象が発現した場合には、試験責任医師の判断により、以下の手順で処置を行うこと。

- ① 本剤の点滴を中止する。
- ② 注射部位付近を止血帯で巻き、薬剤の吸収を遅延化させる。
- ③ 気道を確保する。
- ④ 被験者の状態によっては、抗ヒスタミン薬及びエピネフリン、副腎皮質ステロイドなどの薬剤を投与する。
- ⑤ 以後、被験者の観察を継続し、観察結果を記録する。

9.2.2 投与可能基準 (コース開始時)

コース開始時に表 9-5 の投与可能基準すべてを満たすことを確認して、day1 の bevacizumab、CPT-11 の投与を行い、TS-1 内服を開始する。コース開始時の血液・生化学検査は、投与前日または当日とする。

コース開始時に表 9-5 の投与可能基準を 1 つでも満たさない場合はコース開始を延期し、投与可能基準を満たしたことを確認してからコースを開始する。延期をした場合は次コースもその日数分ずらして開始する。

コース開始予定日より 14 日以内に投与可能基準を満たさない場合は、試験を中止する。

表 9-5 IRIS 群：投与可能基準

項目	投与可能基準
白血球数	$\geq 3,000/\mu\text{L}$
血小板数	$\geq 100,000/\mu\text{L}$
GOT (AST)	$\leq 100 \text{ IU/L}$
GPT (ALT)	$\leq 100 \text{ IU/L}$
総ビリルビン	$\leq 1.5\text{mg/dL}$
クレアチニン	$\leq 1.2\text{mg/dL}$
下痢	Grade 0 および水様便がない
上記以外の非血液学的有害反応 (ただし、便秘、食欲不振、脱毛、色素沈着、 味覚障害、臨床検査値以上を除く)	Grade 0~1

9.2.3.治療変更基準

9.2.3.1.bevacizumab の休薬、中止基準

下記の有害事象が発現した場合、休薬あるいは中止の対応を行う。その他、試験責任医師により投与の継続が不適切と判断される有害事象が発現している場合にも休薬、中止の対応を行う。

表 9. 6 bevacizumab 7.5mg/kg 投与の休薬、中止基準

有害事象	対応
血栓/塞栓症 (静脈系) Grade3, 4	当該被験者における試験を中止する
血栓/塞栓症 (動脈系) Grade3, 4	当該被験者における試験を中止する
出血 Grade2	Grade0に回復するまで休薬する。投与再開後、再度Grade2以上の出血が認められた場合は、当該被験者における試験を中止する
Grade3, 4	当該被験者における試験を中止する
可逆性白質脳症 症候群	当該被験者における試験を中止する
咯血 Grade1~4	当該被験者における試験を中止する
蛋白尿 Grade2, 3	サイクル投与開始予定日にGrade2または3が発現した場合、24時間蓄尿を実施し、蛋白量が2g/24hr以下になるまで休薬する(サイクル投与開始予定日から12週以内に2g/24hr以下に回復しない場合は、当該被験者における試験を中止する。)
Grade4	当該被験者における試験を中止する
高血圧 Grade3	薬剤でコントロールできない場合は、当該被験者における試験を中止する
Grade4	当該被験者における試験を中止する
消化管穿孔又は 裂開	当該被験者における試験を中止する
本剤に起因する 過敏症反応 Grade3, 4	当該被験者における試験を中止する
本剤に起因する 肝機能障害 ALT, AST, ALP	Grade3または4の初回発現時は、Grade1又はベースラインのGradeに回復するまで休薬する。再度Grade3または4の発現時は、当該被験者における試験を中止する。

9.2.3.2. コース内の TS-1 の投与基準

(1) TS-1 休薬・再開・減量基準

TS-1 内服中、表 9-7 の TS-1 休薬基準に 1 つでも該当した場合は、TS-1 内服を休薬する。TS-1 休薬後、表 9-7 の投与再開基準を満たしたことを確認してから TS-1 内服を再開する。再開時の減量の有無は、表 9-7 に従う。

TS-1 休薬後、day16 までに TS-1 を再開できなかった場合は次コースまで TS-1 は内服しない。TS-1 を休薬した場合でも、TS-1 内服は day3 から day16 (day3 夕からの場合は day17 の朝まで) の 14 日間の内服とし、day17 以降にずらしての内服は行わない。

減量時は表 9-8 の用量レベルに従って 1 レベル減量する。-1 レベルにおいても減量基準に該当した場合は再度同量で継続できるかを検討し、治療中止が必要と担当医が判断した場合は、試験治療を中止する。一度減量した場合は、再増量しない。

表 9-8 の減量基準に該当しない場合でも、責任医師または分担医師が、被験者の安全確保のため減量が必要と判断した場合は、表 9-8 の用量レベルに従って 1 レベル減量を行って良い。その場合も、一度減量した後は再増量しない。

その他、有害事象等により責任医師等が TS-1 の休薬を要すると判断した場合は、TS-1 を休薬してよい。

表 9-7 TS-1 休薬・再開・減量基準

項目	休薬基準	休薬時の状態	再開時の減量の有無	再開基準
白血球数	< 2,000/ μ L	1,000~2,000/ μ L	減量しない	\geq 3,000/ μ L
		< 1,000/ μ L	減量	
好中球数	< 1,000/ μ L	500~1,000/ μ L	減量しない	\geq 1,500/ μ L
		< 500/ μ L	減量	
血小板数	< 75,000/ μ L	50,000~75,000/ μ L	減量しない	\geq 100,000/ μ L
		< 50,000/ μ L	減量	
GOT (AST)	> 100 IU/L	100~200 IU/L	減量しない	\leq 100 IU/L
		> 200 IU/L	減量	
GPT (ALT)	> 100 IU/L	100~200 IU/L	減量しない	\leq 100 IU/L
		> 200 IU/L	減量	
クレアチニン*	> 【施設基準値上限】 \times 1.5	> 【施設基準値上限】 \times 1.5	減量	\leq 1.2mg/dL
下痢、口内炎、悪心・嘔吐	Grade2以上	Grade2	減量しない	Grade1以下 下痢のみGrade0
		Grade3以上	減量	
上記以外の非血液学的有害反応 (ただし、便秘、食欲不振、疲労、その他担当医が減量しなくても問題ないと判断した有害事象を除く)	Grade3以上	Grade3以上	減量しない	Grade1以下

*クレアチニンは減量基準に該当しない場合でも 1.5mg/dL 以上である場合は減量を考慮する

表 9-8 TS-1 用量レベル

用量レベル	体表面積	用量
全量	$BSA < 1.25m^2$	40mg/回 × 2/日
	$1.25 \leq BSA < 1.50m^2$	50mg/回 × 2/日
	$1.50m^2 \leq$	60mg/回 × 2/日
-1 レベル	$BSA < 1.25m^2$	25mg/回 × 2/日
	$1.25 \leq BSA < 1.50m^2$	40mg/回 × 2/日
	$1.50m^2 \leq$	50mg/回 × 2/日

9.2.3.3.CPT-11 の減量基準

表 9-9 の CPT-11 の減量基準に 1 つでも該当した場合は、次の投与から、表 9-10 の用量レベルに従って CPT-11 を 1 レベルずつ減量する。-2 レベルにおいても減量基準に該当した場合は、試験治療を中止する。一度減量した場合は、再増量しない。

表 9-9 の減量基準に該当しない場合でも、責任医師または分担医師が、被験者の安全確保のため減量が必要と判断した場合は、表 9-10 の用量レベルに従って 1 レベルずつ減量を行って良い。その場合も、一度減量した後は再増量しない。

表 9-9 IRIS 群：CPT-11 減量基準

項目	減量基準
白血球数	$< 1,000/\mu L$
好中球数	$< 500/\mu L$
血小板数	$< 50,000/\mu L$
非血液毒性※ (ただし、便秘、食欲不振、悪心、 疲労を除く)	Grade3 以上

※非血液毒性：CTCAE v3.0 で、「血液/骨髄」区分以外の有害事象

表 9-10 IRIS 群：CPT-11 用量レベル

用量レベル	用量
全量	$150mg/m^2$
-1 レベル	$125mg/m^2$
-2 レベル	$100mg/m^2$

9.2.4.試験治療の中止基準 (IRIS 群)

表 9. 6 に該当する投与中止に加え、以下に該当した場合、責任医師、分担医師は試験治療を中止する。

- 1.原病の増悪が認められた場合(臨床診断による増悪、RECIST 基準による PD 判定を含む)
- 2.投与継続が困難と判断される有害事象が発現した場合
 - 1)重篤な有害事象が認められた場合
※延期や減量等で継続可能と判断できる場合はこの限りではない
 - 2)コース開始予定日より 3 週間以上延期しても投与可能基準を満たさない場合
 - 3)CPT-11 を-2 レベルに減量しても減量基準に該当する有害事象を認めた場合
 - 4)TS-1 を-1 レベルに減量しても減量基準に該当する有害事象を認め、かつ担当医が治療中止が必要と判断した場合
 - 5)他の有害事象により、責任医師または分担医師が投与中止を判断した場合
- 3.有害事象と関連する理由により、被験者が投与中止を申し出た場合
- 4.有害事象と関連しない理由により、被験者が投与中止を申し出た場合
- 5.責任医師または分担医師が、投与継続は不可能と判断した場合
- 6.その他、対象から除外すべき事項が登録後に判明した場合など上記基準に該当し試験治療が中止された場合、責任医師または分担医師は、被験者に速やかにその旨を通知するとともに、適切な処置を行い、被験者の安全を確保するための検査等を実施する。
なお、試験治療が中止された場合の「中止日」は、中止の理由となる事象が発現した日ではなく、責任医師または分担医師が中止を判断した日とする。

9.3.併用薬

9.3.1.併用禁止薬・併用禁止療法

試験期間中は、両群とも本試験の試験薬以外の「腫瘍用薬」(日本標準商品分類準拠の薬効分類による)の併用、他の治験薬・試験薬は行わず、大腸癌および転移巣に対する治療目的の放射線治療または外科療法、肝動脈塞栓術、BRM 等の併用を行わない。

また、各試験薬についての併用禁止薬は以下のとおりである。

- 5-FU : テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
- 1-LV : テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤
- TS-1 : フルシトシン、他のフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤
- CPT-11 : 硫酸アザタナビル

9.3.2.併用注意の薬剤および治療法等

各試験薬の併用注意薬は以下のとおりである。

表 9-11 5-FU の併用注意

薬剤名等	臨床症状・対応	機序・危険因子
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるが、フェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。

表 9-12 1-LV の併用注意

薬剤名等	臨床症状・対応	機序・危険因子
フェニトイン	構音障害、運動失調、意識障害等のフェニトイン中毒があらわれることがある。	機序は不明であるがフルオロウラシルがフェニトインの血中濃度を上昇させる。
ワルファリンカリウム	フルオロウラシルがワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。

表 9-13 TS-1 の併用注意

薬剤名等	臨床症状・対応	機序・危険因子
フェニトイン	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。	テガフルン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。
ワルファリンカリウム	ワルファリンカリウムの作用を増強させることがあるので、凝固能の変動に注意すること。	機序は不明である。

表 9-14 CPT-11 の併用注意

薬剤名等	臨床症状・対応	機序・危険因子
末梢性筋弛緩薬	末梢性筋弛緩薬の作用が減弱するおそれがある。	本剤の動物実験で、筋収縮増強作用が認められている。
CYP3A4阻害薬 グレープフルーツ ジュース	骨髄機能抑制、下痢等の副作用が増強するおそれがある。患者の状態を観察しながら、減量するかまたは投与間隔を延長する。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物（SN-38）に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を阻害する下記薬剤との併用により、CYP3A4による無毒化が阻害されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分増加し、SN-38の全身暴露量が増加することが考えられる。
CYP3A4誘導薬 セイヨウオトギリ ソウ含有食品	本剤の活性代謝物（SN-38）の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。本剤投与期間中は上記薬剤・食品との併用を避けることが望ましい。	本剤は、主にカルボキシルエステラーゼにより活性代謝物（SN-38）に変換されるが、CYP3A4により一部無毒化される。CYP3A4を誘導する下記薬剤等との併用により、CYP3A4による無毒化が促進されるため、カルボキシルエステラーゼによるSN-38の生成がその分減少し、SN-38の全身暴露量が減少することが考えられる。

※ CYP3A4 阻害薬：アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミコナゾール 等）、マクロライド系抗生剤（エリスロマイシン、クラリスロマイシン 等）、リトナビル、塩酸ジルチアゼム、ニフェジピン 等

※ CYP3A4 誘導薬：フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、フェノバルビタール 等

9.3.3.併用可能療法および推奨される支持療法

- 1) 発熱性好中球減少やその他の感染症に対して、抗生剤を適宜使用し、症状の重篤化を防ぐように努める。G-CSF は保険適応範囲内で適切に使用し、被験者の安全を確保する。
- 2) 悪心・嘔吐に対しては、5HT₃拮抗剤、ステロイドの併用投与等を行い、症状緩和に努める。また CPT-11 の投与前 30 分で予防的にこれらの薬剤の点滴静注等を行ってよい。ただし、高血圧、糖尿病、肝炎などを合併する被験者には、ステロイドの投与は避ける。
- 3) 下痢（水様便を含む）に対して、止瀉剤等を適宜使用し、予防および症状の重篤化を防止するよう努める。特に下痢と骨髄抑制を認める場合は、感染症対策を含めた処置を積極的に行う。
- 4) 間質性肺炎の症状があらわれた場合は、投与を中止し、ステロイド投与などの適切な処置を速やかに行う。
- 5) その他、合併症および有害事象の対症療法を目的とした薬剤は投与してよい。

10. 観察項目

10.1. 患者背景調査項目

性別、年齢、確定診断名、診断日または再発日

病変部位と大きさ（RECIST の標的病変・非標的病変）、腫瘍評価の診断方法と検査日

前治療、現病歴、重複癌の有無、主な既往歴の有無と内容

主な合併症の有無と内容、薬剤過敏症の有無と内容

10.2. 観察・検査項目

10.2.1. 登録前および治療前の検査・観察項目

- ・バイタルサイン：血圧（収縮期/拡張期）、脈拍数、体温
- ・血液学的検査：白血球数、好中球数、赤血球、ヘモグロビン、血小板数
- ・生化学検査：クレアチニン、総ビリルビン、GOT（AST）、GPT（ALT）
- ・身長、体重、PS
- ・脳画像検査（脳腫瘍・脳転移がないか、注意深く観察を行う）
- ・胸部 X 線検査（喀血・肺出血が疑われる所見がないか、注意深く観察を行う）
- ・必要に応じて（症状に応じて）他の臨床検査・観察を行う
- ・腫瘍評価（ベースライン）：必要に応じて、CT、MRI、X-P、内視鏡等の画像検査
- ・病理組織診断

10.2.2. 試験期間中の検査観察項目

下記の項目について、試験期間中のデータを症例報告書に記載する。

治療経過（投与日、投与量、投与方法、延期・減量・休止・スキップの有無と理由）

バイタルサイン

：血圧（収縮期/拡張期）、脈拍数、体温

臨床検査値（コース毎の最も悪い検査値とその日付、因果関係の有無）

：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数、GOT（AST）、GPT（ALT）

クレアチニン、総ビリルビン、その他有害事象と判断される臨床検査値

プロトンポンプ阻害薬時間

臨床検査値以外の有害事象（項目名、コース毎の最も悪い grade、因果関係の有無）

：下痢、嘔吐、口内炎・咽頭炎、疲労、その他の有害事象

試験治療中止判定日と理由、腫瘍評価（増悪の有無と確認日、確認方法）

腫瘍縮小効果（診断日、診断方法、腫瘍径、総合効果、最良総合効果）

10.3.実施時期

表 10-1 検査実施時期

FOLFIRI 群：

コース	登録前	コース開始 前日 または 当日	1 コース		2 コース		3 コース		4 コース		5 コース		6 コース		最終投与 ～ 増悪	
			1	8	1	8	1	8	1	8	1	8	1	8		
day																
5-FU/LV			○		○		○		○		○		○			
GPT-11			↑		↑		↑		↑		↑		↑			
bevacizumab			↑		↑		↑		↑		↑		↑			
バイタルサイン	○		○	○	○	○	○		○		○		○		未回復 項目のみ	
血液検査※1	○	○	○	○	○	○	○		○		○		○			
生化学検査※1	○	○	○	○	○	○	○		○		○		○			
症状の観察	○		○	○	○	○	○		○		○		○			
プロトロンビン時間	○		○	○	○	○	○		○		○		○			
胸部X線検査	○		適宜													
体重、PS	○		適宜													
その他の検査	○		状況に応じて適宜													
画像診断※2	○								○							○
診察による 腫瘍評価	○		○		○		○		○		○		○			○

IRIS 群：

コース	登録前	コース開始 前日 または 当日	1コース目			2コース目			3コース目			4コース目			最終投与 ～ 増悪	
			1	8	15	1	8	15	1	8	15	1	8	15		
day																
TS-1			→			→			→			→				
GPT-11			↑			↑			↑			↑				
bevacizumab			↑			↑			↑			↑				
バイタルサイン	○		○	○	○	○	○	○				○			未回復 項目のみ	
血液検査※1	○	○	○	○	○	○	○	○				○				
生化学検査※1	○	○	○	○	○	○	○	○				○				
症状の観察	○		○	○	○	○	○	○				○				
プロトロンビン時間	○		○	○	○	○	○	○				○				
胸部X線検査	○		適宜													
体重、PS	○		適宜													
その他の検査	○		状況に応じて適宜													
画像診断※2	○											○				○
診察による 腫瘍評価	○		○			○			○			○				○

血液検査：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数

生化学検査：クレアチニン、総ビリルビン、GOT(AST)、GPT(ALT)

○ 検査または観察を実施

△ 必要に応じて実施

※1 ・登録前の血液・生化学検査については登録前2週間以内のデータを用いる。

・ CPT-11 投与に際しては当日または前日に実施する。

※2 CT 撮影においては特に初めて腫瘍の 30%縮小が認められた 4 週間後の観察は必須とする。

11.臨床試験の中止基準

以下の場合、効果安全性評価委員および試験調整委員は本試験全体の中止を考慮する。

- 1) 治療関連死が片群に 2 例（目標症例数 片群 30 例の 5%）以上発生した場合
- 2) 新たに得られた情報により、試験薬または試験治療の安全性に関して重大な問題があることが明らかとなった場合
- 3) 新たに得られた情報により、試験薬または試験治療の有効性が期待できないことが明らかとなった場合

12.安全性・有効性の評価

12.1.安全性の評価

12.1.1.有害事象と副作用の判定

有害事象とは、試験薬が投与された被験者に生じるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動を含む）、症状または疾病のことをいい、試験薬との因果関係の有無は問わない。すなわち、原病の増悪に伴い発現した症状であっても、被験者にとって好ましくない徴候であれば、すべて有害事象に含める。

有害事象のうち、試験薬との因果関係が否定できない場合（不明を含む）を副作用として取り扱うこととする。

試験薬投与開始から、最終投与までに発生した有害事象は、因果関係の有無に関わりなく、すべて観察対象とする。しかし、最終投与を超えて発生した有害事象については、試験薬との因果関係が否定できないもの（副作用）についてのみ、観察対象とする。

原則として、有害事象および副作用の評価は有害事象共通規準 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版（CTCAE v3.0）を用いて、有害事象の項目を挙げ、grade 判定する。本試験では、CTCAE v3.0 で 1 段階以上 grade が悪化した場合を有害事象と判定する。臨床検査値の異常も同様に判断する。投与前より発現していた有害事象についても、grade が 1 段階以上悪化した場合に有害事象として報告する。

12.1.2.CTCAE v3.0 の使用上の注意

CTCAE v3.0 の使用に際して、特に下記の点に注意する。

- 1) 「消化管：嘔吐」等で用いられている「1 エピソード」とは、1 回嘔吐したことを指すのではなく、嘔吐発作の一連の経過を指す。すなわち、短時間に連続して 2~3 回の嘔吐があったとしても、それは「1 エピソード」としてカウントする。
- 2) 観察された有害事象が複数の grade の定義に該当するような場合、総合的に判断して最

も近い grade に分類する。例えば、「食欲不振」において、輸液を行ったため grade3 とするのは誤りである。実際に治療が行われたかどうかではなく、何が必要とされるべきであったか（何を必要とする程度であったのか）という医学的判断に基づいて grade 判定を行う。

3) Grade 判定する際は、治療前の状態を差し引きせずにそのまま判定する。すなわち、治療前から症状があった場合、最初から grade1 以上となることがある。

12.2.有効性の評価

12.2.1.腫瘍縮小効果

腫瘍縮小効果の判定にあたっては RECIST 基準を用いる。画像検査により腫瘍長径の計測を行い、そのデータを診療録等に記録し、腫瘍縮小効果の判定を行う。腫瘍評価の画像検査はベースラインの評価と同じ条件（スライス厚、造影の有無）で行う。

画像検査は FOLFIRI 群、IRIS 群で共通に 7 週目、13 週目を必須とする。なお、治療を延期しても画像検査の日の変更・延期せず、必ずあらかじめ登録時に決めた日程で検査を行うようにする。CT 撮影においては特に初めて腫瘍の 30%縮小が認められた 4 週間後の観察は必須とする。

また、各症例とも 3 週間に 1 回は診察を行い、増悪（原疾患の悪化）の有無を確認する。臨床症状より増悪（原疾患の悪化）が確認された場合は、画像検査を早めて行ってもよい。（この場合は、臨床症状から最初に増悪と判断した日が「増悪判定日」となる。）

12.2.2.腫瘍縮小効果の判定方法

腫瘍縮小効果の判定は、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 基準) に従い、以下の手順により行う。

(1) 測定可能病変の定義

CT または MRI におけるスライス厚の 2 倍以上の最大径をもつ病変。たとえば、5mm スライス CT (ヘリカル CT) や MRI の場合では、最大径 10mm 以上の病変。ただし、長径 10mm 未満の小病変については、スライス厚にかかわらず測定可能病変とはしない。

上記以外のすべての病変を「測定不能病変」とする。ただし、以下の病変等は検査法や病変の大きさによらず、測定不能病変とする。

- ・骨病変
- ・腹水、胸水、心膜液
- ・画像診断により確認できない腹部腫瘍
- ・嚢胞性病変

(2) 標的病変の選択とベースライン評価

登録時に認められた測定可能病変のうち、最大径（以下、長径とする）の大きい順に5つまでを選択して「標的病変」とする。なお、1臓器については最大3か所まで選択可能とする。

(3) 非標的病変の選択とベースライン評価

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わず、すべて「非標的病変」として評価するため、あらかじめ報告する。

(4) 腫瘍縮小効果の判定

各コースで、標的病変および非標的病変の評価をベースラインと同じ検査（造影、スライス幅等の撮影条件も同様とする）を用いて行い、標的病変の長径の測定、非標的病変の消失または増悪、新病変の有無を評価する。

<標的病変の効果判定>

CR (complete response)

すべての標的病変が腫瘍による二次的变化を含めて消失した場合

PR (partial response)

標的病変の長径和が、治療開始前の長径和に比し30%以上小さくなった場合

SD (stable disease)

PRに相当する腫瘍縮小やPDに該当する腫瘍増大を認めない場合

PD (progressive disease)

標的病変の長径和が、それまでの最も小さい長径和に比して、20%以上大きくなった場合ただし、長径和の絶対値が10mm以下ならば長径和が20%以上増大した場合もPDとしない

NE (not evaluable)

何らかの理由で検査が行えない場合、またはCR、PR、SD、PDいずれとも判定できない場合

最長径和の縮小率 = (治療前の長径和 - 評価時の長径和) / (治療前の長径和) × 100 %

最長径和の増大率 = (評価時の長径和 - 最小の長径和) / (最小の長径和) × 100 %

<非標的病変の効果判定>

CR (complete response)

すべての非標的病変が消失し、腫瘍マーカーがすべて施設基準値上限以下となった場合

IR/SD (incomplete response / stable disease)

1つ以上の非標的病変が消失しないか、腫瘍マーカーのいずれかが施設基準値上限をこえ

る場合

PD (progressive disease)

非標的病変が明らかに増大（再発を含む）した場合

NE (not evaluable)

何らかの理由で検査が行えない場合、または CR、IR/SD、PD いずれとも判定できない場合

<総合効果>

総合効果は、標的病変の効果と非標的病変の効果の組み合わせから、以下の表に従って判定する。ただし、標的病変、非標的病変のいずれかでも NE の場合は、総合効果は NE とする。

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	無	CR
CR	non-CR/non-PD	無	PR
PR	non-PD	無	PR
SD	non-PD	無	SD
PD	何れでもよい	有または無	PD
何れでもよい	PD	有または無	PD
何れでもよい	何れでもよい	有	PD

<最良総合効果 (Best Overall Response) >

総合効果は、CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」であるとし、全コースの総合効果から以下の基準に従って最良総合効果（当該症例の奏効度）を判定する。

判定	判定基準
CR	4週（28日）以上の間隔で、連続2回以上の総合効果 CR が得られた場合
PR	4週（28日）以上の間隔で、連続2回以上の総合効果 PR 以上（CR または PR）が得られた場合
SD	最良総合効果の CR も PR も得られなかったが、4週（28日）以上の間隔で、連続2回以上の総合効果 SD 以上（CR、PR または SD）が得られた場合、あるいは、総合効果が PD と判定される前に4週（28日）以上の間隔で、NE、SD の順の総合効果が得られた場合
PD	最良総合効果 CR、PR、SD のいずれにも該当せず、総合効果が PD となった場合
NE	総合効果がすべて NE となった場合

12.1.3.PFS の定義および増悪の判定

PFS とは登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とする。

- ・「増悪 progression」は、「総合効果」における画像上の PD（進行）、画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。
- ・増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。
- ・毒性や患者拒否等の理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- ・再発の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- ・二次がん（異時性重複がん）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

13.重篤な有害事象および安全性確保（報告手順）

13.1.重篤な有害事象の定義

有害事象とは、臨床試験実施中に起こる、治療や処置に際して観察されたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、疾患のことであり、当該治療方法との因果関係の有無は問わない。すなわち「因果関係ありと判断される」ものと、「因果関係ありと判断されない」ものの両者を含む。

重篤な有害事象とは、有害事象のうち以下のものをいう。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のために入院または入院期間の延長が必要となるもの
4. 障害
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. 後世代における先天性の疾病または異常
7. その他、上記に準じて重篤であるもの

13.2.評価方法

1) 発現した有害事象は National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE v3.0)日本語訳 JCOG/JSCO 版に準じ、症例報告書に記載する。なお、当該様式以外での項目については、該当する区分の“その他”の障害とし以下の基準に従って grading したうえで症例報告書に記載する。

Grade 0: 正常、正常／規準範囲内、無し

Grade 1: 軽症／軽度の障害

Grade 2: 中等症／中等度の障害

Grade 3: 重症／高度の障害

Grade 4: 生命を脅かす又は活動不能に至る障害

Grade 5: 死亡

2) 発現した有害事象は、当該薬剤投与との因果関係について検討し次の3段階で判定したうえで症例報告書に記載する。

- ・ 関係有り
- ・ 関係不明
- ・ 関係無し

3) 認められた有害事象について、その発現状況、程度、処置等の経過についての詳細を症例報告書に記載し必要に応じてコメントを記す。

13.3.重篤な有害事象の報告手順

13.3.1.報告義務のある有害事象

報告義務のある有害事象は、「1. 有害事象の定義」で規定した「重篤な有害事象」のうち、プロトコール治療中に発生したものとする。

13.3.2.報告手順

1) 一次報告（発生を知った時点から 72 時間以内）

報告義務のある有害事象が発生した場合、各参加施設の試験責任医師または試験分担医師は、本プロトコール治療との因果関係の有無に関わらず、発生を知った時点から 72 時間以内に、研究代表者、研究事務局、所属する医療機関の長、所属する医療機関の倫理審査委員会の担当責任者に口頭または電話で報告し、「重篤な有害事象に関する報告書」にその時点までに把握できている情報を記載して、直接または FAX で提出する。また関連する企業の担当責任者に口頭または電話で報告する。

2) 二次報告（発生を知った時点から 7 日以内）

当該施設の試験責任医師または試験分担医師は、重篤な有害事象の発生を知った時点から 7 日以内に「重篤な有害事象に関する報告書」を完成させ、研究代表者、研究事務局、所属する医療機関の長、所属する医療機関の倫理審査委員会の担当責任者に直接または FAX で提出する。

3) 詳細調査報告

研究代表者から二次報告に含まれない詳細な情報の提供を要請された場合、試験責任医師または試験分担医師は、指示に従って必要かつ十分な調査を行い、研究代表者に「詳細調査報告書」を提出する。詳細調査報告書の様式については特に定めない。

4) 最終報告

当該施設の試験責任医師または試験分担医師は、重篤な有害事象の転帰が確定した後、二次報告後の経過および転帰に関して「重篤な有害事象に関する報告書（最終報告）」を作成し研究代表者および所属する医療機関の長に提出する。

13.4.重篤な有害事象の対応手順

1) 一次報告後の対応

一次報告を受けた研究代表者は、効果安全性評価委員長と速やかに連絡を取り合い、登録中断等の緊急対策の必要性を判断し、その方針を決定する。緊急対策を要する場合、全参加施設の試験責任医師、登録事務局に緊急対策の内容とその理由を連絡する。

2) 二次報告後の対応

二次報告を受けた研究代表者は、効果安全性評価委員および登録事務局に「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」を送付し効果安全性評価委員会に評価を依頼する。

3) 効果安全性評価委員会による評価・勧告

評価を依頼された効果安全性評価委員会は、受領した「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」の内容を検討し、追加の詳細情報が必要と判断した場合には、研究代表者に詳細調査の依頼を行う。研究代表者は、当該施設の試験責任医師または試験分担医師に詳細な情報の提供を指示する。

効果安全性評価委員会は、提出された全ての情報に基づいて評価を行い、研究代表者に対して対策の必要性およびその内容に関する勧告書を提出する。本勧告書には、「重篤な有害事象に関する報告書（一次報告）」、「重篤な有害事象に関する報告書（二次報告）」および必要な場合は「詳細調査報告書」の写しを添付する。

勧告内容としては、試験の中止、登録の中断・中断継続・再開、プロトコールの変更、全参

加施設への有害事象報告の提供、医療機関の倫理委員会による審査実施などがある。

4) 対策の決定

- ・研究代表者は、効果安全性評価委員会からの勧告を踏まえて、対策の必要性およびその内容について決定を行う。
- ・研究代表者は決定事項を当該施設の試験責任医師、効果安全性評価委員会、登録事務局および研究代表者の所属する医療機関の長に連絡する。
- ・当該施設の試験責任医師は研究代表者から受理した決定事項を所属する医療機関の倫理審査委員会に報告する。倫理委員会から審議結果を受理した際は、その審議結果を研究代表者に報告する。
- ・対策を要する場合は、研究代表者は全参加施設の試験責任医師、関連する企業の担当責任者に対策の内容とその理由を連絡する。各参加施設の試験責任医師は、所属する医療機関の倫理審査委員会に対策の内容とその理由を連絡する。

5) 最終報告後の対応

最終報告を受けた研究代表者は、効果安全性評価委員、登録事務局、関連する企業の担当責任者に最終報告書を送付する。

また、最終報告の内容により、再度、評価を要すると研究代表者が判断した場合は、効果安全性評価委員会に評価を依頼し、上記3)、4)の事項を繰り返す。

14.統計解析

14.1.統計解析方法

本試験においては各々群について **Primary Endpoint** の安全性について頻度集計を行う。**Secondary Endpoint** の PFS については **Kaplan-Meier** 法を用いて解析する。また、患者背景や安全性、奏効率などについては頻度集計を行い、必要に応じ分割表 χ^2 検定を適用し群間比較を行う。

14.2.目標症例数及び設定の根拠

10%以上の頻度で発現する副作用を少なくとも 1 例、95%の検出力で検出しようとした場合、David Machin らの **Sample Size Tables for Clinical Studies** を参考に算出すると 29 例が必要と算出される。目標症例数は不適格、除外例を考慮して各群 30 例、2 群で計 60 例とした。

14.3.解析対象症例

14.3.1.最大の解析対象集団 (full analysis set : FAS)

本試験に登録され、試験治療を割付けられた被験者を最大の解析対象集団(FAS)とする。ただし、重大な試験実施計画書違反（同意未取得、試験手続き上の重大な違反）の被験者については除外する。

14.3.2.試験実施計画書に適合した対象集団 (per protocol set : PPS)

FAS から、試験治療や併用療法など試験実施計画書の規定に対して、以下の重大な違反があった症例を除いた被験者とする。

- ・ 選択基準違反
- ・ 除外基準違反
- ・ 併用禁止薬違反
- ・ 併用禁止療法違反

14.3.3.安全性解析対象集団

本試験に登録され、割付どおりに治療を開始し、試験治療の一部または全部が施行された被験者とする。なお、上記以外であっても、試験薬の投与を1度でも受けた被験者については、個別評価を行う。

15.症例報告書

当該症例に対する試験治療が終了次第、担当医は症例報告書を作成し研究事務局に送付する。

16.実施計画書の逸脱又は変更ならびに改訂

16.1.実施計画書の逸脱又は変更

責任医師または分担医師は、当該施設の倫理委員会（または IRB）の審査・承認を得ることなく、試験実施計画書からの逸脱を行ってはならない。ただし、被験者の緊急の危険を回避するためなど医療上やむを得ない場合、この限りでない。しかし、この場合も責任医師は速やかに依頼者および実施医療機関の長に報告し、合意を得る。

16.2.実施計画書の改訂

研究代表者は、試験実施計画書の改訂の必要性を認めた場合、変更の妥当性および試験の評価への影響について、必要に応じて効果安全性評価委員および試験調整委員と協議した上で改訂を行う。

研究代表者は、試験実施計画書の改訂した内容を速やかに責任医師に連絡する。連絡を受けた各施設の試験責任医師は必要に応じ、倫理審査委員会に提出を行う。

17.データの取り扱い

担当医師により記載された症例報告書は研究事務局に送付され、保管される。なお、被験者のデータは同意前及び試験期間中の臨床検査記録等について使用する。その際、症例報告書の取り扱い等においては、被験者の機密保護に配慮する。被験者は被験者識別コードで特定する。

なお、データ集計・解析時、原則としてデータの取り扱いは以下の通りとする。

- ①被験者の欠測値に対し補完を行わず、当該のデータを欠測として取り扱う。
- ②同一期間内に複数の観測値がある場合には、規定の日より前で最も近い日付の観測値を用いる。

18.健康被害補償

万一、本臨床試験の実施に起因して被験者に何らかの健康被害が発生した場合は、研究担当医師は、健康被害の種類と程度に応じて最善の治療その他必要な措置を行うこととし、被験者の保険診療により支払われる。

19.公表に関する取り決め

得られた成績は、試験に参加した全医療機関の共有のものとし、試験結果の公表に関して、互いに協議し決定することとする。また、公表に際しては、患者の秘密を保全する。学会発表および論文の掲載は T-CORE 世話人会の審議を経て承認のもとに行う。

20.臨床試験実施期間

登録期間：2007年7月～2009年6月

症例の集積状況により、期間を延長もしくは短縮することがある。

21.参考文献

1. がんの統計' 03 : 財団法人 がん研究振興財団 2003
2. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. N Engl J Med 343: 905-914, 2000
3. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomized trial. Lancet 355: 1041-1047, 2000
4. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 22: 23-30, 2004
5. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al: FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. J Clin Oncol 22: 229-237, 2004
6. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al: Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: A multicenter study of the gruppo oncologico dell'italia meridionale. J Clin Oncol 23: 4866-4875, 2005
7. Herbert H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-2342
8. Cassidy J, Clarke S, Rubio ED, Scheithauer W, Figier A, Wong R et al, First efficacy and safety result from XELOX-1/NO16966, a randomized 2×2 factorial phase III trial of Xelox vs FOLFOX4+bevacizumab or placebo in first line metastatic colorectal cancer(MCRC). Ann Oncol 2006;17(Sup.9):1-2(abstr LBA3).
9. C. Fuchs et al. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4027
10. National comprehensive cancer network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology v.2. 2007
11. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al: Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 352: 1413-1418, 1998
12. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al: Randomised trial of irinotecan versus supportive fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 352: 1407-1412, 1998
13. Pitot HC, Rowland KM, Sargent DJ, et al: N9841: A randomized phase III equivalence trial of irinotecan (CPT-11) versus oxaliplatin/5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (FOLFOX4) in patients (pts) with advanced colorectal cancer (CRC)

- previously treated with 5FU. Proc Am Soc Clin Oncol 23: 3506, 2005
14. Komatsu Y, Asaka M, Sakata Y, et al: A phase I and PK study of S-1 and irinotecan (CPT-11) in patients with advanced gastric cancer (AGC). Proc Am Soc Clin Oncol 683, 2002;
 15. 小松嘉人、武井正明、布施望、他：切除不能進行胃癌に対する TS-1 の至適投与法、併用療法のベストパートナーは何か？ TS-1+CPT-11 の併用第二相試験、各種 TS-1 関連報告を通じて。日本癌治療学会誌 38(2) : 520、2003
 16. Takiuchi H, Narahara H, Tsujinaka T, et al: Phase I study of S-1 combined with irinotecan (CPT-11) in patients with advanced gastric cancer (OGSG 0002). Jpn J Clin Oncol 35: 520-525, 2005
 17. Komatsu Y, Yuki S, Uehara Y, et al: Phase II clinical study of combination therapy with CPT-11 and S-1 for inoperable recurrent advanced colorectal cancer. Proc United European Gastroenterology Week WED-G-134, 2005
 18. 三嶋秀行、池永雅一、辻仲利政、他：進行再発大腸癌に対する irinotecan+S-1 併用化学療法の第 2 相パイロット臨床試験-Feasibility に関する検討。日本癌治療学会総会 39(2) : 604、2004
 19. 後藤歩、山田康秀、島田安博、他：進行・再発大腸癌患者を対象にした TS-1 と塩酸イリノテカン (CPT-11) 併用療法の臨床第 II 相試験。日本癌治療学会総会 40(2) : 326、2005
 20. 佐藤温、勝又健次、藤井雅志、他：進行・再発大腸癌に対する CPT-11/TS-1 併用療法の臨床第 I/II 相試験。日本癌治療学会総会 40(2) : 326、2005
 21. 角田明良、中尾健太郎、成田和広、他：進行・再発大腸癌患者に対する TS-1+CPT-11 併用療法の第 1/2 相試験。日本癌治療学会総会 40(2) : 326、2005
 22. 吉岡孝志、酒寄真人、加藤誠之、他：転移性大腸癌に対するエスワン・塩酸イリノテカン時間差併用療法第 1 相試験。日本癌治療学会総会 40(2) : 326、2005
 23. 沖英次、掛地吉弘、池田圭介、他：進行・再発結腸直腸癌に対する CPT-11/TS-1 併用療法の第 I/II 相臨床試験。日本癌治療学会総会 40(2) : 327、2005
 24. Yamada Y, Yasui H, Goto A, et al: Phase I study of irinotecan and S-1 combination therapy in patients with metastatic gastric cancer. Int J Clin Oncol 8: 374-80, 2003
 25. Goto A, Yamada Y, Yasui H, Kato K, Hmaguchi T, muro K, Shimada Y & Shirao K: Phase II study of combination therapy with S-1 and irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. Annals of oncology 17,6 : 968-73, 2006
 26. Y. Komatsu, S. Yuki, M. Kudo, M. Tateyama, K. Nishi, K. Miyashita, H. Akita, Y. Sakata, T. Meguro, M. Asaka :Phase II clinical study of combination therapy with CPT-11 and S-1 for inoperable, recurrent, advanced colorectal cancer for Hokkaido Gastrointestinal Cancer Study Group: HGCSG0302 : Gastrointestinal Cancers Symposium 2006 abstract #265