

## 特定研究 28 ・ 研究実施計画書

研究課題：切除不能大腸癌肝転移に対する肝動注化学療法

（WHF療法）の有効性に関する研究（第 Ⅰ相試験）

（財）がん集学的治療研究財団

2000年2月1日



## 研究の要約

### 1) 研究目的

本研究では、完成度の高い経皮的カテーテル留置技術ならびに至適薬剤分布維持の技術を用いて、切除不能大腸癌肝転移に対し肝動注化学療法（WHF療法）を行い、その安全性と有効性を評価することを目的とする。これは、将来必要になると予想される肝動注化学療法と全身化学療法との併用、あるいは全身化学療法との比較に関する研究の基盤になるものである。

### 2) 研究計画

肝転移が重大な予後決定因子と考えられる切除不能大腸癌肝転移症例を対象として、経皮的カテーテル留置ならびに厳重な薬剤分布管理に基づき、肝動注化学療法（WHF療法）を行い、primary endpoint を肝転移に対する直接効果、secondary endpoint を安全性、生存期間、無増悪期間として評価する。

治療方法：5-FU 1000mg/m<sup>2</sup>を週1回5時間かけて留置カテーテルを介して肝動注する。

治療は原則として good PR（註参照）が得られるか、肝外病変が肝転移に換わり予後決定因子となるまで継続する。また、留置カテーテルからの CT-angiography（CTA）を3ヵ月毎に行って適正な薬剤分布が維持されていることを確認し、必要に応じて血管撮影技術を駆使して至適薬剤分布の維持に努める。

（註）good PR とは、CT 上腫瘍の存在した形跡が認められるため CR とは判定できないが、活動性のある腫瘍の存在を指摘できないものを指す。具体的には、転移巣全体の顕著な石灰化、転移巣が存在した部位の区域性の顕著な肝の縮小、造影効果を認めない微小な低吸収域などを指す。

### 3) 目標症例数

80例

### 4) 登録期間

2000年2月1日より2002年1月31日

## 1. 研究の経緯

大腸癌肝転移に対する肝動注化学療法は，外科的カテーテル留置ならびに埋め込み型ポンプによる FUDR の持続注入を定型の手技として 1980 年代に欧米で活発に臨床研究が行われ高い直接効果が数多く報告された。しかし，1980 年代後半に行われた全身化学療法との比較試験において生存期間延長への寄与が立証されず，また種々の合併症や副作用，さらには経済性などの点からも批判が相次ぎ，1990 年代に入り否定的な評価が大勢を占めるに至った<sup>1-7)</sup>。その後，英，仏より生存期間延長に寄与しているとの報告や，メタアナリシスによる再評価も報告されているが<sup>8-10)</sup>，国際的には否定的な見解を覆すには至っておらず，従って大規模な研究も行われていない。一方，本邦では，1980 年代より経皮的カテーテル留置手技が飛躍的に進歩し，1990 年代には標準的手技としてほぼ確立するに至った<sup>11)</sup>。この方法は欧米の標準的手技である外科的留置法に比べ，侵襲の少ない点で明らかに優れており，近年徐々に欧米でも模倣され始めているが本邦が圧倒的に高い水準にある。

他方，投与薬剤については，欧米の FUDR の持続注入に対し，本邦では当初体外式ポンプによる 5-FU の持続注入が行われていたが，ポンプの常時携帯の必要性やメンテナンスの繁雑さが治療の一般化の大きな妨げとなっていた。しかし，ポンプ携帯の必要がなく，週 1 回 5 時間の投与のみでほぼ同等の効果の得られる大量 5-FU 週 1 回 5 時間肝動注療法（Weekly High dose 5-FU 療法：WHF 療法）が開発され<sup>12-14)</sup>，以後本邦における肝動注化学療法の標準的治療として汎用されている。WHF 療法の切除不能大腸癌肝転移に対する治療成績としては，はじめに単一施設における第 Ⅰ相試験，第 Ⅰ相試験（対象 32 症例）において，直接効果 78%，生存期間中央値 25.8 ヶ月，副作用・合併症として悪心（grade 1）22%，悪心・嘔吐（grade 2）9%，眩暈 3%，GTP 上昇 13%，胆汁瘻 13%，肝動脈閉塞 25% が報告された。その後，多施設共同研究による追試（対象 133 症例）<sup>15)</sup>が行われ，直接効果 52%，生存期間中央値 16 ヶ月の成績が報告された。この多施設共同研究では，副作用として悪心・嘔吐 44.7%，食思不振 27.2%，疼痛 22.8%，血色素減少 18.4%，GOT/GPT 上昇 18.4%，血小板減少 14.9%，Al-p 上昇 14.0%，白血球減少 12.3% が報告されたが，grade 3 以上の重篤なものは稀であり許容可能と報告された。しかし，胃炎，胃潰瘍をはじめとする消化管障害が 22.8%に見られ，さらにカテーテルの移動や閉塞，薬剤分布不良といった技術的原因による問題が 49.1%に出現しており，当時の共同研究では肝動注化学療法の技術面がまだ不完全な状況であったことが示されている。その後，現在標準的となっているほぼ完成した経皮的カテーテル留置技術が普及し，さらに薬剤分布の評価における CTA 使用の一般化や側副血行路の塞栓術による薬剤分布の修正法が開発されるなど，至適薬剤分布を維持して長期の治療を継続するための技術は極めて充実してきている<sup>16-17)</sup>。そこで，本研究では，現在の完成度の高い経皮的カテーテル留置技術ならびに至適薬剤分布維持の技術を用い，切除不能大腸癌肝転移に対する WHF 療法の治療成績を改めて評価し，将来必要になると考えられる全身化学療法との併用，あるいは全身化学療法との比較試験の根拠となりうるような科学的データを収集しようとするものである。ちなみに，現時点で，欧米では薬剤分布評価の重要性についての認識は未だ極めて薄く，また経皮的技術レベルも低いため，本研究は世界に先駆けて本邦のみ遂行可能な研究であり，かつ今後の大腸癌肝転移の治療戦略に大きな影響を及ぼすものと考えられる。

## 2．研究目的

肝転移が重大な予後決定因子と考えられる切除不能大腸癌肝転移症例を対象として、経皮的カテーテル留置ならびに厳重な薬剤分布管理に基づく大量 5-FU 週 1 回 5 時間肝動注療法的安全性を有害反応について、その有効性を直接効果と生存期間、奏効期間、無増悪期間について評価する。

## 3．インフォームド・コンセント

患者本人ならびに当該患者が指名する者に対して、別紙の説明文書を用いて説明を行い、患者本人の自由意思による同意の確認を文書にて行う。また、同意書は診療録に添付する。

## 4．対象症例の選択基準

本研究においては、症例の取り扱いは「大腸癌取り扱い規約(第 6 版)」<sup>18)</sup>に従うものとし、次の各項目すべてに該当する症例を対象とする。

- (1) 病理組織学的に証明された大腸癌肝転移で外科的切除の適応のない症例。ただし、原発巣が根治度 B 以上の手術により切除されていること。
- (2) 肝転移が最も重大な予後決定因子である症例。(肝外病変が存在してもよいが、画像診断に基づき肝転移が予後に最も大きく影響する病巣と判断されること。)
- (3) 活動性重複癌のない症例。
- (4) 肝転移が画像診断法により再現性をもって計測可能である症例。
- (5) 肝転移に対する前治療のない症例。(ただし、肝転移発現以前の全身化学療法施行例、ならびに 6 ヶ月以上前の肝部分切除術後の残肝再発例は対象とする。)
- (6) 全身状態 (ECOG) が 0, 1, 2 であること。
- (7) 以下の臨床検査所見を満たし、骨髄、肝、腎、心肺機能の重大な低下や重篤な合併症のないこと。
  - a) 白血球数 3000/mm<sup>3</sup>
  - b) 血小板数 75000/mm<sup>3</sup>
  - c) ヘモグロビン 8.0g/dl
  - d) 血清ビリルビン 2.0mg/dl
  - e) プロトロンビン活性値 50%
  - f) 血清クレアチニン 2.0mg/dl
- (8) カテーテル・リザーバシステムにおいて(肝動注用カテーテルが側孔型カテーテル先端固定留置法)あるいはこれに準ずる方法を用いて経皮的に留置され、かつ良好な薬剤分布が CTA により確認されていること。
- (9) 本研究への参加に対する患者本人の同意が文書により得られていること。

## 5．症例の登録

症例の登録は、「対象症例の選択基準」を満たすことを確認の上，(財)がん集学的治療研究財団事務局へ電話により行う。

〒102-0073 東京都千代田区九段北 4 - 1 - 9 市ヶ谷 MS ビル 3 F

電話：イ) フリーダイヤル 0 1 2 0 - 1 8 4 1 0 0

ロ) コレクトコール 0 3 - 3 2 3 9 - 2 0 1 1

受付時間：月曜～金曜の午前 9 時～午後 5 時 30 分

ただし，祝祭日および 12 月 29 日～1 月 4 日を除く。

## 6．治療方法

### 1) 投与スケジュール

5-fluorouracil ( 5-FU ) 1000mg/m<sup>2</sup>を 5 時間かけて毎週 1 回投与する。

### 2) 投与方法

5-FU を生理的食塩水あるいは注射用蒸留水で希釈した溶液を留置されたカテーテル・リザーバーシステムを介して肝動脈に注入する。なお，システム維持のためのヘパリン，血管炎防止のためのステロイド併用は構わない。

### 3) 投与期間

肝転移が予後決定因子である限り，原則として good PR 以上の効果を得るまで治療を継続する。

### 4) 投与量の調節

a) 白血球数 3000/mm<sup>3</sup>未滿または血小板数 50000/mm<sup>3</sup>未滿の場合は休薬する。

b) 消化器症状，その他の副作用により治療の継続が困難と判断された場合には，投与量を 75%に，次に 50%に減量する。50%に減量しても治療継続できない場合は休薬する。ただし，減量する場合にも注入時間は 5 時間とする。

c) 肝動脈閉塞，薬剤不適當分布，上部消化管粘膜障害，肝障害，胆管炎，膵炎など，本治療が関与している可能性の高い障害が発生した場合には，ただちに休薬し，診断ならびに原因の究明を行う。ただし，本治療の関与が否定された場合は投与を再開する。

d) 薬剤不適當分布に対する処置が困難で，セルジンガー法による投与追加を行う場合には，肝全体として受ける薬剤の量ならびに間隔が投与スケジュールを逸脱しないよう配慮する。

e) なんらかの技術的な理由で本治療の継続が困難となった場合には，治療中止例として他の治療法に変更する。

f) good PR あるいは CR が得られ，治療継続が不要と判断された場合には治療を中止し，経過観察する。再発が見られた場合には，治療を再開する。

#### 5) 肝転移に対する治療無効時の対応

肝転移巣の直接効果が NC 以上であれば治療は継続する。PD の場合には、原則としてこの投与スケジュールから離脱し他の治療法に変更する。

#### 6) 肝外病変出現・悪化時の対応

a) 肝外病変の出現や悪化が見られた場合には、その時点で肝転移がなお予後決定因子と判断される場合には、本治療を継続し、原則として全身化学療法は行わない。ただし、肝外病変に対する局所治療（切除，放射線照射，局所化学療法など）は行ってよいこととする。

b) 肝転移にかわって肝外病変が予後決定因子と判断される場合には、この投与スケジュールから離脱し他の治療法に変更する。

#### 7) 休薬，中止，治療の変更について

休薬，中止，治療法の変更にあたっては、患者に説明の上，同意を得て行う。

### 7. 研究実施にあたっての注意

本研究における 5-FU の用法・用量は医薬品製造承認において許可された用量と異なる。したがって、本研究は担当医の責任のもとで実施される臨床試験であるので、PL 法（製造物責任法）が施行された現在においては、特に以下の点に十分留意する。

(1) インフォームド・コンセントを厳密に行う。

(2) 症例の選択にあたって、臓器機能が十分に保たれていることを確認する。

(3) 有害事象の発生防止ならびに早期発見に努める。

(4) 万一、重篤な有害事象が発生した場合には、適切な処置を講じるとともに、すみやかに事務局に報告する。

### 8. Project coordinating system の実施

本研究においては、研究精度を上げるために project coordinating system を実施することを条件とする。（日本癌治療学会「臨床試験実施ガイドライン - 第 3 相試験を中心として - 」(第 1 版)<sup>19)</sup>p.35-39 記載内容による。）

#### 1) 施設 supervising doctor の業務

参加施設には本研究遂行のための施設 supervising doctor をおき、その氏名を事務局に届出て、下記の業務にあたるものとする。特定研究 28 の趣旨を十分に理解し、研究実施計画書の遵守、当該施設の症例集積の達成、各種症例記録用紙一切の業務を掌握し、事務局との連絡の実質的責任者となるものとする。とくに所定の症例記録用紙提出の実質的責任者となる。その具体的方法として、

(1) 研究の趣旨を院内関係者に周知させ、該当症例については研究へのエントリー・手続きをとる。

(2) 事務局から配付されるモニタリング・チャートを活用し、主治医（担当医）と緊密に連絡をとり、治療・検査等の実施状況を把握するとともに、予定に則った実施を促す

- (3) 事務局から送付される各調査票・指示票を主治医（担当医）に渡し、症例カルテに貼付させる。
- (4) 事務局への報告の精度向上に努める。
- (5) 有害事象等により予定投与スケジュールに変更が生じた場合には、主治医（担当）と協議し、その内容、程度、原因等を十分に把握するとともに、正確な症例記録用紙記載に努める。緊急の対応が必要と判断される場合には、その旨を速やかに事務局に連絡する。
- (6) 特に患者が外来に移ったとき、あるいは転院したとき〔後記 8.(3)『転院についての注意』参照〕には、この project coordinating system を活用して、必要な処置およびデータ等の遺漏のないように努める。
- (7) 事務局からの問い合わせ（調査票等、電話または FAX による）に、その都度適切に対応する。
- (8) 研究進行途中において、施設 supervising doctor の異動が生じた場合、速やかに事務局に連絡をとる。

## 2) 施設 data manager の業務

施設 supervising doctor の業務を補佐するために、施設 data manager の設置が可能な施設においては、その氏名を事務局に届出て、上記「日本癌治療学会臨床試験ガイドライン」に示す業務にあたるものとする。

## 3) 転院についての注意

治療継続あるいは経過観察則った途中で転院の必要性が生じた場合には、転院先で本療法を円滑に継続できるかについて予め十分検討し、適切に対処する。すなわち、施設 supervising doctor は転院先に紹介患者が本研究の登録症例であることを告げ、研究の目的・治療法等について十分な説明を行い、転院先で治療・経過観察等の継続が可能か否かを確認する。不可能であるとの返事を受けた場合には、本研究の登録を行った施設での治療継続の可能性を再検討するか、あるいは治療・経過観察の継続が可能な他の転院先を患者と相談の上、決定する。

## 9. 観察項目および臨床検査項目とそれらの観察期間

### 1) 一般血液検査

末梢血液検査(赤血球数, 血色素量, 白血球数, 白血球分画, 血小板数), 血液生化学検査 (TP, Alb, Ch-E, GOT, GPT, LDH, Al-p, -GTP, T-bil, BUN, Cr, Na, K) については, 治療開始前, ならびに治療継続中 (休薬を含む) は原則として毎週測定する。治療を中止した場合には, 最終投与から 3 ヶ月までは隔週, 以後は月 1 回の測定を原則とする。

### 2) 腫瘍マーカーならびに血液凝固検査

腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) ならびに血液凝固検査 (PT, HPT) は治療開始前ならびに治療開始後は毎月 1 回測定する。

### 3) P.S.ならびに体重

治療開始前ならびに治療開始後は毎月1回、評価、測定する。

### 4) 手術所見と組織学的所見

原発巣に対する手術所見および組織学的所見を大腸癌取り扱い規約(改訂第6版)に準じて記載する。

### 5) 画像診断

肝CTは単純(非造影)画像と造影画像(経静脈性造影)を一組として、治療開始前ならびに治療開始後は3ヵ月ごとに行う。また胸部単純撮影もあわせて3ヵ月ごとに行う。この他、肝外病変が存在する場合には、その病変の評価に適した画像診断を3ヵ月ごとに行う。また、肝外病変の出現が疑われる場合には、速やかに適切な画像診断を行うことにより、その確認に努める。

### 6) 薬剤分布評価

治療開始前ならびに治療開始後は3ヵ月毎に、留置されたカテーテル・リザーバーシステムからのCTAにより行う。

### 7) 有害事象/有害反応評価

腫瘍の増悪以外に治療中に生じたあらゆる好ましくない、あるいは予測しない兆候は、有害事象として扱い、その内容、程度、転帰、処置、原因、治療との因果関係について調査する。なお、記載はNCI-CTC(Common Toxicity Criteria)様式に従う。

## 10. 重篤な有害事象の連絡・処置

1) 重篤な有害事象が発生したときは、当該研究参加施設の長および患者家族に至急連絡すること。また同時に班長に至急連絡し、その指示に従うとともに、具体的な処置の方法を事務局へ通報すること。第1報連絡は付表7-1、付表7-2のFAX送信によって行い、その後文書による詳細報告を行う。

2) 重篤で予測できない有害事象が報告された場合、あるいは重篤な有害事象の発現頻度が予想を大きく上回るような場合には、その後の対応策および研究継続の可否について、班長は効果安全性評価委員会と協議し決定する。

## 11. 評価方法と評価基準

### 1) 症例の取り扱い

効果安全性評価委員会において、日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準における症例の取り扱いに基づき、以下の原則に従って、解析上の取り扱いを決定する。

## 不適格例

対象症例の選択基準を満たしていない事が判明した症例は不適格例とし、安全性についてのみ別途集計し、有効性あるいは副次的評価項目の解析対象から除外する。

### 不完全例（中止例，脱落および観測不備例）

中止例：安全性に関連して医師の判断または患者の判断により治療を中止した症例

脱落例：特に安全性とは無関係に計画された治療が行われなかった症例

観測不備例：何らかの理由により治療開始後，有効性，安全性を確認するために必要な測定および観察の行われなかった症例

中止例は解析対象とする。脱落例および観測不備例については，効果安全性評価委員会において解析対象として不適切と判断された場合に解析対象から除外する。

## 2) 安全性評価

有害反応（有害事象のうち本治療との因果関係を否定できないもの）の内容，程度に基づき，効果安全性評価委員会にて評価する。

## 3) 有効性評価

### 肝転移に対する直接効果

肝 CT 画像により，日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準に従い，肝転移に対する腫瘍縮小効果を CR，PR，NC，PD の 4 段階で評価する。奏効率の定義は CR と PR の合計の占める割合とする。また，WHO の RECIST Criteria（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）による評価を併記する。

### 副次的評価項目

- a) 生存期間（本研究への登録時を起点として生存期間を算定する。）
- b) 肝転移に対する奏効期間
- c) 肝転移の無増悪期間
- d) 肝外病変出現の有無ならびに変化
- e) 肝転移死亡回避率

## 1.2. 研究の実施期間と目標症例数

### 1) 目標症例数

80 例。参加施設の技術レベルに大きなばらつきのあった JHAISG による多施設共同研究での奏効率が 52%であったのに対し，本研究は技術レベルの高い施設のみで行われるため，WHF 療法開発時の単一施設による第 Ⅲ 相試験における 78%に近い奏効率が期待される。よって，従来の奏効率を 50%，本研究による期待奏効率を 70%と設定すると，危険率 5%，検出力 80%（ $\alpha = 0.05$ ， $\beta = 0.2$ ）で必要症例数は 73 例となる。解析除外例の発生を 10%と予想し，80 例を目標症例数とした。

### 2) 実施期間

登録期間は 2000 年 2 月 1 日より 2002 年 1 月 31 日までの 2 年間とする。ただし，早期に目標症例数が達成された場合，あるいはこの期間内に目標症例数が達成できな

い場合には、効果安全性評価委員会ならびに解析レビューの検討により変更可能なものとする。登録された症例は、最終登録症例が5年を経過するまで全例追跡・観察する。

### 13．効果安全性評価委員会の設置

研究班内に効果安全性評価委員会を設置し、必要に応じて登録の適格性などの諸問題に対処するものとする。重篤な有害反応発生時や研究中止の必要性などの重大な問題が発生した場合は、効果安全性評価委員会に報告し、財団の臨床試験委員会で検討、対応するものとする。

### 14．症例記録用紙の提出

#### (1) 治療開始前記録用紙：

治療開始2週間以内。

#### (2) 投薬記録用紙：

治療が継続されている間は6ヵ月毎に指示。指示後2週間以内。

#### (3) 検査・有害事象記録用紙：

治療が継続されている間は6ヵ月毎に指示。指示後2週間以内。

#### (4) 追跡・効果記録用紙：

最終登録症例が5年を経過するまで、治療継続中は6ヵ月毎、その後は1年毎に指示する。指示後1ヵ月以内。

### 15．記録の保存

症例記録用紙やその他の記録は効果安全性評価委員会が記載内容を審査し完成した後、(財)がん集学的治療研究財団事務局に10年間保存する。

### 16．学会発表

学会発表および論文掲載は財団の臨床試験委員会の審議を経て常任理事会の承認のもとに行う。

### 17．研究組織

#### 1) 班 長：荒井 保明

愛知県がんセンター放射線部 リザーバー研究会代表世話人

#### 2) 効果安全性評価委員会：

熊井浩一郎

慶應義塾大学外科（委員長）

辻 寧重

日鋼記念病院外科

中村 健治

大阪市立大学放射線科

#### 3) 参加施設（別紙1）

4) 解析レビューア :

大橋 靖雄 東京大学生物統計学

5) 事務局 : (財)がん集学的治療研究財団

〒102-0073 東京都千代田区九段北 4 - 1 - 9

市ヶ谷 MS ビル 3F

TEL : 03 - 3239 - 2341 (代表)

FAX : 03 - 3239 - 2553

## 参 考 文 献

- 1 ) Hohn DC, Stagg RJ, Friedman MA, et al: A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: The Northern California Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 7 : 1646-1654, 1989
- 2 ) Kemeny N, Daly J, Reichman B, et al: Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Int Med* 107 : 459-465, 1987
- 3 ) Martin JK, O'Connell MJ, Wieand HS, et al: Intra-arterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 125 : 1022-1027, 1990
- 4 ) Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, et al: A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 206 : 685-693, 1987
- 5 ) Kemeny MM, Goldberg D, Beatty JD, et al: Results of a prospective randomized trial of continuous regional chemotherapy and hepatic resection as treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. *Cancer* 57 : 492-498, 1986
- 6 ) Patt YZ: Regional hepatic arterial chemotherapy for colorectal cancer metastatic to the liver: The controversy continues. *J Clin Oncol* 11 : 815-819, 1991
- 7 ) Begos DG, Ballantyne GH: Regional chemotherapy for colorectal liver metastases: Thirty years without patient benefit. *J Surg Oncol* 56 : 139-144, 1994
- 8 ) Meta-Analysis Group In Cancer: Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 88 : 252-258, 1996
- 9 ) Rougier P, Laplanche A, Huguier M, et al: Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 10 : 1112-1118, 1992
- 10 ) Allen Mersh TG, Earlam S, Fordy C, et al: Quality of life and survival with continuous hepatic artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 344 : 1255-1260, 1994
- 11 ) Arai Y, Inaba Y, Takeuchi Y: Interventional techniques for hepatic infusion chemotherapy. *Interventional Radiology (Third Edition)* (edited by Casterneda-Zuniga WD), Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Hong Kong, Munich, Sydney, Tokyo, Wroclaw, pp192-206, 1997

- 12) 杉原健一: 4-16 転移性肝がんに対する動注療法の評価に関する研究. 厚生省がん研究助成金による研究報告集(平成4年度), 国立がんセンター, 東京, 1992
- 13) Arai Y, Inaba Y, Takeuchi, et al: Intermittent hepatic arterial infusion of high-dose 5-FU on a weekly schedule for liver metastases from colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 40 : 526-530, 1997
- 14) Arai Y, Inaba Y, Matsueda K, et al: Weekly 5-FU hour hepatic arterial infusion of high dose 5-FU for unresectable liver metastases from colorectal cancer in patients without extra-hepatic lesions. *Proc. ASCO* 17 : 285a, 1998
- 15) 熊田 卓, 荒井保明, 伊東和樹, 他: 大腸癌肝転移に対する大量 5-FU 週 1 回 5 時間持続注入療法 - 多施設共同研究 - JHAISG (Japanese Hepatic Arterial Infusion Study Group). *日本癌治療学会誌* 28 : 1449, 1993
- 16) 高安幸生, 荒井保明: Interventional radiology の手技を用いた治療法の有効性についての研究(荒井班). 平成7年度厚生省がん研究助成金による研究報告集. 国立がんセンター, 東京. pp. 683-685, 1996
- 17) 稲葉吉隆, 荒井保明, 竹内義人, 他: 肝動注における側副血行路に対する塞栓施行症例についての検討. *JJSIR* 9 : 189-194, 1994
- 18) 大腸癌取扱い規約(第6版)大腸癌研究会編. 金原出版, 1998
- 19) 日本癌治療学会 臨床試験委員会編: 臨床試験実施ガイドライン. 金原出版, 1997

# 目 次

研究の要約 .....	2
1 . 研究の経緯 .....	3
2 . 研究目的 .....	4
3 . インフォームド・コンセント .....	4
4 . 対象症例の選択基準 .....	4
5 . 症例の登録 .....	5
6 . 治療方法 .....	5
1 ) 投与スケジュール .....	5
2 ) 投与方法 .....	5
3 ) 投与期間 .....	5
4 ) 投与量の調節 .....	5
5 ) 肝転移に対する治療無効時の対応 .....	6
6 ) 肝外病変出現・悪化時の対応 .....	6
7 ) 休薬, 中止, 治療の変更について .....	6
7 . 研究実施にあたっての注意 .....	6
8 . Project coordinating system の実施 .....	6
1 ) 施設 <i>supervising doctor</i> の業務 .....	6
2 ) 施設 <i>data manager</i> の業務 .....	7
3 ) 転院についての注意 .....	7
9 . 観察項目および臨床検査項目とそれらの観察期間 .....	7
1 ) 一般血液検査 .....	7
2 ) 腫瘍マーカーならびに血液凝固検査 .....	7
3 ) <i>P.S.</i> ならびに体重 .....	8
4 ) 手術所見と組織学的所見 .....	8
5 ) 画像診断 .....	8
6 ) 薬剤分布評価 .....	8
7 ) 有害事象 / 有害反応評価 .....	8
10 . 重篤な有害事象の連絡・処置 .....	8
11 . 評価方法と評価基準 .....	8
1 ) 症例の取り扱い .....	8
2 ) 安全性評価 .....	9
3 ) 有効性評価 .....	9
12 . 研究の実施期間と目標症例数 .....	9
1 ) 目標症例数 .....	9
2 ) 実施期間 .....	9
13 . 効果安全性評価委員会の設置 .....	10
14 . 症例記録用紙の提出 .....	10
15 . 記録の保存 .....	10
16 . 学会発表 .....	10
17 . 研究組織 .....	10
参 考 文 献 .....	12

別紙 1 : 特定研究 28 研究参加施設・担当者名簿 .....	13
別紙 2 : 患者さんに対する説明書 .....	14
別紙 3 : 治療計画参加同意書 .....	18

付表 1 : 検査スケジュール, 症例記録用紙の提出および P.C.S. 調査票の交信	
付表 2 : 共通毒性規準 (NCI-CTC 日本語訳 JCOG 版)	
付表 3 : 効果判定基準 1 (日本癌治療学会固形がん化学療法直接効果判定基準より)	
付表 4 : 効果判定基準 2 (WHO - RECIST Criteria)	
付表 5 : 大腸癌取扱い規約 (第 6 版) より抜粋	
付表 6 : Performance status の評価基準 (ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group)	
付表 7-1, 7-2 : 重篤な有害事象に関する報告書 (第一報告用)	

様式 R-1 : 症例登録用紙	
様式 R-2 : 治療開始前記録用紙	
様式 R-3 : 投薬記録用紙	
様式 R-4 : 検査・有害事象記録用紙	
様式 R-5 : 追跡・効果記録用紙	

様式 P-1 : 登録確認書 / 投薬開始調査票	
様式 P-2 : P.C.S. 調査票 (治療期間)	
様式 P-3 : P.C.S. 調査票 (追跡期間)	