



LUFT Trial

A Randomized Phase III Trial of Long UFT administration following Curative Radiation Therapy for Locally Advanced Cervical Cancer

北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム

Gynecologic Oncology Trial and Investigation Consortium

(GOTIC-002)

局所進行子宮頸癌根治放射線療法施行例に対する

UFTによる補助化学療法のランダム化第 Ⅲ 相比較試験

試験実施計画書

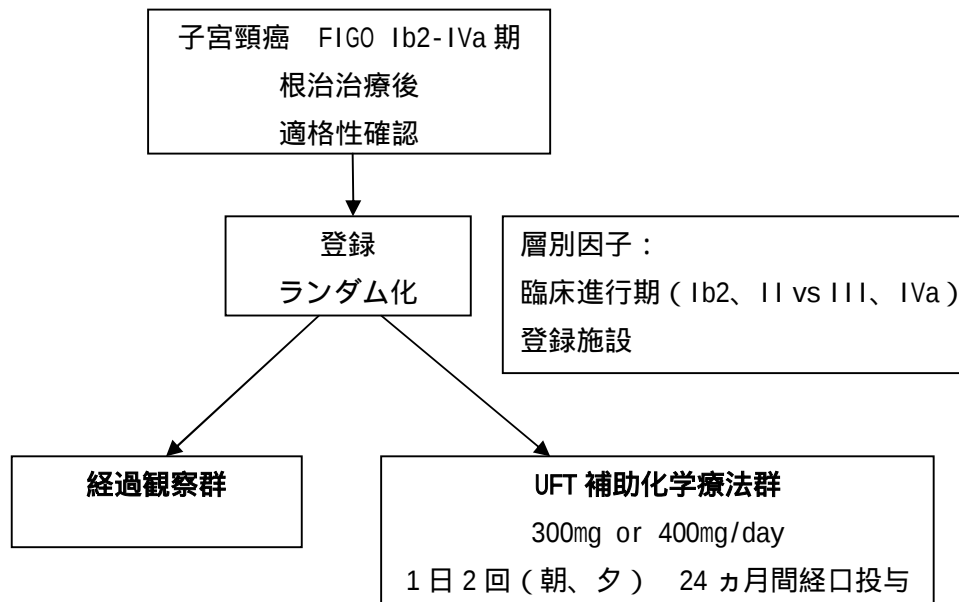
第1.00版作成日 2010年4月26日

第1.10版作成日 2010年5月20日

第1.20版作成日 2010年6月2日

0. 試験概要

0.1 治療シエーマ



0.2 目的

遠隔転移が無く同時化学放射線療法による根治治療が行われた FIGO 臨床病期 Ib2～IVa 期子宮頸癌症例に対する補助化学療法の有用性を検討するために、根治治療後、経過観察群と UFT 補助化学療法群との間で有効性および安全性を比較する

0.3 Phase、目標症例数、エンドポイント

Phase : ランダム化第 III 相比較試験

目標症例数 : 530 症例

経過観察群 : 265 症例

UFT 補助化学療法群 : 265 症例

Primary Endpoint : 無増悪生存期間（Progression Free Survival: PFS）

Secondary Endpoints: 全生存期間（Overall Survival: OS）

有害事象の発現率

Quality of Life (QOL) 評価

費用対効果評価

0.4 患者選択規準

0.4.1 適格規準

- 1) 原発巣が子宮頸癌（扁平上皮癌，腺扁平上皮癌，腺癌）であることが組織学的に確認されている患者
- 2) FIGO 臨床病期 Ib2、IIa、IIb、IIla、IIlb、IVa の患者
- 3) 根治的治療終了後3週以上8週以内の患者で、画像（CTまたはMRI）にてPR以上であること（画像は治療前と治療後において同一条件であること）

* 根治的治療に関して

同時化学放射線治療として、外部照射（全骨盤照射）と腔内照射による放射線治療と、プラチナ系薬剤を含んだ化学療法が行われていること
また、根治的治療終了後とは、最終治療日を根治的治療終了日（0日目）として起算する。

- 4) 登録時の年齢が20歳以上75歳以下の患者
- 5) 一般状態 (ECOG: Performance Status) が0～2の患者
- 6) 十分な主要臓器機能を有し、以下の規準をすべて満たす患者（心電図は登録前28日以内、心電図を除く臨床検査は登録前14日以内に行われたものとする）

好中球数 1,500/mm³以上

（好中球数の計測が困難な場合は白血球数 2,500/mm³以上で代用）

ヘモグロビン 8.0g/dl以上（輸血による補正を許容）

血小板数 100,000/mm³以上

AST (GOT)、ALT (GPT) 100IU/l 未満

Al-p 750IU/l 未満

血清総ビリルビン 1.5mg/dl 未満

血清クレアチニン 1.5mg/dl 未満

心電図 正常範囲または無症状でかつ治療を必要としない程度の異常

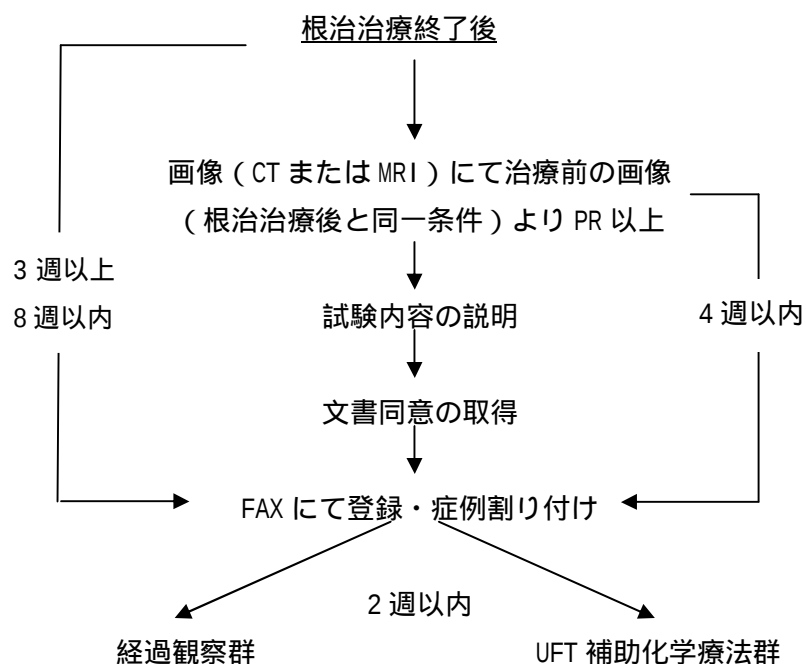
- 7) 本試験参加について本人からの同意が文書で得られた患者

0.4.2 除外規準

- 1) 放射線治療後に子宮摘出手術を行った患者
- 2) 断端癌患者
- 3) 治療前化学療法（NAC）後の根治放射線照射を行った患者
- 4) 活動性の感染症（38.5 以上の発熱を有し、画像診断もしくは細菌学的検査にて細菌感染が証明されている）を有する患者
- 5) 登録前6か月以内の心筋梗塞、不安定狭心症、コントロール不良の不整脈を有する患者
- 6) 重篤な合併症（コントロール不良な高血圧や糖尿病、出血傾向、ステロイド投与を有する膠原病等）を有する患者

- 7) 活動性の重複がん(同時性重複がん及び無病期間が5年以内の異時性重複がん .
ただし局所治療により治癒と判断されるCarcinoma in situ (上皮内癌) また
は粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)を有する患者
- 8) 子宮頸癌に対し試験開腹が行われた患者
- 9) 下痢(水様便)を有する患者
- 10) 精神症状を合併しており試験への参加が困難と考えられる患者
- 11) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある、または授乳中の患者
- 12) UFTの成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 13) その他担当医師が本試験に対して不適当と判断した患者

0.5 登録とランダム化の流れ



0.6 試験期間

登録期間：2010 年 5 月～2013 年 4 月(3 年間)

研究期間：2010 年 5 月～2016 年 4 月(6 年間)

0.7 問い合わせ先

< 適格規準、治療変更規準等、医学的判断を要するもの >

研究事務局

埼玉医科大学国際医療センター包括的がんセンター 婦人科腫瘍科 長谷川 幸清

住所：〒350-0197 埼玉県日高市山根 1397-1

TEL：042-984-4111（代表）

FAX：042-984-4741

E-Mail：koseih@saitama-med.ac.jp

< 登録手順、CRF 入力、有害事象報告等に関するお問い合わせ >

LUFT 登録センター/LUFT データセンター

北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門

住所：〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL：03-5791-6400

FAX：03-5791-6407

E-Mail：LUFT@insti.kitasato-u.ac.jp

目次

0. 試験概要	2
0.1 治療シエーマ	2
0.2 目的	2
0.3 Phase、目標症例数、エンドポイント	2
0.4 患者選択規準	3
0.5 登録とランダム化の流れ	4
0.6 試験期間	4
0.7 問い合わせ先	5
1. 目的とエンドポイント	9
1.1 目的	9
1.2 エンドポイント	9
2. 背景と意義	9
2.1 本試験の背景と意義	9
2.2 試験デザイン	13
3. 本試験で用いる規準・定義	13
3.1 病期分類	13
3.2 有害事象評価	13
3.3 一般状態(PS : performance status)	13
4. 患者選択規準	13
4.1 適格規準	13
4.2 除外規準	14
5. 薬剤情報	14
5.1 UFT の概要	15
5.2 組成	15
5.3 用法用量	15
5.4 主な有害反応	15
5.5 重大な副作用	16
6. 登録・割り付け	18
6.1 患者登録	18
6.2 患者登録手順	18
6.3 割り付け	18
6.4 登録に際しての注意点	19
7. 治療計画と治療変更規準	19

7.1 ランダム化によるプロトコール治療群の割り付け	19
7.2 UFT 補助化学療法群（試験治療群）における薬剤投与量の計算方法.....	19
7.3 UFT の休薬、投与継続・再開、減量規準	20
7.4 プロトコール中止規準.....	21
7.5 併用・支持療法.....	22
7.6 プロトコール終了・中止後の後治療.....	23
8. 評価・検査項目とスケジュール	23
8.1 登録前評価項目（全症例）	23
8.2 治療期間中の検査と評価（以下、スタディカレンダーに準ずる）	24
8.3 24 カ月後または中止後（追跡調査）の検査と評価項目（全症例）	25
9. 評価の規準	26
9.1 有害事象.....	26
9.2 Primary endpoint の定義.....	28
9.3 増悪の定義.....	28
9.4 Secondary endpoints の定義.....	29
10. データの報告方法	33
10.1 同意書	33
10.2 症例報告書	33
11. 有害事象報告.....	34
11.1 報告義務のある有害事象	34
11.2 施設研究責任者の報告義務と報告手順	34
11.3 「薬物有害反応に関する報告書」入手後の研究代表者の対応手順.....	35
11.4 健康被害への補償について.....	36
11.5 試験の中止	37
12. 目標症例数と試験期間.....	37
13. 統計学的事項.....	37
13.1 症例数	37
13.2 無作為化と層別因子	37
13.3 解析手法.....	38
14. 倫理的事項	39
14.1 遵守すべき諸規則	39
14.2 患者の保護	39
14.3 患者の同意	39
14.4 患者に対する説明事項.....	39
14.5 プライバシーの保護と患者識別	40
14.6 プロトコールの遵守	40

14.7 施設倫理審査委員会 (IRB) の承認に関わる事項.....	40
14.8 プロトコールの内容変更について.....	41
14.9 本試験の利益相反 (Conflict of Interest :COI) について.....	41
15. モニタリングと監査.....	42
15.1 モニタリング	42
15.2 施設訪問監査	44
16. 特記事項.....	44
17. 研究の登録と結果の公表	44
17.1 論文発表に関する authorship 等に関する取り決め	44
18. 研究組織.....	46
18.1 研究代表者	46
18.2 研究事務局	46
18.3 統計担当者	46
18.4 LUFT 登録センター / LUFT データセンター	46
18.5 事務管理統括	47
18.6 研究支援組織	47
19. 参考文献.....	48

Appendix・別添

Appendix 1: 同意説明文書・同意書

Appendix 2: 症例登録用紙/登録結果確認書

Appendix 3: 症例報告書

Appendix 4: 薬物有害反応に関する報告書

Appendix 5: ヘルシンキ宣言

Appendix 6: G-CSF 使用に関する ASCO ガイドライン (抜粋)

Appendix 7: ECOG の Performance Status (PS) の日本語版

Appendix 8: CTCAE Version4.0 日本語訳 JCOG 版

Appendix 9: 薬剤添付文書

Appendix 10: 体表面積表 (DuBois 式)

Appendix 11: QOL 調査票

Appendix 12: 患者さんの治療に関連する費用調査用紙

Appendix 13: QOL 担当者へのご協力をお願い

別添1: 研究組織

1. 目的とエンドポイント

1.1 目的

遠隔転移が無く同時化学放射線療法による根治治療が行われた FIGO 臨床病期 Ib2～IVa 期子宮頸癌症例に対する補助化学療法の有用性を検討するために、根治治療後、経過観察群と UFT 補助化学療法群との間で有効性および安全性を比較する。

1.2 エンドポイント

1.2.1 Primary Endpoint:

無増悪生存期間 (Progression Free Survival: PFS)

1.2.2 Secondary Endpoints:

全生存期間 (Overall Survival: OS)

有害事象の発現率

Quality of Life (QOL) 評価

費用対効果評価

2. 背景と意義

2.1 本試験の背景と意義

2.1.1 背景

子宮頸癌は我が国では 2002 年では 15500 人が罹患し、2006 年には約 3000 人が死亡しており (国立がんセンター がん対策情報センター) 女性が罹患する悪性腫瘍による死亡の 2 - 3%をしめる¹⁾。歴史的に見ると子宮頸癌による死亡者数は過去 40 年間で劇的に減少しているが、これは子宮頸部細胞診の普及に伴い、上皮内癌以前の異型上皮など非浸潤病変の状態で見られる症例が増加したためであり、一旦浸潤癌となった場合の治癒率は向上していない。わが国では臨床進行期 I、II 期に対しては広汎性子宮全摘術等の手術療法が、III、IVa 期に関しては根治的放射線治療あるいは同時化学放射線治療が行われている。一方欧米では Ib2 期や IIb 期に関しても根治的放射線治療あるいは同時化学放射線治療が行われる。局所進行子宮頸癌に対する根治的放射線治療の成績は、同時化学療法併用で改善された。たとえば、GOG120 試験では II-IVa 期：放射線単独は 42%であったのに対して、同時化学放射線治療は 62%³⁾と改善したが、その成績は満足できるものではない。

予後の改善を目指す一つの方法として、主治療後の維持療法があげられる。例えば、無病再発期間や全生存期間の延長を期待して、国内では大腸癌、胃がんなどで経口抗がん剤を長期投与する化学療法が術後補助化学療法として行われている (2.1.3 参照)。経口抗がん剤が使用される理由としては、1) 副作用が少ないこと。2) 外来投与が可能であること。3) QOL が比較的保たれることなどがあげられる。

2.1.2 子宮頸がんにおける経口フッ化ピリミジン系薬剤の有用性

子宮頸部扁平上皮癌 IIIb 期に対して行われた低用量あるいは高用量の免疫賦活製剤 Z-100 を併用した放射線治療併用および維持療法の第 III 相試験⁴⁾では、施設ごとに試験開始前までに届け出た場合に関し、5-FU (200mg/day) あるいは UFT (400mg/day) などフッ化ピリミジン系経口薬剤の使用が補助化学療法として認められ、補助化学療法を投与しない施設との間に層別化が行われた。この試験の結果から低用量の Z-100 の併用は高用量の Z-100 よりも全生存期間が延長したという結果が得られたが、さらに補助化学療法について subset analysis を行ったところ経口フッ化ピリミジン系薬剤を補助化学療法として行った群とそうでない群での 3 年生存率はそれぞれ 72.5%、50%、5 年生存率は 59.8%、44%と補助化学療法を行った群のほうが有意に良好な予後を認めた。さらに Z-100 低用量、あるいは高用量いずれの群においても、経口フッ化ピリミジン系薬剤を使用したほうがより生存率が延長することが確認できた。以上より子宮頸がん放射線治療後に経口フッ化ピリミジン系薬剤の補助化学療法は生存率延長に有用である可能性が示唆されるが、残念ながらこの試験における経口フッ化ピリミジン系薬剤の使用については無作為化がおこなわれていなかったため更なる検討の必要性が強調された。すなわち、子宮頸がんに対する根治的治療終了後の補助化学療法として、経口フッ化ピリミジン系薬剤が真に有用であるかどうかを検証することは、子宮頸がん患者に対して極めて重要であるといえる。

2.1.3 本試験で UFT を用いた根拠

経口フッ化ピリミジン系抗がん剤のなかでも、本邦において開発された UFT は、5-FU のプロドラッグである tegafur と 5-FU の異化代謝酵素である。UFT は DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) に対して阻害作用を有する uracil の配合剤であり、進行・再発子宮頸がん 25 例に対して行われた第 II 相試験において、16%の奏効率を示しており、子宮頸がんに対する保険承認を取得している⁵⁾。さらに、下記に示す様々な癌種において補助化学療法としての有用性を確立していることから、試験治療群として UFT の補助化学療法を設定した。

胃癌：完全切除がなされた T2、N1-2 胃癌に対し、N・SAS-GC⁶⁾ (National Surgical Adjuvant Study of Gastric Cancer) 試験が実施された。この結果、UFT 360mg/m²/day 5 日投与 2 日休薬 16 か月投与が、手術単独群に比べ 4 年生存率、5 年無再発生存率ともに有意に良好であった。(UFT 群 / 手術単独群 4 年生存率：86.3% / 73.6% p=0.0176 HR=0.46、5 年無再発生存率：85% / 68% p=0.005 HR=0.44)

肺癌：完全切除された病理病期 Ⅲ期の肺腺癌に対し、UFT の術後補助化学療法の有用性を検証する試験⁷⁾が実施された。UFT は 250mg/m²/day 2 年間投与とした。この結果、全生存に関し UFT 群が有意に良好 (HR=0.71, p=0.04) であった。特に T2N0(stage B)症例において、UFT 群の 5 年生存率は 85%と、手術単独群の 74%に比し大きく予後が改善されていること (HR=0.48, p=0.005) が報告された。

直腸癌：完全切除された病理病期の直腸癌に対し、UFT の術後補助化学療法の有用性を検証する NSAS CC 試験⁸⁾ が実施された。UFT は 400mg/m²/day 1 年間投与とした。この結果、全生存、無再発生存いずれにおいても UFT 投与の有用性が示された。(UFT 群 / 手術単独群 3 年生存率：91% / 81% p=0.0048 HR=0.42、3 年無再発生存率：78% / 60% p=0.0014 HR=0.52)

結腸・直腸癌：完全切除された Dukes B または C の結腸・直腸癌に対し、UFT の術後補助化学療法の有用性を検証する TAC CR 試験⁹⁾ が実施された。UFT は 400mg/m²/day 2 年間投与とした。この結果、無再発生存において UFT 群が有意に良好であったことが示された。(UFT 群 / 手術単独群 5 年無再発生存率：75.7% / 60.1% p=0.0081)

乳癌：完全切除された乳癌に対し、UFT 追加投与の有用性を検証した meta-analysis および pooled analysis が報告されている。Kasumi らは、stage ~ IIIA 乳癌において手術単独群と UFT 補助化学療法群、もしくは補助化学療法としてのクエン酸タモキシフェン (TAM) 群と TAM+UFT 群の比較した ACETBC3 次試験¹⁰⁾ を報告した。その結果、UFT 300 ~ 400mg/day、1 ~ 2 年間投与群において 5 年無再発生存が有意に良好であることが示された。(UFT 投与群 / UFT 非投与群 86.5% / 83.3% p=0.060) また、Noguchi らは N0 乳癌に対して手術単独群、TAM 群、UFT 群、TAM+UFT 群を比較した ACETBC4 次試験¹¹⁾ を報告した。その結果、UFT 300 ~ 400mg/day、2 年間投与群は UFT 非投与群と比し、有意に良好な 5 年生存を示した。(UFT 投与群 / UFT 非投与群 5 年生存率：95.9% / 94.0% p=0.036)

2.1.4 作用機序からみた UFT の補助化学療法としての有用性

UFT は、活性代謝物である 5-FU の分解を阻害する uracil と tegafur を配合し、抗腫瘍効果を高めた薬剤である。tegafur は 代謝産物である fluorodeoxyuridine monophosphate (FdUMP) が thymidylate synthase を阻害することによる DNA 合成阻害、代謝産物である fluorodeoxyuridine triphosphate (FUTP) が細胞内で RNA に組み込まれることによる RNA 機能障害といった 2 つの機序により抗腫瘍効果を発揮する。また、興味深い機序として、血管新生抑制効果も報告されている。マウスの自然肺転移モデルで生存期間の延長効果と血管新生抑制効果を多くの抗癌剤と比較し、tegafur および UFT に腫瘍血管新生抑制作用のあることが示されている¹²⁾。Tegafur の分解物である γ -butyrolactone (GBL) および γ -hydroxybutyric acid (GHB) は血管新生抑制作用を有する。これらの効果は用量依存性ではなく、時間依存性であり、低濃度でも腫瘍細胞と長時間接触させることにより高い効果が得られ、血管新生抑制効果も持続投与の方が強いことが報告されている¹³⁾。

また、近年 Kerbel や Folkman らにより Metronomic Chemotherapy の概念が提唱されている^{14,15)}。これは MTD より少ない低用量の抗癌剤をメトロノームのように一定の頻度で休薬期間を設けず持続して投与することにより癌細胞の増殖を抑制する治療法である。

UFT は経口剤であるため外来治療が可能であり、さらには低毒性であるため、まさに少量頻回投与に適した薬剤である。

2.1.5 本試験における対象症例の設定について

2.1.5.1 臨床進行期を Ib2 から IVa 期に設定した根拠

前述のように GOG120 試験においても根治治療の対象を II-IVa 期の子宮頸癌患者に規定されている。また Ib2 期に関しては臨床上 IIb 期との診断が困難な場合も多く、国際的には局所進行子宮頸癌には Ib2 が含まれることが多いため、今後、海外データとの比較を容易にするためにも対象症例を Ib2 から IVa 期とした。

2.1.5.2 根治治療を同時化学放射線治療のみに規定した根拠

局所進行例のうち Ib2 から IIb 期に関しては我が国においては歴史的にも広汎性子宮全摘術が選択される施設が多く見られる。しかし、術後放射線治療の適応基準に関しては、施設間の差が大きく、さらに最近では化学療法が追加される施設も多くなっており、あまりにも多様である。一方、放射線治療ではガイドラインに従った線量での治療法は比較的画一的に行われているといえる。また、我が国以外においては、Ib2 から IIb 期の症例にも放射線治療が適応とされている。そのため本試験では Ib2 から IVa 期に関しては国際的に広く受け入れられている同時化学放射線治療を根治治療として行った症例を対象とすることにした。

2.1.6 本試験における UFT の 1 日投与量と投与期間の設定について

根治治療が施行された子宮頸癌に対する UFT の至適投与期間については、植木らが UFT400mg/day を 1 年間投与する群と、2 年間以上投与する群との比較を報告している¹⁶⁾。

b-III 期の放射線治療例（非手術例）に対しては、5 年時点での非再燃率および生存率では有意ではないものの UFT を 2 年間以上服用した群の方が優れていた。

別の試験として、前述の Z100 試験、本試験と同様に女性を対象とした乳癌の試験である ACETBC3 次¹⁷⁾ 4 次試験¹¹⁾、NSAS・BC 試験¹⁸⁾、CUBC 試験¹⁹⁾においては UFT400mg/day を 2 年間投与することで、非投与群に対して無再発生存率および生存率を改善しうること、静脈投与の CMF（シクロフォスファミド、メソトレキセート、5-FU）療法と同等の無再発生存率および生存率を示していることから、本試験においても UFT400mg/day を 2 年間投与するスケジュールを採用した。

このように他癌腫においては、UFT による補助化学療法の有用性が示唆されているにも関わらず、現在、子宮頸癌領域においては、根治治療終了後に経過観察のみとなっているのが現状である。したがって、本試験において UFT の有用性が示された場合、新たな標準治療となり得るといえる。

以上述べたような科学的根拠をもって、経過観察群を標準治療とし UFT 補助化学療法群を試験治療としたランダム化比較試験を計画した。

2.2 試験デザイン

多施設共同試験

ランダム化第 III 相比較試験

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1 病期分類

病期分類は FIGO 国際進行期分類（1994 年）を用いる。

3.2 有害事象評価

有害事象評価には NCI-CTCAE v4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。【Appendix 8】

3.3 一般状態(PS : performance status)

PS は ECOG の規準を用いて評価する。【Appendix 7】

4. 患者選択規準

4.1 適格規準

- 1) 原発巣が子宮頸癌（扁平上皮癌，腺扁平上皮癌，腺癌）であることが組織学的に確認されている患者
- 2) FIGO 臨床病期 Ib2、IIa、IIb、IIla、IIlb、IVa の患者
- 3) 根治的治療終了後3週以上8週以内の患者で、画像（CTまたはMRI）にてPR以上であること（画像は治療前と治療後において同一条件であること）

* 根治的治療に関して

同時化学放射線治療として、外部照射（全骨盤照射）と腔内照射による放射線治療と、プラチナ系薬剤を含んだ化学療法が行われていること

また、根治的治療終了後とは、最終治療日を根治的治療終了日（0 日目）として起算する。

- 4) 登録時の年齢が20歳以上75歳以下の患者
- 5) 一般状態(ECOG : Performance Status)が0～2の患者
- 6) 十分な主要臓器機能を有し、以下の規準をすべて満たす患者（心電図は登録前28日以内、心電図を除く臨床検査は登録前14日以内に行われたものとする）

好中球数 1,500/mm³以上

（好中球数の計測が困難な場合は白血球数 2,500/mm³以上で代用）

ヘモグロビン 8.0g/dl 以上（輸血による補正を許容）

血小板数 100,000/mm³以上

AST (GOT)、ALT (GPT) 100IU/l 未満

Al-p	750IU/ l 未満
血清総ビリルビン	1.5mg/dl 未満
血清クレアチニン	1.5mg/dl 未満
心電図	正常範囲または無症状でかつ治療を必要としない程度の異常

- 7) 本試験参加について本人からの同意が文書で得られた患者

4.2 除外規準

- 1) 放射線治療後に子宮摘出手術を行った患者
- 2) 断端癌患者
- 3) 治療前化学療法（NAC）後の根治放射線照射を行った患者
- 4) 活動性の感染症（38.5 以上の発熱を有し、画像診断もしくは細菌学的検査にて細菌感染が証明されている）を有する患者
- 5) 登録前6か月以内の心筋梗塞、不安定狭心症、コントロール不良の不整脈を有する患者
- 6) 重篤な合併症（コントロール不良な高血圧や糖尿病、出血傾向、ステロイド投与を有する膠原病等）を有する患者
- 7) 活動性の重複がん（同時性重複がん及び無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断されるCarcinoma in situ（上皮内癌）または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない）を有する患者
- 8) 子宮頸癌に対し試験開腹が行われた患者
- 9) 下痢（水様便）を有する患者
- 10) 精神症状を合併しており試験への参加が困難と考えられる患者
- 11) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある、または授乳中の患者
- 12) UFTの成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 13) その他担当医師が本試験に対して不適当と判断した患者

5. 薬剤情報

薬剤の詳細情報については添付文書で常に最新情報を確認するよう努めること。なお、本邦における最新の添付文書情報は下記より検索することができる。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

http://www.info.pmda.go.jp/info/pi_index.html

UFT（大鵬薬品工業株式会社）は、市販薬を用い、原則としてユーエフティE配合顆粒を用いることとするが、ユーエフティE配合カプセルでも可とする。

5.1 UFTの概要

UFTの作用機序は、配合されているテガフルが徐々に体内で5-FUに変換され、その活性代謝物であるFdUMPがdUMPと拮抗し、thymidylate synthaseを抑制することによるDNAの合成阻害と、FUTPがRNAに取り込まれることによるRNAの機能障害に起因する二つが考えられている。主な適応症は頭頸部癌、胃癌、結腸・直腸癌、肝臓癌、肺癌、膵臓癌など多種に渡り、子宮頸癌の適応も有する抗がん剤である。主な副作用は劇症肝炎などを含む肝機能障害、悪心、嘔吐などの消化器障害などである。

5.2 組成

ユーエフティE配合顆粒：

ユーエフティE配合顆粒T100：1包中にテガフル100mgとウラシル224mgを含有する。

ユーエフティE配合顆粒T150：1包中にテガフル150mgとウラシル336mgを含有する。

ユーエフティE配合顆粒T200：1包中にテガフル200mgとウラシル448mgを含有する。

ユーエフティE配合カプセルT100：

1カプセル中にテガフル100mgとウラシル224mgを含有する。

5.3 用法用量

通常、1日量としてテガフル300～600mg相当量を1日2～3回に分割経口投与する。現時点での最新の添付文書をAppendixに示す【Appendix 9】。

*ただし本試験においては300mgまたは400mgを1日2回に分割経口投与する

5.4 主な有害反応

1. 血液（頻度不明^{注1)}）：赤血球減少、血色素減少、ヘマトクリット値減少、好中球減少、好酸球増多、リンパ球減少、好塩基球増多、平均赤血球容積（MCV）増加
2. 肝臓（0.1～5%未満）：肝機能障害（AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等）、黄疸
（0.1%未満）：脂肪肝、Al-p 上昇
（頻度不明^{注1)}）：総ビリルビン上昇
3. 腎臓（0.1～5%未満）：腎機能障害（BUN、クレアチニンの上昇等）
（0.1%未満）：蛋白尿、血尿
4. 消化器（0.1～5%未満）：食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、腹痛、味覚異常、心窩部痛、胸やけ
（0.1%未満）：便秘、腹部膨満感、舌炎、口角炎、口渇、胃炎、嚥下困難、腹鳴
（頻度不明^{注1)}）：胃不快感、胃重感、口唇炎

5. 精神神経系（0.1～5%未満）：倦怠感、眩暈、しびれ
（0.1%未満）：頭痛、耳鳴
（頻度不明^{注1}）：興奮、頭重感
6. 皮膚^{注2}（0.1～5%未満）：色素沈着、爪の異常、脱毛、浮腫
（0.1%未満）：び爛・皮膚炎、角化、紅潮、光線過敏症、水疱
（頻度不明^{注1}）：DLE 様皮疹、皮膚の乾燥、手足症候群
7. 過敏症（0.1～5%未満）：発疹、そう痒
（0.1%未満）：蕁麻疹
（頻度不明^{注1}）：発赤
8. 循環器（0.1%未満）：動悸、胸痛、胸内苦悶感、心電図異常（ST 上昇等）
9. その他（0.1～5%未満）：LDH 上昇、発熱
（0.1%未満）：関節痛、糖尿、血糖値上昇、灼熱感、結膜充血、咳・痰、
血清尿酸値上昇、女性型乳房、筋肉痛
（頻度不明^{注1}）：血痰、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、無
月経、CK（CPK）上昇、総蛋白低下、血清ナトリウム低下、
血清カルシウム上昇、血清カルシウム低下、血清カリウム
上昇、血清カリウム低下、血清クロール上昇、血清クロール
低下

注1) 自発報告及びホリナート・テガフル・ウラシル療法において認められた副作用を含むため、頻度不明。

注2) 色素沈着、皮膚炎等の皮膚障害は手のひら、足裏等に発現しやすいとの報告がある。

5.5 重大な副作用

1. 骨髄抑制、溶血性貧血等の血液障害

汎血球減少（0.1%未満）、無顆粒球症（0.1%未満）（症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等）、白血球減少（3.1%）、血小板減少（1.1%）、貧血（0.8%）、出血傾向（0.1%未満）、溶血性貧血（0.1%未満）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するなど適切な処置を行うこと。

2. 劇症肝炎等の重篤な肝障害

定期的（特に投与開始から2カ月間は1カ月に1回以上）に肝機能検査を行うなど観察を行う。肝障害の前兆または自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感等の発現に十分注意し、黄疸（眼球黄染）が現れた場合には直ちに投与を中止し適切な処置を行うこと

3. 肝硬変

長期投与において AST (GOT)、ALT (GPT) の明らかな上昇を伴わずに肝硬変があらわれることがあるので、観察を十分に行い、プロトロンビン時間延長、アルブミン低下、コリンエステラーゼ低下、血小板減少等が認められた場合には投与を中止すること。

4. 脱水症状

激しい下痢があらわれ、脱水症状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。

5. 重篤な腸炎

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等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。

6. 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（0.1%未満）、傾眠（0.1%未満）、記憶力低下（0.1%未満）、錐体外路症状（0.1%未満）、言語障害（0.1%未満）、四肢麻痺、歩行障害（0.1%未満）、尿失禁、知覚障害（0.1%未満）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。

7. 狭心症、心筋梗塞、不整脈

狭心症（0.1%未満）、心筋梗塞、不整脈（心室性頻拍等を含む）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常等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。

8. 急性腎不全、ネフローゼ症候群

急性腎不全（0.1%未満）、ネフローゼ症候群（0.1%未満）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. 嗅覚脱失

嗅覚障害（0.1%未満）（長期投与症例に多い）があらわれ、嗅覚脱失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。

10. 間質性肺炎

間質性肺炎（0.1%未満）（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。

11. 急性膵炎

急性膵炎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。

12. 重篤な口内炎、消化管潰瘍、消化管出血

重篤な口内炎、消化管潰瘍（0.1%）、消化管出血（0.1%未満）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。

13. 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。

6.登録・割り付け

6.1 患者登録

本試験の症例登録は FAX による中央登録方式とする。担当医師は患者選択規準を満たすことを確認した後、症例登録用紙により FAX で LUFT 登録センターに登録を依頼する。

6.2 患者登録手順

- 1) 本試験の4.患者選択規準を確認して適格候補症例と判断した場合には試験担当医師は本人より文書による同意を取得する。
- 2) 症例登録用紙【Appendix 2】に必要事項を記入の上、LUFT 登録センターへ FAX する。
- 3) LUFT 登録センターでは症例の適格性の確認を行った後、適格症例の場合には「登録結果確認書」【Appendix 2】に登録番号、割り付け群等を記入の上、試験担当医師に FAX にて送信する。

[LUFT 登録センター]

北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門

FAX： 0120-579-183（フリーダイヤル）、03-5791-6407

TEL： 03-5791-6400

受付時間：月曜日～金曜日 9:00 ～ 17:00

（ただし土曜日・日曜日・祝日、11/5 および 12/29～1/3 は除く）

（これらの休業日には FAX 受領は行いが登録は翌業務日となる場合がある）

6.3 割り付け

LUFT 登録センターにて割り付け前に規定された層別因子を考慮し最小化法を用いてランダム化される。

割り付け群

A 群 経過観察群

B 群 UFT 補助化学療法群

層別因子は以下の 2 つである。

臨床進行期（Ib2、II vs III、IVa）

登録施設

6.4 登録に際しての注意点

- 1) 送付された症例登録用紙の記載が不十分な時は、すべてが満たされるまで登録は受け付けられない。
- 2) 登録センターで適格性の確認がされた後に割り付け治療群を記載した「登録結果確認書」が発行されるが、この「登録結果確認書」の送付をもって登録とする。
- 3) 登録結果確認書に記載された体表面積および薬剤投与量は、必ず施設においても計算し確認すること。
- 4) 一度登録された患者の登録取り消し（データベースからの抹消）はなされない。重複登録の場合は初回登録情報を採用する。
- 5) 誤登録、重複登録が判明した場合には速やかに登録センターに連絡すること。

7. 治療計画と治療変更規準

7.1 ランダム化によるプロトコール治療群の割り付け

登録センターにおいて以下 2 つの群のいずれかにランダム化を行う。担当医師は割り付けられた群の治療を行う。

A 群： 経過観察群（対照群）

経過観察群は根治治療後、薬剤無投与とし増悪・再発が確認されるまで抗がん剤等の治療は行わず経過観察を行う。

B 群： UFT 補助化学療法群（試験治療群）

UFT の投与は登録後 2 週以内に開始し、体表面積にあわせて 400mg/day、あるいは 300mg/day を 1 日 2 回朝夕、24 ヶ月、連日投与する。

24 ヶ月間の UFT 投与終了後は、増悪・再発が確認されるまで抗がん剤等の治療は行わない。有害事象などで UFT の投与を中止した場合は最終投与日をもって試験治療終了日とする。

7.2 UFT補助化学療法群（試験治療群）における薬剤投与量の計算方法

7.2.1 UFT の投与量¹⁸⁾

UFT は体表面積に応じて以下の量を投与する。

1. 25m² 未満：300mg/day （朝 200mg、夕 100mg）
1. 25m² 以上：400mg/day （朝 200mg、夕 200mg）

7.2.2 体表面積の計算

薬剤の投与量の計算に用いる体表面積の算出には DuBois の計算式を用いる。

【Appendix 10】

DuBois の計算式

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 71.84 \div 10,000$$

7.2.3 体重の変動による UFT 投与量の補正

UFT の投与量は原則として登録時に決定した用量 (300mg または 400mg) を用いる。

ただし体重は受診時に測定を行い、体表面積が 1.25 m² 未満または 1.25 m² 以上によって、UFT 投与量の補正を行う。

7.3 UFTの休薬、投与継続・再開、減量規準

7.3.1 UFT の休薬規準

好中球数	1,000/mm ³ 未満
(好中球数の計測が困難な場合は白血球数2,000/mm ³ 未満で代用)	
血小板数	75,000/mm ³ 未満
AST (GOT)、ALT (GPT)	100 IU/l 以上
Al - p	750 IU/l 以上
血清総ビリルビン	施設基準値上限の 2 倍以上
血清クレアチニン	1.5 mg/dl 以上
担当医師により休薬が必要と判断した非血液毒性	Grade2 以上

上記規準に一つでも該当する項目がある場合は、「7.3.2 UFT の投与継続・再開規準」を満たすことを確認するまで休薬するが、休薬期間は休薬日を 0 日目として最長 28 日とする。休薬期間が 29 日以上となれば治療を中止する (7.4 を参照)。

休薬規準に該当する薬物有害反応が認められた場合は、2 週毎に必要な検査および診察を行い、再投与の可否を判断する。

休薬後に投与を再開する場合は、「7.3.3 UFT の減量規準」に基づいた投与量にて再開する。

7.3.2 UFT の投与継続・再開規準

好中球数	1,000/mm ³ 以上
(好中球数の計測が困難な場合は白血球数2,000/mm ³ 以上で代用)	
血小板数	75,000/mm ³ 以上
AST (GOT)、ALT (GPT)	100 IU/l 未満
Al - p	750 IU/l 未満

血清総ビリルビン	施設基準値上限の 2 倍未満
血清クレアチニン	1.5 mg/dl 未満
非血液毒性	Grade 1 以下

UFT の治療再開時においては、投与再開日の 14 日以内検査値および臨床所見が上記規準をすべて満たすことを確認した上で、投与を再開する。

UFT の治療継続にあたっては、来院時の検査値および臨床所見が上記規準をすべて満たすことを確認した上で投与を継続する。

7.3.3 UFT の減量規準

UFT の休薬規準に該当する有害事象が発現し、再開する場合は以下の投与量に減量する。

- 1. 25m² 未満：200mg/day （朝 100mg、夕 100mg）
- 1. 25m² 以上：300mg/day （朝 200mg、夕 100mg）

この減量スケジュールにしたがって再投与し、それでも上記の有害事象により投与の継続が困難と判断された場合は投与を中止、それ以降の投与は行わない。また、減量は 1 回のみで 2 回目の減量が必要な場合はプロトコール中止（7.4 参照）とする。なお、減量後の増量は行わない。

7.4 プロトコール中止規準

- 1) 原病の増悪・再発が認められた場合。
- 2) 有害事象により UFT 投与が継続できない場合（UFT 補助化学療法群のみ）
 - 1 度の減量にも関わらず、再度、減量規準に抵触する有害事象が発現した場合
 - 休薬期間が 29 日以上の場合
 - 白質脳症等を含む精神神経障害が疑われる場合
 - 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson）症候群が疑われる場合
 - 中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）が疑われる場合
 - Grade4 以上の非血液毒性が発現した場合
 - その他、有害事象の理由により、試験継続不可能と担当医師が判断した場合
- 3) 二次がんまたは重複がんが発生した場合。
- 4) プロトコール試験中の死亡。
- 5) 患者が試験参加に対して同意を撤回した場合。
- 6) 患者転院等の理由により、試験継続ができない場合。
- 7) 登録後に不適格症例であることが判明した場合
- 8) その他の理由で本試験の継続が好ましくないと試験担当医が判断した場合。この場合、

前もって研究代表者または登録センターに連絡する。

7.5 併用・支持療法

7.5.1 許容される併用・支持療法

- 1) 制吐剤、G-CSF（緊急避難的使用に限る）、抗菌剤、鎮痛剤、輸血などの併用が必要と判断された場合は適宜用いることができる。G-CSF 製剤の投与規準は下記に示す保険適応に従って投与可能であるが、できる限り ASCO のガイドライン【Appendix 6】に準じて投与することが望ましい。

なお、G-CSF、輸血の併用に当たっては、治療薬剤名、投与日、投与量、投与期間、好中球数または白血球数の推移などについて症例報告書に入力する必要がある。

開始時期	以下の ~ のいずれかに該当した時点で開始してもよい。 好中球 $1,000/\text{mm}^3$ 未満で発熱（原則として 38 度以上）がみられた時点 好中球減少 $500/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点 前コースで上記、のいずれかが観察され、次コースで好中球 $1,000/\text{mm}^3$ 未満が観察された時点
使用量 使用方法	・フィルグラスチム $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ またはレノグラスチム $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ またはナルトグラスチム $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 1 日 1 回皮下注または、 ・フィルグラスチム $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ またはレノグラスチム $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ またはナルトグラスチム $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ 1 日 1 回静脈内投与
中止時期	好中球が最低値を示す時期を経過後、 $5,000/\text{mm}^3$ 以上に達した場合は投与を中止する。又は好中球 $2,000/\text{mm}^3$ 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、CSF 製剤に対する反応性から被験者の安全性が確保できると試験責任医師/分担医師が判断した場合には、CSF 製剤の中止、減量を検討する。

- 2) AST、ALT の上昇を伴わない T-bil のみの上昇に対してはタウリン（3g 分 3）による支持療法を推奨する。

7.5.2 許容されない併用・支持療法

- 1) 悪性腫瘍の治療を目的とした薬剤の投与を含む一切の治療は試験の終了・中止まで許されない。これらにはすべての抗がん剤（UFT 補助化学療法群の UFT 投与は除く）、免疫療法、放射線治療などが含まれる。

- 2) 悪性腫瘍の治療を目的としない他の試験薬の投与も許容されない。

7.5.3 その他注意すべき併用薬（UFT 補助化学療法群）

- 1) フィニトインとの併用に注意すること（フェニトインの血中濃度が上昇することがあるため）。
- 2) ワルファリンカリウムとの併用に注意すること（ワルファリンカリウムの作用が増強される可能性があるため）。
- 3) 口内炎の治療あるいは予防でのアロプリノールの使用はすすめられない。（抗がん剤の効果減弱のおそれがあるため）。

7.6 プロトコル終了・中止後の後治療

本試験終了後、増悪・再発を認めるまでの治療は認められない。増悪・再発を認めた場合は治療には制限を設けないが、後治療の内容と期間などについて報告する。

8. 評価・検査項目とスケジュール

8.1 登録前評価項目（全症例）

8.1.1 患者背景

患者イニシャル、生年月日（年齢）、被験者識別コード、同意取得年月日、原発巣（原発部位、病期分類（Stage）、組織型、腫瘍マーカー）、根治治療の内容と終了日、合併症、既往歴、アレルギー素因または薬剤過敏症既往

8.1.2 身体所見（登録前 14 日以内）

身長、体重、PS（ECOG）

8.1.3 自他覚症状（登録前 14 日以内）

NCI-CTCAE v 4.0 を用いて評価する

8.1.4 検査項目（臨床検査、腫瘍マーカー、細胞診は登録前 14 日以内、胸部単純 X-p または胸部 CT、心電図、腹部造影 CT または MRI は登録前 28 日以内）

血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン量、白血球数、（好中球）、血小板

血液生化学検査：総ビリルビン、血清クレアチニン、AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-p、
電解質（Na、K、）

腫瘍マーカー（血清 SCC）

細胞診

胸部単純 X-p または胸部 CT

心電図

腹部造影 CT または MRI

8.2 治療期間中の検査と評価（以下、スタディカレンダーに準ずる）

8.2.1 安全性を評価する項目（全症例）

検査のスケジュールについては、UFT 補助化学療法群のみ投与開始後 2 ヶ月まで 2 週ごとの実施、その後は経過観察群と同様のスケジュールにて実施をする。

- 1) 身体所見：体重、PS（ECOG）
- 2) 自他覚症状：代謝および栄養障害：食欲不振
胃腸障害：悪心、嘔吐、下痢、口腔粘膜炎、イレウス、
直腸出血
神経系障害：味覚異常
皮膚および皮下組織障害：皮膚色素過剰、爪変色、斑状丘疹状
皮疹、そう痒症、脱毛症
腎および尿路障害：血尿
全身障害および投与局所状態：疲労、発熱
- 3) 検査項目：
血液学的検査：赤血球数、ヘモグロビン量、白血球数、（好中球）、血小板
血液生化学検査：総ビリルビン、血清クレアチニン、AST（GOT）、ALT（GPT）、
Al-p、電解質（Na、K、）
胸部単純 X - p または胸部 CT

8.2.2 有効性を評価する項目（全症例）

- 1) 腹部造影CTまたはMRI
- 2) 細胞診
- 3) 腫瘍マーカー（血清SCC）

8.2.3 QOL 評価、費用対効果評価

QOL 評価：全症例を対象

費用対効果評価：本調査に関し IRB にて承認された医療機関で、かつ文書による同意を得た被験者のみ対象

8.2.4 服薬に関する事項（UFT 補助化学療法群のみ）

- 1) UFT投与開始日、UFT投与量
- 2) UFT休薬状況（休薬日、休薬期間、休薬理由）
- 3) UFT再開日、UFT投与量

4) 中止状況（中止日・中止理由）

5) コンプライアンス（80%以上、20%以上80%未満、20%未満）

8.3 24カ月後または中止後（追跡調査）の検査と評価項目（全症例）

増悪の有無、生存、後治療などについて追跡調査を実施する。患者の経過観察においてはスケジュールに応じてCTあるいはMRIを施行する。また、病勢の進行が疑われた場合にはその時点でCTあるいはMRIを施行する。追跡調査の間隔、CTまたはMRIの間隔を施設の事情に応じて縮めることは妨げない。

スタディカレンダー

パラメーター	登録前	2週	4週	6週	8週	3ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	15ヵ月	18ヵ月	21ヵ月	24ヵ月 または 中止時	追跡 1年	追跡 2～3 年	追跡 4年
IC	1)															
身長	1)															
体重・PS	1)		3)		3)	3)	3)	3)	3)	3)	3)	3)	3)			
服薬状況 (UFT群のみ)		3)														
有害事象	1)															
臨床検査：血液 一般・生化学等	1)	3)	3)	3)	3)	3)	3)	3)	3)	3)	3)	3)	3)			
腫瘍マーカー (血清 SCC)	1)					3)	3)	3)	3)	3)	3)	3)	3)	3ヵ月毎	6ヵ月毎	1年毎
細胞診	1)					3)	3)	3)	3)	3)	3)	3)	3)	3ヵ月毎	6ヵ月毎	1年毎
心電図	2)															
胸部単純 X-p または胸部 CT	2)															
腹部造影 CT または MRI	2)						○		4)		○		5)	6ヵ月毎	6ヵ月毎	1年毎

QOL 評価	6) *					6)	6)			6)		6)		6)	6)	6)	30 力 月後
費用対効果評価	7)	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	▶

：必須項目 ○：可能な限り実施 --▶：必要時に実施

- 1) 登録日前 14 日以内に実施されていること
- 2) 登録日前 28 日以内に実施されていること
- 3) 治療再開・継続日前 14 日以内を許容
- 4) 治療再開・継続日前 28 日以内を許容
- 5) 治療中止・終了後 28 日以内に実施されること
- 6) QOL 調査票【Appendix11】を用いて、* 登録後（UFT 補助化学療法群は投与開始前までに）、登録後 12 週、登録後 6 カ月、登録後 12 カ月、登録後 18 カ月、登録後 24 カ月、登録後 30 ヶ月に調査を行なう。
- 7) QOL 調査票とともに診療報酬請求明細書のコピー・患者さんの治療に関連する費用調査用紙【Appendix12-1】を随時 LUFT データセンターへ郵送する。調査用紙には 3 種類あり、
 は「登録後（UFT 内服治療開始前）」の 1 回、
 はそれ以降の QOL 調査と同時期の 6 回、
 は QOL 調査が終了している「試験登録から 3 年以降の追跡期間」に用いて調査を行う。

9. 評価の規準

9.1 有害事象

9.1.1 有害事象（AE）、有害反応（AR）および予期されない有害反応（UAR）の定義

有害事象（AE）とは試験薬が投与された際に起こるあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状または病気のことであり、当該試験薬との因果関係の有無は問わない。有害反応（AR）とはすべての投与量に関連して起こるあらゆる好ましくないかつ意図しない反応のことである。予期されない有害反応（UAR）とは AR のうちでその性質や重症度が医薬品情報の記載に一致しないものを指す。

9.1.2 AE・AR の評価

AE・AR の評価には NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI -CTCAE) version4.0 の日本語訳 JCOG/JSCO 版を用いる。

本試験期間中に発現あるいは悪化した AE・AR はその種類、grade ならびに本試験薬との因果関係を症例報告書に入力する。試験薬との因果関係については「あり」もしくは「なし」のいずれかで評価する。いかなる因果関係の証拠もほとんどなくかつ他

の要因の影響が AE の原因になっていた可能性がある」と判定した場合は「なし」と入力する。その他の場合は「あり」と入力する。

AE・AR はすべてカルテおよび症例報告書に記録する。すべての AE・AR について試験中は消失するか本試験治療中止後少なくとも 30 日間かのいずれか早い時点まで、もしくは毒性がベースラインに戻るまであるいは毒性が不可逆的と判断されるまで追跡調査を行う。

9.1.3 予期される AE・AR とその対応

本試験で使用される抗悪性腫瘍薬における AE・AR の詳細は使用薬剤の最新版添付文書を参照のこと。主なものについては以下にその対応も含めて示す。

1) 血液毒性

白血球減少、好中球減少、赤血球減少、血小板減少などが発現することがある。重篤な場合には、G-CSF の投与、成分輸血（赤血球、血小板）等をおこなう。成分輸血の可否は担当医の判断に委ねるが、使用回数、使用量等の内容を症例報告書に入力する必要がある。

2) 非血液毒性

劇症肝炎等の肝障害

肝障害の前兆又は自覚症状と考えられる食欲不振を伴う倦怠感の発現に十分に注意する。定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、肝障害の早期発見に努める。

脱水症状

激しい下痢があらわれ、脱水症状まで至ることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、補液等の適切な処置を行う。

重篤な腸炎

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがあるので、激しい腹痛、下痢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。

循環器症状

心筋梗塞、不整脈があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸部症状、失神、息切れ、動悸、心電図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。

急性腎不全

急性腎不全、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。

発熱

発熱が認められた場合には速やかにその原因の検索を行い適切に対処する。特に、発熱性好中球減少が疑われた場合にはガイドラインに沿った厳重な管理が必要で

ある。

感染症

感染症が疑われた場合にはその原因によって速やかに抗生剤、抗真菌剤など適切な薬剤投与、全身状態の管理を行う。

9.2 Primary endpointの定義

無増悪生存期間 (Progression Free Survival: PFS) の定義

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。

- ・臨床的に増悪と判断する根拠は画像診断によるものとする。この場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確定診断」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。腫瘍マーカーの上昇のみでは増悪としない。
- ・増悪と判断されていない生存患者では、臨床的に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（画像検査による無増悪の確認は必須としない）。
- ・有害事象や患者拒否などの理由によるプロトコル中止患者で、後治療として他の治療が行われた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、プロトコル中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・増悪や新病変の確定診断が生検病理診断による場合にも、臨床上増悪や新病変と診断し得た場合は「画像診断日」をもってイベントとする。
- ・画像上増悪と診断し得ないが生検病理診断によって増悪と診断した場合は「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。

9.3 増悪の定義

増悪とは、原発増悪とその他の部位の増悪の一方または両者を含むものである。増悪の判定が困難な症例は、効果安全評価委員会にて検討する。

9.3.1 原発巣増悪

原発巣増悪の定義は以下の3通りとする。

- 1) 生検により病理学的再発が確認された場合。
- 2) 腫瘍の長径が20%以上増大した場合。あるいは、視触診により増悪が疑われた場合。
- 3) 原発巣に対する救済治療（手術、化学療法等）がおこなわれた場合。救済治療が行われた日をもってイベントとし、摘出物における癌細胞の残存の有無等は問わない。

い。

9.3.2 その他の部位の増悪

その他の部位の増悪とは、画像診断（CT あるいは MRI）にて原発巣以外の部位（骨盤リンパ節など）の増大あるいは、遠隔臓器に転移性新病変の出現を認めた場合で、増悪日は画像診断の検査日とする。生検による確認は必須としない。腫瘍マーカーの上昇のみでは遠隔転移発生とはしない。

9.4 Secondary endpointsの定義

9.4.1 全生存期間(Overall Survival:OS)

登録日を起算日として、死亡あるいは最終生存確認日までの期間とする。

9.4.2 有害事象の発現率

適格・不適格を問わず、プロトコル治療の一部が施行された患者数（全治療例）を分母とし、各毒性についてそれぞれ NCI-CTCAE v4.0 による最悪の Grade の頻度を求める。

9.4.3 QOL 評価

9.4.3.1 QOL 調査の目的

本試験の Secondary endpoints のひとつとして、患者の主観による QOL の評価および比較を行なう。

- 1) 遠隔転移が無く同時化学放射線療法による根治治療が行われた FIGO 臨床病期 Ib2 ~ IVa 期子宮頸癌症例に対する補助化学療法として、UFT の内服が患者の QOL に与える影響について、UFT を内服しない経過観察群と比較する。
- 2) 全生存期間にわたる QOL を両群において比較する。
- 3) UFT の内服を中止した後の QOL（登録から 30 ヶ月後）を比較して、長期的影響について、患者の主観的評価を行なう。
- 4) 次項に示す医療経済評価に用いる効用値の調査を行なう。

9.4.3.2 QOL 調査方法

QOL 調査研究の質を担保するには、臨床研究コーディネーター（CRC）または看護師などの協力が必須である。したがって、これら医師以外の研究協力者の協力が得られるように、施設内において調整しなければならない。各施設において QOL 調査担当者をあらかじめ指名し、LUFT データセンターへ QOL 調査担当者の氏名および連絡先等を連絡する。

なお、QOL 調査担当者は「QOL 調査担当者へのご協力のお願い」【Appendix13】の手順に沿って業務を遂行する。

各調査ポイントで、QOL 調査担当者は QOL 調査票【Appendix11】を患者に渡し、調査に関

する説明と記載もれがないことの確認を行なう。

調査票は原則として担当医師ではなく、QOL 調査担当者が回収し、LUFT データセンターへ送付する。なお、患者の病状が悪化して患者本人が調査票を記載できない場合や、その他の理由により記載できない場合は、QOL 調査担当者が調査票の質問を読み上げて調査する事も可とする。ただし、その場合は、その理由を調査票に記載しなければならない。

9.4.3.3 QOL 尺度

QOL 評価の尺度としては、以下の調査項目を用いる。

- 1) FACT-Cx: FACT-G のスケールに子宮頸がん独自のサブスケールを加えたものである。
身体的・社会的・精神的健康に関連した項目について調査を行う。
- 2) EQ-5D (EuroQol 5 Dimension): 医療経済評価における効用値測定に用いる。
- 3) 医療者による身体的な QOL 評価として、ECOG Performance Status を同時に調査する。

9.4.3.4 QOL 調査スケジュール

QOL 調査票【Appendix 11】を用いて、以下のスケジュールで調査を実施する。

- 1) 症例登録後 (UFT 補助化学療法群は投与開始前までに)
- 2) 登録から 12 週後
- 3) 登録から 6 ヶ月後
- 4) 登録から 12 カ月後
- 5) 登録から 18 ヶ月後
- 6) 登録から 24 ヶ月後
- 7) 登録から 30 ヶ月後

なお、治療法が変更 (試験治療の途中中止を含む) されても、調査票と調査時期は変わらない。治療が途中中止となった場合でも、QOL 調査は継続する。本試験の QOL 調査時期の 2) ~ 7) については、前後 1 ヶ月を許容範囲とする。

9.4.4 費用対効果の評価

9.4.4.1 目的

遠隔転移が無く同時化学放射線療法による根治治療が行われたFIGO臨床病期 Ib2 ~ IVa 期子宮頸癌症例に対する補助化学療法として、UFT を内服した場合としなかった場合の経済性を比較する。

9.4.4.2 対象

対象施設: QOL 調査および診療報酬請求明細書の調査が可能で、本研究に協力可能、且つ
IRB 承認が得られた施設

対象症例: 上記対象施設において、費用対効果評価に関して文書による同意を得た被験者

症例数：200 例程度

9.4.4.3 方法

あらかじめ指名を受けた各施設の QOL 調査担当者は、「QOL 調査担当者へのご協力をお願い」【Appendix13】に沿って業務を遂行する。

QOL 調査担当者は各調査時期に「患者さんの治療に関連する費用調査用紙」【Appendix12-1】を患者に渡し、調査に関する説明等の支援を行なう。

QOL 調査担当者は費用調査用紙を回収し、LUFT データセンターへ送付する。なお、本調査に関しては、費用調査用紙の記入や費用の計算などの患者支援の制限は特にない。また、QOL 調査担当者は、対象患者の診療報酬請求明細書のコピーについても LUFT データセンターへ送付する。

分析方法：費用効果分析(Cost-Effectiveness Analysis)および費用効用分析(Cost-Utility Analysis)を行う。

- * 費用効果分析では、主要アウトカム指標として生存年数の延長 (Life Year Gained) を用いて、1 単位あたりのアウトカムを得るための費用を算出して比較する。
- * 費用効用分析では、生存年数の延長 (Life Year Gained) とその間の QOL を考慮した効用値を評価として用いて算出する。この単位には、QALY (Quality Adjusted LifeYear : 質調整生存年)を用いて、2 群間の比較を行う。完全な健康状態を 1、死亡を 0 と定義するため、1 QALY は完全な健康状態で生存する 1 年間を意味する。

9.4.4.4 評価の視点

どの視点から評価するかにより、考慮する費用の範囲が異なる。本試験においては、患者（自己負担金、交通費、労働損失など）、医療機関（医療を提供するための人件費、材料費、経費など）、保険支払い機関（医療機関へ支払われる診療報酬など）、政府（高額療養費、生活保護手当など）すべてを含む、「社会的視点」で評価を行う。

9.4.4.5 アウトカム指標

- 1) QALY (Quality Adjusted Life Year : 質調整生存年)を用いる。生存期間は、本試験(LUFT Trial)の副次評価項目である OS を用い、QOL は本試験の QOL 調査票を用いて算出する。
- 2) QAPFY(Quality Adjusted Progression Free Year: 質調整無増悪生存年)を用いる。無増悪生存期間は、本試験(LUFT Trial)の主要評価項目である PFS を用い、QOL は本試験の QOL 調査票を用いて算出する。

9.4.4.6 費用の定義

本試験では、直接経費と間接経費の両側面を集計する。

- 1) 直接経費：直接医療費（治療および副作用の処置等に要した費用、薬局で自己購入した薬剤費、すなわち診察・投薬・注射・処置・手術・検査・画像診断・入院・食費など）と直接非医療費（交通費、発熱時のアイスノンなどの疾患治療に直接関連した経費など）
- 2) 間接経費：治療に伴う労働損失
- 3) 医療保険による経費補填、介護者の労働損失、住居の改造経費など

9.4.4.7 割引

複数年にわたり発生する費用を、ある時点での評価に換算するために換算を行う。未来に発生する金額価値よりも、現在の金額価値を高く考慮するのが一般的であることから、将来の費用については「割引」を行って算出する。割引率には、いくつかの方法論が示されているが、本試験においては年 3%の割引率を用いることとする。

また、アウトカムについても同様に年 3%の割引を行う。

9.4.4.8 データ収集の方法

- 1) PFS および OS は、本試験（LUFT Trial）のプライマリーおよびセカンダリーエンドポイントのデータより、医療経済評価の同意を得た患者のデータを抽出して使用する。
- 2) 診療報酬請求明細書以外の費用に関するデータ収集は、「患者さんの治療に関連する費用調査用紙」を用いる。
- 3) QOL は、本試験の QOL 調査票を用いる。
- 4) 直接経費は、診療報酬請求明細書のデータを用いる。院外処方箋を使用している場合は、そのデータも収集する。各施設において個人情報を実際にマスキングした後に、本試験の症例登録番号を記載したコピーを、LUFT データセンターへ送付する。
- 5) 間接経費については、直接非医療費に関する調査と共に、患者に対する QOL 調査と併せて実施する。費用調査用紙には 3 種類あり、☐ は「登録後(UFT 内服治療開始前)」の 1 回、☐ はそれ以降の QOL 調査実施時の 6 回、☐ は EQ-5D の質問を含む調査用紙であり「試験登録から 3 年以降の追跡期間」に数回にわたり使用する。「試験登録から 3 年以降の追跡期間の費用調査」については、調査時期の厳密な規定は設けないが、追跡調査の時期にあわせて 1 年に 1 回をめどに調査を継続する。

9.4.4.9 データ収集期間

生存期間をもとに QALY を算出するためには、長期間の医療経済データが必要となる。したがって、LUFT 試験のデータ固定が完了して主たる解析結果が公表される時期まで、可能な限りデータ収集を継続する。費用に関する調査は、試験開始から約 6 年後に終了予定である。

9.4.4.10 統計解析結果

医療経済評価に関する統計解析計画書は、別途定める。

結果をまとめる際には、以下の結果を含むものとする。

「費用効果比」すなわちそれぞれの群で 1 QAPFY/ 1QALY を得るための費用を算出し、費用効果比を算出する。また、「増分費用効用比」についても算出し、無治療を UFT 内服治療 に切り替えることが追加的な費用の投入に値する価値があるかどうかを評価する。これは、UFT 内服治療群が追加的に 1 QALY(または 1QAPFY)得るためにかかる費用として算出する。

10. データの報告方法

10.1 同意書

本試験の登録前に患者本人が同意書に署名し、同意取得の日付が記載されていることを確認する。同意書は各施設で保管する。【 Appendix1 】

10.2 症例報告書

10.2.1 データの集積および取り扱い

登録症例のデータは Medidata Rave®(メディデータ・ソリューションズ)により LUFT データセンターに集積する。

Medidata Rave®によるデータ入力の際には、下記 URL へアクセスをして行う。

<https://kitasato-ctcc.mdsol.com>

Medidata Rave®はインターネットを經由して、アクセス可能な臨床試験データ管理システムである。また、SSL 暗号化通信によるセキュアなインターネットアクセスが保たれている他、高度な物理的、論理的セキュリティによりデータの安全性が保たれている。

10.2.2 症例報告書の提出

必要事項を入力の上、Medidata Rave®システムにより送信する。

- 1) 被験者背景
- 2) 投与状況 (UFT 補助化学療法群のみ)
- 3) 併用・支持療法
- 4) 有害事象
- 5) 有効性の判定
- 6) 中止・終了時の報告
- 7) 追跡調査

11. 有害事象報告

11.1 報告義務のある有害事象

以下の有害事象報告はUFT補助化学療法群のみが対象であり、経過観察群は必要としない。

11.1.1 急送報告

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) UFT投与中もしくはUFT最終投与日から30 日以内のすべての死亡。UFTとの因果関係の有無は問わない。また、UFT投与中止例の場合、後治療が既に開始されていても、UFT最終投与日から30 日以内であれば急送報告の対象となる。(「30 日」とは、UFT最終投与日を起算日として、翌日から30 日を指す)。
- 2) 予期されないGrade4 の非血液毒性。最新版薬剤添付文書に記載されていないGrade4の非血液毒性。

11.1.2 通常報告

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。

- 1) UFT最終投与日を起算日として、翌日から30 日目以降でUFT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。最新版薬剤添付文書に記載されている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すること。
- 3) 予期されないGrade2、Grade3 の有害事象。
予期される有害事象または最新版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、二次がん等
- 5) その他重大な医学的事象。
上記のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。

11.2 施設研究責任者の報告義務と報告手順

報告義務のある有害事象が発生した場合、担当医師は速やかに施設研究責任者に報告する。報告に関する責務は各施設の施設研究責任者にあり、各施設の施設長へ報告をする

11.2.1 急送報告

- 1) 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(3 業務日以内)に「薬物有

害反応に関する報告書」【Appendix 4】を記入し LUFT データセンターへ FAX 送付と電話連絡を行う。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差し支えない。

2) 追加報告：

さらに施設研究責任者は追加情報を入手した場合あるいは研究代表者（事務局）からの質疑が発生した場合には、「薬物有害反応に関する報告書」に追記し、LUFT データセンターへ FAX 送付する。剖検がなされた場合は「剖検報告書」を作成し添付する。

11.2.2 通常報告

施設研究責任者は「薬物有害反応に関する報告書」の所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に LUFT データセンターへ FAX 送付する。

「薬物有害反応に関する報告書」が期限内に LUFT データセンターへ届かない場合、あるいは研究代表者（事務局）からの質疑に対し迅速に回答がなされない場合には、研究代表者（事務局）および LUFT データセンターは協力して有害事象が発生した施設研究責任者に対し報告を督促する。

11.3 「薬物有害反応に関する報告書」入手後の研究代表者の対応手順

11.3.1 研究代表者への報告

LUFT データセンターは、施設より「薬物有害反応に関する報告書」を入手後、急送報告の場合には、すみやかに研究代表者（事務局）GOTIC 事務局へ報告し、報告を受けた研究代表者は効果・安全性評価委員長へ報告する。また、通常報告の場合には、LUFT データセンターは研究代表者（事務局）に報告し、通常報告のリストを作成する。

11.3.2 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者（事務局）は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、速やかに効果・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「有害事象報告・審議依頼書」をもって依頼する。なお、研究代表者（事務局）が治療の中止、登録の中止など緊急な対応が必要と判断した場合には、効果・安全性評価委員会への連絡は文書に先立ち、効果・安全性評価委員長への電話対応でも可とする。

11.3.3 効果・安全性評価委員会での審議

効果・安全性評価委員会は、「GOTIC 効果・安全性評価委員会規程」に従い、研究代表者（事務局）から報告された急送報告または通常報告された報告内容を審査・検討する。登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む審議結果については、効果・

安全性評価委員長より「GOTIC 効果・安全性評価委員会 審議結果報告書」をもって研究代表者（事務局）LUFT データセンターに文書で勧告する。

11.3.4 参加および関連機関への連絡

報告された有害事象に対し、効果・安全性評価委員会から何らかの対応が必要と指示を受けた場合、研究代表者（事務局）は LUFT データセンターと協議後、参加施設および関連機関への周知事項の緊急連絡等の対策を講ずる。参加施設および関連機関への連絡においては緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書（FAX・郵送・電子メール）による連絡を行う。

11.3.5 試験に関係する企業への情報伝達

GOTIC 事務局は、「報告義務のある有害事象」または、効果・安全性評価委員会から指示された対応策を受けた場合、研究に関係する企業へすみやかに報告する。

11.3.6 規制当局への報告義務

薬事法による承認を受けて製造販売された医薬品（本試験においては UFT）について副作用が発生した場合は、薬事法(昭和 35 年法律第 145 号)第 77 条の 4 の 2 第 2 項の規定に留意し、各施設の施設長の責任において適切に対応しなければならない。

なお、臨床研究に関する倫理指針の規定に則り、各施設の長には、本臨床試験に関連する予期しない重篤な有害事象が発生した場合は、施設内におけるしかるべき対応（IRB 報告、対応の検討、結果の公表、厚生労働大臣への報告）の責任を有する。同時に、施設長には他の試験参加施設 / 参加医師に対する速やかな報告義務があるが、本試験においては研究代表者の責任において、事象が発生した施設を含むすべての施設へ一斉連絡するものとする。また、参加全医療機関による厚生労働大臣への報告については、LUFT データセンターへ報告書のコピーを FAX することとし、各施設における予期されない重篤な有害事象の伝達・管理・報告体制を確認する体制をとる。

- * 臨床研究に関する倫理指針に対する重大な適合違反が判明した場合にも、当該施設の IRB の意見を聴き、必要な対応をした上で、その対応・結果について、施設長名で作成された厚生労働大臣への報告書を作成するとともに、LUFT データセンターへ報告書のコピーを FAX しなければならない。その後の取り扱い（他の参加施設への公表の有無）については、効果安全性委員会にて検討の後に決定される。ただし、重大な倫理指針違反は、他の参加施設に対して公表することを原則とする。

11.4 健康被害への補償について

本試験への参加により発生する医療費は、通常医療費に準ずる形で行われる（保険診療）。

本試験の実施中になんらかの健康被害が発生した場合においては、本研究組織自体(GOTIC)、健康被害が起きた当該施設、担当医師、および薬剤メーカーはこれを補償しない。しかしながら、健康被害が発生した当該施設において、十分な医療が提供される。

11.5 試験の中止

本試験中に試験全体の中止が想定されるような重篤な有害事象が発現した場合、研究代表者および研究事務局はプロトコル委員会と協議の上、本試験の中止を含めた取扱いについて臨床試験審査委員会で審議する。

もし、効果安全性評価委員会が中止を勧告した場合、研究事務局は速やかに試験の中止およびその理由を施設責任医師に報告する。

12. 目標症例数と試験期間

目標症例数および試験期間

目標症例数：530 症例

経過観察群 : 265 症例

UFT 補助化学療法群：265 症例

登録期間：2010 年 5 月～2013 年 4 月(3 年間)

研究期間：2010 年 5 月～2016 年 4 月(6 年間)

13. 統計学的事項

13.1 症例数

本試験の主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS) である。「2.1.1 背景」のエビデンスに基づき、経過観察群 (A 群) での 3 年時点における PFS を 60% とした。また、UFT を新しい標準治療として許容するためには 30% のハザード低減が必要であると考え、経過観察群に対する UFT 補助化学療法群 (B 群) のハザード比を 0.7 と仮定した。登録期間 3 年、研究期間 6 年、 $\alpha=0.05$ (両側)、 $\beta=0.2$ 、とし、中間解析を試験開始 3 年後に 1 回実施するという条件下で、このハザード比を log-rank 検定で検出するための必要症例数は計 524 例 (計 247 イベント) である。そこで、若干の解析除外症例を見込み、両群あわせて 530 例を目標症例数とする。なお、予定の試験期間が終了した時点で十分な症例数またはイベント数が観察されていない場合には、試験期間の延長を検討する。

13.2 無作為化と層別因子

症例は中央登録され、最小化法を用いて無作為化される。無作為化時の層別因子は、臨床進行期 (Ib2、II vs III、IVa)、登録施設とする。

13.3 解析手法

13.3.1 解析対象集団

原則として、有効性に関する解析は、ITT の原則に従い、割り付けを受けた全症例に対して実施する。安全性に関する解析は、試験治療が一度でも実施されたすべての症例に対して実施する。

13.3.2 有効性の主解析

Kaplan-Meier 法を用いて PFS を推定する。PFS の中央値とそのノンパラメトリックな 95% 信頼区間を計算し、その違いを log-rank 検定で比較する。中間解析および検定の有意水準については以下の節に別途記載する。

13.3.3 中間解析

中間解析は試験開始 3 年後に 1 回実施する。試験開始から 3 年が経過したのち、可能な範囲で早期に効果・安全性評価委員会を実施し、中間解析を実施するとともに、その結果に基づいて試験継続の可否に関して検討する。試験継続の可否は中間解析の結果に加えて、安全性等を考慮し総合的に判断する。中間解析は Lan-DeMets 法に基づいて実施する。中間解析および最終解析の有意水準は、中間解析時点の情報分数に基づき、O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を用いて設定する。

13.3.4 部分集団解析

主要評価項目および副次評価項目の解析結果の頑健性を検討するために、すべての推定値および比較結果に対して、無作為化時の層別因子および他の患者背景因子による層別解析を実施する。

13.3.5 探索的解析

統計モデル(Cox の比例ハザードモデルおよびロジスティックモデルなど)を用いて、探索的解析を実施する。

13.3.6 安全性の解析

各群の有害事象発現例数を群別に計算する。また、有害事象発現率とそのオッズ比を計算し、正規近似による 95% 信頼区間を用いてこれを比較する。

13.3.7 QOL および費用対効果の解析

UFT 補助化学療法群と経過観察群の Quality of Life (QOL) を比較し、QOL の違いが認められるかを検討する。各治療の医療費も同時期に集計し、費用対効果に関する検討を行う。

解析は試験終了後または試験中止後に実施する。解析の詳細は統計解析計画書に別途記載する。

14. 倫理的事項

14.1 遵守すべき諸規則

ヘルシンキ宣言【Appendix 5】

臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日全部改正）

14.2 患者の保護

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に基づいた倫理原則を遵守し試験を実施する。

14.3 患者の同意

本試験の実施にあたり、下記の事項を原則として患者本人によく説明し、文書により自由意思による同意を得ること。【Appendix 1】同意文書は 1 部コピーし、患者本人に手渡し、原本は施設において保管する。

14.4 患者に対する説明事項

- 1) 病名と病状
- 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) 本試験の根拠、意義、必要性、目的
- 4) プロトコルの内容
- 5) 薬品名、投与法、投与量、投与期間など：UFT 補助化学療法群が対象
- 6) 試験のデザイン 第 III 相比較試験であること
- 7) プロトコル治療により期待できる効果
- 8) 予期される毒性(有害事象)：UFT 補助化学療法群が対象
- 9) 治療関連死、後遺症の可能性も含む
- 10) 現在の一般的治療法や標準治療法の内容、効果、毒性等
- 11) 試験に参加した場合に享受できるとされる利益と被る可能性のある不利益
- 12) 代替治療法
- 13) 代替治療を選択した場合の利益と不利益
- 14) 試験参加に同意しない場合でも不利益を受けないこと
- 15) 参加後の同意撤回は自由であり不利益を受けないこと
- 16) 人権が保護されること

- 17) 氏名や個人情報 は守秘されること
- 18) 担当医の連絡先のみでなく施設の研究責任者、研究代表者(もしくは研究事務局)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こと
- 19) 参加予定の被験者数
- 20) 被験者の試験への参加継続に影響する可能性がある情報があつた場合、速やかに被験者に伝えられること
- 21) 費用負担と健康障害(補償)
- 22) 直接閲覧への同意
- 23) 本試験に関する利益相反について
- 24) UMIN-CTR への臨床試験登録

14.5 プライバシーの保護と患者識別

患者の個人情報は慎重かつ適切に保護・管理されており、紛失、漏洩、誤用、改ざんを防止するために、適切な安全対策を講じている。本試験の結果が公表される場合にも、患者を特定できる情報を含まないこととする。また、試験目的以外に、試験で得られた症例のデータを使用しない。

14.6 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試験実施計画を遵守するものとする。

14.7 施設倫理審査委員会(IRB)の承認に関わる事項

本試験への参加に際しては、本試験実施計画書および患者への説明文書・同意書が各施設の倫理委員会(IRB)で承認されなければならない。IRB 承認が得られた場合、各施設の試験担当医師は IRB 承認文書を LUFT 登録センターに FAX 送付する。IRB 承認文書の原本は各施設が保管、FAX は LUFT 登録センターが保管する。

【IRB 承認文書送付先】

LUFT 登録センター

北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門

住所：〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

FAX：0120-57-9183/03-5791-6407 TEL：03-5791-6400

本試験の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もしくは IRB の審査承認年次更新の手続きは各試験参加施設の規定に従う。試験中に本研究の実施計画書もしくは患者への説明文書の変更がなされた場合には、原則として変更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(もしくは IRB)で承認されなければならない。

ただし、変更内容によっては、各施設の倫理審査委員会（もしくは IRB）の承認審査を要するか否かの判断を各施設の取り決めに委ねる場合もある。

14.8 プロトコルの内容変更について

臨床試験審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱う。また、プロトコル内容の変更を必要と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とする。

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、もしくは試験の primary endpoint に影響を及ぼすプロトコルの部分的変更。

臨床試験審査委員会の承認を必要とし各施設の方針に従って各々の IRB へ報告しなければならない。

カバーページに臨床試験審査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ルの変更。

臨床試験審査委員会の審査は不要だが、報告を要する。

カバーページへの記載は不要。

施設 IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。

3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコ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等の目的で、研究代表者から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。臨床試験審査委員会の審査は不要。

14.9 本試験の利益相反 (Conflict of Interest :COI) について

本試験の研究代表者、各施設の試験責任医師および試験担当医師の「本試験に係る利益相反」に関しては、原則として研究者の自己申告書に基づき、所属施設が規定する利益相反審査委員会または倫理審査委員会等において、審査・承認を受ける。LUFT データセンター担当者および統計解析担当者についても同様に、所属機関の規定に則り、利益相反に関する審査・承認を受ける。

さらに、本試験の結果公表の際には、学会発表者および論文著者として記載される全ての研究者の「本試験に係る利益相反」の自己申告書を GOTIC の COI 委員会に提出して、審査を受けなければならない。GOTIC の COI 委員会において、すべての発表者/著者について利益相反に関する承認を得た後でなければ、国内・国外の学会発表または論文紙上発表として結果を公表することはできない。

15. モニタリングと監査

15.1 モニタリング

試験が安全に、かつプロトコ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、LUFTデータセンターは中央モニタリング(central monitoring)を行う。

また、原則として年2回、LUFTデータセンターに収集される症例報告書(e-CRF)の入力データに基づいて定期モニタリングレポートが作成される。LUFT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、モニタリング委員会および効果・安全性評価委員会へ提出される。

15.1.1 定期モニタリング

15.1.1.1 モニタリングの手順

- 1) LUFTデータセンターは当該試験の症例報告書等の入力データに基づき定期モニタリングレポートを作成し、モニタリング委員会へ報告する。
- 2) モニタリング委員会は、定期モニタリングレポートの内容を検討しモニタリングレポートの内容を確定する。
- 3) モニタリング委員会委員長は効果・安全性評価委員会に定期モニタリングレポートを提出し承認を得る。

15.1.1.2 モニタリングの項目

- 1) 症例集積達成状況
- 2) 適格性
- 3) 治療前背景因子
- 4) プロトコル実施状況、中止理由、減量等
- 5) 有害事象、とくに重篤な有害事象とその報告状況
- 6) プロトコル逸脱(逸脱の可能性のある症例を含む)
- 7) その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

15.1.1.3 プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、臨床検査や毒性・有効性の評価等がプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

モニタリングに際しては、原則として予めLUFTデータセンターと研究代表者間で試験毎に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、モニタリング委員会の検討を経て以下のいずれかに分類される。

1) 違反violation

原則として以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。

試験のendpoint の評価に影響を及ぼす

施設担当医師/施設に原因がある

故意もしくは系統的

危険もしくは逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に症例ごとの内容を記載する。

(違反の例)

- ・ プロトコル試験中に他の抗がん剤や併用禁止治療を併用
- ・ 大幅な過量投与

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

研究代表者とLUFTデータセンター間で、事前にもしくは事後的に試験ごとに設定した許容範囲のプロトコルからの逸脱。

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。

15.1.1.4 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試験を継続、変更もしくは中止するべきか否かの勧告を目的として、試験中何回かにわたって試験の進行状況、安全性データおよび有効性データを評価するために組織される。中間解析の結果がまとまった時点で効果・安全性評価委員会は試験継続の可否を検討する。試験継続の可否の判断はFeasibilityのみならず有効性も含め総合的に行い、その結果を基に研究代表者に対して試験の継続あるいは試験の中止を勧告する。試験の継続が決定した際には有効性のデータは公表しない。試験の中止を決定した際にはすべてのデータを公表する。

効果・安全性評価委員会は以下のガイドラインに沿って活動する：

- 1) 効果・安全性評価委員会のメンバーには、統計学者が少なくとも1名および臨床試験の経験がある臨床医が少なくとも1名含まれる。その他のメンバーには試験に関連した専門家を加える。効果・安全性評価委員会のメンバーすべては本試験と無関係でなければならない。
- 2) 効果・安全性評価委員会が治療群による有効性データを考慮する際の審議内容は極秘である。これらのデータは効果・安全性評価委員会の承認がなければ委員会メンバー以外のいかなる人物にも公開されることはない。
- 3) 効果・安全性評価委員会は顧問の役割を果たし、文書による勧告を研究代表者に行

- う。
- 4) 中間解析の実施には公認の正式な統計的手法を用い、一般的に試験継続に関する効果・安全性評価委員会の最終勧告は入手可能なすべての証拠に基づいて行われる。本試験における有効性に基づく試験中止についての正式な統計的規準は13. 統計学的事項に記述する。
 - 5) 効果・安全性評価委員会はPrimary Endpointに基づいてプロトコールに明記された最終解析の発表に先立って試験データが公開される場合、それを正式に承認しなければならない。

15.2 施設訪問監査

本試験も監査委員会による施設訪問監査の対象となり、監査委員会が指名する監査担当者が本試験参加施設を訪問し、施設IRB 承認文書の確認、患者同意文書の確認、症例報告書入力データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)等をGOTICの定める手順に従って必要時に行う。なお、各施設の監査結果は、当該施設の試験責任医師およびGOTIC監査委員会にのみ報告され、それ以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

16. 特記事項

本臨床試験では付随研究を実施することができる。実施内容に関しては付随研究に関する実施計画書を作成し、GOTIC運営委員会の承認を得たうえで行う。

17. 研究の登録と結果の公表

本臨床試験は、UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR) : URLは <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm> に登録し、臨床試験計画・実施・結果公表に関する情報公開を行う。

研究結果は、最終解析終了後に学会発表を行い、結果はしかるべき医学雑誌にて公表する。

17.1 論文発表に関するauthorship 等に関する取り決め

原則として論文発表に関するauthorship は以下の通りとする。試験結果の公表論文の1st author および2nd author は、研究代表者および研究事務局 もしくは症例登録数が最も多かった施設の担当医師(該当施設内の筆頭者の選択は、その施設の判断による。ただし本臨床試験に最も直接的に貢献した者を原則とする)とする。症例登録数が最も多かった施設の代表者が1st author を辞退した場合は、1st author は研究代表者または研究事務局、2nd author は症例登録数が最も多かった施設の代表者となる。3rd author 以降は統計担

当者(公表のための解析を行った時点での担当者1 名)および症例登録数が多かった施設の
担当医師および試験関係者の中から協議の上、決定される。

18. 研究組織

本臨床試験は北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム(Gynecologic Oncology Trial and Investigation Consortium: GOTIC)より主たる資金提供を受けて実施する。

18.1 研究代表者

埼玉医科大学国際医療センター 包括的がんセンター 婦人科腫瘍科 藤原 恵一

住所：〒350 - 1298 埼玉県日高市山根1397 - 1

TEL：042-984-4637

FAX：042-984-4741

E-mail: fujiwara@saitama-med.ac.jp

18.2 研究事務局

埼玉医科大学国際医療センター 包括的がんセンター 婦人科腫瘍科 長谷川 幸清

住所：〒350 - 1298 埼玉県日高市山根1397 - 1

TEL：042-984-4637

FAX：042-984-4741

E-mail: koseih@saitama-med.ac.jp

18.3 統計担当者

北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門 濱野 鉄太郎

住所：〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

TEL：03-5791-6400

FAX：03-5791-6407

E-mail: hamano@insti.kitasato-u.ac.jp

北里大学薬学部 臨床薬学研究・教育センター 臨床医学（臨床統計学） 竹内 正弘

住所：〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

TEL：03-5791-6322

FAX：03-3444-2546

E-mail: takeuchi@pharm.kitasato-u.ac.jp

18.4 LUFT登録センター/LUFTデータセンター

北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門

部門長 青谷 恵利子

住 所 : 〒108-8642 東京都港区白金5-9-1

TEL : 03-5791-6400

FAX : 03-5791-6407

E-mail : LUFT@insti.kitasato-u.ac.jp

18.5 事務管理統括

一般社団法人 北関東婦人科がん臨床試験コンソーシアム (GOTIC)

事務局長 森 麻子

住所 : 〒350-0451 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷5番地 グランビル 401号

TEL : 049-292-9043

FAX : 049-292-9048

E-mail : gotic@gotic.jp

18.6 研究支援組織

【別添1参照】

19. 参考文献

- 1) がんの統計. 財団法人がん研究振興財団, 東京. 2003.
- 2) 婦人科腫瘍委員会報告 (第 38 回治療年報). 日本産科婦人科学会雑誌 56:751-65. 2004.
- 3) Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Eng J Med*. 1999;340(15):1144-53.
- 4) Noda K, Ohashi Y, Sugimori H, Ozaki M, Niibe H, Ogita S et al. Phase III double-blind randomized trial of radiation therapy for stage IIb cervical cancer in combination with low- or high-dose Z-100: treatment with immunomodulator, more is not better. *Gynecol Oncol*. 2006;101(3):455-63.
- 5) 野田起一郎, 手島研作, 池田正典, 須川侑, 山片重房, 関場香, 河野一郎, 金重恵美子, 榎木勇, 松岡勇, 加藤明, 北田光美, 岡田弘二, 木村順治, 中田好則, 武内久仁生, 長谷川和男, 小林理章, 赤堀泰一郎: 子宮頸癌に対する UFT の Phase II study, 癌と化学療法 1985 ; 12 (4): 900-906.
- 6) Nakajima T, Kinoshita T, Nashimoto A, Sairenji M, Yamaguchi T, Sakamoto J et al. Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2007; **94**: 1468-76
- 7) Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H et al. A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy with Uracil-Tegafur for Adenocarcinoma of the Lung. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1713-21
- 8) Akasu T, Moriya Y, Ohashi Y, Yoshida S, Shirao K, Kodaira S. Adjuvant Chemotherapy with Uracil-Tegafur for Pathological Stage III Rectal Cancer after Mesorectal Excision with Selective Lateral Pelvic Lymphadenectomy: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Jpn J Clin Oncol* 2006; **36(4)**: 237-44
- 9) Kato T, Ohashi Y, Nakazato H, Koike A, Saji S, Suzuki H et al. Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: multicenter prospective randomized trial. *Langenbeck's Arch Surg* 2002; **386**: 575-81
- 10) Kadumi F, Yoshimoto M, Uchino J, Abe R, Nomura Y, Sugimachi K et al. Meta-Analysis of Five Studies on Tegafur plus Uracil (UFT) as Post-Operative Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Oncology*

2003; **64**:146-53

- 11) Noguchi S, Koyama H, Uchino J, Abe R, Miura S, Sugimachi K *et al.* Postoperative Adjuvant Therapy With Tamoxifen, Tegafur Plus Uracil, or Both in Women With Node-Negative Breast Cancer: A Pooled Analysis of Six Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol* 2005; **23(10)**: 2172-84
- 12) Yonekura K, Basaki Y, Chikahisa L, Okabe S, Hashimoto A, Miyadera K *et al.* UFT and its metabolites inhibit the angiogenesis induced by murine renal cell carcinoma, as determined by a dorsal air sac assay in mice. *Clin Cancer Res* 1999; **5**: 2185-91
- 13) Basaki Y, Chikahisa L, Aoyagi K, Miyadera K, Yonekura K *et al.* γ -Hydroxybutyric acid and 5-fluorouracil, metabolites of UFT, inhibit the angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis* 2001; **4**: 163-73
- 14) Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004; **4 (6)** :423-436
- 15) Munoz R, Shaked Y, Bertolini F, Emmenegger U, Man S, Kerbel RS. Anti-angiogenic treatment of breast cancer using metronomic low-dose chemotherapy. *The Breast* 2005; **14 (6)** : 466-479
- 16) 植木實, 須川侑, 荻田幸雄, 野田洋一, 星合昊, 本庄英雄ほか:子宮頸癌の再発防止における補助化学療法の有効性ならびに試行期間の検討,産婦人科治療 1988、76(4):481-489
- 17) Kasumi F, Yoshimoto M, Uchino J, Abe R, Nomura Y, Sugimachi K, Nakazato H, Abe O. Meta-analysis of five studies on tegafur plus uracil (UFT) as post-operative adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Oncology*. 2003; **64(2)**:146-53.
- 18) Watanabe T, Sano M, Takashima S, Kitaya T, Tokuda Y, Yoshimoto M, Kohno N, Nakagami K, Iwata H, Shimozuma K, Sonoo H, Tsuda H, Sakamoto G, Ohashi Y. Oral uracil and tegafur compared with classic cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil as postoperative chemotherapy in patients with node-negative, high-risk breast cancer: National Surgical Adjuvant Study for Breast Cancer 01 Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1368-74.
- 19) Park Y, Okamura K, Mitsuyama S, Saito T, Koh J, Kyono S, Higaki K, Ogita M, Asaga T, Inaji H, Komichi H, Kohno N, Yamazaki K, Tanaka F, Ito T,

Nishikawa H, Osaki A, Koyama H, Suzuki T. Uracil-tegafur and tamoxifen vs cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, and tamoxifen in post-operative adjuvant therapy for stage I, II, or IIIA lymph node-positive breast cancer: a comparative study. *Br J Cancer*. 2009;101(4):598-604.