

第 2.1 版(2017 年 7 月 5 日作成)

承認番号 20160020

臨床病期 IB-III (T4 を除く) 食道癌に対する S-1 術後補助療法の第 II 相臨床試験に対する  
ご協力をお願い

研究責任者 川久保 博文  
慶應義塾大学外科学教室(一般・消化器)

### 1 研究目的

この研究は、ステージ IB、ステージ II あるいはステージ III (一部の症例を除く)と診断された食道癌の患者様を対象にしています。術前に 5-フルオロウラシルとシスプラチンを用いた術前化学療法を経て食道を切除する手術を受けられた患者様を対象に、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(ティーエスワン)という内服の抗癌剤を用いた術後補助療法の有効性、安全性と実施可能性を評価することを目的としています。

### 2 研究協力の任意性と撤回の自由

本研究に参加するかしないかは、完全に患者様の自由意志によるものです。本研究の説明を受け、仮に同意されても後からいつでもそれを撤回することができます。また、同意されなかったり同意された後でそれを撤回された場合でも患者様の治療過程に不利益が生じることは一切ありません。本研究に同意されなかった場合、通常治療としては再発を認めない限り術後に化学療法を行わずに経過を診させていただきます。しかしながら、ティーエスワンを 6 ヶ月飲みきってしまった後で撤回を表明されましてもその後の治療方針が大きく変わることはございません。また、本研究の結果が公になった後での同意の撤回に関しても患者様の治療方針がその後大きく変わることはございません。その点は十分後留意いただければと存じます。

### 3 研究実施体制

・共同研究代表者(氏名、所属機関名、所属部署・職位、連絡先情報[住所、電話番号・FAX 番号など]):

**武藤 学**

京都大学大学附属病院 がん薬物治療科

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

T E L : 075-751-4592

E-mail : mmuto@kuhp.kyoto-u.ac.jp

・共同研究事務局(氏名または名称、所属・設置機関名、部署[または企業・団体名]、連絡先、web サイト URL 等):

・研究事務局

野村 基雄

京都大学大学附属病院 がん薬物治療科  
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54  
TEL : 075-751-3518 (PHS 6293)  
E-mail : [mnomura@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:mnomura@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

加藤 健

国立がん研究センター中央病院 消化管内科  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1  
TEL : 03-3542-2511 (内線 2425、PHS 7902)  
E-mail : [kenkato@ncc.go.jp](mailto:kenkato@ncc.go.jp)

・研究全体の登録予定数 50 例

・参加施設

機関名 (略称可)

愛知県がんセンター中央病院  
岩手医科大学  
大分大学  
大阪医科大学  
鹿児島大学  
神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター  
がん研究会有明病院  
京都大学医学部附属病院  
熊本大学  
慶應義塾大学病院  
高知医療センター  
国立がん研究センター東病院

機関名 (略称可)

国立病院機構大阪医療センター  
国立病院機構九州がんセンター  
国立病院機構四国がんセンター  
静岡県立静岡がんセンター  
千葉大学  
東海大学  
東京医科歯科大学  
東北大学  
名古屋大学  
新潟大学医歯学総合病院  
兵庫県立がんセンター  
広島市立安佐市民病院

・研究実施期間： 2016年5月1日から2021年9月30日を予定しています。

#### 4 研究方法・研究協力事項

研究方法：

ステージ IB、ステージ II あるいはステージ III (一部の症例を除く)と診断された食道癌の患者様で術前に 5-フルオロウラシルとシスプラチンを用いた術前化学療法を経て食道を切除する手術を受けられた患者様を対象に、ティーエスワンという内服の抗癌剤を用いた術後補助化学療法を受けていただきます。内服量は患者様個人個人の体表面積や化学療法中の有害事象(副作用)に応じて 40mg、50mg、60mg、75mg/回で調整をします。内服は朝食後および夕食後の 1 日 2 回で 28 日間内服を続け、その後 14 日間休薬期間を設けます。これを 6 ヶ月続けます。

研究協力事項：

患者様にご協力いただくことはティーエスワンの内服および内服開始前・内服中・内服終了後の各種検査を受けていただくことです。以下に検査の項目について表記します。

<臨床検査・評価項目・観察項目>

## スタディカレンダー

時期	登録前	治療期間中 (開始~24 週間)	治療開始から 28 週目	プロトコール治療後 追跡期間
予定日 ± 許容日数		± 7 日		± 14 日
全身状態				
理学所見	42			6M
身長	42			
体重	14			
PS	14			6M
臨床検査				
末梢血算	14			
血液生化学	14			
Ccr ( 計算 )	14			
CEA、SCC	42			6M
HBs 抗原、HBc 抗体 HBs 抗体、HCV 抗体	前			
胸部 X 線写真	42			
頸部・胸部・腹部造影 CT*	42			6M
上部消化管内視鏡検査	42			
安静時 12 誘導心電図	42			
毒性評価				
自覚症状チェック				6M
他覚症状チェック				6M

造影 CT\* 造影剤アレルギーがある場合には単純 CT も許容

前：登録前までに実施

42：登録前 42 日以内に実施

14：登録前 14 日以内に実施

：1 コース目は 2 週間に 1 回以上、2 コース目以降は 3 週間に 1 回以上実施。ただし、4 週投与 2 週休薬で連続して 2 コース以上スキップ・減量基準に該当せずに継続できた場合は 6 週間に 1 回以上実施。

：実施する。

6M：6 か月に 1 回実施する。

：必要時、実施する。

### 1) 登録までに行う検査・観察項目

#### A) 登録前に行う検査

HCV 抗体、HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体、( HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体のいずれかが陽性の場合、HBV-DNA 定量を行う )

#### B) 登録前 42 日以内に行う検査

- 1) 身長
- 2) 胸部 X 線写真
- 3) 頸胸部～腹部造影 CT 造影剤アレルギーがある場合には単純 CT も許容
- 4) 上部消化管内視鏡検査
- 5) 安静時 12 誘導心電図
- 6) 腫瘍マーカー：CEA、SCC

### C)登録前 14 日以内に行う検査・観察項目

- 1) 体重
- 2) 全身状態：PS ( ECOG )
- 3) 末梢血算：白血球数、好中球数、リンパ球、ヘモグロビン、血小板
- 4) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、CRP、ナトリウム、カリウム
- 5) Cockcroft-Gault 式による Ccr 推定値(推定値を満たしていない場合は実測値を確認)

## II)手術後、プロトコール治療開始までに行う評価項目

### A)手術の評価項目

- 1) 手術日
- 2) 出血量(閉腹までのカウント)、術中輸血量(翌朝までの輸血量)、術後出血量
- 3) 手術時間
- 4) 術式、併施手術、再建法、合併切除臓器
- 5) 分割手術の有無
- 6) 到達法
- 7) リンパ節郭清術の詳細(郭清領域、郭清度、郭清リンパ節番号)
- 8) 腫瘍占居部位、手術的 TNM 分類、手術病期
- 9) 癌遺残度

### B)病理組織学的評価項目

- 1) 組織型
- 2) 病理学的 TNM 分類、病理学的病期
- 3) リンパ節転移部位(転移リンパ節番号)
- 4) リンパ節転移個数/総郭清リンパ節個数
- 5) 脈管侵襲
- 6) 浸潤・増殖様式
- 7) 術前療法 of 組織学的治療効果
- 8) 組織学的根治度

## III)プロトコール治療開始前・治療期間中の検査・観察項目

プロトコール治療中は、最初の 1 コースは 2 週間に 1 回以上、2 コース目以降は 3 週間に 1 回以上、下記の項目を評価する。ただし、2 週投与 1 週休薬へのスケジュール変更を行うことなく、4 週投与 2 週休薬で連続して 2 コース以上スキップ・減量基準に該当せずに継続できた場合(投与量は減量していてもよい)は、以降のコースでは、6 週間に 1 回以上の評価

でも構わない。

- 1) 全身状態：PS ( ECOG )、体重
- 2) 末梢血算：白血球数、好中球数、リンパ球、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- 4) 自他覚所見 ( CTCAE v4.0 ): Grade1 以上の場合は、治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。
  - ・ 発熱、疲労、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、口腔粘膜炎、脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、班状丘疹状皮疹、脱水、咽頭炎、発熱性好中球減少、流涙、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、呼吸困難、低酸素症、肺臓炎、感染症および寄生虫症(胆道感染、膀胱感染、気管支感染、カテーテル関連感染、感染性心内膜炎、感染性小腸結腸炎、胆嚢感染、肺感染、髄膜炎、腹膜感染、敗血症、上気道感染、尿路感染)、その他の Grade3 以上の有害事象。

#### IV) 必要に応じて実施する安全性評価項目

##### 小脳性運動失調や頭痛がみられた場合

- ・ 頭部造影 CT または頭部造影 MRI

##### 呼吸困難がみられた場合

- ・ SpO2
- ・ 動脈血液ガス: PaO2
- ・ 胸部 X 線写真

##### 胸痛や労作時の胸部症状がみられた場合

- ・ 12 誘導心電図
- ・ 心臓超音波検査
- ・ 心筋シンチグラフィ

##### 不整脈がみられた場合

- ・ 安静時 12 誘導心電図

#### V) プロトコール治療開始 28 週目の検査・観察項目

プロトコール治療完了後 4 週目/プロトコール治療開始後 28 週目 ( 許容日数:  $\pm 7$  日 ) に行う。

- 1) 全身状態：PS ( ECOG )
- 2) 末梢血算：白血球数、好中球数、リンパ球、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- 4) 腫瘍マーカー：CEA、SCC
- 5) 頸胸部～腹部造影 CT 造影剤アレルギーがある場合には単純 CT も許容
- 6) 自他覚所見 ( CTCAE v4.0 ): Grade1 以上の場合は、治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。
  - ・ 発熱、疲労、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、口腔粘膜炎、脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、班状丘疹状皮疹、脱水、咽頭炎、発熱性好中球減少、流涙、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、呼吸困難、

低酸素症、肺臓炎、感染症および寄生虫症(胆道感染、膀胱感染、気管支感染、カテーテル関連感染、感染性心内膜炎、感染性小腸結腸炎、胆嚢感染、肺感染、髄膜炎、腹膜感染、敗血症、上気道感染、尿路感染)、その他の Grade3 以上の有害事象。

## VI) プロトコール治療完了または中止後・追跡期間に評価する検査・観察項目

プロトコール治療完了後 4 週目/プロトコール治療開始後 28 週目の検査・観察以降は、再発を認めるまで、下記の項目を 6 か月に 1 回(許容日数: ±14 日) 定期的に評価する。

- 1) 全身状態: PS ( ECOG )
- 2) 腫瘍マーカー: CEA、SCC
- 3) 頸胸部～腹部造影 CT 造影剤アレルギーがある場合には単純 CT も許容
- 4) 自他覚所見 ( CTCAE v4.0 ): Grade1 以上の場合は、治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。

・ 発熱、疲労、下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、口腔粘膜炎、脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹、脱水、咽頭炎、発熱性好中球減少、流涙、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー、呼吸困難、低酸素症、肺臓炎、感染症および寄生虫症(胆道感染、膀胱感染、気管支感染、カテーテル関連感染、感染性心内膜炎、感染性小腸結腸炎、胆嚢感染、肺感染、髄膜炎、腹膜感染、敗血症、上気道感染、尿路感染)、その他の Grade3 以上の有害事象。

## 5 研究対象者にもたらされる利益および不利益

この試験は、第 II 相試験と呼ばれる臨床試験に分類されます。これは「術前化学療法+外科切除に対して、術後に S-1 による化学療法を加えることで、術前化学療法+外科切除のみの場合と比較して再発率の低下と生存期間延長が得られること」を検証する第 III 相試験の前段階として行われる試験です。これは比較的少数例の患者さんを対象に、有効性・安全性・薬物動態などの検討を行う試験です。このため、現時点では食道癌手術後に S-1 を内服することが確実に再発率の低下と生存期間延長をもたらすかに関して確実に有効であるとは言い切れませんが、その効果を S-1 に期待してこの試験を行います。試験参加者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者様の保険により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上、経済上の利益はありません。リスクに関して、S-1 による化学療法の有害事象、通院負担、薬剤費などがあげられます。通院負担や費用に関しては、24 週間の通院と薬剤費として約 45 万円の負担となります。しかし、術後 S-1 療法で再発率の低下と生存期間の延長が示されれば、先に述べた有害事象に加え、通院負担や薬剤費などの負担を上回るベネフィットが得られると考えます。不利益の詳細に関しては以下にお示しする通りです。

### <予期される有害事象/有害反応>

#### I) 薬剤で予期される有害反応

薬剤で予期される薬物有害反応は、薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

#### II) 化学療法により予期される有害反応

以下に ACTS-GC 試験での S-1 の有害事象のデータを示す。

n=517	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 2 以上
白血球減少	30.4%	27.9%	1.2%	0%	29.1%
ヘモグロビン	56.7%	32.3%	1.2%	0%	33.5%

血小板減少	23.8%	1.9%	0.2%	0%	2.1%
AST	37.3%	5.8%	1.7%	0%	7.5%
ALT	37.1%	5.0%	1.2%	0%	6.2%
総ビリルビン	30.0%	14.5%	1.4%	0.2%	16.1%
クレアチニン	4.8%	0.4%	0%	0%	0.4%
口内炎	26.9%	5.0%	0.2%	0%	5.2%
食欲不振	41.2%	13.9%	5.8%	0.2%	19.9%
嘔気	28.2%	7.2%	3.7%	-	10.9%
嘔吐	17.0%	4.4%	1.2%	0%	5.6%
下痢	43.9%	12.8%	3.1%	0%	15.9%
皮膚炎	21.5%	10.1%	1.0%	0%	11.1%
疲労	46.8%	7.2%	0.6%	0%	7.8%

### III)退院後や術後晩期に予期される合併症

以下の項目はすべて予期される有害反応になりうる

#### 1) 退院後(術後早期)合併症

- ・全身状態：発熱、悪寒、低体温、疲労、発汗
- ・骨格筋系および結合組織障害：胸壁痛、側腹部痛、背部痛、筋肉痛、頸部痛
- ・胃腸障害：食道瘻、食道出血、食道狭窄、食道穿孔、食道壊死、食道閉塞症、胃出血、胃狭窄、胃穿孔、胃壊死、胃閉塞、小腸閉塞、十二指腸出血、十二指腸狭窄、十二指腸穿孔、十二指腸閉塞、空腸出血、空腸狭窄、空腸穿孔、空腸閉塞、回腸出血、回腸狭窄、回腸穿孔、結腸出血、結腸狭窄、結腸穿孔、結腸閉塞、上部消化管出血、下部消化管出血、膵臓出血、膵瘻、膵炎、膵壊死、腹膜壊死、便秘、下痢、イレウス、腹水、嚥下障害
- ・肝胆道系障害：肝出血、胆嚢炎
- ・感染症および寄生虫症：カテーテル関連感染、医療機器関連感染、創傷感染、感染性小腸結腸炎、胆嚢感染、腎感染、尿路感染、尿道感染、膀胱感染、肺感染、上気道感染、縦隔感染、膵感染、腹膜感染、胸膜感染、敗血症、小腸感染、皮膚感染
- ・傷害、中毒および処置合併症：創合併症、創し開、食道吻合部漏出、胃吻合部漏出、吻合部潰瘍、気管出血
- ・呼吸器、胸郭および縦隔障害：胸水、胸腔内出血、胸膜痛、気胸、成人呼吸窮迫症候群、誤嚥、無気肺、気管支肺出血、乳び胸、咳嗽、嘔声、低酸素症、縦隔出血、気管支瘻、肺瘻、気管瘻、しゃっくり
- ・心臓障害：急性冠動脈症候群、心筋梗塞、心房細動、心房粗動、心室性不整脈
- ・血管障害：血栓塞栓症、高血圧、低血圧、血腫
- ・腎および尿路障害：急性腎不全、血尿、腎出血、尿閉
- ・神経系障害：反回神経麻痺、迷走神経障害、脳血管虚血、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
- ・精神障害：錯乱、うつ病、不眠症
- ・臨床検査：体重減少、血中ビリルビン増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アルカリフォスファター

ゼ増加、クレアチニン増加

- ・代謝および栄養障害：食欲不振、脱水、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高血糖、低アルブミン血症
- ・血液およびリンパ系障害：播種性血管内凝固、貧血

## 2) 術後晩期合併症

- ・全身状態：顔面浮腫、四肢浮腫、体幹浮腫
- ・代謝および栄養障害：食欲不振、脱水
- ・胃腸障害：食道閉塞症、食道狭窄、胃閉塞、イレウス、便秘、下痢
- ・傷害、中毒および処置合併症：創合併症、創し開
- ・呼吸器、胸郭および縦隔障害：誤嚥、胸水
- ・神経系障害：迷走神経障害、反回神経麻痺
- ・心臓障害：心膜炎、心嚢液貯留
- ・臨床検査：体重減少

## 6 個人情報の保護

### 1) 試料およびデータの匿名化および連結可能性の有無、対応表の管理方法

登録時に発行される症例登録番号・患者イニシャルに関しては連結可能な匿名化を行います。連結のための対応表に関しては、研究事務局がこれを管理します。

### 2) 個人情報を含むデータの取扱者の範囲

研究実施者に限ります。

### 3) 同意撤回後のデータの取り扱いについて

同意撤回以前のデータの研究利用は可とし、全同意撤回の場合は参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可としています。

なお、研究対象者の秘密が保全されることを前提に、下記の者が必要な範囲内で研究対象者に関する試料・情報を閲覧する可能性があります。

- a) モニタリングに従事する者
- b) 監査に従事する者
- c) 倫理審査委員会等

## 7 研究計画書等の開示・研究に関する情報公開の方法

本臨床研究は、研究の実施に先立ち、事前に UMIN 臨床試験登録システムに臨床研究の登録を行います。計画書の変更・研究の進捗に応じて更新を行い、研究終了時には遅滞なく研究結果を UMIN 臨床試験登録システムへ登録します。また、研究計画書および研究の方法に関する資料を入手又は閲覧は、他の研究対象者等の個人情報等の保護および研究の独創性確保に支障がない範囲内で研究責任者に問い合わせさせていただくことで可能です。

## 8 協力者本人の結果の開示

本研究に関する患者様ご本人の結果の開示に関してはご本人様からの請求ないしはご本人様が委任した代諾者の方に限って開示いたします。



## 9 研究成果の公表

本臨床研究は、研究の実施に先立ち、事前に UMIN 臨床試験登録システムに臨床研究の登録を行います。計画書の変更・研究の進捗に応じて更新を行い、研究終了時には遅滞なく研究結果を UMIN 臨床試験登録システムへ登録します。また、研究成果を元に論文を作成し、学術雑誌へ投稿します。一連の過程で患者様ご本人が特定されることはございません。

### 10 研究から生じる知的財産権の帰属

本臨床試験により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表者、研究事務局に帰属します。具体的な取扱いは研究代表者、研究事務局で協議して決定するものとします。研究代表者、研究事務局に関する知的財産の帰属先を個人とするか、所属医療機関とするかは、所属医療機関の取り決めに従うこととします。

### 11 研究終了後の試料取扱の方針

#### 1) 試料およびデータの保管期間と廃棄

論文発表後 10 年まで京都大学大学院・医学研究科・腫瘍薬物治療学講座で研究事務局が保管し、その後速やかに廃棄することとします。

#### 2) 試料およびデータの保管方法

症例登録番号・患者イニシャルで管理された情報を研究事務局が管理するデータベースに記録します。データベースは、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン第 4.2 版(平成 25 年 10 月、厚生労働省)」に基づき、組織的安全対策(本研究に参加する個人情報管理者しか知りえない暗証番号でのみアクセス可能)、物理的安全対策(鍵がかかる保管庫での管理)、技術的安全対策(パスワード対応)、人的安全対策(研究代表者が許可した者のみがアクセス可能)を行い、その管理を徹底いたします。試験の結果を公表する際は、登録患者を特定できる情報は含まないように十分配慮します。

#### 3) 将来の別研究への利用または他機関への提供の可能性

研究代表者、研究事務局の全員が承認した場合に限り、匿名化した形でデータを二次利用する(統合解析・メタアナリシスなど)可能性があります。

### 12 費用負担および利益相反に関する事項

#### 1) 費用負担および謝礼

本試験は、通常健康保険の範囲内で行われ、臨床試験期間中の観察・検査、使用薬剤などは患者様ご本人の健康保険が適応される。研究参加への謝礼はございません。

#### 2) 健康被害に関する補償

本試験の実施に起因して有害事象が発生し、登録患者に健康被害が生じたときは、健康保険の範囲内で適切な治療、その他必要な措置を受けることが出来るように試験担当医師が対応させていただきます。その際、医療費の自己負担分については患者様ご本人の負担とさせていただきます。また、見舞金や各種手当などの経済的な保証は行いません。

#### 2) 研究の資金・利益相反

本試験は、京都大学がん薬物治療科と大鵬薬品工業株式会社におけるスポンサードリサーチプログラム(食道癌に対する新しい診断・治療法の開発)の共同研究費の一部を用いて実施されてい

ます。資金提供を受ける京都大学医学に所属する本試験に関係する研究者は、京都大学利益相反委員会に申告しており、本試験が企業の影響を受けたり、研究結果の信頼性を損ねることがないよう、研究の透明性・信頼性の確保を図ることを、京都大学利益相反委員会が確認しております。また、研究者個人の利益相反については、各施設の規定に従って管理されています。

### 3) 当院における利益相反に関して

慶應義塾大学病院において本研究に携わる研究者は大鵬薬品工業株式会社からの資金提供を受けておらず、当院においても本試験が企業の影響を受けたり、研究結果の信頼性を損ねることはありません。

## 1.3 問い合わせ先

住所：〒160 - 8582 東京都新宿区信濃町 35 番地

電話：03-3353-3802

担当者：慶應義塾大学医学部 外科学教室(一般・消化器) 川久保 博文

受付時間：平日午前9時から午後5時

