

研究課題：「食道癌患者への DCF 療法時における成分栄養剤の口腔粘膜炎抑制作用の検討  
- エレンタール®非投与群を対照群としたランダム化第 Ⅲ 相比較臨床試験 - 」  
JFMC49-1601-C5 (EPOC2 study)  
ご協力をお願い

研究責任者 北川雄光  
外科学教室（一般・消化器）

**【はじめに】**

この冊子は、食道癌の患者さんに対して行われる抗がん剤の治療中に発症することが知られている口腔粘膜炎（口の中の傷）に対して、エレンタール®（医薬品として認められている栄養剤のひとつ）の服用が抑制作用を発揮するかどうかを調べることを目的とした臨床試験を行うことについて述べたものです。

## 1. 臨床試験とは

それぞれの病気の診断や治療は、長い期間をかけて進歩・発展してきて現在の方法になっています。また、より効果的で安全な治療を患者さんにお届けするためには、これからも医療の進歩・発展は重要なことです。このような診断や治療の方法の進歩・発展のためには多くの研究が必要ですが、その中には健康な人や患者さんを対象に実施しなければならないものがあります。これを「臨床試験」と言います。

## 2. 患者さんの病気と治療法について

食道癌治療は、手術が最も有効な治療法ですが、それと併せて抗がん剤治療を受けて頂くことにより、がん治療の効果が高まるのがこれまで報告されています。また、手術適応のない場合は、抗がん剤や放射線での治療が主になります。

食道癌に抗がん剤治療としては、シスプラチンと5-FU（ファイブエフユー）ドセタキセルを加えた3剤（DCF療法といいます）による併用療法が現在期待されています。DCF療法は60～90%の率で縮小が期待できるのですが、副作用の出現も指摘されています。副作用の中でも口腔粘膜炎は、発症すると疼痛から経口摂取困難、摂取量の減少や感染症を起こし、患者さんには不利な状態になりがちです。これまでの臨床試験から抗がん剤治療中に、経口栄養剤を併用することで、腸を元気にし口腔粘膜炎を減少させる可能性が報告されていますが、証拠はありません。

## 3. この臨床試験の目的

医薬品として認められている栄養剤のエレンタール®は、からだにとって必要なたんぱく質を、消化の必要がなく、吸収されやすい「アミノ酸」の形で多く含んでいます。最近このエレンタール®が抗がん剤治療によって起こる副作用をおさえたり、栄養状態を改善したりすることが確認されています。

この臨床試験は、食道癌と診断されている患者さんを対象に、シスプラチン、5-FU（ファイブエフユー）、ドセタキセルの3剤による併用療法（DCF療法）の治療中に発症することが知られている口腔粘膜炎（口の中や、口唇が赤くなったり、ただれたりすることで痛み・出血を伴うことがあります）に対して、エレンタール®の服用が抑制作用を発揮するかどうかを調べることを目的としています。

## 4. この臨床試験の方法

### (1) 対象となる患者さん

選択基準：お薬によって治療している食道癌の患者さんで、かつ以下のような患者さんが対象となります。

- 1) 食道癌と診断される患者
- 2) 年齢20歳以上75歳以下（性別は問いません）
- 3) パフォーマンス・ステータス（日常の活動を測る指標）0または1
- 4) 十分な食事を口から取ることができる
- 5) この試験の参加について、試験開始前に医師より患者さん本人に十分な説明が行われ、本人による同意文書が得られた患者さん

また、この項目だけでなく担当の医師によりこの臨床試験に参加することが適切と判断された患者さんが対象となりますので、上の項目を満たしていても必ずしも臨床試験に参加できるとは限りません。

除外基準：以下のような患者さんは参加できません。

- 1) インスリンによる治療中の糖尿病患者
- 2) 食道癌以外の癌も有する患者
- 3) 妊娠中または授乳中の女性患者
- 4) 妊娠する可能性のある女性患者、生殖能力を有する男性患者
- 5) 評価項目が重複する他の臨床試験に参加している患者
- 6) シスプラチン、5-FU（ファイブエフユー）、ドセタキセルおよびポリソルベート80含有製剤に対して過敏症の既往を有する患者
- 7) エレンタール®の投与禁忌、過敏症の既往を有する患者
- 8) 感染症を発症している患者
- 9) ステロイド剤の継続的な全身投与（内服または静脈投与）をうけている患者
- 10) 運動麻痺、末梢神経障害を有する患者
- 11) 浮腫をみとめる患者
- 12) 明らかな間質性肺炎または肺線維症の患者
- 13) 精神病または精神症状を合併しこの試験への参加が難しいと思われる患者
- 14) 試験責任（分担）医師がこの試験の対象として不適当と判断した患者
- 15) 慢性肝炎・肝硬変の状態を有する患者
- 16) 登録時に症状のある骨転移・脳転移を有する患者
- 17) 登録時に大量胸水、または大量腹水を有する患者
- 18) 登録時に口腔粘膜炎をみとめる患者
- 19) ダンピング症状を連日にわたりみとめ、経口摂取が十分でない担当医が判断した患者

（2）投与する薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間

薬剤	投与量	投与方法	投与期間
ドセタキセル	35 mg/m <sup>2</sup>	点滴による 静脈内投与	1、15、29、43日目
シスプラチン	40 mg/m <sup>2</sup>	点滴による 静脈内投与	1、15、29、43日目
5-FU	400 mg/m <sup>2</sup>	点滴による 静脈内投与	1-5日、15-19日、29-33日、 43-47日
エレンタール®	2包	粉末を調整し 経口服用*	抗がん剤治療開始の7日前から終了日まで 毎日服用

\*：エレンタール®は1日2包をお好きなときにお飲みください。一例として岐阜大学での服用スケジュールを紹介します。また、作り方、飲み方については別途ご説明申し上げます。

## 食事と成分栄養剤服用のタイミング

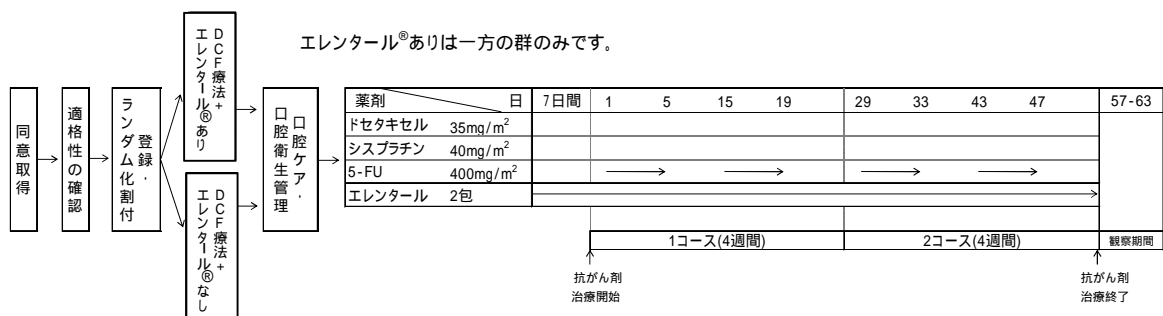
(岐阜大学 腫瘍外科での取り組み)



朝食開始、夕食開始とともに成分栄養剤の服用を開始してください。  
成分栄養剤は1本3時間かけてお飲みください。

田中吉田 臨床腫瘍プラクティス Vol.12 No.12016

### (3) 治療スケジュール



「エレンタールあり」群、「エレンタールなし」群にはランダム（誰にもわからない）ように割付けられます。割付方法の手順は、担当医師にもわかりませんし、選べません。この方法は二つの治療法のどちらかが有効であるかを明らかにする際によく使われます。

この治療は、原則入院して実施します。ただし、4 - (2)に記載されている薬剤の投与日以外は、担当医の指示で自由に外出・退院できます。

### (4) この臨床試験（参加）中に予想されている治療法による副作用

この治療法によって起きる可能性がある副作用は、これまでの報告などから以下の症状などがあります。（口腔粘膜炎、ショック、アナフィラキシー様症状、低血糖）

なお、これらの副作用がどの患者さんにも必ず現れるものではありませんが、もし、具合が悪くなるようなことやその他気になることがあればすぐに担当医師にお伝えください。適切な治療を行います。今回の臨床試験では、安全に参加していただくため、試験中にこのような症状が起きていないか確認します。もし試験中に副作用が見られた場合には検査などで確認します。また試験の中止も含めて適切な治療を実施します。

また、エレンタールの服用による嘔気・下痢・腹部膨満感等の消化器症状、稀では

ありますが、血糖値の変動によるダンピング症候群、アレルギー反応が生じる可能性があります。

(5) 検査・観察項目および検査・観察スケジュール

この臨床試験期間中に、以下の検査および観察を行います。これらの項目はすべて通常の診療で行うもので、この臨床試験に参加されることで増える項目はありません。

コース <sup>a</sup>	登録前 28日 以内	治療開始 2週間前か ら治療開始 1日前まで	治療開始 1週間前	1コース				2コース				治療中止・ 終了後 2週間以内
				1ターム		2ターム		1ターム		2ターム		
週 (visit)	注1	0		1	2	3	4	5	6	7	8	9
全身状態												
体重												
パフォーマンスステータス(PS)												
臨床検査												
血液学的検査 <sup>b</sup>												
血液生化学検査 <sup>c</sup>												
CRP												
尿検査(尿糖、尿蛋白)												
腫瘍マーカー(SCC,CEA) <sup>d</sup>												
安静時12誘導心電図												
SpO2(room air)												
クレアチニンクリアランス												
画像診断 <sup>d</sup>												
胸部X-P(1方向以上)												
CT(頸部～腹部)												(治療中止・ 終了後1週間 以内)
上部消化管内視鏡 注2												(治療中止・ 終了後1週間 以内)
毒性評価												
自覚症状チェック <sup>e</sup>												
その他非血液毒性チェック												
治療												
ドセタキセル												
シスプラチン												
5-FU												

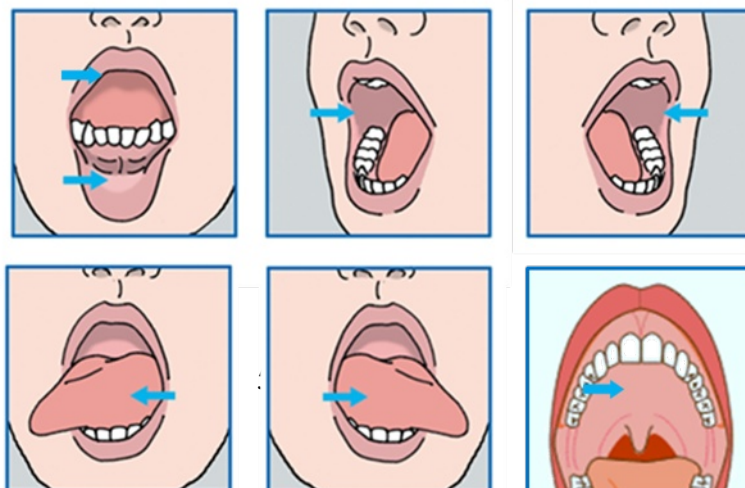
エレントール(あり群のみ)																				
口腔関連 <sup>1</sup>																				
口腔内画像撮影 (歯科口腔外科にて撮影)																				
口腔内 Grade 付け (担当医による診察所見・機能 /症状)																				
口腔ケア、口腔衛生管理指導 (歯科口腔外科にて実施)																				

は必須項目・ は推奨・ は必要に応じて

- a : 抗がん剤治療期間の呼び方です。今回の治療では1コース(1日目~28日目) 2コース(29日目~56日目)と呼びます。
  - b : 血液学的検査として、白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数、総リンパ球数を測定します。これらは臨床試験の安全性を確認するために行います。
  - c : 血液生化学検査として、アルブミン、プレアルブミン、総ビリルビン、GOT(AST)、GPT(ALT)、BUN、血清クレアチニン、LDH、ALP、カルシウム、ナトリウム、カリウム、Cl、CRPを測定します。これらは臨床試験の安全性を確認するために行います。
  - d : がんの診断に用います。
  - e : 治療中の自覚症状のチェックとして、聴覚器/耳、全身症状、皮膚/皮下組織、消化管、感染、リンパ管、神経障害、眼球/視覚の状態を聞き取ります。
  - f : 試験薬の有効性に関連する口腔内の情報を収集します。歯科医師、歯科衛生士による撮影や診察、口腔ケア、口腔衛生管理指導が行われます。
- 注1 : 血液学的検査、血液生化学検査、CRPは、登録日を day0 として、登録前14日以内に行います。
- 注2 : 原発巣を有する場合に行います。

#### 口腔内写真の撮影部位

歯科口腔外科にて撮影を実施します。口腔粘膜炎の撮影部位は、殺細胞性抗がん剤で好発部位とされる、口唇裏面(上下)、頬粘膜(左)(右)と舌側縁(左)(右)、軟口蓋の合計6箇所の写真を口腔内デジタルカメラで撮影します。



(6) 推奨される併用薬 (療法)

抗がん剤治療を行う際には、抗がん剤の影響による好中球の減少が認められ、また、併せて発熱を伴うこともあります。その際には、以下の併用薬の使用が推奨されています。

1) G - C S F 製剤

好中球の減少を抑える目的で使用されることがある。

2) 抗生剤

(ア)好中球の減少を認めた場合、細菌の感染を予防する目的で使用される。

(イ)好中球の減少を伴う発熱が認められた場合、細菌感染の検査を行うとともに、抗生剤の使用が開始される。

上記の他、必要に応じて下記薬剤が使用される場合があります。

- ・悪心・嘔吐：カイトリルおよびデカドロン、プリンペラン<sup>®</sup>、イメンド<sup>®</sup>
- ・浮腫・過敏症 (予防目的)：デカドロン
- ・下痢：ロペラミド
- ・その他：

高血圧などの基礎疾患などに対する治療薬、モルヒネなどの対症療法薬の併用は、用いている化学療法薬剤、エレンタール<sup>®</sup>との相互作用がない限り可能。

(7) 許容されない併用薬 (療法)

- 1) この試験で使用している以外の抗がん剤治療、放射線療法、免疫療法
- 2) 化学療法日の予防的 G - C S F 製剤の使用
- 3) エレンタール<sup>®</sup>以外の経腸栄養剤の使用
- 4) 口腔粘膜炎に有用とされている薬剤 (アズレンスルホン酸、アルギン酸ナトリウム) の予防的使用

\*ただし、症状のある口腔粘膜炎を発症した場合は、口腔粘膜炎治療薬剤や、疼痛緩和薬剤を併用いたします。

(8) この臨床試験の実施予定期間および臨床試験への予定参加期間

この臨床試験は、平成 29 年 1 月から平成 31 年 8 月 (2 年 8 か月) の間に、同意いただいた患者さんにご参加いただきます。治療、観察期間は 12 週間です。

(9) この臨床試験終了後の医療の提供について

この臨床試験が終了した後は、この臨床試験で得られた成果も含めて、担当医師は責任をもっとも適切と考える医療を提供いたします。

(10) この臨床試験への予定参加人数について

この臨床試験への予定参加人数は研究グループ全体で 160 名です。

## 5. この臨床試験への参加により予想される利益とおこるかもしれない不利益

### (1) 予想される利益

この臨床試験にご参加いただいても、患者さん自身へは直接の利益はありませんが、臨床試験の成果により、将来的に治療方法が改善し、利益を受ける可能性があります。また、同じ病気の患者さんに貢献できる可能性があります。

### (2) 予想される不利益

この臨床試験で実施する治療は、患者さんの病気にとって標準的な治療ですが、「4. この臨床試験の方法(4) この臨床試験(参加)中に予想されている治療法による副作用」に記載したような副作用が起きる可能性があります。発生した場合は、担当医師が適切な処置を行いますのでご安心ください。このほか実施する検査なども標準的な診療内容ですので、この臨床試験にご参加いただくことによる直接的な不利益はないと考えております。また、今回の臨床試験で使用するエレンタール®が患者さんのお口に合わない可能性があります。決められた用法用量がどうしても無理な場合は遠慮無く担当医に申し出て下さい。

## 6. この臨床試験中に、患者さんの健康に被害が生じた場合について

この臨床試験中に患者さんの健康に被害が生じた場合は、医師が適切な診察と治療を行います。この臨床試験は既に市販されているお薬をその適応内で使用しますので、そのお薬による健康被害の治療も通常の診療と同様に患者さんの健康保険を用いて行います。従いまして、この臨床試験への参加に起因して健康被害が生じた場合でも医療費やその他の補償はありません。(医療機関による重大な過失はこの限りではありません)

## 7. この臨床試験への参加は、患者さんの自由意思によるものです

(1) この臨床試験に参加するかどうかは患者さん本人の意思により決めて頂きます。

(2) いったん同意されてもいつでも同意を取り消すことができます。

(3) この臨床試験に参加されない場合でも、臨床試験の途中で同意を取り消された場合でも、我々は患者さんに対して現時点で考えられる最善の治療を行いますので、患者さんが不利益を受けることはありません。

これら3つのことをご理解の上、この臨床試験に参加するかどうかをご判断ください。

## 8. ご協力をお願いすること

この臨床試験への参加に同意いただけた場合にご協力をお願いすることは次の2点です。

(1) 同意文書に署名し提出していただくこと

(2) 患者さんのカルテの記録を臨床試験結果の分析に利用させていただくこと



## 9. お守り頂きたいこと

- (1) 臨床試験に参加されている間は、担当医師の指示にしたがってください。
- (2) 現在、患者さんが他の病院に通院されている場合は、その病院と病名、使用しているお薬をお知らせください。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせください。これらは、この臨床試験を安全に行うために大切なことです。また、患者さんが他の病院に通院されている場合は、この臨床試験に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解ください。
- (3) 他の病院を受診したい場合や、市販薬を服用したい場合は、必ず事前に担当医師に相談してください。その他、サプリメントやアミノ酸の入ったようなスポーツドリンクなどの飲料を飲まれるような際には事前に担当医師に相談してください。

## 10. この臨床試験に関する情報は、いつでもご提供いたします

この臨床試験は、標準的な治療を行いながらデータを利用させていただくものですが、患者さんへの安全性や臨床試験への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合にはすみやかにお伝えします。

患者さん個人の検査データについては、通常の診療と同様に、結果がわかり次第お知らせいたします。

また、この臨床試験に関して、研究計画や関係する資料をお知りになりたい場合は、他の患者さんの個人情報や臨床試験全体に支障となる事項以外はお知らせすることができます。臨床試験全体の成果につきましては、ご希望があればお知らせいたします。いずれの場合も担当医師にお申し出ください。

## 11. 臨床試験への参加を中止する場合について

患者さんがこの臨床試験へ参加されても、次の場合は参加を中止していただくこととなります。患者さんの意思に反して中止せざるをえない場合もありますが、あらかじめご了承ください。中止する場合は、その理由およびそれまでのデータの活用方法などを担当医師からご説明いたします。また、中止後も担当医師が誠意をもって患者さんの治療にあたりますので、ご安心ください。

- (1) 患者さんが臨床試験への参加の中止を希望された場合  
ただし研究成果公表後に中止を希望された場合、その拒否は実質的ではありません。
- (2) この臨床試験全体が中止となった場合
- (3) その他、担当医師が中止したほうがよいと判断した場合

## 12. この臨床試験に参加された場合、患者さんのカルテなどが臨床試験中あるいは臨床試験終了後に調査されることがあります

患者さんの人権が守られながら、きちんこの臨床試験が行われているかを確認するために、臨床試験の関係者が患者さんのカルテなどの医療記録を見ることがあります。しかし、それらのものには守秘義務が課せられており、報告書などで、患者さんの個人情報は公表されません。

なお、患者さんが他院を受診された場合、当施設より臨床試験に参加していることを他院の主治医にお知らせすることがあります。また、他院における患者さんの診療情報をご提供頂くことがありますので、ご了承ください。その際は、改めてご連絡いたします。

### 1 3 . 個人情報の取扱いについて

この臨床試験にご参加いただいた場合、患者さんから提供された検体や診療情報などのこの臨床試験に関するデータは、個人を特定できない形式に記号化した番号により管理され、研究事務局（公益財団法人がん集学的治療研究財団）に提出されますので、患者さんの個人情報外部に漏れることは一切ありません。業務の一部を外部に委託することがあった場合も、これらの関係者には、記録内容を外部に漏らさないことが契約などで義務付けられているため、患者さんの個人情報は守られます。

### 1 4 . この臨床試験に関する情報公開の方法

- (1) この臨床試験から得られた結果が、学会や医学雑誌などで公表されることがあります。このような場合にも、患者さんのお名前など個人情報に関することが外部に漏れることは一切ありません。
- (2) この臨床試験で得られたデータは、他の目的で使用することはありません。
- (3) この臨床試験で得られたデータや検体は、臨床試験終了について報告された日から 5 年を経過した日またはこの臨床試験の結果の最終公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、各機関の規定に則り保管します。またその期間を超えての保管については、各機関の規則に従います。

### 1 5 . 患者さんの費用負担について

この臨床試験は通常の保険診療内で行われます。したがって、ご参加いただくにあたって、患者さんの費用負担が通常の診療より増えることはありません。なお、ご参加いただくにあたっての謝金などのお支払いもありません。

### 1 6 . 知的財産権について

この臨床試験から新たな知的財産権などが生じる可能性があります。その権利は公益財団法人がん集学的治療研究財団と E A ファーマ(株)が話し合いをもって決定します。

### 1 7 . 利益相反について

- (1) 臨床試験グループが公的資金以外に製薬企業などからの資金提供を受けている場合には、臨床試験が当該企業の利益のために不公正に行われてしまうのではないかと（企業に有利な結果しか公表されないのではないかと）といった疑問が生じます。これを研究における利益相反（研究者・研究機関が研究自体に対する利益以外の利益と関係している状態）と呼びます。利益相反が存在すること自体は不当ではありませんが、それが隠されたまま研究が行われますと研究不正が惹起され、場合によっては被験者の

方々にも不利益が生じることも起こりえます。そのようなことから、研究者等は利益相反の存否、その内容に関して、当施設の利益相反審査委員会に申告・開示して、その管理（利益相反マネジメント）のもとに研究を行わなければなりません。

- (2) この臨床試験は、EA ファーマ(株)からの研究資金提供を受けて実施します。ただし、EA ファーマ(株)は試験薬に関する情報は提供しますが、試験の実施・解析・報告に関わることはありません。「20.研究組織」に記載いたしました、本臨床研究の研究代表者である北川雄光（慶應義塾大学医学部 一般・消化器外科）吉田和弘（岐阜大学大学院 腫瘍制御学講座腫瘍外科学）も、がん集学財団の倫理委員会に製薬会社や委託先の利益相反状態について申告し、その利益の提供は本研究の実施と直接の関係がなく、広く一般的な学術研究の振興のためのものであると認められています。

#### 18. いつでも相談窓口にご相談ください（問い合わせ先）

この臨床試験について、何か聞きたいことやわからないこと、心配なことがありましたら、以下の臨床試験担当者におたずねください。

##### 連絡先の窓口

慶應義塾大学病院 一般・消化器外科 川久保博文 / 平田雄紀  
連絡先： 〒160-8582  
TEL： 03-5363-3802（直通）

#### 19. 研究組織

この臨床試験は以下の組織で行います。

##### 【研究代表者】

北川 雄光 慶應義塾大学医学部 一般・消化器外科  
吉田 和弘 岐阜大学大学院 腫瘍制御学講座腫瘍外科学

##### 【顧問】

前原 喜彦 九州大学大学院 消化器・総合外科（第二外科）

##### 【監査責任者】

江見 泰徳 済生会福岡総合病院 外科

##### 【プロトコール委員】

松原 久裕 千葉大学大学院 医学研究院先端応用外科学  
馬場 秀夫 熊本大学大学院 生命科学研究部 消化器外科学  
江見 泰徳 済生会福岡総合病院 外科  
沖 英次 九州大学大学院 消化器・総合外科（第二外科）

**【プロトコール担当者】**

田中 善宏 岐阜大学大学院 腫瘍制御学講座腫瘍外科学

**【研究推進委員】**

大辻 英吾 京都府立医科大学 外科学教室消化器外科学  
國崎 主税 横浜市立大学附属市民総合医療センター 消化器外科  
藤原 俊義 岡山大学医歯薬学総合研究科 消化器外科学分  
檜原 淳 広島市立安佐市民病院 外科  
佐伯 浩司 九州大学大学院 消化器・総合外科（第二外科）  
浜井 洋一 広島大学病院 消化器外科

**【口腔粘膜炎判定委員】**

上野 尚雄 国立がん研究センター中央病院 総合内科・歯科・がん救急科  
富塚 健 がん研究会有明病院 歯科

**【効果・安全性評価専門委員会】**

坂本 純一 公立学校共済組合 東海中央病院  
辻 晃仁 香川大学医学部 臨床腫瘍学講座

**【統計解析責任者】**

森田 智視 京都大学大学院 医学研究科医学統計生物情報学