

## 6.2. プロトコール治療中止・完了規準

### 6.2.1. プロトコール治療完了の定義

以下の 2)、3)のいずれも満たす場合をプロトコール治療完了とする。

術前化学療法を中止した場合にも、手術適応規準(6.3.4.参照)を満たす場合には手術に移行し、プロトコール治療中止とはしない。

#### 1) 術前化学療法完了の定義

2 コース目の CDDP と DOC の両方の投与完了をもって術前化学療法完了とする。2 コース目の CDDP と DOC の投与後に有害事象などで day2 以降の S-1 投与が中止となっても術前化学療法は完了とみなす。

#### 2) 手術完了の定義

手術で R0 切除が行われたものを手術完了とする。手術完了日は手術日とする。

#### 3) 術後補助化学療法完了の定義

手術日から起算して 1 年間 S-1 が投与された場合を完了とする。実際の「術後補助化学療法までの治療完遂割合」の算出に際しては、手術日から S-1 最終投与日までが 340 日以上であれば術後補助化学療法完了とみなす(「11.3.5.術後補助化学療法までの治療完遂割合」)。

### 6.2.2. 術前化学療法中止規準

以下のいずれかの場合、術前化学療法を中止する。

術前化学療法を中止した場合にも、手術適応規準(6.3.4.参照)を満たす場合には手術に移行し、プロトコール治療中止とはしない。

#### 1) 術前化学療法中の明らかな原病の増悪により術前化学療法無効\*と判断した場合

※ 術前化学療法無効と判断した場合に、術前化学療法を継続するか手術に移行するかの判断は、コース毎の画像評価だけではなく臨床所見を含め総合的に行う。

#### 2) 有害事象により術前化学療法が継続できない場合

##### ① Grade 4 の非血液毒性\*が認められた場合(ただし、以下の有害事象を除く)

・ALP、 $\gamma$ -GTP、高血糖、高カルシウム血症、低カルシウム血症、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

\*非血液毒性: CTCAE v4.0 における「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「骨髓機能不全」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象

##### ② Grade 3 の肺臓炎が認められた場合

##### ③ 治療変更規準(6.3.)での術前化学療法中止の規定に該当した場合

##### ④ 治療変更規準以外で、有害事象により、担当医が術前化学療法中止を要すると判断した場合

#### 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者が術前化学療法中止を申し出た場合

・有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。

#### 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者が術前化学療法中止を申し出た場合

・本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。

#### 5) 術前化学療法中の死亡(6.2.3.プロトコール治療中止にも該当)

・他の理由により術前化学療法中止と判断する以前の死亡

#### 6) その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪により術前化学療法が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など(理由によっては 6.2.3.プロトコール治療中止に該当)

### 6.2.3. プロトコール治療(全治療)中止規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療(全治療)を中止する。

#### 1) 以下のいずれかによりプロトコール治療無効と判断した場合

##### ① 「6.3.4.手術適応規準 ①」を満たさず、手術が行えなかった場合

##### ② 以下のいずれかの理由によって、手術中に、R0 切除の手術が不可能と判断された場合。ただし、無理のない追加切除(6.1.2.<追加切除判定>)にて R0 切除が可能と判断される場合にはプロトコール治療中止とはしない。

i) P1、H1、CY1 を含む M1 (No.16a2/b1 は除く)(胃癌取扱い規約第 14 版)の因子が判明した場合

- ii) 何らかの理由で手術が継続できないと判断される
- iii) 術中所見で肉眼的な完全切除が達成できないと判断された場合(上記以外の理由で明らかな癌遺残が認められた場合)
- ③ 切除標本の病理組織診で組織学的な腫瘍遺残度が R1 または R2 と診断された場合
- ④ 術前化学療法各コース後の画像検査で明らかな増悪と判定され、かつ組織学的治療効果 Grade 0 と判定された場合
- ⑤ 術後補助化学療法中に再発が認められた場合
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
  - ① 「6.3.4.手術適応規準 ②」を満たさず、手術が行えなかった場合
  - ② 術中合併症にてプロトコールに沿った手術の継続が困難となった場合
  - ③ 術後 12 週以内に術後補助化学療法が開始できなかった場合
  - ④ 術後補助化学療法中に、治療変更規準にてプロトコール治療中止の規定に該当した場合
  - ⑤ 術後補助化学療法中に、治療変更規準以外の有害事象により、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合  
(S-1 投与量の減量や投与スケジュールの変更を行っても有害事象が発生するため、S-1 の再投与が困難と担当医が判断した場合など)
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
  - ・有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる。
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
  - ・本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合のみこの分類を用いる。
- 5) プロトコール治療中の死亡(術前化学療法中の死亡、周術期死亡、術後補助化学療法中の死亡)
  - ・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 6) その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など

プロトコール治療中止日は、1)②③④の場合手術日、5)の場合死亡日、それ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

### 6.3. 治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

- ・延期 delay : 投与間隔の延長。投与を規定より遅らせること。
- ・中止 terminate : 治療全体または特定の薬剤やモダリティの永久的・継続的取りやめ。再開しない。
- ・休止 hold/suspend : 条件を満たせば再開する可能性のある一時的中断や休業。
- ・スキップ skip : 治療薬の1剤以上を投与せずに次の投与スケジュールに進むこと。

#### 6.3.1. 術前化学療法の用量レベル

薬剤	用量レベル	用量・用法					
DOC	レベル 0	40 mg/m <sup>2</sup> div					day 1
	↓						
	レベル -1	35 mg/m <sup>2</sup> div					day 1
CDDP	レベル 0	60 mg/m <sup>2</sup> div					day 1
	↓						
	レベル -1	50 mg/m <sup>2</sup> div					day 1
S-1	レベル 0	120	100	80	mg/body/day p.o.		day 1-14
	↓	↓	↓	↓			
	レベル -1	100	80	50	mg/body/day p.o.		day 1-14

#### 6.3.2. 術前化学療法のコース開始規準

第2、第3コース開始当日またはその前日に以下の条件をすべて満たすことを確認の上、第2、第3コースを開始する。①～⑩のいずれか一つでも満たさない場合、7日以上の間隔を開けて、コース開始規準をすべて満たすことを確認するまで、コース開始を延期する。

第1、第2コースのS-1最終投与日から数えて35日を越えても投与が開始できなかった場合、術前化学療法中止とする。

術前化学療法中止となった場合でも、その時点でR0切除が可能と判断される場合は、「6.3.4.手術適応規準」を満たすことを確認し、「6.1.2.手術」に従いプロトコル治療として手術を施行する。

① 経静脈的な水分・栄養補給が不必要な程度に、十分な経口摂取が可能

② 38℃以上の発熱がない。(腋窩温を使用)

③ 好中球数  $\geq 1,500/\text{mm}^3$

④ ヘモグロビン  $\geq 8.0 \text{ g/dL}$

⑤ 血小板数  $\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$

⑥ AST  $\leq 100 \text{ IU/L}$

⑦ ALT  $\leq 100 \text{ IU/L}$

⑧ 総ビリルビン  $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$

⑨ クレアチニン  $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$

⑩ 疲労、下痢、アレルギー反応、肺臓炎、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、聴覚障害の有害事象が Grade1 以下

#### 6.3.3. 術前化学療法の休止・再開・スキップ・減量規準(S-1のコース内再開を行う)

- ・ 各コース中に下記の「休止規準」のいずれかに該当する有害事象が認められた場合は、S-1を休止する。
- ・ 休止後に再開規準をすべて満たした場合、用量レベルを1段階下げてS-1内服を再開する。
- ・ 休止後再開した場合でも、S-1は各コース中合計14日間(朝のみ内服の場合も1投与日とカウントする)のみ服薬することとし、かつ、途中の休止分をday 22以降に服薬しない(休止後S-1を再開した場合、day 21まではS-1を内服する)。
- ・ 休止期間が連続して7日間になった場合は、S-1投与をスキップし、そのコース内でのS-1の投与を行わない。
- ・ 休止・スキップした場合も次コース開始予定日は前コースのday 29であるが、S-1最終投与日より(最終投与日の次の日を1日目として)14日目以降に「6.3.2.コース開始規準」を満たす場合、前コースのday 22からday 29に次コースを開始する。
- ・ S-1を休止・スキップした場合、次コース以降はS-1、CDDP、DOCともに用量レベルを1段階下げて投与し、

以降の再増量は行わない。ただし、S-1 に関しては、休止・再開ですでに用量レベルを 1 段階下げている場合には、次コースの用量レベルの変更は CDDP、DOC のみとする。

- レベル1 までの減量にても、再び「休止・スキップ規準」に該当する有害事象が認められた場合は、そのコースでの S-1 休薬をもってプロトコル治療中止とする。

表 6.3.3. 術前化学療法の休止・再開・スキップ・減量規準

	S-1 休止	S-1 再開*1	S-1 スキップ*1,3,4,5	次コースより 6.3.1 の表に従い 1 レベル減量*1,2,3,4
好中球数	<500 /mm <sup>3</sup>	≥1,000 /mm <sup>3</sup>	-	<500/mm <sup>3</sup>
血小板数	<5.0 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	≥7.5 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	-	<5.0 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>
総ビリルビン	>3.0 mg/dL	≤2.0 mg/dL	-	>3.0mg/dL
クレアチニン	>1.5 mg/dL	≤1.5 mg/dL	>2.0 mg/dL	>1.5 mg/dL
発熱性好中球減少	-	-	Grade 3	Grade 3
下痢・口内炎・手足症候群	Grade 2	Grade 1 以下	Grade 3	Grade 2 以上
悪心・嘔吐・食欲不振・疲労	Grade 3	Grade 1 以下	-	Grade 3
皮疹*1、アレルギー反応	Grade 2	Grade 1 以下	Grade 3	Grade 2 以上
末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー、聴覚障害	Grade 2	Grade 1 以下	Grade 3	Grade 2 以上
Grade 3 肺臓炎	-	-	術前化学療法中止	術前化学療法中止
ALP, γ GTP, 高血糖、高カルシウム血症、低カルシウム血症、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	Grade 3	Grade 1 以下	Grade 4	Grade 3

皮疹\*1: 斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、蕁麻疹

**\*1: 投与スキップ後の S-1・CDDP・DOC の投与**

S-1 : S-1 を 1 回でも内服した場合(例: 午前中の分のみ内服)は 1 投与日としてカウントする。

また、休止規準によらない、内服忘れや自己判断による休止は投与日としてカウントする。

CDDP : 再開後の CDDP 投与は次コースの S-1 投与開始日(day 1)に行う。

DOC : 再開後の DOC 投与は次コースの S-1 投与開始日(day 1)に行う。

**\*2: 薬剤の再増量**

レベル1 で、「スキップ・減量規準」に該当する毒性がみられない場合でも、再増量は行わない。

レベル1 で、再び「スキップ・減量規準」に該当する毒性が現れた場合は、術前化学療法中止\*3とする。

**\*3: 術前化学療法中止後の手術**

術前化学療法中止となった場合でも、その時点で R0 切除が可能と判断される場合は、「6.3.4.手術適応規準」を満たすことを確認し、「6.1.2.手術」に従いプロトコル治療として手術を施行する。

**\*4: スキップ時の次コース開始日**

前コースで S-1 をスキップした場合には、次コース開始日は S-1 最終投与日より(最終投与日の次の日を 1 日目として)14 日目以降に「6.3.2.コース開始規準」を満たす場合、前コースの day 22 から day 29 までの間に次コースを開始する。

**\*5: S-1 の休止が連続して 7 日以上の場合**

**6.3.4. 手術適応規準**

以下の①～②をすべて満たす事を確認し、手術を行う。ただし、①の検査は S-1 最終投与日から 7～14 日に行い、②は術前 14 日以内に行った最新の検査値を用いる。手術に先立ち腹腔鏡検査を行う場合は、最終 S-1 投与日より 14～27 日、もしくは手術の当日に開腹に先立って行う。

下記の①を満たさない場合、最終コースの S-1 最終投与日より 56 日以内に②を満たさない場合はプロトコル治療を中止する。

- ① 最終コースの有効性評価(8.2.2.参照)の画像診断にて、R0 切除が可能であると判断される(腫瘍の増悪、縮小は問わない)。腹腔鏡検査による確認は必須ではない。
- ② 最新の値にて以下のすべてを満たす。
  - i) 白血球数  $\geq 3,000 \text{ mm}^3$
  - ii) 血小板数  $\geq 10.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$
  - iii) AST  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - iv) ALT  $\leq 100 \text{ IU/L}$
  - v) 総ビリルビン  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - vi) クレアチニン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
  - vii) 疲労、下痢、肺臓炎が Grade1 以下

#### 6.3.5. 術後補助化学療法のコース開始規準(第1コース開始規準については、6.1.3.の4)を参照)

第2コース以降、コース開始当日または開始当日前7日以内に、以下の条件をすべて満たすことを確認の上、次コースを開始する。①~⑨のいずれか1つでも満たさない場合は、コース開始を延期する。次コース開始予定日(開始予定日をday 1として)から数えて28日以内に(day 29を超えて)投与が開始できなかった場合、プロトコール治療中止とする。

<コース開始規準: 以下のすべてを満たす>

- ① 38°C以上の発熱がない(腋窩温を使用)
- ② 好中球  $\geq 1,200 / \text{mm}^3$  (好中球未測定の場合は、白血球  $\geq 2,500 / \text{mm}^3$ )
- ③ ヘモグロビン  $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
- ④ 血小板数  $\geq 7.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$
- ⑤ AST  $\leq 100 \text{ IU/L}$
- ⑥ ALT  $\leq 100 \text{ IU/L}$
- ⑦ 総ビリルビン  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ⑧ クレアチニン  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
- ⑨ 前コースで観察された Grade 2 の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、口腔粘膜炎、または Grade3 以上の非血液毒性(S-1 との因果関係が possible 以上)が、すべて Grade 1 以下である。

#### 6.3.6. 術後補助化学療法のスキップ・減量規準

術後補助化学療法のコース中に下記のスキップ・減量規準に該当した場合は、そのコース中の以降のS-1投与をスキップする。次コースは、前コースでの休薬期間が14日以上あれば、コース開始予定日(前コースのday 43)よりも早めて開始しても構わない。

次コース以降では、S-1投与量の1段階減量(表6.3.6を参照)もしくは投与スケジュールの変更(4週投与2週休薬 → 2週投与1週休薬)を行う。次コース以降の減量と投与スケジュール変更のどちらを優先すべきかについては規定しないが、休止すべき有害反応の最悪Gradeが発生した時のS-1コース内内服期間が14日以内であった場合は減量を優先し、コース内内服期間が15日以降であった場合は投与スケジュール変更を優先する。ただし、減量あるいは投与スケジュールの優先順位が異なってもプロトコール逸脱とはしない。

S-1の投与量が80 mg/dayであった場合(または、レベル1で50 mg/day)は、これ以上の減量を行わず、投与スケジュールの変更を行う。投与スケジュールの変更後もスキップ・減量規準に該当した場合はプロトコール治療中止とする。

なお、S-1を1回でも内服した場合(例:午前中の分のみ内服)は1投与日としてカウントし、内服忘れや患者の自己判断による休薬は投与日としてカウントする。また、2週投与1週休薬の投与スケジュールの場合は、2週投与1週休薬×2回(計42日間)で1コースとみなす。

<スキップ・減量規準: 以下のいずれか一つでも満たす>

- ① 好中球  $< 1,000 / \text{mm}^3$  (好中球未測定の場合は、白血球  $< 2,000 / \text{mm}^3$ )
- ② 血小板  $< 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$
- ③ AST  $> 100 \text{ IU/L}$
- ④ ALT  $> 100 \text{ IU/L}$
- ⑤ 総ビリルビン  $> 2.0 \text{ mg/dL}$
- ⑥ クレアチニン  $> 1.5 \text{ mg/dL}$

- ⑦ Grade 2 以上の下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、口腔粘膜炎、発熱  
 ⑧ 上記以外の Grade3 以上の非血液毒性

表 6.3.6. S-1 の用量レベル

薬剤	用量レベル	用量 (mg/body/day)		
S-1	レベル 0	120	100	80
		↓	↓	↓
	レベル -1	100	80	50
		↓	↓	↓
	レベル -2	80	—	—

### 6.3.7. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」あるいは「16.7.薬物療法研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先:伊藤 誠二

愛知県がんセンター中央病院 消化器外科部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号

TEL:052-762-6111

FAX:052-764-2963

E-mail: seito@aichi-cc.jp

薬物療法研究事務局連絡先:高張 大亮

愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号

TEL:052-762-6111

FAX:052-764-2963

E-mail: dtakahari@aichi-cc.jp

### 6.4. 併用療法・支持療法

#### 6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。これらの療法を行わなかった場合、あるいはガイドラインの改訂や主治医の判断などにより、以下と異なる薬剤や用法、用量の併用・支持療法を行った場合もプロトコル逸脱とはしない。

##### 1) G-CSF

G-CSF は下表に示す承認用法・用量に従って投与する。予防的投与は行わない。

開始時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>好中球 1,000 /mm<sup>3</sup> 未満で発熱(原則として 38°C 以上)が見られた時点</li> <li>好中球 500 /mm<sup>3</sup> 未満が観察された時点</li> <li>前コースで好中球 1,000 /mm<sup>3</sup> 未満で発熱(原則として 38°C 以上)が見られた場合や、好中球 500 /mm<sup>3</sup> 未満が観察された場合、同一の化学療法施行後に好中球 1,000 /mm<sup>3</sup> 未満が観察された時点</li> </ul>
使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> <li>フィルグラスチム: 50 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m<sup>2</sup> を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>ナルトグラスチム: 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> <li>レノグラスチム: 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与</li> </ul>
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> <li>好中球が最低値を示す時期を経過後 5,000 /mm<sup>3</sup> 以上に達した場合は投与を中止する。</li> <li>好中球が 2,000 /mm<sup>3</sup> 以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤の中止、減量を検討する。</li> </ul>

##### 2) 好中球減少時の発熱に対する対処

- 好中球減少時(好中球数 ≤ 1,000/mm<sup>3</sup>)に 38°C 以上の発熱がある場合(発熱性好中球減少)には、明らかに感染以外の発熱であると臨床的に判断される場合を除き、感染症を合併したものとみなし、速やかに血液培養など細菌学的検索を行うとともに、抗生剤治療を開始する。
- 比較的高度の好中球減少時(好中球数 ≤ 500/mm<sup>3</sup>、もしくは好中球数 ≤ 1,000/mm<sup>3</sup> で更に好中球数 ≤ 500/mm<sup>3</sup> になると予想される場合)に伴う発熱性好中球減少の場合には、広域スペクトラムの抗生物質(第 3 世代以上のセフェム、カルバペネムなど)の静脈内投与を原則とする。

- ③ 好中球数(特に好中球数 $\leq 100/\text{mm}^3$ かどうか)・単核球数、好中球減少の持続期間、好中球の上昇が期待できるかどうか、粘膜障害の有無、施設内での耐性菌の発生状況、それまでの感染の既往などからリスクを判断し、抗生剤の選択(薬剤、多剤併用か単剤か)を行う。多剤併用は原則としてβラクタム系とアミノグリコシド系の併用とする。
- ④ バンコマイシンの使用に関しては、患者の全身状態、その患者に以前より常在菌として存在していたか、施設内での MRSA の発生状況などより、初めから使用するかどうかを決定する。
- ⑤ 抗生剤投与開始後も、血液培養などの結果・症状の推移・感染巣の検索などの結果より 3~5 日以内に再評価を行う。抗生剤投与開始後 3 日以上経過しても解熱しない場合や原因菌が同定出来た場合などは抗生剤の変更を行い、漫然と同じ抗生剤の投与を続けることは避ける。
- ⑥ G-CSF などのサイトカイン製剤は保険適応内で使用可能であるが、感染症の治療にあたってその有効性を過信すべきではない。とくに G-CSF は、早期・高度の好中球減少では効果の発現が遅いことに留意する。

注) 抗生剤の選択・リスクの評価方法・抗生剤投与期間などの詳細については「IDSA ガイドライン」(IDSA guidelines : Clinical Infectious Disease 34: 730-751, 2002)などを参考とする。

### 3) Grade 4 の好中球減少時の対処

Grade 4 の好中球減少時(好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ )には、抗生剤の予防投与(シプロキサン、クラビットなど)を推奨する。

### 4) CDDP 投与当日の注意

CDDP 投与当日は、原則としてアミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン、非ステロイド系抗炎症薬を投与しない。併用する際は慎重に投与を行う。

CDDP 投与前の十分な輸液、利尿剤の併用などにより、十分な 1 日尿量(2L~3L 以上)を最低 24 時間以上確保し、腎障害の予防に努める。

### 5) 悪心・嘔吐

悪心・嘔吐に関しては、制吐剤適正使用ガイドライン<sup>46)</sup>に従い積極的に制吐剤を投与する。

### 6) 過敏症

#### ① DOC 投与中に発現した過敏症による処置方法

DOC 投与中に過敏症が発現した場合は、下記を参考に対症療法または予防投与を実施する。

#### ② DOC 投与後に発現した過敏症に対する処置方法

DOC 投与後に過敏症が発現した場合は、必要に応じ対症療法を実施する。また、過敏症が発現した場合、必要に応じ次コース投与以降にステロイド剤および抗ヒスタミン剤の予防投与を実施する。

重症度別の過敏症処置方法

重症度	症状	処置方法
軽度	限局性の皮膚症状 そう痒感、潮紅、発疹 など	症状の回復まで点滴速度を落とし、ベットサイドで観察する。その後、問題がなければ試験実施計画書どおりの速度で点滴を完了する。
中等度	全身的なそう痒感、潮紅、発疹、低血圧(収縮期血圧>80 mm Hg)	①点滴中止 ②抗ヒスタミン剤、ステロイド剤の静脈内投与。 ③症状回復後、点滴を再開する。必要に応じ、次回投与より予防投与を行う。 ④同一被験者に次回投与を実施する場合、投与開始前1時間以内に静脈内投与での予防投与を行い、さらに投与開始前12時間以内に経口投与を追加して実施してもよい。 ⑤予防投与を行ったにもかかわらず、高度の症状が発現した場合は点滴を中止する。
高度	気管支痙攣、全身的な蕁麻疹、低血圧(収縮期血圧≤80 mm Hg)血管性浮腫	①点滴中止 ②抗ヒスタミン剤、ステロイド剤の静脈内投与。 注意)アナフィラキシーショック、気管支痙攣が発現したら、それぞれの症状に対して以下に示すような薬剤の投与を行う。 アナフィラキシーショック:エピネフリン 気管支痙攣:アミノフィリン

	一般名	静脈内投与	経口投与
抗ヒスタミン剤	マレイン酸クロルフェニラミン	a) 5-10 mg	b) 2-6mg
	ジフェンヒドラミン	a) 25-50 mg	b) 25 mg
ステロイド剤	デキサメタゾン	a) 5-10 mg	b) 5 mg

なお、上記以外の適切と思われる薬剤の処置をしても差し支えない。

7) 浮腫

ステロイド剤の予防投与例

処方1	デキサメタゾン 8 mg/body 静脈内投与:DOC 投与開始1時間前 4 mg/body 経口投与:DOC 投与後12、24、36、48時間後
処方2	デキサメタゾン 4 mg/body 静脈内投与:DOC 投与開始12、3時間前 4 mg/body 経口投与:DOC 投与後12、24、36、48時間後

8) 口内炎、咽頭炎、嚥下困難・食道炎に伴う自発痛・嚥下時痛

鎮痛剤や表面麻酔剤、ハチアズレ等の含嗽剤、アルロイド G 等の粘膜保護剤を症状に応じて適宜使用する。痛みが強いときには麻薬の使用も可とする。

9) 下痢

Grade 2 以上の下痢が発現した場合は、止痢剤ロペラミド 4 mg の服用を開始し、下痢が止まるまで2時間毎に服用することを推奨する。

HBs 抗原陰性で HBc 抗体陽性 and/or HBs 抗体陽性例に対する検査と支持療法

HBs 抗原陰性であっても、HBc 抗体または HBs 抗体が陽性的の場合、肝臓や末梢血単核球中では低レベルながら HBV-DNA の複製が持続することが明らかになっている。このような既往感染例においても、強力な免疫抑制剤の使用により HBV の再活性化が起こり、重症肝炎が発症することが報告されている。

このため、厚生労働省研究班「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究(主任研究者:坪内 博仁)」および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究(主任研究:熊田 博光)」による「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」に基づき、化学療法開始前に以下の検査を行い、検査結果に従って以下の支持療法を行うことを推奨する。エンテカビル投与に際しては、肝臓専門医にコンサルトする



ことを強く推奨する。ただし、HBs抗体単独陽性の場合で、HBVワクチン接種歴が明らかな場合は対象外とする。

1) 化学療法開始前に行う検査:HBV-DNA 定量

HBV-DNA 定量は、PCR 法またはリアルタイム PCR 法により実施する。より検出感度の高いリアルタイム PCR 法が望ましい。

2) 化学療法開始前の時点で、HBV-DNA 定量が検出感度以上の場合

HBs 抗原陽性例と同様にエンテカビルを投与する。

① 検査:HBV-DNA 定量

化学療法開始から化学療法終了後のエンテカビル投与終了後 12 か月までは、4 週毎に HBV-DNA 定量を行う。ただし、エンテカビル投与中で、かつ HBV-DNA 定量で検出感度未満の場合は、外来通院の間隔を考慮し、検査間隔を延長しても良い。

HBe 抗原および HBe 抗体の検査も、適宜行うことを推奨する。

② 使用薬剤: エンテカビル水和物錠 (ブリストル・マイヤーズ:バラクルード錠 0.5mg)

下記の用法用量に従い、化学療法開始 1 週間以上前からエンテカビルの投与を開始し、化学療法終了後、少なくとも 12 か月間継続する。化学療法終了 12 か月後以降、エンテカビルの投与を終了する場合は、HBV-DNA 定量で検出感度未満であることを確認の上で、肝臓専門医と相談し、終了時期を決めること。エンテカビル投与終了後にも再活性化があり得ることを念頭におき、慎重に HBV-DNA 定量により経過観察を行うこと。

・用法: 空腹時(食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前)に経口投与する。

・用量:

クレアチニンクリアランス(mL/min)	用量
50 以上	0.5mgを1日に1回
30 以上 50 未満	0.5mgを2日に1回
10 以上 30 未満	0.5mgを3日に1回
10 未満	0.5mg を 7 日に 1 回

・副作用(全グレードの発現割合):ヌクレオシド類縁体未治療患者

下痢(6.0%)、悪心(4.5%)、便秘(3.7%)、上腹部痛(3.0%)、倦怠感(1.5%)、鼻咽頭炎(3.0%)、筋硬直(2.2%)、頭痛(14.2%)、浮動性めまい(3.0%)、発疹(頻度不明)、脱毛(頻度不明)、臨床検査:AST(GOT)上昇(3.7%)、ALT(GPT)上昇(3.7%)、血中ビリルビン増加(6.0%)、血中アマラーゼ増加(10.4%)、リパーゼ増加(10.4%)、血中ブドウ糖増加(6.0%)、血中乳酸増加(23.1%)、BUN 上昇(6.7%)、尿潜血陽性(4.5%)、尿中白血球陽性(3.0%)、白血球数減少(8.2%)、好酸球数増加(0.7%)、【重大な副作用(頻度は不明)】投与終了後の肝炎の悪化、アナフィラキシー様症状、乳酸アシドーシス、脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)

3) 化学療法前の時点で、HBV-DNA 定量で検出感度未満の場合

HBV-DNA 定量または肝機能(AST、ALT)のいずれかによるモニタリングを行う。

① 検査:HBV-DNA 定量、または肝機能(AST、ALT)

厚生労働省研究班ガイドラインでは、化学療法中および化学療法後 12 ヶ月間は 4 週間ごとの HBV-DNA 定量によるモニタリングを推奨している。しかし、同ガイドラインは、リツキシマブ併用化学療法など HBV 再活性化ハイリスク例のデータをもとに作成されており、固形腫瘍を対象としたエビデンスは限られているため、再活性化リスクが低いことが予想される化学療法例においては、費用対効果の面で検討の余地がある。

定期的な HBV-DNA 定量モニタリング以外の方法として、慎重に肝機能(AST、ALT)をモニタリングし、異常が見られた場合は適宜 HBV-DNA 定量を行う対策法が選択肢として挙げられる。ただし、HBV 再活性化による肝障害・肝炎が起こってから抗ウイルス薬を投与しても、救命できなかった(劇症肝炎による死亡)との報告もあるため慎重なモニタリングが必要である。

以上の背景、および、用いる化学療法による HBV 再活性化リスクを勘案し、本試験では、HBV-DNA 定量、あるいは肝機能(AST、ALT)のいずれかによるモニタリングを強く推奨する。

HBV-DNA 定量で検出感度以上となった場合、上記2)の用法・用量に準じて直ちにエンテカビルの投与を開始する。

#### 6.4.2. 許容される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法は必要に応じて行ってもよい。

- ① 病変からの慢性的出血による貧血補正を目的とした赤血球輸血
- ② 高血圧などの合併症に対する治療
- ③ モルヒネなどの対症療法

#### 6.4.3. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- ① プロトコール治療以外の抗がん剤投与
- ② 放射線療法
- ③ 免疫療法

#### 6.4.4. 併用注意薬

付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。特に以下の薬剤には注意を要す。

##### ① ワルファリン

S-1 との併用によりワルファリンの作用が増強することがある。S-1 との併用を行う場合には、PT-INR のモニタリングを行うとともに、皮下出血、鼻出血等の出血症状の発現に注意する。PT-INR は 1.5-2.0 となるようにワルファリンの投与量を調節することが望ましい。異常が認められた場合には、ワルファリンの休薬あるいは減量などを行う。

##### ② アロプリノール

アロプリノールは 5-FU の同化酵素である orotate phosphoribosyltransferase (OPRT) の阻害剤であり、S-1 の効果を減弱させる可能性があるため、risk と benefit を勘案し併用する。

- ③ フルシトシン、フッ化ピリミジン系抗真菌薬
- ④ フェニトイン
- ⑤ ソリブジン
- ⑥ 葉酸製剤

#### 6.5. 後治療

プロトコール治療が完了した場合は再発を認めるまで無治療で観察する。

プロトコール治療中止の場合は後治療自由とする。

プロトコール治療完了後の再発に対する治療は規定しない。

R0 切除が不可能と判断され、手術を行わずにプロトコール治療中止となった場合、出血のコントロール・狭窄の解除など臨床的な意義が認められる場合、後治療として姑息的手術を行ってもよい。

「プロトコール治療中止」と判断した後に、「後治療」として「プロトコール治療と同じ手術」もしくは「術前化学療法や術後補助化学療法と同じ治療レジメン」を行う事は許容されない。ただし、プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループミーリングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。

## 7. 予期される有害反応

### 7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応

個々の薬剤で予期される薬物有害反応は、付表にある薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

S-1:テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・配合顆粒(大鵬薬品:ティーエスワン配合カプセル/ティーエスワン配合顆粒) 20、25 mg

CDDP:シスプラチン

(ブリストル・マイヤーズ:ブリプラチン、日本化薬:ランダ、協和発酵:プラトシン、ヤクルト:シスプラチン注「マルコ」)10 mg/20 mL/vial, 25 mg/50 mL/vial, 50 mg/100 mL/vial

DOC:ドセタキセル(サノフィ・アベンティス:タキソテール) 80 mg/2.0 mL/vial, 20 mg/0.5 mL/via

### 7.2. 併用化学療法や集学的治療により予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

#### 7.2.1. 術前化学療法(DOC+CDDP+S-1)により予期される薬物有害反応

薬剤別の薬物有害反応については「7.1.個々の薬剤で予期される薬物有害反応」を参照すること。ただし、添付文書の「警告」および「使用上の注意」に記載された各項目は、すべてが予期される薬物有害反応となりうる。以下に切除不能、再発胃癌を対象に行われた臨床試験において観察された有害事象のデータを示す。

表 7.2.1. 北里大学レジメン phaseII study (CDDP:60 mg/m<sup>2</sup>)における有害反応 (n = 40)

	grade1	grade2	grade3	grade4	≥grade3(%)
白血球減少	6	15	13	1	14 (35)
好中球減少	4	7	15	14	28 (70)
ヘモグロビン	4	18	3	0	3 (7.5)
血小板減少	17	3	0	0	0 (0.0)
発熱性好中球減少			3		3 (7.5)
AST/ALT	12	1	0	1	1 (2.5)
クレアチニン	6	0	0	0	0 (0.0)
口内炎	7	3	0	0	0 (0.0)
食欲不振	26	10	2	0	2 (5.0)
嘔気	26	5	2	0	2 (5.0)
嘔吐	12	2	1	0	1 (2.5)
疲労	14	3	1	0	1 (2.5)
下痢	4	5	2	0	2 (5.0)
アレルギー	0	0	0	0	0 (0.0)
発熱	5	0	0	0	0 (0.0)
脱毛	14	16	0	0	0 (0.0)
色素沈着	5	0	0	0	0 (0.0)
浮腫	1	1	0	0	0 (0.0)
神経障害(感覚性)	4	1	0	0	0 (0.0)
味覚障害	7	2	0	0	0 (0.0)
呼吸困難	0	1	0	0	0 (0.0)
発疹	0	1	0	0	0 (0.0)
手足症候群	1	0	0	0	0 (0.0)
肺線維症	0	1	0	0	0 (0.0)

#### 7.2.2. 手術により予期される有害反応・手術合併症

本試験の評価には CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版と JCOG 術中・術後合併症規準、及び Clavien-Dindo 分類を用いる。

下線部は重篤な有害反応になりうる。

##### 1) 手術中に予期される有害事象

術中出血、血栓塞栓症、心筋梗塞、上室性頻脈、心房細動、心房粗動、心室性不整脈、脳血管虚血、発熱、低体温、食道出血、胃出血、十二指腸出血、術中肝胆道系損傷、術中脾臓損傷、術中内分泌系損傷、術中消化管損傷、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中神経系損傷、障害中毒および処置合併症-その他(横隔膜、リンパ管)、末梢性運動ニューロパチー、アレルギー反応

- 2) 術後早期(初回退院まで)に予期される有害事象
- ① 術後の出血によって予期される有害事象  
食道出血、胃出血、十二指腸出血、低血圧、高カリウム血症、脱水、ヘモグロビン
  - ② 術後膵炎/膵液瘻によって予期される有害事象  
膵炎、膵液瘻、腹腔内膿瘍、播種性血管内凝固、膵臓出血、腹腔内出血
  - ③ 全身麻酔によって予期される有害事象  
アレルギー反応、音声変調
  - ④ 術後早期に一般的に予期される有害事象  
疲労、発熱、悪寒、多汗症、低体温、倦怠感、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、腹痛、感染性小腸結腸炎、大腸炎、胆嚢炎、胆道感染、唾液腺感染、感染性静脈炎、カテーテル関連感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染、イレウス、空腸閉塞、回腸閉塞、結腸閉塞、小腸閉塞、縫合不全、胃吻合部漏出、胃腸吻合部漏出、食道吻合部漏出、食道狭窄、胃狭窄、十二指腸狭窄、空腸狭窄、回腸狭窄、結腸狭窄、胃腸障害-その他(ダンピング症候群)、胆管瘻、胃瘻、十二指腸瘻、空腸瘻、回腸瘻、結腸瘻、膵瘻、食道壊死、胃壊死、回腸潰瘍、空腸潰瘍、結腸潰瘍、食道穿孔、胃穿孔、十二指腸穿孔、回腸穿孔、空腸穿孔、結腸穿孔、胸膜感染(膿胸)、腹膜感染、創し開、創傷感染、創合併症、腹水、リンパ漏(乳糜腹水)、胸水、神経系障害-その他(横隔神経障害)、尿閉、肺感染、無気肺、気胸、低酸素血症、しゃっくり、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血清アミラーゼ増加、アルカリホスファターゼ増加、クレアチニン増加、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、低アルブミン血症、錯乱、血栓塞栓症、心筋梗塞、上室性頻脈、心房細動、心房粗動、心室性不整脈、脳血管虚血、胃腸障害-その他(ダンピング症候群)、胃腸障害-その他(胃排出遅延)
- 3) 術後晩期(初回退院以降)に予期される合併症
- ① 手術創に関連して予期される合併症  
皮膚硬結、創し開、創合併症、創傷感染
  - ② 胃切除に関連して予期される合併症  
味覚異常、便秘、下痢、腹痛、体重減少、貧血、食道炎、食道狭窄、小腸狭窄、結腸狭窄
  - ③ 術後晩期に一般的に予期される合併症  
肺炎、血栓塞栓症、胃腸障害-その他(ダンピング症候群)、空腸閉塞、回腸閉塞、結腸閉塞、食道狭窄、胃狭窄、十二指腸狭窄、空腸狭窄、回腸狭窄、結腸狭窄、イレウス、四肢浮腫、体幹浮腫、胆嚢炎、胆嚢感染、胆道感染、貧血、骨粗鬆症

T2b-T4 胃癌でD2とD2+大動脈周囲リンパ節郭清の比較を行ったJCOG9501、Bulkyリンパ節転移/No.16a2/16b1転移を有する胃癌に対してCPT-11+CDDPの術前化学療法後に手術を行ったJCOG0001、Bulkyリンパ節転移/No.16a2/16b1転移を有する胃癌に対してS-1+CDDPの術前化学療法後に手術を行ったJCOG0405、4型胃癌に対してS-1の術前化学療法後に手術を行ったJCOG0002-DI、4型/大型3型胃癌に対してS-1+CDDPの術前化学療法後に手術を行ったJCOG0210の合併症の頻度を表7.2.2.に示す。

表 7.2.2.. JCOG9501、0001、0405、0002-DI、0210 の術後早期合併症の頻度

	JCOG9501 (T2b-T4)	JCOG0001 (No.16a2/16b1/ Bulky リンパ節)	JCOG0405 (No.16a2/16b1/ Bulky リンパ節)	JCOG0002-DI (4型)	JCOG0210 (4型/大型3型)
縫合不全	2% (11/523)	2% (1/46)	6% (3/49)	0% (0/24)	0% (0/48)
膵液瘻	6% (30/523)	13% (6/46)	22% (11/49)	4% (1/24)	8% (4/48)
腹腔内膿瘍	6% (29/523)	4% (2/46)	16% (8/49)	4% (1/24)	6% (3/48)
肺炎	3% (16/523)	4% (2/46)	4% (2/49)	0% (0/24)	4% (2/48)
術後創感染	1% (5/523)	4% (2/46)	0% (0/49)	4% (1/24)	6% (3/48)
吻合部狭窄	2% (11/523)	2% (1/46)	0% (0/49)	0% (0/24)	0% (0/48)
その他	11% (60/523)	13% (6/46)	24% (12/49)	25% (6/24)	10% (5/48)

### 7.2.3. 術後補助化学療法により予期される有害反応

D2郭清手術後のStage II/III胃癌患者を対象としたACTS-GC(手術単独と術後S-1補助化学療法群のランダム

ム化比較試験)の有害事象のデータを表7.2.3.に示す。

表 7.2.3. ACTS-GC における有害事象 (NCI-CTC ver2.0)

	S-1 (n=517)		手術単独 (n=526)	
	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)	Grade 3 (%)	Grade 4 (%)
<b>血液毒性</b>				
白血球	1.2	0	0.4	0
ヘモグロビン	1.2	0	0.6	0.2
血小板	0.2	0	0.4	0
<b>非血液毒性</b>				
AST	1.7	0	3.2	0.2
ALT	1.2	0	3.0	0.2
総ビリルビン	1.4	0.2	1.0	0.2
クレアチニン	0	0	0.2	0.2
胃炎	0.2	0	0	0
食思不振	5.8	0.2	1.5	0.6
嘔気	3.7	-	1.1	-
嘔吐	1.2	0	1.3	0.6
下痢	3.1	0	0.2	0
皮疹	1.0	0	0.4	0.2
疲労	0.6	0	0.6	0

#### 7.2.4. 原病の増悪により予期される有害反応

原病の増悪形式毎に予期される有害事象についてCTCAE v4.0のTermにて記載する。これらの有害事象は、該当する増悪形式が認められた場合にのみ「予期される」ことに注意する。

##### 1) 原発巣や腹膜播種巣の増悪によって予期される有害事象

食欲不振、便秘、脱水、腹部膨満、消化不良、悪心、胃閉塞、胃狭窄、胃穿孔、胃出血、十二指腸閉塞、十二指腸狭窄、十二指腸穿孔、十二指腸出血、空腸閉塞、空腸狭窄、空腸穿孔、空腸出血、回腸閉塞、回腸狭窄、回腸穿孔、回腸出血、結腸閉塞、結腸狭窄、結腸穿孔、結腸出血、嘔吐、低ナトリウム血症、泌尿生殖器閉塞-[膀胱、尿管]、腎不全

##### 2) 肝転移の増悪によって予期される有害事象

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、アルカリホスファターゼ増加、GGT、肝機能障害

##### 3) 肺転移の増悪によって予期される有害事象

無気肺、呼吸困難、低酸素症、気管支閉塞、肺感染、気管支感染

##### 4) 脾浸潤の増悪によって予期される有害事象

脾炎、血清アミラーゼ増加

##### 5) その他の転移巣の増悪によって予期される有害事象

疼痛、高カルシウム血症

##### 6) 全身状態の悪化に伴って予期される有害事象

疲労、体重減少、貧血、血小板数減少、低血圧、顔面浮腫、四肢浮腫、体幹浮腫、性器浮腫、低アルブミン血症、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アシドーシス、クレアチニン増加、高血糖、低血糖症、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、播種性血管内凝固、胸水、呼吸困難、低酸素症、膀胱感染、急性腎不全、尿閉、腹水、便秘

#### 7.3. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v4.02 (MedDRA 12.0/MedDRA-J 12.1 対応) 日本語訳 JCOG 版」(Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0) の日本語訳)を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか (what was actually done) ではなく、何が

なされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決定される)

「8.2.治療期間中の検査と評価」、「8.3.治療終了後の検査と評価項目」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその Grade の初発現日を記載する。それ以外の有害事象については Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目と Grade およびその Grade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した Grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

## 8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

### 8.1. 登録前評価項目

#### 8.1.1. 登録前 56 日以内に行う検査

- 1) 身長、体重
- 2) HCV 抗体、HBs抗原、HBc 抗体、HBs 抗体
- 3) 腫瘍マーカー: CEA、CA19-9
- 4) 原発巣の内視鏡生検の病理組織学的検査(他院での検査も許容する)
- 5) 胸部 X-P(正面): 肺野条件
- 6) 安静時 12 誘導心電図
- 7) 呼吸機能検査: FEV1.0%、%VC

#### 8.1.2. 登録前 28 日以内に行う検査

- 1) 胸部造影 CT
- 2) 上腹部・骨盤造影 CT(スライス厚 10 mm 以下)
- 3) 上部消化管内視鏡検査
- 4) 腹腔鏡検査あるいはバイパス手術に伴う腹腔内検索

#### 8.1.3. 登録前 14 日以内に行う項目

- 1) 全身状態: PS(ECOG)
- 2) 末梢血算: 白血球、好中球(ANC: 桿状核球+分節核球)、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、FBS(空腹時血糖)
- 4) Ccr: 24 時間 Ccr(体表面積補正なし)または Cockcroft-Gault 式による Ccr 推定値。  
ただし推定値が 60 mL/min 未満の場合は蓄尿にて 24 時間 Ccr(体表面積補正なし)を求める

### 8.2. 治療期間中の検査と評価

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。

#### 8.2.1. 術前化学療法中の安全性評価項目(CTCAEv4.0 日本語訳、TERMで記載)

##### 1) 週 1 回測定

各コースの開始前(前日または当日)に検査を行う。採血は、day 1、day 15を必須とし、臨床的判断で day 8、day 22 の採血は省略しても良い。

- i) 末梢血算: 白血球数、好中球数(ANC: 桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- ii) 血液生化学: 総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- iii) 自覚症状(CTCAEv4.0 日本語訳、TERM)
  - ・全身障害および投与局所様態: 疲労、発熱
  - ・免疫系障害: アレルギー反応
  - ・胃腸障害: 上部消化管出血、下部消化管出血、便秘、下痢、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐
  - ・呼吸器、胸郭および縦隔障害: 肺臓炎
  - ・耳および迷路障害: 聴覚障害
  - ・神経系障害: 末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
  - ・皮膚および皮下組織障害: 脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮膚
  - ・代謝および栄養障害: 食欲不振
  - ・血液およびリンパ系障害: 発熱性好中球減少症
  - ・感染: 敗血症、上気道感染、肺感染、尿路感染、カテーテル関連感染、その他の感染
  - ・その他の Grade3 以上の非血液毒性

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」

## 「CD4 リンパ球減少」

## 8.2.2. 術前化学療法中の有効性評価項目

## 1) コース毎に行う有効性評価項目

各コースのS-1投与終了後から次コース開始までの間に以下の検査を行う。総合効果の判定は、「11.1. 効果判定」の手順に従って2コース終了後にのみ行う。有効性評価時のCTスライス厚は登録前評価のCTスライス厚と同じものを用いる。

- i) 胸部造影 CT
- ii) 上腹部造影 CT および骨盤造影 CT
- iii) 腫瘍マーカー: CEA, CA19-9

## 8.2.3. 手術前に評価する安全性評価項目

## 1) 手術前 14 日以内に行う。

- i) 末梢血算: 白血球数、好中球数 (ANC: 桿状核球 + 分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- ii) 血液生化学: 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム

## 8.2.4. 手術の評価項目

- 1) 手術日、手術時間、出血量 (開腹から閉腹まで)、他家輸血の有無 (開腹から翌朝まで)
- 2) 手術術式、合併切除臓器、開胸の有無、リンパ節郭清度、網嚢切除・大網切除の有無、再建法
- 3) 肉眼型、腫瘍径
- 4) 腫瘍主占居部位、腫瘍占居部位
- 5) 手術所見: 深達度、リンパ節転移、肝転移、腹膜播種、腹腔細胞診、遠隔転移、切除近位断端、切除遠位断端、手術的腫瘍遺残度、手術的進行度
- 6) 各リンパ節の郭清の有無
- 7) Grade3 以上の術中合併症 (CTCAE v4.0 Term): 開腹より閉腹まで。治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。
  - ・ 急性冠動脈症候群、血栓塞栓症、術中肝胆道系損傷 (臍、総胆管、門脈)、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中消化管損傷 (食道、十二指腸、空腸、回腸、結腸)、術中脾臓損傷
  - ・ 上記以外の Grade3 以上の術中合併症

## 8.2.5. 手術後入院中の評価項目

- 1) 術後初回退院日
- 2) 術後 3 日目のドレーン排液中 AMY 値 (ドレーン留置例のみ)、術後出血の有無
- 3) 再手術の有無
- 4) 病理組織所見
 

組織型、深達度、リンパ節転移、肝転移、腹膜播種、遠隔転移、腹腔洗浄細胞診、リンパ管侵襲、血管侵襲、近位断端、遠位断端、腫瘍遺残度、進行度、各リンパ節の転移の有無、組織学的治療効果
- 5) 術後早期合併症: 手術終了後より術後初回退院まで。手術との因果関係に関する担当医の判断も報告する。Grading は、CTCAE v4.0 と Clavien-Dindo 分類の両方で行う (表 8.2.5.参照)。



表 8.2.5. 術後早期合併症

評価項目	CTCAE v4.0 Term	Clavien-Dindo 分類
臍液瘻	臍瘻	臍液瘻
術後出血	術後出血	術後出血
腹腔内膿瘍	腹部感染	腹腔内膿瘍
消化管縫合不全	胃腸吻合部漏出 <sup>※1</sup>	消化管縫合不全
消化管吻合部狭窄	傷害・中毒および処置合併症 -その他(吻合部狭窄)	消化管吻合部狭窄
胆嚢炎	胆嚢炎	胆嚢炎
ダンピング症候群	胃腸障害-その他(ダンピング症候群)	ダンピング症候群
胃排出遅延	胃腸障害-その他(胃排出遅延)	胃排出遅延
逆流性食道炎	胃食道逆流性疾患	逆流性食道炎
閉塞性イレウス	小腸閉塞	閉塞性イレウス
麻痺性イレウス	イレウス	麻痺性イレウス
血栓症/塞栓症	血栓塞栓症	血栓症/塞栓症
術後肺炎	肺感染	術後肺炎
術後胸水	胸水	術後胸水
乳び腹水	胃腸障害-その他(乳び腹水)	乳び腹水
術後創感染	創傷感染	術後創感染
創し開	創し開	創し開
	その他の Grade 3 以上の非血液毒性 <sup>※2</sup>	

※1 本試験においては吻合に伴う漏出は部位によらず、「胃腸吻合部漏出」としてGradingする。

※2 非血液毒性とは、CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」  
「CD4 リンパ球減少」

#### 8.2.6. 術後補助化学療法開始前の評価項目(術後補助化学療法施行例のみ)

- 1) 体重
- 2) PS(ECOG)
- 3) 末梢血算: 白血球、好中球、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、ナトリウム、カリウム
- 5) クレアチンクリアランス(推定値または実測値)

#### 8.2.7. 術後補助化学療法中の安全性の評価項目(術後補助化学療法施行例のみ)

術後補助化学療法中は、コース開始前 7 日以内に下記の項目を評価する。2 コース終了までは 2 週間に 1 回、3 コースからプロトコール治療終了までは 6 週間に 1 回、下記の 2)~4)の項目を評価する。

- 1) 全身状態: PS(ECOG)
- 2) 末梢血算: 白血球、好中球、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) 自覚症状(CTCAE v4.0 Term): Grade 1 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。
  - ・ 全身障害および投与局所様態: 発熱、疲労
  - ・ 胃腸障害: 腹痛、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
  - ・ 皮膚および皮下組織障害: 脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮膚疹
  - ・ 代謝および栄養障害: 食欲不振
  - ・ 血液およびリンパ系障害: 発熱性好中球減少症
  - ・ その他の Grade 3 以上の有害事象(非血液毒性<sup>※</sup>)

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」  
「CD4 リンパ球減少」

### 8.3. 治療終了後の検査と評価項目

プロトコール治療終了後(術後補助化学療法終了)または、プロトコール治療中止後(6.2.3.に準じる)は、下記の検査を定期的に行い、再発の有無について評価する。

なお、以下の項目には、術直後や術後補助化学療法中の検査等、プロトコール治療中の検査も一部含まれる。

※再発があった場合には、再発時の全身状態(PS)を記録する。

#### 8.3.1. 手術終了後およびプロトコール治療終了後の安全性評価

術後初回退院より半年毎に術後 5 年まで

- 1) 術後晩期合併症:手術との因果関係に関する担当医の判断も報告する。Grading は、CTCAE v4.0 と Clavien-Dindo 分類の両方で行う(表 8.3.1.参照)。

表 8.3.1. 術後晩期合併症

評価項目	CTCAE v4.0 Term	Clavien-Dindo 分類
腹腔内膿瘍	腹部感染	腹腔内膿瘍
消化管吻合部狭窄	傷害・中毒および処置合併症 -その他(吻合部狭窄)	消化管吻合部狭窄
胆嚢炎	胆嚢炎	胆嚢炎
ダンピング症候群	胃腸障害-その他(ダンピング症候群)	ダンピング症候群
逆流性食道炎	胃食道逆流性疾患	逆流性食道炎
閉塞性イレウス	小腸閉塞	閉塞性イレウス
麻痺性イレウス	イレウス	麻痺性イレウス
術後肺炎	肺感染	術後肺炎
術後創感染	創傷感染	術後創感染
腹壁癒痕ヘルニア	創合併症	腹壁癒痕ヘルニア
	その他の Grade 3 以上の非血液毒性※1	

※1 非血液毒性とは、CTCAE v4.0における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」  
「CD4 リンパ球減少」

術後 3 年間は 3 か月に 1 回、以降 2 年間は 6 か月に 1 回

- 1) 全身状態:体重、PS(ECOG)
- 2) 末梢血算:白血球、好中球(ANC:桿状核球+分節核球)、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

#### 8.3.2. 手術終了後およびプロトコール治療終了後の有効性評価

術後 3 年間は 3 か月に 1 回、以降 2 年間は 6 か月に 1 回

- 1) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9

術後 3 年間は 6 か月に 1 回、以降 2 年間は 1 年に 1 回

- 1) 上腹部造影 CT および骨盤造影 CT

注:有効性評価時の CT スライス厚は登録前評価の CT スライス厚と同じものを用いる。

術後、手術日より 1 年ごとに術後 5 年まで

- 1) 胸部単純 X-P
- 2) 上部消化管内視鏡:幽門側胃切除の場合のみ

8.4. スタディカレンダー

コース 週	登録前	術前化学療法中												手術前	術後早期	術後補助 化学療法中		追跡期間
		1				2				3						1-2	3-8	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12					
全身状態																		
理学所見	○	●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	●	△			▲	▼	
身長、体重	○															○		
PS	○*1														○			
臨床検査																		
末梢血算	○*1	●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	○	○	▲	▼	①
血液生化学	○*1	●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	○	○	▲	▼	
CEA、CA19-9	○					○				○				○				①
HCV 抗体・HBs 抗原	○																	
放射線検査																		
上腹部・骨盤造影 CT	○				○				○				○	△				②
胸部造影 CT	○				○				○				○	△				
胸部 X-P	○													△				③
上部消化管内視鏡	○				△				△				△	△				④
12 誘導心電図	○													△				
呼吸機能検査	○																	
毒性評価																		
自覚症状チェック		●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	○	○	▲	▼	①
他覚症状チェック		●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	●	△	○	○	▲	▼	
治療																		
DOC		○				○				○								
CDDP		○				○				○								
S-1		○	○			○	○			○	○							
記録用紙提出																		
登録適格性確認票	○																	
治療開始報告用紙		○																
術前化療経過記録								○					○					
術前化療終了報告														○				
効果判定記録用紙														○				
術前記録用紙															○			
手術所見記録用紙															○			
術後所見記録用紙															○			
病理所見記録用紙															○			
術後化療経過記録																○	○	
術後化療終了報告																	○	
追跡調査用紙※																		半年毎

○:実施、○\*:登録前 14 日以内に実施、●:1 週間に 1 回以上実施、▲:2 週間に 1 回以上実施、▼:6 週間に 1 回以上実施、△:必要に応じて実施

網掛け部分は術前化学療法 3 コース実施例のみ

- ①:術後 3 年間は 3 か月に 1 回、以降 2 年間は 6 か月に 1 回
- ②:術後 3 年間は 6 か月に 1 回、以降 2 年間は 1 年に 1 回
- ③:1 年に 1 回 ④:幽門側胃切除術の場合のみ、1 年に 1 回

※追跡調査用紙は本試験の登録終了後 5 年まで送付されるので、個々の患者の登録後 5 年以降も締め切り日に従って提出する。

## 9. データ収集

### 9.1. 記録用紙(Case Report Form : CRF)

#### 9.1.1. CRFの種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form : CRF)と提出期限は以下のとおり。

- |                  |   |
|------------------|---|
| 1) 登録適格性確認票(白)   | —電話登録の場合、登録後2日以内にデータセンターへ送付する(郵送、FAX、手渡しのいずれか)。 |
| 2) 治療前報告(青)      | —登録後2週間以内                                       |
| 2)-1 背景因子        |   |
| 2)-2 治療前検査       |   |
| 2)-3 腫瘍評価        |   |
| 3) 経過記録(黄)       | —プロトコール治療中止/終了後2週間以内                            |
| 3)-1 治療          |   |
| 3)-2 検査          |   |
| 3)-3 有害事象        |   |
| 4) 腫瘍縮小効果報告(緑)   | —2(3)コース完了/中止後2週間以内                             |
| 5) 術前化学療法終了報告(赤) | —術前化学療法完了/中止後2週間以内                              |
| 6) 術前記録(緑)       | —術後2週間以内  |
| 7) 手術所見記録(緑)     | —術後2週間以内  |
| 8) 術後所見記録(緑)     | —退院後2週間以内                                       |
| 9) 病理所見記録(緑)     | —病理診断確定後2週間以内                                   |
| 10) 経過記録(黄)      | —プロトコール治療中止/終了後2週間以内(術後補助化学療法施行例のみ)             |
| 11) 全治療終了報告(赤)   | —プロトコール治療中止/終了後2週間以内                            |
| 12) 追跡調査(白)      | —追跡調査用紙に記載された期限内                                |

- ・「1)登録適格性確認票」は、試験開始前にあらかじめプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>)からもダウンロードして入手することができる。
- ・「2)治療前報告～11)全治療終了報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされたCRFが郵送される。登録後1週間経過しても届かない場合、あるいはCRFを紛失・破損した場合は、データセンターに電話などで連絡し、再発行を依頼すること。
- ・「12)追跡調査」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより郵送される。

#### 9.1.2. CRFの送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべてのCRFは郵送あるいは手渡しにてデータセンターに提出する。登録時、電話登録した場合に提出する登録適格性確認票は、迅速性が要求されるため例外的にFAX送信も可とする。また、FAX登録した場合にデータセンターから施設へ送付する登録確認通知は、FAX送信とする。
- ・患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

#### 9.1.3. CRFの修正

試験開始後に、CRFに必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリ分類等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつCRFの修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長と研究事務局の合意の上でCRFの修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さないCRFの修正はJCOGとしてはプロトコール改訂としない。CRFの修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。