

**4.2. 除外規準**

- 1) 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)や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まれない)。
- 2) 妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性。
- 3) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 4) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 5) HBs 抗原が陽性である。
- 6) フルシトシン(アンコチル、ドメラジン、アルシトシン、ココール)、フェニトイン(アレビアチン、ヒダントール、フェニトイン N)、ワーファリンカリウム(ワーファリン、アレファリン、サモファロン)の継続使用が必要である。
- 7) ヨードアレルギーの既往がある。
- 8) DOC、CDDP、ポリソルベート 80 含有製剤のいずれかに対する過敏症の既往を有する。
- 9) 原因によらず、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー(CTCAE v4.0 で Grade 1 以上)を有する。
- 10) 原因によらず、四肢浮腫、体幹浮腫(CTCAE v4.0 で Grade 1 以上)を認める。
- 11) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫を合併。
- 12) 活動性の、細菌感染症及び真菌感染症を有する(38°C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。全身状態に影響を与えない局所感染は除く)。
- 13) 登録日より6か月以内に、心筋梗塞または不安定狭心症の既往を有する。
- 14) コントロール不良の高血圧症を合併している。
- 15) インスリンの継続的使用により治療中、またはコントロール不良の糖尿病を合併している。

## 5. 登録・割付

### 5.1. 登録の手順

対象患者が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡または登録適格性確認票を FAX 送信する。

JCOG Web Entry System による登録(登録適格性確認票の送付は不要)も可能である。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL:03-3542-3373

FAX:03-3542-3374

平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

URL:https://secure.jcog.jp/dc/ (Web 登録は 24 時間登録可能)

患者選択規準に関する問い合わせ先

研究事務局: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

#### 5.1.1. 登録に際しての注意事項

##### 1) 電話登録・FAX 登録・Web 登録共通事項

- ① プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号)を採用する。
- ③ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- ④ 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(Dubois 式:体表面積(m<sup>2</sup>) = 体重(kg)<sup>0.425</sup> x 身長(cm)<sup>0.725</sup> x 71.84 ÷ 10,000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。

##### 2) 電話登録・FAX 登録の場合

- ① 電話登録の場合、登録後 2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターへ送付する(郵送、FAX、手渡しのうちいずれか)。
- ② 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ③ データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって、登録完了とする。
- ④ 登録完了後に「登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

##### 3) Web 登録の場合(Web 登録には、JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要。)

- ① Web 登録は、5.1.の「患者登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。
- ② Web 登録の場合、登録適格性確認票をデータセンターに送付する必要はない。
- ③ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ④ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑤ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF とともにデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

## 6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は、「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる（「14.1.3.プロトコル逸脱・違反」参照）。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

### 6.1. プロトコル治療

登録後 4 日以内にプロトコル治療を開始する。

なんらかの理由で開始が 5 日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

本試験におけるプロトコル治療は以下の通り。

術前化学療法 (DOC+CDDP+S-1 併用療法) + 手術 + 術後補助化学療法 (S-1)

#### 1) 術前化学療法

- 登録後に以下に示す術前化学療法を 2 コース行う。DOC、CDDP の投与は入院にて行う。
- 1 コース終了時点には、「8.2.2.術前化学療法中の有効性評価項目」に従って画像検査を行う。明らかな増悪を認めた場合を除いて 2 コース目へ進む。
- 2 コース終了時点で、以下の規準に従って、術前化学療法を 1 コース追加するか、追加せずに手術を行うかを決定する。

| 2 コース後の有効性評価 (8.2.2.参照) の画像診断にて                                 | 対応  |
|---|---|
| R0 の手術が可能と判断。<br>(腫瘍の増悪、縮小は問わない)                                | → 「6.3.4.手術適応規準」を満たすことを確認し、「6.1.2.手術」に従い手術を施行。                    |
| R0 の手術が不可能と判断、<br>かつ大動脈周囲リンパ節転移もしくは Bulky リンパ節転移の縮小がわずかでも認められる。 | → 術前化学療法を 1 コース追加。その後「6.3.4.手術適応規準」を満たすことを確認し、「6.1.2.手術」に従い手術を施行。 |
| R0 の手術が不可能と判断、<br>かつ大動脈周囲リンパ節転移もしくは Bulky リンパ節転移の縮小がまったく認められない。 | → プロトコル治療中止。  |

- 3 コース目の術前化学療法を行った場合には、3 コース終了時点で「8.2.2.術前化学療法中の有効性評価項目」に従って画像検査を行う。R0 の手術が可能と判断されれば「6.3.4.手術適応規準」を満たすことを確認の上、「6.1.2.手術」に従い手術を施行する。
- 1 コースを越える術前化学療法の追加 (合計 4 コース以上) は行わない。

#### 2) 手術

- 術前化学療法後、「6.3.4.手術適応規準」を満たした後に「6.1.2.手術」に従い手術を行う。

#### 3) 術後補助化学療法

- 手術により組織学的な腫瘍遺残度 R0 が得られた場合、S-1 による 1 年間の術後補助化学療法を行う。
- ただし、組織学的な腫瘍遺残度 R0 であっても、術前化学療法の各コース後の画像検査で明らかな増悪と判定され、かつ組織学的効果判定が Grade 0 の場合は、術後補助化学療法は行わない。その場合、組織学的効果判定結果の判明 (手術日) をもってプロトコル治療中止とし、後治療自由とする。

#### 6.1.1. 術前化学療法 (DOC+CDDP+S-1 併用療法)

##### 1) 使用薬剤

①DOC:ドセタキセル(サノフィ・アベンティス:タキシテール、ワンタキシテール) 80 mg/2.0 mL/vial、20 mg/0.5 mL/vial

②CDDP:シスプラチン

(ブリストル・マイヤーズ:プリプラチン、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

③S-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:ティーエスワンカプセル/ティーエスワン配合顆粒) 20、25mg

## 2) 薬剤投与量・投与方法

下記表 6.1.1 に示すように化学療法を 4 週 1 コース(2 週間投与、2 週間休薬)として 2~3 コース行う。

表6.1.1. 治療スケジュール

|                               | day1 | day8              | day15 | day22 | day29 |
|-------------------------------|------|-------------------|-------|-------|-------|
| DOC 40 mg/m <sup>2</sup> div  | ↓    |                   |       |       |       |
| CDDP 60 mg/m <sup>2</sup> div | ↓    |                   |       |       |       |
| S-1 80 mg/m <sup>2</sup> p.o. |      | ←—————→(day 1-14) |       |       |       |

DOCを60分で点滴静注後、CDDPを2時間で点滴静注する

## S-1 投与量

| 体表面積   | S-1 投与量                    |
|--|----------------------------|
| 1.25 m <sup>2</sup> 未満                       | 80 mg/day (20 mg x 4 cap)  |
| 1.25m <sup>2</sup> 以上、1.50 m <sup>2</sup> 未満 | 100 mg/day (25 mg x 4 cap) |
| 1.5 m <sup>2</sup> 以上                        | 120 mg/day (20 mg x 6 cap) |

## S-1 投与の日内分割

| 投与量        | 朝食後           | 夕食後           |
|------------|---------------|---------------|
| 120 mg/day | 20 mg x 3 cap | 20 mg x 3 cap |
| 100 mg/day | 25 mg x 2 cap | 25 mg x 2 cap |
| 80 mg/day  | 20 mg x 2 cap | 20 mg x 2 cap |
| 50 mg/day  | 25 mg x 1 cap | 25 mg x 1 cap |

- 体表面積から計算された DOC の投与量は、5 mg/body(0.5 mL)単位で切り捨てて決定する。指定された用量を生理食塩液または 5%ブドウ糖液に混和し、1 時間以上かけて点滴静注する。
- 体表面積から計算された CDDP の投与量は、1 mg/body(2 mL)単位で切り捨てて決定する。指定された用量を 500 mL の生理食塩水に溶解し、遮光して 2 時間で点滴静注する。投与に際しては、腎毒性の軽減を目的に、100 mL/h 以上の十分な利尿を最低 24 時間以上維持する。
- S-1 の、患者による内服忘れや自己判断による休薬は、スキップ・減量規準(6.3.3.)に該当する場合を除き休薬扱いとはせず、14 日間で完了とする。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。
- 治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±5 kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5 kg を超える体重変動が見られた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。
- 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。
- 適宜、制吐剤として 5-HT<sub>3</sub> 阻害薬、長期作用型副腎皮質ステロイド等を、制吐剤適正使用ガイドライン<sup>46</sup>等を参考に、積極的に併用する。また、DOC 投与による過敏反応が報告されているため、その予防を目的として長期作用型副腎皮質ステロイド(例:dexamethasone 8 mg)による前投薬を、少なくとも初回投与においては必須とし、2 回目以降も投与を推奨する。

## 6.1.2. 手術

最終コース終了後に有効性評価の為の画像診断(8.2.2.参照)および、術前評価(8.2.3.参照)を行い、手術適応規準(6.3.4.参照)をすべて満たす事を確認する。手術は、最終コースの S-1 最終投与日より 56 日以内(28 日以内を推奨)とし、これまでに手術が行えない場合には、プロトコル治療中止とする。

本試験での術式は、以下に規定する、開腹による胃全摘術もしくは幽門側胃切除術である。

- 開腹:開腹術にて行う。腹腔鏡下および腹腔鏡補助下手術は許容しない。開胸術は行わない。
- 腹腔内の検索:開腹直後に、視・触診により肝転移、腹膜転移の有無など腹腔内を検索し、ダグラス窩より術中洗浄細胞診を行う。
- リンパ節郭清:D2+No.16 郭清を行う。

## &lt;D2 郭清&gt;

胃全摘術においては、No.1～7、8a、9、10、11、12a の郭清を行う。ただし、食道浸潤例では、さらに、No.19、20、110、111 を追加する。

幽門側胃切除術においては、No.1、3、4sb、4d、5、6、7、8a、9、11p、12a の郭清を行う。

## &lt;No.16 郭清&gt;

大動脈周囲の No.16a2/b1 の郭清を行う。

- ④ 胃の切除: 胃全摘術あるいは幽門側胃切除術を行う。
- ⑤ 合併切除臓器: 胃上部に腫瘍が存在する場合には、胃全摘術に加えて脾臓合併切除を行う。周囲臓器に直接浸潤がある場合には、合併切除可能であれば浸潤のある臓器の部分もしくは全摘出術を併せて行う。
- ⑥ 再建: 各施設の規準に従って行い、再建法は規定しない。
- ⑦ 網嚢切除: 各施設の方針に従って行い、その有無は規定しない。

術中に、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には、以下に示す「追加切除判定①②」の規準に従って、手術を行うか検討する。

## &lt;追加切除判定&gt;

- ①無理のない追加切除にて R0 切除が可能と判断される場合  
→追加切除を加えた手術をプロトコール治療として行う
- ②R0 切除が不可能と判断される場合 → プロトコール治療中止

上記の追加切除とは、規定の郭清範囲を超えるリンパ節郭清、臓器の合併切除や胃周囲の腹膜転移の切除の追加である。開胸による食道切除を伴う胃切除、左上腹部内臓全摘、脾頭十二指腸切除術、Appleby 手術は上記①に含めず、これらの手術を行った場合には、手術終了をもってプロトコール治療中止とする。

## 6.1.3. 術後補助化学療法

組織学的な腫瘍遺残度 R0 であった場合、術後 6 週間以内(手術日を 0 日として術後 42 日まで)に S-1 の経口投与を開始する。S-1 の 28 日間連続投与と 14 日間の休薬期間をもって 1 コースとし、術後 1 年間 8 コース: 48 週) S-1 を投与する。S-1 の投与期間は術後 1 年までとし、手術日から 1 年間経過した後(手術日から 1 年後の同じ日付以降)は新たなコースには入らない。

本試験では「コース」と「ターム」を以下のように定義する。

コース: S-1 の 28 日間連続投与と 14 日間の休薬期間をもって 1 コースとする。

ターム: S-1 の 14 日間連続投与と 7 日間の休薬期間をもって、1 タームとする。また、2 タームを 1 コースとカウントする。

6.3.6. のスキップ規準に該当して、スケジュール変更した場合には、2 週投与 1 週休薬 2 ターム(計 42 日間)で 1 コースとする。2 週投与 1 週休薬で投与している場合も、手術日から 1 年間経過した日以降、新たなタームには入らない。

術中に腹膜播種、CY1、規定の郭清範囲を超えるリンパ節転移などが判明し、R0 切除が不可能と判断された場合は、手術終了をもってプロトコール治療中止とし、後治療自由とする。

ただし、組織学的な腫瘍遺残度 R0 であっても、術前化学療法の各コース後の画像検査で明らかな増悪と判定され、かつ、組織学的効果判定が Grade 0 の場合は、組織学的効果判定の判明(手術日)をもってプロトコール治療中止とし、後治療自由とする。

フルシトシン(抗真菌剤: アンコチル®、ドメラジン®、ココール®)の継続使用が必要な場合には S-1 との併用禁忌のため、S-1 は投与しない。フルシトシンの投与を中止できる場合にはフルシトシンを中止した後に S-1 を開始する。

また、術後補助化学療法開始時にフェニトインもしくはワルファリンカリウムを継続投与中の場合、両剤は S-1 との併用注意薬剤であり、S-1 の開始にあたってはフェニトインもしくはワルファリンカリウムの中止が可能かどうかを慎重に検討する。両剤の中止ができない場合、S-1 との併用に際しては、フェニトイン中毒や凝固能の変動に充分注意し、必要に応じて、フェニトインやワルファリンカリウムの減量もしくは S-1 の減量や中止を行うこと。

手術の合併症や切除標本病理組織診断の遅延などの理由により術後 42 日までに S-1 の投与が開始できなかった場合、術後 12 週以内(手術日の 12 週後の同じ日付を含む)であれば、プロトコール治療として S-1 の投与開始を許容する。

術後 12 週以内に S-1 の投与を開始できなかった場合はプロトコール治療中止とする。その後、担当医判断や患者の希望により S-1 投与を行った場合には、「中止規準を逸脱し、プロトコール治療を継続した」とみなす。

術前化学療法中に S-1 が減量された場合でも、術後補助化学療法の開始規準を満たしていれば、レベル 0 の用量で治療を開始する。

#### 1) 使用薬剤:

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

#### 2) 薬剤投与量・投与方法:

| 薬剤  | 投与量            | 投与方法         | 投与日      | 休薬日       |
|-----|----------------|--------------|----------|-----------|
| S-1 | 50~120 mg/body | 1 日 2 回の経口投与 | day 1~28 | day 29~42 |

#### 3) S-1 初回投与量規準

体表面積計算、Ccr 計算に用いる体重は、術後補助化学療法開始前の体重を用いる。Ccr の推定値が 40 mL/min 以上の場合には(実測値の有無にかかわらず)推定値を用いて初回投与量を計算する。Ccr の推定値が 40 mL/min 未満の場合には実測値を測定し、実測値が 40 mL/min 以上である場合には下記の規準に基づき(実測値を用いて)初回投与量を計算する。

Ccr ≥ 60 mL/min の場合は、以下の体表面積により決定

| 体表面積  | 基準量                        |
|---|----------------------------|
| 1.25 m <sup>2</sup> 未満                        | 80 mg/day (20 mg x 4 cap)  |
| 1.25 m <sup>2</sup> 以上 1.50 m <sup>2</sup> 未満 | 100 mg/day (25 mg x 4 cap) |
| 1.50 m <sup>2</sup> 以上                        | 120 mg/day (20 mg x 6 cap) |

| クレアチンクリアランス               | S-1 初回投与量 |
|---------------------------|-----------|
| 60 mL/min 以上              | 基準量       |
| 40 mL/min 以上 60 mL/min 未満 | 1 段階減量*   |
| 40 mL/min 未満              | 投与不可      |

\*基準量が 120 mg/day の場合は 100 mg/day、100 mg/day の場合は 80 mg/day、80 mg/day の場合は 50 mg/day。

Ccr 計算式: Cockcroft-Gault 式

男性:  $Ccr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$

女性:  $Ccr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$

- i) 術後補助化学療法開始後の体重変動による投与量の変更(再計算)は行わない。
- ii) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が JCOG 採用の計算式(Dubois 式: 体表面積(m<sup>2</sup>) = 体重(kg)<sup>0.425</sup> x 身長(cm)<sup>0.725</sup> x 71.84 ÷ 10,000)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と JCOG 採用の計算式による投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任者が決定する。

#### 4) 術後補助化学療法開始規準

第 1 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し、術後補助化学療法を開始する。

<以下のすべてを満たす>

- 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 PS(ECOG)が 0~2
- ③ 38℃以上の発熱がない(腋窩温を使用)

---

|   |        |   |
|---|--------|---|
| ④ | 好中球    | $\geq 1,200 /\text{mm}^3$ (好中球未測定の場合は、白血球 $\geq 2,500 /\text{mm}^3$ ) |
| ⑤ | ヘモグロビン | $\geq 8.0 \text{ g/dL}$   |
| ⑥ | 血小板    | $\geq 7.5 \times 10^4 /\text{mm}^3$                                   |
| ⑦ | AST    | $\leq 100 \text{ IU/L}$   |
| ⑧ | ALT    | $\leq 100 \text{ IU/L}$   |
| ⑨ | 総ビリルビン | $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$  |
| ⑩ | Ccr    | $\geq 40 \text{ mL/min}$  |

術後 12 週以内に、術後補助化学療法開始規準をすべて満たさない場合は、プロトコール治療中止とする。

## 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 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」「骨髄細胞減少」「リンパ球減少」「好中球減少」「白血球減少」「血小板減少」「骨髄機能不全」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象
  - ⑤ 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
  - ⑥ 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薬。
- ・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」に従いプロトコー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ール治療中止とする。

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 <sup>*1</sup>                    | S-1 スキップ <sup>*1,3,4,5</sup> | 次コースより 6.3.1 の表に従い 1 レベル減量 <sup>*1,2,3,4</sup> |
|---|---|---|------------------------------|--|
| 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・口腔粘膜炎  | 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 <sup>*1</sup> 、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<sup>\*1</sup>: 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<sup>\*3</sup>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」に従いプロトコー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ール治療を中止する。

- 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。

なお、スケジュール変更を行い2週投与1週休薬となっている場合、day 22にも以下の条件をすべて満たすことを確認の上、次タームを開始する。①～⑨のいずれか1つでも満たさない場合は、ターム開始を延期する。次ターム開始予定日から28日以内に開始規準を満たさなかった場合、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℃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S-1投与中に下記のスキップ・減量規準に該当した場合は、そのコース中の残りのS-1投与をスキップする。投与スケジュールの変更を行い2週投与1週休薬となっている場合、そのタームの残りのS-1の投与をスキップする。
- スキップ規準に該当した場合、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週休薬図6.3.6.aおよび図6.3.6.bを参照)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日以上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が、減量とスケジュール変更を同時に行うことは許容しない。参考として、図6.3.6.c-eに減量パターンを図示する。
- 表6.3.6に、用量レベルを示す。これ以上の減量を行わない。許容される用量レベルまでの減量を行っている場合には、投与スケジュールの変更を行う。
- 次コース開始日に関する規定
  - 投与スケジュールの変更を行っていない場合
    - コースでの休薬期間が14日以上あれば、次コース開始予定日(前コースの day 43)よりも早めて開始してもよい。
  - 投与スケジュールの変更を行っている場合(2週投与1週休薬の場合、下記および図6.3.6.b参照)。
    - 次回のS-1投与は、直前のS-1投与からの休薬期間が7日以上あれば、S-1投与開始予定日(当該コースの day 22 もしくは day 43)よりも早めて開始してもよい。
- 許容される用量レベルまでの減量と投与スケジュールを変更し治療を開始したが、再びスキップ規準に該当した場合はプロトコール治療中止とする。

- いずれの投与スケジュールにおいても、休薬期間の短縮は行わない。
- 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(1ターム)×2回(計42日間)で1コースとする(図6.3.6.b参照)。

<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 /mm<sup>3</sup> (好中球未測定の場合は、白血球 <2,000 /mm<sup>3</sup>)
- ② 血小板 <5.0×10<sup>4</sup> /mm<sup>3</sup>
- ③ AST >100 IU/L
- ④ ALT >100 IU/L
- ⑤ 総ビリルビン >2.0 mg/dL
- ⑥ クレアチニン >1.5 mg/dL
- ⑦ Grade 2 または Grade 3 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 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) |     |    |
|-----|--------|------------------|-----|----|
|     | レベル 0  | 120              | 100 | 80 |
|     |        | ↓                | ↓   | ↓  |
| S-1 | レベル -1 | 100              | 80  | 50 |
|     |        | ↓                | ↓   | ↓  |
|     | レベル -2 | 80               | —   | —  |

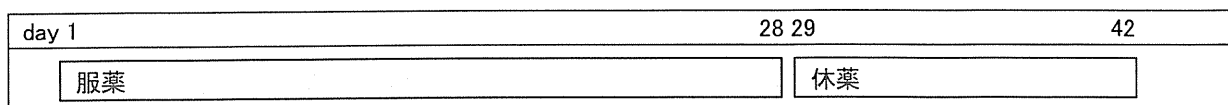


図 6.3.6.a.開始時の投与スケジュール: 4週投与2週休薬(1コース)

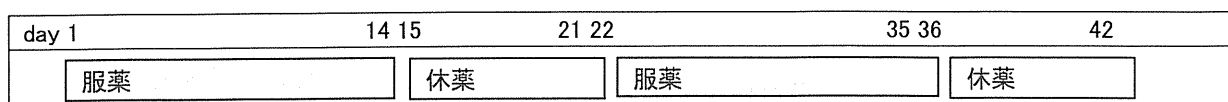


図 6.3.6.b.スケジュール変更時: 2週投与1週休薬(×2回で1コース)

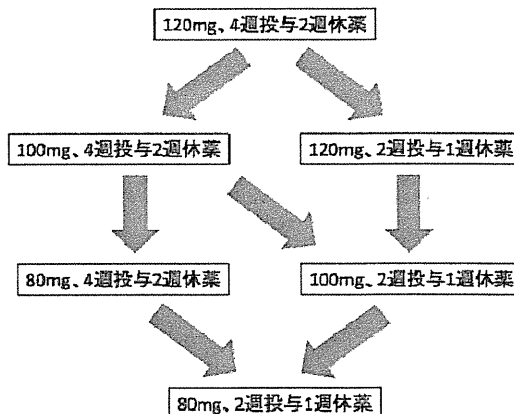


図 6.3.6.c.初回投与量 120 mg で開始した場合の減量/スケジュール変更パターン

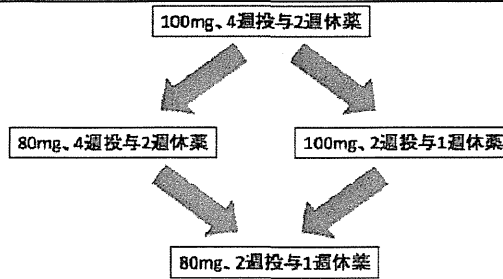


図 6.3.6.d.初回投与量 100 mg で開始した場合の減量/スケジュール変更パターン

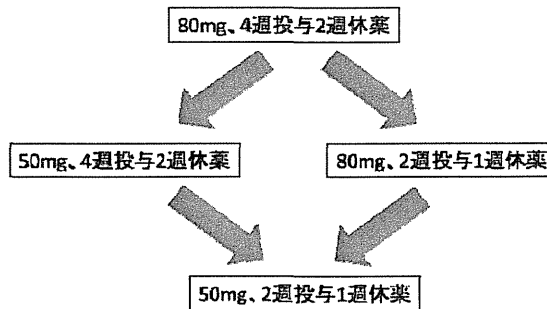


図 6.3.6.e.初回投与量 80 mg で開始した場合の減量/スケジュール変更パターン

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<br>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 | ・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。<br>・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。 |
|------|---|

## 2) 好中球減少時の発熱に対する対処

- ① 好中球減少時(好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ )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。
- ② 比較的高度の好中球減少時(好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ 、もしくは好中球数 $\leq 1,000/\text{mm}^3$ で更に好中球数 $\leq 500/\text{mm}^3$ 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<br>そう痒感、潮紅、発疹<br>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<br>②抗ヒスタミン剤、ステロイド剤の静脈内投与。<br>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。<br>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。<br>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<br>②抗ヒスタミン剤、ステロイド剤の静脈内投与。<br>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。<br>アナフィラキシーショック:エピネフリン<br>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<br>8 mg/body 静脈内投与:DOC 投与開始1時間前<br>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<br>4 mg/body 静脈内投与:DOC 投与開始12、3時間前<br>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、外来通院の期間を考慮し、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 (プリストル・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%)、血中アミラーゼ増加(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、ワルファリンの休業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、フツ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istol・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、ワンタキソテール) 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 術後肺炎/膵液瘻によって予期される有害事象  
肺炎、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、腹部感染、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)、腹膜炎、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(胃排出遅延)、胃食道逆流性疾患、敗血症、うつ病

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  
肺感染、血栓塞栓症、胃腸障害-その他(ダンピング症候群)、小腸閉塞、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、腹部感染、胆嚢炎、胆嚢感染、胆道感染、貧血、骨粗鬆症、傷害・中毒および処置合併症-その他  
(吻合部狭窄)、胃食道逆流性疾患、食欲不振、うつ病

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<br>(T2b-T4) | JCOG0001<br>(No.16a2/16b1/<br>Bulky リンパ節) | JCOG0405<br>(No.16a2/16b1/<br>Bulky リンパ節) | JCOG0002-DI<br>(4型) | JCOG0210<br>(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)            |