

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、JCOG Web Entry System より登録する。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である。不明の場合には JCOG データセンターに問い合わせること。

患者登録 JCOG Web Entry System
URL: <https://secure.jcog.jp/dc/> (Web 登録は 24 時間登録可能)

患者登録および JCOG Web Entry System に関する問い合わせ先
JCOG データセンター
TEL: 03-3542-3373
平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)
E-mail: JCOGdata@mljcog.jp

患者選択規準に関する問い合わせ先
徳永正則: 静岡県立静岡がんセンター胃外科
TEL: 055-989-5222
FAX: 055-989-5783
E-mail: m.tokunaga@scchr.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

- ① プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② 登録は 5.1. の「患者登録」の URL へアクセスして行う。
- ③ 適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送や FAX で送付する必要はない。
- ④ 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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF と共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。
- ⑦ 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、割付群)を採用する。
- ⑧ 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。
- ⑨ 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 Web Entry System に表示さ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(m²) = 体重(kg)^{0.425} × 身長(cm)^{0.725} × 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。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割付に際しては、①施設、②大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移 and/or Bulky リンパ節転移(なし vs. あり)で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

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（「14.1.4.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 10 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 11 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。

登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコル治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

「6.3.治療変更規準」は第 1 コース開始時には適用しない。

使用薬剤

- ・シスプラチン
- ・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・配合 OD 錠
- ・トラスツズマブ

なお、S-1 に関しては後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用は許容しない。

シスプラチンに関しては後発医薬品（ジェネリック医薬品）の使用は許容する。

本試験におけるプロトコル治療は以下の通り。

A 群: 術前化学療法(S-1+CDDP 療法) + 手術 + 術後補助化学療法(S-1)

B 群: 術前化学療法(S-1+CDDP+トラスツズマブ療法) + 手術 + 術後補助化学療法(S-1)

トラスツズマブの入手について

胃癌に対する術前化学療法としてのトラスツズマブ（ハーセプチン[®]注射用）の使用は、薬機法上、承認されておらず保険が適用されないため、本試験では先進医療（先進医療 B）制度の下、中外製薬株式会社より無償提供を受けて使用する。薬剤の入手方法・手順は別途「本試験薬の管理に関する手順書」に定める。

1) 術前化学療法

- ・登録後に術前化学療法を各群とも S-1+CDDP を 3 コース行う。CDDP の投与は入院にて行う。
- ・A 群、B 群ともに S-1 と CDDP の投与は「コース」としてカウントする。B 群におけるトラスツズマブ投与は「回」としてカウントする。採血、画像検査等は、S-1+CDDP のコースに連動して行うこととする。
- ・6.2.2.術前化学療法中止規準に該当した場合は、トラスツズマブを含む術前化学療法を中止する。
- ・B 群では 3 週毎に最大 4 回まで(S-1+CDDP を追加で 1 コース行う場合は最大 5 回まで)トラスツズマブを投与する。S-1+CDDP の投与が休止となっても、トラスツズマブ投与規準を満たせば S-1+CDDP とは独立に 3 週毎の投与を継続する。
- ・B 群で 6.3.3.2)トラスツズマブの投与中止規準に該当した場合は、トラスツズマブの投与のみを中止し、術前化学療法中止とはしない(6.2.2.術前化学療法中止規準に該当しない限りは S-1+CDDP 投与は継続する)
- ・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。
- ・1 コース目あるいは 2 コース目で化学療法が中止となった場合は、8.2.2.2)に準じて効果判定を行う。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。
- ・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。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。

表 6.1.1)4 コース追加の判定規準

3 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。 (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、 かつ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、 かつリンパ節転移の縮小がまったく認められない。 →	プロトコール治療中止。

- ・ 術前化学療法を1コース追加する場合、A群ではS-1+CDDPを1コース追加する。B群ではS-1+CDDPを1コース、4コース目の day1 にトラスツズマブを1回追加する。
- ・ 4 コース目の術前化学療法を行った場合には、4 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。
- ・ 5コース以上の術前化学療法は行わない。

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、組織学的効果判定結果の判明(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。

6.1.1. 術前化学療法

以下の化学療法を行う。

A 群:S-1+CDDP 療法

B 群:S-1+CDDP+トラスツズマブ療法

1)S-1+CDDP 療法(A 群、B 群共通)

以下のレジメンを3週1コースとして3コース繰り返す。6.1.i)術前化学療法の記載に則り、3コース後の有効性評価の結果によっては4コース目を行う。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
S-1	80-120 mg/body	p.o.	day 1~14
CDDP	60 mg/m ²	div	day 1

S-1 の内服期間は、day 1 の朝から day 14 の夕まで、または day 1 の夕から day 15 の朝までのいずれかとする。

登録前のクレアチンクリアランス値に応じて、1コースのCDDP およびS-1の開始用量レベルを決定する。クレアチンクリアランスはCockcroft-Gault 式*により推定値を求める。登録時に実測値を用いた場合は、用量レベル決定の際にも登録時の実測値を用いる。

* Cockcroft-Gault 式を以下に示す。

男性: $CCr = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清Cr 値}(\text{mg/dL})\}$

女性: $CCr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清Cr 値}(\text{mg/dL})\}$

CDDP の開始用量レベル

登録前 CCr	用量レベル	用量・用法	投与日
$CCr \geq 80 \text{ mL/min}$	レベル0	60 mg/m ² div	day 1
$60 \text{ mL/min} \leq CCr < 80 \text{ mL/min}$	レベル-1	50 mg/m ² div	day 1

S-1 の開始用量レベル

登録前 CCr	用量レベル	用量・用法			投与日
		体表面積	BSA < 1.25m ²	1.25m ² ≤ BSA < 1.5m ²	
CCr ≥ 80 mL/min	レベル 0	80	100	120	day 1-14
60 mL/min ≤ CCr < 80 mL/min	レベル-1	65	80	100	day 1-14

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
65 mg/day	25 mg x 1 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 CDDP の投与量は、1 mg/body 単位で切り捨てて決定する。CDDP の投与量の例として身長 171 cm、体重 68 kg で体表面積 1.795 m² の場合、1.795 × 60 = 107.7 となり、7.7 を切り捨てて、100 mg/body とする。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(6.3.2.2))に該当する場合は除き休薬扱いとはせず、14 日間で完了とする。
- 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。
- 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。また、再計算を行った以降、さらに再計算時の体重に比して ±5 kg を超える体重変動が見られた場合、体表面積を再計算して投与量を決定する。
- 適宜、制吐剤としてアプレピタント、5-HT3 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等を参考に、積極的に併用する⁴⁶。

2)トラスツズマブ(B 群のみ)

3 週に 1 回投与を行い、最大 4 回まで投与を行う(S-1+CDDP を 4 コース行う場合は最大 5 回まで)。

薬剤	投与量	投与法	投与日
トラスツズマブ	8 mg/kg(1 回目)	Div	S-1+CDDP1 コース目の day1
	6 mg/kg(2 回目以降)		以降は 3 週毎に投与

- S-1+CDDP が休止となっても、トラスツズマブ投与規準を満たせば S-1+CDDP とは独立に 3 週毎の投与を継続する。
- 体表面積から計算されたトラスツズマブの投与量は、1 mg/body 単位で切り捨てて決定する。トラスツズマブの投与量の例として体重 68 kg の場合、68 × 8 = 544、68 × 6 = 408 となり、それぞれ 1 の位を切り捨てて、1 コース目は 540 mg、2 コース目は 400 mg を投与する。
- 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。
- 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。
- トラスツズマブは 1 回目 day 1 に 8 mg/kg、2 回目以降は 3 週毎に 6 mg/kg を点滴静注する。1 回目は 90 分以上かけて投与するが、2 回目以降は 30 分まで投与時間を短縮してもよい。

- トラスツズマブは前回投与日を day 1 として day 30 以降(day 30 を含む)となった場合は 8 mg/kg で投与する。
- トラスツズマブの投与は S-1+CDDP 最終コースの day 8 まで(day 8 を含む)に行う(図 6.1.1.a 参照)。
- 例) 4 回目の投与予定日が 3 コース目の day 9 以降となった場合には 4 回目は投与せず、トラスツズマブ投与は 3 回で終了する(例えば図 6.1.1.a①~③の場合にはトラスツズマブは 3 回で投与終了、④~⑥の場合は 4 回目投与)。

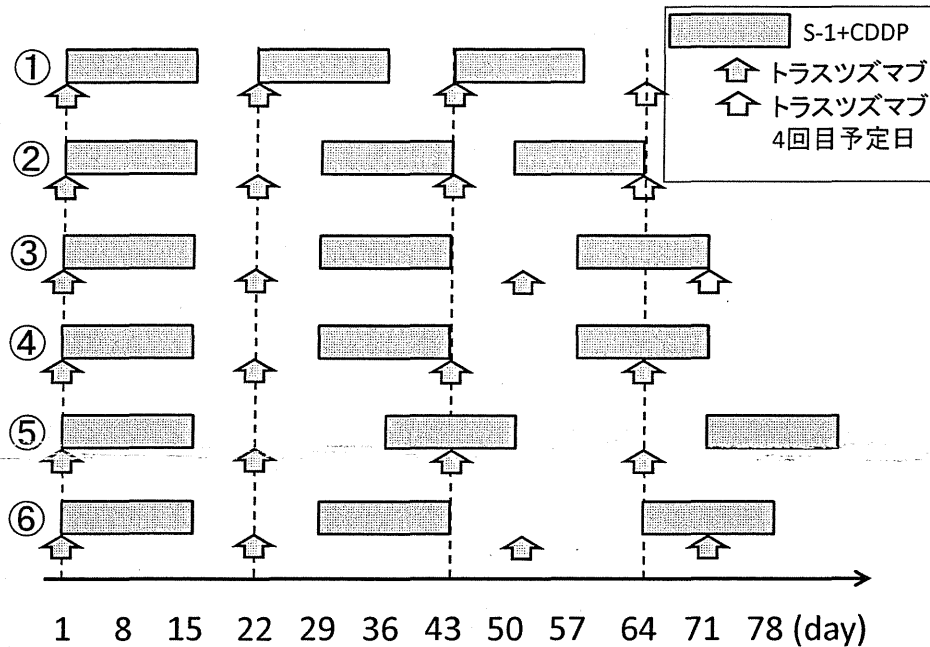


図 6.1.1.a S-1+CDDP とトラスツズマブ投与の関係 (例: 3 コース目まで)

- 適宜、制吐剤としてアプレピタント、5-HT3 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等を参考に、積極的に併用する⁴⁶。

3) S-1+CDDP を 1 コース追加し 4 コース行う場合

- 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。表 6.1.1)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。術前化学療法を 1 コース追加する場合、A 群では S-1+CDDP を 1 コース追加する。
- B 群では S-1+CDDP 4 コース目開始日 (day 1) にあわせてトラスツズマブを追加でもう 1 回投与する (S-1+CDDP 3 コース目までにトラスツズマブが 2、3、4 回投与されていた場合は、それぞれ 3、4、5 回目の投与となる)。
- 4 コース目の S-1+CDDP (±トラスツズマブ) は、3 コース目の開始日を day 1 として、day 29 に行う。
- 直近のトラスツズマブの投与を day 1 として、追加のトラスツズマブの投与が day 29 以前となった場合は 6 mg/kg、day 30 以降(day 30 を含む)となった場合は 8 mg/kg を投与する。
- トラスツズマブを S-1+CDDP の 4 コース目開始日 day 1 にあわせて投与できなかった場合は、day 8 まで (day 8 を含む)に行う。トラスツズマブを day 8 までに投与できなかった場合は、トラスツズマブの投与は行わない。

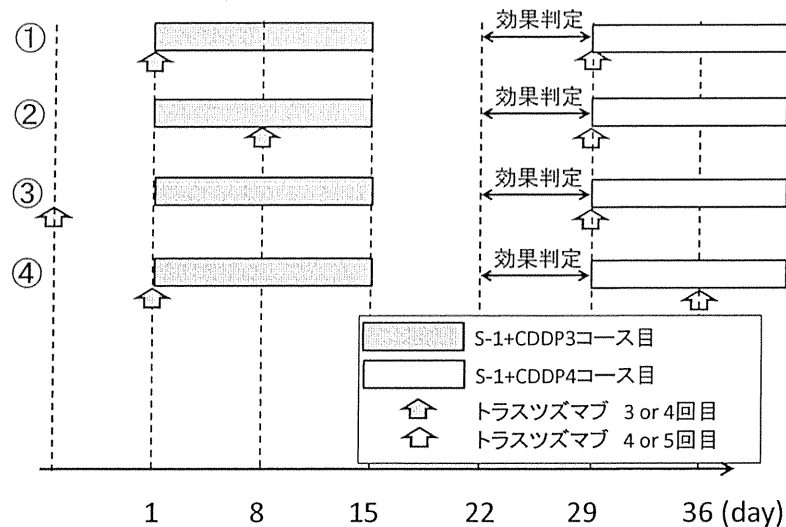


図 6.1.1.b S-1+CDDP とトラスツズマブ投与の関係 (4 コース目)

図 6.1.1.b①、②の場合は追加するトラスツズマブは 6 mg/kg で投与する。

図 6.1.1.b③、④の場合は追加するトラスツズマブは 8 mg/kg で投与する。

6.1.2. 手術

最終コース終了後に有効性評価のための画像診断(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。画像評価によりR0手術が可能と判断された場合は、最終コースのS-1最終投与日から56日以内に(最終投与日を0日目として56日目までに)(28日以内を推奨)に手術を行う。これまでに手術が行えない場合にはプロトコール治療中止とする。

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。

- ① 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。
- ② 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。
- ③ リンパ節郭清:
 - a) 大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)転移の場合:D2+No.16リンパ節郭清を行う。
 - b) Bulkyリンパ節転移の場合:D2+No.16リンパ節郭清を行う。
 - c) 短径15mm以上の領域リンパ節転移の場合:D2リンパ節郭清を行う。

<D2郭清>
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。

<No.16郭清>
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:腫瘍が胃上部の大弯線にかかる、または肉眼型が4型の場合は、胃全摘術に加えて脾臓合併切除を行う。胃上部の大弯線にかからない、かつ肉眼型が4型でない場合は、脾臓を温存する。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。膵頭十二指腸切除術によりR0切除が可能と判断される場合には、膵頭十二指腸切除術を行ってもよい。R0切除が実施された場合はプロトコール治療継続とする。膵頭十二指腸切除術を行ってもR1、R2切除となることが明らかな場合の膵頭十二指腸切除術は行わない。
- 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。

＜追加切除判定＞

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、Appleby 手術を行うことは許容しない。

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 日目として 42 日目までに)に S-1 の投与を開始する。
- 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.「術後補助化学療法のスキップ減量規準」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)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。
- 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手術日を day 0 として day 42 までに S-1 の投与が開始できなかった場合、day84 以内(手術日の 12 週後の同じ日付を含む)であれば、プロトコル治療として S-1 の投与開始を許容する。
- Day 84 までに S-1 の投与を開始できなかった場合はプロトコル治療中止とする。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、6.1.3.3)の表に従った用量で投与を開始する。

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・配合 OD 錠
(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/配合 OD 錠)20、25 mg

*後発医薬品(ジェネリック医薬品)の使用は許容しない。

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 ² 未満	80 mg/day (20 mg x 4 cap)
1.25 m ² 以上 1.50 m ² 未満	100 mg/day (25 mg x 4 cap)
1.50 m ² 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: $Ccr = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dL)}\}$

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。

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1)、2)、3)をすべて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

A 群:3 コース目の CDDP の投与完了をもって術前化学療法完了とする。3 コース目の CDDP の投与後に有害事象などで day 2 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。

B 群:3 コース目の CDDP の投与完了と3 回以上のトラスツズマブの投与完了をもって術前化学療法完了とする。3 回目のトラスツズマブの投与と3 コース目の CDDP の投与後に有害事象などで day 2 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、手術日を day 0 として S-1 最終投与日が day 340 以降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を行い、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、 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

*非血液毒性:CTCAE v4.0-JCOG 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、末梢性感覚ニューロパチー、聴覚障害、耳鳴が認められた場合

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

・登録後、術前化学療法開始前の患者拒否の場合

・術前化学療法中の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

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た場合
 - 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 術前化学療法後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 手術日を day 0 として day 84(術後 12 週)まで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、 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

*非血液毒性:CTCAE v4.0-JCOG における「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球減少」「好中球減少」「白血球減少」「血小板減少」「骨髓機能不全」「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
 - ・登録後、プロトコール治療開始前の患者拒否の場合
 - ・プロトコール治療中の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
- 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。

CTCAE v.4.0-JCOG では、注入に伴う反応 (infusion-related reaction) は「薬物または生物製剤の輸注に対する有害反応」と定義され、アレルギー反応は、「抗原物質への暴露により生じる局所あるいは全身の有害反応」と定義されている。

本試験では、注入に伴う反応、およびアレルギー反応を以下のように定義する。

- ・注入に伴う反応: トラスツズマブに起因すると判断される、局所あるいは全身の有害反応
- ・アレルギー反応: トラスツズマブ以外の抗原物質への暴露により生じる、局所あるいは全身の有害反応

なお、S-1、シスプラチン、トラスツズマブのいずれに起因するか判断が難しい局所あるいは全身の有害反応が起こった場合は、研究事務局に相談のこと。

6.3.1. 術前化学療法の用量レベル

A 群

薬剤	用量レベル	用量・用法				
S-1	レベル 0	120	100	80	mg/body/day p.o.	day 1-14
		↓	↓	↓		
	レベル -1	100	80	65	mg/body/day p.o.	day 1-14
		↓	↓	↓		
	レベル -2	80	65	50	mg/body/day p.o.	day 1-14
CDDP	レベル 0	60 mg/m ² div				day 1
		↓				
	レベル -1	50 mg/m ² div				day 1
		↓				
	レベル -2	40 mg/m ² div				day 1

B 群

薬剤	用量レベル	用量・用法				
S-1	レベル 0	120	100	80	mg/body/day p.o.	day 1-14
		↓	↓	↓		
	レベル -1	100	80	65	mg/body/day p.o.	day 1-14
		↓	↓	↓		
	レベル -2	80	65	50	mg/body/day p.o.	day 1-14
CDDP	レベル 0	60 mg/m ² div				day 1
		↓				
	レベル -1	50 mg/m ² div				day 1
		↓				
	レベル -2	40 mg/m ² div				day 1
トラスツズマブ		8 mg/kg*				day 1

*2 コース目以降は 6 mg/kg
ただし、前回投与日を day 1 として day 30 以降 (day 30 を含む) となる場合は 8 mg/kg

6.3.2. S-1+CDDP の治療変更規準

1) S-1+CDDP 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。
- コース開始日は前コース開始日を day 1 とした時の day 22 とする。
- ①～⑨のいずれか一つでも満たさない場合、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。

① 発熱	Grade 0(体温 $<38^{\circ}\text{C}$ 、腋窩温を使用)
② 好中球数	$\geq 1,200/\text{mm}^3$
③ 貧血	Grade 0-2($\geq 8 \text{ g/dL}$)
④ 血小板数	Grade 0-1($\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$)
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	以下に示す有害事象が Grade1 以下である。

疲労、食欲不振、下痢、口腔粘膜炎、悪心、嘔吐、皮膚毒性(斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群)、心不全
- 前コース開始日を day 1 として、有害事象などが原因で day 29 まで(day 29 を含む)にコース開始できなかった場合は、次コースの S-1、CDDP ともに用量を 1 レベル減量して投与を開始する。ただし祝祭日のため day 29 までにコース開始できなかった場合は減量しない。前コースが減量レベル-2 で投与されており、かつ day 29 までにコース開始できなかった場合(祝祭日による場合を除く)は術前化学療法を中止する(4 コース目を行う場合の 4 コース目も同様)。
- 前コース開始日を day 1 として、day 43(day 43 を含む)までにコース開始できなかった場合は、術前化学療法中止とする(4 コース目を投与する場合の 4 コース目も同様)。
- 第 1 コース開始日を day 1 として、day 71(day 71 を含む)までに 3 コース目がコース開始規準を満たさず、投与できなかった場合、術前化学療法を中止する。
- 術前化学療法が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行う。

2) S-1+CDDP の休止・再開・スキップ・減量規準

- S-1 は day 1 朝から day 14 夕の 14 日間(28 回分)のみ服薬する。S-1 を day 1 の夕から投与を開始した場合は day 15 朝まで服薬する。
- 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、S-1 投与を再開する。途中の休止分(飲み忘れを含む)を day 15 朝(day 1 夕から投与開始の場合は day 15 の夕)以降に服薬することはしない。
- Day 14 夕/day 15 朝までに再開できなかった場合は、残りの S-1 投与はスキップする。
- 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。
- S-1 の内服を忘れた場合、次回内服時まで S-1 の内服をしない。次の内服時に 2 回分まとめて内服しない。
- 休止期間が連続して 7 日間になった場合は、当該コースにおける以後の S-1 投与をスキップする。
- 各コース中に下記の「スキップ規準」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 内服をスキップする。
- 休止またはスキップした場合の次コース開始予定日は前コース開始日を day 1 として day 22 とする。
- 下記の「減量規準」のいずれかに該当した場合、次コースの S-1、CDDP ともに用量を 1 レベル減量して投与する。
- レベル-2 に減量後に減量規準および休止規準に該当した場合は術前化学療法を中止する。

表 6.3.2. S-1+CDDP の休止・再開・スキップ・減量規準

有害事象名	休止規準	再開規準	スキップ規準	減量規準
好中球数	Grade 4 ($<500/\text{mm}^3$)	$\geq 1,200/\text{mm}^3$	-	Grade 4 ($<500/\text{mm}^3$)
血小板数	Grade 3-4 ($<5 \times 10^4/\text{mm}^3$)	Grade 2 以下 ($\geq 7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$)	-	Grade 3-4 ($<5 \times 10^4/\text{mm}^3$)
総ビリルビン	Grade 2-3 (2.25-15 mg/dL)	≤ 2.0 mg/dL	-	Grade 2-3 (2.25-15 mg/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 3-4
感染 ^{*1}	-	-	Grade 3	Grade 3
下痢・口腔粘膜炎	Grade 2	Grade 1 以下	Grade 3	Grade 2-3
悪心・疲労	Grade 3	Grade 1 以下	-	Grade 3
嘔吐・食欲不振	Grade 3	Grade 1 以下	-	Grade 3
皮疹 ^{*2} 、アレルギー反応	Grade 2	Grade 1 以下	Grade 3	Grade 2-3
末梢性運動ニューロパチー	Grade 2	Grade 1 以下	Grade 3	Grade 2-3
末梢性感覚ニューロパチー、 聴覚障害、耳鳴	Grade 2	Grade 1 以下	-	Grade 2-3
心不全	Grade 2-3	Grade 1 以下	-	-
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
プロトコル治療との因果関係がある ^{*3} 上記以外の非血液毒性 (possible、probable、definite)	Grade 3	Grade 1 以下	-	Grade 3
次コース治療開始日				Day 30 以降

感染^{*1}: 肺感染、上気道感染、尿路感染

皮疹^{*2} 斑状丘疹状皮疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群

プロトコル治療との因果関係がある^{*3}: CRF に担当医が休止を必要と判断した Grade 3 以上の非血液毒性の詳細を記載すること

6.3.3. トラスツズマブの治療変更規準 (B 群のみ)

1) トラスツズマブの投与規準

- トラスツズマブ 2 回目以降の投与の際は、投与日またはその前日に心不全 Grade 1 以下であることを確認の上、投与する。心不全 Grade 2 以上の場合は、投与を延期し、心不全 Grade 1 以下かつ心エコー検査にて左室駆出率 50% 以上まで回復したことを確認後に投与を開始する。
- 左室駆出率は投与毎に測定する必要はないが、心不全 Grade 2 以上を疑う場合には心エコー検査を施行し測定する(登録前および、3 コース目の S-1 最終投与日から 7-14 日目(最終投与日を 0 日として)の心エコー検査は必須)。
- 前回投与時に Grade 1-2 の注入に伴う反応が出現した場合は、トラスツズマブの前投薬を許容する(6.4.3)参照)。

2) トラスツズマブの投与中止規準

- Grade 3 以上の注入に伴う反応が出現した場合。
- 前回のトラスツズマブ投与日を day 1 として day 43 まで(day 43 を含む)に投与が開始できなかった場合。ただし祝祭日のため day 43 までに投与ができなかった場合は投与中止とはしない。

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、最終コースの S-1 最終投与日より(最終投与日を 0 日目として)

56日以内に(28日以内を推奨)に手術を行う。ただし、①の検査はS-1最終投与日より(最終投与日を0日目として)7-14日目に行い、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(最終投与日を0日目として)14-28日目、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(最終投与日を0日目として)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。ただし、S-1最終投与日より(最終投与日を0日目として)21日を超えても(21日目を含む)手術適応規準を満たさない場合で、かつ骨髄機能が回復傾向にあると判断される場合には括弧内の規準を用いる。
 - i) 白血球数 $\geq 3,000 \text{ mm}^3$ ($\geq 2,000 \text{ mm}^3$)
 - ii) 血小板数 $\geq 10.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ($\geq 5.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$)
 - 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 Grade 0-1
 - viii) 下痢 Grade 0-1
 - ix) 肺臓炎 Grade 0-1

6.3.5. 術後補助化学療法のコース開始規準

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日目として42日目まで)にS-1の投与を開始する。術後12週以内(手術日を0日目として84日目まで)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、プロトコール治療を中止する。

1) 第1コース開始規準

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。

<第1コース開始規準:以下のすべてを満たす>

- ① 食欲不振 Grade 0-1
- ② PS(ECOG) 0-2
- ③ 発熱 Grade 0(体温 $< 38^{\circ}\text{C}$ 、腋窩温を使用)
- ④ 好中球数 $\geq 1,200 / \text{mm}^3$ (好中球数未測定の場合は、白血球 $\geq 2,500 / \text{mm}^3$)
- ⑤ 貧血 Grade 0-2 (ヘモグロビン $\geq 8 \text{ g/dL}$)
- ⑥ 血小板数 Grade 0-1 ($\geq 7.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$)
- 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 $\geq 40 \text{ mL/min}$

2) 第2コース以降の開始規準

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、プロトコール治療を中止する。

- ① 発熱 Grade 0(体温 $< 38^{\circ}\text{C}$ 、腋窩温を使用)
- ② 好中球数 $\geq 1,200 / \text{mm}^3$ (好中球未測定の場合は、白血球 $\geq 2,500 / \text{mm}^3$)

- ③ 貧血 Grade 0-2(ヘモグロビン \geq 8 g/dL)
- ④ 血小板数 Grade 0-1($\geq 7.5 \times 10^4$ /mm³)
- ⑤ AST ≤ 100 IU/L
- ⑥ ALT ≤ 100 IU/L
- ⑦ 総ビリルビン ≤ 2.0 mg/dL
- ⑧ クレアチニン ≤ 1.5 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 Grade 3 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킵プ・減量規準

- 術後補助化学療法の S-1 投与中に下記のス킵プ・減量規準に該当した場合は、S-1 との因果関係を問わず、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。
- S-1 の投与中、休薬中を問わず、スキップ・減量規準に該当した場合、当該有害事象と S-1 との因果関係が possible、probable、definite であれば、次コース以降、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(当該有害事象と S-1 との因果関係が unlikely、not related の場合は次コースの 1 段階減量を行わない)。
- 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、当該有害反応の最悪 Grade が発生した時の S-1 の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 好中球数 Grade 3-4(<1,000 /mm³)
(好中球数未測定の場合は、白血球数 Grade 0-2(<2,000 /mm³))
- ② 血小板数 Grade 3-4(<5 × 10⁴ /mm³)
- 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 以下に示す有害事象が Grade 2-3 である。
下痢、悪心、嘔吐、食欲不振、口腔粘膜炎、発熱

⑧ 上記以外の Grade 3 の有害事象(血液毒性を除く)

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	—	—

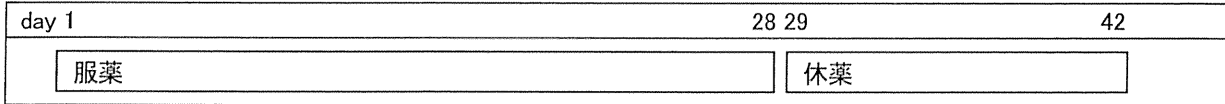


図 6.3.6.a.開始時の投与スケジュール:4 週投与 2 週休薬(1 コース)

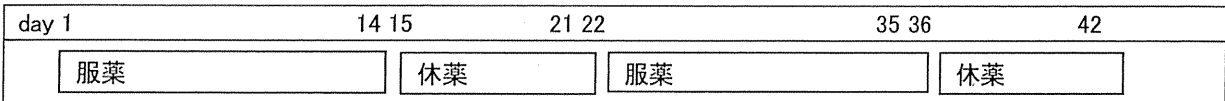


図 6.3.6.b. スケジュール変更時:2 週投与 1 週休薬(×2 回で1 コース)

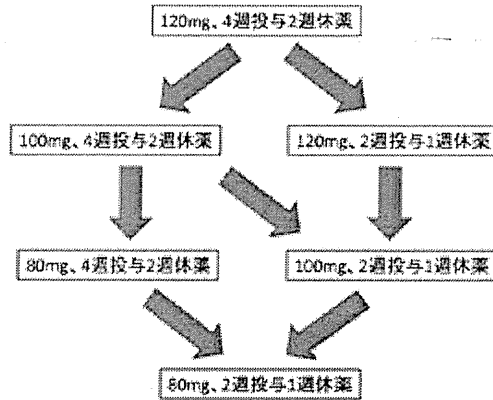


図 6.3.6.c. 初回投与量 120 mg で開始した場合の減量/スケジュール変更パターン

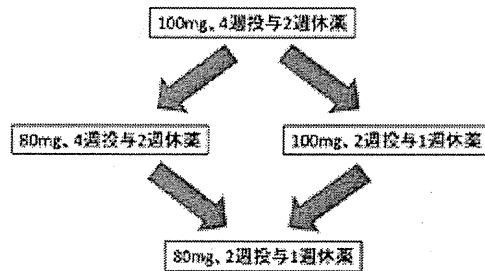


図 6.3.6.d. 初回投与量 100 mg で開始した場合の減量/スケジュール変更パターン

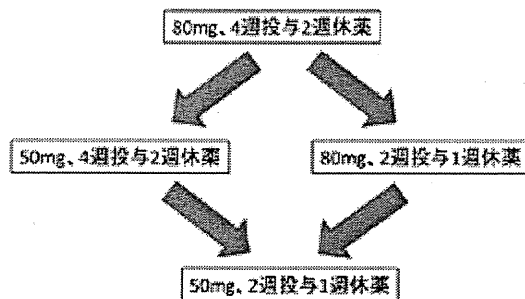


図 6.3.6.e. 初回投与量 80 mg で開始した場合の減量/スケジュール変更パターン

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」に問い合わせる。

研究事務局(主)連絡先:徳永正則

静岡県立静岡がんセンター胃外科
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007
TEL:055-989-5222
FAX:055-989-5783
E-mail:m.tokunaga@scchr.jp

研究事務局(副):町田 望

静岡県立静岡がんセンター消化器内科
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007
TEL:055-989-5222
FAX:055-989-5783
E-mail:no.machida@scchr.jp

6.4. 併用療法・支持療法

6.4.1. 規定とする併用療法支持療法

1)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

i)化学療法開始前の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合

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 の再活性化がおこり、重症肝炎が発症することが報告されている。

HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合、HBs 抗原陽性例と同様に HBV 再活性化リスクが高いと判断し、核酸アナログ(エンテカビルもしくはテノホビル)の予防投与を行う。化学療法開始前に行う検査、支持療法の用法・用量、モニタリングについては、以下を参考に「B 型肝炎治療ガイドライン 第 2 版(日本肝臓学会)」に従い、以下の検査と支持療法を行う。

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

化学療法開始前に最低 1 回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。

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。

②支持療法(核酸アナログ予防投与)の用法・用量

・ 使用薬剤:

- エンテカビル (プリストル・マイヤーズ:バラクルード錠 0.5 mg)
- テノホビル (グラクソ・スミスクライン:テノゼット錠 300 mg)

下記の用法用量に従い、化学療法開始 1 週間以上前(できるだけ早い時点)から核酸アナログの投与を開始し、化学療法終了後も 12 か月間以上継続する。化学療法終了 12 か月後以降、核酸アナログ投与中止の条件※1、2 を満たす場合は、核酸アナログの投与を中止してもよい。ただし、核酸アナログ投与を中止する場合には必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合のみ中止する。なお、核酸アナログ投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、「③モニタリング」に定めた間隔で HBV-DNA 定量を継続する。また、核酸アナログ投与中止後に HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 以上となった場合、直ちに核酸アナログの投与を再開する。

※1 核酸アナログ中止の必要条件:以下をすべて満たす

1. 核酸アナログ投与開始後 2 年以上経過している
2. HBV-DNA 定量で検出感度以下
3. HBe 抗原が陰性

※2 患者背景の必要条件:以下のすべてを満たす

1. 核酸アナログ中止後には肝炎再燃が高頻度にみられ、時に重症化する危険性があることを担当医、患者共に十分に理解している。
2. 中止後の経過観察が可能であり、再燃しても適切な対処が可能である。
3. 肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくいと

判断される。

(B型肝炎治療ガイドライン 第2版(日本肝臓学会)より改変して転載)

エンテカビル

- 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)に服用する。
- 用量:

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

テノホビル

- 用法:1回300 mgを1日1回経口投与する。
- 用量:

クレアチンクリアランス(mL/min)	用量
50以上	300 mgを1日に1回
30以上50未満	300 mgを2日に1回
10以上30未満	300 mgを3~4日に1回
血液透析	300 mgを7日に1回 ^{注)} または累積約12時間の透析終了後に300 mgを投与(注)血液透析実施後。なお、クレアチンクリアランスが10 mL/min未満で、透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。

- 投与上の注意:

テノホビルの長期投与では、腎機能障害、低リン血症(ファンコニー症候群を含む)、骨密度の低下に注意する。テノホビル投与中は定期的に腎機能と血清リンの測定を行うことが推奨される。

- 副作用(全グレードの発現割合):

肝機能検査値異常(AST、ALT及びγ-GTP増加等)7例(4.9%)、クレアチン増加4例(2.8%)、アミラーゼ増加、リパーゼ増加および悪心各3例(2.1%)、腹痛2例(1.4%)、【重大な副作用(頻度は不明)】腎機能不全、腎不全、急性腎不全、近位腎尿細管機能障害、ファンコニー症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症または腎炎等の重度の腎機能障害、乳酸アシドーシスおよび脂肪沈着による重度の肝腫大(脂肪肝)、肺炎

③モニタリング:HBV-DNA 定量 (核酸アナログ投与中および投与終了後)**核酸アナログ(エンテカビルもしくはテノホビル)投与中:**

4週毎にHBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行う。ただし、核酸アナログ投与中で、かつHBV-DNA 定量で2.1 log copies/mL未満の場合は、4-12週毎の検査とすることを許容する。

核酸アナログ投与中止後:

核酸アナログ投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、肝臓専門医にコンサルトの上、核酸アナログ投与中止後1年間は4週毎にHBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)による経過観察を行う。核酸アナログ投与中止後にHBV-DNA 定量で2.1 log copies/mL以上となった場合、直ちに核酸アナログの投与を再開する。

ii) 化学療法開始前の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 未満の場合

HBV-DNA 定量かつ肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行い、2.1 log copies/mL 以上になった時点で核酸アナログ(エンテカビルもしくはテノホビル)の投与を開始する。

日本肝臓学会による「B 型肝炎治療ガイドライン 第 1.2 版」では、再活性化のリスクに応じて、化学療法中および化学療法後の HBV-DNA 定量によるモニタリングを推奨している。

①モニタリング:HBV-DNA 定量

化学療法開始から化学療法終了後少なくとも 12 か月後までは、4-12 週毎に HBV-DNA 定量を行う。

HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/mL 以上となった場合には、「B 型肝炎治療ガイドライン 第 2 版(日本肝臓学会)」に従い、直ちに核酸アナログの投与を開始する。核酸アナログ開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

②再活性化した際の支持療法

「6.4.1.2)の i) 化学療法開始前の HBV-DNA が 2.1 log copies/mL 以上の場合」の支持療法に準じて核酸アナログの投与を行う。いったん核酸アナログの投与を開始した後に、核酸アナログの投与を中止する場合には、必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止すること。

6.4.2. 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。行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

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"> 好中球数 1,000 / mm³ 未満で発熱(原則として 38°C 以上)がみられた時点 好中球数 500 / mm³ 未満が観察された時点 前コースで好中球数 1,000 / mm³ 未満で発熱(原則として 38°C 以上)がみられた場合や、好中球数 500 / mm³ 未満が観察された場合、同一の化学療法実施後に好中球数 1,000 / mm³ 未満が観察された時点
使用量 使用法	<ul style="list-style-type: none"> フィルグラスチム: 50 μg/m² を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m² を 1 日 1 回静脈投与 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 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
中止時期	<ul style="list-style-type: none"> 好中球数が最低値を示す時期を経過後 5,000 / mm³ 以上に達した場合は投与を中止する。 好中球数が 2,000 / mm³ 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 好中球数が 500 / mm³ 未満、または 1000 / mm³ 未満で 48 時間以内に 500 / mm³ 未満に減少すると予測される状態で、かつ、腋窩温 37.5°C 以上(口腔内温 38°C 以上)の場合、速やかにリスク評価を行いリスクに応じて抗菌薬治療を開始する。
- ② リスク評価は Multinational Association for Supportive Care in Cancer(MASCC)スコアリングシステム^{※1}を参考にし行う。
- ③ 初期評価のために、白血球分画と血小板数を含む全血球計算、腎機能(BUN、クレアチニン)、電解質、肝機能(トランスアミナーゼ、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ)検査、抗菌薬開始前に 2 セット以上の静脈血培養検査、中心静脈カテーテルが留置されている場合はカテーテル内腔から 1 セットと末梢静脈から 1 セットの培養検査、感染が疑われる部位の培養検査、呼吸器症状・徴候がある場合は胸部 X 線写真検査を行う。
- ④ 高リスク患者では、抗緑膿菌活性を有する β ラクタム薬を単剤で経静脈的に投与する。ただし、状態が不安定または合併症を有する患者や薬剤耐性菌が強く疑われる場合には、初期レジメンの単剤に他の抗菌薬(アミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬および/またはバンコマイシン)を追加してもよい。低リスク患者では、経口または静注で抗菌薬を投与し、入院または十分な評価を行ったうえで適切な場合には外来治療も可とする。
- ⑤ 抗菌薬開始 3-4 日後に再評価を行って抗菌薬の継続または変更について検討し、原則として、好中球数が 500 / mm³ 以上に回復するまで抗菌薬を継続する。

- ⑥ 高リスク患者で、4-7 日間の広域抗菌薬投与に反応しない場合には、経験的な抗真菌薬投与が推奨される。
- ⑦ 好中球数 $100 / \text{mm}^3$ 以下が 7 日を超えて続くことが予想される高リスク患者ではフルオロキノロンの予防投与が推奨される。
- ⑧ 発熱性好中球減少症の発症リスクが 20%以上の患者、および、発症リスクが 10-20%で、かつ、i) 65 歳以上の高齢者、ii) 進行度分類で進行期に該当する患者、iii) 抗菌薬を予防投与されていない患者、iv) 発熱性好中球減少症の既往のある患者のいずれかの患者では、G-CSF の予防投与が推奨される。発症リスクが 10%未満の患者では、重篤な経過が予測される場合にのみ推奨される。
- ⑨ 中心静脈カテーテルが挿入されている患者に発熱性好中球減少症 (FN) が発症した場合、カテーテルと末梢血からの血液培養を行い、両者の陽性化に 120 分以上の時間差がある場合はカテーテル関連感染症と考える。適切な抗菌薬治療を 72 時間以上行っても改善しない場合にはカテーテル抜去を行う。黄色ブドウ球菌、緑膿菌、バチラス、真菌、抗酸菌による感染ではカテーテルを抜去し、培養結果に基づいた適切な抗菌薬治療を行う。
- ⑩ 手指衛生、医療従事者の感染標準予防策、患者病原体隔離予防策等を行って感染予防策を実施する。

※1 Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) スコアリングシステム
(発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン[編集 日本臨床腫瘍学会]より一部改変し引用※2)

項目	スコア
臨床症状(下記の*印 3 項のうち 1 項を選択)	
*無症状	5
*軽度の症状	5
*中等度の症状	3
血圧低下なし	5
慢性閉塞性肺疾患なし	4
固形がんである、あるいは造血器腫瘍で真菌感染症の既往がない	4
脱水症状なし	3
外来管理中に発熱した患者	3
60 歳未満	2

スコアの合計は最大 26 点。21 点以上を低リスク、20 点以下を高リスクとする

※2 本試験では 20 歳以上の患者が対象であるため、発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン [編集 日本臨床腫瘍学会] 原著から「16 歳未満には適用しない」を削除した。

3) CDDP 投与当日の注意

CDDP 投与当日は、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、または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。

4) 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に従い積極的に制吐剤を使用する⁴⁶。

5) 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。

6) 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。

7) インフルエンザワクチンと肺炎球菌ワクチンの接種

化学療法開始前や化学療法中、術前の予防接種の有用性や接種のタイミングに関するエビデンスは明らかではない。しかし、免疫能低下患者では感染症が重篤になることが知られているため、米国感染症学会等のガイドラインにならい、日本臨床腫瘍学会の「発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン」(JSMO ガ