

イドライン)でも、インフルエンザワクチンの接種は推奨グレード A、肺炎球菌ワクチンの接種は推奨グレード B と記載されている。そのため、ワクチン接種のベネフィットが期待でき、かつ、安全性が確保されると判断される場合には、プロトコール治療とワクチン接種の時期を考慮し、JSMO ガイドラインを参照してワクチンの接種を検討すること。

6.4.3. 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) 疼痛に対する対症療法
- 4) トラスツズマブによる注入に伴う反応予防目的の前投薬

6.4.4. 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) プロトコール治療レジメンに含まれる以外の抗がん剤投与
- 2) 放射線療法
- 3) 免疫療法

6.4.5. 併用注意薬

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、リスクとベネフィットを勘案し併用する。

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。

主たる解析や中間解析で、いずれかの治療群が良いと結論された場合、必要に応じて試験に登録された患者に試験の結果を説明し、個々の患者の治療経過を考慮の上、最良と考えられる治療法を提供する。

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メ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. 予期される有害事象

7.1. 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。

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。

HER2 陽陰性を問わない切除不能・再発胃癌患者を対象に行われた SOS 試験(第 III 相試験)の試験治療群(S-1+CDDP 療法(3 週毎投与))の有害事象を表 7.2.1.a に示す。また、HER2 陽性の切除不能・再発胃癌患者を対象に行われた HERBIS-1 試験(第 II 相試験)で観察された有害事象を表 7.2.1.b に示す。

表 7.2.1.a. S-1+CDDP 療法における有害反応 (SOS 試験、n=306、CTCAE v3.0)

	≥Grade 3(%)
好中球	39
ヘモグロビン	19
血小板	10
G3-4 の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)	2
食欲不振	7
悪心	5
嘔吐	3
下痢	2
疲労	8
神経障害(感覚性・運動性)	1
手足の皮膚反応	0.3
AST/ALT	2
クレアチニン	0

表 7.2.1.b. S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法における有害反応 (HERBIS1 試験、n=53、CTCAE v4.0)

	全 Grade(%)	≥Grade 3(%)
白血球減少	64.2	7.5
好中球減少	50.9	30.2
発熱性好中球減少	3.8	3.8
貧血	58.5	9.4
血小板減少	37.7	0.0
クレアチニン上昇	32.1	5.7
総ビリルビン上昇	11.3	0.0
AST 上昇	11.3	0.0
ALT 上昇	24.5	0.0
低アルブミン血症	39.6	7.5
食欲不振	73.6	20.8
悪心	52.8	1.9
嘔吐	18.9	5.7
口内炎	26.4	1.9
下痢	35.8	7.5
便秘	17.0	0.0
疲労	58.5	3.8
皮疹	17.0	0.0
鼻出血	7.5	0.0
浮腫	9.4	0.0
味覚障害	17.0	0.0

	全 Grade (%)	≥ Grade 3 (%)
高血圧	3.8	0.0
注入に伴う反応	3.8	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-JCOG、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) 全身麻酔合併症

発熱^{※1}、アレルギー反応、気管閉塞、尿量減少、CPK 増加^{※1}、アシドーシス^{※1}、高カリウム血症^{※1}、筋肉痛^{※1}、譫妄、嘔声、喉頭浮腫、喉頭痙攣、血腫^{※2}、カテーテル関連感染^{※3}

※1 全身麻酔合併症として予期される悪性高熱を想定した項目

※2 硬膜外麻酔・脊椎麻酔合併症として予期される硬膜外血腫、脊髄くも膜下血腫を想定した項目

※3 硬膜外麻酔・脊椎麻酔合併症として予期される硬膜外膿瘍、脊髄くも膜下膿瘍を想定した項目

2) 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

3) 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/脾液瘻によって予期される有害事象
肺炎、脾液瘻、腹腔内膿瘍、播種性血管内凝固、脾臓出血、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、脾瘻、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)、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、γ-GTP 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

4) 術後晚期(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 術後晚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、大動脈周囲リンパ節 (No.16a2/b1) 転移 and/or Bulky リンパ節転移を有する胃癌に対してイリノテカン+CDDP の術前化学療法後に手術を行った JCOG0001、大動脈周囲リンパ節 (No.16a2/b1) 転移 and/or Bulky リンパ節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/b1/ Bulky リンパ節)	JCOG0405 (No.16a2/b1/ 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)
腓液瘻	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 (%)
血液毒性				
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
非血液毒性				
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-JCOG 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、血清アマラーゼ増加
- 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 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0-JCOG))」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まる)「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. 登録までに行う検査(登録前であれば時期を問わない)

HBs 抗原、HBs 抗体^{*}、HBc 抗体^{*}、HCV 抗体

※HBs 抗体、HBc 抗体の少なくともいずれか 1 つ以上が陽性の場合は治療開始前に HBV-DNA も測定する(6.4.1 参照)。

8.1.2. 登録前 56 日以内に行う検査

- 1) 身長、体重
- 2) 腫瘍マーカー: GEA、CA19-9
- 3) 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)
- 4) HER2 検査(IHC スコア(0/1+/2+/3+)、FISH(陽性/陰性)、HER2/17cen(CEP17)比^{*})
※IHC スコア 2+のときのみ測定
- 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

8.1.3. 登録前 28 日以内に行う検査

- 1) 胸部造影 CT(スライス厚 5 mm 以下)^{*1}
- 2) 上腹部・骨盤造影 CT(スライス厚 5 mm 以下)^{*1}
- 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
- 5) 心エコー
※1 造影剤アレルギー、腎機能障害、喘息を有する場合は単純 CT を許容する。

8.1.4. 登録前 14 日以内に行う検査

- 1) 全身状態: PS(ECOG)
- 2) 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
- 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(CTCAE v4.0-JCOG)

1) 1 コース目に週 1 回評価する安全性評価項目

1 コース目の開始前(前日または当日)に検査を行う。1 コース目は、day 8、day 15 の検査を必須とする。

- 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、カルシウム、ALP、 γ GTP
- iii) 自覚症状(CTCAEv4.0-JCOG)
 - ・全身障害および投与局所様態: 疲労、発熱
 - ・一般・全身障害および投与部位の状態: 注入に伴う反応(B 群のみ)
 - ・心臓障害: 心不全
 - ・耳および迷路障害: 聴覚障害、耳鳴
 - ・胃腸障害: 便秘、下痢、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐
 - ・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、斑状丘疹状皮疹

- ・代謝および栄養障害:食欲不振、高血糖
- ・眼障害:流涙
- ・血液およびリンパ系障害:発熱性好中球減少症
- ・感染:上気道感染、肺感染、尿路感染、その他の感染
- ・その他の Grade 3 以上の非血液毒性

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG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」

2)2 コース目以降にコースごとに評価する安全性評価項目

2 コース目以降はコース開始前(前日または当日)に検査を行う。コース中の検査は、必要に応じて追加する。

- 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、ALP、 γ GTP
 - iii) 自覚症状(CTCAEv4.0-JCOG)
 - ・全身障害および投与局所様態:疲労、発熱
 - ・一般・全身障害および投与部位の状態:注入に伴う反応
 - ・心臓障害:心不全
 - ・胃腸障害:便秘、下痢、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐
 - ・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、斑状丘疹状皮疹
 - ・代謝および栄養障害:食欲不振
 - ・眼障害:流涙
 - ・血液およびリンパ系障害:発熱性好中球減少症
 - ・感染:上気道感染、肺感染、尿路感染、その他の感染
 - ・その他の Grade 3 以上の非血液毒性
- ※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG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」

3)3 コース終了後手術前に評価する安全性評価項目

以下の検査は3コース目のS-1投与終了日より(最終投与日を0日目として)7-14日目までに行う。

- i) 心エコー検査、心電図検査(B群のみ)

8.2.2. 術前化学療法中の有効性評価項目

1コース目のS-1投与終了日から次コース開始当日までの間、3コース目のS-1投与終了日より(最終投与日を0日目として)7-14日目までに以下の検査を行う。

4コース目を実施した場合は、4コース目のS-1投与終了日より(最終投与日を0日目として)7-14日目までに以下の検査を行う。

1コース目あるいは2コース目で術前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。

総合効果の判定は、「11.1.効果判定」の手順に従って3コース終了後に行う。

有効性評価時のCTスライス厚は登録前評価と同じCTスライス厚を用いる。

- 1) 1コース目のS-1投与終了日から2コース目開始当日までに行う検査
 - i) 上腹部造影CTおよび骨盤造影CT*
 - ii) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9
 - iii) 胸部単純X-P
- 2) 3コース目のS-1投与終了日より(最終投与日を0日目として)7-14日目までに行う検査
 - i) 上腹部造影CTおよび骨盤造影CT*
 - ii) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9
 - iii) 胸部単純X-P
- 3) (4コース目を実施した場合)4コース目のS-1投与終了日より(最終投与日を0日目として)7-14日目ま

で行う検査

- i) 上腹部造影 CT および骨盤造影 CT*
 - ii) 腫瘍マーカー: CEA、CA19-9
 - iii) 胸部単純 X-P
- ※ 造影剤アレルギー、腎機能障害、喘息を有する場合は単純 CT を許容する。

8.2.3. 手術前に評価する安全性評価項目

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: 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
- iii) 自覚症状: 疲労、下痢、肺臓炎

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、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) Grade 3 以上の術中合併症 (CTCAE v4.0-JCOG): 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 (膵、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 Grade 3 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-JCOG 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 JCOG 術後合併症規準 (Clavien-Dindo 分類) v2.0

評価項目	CTCAE v4.0-JCOG	Clavien-Dindo 分類
膵液瘻	膵瘻	膵液瘻
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 ^{※1}	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

評価項目	CTCAE v4.0-JCOG	Clavien-Dindo 分類
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※2	

※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-JCOG 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」

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: 白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- 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。1 コース終了までは 2 週間に 1 回、2 コースからプロトコール治療終了までは 3 週間に 1 回、下記の 2)-4) の項目を評価する。ただし、2 投 1 休へのスケジュール変更を行うことなく、4 投 2 休で連続して 2 コース以上スキップ・減量規準に該当せずに継続できた場合は(用量は減量していてもよい)、以降のコースでは、6 週間に 1 回以上の評価でも構わない。

- 1) 全身状態: PS(ECOG)
- 2) 末梢血算: 白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- 3) 血液生化学: アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- 4) 自他覚症状(CTCAE v4.0-JCOG): 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、斑状丘疹状皮疹

代謝および栄養障害: 食欲不振

眼障害: 流涙

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※)

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG 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」

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(術後補助化学療法の終了)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-JCOG 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 JCOG 術後合併症規準(Clavien-Dindo 分類)v2.0

評価項目	CTCAE v4.0-JCOG	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-JCOG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」

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: 白血球数、好中球数 (ANC: 桿状核球 + 分節核球)、ヘモグロビン、血小板数
- 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

登録日を起算日とし登録後 5 年間は以下の検査を定期的に行い、再発の有無について評価する。

5 年目以降は、年 1 回は、再発の有無につき理学的所見を評価する。再発を疑う場合には、血液検査/画像検査で評価する。

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 (造影剤アレルギー等により施行出来ない場合、単純も許容)

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
A 群

コース	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			4						1	2-8	5年まで	5年以降		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13								
全身状態																						
理学所見	○	●	●	●	●	△	△	●	△	△		●	△	△			▲	▼	①			
身長、体重	○ ⁵⁶																○		①			
PS	○ ¹⁴																○		①			
臨床検査																						
末梢血算	○ ¹⁴	●	●	●	●	△	△	●	△	△		●	△	△	○	○	▲	▼	①	◇		
血液生化学	○ ¹⁴	●	●	●	●	△	△	●	△	△		●	△	△	○	○	▲	▼	①	◇		
CEA、CA19-9	○ ⁵⁶			○										○					①	◇		
HBs 抗原、HBs 抗体 HBc 抗体、HCV 抗体	○ ^前																					
放射線検査																						
上腹部・骨盤造影 CT	○ ²⁸			○										○					②			
胸部造影 CT	○ ²⁸																			◇		
胸部 X-P	○ ⁵⁶			○										○								
上部消化管内視鏡	○ ⁵⁶																					
HER2 測定	○ ⁵⁶																					
呼吸機能検査	○ ⁵⁶																					
心エコー	○ ²⁸																					
12 誘導心電図	○ ⁵⁶																					
毒性評価																						
自覚症状チェック		●	●	●	●	△	△	●	△	△		●	△	△	○	○	▲	▼	①			
他覚症状チェック		●	●	●	●	△	△	●	△	△		●	△	△	○	○	▲	▼	①			
記録用紙提出																						
治療前報告用紙		□																				
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※																				□2回/年		

○^前:登録までに実施、○⁵⁶:登録前56日以内に実施、○²⁸:登録前28日以内に実施、○¹⁴:登録前14日以内に実施、○⁴コース目施行時のみ実施、○:実施、△:必要に応じて実施、●:1週間に1回以上実施、▲:2週間に1回以上実施、▼:3週間に1回以上実施(ただし、4投2休で連続して2コース以上継続できた場合は6週間に1回以上測定も可)、◇:再発を疑った場合などに適宜実施、□:提出

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。

B 群

コース	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			4						1	2-8	5年まで	5年以降
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13						
全身状態																				
理学所見	○	●	●	●	●	△	△	●	△	△		●	△	△			▲	▼	①	
身長、体重	○ ⁵⁶																○		①	
PS	○ ¹⁴																○		①	
臨床検査																				
末梢血算	○ ¹⁴	●	●	●	●	△	△	●	△	△		●	△	△	○	○	▲	▼	①	◇
血液生化学	○ ¹⁴	●	●	●	●	△	△	●	△	△		●	△	△	○	○	▲	▼	①	◇
CEA、CA19-9	○ ⁵⁶			○											○ ⁴				①	◇
HBs 抗原、HBs 抗体 HBc 抗体、HCV 抗体	○ ^前																			
放射線検査																				
上腹部・骨盤造影 CT	○ ²⁸			○											○ ⁴				②	
胸部造影 CT	○ ²⁸																			◇
胸部 X-P	○ ⁵⁶			○											○ ⁴					
上部消化管内視鏡	○ ⁵⁶																			
HER2 測定	○ ⁵⁶																			
呼吸機能検査	○ ⁵⁶																			
心エコー	○ ²⁸									○										
12 誘導心電図	○ ⁵⁶									○										
毒性評価																				
自覚症状チェック		●	●	●	●	△	△	●	△	△		●	△	△	○	○	▲	▼	①	
他覚症状チェック		●	●	●	●	△	△	●	△	△		●	△	△	○	○	▲	▼	①	
記録用紙提出																				
治療前報告用紙		□																		
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※																				□2回/年

○^前:登録までに実施、○⁵⁶:登録前 56 日以内に実施、○²⁸:登録前 28 日以内に実施、○¹⁴:登録前 14 日以内に実施、○⁴ コース目施行時のみ実施、○:実施、△:必要に応じて実施、●:1 週間に 1 回以上実施、▲:2 週間に 1 回以上実施、

▼:3 週間に 1 回以上実施(ただし、4 投 2 休で連続して 2 コース以上継続できた場合は 6 週間に 1 回以上測定も可)、◇:再発を疑った場合などに適宜実施、□:提出

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) | 治療前報告(青) | － 登録後 2 週間以内 |
| 2) | 術前化学療法経過記録(黄) | － プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内 |
| 3) | 腫瘍縮小効果報告(緑) | － 効果判定後 2 週間以内 |
| 4) | 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 |
| 5) | 術前記録(緑) | － 術後 2 週間以内 |
| 6) | 手術所見記録(緑) | － 術後 2 週間以内 |
| 7) | 術後所見記録(緑) | － 術後 2 週間以内 |
| 8) | 病理所見記録(緑) | － 病理診断確定後 2 週間以内 |
| 9) | 術後補助化学療法経過記録(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) |
| 10) | 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 |
| 11) | 追跡調査(白) | － 追跡調査用紙に記載された期限内 |

- ・ 「1)治療前報告～10)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。
- ・ 「11)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の保管

- ・ 紙のCRFを使用する場合は、記載済のCRFは全てコピー、または電子媒体にして施設で保管する。このCRFのコピーは、別のCRFを記載する際に参照する、あるいはデータセンターからの問い合わせに対応する際に参照する目的のため、最終解析レポート発行まで保管する。
- ・ EDC(Electronic Data Capturing)を使用する場合は、施設でもCRFの内容をEDC画面上で確認できるため、CRFを紙に出力して施設で保管する必要はない。

9.1.3. CRFの送付方法

- ・ 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。**FAX送信は行わない。**
- ・ 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。**

9.1.4. 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ー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。

10.有害事象の報告(先進医療B 制度対応)

「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項および先進医療に係る届出等の取扱いについて」の一部改正について(医政発 1129 第 25 号、薬食発 1129 第 1 号、保発 1129 第 2 号 平成 25 年 11 月 29 日)(以下、先進医療通知)に基づく本章の規定に従い、“報告義務のある有害事象”が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。研究事務局/研究代表者は、施設研究責任者から報告された有害事象が、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合は、調整医療機関を通じて地方厚生(支)局長および厚生労働省医政局長へ報告する^{※1}。報告内容は地方厚生(支)局長を通じて厚生労働大臣に報告される。

報告書式は JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp/>)にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版(「重篤な有害事象(SAE)報告書」)を用いること。

なお、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(薬機法)に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先:医薬品医療機器総合機構安全第一部安全性情報課 FAX:0120-395-390、E-mail:anzensei-hokoku@pmda.go.jp、書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)、臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)に基づく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、予期されない重篤な有害事象の医療機関の長から厚生労働大臣等への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

10.1. 報告義務のある有害事象

10.1.1. 緊急報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は緊急報告の対象とする。

以下 1)、2)が先進医療通知「第 3-8 先進医療の実績報告等-(3)安全性報告」の「死に至る又はそのおそれのある症例」に該当し、3)、4)が“実施計画書等から予測できない”「副作用等の治療のために別の入院又は入院期間の延長が必要とされる症例」、「日常生活に支障をきたす程度の機能不全を示す又はそのおそれのある症例」、「患者を危機にさらすおそれがあるもの」に該当する。

1)死亡

2)Grade 4 の有害事象

3)予期されない Grade 3/2/1 の有害事象、かつ、有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長[※]が必要となるもの

※「入院または入院期間の延長」については、有害事象の治療のために 24 時間以上の入院/入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指し、次のような場合は報告対象外とする。

- ・事前に計画されていた入院/入院期間の延長
- ・有害事象の検査を行うための入院/入院期間の延長
- ・有害事象が治癒または軽快しているものの経過観察のために行われた入院/入院期間の延長
- ・遠隔地から受診する患者の負担を軽減する目的の入院/入院期間の延長
- ・その他、医学的には必要のない入院/入院期間の延長

4)その他の医学的に重要な状態と判断される有害事象

ただし、発生した有害事象が以下のいずれかに該当する場合は緊急報告の報告対象外とする。

- ① 最終プロトコル治療日から 31 日以降に発生した有害事象(死亡を含む)のうち、治療との因果関係が否定できる(unlikely, not related のいずれか)もの[※](「31 日」とは、最終プロトコル治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 31 日を指す)
※当該研究との関連は否定できると考えられるため
- ② 骨髄異形性症候群(MDS: Myelodysplastic syndrome)、二次がん等[※]
※追跡調査で情報を収集し、モニタリングレポートで発生頻度を報告する。
- ③ 下表に挙げる有害事象で Grade 4/3/2/1 に該当するもの
※がん領域ではその発生が十分に予期され、発生した場合も安全に対処可能であるため

SOG (CTCAE ver4.0)	AE term
血液およびリンパ球障害	貧血、骨髄細胞減少、発熱性好中球減少
胃腸障害	便秘、下痢、嘔吐
全身障害および局所症状	発熱
臨床検査	ALT 増加、AST 増加、ALP 増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール増加、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少
代謝および栄養障害	食欲不振、高尿酸血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 緊急報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合は、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1) 10.1.1. 1)、2)に該当する有害事象が発生した場合

1 次報告:

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ報告する(電子メール可)。

1 次報告は JCOG 内のみの規定であり、地方厚生(支)局長、厚生労働省医政局長への報告は不要。

2 次報告:

さらに施設研究責任者は「重篤な有害事象(SAE)報告書」により詳しい情報を記入し、必要な場合は検査データ、画像データ、剖検結果報告書等のコピーを添付し、有害事象発生を知ってから 5 日以内に研究事務局へ報告する(電子メール可)。

この2次報告が、先進医療通知における「死に至る又はそのおそれのある症例」(報告期限7日)の安全性報告に相当する。

2) 10.1.1. 3)、4)に該当する有害事象が発生した場合

施設研究責任者は「重篤な有害事象(SAE)報告書」に有害事象の詳しい情報を記入し、必要な場合は検査データ、画像データ、剖検結果報告書等のコピーを添付し、有害事象発生を知ってから10日以内に研究事務局へ報告する(電子メール可)。

この報告が、先進医療通知における「次に掲げる症例」(報告期限15日)の安全性報告に相当する。

10.2.2. 医療機関の長に対する報告

緊急報告の対象となる有害事象である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表者/研究事務局を通じて効果・安全性評価委員会に報告され審査される予定であることを添える。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究事務局は、研究代表者およびグループ代表者に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止(JCOG データセンターと全参加施設へ連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書(FAX・郵送・電子メール・手渡しのいずれか)による連絡も行う。

10.3.2. 地方厚生(支)局長および厚生労働省医政局長への報告

研究事務局は、施設から緊急報告された有害事象が、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、研究代表者およびグループ代表者に相談した上で、調整医療機関(15.1.1.-2))を通じて速やかに

地方厚生(支)局長および厚生労働省医政局長へ郵送または FAX 送付する。

10.3.3. 効果・安全性評価委員会への報告

研究事務局は、施設から緊急報告された有害事象が、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、研究代表者およびグループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから 15 日以内に効果・安全性評価委員会事務局宛に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究事務局/研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「重篤な有害事象(SAE)報告書」に研究事務局/研究代表者としての検討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)などを記載した意見書を添える。また、10.1.1. 1)死亡、および、2) Grade 4 の有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。

10.3.4. 施設の研究者への通知

研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書(電子メール可)にて通知する。

効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究事務局/研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究事務局/研究代表者の判断を文書(電子メール可)にて通知する。

10.3.5. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し、研究事務局/研究代表者は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートのグループ検討結果報告欄等に明記する。

10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応

本試験の参加施設の施設研究責任者は、研究事務局/研究代表者の指示に従って対応する。また、当該有害事象が緊急報告の対象となる有害事象である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。

10.5. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、「臨床安全性情報取扱いガイドライン」に記述された手順、およびその他 JCOG 運営委員会承認された手順に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者、研究事務局、グループ代表者、グループ事務局、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、JCOG 代表者に文書で勧告する。

11.効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

腫瘍縮小効果判定は「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST ガイドライン)改訂版 version 1.1—日本語訳 JCOG 版—: Revised RECIST guideline (version 1.1)」⁴⁷⁾に従った以下の手順により行う。RECISTv1.0 原著論文には、「治療継続の決定を目的とした使用は本ガイドラインの主旨ではない」と明記されており、同様の記載は RECISTv1.1 にも引き続き下記のように明記されている。

「腫瘍専門医の多くは、日常診療で悪性腫瘍患者の経過観察のための画像検査による客観的な規準と、症状に基づく規準の双方に基づいて、治療継続の是非についての意思決定を行っているが、本改訂ガイドラインは、治療を担当する腫瘍医が適切であると判断する場合を除いて、このような個々の患者における治療継続の是非についての意思決定に用いられることを意図していない。」

従って、RECIST ガイドラインに基づく効果判定によって決定される「総合効果」は、「薬剤あるいはレジメンが開発研究を続けるに値する有望な結果を示すかどうかの判断に用いられるべきものである。すなわち、個々の患者における治療継続の是非の判断は、総合効果の CR/PR/SD/PD に基づいて行うのではなく、画像所見に加えて、症状や身体所見、各種検査値等を総合的に加味して行う「臨床的判断」に基づくべきである。

そのため、画像診断に基づく効果判定による総合効果としての「PD (Progressive Disease: 進行)」と判断した時点でも、臨床的にはプロトコル治療継続が適切な場合が存在する。この場合には効果判定によらず臨床的判断によってプロトコル治療継続の是非を判断すべきではあるが、無増悪生存期間のイベント日としては総合効果 PD と判断した日を採用する。これは、(i) 群毎にプロトコル治療を継続すべきかどうかの判断が異なりうること、(ii) RECIST は奏効割合のみならず、無増悪生存期間の標準化をも意図した規準であること、(iii) 米国の Cooperative Group の標準的な定義は総合効果が PD であれば、いかなる理由であっても無増悪生存期間のイベントとしていること、の3点の理由による。

一方、画像診断に基づく効果判定規準での「PD」には該当しなくても、画像診断によらない臨床的・総合的な判断により担当医が「臨床的増悪」と判断した場合は、「6.2.2.プロトコル治療中止規準」に従って、プロトコル治療を中止すべきである。「臨床的増悪」と判断された場合には効果判定で「PD」と判定されていなくとも、「臨床的増悪」と判断された日をもって無増悪生存期間のイベントとする。これは、「臨床的増悪」と判断された後の画像検査がしばしば予定どおりに行われなため、「臨床的増悪」をもって無増悪生存期間のイベントとしなければ、結果的に無増悪生存期間が過大評価されるリスクが大きいからである。なお、「臨床的増悪」をもって無増悪生存期間の「打ち切り」と扱うことも、増悪や死亡のリスクの高い患者を打ち切りにすることになるため (informative censoring) 統計学的に正しくない。

なお、RECISTv1.1 原著論文では、非標的病変の PD 規準の中に「明らかな増悪 (unequivocal progression)」とは「全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪」と記載されていることから、非標的病変の PD 判定には一部「個々の患者における治療継続の是非の判断」が含まれることになり、混乱を招く記載となっている。この「unequivocal progression」はあくまでも「非標的病変の PD」に限った判断規準であることに注意が必要である。

JCOG における「PD」、「臨床的増悪」、「増悪」、無増悪生存期間のイベントの関係は下図のようになる。

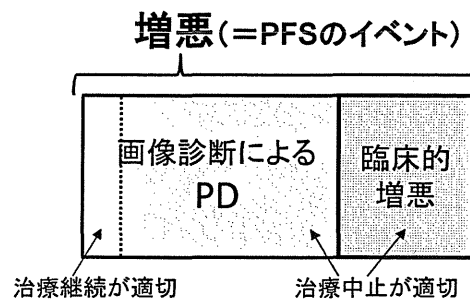


図 11.1 増悪、画像診断による PD、臨床的増悪の関係

11.1.1. ベースライン評価

「8.1.登録前評価項目」に従い、胸部造影 CT(スライス厚 5 mm 以下)、上腹部・骨盤造影 CT(スライス厚 5 mm 以下)、上部消化管内視鏡(以上が必須項目)、登録前の腫瘍性病変の特定を行い、それぞれの病変を「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類する。

腫瘍径の計測は CT の横断面像にて行い、3 次元再構成画像による矢状断や冠状断での計測は用いない。ベースライン評価は登録前 28 日以内の最新の画像検査を用いて行う。登録後、治療開始前に画像検査を再検した場合は再検した最新の画像検査を用いること。

11.1.2. 測定可能病変の定義

以下の病変を測定可能病変(measurable lesion)とする。

スライス厚 5 mm 以下の CT にて短径 15 mm 以上のリンパ節病変
(短径が 10 mm 以上 15 mm 未満のリンパ節病変は非標的病変とし、短径が 10 mm 未満のリンパ節は病変としない)

上記以外のすべての病変を測定不能病変(non-measurable lesion)とする。

11.1.3. 標的病変の選択とベースライン記録

登録時に認められた測定可能病変のうち、短径の大きい順に 5 つまでを選択して標的病変(target lesion)とする。選択の際には、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさ(reproducible repeated measurement)を考慮して選択する(径が大きくても測りにくい病変は避ける)。

選択した標的病変について、頭側から尾側の順に、部位(コード)、検査法、検査日、標的病変の短径、およびすべての標的病変の短径の和(以下、径和)を「治療前報告 3」に記録する。

11.1.4. 非標的病変のベースライン記録

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的病変(non-target lesion)として病変の部位(コード)、検査方法、検査日を「治療前報告 3」に記録する。同一臓器内の複数の非標的病変は、1 病変として記録してよい(例:複数の腫大骨盤リンパ節、多発性肝転移)。

11.1.5. 腫瘍縮小効果の判定

1 コース目の S-1 投与終了後から 2 コース開始当日までの間と、3 コース目の S-1 投与終了日より(最終投与日を 0 日目として)7-14 日目までに「8.2.治療期間中の検査と評価」に従って標的病変および非標的病変の評価を登録時と同じ検査法にて行い、標的病変の短径、非標的病変の消失または増悪の有無を「腫瘍縮小効果報告」に記録する。

11.1.6. 標的病変の効果判定規準

•CR(Complete Response):完全奏効

すべての標的病変の短径が 10 mm 未満となった場合。径和が 0 mm にならない場合でも標的病変の効果が CR となることもある。

•PR(Partial Response):部分奏効

ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30%以上減少

•PD(Progressive Disease):進行

経過中の最小の径和(ベースラインが経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする)に比して、標的病変の径和が 20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5 mm 以上増加

•SD(Stable Disease):安定

PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない

•NE(Not all Evaluated):評価の欠損あり

なんらかの理由で検査が行えない場合、または CR、PR、PD、SD いずれとも判定できない場合

$$\text{径和の縮小割合} = \frac{\text{治療前の径和} - \text{評価時の径和}}{\text{治療前の径和}} \times 100\%$$

評価時の径和 - 最小の径和

$$\text{径和の増大割合} = \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100\%$$

- ※ 標的病変の径は測定可能な限り(例えば 5 mm 未満であっても)実測値を記録するが、標的病変の径が「小さすぎて測定できない(too small to measure)」と判断された場合には、CTのスライス厚によらず、腫瘍病変が残存していないと判断される時は径を 0 mm とし、腫瘍病変が残存していると判断される時は径を 5 mm とする。
- ※ 縮小割合が PR の条件を満たし、同時に増大割合が PD の条件を満たす場合には PD とする。
- ※ 治療中に 1 つの病変が分離した場合は、それぞれの短径を径和に加算する。
- ※ 治療中に複数の病変が癒合して境界が識別できなくなった場合は、癒合した病変の短径を径和に加算する。病変どうしが接していても、病変の境界が識別可能な場合は各病変の短径を径和に加算する。

11.1.7. 非標的病変の効果判定規準

・CR(Complete Response): 完全奏効

すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 未満となり、腫瘍マーカー(CA19-9、CEA)がすべて共用基準範囲上限以下となった場合。

・Non-CR/non-PD: 非 CR/非 PD

1 つ以上の非標的病変の残存(リンパ節非標的病変の短径 10 mm 以上の残存も含む)または、すべてのリンパ節非標的病変の短径が 10 mm 未満であるが、腫瘍マーカーが未測定の場合は Non-CR/non-PD と判定する

・PD(Progressive Disease): 進行

既存の非標的病変の「明らかな増悪」(再発を含む)。

測定可能病変を有する場合: 標的病変の効果が SD や PR であっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の非標的病変の著しい増悪が観察されなければならない。標的病変の効果が SD や PR の場合に、腫瘍量の減少を遙かに上回る程度の非標的病変の腫瘍量の増加を「明らかな増悪」とし、そうでない場合には Non-CR/non-PD とする。

測定不能病変のみを有する場合: 目安として、径の 20%の増大、腫瘍体積の 73%の増大に相当する腫瘍量を明らかに超えると判断されるような非標的病変の増大を「明らかな増悪」とする。

・NE(Not all Evaluated): 評価の欠損あり

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、または CR、Non-CR/non-PD、PD いずれとも判定できない場合。

11.1.8. 新病変出現の有無

ベースラインでは存在しなかった病変が治療開始後に認められた場合、「新病変」の出現ありとする。

ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査との撮影方法の相違や画像モダリティの変更による画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。例えば、肝転移巣の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしない。ベースライン(登録前評価)にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする。

ある病変が消失し、後に再び出現した場合には、測定を継続する。ただし、病変が再出現した時点での効果は、他の病変の状態により異なる。総合効果が CR 後に病変が再出現した場合は、再出現の時点で PD と判定される。一方、総合効果が PR または SD の場合には、一度消失した病変が再出現した場合、その病変の短径が効果を算出するために残りの病変の径和に加えられることになる。すなわち、多くの病変が残存する状態では、1 つの病変が見かけ上「消失」した後に再出現したとしても、そのみで PD とは判定せず、全病変の径和が PD の規準を満たした場合に PD と判定する。これは、大半の病変は真に「消失」するわけではなく、使用した画像モダリティの分解能の限界によって描出されないだけであるという認識があるためである。

新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず、臨床的に適切な時期を空けて画像検査を再検する。再検した画像検査にて新病変であると確定した場合、新病変と確定した時点の画像検査日をもって新病変出現とする。

11.1.9. 総合効果(Overall Response)

総合効果(Overall response)は標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせから、以下の表 11.1.9.a に従って 3 コース終了後に判定する。1 コース終了後、2 コース終了後、4 コース施行した場合の 4 コース終了後には総合効果の判定は行わない。ベースラインで標的病変が存在しない場合の総合効果は非標的病変の効果と新病変出現の有無により表 11.1.9.b に従って判定する。

表 11.1.9.a 各時点での総合効果: 標的病変(非標的病変の有無にかかわらず)を有する場合

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/non-PD	なし	PR
CR	評価なし	なし	PR
PR	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PD or 評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE
PD(明らかな増悪)	問わない	あり or なし	PD
問わない	PD	あり or なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

表 11.1.9.b 各時点での総合効果: 非標的病変のみを有する場合

非標的病変	新病変	総合効果
CR	なし	CR
Non-CR/non-PD	なし	Non-CR/non-PD
評価の欠損あり	なし	NE
PD(明らかな増悪)	あり or なし	PD
問わない	あり	PD

11.1.10. 組織学的効果判定

下記のように、切除が行われた全例を対象に、胃癌取扱い規約第 14 版に従って、原発巣における組織学的治療効果を、判定する。

Grade 0(無効): 癌組織・癌細胞に治療効果を認めない

Grade 1(やや有効):

Grade 1a(ごく軽度の効果): 「増殖し得る」と判断される癌細胞が 2/3 以上を占める場合

Grade 1b(ごく軽度の効果): 「増殖し得る」と判断される癌細胞が 1/3 以上 1/3 未満の場合。

Grade 2(かなりの効果): 「増殖し得る」と判断される癌細胞が 1/3 未満を占めるに過ぎず、核の崩壊に傾いた癌細胞で占められる場合

Grade 3(著効): 「増殖し得る」と判断される癌細胞が全くみられずに、崩壊に傾いた癌細胞のみでしめられるか、癌の痕跡のみをみる場合(代表切片で Grade 3 と判断された場合は、追加切片にて検索することが望ましい)