

- study of CPT-11 vs PTX;+/-S1 in advanced gastric cancer refractory to S1+platinum. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集会.
27. 錦 耕平、曾我部俊介、岩間 密、牧野知紀、白石 治、安田 篤、新海政幸、今野元博、古河 洋、今本治彦、安田卓司. 化学療法にて CR 後、局所再発に対し根治切除した胃癌の1例. 第36回日本癌局所療法研究会.
28. Chao Sun, 福井広一, 原謙, 神谷紀子, 山崎尊久, 近藤隆, 池原久朝, 富田寿彦, 大島忠之, 渡二郎, 三輪洋人. 胃癌微小環境における FGF9 の胃癌細胞に対する作用について. 第100回日本消化器病学会.
29. 坂井 文, 津田 政広, 武川 直樹, 澤井寛明, 三村 卓也, 櫛田 早絵子, 津村英隆, 坂本 岳史, 飛松 和俊, 山本 佳宣, 三木 生也, 井口 秀人. 高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する治癒切除不能進行・再発胃癌に対する当院での治療選択. 第100回日本消化器病学会総会.
30. 島本福太郎, 浅石健, 後藤昌弘, 吉田元樹, 紀貴之, 桑門心, 西谷仁, 寺沢哲志, 宮本敬大, 樋口和秀. 当院における HER2 陽性切除不能進行胃癌治療の現状. 第100回日本消化器病学会.
31. 岩間 密, 今野元博, 加藤寛章, 錦 耕平, 牧野知紀, 白石 治, 安田 篤, 新海政幸, 今本治彦, 古河 洋, 安田卓司. 75歳以上の根治切除可能な4型・大型3型胃癌に対する術前TS-1併用化学放射線療法(SRT)の試み. 第86回日本胃癌学会
32. 山口研成, 中島貴子, 朴成和. JCOG1108/WJOG7312G Randomized phase II/III study of 5-fluorouracil /l-leucovorin vs. 5-fluorouracil /l-leucovorin plus paclitaxel in gastric cancer with severe peritoneal metastasis. 第86回日本胃癌学会.
33. 紀貴之, 後藤昌弘, 西谷仁, 桑門心, 島本福太郎, 寺澤哲志, 浅石健, 宮本敬大, 樋口和秀. 当院における切除不能進行・再発胃癌のオキサリプラチンとナブパクリタキセルの使用経験. 第87回日本胃癌学会.
34. Iwasa S, Yamada Y, Nagashima K, Yamaguchi T, Ichikawa Y, Goto A, Yasui H, Kato K, Okita TN, Shimada Y. S-1 and irinotecan versus FOLFOX with or without bevacizumab in colorectal cancer:pooled analysis of 4 phase II studies. 第73回日本癌学会
35. 朴 成和. 現在の胃癌薬物療法 ―改訂版胃癌治療ガイドラインを中心に―. 第52回日本癌治療学会.
36. 廣中秀一, 三梨桂子, 新井裕之, 相馬寧, 鈴木拓人, 須藤研太郎, 中村和貴, 原太郎, 傳田忠道, 山口武人. 75歳以上の高齢進行胃癌患者に対する化学療法. 第12回日本臨床腫瘍学会学術集

- 会.
37. 若槻尊、陳 勁松、小倉 真理子、尾阪 将人、末永光邦、篠崎英司、松阪諭、 桑川陽祐、中山徹馬、水沼信之. Lower CEA and CA19-9 levels may predict longer PFS in patients with HER2 positive GC treated by T-mab based chemotherapy. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会
 38. 町田望、土井俊彦、坂東英明、室圭、 仁科智裕、山口研成、高橋俊二、設楽 紘平、佐藤暁洋、大津敦. 前治療で増悪した進行胃癌患者を対象とした TAS-102 の第 II 相臨床試験. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会.
 39. 松本俊彦、仁科智裕、梶原猛史、西出 憲史、浅木彰則. 胃癌に対する CPT-11 療法の安全性と UGT1A1 遺伝子多型との関連の検討. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会.
 40. Chin K, Shitara K, Nakajima T, Hironaka S, Nagano O, Imamura C, Fukutani M, Hasegawa H, Sato A, Ohtsu A, Saya H, Doi T. Sulfasalazine works cancer stem-like cells via inhibiting xCT pathway: Phase 1 study in patients with gastric cancer. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会.
 41. 大隅 寛木・陳 勁松. 進行食道癌と重複した早期胃癌 27 症例の後方視的検討. 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会.
 42. 日野佳織、松本俊彦、梶原猛史、仁科智裕、西出憲史、堀伸一郎、浅木彰則、灘野成人、谷水正人. 腹膜癌の骨盤内腹膜播種再発によるイレウスに対し内視鏡的大腸ステント留置が有用であった 1 例. 第 112 回日本消化器内視鏡学会四国支部例会.
 43. 山口研成、原 浩樹、中島貴子、朴 成和. 高度腹水/経口摂取不能の腹膜転移胃癌に対する 5-FU/l-LV vs FLTAX 療法のランダム化第 II/III 相比較試験. 第 86 回日本胃癌学会.
 44. 徳永正則、町田 望、寺島雅典、朴 成和、佐野 武、笹子三津留. 高度リンパ節転移を有する HER2 陽性胃癌を対象とした trastuzumab 併用術前化学療法. 第 86 回日本胃癌学会.
 45. 國枝猷治、町田 望、戸高明子、横田知哉、山崎健太郎、福富 晃、小野沢祐輔、安井博史、朴 成和. 高齢者(≥75 歳)の切除不能・再発胃癌に対するシスプラチン+S1 療法と S1 単剤療法の検討. 第 86 回日本胃癌学会
 46. 山田康秀、朴 成和、仁科智裕、山口研成、傳田忠道、辻 晃仁、浜本康夫、高島淳生、水澤純基、中村健一、大津敦. 切除不能進行・再発胃癌における excision repair cross-complementing group 1(ERCC1)と化学療法の効果. 第 86 回日本胃癌学会.
 47. 山田康秀、朴 成和、仁科智裕、山口研成、傳田忠道、辻 晃仁、浜本康夫、高島淳生、水澤純基、中村健一、大津

敦. 切除不能進行・再発胃癌における
VEGF. 第 86 回日本胃癌学会.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

II. 委託業務成果報告（業務項目）

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

高度腹膜転移胃癌に対する標準化学療法的确立に関する研究

～登録促進～

業務主任者 中島 貴子 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 准教授
研究分担者 朴成和 国立がん研究センター中央病院 科長
兵頭一之介 筑波大学 教授
森脇俊和 筑波大学 講師
山口研成 埼玉県立がんセンター 科長兼副部長
仁科智裕 国立病院機構四国がんセンター 医長
安井博史 静岡県立静岡がんセンター 部長
岩佐悟 国立がん研究センター 医員
後藤昌弘 大阪医科大学付属病院 准教授
津田政広 兵庫県立がんセンター 部長
今本治彦 近畿大学医学部 教授
杉本直俊 大阪府立成人病センター 副部長
陳勁松 がん研究会有明病院 医長
行澤斉悟 栃木県立がんセンター 医長
石岡千加史 東北大学(加齢医学研究所) 教授
武田晃司 大阪市立総合医療センター 部長
廣中秀一 千葉県がんセンター 部長
三輪洋人 兵庫医科大学 部長
馬場英司 九州大学大学院医学研究院 教授
岡本渉 国立がん研究センター東病院 医員
谷口博一 関西労災病院 副部長
奥田博介 恵佑会札幌病院 部長

研究要旨

平成 26 年 12 月 20 日現在 59 例（予定登録数の 17.8%）が登録された。班会議を開催し、各参加施設における適格患者をスクリーニングするプロセスを確認し問題点について検討してきたが、予定登録ペースより下回っているため、第 II 相部分の登録期間を 3 年へ延長することとした。

A. 研究目的

「高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌に対する 5-FU/LV 療法 vs FLTAX 療法のランダム化第 II/III 相比較試験」(JCOG1108/WJOG7312G)において、計画通りに患者登録が行われる。

B. 研究方法

業務責任者は、データ (CRF) レビュー、モニタリングに対応し、登録ペースを確認する。また施設間の登録ペースの偏りなどにも注意し、全参加施設における登録促進を目指す。業務責任者、研究分担者は、班会議において、各参加施設における適格患者をスクリーニングするプロセスを確認し、問題点について検討する。

C. 研究結果

平成 26 年 12 月 20 日現在 59 例 (予定登録数の 17.8%) が登録された。JCOG においては平成 26 年 5 月、9 月、平成 27 年 1 月、2 月、WJOG においては平成 26 年 4 月、6 月、9 月、11 月、平成 27 年 1 月、2 月班会議を開催し、各参加施設における適格患者をスクリーニングするプロセスを確認し、問題点について検討してきたが、登録ペースが 3.2 例/月と、予定の 8.1 例/月を下回っている。

D. 考察

適格規準・除外規準の見直しにより、PS2 かつ高度腹水・経口摂取不能の 2 因子をもつ症例を今回のプロトコル改訂で除外することとした (総括報告参照)。そのような患者は 59 例中 6 例 (10.1%) であったため、この改訂により適格患者数が 10%程度少なくなると予測する。すなわち、今までの登録ペースである 3.2 例/月から 2.9 例/月へ低下すると考えられる。

第 II 相部分は残り 41 例の登録が必要であるが、2.9 例/月のペースで登録が継続されたとすると 14 ヶ月で登録終了となる

(2015 年 4 月に登録が再開されたとして 2016 年 5 月まで、すなわち登録開始から 3 年)。よって、今回の患者登録停止の期間を含めて第 II 相部分の登録期間を 3 年へ延長する。また第 III 相部分については、中間解析の結果によって登録期間、参加施設数をもう一度検討することとする。従って総研究期間は 5 年のままとすることとした。

E. 結論

胃癌の中でも希少な対象であり、かつこのような対象に対して臨床試験が行われるのは世界で初めてであり、予定していた登録ペースを維持するのは困難であることがわかった。登録期間の延長を行うことで対応する予定である。

F. 健康危険情報

厚生労働大臣等への報告が必要とされる

予期されない重篤な有害事象は発生していない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 富田寿彦, 三輪洋人, 笹子三津留. 胃癌. 医学と薬学, 71(10):1761-1767, 2014.
2. 日本胃癌学会 (佐野 武、小野裕之、荒井邦佳、落合敦志、小泉和三郎、小嶋一幸、小寺泰弘、笹子三津留、設楽鉦平、島田安博、瀬戸泰之、円谷 彰、梨本 篤、二宮基樹、馬場英司、馬場秀夫、深川剛生、藤城光弘、朴 成和、室 圭、矢作直久、他). 胃癌治療ガイドライン. 胃癌治療ガイドライン 医師用 (第4版)
3. 谷山智子、中島貴子. スキルス胃がん. 日本臨床増刊号 最新がん薬物療法学—がん薬物療法の最新知見—72: 369-372, 2014.
4. 水上拓郎、中島貴子. 胃癌の治療戦略 化学療法 一次治療・二次治療のレジメン選択. 日本臨床増刊号 最新胃癌学—基礎と臨床の最新研究動向—72: 445-452, 2014.
5. 末次王卓、池末裕明、馬場英司. 悪性腫瘍:胃癌. 薬と検査 2015. 2015; in press.

2. 学会発表

1. 山口研成、中島貴子、朴成和.
JCOG1108/WJOG7312G Randomized phase II/III study of 5-fluorouracil

/l-leucovorin vs. 5-fluorouracil

/l-leucovorin plus paclitaxel in gastric cancer with severe peritoneal metastasis. 第86回日本胃癌学会.

2. 坂井 文, 津田 政広, 武川 直樹, 澤井 寛明, 三村 卓也, 櫛田 早絵子, 津村 英隆, 坂本 岳史, 飛松 和俊, 山本 佳宣, 三木 生也, 井口 秀人. 高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する治癒切除不能進行・再発胃癌に対する当院での治療選択. 第100回日本消化器病学会総会.

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

高度腹膜転移胃癌に対する標準化学療法確立に関する研究

～有害事象報告～

業務主任者 中島 貴子 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 准教授

研究分担者 朴成和 国立がん研究センター中央病院 科長

兵頭一之介 筑波大学 教授

森脇俊和 筑波大学 講師

山口研成 埼玉県立がんセンター 科長兼副部長

仁科智裕 国立病院機構四国がんセンター 医長

安井博史 静岡県立静岡がんセンター 部長

岩佐悟 国立がん研究センター 医員

後藤昌弘 大阪医科大学付属病院 准教授

津田政広 兵庫県立がんセンター 部長

今本治彦 近畿大学医学部 教授

杉本直俊 大阪府立成人病センター 副部長

陳勁松 がん研究会有明病院 医長

行澤齊悟 栃木県立がんセンター 医長

石岡千加史 東北大学(加齢医学研究所) 教授

武田晃司 大阪市立総合医療センター 部長

廣中秀一 千葉県がんセンター 部長

三輪洋人 兵庫医科大学 部長

馬場英司 九州大学大学院医学研究院 教授

岡本渉 国立がん研究センター東病院 医員

谷口博一 関西労災病院 副部長

奥田博介 恵佑会札幌病院 部長

研究要旨

試験開始から平成27年3月までに、JCOG 効果・安全性評価委員会、WJOG データセンターにて有害事象の審議が行われた症例は、それぞれ6例、2例であった（すべてプロトコル治療中もしくは最終プロトコル治療日から30日以内の死亡）。またその中で、治療開始から30日以内死亡が4例に認められたことから、12月20日 JCOG 効果・安全性評価委員会より、適格基準の見直しを行った後に試験を続行するよう勧告を受けた。これを受け、登録を一時停止し、より安全性を高めるべくプロトコル改訂を行うこととなった。

A. 研究目的

「高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌に対する 5-FU/LV 療法 vs FLTAX 療法のランダム化第 II/III 相比較試験」(JCOG1108/WJOG7312G)において、患者の安全性を保つ。

B. 研究方法

有害事象の報告

【JCOG 参加施設】

「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に基づく本章の規定に従い、“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”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。

薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告（宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX：03-3508-4364 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適切に行うこと。

【WJOG 参加施設】

「WJOG 有害事象報告規程」に従い、発

生した報告義務のある有害事象を WJOG データセンターに報告する。

薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告（宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX：03-3508-4364 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適切に行うこと。

①報告義務のある有害事象

JCOG 参加施設、WJOG 参加施設に報告義務のある有害事象を以下に示す。報告義務のある有害事象は両グループとも ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）E2A ガイドラインを元にして規定されており、入院と入院期間の延長に報告義務を課すか否かを除いて、両グループで本質的な相違はなく、表記上の違いにより並列して記述する。骨髄異形成症候群（MDS：Myelodysplastic syndrome）、二次がん等は有害事象報告の対象とせず、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

・JCOG 参加施設に要求される急送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急送報告の対象とする。

①プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象とする。

②予期されない Grade 4 の有害事象

「プロトコール 7. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていない Grade 4 の有害事象。プロトコール治療との因果関係あり（definite、probable、possible のいずれか）と判断されるものを急送報告の対象とする。

・JCOG 参加施設に要求される通常報告義務のある有害事象

①～④のうちプロトコール治療との因果関係あり（definite、probable、possible のいずれか）と判断されるものを通常報告の対象とする。

①最終プロトコール治療日から 31 日以降の死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当する。明らかな原病死は該当しない。

②予期される Grade 4 の非血液毒性※

「プロトコール 7. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されている

Grade 4 の非血液毒性。予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意する。

③予期されない Grade 3 の有害事象

「プロトコール 7. 予期される有害反応」に記載されていない Grade 3 相当の有害事象。

④その他重大な医学的事象

・WJOG 参加施設に要求される報告義務のある有害事象

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のための入院または入院期間の延長が必要となるもの
4. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 先天異常・先天性欠損を来すもの
6. その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応

重篤な有害事象個々の注意

1. 死亡：登録日以降、報告対象期間内に発生した死亡を報告する。
2. 生命を脅かすもの：ここでいう「生命を脅かすもの」とは、その事象により患者が死の危険にさらされている場合を指し、「仮にもっと重度であれば死に至ったかもしれない」という意味ではない。WJOG 臨床試験で通常用いる NCI-CTCAE では、Ver.3.0 および Ver.4.0 とともに、Grade 4 に相当するものである。ただし、血算（CBC）を含むいくつかの臨床検査値は、

Grade 4 であってもそれのみで「生命を脅かす」とは定義されていない。状況の総合的な判断が必要である。

3. 治療のための入院または入院期間の延長：検査のための入院、観察のみの入院(念のための輸液程度の処置を含む)および外来で施行可能な処置等の目的で診療都合による入院・期間延長は報告を要しない。
4. 永続的または顕著な障害・機能不全：NCI-CTCAE で、Ver.3.0 および Ver.4.0 とともに、Grade 4 に相当する事象
5. 先天異常・先天性欠損を来すもの：本事象は、発生するとすれば、報告対象期間を超えていることが予想される。慎重に対応すること。
6. その他の医学的に重要な状態と判断される事象または反応：直ちに生命を脅かすわけではないあるいは死亡には至らないとしても患者を危機にさらすおそれがあったり、または 1.～5.に挙げられているような結果に至らないよう処置を必要とするような「重要な医学的事象」は重篤であると判断し、報告しなければならない。

②施設研究責任者の報告義務と報告手順

・JCOG 参加施設：急送報告

急送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」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究事務局へ電子メール、FAX、電話のいずれかにて連絡する。

2次報告：

さらに施設研究責任者は「JCOG 有害事象報告書」に所定事項をすべて記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に両者を研究事務局へ電子メール、FAX、郵送、手渡しのいずれかにて送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。送付に際しては患者氏名やカルテ番号等の個人識別情報が含まれないよう留意する（以下同様）。

・JCOG 参加施設：通常報告

施設研究責任者は「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。

・WJOG 施設研究責任者の責務

1.～6.の有害事象が発生した場合、直ちにWJOGデータセンターに報告しなければならない。未知、既知を問わない。また、因果関係を問わない。すべての報告について、7日以上の遅延は許容されない。プロトコール治療開始日を起点としプロトコール治療終了日をday 0とした場合からday 30までの期間、もしくはプロトコール治療観察期間終了日までの期間のうち、いずれか長い期間に発生した有害事象を対象とする。ただし、死亡の場合は登録日から治療開始までの期間も報告対象期間とする。また、重篤な有害事象報告対象期間外であっても、治療との因果関係が疑われる事象については、報告しなければならない。

・医療機関の長に対する報告

JCOG参加施設の場合、急送報告または通常報告の対象となる有害事象（「予期されないGrade 3の有害事象」を除く）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。

WJOG参加施設の場合、医療機関の長への報告は各施設の規定に従う。

・その他の報告先に対する報告

本試験に適用される規制により義務づけ

られている次の報告等は、各医療機関の規定に従って各施設の責任において適切に行う。

医薬品・医療機器安全性情報の報告：

薬事法第77条の4の2第2項に基づき、報告の必要があると判断した情報を厚生労働大臣に報告する。

③研究代表者/研究事務局の責務

・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JCOG研究事務局およびWJOGデータセンター長を通じて報告を受けたWJOG研究事務局は、もう一方のグループの研究事務局およびJCOG研究代表者、WJOG研究代表者、JCOGグループ代表者、WJOG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（両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（電子メール・FAX・郵送・手渡しのいずれか）による連絡も行う。

・効果・安全性評価委員会への報告

【JCOG参加施設】

JCOG研究事務局は、施設から急送報告または通常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「JCOG 有害事象報告書」および「JCOG 有害事象詳細報告書」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の 30 日以内の死亡、10.1.2. ①の 31 日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、10.1.2.②予期される Grade 4 の非血液毒性については、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。

【WJOG 参加施設】

WJOG 施設から報告された有害事象は、すべて WJOG データセンター長が確認し、必要があると判断した場合、関係者による協議を行う。WJOG 効果安全性評価委員長は必要があると認めた場合、報告された事象に関して効果安全性評価委員会で、主として稟議により、試験続行の可否その他について検討し、WJOG 研究代表者、WJOG 研究事務局、WJOG データセンターに通知する。また、JCOG 研究事務局を通じて報告のあった JCOG 参加施設における有害事象に対

する JCOG 効果・安全性評価委員会での審査結果は、必要に応じて WJOG 効果・安全性評価委員会へ提出する。

・施設の研究者への通知

【JCOG】

JCOG 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。

【WJOG】

WJOG データセンターは審査・勧告内容を WJOG グループ参加全施設の施設研究責任者および JCOG 研究事務局に通知する。WJOG 研究事務局は必要に応じて勧告内容を JCOG 研究事務局、両研究代表者、両グループ代表者に周知し、以後の対応を協議する。

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、JCOG 研究事務局/研究代表者および WJOG 研究事務局/研究代表者は、それぞれの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。

・試験中止など重大な判断を要する場合の手順

試験の中止など重大な判断を要する場合は JCOG の研究事務局/研究代表者/グループ代表者および WJOG の研究事務局/研究代表者/グループ代表者で協議を行い、6 者合意のもとで最終判断を行う。

本試験は JCOG と WJOG が共同で行う 1 つの試験という位置づけであり、一方のグループで試験の中止が必要になった場合、もう一方のグループのみ試験を継続することは行わない。JCOG 効果・安全性評価委員会から中止勧告が出された場合、本試験そのものを中止するかどうかを前述の 6 者で協議して決定する。

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、当該有害事象が急送報告または通常報告の対象となる有害事象（「予期されない Grade 3 の有害事象」を除く）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。

⑤効果・安全性評価委員会での検討

【JCOG】

JCOG 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ー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。

【WJOG】

WJOG 効果・安全性評価委員会は、「WJOG 有害事象報告取扱い規程」に従って報告内容を確認し、必要に応じて審査のうち登録継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む今後の対応について WJOG 研究代表者、WJOG 研究事務局および WJOG データセンターに文書で勧告する。

C. 研究結果

試験開始から平成 27 年 3 月までに、JCOG 効果・安全性評価委員会、WJOG データセンターにて有害事象の審議が行われた症例は、それぞれ 6 例、2 例であった（すべてプロトコール治療中もしくは最終プロトコール治療日から 30 日以内の死亡）。これらの症例の経過については全参加施設に周知され、今後の安全性について十分な注

意喚起がなされた。またその中で、治療開始から30日以内死亡が4例に認められたことから、12月20日JCOG効果・安全性評価委員会より、適格基準の見直しを行った後に試験を続行するよう勧告を受けた。これを受け、登録を一時停止し、より安全性を高めるべくプロトコル改訂を行うこととなった。H27年2月にJCOG、WJOGグループ合同で改訂内容を検討するため班会議を行った。検討・改訂内容については考察で述べる。

D. 考察

(1) 適格規準・除外規準の変更

①他臓器との瘻孔形成例の除外

A群における登録日から30日以内死亡4例のうち、1例は登録時に胃横行結腸瘻を有しており、同部位からの出血がコントロールできずに登録日から4日後、最終プロトコル治療日から3日後という短期間で死亡された。瘻孔形成例は出血だけでなく感染のリスクも高く、たとえ化学療法が奏効した場合でも瘻孔増大の危険性もあるため、本試験の安全性を高めるべく除外規準に追加することとした。

②PS2かつ高度腹水・経口摂取不能の2因子を有する症例の除外

A群における登録日から30日以内に死亡している症例が4例報告された。そのうち上述の瘻孔形成例と、原発巣からの出血例

を除く2例は、PS2かつ高度腹水・経口摂取不能の2因子を有する症例であり、また同時に両側胸水を有する症例であった。早期死亡、特に、登録日から30日以内の極早期に死亡する状態の悪い症例には化学療法を行うべきではないとの考えもあり、グループ内での議論を経て、本臨床試験の対象からそのようなリスクのある症例を除外すべきであると判断した。登録日から30日以内に死亡するリスクの高い症例を登録時に予測するのは困難であるが、現在までにPS2かつ高度腹水・経口摂取不能の2因子をもつ症例は、6例(A群:3例、B群:3例)登録されており、A群の3例中2例が登録日から30日以内の死亡に至っていることから、このような患者集団は特に予後不良であると予測される。従って今後、本試験対象からPS2かつ高度腹水・経口摂取不能の2因子をもつ症例を除外することとした。

(2) 有害事象の許容範囲の変更

①「治療開始日から30日以内死亡」の許容範囲の新たな設定と、「治療関連死亡」の許容範囲の削除

過去のデータから、本試験対象に化学療法を行わなかった場合の生存期間中央値(MST)は3ヶ月、A群のMSTは6ヶ月、B群のMSTは8ヶ月と予測し、本試験の対象となる全身状態の悪い症例においても化学療法による生存期間延長というメリットがあると考え本試験を行っている。ただし、治療関連死亡は問題視すべきと考えていた

ため、プロトコルに「治療関連死亡」による許容範囲を定めていた。

しかし、効果安全性評価委員会からは、本試験対象のように後治療に有効な治療法がなく、プロトコル治療中止後の病状増悪の速度が急速であることが多い場合には、「最終プロトコル治療日から30日以内死亡のプロトコル治療との因果関係を判断するのは困難であり、治療関連死亡ではなく早期死亡割合で中止を検討してはどうか」との御意見をいただいた。

これらを鑑みると、「治療関連死亡の割合」は、本試験における患者のメリット、安全性を保つための判断項目としては適切ではないと考える。

しかし、過去のデータをみると、FLTAX群で一次治療終了後には安全かつ有効な薬剤がないため増悪後にはBSCに移行する症例が多く、一方5-FU/LV群の2次治療移行割合は約40%である。このように、治療群にかかわらず2次治療を行えない場合には、たとえ本試験治療が一時的に著効し十分な利益が得られた患者においても、本試験のプロトコル治療終了後に急速に病状が悪化する場合があります。自然経過としての最終プロトコル治療日から30日以内死亡も少なくないと考えられる。また、2015年2月13日の班会議でも、「本試験の対象において増悪後に何等かの介入をすることによって早期死亡を防ぐことは困難である」との意見があった。このように、通常の臨床試験と異なり、本試験のように化学療法

開始時点の全身状態が不良であり、かつ、有効な後治療がない場合には、最終投与後30日以内死亡割合が必ずしも安全性の指標とはならないと考えられる。

一方、本試験対象のような予後不良な患者においても、治療との因果関係に関わらず、治療開始日から30日以内に死亡した場合には、そもそも化学療法の適応であったかどうかを慎重に検討すべきであり、試験に参加したことによる患者の不利益を最も反映すると考えられる。2015年2月13日の班会議でも、「治療開始日から30日以内死亡は避けるべきである」との合意が得られた。

以上より、本試験における有害事象の許容範囲は、「治療開始から30日以内死亡」を指標として設定することとした。

今回のプロトコル改訂により、適格患者からPS2かつ高度腹水・経口摂取不能の2因子ありの症例と、瘻孔形成例を除外する予定としているため、本試験における今後の有害事象の許容範囲は、「PS2/2因子ありの症例と瘻孔例を除いた場合の治療開始日から30日以内死亡」として設定する。本試験対象とほぼ同様の対象に対して

5-FU/LV療法を行った埼玉県立がんセンターのレトロスペクティブデータでは、

「PS2/2因子ありの症例と瘻孔例を除いた場合の治療開始から30日以内死亡」の割合は10.0%である。ただし、これは、胃癌に対して最も多く5-FU/LV療法を施行していると思われるがん専門施設（ISO-5FU10

試験の最多登録施設)でのデータであるため、本試験のような多施設第 III 相試験においては、これよりも高い頻度が予測される。また、本試験対象が緩和治療のみを受けた場合の MST を約 3 ヶ月と予測し、第 II 相部分での生存期間中央値の閾値を 3 か月と設定している。生存期間中央値が 3 か月である患者集団を設定して生存曲線をシミュレーションすると、治療開始日から 30 日以内に死亡する割合は約 20%であると想定される。従って、治療開始日から 30 日以内死亡が 20%を超えた場合には、上記閾値をクリアすることができない可能性が高いため、本試験における有害事象の許容範囲は、「両群ともに、PS2/2 因子ありの症例と瘻孔例を除いた場合の治療開始日から 30 日以内死亡の割合の点推定値が 20%を超えない」ことを、安全性からみた本試験全体の中止規準とすることとした。今回の改訂において、両群ともに、PS2/2 因子ありの症例と瘻孔例を除いた場合の治療開始日から 30 日以内死亡が、第 II 相部分では 11 人、第 III 相では 34 人となった時点で治療開始日から 30 日以内の死亡の割合が 20%を超えるため、即刻登録を一時中止して試験中止の是非を効果・安全性評価委員会に諮ることとする。

(3) 治療変更規準の変更

JCOG 2014 年後期モニタリングレポート、WJOG 第 1 回モニタリング報告書における集計を統合した結果、毒性プロファイ

ルの中で、特に好中球減少が予測を大きく上回っていた。A 群においては Grade3 以上の好中球減少は 20%前後と予測していたが (プロトコール P.44 を参照)、モニタリングレポートでは 40.9%であった。B 群においては 10%前後と予測していたが (プロトコール P.45 を参照)、モニタリングレポートでは 18.2%であった。Grade3 以上の好中球減少が早期死亡の直接死因ではないが、A 群の最終プロトコール治療日から 30 日以内死亡 7 例のうち 2 例、B 群の 1 例のうち 1 例で Grade3 以上の好中球減少を伴っていたこと、また、本試験対象では高度腹膜転移による (サブ) イレウスが多くの場合併存しており、嘔吐からの誤嚥性肺炎が併発する危険性が高く、同時に好中球減少を伴っている場合には肺炎が重篤化する危険性が高まると予想される。そのため、安全性を高める意味で、好中球減少の頻度を下げる努力をすべきと判断した。

特に A 群の 1 コース 3 投後に多く発生していることから、A 群の投与スケジュールを 6 投 2 休から 3 投 1 休へ変更することも 2 月 13 日の小班会議で検討したが、胃癌における 3 投 1 休のエビデンスがないことから投与スケジュールの変更は行わないこととした。ただし、両群ともにコース内投与規準を好中球数 $\geq 1,000/\text{mm}^3$ としていたが、好中球数 $\geq 1,200/\text{mm}^3$ とすることで、その後の Grade3 以上の好中球減少の発生を防げる可能性が高いと考え、変更することとした。この投薬規準の変更により治療強度

および治療効果が弱まる可能性は否定できないが、本試験においては患者における安全性を高めたいと考える。

E. 結論

平成26年度は、特にすでに登録された患者における安全性の検討から、プロトコル改訂が必要と判断し現在改訂作業が進行中である。平成27年4月には登録が再開され、改訂後のより安全性の高いプロトコルにて試験が続行されると考えられる。

F. 健康危険情報

厚生労働大臣等への報告が必要とされる予期されない重篤な有害事象は発生していない。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 富田寿彦, 三輪洋人, 笹子三津留. 胃癌. 医学と薬学, 71(10):1761-1767, 2014.
2. 日本胃癌学会 (佐野 武、小野裕之、荒井邦佳、落合敦志、小泉和三郎、小嶋一幸、小寺泰弘、笹子三津留、設楽 敏平、島田安博、瀬戸泰之、円谷 彰、梨本 篤、二宮基樹、馬場英司、馬場 秀夫、深川剛生、藤城光弘、朴 成和、室 圭、矢作直久、他). 胃癌治療

ガイドライン. 胃癌治療ガイドライン 医師用 (第4版)

3. 谷山智子、中島貴子. スキルス胃がん. 日本臨床増刊号 最新がん薬物療法学—がん薬物療法の最新知見—72: 369-372, 2014.
4. 水上拓郎、中島貴子. 胃癌の治療戦略 化学療法 一次治療・二次治療のレジメン選択. 日本臨床増刊号 最新胃癌学—基礎と臨床の最新研究動向—72: 445-452, 2014.
5. 末次王卓、池末裕明、馬場英司. 悪性腫瘍:胃癌. 薬と検査 2015. 2015; in press.

2. 学会発表

1. 山口研成、中島貴子、朴成和. JCOG1108/WJOG7312G Randomized phase II/III study of 5-fluorouracil /l-leucovorin vs. 5-fluorouracil /l-leucovorin plus paclitaxel in gastric cancer with severe peritoneal metastasis. 第86回日本胃癌学会.
2. 坂井 文, 津田 政広, 武川 直樹, 澤井 寛明, 三村 卓也, 櫛田 早絵子, 津村 英隆, 坂本 岳史, 飛松 和俊, 山本 佳宣, 三木 生也, 井口 秀人. 高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する治癒切除不能進行・再発胃癌に対する当院での治療選択. 第100回日本消化器病学会総会.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究委託費（革新的がん医療実用化研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

高度腹膜転移胃癌に対する標準化学療法的确立に関する研究

～プロトコール改訂～

業務主任者 中島 貴子 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 准教授

研究分担者 山口研成 埼玉県立がんセンター 科長兼副部長

研究要旨

試験開始から平成 27 年 3 月までに治療開始から 30 日以内死亡が 4 例に認められたことから、平成 26 年 12 月 20 日 JCOG 効果・安全性評価委員会より、適格規準の見直しを行った後に試験を続行するよう勧告を受けた。これを受け、登録を一時停止し、より安全性を高めるべくプロトコール改訂を行うこととなった。他臓器との瘻孔形成例の除外、PS2 かつ高度腹水・経口摂取不能の 2 因子を有する症例の除外、「治療開始日から 30 日以内死亡」の許容範囲の新たな設定、治療変更規準の変更を行う予定で、平成 27 年 3 月現在改訂作業中である。

A. 研究目的

「高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌に対する 5-FU/LV 療法 vs FLTAX 療法のランダム化第 II/III 比較試験」(JCOG1108/WJOG7312G)において、安全に適切なプロトコール治療が行われるよう、必要性に応じてプロトコール改訂を行う。

B. 研究方法

JCOG1108/WJOG7312G 研究事務局(中島貴子、山口研成)は、プロトコール内容変更の際には、変更内容の発効(activation)に先だって「プロトコール改訂申請」を

JCOG 効果・安全性評価委員会に提出し承認を得なければならない。本試験でプロトコール内容の変更の必要性があると考えられた場合は、JCOG 研究事務局(中島貴子、山口研成)と WJOG 研究事務局(中島貴子、山口研成)が改訂内容について協議を行い、両者合意のもとで改訂案を作成し、JCOG 効果・安全性評価委員会へ審査を依頼する。JCOG 効果・安全性評価委員会での改訂承認後、WJOG 消化器委員会で改訂内容の承認を得た上で、改訂の発効を行う。

JCOG、WJOG では、プロトコール審査委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は JCOG 効果・安全性評