

価委員長が行う。定義と取り扱いは下記のとおり。

### 1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼすプロトコルの部分的変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。

効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。

効果・安全性評価委員会で「改正」に相当すると判断された時点で患者登録が継続されていた場合には、患者登録を一時中止し、改正内容につき各医療機関の承認を得る。承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書が確認された施設から順次登録を再開する。

### 2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさないプロトコルの変更。効果・安全性評価委員会および各医療機関の承認を要する。各医療機関での審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。原則として「改訂」の際には患者登録の一時中止は行わない。

効果・安全性評価委員長への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長

の承認を必須とする。

### 3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

配布前に JCOG および WJOG のグループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

なお、説明文書には、試験の内容に変更があった場合には、当該患者に速やかに知らせる旨の記載があることから、改正もしくは改訂の場合には、担当医は登録患者に対し適切な説明（改訂によるプロトコル治療やフォローアップ等の対応について）を行うこと。

## 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）。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、プロトコー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、「最終プロトコール治療日から 30 日以内死亡のプロトコー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、本試験のプロトコー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ール治療日から 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。

今回のプロトコール改訂により、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/l-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/l-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

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因子ありの症例と瘦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因子ありの症例と瘦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確立に関する研究

～データ（CRF）レビュー、モニタリング対応～

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

本研究では、データ（CRF）レビューを、JCOGにて平成26年10月、WJOGにて平成26年12月に行った。定期モニタリングレポートは、JCOGにて平成26年3月、8月、平成27年1月に、WJOGにて平成27年1月に発行された(添付)。いずれも登録ペース、適格性の検討、プロトコル逸脱、重篤な有害事象等がレビュー、モニタリングされた。定期モニタリングレポートの内容は、発行後の班会議（JCOG:平成26年5月、9月、平成27年1月、2月、WJOG:平成27年1月、2月）において参加施設と検討し、プロトコルを遵守するよう周知徹底した。

### 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/I-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、試験が安全に、かつプロトコルに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認し、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高める。

### B. 研究方法

JCOG1108/WJOG7312G 研究事務局(中島貴子、山口研成)は、JCOG、WJOGデータセンターで行われるデータ(CRF)レビュー、モニタリングに対応する。原則と

して年2回定期モニタリングが行われる。

データ(CRF)レビューは定期モニタリングレポート発行の時期に合わせて、その前にデータ(CRF)が収集された時期に行われる。

モニタリングは両グループのデータセンターに収集されるCRFの記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。

両グループのデータセンターが作成する定期モニタリングレポートは両グループの研究事務局、研究代表者、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG代表者、WJOG(常任)理事会に提出され、JCOGおよびWJOGのモニタリングに関する規

定に従って検討される。

研究事務局はレポートで指摘された問題点の改善策を検討し、班会議にて参加施設に周知徹底を行う。

### C. 研究結果

本研究では、データ (CRF) レビューを、JCOGにて平成26年10月、WJOGにて平成26年12月に行った。定期モニタリングレポートは、JCOGにて平成26年3月、8月、平成27年1月に、WJOGにて平成27年1月に発行された(添付)。いずれも登録ペース、適格性の検討、プロトコル逸脱、重篤な有害事象等がレビュー、モニタリングされた。

定期モニタリングレポートの内容は、発行後の班会議 (JCOG: 平成26年5月、9月、平成27年1月、2月、WJOG: 平成27年1月、2月) において参加施設と検討した。登録ペースについては、委託業務成果報告 (業務項目: 登録促進) を参照。適格性については、両グループともに問題は認められなかった。プロトコル逸脱については、患者都合や連休などによるスキップが数件認められたため、そのような場合はスキップではなく延期をするよう周知徹底した。重篤な有害事象については、委託業務成果報告 (業務項目: 有害事象報告) を参照。今後もプロトコルを遵守するよう参加施設に周知徹底した。

### D. 考察

全般的にプロトコルはよく遵守されており、軽度の逸脱が認められたのみで、違反は認められなかった。

### E. 結論

JCOG、WJOG データセンターではデータ (CRF) レビュー、モニタリングを行い、JCOG1108/WJOG7312G 研究事務局は、それに対応した。プロトコル違反は認められなかった。

### F. 健康危険情報

平成27年3月2日付けで、下記1例を厚生労働省健康危機管理調整官に通報した。

#### (1) 健康危険情報

胃癌に対する5-FU/l-LV療法後に生じた有害事象 (発熱性好中球減少症、脱水)

#### (2) 情報源

「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/l-LV療法vs FLTAX療法のランダム化第II/III相比較試験: JCOG1108」におけるJCOG効果・安全性評価委員会に対する有害事象報告 (DSMC-ADR-1472)

#### (3) 情報に関する評価・コメント

評価: グレードB

コメント: 胃癌に対する5-FU/l-LV療法後に生じた発熱性好中球減少症と脱水である。標準治療5-FU/l-LV療法群で腫瘍



増悪を含む早期死亡が7例(JCOGにて)発生したことを受け、JCOG 効果・安全性評価委員会より登録の一時中止と適格規準等を変更するプロトコール改訂が勧告されている。現在、登録を一時中止し、より安全に試験を実施するためのプロトコール改訂作業中である。試験開始時に見込んでいた死亡割合は超えておらず、また現在登録も一時中止されており、緊急性は高くない。従ってグレードBとした。

#### (4) その他

本情報は、特に緊急の対応を要するものではないと判断する。

### 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.

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 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

### ～QOL調査管理～

研究分担者 安藤昌彦 名古屋大学 准教授

#### 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。QOL 調査事務局は、QOL 調査票の回収、データ管理を行い、JCOG、WJOG データセンターに報告した。回収は問題なく行われており、回収不能は登録時の 2 例のみであった。

#### 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/l-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、QOL 調査を予定通り遂行する。

究事務局で効用値換算表（日本語版）に基づく効用値を算出する。

- 2) 調査票の種類：調査時期によって異なる色の調査票を使用する。
  - 登録時調査票（白）
  - 治療開始後 3 か月、6 か月、9 か月、12 か月時点での調査票（青）

#### B. 研究方法

##### 調査の対象

- 登録時調査：本試験参加施設からの登録患者すべて
- 治療開始 3 か月後、6 か月後、9 か月後、12 か月後調査：登録時調査が行われた患者のうち、調査時点で生存している患者すべて

##### 調査実施時期

- 調査は 5 回実施し、プロトコール治療中か否かによらずその時期は以下のとおりとする。  
登録時、治療開始後 3 か月、治療開始後 6 か月、治療開始後 9 か月、治療開始後 12 か月

##### 調査票

- 1) 調査項目：EQ-5D を使用する。本調査票における回答結果から、QOL 研

##### 調査方法

調査票は A4 版 1 枚であり、QOL 研究事務局宛の返信用封筒（淡緑色）に折り曲げずに入った状態で、QOL 研究事務局から各施設に配布される。具体的な配布方法

は以下のとおり。

- ① 登録時調査票：本試験の開始前にかからかじめ、各参加施設の施設コーディネーター宛に 20 部程度を一括して郵送しておくので、それを各施設で保管しておき適宜使用する。
- ② 治療開始 3 か月後、6 か月後、9 か月後、12 か月後調査票：各々の調査予定日から 2 週間前の時点において、QOL 事務局が担当医もしくは QOL 調査を担当する CRC 宛に郵送する。この調査票には登録番号がプレプリントされているため、QOL 研究事務局より指定された患者以外の調査には使用できない。

#### 調査依頼・回収方法

##### 1) 登録時調査

- ① 担当医または QOL 調査を担当する CRC は、患者から本研究参加の同意を取得した後、JCOG/WJOG データセンターに登録するまでの間に、登録時調査票を患者に渡し、記入・投函するよう依頼する。
- ② JCOG/WJOG データセンターは、登録を受け付ける毎に、QOL 研究事務局へ登録を通知する登録連絡通知を郵送する。登録連絡通知の内容には以下の項目を含む。
  - ・施設名、担当医名
  - ・患者イニシャル、性別、生年月日
  - ・登録番号
  - ・治療開始予定日、登録日
- ③ QOL 研究事務局は、患者登録のあつ

た参加施設宛に、治療開始 3 か月、6 か月、9 か月、12 か月後の調査予定日を通知する FAX を送付する。FAX の送付先は以下のとおり。

・QOL 調査を担当する CRC がいる施設：担当医ならびに QOL 調査を担当する CRC

・QOL 調査を担当する CRC がいない施設：担当医

2) 3 か月後、6 か月後、9 か月後、12 か月後調査

① QOL 研究事務局は、各調査予定日から 2 週間前の時点において参加施設宛に調査票を、郵送する。調査票の郵送先は以下のとおり。

・QOL 調査を担当する CRC がいる施設：QOL 調査を担当する CRC

・QOL 調査を担当する CRC がいない施設：担当医

また QOL 研究事務局は、調査票発送と同時に、QOL 調査実施を依頼する FAX を送付する。FAX の送付先は以下のとおり。

・QOL 調査を担当する CRC がいる施設：担当医ならびに QOL 調査を担当する CRC

・QOL 調査を担当する CRC がいない施設：担当医

② 担当医または QOL 調査を担当する CRC は、QOL 研究事務局から郵送されてきた調査票を受け取って一時保管し、QOL 調査依頼 FAX に記載された調査予定日前後に、患者に調査票を渡して記入・投函するよう依頼する。ただし、外来治療

のため予定日に調査を行うことができない場合は、「3) 外来治療の場合の、QOL 調査方法」に基づいて調査を行うものとする。

③ QOL 研究事務局は、調査依頼 FAX に記載した調査予定日に、実際に調査票が患者に渡されて記入・投函するよう依頼されているかどうかを確認する。連絡先は以下のとおりとし、E-mail が使用可能な場合は E-mail を、それ以外の場合は電話または FAX を用いる。

- ・ QOL 調査を担当する CRC がいる施設：QOL 調査を担当する CRC
- ・ QOL 調査を担当する CRC がいない施設：担当医

④ QOL 研究事務局は、QOL 調査依頼 FAX に記載された調査予定日から 2 週間経過してもなお調査票が郵送されて来ない場合、再度電話連絡にて実際に調査が行われたかどうかを確認する。電話連絡先は調査予定日の時と同じ。

#### 督促方法

QOL 事務局は、電話連絡において QOL 調査が以下の理由により未実施であることを確認した場合、担当医または QOL 調査を担当する CRC に対して、患者に QOL 調査票の投函を促すよう依頼する。

患者はすでに調査票を受け取って記入を済ませているが、返信用封筒に入れて投函するのを忘れていた場合や、それ以外の場合でも患者が QOL 調査に参加する意志を持っていれば、QOL 事務局は調査が予定

より遅延したことを把握した上で、担当医または QOL 調査を担当する CRC に対して QOL 調査を行うよう依頼する。

#### 調査中止

患者またはその家族から、QOL 調査中止の申し出があった場合は調査を中止する。それ以外の場合は予定どおり調査を行うものとする。(増悪により治療が終了していたり、後治療が行われている場合でも、患者の全身状態からみて QOL 調査可能である場合には調査を行う。)

QOL 事務局は、電話連絡において QOL 調査が行われる見込みがないと判断した場合、QOL 調査欠損として取り扱うことを担当医または QOL 調査を担当する CRC に通知する。

QOL 調査が欠損した場合、QOL 事務局は担当医または CRC に対して QOL 調査欠損理由を照会し記録する。

#### 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。QOL 調査事務局は、QOL 調査票の回収、データ管理を行い、JCOG、WJOG データセンターに報告した（添付 JCOG 2014 年後期モニタリングレポート P.28、WJOG 第 1 回モニタリング報告書 P.25 参照）。回収不能は登録時の 2 例のみであった。

## D. 考察

回収は問題なく行われており、回収不能は登録時の2例と少なかった。

## E. 結論

QOL 調査票の調査依頼、回収はほぼ問題なく行われていた。今後も QOL 調査管理を続行していく。

## F. 健康危険情報

平成 27 年 3 月 2 日付けで、下記 1 例を厚生労働省健康危機管理調整官に通報した。

### (1) 健康危険情報

胃癌に対する 5-FU/l-LV 療法後に生じた有害事象（発熱性好中球減少症、脱水）

### (2) 情報源

「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/l-LV 療法 vs FLTAX 療法のランダム化第 II/III 相比較試験：JCOG1108」における JCOG 効果・安全性評価委員会に対する有害事象報告（DSMC-ADR-1472）

### (3) 情報に関する評価・コメント

評価：グレード B

コメント：胃癌に対する 5-FU/l-LV 療法後に生じた発熱性好中球減少症と脱水である。標準治療 5-FU/l-LV 療法群で腫瘍増悪を含む早期死亡が 7 例（JCOG にて）発生したことを受け、JCOG 効果・安全性評価委員会より登録の一時中止と適格

規準等を変更するプロトコール改訂が勧告されている。現在、登録を一時中止し、より安全に試験を実施するためのプロトコール改訂作業中である。試験開始時に見込んでいた死亡割合は超えておらず、また現在登録も一時中止されており、緊急性は高くない。従ってグレード B とした。

### (4) その他

本情報は、特に緊急の対応を要するものではないと判断する。

## 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.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### III. 資 料

**【資料1】**

JCOG1108/WJOG7312G 実施計画書



独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-19  
「消化管悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班

Japan Clinical Oncology Group (JCOG)  
日本臨床腫瘍研究グループ

West Japan Oncology Group (WJOG)  
西日本がん研究機構

# JCOG1108/WJOG7312G

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/I-LV 療法 vs. FLTAX(5-FU/I-LV+PTX)療法の  
ランダム化第 II/III 相比較試験実施計画書 ver1.0

Randomized phase II/III study of 5-fluorouracil /I-leucovorin vs. 5-fluorouracil /I-leucovorin plus paclitaxel in  
gastric cancer with severe peritoneal metastasis

略称: GC\_FL/FLTAX\_P2/3

JCOG 胃がんグループ代表者: 笹子 三津留  
兵庫医科大学病院上部消化管外科

WJOG 消化器グループ代表者: 兵頭 一之介  
筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系消化器内科

JCOG 研究代表者: 朴 成和  
聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座  
〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1  
TEL: 044-977-8111  
FAX: 044-975-3755  
E-mail: n.boku@marianna-u.ac.jp

WJOG 研究代表者: 兵頭 一之介  
筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系消化器内科  
〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1  
TEL: 029-853-3109  
FAX: 029-853-3218  
E-mail: ihyodo@md.tsukuba.ac.jp

JCOG 研究事務局: 山口 研成  
埼玉県立がんセンター消化器内科  
〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室 818  
TEL: 048-722-1111  
FAX: 048-722-1129  
E-mail: k-yamaguchi@cancer-c.pref.saitama.jp

WJOG 研究事務局: 中島 貴子  
聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学  
〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1  
TEL: 044-977-8111  
FAX: 044-975-3755  
E-mail: tnakajima@marianna-u.ac.jp

JCOG 研究事務局: 中島 貴子  
聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学  
〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1  
TEL: 044-977-8111  
FAX: 044-975-3755  
E-mail: tnakajima@marianna-u.ac.jp

WJOG 研究事務局: 山口 研成  
埼玉県立がんセンター消化器内科  
〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室 818  
TEL: 048-722-1111  
FAX: 048-722-1129  
E-mail: k-yamaguchi@cancer-c.pref.saitama.jp

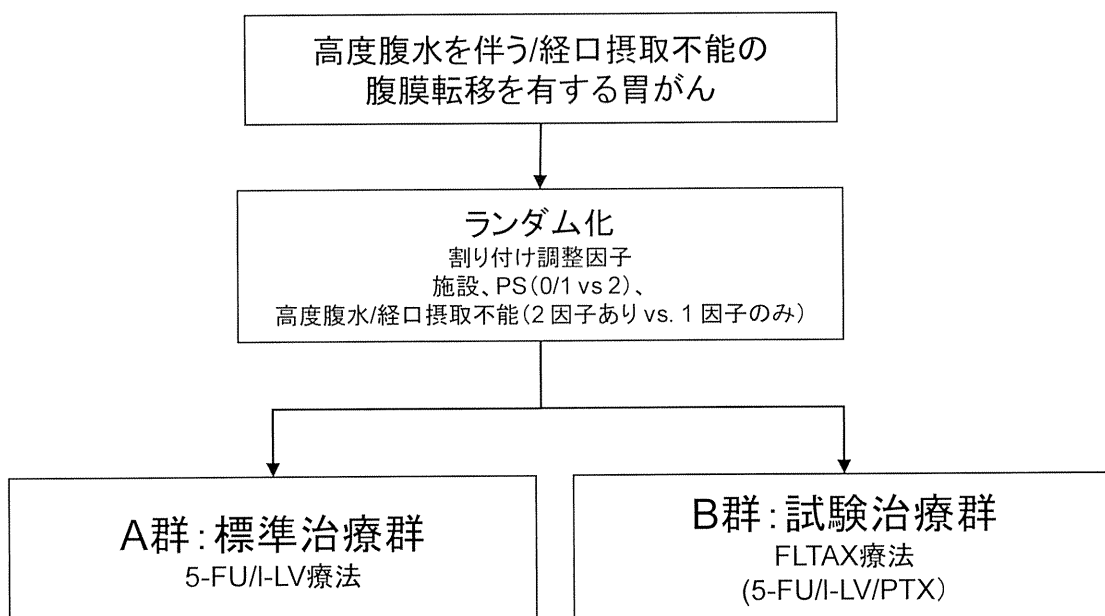
2011年12月17日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1108)

2013年4月15日 JCOG プロトコル審査委員会承認

2013年4月27日 WJOG 常任理事会承認

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 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治癒切除不能進行・再発胃癌に対するフルオロウラシル (5-FU) / レボホリナートカルシウム (I-LV) + パクリタキセル (PTX) 療法 (FLTAX 療法) の安全性 (第 II/III 相部分) と有効性 (第 III 相部分) を検証する。有効性については、標準治療である 5-FU/ I-LV 療法に対する優越性をランダム化比較試験にて検証する。

#### 第 II 相部分

Primary endpoints: B 群の 8 週間治療継続割合、生存期間中央値

Secondary endpoints: A 群の 8 週間治療継続割合、有害事象発生割合

#### 第 III 相部分

Primary endpoints: 全生存期間

Secondary endpoints: 有害事象発生割合、経口摂取改善割合、QOL 非悪化割合、無腹水処置生存期間、腹水奏効割合・腹水制御割合、無増悪生存期間、治療成功期間、用量強度

### 0.3. 対象

(4.1 の抜粋: 登録時には 4.1 適格規準を参照すること)

- 1) 腹膜転移を有する、治癒切除不能進行または再発胃癌。
- 2) 組織学的に腺癌 (一般型) であることが確認されている。
- 3) 高度腹水を伴うまたは経口摂取不能のいずれか、またはその両方。
- 4) 中枢神経系への転移がない。
- 5) 測定可能病変の有無は問わない。
- 6) 登録時の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 7) ECOG Performance status (PS) が 0、1、2 のいずれかである。
- 8) HER2 未測定である、または、HER2 を測定した場合陰性である (HER2 陽性は不適格)。
- 9) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法・放射線療法・化学放射線療法・ホルモン療法のいずれの既往もない。ただし、胃がんに対する術前化学療法、術後補助化学療法の既往は適格。
- 10) 登録前 14 日以内の最新の検査値 (登録日の 1 週間前の同一曜日は可) が、以下のすべてを満たす。

① 好中球数  $\geq 1,500/\text{mm}^3$

- ② ヘモグロビン $\geq 8.0$  g/dL(登録前 2 週間以内に輸血歴がない)
- ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
- ④ 総ビリルビン $\leq 1.5$  mg/dL
- ⑤ AST(GOT) $\leq 100$  IU/L
- ⑥ ALT(GPT) $\leq 100$  IU/L
- ⑦ 血清クレアチニン $\leq 2.0$  mg/dL

11) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

#### 0.4. 治療

##### A 群: 5-FU/ I-LV 療法

5-FU : 600 mg/m<sup>2</sup>/day、bolus 静注(I-LV 投与 1 時間後) : day 1、8、15、22、29、36  
 I-LV : 250 mg/m<sup>2</sup>/day、2 時間かけて点滴静注 : day 1、8、15、22、29、36  
 8 週 1 コース

##### B 群: FLTAX 療法

5-FU : 500 mg/m<sup>2</sup>/day、bolus 静注(I-LV 投与 1 時間後) : day 1、8、15  
 I-LV : 250 mg/m<sup>2</sup>/day、2 時間かけて点滴静注 : day 1、8、15  
 PTX : 60 mg/m<sup>2</sup>/day、1 時間かけて点滴静注 : day 1、8、15  
 4 週 1 コース

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 330 人  
 登録期間: 3.5 年。追跡期間: 登録終了後 1 年。総研究期間: 4.5 年  
 ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

#### 0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局(表紙、16.8.)  
 登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.17.)  
 WJOG データセンター(16.18.)  
 有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.13.)  
 WJOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.14.)

## 目次

<b>0. 概要</b> .....	<b>2</b>
0.1. シェーマ.....	2
0.2. 目的.....	2
0.3. 対象.....	2
0.4. 治療.....	3
0.5. 予定登録数と研究期間.....	3
0.6. 問い合わせ先.....	3
<b>1. 目的</b> .....	<b>7</b>
<b>2. 背景と試験計画の根拠</b> .....	<b>8</b>
2.1. 対象.....	8
2.2. 対象に対する標準治療.....	12
2.3. 治療計画設定の根拠.....	16
2.4. 試験デザイン.....	19
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	22
2.6. 本試験の意義.....	22
2.7. 附随研究.....	22
<b>3. 本試験で用いる規準・定義</b> .....	<b>23</b>
3.1. 解剖学的事項.....	23
3.2. 肉眼型分類.....	23
3.3. 組織型分類.....	23
3.4. 病期分類規準.....	24
3.5. 治療結果の評価.....	25
3.6. 治癒切除不能進行胃癌.....	25
3.7. 再発胃癌.....	25
3.8. 腹膜転移.....	25
3.9. 高度腹水・中等量以下の腹水の定義.....	26
3.10. 経口摂取可能、経口摂取不能の定義.....	26
3.11. 転移臓器個数の定義.....	26
3.12. HER2 陽性の定義.....	26
<b>4. 患者選択規準</b> .....	<b>27</b>
4.1. 適格規準(組み入れ規準).....	27
4.2. 除外規準.....	27
<b>5. 登録・割付</b> .....	<b>28</b>
5.1. 登録の手順.....	28
5.2. ランダム割付と割付調整因子.....	29
<b>6. 治療計画と治療変更規準</b> .....	<b>31</b>
6.1. プロトコール治療.....	31
6.2. プロトコール治療中止・完了規準.....	33
6.3. 治療変更規準.....	34
6.4. 併用療法・支持療法.....	39
6.5. 後治療.....	42
<b>7. 予期される有害反応</b> .....	<b>44</b>