

胃がん肝転移症例（同時性、異時性）に対する化学療法施行後の
外科手術（surgical intervention）に関する第Ⅱ相臨床試験

のご説明

八尾市立病院

2012年2月14日 作成

第1版

2016年1月26日 作成

第2版

1. 臨床試験とは

当院では、患者さんへ最良の医療を提供するために様々な臨床試験を実施しており、通常行われている治療法も、過去の臨床試験で確かめられたことに基づいています。

ある有望な治療法が効果的で安全かどうか、患者さんにご協力をいただいて新しく有望な治療法を行い、その効果を調べることを臨床試験と言います

この説明文書をよく読んで、本臨床試験の内容を十分にご理解いただいた上で、この試験に参加されるかどうかを患者さんの自由な意思で決めて下さい。ご協力いただける場合は、同意書へご署名をお願いいたします。

2. あなたの病気について

あなたの病気は胃がんで肝臓への転移が認められます。胃やその周囲のリンパ節を超えて、肝臓などの臓器へがんの転移が生じている場合、手術で病巣の切除を試みても治療成績は不良であり、現在は化学療法（抗がん剤）が治療の中心となっています。化学療法によりがんが小さくなり症状の改善が得られ延命につながる可能性はありますが、化学療法のみでの根治^{こんち}は難しく、肝臓のある胃がん患者さんの平均生存期間は約12か月（5年生存率5%未満）とされています。

しかしながら、あなたの胃がんは肝臓への転移は認めるものの、幸いにしてそれ以外の臓器（腹膜、肺、骨、脳、遠くのリンパ節など）への転移はみられず、肝臓への転移の個数は4個以下、大きさは5cm以下と診断されています。このあなたと同じ条件を満たす患者さんに限っては、胃病巣の切除と肝転移病巣の切除を行うことで治癒の得られる場合があることが分かっており、5年生存率約25%と報告されています。ただこれらの報告は少数の施設からの40症例程度までの小規模な研究の結果であり、確立されたものではありません。

3. 試験の目的

肝臓への転移を伴う胃がんが根治するためには、胃病巣の切除と肝転移病巣の切除を行う以外に有効な治療法はほとんどありませんが、手術により根治する確率を一層高める必要があります。

胃がんにおける近年の化学療法（抗がん剤）の進歩は目覚ましく、ティーエスワン[®]、ゼロータ[®]、シスプラチン（シスプラチン注射液[®]）、ドセタキセル（タキソテール注[®]）といった抗がん剤を組み合わせることで、手術ができないような進んだ胃がんの場合でも半数以上の患者さんががんの大きさを半分以下にすることができるようになってきました。さらには、一部の胃がんにハーセプチン[®]という薬剤が有効なタイプがあることが分かり、日本でも最近治療に使用できるようになりました。これらの進歩した化学療法（抗がん剤）を手術に組み合わせることで、手術により根治する確率が高まることが期待されます。

よって、本試験では、まず化学療法を行い、その後に胃病巣の切除と肝転移病巣の切除を行うこととし、患者さんの根治を目指すとともに、この治療法の安全性と有効性を確認して今後の胃がん治療に役立てたいと考えています。

4. 方法

●この試験の対象患者さん

以下を満たす肝転移のある胃がん患者さん、または胃がん切除後に肝転移再発をきたした患者さんが対象です。

- ・肝臓の転移病巣は、1-4 個、最大径 5cm 以下
- ・他のがんの併存（重複癌）がなく、^{ふくまくはしゆ}腹膜播種や遠隔転移（肺、骨、脳、遠くのリンパ節など）がない

但し、この試験にご参加いただいた後、以下の様なことがあった場合は試験への参加を中止することがあります。その場合でもあなたにとって適切な治療を行いますのでご安心ください。

- ① あなたの症状が悪化するなど試験を継続することが困難であると担当医が判断した場合
- ② あなたに好ましくない副作用があらわれ、試験を継続することが困難であると担当医が判断した場合
- ③ あなたやあなたの家族から参加の取りやめの申し出があった場合
- ④ この試験が中止されることになった場合
- ⑤ 化学療法後の評価で手術が行えない場合や手術において根治切除が不可能な場合（P3～P4 臨床試験スケジュールの注釈部分に記載があります）

●目標症例数と試験期間

あなたを含めて 50 人の患者さんを 6 年間で募り、それぞれの患者さんを 3-5 年間以上追跡させていただく予定です。（研究期間：2020 年 11 月末までの予定）

●臨床試験スケジュール

1 次登録

1. 化学療法：以下のいずれかの化学療法を施行します（約3ヶ月）

- ① SP 療法 : ティーエスワン[®]、シスプラチンの併用療法（2-4 コース）
- ② DCS 療法 : ティーエスワン[®]、シスプラチン、ドセタキセルの併用療法（2-4 コース）
- ③ XP+Her 療法 : ゼローダ[®]、シスプラチン、ハーセプチン[®]の併用療法（2-4 コース）
- ④ SP+Her 療法 : ティーエスワン、シスプラチン、ハーセプチンの併用療法（2-4 コース）
- ⑤ SOX 療法 : ティーエスワン、オキサリプラチンの併用療法（2-4 コース）
- ⑥ CapeOX 療法 : ゼローダ、オキサリプラチンの併用療法（2-4 コース）

※ 各治療の詳しい日程は「各治療方法の説明」をご参照ください。

※ どの治療方法を行うかは担当医との相談により決まります。

※ XP+Her、SP+Her 治療は HER2 テスト（組織検査）が陽性の症例に限り行われます。

2. 化学療法後評価：化学療法の効果および肝切除可能な状態かを判定します

手術可能な方：

- ① 肝転移個数が4個以下、各肝転移巣最大径が5cm以下、切除可能な場所にある
- ② リンパ節転移が2群の範囲内^{注1}にとどまる
- ③ 他に遠隔転移を認めない

※上記を満たしていても以下の方は手術が行えず、試験は中止（終了）となります。

- 1) 化学療法の前後でがんの進行が認められた方
- 2) 臓器障害等で手術が不可能と判断された方
- 3) 手術を希望されない方

注1：胃の周囲のリンパ節は、腫瘍から近い順に1群、2群、3群と群分けされており、定型手術で根治が見込めるのはリンパ節転移が2群の範囲内にある場合です。

3. 手術：化学療法終了後3～6週間以内に手術が行われます

- ・手術中に胃原発巣および肝転移病巣が根治切除可能かどうかの最終判断が行われます。
- ・根治切除が不可能な場合、試験は中止（終了）となります。

2次登録（術中）

- ・胃原発巣切除+肝転移病巣切除が施行されます（^{肝原発巣}原発巣が無い場合は肝切除のみ）。

4. 観察（3年間）

終了

●化学療法の説明

(1) **SP療法**：ティーエスワン[®]、シスプラチンの併用療法

S-1 (80mg/m²/day, d1-21) + Cisplatin (60mg/m², d8) / 5W 毎



ティーエスワン[®]を1日2回（朝食後および夕食後）、21日間連日服用し、14日間の休薬期間を設け、これを1コースとします。シスプラチンは8日目に点滴で投与します。シスプラチンの投与前後2-3日間はシスプラチンによる腎臓への副作用を予防するために入院にて点滴を行います。

ティーエスワン[®]・シスプラチン併用療法臨床試験148例で報告された主な副作用として、程度の軽いものから重いものまですべて含めた発現頻度は以下の通りです。

◆自覚症状として現れるもの◆

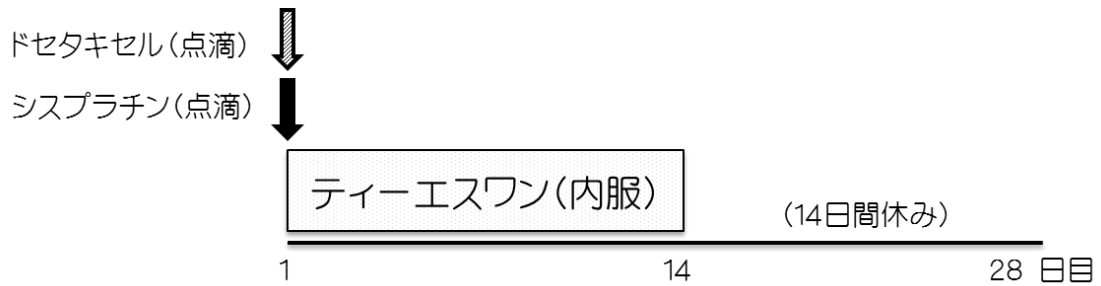
食欲不振 (72%)
 悪心 (67%)
 嘔吐 (37%)
 下痢 (35%)
 疲労 (倦怠感) (57%)

◆自覚症状のないもの◆

白血球減少 (70%)
 好中球減少 (74%)
 貧血 (68%)
 血小板減少 (49%)

(2) **DCS 療法** : ティーエスワン[®]、シスプラチン、ドセタキセルの併用療法

S-1 (80mg/m²/day, d1-14) + Cisplatin (60mg/m², d1) + Docetaxel (40mg/m², d1) / 4W 毎



ティーエスワン[®]を1日2回(朝食後および夕食後)14日間連日服用し、14日間の休薬期間を設け、これを1コースとします。ドセタキセルとシスプラチンは1日目に点滴で投与します。シスプラチンの投与前後2-3日間はシスプラチンによる腎臓への副作用を予防するために入院にて点滴を行います。

本邦における臨床試験では、グレード3以上(重度)の副作用発現率は好中球減少(72.8%)、貧血(15.2%)、発熱性好中球減少症(13.5%)、食欲低下(6.7%)、悪心・嘔吐(5.1%)、下痢(5.1%)であったとの報告があります(KDOG 0601 P2 試験)。

(3) **XP+Her 療法** : ゼローダ[®]、シスプラチン、ハーセプチン[®]の併用療法

Capecitabine (2000mg/m²/day, d1-14) + Cisplatin (80mg/m², d1)
 +Trastuzumab (初回8 mg/kg →2回目以降6mg/kg) / 3W 毎



ゼローダ[®]を1日2回(朝食後および夕食後)14日間連日服用し、7日間の休薬期間を設け、これを1コースとします。ハーセプチン[®]とシスプラチンは1日目に点滴で投与します。シスプラチンの投与前後2-3日間はシスプラチンによる腎臓への副作用を予防するために入院にて点滴を行います。

国内外で実施された臨床試験(ToGA 試験)294例において副作用発現率は、悪心186例(63.3%)、好中球減少症157例(53.4%)、嘔吐129例(43.9%)、食欲不振121例(41.2%)、

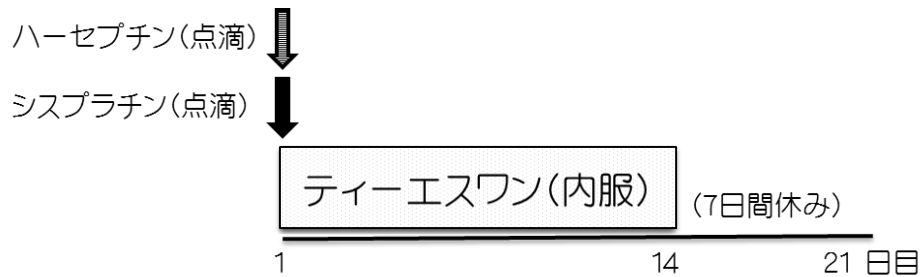
疲労87例(29.6%)、下痢85例(28.9%)、しゅしょう そくていほっせきちかくら ぜんしょうこうぐん てあししょうこうぐん 手掌・足底発赤知覚不全症候群(手足症候群) :

HFS) 72例 (24.5%)、口内炎 66例 (22.4%) と報告されています。

また、本試験の国内症例 51例においては、主な副作用は食欲不振 43例 (84.3%)、悪心 41例 (80.4%)、腎機能障害 31例 (60.8%)、好中球減少症 30例 (58.8%)、嘔吐 29例 (56.9%)、疲労 29例 (56.9%)、口内炎 26例 (51.0%)、しゃっくり 20例 (39.2%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 19例 (37.3%)、便秘 18例 (35.3%) と報告されています。

(4) **SP+Her 療法**：ティーエスワン、シスプラチン、ハーセプチンの併用療法

S-1 (80mg/m²/day, d1-14) + Cisplatin (80mg/m², d1)
+Trastuzumab (初回 8 mg/kg →2回目以降 6mg/kg) / 3W 毎



ティーエスワンを1日2回(朝食後および夕食後)14日間連日服用し、7日間の休薬期間を設け、これを1コースとします。ハーセプチンとシスプラチンは1日目に点滴で投与します。シスプラチンの投与前後2-3日間はシスプラチンによる腎臓への副作用を予防するために入院にて点滴を行います。

本邦における臨床試験では、グレード3以上(重度)の副作用発現率は好中球減少(36%)、食欲不振(23%)、貧血(15%)、低アルブミン血症(9%)、下痢(8%)、悪心・嘔吐(6%)、クレアチニン上昇(6%)、発熱性好中球減少症(4%)、疲労感(4%)であったとの報告があります(HERBIS-1試験)。

(5) **SOX 療法**：ティーエスワン、オキサリプラチンの併用療法

S-1 (80mg/m²/day, d1-14) + Oxaliplatin (100mg/m², d3) / 3W 毎



ティーエスワンを1日2回(朝食後および夕食後)14日間連日服用し、7日間の休薬期間を設け、これを1コースとします。オキサリプラチンは3日目に点滴で投与します。

本邦における臨床試験では、グレード3以上(重度)の副作用発現率は好中球減少(19.5%)、食欲不振(15.4%)、貧血(15.1%)、血小板減少(10.1%)、疲労感(6.5%)、下痢(5.6%)、感覚神経障害(4.7%)、低ナトリウム血症(4.4%)、胃炎(1.5%)、肝酵素上昇(3.0%)、嘔吐(0.6%)、クレアチニン上昇(0.3%)であったとの報告があります(G-SOX試験)。

(6) **CapeOX 療法**：ゼローダ、オキサリプラチンの併用療法Capecitabine (2000mg/m²/day, d1-14) + Oxaliplatin (100mg/m², d3) / 3W 毎

ゼローダを1日2回（朝食後および夕食後）14日間連日服用し、7日間の休薬期間を設け、これを1コースとします。オキサリプラチンは3日目に点滴で投与します。

本療法に、Epirubicin という薬剤を加えた3剤併用療法の海外における臨床試験では、グレード3以上（重度）の副作用発現率は
好中球減少(27.6%)、脱毛症(28.8%)、倦怠感(24.9%)、下痢(11.9%)、嘔気・嘔吐(11.4%)、発熱性好中球減少症(7.8%)、血小板減少症(5.2%)、末梢神経障害(4.4%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群貧血(3.1%)、胃炎(2.2%)であったとの報告があります（REAL-2 試験）。

●手術治療の説明

- 胃原発巣・・・2群リンパ節以上のリンパ節郭清を伴う胃全摘術、幽門側胃切除術、
噴門側胃切除術のいずれかが行われます。
- 肝転移病巣・・・肝部分切除が基本ですが、必要に応じて葉切除・区域切除を行い、
根治的切除（癌の遺残がない治療）が行われます。

※術中に肝転移病巣の完全切除が困難と判断され、ラジオ波凝固療法やマイクロ波凝固療法等で根治的治療が行えると判断した場合は、これらの治療が検討されます。

- 一般的な手術合併症として、出血、創感染、縫合不全、胆汁漏、腹腔内膿瘍、胆管炎、腸閉塞、臓器障害（肝機能障害、腎機能障害）、肺炎などがあります。詳しくは手術前にご説明させていただきます。

● 観察・検査のスケジュール

	1 次 登 録 時	化 学 療 法 中 適 宜	手 術 適 応 判 定 時	術 前 1 4 日 以 内	2 次 登 録 時	手 術 終 了 時	術 後 退 院 時	退 院 後 適 宜
患者背景	○							
全身状態								
理学所見	○	○	○	○			○	○
体重、体温、PS など	○	○	○	○			○	○
臨床検査								
血算	○	○	○	○			○	○
生化学/止血機能	○	○	○	○			○	○
尿検査	○	△	△	△			△	△
腫瘍マーカー	○		○	○			△	○
安静時心電図	○		△	△			△	
胸部 X-P	○		△	△			△	△
診断・効果判定								
造影 CT (頸部～骨盤)	○		○					○
MRI / エコー	△		△					△
FDG-PET	△		△					△
毒性評価								
自覚症状		○						
他覚症状		○						
手術評価								
術中診断					○			
術後診断						○		

○：実施、△：必要に応じて実施

※腫瘍マーカー：CEA, CA19-9

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

血液生化学：AST、ALT、ALP、総ビリルビン、Alb、CRP

血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス

止血機能：プロトロンビン時間

5. 予想される利益、不利益

1) 予想される利益

本試験で行われる手術および化学療法は日常保険診療として承認され行われる治療法です。よって、本試験に参加される患者さんの試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者さんの保険および自己負担により支払われますので、日常診療に比して、患者さんが本試験に参加することで得られる特別な診療上、経済上の利益はありません。

2) 予想される不利益

手術による合併症や化学療法の副作用はすでに記載した通りですが、日常診療として手術や化学療法を受けた場合に予想される有害事象と同様であり、本試験に参加することで特別なリスクや不利益が生じるわけではありません。合併症や副作用のリスクや不利益を最小化するために、手術の安全性に関する試験中途での検討や化学療法の支持療法などが慎重に検討されています。

6.他の治療法

胃原発巣および肝転移病巣に対して手術を行わずに化学療法のみを行うことも考えられます。本試験に参加されない場合でも、あなたに合った最適な治療法をご相談させていただきます。また、本試験に参加され途中で中止となった患者さんにも同様の対応をさせていただきますので、ご安心ください。

7. 試験参加について

この試験に参加されるかどうかはあなたの自由意思によるものです。担当医師の説明を十分に理解した後、参加されるかどうかを決めて下さい。あなたが試験への参加を継続するかどうかの判断に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、直ちにその情報を担当医師からお伝えします。その内容により、この試験への参加を取りやめることもあなたの自由意志ですので、試験への参加の継続あるいは取りやめをご判断ください。

8. 同意した後いつでも撤回できること

同意をいただいた後、いつでも不利益を受ける事なく、同意を撤回することができます。

9. 本試験に参加しないこと、または撤回することにより、不利益な取り扱いを受けないこと

この試験に参加するかどうかはあなたの自由意思によるものです。参加いただけない場合や、撤回された場合でも、治療上の不利益をこうむることは一切ありません。

10. プライバシーの保護について

この研究で得られた情報を取りまとめるために、FAX および郵送を用いて当院以外の機関にあなたの情報を提供します。この際、あなたのお名前ではなくイニシャル、カルテ番号、生年月日を提供致します。カルテ番号はその後に行われる調査の際、担当医が転勤した場合でも、臨床試験に参加していただいているあなたの情報を適切に管理するため、大変重要な情報となります。これらの情報が外部にもれたり、臨床試験の目的以外に使われないよう最大の努力をしています。取りまとめられた情報を医学雑誌などに発表する場合も、個人が特定できないように配慮されます。また、この研究が適切に行われているかを確認するために関係者がカルテなどを見ることがありますが、その場合もプライバシーは守られます。

11. 本試験の科学的・倫理的な妥当性について

本臨床試験については、八尾市立病院臨床研究審査委員会により、科学的、倫理的および医学的妥当性の観点からの審議がすでに行われており、試験の開始に対する承認が得られています。

12. 医療費の負担について

この試験で行われる診療行為は全て保険診療の対象になります。治療にかかる費用は通常診療と同じように健康保険による支払いとなります。この試験に参加することで通常の診療費と比べて負担が増えることはありません。

13. 健康被害について

本試験は細心の注意をもって行われます。もし、この試験期間中に健康被害が生じた場合、金銭による補償はありませんが、医師が最適な処置と治療を行います。費用は通常の診療と同様に健康保険による支払いとなります。

14. 試験に関する資料の開示

この試験について、さらに詳しい内容を知りたい場合は、他の患者さんの個人情報保護やこの試験の独創性の確保に支障がない範囲内で、研究計画、方法（および結果）についての資料を見ることができます。

15. 研究組織

この試験は大阪大学医学部消化器外科学講座および大阪大学の主要な関連病院により実施されます。以下に研究組織を示します。

主任研究者：土岐 祐一郎

大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 消化器外科学 教授

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

電話：(06)6879-3251 FAX：(06)6879-3259

研究事務局：藤谷 和正

国立病院機構大阪医療センター 外科医長

〒540-0006 大阪府中央区法円坂 2-1-14

電話：(06)6942-1331 FAX：(06)6946-5660

データセンター：大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 消化器外科学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

電話：(06)6879-3251 FAX：(06)6879-3259

16. 担当医師及び連絡先

この臨床試験におけるあなたの担当医師は以下のとおりです。分からないことがあれば、いつでもご遠慮なく、担当医師または下記の連絡先にお問い合わせ下さい。

あなたの担当医師： _____ 外科 松山 仁 _____

お問い合わせ先

八尾市立病院 外科

〒581-0069 八尾市龍華町 1 丁目 3 番 1 号

電話：(072)922-0881 FAX：(072)924-4820