

患者さんへの説明・同意文書

医学研究名：非治癒因子を1つのみ有するStageⅣ胃癌  
に対するニボルマブ併用化学療法＋Conversion手術  
の第Ⅱ相試験

第2.0版 作成日： 2022年 9月 1日

# 目次

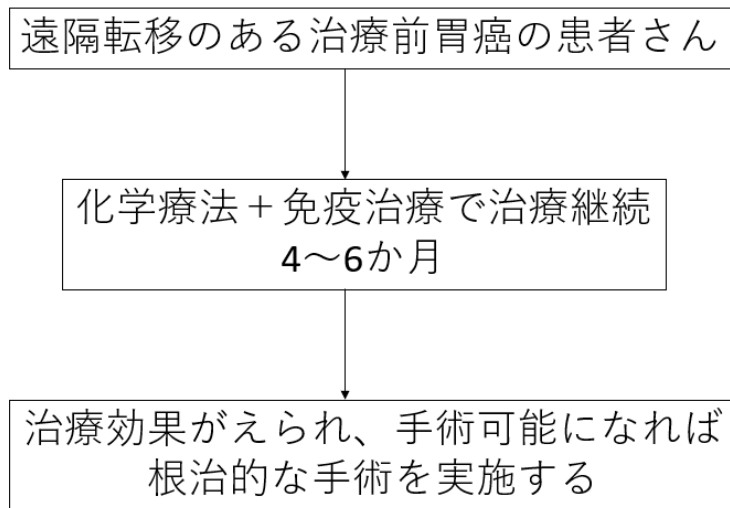
1. 患者さんへ .....	2
2. 治療の流れ .....	2
3. 医学研究の目的と意義 .....	2
4. 対象者として選定された理由 .....	2
5. 医学研究の方法と期間 .....	3
6. 患者さんに生じる負担並びに予測されるリスク及び利益 .....	3
7. 本医学研究後の対応（通常の診療を超える医療行為を伴う医学研究の場合） .....	4
8. 本医学研究に係る資金源および本医学研究に係る利益相反 .....	4
9. 研究組織と研究代表者について .....	4
10. 研究参加施設と責任者 .....	4
11. 本医学研究の参加について .....	5
12. 守っていただきたいこと .....	5
13. 医学研究を中止する場合 .....	5
14. 本医学研究に参加されない場合の他の治療方法について（通常診療を超える医療行為を伴う医学研究の場合） .....	5
15. 同意の撤回 .....	5
16. 患者さんのプライバシーについて（個人情報保護） .....	5
17. 本医学研究に関する情報公開の方法（他施設への情報の提供について） .....	6
18. 本医学研究の実施後の知的財産権等の権利の帰属について .....	6
19. 患者さんからの相談等 .....	6
20. 本医学研究の科学的・倫理的な妥当性について .....	6
21. 医療費の負担及び謝礼について .....	6
22. 健康被害に対する補償について .....	6
23. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法 .....	6
24. 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項 .....	6
25. 担当医師及び連絡先および本医学研究に関する問い合わせ .....	7

## 1. 患者さんへ

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研究をしており、通常行われている治療法も、過去の研究で確かめられたことに基づいています。ある治療法の効果があるかまた、安全かどうか、患者さんにご協力をいただいて新しい治療法を行い、その効果を調べることを臨床試験（研究）と言います。この説明文書をよく読んで、医学研究の内容を十分にご理解いただいた上で、この医学研究に参加されるか患者さんの自由な意思で決めてください。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。

この医学研究は地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センターに設置する医療センター臨床研究審査委員会で倫理的観点および科学的観点からその妥当性についての審査を受け、各実施医療機関の管理者が許可した上で実施しています。また、厚生労働大臣に実施計画を提出しています。

## 2. 治療の流れ



本医学研究ではある一定の遠隔転移のある治療歴のない胃癌患者さんに、化学療法+免疫治療で治療を開始し、効果がえられた場合に根治的な手術を実施することが有用であるかを明らかにすることを目的としています。

## 3. 医学研究の目的と意義

これまでに行われた臨床試験において、遠隔転移のある治療歴のない胃癌患者さんには化学療法を中心として治療を開始し、効果が得られなくなった場合に別の化学療法に変更する、免疫治療に変更するといった手術を行わない治療戦略がとられてきました。一方で、化学療法に一定の効果が得られた場合には、根治的な手術を行えた方は、長期的に良好な成績が得られることも徐々にわかってきました。さらに、初期治療として化学療法単独に比べて、化学療法に免疫治療を上乗せした方が、治療効果が高いことがわかってきました。

そこで、本医学研究の目的は、ある一定の遠隔転移のある治療歴のない胃癌患者さんに、化学療法+免疫治療で治療を開始し、効果がえられた場合に根治的な手術を実施することが有用であるかを明らかにすることです。

## 4. 対象者として選定された理由

あなたには遠隔転移のある胃癌を有し、今後化学療法+免疫治療が予定されています。また、あなたは本医学研究に参加していただく条件（血液検査による骨髄の機能や、肝臓・腎臓などの臓器の機能など）を満たしているため、本医学研究への参加をお願いしています。

## 5. 医学研究の方法と期間

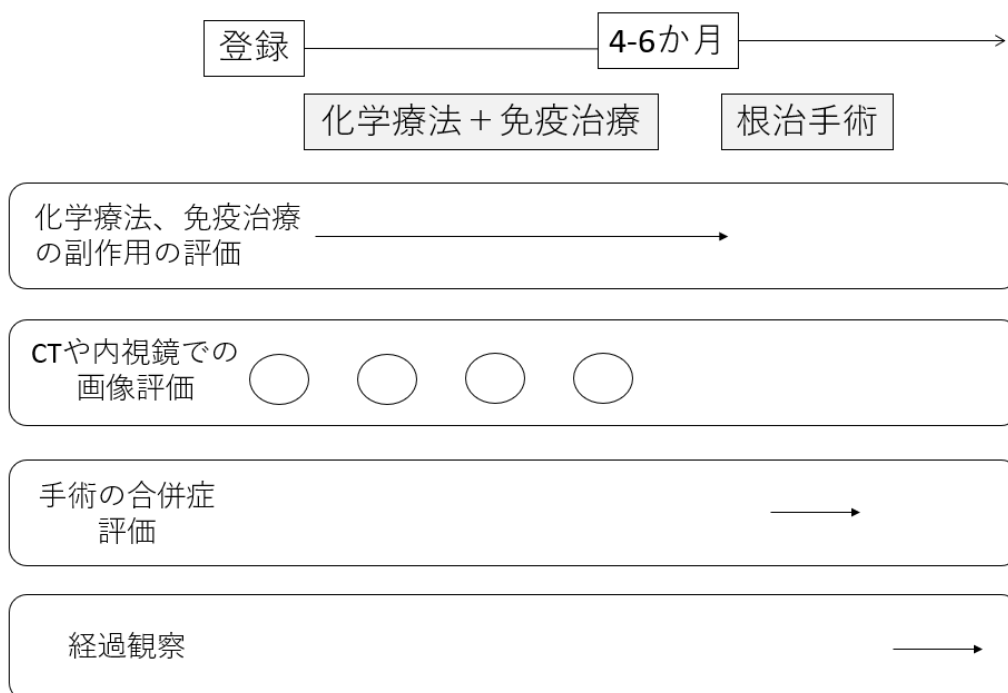
本医学研究では、対象となる患者さん全員に、化学療法＋免疫治療で治療を開始します。治療内容のメニューは以下3つのうちのいずれかです。治療開始後、副作用や継続性の点で、メニューを変更したり、薬を休んだりすることがあります。

- ① TS1（内服薬）/オキザリプラチン（点滴薬）/ニボルマブ（点滴薬） 3週毎に繰り返す
- ② カペシタピン（内服薬）/オキザリプラチン（点滴薬）/ニボルマブ（点滴薬）3週毎に繰り返す
- ③ 5-FU（点滴薬）/ロイコポリン（点滴薬）/オキザリプラチン（点滴薬）/ニボルマブ（点滴薬）2週毎に繰り返す

医学研究のスケジュールは以下に示す通りです。上記①～③のいずれかのメニューで治療を行い、6週毎に画像で評価を行います。治療に効果が得られている場合は、治療を継続し4～6か月治療継続します。その時点で根治切除が可能な場合は、根治切除を行います。根治切除とは、胃癌に対するリンパ節郭清を伴う胃切除に加え、転移のある場所の切除も予定します。

ただ、本医学研究のメニューで治療を開始した場合に、かならず根治手術に至れるというわけではありません。化学療法＋免疫治療で効果が得られない、もしくは途中で得られなくなった場合には、本研究治療は中止とさせていただきます、状況に応じた最適な治療法を主治医の先生と相談した上で選択いただくことになります。

本医学研究へのあなたの参加期間は、研究参加に同意いただき登録を開始したときから、根治手術を目的とした手術を行うまで、もしくは化学療法＋免疫治療の効果が得られなかった場合に本研究治療が中止になるまでです。本医学研究は大阪大学の関連の施設の70人の患者さんに参加していただく予定です。



## 6. 患者さんに生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

本研究治療で用いる化学療法＋免疫治療のメニューは、現在国内で遠隔転移のある胃癌の患者さんに用いられている標準的なメニューで、ガイドラインで推奨されているメニューです。副作用は、各メニ

ユーによる副作用が発生しうるので、担当の医師にお聞きください。

胃癌に対する根治手術についても、一般的な胃癌手術に伴う危険性・合併症が発生しうるので、担当の医師にお聞きください。

本医学研究では、化学療法＋免疫治療後の胃癌に対する手術となります。これまで、化学療法後の手術は多数の報告例がありますが、化学療法＋免疫治療後の手術の報告例はほとんどありません。重篤な合併症が発生する可能性は特別に高いとは考えておりませんが、なんらかの免疫学的な副作用や合併症（間質性肺炎や皮膚炎、内分泌機能障害など）の発生の可能性は否定できません。

また、遠隔転移のある場所の切除（リンパ節や肝臓、肺、など）についても、通常の胃癌手術ではおこないませんので、そのリスクが上乗せで発生します。

本医学研究によって新たな遠隔転移を有する胃癌の治療戦略が確立される可能性があります。本医学研究に参加した方が得られる特別な診療上・経済上の利益はありません。

#### 7. 本医学研究後の対応（通常の診療を超える医療行為を伴う医学研究の場合）

本医学研究での特別な対応はありません。

#### 8. 本医学研究に係る資金源および本医学研究に係る利益相反

臨床試験を行うときに、研究費・資金などの提供を受けた特定の企業に有利なようにデータを解釈することや、都合の悪いデータを無視してしまう恐れがあります。これを「利益相反（COI）」といいます。

保険給付の適応となる医療費は、患者さんの健康保険から給付されます。本医学研究にかかわる研究者の一部には、製薬企業と利益相反がありますが、研究の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的利益のために専門的な判断を曲げるようなことはありません。製薬企業との利益相反も、臨床研究法による利益相反管理基準に従い、認定臨床研究審査委員会に必要事項を申告し、審査と承認を得ています。

責任医師は、本医学研究の計画・実施・報告において、医学研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような新たな利益相反が生じていないか分担医師に継続的に確認し、認定臨床研究審査委員会へ報告等を行うことにより、本医学研究の公平性を保ちます。

本医学研究の結果について学会や論文等で発表する場合は、本医学研究と関係がある企業との全ての利益相反について適切に開示します。

#### 9. 研究組織と研究代表者について

##### 研究組織

研究組織代表者 大阪大学大学院 医学系研究科 消化器外科学

消化器外科共同研究会上部疾患分科会 土岐祐一郎

本研究代表者 大阪大学大学院 医学系研究科 消化器外科学 黒川幸典

研究事務局

関西労災病院 消化器外科 杉村啓二郎

大阪急性期・総合医療センター 消化器外科 本告正明

大阪大学大学院 医学系研究科 消化器外科学 牧野知紀

#### 10. 研究参加施設と責任者

大阪大学医学部附属病院（黒川幸典）、大阪国際がんセンター（大森健）、関西労災病院（杉村啓二郎）、大阪労災病院（赤丸祐介）、市立豊中病院（今村博司）、守口敬仁会病院（丸山憲太郎）、大阪急性期・総合医療センター（本告正明）、大阪警察病院（文正浩）、市立東大阪医療センター（松山仁）、りんくう総合医療センター（古川陽菜）、国立病院機構大阪医療センター（竹野淳）、近畿大学奈良病院（木村豊）、兵庫県立西宮病院（岸健太郎）、JCHO大阪病院（出村公一）、市立吹田市民病院（矢野雅彦）、箕面市立病院（岡義雄）、JCHO星が丘医療センタ

ー（永井健一）、堺市立総合医療センター（西川和宏）、八尾市立病院（川田純司）、大阪府済生会千里病院（木戸上真也）、多根総合病院（森琢児）（順不同）

### 1 1. 本医学研究の参加について

この医学研究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。参加されない場合でも、そのために不利益を受けることは一切ありませんし、今後の診療に差し支えることも一切ありません。医学研究が始まってからでも、心配なことや、わからないことがありましたら、その都度いつでも遠慮なく担当の医師に質問してください。

また、参加に同意をいただいた場合であっても、その意思に影響を与える可能性のある情報が得られたときは、速やかに説明し参加の継続の意思を再度確認させていただきます。

### 1 2. 守っていただきたいこと

本医学研究に参加する場合には、次のことを守っていただくようお願いいたします。

- ①指示されたスケジュールで必要な診察や検査を受けてください。
- ②あなたの体調に何か変わったことが起こったら、迷わず担当医師にお伝えください。
- ③お薬の服用や治療は、担当医師の指示通りにしてください。
- ④ほかの病院や診療科でも診察を受けている場合には、担当医師にお知らせください。
- ⑤ほかの病院や診療科で処方されているお薬がある場合や、薬局等で購入しているお薬やサプリメントがある場合には担当医師にお伝えください。
- ⑥住所や電話番号など連絡先が変更になる場合は、必ず担当医師にお知らせください。

### 1 3. 医学研究を中止する場合

この医学研究への参加に同意いただいた後でも、次のような場合は医学研究へ参加していただけなかったり、中止したりすることがありますのでご了承ください。中止する場合は、その理由およびそれまでのデータの取扱いなどを担当医師からご説明いたします。なお、中止後も担当医師が誠意をもってあなたの治療にあたりますので、ご安心ください。

- ①あなたが医学研究参加の中止を申し出た場合、あるいは同意を撤回した場合
- ②検査の結果や症状が、参加の条件に合わないことがわかった場合
- ③担当医師が医学研究の継続が不相当であると判断した場合
- ④この医学研究を始めた後に、参加継続に影響を及ぼすと考えられる副作用等が発生した場合
- ⑤何らかの理由で、この医学研究全体が中止となった場合
- ⑥あなたが「12. 守っていただきたいこと」を（故意に）守らなかった場合

### 1 4. 本医学研究に参加されない場合の他の治療方法について（通常診療を超える医療行為を伴う医学研究の場合）

本医学研究に参加されない場合には、主治医が各々の状況に応じた治療を提示することになります。一般的には、Stage IV胃癌の標準的な治療は化学療法＋免疫チェックポイント阻害剤になります。

### 1 5. 同意の撤回

本医学研究への参加に同意いただいた場合でも、研究期間中のいつでも同意を取り消すことができます。この場合も今後の診療に差し支えることはありませんし、不利益を受けることも一切ありません。

### 1 6. 患者さんのプライバシーについて（個人情報保護）

本医学研究の参加にあたり、あなたのプライバシーは十分に保護されます。重篤な有害事象が起こった際などに個人が識別できるように、各個人と各個人に付された登録番号の対応を残しておきます。

本医学研究で得られたデータを学会や論文として医学雑誌等に発表する場合がありますが、あなたの名前や病気などのプライバシーに関する情報が外部にもれる心配はありません。

モニタリング（この研究が、安全かつ研究実施計画書に従って実施され、データが正確に収集さ

れていることを確認する目的でおこなわれます。)がおこなわれる場合に、当院の職員以外の者が、カルテやその他の診療記録などを直接拝見することがあります。これらの調査や判定に関わる者には守秘義務が課せられており、個人情報適切に管理・利用いたします。なお、同意文書に署名いただくことで閲覧をお認めいただいたこととなります。

#### 17. 本医学研究に関する情報公開の方法（他施設への情報の提供について）

個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であることなどを認定臨床研究審査委員会が認めた場合には、この医学研究の結果を他の機関に提供することがあります。この場合でもプライバシーに関する情報が外部にもれる心配はありません。

この医学研究の結果は、学会や医学雑誌等で発表される予定です。また、この医学研究の目的や方法などの概要は、医学研究の実施に先立って厚生労働省「臨床研究実施計画・研究概要公開システム（jRCT：Japan Registry of Clinical Trials）」（URL: <https://jrct.niph.go.jp/>）へ、登録し、公開されます。医学研究の進捗状況、結果等についてもご覧いただけますが、個人を特定する情報は一切含まれません。

#### 18. 本医学研究の実施後の知的財産権等の権利の帰属について

この医学研究の成果により知的財産権等が生み出される可能性があります。しかしその際には、それらの知的財産権等は、当院に帰属し、医学研究に協力していただく患者さんには帰属いたしません。

#### 19. 患者さんからの相談等

本医学研究の計画や研究方法などについて説明を受けたいときは、いつでも担当医師または問い合わせ窓口まで遠慮なくお尋ねください。

また、他の患者さんの個人情報保護や当該医学研究の独創性の確保に支障がない範囲で本医学研究の資料を入手し、閲覧することもできます。ご希望される場合は担当医師にご依頼ください。

#### 20. 本医学研究の科学的・倫理的な妥当性について

本医学研究を当院で行うにあたり、認定臨床研究審査委員会で、本医学研究の計画内容について科学的及び倫理的な側面から審議が行われました。その結果、認定臨床研究審査委員会および当院の管理者の承認が得られたことから、当院で医学研究が実施されることになりました。

#### 21. 医療費の負担について

本医学研究は日本癌治療学会癌臨床研究助成金にて運営します。保険給付の適応となる医療費は、保険制度に則ったあなたの自己負担になります。

#### 22. 健康被害に対する補償について

本医学研究で行う治療内容は、通常の診療の範囲内で行われ、治療で用いる薬剤はいずれも保険診療で使用することができます。そのため、お見舞金や各種手当てといった特別な経済的な補償は準備しておりません。

万が一、本医学研究により、予測できなかった重い副作用などの健康被害が生じた場合には、通常の診療と同様に病状に応じた適切な処置をいたしますが、検査や治療は保険診療としておこないますので、自己負担分に相当する医療費はご自身でご負担いただくこととなります。

#### 23. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

診療録から得られた情報や患者さんから採取した試料は個人情報管理責任者の管理の下、本医学研究の発表後5年後まで適切に保管します。情報の廃棄にあたっては外部記憶装置に保存された個人データは全て消去し、記録文書やメモ類は全てシュレッダーで粉碎処理します。試料は通常の血液・排泄物の処理方法に従って廃棄します。

#### 24. 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床

#### 研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項

医療センター臨床研究審査委員会は、医学の専門家および専門家以外の方や、地方独立行政法人大阪府立病院機構と利害関係のない方に委員となっただき、医学的な立場および患者さんの立場から臨床研究の内容を審査しています。会議の記録の概要は、厚生労働省「認定臨床研究審査委員会申請・情報公開システム」(URL: <https://jcrb.niph.go.jp/>) で公表しています。

認定臨床研究審査委員会の問い合わせ・苦情等の窓口  
大阪急性期・総合医療センター 臨床研究支援センター  
〒558-8558 大阪府大阪市住吉区万代東3-1-56  
TEL: 06-6692-1201 (代表)

#### 25. 担当医師及び連絡先および本医学研究に関する問い合わせ

本医学研究に関して聞きたいことがありましたら、担当医師にお問い合わせください。

担当医師： \_\_\_\_\_

研究責任医師：古川 陽菜 \_\_\_\_\_

連絡先：りんくう総合医療センター 外科

〒598-8577 泉佐野市りんくう往来北2番地の23

TEL 072-469-3111 (代表)



## 同意書

りんくう総合医療センター 病院長 様

医学研究名：  
**非治癒因子を1つのみ有するStage IV胃癌に対する  
 ニボルマブ併用化学療法+Conversion手術の第II相試験**

説明内容：

1. 患者さんへ	2. 治療の流れ
3. 医学研究の目的と意義	4. 対象者として選定された理由
5. 医学研究の方法と期間	6. 患者さんに生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
7. 医学研究後の対応	8. 本医学研究に係る資金源および本医学研究に係る利益相反
9. 研究組織と研究代表者について	10. 研究参加施設と責任者
11. 本医学研究の参加について	12. 守っていただきたいこと
13. 医学研究を中止する場合	14. 本医学研究に参加されない場合の他の治療方法について
15. 同意の撤回	16. 患者さんのプライバシーについて
17. 本医学研究に関する情報公開の方法	18. 本医学研究の実施後の知的財産権等の権利の帰属について
19. 患者さんからの相談等	20. 本医学研究の科学的・倫理的な妥当性について
21. 医療費の負担及び謝礼について	22. 健康被害に対する補償について
23. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法	24. 特定臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
25. 担当医師及び連絡先および本医学研究に関する問い合わせ	

上記の医学研究について、担当医師から説明を受け、理解しましたので、参加することに同意します。

患者氏名： \_\_\_\_\_ (署名)

署名年月日： 西暦 年 月 日

私は、今回の医学研究について上記項目を説明し、同意が得られたことを認めます。

担当医師署名： \_\_\_\_\_

署名年月日： 西暦 年 月 日

# 同意撤回書

りんくう総合医療センター 病院長 様

医学研究名：  
非治癒因子を1つのみ有するStage IV胃癌に対する  
ニボルマブ併用化学療法+Conversion手術の第II相試験

私は、上記の医学研究に協力することに同意しましたが、  
同意を撤回しますので通知します。

患者氏名： \_\_\_\_\_ (署名)

署名年月日： 西暦 年 月 日

代諾者氏名： \_\_\_\_\_ (署名)

代諾者と本人との関係： \_\_\_\_\_

署名年月日： 西暦 年 月 日

私は、今回の医学研究について上記のとおり、同意が撤回されたことを確認しました。

担当医師署名： \_\_\_\_\_

署名年月日： 西暦 年 月 日

大阪大学消化器外科共同研究会 上部疾患分科会

非治癒因子を1つのみ有する Stage IV 胃癌に対する  
ニボルマブ併用化学療法＋Conversion 手術の第Ⅱ相試験

Phase II study of chemotherapy plus nivolumab followed by conversion surgery

for Stage IV gastric cancer with a single non-curable factor

(SIRIUS trial)

研究代表者：黒川幸典

研究事務局：杉村啓二郎、本告正明、牧野知紀

2022年6月9日 ver. 1.1

0.概要.....	5
0.1 研究課題名.....	5
0.2 シェーマ.....	5
0.3 目的.....	5
0.4 適格基準.....	5
0.5 除外基準.....	6
0.6 方法.....	6
0.7 予定登録数と研究期間.....	7
1. 背景.....	8
2. 目的.....	9
3. 患者選択基準.....	9
3.1 適格基準.....	9
3.2 除外基準.....	10
4. 登録・割付.....	10
4.1 登録方法.....	10
4.2 登録に際しての注意事項.....	11
5. 研究の方法.....	11
5.1.1 プロトコール治療.....	11
5.1.2 プロトコール治療の完了.....	13
5.1.3 プロトコール治療の中止.....	13
5.2 試験完了あるいは中止後の治療について.....	13
5.3 コンプライアンス、有害事象評価.....	14
5.4 禁止される治療法.....	14
6. 検査・評価項目、および、検査・評価スケジュール.....	14
6.1 検査・評価項目.....	14
6.2 評価スケジュール.....	15
7. 安全性の評価.....	15
7.1 有害事象.....	15
7.1.1 定義.....	15
7.1.2 化学療法/免疫チェックポイント阻害剤に伴う予期される有害事象.....	15
7.1.3 原病進行に伴う事象.....	16
7.1.4 胃切除に伴う予期される有害事象.....	16
7.1.5 転移巣切除（肺、肝、リンパ節、卵巣、副腎など）に伴う予期される有害事象.....	16
7.1.6 評価.....	16
7.1.7 有害事象と治療との因果関係の判定.....	16
7.2 疾病等（有害事象）報告.....	17
7.2.1 重篤な有害事象と緊急報告の対象.....	17
7.2.2 研究責任医師の緊急報告義務と報告手順.....	19

7.2.3 実施医療機関の管理者に対する報告 .....	20
7.2.4 研究代表医師/研究事務局による登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断 .....	20
7.2.5 効果・安全性評価委員、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への報告 .....	20
7.2.6 全実施医療機関の研究者への通知.....	22
7.2.7 効果・安全性評価委員の対応.....	22
8. 統計的事項 .....	22
8.1 解析対象集団 .....	22
8.2 統計解析の方法.....	23
8.2.1 主要評価項目 .....	23
8.2.2 副次評価項目 .....	23
8.2.3 欠測および外れ値に対する対処.....	24
8.3 予定登録数.....	25
8.4 中間解析について .....	25
8.5 統計解析計画の変更手順 .....	25
9. データ収集 .....	25
10. モニタリングと監査 .....	25
10.1 モニタリング .....	25
10.2 監査 .....	25
11. 研究終了後の対応.....	26
12. 期待される利益 .....	26
12.1 期待される利益.....	26
12.2 予測される不利益.....	26
13. 健康被害の補償 .....	26
14. インフォームド・コンセントを受ける手続等.....	26
15. 倫理的事項.....	27
16. 個人情報等の取扱い .....	27
17. 試料・情報（資料を含む）の保管および廃棄の方法.....	27
18. 実施医療機関の管理者への報告内容.....	28
19. 研究の資金源と利益相反.....	28
19.1 研究の資金源.....	28
19.2 利益相反.....	28
20. 研究に関する情報公開の方法 .....	28
21. 不適合の管理.....	29
22. 定期報告 .....	29
22.1 臨床研究審査委員会に対する定期報告 .....	29
22.2 厚生労働大臣に対する定期報告 .....	29
23. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応.....	30
24. 研究対象者等への経済的負担 .....	30

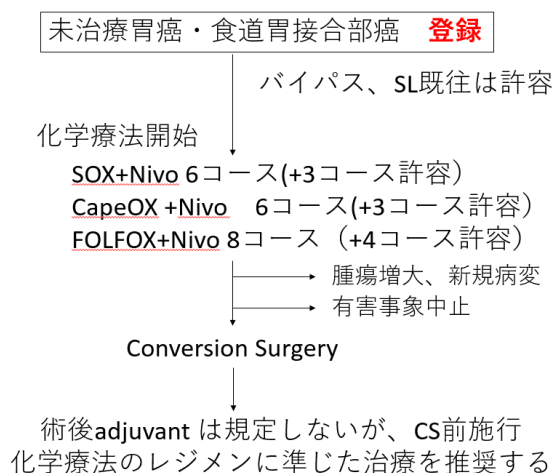
2 5. 研究組織 .....	30
25.1 研究組織代表者 .....	30
25.2 研究代表者 .....	30
25.3 研究事務局 .....	30
25.4 効果安全性評価委員 .....	31
25.5 統計解析担当者 .....	31
25.6 データセンター .....	31
25.7 モニタリング責任者 .....	31
25.8 研究参加施設と施設代表者 .....	31
2 6. 研究成果の発表 .....	31
2 7. 文献 .....	31

## 0. 概要

### 0.1 研究課題名

非治癒因子を1つのみ有する Stage IV 胃癌に対するニボルマブ併用化学療法+Conversion 手術の第II相試験

### 0.2 シェーマ



### 0.3 目的

非治癒因子を1つのみ有する Stage IV 胃癌に対し、免疫チェックポイント阻害剤を併用した化学療法施行後に Conversion 手術を施行することの有効性と安全性を評価することを目的とする。

主要評価項目: R0 切除割合

副次評価項目: 全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、R0 切除例における無再発生存期間(RFS)、組織学的奏効率、有害事象発生割合、術後合併症発生割合

### 0.4 適格基準

- 1) 病理組織検査により腺癌と診断されている。
- 2) HER2 陰性である。
- 3) 未治療の cStage IV の胃癌もしくは食道胃接合部癌（食道浸潤長 3cm 以内）である。
- 4) 以下のうち、いずれか1つの非治癒因子を有している（2つ以上有する場合は不適格）。
  - ① 遠隔リンパ節転移（No.16a2/b1 のみの場合は不適格）
  - ② 腹膜播種（胃癌取扱い規約第12版における P1/P2 に限り、P3 は不適格）
  - ③ 肝転移（5 個までとし、サイズは問わないが、全て切除可能と判断されるものに限る）
  - ④ 肺転移（片側に限局しており、全て切除可能と判断されるものに限る）
  - ⑤ 骨転移（放射線照射を行う際に 1 field で照射可能なものに限る）
  - ⑥ 卵巣転移（両側でも可）
  - ⑦ 副腎転移（両側でも可）
- 5) 年齢が 20 歳以上 85 歳以下である。
- 6) PS (ECOG) が 0 または 1 である。

- 7) 3か月以上の予後が見込まれる。
- 8) 胃切除を伴う Conversion 手術に対して耐術可能と見込まれる。
- 9) 研究参加について本人より同意が得られている。
- 10) 主要臓器機能について下記のすべての条件を満たす。(すべての検査項目は登録前 30 日以内の最新の検査値を用いる。)

- i. 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- ii. ヘモグロビン $\geq 8.0\text{g/dL}$
- iii. 血小板数 $\geq 100,000/\text{m}^3$
- iv. AST $\leq 200\text{IU/L}$
- v. ALT $\leq 200\text{IU/L}$
- vi. 総ビリルビン $\leq 2.5\text{mg/dL}$
- vii. 血清クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dL}$
- viii. Ccr  $\geq 50\text{ml/min/body}$

Ccr は Cockcroft-Gault 式における計算値で 50mL/min 以上であること。計算値で 50mL/min 未満の場合は、実測値で 50ml/min 以上であることが確認されれば適格とする。

#### 0.5 除外基準

- 1) 活動性の重複がんを有する (同時性重複癌/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複癌/多発がん。ただし局所治療により治癒可能、あるいは 3 年以上の生存が見込める場合は登録可とする)。
- 2) 過去に抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体もしくは抗 CTLA-4 抗体またはその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法もしくは薬物療法の前治療歴を有する。
- 3) 胃切除の既往がある (ただし経口摂取目的でのバイパス手術の既往は許容する)。
- 4) 活動性の細菌感染症や真菌感染症、あるいは結核の感染既往を有する。
- 5) 重篤な心疾患、心不全、登録日より 6 か月以内の心筋梗塞または不安定狭心症の既往を有する。
- 6) コントロール不良の糖尿病を合併している。
- 7) 妊娠中、授乳中または妊娠をしている可能性がある。
- 8) 自己免疫性疾患 (膠原病) の既往を有する。
- 9) 重篤な間質性肺炎の既往を有する。
- 10) 臓器移植歴を有する。
- 11) 腫瘍狭窄に対するステント挿入が実施されている例。
- 12) その他、担当医が本研究対象として不適当と判断している。

#### 0.6 方法

<全身化学療法>

以下のいずれかのレジメンで化学療法を行う。

- ① SOX+Nivolumab ×6 コース (9 コースまで許容)
- ② CapeOX+Nivolumab ×6 コース (9 コースまで許容)
- ③ FOLFOX+Nivolumab ×8 コース (12 コースまで許容)



#### <Conversion 手術>

- ・ 最終の抗がん剤投与後 14 日以降 56 日以内に手術を行う。
- ・ 胃原発巣に対しては、D2 または D1+リンパ節郭清を伴う胃全摘、幽門側胃切除、噴門側胃切除のいずれかを行い、R0 切除を目指す。再建法は規定しない。
- ・ 遠隔転移巣に対しては、R0 切除可能な場合は切除することを原則とする。ただし、術前の画像検査にて CR と判断される場合は非切除を許容する。

#### 0.7 予定登録数と研究期間

予定登録患者数： 70 例

登録期間：jRCT 公表日から 2027 年 3 月 31 日

研究期間：jRCT 公表日から 2033 年 3 月 31 日

## 1. 背景

### ① 遠隔転移を有する胃癌に対する治療の現状

他臓器もしくは遠隔リンパ節転移を伴う進行胃癌は UICC 第 7 版、第 8 版あるいは国内の胃癌取り扱い規約第 14 版では M1 と分類され、StageIV とされている。StageIV の胃癌患者に対する標準治療は全身化学療法であり、推奨される初期治療としてのレジメンとしてはフッ化ピリミジンとプラチナ系抗がん剤の 2 剤の組み合わせが key drug とされている。胃癌治療ガイドライン第 6 版では、HER2 陰性胃癌の場合はフッ化ピリミジンとプラチナ系抗がん剤の 2 剤の組み合わせが用いられ、HER2 陽性胃癌の場合はさらにトラスズマブを上乗せする 3 剤併用化学療法が推奨されている。上記化学療法の開発の進歩により、高い腫瘍縮小効果（奏効率）を実現できるようになったが、化学療法による完全治癒は現時点で困難で、国内外の臨床試験の成績からは生存期間の中央値(MST)はおおよそ 15 か月と満足のものではない。

### ② 遠隔転移を有する胃癌に対する化学療法後の Conversion 手術

StageIV 期の胃癌患者の治療成績改善の目的で、これまでに様々な取り組みが行われてきた。REGATTA trial は、非治癒因子を一つだけ有する StageIV 期の胃癌患者(肝転移、腹膜播種もしくは大動脈周囲リンパ節転移)を対象として、化学療法単独に対して胃切除を先行しその後化学療法を継続する治療戦略を比較した試験である。試験の結果、胃切除先行後の化学療法を行う strategy は予後を改善することはなく、出血や狭窄を伴わない胃癌に対しては、化学療法を先行させることが推奨されることとなった。

StageIV 期の胃癌患者の治療成績の改善に向けて、つぎのアプローチが conversion 手術である。胃癌に対する Conversion 手術は、もともと切除不能であった腫瘍に対し、化学療法を施行した後に R0 切除を目的として行う手術として定義されている。これまで、StageIV 期の胃癌患者に対する conversion 手術の後ろ向きの解析報告例は多数あるものの、ある限定された条件のもとで生存の延長の可能性が報告されている。その条件とは、70 歳以下、非治癒因子が一つ、化学療法に奏功を示す、R0 切除可能であった などが報告されている。これまで、StageIV 期の胃癌患者に対する conversion 手術の前向き試験の報告はほとんどないが、Al-Batran らは後腹膜リンパ節転移もしくは遠隔臓器転移あるはその両方を有する StageIV 胃癌患者を対象として、初期化学療法として FLOT(5-FU,ロイコボリン、オキザリプラチン、ドセタキセル)を 4 コース施行し、R0 切除可能となれば切除を行う前向き非ランダム化試験を施行した。同患者の OS は中央値で 22.9 か月、PFS は 10.7 か月と有望な結果を示したことから、同グループでは現在初期化学療法として FLOT で開始し、Conversion 手術を行う/行わないを比較するランダム化試験を実施しており、結果が待たれる。

### ③ 切除不能進行胃癌に対する新規治療 化学療法+ICI

StageIV 期の胃癌に対する初期治療として免疫チェックポイント阻害剤を含む化学療法の有効性を示すエビデンスが示されてきている。これまでに、Keynote-062 試験、Attrition-4 試験、Checkmate649 試験の結果が報告されている。Keynote-062 試験では、HER2 陰性、PD-L1 陽性胃癌を対象として、ペンプロリズマブ+化学療法、化学療法単独、ペンプロリズマブ単独の 3 群を比較した試験であるが、結果ペンプロリズマブ+化学療法の優越性は示されず、ペンプロリズマブが一時治療としては承認されなかった。

一方、Attration-4 試験は、HER2 陰性胃癌を対象に化学療法単独 vs 化学療法+ニボルマブを比較した試験であり、奏功割合は化学療法+ニボルマブで高く(57.5%vs47.8%)、PFS の延長も示された(10.5 か月 vs8.3 か月, HR 0.68,p=0.0007)。Checkmate649 試験は、同じく HER2 陰性胃癌を対象として、化学療法単独をコントロールとして化学療法+ニボルマブ、イピリブマブ+ニボルマブの 3 群を比較する試験としてデザインされた。試験途中でイピリブマブ+ニボルマブの群は登録中止となって 2 群比較となった。奏功割合は化学療法+ニボルマブ群で高く(60%vs45%)、OS において化学療法+ニボルマブ群が有意に良好で、PFS も化学療法+ニボルマブ群が有意に良好であった。上記の結果を総合し、2021 年 11 月にニボルマブは進行再発胃癌の一次治療として化学療法との併用として国内で保険承認された。

遠隔転移を有する StageIV 期胃癌に対する化学療法+免疫チェックポイント阻害剤施行後に、Conversion 手術を行う前向き臨床試験を行われておらず、その安全性・有効性を検証することは非常に意義深いと考える。

## 2. 目的

非治癒因子を 1 つのみ有する Stage IV 胃癌に対し、免疫チェックポイント阻害剤を併用した化学療法施行後に Conversion 手術を施行することの有効性と安全性を評価することを目的とする。

主要評価項目：R0 切除割合

副次評価項目：全生存期間(OS)、無増悪生存期間(PFS)、R0 切除例における無再発生存期間(RFS)、組織学的奏効率、有害事象発生割合、術後合併症発生割合

## 3. 患者選択基準

### 3.1 適格基準

- 1) 病理組織検査により腺癌と診断されている。
- 2) HER2 陰性である。
- 3) 未治療の cStage IV の胃癌もしくは食道胃接合部癌（食道浸潤長 3cm 以内）である。
- 4) 以下のうち、いずれか 1 つの非治癒因子を有している（2 つ以上有する場合は不適格）。
  - ① 遠隔リンパ節転移（No.16a2/b1 のみの場合は不適格）
  - ② 腹膜播種（胃癌取扱い規約第 12 版における P1/P2 に限り、P3 は不適格）
  - ③ 肝転移（5 個までとし、サイズは問わないが、全て切除可能と判断されるものに限る）
  - ④ 肺転移（片側に限局しており、全て切除可能と判断されるものに限る）
  - ⑤ 骨転移（放射線照射を行う際に 1 field で照射可能なものに限る）
  - ⑥ 卵巣転移（両側でも可）
  - ⑦ 副腎転移（両側でも可）
- 5) 年齢が 20 歳以上 85 歳以下である。
- 6) PS (ECOG) が 0 または 1 である。

- 7) 3 か月以上の予後が見込まれる。
- 8) 胃切除を伴う Conversion 手術に対して耐術可能と見込まれる。
- 9) 研究参加について本人より同意が得られている。
- 10) 主要臓器機能について下記のすべての条件を満たす。(すべての検査項目は登録前 30 日以内の最新の検査値を用いる。)

- i. 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- ii. ヘモグロビン $\geq 8.0\text{g/dL}$
- iii. 血小板数 $\geq 100,000/\text{m}^3$
- iv. AST $\leq 200\text{IU/L}$
- v. ALT $\leq 200\text{IU/L}$
- vi. 総ビリルビン $\leq 2.5\text{mg/dL}$
- vii. 血清クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dL}$
- viii. Ccr  $\geq 50\text{ml/min/body}$

Ccr は Cockcroft-Gault 式における計算値で 50mL/min 以上であること。計算値で 50mL/min 未満の場合は、実測値で 50ml/min 以上であることが確認されれば適格とする。

### 3.2 除外基準

- 1) 活動性の重複がんを有する（同時性重複癌/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複癌/多発がん。ただし局所治療により治癒可能、あるいは 3 年以上の生存が見込める場合は登録可とする）。
- 2) 過去に抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体、抗 PD-L2 抗体、抗 CD137 抗体もしくは抗 CTLA-4 抗体またはその他の T 細胞制御を目的とした抗体療法もしくは薬物療法の前治療歴を有する。
- 3) 胃切除の既往がある（ただし経口摂取目的でのバイパス手術の既往は許容する）。
- 4) 活動性の細菌感染症や真菌感染症、あるいは結核の感染既往を有する。
- 5) 重篤な心疾患、心不全、登録日より 6 か月以内の心筋梗塞または不安定狭心症の既往を有する。
- 6) コントロール不良の糖尿病を合併している。
- 7) 妊娠中、授乳中または妊娠をしている可能性がある。
- 8) 自己免疫性疾患（膠原病）の既往を有する。
- 9) 重篤な間質性肺炎の既往を有する。
- 10) 臓器移植歴を有する。
- 11) 腫瘍狭窄に対するステント挿入が実施されている例。
- 12) その他、担当医が本研究対象として不相当と判断している。

## 4. 登録・割付

### 4.1 登録方法

対象者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、FAX にて登録する。

患者登録、患者選択基準に関する問い合わせ先と受付時間

特定非営利活動法人 臨床研究・教育支援センター(SCCRE)データセンター

〒565-0871 吹田市山田丘2-2-E21-25C

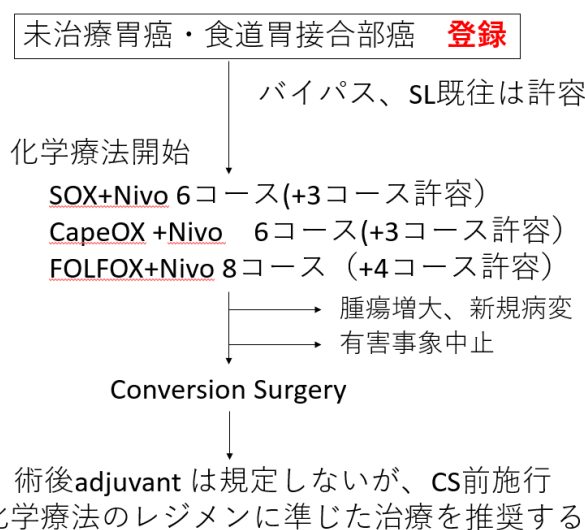
TEL: 06-6879-3257 FAX: 06-6879-3283

平日 9~17時 (祝祭日、土曜、日曜は受け付けない)

#### 4.2 登録に際しての注意事項

- ① プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ③ 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。
- ④ 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。

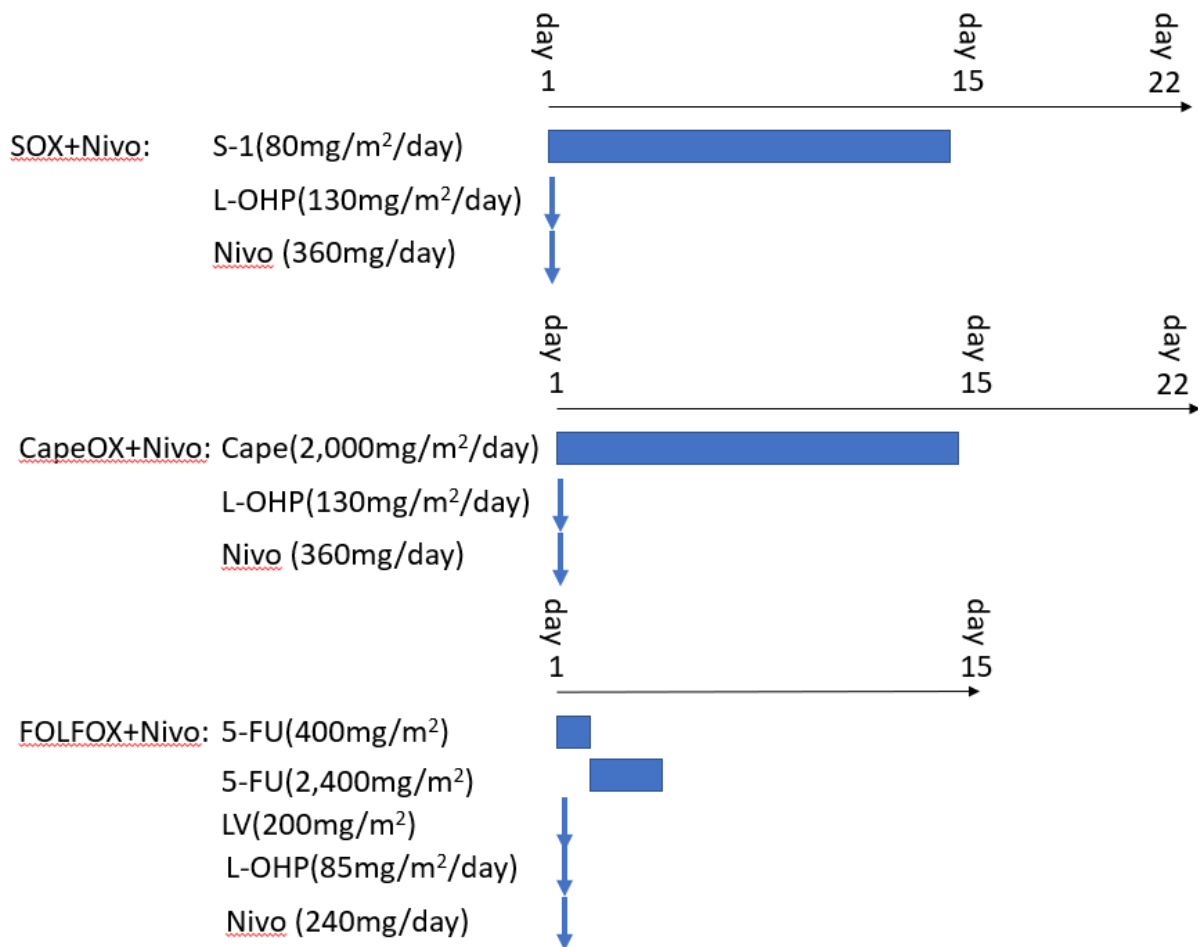
### 5. 研究の方法



#### 5.1.1 プロトコル治療

以下のいずれかのレジメンで化学療法を行う。

- ① SOX+Nivo: S-1 (80mg/m<sup>2</sup>/day, day1-14) + L-OHP (100mg/m<sup>2</sup>, day1) + Nivolumab (360mg/body, day1) / 3週毎×6コース (9コースまで許容)
- ② CapeOX +Nivo: Capecitabine (2,000mg/m<sup>2</sup>/day, day1-14) + L-OHP (130mg/m<sup>2</sup>, day1) + Nivolumab (360mg/body, day1) / 3週毎×6コース (9コースまで許容)
- ③ FOLFOX+Nivo: 5-FU 急速静注 (400mg/m<sup>2</sup>, day1) + 5-FU 持続静注 (2,400mg/m<sup>2</sup>, 46H, day1-2) + L-LV (200mg/m<sup>2</sup>, day1) + L-OHP (85mg/m<sup>2</sup>, day1) + Nivolumab (240mg/body, day1) / 2週毎×8コース (12コースまで許容)



\* 化学療法の施行コースを上記に設定した理由について

大阪大学およびその関連施設 5 施設で、2007～2017 年で遠隔転移を有する胃癌患者を対象に Conversion 手術を施行した症例において、治療開始から Conversion 手術までの期間が中央値 113 日（約 4 か月）であった。また、Checkmate649 試験において、化学療法+オプジーボ投与群の PFS 中央値が 10.45 か月であった。上記から、本試験では化学療法+免疫チェックポイント阻害剤の投与期間が 4～7 か月になるように、各レジメンのコース数を規定した。

\* 化学療法の減量・休薬・休止についての規定

治療開始後の化学療法の減量・休薬・休止についてはプロトコールとしては規定しないものとする。ただし、CRF に実施コース毎の各薬剤の投与量を記載し、減量・休薬・休止の有無とその理由も併せて記載するものとする。すべての薬剤の休薬から 8 週経過して治療が再開できない場合には、プロトコール治療中止とする。

例) S-1+L-OHP+Nivolumab で治療を開始し、有害事象のため L-OHP を休薬し S-1+ Nivolumab 治療となった場合や、S-1+L-OHP を休薬し Nivolumab 単剤治療となった場合でも、プロトコール治療継続しているものとして取り扱う。

#### \*治療効果判定について

治療効果判定については、治療開始より6週～8週ごとに行う。

#### \*Conversion 手術 について

- 1) 最終の抗がん剤投与後21日以降56日以内に手術を行う。何らかの理由で手術の実施が、最終の抗がん剤投与後20日以前もしくは57日以降になった場合は、その理由を治療経過用紙に記載する。
- 2) 胃原発巣に対しては、D2またはD1+リンパ節郭清を伴う胃全摘、幽門側胃切除、噴門側胃切除のいずれかを行い、R0切除を目指す。再建法は規定しない。
- 3) 遠隔転移巣に対しては、R0切除可能な場合は切除することを原則とする。ただし、術前の画像検査にてCRと判断される場合は非切除を許容する。
- 4) Conversion手術のアプローチは規定せず、開腹・腹腔鏡・ロボットのいずれの方法も許容とする。
- 5) Conversion手術前の審査腹腔鏡検査は必須とはしないが、腹膜播種病変の存在の有無の評価目的で施行することを推奨する。

#### 5.1.2 プロトコール治療の完了

手術前の画像検査ならびに切除標本の病理組織診を含めた総合診断にて、R0切除が施行できたと判断された場合、プロトコール治療完了とする。

化学療法+免疫チェックポイント阻害剤による治療を中止した場合でも、R0切除が施行できれば、プロトコール治療中止とはしない。

#### 5.1.3 プロトコール治療の中止

以下のいずれかに該当した場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) 化学療法+免疫チェックポイント阻害剤治療期間中に、臨床的に（症状や画像所見など）明らかな腫瘍の増大や新規病変の出現を認め治療無効と判断した場合
- 2) 術前の審査腹腔鏡検査にて、R0切除が不可能と判断された場合
- 3) 術中所見にて、R0切除が不可能と判断された場合
- 4) 切除標本の病理組織診にて、腫瘍遺残度がR1またはR2と診断された場合
- 5) 化学療法+免疫チェックポイント阻害剤の有害事象によりプロトコール治療継続が困難と判断された場合
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 患者が同意を撤回した場合
- 9) 登録後、不適格症例であることが判明した場合
- 10) その他の理由により、担当医がプロトコール治療の継続ができないと判断した場合

#### 5.2 試験完了あるいは中止後の治療について

プロトコール治療の完了もしくは中止後の治療については、規定しない。Conversion手術でR0切除を施行した症例に対し、術後補助療法を行うべきかどうかのエビデンスは乏しく、標準治療は確立されて

いない。したがって、本試験においては、補助療法は規定せず、自由とする。

### 5.3 コンプライアンス、有害事象評価

各化学療法/免疫チェックポイント阻害剤の投与量、減量・中止の有無、減量・中止の理由についてコースごとに記録する。化学療法/免疫チェックポイント阻害剤の有害事象（白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血、肝機能障害、腎機能障害、食欲不振、口腔粘膜炎、下痢、発熱性好中球減少症）や免疫関連有害事象(irAE)(甲状腺機能低下症/亢進症、副腎機能低下症、劇症1型糖尿病、間質性肺炎、下痢、肝障害、皮膚障害)はCTCAE(ver5)に基づいて評価し、それぞれ各コースにおける最悪Gradeを記録する。

### 5.4 禁止される治療法

(1) 本研究期間中は規定以外の化学療法、免疫療法、放射線治療およびその他本試験の評価に影響を及ぼすと考えられる治療は行わない。

(2) フルニトシン (S1 併用禁忌)

## 6. 検査・評価項目、および、検査・評価スケジュール

### 6.1 検査・評価項目

\*登録時の検査・観察、調査項目

- ・対象者基本情報：身長、体重（術前および登録時）、性別、PS、登録時年齢、同意取得日
- ・対象疾患情報：原発巣の占拠部位、腫瘍径（長径）、CPS測定値
- ・血液学的検査：白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- ・生化学的検査：Na、K、Ca、AST、ALT、T-Bil、ALP、LDH、総蛋白、Alb、T-Cho、血清クレアチニン、CRP、プレアルブミン
- ・登録時の腫瘍マーカー値（CEA、CA19-9）

\*化学療法/免疫チェックポイント阻害剤治療中の検査・観察、調査項目

- ・血液学的検査：白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- ・生化学的検査：Na、K、Ca、AST、ALT、T-Bil、血清クレアチニン、CRP
- ・腫瘍マーカー：CEA、CA19-9
- ・臨床症状（自覚症状・他覚症状）：CTCAEv5.0を用いて評価する。  
（口腔粘膜炎、食欲不振、下痢、発熱性好中球減少症など）
- ・化学療法/免疫チェックポイント阻害剤：選択レジメン、投与量、投与開始日、投与終了日または投与中止（休薬）日、休薬の有無及びその回数とその理由

\*手術施行時の項目

手術日、手術アプローチ、術式、合併切除臓器、手術時間、術中出血量、術後合併症、病理組織学的分類、病期分類、壁深達度、リンパ節転移の程度



## 6.2 評価スケジュール

	登録時	化学療法 開始 6 週 ※	化学療法 開始 12 週 ※	化学療法 開始 18 週 ※	(化学療法 開始 24 週) ※	(化学療法 中止時)	CS 前	周術期	術後 ※
全身状態	○	○	○	○	(○)		○		
身長	○								
体重	○	○	○	○	(○)		○		
PS	○	○	○	○	(○)		○		
化学療法投与量		○	○	○	(○)		○		
有害事象		○	○	○	(○)	(○)	○		
血液・生化学検査	○	○	○	○	(○)		○		
腫瘍マーカー	○	○	○	○	(○)		○		
上部消化管内視鏡	○						○		
CT ※	○	○	○	○	(○)		○		
CPS 測定	○						(○)		
術中・術後合併症								○	
生存調査									○

※：治療開始から 6～8 週ごとに行う。

\*術後の生存調査は 1 年ごとに実施する。

CS: Conversion Surgery

## 7. 安全性の評価

### 7.1 有害事象

#### 7.1.1 定義

研究実施中に生じるあらゆる好ましくない或いは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は病態を有害事象とする。本研究との因果関係は問わない。

#### 7.1.2 化学療法/免疫チェックポイント阻害剤に伴う予期される有害事象

白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、貧血、血小板減少、そのほか重篤な血液障害、肝機能異常(AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇など)、ビリルビン上昇、腎機能異常、電解質異常(高 Na、低 Na、高 K、低 K など)、悪心、嘔吐、食欲不振、倦怠感、疲労、出血、血栓症、深部静脈血栓症、下痢、口腔粘膜炎、味覚異常、神経障害、末梢性感覚ニューロパチー、発熱性好中球減少症、皮膚色素沈着、脱毛、流涙、角膜炎、肺感染、腫瘍穿孔/穿通、腹膜炎、播種性血管内凝固(DIC)、内分泌障害（甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、血中甲状腺刺激ホルモン増加、副腎機能低下、下垂体機能異常）、肺臓炎、皮膚毒性（掻痒症、発疹、斑状丘疹状皮疹、掻痒性皮疹、湿疹、紅斑、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、類天疱瘡、多型紅斑など）、過敏症/注入反応、肝炎、劇症肝炎、肝不

全、硬化性胆管炎、筋炎、横紋筋融解、重症筋無力症、心筋炎、腸炎（小腸炎、大腸炎）、糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、結核、脾炎

### 7.1.3 原病進行に伴う事象

癌性疼痛、通過障害、消化管出血、消化管穿孔、腹水貯留、深部静脈血栓症、脳梗塞、脳出血、気胸、意識障害、頭蓋内出血、突然死

### 7.1.4 胃切除に伴う予期される有害事象

皮膚硬結、創離開、創合併症、創傷感染、味覚異常、便秘、下痢、腹痛、悪心、嘔吐、体重減少、貧血、食道炎、食道狭窄、小腸狭窄、結腸狭窄、胃腸障害-その他（胃排出遅延）、肺感染、呼吸不全、心不全、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、内ヘルニア、四肢浮腫、体幹浮腫、腹部感染、縦隔炎、膿胸、腹腔内膿瘍、腹腔内液貯留、腹水貯留、難治性腹水、蜂窩織炎、胆嚢炎、胆嚢感染、胆道感染、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

### 7.1.5 転移巣切除（肺、肝、リンパ節、卵巣、副腎など）に伴う予期される有害事象

肺癆、皮下気腫、肺炎、無気肺、胸水貯留、膿胸、胆汁瘻、胆汁腫、胆管拡張、黄疸、肝不全、腹腔内出血、リンパ瘻、腹腔内膿瘍、腹腔内液貯留、腹水貯留、腹腔内感染、反回神経麻痺、副腎機能低下・不全

### 7.1.6 評価

有害事象/有害反応の評価には CTCAE(Ver. 5)を用いる。

### 7.1.7 有害事象と治療との因果関係の判定

有害事象と治療との因果関係の判定に際しては、“definite、probable、possible、unlikely、not related” の 5 カテゴリーに分類する。それぞれ“definite、probable、possible”のいずれかと判断された場合は「因果関係あり」とし、“unlikely、not related”のいずれかと判断された場合は「因果関係なし」と定義する。

	判定	判定の考え方
因果関係	definite (certain) : 明確に	The AE is clearly related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）による可能性がほとんどないと判断される

あり	Probable: おそらく	The AE is likely related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた/重症化した可能性はありそうになく、プロトコール治療による可能性が高いと判断される
	Possible: ありうる	The AE may be related to the intervention 有害事象が、どちらかと言えばプロトコール治療により生じた/重症化したと考える方がもっともらしく (plausible)、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）による可能性は低いと判断される
因果関係なし	Unlikely: ありそうにない	The AE is doubtfully related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したと考えるよりも、どちらかと言えば原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）によると考える方がもっともらしい (plausible) と判断される
	Not related (unrelated) : 関係ない	The AE is clearly NOT related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因（併存症、他の薬剤・治療、偶発症）により生じた/重症化したことが明らかで、プロトコール治療による可能性がほとんどないと判断される

## 7.2 疾病等（有害事象）報告

「臨床研究法」（平成 29 年法律第 16 号）、「臨床研究法施行規則」（平成 30 年厚生労働省令第 17 号）ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象（臨床研究法上の「疾病等）」が生じた場合、研究責任医師は研究事務局/研究代表者（研究代表医師）に報告する。

報告書式は、厚生労働省ウェブサイト\*にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

なお、プロトコール治療開始以降（死亡の場合は登録日以降）最終追跡調査発送日までに発生した重篤な有害事象が対象となる。

\*<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

### 7.2.1 重篤な有害事象と緊急報告の対象

以下のいずれかに該当するものを重篤な有害事象とする。これらは臨床研究法上の「疾病等」に該当する。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある疾病等
- 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある疾病等

- 6) 1) から 5) に準じて重篤である疾病等
- 7) 後世代における先天性の疾病または異常

これらのうち、以下のいずれかに該当するものを緊急報告義務のある重篤な有害事象とする。

1) 死亡

- ① 登録後、プロトコール治療開始前に発生したすべての死亡
- ② プロトコール治療中または最終治療日から 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）
- ③ 最終治療日から 31 日以降の死亡で、プロトコール治療との因果関係があるもの（definite、probable、possible）

2) 死亡につながるおそれのある疾病等

- ① プロトコール治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した Grade 4 の有害事象（表 7-2 の事象を除く）
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade 4 の有害事象（表 7-2 の事象を除く）で、プロトコール治療との因果関係があるもの（definite、probable、possible）

3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長※1 が必要とされる疾病等のうち予期されないもの※2

- ① プロトコール治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した 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※1 が必要となるもの（表 7-2 の事象を除く）
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した 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※1 が必要となるもので、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの（definite、probable、possible）（表 7-2 の事象を除く）

※1 「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。

- ・ 有害事象が消失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場合等、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

※2 「予期されない」とは「7.1.2. 予期される有害事象」に記載されていないものを指す

4) 障害または 5) 障害につながるおそれのある疾病等のうち予期されないもの

永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの（骨髄異形成症候群（MDS : Myelodysplasticsyndrome）、二次がん等を除く）、あるいは、そのおそれのあるもの

- 6) 1) から 5) に準じて重篤である疾病等のうち予期されないもの
- 7) 後世代における先天性の疾患または異常のうち予期されないもの

表 7-2 報告対象外とする有害事象

器官別大分類 (CTCAE v5.0)	AE Term
血液およびリンパ系障害	貧血、骨髄細胞減少
胃腸障害	便秘、下痢、悪心、嘔吐、腹痛

一般・全身障害および投与部位の状態	発熱、疲労、倦怠感、注入に伴う反応
臨床検査	アルカリホスファターゼ増加、コレステロール高値、ALT 増加、AST 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	肥満、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
呼吸器、胸郭および縦隔障害	副鼻腔障害、睡眠時無呼吸
皮膚および皮下組織障害	乏汗症

## 7.2.2 研究責任医師の緊急報告義務と報告手順

7.2.1 「重篤な有害事象」で規定した緊急報告義務のある重篤な有害事象が発生した場合は、研究分担医師は速やかに研究責任医師に伝える。研究責任医師に連絡が取れない場合は研究分担医師が研究責任医師の責務を代行しなければならない。研究責任医師は以下の手順に従い、報告を行う。送付に際しては患者氏名や診療録番号等が含まれないよう留意する。なお、プロトコール治療開始以降（死亡の場合は登録日以降）最終追跡調査発送日までに発生した重篤な有害事象が対象となる。

1) 7.2.1 で定めた 1)死亡、2)死亡につながるおそれのある疾病等

一次報告：

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は、有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に「医薬品の疾病等報告書（統一書式 8）」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究代表医師/研究事務局に電子メールにて連絡する。

速やかに CRF に有害事象の情報を入力する。

二次報告：

研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 7 日以内に有害事象の詳細な情報を「医薬品の疾病等報告書（統一書式 8）」や「詳細記載用書式」に追記し、研究代表医師/研究事務局に電子メールにて送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。速やかに一次報告にて CRF に入力した情報を確認し、二次報告で対応する事項があれば CRF への入力を行う。

2) 7.2.1 で定めた 3)治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等、または、その他の医学的に重要な状態（7.2.1.4）～7))と判断される有害事象

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 10 日以内に有害事象の詳細な情報を「医薬品疾病等報告書（統一書式 8）」と、必要に応じて「詳細記載用書式」に記入し、研究代表医師/研究事務局に電子メールにて送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。速やかに CRF に有害事象の情報を記入する。

3) 追加報告

上記 1)、2) の報告を行った後に新たな情報が得られた場合は、研究責任医師は「医薬品疾病等報告書（統一書式 8）」や「詳細記載用書式」に情報を追記し、随時研究代表医師/研究事務局に報告する。速やかに CRF に記入した情報を確認する。

## 緊急報告の対象となる有害事象と研究代表医師/研究事務局への報告期限

因果関係	Grade 1-3 (入院あり) その他医学的に重要な状態*		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	初回報告：10日以内 追加報告：随時		初回報告：10日以内 追加報告：随時		一次報告：72時間以内 二次報告：7日以内追加報告：随時	
なし	<登録 - 治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のみ>					
	初回報告：10日以内 追加報告：随時		初回報告：10日以内 追加報告：随時		一次報告：72時間以内 二次報告：7日以内追加報告：随時	

\*7. 2. 1に定める 4) 障害、5) 障害につながるおそれのある疾病等、6) 1) から 5) に準じて重篤である疾病等、7) 後世代における先天性の疾患または異常

※「予期されない」とは、「7. 1. 2 予期される有害事象」に記載されていないものを指す

### 7.2.3 実施医療機関の管理者に対する報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生し、研究代表医師に報告後、因果関係ありと判断され認定臨床研究審査委員会に報告された場合は、研究責任医師は、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の管理者に報告する。

### 7.2.4 研究代表医師/研究事務局による登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

研究責任医師から報告を受けた研究代表医師/研究事務局は、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や全実施医療機関への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。全実施医療機関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）による連絡も行う。

### 7.2.5 効果・安全性評価委員、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への報告

#### (1) 研究代表医師/研究事務局から効果・安全性評価委員への報告

研究代表医師/研究事務局は、施設から緊急報告された有害事象が、7. 2. 1. 1) - 7)に定めた有害事象のうち、効果・安全性評価委員への審議が必要と判断した場合、有害事象の発生を知ってから速やかに効果・安全性評価委員に電子メールで連絡する。その際、可能な範囲で、研究代表医師/研究事務局としての見解（因果関係と予期性の判断、研究の続行/中止の判断を含む）などを記載した「有害事象報告書」と「医薬品の疾病等報告書（統一書式 8）」を添える。7. 2. 1. 1) - 7)の有害事象のうち予期されるものについては、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。

#### (2) 認定臨床研究審査委員会への報告

研究代表医師/研究事務局は、因果関係ありで以下の表で報告対象に該当すると判断された有害事象について、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に報告を行う。なお、効果・安全性評価委員に審議を依頼し、研究代表医師/研究事務局の意見に相違のある場合には、効果・安全性評価委員の合議で最終判断を行うが、報告期限に間に合わない場合には暫定的に「因果関係あり」として認定臨床研究審査委員会への報告を行う。

#### 報告対象と報告期限

研究代表医師は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に、認定臨床研究審査委員会に報告する。

因果関係	Grade 1-3(入院あり) その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	15 日以内	7 日以内	15 日以内	7 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

#### (3) 厚生労働大臣への報告

研究代表医師は、当該有害事象とプロトコール治療の因果関係があり、かつ予期されないものと判断した場合には、臨床研究法施行規則に定められた厚生労働大臣宛ての「疾病等報告書（通知別紙様式 2-1）」を作成の上、厚生労働大臣に報告する。

#### 報告対象と報告期限

研究代表医師は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に厚生労働大臣に報告する。

「疾病等報告書（通知別紙様式 2-1）」の提出については、医薬品医療機器総合機構 安全第一部情報管理課（[trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp](mailto:trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp)）に行う。

因果関係	Grade 1-3(入院あり) その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	報告不要	15 日以内	報告不要	7 日以内	報告不要	7 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

#### (4)追加報告

研究責任医師は、研究分担医師から二次報告や追加報告の受領後、一次報告からの追加情報とそれを踏まえた見解を「医薬品疾病等報告書（統一書式 8）」に追記する。一次報告の際、効果・安全性評価委員、認定臨床研究審査委員会および厚生労働大臣に報告を行った場合には、同様に二次報告や追加報告を行う。

#### 7.2.6 全実施医療機関の研究者への通知

研究代表医師が認定臨床研究審査委員会に報告を行った場合、審査・勧告内容を全実施医療機関の研究責任医師に文書（電子メール可）にて通知する。また、緊急に周知すべき内容がある場合には、認定臨床研究審査委員会による審査を待たずに研究代表医師/研究事務局は全実施医療機関の研究責任医師に通知する。厚生労働大臣に報告を行った場合も、研究代表医師/研究事務局はその旨を全実施医療機関の研究責任医師に通知する。

#### 7.2.7 効果・安全性評価委員の対応

効果・安全性評価委員は、研究代表医師より報告を受けた有害事象報告について内容を確認し、研究代表医師に審議した内容や見解を文書（電子メール）にて伝える。

研究代表医師などの求めに応じて、効果・安全性評価委員として有害事象に関する施設での対応の妥当性や研究継続の可否などについて合議あるいは書面での審査を行うことがあり得る。

## 8. 統計的事項

本研究の主たる目的に関する解析方法についての概要は以下の通りである。

### 8.1 解析対象集団

本研究における解析対象集団の定義は以下の通りとする。各症例の取り扱いは、データ固定前に研究代表者とデータセンター、研究事務局および統計解析責任者が協議を行い決定する。

- ・全登録例

本研究に登録されたすべての症例。

- ・最大の解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）

全登録例のうち、登録後に本研究の適格性規準を満たしていないことが判明した症例、重大な研究実施計画書違反（同意取得、研究手続き上の重大な違反）の症例を除外した集団。

- ・研究実施計画書適合集団（Per Protocol Set: PPS）

研究実施計画書に従って実際にプロトコール治療が施行された症例を対象集団とする。最大の解析対象集団のうち、以下の規準を満たす症例を除いた症例。

1. 観測不備等により有効性が評価できない症例。
2. 研究実施計画書の規定から重大な逸脱・違反をした症例。

全ての有効性評価において、最大の解析対象集団（FAS）における解析を主解析とし、参考として研究実施計画書に適合した対象集団（PPS）における解析を行う。安全性評価も最大の解析対象集団(FAS)における解析を実施する。



## 8.2 統計解析の方法

### 8.2.1 主要評価項目

本試験の主たる目的は、遠隔転移を有する cStage IV 胃癌に対し、免疫チェックポイント阻害剤を併用した化学療法施行後に Conversion 手術を施行することで、R0 切除割合が閾値 35%を上回るか否かを検討することである。主たる解析では、FAS を対象として、帰無仮説  $H_0$ 「本プロトコール治療における R0 切除率は 35%である」に対して、片側対立仮説  $H_1$ 「本プロトコール治療における R0 切除率は 35%を上回る」を母比率の検定により評価する。このとき、p 値の計算には正確法(Exact method)を用いる。その結果、片側 p 値が 0.05 を下回るとき、本プロトコール治療が有望であると判断し、0.05 以上であるとき、本プロトコール治療が有望であるとは言えないと判断する。

また、R0 切除率は、点推定値および Clopper-Pearson に基づく正確な方法(2 項分布に基づく正確な方法)による 90%信頼区間を計算する。なお、参考資料として 95%信頼区間についても計算する。

背景因子・治療前因子を共変量とするロジスティック回帰モデルを用いる多変量解析あるいは、当該因子に基づくサブグループ解析を行う場合には、これらの解析に用いる因子およびカットオフ値を含めて、研究代表医師及び統計解析責任者において協議する。なお、連続値に対するカットオフ値については、臨床的意義(例：ガイドライン等)あるいは中央値を用いることを原則とする。また、サブグループ解析では、点推定値および Clopper-Pearson に基づく正確な方法による 95%信頼区間を計算するとともに、Forest plot を用いてグラフィカルに要約する。

R0 切除の評価は、癌の遺残のない手術が実施できた場合について R0 切除と定義する。本試験においては、遠隔転移巣が免疫チェックポイント阻害剤を併用した化学療法施行後に画像的もしくは術中所見で消失している場合においては、遠隔転移巣の切除を行わなくとも原発巣および転移リンパ節が癌の遺残な切除できていれば、R0 切除として解析を行うこととする。

### 8.2.2 副次評価項目

#### 1) 有効性の評価項目

FAS を対象として、有効性に関する副次的評価項目を解析する。

##### ・全生存期間(OS)

全生存期間は、登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡日までの期間とする。このとき、(1) 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする、(2) 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認された生存日をもって打ち切りとする。

全生存曲線の推定には、Kaplan-Meier 法を用いる。推定生存曲線はグラフによりプロットする。推定された全生存曲線に基づいて、中央生存期間(Median Survival Time : MST)を計算するとともに、年次生存率を推定する。このとき、年次生存率は、推定全生存曲線において、365.25×年(日)まで生存した割合とする。また、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて全生存期間中央値の 95%信頼区間を計算し、Greenwood の公式を用いて年次生存割合の 95%信頼区間を求める。

##### ・無増悪生存期間(PFS)

無増悪生存期間は、登録日を起算日として計算する。このとき、無増悪生存期間のイベントについて、

以下のように定義する。

術前治療	手術	PFS イベント
Non-PD	R0/R1 切除	「再発」または「死亡」
	R2 切除	「再発」または「増悪」または「死亡」
	切除不能/手術拒否	「増悪」または「死亡」
PD	R0/R1 切除	「再発」または「死亡」
	R2 切除	手術日
	切除不能/手術拒否	術前治療の増悪判定日

なお、上記のイベントに該当しない場合には、最終無増悪確認日をもって打ち切りとする。

無増悪生存期間の解析には、全生存期間と同様の手法を用いる。

#### ・ R0 切除例における無再発生存期間(RFS)

FAS のなかで R0 切除例のみを対象とする。無再発生存期間は、登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡日、あるいは再発までの期間とする。また、無再発生存例については、無再発生存確認日をもって打ち切りとする。

R0 切除例における無再発生存期間の解析には、全生存期間と同様の手法を用いる。

#### ・ 組織学的奏効率

組織学的効果を Grade ごとに要約する。そのうえで、FAS の被験者数を分母とし、手術が行われ、かつ組織学的治療効果が Grade 1b 以上の被験者数を分子とする割合を組織学的奏効率の点推定値として計算する。また、組織学的奏効率の 95%信頼区間の計算には Clopper-Pearson に基づく正確な方法(2項分布に基づく正確な方法)を用いる。

## 2) 安全性の評価項目

#### ・ 有害事象発生割合

FAS を対象として、有害事象毎に有害事象発現頻度、有害事象発生割合を Grade 毎に集計するとともに、Grade3 以上、及び Grade4 の有害事象の発現割合を計算する。

#### ・ 術後合併症発生割合

FAS のうち、手術を施行した被験者を対象に、有害事象毎に有害事象発現頻度、有害事象発生割合を Grade 毎に集計するとともに、Grade3 以上、及び Grade4 の有害事象の発現割合を計算する。

### 8.2.3 欠測および外れ値に対する対処

#### ・ 欠測値

統計学的な欠測値の補充は、原則実施しない。ただし、データ固定前に研究代表医師および統計解析責任者の協議のうえで欠測値の取り扱いを決定する。統計学的な欠測値の補充を実施する場合には、欠測値の補充方法、欠測値の補充に関する内容を統計解析報告書に記載する。

#### ・ 外れ値

外れ値については妥当性を評価し、症例検討において、当該症例が無効と判断されない限り全てのデータを含める。

### 8.3 予定登録数

#### 目標症例数の設定根拠

過去に同様の対象に対して行われた FLOT3 試験の結果によると、限局的な遠隔転移を有する胃癌に対する化学療法施行後の Conversion 手術後の治癒切除割合は 48%(29/60)であった。ただし、同試験対象にはより R0 切除となりやすい後腹膜リンパ節転移単独の症例が約半数も入っているため、本試験の治癒切除割合は FLOT3 よりも低く、30~40%程度と推測される。そこで、本試験の対象における R0 切除率の閾値を 35%、期待値を 50%と仮定する。このとき、帰無仮説  $H_0$ 「本プロトコール治療における R0 切除率は 35%である」に対して、片側対立仮説  $H_1$ 「本プロトコール治療における R0 切除率は 35%を上回る」を母比率の検定(Exact method を用いる)により有意水準  $\alpha=0.05$  のもとで評価するとき、検出力  $1-\beta$  が 80%を上回る必要最小症例数は 65 例となる。そのため、若干の不適合例を考慮して 70 例とした。なお、70 例での検出力  $1-\beta$  は 82.7%である。

### 8.4 中間解析について

中間解析は行わない。

### 8.5 統計解析計画の変更手順

当初の統計解析計画からの変更がある場合は、研究計画書を改訂し、臨床研究の総括報告書においても変更箇所、変更理由等を説明する。

## 9. データ収集

登録症例のデータは紙媒体の調査票(case report form:CRF)の項目を記載しデータセンターまで郵送することにより集積する。これらの項目は参加施設責任医師、または、分担医師によりカルテより収集される。

## 10. モニタリングと監査

### 10.1 モニタリング

本研究が最新の研究計画書及び臨床研究法を遵守して実施されていること、研究責任医師又は研究分担医師等から報告されたデータなどが正確であることを確認するために「モニタリングに関する手順書」に従って原則として 6 ヶ月に 1 回モニタリングを実施する。モニタリングの具体的な手順は、別途モニタリングに関する手順書に示す。

### 10.2 監査

本研究では原則として監査は実施しない。ただし、研究代表医師が必要と判断する事例が発生した場合には、施設訪問監査を行う。

## 1 1. 研究終了後の対応

本研究終了後、通常の診療を継続する。

## 1 2. 期待される利益

### 12.1 期待される利益

本研究により対象者が得られる利益はない。本研究により遠隔転移を有する進行胃癌において、化学療法＋免疫チェックポイント阻害剤で治療開始し、その後に治癒切除（R0 切除）を目的とした Conversion 手術を実施するという新しい Strategy が確立されればその意義は大きい。

### 12.2 予測される不利益

化学療法＋免疫チェックポイント阻害剤で治療開始し、その後に治癒切除（R0 切除）を目的とした Conversion 手術を実施するという集学的な治療では、有害反応が起こる可能性は極めて少ないと考えられる。有害事象が予測された範囲内かどうかを効果・安全性評価委員がモニタリングするとともに、重篤な有害事象や予測されない有害事象が生じた場合には、必要な対策が講じられる体制が取られている。有害事象の発現リスクを下げることや有害事象の重篤化を防ぐことが可能と考えられる。

## 1 3. 健康被害の補償

本試験のプロトコル治療は、日常診療の範囲内で保険診療として行われるものであり、通常の診療の範囲を超える医療行為には該当しない。

従って本試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様の病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

## 1 4. インフォームド・コンセントを受ける手続等

本研究実施に先立ち、担当医師は認定臨床研究審査委員会の承認が得られ、実施医療機関の管理者の許可が得られた説明文書を対象者に渡し、下記事項を説明したうえで、本研究の参加について自由意思による同意を文書で得る。

- (1) 研究の名称及び実施について実施医療機関の管理者の許可を受けている旨
- (2) 研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- (3) 研究の目的及び意義
- (4) 研究の方法（対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む）及び期間
- (5) 研究対象者として選定された理由
- (6) 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- (7) 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨

- (8) 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- (9) 研究に関する情報公開の方法
- (10) 対象者等の求めに応じて、研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- (11) 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む）
- (12) 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- (13) 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- (14) 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- (15) 他の治療方法等に関する事項
- (16) 対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
- (17) 研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
- (18) モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに認定臨床研究審査委員会、規制当局が、当該対象者に関する試料・情報を直接閲覧する旨

#### 15. 倫理的事項

本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」（日本医師会訳）<sup>1)</sup>および「臨床研究法」（平成29年法律第16号）<sup>2)</sup>「臨床研究法施行規則」（平成30年厚生労働省令第17号）ならびに関連通知に従って本研究を実施する。

- 1) <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

#### 16. 個人情報等の取扱い

物理的安全管理（データ管理 PC はデータセンター内で鍵をかけて保管、記録媒体の持ち出し禁止等、盗難等・漏えい等の防止、個人データの削除及び機器、電子媒体等の廃棄）、技術的安全管理（データ管理 PC へのアクセス制御、外部からの不正アクセス等の防止に対して不正ソフトウェア対策）、組織的安全管理（個人情報の取扱いの制限と権限を研究責任者、研究者に限定する）、人的安全管理（定期的に教育を受ける）を行う。また個人を識別することができることとなる記述を削り番号などで匿名化をする。その対応表は各施設で管理し、外部に漏れないよう保管する。

#### 17. 試料・情報（資料を含む）の保管および廃棄の方法

患者の同意に関する記録、症例報告書、症例報告書作成のための基礎データ（診療録、検査データ等を含む、原資料）、施設が本研究の実施を承認すると証明したもの、実施医療機関において作成された記録文書については、施設責任（分担）医師が保管する。保管期間は、研究全体の中止または終了

(最終論文等の発表) 後 5 年を経過した日までの期間とする。本研究に関する試料・情報は保管期限を過ぎた後に、各実施医療機関の規定に従い適切に破棄する。

## 18. 実施医療機関の管理者への報告内容

研究者等は以下の報告を行う。

- (1) 研究の進捗状況
- (2) 重篤な有害事象
- (3) 研究計画書からの逸脱
- (4) 実施計画、研究計画書の変更
- (5) 研究終了の報告

## 19 研究の資金源と利益相反

### 19.1 研究の資金源

本研究は医師主導の自主試験である。本研究は、日本癌治療学会における癌臨床研究助成金で運営する。研究で使用する抗がん剤や免疫チェックポイント阻害剤および手術治療はすべて現在の医療保険で認可されている治療である。

### 19.2 利益相反

当該企業との利益相反の管理については、研究責任（代表）医師が臨床研究法における利益相反管理ガイダンス（平成 30 年 11 月 30 日厚生労働省医政局研究開発振興課長通知）に従い、利益相反管理基準及び利益相反管理計画を認定臨床研究審査委員会に提出し適切な管理を行う。認定臨床研究審査委員会から意見があった場合には、これを聴取し対応することとする。利益相反の内容については、研究成果を発表する学会や医学雑誌の求めに応じて開示する。

本研究の利益相反状況は以下のとおり。

株式会社ヤクルト本社	
大阪大学医学部附属病院	1 名
第一三共株式会社	
大阪大学医学部附属病院	1 名
中外製薬株式会社	
大阪大学医学部附属病院	1 名

## 20. 研究に関する情報公開の方法

研究代表医師は、臨床研究を実施する場合には、あらかじめ、臨床研究を実施するに当たり世界保健機関が公表を求める事項等を厚生労働省が整備するデータベース（jRCT : Japan Registry of Clinical Trials）に記録することにより、当該事項を公表する。研究計画書の変更、研究の進捗に応じ

て適宜情報を更新し、また、主要評価項目報告書又は総括報告書を作成した場合は、その概要も公表する。

## 2 1. 不適合の管理

不適合とは、臨床研究法において、臨床研究法施行規則、研究計画書、手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等をいう。

研究責任医師は、不適合を管理するにあたっては、以下の手順に基づき、対応する。

(ア)研究責任医師は、臨床研究が臨床研究法施行規則又は研究計画書に適合していない状態（以下「不適合」という。）であると知ったときは、速やかに、実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師に報告する。

(イ)研究分担医師は、臨床研究が不適合であると知ったときは、速やかに研究責任医師に報告する。

(ウ)研究代表医師は、不適合であって、特に重大なものが判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。

(エ)研究代表医師は、多施設共同研究が不適合であることを知ったときはその旨を、速やかに他の研究責任医師に情報提供する。

## 2 2. 定期報告

研究代表医師は、特定臨床研究の実施状況について、以下の事項について実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣に報告する。

### 22.1 臨床研究審査委員会に対する定期報告

#### (i) 定期報告における報告事項

ア 特定臨床研究に参加した特定臨床研究の対象者の数

イ 特定臨床研究に係る疾病等の発生状況及びその後の経過

ウ 特定臨床研究に係る臨床研究法施行規則又は研究計画書に対する不適合の発生状況及びその後の対応

エ 特定臨床研究の安全性及び科学的妥当性についての評価

オ 特定臨床研究に対する医薬品等製造販売評者等の関与に関する事項

#### (ii) 定期報告の時期

臨床研究審査委員会への報告は、原則として、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、1年ごとに、当該期間満了後2月以内に行う。

(iii) 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会の定期報告を行ったときは、その旨を、速やかに、他の研究責任医師に情報提供する。この場合において、当該他の研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。

### 22.2 厚生労働大臣に対する定期報告

#### (i) 定期報告における報告事項

- ア 実施計画に記載されている臨床研究審査委員会の名称
- イ 臨床研究審査委員会による当該特定臨床研究の継続の適否
- ウ 特定臨床研究に参加した特定臨床研究の対象者の数

(ii) 定期報告の時期

厚生労働大臣への定期報告は、臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して、1月以内に行う。

### 2.3. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者から相談等があった場合は、原則、大阪大学上部疾患分科会所属施設の研究分担者等が対応する。対応に苦慮することがある場合は、研究代表者に相談し措置を講じる。

### 2.4. 研究対象者等への経済的負担

研究対象者が本試験治療に関する費用を負担することはない。その他にかかる医療費は、観察・検査も含めて通常の診療の範囲内であり、健康保険制度でまかなわれる。

### 2.5. 研究組織

#### 25.1 研究組織代表者

消化器外科共同研究会 上部疾患分科会

大阪大学大学院 医学系研究科 消化器外科学 教授 土岐祐一郎

〒565-0871 吹田市山田丘2-2 (E2)

TEL: 06-6879-3251 FAX: 06-6879-3259

#### 25.2 研究代表者

大阪大学大学院 医学系研究科 消化器外科学 准教授 黒川幸典

〒565-0871 吹田市山田丘2-2 (E2)

TEL: 06-6879-3251 FAX: 06-6879-3259

#### 25.3 研究事務局

関西労災病院 消化器外科 副部長 杉村啓二郎

〒660-8511 兵庫県尼崎市稲葉荘3丁目1番69号

TEL: 06-6416-1221 FAX: 06-6419-1870

大阪急性期・総合医療センター 消化器外科 主任部長 本告正明

〒558-8558 大阪市住吉区万代東3-1-56

TEL: 06-6692-1201 FAX: 06-6606-7000



大阪大学大学院 医学系研究科 消化器外科学 助教 牧野知紀

〒565-0871 吹田市山田丘2-2 (E2)

TEL: 06-6879-3251 FAX: 06-6879-3259

#### 25.4 効果安全性評価委員

和泉市立総合医療センター 消化器外科 特別顧問 兼がんセンター長 辻仲利政

近畿大学医学部 外科 上部消化管部門 教授 安田卓司

#### 25.5 統計解析担当者

和歌山県立医科大学 大学院医学研究科 医療データサイエンス学 教授 下川敏雄

〒641-8509 和歌山市紀三井寺811番地1

TEL: 073-447-2300

#### 25.6 データセンター

##### SCCRE データセンター

責任者 大阪大学 疾患データサイエンス学 共同研究講座 教授 石井秀始

〒565-0871 吹田市山田丘2-2-E21-25C

TEL: 06-6879-3257 FAX: 06-6879-3283

#### 25.7 モニタリング責任者

大阪国際がんセンター 消化器外科 副院長 大植雅之

〒541-8567 大阪市中央区大手前3-1-69

TEL: 06-6945-1181

#### 25.8 研究参加施設と施設代表者

別紙参照

## 26. 研究成果の発表

研究の成果は、その結果の如何に関わらず公表する。論文発表は英文とする。Authorship についてはグループ内で検討して決める。

## 27. 文献

Fujitani K et al. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomized controlled trial Lancet

Oncol 2016; 17 (3): 309-318

Yoshida K et al. International retrospective cohort study of conversion therapy for stage 4 gastric cancer 1 (CONVO-GC-1). *Ann Gastroenterol Surg* 2021; 00, 1-14

Chen GC et al. Surgical outcome and long-term survival of conversion surgery for advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2020, 27: 4250-4260

Yamaguchi T et al. Impact of preoperative chemotherapy as initial treatment for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis limited to positive peritoneal lavage cytology or localized peritoneal metastasis: a multi-institutional retrospective study. *Gastric Cancer* 2021 24: 701-709

Yoshida K et al. The long-term survival of stage 4 gastric cancer patients with conversion therapy 2018 21: 315-323

Al-Batran SE et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer The AIO-FLOT3 trial. *JAMA Oncol* 2017 3 (9) 1237-1244

Al-Batran SE et al. The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction- a phase 3 trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI *BMC cancer* 2017 17 (1) 893

Shitara K et al. Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: The KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial *JAMA Oncol* 2020 6 (10) 1571-1580

Janjigian YY et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (Checkmate 649): a randomized, open-label, phase 3 trial

Boku N et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase 2 trial (ATTRACTION-4) *Ann Oncol* 2019 30 (2): 250-258