



術後補助化学療法中または終了後早期に再発した
胃癌に対する CapeOX+ニボルマブ療法の第Ⅱ相試験

JACCRO GC-11 (FirSTAR 試験)

Phase 2 study of CapeOX plus nivolumab for patients with gastric cancer with early relapse after adjuvant S-1 or S-1 plus docetaxel

研究計画書

研究代表医師：聖マリアンナ医科大学
臨床腫瘍学 新井裕之

Ver.1.0：2022年11月30日

特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構
Japan Clinical Cancer Research Organization

研究代表医師の許可を得ずに外部公開してはならない。

0 研究概要

0.1 研究課題

術後補助化学療法中または終了後早期に再発した胃癌に対する CapeOX+ニボルマブ療法の第Ⅱ相試験

0.2 研究の目的

S-1 療法または DS 療法による術後補助化学療法中または終了後早期に再発した HER2 陰性胃癌の症例を対象に CapeOX+ニボルマブ療法の有効性を検討する。

0.3 研究の種類

中央登録方式を用いた多施設共同による単群第Ⅱ相臨床試験（オープンラベル）

0.4 対象症例

S-1 療法または DS 療法による術後補助化学療法中または終了後早期（最終投与日から 6 か月以内）に再発した HER2 陰性胃癌の症例

0.5 被験者の選択

0.5.1 適格規準

以下の規準を全て満たす症例を適格とする。

- (1) 組織学的に胃（食道胃接合部を含む）の腺癌（乳頭腺癌、管状腺癌、低分化腺癌）、印環細胞癌、粘液癌、肝様腺癌、リンパ球浸潤癌のいずれかと診断されている症例
- (2) D2 または D3 郭清を伴う標準的手術による R0 切除後（pStageⅡまたはⅢ、ypStageⅡまたはⅢも含む）に S-1 または DS 療法による補助化学療法を 12 週（84 日）以上（治療開始～最終投与日までの期間）行い、補助化学療法中または最終投与日から 6 か月以内の再発が画像診断にて証明されている症例
- (3) 同意取得時の年齢が 18 歳以上である症例
- (4) ECOG の Performance Status (PS) が 0～1 である症例
- (5) HER2 陰性である症例
- (6) RECIST Ver.1.1 に基づく測定可能病変を有する症例
- (7) 経口摂取が可能である症例
- (8) 再発胃癌に対する化学療法または放射線治療の治療歴がない症例
- (9) 登録前 7 日以内の主要臓器機能について、以下の規準を満たしている症例
 - 1) 白血球数 12,000/mm³ 以下
 - 2) 好中球数 1,500/mm³ 以上
 - 3) ヘモグロビン 8.0g/dL 以上
 - 4) 血小板数 10.0×10⁴/mm³ 以上
 - 5) 総ビリルビン 2.0mg/dL 以下
 - 6) クレアチニンクリアランス 50mL/min 以上*

*Cockcroft-Gault 式による推定値で 50mL/min/body 以上であること。推定値で 50mL/min/body 未満の場合、実測値で 50mL/min/body 以上であることが確認されれば適格とする。

[Cockcroft-Gault 式] CCr : クレアチニンクリアランス (mL/分)

男性 : $CCr = \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \} / \{ 72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)} \}$

女性 : $CCr = 0.85 \times \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \} / \{ 72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)} \}$

7) AST 100 IU/L 以下 (肝転移を有する場合は 150 IU/L 以下)

8) ALT 100 IU/L 以下 (肝転移を有する場合は 150 IU/L 以下)

(10) 本研究内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている症例

0.5.2 除外規準

以下の規準のいずれかに該当する症例は、本研究から除外する。

- (1) 免疫チェックポイント阻害薬を用いた薬物療法の前治療歴がある症例
- (2) 登録前 14 日以内に抗癌薬の投与を受けている症例
- (3) 術前のプラチナ製剤を含む補助化学療法または補助化学放射線療法に不応である症例
- (4) 活動性の重複癌 (同時性重複がんまたは無病期間が 5 年以内の異時性重複癌、ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない) の症例
- (5) 全身的治療を要する感染症を有する症例
- (6) 活動性の自己免疫疾患がある症例
- (7) 登録前 28 日以内に体腔液排除を必要とする多量の胸水、腹水、または心嚢液貯留を認めている症例 (ただし、検査目的のための体腔液採取は除外としない)
- (8) Grade2 以上の末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチーの合併がある症例
- (9) 避妊する意思のない男性/女性、妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性
- (10) 症状を有する中枢神経系 (脳、脊髄、髄膜) への転移がある症例
- (11) 重篤な合併症 (心不全、腎不全、肝不全、腸管麻痺、腸閉塞、コントロール不良の糖尿病など) を有する症例
- (12) 間質性肺炎または肺線維症を合併している症例
- (13) 不安定狭心症 (登録前 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症) を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する症例
- (14) 精神障害または精神症状を合併しており、本研究への参加が困難と判断される症例
- (15) ステロイド薬またはその他の免疫抑制薬の継続的な全身投与 (内服または静脈内) を受けている症例
- (16) フェニトイン、ワルファリンカリウムのいずれか、もしくは両者の継続使用が必要である症例
- (17) 薬物アレルギー等の理由により、ヨード系薬剤、ガドリニウム系薬剤の両者とも使用できない症例
- (18) その他、研究責任医師または研究分担医師により本研究の対象として不適当と判断される症例

0.6 シェーマ

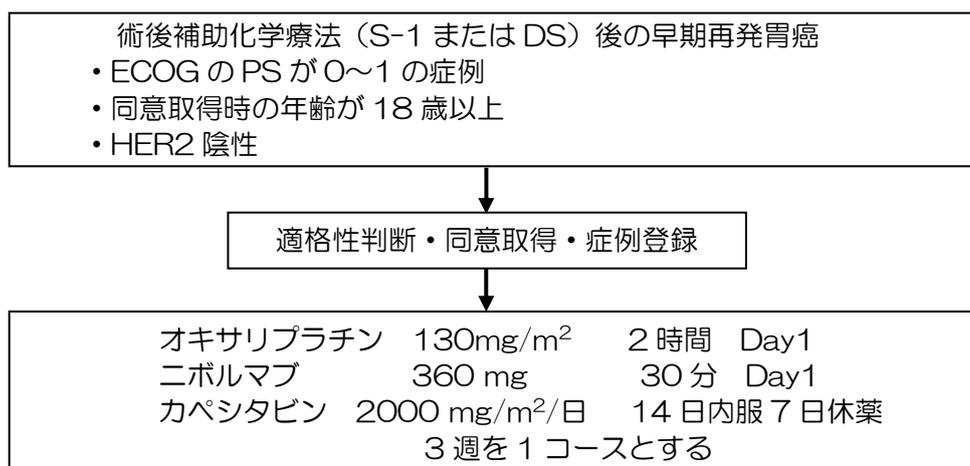


図 0.6 シェーマ

0.7 プロトコール治療

0.7.1 投与薬剤・投与量・投与方法

3 週間を 1 コースとして、「10 被験者ごとのプロトコール治療中止規準」に達するまで、これを繰り返す。

- (1) オキサリプラチン：オキサリプラチン 130mg/m²を Day1 に 2 時間かけて点滴静注する。血管痛やアレルギー反応の対策として、投与時間を延長することは許容される。
- (2) ニボルマブ：ニボルマブ 360mg を Day1 に 30 分かけて点滴静注する。
- (3) カペシタビン：カペシタビン錠 1,000mg/m²/回を朝食後及び夕食後の 1 日 2 回経口投与する。2 週間投与し、その後 1 週間休薬する（内服期間：Day1 の朝から Day14 の夕まで、または Day1 の夕から Day15 の朝までのどちらか）。

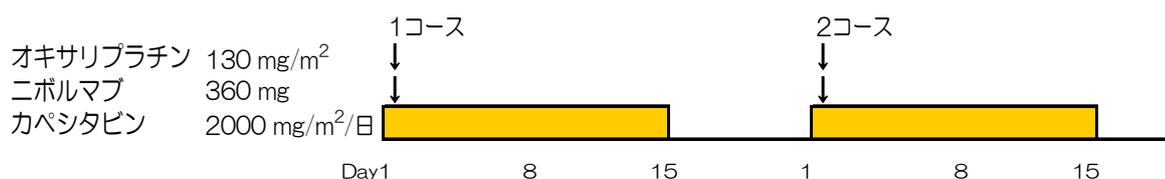


図 0.7.1 投与スケジュール

0.8 評価項目

0.8.1 主要評価項目

客観的奏効割合（Objective response rate : ORR）

0.8.2 副次評価項目

全生存期間（Overall survival : OS）

無増悪生存期間（Progression-free survival : PFS）

病勢制御割合（Disease control rate : DCR）

奏効期間 (Duration of response : DoR)
有害事象の発生割合

0.8.3 探索的評価項目

PD-L1 タンパク発現 (CPS) と治療効果の相関

0.9 目標症例数

92 例

0.10 研究期間

登録期間：2023年3月～2025年8月 (2.5年)

追跡期間：最終症例登録終了後 1.5年間

解析期間：追跡期間終了後 0.5年

総研究期間：2023年3月～2027年8月 (4.5年)

0.11 実施体制

(1) 研究代表医師

新井 裕之 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座
〒216-0015 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1 TEL : 044-977-8111 (代)

(2) 企画推進委員

寺島 雅典 静岡県立静岡がんセンター 胃外科
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007 番地 TEL : 055-989-5222 (代)

馬場 英司 九州大学大学院医学研究院 社会環境医学講座連携社会医学分野
〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3丁目 1-1 TEL : 092-641-1151 (代)

松橋 延壽 岐阜大学外科学講座 消化器外科・小児外科学分野
〒501-1193 岐阜県岐阜市柳戸 1-1 TEL : 058-230-6235

室 圭 愛知県がんセンター 薬物療法部
〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号 TEL : 052-762-6111 (代)

山口 敏史 大阪医科薬科大学 化学療法センター
〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7 TEL : 072-683-1221 (代)

結城 敏志 北海道大学病院 消化器内科
〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目 TEL : 011-716-1161 (代)

(3) 統計解析担当責任者

井上 永介 昭和大学 統括研究推進センター 教授
〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8 TEL : 03-3784-8000 (代)

(4) 効果安全性評価委員会

委員長 大村 健二 上尾中央総合病院 外科・腫瘍内科
〒362-8588 埼玉県上尾市柏座 1-10-10 TEL : 048-773-1111 (代)

委員 嶋田 顕 昭和大学江東豊洲病院 内科
〒135-8577 東京都江東区豊洲 5-1-38 TEL : 03-6204-6000 (代)

委員 赤澤 宏平 新潟大学医歯学総合病院 医療情報部 教授
〒951-8520 新潟県新潟市中央区旭町通一番町 754 TEL : 025-223-6161 (代)

(5) 施設外判定委員

岡田 真広 日本大学医学部附属板橋病院 放射線診断科
〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 TEL : 03-3972-8111 (代)

(6) 実施医療機関および研究責任医師

別紙参照

(7) バイオマーカー測定業者

別紙参照

(8) 研究事務局

特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構 (JACCRO)
〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 1-64-3 神保町協和ビル6階
TEL : 03-6811-0433 FAX : 03-6811-0434
e-mail : gc11.dc@jaccro.or.jp
責任者 : 市川 度

(9) データマネジメント担当責任者、モニタリング担当責任者

小山 祥香 特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構 (JACCRO)
データマネジメント・モニタリング部門 部門長
〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 1-64-3 神保町協和ビル6階 TEL : 03-6811-0433

(10) 監査担当責任者

高橋 寛 昭和大学藤が丘病院 病院長
〒227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30 TEL : 045-971-1151 (代)

(11) 研究・開発計画支援担当者

市川 度 昭和大学藤が丘病院 腫瘍内科・緩和医療科 教授
〒227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30 TEL : 045-971-1151 (代)

(12) 調整・管理実務担当者

藤井 雅志 特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構 (JACCRO) 理事長

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 1-64-3 神保町協和ビル6階 TEL : 03-6811-0433

(13) 研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者

砂川 優 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座

主任教授

〒216-0015 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

TEL : 044-977-8111 (代)

(14) 問い合わせ先

化学療法に関する問い合わせ先

新井 裕之 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座

〒216-0015 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 : h.arai@marianna-u.ac.jp

研究全般に関する問い合わせ先

特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構 (JACCRO)

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 1-64-3 神保町協和ビル6階

TEL : 03-6811-0433

FAX : 03-6811-0434

e-mail : gc11.dc@jaccro.or.jp

略号および用語の定義一覧

略語	正式名称（英語）	日本語訳または定義
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	副腎皮質刺激ホルモン
ALP	Alkaline Phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ（GPTに同じ）
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（GOTに同じ）
BUN	Blood Urea Nitrogen	血中尿素窒素
CA19-9	carbohydrate antigen 19-9	マウスモノクローナル抗体 NS19-9 で認識されるシアリル Lea 抗原（糖鎖抗原）
CapeOX	Capecitabine+Oxaliplatin	カペシタビン+オキサリプラチン
CEA	Carcinoembryonic antigen	癌胎児性抗原
CPK	CPK	Creatine PhosphoKinase
CPS	Combined Positive Score	全腫瘍細胞数中の PD-L1 陽性腫瘍細胞と PD-L1 陽性免疫細胞の割合
CR	Complete Response	完全奏効
CRC	Clinical Research Coordinator	研究協力者
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DCR	Disease Control Rate	病勢制御割合
DoR	Duration of response	奏効期間
DS	S-1+Docetaxel	S-1+ドセタキセル
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	—
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FLADS	Flexible License Assisted Data Server	JACCRO が開発した臨床試験支援システム
FOLFOX	5-FU+Levofolinate+Oxaliplatin	5-FU+レボホリナートカルシウム+オキサリプラチン
FP	5-FU+Cisplatin	5-FU+シスプラチン
FT3	Free Thyroid 3	遊離トリヨードサイロニン
FT4	Free Thyroid 4	遊離サイロキシソ
G-CSF	Granulocyte-colony Stimulating Factor	顆粒球コロニー刺激因子
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HBc	Hepatitis B core	ヒト B 型肝炎ウイルスのコアタンパク
HBs	Hepatitis B surface	ヒト B 型肝炎ウイルスの表面タンパク
HER2	Human epidermal growth factor receptor type 2	ヒト上皮成長因子受容体 2 型
IP	Irinotecan+Cisplatin	イリノテカン+シスプラチン

略語	正式名称（英語）	日本語訳または定義
ITT	Intention to treat	母集団から割り付けられた全員
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials	臨床研究等提出・公開システム
K	Kalium（ドイツ語）	カリウム
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴映像法
Na	Natrium（ドイツ語）	ナトリウム
ORR	Objective response rate	客観的奏効割合
OS	Overall Survival	全生存期間
PD	Progressive disease	進行
PD-1	Programmed cell death 1	T細胞の細胞死誘導時に発現が増強される遺伝子。PD-L1の受容体
PD-L1	Programmed cell death 1-Ligand 1	細胞表面に存在するタンパク質
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
PPS	Per Protocol Set	実施計画書に適合した対象集団
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance Status	全身状態
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	固形がんの治療効果判定
SD	Stable Disease	安定
SDV	Source Data Verification	直接閲覧
SOX	S-1+Oxaliplatin	S-1+オキサリプラチン
SP	Safety Population	安全性解析対象集団
SP（療法）	S-1+Cisplatin	S-1+シスプラチン
TPO	Thyroid peroxidase	甲状腺ペルオキシダーゼ
TSH	Thyroid stimulation hormone	甲状腺刺激ホルモン
XP	Capecitabine+Cisplatin	カペシタビン+シスプラチン
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスぺプチターゼ

用語の定義

用語	定義
研究計画書	臨床研究の実施に関する計画書
多施設共同研究	一の臨床研究の計画書に基づき複数の実施医療機関において実施される臨床研究
実施医療機関	本臨床研究が実施される医療機関
研究代表医師	多施設共同研究を実施する場合に、複数の実施医療機関の研究責任医師を代表する研究責任医師
研究責任医師	臨床研究法に規定する臨床研究を実施する者をいい、一の実施医療機関において臨床研究に係る業務を統括する医師
研究分担医師	実施医療機関において、研究責任医師の指導の下に臨床研究に係る業務を分担する医師

目次

0 研究概要.....	i
1 本研究の意義・背景.....	1
1.1 切除可能胃癌に対する標準治療.....	1
1.2 切除不能再発胃癌に対する一次治療.....	1
1.3 HER2 陰性胃癌の一次治療におけるニボルマブの適応追加.....	2
1.4 術後補助化学療法中または終了後早期の再発例に対する治療.....	2
1.5 研究参加に伴って予想される利益と不利益.....	3
2 研究の目的.....	4
3 研究デザイン.....	4
3.1 研究の種類.....	4
3.2 対象症例.....	4
3.3 研究の評価項目.....	4
3.4 シェーマ.....	5
3.5 目標症例数.....	5
3.6 目標症例数の設定根拠.....	5
4 試験薬.....	5
4.1 試験薬の名称、薬剤情報.....	5
4.2 後発医薬品の取り扱い.....	6
5 本研究で用いる基準・定義.....	6
5.1 胃癌に関する記載.....	6
5.2 効果判定基準.....	6
5.3 有害事象判定基準.....	6
5.4 全身状態について.....	6
6 被験者の選択.....	6
6.1 適格規準.....	6
6.2 除外規準.....	7
7 登録.....	8
7.1 施設および研究責任医師・分担医師の登録.....	8
7.2 FLADS®システム.....	8
7.3 登録事務局.....	8
7.4 症例登録の手順.....	9
7.5 登録に際しての注意事項.....	9
7.6 登録されなかった被験者の取り扱い.....	9
8 プロトコル治療.....	9
8.1 投与量、投与方法、投与期間.....	9
8.2 プロトコル治療開始規準.....	10
8.3 2コース以降のコース開始規準.....	11
8.4 治療変更（減量・休止・中止）規準.....	12

8.5 投与量の増量	15
9 併用療法.....	15
9.1 併用禁止療法	15
9.2 併用注意薬・併用注意療法.....	15
9.3 併用可能薬.....	15
9.4 HBs 抗原陽性例に対する支持療法.....	16
9.5 HBs 抗原陰性でHBc 抗体陽性もしくはHBs 抗体陽性例に対する支持療法.....	16
9.6 顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF)	17
9.7 免疫関連有害事象に対する支持療法.....	18
10 被験者ごとのプロトコール治療中止規準	18
11 中止した症例に対する追跡調査.....	18
12 後治療	19
13 予期される副作用/有害事象.....	19
13.1 個々の薬剤で予期される副作用/有害事象.....	19
13.2 併用化学療法により予期される副作用/有害事象.....	19
14 被験者の研究参加予定期間	19
15 検査・観察・調査項目および実施時期.....	19
15.1 登録時の検査・観察・調査項目.....	19
15.2 プロトコール治療中の検査・観察・調査項目.....	20
15.3 プロトコール治療中止後の検査・観察・調査項目.....	20
15.4 追跡調査	20
15.5 スタディカレンダー	21
16 評価項目の定義および規準	22
16.1 客観的奏効割合 (Objective response rate : ORR)	22
16.2 全生存期間 (Overall survival : OS)	22
16.3 無増悪生存期間 (Progression-free survival : PFS)	22
16.4 病勢制御率 (Disease control rate : DCR)	22
16.5 奏効期間 (Duration of response : DoR)	23
16.6 安全性	23
17 報告書および施設外判定用画像データの提出と原資料の特定	23
17.1 報告書の提出.....	23
17.2 施設外判定用画像データの提出.....	23
17.3 原資料の特定.....	23
18 有害事象の報告.....	24
18.1 用語の定義	24
18.2 報告義務のある有害事象の範囲.....	25
18.3 研究責任医師または研究分担医師からの報告期限.....	25
18.4 重篤な有害事象の報告・対応手順.....	25
18.5 Special Situation に関する報告・対応手順.....	28

19 データの集積および統計解析	28
19.1 データの集積および取扱い	28
19.2 データの統計解析	28
19.3 解析対象集団	28
19.4 統計解析方法	29
19.5 解析時期	30
20 バイオマーカー解析	30
20.1 バイオマーカー解析の根拠と意義	30
20.2 評価項目と測定項目	30
20.3 提出検体	30
20.4 測定方法	31
20.5 検体の提出と移送	31
20.6 バイオマーカー測定の中止規準	31
20.7 データの取扱いと統計的事項	31
20.8 残余検体の保管と利用・廃棄	32
21 研究全体の中止または中断	32
22 研究期間	32
23 倫理的事項	33
23.1 順守すべき諸規則	33
23.2 被験者への説明と同意	33
23.3 説明事項	33
23.4 プライバシーの保護と被験者識別	34
23.5 研究計画書の遵守	34
23.6 健康被害に対する補償	34
23.7 認定臨床研究審査委員会での審査	34
24 研究計画書の変更および逸脱	34
24.1 研究計画書の内容変更	34
24.2 説明・同意文書の内容変更	35
24.3 研究計画書からの逸脱	35
25 品質管理および品質保証	35
25.1 中央モニタリング	35
25.2 実施医療機関への訪問モニタリング	36
25.3 監査	36
25.4 不適合の管理	36
26 試料・記録の保管・廃棄	37
26.1 試料の保管	37
26.2 記録の保管	37
26.3 情報の提供に関する記録の作成・保管	37
26.4 記録の廃棄	37

27 定期報告	37
27.1 研究代表医師の対応	37
27.2 研究責任医師の対応	37
28 利益相反と研究の費用負担	37
28.1 資金源および財政上の関係	37
28.2 利益相反	38
28.3 プロトコール治療に関する費用	38
29 研究結果の帰属と公表	38
30 データの二次利用	38
31 情報の公開	39
32 臨床試験実施体制	39
32.1 研究代表医師	39
32.2 企画推進委員	39
32.3 統計解析担当責任者	39
32.4 効果安全性評価委員会	39
32.5 施設外効果判定委員	39
32.6 実施医療機関および研究責任医師	40
32.7 バイオマーカー測定業者	40
32.8 研究事務局	40
32.9 データマネジメント担当責任者、モニタリング担当責任者	40
32.10 監査担当責任者	40
32.11 研究・開発計画支援担当者	40
32.12 調整管理実務担当者	40
32.13 研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者	40
32.14 問い合わせ先	40
33 参考文献	42
別添：免疫関連有害事象に対する支持療法	44

1 本研究の意義・背景

1.1 切除可能胃癌に対する標準治療

本邦における切除可能胃癌に対する標準治療は、D2 リンパ節郭清を伴う胃切除と術後補助化学療法である¹。術後補助化学療法の目的は、治癒切除後に微小残存腫瘍による再発を抑制して根治性を高めることであり、より有効性の高い治療レジメンの開発が進められてきた。まず、2000年台前半に本邦で第Ⅲ相臨床試験（ACTS-GC 試験）が実施され、pStageⅡ/Ⅲ症例においてS-1を1年間投与する術後補助化学療法群が手術単独群と比較して全生存期間（OS）を有意に延長することが証明された²。その結果、本邦での標準的な術後補助化学療法はS-1療法となった。その後、同様の対象においてカペシタピンとオキサリプラチンの併用療法（CapeOX 療法）の有効性を検証した第Ⅲ相臨床試験（CLASSIC 試験）の結果が韓国から報告され³、本邦でも国内第Ⅱ相臨床試験を経てその有効性・安全性が確認され⁴、2015年にCapeOX療法が標準的な術後補助化学療法として加わった。しかし、S-1療法とCapeOX療法の有効性を直接比較する前向き試験が存在しないため、両者の使い分けは臨床的疑問として残っている。一方で、ACTS-GC試験のサブ解析において、S-1療法群の5年生存割合がStageⅢ症例で不十分（StageⅡ：84%/StageⅢA：67%/StageⅢB：50%）であることを踏まえ、StageⅢ症例に対して2剤併用の術後補助化学療法の開発が検討された。pStageⅢ症例を対象にS-1とドセタキセルの併用療法（DS療法）とS-1療法を比較する第Ⅲ相臨床試験（JACCRO GC-07 試験）が行われ、主要評価項目である3年無再発生存割合においてDS療法の優越性が証明された⁵。JACCRO GC-07試験の結果を受け、本邦では2019年以降DS療法がStageⅢ症例に対する術後補助化学療法の新たな標準治療となった。以上のような背景から、本邦における現在の標準的術後補助化学療法は、StageⅡ症例はS-1療法、StageⅢ症例はDS療法というコンセンサスが得られている。

1.2 切除不能再発胃癌に対する一次治療

切除不能再発胃癌に対する標準治療は化学療法である。近年の化学療法の進歩により高い腫瘍縮小効果を実現できるようになったが、依然完全治癒は困難であり、生存期間の延長が治療目標となる。国内外の臨床試験成績からは化学療法を行った場合のOS中央値は13~14か月と考えられている^{6~9}。癌細胞におけるHER2タンパク発現の程度によりHER2陽性胃癌（約15~20%）とHER2陰性胃癌に分類され、治療戦略が個別化されている。

切除不能HER2陰性胃癌に対する標準的な一次治療は、国際的にフッ化ピリミジン製剤とプラチナ製剤の併用療法である。本邦では、JCOG9912試験¹⁰とSPIRITS試験⁶の結果から、S-1+シスプラチン（SP）療法が最も推奨されているレジメンであるが、海外において5-FU+シスプラチン（FP）療法に対する非劣性が証明されているカペシタピン+シスプラチン（XP）療法、シスプラチン併用レジメンと同等の有効性を保ちつつ大量輸液を要さない簡便なオキサリプラチンを併用したレジメンであるS-1+オキサリプラチン（SOX）療法やCapeOX療法、さらには最近の国際的な第Ⅲ相臨床試験での対照群（標準治療群）として用いられている5-FU+レボホリナートカルシウム+オキサリプラチン（FOLFOX）療法も、SP療法と同等にHER2陰性胃癌に対して本邦ガイドライン（胃癌治療ガイド

ライン第 6 版)で推奨されている一次治療レジメンである¹¹。一方、HER2 陽性胃癌においては、ToGA 試験の結果から抗 HER2 抗体薬であるトラスツズマブをフッ化ピリミジン製剤とプラチナ製剤に併用する治療法が標準治療となっている⁸。

1.3 HER2 陰性胃癌の一次治療におけるニボルマブの適応追加

HER2 陰性胃癌の一次治療において、免疫チェックポイント阻害薬を併用するレジメンの有効性が近年の複数の国際第Ⅲ相臨床試験で検討された。抗 PD-1 抗体薬であるニボルマブをオキサリプラチンベースの一次治療レジメンに併用することの有用性が 2 つの第Ⅲ相臨床試験 (CheckMate 649 試験、ATTRACTION-4 試験) で検証された。CheckMate 649 試験は、本邦も参加した国際共同第Ⅲ相臨床試験で、CapeOX 療法または FOLFOX 療法へのニボルマブの上乗せ効果が検証された。その結果、主要評価項目である PD-L1 発現が combined positive score (CPS) 5 以上の集団における無増悪生存期間 (PFS) (ハザード比: 0.68、98%信頼区間: 0.56~0.81、 $p < 0.0001$) および OS (ハザード比: 0.71、98.4%信頼区間: 0.59~0.86、 $p < 0.0001$) において、ニボルマブ併用群での統計学的に有意な延長効果が示された。さらに、CPS 1 以上の集団、Intention to treat (ITT) 集団のいずれにおいても、ニボルマブ併用群で有意な OS の延長効果が示された⁹。一方、日本・韓国・台湾で行われた第Ⅲ相臨床試験である ATTRACTION-4 試験では、SOX 療法または CapeOX 療法にニボルマブを併用するレジメンが検証された¹²。その結果、主要評価項目の一つである PFS ではニボルマブ併用群の優越性が証明されたが(ハザード比: 0.68、98.51%信頼区間: 0.51~0.90、 $p = 0.0007$)、もう一つの主要評価項目である OS ではプラセボ群と同等の成績であった(ハザード比: 0.90、95%信頼区間: 0.75~1.08、 $p = 0.257$)¹²。CheckMate 649 試験と ATTRACTION-4 試験の結果に基づき、ニボルマブとオキサリプラチンベースの化学療法の併用が HER2 陰性胃癌の一次治療における新たな標準治療として位置づけられるようになり、本邦において 2021 年 11 月にニボルマブが適応拡大され、日常臨床での使用が可能となった。

1.4 術後補助化学療法中または終了後早期の再発例に対する治療

術後補助化学療法中または終了後早期の再発例に対する標準治療の確立は重要な課題であるが、そのエビデンスは未だ確立されていない。近年の胃癌における一次治療を検討した臨床試験では、術後補助化学療法終了 6 か月以降の再発例を対象として行われている。一方で、術後補助化学療法終了後 6 か月以内の早期再発例は、フッ化ピリミジン製剤に不応であるという考えから、二次治療例として取り扱われることが多い。しかしながら、フッ化ピリミジン製剤と併用することの多いプラチナ製剤も同時に投与する機会を失ってしまうため、早期再発例に対して胃癌に有効な薬剤をどう使っていくかは特に重要な臨床的疑問の一つである。本邦で行われた多施設の後方視的研究では、術後 S-1 療法後の 6 か月以内の再発例に対する SP 療法の客観的奏効割合 (ORR: 5%) は、6 か月以降の再発例 (37.5%) に比べて低かったと報告されており¹³、胃癌治療ガイドライン第 5 版 (2018 年) では、「術後補助化学療法施行中または終了後早期 (6 か月以内) 再発例に対する化学療法には補助化学療法で用いられた同じ薬剤を用いないことを推奨する」とされていた¹⁴。一方、術後 S-1 療法後 6 か月以内の早期再発

例に対する XP 療法の有効性を検討した第Ⅱ相臨床試験（XParTS-I 試験）では、XP 療法の奏効率は 26.7%であり、フッ化ピリミジン製剤を S-1 からカペシタピンに変更することで、早期再発例に対してもフッ化ピリミジン製剤とプラチナ製剤の併用療法が有効となる可能性が示唆された¹⁵。しかしながら、胃癌治療ガイドライン第 5 版（2018 年）でのガイドライン委員 6 名による評決結果によると、術後補助化学療法後の早期再発例に対するレジメンは、カペシタピン+プラチナ製剤が 3 名、パクリタキセル+ラムシルマブが 3 名に投票されており、コンセンサスが得られなかった¹⁴。2021 年 7 月に改訂された胃癌治療ガイドライン第 6 版においても、早期再発例への至適レジメンについては今後の検討課題となっている¹¹。また、2019 年に本邦から報告された術後 S-1 療法後の早期再発 112 例を対象とした後方視的研究では、パクリタキセル療法が 38 例（34%）と最も多く行われており、次いでイリノテカン+シスプラチン（IP）療法が 31 例（28%）、XP 療法が 7 例（6%）、イリノテカン療法が 6 例（5%）と、選択レジメンの多様性が認められた¹⁶。これまでの報告をまとめると、術後 S-1 療法後の早期再発例に対する化学療法（「表 1.4 術後 S-1 療法後の早期再発例における化学療法」）は、治療効果の乏しい SP 療法を除き、その有効性（ORR：21.3~26.7%、PFS 中央値：4.2~4.8 か月、OS 中央値：11.4~14.0 か月）が切除不能進行・再発胃癌に対する標準的二次治療のパクリタキセル+ラムシルマブの有効性（RAINBOW 試験 ORR：28%、PFS 中央値：4.4 か月、OS 中央値：9.6 か月）と近いことが示されている^{13, 15~18}。

表 1.4 術後 S-1 療法後の早期再発例における化学療法

試験	治療レジメン	ORR	PFS 中央値	OS 中央値
XParTS-I ¹⁵	XP	26.7%	4.4 か月	13.7 か月
TRICS ¹⁷	IP または イリノテカン	21.3%	4.8 か月	14.0 か月
後方視的研究 ¹⁶	規定なし	24.7%	4.2 か月	11.4 か月
後方視的研究 ¹³	SP	5.0%	2.3 か月	7.3 か月

このような状況の中、DS 療法が StageⅢに対する新たな標準術後補助化学療法として臨床導入されたことにより、S-1 療法のみならず、DS 療法後の早期再発例に対してもどのレジメンを選択すればよいかという新たな臨床的疑問が生じている。したがって、術後補助化学療法中または治療後早期の再発例に対する治療戦略を再考することは急務であると考えられる。CapeOX+ニボルマブ療法は、術後補助化学療法で用いる薬剤（S-1、ドセタキセル）と同じ薬剤を含まないレジメンであるため、S-1 療法または DS 療法後の早期再発例に対して治療選択肢となりうる。そこで今回、同対象に対して CapeOX+ニボルマブ療法の有効性を前向きに検討する本研究を計画した。

1.5 研究参加に伴って予想される利益と不利益

予想される利益：本研究への参加は、従来の標準療法以上の治療効果が期待でき、生存期間の延長に繋がる可能性がある。

予想される不利益と危険：本研究で用いられている薬剤はいずれも保険適応承認が得られているものであり、保険診療として行われる治療法である。また、被験者の試験期間中の薬剤費を含む診療費は全て被験者の保険及び一部自己負担によって支払われるため、経済上の利益はない。また、「13 予想される副作用」の項に記載された副作用の発現が想定され、場合によっては治療関連死に至ることも予想される。しかしながら、これは実地医療の中でも同様に起こりうることであり、試験に参加したという理由で危険が増すものではない。

2 研究の目的

S-1 療法または DS 療法による術後補助化学療法中または終了後早期に再発した HER2 陰性胃癌の症例を対象に CapeOX+ニボルマブ療法の有効性を検討する。

3 研究デザイン

3.1 研究の種類

中央登録方式を用いた多施設共同による単群第Ⅱ相臨床試験（オープンラベル）

3.2 対象症例

S-1 療法または DS 療法による術後補助化学療法中または終了後早期（最終投与日から 6 か月以内）に再発した HER2 陰性胃癌の症例

3.3 研究の評価項目

3.3.1 主要評価項目

客観的奏効割合（Objective response rate：ORR）

3.3.2 副次評価項目

全生存期間（Overall survival：OS）

無増悪生存期間（Progression-free survival：PFS）

病勢制御割合（Disease control rate：DCR）

奏効期間（Duration of response：DoR）

有害事象の発生割合

3.3.3 探索的評価項目

PD-L1 タンパク発現（CPS）と治療効果の相関

3.4 シェーマ

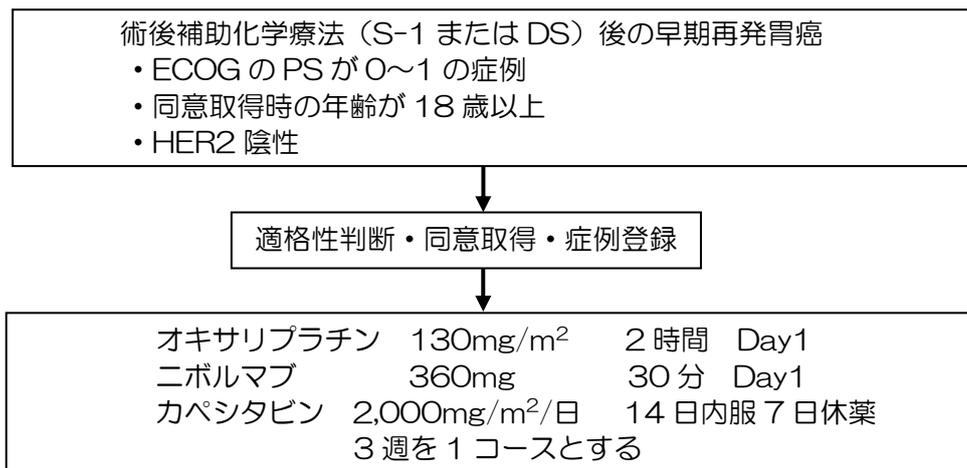


図 3.4 シェーマ

3.5 目標症例数

92 例

3.6 目標症例数の設定根拠

XParTS-I 試験では、術後 S-1 療法後の早期再発例に対する XP 療法の ORR は 26.7%と報告されており¹⁵、シスプラチンの代わりにオキサリプラチンを用いる CapeOX でも同等の治療成績が期待できる。また、今回の対象集団は、S-1 とドセタキセルの 2 剤に不応となっている患者も含むことから、S-1 のみに不応となった患者のみを対象とした XParTS-I 試験よりも殺細胞性抗癌薬に対して抵抗性が高くなっている患者集団である可能性がある。これらの点を考慮し、CapeOX 療法を行った場合の予測 ORR を 20%(閾値)と設定した。ニボルマブを併用した場合の ORR の上乘せ効果を CheckMate 649 試験の結果から 12%と設定し、期待 ORR を 32%と算出した。 α エラーを 10% (両側検定)、 β エラーを 20%と設定すると、必要症例数は 85 例となる。約 8%の逸脱リスクを考慮し、目標登録症例数を 92 例とした。

4 試験薬

本研究で使用する薬剤は下記のとおりである。オキサリプラチン、ニボルマブ、カペシタビンの詳細および取扱いに関しては、最新の添付文書も別途参照すること。

4.1 試験薬の名称、薬剤情報

4.1.1 オキサリプラチン

- (1) 一般名：オキサリプラチン
- (2) 商品名：エルプラット点滴静注液 50mg/エルプラット点滴静注液 100mg/エルプラット点滴静注液 200mg およびエルプラット点滴静注液の後発医薬品（後発医薬品名は別紙参照）
- (3) 薬剤情報：添付文書参照

4.1.2 ニボルマブ

- (1) 一般名：ニボルマブ
- (2) 商品名：オブジーボ点滴静注 20mg／オブジーボ点滴静注 100mg／オブジーボ点滴静注 120mg／オブジーボ点滴静注 240mg
- (3) 薬剤情報：添付文書参照

4.1.3 カペシタビン

- (1) 一般名：カペシタビン
- (2) 商品名：ゼローダ錠 300 およびゼローダ錠 300 の後発医薬品（後発医薬品名は別紙参照）
- (3) 薬剤情報：添付文書参照

4.2 後発医薬品の取り扱い

後発医薬品の使用も可とする。

後発医薬品名は別紙参照。

5 本研究で用いる基準・定義

5.1 胃癌に関する記載

「胃癌取扱い規約（2017年10月【第15版】）」（日本胃癌学会／編）を用いる。

5.2 効果判定基準

Response Evaluation Criteria In Solid Tumors（以下、RECIST）ver.1.1を用いる。

5.3 有害事象判定基準

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 [CTCAE v5.0/MedDRA v20.1（日本語表記：MedDRA/J v25.1）対応 -2022年9月1日]を用いる。基準値下限および基準値上限は、JCOG 共用基準範囲（CTCAE v5.0 対応版）を用いる。

5.4 全身状態について

ECOG Performance Status Scale（以下、PS）（0～4）を用いる。局所症状で活動性が制限されている場合は、臨床的に判断する。

6 被験者の選択

6.1 適格規準

以下の規準を全て満たす症例を適格とする。

- (1) 組織学的に胃（食道胃接合部を含む）の腺癌（乳頭腺癌、管状腺癌、低分化腺癌）、印環細胞癌、粘液癌、肝様腺癌、リンパ球浸潤癌のいずれかと診断されている症例
- (2) D2 または D3 郭清を伴う標準的手術による R0 切除後（pStage II または III、ypStage II または III も含む）に S-1 または DS 療法による補助化学療法を 12 週（84 日）以上（治療開始～

最終投与日までの期間) 行い、補助化学療法中または最終投与日から 6 か月以内の再発が画像診断にて証明されている症例

- (3) 同意取得時の年齢が 18 歳以上である症例
- (4) ECOG の Performance Status (PS) が 0~1 である症例
- (5) HER2 陰性である症例
- (6) RECIST Ver.1.1 に基づく測定可能病変を有する症例
- (7) 経口摂取が可能である症例
- (8) 再発胃癌に対する化学療法または放射線治療の治療歴がない症例
- (9) 登録前 7 日以内の主要臓器機能について、以下の規準を満たしている症例
 - 1) 白血球数 12,000/mm³ 以下
 - 2) 好中球数 1,500/mm³ 以上
 - 3) ヘモグロビン 8.0g/dL 以上
 - 4) 血小板数 10.0×10⁴/mm³ 以上
 - 5) 総ビリルビン 2.0mg/dL 以下
 - 6) クレアチニンクリアランス 50mL/min 以上*
 - *Cockcroft-Gault 式による推定値で 50mL/min/body 以上であること。推定値で 50mL/min/body 未満の場合、実測値で 50mL/min/body 以上であることが確認されれば適格とする。
 - [Cockcroft-Gault 式] $CCr : \text{クレアチニンクリアランス (mL/分)}$
 - 男性: $CCr = \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \} / \{ 72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)} \}$
 - 女性: $CCr = 0.85 \times \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \} / \{ 72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)} \}$
 - 7) AST 100 IU/L 以下 (肝転移を有する場合は 150 IU/L 以下)
 - 8) ALT 100 IU/L 以下 (肝転移を有する場合は 150 IU/L 以下)
- (10) 本研究内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている症例

6.2 除外規準

以下の規準のいずれかに該当する症例は、本研究から除外する。

- (1) 免疫チェックポイント阻害薬を用いた薬物療法の前治療歴がある症例
- (2) 登録前 14 日以内に抗癌薬の投与を受けている症例
- (3) 術前のプラチナ製剤を含む補助化学療法または補助化学放射線療法に不応である症例
- (4) 活動性の重複癌 (同時性重複がんまたは無病期間が 5 年以内の異時性重複癌、ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない) の症例
- (5) 全身的治療を要する感染症を有する症例
- (6) 活動性の自己免疫疾患がある症例
- (7) 登録前 28 日以内に体腔液排除を必要とする多量の胸水、腹水、または心嚢液貯留を認めている症例 (ただし、検査目的のための体腔液採取は除外としない)
- (8) Grade2 以上の末梢性感覚ニューロパチーもしくは末梢性運動ニューロパチーの合併がある症例
- (9) 避妊する意思のない男性/女性、妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性
- (10) 症状を有する中枢神経系 (脳、脊髄、髄膜) への転移がある症例

- (11) 重篤な合併症（心不全、腎不全、肝不全、腸管麻痺、腸閉塞、コントロール不良の糖尿病など）を有する症例
- (12) 間質性肺炎または肺線維症を合併している症例
- (13) 不安定狭心症（登録前 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する症例
- (14) 精神障害または精神症状を合併しており、本研究への参加が困難と判断される症例
- (15) ステロイド薬またはその他の免疫抑制薬の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている症例
- (16) フェニトイン、ワルファリンカリウムのいずれか、もしくは両者の継続使用が必要である症例
- (17) 薬物アレルギー等の理由により、ヨード系薬剤、ガドリニウム系薬剤の両者とも使用できない症例
- (18) その他、研究責任医師または研究分担医師により本研究の対象として不適当と判断される症例

7 登録

7.1 施設および研究責任医師・分担医師の登録

- (1) 研究責任医師または研究分担医師は、各所属医療機関の管理者の承認を得た後、承認書の写しを研究事務局に E-mail 添付もしくは FAX 等で送付する。
- (2) 研究事務局は、FLADS®システム（「7.2 FLADS®システム」参照）に施設登録を行い、研究責任医師、研究分担医師および研究協力者（CRC）等を登録する。

7.2 FLADS®システム

FLADS®（Flexible license assisted data server）システムはインターネットを通じて臨床試験の各ステップを支援するシステムであり、個人情報機密性を確保しながら症例の選択、登録、体表面積に基づく薬剤投与量の計算をすることができる。また、中止報告、追跡報告および重篤有害事象報告もインターネットを通じて送付することができる。研究中のデータは、研究事務局に送付・保存されるとともに、ベースラインの腫瘍径と治療後の腫瘍径の入力による縮小率の自動計算などを行うことができる。また、CTCAE などもシステム内に組み込まれている。

JACCRO では 2002 年の創設以来、FLADS®システムを用いて臨床試験を実施している。なお、本研究で用いる機能および具体的な操作法については、別途操作説明書を参照のこと。

7.3 登録事務局

以下を登録事務局とする。

特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構（JACCRO）

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 1-64-3 神保町協和ビル6階

TEL：03-6811-0433 FAX：03-6811-0434

e-mail：gc11.dc@jaccro.or.jp

責任者：市川 度

7.4 症例登録の手順

中央登録方式による症例登録を以下の手順によって行う。

- (1) 研究責任医師または研究分担医師は、文書による被験者からの同意を取得した後、対象症例が適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことなどを確認した後、FLADS[®]システムにより症例を登録する。
- (2) FLADS[®]システムに症例が登録されると、自動的に症例番号を発行する。
- (3) 当該症例の登録終了後、登録症例の適格性、症例番号、投与量等が表示された登録確認票が表示される。研究責任医師または研究分担医師は登録確認票をダウンロードし、その内容を確認する。
- (4) 研究事務局は、FLADS[®]システムにおいて当該症例の適格規準および除外規準などの適格性についてチェックを行い、疑問があれば研究責任医師または研究分担医師に確認する。

7.5 登録に際しての注意事項

- (1) 一度登録された被験者は登録取り消し（データベースからの抹消）は行えない。重複登録の場合、いかなる場合も初回の登録情報（症例番号）を採用する。誤登録・重複登録が判明した際には速やかに研究事務局に連絡すること。
- (2) 研究責任医師または研究分担医師は、被験者が登録されるまでプロトコル治療を開始してはならない。

7.6 登録されなかった被験者の取り扱い

FLADS[®]システムにより登録不可（不適格）を確認した研究責任医師または研究分担医師は、当該被験者にその旨を説明し、病態に応じた治療を行う。

8 プロトコル治療

FLADS[®]システムによる症例登録後、14日以内に投与を開始する。

8.1 投与量、投与方法、投与期間

- ・オキサリプラチンとカペシタピンの初回投与量は、登録時の身長・体重での体表面積から算出する。
- ・体表面積から計算されたオキサリプラチンの投与量は、5mg/body 単位で切り捨てて決定する。

（例：198mg/body→195mg/body）

- ・体表面積の算出は DuBois 式を用いる。

【DuBois 式】 体表面積 (m²) = 体重 (kg)^{0.425} × 身長 (cm)^{0.725} × 71.84 ÷ 10000

5%以上の体重変動が見られた場合には、体表面積を再算出し各薬剤の投与量の補正を行うこと。

- ・体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が FLADS[®]システムで採用している上記の計算式 (DuBois 式) と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と FLADS[®]システムによる投与量に相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは研究責任医師もしくは研究分担医師が決定する。

<CapeOX+ニボルマブ療法>

3週間を1コースとして、「10被験者ごとのプロトコル治療中止規準」に達するまで、これを繰り返す。

返す。

ニボルマブの投与期間は最大 24 か月までとする。

- (1) オキサリプラチン：オキサリプラチン 130mg/m²を Day1 に 2 時間かけて点滴静注する。血管痛やアレルギー反応の対策として、投与時間を延長することは許容される。
- (2) ニボルマブ：ニボルマブ 360mg を Day1 に 30 分かけて点滴静注する。
- (3) カペシタビン：カペシタビン錠 1,000mg/m²/回を朝食後及び夕食後の 1 日 2 回経口投与する。2 週間投与し、その後 1 週間休薬する（内服期間：Day1 の朝から Day14 の夕まで、または Day1 の夕から Day15 の朝までのどちらか）。カペシタビンの投与量は体表面積に合わせて、「表 8.1 カペシタビン投与量」に従って決定する。

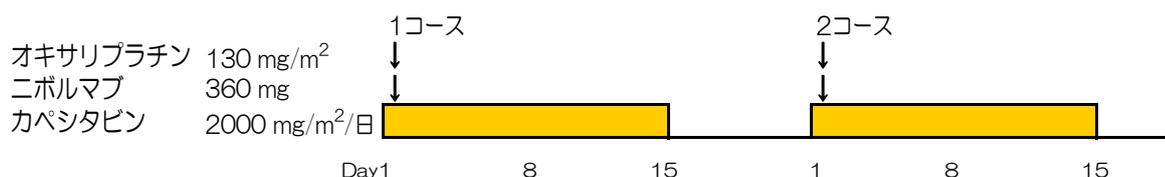


図 8.1 投与スケジュール

表 8.1 カペシタビン投与量

体表面積	1 回用量（錠数*）	1 日用量（錠数*）
1.36m ² 未満	1,200mg（4 錠）	2,400mg（8 錠）
1.36m ² 以上 1.66m ² 未満	1,500mg（5 錠）	3,000mg（10 錠）
1.66m ² 以上 1.96m ² 未満	1,800mg（6 錠）	3,600mg（12 錠）
1.96m ² 以上	2,100mg（7 錠）	4,200mg（14 錠）

*ゼローダ®錠 300 の場合の錠数

8.2 プロトコール治療開始規準

症例登録後、投与予定の当日もしくは前日の検査値および臨床症状が「表 8.2 プロトコール治療開始規準」を全て満たすことを確認し、プロトコール治療を開始する。

症例登録後 14 日以内に「表 8.2 プロトコール治療開始規準」を満たさず、プロトコール治療を開始できなかった場合は、投与前中止症例とする。

表 8.2 プロトコール治療開始規準

項目	規準
好中球数	1,500/mm ³ 以上
血小板数	10.0×10 ⁴ /mm ³ 以上
総ビリルビン	2.0mg/dL 以下
AST (GOT)	100 IU/L 以下（肝転移を有する場合は 150 IU/L 以下）
ALT (GPT)	100 IU/L 以下（肝転移を有する場合は 150 IU/L 以下）
クレアチンクリアランス*	50mL/min 以上
感染	感染を疑う 38.0℃以上の発熱がない

その他	上記に該当しない有害事象などにより研究責任医師または研究分担医師が必要と判断した場合には延期できる
-----	---

* Cockcroft-Gault 式による推定値で 50mL/min/body 以上であること。推定値で 50mL/min/body 未満の場合であっても、実測値で 50mL/min/body 以上であることが確認されればよい。

[Cockcroft-Gault 式] CCr : クレアチニンクリアランス (mL/分)

男性 : $CCr = \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \} / \{ 72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)} \}$

女性 : $CCr = 0.85 \times \{ (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \} / \{ 72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)} \}$

8.3 2 コース以降のコース開始規準

- 投与予定の当日もしくは前日の検査値および臨床症状が「表 8.3 2 コース以降のコース開始規準」を全て満たすことを確認し、プロトコル治療を継続する。
- 被験者の都合や祝日等により、コース開始予定日から -2 日～+7 日以内の範囲でコース開始日を変更してもよい。
- 「表 8.3 2 コース以降のコース開始規準」のいずれかを満たしていない場合には、投与開始を延期し、その後再度検査・観察を行い、規準を満たした後に治療を開始する。
- 「表 8.3 2 コース以降のコース開始規準」を満たしていても、「表 8.4a カペシタビン、オキサリプラチンの投与変更（減量・休止・中止）規準」、「表 8.4b ニボルマブの投与変更（休止・中止）規準」での休止または中止規準に該当するような各薬剤との因果関係がありと判断される有害事象を認めている場合には、該当薬剤を休止または中止し、残りの薬剤のみでそのコースの治療を開始する。その場合は、カペシタビン+ニボルマブ、カペシタビン単独、ニボルマブ単独での投与が許容される（オキサリプラチン単独、オキサリプラチン+ニボルマブでのコース治療開始は許容されない）。
- クレアチニンクリアランスが 30mL/min 以上 50mL/min 未満の場合は、「表 8.4a カペシタビン、オキサリプラチンの投与変更（減量・休止・中止）規準」および「表 8.4c カペシタビンの用量レベル」に従い、カペシタビンを 1 レベル減量して開始する（オキサリプラチンの減量は不要である）。ただし、前コースまでにクレアチニンクリアランス低下が原因でカペシタビンをすでに 1 レベル減量している場合には、それ以上の減量は行わない。クレアチニンクリアランスが 50mL/min 以上の場合は、カペシタビンもオキサリプラチンも減量は不要である。
- 前コース中に発現した有害事象により、次コースの投与予定日から 28 日を超えても次コースが開始できない場合は、プロトコル治療を中止とする。

表 8.3 2 コース以降のコース開始規準

項目	規準
好中球数	1,000/mm ³ 以上
血小板数	7.5×10 ⁴ /mm ³ 以上
総ビリルビン	2.5mg/dL 以下
AST (GOT)	150 IU/L 以下（肝転移を有する場合は 200 IU/L 以下）
ALT (GPT)	150 IU/L 以下（肝転移を有する場合は 200 IU/L 以下）

クレアチニンクリアランス*1	30mL/min 以上*
食欲不振、悪心、嘔吐	Grade 2 以下
下痢	Grade 1 以下
感染	感染を疑う 38.0℃以上の発熱がない
その他	上記に該当しない有害事象などにより研究責任医師または研究分担医師が必要と判断した場合には延期できる

* CCr が 30mL/min 以上 50mL/min 未満の場合は、「表 8.4a カペシタビン、オキサリプラチンの投与変更（減量・休止・中止・延期）規準」および「表 8.4c カペシタビンの用量レベル」に従い、カペシタビンを 1 レベル減量して開始する。ただし、前コースまでにクレアチニンクリアランス低下が原因でカペシタビンをすでに 1 レベル減量している場合には、それ以上の減量を行わない。

8.4 治療変更（減量・休止・中止）規準

- 変更規準についての用語は以下のように定義する。

中止：治療薬の永久的な取りやめ。再開はしない。

休止：条件を満たせば投与再開する可能性のある一時的な投薬中断。

カペシタビンの飲み忘れは、休止には含めない。

- 前コースの薬剤投与開始後から次コース開始当日までの間に、以下の「表 8.4a カペシタビン、オキサリプラチンの投与変更（減量・休止・中止）規準」、「表 8.4b ニボルマブの投与変更（休止・中止）規準」に該当する各薬剤との因果関係がありと判断される事象が確認された場合は、規準に従って、減量、休止、中止を行う（カペシタビンは休止以降にそのコースで再度服用することはしない）。
- カペシタビン、オキサリプラチンを減量する場合は「表 8.4c カペシタビンの用量レベル」、「表 8.4d オキサリプラチンの用量レベル」に従って用量を決定する。ニボルマブは 1 回投与量が 360mg に固定されているため、減量は許容しない。
- クレアチニンクリアランス低下（50mL/min 未満）によるカペシタビンの減量は 1 回までとする（同有害事象によるカペシタビンの減量がすでに行われている場合は 2 回目以降の減量を行わない）。
- カペシタビン、オキサリプラチンを 2 段階減量し、さらに減量が必要となった場合には、その薬剤を中止とする。
- プロトコール治療期間中に有害事象の発現により薬剤の休止を行った場合、「表 8.3 2 コース以降のコース開始規準」を満たしたことを確認した後、「表 8.4a カペシタビン、オキサリプラチンの投与変更（減量・休止・中止）規準」、「表 8.4b ニボルマブの投与変更（休止・中止）規準」に従って、プロトコール治療を再開する。
- なお、「表 8.4a カペシタビン、オキサリプラチンの投与変更（減量・休止・中止）規準」、「表 8.4b ニボルマブの投与変更（休止・中止）規準」に該当しない有害事象の発現により、研究責任医師または研究分担医師が必要と判断した場合にも減量・休止・中止することができる。
- オキサリプラチン、ニボルマブのどちらかまたは両方が休止または中止となった場合は、カペシタビン+ニボルマブ療法、カペシタビン+オキサリプラチン（CapeOX）療法、またはカペシタビン単独療法として治療を行うことが可能である。一方、カペシタビンが休止または中止となった場合は、ニボルマブ単独療法として治療を継続することが可能である。

表 8.4a カペシタピン、オキサリプラチンの投与変更（減量・休止・中止）規準

有害事象	規準	治療中に左の規準に該当した場合の対応	次コースの投与	
			カペシタピン	オキサリプラチン
好中球数	Grade 3	両薬剤を休止	減量なし	減量なし
	Grade 4	両薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量
発熱性好中球減少症	Grade 3以上	両薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量
感染	Grade 3以上	両薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量
血小板数	Grade 3以上	両薬剤を休止	減量なし	1レベル減量
	Grade 4以上	両薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量
食欲不振、悪心、嘔吐、疲労	Grade 3以上	両薬剤を休止	1レベル減量	1レベル減量
下痢	Grade 3以上	両薬剤を休止	1レベル減量	減量なし
口腔粘膜炎	Grade 3以上	両薬剤を休止	1レベル減量	減量なし
末梢性感覚ニューロパチー 末梢性運動ニューロパチー	Grade 3	オキサリプラチン のみ休止	減量なし	Grade 2以下に 回復後、1レベル減量 して再開
アレルギー反応	Grade 1	オキサリプラチンのみ 一時休止、 回復後再開	減量なし	減量なし
	Grade 2	オキサリプラチン のみ休止	減量なし	前投薬なし：減量なし 前投薬あり：中止
	Grade 3	オキサリプラチン のみ中止	減量なし	中止
手掌・足底発赤知覚不全 症候群（手足症候群）	Grade 3	カペシタピン を休止	1レベル減量	減量なし
クレアチンクリアランス 低下	50mL/min 未満	カペシタピンを1レベ ル減量	同有害事象で すでに減量し ている場合に は減量なし	減量なし

表 8.4b ニボルマブの投与変更（休止・中止）規準

免疫関連有害事象	規準	治療中に左の規準に該当した場合の対応
皮膚障害（皮疹）	Grade 3~4	休止 Grade 1以下に回復後、再開を検討
肺障害（肺臓炎）	Grade 1	休止 回復後、再開を検討
	Grade 2~4	中止
肝障害 （AST または ALT 増加、総ビリルビン増加）	Grade 2	休止 Grade 1以下またはベースラインまで 回復後、再開を検討
	Grade 3~4	中止
脾障害 （アミラーゼまたはリパーゼ増加）	Grade 3	無症候性：休止、Grade 2以下に回復 後、再開を検討 症候性：中止
	Grade 4	中止
胃腸障害（下痢、大腸炎）	Grade 2~3	休止 Grade 1以下またはベースラインまで 回復後、再開を検討
	Grade 4	中止
腎障害（クレアチニン増加）	Grade 2~3	休止 Grade 1以下に回復後、再開を検討
	Grade 4	中止
神経・筋・関節障害 （自己免疫性脳炎、重症筋無力症、筋炎、関節炎など）	Grade 2	休止 Grade 1以下に回復後、再開を検討
	Grade 3~4	中止
1型糖尿病	診断 または強く疑う	休止 血糖コントロールが改善後、再開を検討

免疫関連有害事象	規準	治療中に左の規準に該当した場合の対応
下垂体機能低下症	Grade 1~4	休止 症状が改善後、再開を検討
副腎皮質機能低下症	Grade 1~4	休止 症状が改善後、再開を検討
甲状腺中毒症	Grade 2~4	休止 症状が改善後、再開を検討
甲状腺機能低下症	Grade 2~4	休止 症状が改善後、再開を検討
眼障害	Grade 2	休止 Grade 1 以下に改善後、再開を検討
	Grade 3~4	中止
サイトカイン放出症候群	Grade 2	休止 Grade 1 以下に回復後、再開を検討
	Grade 3~4	中止
インフュージョンリアクション	Grade 2~3	休止 Grade 1 以下に回復後、再開を検討
	Grade 4	中止
心筋炎	Grade 2	休止 症状が改善後、再開を検討
	Grade 3~4	中止
その他の重篤な免疫関連有害事象 (血球貪食症候群など)	診断 または強く疑う	中止

表 8.4c カペシタピンの用量レベル

体表面積	1 回投与量 (錠数*) 1 日投与量 (錠数*)		
	レベル 0 (開始量)	レベル -1	レベル -2
1.36m ² 未満	1,200mg (4 錠) 2,400mg (8 錠)	900mg (3 錠) 1,800mg (6 錠)	600mg (2 錠) 1,200mg (4 錠)
1.36m ² 以上 1.41m ² 未満	1,500mg (5 錠) 3,000mg (10 錠)	1,200mg (4 錠) 2,400mg (8 錠)	9,00mg (3 錠) 1,800mg (6 錠)
1.41m ² 以上 1.51m ² 未満			
1.51m ² 以上 1.66m ² 未満	1,800mg (6 錠) 3,600mg (12 錠)	1,500mg (5 錠) 3,000mg (10 錠)	1200mg (4 錠) 2400mg (8 錠)
1.66m ² 以上 1.81m ² 未満			
1.81m ² 以上 1.96m ² 未満	2,100mg (7 錠) 4,200mg (14 錠)		
1.96m ² 以上 2.11m ² 未満			
2.11m ² 以上			

*ゼローダ[®]錠 300 の場合の錠数

表 8.4d オキサリプラチンの用量レベル

用量レベル	投与量
レベル 0 (開始量)	130mg/m ²
レベル -1	100mg/m ²
レベル -2	85mg/m ²

8.5 投与量の増量

オキサリプラチン、ニボルマブ、カペシタビンのいずれも、投与量の増量は行わない。

9 併用療法

9.1 併用禁止療法

プロトコル治療期間中は本研究に用いる試験薬以外の癌に対する治療は行わない。

すなわち、オキサリプラチン、ニボルマブ、およびカペシタビン以外の化学療法、免疫療法、放射線治療およびその他抗腫瘍効果を期待した治療は行わない。また、試験薬（抗癌剤でないものも含む）の併用も行わない。

9.2 併用注意薬・併用注意療法

9.2.1 カペシタビン

ワルファリンカリウム、フェニトインの使用は基本的には推奨されないが、やむを得ずこれらの薬剤を使用する場合にはカペシタビンの代謝に CYP2C9 が関与していることが知られているため、PT-INR 測定や薬物血中濃度モニタリングを行い、慎重に投与する。

9.2.2 オキサリプラチン

併用注意薬および併用注意療法はなし。

9.2.3 ニボルマブ

生ワクチン、弱毒生ワクチン、不活化ワクチンを併用する場合、ニボルマブの T 細胞活性化作用による過度の免疫反応が起こるおそれがあるため注意する。

9.3 併用可能薬

有効性の評価に影響を及ぼさない薬剤または治療法の併用は可とする。

- (1) 悪心・嘔吐の軽減を目的とした 5-HT₃ 受容体拮抗剤（パロノセトロン、カイトリル、セロトーン、ゾフラン、シンセロン等）、NK1 受容体拮抗剤（アプレピタント等）、オランザピンなどの予防的投与は可とする。
- (2) オキサリプラチンによるアレルギー反応発現時（Grade 1 または 2）の前投薬として、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬（ジフェンドラミン等）、ヒスタミン H2 受容体拮抗薬（ファモチジン等）などの使用は可とする。
- (3) 下痢に対する予防措置（半夏瀉心湯、柴苓湯、腸管アルカリ化等）は行ってもよい。
- (4) オキサリプラチンによる末梢神経障害の予防および治療法として確立したものはないが、漢方薬（牛車腎気丸など）、抗けいれん薬（フェニトインは使用しないこと）、抗うつ薬（デュロキセチンなど）、鎮痛薬などの薬剤を使用することを許容する。
- (5) カペシタビンの手足症候群に対する予防として、保湿剤（尿素含有製剤、ヘパリン類似物質含有製剤など）の塗布は可とする。また、手足症候群の治療としてステロイド外用剤の併用は可とする。

9.4 HBs 抗原陽性例に対する支持療法

HBs 抗原陽性例では、抗がん薬により、B型肝炎ウイルスの急激な増殖（再活性化）が起こり、致死的な重症肝炎が発症する可能性がある。このため、「B型肝炎治療ガイドライン 第4版（日本肝臓学会）」に基づき、以下の対応を行うことを推奨する。核酸アナログ開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

- (1) プロトコール治療開始前に必ず、HBV-DNA 定量（リアルタイム PCR 法）を行う。なお、HBe 抗原および HBe 抗体も、「B型肝炎治療ガイドライン第4版（日本肝臓学会）」に従い、必ず測定する。
- (2) プロトコール治療開始 1 週間以上前（できるだけ早い時点）から核酸アナログ（エンテカビル、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）の予防投与を開始、化学療法終了後も 12 カ月以上継続する。ただし、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例では、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。化学療法終了 12 カ月後以降、以下の核酸アナログ投与中止条件をすべて満たす場合は、核酸アナログの投与を中止してもよい。ただし、その場合には必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合のみ中止する。

<核酸アナログ中止の必要条件>

- ・核酸アナログ投与開始後 2 年以上経過している。
- ・HBV-DNA 定量が検出感度以下である。
- ・HBe 抗原が陰性化している。
- ・核酸アナログ中止後には肝炎再燃が高頻度にみられ、時に重症化する危険性があることを担当医、患者共に十分に理解している。
- ・中止後の経過観察が可能であり、再燃しても適切な対処が可能である。
- ・肝線維化が軽度で肝予備能が良好であり、肝炎が再燃した場合でも重症化しにくいと判断される。

9.5 HBs 抗原陰性で HBe 抗体陽性もしくは HBs 抗体陽性例に対する支持療法

「B型肝炎治療ガイドライン 第4版（日本肝臓学会）」に基づき、以下の対応を行うことを推奨する。

- (1) プロトコール治療開始前に必ず、HBV-DNA 定量（リアルタイム PCR 法）を行う。
- (2) プロトコール治療開始前の HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上の場合は、抗がん薬による免疫抑制により HBV の再活性化が起こり、重症肝炎が発症することが報告されている。したがって、核酸アナログ（エンテカビル、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）の予防投与を行う（化学療法開始前～中止後少なくとも 12 カ月以上継続）。ただし、HBs 抗体単独陽性の場合で、HBV ワクチン接種歴の明らかな場合は核酸アナログ予防投与の対象外とする。核酸アナログ投与中および投与終了後少なくとも 1 年間は、4 週毎に HBV-DNA 定量とトランスアミナーゼ (AST、ALT) のモニタリングを行う。ただし、核酸アナログ投与中で、かつ HBV-DNA 定量で 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 未満となっている場合は、4-12 週毎の検査とすることを許容する。
- (3) プロトコール治療開始前の HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 未満の場合は、化学療

法開始から終了後少なくとも 12 か月後までは、4-12 週毎に HBV-DNA 定量を行う。もし、HBV-DNA 定量で 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上となった場合には、直ちに核酸アナログの投与を開始する。

- (4) 核酸アナログの投与を中止する場合は、「9.4 HBs 抗原陽性例に対する支持療法」に準じて中止する。その場合には、必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止する。

9.6 顆粒球コロニー刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor : G-CSF)

「G-CSF 適正使用ガイドライン 第 2 版 2022 年 10 月改訂」、「発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン (改訂第 2 版) (日本臨床腫瘍学会)」に従い、以下の対応を行うことを推奨する。

- (1) G-CSF の一次予防的投与は、抗がん薬治療において、発熱性好中球減少症や遷延性の好中球減少症が生じる前から、これらを予防する目的で G-CSF を投与することである。CapeOX+ニボルマブ療法の発熱性好中球減少症発症リスクは 10%未満であるため、本試験では G-CSF の一次予防的投与は許容されない。
- (2) G-CSF の二次予防的投与は、抗がん薬治療において、発熱性好中球減少症や遷延性の好中球減少症がいったん生じた後に、再びこれらが生じることを予防する目的で G-CSF を投与することである。前コースで発熱性好中球減少症や遷延性の好中球減少症が生じた場合、カペシタビンおよびオキサリプラチンの減量を行うことが望ましい。そのため、本試験では次コース以降で G-CSF の二次予防的投与を行うことは推奨されない。
- (3) すでに発症した発熱性好中球減少症に対して G-CSF の治療的投与を行う場合は、高齢者、肺炎、臓器障害などの重篤化する危険因子を有する患者に対して必要性を判断し、下記に示す用法・用量に従って行う。

開始時期	・好中球数 1000/mm ³ 未満で発熱 (腋窩温 37.5℃以上または口腔内温 38℃以上) がみられた時点
用法・用量*	・フィルグラスチム : 50 μg/m ² を 1 日 1 回皮下注、または 100 μg/m ² を 1 日 1 回静脈投与 ・ナルトグラスチム : 1 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 2 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与 ・レノグラスチム : 2 μg/kg を 1 日 1 回皮下注、または 5 μg/kg を 1 日 1 回静脈投与
中止時期	・好中球数が最低値を示す時期を経過後 5000/mm ³ 以上に達した場合は投与を中止する。 ・好中球数が 2000/mm ³ 以上に回復し、感染症が疑われる症状がなく、使用薬剤に対する反応性から患者の安全が確保できると判断した場合には、使用薬剤を中止または減量する。

*ペグフィルグラスチムは抗がん薬の投与開始 10 日前から投与終了後 24 時間以内に投与した場合の安全性が確立していないため、本試験では使用しない。

9.7 免疫関連有害事象に対する支持療法

ニボルマブによる免疫関連有害事象が疑われる場合は、「がん免疫療法ガイドライン 第2版（日本臨床腫瘍学会）」に基づき、研究計画書「別添：免疫関連有害事象に対する支持療法」の対応を行うことを推奨する。

10 被験者ごとのプロトコール治療中止規準

以下のいずれかに該当する場合は、プロトコール治療を中止する。

- (1) 症例登録日から14日以内にプロトコール治療が開始できない場合
 - (2) 治療開始後に病勢の進行（PD）が見られた場合
 - (3) カペシタピンの2段階を超える減量が必要となり、かつニボルマブの継続が困難または中止規準に該当した場合
 - (4) 前コース中に発現した有害事象により、次コースの投与予定日から28日を超えても次コースが開始できない場合
 - (5) 被験者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - (6) 被験者が死亡した場合（死亡の場合、中止日は死亡日）
 - (7) 被験者が同意を撤回した場合
 - (8) 被験者の妊娠が判明した場合
 - (9) 症例登録後、不適格であることが判明した場合
 - (10) 有害事象により研究責任医師または研究分担医師が治療の継続を困難と判断した場合
 - (11) その他、研究責任医師または研究分担医師がプロトコール治療の継続が不適当と認めた場合
- なお、プロトコール治療が中止された場合の「中止日」は、中止の理由となる事象が発現した日ではなく、研究責任医師または研究分担医師が中止と判断した日とする。

11 中止した症例に対する追跡調査

中止後の追跡調査は中止した理由により以下の対応とする。なお、中止した症例についても、通常の症例と同様に評価に含める。

- (1) 病勢の進行が確認された場合【「10 被験者ごとのプロトコール治療中止規準」(2)の場合】：

転帰の観察を最終症例登録後1.5年間継続する。
- (2) 被験者希望によるプロトコール治療中止の場合【「10 被験者ごとのプロトコール治療中止規準」(5)の場合】：

被験者からのプロトコール治療の継続拒否やプロトコール治療以外の治療の希望によるプロトコール治療中止の場合は、抗腫瘍効果の評価を行い、転移・増悪の有無および転帰の観察を最終症例登録後1.5年間継続する。
- (3) 症例登録後14日以内にプロトコール治療が開始できなかった場合、被験者が妊娠した場合、被験者が同意撤回した場合、被験者が死亡した場合、登録後に不適格であることが判明した場合【「10 被験者ごとのプロトコール治療中止規準」(1)、(6)、(7)、(8)、(9)の場合】：

追跡調査（転移・増悪の有無および転帰の観察など）は行わない。

- (4) その他の理由の場合【「10 被験者ごとのプロトコール治療中止規準」(3)、(4)、(10)、(11)の場合】：

抗腫瘍効果の評価および転移・増悪の有無および転帰の観察を最終症例登録後 1.5 年間継続する。転院などでプロトコールに規定する転移・増悪の有無および転帰の観察ができない場合でも、可能な限り転院先からの転帰情報を入手するよう努める。

12 後治療

プロトコール治療中止後の後治療は規定しないが、その内容を追跡報告書にて報告する。

13 予期される副作用/有害事象

13.1 個々の薬剤で予期される副作用/有害事象

別紙参照

13.2 併用化学療法により予期される副作用/有害事象

CheckMate 649 試験、ATTRACTION-4 試験で認められた CapeOX+ニボルマブ療法の主な有害事象を「表 13.2 CapeOX+ニボルマブ療法の有害事象」に示す。

表 13.2 CapeOX+ニボルマブ療法の有害事象

Grade \geq 3	CheckMate 649 ⁹ (N=782) 注1	ATTRACTION-4 ¹² (N=359) 注2
食欲低下	2%	8%
悪心	3%	3%
嘔吐	2%	1%
下痢	4%	4%
疲労	4%	1%
好中球減少	15%	20%
血小板減少	2%	9%
末梢神経障害	2%	4%

注1：CapeOX+ニボルマブ療法、FOLFOX+ニボルマブ療法の症例を含む

注2：CapeOX+ニボルマブ療法、SOX+ニボルマブ療法の症例を含む

14 被験者の研究参加予定期間

症例登録後最短 1.5 年、最長 4 年。

15 検査・観察・調査項目および実施時期

各項目の調査スケジュールは、「表 15.5 検査・観察・調査項目およびスケジュール」に従って行う。

15.1 登録時の検査・観察・調査項目

- (1) 被験者基本情報：登録時年齢、性別、ECOG PS、身長、体重、既往歴、合併症、同意取得日
- (2) 対象疾患情報：初発時診断日、手術日、術式、病理組織学的分類、術後の病理学的病期分類、術前化学療法（施行の有無、レジメン、投与開始日、最終投与日、効果判定）、術後化学療法（レジメ

ン、投与開始日、最終投与日)、再発時画像診断日、転移臓器の部位、HER2 ステータス、PD-L1 CPS スコア (検査実施している時)

- (3) 血液検査項目：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数、AST、ALT、総蛋白 (TP)、アルブミン、LDH、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、ALP、 γ -GTP、アミラーゼ、CPK、Na、K、Ca、CRP、血糖 (随時血糖または空腹時血糖)、HbA1c、コルチゾル、ACTH、FT3、FT4、TSH、抗 TPO 抗体、抗サイログロブリン抗体、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、CEA、CA19-9
- (4) 画像検査：胸部・腹部・骨盤造影 CT (スライス厚 5mm 以下、造影剤アレルギーの場合は単純も可) または腹部・骨盤造影 MRI
- (5) 安静時 12 誘導心電図
- (6) MSI ステータス：登録時にすでに判明している場合のみ

15.2 プロトコール治療中の検査・観察・調査項目

- (1) 患者情報：体重、ECOG PS
- (2) 血液検査項目：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数、AST、ALT、総蛋白、アルブミン、LDH、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、ALP、 γ -GTP、アミラーゼ、CPK、Na、K、Ca、CRP、血糖 (随時血糖または空腹時血糖)、HbA1c、コルチゾル、ACTH、FT3、FT4、TSH、CEA、CA19-9
- (3) 画像検査：胸部・腹部・骨盤造影 CT (スライス厚 5mm 以下、造影剤アレルギーの場合は単純も可) または腹部・骨盤造影 MRI
- (4) 有害事象
- (5) MSI ステータス：プロトコール治療中に測定した場合のみ

15.3 プロトコール治療中止後の検査・観察・調査項目

- (1) 画像検査：胸部・腹部・骨盤造影 CT (スライス厚 5mm 以下、造影剤アレルギーの場合は単純も可) または腹部・骨盤造影 MRI
増悪もしくは死亡による中止以外の理由でプロトコール治療を中止した場合は、可能な限りプロトコール治療中止後も RECIST 評価で PD または追跡不能になるまで、少なくとも 8 週に 1 回 (プロトコール期間中の最後の画像検査日を起点として) を目安に実施する。後治療開始以降は少なくとも 12 週に 1 回を目安に実施する。
- (2) 血液検査項目：CEA、CA19-9
上記画像検査と同様の間隔を目安に実施する。
- (3) 後治療の実施内容
- (4) 転帰調査 (被験者よりプロトコール治療中止の申し出があった場合でも、生存状況の確認については継続する)
- (5) MSI ステータス：プロトコール治療中止後に測定した場合のみ

15.4 追跡調査

- ・各症例の追跡調査は 6 か月毎に実施する。本調査は、最終登録症例の登録後 1.5 年まで実施する。

- 研究責任医師または研究分担医師は、転帰を確認し、生存例においては最終生存確認日を、死亡例においては死亡日および死因を確認し、追跡報告書に入力する。転院などで直接確認ができない場合でも、可能な限り転院先より転帰情報を入手する。

15.5 スタディカレンダー

表 15.5 検査・観察・調査項目とスケジュール

Day (許容範囲)	登録前	プロトコール治療中			プロトコール 治療中止後
		1 コース目		2 コース目以降	
		Day1	Day8 (-2~+7)	Day1 (-2~+7)	
身長	時期を問わない				
体重	7 日以内	△		△	
ECOG PS	登録日 or 前日	○		○	
白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数	7 日以内	●*2	●*2	●*2	
AST、ALT、総蛋白、アルブミン、LDH、BUN、クレアチニン、総ビリルビン、ALP、 γ -GTP、アミラーゼ、CPK、Na、K、Ca、CRP、血糖	7 日以内	●*2	●*2	●*2	
HbA1c	28 日以内	9 週 (±7 日) に 1 回*3			
コルチゾル、ACTH	28 日以内	6 週 (±7 日) に 1 回*3			
FT3、FT4、TSH	28 日以内	6 週 (±7 日) に 1 回*3			
抗 TPO 抗体、抗サイログロブリン抗体	28 日以内				
CEA、CA19-9	28 日以内	6 週 (±7 日) に 1 回*3			◇
肝炎ウイルス検査*1 (HBs 抗原、HBs 抗体 HBc 抗体)	時期を問わない				
安静時 12 誘導心電図	28 日以内				
胸腹部・骨盤造影 CT/MRI	28 日以内	6 週 (±7 日) に 1 回*3			◇
有害事象		●	●	●	
追跡調査					6 か月毎

●：実施（血算と生化学は前日も許容）

△：必要に応じて実施

○：コース開始前に評価

◇：増悪もしくは死亡以外の理由でプロトコル中止となった場合は、プロトコル治療中止後、増悪もしくは死亡が確認されるまで少なくとも8週毎（後治療開始以降は少なくとも12週毎）に実施

*1 HBs 抗原陽性の場合、プロトコル治療開始前に必ず、HBV-DNA 定量（リアルタイムPCR法）、HBe 抗原、HBe 抗体を測定する。HBs 抗原陰性でHBs 抗体陽性もしくはHBc 抗体陽性の場合、プロトコル治療開始前に必ず、HBV-DNA 定量（リアルタイムPCR法）を測定する。

*2 当日もしくは前日の検査値を用いる

*3 プロトコル治療開始日を起算日とし、プロトコル治療中に実施する（プロトコル治療開始日には実施する必要はない）

16 評価項目の定義および規準

16.1 客観的奏効割合（Objective response rate：ORR）

解析集団の総被験者数を分母として、最良総合効果がCR、PRのいずれかである被験者の割合を客観的奏効割合とする。

なお最良総合効果は、効果判定委員会による施設外効果判定で評価する。CRおよびPRは、測定誤差による結果ではないことを保証するため、4週以上間隔をあげた次の評価時点においても、それぞれの規準が満たされた場合にのみ判定することができる（CRとPRは確定[confirmation]が必要である）。

16.2 全生存期間（Overall survival：OS）

症例登録日を起算日として、あらゆる原因による死亡までの期間とする。

- (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ていた最終日をもって打ち切りとする。

16.3 無増悪生存期間（Progression-free survival：PFS）

症例登録日を起算日として、増悪（PD）と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とする。

- (1) 増悪と判断されていない生存例では増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする。
- (2) 追跡不能例では追跡不明となる以前で増悪でないことが確認されていた最終日をもって打ち切りとする。
- (3) 臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- (4) 原発巣または転移巣への外科的切除術が適応と判断され手術を行った場合は、手術後に認められた再燃をPDとして取り扱う。

16.4 病勢制御率（Disease control rate：DCR）

解析集団の総被験者数を分母として、最良総合効果がCR、PR、SDのいずれかである被験者の割合を病勢制御率とする。

16.5 奏効期間 (Duration of response : DoR)

PR以上の奏効が最初に確認された日から、増悪 (PD) と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とする。

16.6 安全性

安全性解析対象症例を分母とし、有害事象についてそれぞれ「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版」による全コース中の最悪のグレードの頻度を求める。

17 報告書および施設外判定用画像データの提出と原資料の特定

17.1 報告書の提出

研究責任医師または研究分担医師は、FLADS®システムに必要事項を入力する。

- (1) 登録連絡票：症例登録時、FLADS®システムに入力する。
- (2) 被験者背景報告書：プロトコル治療開始前に被験者基本情報、対象疾患情報の内容を FLADS®システムに入力する。
- (3) 投与状況・有害事象報告書：プロトコル治療の実施状況、臨床所見および有害事象等について FLADS®システムに入力する。
- (4) 臨床検査結果：臨床検査結果の写しを郵送にて研究事務局に送付する。
- (5) プロトコル治療中止報告書：プロトコル治療中止時に FLADS®システムに入力する。
- (6) 追跡報告書：転帰確認の結果、後治療の有無およびその内容を FLADS®システムに入力する。
(6 か月に 1 回)
- (7) 重篤な有害事象報告書：重篤な有害事象が発現した場合に、FLADS®システムの重篤有害事象の入力フォームに必要事項を入力する。

17.2 施設外判定用画像データの提出

研究責任医師または研究分担医師は、施設外判定用として、2~3 ポイント分の全てのスライス画像 (DICOM 形式) および標的病変の計測値が特定できる資料 (判定の根拠となる画像) を提出する。具体的な提出時期等は、研究事務局より連絡がなされる。

17.3 原資料の特定

「原資料」とは、主として、臨床研究の対象者に対する医薬品等の投与および診療により得られた診療記録、検査記録、臨床研究の対象者の服薬日誌、投与記録、エックス線写真などの臨床所見、観察その他の活動に関する元の記録やデータ (以下、「診療記録等」という。) をいう。

下記の項目については、診療記録等に記載されないため、症例報告書 (EDC) に直接入力された内容を原資料とする。

- ・特記事項などのコメント
- ・有害事象の薬剤との因果関係
- ・臨床検査結果から判断する最悪 Grade
- ・計測値から判断できる効果判定評価
- ・最良総合効果

18 有害事象の報告

18.1 用語の定義

18.1.1 有害事象

有害事象とは、臨床研究実施中に起こる、治療や処置に際して観察されたあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状、疾患のことであり、当該治療方法との因果関係の有無は問わない。すなわち「因果関係ありと判断される」と、「因果関係ありと判断されない」ものの両者を含む。

18.1.2 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、有害事象のうち以下のいずれかに該当するものをいう。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^{*1}
- (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^{*2}
- (4) 障害^{*3}
- (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

※1：その有害事象が起きた際に、被験者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。

※2：有害事象の治療のために24時間以上の入院もしくは入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指す。再発確認目的の検査入院等のように有害事象の治療目的以外の入院は、重篤な有害事象とは定義しない。

※3：永続的または顕著な障害・機能不全に陥るものを指す。

18.1.3 因果関係

発現した有害事象は、当該プロトコール治療、薬剤投与との因果関係を「CIOMS VI」に準じて、合理的な可能性（Reasonable Possibility）の有無により、下記の2段階で判定する。

- ・「関係あり」：少なくとも合理的な可能性があり、因果関係が否定できない。

At least, a reasonable possibility, i.e., the relationship cannot be ruled out.

（臨床検査値異常を含む有害事象が試験薬投与の結果と考えられる時期に発現し、原疾患、合併症や併用薬などでは説明が困難な場合、あるいは試験薬投与を中止した際に試験薬が原因と思われる臨床経過（有害事象の消失あるいは軽快など）を示す場合、あるいは必要に応じて再投与した場合、薬理的、あるいは臨床的に再現性が認められる場合等とする。）

- ・「関係なし」：合理的な可能性が無い。

（合理的な因果関係の可能性について上記の説明ができない場合）

18.1.4 予測性（予期される/予期しない）

予期される有害事象とは、当該研究において起こり得ることが文書で予め示されている有害事象を

指し、文書としては添付文書および研究計画書等をいう。ただし、当該文書に記載されていても、その性質、重症度、特異性または転帰が一致しないものは予期しない有害事象と判断される。

18.2 報告義務のある有害事象の範囲

18.2.1 緊急報告対象

- (1) プロトコール治療中または最終投与日から 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）。
- (2) 最終投与日から 31 日以降に発現した死亡のうち、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの。
- (3) プロトコール治療中または最終投与日から 30 日以内に発現した、死亡につながるおそれのある疾病等のうち、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの。
- (4) 「18.1.2 重篤な有害事象（3）～（7）」のうち、予期されないもので、かつ、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの（発現時期は問わない）。

18.2.2 通常報告対象

- (1) 最終投与日から 31 日以降に発現した死亡につながるおそれのある疾病等のうち、予期されるもので、かつ、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの。
- (2) プロトコール治療中または最終投与日から 30 日以内に発現した「18.1.2 重篤な有害事象（2）～（7）」のうち、プロトコール治療との因果関係が否定できるもの
- (3) プロトコール治療中または最終投与日から 30 日以内に発現した「18.1.2 重篤な有害事象（3）～（7）」のうち、予期されるもので、かつ、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの。

18.3 研究責任医師または研究分担医師からの報告期限

18.3.1 緊急報告対象

一次報告：研究責任医師または研究分担医師が知った時点から 72 時間以内

追加報告：研究責任医師または研究分担医師が知った時点から 7 日以内

18.3.2 通常報告対象

一次報告：研究責任医師または研究分担医師が知った時点から 7 日以内

追加報告：研究責任医師または研究分担医師が知った時点から 14 日以内

18.4 重篤な有害事象の報告・対応手順

18.4.1 緊急報告

(1) 研究責任医師または研究分担医師からの報告

- 1) 研究責任医師または研究分担医師は、緊急報告対象の有害事象の発現を知った場合には、その時点から 72 時間以内に FLADS®システムの重篤な有害事象の入力フォームに必要事項を入力し、一次報告として、研究代表医師および所属医療機関の管理者に報告する。ただし、所属医療機関管理者への報告は、各所属医療機関の手順による（以下同じ）。

- 2) 研究責任医師または研究分担医師は、当該有害事象を知った時点から 7 日以内に、追加報告を研究代表医師および所属医療機関の管理者に行う。研究代表医師から追加報告に含まれない詳細な報告の提供を要請された場合には、研究責任医師または研究分担医師は、指示に従って必要かつ十分な調査を行い、研究代表医師に報告する。

(2) 研究代表医師の対応

研究代表医師は、プロトコール治療との因果関係および予測性の評価を含めて精査し、以下の通り対応する。

1) 「因果関係が否定できない死亡」、「予期されないもので、かつ、プロトコール治療との因果関係が否定できない、死亡以外の重篤な有害事象」の場合

i) 実施医療機関、認定臨床研究審査委員会への報告

- ① 研究代表医師は疾病等報告書を作成し、一次報告受領後 15 日以内に、認定臨床研究審査委員会に報告する。
- ② 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会に報告を行った場合、審査・勧告内容を全研究責任医師に E-mail 等にて通知する。認定臨床研究審査委員会より研究継続以外の勧告を受けた場合、研究代表医師は対策の必要性および対策の内容を決定し、全研究責任医師に報告する。
- ③ ②の通知をうけとった全研究責任医師は、審査・勧告内容を所属医療機関の管理者に報告する。

ii) 効果安全性評価委員会への評価依頼

- ① 研究代表医師は、疾病等報告書を効果安全性評価委員会に送付し、評価を依頼する。ただし、研究代表医師が緊急の対応が必要と判断し、効果安全性評価委員会の評価を待つことが好ましくない場合には、研究代表医師は、緊急対策の内容を自ら決定して全実施医療機関の研究責任医師にその理由と共に連絡し、その対応について速やかに効果安全性評価委員会に報告し、了解を得るものとする。

《効果安全性評価委員会による評価・勧告》

- ・効果安全性評価委員会は、疾病等報告書の内容を検討し、追加の詳細情報が必要と判断した場合には、研究代表医師に詳細調査の依頼を行う。
 - ・研究代表医師は、その指示に基づいて研究責任医師または研究分担医師に追加の詳細調査の依頼をする。
 - ・研究責任医師または研究分担医師より送付された追加の詳細調査結果は、研究代表医師の確認を受けた後、効果安全性評価委員会に報告する。
 - ・効果安全性評価委員会は、提出された全ての情報に基づいて評価を行い、研究代表医師に対して対策の必要性およびその内容に関する勧告書を提出する。
- ② 効果安全性評価委員会より、研究継続以外の勧告を受けた場合、研究代表医師は対策の必要性および対策の内容を決定し、全研究責任医師に報告する。

iii) 研究費提供元への報告

研究代表医師は、重篤な有害事象の発生を知った場合、研究責任医師または研究分担医師より受領した一次報告の内容および疾病等報告書を、24 時間以内に小野薬品工業株式会社（研究費提供元）に報告する。

2) 「プロトコール治療中または最終投与日から 30 日以内に発現した、死亡につながるおそれのある疾病等のうち、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの」の場合

- i) 実施医療機関、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への報告
- ① 研究代表医師は疾病等報告書を作成し、一次報告受領後 30 日以内に、認定臨床研究審査委員会に報告する。
 - ② 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会に報告を行った場合、審査・勧告内容を全研究責任医師に E-mail 等にて通知する。認定臨床研究審査委員会より研究継続以外の勧告を受けた場合、研究代表医師は対策の必要性および対策の内容を決定し、全研究責任医師に報告する。
 - ③ ②の通知をうけた全研究責任医師は、審査・勧告内容を所属医療機関の管理者に報告する。
- ii) 効果安全性評価委員会への評価依頼
「18.4.1 緊急報告 (2) 研究代表医師の対応」の 1) ii) と同じ
- iii) 研究費提供元への報告
「18.4.1 緊急報告 (2) 研究代表医師の対応」の 1) iii) と同じ

3) 「薬剤との因果関係がない死亡および死亡のおそれ」の場合

- i) 効果安全性評価委員会への評価依頼
「18.4.1 緊急報告 (2) 研究代表医師の対応」の 1) ii) と同じ
- ii) 研究費提供元への報告
「18.4.1 緊急報告 (2) 研究代表医師の対応」の 1) iii) と同じ

18.4.2 通常報告

(1) 研究責任医師または研究分担医師からの報告

- 1) 研究責任医師または研究分担医師は、通常報告対象の有害事象の発を知った場合には、その時点から 7 日以内に FLADS*システムの重篤な有害事象の入力フォームに必要事項を入力し、一次報告として、研究代表医師および所属医療機関の管理者に報告する。ただし、所属医療機関管理者への報告は、各所属医療機関の手順による（以下同じ）。
- 2) 研究責任医師または研究分担医師は、当該有害事象を知った時点から 14 日以内に、追加報告を研究代表医師および所属医療機関の管理者に行う。研究代表医師から追加報告に含まれない詳細な報告の提供を要請された場合には、研究責任医師または研究分担医師は、指示に従って必要かつ十分な調査を行い、研究代表医師に報告する。

(2) 研究代表医師の対応

研究代表医師は、プロトコール治療との因果関係の評価を精査し、以下の通り対応する。

- 1) 「最終投与日から 31 日以降に発現した死亡につながるおそれのある疾病等のうち、予期されるもので、かつ、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの」、「プロトコール治療中または最終投与日から 30 日以内に発現した「18.1.2 重篤な有害事象 (3)～(7)」のうち、予期されるもので、かつ、プロトコール治療との因果関係が否定できないもの」の場合

i) 実施医療機関、認定臨床研究審査委員会への報告

- ① 研究代表医師は疾病等報告書を作成し、一次報告受領後 30 日以内に、認定臨床研究審査委員会に報告する。
- ② 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会に報告を行った場合、審査・勧告内容を全研究責任医師に E-mail 等にて通知する。認定臨床研究審査委員会より研究継続以外の勧告を受けた場合、研究代表医師は対策の必要性および対策の内容を決定し、全研究責任医師に報告する。
- ③ ②の通知をうけた全研究責任医師は、審査・勧告内容を所属医療機関の管理者に報告する。

i) 研究費提供元への報告

「18.4.1 緊急報告 (2) 研究代表医師の対応」の1) iii) と同じ

2) 「プロトコール治療中または最終投与日から 30 日以内に発現した「18.1.2 重篤な有害事象 (2) ~ (7)」のうち、プロトコール治療との因果関係が否定できるもの」の場合

i) 研究費提供元への報告

「18.4.1 緊急報告 (2) 研究代表医師の対応」の1) iii) と同じ

18.5 Special Situation に関する報告・対応手順

- (1) 妊娠時曝露、母乳保育時曝露、パートナーの妊娠が発生した場合は 24 時間以内に研究事務局に E-mail (gc11.dc@jaccro.or.jp) にて報告する。研究事務局は報告を受けてから 24 時間以内に小野薬品工業株式会社に詳細を E-mail にて送付する。
- (2) 製品使用過誤 (およびその可能性)、薬物乱用、職業性曝露、偶発的製品曝露、有効性の欠如、予想外の治療反応、薬物相互作用、品質不良が判明した場合は、研究事務局に E-mail (gc11.dc@jaccro.or.jp) 等にて報告する。研究事務局はこれらの詳細をとりまとめ、総括報告書にて報告する。

19 データの集積および統計解析

19.1 データの集積および取扱い

- (1) 登録症例のデータは、FLADS®システムにより研究事務局に集積する。
- (2) 登録された症例およびデータの取扱いは、「19.3 解析対象集団」に従い、企画推進委員会で協議の上、研究代表医師が決定する。

19.2 データの統計解析

統計解析とその手法の詳細は、統計解析計画書に示す。統計解析計画はデータ集積が始まってもこの計画を修正することができるが、すべてのデータの集積および確認が終了し、データの固定の前には計画を確定する。

19.3 解析対象集団

本研究では、「最大の解析対象集団」、「研究計画書に適合した対象集団」、「安全性データの解析対象集団」の 3 種類の解析対象集団を設ける。有効性データの解析では、「最大の解析対象集団」を主解析と

する。また、感度分析の考え方から、主たる評価項目については「研究計画書に適合した対象集団」を対象とした解析も副次的に行い、結果の整合性を検討する。安全性データの解析では、「安全性データの解析対象集団」を対象とした解析を行う。それぞれの解析対象集団の定義は下表の通りとする。

表 19.3 解析対象集団

解析項目	解析対象集団名	解析対象集団の定義
有効性	最大の解析対象集団 (FAS : Full Analysis Set)	主要な登録規準を満たし、プロトコール治療が少なくとも 1 回以上行われ、その後も有効性に関する何らかの観察が行われたすべての被験者。
	研究計画書に適合した対象集団 (PPS : Per Protocol Set)	最大の解析対象集団のうち、主要評価項目が算出可能であり、重大な研究計画書違反がない被験者。
安全性	安全性データの解析対象集団 (SP : Safety Population)	プロトコール治療が 1 回以上行われたすべての被験者。

19.4 統計解析方法

解析方法の詳細は統計解析計画書に示す。統計解析は統計解析担当責任者のもと JACCRO 統計解析部門の統計解析担当者が実施する。

19.4.1 客観的奏効割合 (ORR)

施設外効果判定による最良総合効果が CR、PR のいずれかの割合と、その 90%信頼区間および 95%信頼区間を算出する。信頼区間は二項分布を利用して算出する。主たる比較として、閾値奏効割合を 20%とした有意水準 0.1 の両側二項検定を行う。本検定で有意差があった場合、本治療が有効と判断する。

19.4.2 全生存期間 (OS)

全生存期間の生存関数を Kaplan-Meier 法で推定し、年次生存率と生存期間中央値を算出する。生存関数の標準誤差は Greenwood の公式を用いて算出する。

19.4.3 無増悪生存期間 (PFS)

無増悪生存期間の生存関数を Kaplan-Meier 法で推定し、年次生存率と生存期間中央値を算出する。生存関数の標準誤差は Greenwood の公式を用いて算出する。

19.4.4 病勢制御割合 (DCR)

施設外効果判定による最良総合効果が CR、PR、SD のいずれかの割合と、その 95%信頼区間を算出する。信頼区間は二項分布を利用して算出する。

19.4.5 奏効期間 (DoR)

施設外効果判定による最良総合効果が CR または PR であった集団をもとに解析する。奏効期間の生

存時間関数を Kaplan-Meier 法で推定し、生存期間中央値とその 95%信頼区間を推定する。また、1 年および 2 年時点の奏効を維持した割合およびその 95%信頼区間を推定する。

19.4.6 安全性

安全性解析対象集団を対象として、報告された有害事象を Grade 別に集計し、発現割合を算出する。

19.5 解析時期

JACCRO 統計解析部門は、統計解析計画書に従って、ORR、DCR、および安全性の解析を行う。さらに、追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後に PFS、OS、および DoR の解析を行い、統計解析報告書を作成する。

20 バイオマーカー解析

20.1 バイオマーカー解析の根拠と意義

切除不能進行・再発胃癌の一次治療において、免疫チェックポイントを化学療法に併用することの効果予測因子として、腫瘍内の PD-L1 タンパク発現(CPS)の有用性が示唆されている。CPS(Combined Positive Score) は全腫瘍細胞数中の PD-L1 陽性腫瘍細胞と PD-L1 陽性免疫細胞の割合 (%) である。前述のように、CheckMate 649 試験では、CPS 5 以上の集団において、化学療法にニボルマブを併用することの有意な OS 延長効果が認められた⁹。しかし、同試験のサブグループ解析や、KMSubtraction 法を用いた解析では、CPS 5 未満、CPS 1 未満、CPS 1~5 の集団のいずれにおいても、その効果が認められなかった^{9, 19}。このことから、PD-L1 タンパク発現 (CPS) がニボルマブを併用する際の患者選択の判断に有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆される。一方で、胃癌の PD-L1 タンパク発現には空間的および時間的な heterogeneity (不均一性) が存在する可能性が示されており、PD-L1 低発現であってもニボルマブ併用のメリットが得られないとは必ずしも断定できない。さらに、CheckMate 649 試験で用いられた CPS のカットオフ (5) がニボルマブの効果予測する上での最適なカットオフ値であるかは不明である。そこで、本試験において、PD-L1 タンパク発現 (CPS) が CapeOX+ニボルマブ併用療法の有効性に関連するかどうかを、探索的に検討することとした。

20.2 評価項目と測定項目

20.2.1 評価項目

PD-L1 タンパク発現 (CPS) と ORR、PFS、OS の相関を解析することにより、PD-L1 タンパク発現 (CPS) が CapeOX+ニボルマブ療法の効果予測因子となるかを検討する。

20.2.2 測定項目

PD-L1 タンパク発現 (CPS)

20.3 提出検体

研究事務局より送付される資材を用いて、各実施医療機関において、以下の薄切標本 (FFPE スライド) *を作成し、提出する。

- ・厚さ 5 μm : 未染 5 枚 (コーティングありのスライドグラスに貼り付けたもの)
- ・厚さ 5 μm : 未染 15 枚 (コーティングなしのスライドグラスに貼り付けたもの)

※固定条件：10%中性緩衝ホルマリンに 24~48 時間を推奨

20.4 測定方法

抗 PD-L1 抗体 (28-8) を用いた免疫組織化学染色法により、腫瘍組織における PD-L1 タンパク発現 (CPS) を測定する。

20.5 検体の提出と移送

- (1) 回収時期は、症例登録期間終了後 1 回とする。具体的な時期は研究事務局より連絡がなされる。
- (2) 研究事務局からの連絡を受領後、研究責任医師等は「20.3 提出検体」に記載された薄切標本 (FFPE スライド) を作成、研究事務局より送付されるスライドケースに梱包し、バイオマーカー測定業者 (詳細は別紙参照) に提出する。
- (3) バイオマーカー測定業者にて測定・評価を行う。
- (4) 測定終了後、バイオマーカー測定業者は、残余の検体を聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座へ移送する。移送に必要な資材および移送代金は、JACCRO が負担する。

20.6 バイオマーカー測定中止規準

- (1) 検体提出前に被験者から検体使用に関する同意撤回があった場合、その時点で該当検体の提出を中止する。
- (2) 検体提出後または測定後に被験者から検体使用に関する同意撤回があった場合、該当検体の測定および解析を中止する。
- (3) 症例登録後、本研究参加の適格性に問題があることが判った場合、可能な限りそれ以降の該当検体の測定および解析を中止する。

20.7 データの取扱いと統計的事項

20.7.1 バイオマーカー測定データと臨床データの連結

臨床データとバイオマーカー測定データとの連結は、統計解析担当責任者もしくは JACCRO 統計解析部門においてのみ行うこととする。

20.7.2 統計学的事項

バイオマーカー解析の評価項目の評価に関して設計を行う。

また、各被験者において判定された測定項目間の関連に加え、判定された測定項目と背景因子、薬物治療の結果と背景因子との関連に関しても、この研究にてあらかじめ規定され収集した臨床データの範囲内で解析する。

20.7.3 バイオマーカー解析の統計解析方法

バイオマーカー解析の解析対象集団は、有効性の解析対象集団からバイオマーカーの測定が行えなかった者を除外した集団とする。

各測定項目と臨床病理学的因子の関連性の解析については、平均値の差の検定については t 検定もしくは ANOVA を用いる。治療応答の分布の検定には χ^2 検定、Fisher's exact test を用い、必要に応じて Logistic model によりリスク比を算出する。生存分析は Kaplan-Meier 法や Cox 比例ハザードモデルを用いて行い、差の検定は log-rank 検定を用いる。いずれの検定においても $p < 0.05$ を満たした場合に有意差ありと判定する。

20.8 残余検体の保管と利用・廃棄

20.8.1 残余検体の保管

残余検体を本研究に関連した新しい研究に使用することを想定し、聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座で保管する。保管期間は追跡期間終了後より 5 年とする。

残余検体については、本研究から得られた成果を検証することを目的とした新しい研究への利用を可能とする。また、同様の目的で残余検体を研究計画書外の研究手法による評価に利用できるものとする。なぜなら、研究手法は日々進歩しており、新手法によってより確実な裏付けを得られる可能性があるからである。

なお、検体を将来の新しい研究に用いる場合には、改めて研究方法について倫理審査を受け、承認を得ることとする。加えて、将来の試料使用について、その研究目的・調査内容・問い合わせ先等、研究概要を本研究の共同研究機関（試料採取施設）ならびに試料使用研究機関（新たに使用する施設）等において適切に研究対象者に対して通知・公開、オプトアウトによる試料提供者への適切な試料使用拒否機会を与えることとする。

20.8.2 残余検体の廃棄

追跡期間終了後 5 年間の保管期間が終了した時点で、聖マリアンナ医科大学臨床腫瘍学講座は、残余の検体の症例番号などを削除した後、廃棄焼却処分し、廃棄終了確認書を作成して研究事務局へ提出する。

廃棄業務終了報告書および廃棄終了確認書は研究事務局にて保管する。

21 研究全体の中止または中断

下記の場合には本研究を中止する。研究中止が決定した場合、研究代表医師は、その旨を各実施医療機関の研究責任医師または研究分担医師に連絡する。

- (1) 効果安全性評価委員会より研究中止の勧告があり、研究代表医師が本研究の継続を不可能と判断した場合
- (2) その他、研究の途中で研究全体を中止せざるを得ない理由が生じた場合

22 研究期間

登録期間：2023 年 3 月～2025 年 8 月（2.5 年）

追跡期間：最終症例登録終了後 1.5 年間

解析期間：追跡期間終了後 0.5 年

総研究期間：2023 年 3 月～2027 年 8 月（4.5 年）

23 倫理的事項

23.1 順守すべき諸規則

本研究は、研究計画書および「臨床研究法（平成二十九年法律第十六号）」に則って実施する。実施に際しては、ヘルシンキ宣言の倫理的原則を順守し、被験者の人権、福祉および安全を最大限に確保する。

23.2 被験者への説明と同意

説明・同意文書の様式は、各実施医療機関の臨床研究の対象者に対する説明およびその同意に関する記載内容が一致するよう、実施医療機関ごとに固有の事項（研究責任医師名や相談窓口の連絡先等）以外の改変は、不可とする。

研究責任医師または研究分担医師は、患者に対し、十分な理解が得られるよう説明文書を提供し、「23.3 説明事項」の内容を文書および口頭で詳しく説明を行う。

患者が質問する機会と、研究に参加するか否かを判断するのに必要な時間を与えた上で、参加について同意を得る。患者本人が自由意思で研究参加に同意した場合、本研究の同意文書に、説明を行った医師の氏名、説明を受け同意した患者本人の氏名を、同意した日付とともに各々が記入する。研究責任医師または研究分担医師は、署名済み同意文書の写しを患者に手渡す。署名済み同意文書の原本は研究責任医師が保管する。

23.3 説明事項

説明文書には以下の内容が含まれていること。

- (1) 実施する特定臨床研究の名称、当該研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨および厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
- (2) 研究代表医師の氏名および職名、実施医療機関の名称ならびに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名および職名
- (3) 本研究の対象者として選定された理由
- (4) 本研究の実施により予期される利益および不利益
- (5) 本研究への参加を拒否することは任意である旨
- (6) 同意の撤回に関する事項
- (7) 本研究への参加を拒否することまたは同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
- (8) 本研究に関する情報公開の方法
- (9) 本研究の対象者等の求めに応じて、研究計画書その他の本研究の実施に関する資料を入手または閲覧できる旨およびその入手または閲覧の方法
- (10) 本研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
- (11) 試料等の保管および廃棄の方法
- (12) 利益相反管理基準が定められていること
- (13) 苦情および問合せへの対応に関する体制
- (14) 他の治療法の有無および内容ならびに他の治療法により予期される利益および不利益との比較
- (15) 本研究の実施による健康被害に対する補償および医療の提供に関する事項
- (16) 本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本研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項

(17) その他、本研究の実施に関し必要な事項

23.4 プライバシーの保護と被験者識別

被験者は、割り付けられた症例番号で管理し、被験者の氏名、住所、カルテ番号等は研究事務局に知らされることはない。

実施医療機関の研究責任医師および研究分担医師等、研究事務局の担当者、統計解析担当責任者および本研究に関係する者は、個人情報保護法に基づき、被験者の個人情報を厳格に保護する。

なお、本研究によって得られた臨床データは、統計解析担当責任者および研究事務局にて管理され、実施医療機関の研究責任医師および研究分担医師等がこれを開覧することは出来ない。

23.5 研究計画書の遵守

本研究に参加する研究者は、被験者の安全と人権を損なわない限りにおいて、本研究計画書を遵守し研究を実施する。

23.6 健康被害に対する補償

本研究への参加により、有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた場合には、研究責任医師または研究分担医師は、適切な治療その他必要な措置を含めた最善の処置を行うが、その治療は保険診療により行われ、被験者には健康保険で定められた自己負担が伴う。

本研究の実施にあたり、臨床研究保険に加入している。因果関係が否定できない副作用にて被験者が死亡した場合もしくは後遺障害が生じた場合は被験者もしくはその家族等に補償金が、説明・同意文書に記載されていない予測できない副作用によって健康被害が生じた場合は、被験者に保険金（医療費、医療手当のみ）が臨床研究保険より支払われる。

臨床研究保険で約定された以外の補償はない。

23.7 認定臨床研究審査委員会での審査

本研究は以下の認定臨床研究審査委員会の承認をうけている。

日本大学医学部附属板橋病院 臨床研究審査委員会

Nihon University Itabashi Hospital Certified Clinical Research Review Board

認定番号：CRB3180013

所在地：東京都板橋区大谷口上町 30 番 1 号

苦情および問合せ受付窓口：

日本大学医学部附属板橋病院 臨床研究審査委員会事務局

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30 番 1

担当者：榎本 有希子（所属部署：臨床研究推進センター）

TEL：03-3972-8111（内線：3007）

FAX：03-3972-8179

24 研究計画書の変更および逸脱

24.1 研究計画書の内容変更

研究開始後に研究計画書の内容変更が必要となった場合、研究代表医師は研究計画書の変更案を作成

する。変更内容によって以下の（１）から（３）のうちのいずれかの手続きを行う※4。

内容変更の取扱いは、下記の３区分とする。

※4：研究計画書の内容変更を行う場合（メモランダム発行も含める）は、変更手続き開始前に研究費提供元へその旨報告する。

（１）改正

被験者の危険を増大させる可能性のある、または研究の主要評価項目に関連する研究計画書の部分的変更。研究計画書の改正が必要となった場合、研究代表医師は、効果安全性評価委員会に諮問し、JACCRO 倫理審査委員会の承認を得た後、認定臨床研究審査委員会に審査依頼する。認定臨床研究審査委員会承認後、研究代表医師は、各実施医療機関の研究責任医師に連絡する。

（２）改訂

被験者の危険を増大させる可能性がなく、かつ研究の主要評価項目にも関連しない研究計画書の変更（登録期間の延長を含む）。研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会に審査を依頼する。認定臨床研究審査委員会承認後、研究代表医師は、各実施医療機関の研究責任医師に連絡する。なお、研究代表医師が必要と判断した場合、被験者への影響の有無等について効果安全性評価委員会に諮問することができる。

（３）メモランダム

研究計画書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、特に注意を喚起したりする等の目的で、研究関係者に配布する研究計画書の補足説明。

研究計画書の内容変更中に症例登録を中断する必要がある場合には、研究代表医師は全実施医療機関、統計解析担当責任者、研究事務局にその旨を連絡する。

24.2 説明・同意文書の内容変更

研究計画書の変更に伴って説明・同意文書の改正・改訂が必要な場合、研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会に審査を依頼する。認定臨床研究審査委員会承認後、研究代表医師は、各実施医療機関の研究責任医師に連絡する。

24.3 研究計画書からの逸脱

研究計画書の規定に従って行われなかったものを研究計画書の逸脱とする。

25 品質管理および品質保証

25.1 中央モニタリング

研究が安全に、かつ研究計画書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する目的で、別途定める手順書に従い、FLADS[®]システムに集積される症例報告書のデータに基づき、中央モニタリングを実施する。中央モニタリングにおいて問題となる症例があった時は、当該実施医療機関へ問い合わせを行う。

モニタリング項目

- （１） 症例選択規準の遵守状況（適格性など）
- （２） 研究計画書の遵守状況（研究計画書の逸脱など）

- (3) 重篤な有害事象発現時の対応
- (4) 有害事象の発現状況
- (5) その他、安全性に関する問題点
- (6) 記載漏れおよび記載内容の矛盾の有無など

具体的なモニタリングの手順については、データマネジメント計画書に従う。

25.2 実施医療機関への訪問モニタリング

JACCRO または研究代表医師が指名する者は、研究計画書に従って臨床研究が実施されているかを確認するため、別途定める手順書に従い、実施医療機関への訪問モニタリングを実施する。

研究参加施設への訪問モニタリングは、FLADS[®]システムへ入力されたデータと原資料とを照合することにより、本研究が安全に、かつ研究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ことを目的として実施する。実施医療機関の研究責任医師および管理者は、研究事務局またはその指名する者等が原資料を閲覧できることを保証する。

実施医療機関への訪問モニタリングは、実施施設を無作為に選定し、登録症例の10%程度の症例を対象に Source Data Verification (SDV) を行う。

25.3 監査

監査担当者は、別途定める手順書に従い、実施医療機関において監査を実施する。実施医療機関の研究責任医師および管理者は、監査担当者が臨床研究に関連する原資料をすべて閲覧できることを保証する。

監査結果は、研究代表医師に報告する。

25.4 不適合の管理

25.4.1 不適合

臨床研究法における不適合とは「臨床研究が臨床研究法施行規則または研究計画書に適合していない状態」（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）を指す。

研究責任医師は、不適合に該当することを知り得た場合、実施医療機関の管理者に報告するとともに、研究事務局に E-mail 等で通知する。

なお、異動によって研究責任医師が一定期間不在となったとしても、研究分担医師等によって研究管理体制が維持されており、被験者の診療体制が確保されている場合には、「不適合」には該当しない。

25.4.2 重大な不適合

重大な不適合とは、臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。

重大な不適合に相当する可能性がある場合には、研究代表医師は速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。

26 試料・記録の保管・廃棄

26.1 試料の保管

本研究に関する解析をおこなった後、各実施医療機関の手順に従って適切に破棄する。

26.2 記録の保管

研究事務局は、本研究に関係する書類を、本研究終了・中止後 5 年間保管する。

26.3 情報の提供に関する記録の作成・保管

FLADS[®]システムへのデータ提出は研究責任医師もしくは研究分担医師のみが可能である（ただしデータの inputs は研究協力者（CRC）等も可能）。FLADS[®]システムにデータが提出されると、症例番号、提出報告書名、提出者が掲載されたメールが研究事務局宛に配信される。

研究事務局では、当該メールを情報提供の記録とし、当該メールのデータを研究事務局内のパソコンにて、本研究終了・中止後 5 年間保管する。

26.4 記録の廃棄

本研究終了・中止後 5 年間の保管期間終了後、研究事務局は、本研究に関する書類および情報の提供に関する記録を廃棄焼却処分する。

27 定期報告

27.1 研究代表医師の対応

- (1) 研究代表医師は、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、当該期間満了後 2 か月以内に、臨床研究法施行規則第五十九条第一項で規定された事項を認定臨床研究審査委員会へ報告する。
- (2) 研究代表医師は、本研究の実施状況について、実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称、当該認定臨床研究審査委員会による本研究の継続の適否および臨床研究法施行規則第五十九条第一項で規定された事項を、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から 1 か月以内に、厚生労働大臣に報告する。
- (3) 研究代表医師は、(1) による報告を行った後、速やかに各実施医療機関の研究責任医師に情報提供を行う。

27.2 研究責任医師の対応

研究責任医師は、研究代表医師から提供された定期報告を、所属医療機関の管理者に報告する。

28 利益相反と研究の費用負担

28.1 資金源および財政上の関係

本研究は、小野薬品工業株式会社と特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構（JACCRO）の「研究者主導臨床研究契約」に基づき、小野薬品工業株式会社およびブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社より本研究に係る研究費の提供を受け、その研究費により実施する医師主導臨床研究である。本研究の計画、実施、発表に関する意思決定は、本研究の研究組織が行う。小野薬品工業株式会社の意

見によって研究結果に影響を及ぼすことがないように、研究の透明性、信頼性の確保を図りながら研究を実施する。また小野薬品工業株式会社は本研究に対し資金提供を行うにあたり、商業上有利な位置付けを誘引しない。

28.2 利益相反

28.2.1 利益相反管理体制

「臨床研究法における利益相反管理に関する標準業務手順書 Ver.1.0」に従い管理する。

28.2.2 研究代表医師、研究責任医師、研究分担医師等の利益相反事項

別紙参照

28.3 プロトコール治療に関する費用

本研究に関する医療費は全て通常の健康保険の範囲内で行われ、プロトコール期間中の投薬、観察、検査、その他の使用薬剤等にかかる費用の被験者の自己負担分は、被験者が支払うものとする。

29 研究結果の帰属と公表

本研究の成果は、JACCRO に帰属するものとする。本研究に関連して特許権その他の知的財産権が生じると思料される場合、その権利は、小野薬品工業株式会社および JACCRO に帰属されるが、被験者には帰属されない。

本研究によって得られた成果は結果の如何を問わず公表される^{※5}。

結果の公表にあたっては、実施医療機関の共同発表として報告する。研究代表医師、統計解析担当責任者、企画推進委員、症例登録のあった実施医療機関の研究者の連名とする。研究代表医師は、企画推進委員および統計解析担当責任者と協議して論文著者を選出する。筆頭著者は症例登録が一番多かった医師（研究責任医師または研究分担医師）および実施医療機関を考慮して選出する。学会発表も先に準じて症例登録の多い順に行うものとする。

また「研究者主導臨床研究契約」に基づき、JACCRO は、最終解析終了後、総括報告書および統計解析用データセットを小野薬品工業株式会社に提供する。

※5：公表を行う際は、「研究者主導臨床研究契約」に基づき、事前に小野薬品工業株式会社より了承を得てから行う。

30 データの二次利用

本研究で得られたデータを二次利用することが有用であると研究代表医師が判断した場合は、研究事務局了解のもと、個人情報の保護に細心の注意を払い、データの二次利用を行うことができる^{※6}。

その際は JACCRO ホームページに通知・公開を行い、オプトアウトによる試料提供者への適切な試料使用拒否機会を与えることとする。

※6：本研究で得られたデータを第三者に二次利用させるときには、事前に小野薬品工業株式会社より了承を得てから行う。

31 情報の公開

本研究の情報は、厚生労働省が整備するデータベース「臨床研究実施計画・研究概要公開システム (jRCT : Japan Registry of Clinical Trials、<https://jrct.niph.go.jp/>)」にて公表されている。
jRCT 番号 : XXXXXXXX (登録手続き完了後に記載)

32 臨床試験実施体制

32.1 研究代表医師

新井 裕之 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 講師
〒216-0015 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1 TEL : 044-977-8111 (代)

32.2 企画推進委員

寺島 雅典 静岡県立静岡がんセンター 胃外科
〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007 番地 TEL : 055-989-5222 (代)

馬場 英司 九州大学大学院医学研究院 社会環境医学講座連携社会医学分野
〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3 丁目 1-1 TEL : 092-641-1151 (代)

松橋 延壽 岐阜大学外科学講座 消化器外科・小児外科学分野
〒501-1193 岐阜県岐阜市柳戸 1-1 TEL : 058-230-6235

室 圭 愛知県がんセンター 薬物療法部
〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号 TEL : 052-762-6111 (代)

山口 敏史 大阪医科薬科大学 化学療法センター
〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2-7 TEL : 072-683-1221 (代)

結城 敏志 北海道大学病院 消化器内科
〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目 TEL : 011-716-1161 (代)

32.3 統計解析担当責任者

井上 永介 昭和大学 統括研究推進センター 教授
〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8 TEL : 03-3784-8000 (代)

32.4 効果安全性評価委員会

委員長 大村 健二 上尾中央総合病院 外科・腫瘍内科
〒362-8588 埼玉県上尾市柏座 1-10-10 TEL : 048-773-1111 (代)

委員 嶋田 顕 昭和大学江東豊洲病院 内科
〒135-8577 東京都江東区豊洲 5-1-38 TEL : 03-6204-6000 (代)

委員 赤澤 宏平 新潟大学医歯学総合病院 医療情報部 教授
〒951-8520 新潟県新潟市中央区旭町通一番町 754 TEL : 025-223-6161 (代)

32.5 施設外効果判定委員

岡田 真広 日本大学医学部附属板橋病院 放射線診断科
〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 TEL : 03-3972-8111 (代)

32.6 実施医療機関および研究責任医師

別紙参照

32.7 バイオマーカー測定業者

別紙参照

32.8 研究事務局

特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構（JACCRO）

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 1-64-3 神保町協和ビル6階

TEL：03-6811-0433 FAX：03-6811-0434

e-mail：gc11.dc@jaccro.or.jp

責任者：市川 度

32.9 データマネジメント担当責任者、モニタリング担当責任者

小山 祥香 特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構（JACCRO）

データマネジメント・モニタリング部門 部門長

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 1-64-3 神保町協和ビル6階 TEL：03-6811-0433

32.10 監査担当責任者

高橋 寛 昭和大学藤が丘病院 病院長

〒227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30 TEL：045-971-1151（代）

32.11 研究・開発計画支援担当者

市川 度 昭和大学藤が丘病院 腫瘍内科・緩和医療科 教授

〒227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30 TEL：045-971-1151（代）

32.12 調整管理実務担当者

藤井 雅志 特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構（JACCRO） 理事長

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 1-64-3 神保町協和ビル6階 TEL：03-6811-0433

32.13 研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者

砂川 優 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 主任教授

〒216-0015 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1 TEL：044-977-8111（代）

32.14 問い合わせ先

化学療法に関する問い合わせ先

新井 裕之 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座

〒216-0015 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 : h.arai@marianna-u.ac.jp

研究全般に関する問い合わせ先

特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構 (JACCRO)

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 1-64-3 神保町協和ビル6階

TEL : 03-6811-0433 FAX : 03-6811-0434

E-mail : gc11.dc@jaccro.or.jp

33 参考文献

1. Arai H, Nakajima TE. Recent Developments of Systemic Chemotherapy for Gastric Cancer. *Cancers (Basel)*. 2000;12:1100.
2. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 2007;357:1810-20.
3. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379:315-21.
4. Fuse N, Bando H, Chin K, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin after D2 gastrectomy in Japanese patients with gastric cancer: a phase II study. *Gastric Cancer*. 2017;20:332-40.
5. Yoshida K, Kodaera Y, Kochi M, et al. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37:1296-1304.
6. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:215-21.
7. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, et al. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2015;26:141-8.
8. Bang YJ, Cutsem EV, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376:687-97.
9. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398:27-40.
10. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2009;10:1063-9.
11. 日本胃癌学会／編. 胃癌治療ガイドライン 2018年1月改訂 第5版. 東京：金原出版株式会社；2018.
12. Boku N, Ryu MH, Oh D, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with previously untreated advanced or recurrent gastric/gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: ATTRACTION-4 (ONO-4538-37) study. *Ann Oncol*. 2020;31 (suppl_4):S1142-1215.

13. Shitara K, Morita S, Fujitani K, et al. Combination chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer that recurs after adjuvant chemotherapy with S-1: multi-institutional retrospective analysis. *Gastric Cancer*. 2012;15:245-51.
14. 日本胃癌学会／編. 胃癌治療ガイドライン 2021年7月改訂 第6版. 東京：金原出版株式会社；2021.
15. Nishikawa K, Tsuburaya A, Yoshikawa T, et al. A phase II trial of capecitabine plus cisplatin (XP) for patients with advanced gastric cancer with early relapse after S-1 adjuvant therapy: XParTS-I trial. *Gastric Cancer*. 2018;21:811-8.
16. Mitani S, Kadowaki S, Hasegawa H, et al. Systemic chemotherapy for gastric cancer with early recurrence after adjuvant S-1 monotherapy: a multicenter retrospective study. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:1197-1203.
17. Nishikawa K, Murotani K, Fujitani K, et al. Differences in disease status between patients with progression after first-line chemotherapy versus early relapse after adjuvant chemotherapy who undergo second-line chemotherapy for gastric cancer: Exploratory analysis of the randomized phase III TRICS trial. *Eur J Cancer*. 2020;132:159-167.
18. Wilke H, Muro K, Cutsem EV, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1224-35.
19. Zhao JJ, Yap DWT, Chan YH, et al. Low programmed death-ligand 1-expressing subgroup outcomes of first-line immune checkpoint inhibitors in gastric or esophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2022;40:392-402.

別添：免疫関連有害事象に対する支持療法

ニボルマブによる免疫関連有害事象が疑われる場合は、「がん免疫療法ガイドライン 第2版（日本臨床腫瘍学会）」に基づき、以下の対応を行うことを推奨する。

1 皮膚障害

Grade 1：皮疹（びらん・水疱以外）が体表面積の10%未満

- ・ニボルマブの投与を継続する。
- ・皮膚症状を頻回に（毎週など）モニタリングする。
- ・支持療薬は基本的には不要だが、必要に応じて、顔面（ミディアムクラスのステロイド）、顔面以外（ストロングクラス以上のステロイド）の外用治療を行う。
- ・症状が改善せず、2週間以上継続する場合は Grade 2 として扱う。

Grade 2：皮疹（びらん・水疱以外）が体表面積の10～30%未満

- ・ニボルマブの投与を継続する。
- ・皮膚症状を頻回に（毎週など）モニタリングする。
- ・皮膚科専門医と協議する。
- ・顔面（ストロングクラスのステロイド）、顔面以外（ベリーストロングクラス以上のステロイド）の外用治療を行う。
- ・抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬の内服を行う、
- ・皮膚生検を検討する。
- ・症状が改善せず、2週間以上継続する場合は Grade 3 として扱う。

Grade 3：皮疹（びらん・水疱以外）が体表面積の30%以上

- ・ニボルマブの投与を休止し、Grade 1 以下に回復した場合、投与再開を検討する。
- ・皮膚症状を極めて頻回に（毎日など）モニタリングする。
- ・皮膚科および眼科専門医と協議する。
- ・顔面（ストロングクラス以上のステロイド）、顔面以外（ベリーストロングクラス以上のステロイド）の外用治療を行う。
- ・抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬の内服を行う。
- ・プレドニゾン 0.5～1mg/kg/日を投与する。
- ・皮膚生検を実施する。
- ・症状が改善せず、2週間以上継続する場合は Grade 4 として扱う。

Grade 4：皮疹（びらん・水疱以外）が体表面積の30%以上でびらん・水疱が10%未満、発熱と粘膜疹を伴う

- ・ニボルマブの投与を休止し、Grade 1 以下に回復した場合、投与再開を検討する。
- ・入院の上、皮膚症状を極めて頻回に（毎日2～3回など）モニタリングする。
- ・皮膚科および眼科専門医と協議する。
- ・顔面（ストロングクラス以上のステロイド）、顔面以外（ベリーストロングクラス以上のステロイド）

の外用治療を行う。

- 抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬の内服を行う。
- プレドニゾン 0.5～1mg/kg/日または 1～2mg/kg/日を投与する。
- 必要に応じてステロイドパルス療法やその他の治療（免疫グロブリン製剤の大量投与[IVIg 療法]、血漿交換療法、抗菌薬、補液など）を検討する。
- 皮膚生検を実施する。

2 肺障害

Grade 1：症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない

- ニボルマブの投与を休止し、回復した後に投与再開を検討する。
- 1週毎に症状のモニタリングを行う。
- 呼吸器および感染症専門医との協議を検討する。
- 少なくとも3週間毎に画像診断を行う。

Grade 2：症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限がある

- ニボルマブの投与を中止する。
- 呼吸器および感染症専門医との協議を検討する。
- 3～4日毎に症状のモニタリングを行う。
- 1～2mg/kg/日のプレドニゾンまたはその等価量の経口薬を投与する。
- 気管支鏡検査および肺生検を検討する。
- 抗菌薬の予防投与を検討する。
- 1～3日毎に画像診断を行う。
- 症状がベースラインの状態近くまで改善した場合、少なくとも4～6週間以上かけてステロイドを漸減する（5～10mg/週）。
- 症状が48～72時間を超えて改善しない場合または悪化した場合はGrade 3-4の対処法で治療する。

Grade 3：高度の症状があり入院を要する；身の回りの日常生活動作の制限がある；酸素を要する

- ニボルマブの投与を中止する。
- 入院する。
- 呼吸器および感染症専門医との協議を検討する。
- 2～4mg/kg/日の静注メチルプレドニゾンまたはその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する。
- 日和見感染症に対する抗菌薬の予防投与を追加する。
- 気管支鏡検査および肺生検を検討する。
- 症状がベースラインの状態に改善した場合、少なくとも4～6週間以上かけてステロイドを漸減する。
- 症状が48時間を超えて改善しない場合または悪化した場合、ステロイドパルス療法やその他の免疫抑制薬（インフリキシマブ、シクロフォスファミド、静注免疫グロブリン[IVIg]、ミコフェノール酸モフェチルなど）の併用を検討する。

Grade 4：生命を脅かす呼吸不全；緊急処置を要する

- Grade 3 と同様の対応を行う。

3 肝障害Grade 1：AST または ALT が正常上限～3.0 倍以下（ベースラインが基準範囲内の場合）/ベースラインの 1.5 倍～3.0 倍以下（ベースラインが異常値の場合）；総ビリルビンが正常上限～1.5 倍以下（ベースラインが基準範囲内の場合）/ベースラインの 1.0 倍～1.5 倍以下（ベースラインが異常値の場合）

- ニボルマブの投与を継続する。
- 肝機能のモニタリングを継続する。

Grade 2：AST または ALT が正常上限 3.0 倍～5.0 倍以下（ベースラインが基準範囲内の場合）/ベースラインの 3.0 倍～5.0 倍以下（ベースラインが異常値の場合）；総ビリルビンが正常上限 1.5 倍～3.0 倍以下（ベースラインが基準範囲内の場合）/ベースラインの 1.5 倍～3.0 倍以下（ベースラインが異常値の場合）

- ニボルマブの投与を休止し、Grade 1 以下またはベースラインまで回復後、投与再開を検討する。
- 肝機能のモニタリングを慎重に行う。
- 症状が 5～7 日を超えて持続した場合、または悪化した場合、0.5～1.0mg/kg/日の経口メチルプレドニゾンまたはその等価量のステロイド薬を投与する。肝機能が Grade 1 またはベースラインまで改善した場合は、少なくとも 4 週間以上かけてステロイドを漸減する。
- 日和見感染症に対しての抗菌薬の予防投与を考慮する。
- メチルプレドニゾン 10mg/日以下まで減量できれば、ニボルマブの投与を再開してよい。

Grade 3：AST または ALT が正常上限 5.0 倍～20.0 倍以下（ベースラインが基準範囲内の場合）/ベースラインの 5.0 倍～20.0 倍以下（ベースラインが異常値の場合）；総ビリルビンが正常上限 3.0 倍～10.0 倍以下（ベースラインが基準範囲内の場合）/ベースラインの 3.0 倍～10.0 倍以下（ベースラインが異常値の場合）

- ニボルマブの投与を中止する。
- 1.0～2.0mg/kg/日の静注メチルプレドニゾンまたはその等価量のステロイド薬を投与する。
- 症状が Grade 2 以下に改善した場合、少なくとも 4 週間以上かけてステロイドを漸減する。
- 症状が 3～5 日を超えて改善しない、または再度悪化した場合、ミコフェノール酸モフェチル 1g の 1 日 2 回投与を行う。3～5 日以内に反応が認められない場合はその他の免疫抑制薬の使用を考慮する。
- 日和見感染症に対して抗菌薬の予防投与を行う。
- 消化器内科専門医と協議する。

Grade 4：AST または ALT が正常上限 20.0 倍以上（ベースラインが基準範囲内の場合）/ベースラインの 20.0 倍以上（ベースラインが異常値の場合）；総ビリルビンが正常上限 10.0 倍以上（ベースラインが基準範囲内の場合）/ベースラインの 10.0 倍以上（ベースラインが異常値の場合）

- Grade 3 と同様の対応を行う。

4 腓障害

Grade 1：アミラーゼまたはリパーゼが正常上限～1.5 倍以下

- ニボルマブの投与を継続する。
- 腓機能のモニタリングを継続する。

Grade 2：アミラーゼまたはリパーゼが正常上限 1.5 倍～2.0 倍以下、または 2.5 倍～5.0 倍で無症状

- Grade 1 と同様の対応を行う。

Grade 3（無症候性）：アミラーゼまたはリパーゼが正常上限 5.0 倍以上

- ニボルマブの投与を休止し、Grade 2 以下に回復後、再開を検討する。
- 腓機能のモニタリングを継続する。
- 腹部 CT、腹部超音波検査などを行い、腓炎の所見の有無を確認する。
- 消化器内科専門医と協議する

Grade 3（症候性）：アミラーゼまたはリパーゼが正常上限 2.0 倍～5.0 倍以下

- ニボルマブの投与を中止する。
- 腹部 CT、腹部超音波検査などを行い、腓炎の所見の有無を確認する。
- 消化器内科専門医と協議した上で腓炎に対する治療を開始する。

Grade 4：アミラーゼまたはリパーゼが正常上限 5.0 倍以上で症候性である

- Grade 3（症候性）と同様の対応を行う。

5 胃腸障害

Grade 1：下痢⇒ベースラインと比べて 4 回未満/日の排便回数増加（人工肛門の場合は排泄量が軽度増加）；大腸炎⇒症状がない、臨床所見または検査所見のみ

- ニボルマブの投与を継続する。
- 症状の悪化について綿密なモニタリングを行う。

Grade 2：下痢⇒ベースラインと比べて 4～6 回/日の排便回数増加（人工肛門の場合は排泄量が中等度増加）；大腸炎⇒腹痛、粘液便または血便

- ニボルマブの投与を休止し、Grade 1 以下またはベースラインまで回復した場合、投与再開を検討する。
- 消化器専門医と協議する。
- 症状が 3 日より長く続く場合、全身性ステロイド（プレドニゾン換算 0.5～1mg/kg）の経口投与（または経静脈投与）を直ちに開始する。
- 全身性ステロイド投与にもかかわらず、症状が悪化、または 3～5 日以内に改善が認められない場合、Grade 3 として取り扱う。
- Grade 1 以下へ回復後、30 日以上かけてステロイドを漸減する。
- 腸穿孔、イレウス、その他の疾患を否定するため、単純 X 線または CT 検査の実施を推奨する（CT

検査を特に推奨)。

- ・3日より長く持続する Grade 2 の下痢、粘液便、血液便を伴う下痢の場合、他の炎症性腸疾患との鑑別のために、下部内視鏡検査を考慮する。ただし、腸穿孔のリスクがあるため、全例には推奨されない。
- ・ロペラミド塩酸塩のような止痢薬は、適切な治療開始が遅れ重症化することがあるため、止痢薬を投与する際には注意をする。

Grade 3：下痢⇒ベースラインと比べて7回/日の排便回数増加（人工肛門の場合は排泄量が高等度増加）、便失禁、入院を要する、身の回りの日常生活動作の制限；大腸炎⇒高度の腹痛、腸管運動の変化、腹膜刺激症状

- ・ニボルマブの投与を中止する。
- ・消化器専門医と協議する。
- ・全身性ステロイド（プレドニゾン換算 1～2mg/kg）の経静脈投与を直ちに開始する。
- ・全身性ステロイド投与にもかかわらず、3日以内に改善が認められない場合、または症状改善後に再増悪した場合は、抗 TNF- α 抗体薬（インフリキシマブ 5mg/kg）の追加投与を検討する。
- ・腸穿孔、イレウス、その他の疾患を否定するため、単純 X 線または CT 検査の実施を推奨する（CT 検査を特に推奨）。
- ・下部内視鏡検査を実施する。ただし、腸穿孔のリスクがあることに留意する。
- ・ロペラミド塩酸塩のような止痢薬は、適切な治療開始が遅れ重症化することがあるため、止痢薬を投与する際には注意をする。
- ・Grade 1 以下へ回復後、4 週以上かけてステロイドを漸減する。

Grade 4：生命を脅かす；緊急処置を要する

- ・Grade 3 と同様の対応を行う。

6 腎障害

Grade 1：血中クレアチニン値が正常上限～1.5 倍以下

- ・ニボルマブの投与を継続する。
- ・クレアチニン値を毎週モニタリングする。
- ・ベースラインの状態に回復した場合は、通常時のクレアチニン値のモニタリングに切り替える。

Grade 2：血中クレアチニン値が正常上限 1.5 倍～3.0 倍

- ・ニボルマブの投与を休止し、Grade 1 以下に改善後、投与再開を検討する。
- ・他の原因検索を行う。
- ・2～3 日毎にクレアチニン値をモニタリングする。
- ・腎臓専門医を協議する。
- ・他の原因を否定できたら 0.5～1.0mg/kg/日の静注プレドニゾンまたはその等価量の経口薬を投与する。
- ・腎生検を検討する。

- Grade 1 に改善した場合、少なくとも 1 か月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗菌薬の予防投与を検討する。

Grade 3：血中クレアチニン値が正常上限 3.0 倍～6.0 倍

- Grade 2 と同様の対応を行う。

Grade 4：血中クレアチニン値が正常上限 6.0 倍を超える

- ニボルマブの投与を中止する。
- 毎日クレアチニン値のモニタリングを行う。
- 腎臓専門医と協議する。
- 他の原因を否定できたら、1.0～2.0mg/kg/日の静注プレドニゾンまたはその等価量の副腎皮質ステロイドを静注する。
- 腎生検を検討する。
- Grade 1 に改善した場合、少なくとも 1 か月以上かけてステロイドを漸減し、日和見感染症に対する抗菌薬の予防投与を検討する。

7 神経・筋・関節障害

自己免疫性脳炎、脱髄性ニューロパチー、重症筋無力症、筋炎、関節炎など

Grade 1：症状がない、あるいは軽度の症状がある；検査所見の異常だけで、治療を要さない

- ニボルマブの投与を継続する。
- 症状、血清クレアチンキナーゼ値をモニタリングする。

Grade 2：中等度の症状がある；身の回り以外の日常生活動作の制限がある；対症療法あるいは免疫抑制治療が考慮される

- ニボルマブの投与を休止し、Grade 1 以下に回復した場合、投与再開を検討する。
- 神経内科医やリウマチ・膠原病内科医と協議する。
- 対症療法による症状緩和を行う。
- 全身性ステロイド（プレドニゾン 0.5～1mg/kg/日またはそれに相当する静注用製剤）の投与を考慮する。
- 全身性ステロイドの投与にもかかわらず、改善が認められない、あるいは悪化した場合は、Grade 3 または 4 として取り扱う。

Grade 3：高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限がある；免疫抑制治療が必要である

- ニボルマブの投与を中止する。
- 神経内科医やリウマチ・膠原病内科医と協議する。
- 入院治療を判断する。
- 全身性ステロイド（プレドニゾン 1～2mg/kg/日またはそれに相当する静注用製剤）の投与を直ちに開始する。
- 全身性ステロイドの投与にもかかわらず、改善が認められない、あるいは悪化した場合は、追加の免

疫抑制治療を考慮する。

- 改善が得られた場合は、4 週間以上かけてステロイドを漸減する。

Grade 4：生命を脅かす；緊急処置を要する

- Grade 3 と同様の対応を行う。

8 1 型糖尿病

• 1 型糖尿病・劇症 1 型糖尿病と診断されるか、あるいはそれが強く疑われれば、当日から糖尿病の治療を開始する。

- 糖尿病治療はインスリン療法が基である。
- ケトーシス、ケトアシドーシス合併例では一般的なケトーシス、ケトアシドーシスに準じた治療（生理食塩水の輸液、速効型インスリン少量持続静脈内投与、電解質管理など）を行う。
- 糖尿病専門医と協議する。
- インスリン治療によって血糖コントロールが改善するまではニボルマブの投与を休止する。

9 下垂体機能低下症

Grade 1：症状がない、あるいは軽度の症状がある；検査所見の異常だけで、治療を要さない

- 症状が安定するまで投与をニボルマブの投与を休止する。
- 内分泌専門医と協議する。
- 今朝血中 ACTH、コルチゾルで低下症が疑われたら、負荷テストを施行する。
- 軽度の副腎不全様の症状が存在する場合や上記検査で副腎不全が疑われた場合、ヒドロコルチゾン 15～20mg/日（標準使用量は朝 10mg、夕 5mg）を経口投与し、症状の変化を観察する。
- 必要であればレボチロキシンを少量（12.5～25 μg /日）から開始する（副腎不全が存在する場合は、ステロイドの投与を先行させ、5～7 日後にレボチロキシンを開始する）。レボチロキシン量の調節は、FT4 の値を目安に行う。
- 必要であれば、テストステロンやエストロゲン補充療法を実施する（禁忌でない場合）。

Grade 2：中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；日常生活は可能である

- 症状が安定するまで投与をニボルマブの投与を休止する。
- 内分泌専門医と協議する。
- 下垂体画像検査（ガドリニウムによる造影 MRI）を検討する。
- 下垂体機能検査やホルモン補充療法は、Grade 1 と同様に実施する。
- ベースラインに回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値および血清生化学検査を頻回に行う。

Grade 3：重症または医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活が困難である

- 症状が安定するまで投与をニボルマブの投与を休止する。
- 内分泌専門医と協議する。
- 下垂体画像検査（ガドリニウムによる造影 MRI）を検討する。

- 入院の上、下垂体機能検査を実施する。
- 低血圧、低血糖、低ナトリウム血症などの副腎不全症状が存在する場合や上記検査で副腎不全が疑われた場合、ヒドロコルチゾンを 15～30mg/日（朝 10～20mg、夕 5～10mg）経口投与し、症状の変化を観察する。症状に応じてヒドロコルチゾン投与量を増減する。
- 症状が落ち着いた場合は、ヒドロコルチゾンを 15～20mg/日程度にまで漸減する。
- 甲状腺ホルモンの補充療法は、Grade 1 と同様に実施する。
- ベースラインに回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値および血清生化学検査を頻回に行う。

Grade 4：副腎クリーゼの疑い（重度の低血圧、低血糖、ショックなど）；生命を脅かす；緊急処置を要する

- ニボルマブの投与を休止し、クリーゼを脱し、症状が安定したら、投与再開を検討する。
- 入院の上、敗血症を除外し、全身管理を行う。
- 内分泌専門医と協議する。
- ACTH、コルチゾルなどの測定を実施し、結果を待たずに、直ちに 100～200mg/日のヒドロコルチゾンを持続静注あるいは 4 分割し 6 時間毎に投与開始する。
- 心機能監視下に生理食塩水を 1000ml/時間で点滴静注する（年齢・病態に応じて適宜増減する）。
- クリーゼを脱したのちは、経口薬に切り替え漸減する。他のホルモン補充療法も必要に応じて実施する。
- 症状が落ち着いた場合は、ヒドロコルチゾンを 15～20mg/日程度にまで漸減する。
- 下垂体画像検査（ガドリニウムによる造影 MRI）を検討する。
- 全身状態が安定した後、下垂体機能検査を実施する。
- ベースラインに回復するまで、甲状腺機能や他のホルモン値および血清生化学検査を頻回に行う。

10 原発性副腎皮質機能低下症

Grade 1：症状がない、または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない

- 症状が安定するまで投与をニボルマブの投与を休止する。
- 内分泌専門医と協議する。
- 早朝血中 ACTH、コルチゾルで低下症が疑われたら、負荷テストを施行する。
- 軽度の副腎不全様の症状が存在する場合や、上記検査で副腎不全が疑われた場合、ヒドロコルチゾンを 10～20mg/日（標準使用量は朝 10mg、夕 5mg）経口投与し、症状の変化を観察する。

Grade 2：中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；日常生活は可能である

- 症状が安定するまで投与をニボルマブの投与を休止する。
- 内分泌専門医と協議する。
- 副腎皮質機能検査やホルモン補充療法は、Grade 1 と同様に実施する。
- ベースラインに回復するまで、ホルモン値および血清生化学検査を頻回に行う。

Grade 3：重症または医学的に重大であるが、直ちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活が困難である

- ・症状が安定するまで投与をニボルマブの投与を休止する。
- ・内分泌専門医と協議する。
- ・入院の上、副腎皮質機能検査を実施する。
- ・低血圧、低血糖、低ナトリウム血症などの副腎不全症状が存在する場合や上記検査で副腎不全が疑われた場合、ヒドロコルチゾン[®]を 15～30mg/日（朝 10～20mg、夕 5～10mg）経口投与し、症状の変化を観察する。症状に応じて、ヒドロコルチゾン投与量を増減する。
- ・症状が落ち着いた場合は、ヒドロコルチゾン[®]を 15～20mg/日程度にまで漸減する。

Grade 4：副腎クリーゼの疑い（重度の低血圧、低血糖、ショックなど）；生命を脅かす；緊急処置を要する

- ・ニボルマブの投与を休止し、クリーゼを脱し、症状が安定したら、投与再開を検討する。
- ・入院の上、敗血症を除外し、全身管理を行う。
- ・内分泌専門医と協議する。
- ・ACTH、コルチゾルなどの測定を実施し、結果を待たずに、直ちに 100～200mg/日のヒドロコルチゾン[®]を持続静注あるいは 4 分割し 6 時間毎に投与開始する。
- ・心機能監視下に生理食塩水を 1000ml/時間で点滴静注する（年齢・病態に応じて適宜増減する）。
- ・クリーゼを脱したのちは、経口薬に切り替え漸減する。他のホルモン補充療法も必要に応じて実施する。
- ・症状が落ち着いた場合は、ヒドロコルチゾン[®]を 15～20mg/日程度にまで漸減する。
- ・全身状態が安定した後、副腎皮質機能検査を実施する。

11 甲状腺機能異常症

<甲状腺中毒症>

Grade 1：無症状で、検査所見の異常のみがある；もしくは軽度の臨床所見がある

- ・ニボルマブの投与を継続する。
- ・甲状腺機能亢進が消失、もしくは甲状腺機能低下状態になるまで、2～3 週毎に TSH、FT4 のモニタリングを継続する。

Grade 2：中等度の症状がある；日常生活には制限がない

- ・ニボルマブの投与を休止し、症状が改善したら投与再開を検討する
- ・内分泌専門医との協議を検討する。
- ・動悸、手指振戦などの症状があれば、β遮断薬を投与する。
- ・2～3 週間毎に甲状腺機能検査を継続する。
- ・6～8 週経過しても、甲状腺中毒症が改善しない場合、バセドウ病の鑑別を行う。

Grade 3：高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限がある；入院を要する

- ・ニボルマブの投与を休止し、症状が改善したら投与再開を検討する
- ・内分泌専門医と協議する。
- ・β遮断薬の投与を開始する。

- 1～3 週毎の臨床検査を継続する。

Grade 4：生命を脅かす；緊急処置を要する

- Grade 3 と同様の対応を行う。
- 甲状腺クリーゼの場合、ICU にて集学的治療を行う。

<甲状腺機能低下症>

Grade 1：無症状で、TSH が 10 mIU/L 未満

- ニボルマブの投与を継続する。
- 2～3 週毎に TSH、FT3、FT4 をモニタリングし、症状の発現を注意深く観察する。

Grade 2：中等度の症状がある；日常生活には制限がない；TSH が 10 mIU/L 以上

- ニボルマブの投与を休止し、症状が改善したら投与再開を検討する
- 内分泌専門医との協議を検討する。
- 症状がある場合や無症状でも TSH が 2 桁の場合は、甲状腺ホルモン療法を開始する。
- 甲状腺機能検査を実施し、甲状腺ホルモン補充量を 1 か月毎に増減し、甲状腺機能が正常化するように調整する。
- 甲状腺機能が安定すれば、6 週毎に甲状腺機能検査を実施する。

Grade 3：高度の症状がある；医学的に重大であり、生命を脅かす恐れがあり、入院を要する；日常生活が困難である

- ニボルマブの投与を休止し、症状が改善したら投与再開を検討する
- 内分泌専門医と協議する。
- 粘液水腫性昏睡の症状（徐脈・低体温）があれば、集学的治療を行う。
- 症状が安定した後は、Grade 2 に準じて治療、評価を行う。

Grade 4：生命を脅かす；緊急処置を要する

- Grade 3 と同様の対応を行う。

12 眼障害

Grade 1：無症状；臨床所見または検査所見のみ

- ニボルマブの投与を継続する。
- 眼科専門医と協議する。
- 人工涙液を投与する。

Grade 2：前部ぶどう膜炎（虹彩炎、虹彩毛様体炎）；内科的治療を要する；症状があり、身の回り以外の日常生活動作の制限；中等度の視力低下（0.5 以上）

- ニボルマブの投与を休止し、Grade 1 以下に改善したら、投与再開を検討する。
- 眼科専門医と協議する。

- ステロイド点眼薬、調整機能改善点眼薬を投与する。
- 全身性ステロイド投与を考慮する。

Grade 3：後部ぶどう膜炎（脈絡膜炎）、びまん性ぶどう膜炎；症状があり、身の回りの日常生活動作の制限；顕著な視力低下（0.5 未満）

- ニボルマブの投与を中止する。
- 眼科専門医と協議する。
- プレドニゾロン 1～2mg/kg またはメチルプレドニゾロン 0.8～1.6mg/kg などのステロイド全身投与を行う。
- ステロイド点眼薬を投与する。
- 全身性ステロイド投与にもかかわらず、改善が認められない場合または悪化した場合は、追加の免疫抑制治療を考慮する。

Grade 4：罹患眼の失明（0.1 未満）

- Grade 3 と同様の対応を行う。

13 サイトカイン放出症候群

Grade 1：軽度の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない

- 投与速度を 50%減速して、慎重な経過観察を行う。速やかな症状改善がみられない場合は直ちにニボルマブの投与を中断し、症状に応じた対症療法を行う。

Grade 2：治療または点滴の中断が必要、ただし症状に対する治療には速やかに反応する；24 時間以内の予防的投薬を要する

- ニボルマブの投与を休止（直ちに投与を中断）し、Grade 1 以下に回復した場合、投与再開を検討する。
- 集中治療室管理とし、症状に応じた対症療法（酸素吸入、昇圧剤など）と抗サイトカイン療法（全身性ステロイドなど）による適切な処置を行う。

Grade 3：遷延（症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない）；一度改善しても再発する；続発症（腎障害、肺浸潤など）により入院を要する

- ニボルマブの投与を中止（直ちに投与を中断し、再開しない）する。
- 集中治療室管理とし、症状に応じた対症療法（酸素吸入、昇圧剤など）と抗サイトカイン療法（全身性ステロイドなど）による適切な処置を行う。

Grade 4：生命を脅かす；陽圧呼吸または人工呼吸を要する

- Grade 3 と同様の対応を行う。

14 インフュージョンリアクション

Grade 1：軽度で一過性の反応；点滴の中断を要さない；治療を要さない

- 直ちに投与速度を 50%減速する。減速しても改善しない場合は投与を中断する。

- ・投与中断あるいは投与終了後にも症状が継続する場合には、解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬、全身性ステロイドによる症状軽減を図る。
- ・次投与の際には、前投薬として解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬の投与を検討する。

Grade 2：治療または点滴の中断が必要、ただし症状に対する治療には速やかに反応する；24 時間以内の予防的投薬を要する

- ・ニボルマブの投与を休止（直ちに投与を中断）し、Grade 1 以下に回復した場合、再開を検討する。
- ・症状に応じて、解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬、全身性ステロイドによる症状軽減を図る。
- ・Grade 1 以下に回復した後に、中断時速度の 50%に減速して投与再開する。

Grade 3：遷延（症状に対する治療および/または短時間の点滴中止に対して速やかに反応しない）；一度改善しても再発する；続発症により入院を要する

- ・ニボルマブの投与を休止（直ちに投与を中断）し、Grade 1 以下に回復した場合、再開を検討する。
- ・症状に応じて、解熱鎮痛薬や抗ヒスタミン薬、全身性ステロイドを直ちに投与する。呼吸器・循環器症状がある場合には、酸素吸入、アドレナリン、全身性ステロイド、気管支拡張薬、昇圧薬などによる適切な処置を行う。

Grade 4：生命を脅かす；緊急処置を要する

- ・ニボルマブの投与を中止（直ちに投与を中断し、再開しない）する。
- ・症状に応じて、酸素吸入、アドレナリン、全身性ステロイド、気管支拡張薬、昇圧薬などによる適切な処置を行う。

15 心筋炎を含む心血管障害

Grade 1：無症状だが、臨床検査異常（BNP[NT-proBNP]）または心臓画像検査異常あり

- ・ニボルマブの投与を継続する。
- ・血圧、心拍数などのバイタルサインのモニタリングを施行する。
- ・循環器専門医との連絡の準備を開始する。
- ・心電図検査、胸部 X 線検査、血中マーカー（CK、トロポニン、BNP[NT-proBNP]）、心エコー検査を考慮する。

Grade 2：軽度から中等度の運動または労作時に症状がある

- ・ニボルマブの投与を休止し、症状回復後、投与再開を検討する。
- ・急激なバイタル異常、心電図変化を伴う場合、副腎皮質ステロイドホルモン薬の投与を考慮する。
- ・循環器専門医と協議する。
- ・血圧、心拍数などのバイタルサインに注意し、病態、循環動態の急激な変化に備えて注意深い観察を行い、必要な情報収集を継続的に実施する。必要であれば体外の一時ペーシングやルートを確保しカテコラミンなどの準備を行う。
- ・血中マーカー（CK、トロポニン、BNP[NT-proBNP]）、心電図の反復チェック、心電図モニター、心エコー検査を行う。

Grade 3：重症で、安静時またはわずかな運動および労作時に症状がある；治療を要する

- ニボルマブの投与を中止する。
- 副腎皮質ステロイドホルモン薬（プレドニゾロン 1～2mg/kg）の投与を開始する。
- 循環器専門医と協議または診察を依頼する。
- 血圧、心拍数などの循環動態を維持するための治療（カテコラミン、利尿薬、hANP、体外的一時ペーシングなど）を施行する。
- 他疾患（急性心筋梗塞、肺動脈塞栓症、甲状腺機能低下症など）の除外診断を行う。心臓 MRI 検査、心臓カテーテル検査などを考慮する。

Grade 4：生命を脅かす；緊急処置を要する

- ニボルマブの投与を中止する。
- 呼吸管理も含めた集中治療を施行する。
- 副腎皮質ステロイドホルモン薬（プレドニゾロン 1～2mg/kg）の投与を継続する。改善しない場合は、インフリキシマブ（保険適応外）、ミコフェノール酸モフェチル（保険適応外）、免疫グロブリン大量投与（保険適応外）を考慮する。
- 循環器専門医、麻酔科医など幅広いスタッフとともに診療開始する。
- 血圧、心拍数などの循環動態を維持するための集中治療体制を継続する。血行動態が改善するまで循環器治療を継続する。
- 体外的一時ペーシング、大動脈バルーンパンピング（IABP）、経皮的心肺補助法（PCPS）、心臓カテーテル検査（冠動脈造影や心筋生検）の適応を検討する。

研究計画書 0.11 (6) 実施医療機関および研究責任医師

研究計画書 32.6 実施医療機関および研究責任医師

実施医療機関名	所在地	連絡先	研究責任医師 (職名)
聖マリアンナ医科大学病院	〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1	044-977-8111	新井 裕之(腫瘍内科 医長)
社会福祉法人 函館厚生院 函館五稜郭病院	〒040-8611 北海道函館市五稜郭町 38 番 3 号	0138-51-2295	高金 明典 (外科 副院長)
社会福祉法人 恩賜財団 済生会支部 栃木県済生会 済生会宇都宮病院	〒321-0974 栃木県宇都宮市竹林町 911-1	028-626-5500	木全 大 (外科 診療科長)
東邦大学医療センター大橋病院	〒153-8515 東京都目黒区大橋二丁目 22 番 36 号	03-3468-1251	二渡 信江 (外科 准教授)
日本大学病院	〒101-8309 東京都千代田区神田駿河台 1-6	03-3293-1711	山下 裕玄 (消化器外科科長)
地方独立行政法人 神奈川県立病院機構 神奈川県立がんセンター	〒241-8515 神奈川県横浜市旭区中尾二丁目 3 番 2 号	045-520-2222	山田 貴允 (消化器外科医長)
社会福祉法人 恩賜財団 済生会支部 新潟県済生会 済生会新潟病院	〒950-1104 新潟県新潟市西区寺地 280-7	025-233-6161	武者 信行 (外科 部長)
富山県立中央病院	〒930-8550 富山県富山市西長江 2 丁目 2 番 78 号	076-424-1531	加治 正英 (外科 副院長)
社会医療法人財団 慈泉会 相澤病院	〒390-8510 長野県松本市本庄 2-5-1	0263-33-8600	中村 将人 (化学療法科統括医長)
岐阜大学医学部附属病院	〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1 番 1	058-230-6000	松橋 延壽 (消化器外科科長)
静岡県立静岡がんセンター	〒411-8777 静岡県駿東郡長泉町下長窪 1007 番地	055-989-5222	川上 武志 (消化器内科医長)
社会福祉法人 聖隷福祉事業団 総合病院 聖隷三方原病院	〒433-8558 静岡県浜松市北区三方原町 3453	053-436-1251	木村 泰生 (外科 部長)
滋賀医科大学医学部附属病院	〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町	077-548-2238	谷 眞至 (消化器外科 診療科長)
社会福祉法人 京都社会事業	〒615-8256	075-391-	間中 大 (消化器センター)

JACCRO GC-11 研究計画書別紙（2022年11月版）

実施医療機関名	所在地	連絡先	研究責任医師（職名）
財団 京都桂病院	京都府京都市西京区山田平尾町 17番	5811	外科 副院長・統括部長
地方独立行政法人 堺市立病院機構 堺市立総合医療センター	〒593-8304 大阪府堺市西区家原寺町1丁目1番 1号	072-272- 1199	西川 和宏（胃食道外科 部長）
市立貝塚病院	〒597-0015 大阪府貝塚市堀3丁目10-20	072-422- 5865	高山 治（外科 部長）
地方独立行政法人 りんくう総合医療センター	〒598-8577 大阪府泉佐野市りんくう往来北 2-23	072-469- 3111	種村 匡弘（外科 副病院 長）
大阪医科薬科大学病院	〒569-8686 大阪府高槻市大学町2番7号	072-683- 1221	山口 敏史（化学療法セン ター 副センター長）
独立行政法人 労働者健康安全機構 大阪労災病院	〒591-8025 大阪府堺市北区長曾根町1179-3	072-252- 3561	赤丸 祐介（外科・消化器 外科 部長）
兵庫県立がんセンター	〒673-8558 兵庫県明石市北王子町13-70	078-929- 1151	津田 政広（消化器内科 部長）
兵庫県立西宮病院	〒662-0918 兵庫県西宮市六湛寺町13-9	0798-34- 5151	岸 健太郎（消化器外科 部長）
島根県立中央病院	〒693-8555 島根県出雲市姫原4丁目1番地1	0853-22- 5111	金澤 旭宣（外科診療部 部長）
川崎医科大学附属病院	〒701-0192 岡山県倉敷市松島577	086-462- 1111	遠藤 俊治（消化器外科 副部長）
独立行政法人国立病院機構 岡山医療センター	〒701-1192 岡山県岡山市北区田益1711-1	086-294- 9911	万波 智彦（消化器内科 医長（肝臓内科医長、内視 鏡センター長）
徳島赤十字病院	〒773-8502 徳島県小松島市小松島町字井利ノ 口103番	0885-32- 2555	湯浅 康弘（外科 第二外 科部長）
佐賀県医療センター好生館	〒840-8571 佐賀県佐賀市嘉瀬町中原400番 地	0952-24- 2171	柏田 知美（臨床腫瘍科 部長）
地方独立行政法人 長崎市立病院機構 長崎みなとメディカルセンター	〒850-8555 長崎県長崎市新地町6-39	095-822- 3251	峯 孝志（臨床腫瘍科 主 任診療部長）

研究計画書 0.11 (7) バイオマーカー測定業者

研究計画書 32.7 バイオマーカー測定業者

株式会社 LSI メディエンス メディカルソリューション本部

〒174-0056 東京都板橋区志村 3-30-1

TEL : 03-5994-2362

責任者：山田 賢

研究計画書 4.1 試験薬の名称、薬剤情報

研究計画書 4.2 後発医薬品の取り扱い

<後発医薬品名（商品名）>

オキサリプラチン：オキサリプラチン点滴静注液 50mg「サワイ」／オキサリプラチン点滴静注液 100mg「サワイ」／オキサリプラチン点滴静注液 200mg「サワイ」、オキサリプラチン点滴静注液 50mg「日医工」／オキサリプラチン点滴静注液 100mg「日医工」／オキサリプラチン点滴静注液 200mg「日医工」、オキサリプラチン点滴静注液 50mg/10mL「ケミファ」／オキサリプラチン点滴静注液 100mg/20mL「ケミファ」／オキサリプラチン点滴静注液 200mg/40mL「ケミファ」、オキサリプラチン点滴静注液 50mg/10mL「サンド」／オキサリプラチン点滴静注液 100mg/20mL「サンド」／オキサリプラチン点滴静注液 200mg/40mL「サンド」、オキサリプラチン点滴静注液 50mg/10mL「ホスピーラ」／オキサリプラチン点滴静注液 100mg/20mL「ホスピーラ」／オキサリプラチン点滴静注液 200mg/40mL「ホスピーラ」、オキサリプラチン点滴静注液 50mg「N I G」／オキサリプラチン点滴静注液 100mg「N I G」／オキサリプラチン点滴静注液 200mg「N I G」、オキサリプラチン点滴静注液 50mg「NK」／オキサリプラチン点滴静注液 100mg「NK」／オキサリプラチン点滴静注液 200mg「NK」、オキサリプラチン点滴静注液 50mg「ニプロ」／オキサリプラチン点滴静注液 100mg「ニプロ」／オキサリプラチン点滴静注液 200mg「ニプロ」、オキサリプラチン点滴静注液 50mg「トーワ」／オキサリプラチン点滴静注液 100mg「トーワ」／オキサリプラチン点滴静注液 200mg「トーワ」、オキサリプラチン点滴静注液 50mg「DSEP」／オキサリプラチン点滴静注液 100mg「DSEP」／オキサリプラチン点滴静注液 200mg「DSEP」

カペシタビン：カペシタビン錠 300mg「サワイ」、カペシタビン錠 300mg「トーワ」、カペシタビン錠 300mg「日医工」、カペシタビン錠 300mg「ヤクルト」、カペシタビン錠 300mg「JG」、カペシタビン錠 300mg「NK」

研究計画書 13.1 個々の薬剤で予期される副作用

(1) カペシタビン

<重大な副作用>

激しい下痢（初期症状：腹痛、頻回の軟便等）、手足症候群（手掌及び足底に湿性落屑、皮膚潰瘍、水疱、疼痛、知覚不全、有痛性紅斑、腫脹等）、心筋梗塞、狭心症、律動異常、心停止、心不全、突然死、心電図異常（心房性不整脈、心房細動、心室性期外収縮等）、肝障害、黄疸、肝機能検査値異常、肝不全、腎障害、腎機能検査値異常、骨髄抑制（汎血球減少、顆粒球減少等の骨髄抑制、骨髄抑制の持続により易感染症、敗血症等）、口内炎（粘膜炎、粘膜潰瘍、口腔内潰瘍等）、間質性肺炎（初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等）、重篤な腸炎（出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死

性腸炎等）、白質脳症（初期症状等：歩行障害、麻痺、錐体外路症状、失調、協調運動障害、平衡障害、構音障害、意識障害、嗜眠、錯乱、健忘、指南力低下、知覚障害、尿失禁等）、深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓症、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、溶血性貧血

<その他の副作用>

味覚異常、頭痛、浮動性めまい、不眠症、うつ病、錯感覚、悪心、食欲不振、嘔吐、便秘、腹痛、上腹部痛、口唇炎、消化不良、鼓腸、食道炎、十二指腸炎、胃腸出血、胃炎、口内乾燥、軟便、口渇、胃不快感、胸痛、下肢浮腫、心筋症、心筋虚血、頻脈、咳嗽、呼吸困難、赤血球数減少、白血球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、血小板数減少、単球数増加、プロトロンビン時間延長、好中球数減少、貧血、色素沈着障害、発疹、脱毛症、爪の異常（爪甲離床症、脆弱爪、爪変色、爪ジストロフィー等）、紅斑性皮疹、皮膚亀裂、光線過敏、放射線照射リコール症候群、皮膚乾燥、剥脱、性皮膚炎、皮膚落屑、そう痒症、皮膚炎、眼障害（結膜炎、角膜炎、眼刺激等）、流涙増加、血中ビリルビン増加、AST 増加、LDH 増加、ALT 増加、Al-P 増加、尿沈渣陽性、蛋白尿、BUN 増加、尿中ブドウ糖陽性、肝機能異常、血中クレアチニン増加、倦怠感、体重減少、発熱、血中ブドウ糖増加、鼻咽頭炎、体重増加、疲労、背部痛、血中アルブミン減少、関節痛、血圧上昇、無力症、脱力、四肢痛、電解質異常、筋痛、高トリグリセリド血症、神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー等）、神経痛、異常感覚、感覚鈍麻、下腹部痛、歯周病、歯痛、歯肉出血、齦歯、歯肉炎、鼻出血鼻漏、発声障害、鼻粘膜障害、咽喉痛、しゃっくり、発熱性好中球減少症、爪の障害、爪囲炎、蕁麻疹、霧視、血尿、 γ -GTP 増加、注射部位反応（疼痛、血管炎、紅斑、腫脹等）、過敏症、胸部不快感、潮紅、膀胱炎、高血圧、上気道感染、浮腫、筋骨格痛、起立性低血圧、血中リン減少、CRP 増加、温度変化不耐症、低カリウム血症、顎痛、低ナトリウム血症、悪寒、粘膜の炎症、口腔カンジダ症、疼痛

(2) オキサリプラチン

<重大な副作用>

末梢神経症状（手、足や口唇周囲部の感覚異常又は知覚不全）、咽頭喉頭の絞扼感（咽頭喉頭感覚異常）、感覚性の機能障害（手、足等がしびれて文字を書きにくい、ボタンをかけにくい、飲み込みにくい、歩きにくい等）、発疹、そう痒、気管支痙攣、呼吸困難、血圧低下等を伴うショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、肺線維症、骨髄機能抑制（汎血球減少（頻度不明）、血小板減少、白血球減少、好中球減少、発熱性好中球減少症、貧血）、溶血性尿毒症症候群（血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）、薬剤誘発性血小板減少症（免疫学的機序を介した血小板減少症）、溶血性貧血、視野欠損、視野障害、視神経炎、視力低下、血栓塞栓症、心室性不整脈、心筋梗塞、肝静脈閉塞症（VOD）、間質性腎炎、尿細管壊死、急性腎障害、白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）、高アンモニア血症、横紋筋融解症、難聴、耳鳴、肺炎、敗血症、肝機能障害（AST 上昇、ALT 上昇、ビリルビン上昇等を伴う）

<その他の副作用>

味覚異常、頭痛、神経痛、コリン作動性症候群、不眠、浮動性めまい、回転性眩暈、傾眠、うつ病、失神、不安、構語障害、不随意性筋収縮、深部腱反射欠損、不全失語症、失調、神経過敏、レ

ルミット徴候、脳神経麻痺、線維束攣縮、脳神経障害、めまい、頭重感、振戦、こわばり、硬直、筋骨格硬直、記憶障害、筋骨格系胸痛、悪心、下痢、嘔吐、食欲不振、口内炎、便秘、しゃっくり、腹痛、歯肉炎、胃部不快感、腸閉塞、上腹部痛、腹部膨満感、下腹部痛、腹部不快感、大腸炎、歯周病、胃炎、歯肉出血、歯痛、心窩部不快感、口内乾燥、腹水、齲歯、鼓腸、胃食道逆流性疾患、胃腸音異常、痔核、下部消化管出血、食道炎、消化不良、歯の異常、直腸炎、しぶり腹、腸内ガス、胃重圧感、腸壁気腫症、門脈ガス血症、消化管壊死、メレナ、胃痛、粘膜の炎症、胃腸障害、肛門周囲痛、脾炎、口腔内痛、蛋白尿、BUN上昇、尿糖、尿沈渣異常、クレアチニン上昇、血尿、尿ウロビリノーゲン異常、頻尿、膀胱炎、側腹部痛、尿量減少、排尿困難、尿失禁、腎機能障害、ALP上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇、白血球分画の変動、白血球増加、血小板増加、プロトロンビン時間延長、高血圧、低血圧、ほてり、頻脈、血管障害、上室性不整脈、アダムス・ストークス症候群、動悸、鼻出血、鼻咽頭炎、呼吸困難、咳嗽、上気道感染、発声障害、咽頭炎、鼻粘膜障害、肺障害、嘔声、低酸素症、息切れ、喀血、血清カリウムの異常、血清ナトリウムの異常、血清クロールの異常、血清カルシウムの異常、血中リン減少、流涙、視覚障害、結膜炎、眼球周囲痛、眼のそう痒感、眼の異常感、涙道閉塞、涙器障害、白内障、眼乾燥、眼瞼下垂、脱毛、手足症候群、色素沈着、口唇炎、潮紅、多汗、皮膚乾燥、爪の障害、爪囲炎、皮下出血、寝汗、ざ瘡様皮膚炎、色素変化、紫斑、顔面潮紅、皮膚剥脱、顔面のほてり、皮膚障害、ヘルペス性皮膚炎、発疹、薬物過敏症、そう痒症、じん麻疹、紅斑、鼻炎、紅斑性皮疹、血管浮腫、アレルギー性鼻炎、気管支痙攣、注射部位反応、血管炎、注射部位血管外漏出、血管痛、倦怠感、疲労、発熱、アルブミン減少、CRP上昇、体重減少、総蛋白減少、浮腫、感染、末梢性浮腫、脱水、コレステロール上昇、関節痛、悪寒、胸部不快感、背部痛、四肢痛、筋痛、鼻汁、胸痛、尿路感染、腰痛、熱感、胸部圧迫感、臀部痛、疼痛、骨痛、体重増加、下肢異常感、代謝障害、腔出血、戦慄、多臓器不全、腫瘍穿孔、高血糖、感冒、アミラーゼ上昇、出血、CK上昇、カテーテル関連感染、筋脱力、代謝性アシドーシス、乳汁漏出症

（3）ニボルマブ

<重大な副作用>

間質性肺疾患（肺臓炎、肺浸潤、肺障害等）、重症筋無力症、心筋炎、筋炎、横紋筋融解症、大腸炎、小腸炎、重度の下痢、1型糖尿病（劇症1型糖尿病を含む）、免疫性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、無顆粒球症、発熱性好中球減少症、発熱性好中球減少症、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害（AST増加、ALT増加、 γ -GTP増加、Al-P増加、ビリルビン増加等を伴う）、肝炎、硬化性胆管炎、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎、下垂体炎、下垂体機能低下症、副腎皮質刺激ホルモン欠損症、末梢性ニューロパチー、多発ニューロパチー、自己免疫性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、脱髄、腎不全、尿細管間質性腎炎、糸球体腎炎、副腎機能不全、脳炎、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、類天疱瘡、多形紅斑、深部静脈血栓症、肺塞栓症、Infusion reaction（アナフィラキシー、発熱、悪寒、そう痒症、発疹、高血圧、低血圧、呼吸困難、過敏症等を含む）、血球貪食症候群、結核、脾炎、重度の胃炎、ぶどう膜炎

<その他の副作用>

貧血、リンパ球減少症、白血球減少症、血小板減少症、好中球減少症、リンパ節症、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、白血球増加症、好中球数増加、単球数増加、好酸球増加症、ヘモグロビン減少、単球数減少、好酸球数減少、徐脈、心房細動、心室性期外収縮、頻脈、動悸、伝導障害、不整脈、心電図QT延長、心肥大、心不全、急性心不全、心膜炎、回轉性めまい、耳不快感、難聴、高リパーゼ血症、尿中ブドウ糖陽性、抗甲状腺抗体陽性、眼乾燥、硝子体浮遊物、流涙増加、霧視、視力障害、複視、角膜障害、フォークト・小柳・原田病、下痢、悪心、腹痛、口内乾燥、口内炎、嘔吐、便秘、消化不良、腹部不快感、腹部膨満、腹水、胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍、口内の感覚鈍麻、口唇炎、胃食道逆流性疾患、放屁、口腔障害、歯肉出血、嚥下障害、流涎過多、胃腸障害、口腔知覚不全、消化管出血、疲労、無力症、倦怠感、悪寒、浮腫、粘膜の炎症、発熱、インフルエンザ様疾患、口渇、顔面浮腫、注射部位反応、腫脹、胸部不快感、全身健康状態低下、疼痛、胸痛、リウマチ因子増加、抗核抗体増加、補体因子増加、抗リン脂質抗体陽性、サルコイドーシス、リウマチ因子陽性、インターロイキン濃度増加、癰、気管支炎、気道感染、蜂巣炎、爪感染、外耳炎、中耳炎、歯周炎、歯肉炎、鼻咽頭炎、膿疱性皮疹、帯状疱疹、尿路感染、肺感染、食欲減退、高血糖、低ナトリウム血症、高アミラーゼ血症、糖尿病、脱水、高尿酸血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高ナトリウム血症、低マグネシウム血症、低リン酸血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質異常症、血中リン増加、低クロール血症、高マグネシウム血症、代謝性アシドーシス、総蛋白減少、関節痛、筋肉痛、四肢痛、背部痛、筋固縮、筋力低下、側腹部痛、筋骨格硬直、リウマチ性多発筋痛、関節炎、筋骨格痛、関節腫脹、開口障害、筋痙縮、シェーグレン症候群、頸部痛、腱炎、関節硬直、味覚異常、浮動性めまい、頭痛、不眠症、傾眠、記憶障害、感覚鈍麻、不安、感情障害、リビドー減退、うつ病、錯感覚、高クレアチニン血症、頻尿、蛋白尿、血尿、血中尿素増加、尿沈渣異常、膀胱炎、呼吸困難、咳嗽、口腔咽頭痛、肺出血、胸水、しゃっくり、喉頭痛、鼻出血、アレルギー性鼻炎、喘鳴、鼻漏、鼻閉、喀血、サーファクタントプロテイン増加、低酸素症、気道の炎症、喉頭浮腫、発声障害、そう痒症、発疹、皮膚乾燥、紅斑、ざ瘡様皮膚炎、丘疹性皮膚炎、湿疹、尋常性白斑、脱毛症、皮膚炎、蕁麻疹、中毒性皮膚炎、乾癬、紫斑、多汗症、寝汗、苔癬様角化症、爪の障害、手足症候群、皮膚色素過剰、毛髪変色、皮膚色素減少、皮膚腫瘍、皮膚病変、白斑、酒さ、潮紅、ほてり、高血圧、低血圧、血管炎、体重減少、硬膜下血腫、真珠腫、気管出血、乳頭痛、細胞マーカー増加、血中CK減少、血中LDH増加、CRP増加、体重増加、血中CK増加、組織球性壊死性リンパ節炎、単球増加症、好酸球減少症、好中球増加症、赤血球減少症、耳鳴、性腺機能低下、副甲状腺機能低下症、上強膜炎、腸管穿孔、十二指腸炎、口腔内痛、舌痛、痔核、結膜炎、低マグネシウム血症、脊椎関節障害、顎骨壊死、失神、嗜眠、神経炎、錯乱状態、腓骨神経麻痺、血中クレアチニン増加、血栓症、瘻孔

研究計画書 28.2.2 研究代表医師、研究責任医師、研究分担医師等の利益相反事項

本研究と関わりがある企業は以下の通りである。

研究費を提供：小野薬品工業株式会社、 Bristol・マイヤーズスクイブ株式会社

本研究対象医薬品薬剤等を製造販売：小野薬品工業株式会社、株式会社ヤクルト本社、第一三共株式会社、武田薬品工業株式会社、 Bristol・マイヤーズ スクイブ株式会社、中外製薬株式会社、サンド株式会社、沢井製薬株式会社、シオノギファーマ株式会社、ダイト株式

会社、第一三共エスファ株式会社、東和薬品株式会社、ニプロ株式会社、日医工株式会社、日医工岐阜工場株式会社、日本化薬株式会社、日本ケミファ株式会社、日本ジェネリック株式会社、ファイザー株式会社

研究代表医師および実施医療機関の研究責任医師および研究分担医師全てのうち、申告すべき利益相反事項がある者は以下である。以下に記載がない者は、申告すべき利益相反事項はない。

- 砂川 優（聖マリアンナ医科大学病院 研究分担医師）
- 松橋 延壽（岐阜大学医学部附属病院 研究責任医師）
- 奥村 直樹（岐阜大学医学部附属病院 研究分担医師）

術後補助化学療法中または終了後早期に再発した
胃癌に対する CapeOX+ニボルマブ療法の第Ⅱ相試験
(JACCRO GC-11 (FirSTAR 試験))
についてのご説明

説明・同意文書

Ver 1.0

作成日：2022年11月30日

施設名：りんくう総合医療センター

1. はじめに

この文書は、当院で実施している「術後補助化学療法中または終了後早期に再発した胃癌に対する^{カベオックス}CapeOX+ニボルマブ療法の第Ⅱ相試験（^{ジャクロ}JACCRO ^{ジーシー}GC-11（^{ファー}Fir^{スター}STAR試験））」という臨床試験について説明したものです。わかりにくいところや説明が不十分であると思われるところがあるかも知れません。わからないところは遠慮なくお尋ねください。

この臨床試験は、厚生労働大臣が認定した臨床研究審査委員会で、この臨床試験を実施することが医学の進歩に役立つか、患者さんが不利益を被らないかなど、試験内容の科学性、倫理性について審査され承認を受け、当院の長の許可を受けています。そして、厚生労働大臣に実施計画を提出しています。

この臨床試験に参加するかどうかはあなた自身が決めることであり、あなたの自由です。また、治療が始まった後でも、いつでも参加を取りやめることができます。臨床試験に参加されなくても、あなたが不利益を被ることは一切ありません。参加を取りやめる場合には、口頭で申し出ていただいても、文書で提出いただいても構いません。

この臨床試験に参加しても良いと考えられた場合には、「同意書」にご署名いただきますようお願いいたします。

2. あなたの病気と治療法について

今、あなたがかかっている病気は胃がんです。胃がんに対する治療法には、手術や放射線治療といった限定した場所への治療と、化学療法のような全身への治療となる薬物療法などがあります。

現在の病状について、全身の診察・検査を行い、腫瘍の広がりから最適な治療法を注意深く検討致しました結果、あなたに対する治療法としては、現時点では手術や放射線療法ではなく、抗がん剤による化学療法が最適であると考えました。

抗がん剤による化学療法を行う目的は、がんが大きくなるのを抑え、がんに伴う諸症状を緩和し、患者さんがなるべく普通の生活ができる期間をより長くすることです。ただし、抗がん剤の治療にもさまざまな副作用があることも確かで、また、どのような抗がん剤治療が最も有効であるかはっきりしていないのが現状です。

3. 標準的な治療法について

術後補助化学療法中（注）または終了後早期（6か月以内）に再発した胃がん患者さんに対して、どのような抗がん剤治療をはじめに行うことがよいかは決まっておらず、患者さんごとに最適と考えられる治療を各担当医師が判断して行っているのが現状です（すべての患者さんに共通して推奨される標準治療がいまだ確立されておられません）。

2021年7月に改訂された「胃癌治療ガイドライン第6版」においても、このような患者さんへの最適な治療法については今後の検討課題であるとされています。一方、術後補助化学療法終了後6か月以降に再発した胃がんの患者さんには、フッ化ピリミジン系薬剤（カペシタビン、ティーエスワン、5-FU^{エフユー}のいずれか）、オキサリプラチン、ニボルマブの3剤を組み合わせた併用療法をはじめに行うことが標準治療となっています。

注：「術後補助化学療法」とは、再発をできる限り防ぐために、手術後に抗がん剤を使用する治療のことです。

4. 臨床試験について

当院では、より良い最新の治療を患者さんに提供することを目的として、「臨床試験」とよばれる研究をかねた試験的な治療を行っています。「臨床試験」とは、新しく考案された治療法や新しいお薬が、ある病気に対して有効かどうか、また安全かどうかを実際の患者さんに協力していただいて調査し、より良い治療法を確立する研究のことで、医学の進歩のために必要不可欠なものです。現在、広く行われている治療法も、このような臨床試験により、有効性（どのような効き目を発揮するのか）、安全性（副作用はどの

程度か)が確認され、より良い治療法として確立されたものです。

がんの臨床試験の方法にはいくつかの種類があります。

第Ⅰ相試験：お薬の適切な投与量や投与方法を推測して、どのような副作用がどの程度でるのか調べます。

第Ⅱ相試験：お薬がどのような効き目を発揮するのか（有効性）と副作用はどの程度か（安全性）を調べます。

第Ⅲ相試験：第Ⅱ相試験で調べたお薬を従来からあるお薬と比較して、有効性と安全性からみた有用性を確認します。

第Ⅳ相試験：第Ⅲ相試験で有用性が確認されたお薬をもっと多くの患者さんに使った場合の安全性を調べます。

この臨床試験は「第Ⅱ相試験」です。

胃がんの治療は確実に進歩しています。しかし、残念ながら全ての患者さんが完全に治るわけではありません。今後も臨床試験を積み重ねて、より有効で安全な治療法を開発していく必要があります。

このような理由から、この臨床試験に参加していただければ幸いです。

5. この臨床試験の目的について

この臨床試験は、術後補助化学療法中または終了後早期（6か月以内）に再発した胃がんの患者さんに対して、カペシタビンとオキサリプラチンの組み合わせ（CapeOX）にニボルマブを併用する治療法（以下、CapeOX＋ニボルマブ療法と表現します）の有効性を検討することを目的としています。この治療法は、術後補助化学療法終了後6か月以降に再発した胃がんの患者さんに対して標準的に行われる治療法の一つであり、安全性はすでに確認されております。一方、この治療法は、術後補助化学療法で一般的に投与されるティーエスワンあるいはドセタキセルという薬剤を含まないため、ティーエスワンおよびドセタキセルを用いた術後補助化学療法中または終了後早期に再発した患

者さん（ティーエスワンとドセタキセルの効果は薄いと考えられる方）に対しても治療効果が期待できる可能性が考えられております。したがって、この臨床試験では、CapeOX+ニボルマブ療法が術後補助化学療法中または終了後早期に再発した患者さんに対しても有望な治療選択肢となり得るか、がんをどのぐらい小さくすることができるのか、増悪（注）までの期間をどのぐらい延ばすことができるのか、生存期間をどのぐらい延ばすことができるか、などを評価することにより、検討いたします。

注：増悪とは、すでにあるがんが大きくなったり、新たな転移が確認されることを意味します。

6. この臨床試験で使用するお薬について

（1）カペシタビン（商品名：ゼローダなど）

カペシタビンは、がん細胞の^{ディーエヌエー}DNA合成を抑えることなどにより、がん細胞の増殖を抑える経口薬です。胃がん、大腸がん、乳がんの患者さんに対して使用されています。

（2）オキサリプラチン（商品名：エルプラットなど）

オキサリプラチンはプラチナ（白金）の化合物で、「プラチナ製剤」と呼ばれます。がん細胞の遺伝子に作用して、がん細胞の分裂を妨げます。このお薬は胃がん、大腸がん、食道がん、小腸がん、膵がんの患者さんに対して使用されています。

（3）ニボルマブ（商品名：オプジーボ）

ニボルマブは、がん免疫を抑制する「免疫チェックポイント」と呼ばれる^{ピーディーワン}PD-1というタンパク質を阻害します。このお薬を投与すると、患者さん本人のもつ免疫力によりがん細胞の増殖を抑える作用が示されています。さまざまながん種の世界中の患者さんにおいて使用されているお薬です。

7. この臨床試験に参加される患者さんの人数について

全国の複数の病院から、胃がん患者さん 92 名に参加いただく予定です。

8. この臨床試験の方法について

この試験に参加することにご同意いただけましたら、まず始めに決められた検査を行い、今の状態が本試験の参加に適しているかどうか調べさせていただきます。同意いただく前の検査で代用できる場合は、そちらの検査結果を試験のデータとして使わせていただくこともあります。ただし、これらの検査結果によっては、本試験に参加できない場合もありますので、ご承知おきください。

(1) 対象となる患者さん

この試験に参加できる条件および参加いただけない主な条件は以下のとおりです。

<参加できる主な条件>

- ・術後補助化学療法中または術後補助化学療法終了後 6 か月以内に再発が確認された方
- ・全身状態が良好な方
- ・年齢が 18 歳以上の方
- ・血液検査の結果が一定の条件を満たす方

<参加いただけない主な条件>

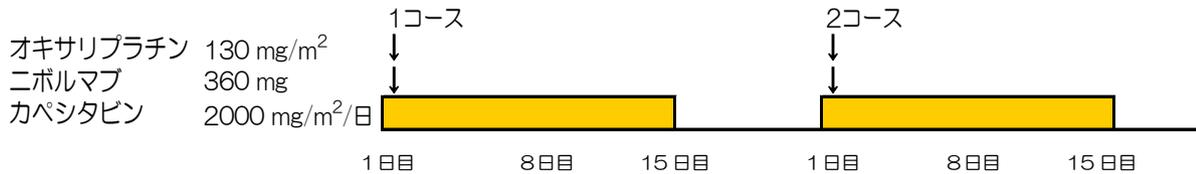
- ・過去に、ニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害薬を使用したことがある方
- ・妊婦、授乳婦、妊娠検査陽性の女性、あるいは避妊する意思がない男性・女性
- ・心不全、腎不全、肝不全、などの重篤な合併症や、間質性肺炎を合併している方
- ・ステロイド薬またはその他の免疫抑制薬の内服または点滴による治療を継続して受けている方

(2) 治療の方法

- ① オキサリプラチンを 1 日目に 2 時間かけて点滴注射します。
- ② ニボルマブを 1 日目に 30 分かけて点滴注射します。
- ③ カペシタピンを 1 日 2 回（朝食後および夕食後）、14 日間服薬します。その後 1 週間お休みします。

①～③の治療を 3 週間毎に繰り返します。この治療は、「15. この臨床試験の治療を中止する場合について」に記載した事項に該当するまで継続します。

なお①～②の治療は、外来で行うことを基本としていますが、担当医師の判断により入院で行う場合もあります。



(3) 検査の内容

副作用のチェックとがんの状態を把握するために、治療期間中は血液検査やCT検査などを定期的に行います。その他の検査も必要に応じて行います。これらの検査の種類や回数は、この臨床試験に参加しないで治療を行う場合と同じです。

		登録前	投与中		
			1コース目		2コース目以降
			1日目	8日目	1日目
血液検査	血液学的検査、 生化学的検査	7日以内	実施	実施	実施
	HbA1c 測定	28日以内	9週（±7日）に1回実施		
	ホルモン測定	28日以内	6週（±7日）に1回実施		
	腫瘍マーカー	28日以内	6週（±7日）に1回実施		
安静時 12 誘導心電図		28日以内	—		
CT/MRI		28日以内	6週（±7日）に1回実施		

(4) 併用療法（併用可能薬、併用制限薬）について

高血圧など、もともとあなたが持っている病気（これを合併症といいます）に対する治療薬は、この臨床試験参加中でも使用できます。ただし、抗がん剤については、この臨床試験で使われるお薬以外、使用することができません。

(5) 他科・他院に通院している患者さんについて

現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、その病院と病名、使用しているお薬をお知らせ下さい。また、薬局等で購入して使用しているお薬がある場合もお知らせ下さい。これらは、お薬の飲み合わせ（これを相互作用といいます）を防ぎ、臨床試験を安全に行うために大切なことです。また、あなたが他の病院に通院されている場合は、この試験に参加していることをその病院にお知らせすることがありますので、ご了解下さい。

(6) 試験期間

この試験の登録期間は 2023 年 3 月から 2025 年 8 月までの 2.5 年間を、観察期間は 2023 年 3 月から 2027 年 2 月までの 4 年間を予定しています。よって、最短 1.5 年、最長 4 年観察させていただきます。

注：登録期間および観察期間が変更になる場合は、JACCRO ホームページ
(<http://www.jaccro.com/activities/guide/>) でお知らせいたします。

9. 期待される効果について

この臨床試験で受ける治療により、がんそのものが小さくなったり、がんの進行を遅くしたり、症状を軽くしたりする効果が期待できます。一方、期待された効果がみられないこともあります。

10. 予測される副作用について

CapeOX+ニボルマブ療法を行うと、次のような副作用が現れることが予想されます。

(1) あなた自身が感じる副作用

食欲不振、吐き気、嘔吐^{おうと}、下痢・軟便、腹痛、脱毛、皮膚障害、手足のしびれ、全身倦怠感、発熱、口内炎（粘膜炎）、目の症状（視力低下など）などの症状が現れることがあります。

また、静脈内にお薬を点滴注射したとき、注入反応として発熱、寒気または呼吸困難等の症状が現れることがあります（このことをインフュージョン・リアクションといいます）。

(2) 自覚症状はないが、検査で明らかになる副作用

血液の成分である白血球、好中球、血小板、赤血球の数の減少や、肝機能や腎機能の異常、各種血中ホルモン（甲状腺ホルモンや副甲状腺ホルモンなど）の低下などが現れることがあります。特に、白血球（主に好中球）、血小板、赤血球の数の減少が著しくなることが予想されます。

臨床試験中にこのような副作用があらわれた場合、担当医師があなたの状態に十分注意し、必要に応じて最適な治療を行います。例えば、白血球が減少して熱がでたり感染を起こした場合には、ただちに抗生物質による治療とG-CSF^{ジーシーエスエフ}という白血球を増やす薬を使います。

場合によっては、重症で生命を脅かすような副作用が起こる可能性もありますが、その場合でも担当医師が随時観察し、最大限の対処をいたします。

もし、治療中あるいは治療後に異常を感じたことがありましたら、遠慮せずに担当医師に申し出て下さい。すぐに適切な処置を行います。

参考までに、国内外で行われた CapeOX+ニボルマブ療法の臨床試験において発生した、入院での治療が必要な程度の副作用の割合を示します。

CapeOX+ニボルマブ療法の副作用

副作用名	副作用（入院での治療が必要な程度）の発現割合
食欲低下	2~8%
悪心（吐き気）	3%
嘔吐	1~2%
下痢	4%
疲労（全身倦怠感）	1~4%
好中球数減少	15~20%
血小板数減少	2~9%
末梢神経障害（手足のしびれ）	2~4%

他に、ニボルマブを投与することにより、間質性肺炎（酸素を取り込む肺胞と肺胞の間の間質に炎症が起こる病気）、大腸や小腸の炎症、1型糖尿病などが現れることがあります。入院を要するような重度のものはいずれも5%未満です。また、頻度としては0.1%程度と非常にまれではありますが、ニボルマブの投与により、重症筋無力症や心筋炎（神経から筋肉への情報の伝達がうまくいかなくなったり、筋肉の炎症が起こったりする病気）といった、入院治療を要し、場合によっては生命を脅かすような重度の副作用も報告されています。

11. 費用の負担について

この臨床試験で服用していただくお薬や補助的な治療、検査など、実際の治療にかかる費用については、保険診療で認められております。そのため、あなたが加入されている医療保険が適用されますので、通常の診療と同様に、この治療にかかる費用は医療保険制度に則って負担していただきます。

12. 健康被害に対する治療と補償の有無について

この臨床試験は、科学的な根拠に基づいて計画され慎重に進められますが、この治療

により予測できなかった重い副作用や健康被害が生じる可能性もあります。そのような場合には通常通り最善の治療を行います。しかしこれは、この試験以外の抗がん剤治療でも起こりうることであり、その際の医療費は通常健康保険より支払われ、患者さんには健康保険で定められた自己負担が伴います。

なお、この臨床試験の実施で生じた健康被害の補償のため、臨床研究保険に加入しています。

万が一この臨床試験の治療中に以下の状態となった場合は、臨床研究保険から補償の給付を受けることができます。

- ・ 障害が残った場合やお亡くなりになった場合
- ・ この臨床試験への参加に起因して健康被害が生じた場合（注）

注：薬剤添付文書もしくは説明文書に記載されている副作用によって健康被害が生じた場合などは、補償給付の対象外となります。

1 3. この臨床試験参加への同意拒否ならびに同意撤回に関する自由について

この臨床試験への参加・不参加はあなたの自由意思によるものであり、参加を拒否した場合でも、あなたが不利益を受けることは一切ありません。またこの試験の参加に同意したあとでも、いつでも取り消すことができます。途中で同意を取り消す場合には担当医師に申し出てください。また、参加しない場合や同意を取り消した場合でも、あなたにとって最適な治療を行いますので、あなたが不利益を受けることは一切ありませんが、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などは、あなたの検査結果および診療情報などを廃棄することができない場合があることをご承知おき下さい。

1 4. この臨床試験に参加されない場合の治療法について

この臨床試験への参加を希望されない場合、あなたにとって最適と考えられる治療を

行います。詳細につきましては、担当医師とよくご相談ください。

15. この臨床試験の治療を中止する場合について

あなたがこの臨床試験に参加し治療を開始した後でも、あなたの安全を守り適正な治療を行うため、治療を中止することもあります。中止する理由は以下のものがあります。

- (1) あなたが同意を取り消された場合
- (2) この臨床試験中に行われる診療や検査で異常が認められ、あなたの健康上、この臨床試験の継続が不適切であると判断された場合
- (3) がんの進行が確認された場合
- (4) 合併症や副作用で、治療の継続が困難だと判断された場合
- (5) あなたが転院される場合
- (6) その他の理由で担当医師が投与継続できないと判断した場合
- (7) 何らかの理由で臨床試験全体が中止になった場合

この臨床試験の治療が中止された後も、あなたにとって不利益になることはなく、引き続きあなたにとって最適と考えられる治療を受けることができます。

16. 新しい重要な情報が得られた場合について

あなたがこの臨床試験に参加されている間に、薬剤の投与量や投与間隔など、試験の内容に何か変更が生じた場合や、あなたがこの試験を続けられるかどうかの意思に影響する副作用などに関する新しい情報が得られた場合には、すみやかにお知らせします。その場合、この試験を続けるかどうかについて、再度あなたの意思を確認させていただきます。

17. バイオマーカー研究について

この臨床試験では、あなたから採取した腫瘍組織の標本を提供いただき、^{ビーディー エルワン} P D-L 1 というタンパクの発現有無を測定し、タンパク発現の有無が、抗がん剤の効果や副作用を予測する因子（バイオマーカー）になるのか検証する研究（以下、バイオマーカー研究と表現します）も併せて行います。腫瘍組織の提供を希望されない場合は同意書のチェック欄にチェックを付けてください。腫瘍組織の提供を希望されない場合であっても、この臨床試験に参加いただくことはできますし、あなたにとって不利益になることはありません。

<バイオマーカー研究の方法>

あなたから採取済の腫瘍組織の標本の一部を使用します。タンパク発現の測定は国内の検査会社にて実施いたします。検査会社に腫瘍組織を送付する際は、個人を特定できない符号を用い、あなたの名前など、個人を直接的に特定できる情報は送付いたしません。

測定後、余った検体（以下、残余検体と表現します）は、研究代表医師の施設にて、観察期間終了後5年が経過するまで保管します。

保管期間終了後、残余検体は、個人情報かわからないようにして、慎重に廃棄いたします。

<残余検体の取扱方針について>

残余検体を将来、別の新たな研究に用いる場合は、改めてその研究計画が倫理審査委員会において承認をうけた上で利用します。また、その新たな研究の実施に関しては、特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構（以下、JACCRO と表現します）ホームページ（<http://www.jaccro.com/activities/guide/>）でお知らせいたします。

18. この臨床試験に関する資料の閲覧・入手について

あなたの希望により、他の患者さんの個人情報保護などに差し障りのない範囲内で、この臨床試験の計画書や実施に関する資料を閲覧または入手することができます。閲覧・入手を希望する場合は、担当医師に申し出てください。

19. この臨床試験の情報公開について

この臨床試験の概要は、厚生労働省のデータベース「臨床研究等提出・公開システム（Japan Registry of Clinical Trials、<https://jrct.niph.go.jp/>）（以下、^{ジェイアールシーティ} j R C T と表現します）」で公表されています。またこの臨床試験の結果についても同様にjRCTで公表されます。

20. 試料・情報の保管および廃棄の方法について

この臨床試験に参加されることに同意いただいた場合、測定結果およびあなたの診療情報は、この臨床試験終了後5年間保管されます（注）が、それらの情報は、試験の目的以外に使用されることはありません。

保管期間終了後、機密情報として取り扱い、適切に破棄いたします。また、臨床試験参加に伴い得た試料（採取した血液など、ただしバイオマーカー研究に用いる腫瘍組織は除く）につきましては、必要な測定・解析をおこなった後、当院で定められた手順に従って適切に廃棄いたします。

注：この試験で得られたデータを二次利用すること（他の研究で利用すること）が有益であると研究代表医師が判断した場合は、保管期間を延長することがあります。その場合 JACCRO ホームページ（<http://www.jaccro.com/activities/guide/>）でお知らせいたします。

21. 研究成果の公表について

あなたの協力によって得られたこの臨床試験の成果は、結果のいかんを問わず、学会発表や学術雑誌等で公表されます。公表に際し、あなたのお名前など個人を直接的に特定できる情報を使用することはありません。

また、臨床試験終了後に、この臨床試験で得られたデータを小野薬品工業株式会社に提供いたしますが、あなたのプライバシーにかかわる情報は保護されます。

22. データの二次利用について

この臨床試験で得られたデータを二次利用すること（他の研究で利用すること）が有益であると研究代表医師が判断した場合は、この試験で得たあなたの臨床データおよび測定結果が利用される可能性があることをご承知おきください。その際には改めて研究計画書を作成し、必要な場合には改めて適切な倫理審査委員会等の承認を受けます。その場合もあなたの個人情報には厳重に守られますのでご安心ください。

23. あなたの人権保護について

この臨床試験はヘルシンキ宣言および国が定めた「臨床研究法」を守り、患者さんの権利を侵害しないような配慮のもとに計画、実施されます。

また、厚生労働大臣が認定した臨床研究審査委員会（日本大学医学部附属板橋病院 臨床研究審査委員会）において、患者さんを対象とした臨床試験として、医学的に適切であり、患者さんの権利、健康が守られていることが審査され、承認を受けています。

日本大学医学部附属板橋病院 臨床研究審査委員会

認定番号：CRB3180013

所在地：東京都板橋区大谷口上町 30 番 1 号

苦情および問合せ受付窓口：

日本大学医学部附属板橋病院 臨床研究審査委員会事務局

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30 番 1

TEL : 03-3972-8111 (内線 : 3007)

FAX : 03-3972-8179

なお、この臨床試験が適正に行われているか確認するため、本試験の関係者（他の医療機関や研究機関の研究者、研究事務局担当者など）が、あなたの診療に関する記録（他科分や試験参加以前の期間も含む）を閲覧することがあります。また、この臨床試験で得られたデータ（入院での治療が必要な程度の副作用が発現した場合の経過情報等を含む）を小野薬品工業株式会社に報告いたします。しかし、このような場合でもあなたのプライバシーにかかわる情報は保護されます。

あなたが他科や他院に受診されているもしくは受診される場合、あなたの安全を守るため、あるいは試験による影響の有無を確認するため、試験に参加していることを連絡し、治療の内容（使用した薬など）について問い合わせさせていただくこともあります。

24. 利益相反について

利益相反とは「主に経済的な利害関係によって公正かつ適正な判断が歪められてしまうこと、または、歪められているのではないかと疑われかねない事態」のことを指します。具体的には、製薬企業や医療機器メーカーから研究者へ提供される謝金や研究費、株式、サービス、知的所有権等がこれに当たります。このような経済的活動が、臨床試験の結果を特定の企業や個人にとって有利な方向に歪曲させる可能性を判断する必要があり、そのために利害関係を管理することが定められています。

この臨床試験に関係するすべての研究者の利益相反は、臨床研究法で運用が定められた手順で研究代表医師が管理・報告しており、臨床研究審査委員会にも報告することで臨床試験実施における透明性を高めております。

本臨床試験に関連する研究者の利益相反事項は別紙の通りです。

25. 知的財産について

この臨床試験は、小野薬品工業株式会社およびブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社（注）による資金提供をうけ、研究代表医師の指示に基づいて、JACCROが研究事務局業務を行います。

この臨床試験の結果により特許などの知的財産権が生み出される可能性があります、その権利は小野薬品工業株式会社もしくはJACCRO等に属し、あなたはその権利を主張できないことをご承知おき下さい。

注：小野薬品工業株式会社は、本試験で使用する「ニボルマブ（商品名：オプジーボ）」を製造販売している製薬会社です。ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社は「ニボルマブ（商品名：オプジーボ）」のプロモーション（医療関係者に医薬情報を提供・収集・伝達し、それらに基づき医療用医薬品の適正な使用と普及をはかること）を提携している製薬会社です。

26. この臨床試験への参加に同意された場合に守っていただきたいことについて

- (1) 現在、あなたが他の病院に通院されている場合は、その病院と病名、使用しているお薬をお知らせ下さい。また、他科・他院に通院して治療を受ける場合、担当医師にご相談下さい。あなたの同意を得た上で、臨床試験に参加していることをその医師にお知らせさせていただきます。
- (2) 薬局等で薬を購入される際は、必ずこの臨床試験で治療を受けているお薬について、かかりつけの医師または薬剤師に告げるとともに、可能な限り事前に担当医師にご相談ください。これらは、お薬の飲み合わせ（これを相互作用といいます）を防ぎ、この臨床試験を安全に行うために大切なことです。
- (3) 検査等に関してはスケジュールが決まっていますので、指定された日時に来院し、診察を受けて下さい。検査結果によっては追加で検査をして頂く場合もあります。
- (4) 男女いずれの方におかれましても、治療中は適切な避妊処置を講じてください。

(5) その他、担当医師やコーディネーター等がお願いしたことを守って下さい。

27. 質問（苦情および問合せ）の対応

この臨床試験について、何かわからないこと、もっと知りたいこと、苦情、不安や心配なことがありましたら、遠慮なく担当医師または院内の研究責任医師にご相談ください。

<連絡先>

あなたの担当医師氏名：

所属・職名：

連絡先：

院内の研究責任医師氏名：種村 匡弘

所属・職名：外科・副病院長

連絡先：072-469-7111

苦情および問い合わせの窓口：古川 陽菜

所属・職名：外科・医長

連絡先：072-469-3111

28. この試験の実施体制について

<この臨床試験の研究代表医師>

新井 裕之 聖マリアンナ医科大学 臨床腫瘍学講座 講師

所在地：〒216-0015 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

TEL：044-977-8111（代）

<他の実施医療機関の名称および研究責任医師>

別紙の通りです。

ただし、他の実施医療機関が追加される可能性があります。

<この臨床試験の研究事務局>

特定非営利活動法人 日本がん臨床試験推進機構（JACCRO）

所在地：〒104-0051 東京都千代田区神田神保町 1-64-3 神保町協和ビル6階

TEL：03-6811-0433 FAX：03-03-6811-0434

同意書

りんくう総合医療センター 病院長 殿

このたび私は病気の治療法について説明を受け、「術後補助化学療法中または終了後早期に再発した胃癌に対する CapeOX+ニボルマブ療法の第Ⅱ相試験（JACCRO GC-11（FirSTAR 試験）」に参加するにあたり、担当医師より以下の項目につきまして十分に説明を受け、また説明文書を熟読した上で了承しましたので、その実施について同意します。

説明内容：

- この臨床試験の目的、意義、実施方法、予測される危険
- この臨床試験に参加しなくても、今後の診療に不利益にならないこと
- 一度、同意しても、いつでも同意を取り消すことができること
- 個人情報の保護には、十分配慮がされること
- 知的財産権の取り扱い、健康被害に対する補償

バイオマーカー研究（腫瘍検体の提供）に関して：

- 腫瘍検体を提供することに同意する
- 腫瘍検体は提供しない

患者さんご本人署名： _____

署名年月日： _____ 年 月 日

私は、今回の治療について上記の項目を説明し、同意が得られた事を認めます。

研究責任医師あるいは研究分担医師

署名または記名捺印： _____

署名年月日： _____ 年 月 日

同意書

りんくう総合医療センター 病院長 殿

このたび私は病気の治療法について説明を受け、「術後補助化学療法中または終了後早期に再発した胃癌に対する CapeOX+ニボルマブ療法の第Ⅱ相試験（JACCRO GC-11（FirSTAR 試験）」に参加するにあたり、担当医師より以下の項目につきまして十分に説明を受け、また説明文書を熟読した上で了承しましたので、その実施について同意します。

説明内容：

- この臨床試験の目的、意義、実施方法、予測される危険
- この臨床試験に参加しなくても、今後の診療に不利益にならないこと
- 一度、同意しても、いつでも同意を取り消すことができること
- 個人情報の保護には、十分配慮がされること
- 知的財産権の取り扱い、健康被害に対する補償

バイオマーカー研究（腫瘍検体の提供）に関して：

- 腫瘍検体を提供することに同意する
- 腫瘍検体は提供しない

患者さんご本人署名： _____

署名年月日： _____ 年 月 日

私は、今回の治療について上記の項目を説明し、同意が得られた事を認めます。

研究責任医師あるいは研究分担医師

署名または記名捺印： _____

署名年月日： _____ 年 月 日

同意撤回書

このたび私は「術後補助化学療法中または終了後早期に再発した胃癌に対するCapeOX+ニボルマブ療法の第Ⅱ相試験（JACCRO GC-11（FirSTAR試験）」について、説明文書による十分な説明を受け自分の意思によって参加することに同意しましたが、このたび同意を撤回いたします。

患者さんご本人署名： _____

署名年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

同意撤回の意思を確認いたしました。

研究責任医師あるいは研究分担医師

署名または記名捺印： _____

署名年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日