

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：藤原 康弘 技術委員：_____

先進技術としての適格性

| | |
|-----------------------|--|
| 先進医療の名称 | 高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法 |
| 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等) | <input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。 |
| 現時点での普及性 | <input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。 |
| 効率性 | 既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。 |
| 将来の保険収載の必要性 | <input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="text-align: center;">()</div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。 |
| 総評 | 総合判定： 適・ <input checked="" type="radio"/> 条件付き適 否 コメント： JCOG1301 試験のプロトコールタイトルならびに適格基準では「胃癌」を対象としているのに、本先進医療Bでは、「食道・胃接合部腺癌」を対象に追加している。追加となった経緯の説明が必要である。また、追加となっているのであれば JCOG1301 試験のプロトコール改訂も必要とも考える。なお、現在の先進医療の名称案「胃・食道接合部腺癌」では胃癌と食道・胃接合部腺癌の両者を指すのか、食道・胃接合部腺癌を意味するのかがわかりにくい、修正が必要である。 施設要件は「がん治療認定医」ではなく、「外来化学療法加算の算定を受けている施設」に変更されたい。 |

先進医療会議構成員（藤原康弘委員）指摘事項に対する回答

2014年10月29日

JCOG1301 研究代表者(申請医療機関 実施責任医師)
静岡県立静岡がんセンター 胃外科
寺島 雅典

JCOG1301 研究事務局（申請医療機関 実施者）
静岡県立静岡がんセンター 胃外科
徳永 正則

JCOG1301 研究事務局（申請医療機関 実施者）
静岡県立静岡がんセンター 胃外科
町田 望

1. JCOG1301 試験のプロトコールタイトルならびに適格基準では「胃癌」を対象としているのに、本先進医療Bの技術名称では、「食道・胃接合部腺癌」を対象に加えている。現在の先進医療の名称案「胃・食道接合部腺癌」が胃癌と食道・胃接合部腺癌の両者を指すのか、食道・胃接合部腺癌のみを意味するのかがわかりにくいため、明らかにされたい。

(答)

ご指摘ありがとうございます。

JCOG1301 試験及び本先進医療Bの申請では当初より食道胃接合部腺癌を含む胃癌を対象としておりますので、両者に対象範囲の違いはありません。

本試験の対象は食道胃接合部腺癌のみではなく、試験実施計画書の「4.1. 適格規準-1)」で規定のとおり「胃癌」であり、次に示す理由から、食道胃接合部腺癌を含みます。すなわち、「食道胃接合部腺癌」に関しては「4.1. 適格規準-6)」の規定により（3 cm以上の食道浸潤を有する対象は除外されますが）「食道胃接合部腺癌」の一部が含まれることとなります。

今回、本試験の対象に含まれる「食道胃接合部腺癌」は従来わが国では「胃癌」として取り扱われてきた対象であることから、適格規準をこのように定めたところです。また、試験実施計画書のタイトルではシンプルに「胃癌」と記載しておりました。しかしながら、技術名称と試験実施計画書タイトルの書きぶりに整合性を取った方が良いでしょう。試験実施計画書のタイトルを変更いたします。

また、ご指摘いただきましたように、技術名称の表現に判りにくい部分があ

りました。より明確に対象を特定できるよう、ご指摘を踏まえ先進医療の技術名称中の「胃・食道接合部腺癌」を「胃癌または食道胃接合部腺癌」といたします。なお、この修正に伴い、先進医療申請書本文中で「胃・食道接合部」と記載しておりましたところを、「胃・食道胃接合部」と修正いたしました。

2. 本技術の内容を考えると、「がん治療認定医」ではなく、「外来化学療法加算1」の施設基準で引用されている「化学療法の経験を有する専任の常勤医師が勤務していること」を用いることが適切と考えるが、申請医療機関の見解如何。

(答)

ご指摘に従い、本技術の「II. 医療機関の要件」を、

実施診療科の医師数：・・・がん治療認定医1名以上

から、

その他：化学療法の経験を5年以上有する専任の常勤医師が勤務している。

に修正しました。

2014年10月29日

JCOG1301 研究代表者(申請医療機関 実施責任医師)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

寺島 雅典

JCOG1301 研究事務局 (申請医療機関 実施者)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

徳永 正則

JCOG1301 研究事務局 (申請医療機関 実施者)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

町田 望

申請課題名：高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃・食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法
文 書 名：先進医療届出書 別紙 1

新旧対照表

(取消線箇所~~の削除~~、下線部箇所の追加)

| 変更箇所 | 変更前 | 変更後 | 変更理由 |
|-----------|--------------------------------|--|------------|
| 様式第 1-1 号 | 先進医療技術の名称/先進医療技術名/先進医療の名称 | 先進医療技術の名称/先進医療技術名/先進医療の名称 | より適切な表現に修正 |
| 様式第 2 号 | | | |
| 様式第 3 号 | 高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃・食道 | 高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃 <u>癌また</u> | |
| 様式第 4 号 | 接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法 | <u>は</u> 食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療 | |
| 様式第 5 号 | | 法 | |
| 様式第 6 号 | | | |

| 変更箇所 | 変更前 | 変更後 | 変更理由 |
|--|---|---|------------------|
| 様式第 7-1 号 | | | |
| 様式第 8-1 号 | | | |
| 様式第 9 号 | | | |
| 様式第 3 号 2-2. 海外での承認に 関する情報 3. 期待される適応 症、効能及び効果 16. 社会的妥当性 | <p>・・・HER2 陽性の胃・食道接合部腺癌・・・</p> <p>・・・切除可能(な)進行胃・食道接合部腺癌・・・</p> <p>・・・「HER2 陽性切除可能進行胃・食道接合部腺癌」・・・</p> | <p>・・・HER2 陽性の胃・食道胃接合部腺癌・・・</p> <p>・・・切除可能(な)進行胃・食道胃接合部腺癌・・・</p> <p>・・・「HER2 陽性切除可能進行胃・食道胃接合部腺癌」・・・</p> | より適切な表現に修正 |
| 様式第 5 号 | ・・・切除可能進行胃・食道接合部腺癌・・・ | ・・・切除可能進行胃・食道胃接合部腺癌・・・ | より適切な表現に修正 |
| 様式第 8-1 号 | <p>2 実施体制(実施責任医師及び実施者)</p> <p>※ 先進医療技術の臨床使用実績を示す。 ※※トラスツズマブの使用経験[単独使用を含む]を示す。</p> <p>3 関連する学会等</p> <p>日本消化器外科学会、日本がん治療認定医機構</p> | <p>2 実施体制(実施責任医師及び実施者)</p> <p>※ 先進医療技術の臨床使用実績を示す。 ※※トラスツズマブの使用経験[単独使用を含む]を示す。 #化学療法の経験を5年以上有する専任の常勤医師</p> <p>3 関連する学会等</p> <p>日本消化器外科学会</p> | 医療機関の要件の見直しに伴う修正 |
| 様式第 9 号 | <p>II. 医療機関の要件</p> <p>実施診療科の医師数</p> <p>具体的内容:日本消化器外科学会専門医 1 名以上 かつがん治療認定医 1 名以上</p> | <p>II. 医療機関の要件</p> <p>実施診療科の医師数</p> <p>具体的内容:日本消化器外科学会専門医 1 名以上</p> | 医療機関の要件の見直し |

| 変更箇所 | 変更前 | 変更後 | 変更理由 |
|------|---|---|------|
| | <p>その他</p> <p>トラスツズマブの使用経験[単独使用を含む]を1例以上有する医師を1名以上実施者として含む。</p> | <p>その他</p> <p>トラスツズマブの使用経験[単独使用を含む]を1例以上有する医師を1名以上実施者として含む。</p> <p><u>・化学療法の経験を5年以上有する専任の常勤医師が勤務している。</u></p> | |

文 書 名：添付資料（文献リスト、文献抄録和訳、概要図、ロードマップ、サマリーシート）

新旧対照表

（取消線箇所の削除、下線部箇所の追加）

| 変更箇所 | 変更前 | 変更後 | 変更理由 |
|---------|--------------------------------|---|-----------------|
| 文献リスト | 先進医療技術名： | 先進医療技術名： | 先進医療技術名の修正に伴う変更 |
| 文献抄録和訳 | 高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃・食道 | 高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃 <u>癌</u> また | |
| 概要図 | 接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法 | <u>は食道胃</u> 接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法 | |
| サマリーシート | | 法 | |
| 文献抄録和訳 | ・・・胃・食道接合部腺癌・・・ | ・・・胃・食道 <u>胃</u> 接合部腺癌・・・ | より適切な表現に修正 |
| 概要図 | | | |
| ロードマップ | | | |
| サマリーシート | | | |

「高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃・食道接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法（整理番号B036）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

静岡県立静岡がんセンターから申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃・食道接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法

適応症等：HER2過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌（術前のCT検査で胃領域リンパ節に短径15 mm以上の腫大リンパ節がみられる、あるいは傍大動脈領域リンパ節に短径10 mm以上の腫大リンパ節がみられる、非治癒因子を有さないHER2陽性胃癌患者）

内容：

（先進性）

本邦での高度リンパ節転移を有する切除可能進行胃・食道接合部腺癌に対する標準治療は手術＋術後1年間のS-1内服であるが、より進行した症例に対しては術前化学療法（S-1＋シスプラチン）が行われることもある。

従来の胃癌に対する化学療法では、HER2発現の有無は考慮されていなかったが、ToGA試験（HER2陽性の切除不能進行胃・食道接合部腺癌を対象とした国際共同試験。化学療法に対するトラスツズマブの上乗せ効果が示された）の結果をうけて、現在はHER2陽性切除不能進行胃・食道切望部腺癌に対する標準治療はトラスツズマブ併用化学療法となり、治療開発もHER2陰性胃癌とは別立てで行われている。

切除可能な進行胃・食道接合部腺癌においても、HER2陽性であればトラスツズマブを併用することで、高い治療効果が期待される。術前のS-1＋シスプラチン＋トラスツズマブ併用化学療法は現時点で最も期待できるレジメンであると考えており、試験治療の実施によりHER2陽性切除可能進行胃・食道接合部腺癌患者の全生存期間の延長が期待される。

（概要）

HER2過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌に対するトラスツズマブ併用術前化学療法（S-1＋CDDP＋トラスツズマブ併用療法）が、術前化学療法（S-1＋CDDP併用療法）に対してprimary endpointである全生存期間において有意に上回るかどうかを判

断する。

(効果)

全生存期間 (3年生存割合で10%の上乗せ効果) の延長

(先進医療に係る費用)

本先進医療での総額は1,607,933円である。保険者負担額は667,760円であり、被保険者負担額は940,173円である。被保険者負担額の内訳は、先進医療にかかる費用が648,453円、保険外併用療養費分に係る一部負担金が276,900円、その他[食事患者負担]が14,820円である。先進医療にかかる費用(648,453円)のうち、薬剤費508,678円については、中外製薬株式会社より無償提供を受けて実施する。よって患者負担額は、先進医療にかかる費用として139,775円、保険外併用療養費分に係る一部負担金として276,900円、その他[食事患者負担]として14,820円を合わせた431,495円である。

| | |
|--------|--------------|
| 申請医療機関 | 静岡県立静岡がんセンター |
| 協力医療機関 | なし |

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

(1)開催日時：平成26年8月21日(木) 16:00～17:25
(第20回先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

静岡県立静岡がんセンターから申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第20回先進医療技術審査部会 資料1-6、1-7 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B036 に対する第20回先進医療技術審査部会における指摘事項 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

静岡県立静岡がんセンターからの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

| | |
|----------------|-------|
| 第20回先進医療技術審査部会 | 資料1-6 |
| 平成26年8月21日 | |

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B036)

評価委員 主担当：山口 _____
副担当：竹内 _____ 副担当：田島 _____ 技術委員：— _____

| | |
|-----------|---|
| 先進医療の名称 | 高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃・食道接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法 |
| 申請医療機関の名称 | 静岡県立静岡がんセンター |
| 医療技術の概要 | <p>本邦での高度リンパ節転移を有する切除可能進行胃・食道接合部腺癌に対する標準治療は手術＋術後1年間のS-1内服であるが、より進行した症例に対しては術前化学療法（S-1＋シスプラチン）が行われることもある。</p> <p>従来胃癌に対する化学療法では、HER2発現の有無は考慮されていなかったが、ToGA試験（HER2陽性の切除不能進行胃・食道接合部腺癌を対象とした国際共同試験）の結果をうけて、現在はHER2陽性切除不能進行胃・食道接合部腺癌に対する標準治療はトラスツズマブ併用化学療法となり、治療開発もHER2陰性胃癌とは別立てで行われている。そこでHER2過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌に対するトラスツズマブ併用術前化学療法（S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法）が、術前化学療法（S-1+CDDP併用療法）に対してprimary endpointである全生存期間において有意に上回るかどうかを判断する。</p> <p>Primary endpoint：全生存期間 予定登録患者数：各治療群65名、計130名。 予定試験期間：登録：3年、追跡：登録終了後3年。</p> <p>主たる解析以降（先進医療制度下の臨床試験として終了以降）も、より正確な二次がんの発現頻度を把握するため、患者登録終了後5年間追跡を行う。</p> |

【実施体制の評価】 評価者：山口 _____

| | | |
|------------------------------|---------------------------------------|------|
| 1. 実施責任医師等の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 2. 実施医療機関の体制 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 3. 医療技術の有用性等 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） | | |

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島 _____

| | | |
|--|---------------------------------------|------|
| 4. 同意に係る手続き、同意文書 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 5. 補償内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 指摘事項に従い適切に修正がなされたので適とした。 患者相談等の対応も整備されている。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。） | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | | |

【試験実施計画書等の評価】 評価者：竹内 _____

| | | |
|---|---------------------------------------|------|
| 6. 期待される適応症、効能及び効果 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 7. 予測される安全性情報 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 8. 被験者の適格基準及び選定方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 9. 治療計画の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 10. 有効性及び安全性の評価方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 11. モニタリング体制及び実施方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 14. 患者負担の内容 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| 16. 個人情報保護の方法 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | ・ 不適 |
| コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） プロトコルは非常によく書かれております。本試験は、unblind 試験であるため、各施設で、手術者は、blind されているのでしょうか？second endpoint, PFS の判定は、中央での判定にしては如何でしょうか？ | | |
| 実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。） | | |

【1～16の総評】

| | | | | |
|----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| 総合評価 | <input checked="" type="checkbox"/> 適 | <input type="checkbox"/> 条件付き適 | <input type="checkbox"/> 継続審議 | <input type="checkbox"/> 不適 |
| 予定症例数 | 130 例 | 予定試験期間 | 総試験期間：6 年間 | |
| 実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） | | | | |
| コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） | | | | |

先進医療審査の指摘事項（竹内構成員）に対する回答

先進医療技術名：高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃・食道
接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法

氏名 2014年8月7日

JCOG1301 研究代表者(申請医療機関 実施責任医師)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

寺島 雅典

JCOG1301 研究事務局（申請医療機関 実施者）

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

徳永 正則

JCOG1301 研究事務局（申請医療機関 実施者）

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

町田 望

1. 本試験は、unblind 試験であるため、各施設で、手術者は、blind されているのでしょうか？second endpoint, PFS の判定は、中央での判定にしては如何でしょうか？

【回答】

術前化学療法（A 群：S-1 + CDDP 併用療法、B 群：S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法）は unblind で実施され、手術者にも当該患者がどちらの治療を受けたのかが伝わり得ます。しかしながら、手術可能かどうかの判断は事前に内科、外科など複数の診療科医師を含めたカンファレンスで決定されますし、高度に術式が標準化されている胃癌の場合は特に、術前化学療法の内容によって手術者が手術内容を変える（余分に切除したり、手術を手控えたりする）といったことは生じません。

また、PFS についてもご指摘のとおり評価者によるバイアスが入り得ますが、Dodd LE らの報告（J Clin Oncol. 2008 Aug 1;26(22):3791-6.）でも、PFS のイベントの中央判定を行うことについては informative censoring が避けられないことをはじめとして様々な方法論的な問題が指摘されており、それ自体が新たにバイアスを生じることが指摘されています。そのため、PFS の中央判定は必ずしも推奨されているわけではありません。

また、PFS が primary endpoint であれば中央判定等の手段によりバイアスを減らす工夫をすべきかと思いますが、PFS はあくまで secondary endpoint であり参考としての位置づけとなります。本試験の結果に基づく意思決定には、よ

りハードなエンドポイントである全生存期間 (Overall Survival:OS) を primary endpoint として用います。

以上のことから、second endpoint PFS は施設判定で実施したいと考えております。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員）に対する回答

先進医療技術名：高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃・食道
接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法

2014年8月7日

JCOG1301 研究代表者(申請医療機関 実施責任医師)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

寺島 雅典

JCOG1301 研究事務局（申請医療機関 実施者）

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

徳永 正則

JCOG1301 研究事務局（申請医療機関 実施者）

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

町田 望

1. 説明文書の20頁の1行目にSP療法の費用についてのみ書かれている部分に、SP-T療法の費用を加え、全体では3ないし4コース行われるので費用はそれぞれ3又は4倍になることが分かるように記載すること。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書・同意書の該当箇所を以下のように修正しました。

11. 費用について

・・・

・術前化学療法：SP療法にかかる費用は、1コースで約33万円（自己負担額は3割負担で約10万円）です。SP-T療法ではさらに先進医療Bの人件費、材料費として約5万円かかります。3コース実施した場合の費用は、SP療法では約98万円（自己負担額として約29万円）、SP-T療法では約112万円（自己負担額として約43万円）です。

2. 相談窓口に、病院全体の患者相談窓口も追加記載すること。

【回答】

ご指摘に従い、説明文書・同意書の該当箇所を修正しました。

先進医療B036に対する第20回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃・食道
接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法

2014年9月9日

JCOG1301 研究代表者(申請医療機関 実施責任医師)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

寺島 雅典

JCOG1301 研究事務局(申請医療機関 実施者)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

徳永 正則

JCOG1301 研究事務局(申請医療機関 実施者)

静岡県立静岡がんセンター 胃外科

町田 望

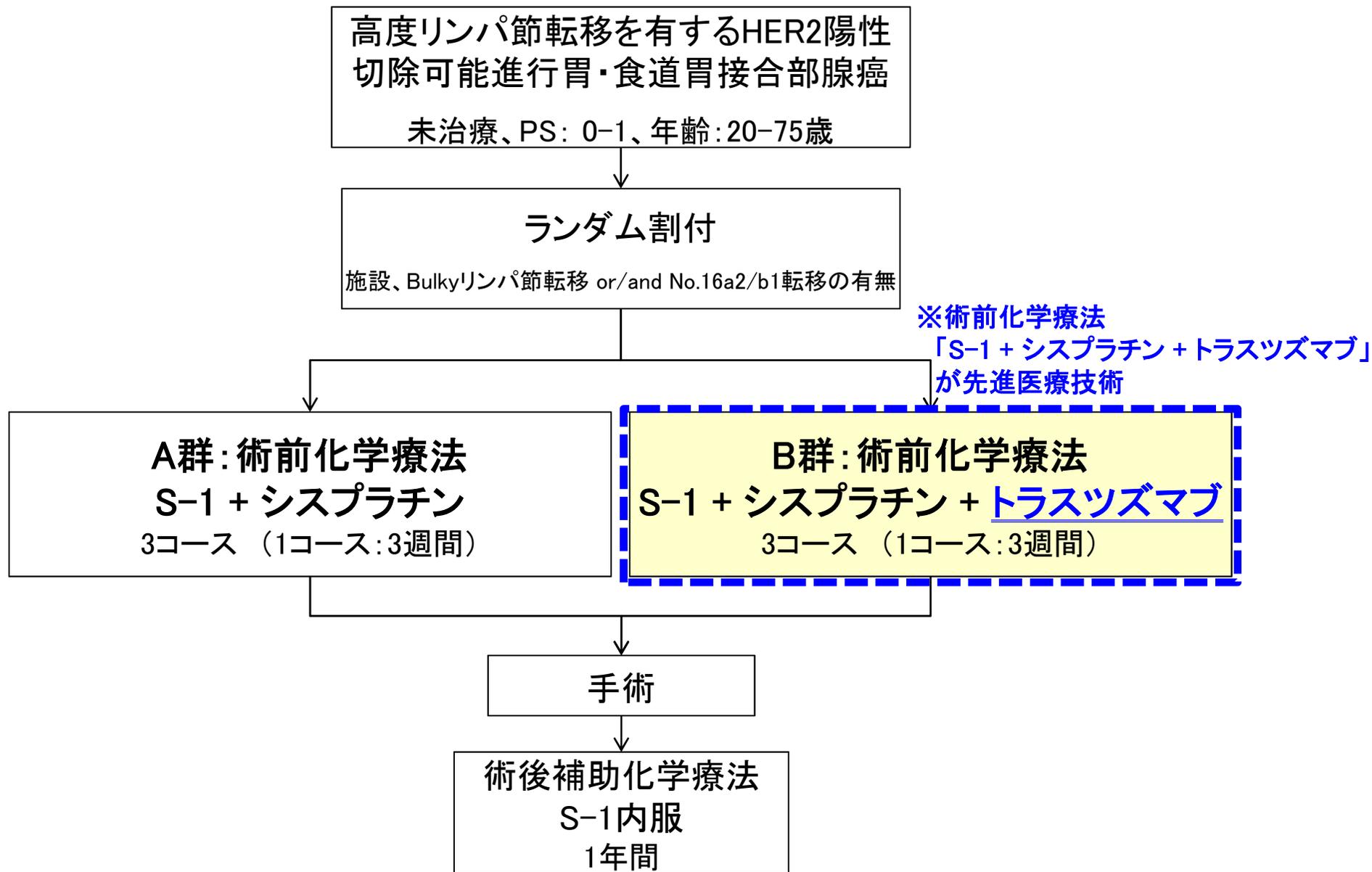
1. 様式第9号先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの、Ⅱ医療機関の要件、実施診療科の医師数、具体的内容の日本消化器外科学会専門医1名以上かつ日本内科学会認定医1名以上の記載内容についてバランスを欠くものという印象を受ける。先進医療技術が抗がん剤治療であるため化学療法に関する認定資格またはそれに相当する経験を求めるのが妥当ではないか。

【回答】

ご指摘に従い、化学療法に関する要件を見直し、様式第9号Ⅱ医療機関の要件、実施診療科の医師数、具体的内容を以下のように規定することとしました。

日本消化器外科学会専門医1名以上かつがん治療認定医1名以上

医療技術の概要図



薬事承認又は保険収載までのロードマップ

- 試験薬または試験機器:トラスツズマブ(遺伝子組換え)製剤〔製品名:ハーセプチン®60/150〕
- 適応疾患:HER2過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌(根治切除可能例)*
*胃癌患者全体の0.3-0.4%

申請医療機関における実施例

- 対象:HER2過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌(根治切除可能例)
- 治療レジメン:S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法
→手術
→術後補助化学療法(S-1内服1年間)
- 患者数:3名(1名:手術終了
1名:S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法終了
1名:S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法中)
- 有効性*:いずれも画像効果判定はPR(RECIST ver 1.1)
- 安全性*:CTCAE Grade 2以上の有害事象を認めず
*有効性、安全性はS-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法が終了している2名のデータ。

先行研究(国際共同試験)

- 対象:HER2陽性切除不能進行再発の胃癌・食道胃接合部癌
- 試験名:HER2陽性進行胃癌または食道胃接合部癌治療としてのトラスツズマブ(T-mab)+化学療法 vs 化学療法単独の比較(ToGA試験)
- 患者数:584名
- 有効性:生存期間中央値はT-mab+化学療法群で13.8か月、化学療法単独群で11.1か月であり、T-mab+化学療法群の優越性が示された(HR:0.74、95%CI:0.60-0.91、P=0.0046)。
- 安全性:Grade 3,4の有害事象発生割合(68% vs 68%)、心関連有害事象発生割合(6% vs 6%)に両群で差はみられなかった。

先進医療B

- 試験名:高度リンパ節転移を有するHER2陽性胃癌に対する術前trastuzumab併用化学療法の意義に関するランダム化探索的試験(JCOG1301)
- 試験デザイン:ランダム化比較探索的試験
- 期間:2014~2020年(登録期間3年、登録終了3年で主たる解析を実施)
- 患者数:130例(各群65例ずつ)
- primary endpoint:全生存期間
- 選択規準:HER2陽性で高度リンパ節転移を有する進行胃癌
- 除外規準:活動性の重複がん、全身的治療を要する感染症、血清HBs抗原陽性など
- 予想される有害事象:血液毒性、消化器毒性、心毒性、アレルギー反応など

欧米での現状

- 根治切除可能例に対する補助化学療法としての有用性を示した報告はない。
- 薬事承認:米国 無、欧州 無*
- *HER2陽性切除不能・再発胃・食道胃接合部腺癌に対しては承認あり
- ガイドラインの記載:無**
- ** NCCNガイドラインには、根治切除不能例に対しては以下のような記載あり
「HER2過剰発現を示す対象に対しては、化学療法に加えトラスツズマブを投与することができる。」
- 進行中の臨床試験:有(スペイン、トルコ、ドイツで探索的試験を実施)
HER2陽性胃・食道胃接合部腺癌(根治切除可能例)に対する周術期化学療法としてのトラスツズマブの有効性評価を目的とした臨床試験が進行中である。
試験結果は未公表。

国内での現状

- 薬事承認:無*
- *HER2陽性切除不能・再発胃・食道胃接合部腺癌に対しては承認あり
- ガイドラインの記載:無**
- ** ToGA試験に関する胃癌ガイドライン速報版には、根治切除不能例に対しては以下のような記載あり
「本試験の結果、HER2陽性胃癌(切除不能な進行再発)に対してトラスツズマブを含む化学療法が新たな標準治療となることが示された。」
- 進行中の臨床試験:無

結果に応じて、実施を検討

先進医療B
ランダム化検証的試験

または

企業/医師主導治験
ランダム化検証的試験

状況に応じて、日本胃癌学会など、学会からの要望提出を申し入れ

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

【別添1】「高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・静岡県立静岡がんセンター

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 参加予定医療機関

| 医療機関名 |
|----------------------|
| 函館厚生院函館五稜郭病院 |
| 恵佑会札幌病院 |
| 岩手医科大学附属病院 |
| 国立病院機構仙台医療センター |
| 宮城県立がんセンター |
| 山形県立中央病院 |
| 栃木県立がんセンター |
| 防衛医科大学校病院 |
| 埼玉県立がんセンター |
| 国立がん研究センター東病院 |
| 国立がん研究センター中央病院 |
| がん・感染症センター都立駒込病院 |
| 東京医科歯科大学医学部附属病院 |
| がん研究会有明病院 |
| 虎の門病院 |
| 都立墨東病院 |
| 神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター |
| 北里大学病院 |
| 横浜市立大学附属市民総合医療センター |
| 新潟県立がんセンター新潟病院 |
| 新潟県厚生連長岡中央総合病院 |
| 燕労災病院 |
| 富山県立中央病院 |
| 石川県立中央病院 |
| 岐阜大学医学部附属病院 |
| 岐阜市民病院 |
| 静岡県立総合病院 |
| 愛知県がんセンター中央病院 |
| 名古屋大学医学部医学部附属病院 |
| 国立病院機構京都医療センター |
| 大阪大学医学部附属病院 |
| 近畿大学医学部附属病院 |
| 大阪府立病院機構大阪府立成人病センター |
| 国立病院機構大阪医療センター |
| 大阪医科大学附属病院 |
| 市立豊中病院 |
| 市立堺病院 |

| |
|----------------|
| 関西医科大学附属枚方病院 |
| 神戸大学医学部附属病院 |
| 関西労災病院 |
| 兵庫医科大学病院 |
| 兵庫県立がんセンター |
| 市立伊丹病院 |
| 天理よろづ相談所病院 |
| 和歌山県立医科大学附属病院 |
| 島根大学医学部附属病院 |
| 岡山大学病院 |
| 広島市立広島市民病院 |
| 広島市立安佐市民病院 |
| 福山市民病院 |
| 国立病院機構四国がんセンター |
| 高知医療センター |
| 大分大学医学部附属病院 |

【別添2】「高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症： HER2 過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌

効能・効果： HER2 過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌における全生存期間（3年生存割合で10%の上乗せ効果）の延長

1) 従来の標準治療と当該技術の有効性

本邦での高度リンパ節転移を有する切除可能進行胃・食道胃接合部腺癌に対する標準治療は手術＋術後1年間のS-1内服であるが、より進行した症例に対しては術前化学療法（S-1＋シスプラチン）が行われることもある。

従来の胃癌に対する化学療法では、HER2発現の有無は考慮されていなかったが、ToGA試験（HER2陽性の切除不能進行胃・食道胃接合部腺癌を対象とした国際共同試験。化学療法に対するトラスツズマブの上乗せ効果が示された）の結果をうけて、現在はHER2陽性切除不能進行胃・食道胃接合部腺癌に対する標準治療はトラスツズマブ併用化学療法となり、治療開発もHER2陰性胃癌とは別立てで行われている。

切除可能な進行胃・食道胃接合部腺癌においても、HER2陽性であればトラスツズマブを併用することで、高い治療効果が期待される。術前のS-1＋シスプラチン＋トラスツズマブ併用化学療法は現時点で最も期待できるレジメンであると考えており、試験治療の実施によりHER2陽性切除可能進行胃・食道胃接合部腺癌患者の全生存期間の延長が期待される。

2) 申請医療機関等における実績

本試験と同一の対象に対して試験治療と全く同一の治療レジメンを、術前化学療法として用いた経験は3名である。

一方、HER2陽性の切除不能・再発進行胃癌に対しては、S-1（あるいはカペシタビン）、CDDPとの併用でのトラスツズマブの投与は日常診療として行われており、十分な経験を有している。

3) 文献等において示された有効性

HER2過剰発現が確認された（HER2陽性）高度リンパ節転移を有する切除可能胃癌に対する術前化学療法としてトラスツズマブを用いた場合の有効性に関する報告は2013年12月時点で論文化されたものは存在しない。

切除不能胃癌に対するトラスツズマブの有効性に関してはToGA試験の結果が報告されている¹⁾。ToGA試験は、HER2陽性（IHC 3+またはFISH+）の切除不能進行再発の胃癌・食道胃接合部癌の初回治療例を対象に、primary endpointを全生存期間として、コントロール群である（カペシタビン（Cap[®]）＋CDDP）療

法に対するトラスツズマブの上乗せ効果を検証することを目的した第 III 相国際共同治験である。全生存期間中央値は化学療法群 11.1 か月、化学療法+トラスツズマブ群 13.8 か月であり、化学療法+トラスツズマブ群の化学療法群に対する優越性が検証された（ハザード比 0.74、95%信頼区間 0.60-0.91、 $p=0.0046$ ）、わが国ではこの治験の結果をもって 2011 年 3 月 10 日に「HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発胃癌」に対する効能追加が承認された。

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の治療ガイドラインでは、HER2 陽性切除不能進行・再発胃癌に対しては、トラスツズマブとシスプラチンおよびフッ化ピリミジンの併用療法が推奨されている。

欧州臨床腫瘍学会 (European Society for Medical Oncology : ESMO) の治療ガイドラインでも、HER2 陽性切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療は、トラスツズマブとシスプラチンおよびフッ化ピリミジンの併用療法であると掲載されている。

【別添3】「高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋（一部修正））

5. 被験者の適格基準及び選定方法

登録の手順

対象患者が以下の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を確認し、JCOG Web Entry System より登録する。Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要である。不明の場合には JCOG データセンターに問い合わせること。

登録に際しての注意事項

- ① プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② 登録は 5.1 の「患者登録」の URL へアクセスして行う。
- ③ 適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送や FAX で送付する必要はない。
- ④ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ⑤ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑥ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF と共にデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。
- ⑦ データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号、割付群）を採用する。
- ⑧ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。
- ⑨ 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時に Web Entry System に表示される体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認すること。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 JCOG 採用の計算式（Dubois 式：体表面積（m²）＝体重（kg）^{0.425} x 身長（cm）^{0.725} x 71.84 ÷ 10,000）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 JCOG 採用の計算式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施設研究責任者が決定する。

ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割付に際しては、①施設、②大動脈周囲リンパ節（No.16a2/b1）転移 and/or Bulky リンパ節転移（なし vs. あり）で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

■ 適格規準

- 1) 胃原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に胃癌（組織型分類の一般型のいずれか）であることが確認されている。
- 2) HER2 陽性である（IHC3+、または IHC2+かつ ISH+）。
- 3) 登録前 28 日以内に行った上腹部造影 CT（造影が施行出来ない場合単純 CT も許容）にて以下のいずれかを 1 つ以上を満たす病変を認める（①②では壁深達度は問わず、③では cT2-4 とする）。
 - ① 大動脈周囲の No.16a2/16b1 リンパ節転移（any T）
 - ② Bulky リンパ節転移（any T）（3.8.参照）
 - ③ 短径 15 mm 以上の領域リンパ節（cT2-4）
- 4) 登録前 28 日以内に行った胸部造影 CT、上腹部造影 CT および骨盤造影 CT（造影が施行出来ない場合単純 CT も許容）にて大動脈周囲の No. 16a2/16b1 リンパ節以外の遠隔転移を認めない。
- 5) 肉眼型が 4 型あるいは大型（上部消化管内視鏡による肉眼診断で腫瘍径が 8 cm 以上の 3 型ではない）。
- 6) 食道浸潤がない、または食道浸潤が 3 cm 以内と診断される。
- 7) 残胃癌でない。
- 8) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法・放射線療法・内分泌療法の既往がない。
- 9) 胃癌に対して一切の手術療法の既往がない。ただし、胃のバイパス手術及び内視鏡的粘膜切除を除く。
- 10) 登録前 28 日以内に行った腹腔鏡検査またはバイパス手術時の開腹所見にて、肝転移、腹膜転移がなく、かつ腹腔洗浄細胞診陰性である。
- 11) 登録日の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 12) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0 または 1 である（PS は必ずカルテに記載すること）
- 13) 登録前 28 日以内に行った心エコーにて左室駆出率（LVEF）が 50%以上である。
- 14) 登録前 14 日以内の最新の検査値（登録日の 2 週間前の同一曜日は可）が、以下のすべてを満たす。
 - ① 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ （登録用の採血前 14 日以内に輸血を行っていないこと）
 - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
 - ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑤ AST (GOT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑥ ALT (GPT) $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.3 \text{ mg/dL}$
 - ⑧ クレアチニンクリアランス $\geq 60 \text{ mL/min}$
クレアチニンクリアランスは Cockcroft-Gault 式による推定値で 60 mL/min/body 以

上であること。推定値で 60 mL/min/body 未満の場合、実測値で 60 mL/min/body 以上であることが確認されれば適格とする。

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

15) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている

■ 除外規準

- 1) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない）。
- 2) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 3) 登録時に 38℃以上の発熱を有する。
- 4) 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性
- 5) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 6) ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。
- 7) HBs 抗原が陽性である。
- 8) フルシトシン、フェニトイン、ワーファリンカリウムの継続使用が必要である。
- 9) 胸部 CT で診断される、間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫のいずれか、または複数合併。
- 10) 登録日より 6 か月以内に、心筋梗塞または不安定狭心症の既往を有する。
- 11) コントロール不良の高血圧症を合併している。
- 12) インスリンの継続的使用により治療中、またはコントロール不良の糖尿病を合併している。

【別添4】「高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法」の有効性及び安全性の評価
(申請書類より抜粋)

7-1. 有効性及び安全性の評価

【主要評価項目（プライマリーエンドポイント）】

全生存期間

【副次評価項目（セカンダリーエンドポイント）】

無増悪生存期間、術前化学療法の奏効割合（RECIST v1.1）、根治切除割合、手術までの治療完遂割合、術後補助化学療法までの治療完遂割合、組織学的奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

1) 術前化学療法中の安全性評価項目

(1) 1コース目に週1回評価する安全性評価項目

1コース目の開始前（前日または当日）に検査を行う。1コース目は、day 8、day 15の検査を必須とする。

- i) 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板数
- ii) 血液生化学：総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、ALP、 γ GTP
- iii) 自覚症状（CTCAEv4.0-JCOG）
 - ・全身障害および投与局所様態：疲労、発熱
 - ・一般・全身障害および投与部位の状態：注入に伴う反応（B群のみ）
 - ・心臓障害：心不全
 - ・耳および迷路障害：聴覚障害、耳鳴
 - ・胃腸障害：便秘、下痢、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐
 - ・神経系障害：末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
 - ・皮膚および皮下組織障害：脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
 - ・代謝および栄養障害：食欲不振、高血糖
 - ・眼障害：流涙
 - ・血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
 - ・感染：上気道感染、肺感染、尿路感染、その他の感染
 - ・その他のGrade3以上の非血液毒性

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOGにおける下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4リンパ球減少」

(2) 2コース目以降にコースごとに評価する安全性評価項目

2コース目以降はコース開始前（前日または当日）に検査を行う。コース中の検査は、必要に応じて追加する。

- i) 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板数
- ii) 血液生化学：総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、ALP、 γ GTP
- iii) 自他覚症状（CTCAEv4.0-JCOG）
 - ・全身障害および投与局所様態：疲労、発熱
 - ・一般・全身障害および投与部位の状態：注入に伴う反応
 - ・心臓障害：心不全
 - ・胃腸障害：便秘、下痢、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐
 - ・神経系障害：末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
 - ・皮膚および皮下組織障害：脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
 - ・代謝および栄養障害：食欲不振
 - ・眼障害：流涙
 - ・血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
 - ・感染：上気道感染、肺感染、尿路感染、その他の感染
 - ・その他の Grade3 以上の非血液毒性

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

(3) 3 コース終了後手術前に評価する安全性評価項目

以下の検査は 3 コース目の S-1 投与終了日より（最終投与日を 0 日目として）7-14 日目までに行う。

- i) 心エコー検査（B 群のみ）

2) 術前化学療法中の有効性評価項目

1 コース目の S-1 投与終了日から次コース開始当日までの間、3 コース目の S-1 投与終了日より（最終投与日を 0 日目として）7-14 日目までに以下の検査を行う。

4 コース目を実施した場合は、4 コース目の S-1 投与終了日より（最終投与日を 0 日目として）7-14 日目までに以下の検査を行う。

1 コース目あるいは 2 コース目で術前化学療法が中止となった場合は、試験実施計画書 8.2.2.2) に準じて効果判定を行う。

総合効果の判定は、試験実施計画書「11.1.効果判定」の手順に従って 3 コース終了後のみ行う。

有効性評価時の CT スライス厚は登録前評価と同じ CT スライス厚を用いる。

(1) 1 コース目の S-1 投与終了日から 2 コース目開始当日までに行う検査

- i) 上腹部造影 CT および骨盤造影 CT※
- ii) 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9
- iii) 胸部単純 X-P

(2) 3 コース目の S-1 投与終了日より（最終投与日を 0 日目として）7-14 日目までに行う検査

- i) 上腹部造影 CT および骨盤造影 CT※
- ii) 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9
- iii) 胸部単純 X-P

(3) （4 コース目を実施した場合）4 コース目の S-1 投与終了日より（最終投与日を 0 日目として）7-14 日目までに行う検査

- i) 上腹部造影 CT および骨盤造影 CT※
- ii) 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9
- iii) 胸部単純 X-P

※ 造影剤アレルギー、腎機能障害、喘息を有する場合は単純 CT を許容する。

3) 手術前に評価する安全性評価項目

手術前 14 日以内に行う。

- i) 末梢血算：白血球数、好中球数（ANC：桿状核球＋分節核球）、ヘモグロビン、血小板数
- ii) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- iii) 自他覚症状：疲労、下痢、肺臓炎

4) 手術の評価項目

- (1) 手術日、手術時間、出血量（開腹から閉腹まで）、他家輸血の有無（開腹から翌朝まで）
- (2) 手術術式、合併切除臓器、開胸の有無、リンパ節郭清度、再建法
- (3) 肉眼型、腫瘍径
- (4) 腫瘍主占居部位、腫瘍占居部位
- (5) 手術所見：深達度、リンパ節転移、肝転移、腹膜播種、腹腔細胞診、遠隔転移、切除近位断端、切除遠位断端、手術的腫瘍遺残度、手術的進行度
- (6) 各リンパ節の郭清の有無
- (7) **Grade 3 以上の術中合併症（CTCAE v4.0-JCOG）**：開腹より閉腹まで。治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。

- i) 急性冠動脈症候群、血栓塞栓症、術中肝胆道系損傷（膵、総胆管、門脈）、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中消化管損傷（食道、十二指腸、空腸、回腸、結腸）、術中脾臓損傷

- ii) 上記以外の **Grade 3 以上の術中合併症**

5) 手術後入院中の評価項目

- (1) 術後初回退院日
- (2) 術後 3 日目のドレーン排液中 AMY 値（ドレーン留置例のみ）、術後出血の有無
- (3) 再手術の有無
- (4) 病理組織所見

組織型、深達度、リンパ節転移、肝転移、腹膜播種、遠隔転移、腹腔洗浄細胞診、リンパ管侵襲、血管侵襲、近位断端、遠位断端、腫瘍遺残度、進行度、各リンパ節の転移の有無、組織学的治療効果

- (5) 術後早期合併症：手術終了後より術後初回退院まで。手術との因果関係に関する担当医の判断も報告する。Grading は、CTCAE v4.0-JCOG と Clavien-Dindo 分類の両方で行う。

JCOG 術後合併症規準（Clavien-Dindo 分類）v2.0

| 評価項目 | CTCAE v4.0-JCOG | Clavien-Dindo 分類 |
|----------|-------------------------------------|------------------|
| 臍液瘻 | 臍瘻 | 臍液瘻 |
| 術後出血 | 術後出血 | 術後出血 |
| 腹腔内膿瘍 | 腹部感染 | 腹腔内膿瘍 |
| 消化管縫合不全 | 胃腸吻合部漏出 ^{※1} | 消化管縫合不全 |
| 消化管吻合部狭窄 | 傷害・中毒および処置合併症 -その他（吻合部狭窄） | 消化管吻合部狭窄 |
| 胆嚢炎 | 胆嚢炎 | 胆嚢炎 |
| ダンピング症候群 | 胃腸障害-その他（ダンピング症候群） | ダンピング症候群 |
| 胃排出遅延 | 胃腸障害-その他（胃排出遅延） | 胃排出遅延 |
| 逆流性食道炎 | 胃食道逆流性疾患 | 逆流性食道炎 |
| 閉塞性イレウス | 小腸閉塞 | 閉塞性イレウス |
| 麻痺性イレウス | イレウス | 麻痺性イレウス |
| 血栓症/塞栓症 | 血栓塞栓症 | 血栓症/塞栓症 |
| 術後肺炎 | 肺感染 | 術後肺炎 |
| 術後胸水 | 胸水 | 術後胸水 |
| 乳び腹水 | 胃腸障害-その他（乳び腹水） | 乳び腹水 |
| 術後創感染 | 創傷感染 | 術後創感染 |
| 創し開 | 創し開 | 創し開 |
| | その他の Grade 3 以上の非血液毒性 ^{※2} | |

※1 本試験においては吻合に伴う漏出は部位によらず、「胃腸吻合部漏出」として Grading する。

※2 非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

- 6) 術後補助化学療法開始前の評価項目（術後補助化学療法施行例のみ）

- i) 体重
- ii) PS (ECOG)
- iii) 末梢血算：白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数
- iv) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- v) クレアチニンクリアランス（推定値または実測値）

- 7) 術後補助化学療法中の安全性の評価項目（術後補助化学療法施行例のみ）

術後補助化学療法中は、コース開始前 7 日以内に下記の項目を評価する。1 コース終了までは 2 週間に 1 回、2 コースからプロトコル治療終了までは 3 週間に 1 回、下記の 2) -4) の項目を評価する。ただし、2 投 1 休へのスケジュール変更を行うことなく、4 投 2 休で連続して 2 コース以上スキップ・減量規準に該当せずに継続できた場合は（用量は減量して

いてもよい)、以降のコースでは、6週間に1回以上の評価でも構わない。

- i) 全身状態：PS (ECOG)
- ii) 末梢血算：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- iii) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム
- iv) 自覚症状 (CTCAE v4.0-JCOG)：Grade 1 以上の場合は、治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。

- ・ 全身障害および投与局所状態：発熱、疲労
- ・ 胃腸障害：腹痛、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
- ・ 皮膚および皮下組織障害：脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
- ・ 代謝および栄養障害：食欲不振
- ・ 眼障害：流涙
- ・ 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- ・ その他の Grade 3 以上の有害事象 (非血液毒性※)

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

8) 治療終了後の検査と評価項目

プロトコール治療終了後 (術後補助化学療法の終了) または、プロトコール治療中止後は、下記の検査を定期的に行い、再発の有無について評価する。

なお、以下の項目には、術直後や術後補助化学療法中の検査等、プロトコール治療中の検査も一部含まれる。

※再発があった場合には、再発時の全身状態 (PS) を記録する。

(1) 手術終了後およびプロトコール治療終了後の安全性評価

① 術後初回退院より半年毎に術後 5 年まで

術後晩期合併症：手術との因果関係に関する担当医の判断も報告する。Grading は、CTCAE v4.0-JCOG と Clavien-Dindo 分類の両方で行う。

JCOG 術後合併症規準 (Clavien-Dindo 分類) v2.0

| 評価項目 | CTCAE v4.0-JCOG | Clavien-Dindo 分類 |
|----------|-------------------------------|------------------|
| 腹腔内膿瘍 | 腹部感染 | 腹腔内膿瘍 |
| 消化管吻合部狭窄 | 傷害・中毒および処置合併症 -その他 (吻合部狭窄) | 消化管吻合部狭窄 |
| 胆嚢炎 | 胆嚢炎 | 胆嚢炎 |
| ダンピング症候群 | 胃腸障害-その他 (ダンピング症候群) | ダンピング症候群 |
| 逆流性食道炎 | 胃食道逆流性疾患 | 逆流性食道炎 |

| | | |
|----------|-------------------------|----------|
| 閉塞性イレウス | 小腸閉塞 | 閉塞性イレウス |
| 麻痺性イレウス | イレウス | 麻痺性イレウス |
| 術後肺炎 | 肺感染 | 術後肺炎 |
| 術後創感染 | 創傷感染 | 術後創感染 |
| 腹壁癒痕ヘルニア | 創合併症 | 腹壁癒痕ヘルニア |
| | その他の Grade 3 以上の非血液毒性※1 | |

※1 非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

② 術後 3 年間は 3 か月に 1 回、以降 2 年間は 6 か月に 1 回

i) 全身状態：体重、PS (ECOG)

ii) 末梢血算：白血球数、好中球数 (ANC：桿状核球＋分節核球)、ヘモグロビン、血小板数

iii) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、ナトリウム、カリウム

(2) 手術終了後およびプロトコール治療終了後の有効性評価

登録日を起算日とし登録後 5 年間は以下の検査を定期的に行い、再発の有無について評価する。

5 年目以降は、年 1 回は、再発の有無につき理学的所見を評価する。再発を疑う場合には、血液検査/画像検査で評価する。

① 術後 3 年間は 3 か月に 1 回、以降 2 年間は 6 か月に 1 回

i) 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9

② 術後 3 年間は 6 か月に 1 回、以降 2 年間は 1 年に 1 回

i) 上腹部造影 CT および骨盤造影 CT (造影剤アレルギー等により施行出来ない場合単純も許容)

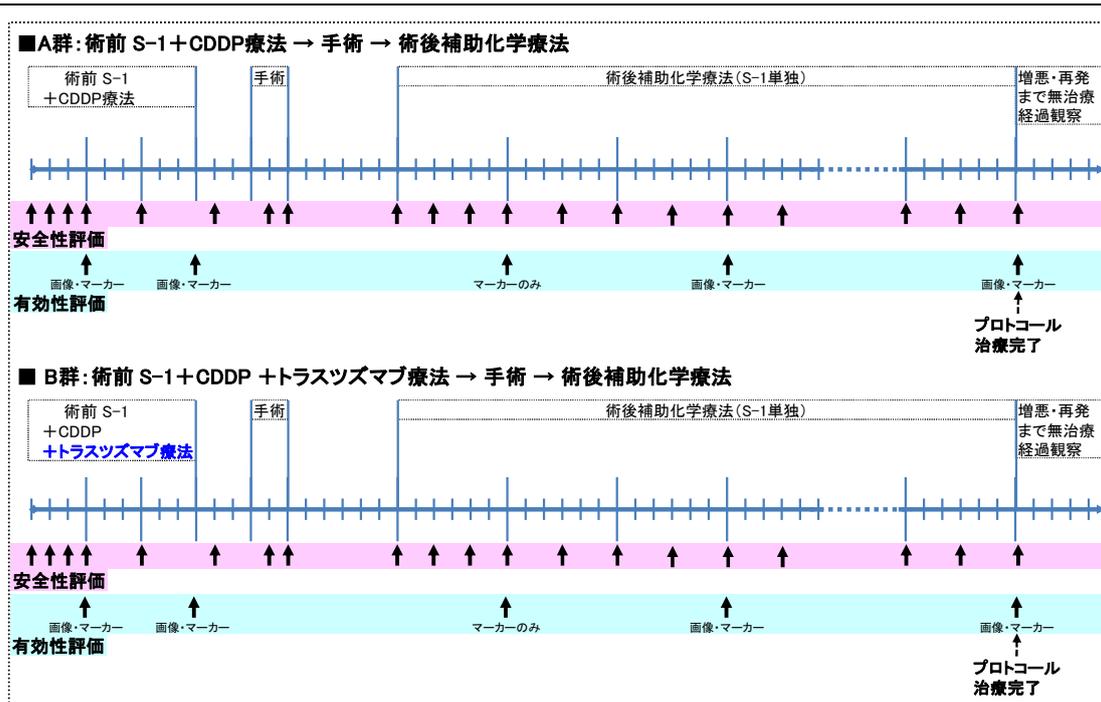
注：有効性評価時の CT スライス厚は登録前評価の CT スライス厚と同じものを用いる。

③ 術後、手術日より 1 年ごとに術後 5 年まで

i) 胸部単純 X-P

ii) 上部消化管内視鏡：幽門側胃切除の場合のみ

※安全性評価、有効性評価を実施するタイミング



【中間解析の目的と時期】

本試験の登録途中で予想したよりも有効性が優れていることが示唆される結果が得られた場合であっても、本試験は検証的試験ではなく、すなわち、通常よりも大きな α (20%)によって第III相試験への移行の可否を判断するスクリーニングデザインによるランダム化第II相試験であること、ならびに、次の第III相試験のために安全性についても十分なデータを蓄積する必要があることから、中間解析による有効中止は行わない。

逆に、登録途中で予想したよりも明らかに有効性が劣っていることが判明した場合には登録を中止する必要があることから、無効中止の是非を判断する目的で登録中に1回の中間解析を行う。

試験治療の有効性が著しく低いと判断された場合は試験を無効中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。

中間解析は、予定登録数の半数 (65例) の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行う。

原則として中間解析中も登録は停止しない。なお、試験進捗が予定どおり進んだ場合、試験実施計画書 12.2 に示す前提の下での中間解析実施時の期待イベント数は、第1回中間解析が登録開始後1.5年時点で行われるとした場合、4となることが予想される。

本試験では標準治療群の予後が想定通りであった場合、予定している中間解析の時点では前述の通り十分なイベント数が観察されないが、事前の想定通りとならない状況も考えられ得ることから無効中止の判断を行う目的での中間解析を実施することとする。ただし、情報時間が25%以下 (予定登録数が130例の場合、観察されたイベント数が10例以下) であり、かつ中間解析結果の効果・安全性評価委員会での審査が行われる時点で累積登録数が予定登録数の90%以上 (予定登録数が130例の場合、117例以上) であることが見込まれる場合、無効中止の是非を判断するために十分な情報は無いと判断し、中間解析を行わない。

【エンドポイントの定義】

| エンドポイント | イベント（いずれか早いもの） | 打ち切り日 |
|--|----------------|----------------------|
| 全生存期間 Overall survival (OS) | あらゆる死亡 | 最終生存確認日 |
| 無増悪生存期間 Progression-free survival (PFS) | あらゆる死亡、増悪/再発 | 臨床的に増悪がないことが確認された最終日 |

1) 全生存期間 Overall survival

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。
- ・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。

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

登録日を起算日とし、増悪と判断された日、再発や新病変の発現が認められた日、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。

(1) イベントおよびイベント日

- ・あらゆる原因による死亡。
- ・増悪。「増悪（progression）」は、試験実施計画書「11.1.9.総合効果」における画像診断に基づくPD（進行）と画像診断検査で確認できない原病の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。
- ・腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えばPDとなるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従ったPDを優先して増悪とする（この場合にプロトコール治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する）。
- ・効果判定規準に従えばPDではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。
- ・増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず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。
- ・毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- ・術前化学療法開始後に腫瘍の増大や臨床的増悪を認め、かつ腫瘍切除術を行わなかった場合は腫瘍の増大や臨床的増悪と判断された日をもって増悪とする（手術にてsalvageできない増悪をイベントとするため）。
- ・術前化学療法開始後に腫瘍の増大や臨床的増悪を認め、腫瘍切除術を試みたがR0/1切除不能と判断された場合は、手術日をもって増悪とする。
- ・術前化学療法開始後に画像上の腫瘍の増大や臨床的増悪を認めず、腫瘍切除術を試み

たが R0/R1 切除不能と判断された場合、あるいは原発巣の切除後に閉腹前に非治癒因子が判明した場合は、手術日をもって増悪とする。

- ・術前化学療法開始後に腫瘍の増大や臨床的増悪を認めても、R0/R1 の腫瘍切除が行えた場合は「増悪」とせず、術後に、画像上または臨床上「再発」（手術にて残存腫瘍なしの場合）または「増悪」（手術にて残存腫瘍ありの場合）と判断された日をもって増悪とする。
- ・再発や新病変の発現の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイベントとする。

術前化学療法の効果判定と腫瘍の遺残、イベントとの関係

| 術前化学療法の効果判定 | 腫瘍の遺残 | イベント日 |
|-------------|-------|-------------|
| CR、PR、SD、NE | R0 | 術後の増悪または再発日 |
| | R1 | |
| | R2 | 手術日 |
| PD | R0 | 術後の増悪または再発日 |
| | R1 | |
| | R2 | 手術日 |
| | 手術非実施 | 術前化学療法の増悪日 |

(2) 打ち切りおよび打ち切り日

- ・増悪と判断されていない生存例では臨床的に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。
- ・画像検査や検体検査による無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする。

(3) イベントとも打ち切りともしないケース

- ・二次がん（異時性重複がん）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。

3) 術前化学療法の奏効割合（奏効率）Response proportion（Response rate）

全登録例のうち、試験実施計画書「11.1.9.総合効果」が CR、PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。

4) 根治切除割合

全登録例を分母として、組織学的な腫瘍遺残度が R0 と判断された患者数を分子とする割合を根治切除割合とする。参考として非治癒因子が CY1 のみであった患者数も分子に加えた根治切除割合も算出する。

5) 手術までの治療完遂割合

全登録例を分母とし、術前化学療法が完了かつ組織学的な腫瘍遺残度が R0 であった患者数を分子とする割合。ただし、規定通りのリンパ節郭清が行われていない患者は分子から除く。

6) 術後補助化学療法までの治療完遂割合

全登録例を分母とし、プロトコール治療完了と判断された患者数を分子とする割合。試験実施計画書「11.3.5.手術までの治療完遂割合」と同様に、規定通りのリンパ節郭清が行われていない患者は分子から除く。

7) 組織学的奏効割合

全登録例を分母とし、手術が行われかつ試験実施計画書「11.1.10.組織学的治療効果」が Grade 1b、Grade 2、Grade 3 のいずれかである患者数を分子とする割合を組織学的奏効割合とする。

8) 有害事象（有害反応）発生割合

(1) 術前化学療法中の有害事象発生割合

術前化学療法施行例を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による全コース中の最悪の Grade の頻度を求める。

- ・臨床検査：白血球減少、好中球数減少、貧血（ヘモグロビン）、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アルカリホスファターゼ増加、 γ -グルタミントランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、クレアチニン増加、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、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
- ・全身障害および投与局所様態：疲労、発熱
- ・一般・全身障害および投与部位の状態：注入に伴う反応（B群のみ）
- ・心臓障害：心不全
- ・耳および迷路障害：聴覚障害、耳鳴
- ・胃腸障害：便秘、下痢、悪心、口腔粘膜炎、嘔吐
- ・神経系障害：末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
- ・皮膚および皮下組織障害：脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
- ・代謝および栄養障害：食欲不振、高血糖
- ・眼障害：流涙
- ・血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- ・感染：上気道感染、肺感染、尿路感染、その他の感染
- ・その他の Grade 3 以上の有害事象（非血液毒性※）

上記以外の有害事象（毒性）については、Grade 3 以上の非血液毒性※が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

(2) 術中合併症発生割合

全手術例を分母とし、下記の有害事象についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による最悪の grade の頻度を求める。

i) 術中合併症：開腹より手術終了（閉腹）まで

- ・ 急性冠動脈症候群、血栓塞栓症、術中肝胆道系損傷（膵、総胆管、門脈）、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中消化管損傷（食道、十二指腸、空腸、回腸、結腸）、術中脾臓損傷

上記以外の合併症については、Grade 3 以上の非血液毒性※および予期されない Grade 2 以上の非血液毒性※が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

(3) 術後合併症発生割合

全手術例を分母とし、下記の有害事象についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG と Clavien-Dindo 分類による最悪の grade の頻度を求める。

i) 術後早期合併症：手術終了より術後初回退院まで

CTCAE v4.0 -JCOG /Clavien-Dindo 分類

- ・ 膵瘻/膵液瘻
- ・ 術後出血/術後出血
- ・ 腹部感染/腹腔内膿瘍
- ・ 胃腸吻合部漏出/消化管縫合不全
- ・ 傷害・中毒および処置合併症-その他（吻合部狭窄）/消化管吻合部狭窄
- ・ 胆嚢炎/胆嚢炎
- ・ 胃腸障害-その他（ダンピング症候群）/ダンピング症候群
- ・ 胃腸障害-その他（胃排出遅延）/胃排出遅延
- ・ 胃食道逆流性疾患/逆流性食道炎
- ・ 小腸閉塞/閉塞性イレウス
- ・ イレウス/麻痺性イレウス
- ・ 血栓塞栓症/血栓症・塞栓症
- ・ 肺感染/術後肺炎
- ・ 胸水/術後胸水
- ・ 胃腸障害-その他（乳び腹水）/乳び腹水
- ・ 創傷感染/術後創感染
- ・ 創し開/創し開

ii) 術後晩期合併症：術後初回退院より術後 5 年まで

CTCAE v4.0 -JCOG /Clavien-Dindo 分類

- ・ 腹部感染/腹腔内膿瘍
- ・ 傷害・中毒および処置合併症-その他（吻合部狭窄）/消化管吻合部狭窄
- ・ 胆嚢炎/胆嚢炎
- ・ 胃腸障害-その他（ダンピング症候群）/ダンピング症候群

- ・ 胃食道逆流性疾患/逆流性食道炎
- ・ 小腸閉塞/閉塞性イレウス
- ・ イレウス/麻痺性イレウス
- ・ 肺感染/術後肺炎
- ・ 創傷感染/術後創感染
- ・ 創合併症/腹壁癒痕ヘルニア

上記以外の合併症については、**Grade 3** 以上の合併症（非血液毒性※）が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

(4) 術後補助化学療法中の有害事象発生割合

術後補助化学療法施行例を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG による全コース中の最悪の Grade の頻度を求める。

- ・ 全身障害および投与局所様態：発熱、疲労
- ・ 胃腸障害：腹痛、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
- ・ 皮膚および皮下組織障害：脱毛症、皮膚色素過剰、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
- ・ 血液およびリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- ・ 眼障害：流涙
- ・ 臨床検査：白血球減少、好中球数減少、貧血（ヘモグロビン）、血小板数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、クレアチニン増加
- ・ 代謝および栄養障害：食欲不振、低アルブミン血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症
- ・ その他の Grade 3 以上の有害事象（非血液毒性※）

上記以外の有害事象については、**Grade 3** 以上の非血液毒性※が観察された場合のみ CRF に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

9) 重篤な有害事象（有害反応）発生割合

(1) Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.8.の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係あり（definite, probable, possible のいずれか）と判断される Grade 4 の非血液毒性※が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v4.0-JCOG における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

(2) 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロトコール治療日から30日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。

(3) 治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断される死亡の数を分子とする割合。

【別添5】「高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：登録期間：3年、追跡期間：登録終了後3年。

本試験の主たる解析は、登録期間3年 + 追跡期間3年 = 6年の時点で実施するが、主たる解析以降（先進医療制度下の臨床試験として終了以降）も、より正確な二次がんの発現頻度を把握するため、患者登録終了後5年間追跡を行う。

予定症例数：臨床試験に登録される全130例のうち、B群（S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法）に割り付けられる65例。

既の実績のある症例数：3例

① 有効性が認められた事例

| 区分 | 病名 | 入院期間 | 転帰 | 治療経過 |
|-------|----------------------|--|-------|--|
| 整理番号1 | 年齢 66歳 性別 男 胃癌 | <ul style="list-style-type: none"> 2014/01/27 ~ 2014/02/03 2014/02/17 ~ 2014/02/20 2014/03/10 ~ 2014/03/13 （以上は化学療法目的の入院） | 無再発生存 | 2014/01/27 から術前化学療法開始。 有害事象は Grade 1 の皮膚乾燥のみ。 3コース終了後の効果判定は PR。 2014/05/06 幽門側胃切除術施行。 術後経過は順調であり 2014/05/17 退院（術後合併症なし）。病理効果判定は grade Ib（原発巣） |
| | | <ul style="list-style-type: none"> 2014/05/07 ~ 2014/05/17 （手術目的の入院） | | |
| 整理番号2 | 年齢 61歳 性別 男 胃癌 | <ul style="list-style-type: none"> 2014/03/10 ~ 2014/03/17 2014/03/31 ~ 2014/04/03 2014/04/21 ~ 2014/04/24 （以上は化学療法目的の入院） | 無再発生存 | 2014/03/10 から術前化学療法開始。 有害事象は Grade 1 の疲労および Grade 1 の味覚異常。 3コース終了後の効果判定は PR。 2014/06/09 幽門側胃切除術施行。 術後経過は順調であり 2014/06/19 退院（術後合併症なし）。 |
| | | <ul style="list-style-type: none"> 2014/06/06 ~ 2014/06/19 （手術目的の入院） | | |

| | | | | |
|-----------------|----|---|-------|--|
| 整理番号 3 | 胃癌 | ・2014/04/28 ～2014/05/06 ・2014/05/19 ～2014/05/22 ・2014/06/16 ～2014/06/19 (いずれも化学療法目的の入院) | 無再発生存 | 2014/04/28 から術前化学療法化学療法施行。 有害事象は Grade 1 のしゃっくり、Grade 2 の便秘のみ。 3 コース終了後の効果判定は PR であり、2014/07/02 現在手術待機中。 |
| 年齢 73 歳 性別 男 | | | | |

他 0 例 (病名ごとに記載すること)

② 有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

| 区分 | 病名 | 入院期間 | 転帰 | 治療経過 |
|----------------|----|-------|----|------|
| 整理番号 1 | | (自) | | |
| 年齢 歳 性別 男・女 | | 年 月 日 | | |
| | | (至) | | |
| | | 年 月 日 | | |
| 整理番号 2 | | (自) | | |
| 年齢 歳 性別 男・女 | | 年 月 日 | | |
| | | (至) | | |
| | | 年 月 日 | | |
| 整理番号 3 | | (自) | | |
| 年齢 歳 性別 男・女 | | 年 月 日 | | |
| | | (至) | | |
| | | 年 月 日 | | |

他 例 (病名ごとに記載すること)

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験は、試験治療 (術前 S-1+CDDP+トラスツズマブ療法+手術) の HER2 陽性の高度リンパ節転移陽性胃癌に対する安全性、有効性を検討することを目的としたスクリーニングデザインによるランダム化第 II 相試験である。

A 群 (術前 S-1+CDDP 療法+手術) の 3 年生存割合を 70%と仮定し、B 群 (術前 S-1+CDDP+トラスツズマブ療法+手術) のそれが 10%上回るかどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、登録 3 年、追跡 3 年、 $\alpha=20\%$ (片側)、検出力 70%として、Schoenfeld & Richter の方法を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 63 例、両群計 126 例 (必要イベント数 43) となる。なお、標準治療群の 3 年生存割合に想定から乖離があった場合の必要解析対象数 (必要イベント数) は下表のようになる。

両群の 3 年生存割合と検出力に対応する必要解析対象数

| 3 年生存割合 | 検出力 | | |
|----------------|----------|----------|----------|
| | 70% | 75% | 80% |
| 65.0% vs 76.4% | 88 (35) | 108 (43) | 134 (53) |
| 70.0% vs 80.0% | 102 (35) | 126 (43) | 154 (53) |
| 75.0% vs 83.5% | 122 (35) | 150 (43) | 184 (53) |

※ () 内は必要イベント数

これらも踏まえ、若干の追跡不能例等を見込んで、下記のように設定した。

予定登録数：各群 65 例、両群計 130 例

(主たる解析は登録終了 3 年後、最終解析は 5 年後)

定期モニタリングによって明らかに想定よりも予後が良いことが判った場合など、事前の想定からの大きな乖離がある場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差についても再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。

【別添6】「高度リンパ節転移を有するHER2陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法」の治療計画（申請書類より抜粋（一部修正））

6. 治療計画

- 1) 登録とランダム割付
- 2) 術前化学療法

① A群では術前化学療法として「S-1+CDDP併用療法」を行う。

以下のレジメン（S-1+CDDP）を3週1コースとして3コース繰り返す。

| 薬剤 | 投与量 | 投与方法 | 投与日 |
|------|----------------------|------|----------|
| S-1 | 80-120 mg/body | 経口 | day 1-14 |
| CDDP | 60 mg/m ² | 点滴静注 | day 1 |

② B群では術前化学療法として「S-1+CDDP+トラスツズマブ併用療法」を行う。

以下のレジメン（S-1+CDDP）を3週1コースとして3コース繰り返す。

トラスツズマブは3週毎に投与し、最大4回投与する。トラスツズマブは1回目は8 mg/kg、2回目以降は6 mg/kg投与する。

・ S-1+CDDP

| 薬剤 | 投与量 | 投与方法 | 投与日 |
|------|----------------------|------|----------|
| S-1 | 80-120 mg/body | 経口 | day 1-14 |
| CDDP | 60 mg/m ² | 点滴静注 | day 1 |

・ トラスツズマブ

| 薬剤 | 投与量 | 投与方法 | 投与日 |
|---------|--------------------------------|------|-----------------------------------|
| トラスツズマブ | 8 mg/kg（1回目） 6 mg/kg（2回目以降） | 点滴静注 | S-1+CDDP 1コース目の day1 以降は3週毎に投与 |

3コース後の有効性評価（画像診断）で「R0の手術が可能」と判断された場合は、術前化学療法は3コースで終了する。「R0の手術が不可能と判断、かつリンパ節転移の縮小がわずかでも認められる」と判断された場合は、術前化学療法をもう1コース追加して終了する（計4コース実施する。その場合B群ではトラスツズマブ投与も1回追加）。「R0の手術が不可能と判断、かつリンパ節転移の縮小がまったく認められない」と判断された場合は、プロトコール治療を中止する。

術前化学療法は計5コース以上実施しない。

- 3) 手術

最終コース終了後に有効性評価のための画像診断および、術前評価を行い、手術適応規準をすべて満たす事を確認する。

画像評価により R0 手術が可能と判断された場合は、最終コースの S-1 最終投与日から 56 日以内に（最終投与日を 0 日目として 56 日目までに）（28 日以内を推奨）に手術を行う。これまでに手術が行えない場合にはプロトコール治療中止とする。
本試験での術式は、開腹による胃全摘術もしくは幽門側胃切除術である。

4) 術後化学療法

手術により組織学的な腫瘍遺残度 R0 が得られた場合、S-1 による 1 年間の術後補助化学療法を行う。

ただし、組織学的な腫瘍遺残度 R0 であっても、術前化学療法の各コース後の画像検査で明らかな増悪と判定され、かつ組織学的効果判定が Grade 0 の場合は、組織学的効果判定結果の判明（手術日）をもってプロトコール治療中止とし、後治療自由とする。

【別添7】「高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

| | |
|--|---|
| 先進医療名及び適応症： 先進医療の名称：高度リンパ節転移を有する HER2 陽性切除可能進行胃癌または食道胃接合部腺癌に対する術前トラスツズマブ併用化学療法 適応症：HER2 過剰発現が確認された高度リンパ節転移を有する胃癌 | |
| I. 実施責任医師の要件 | |
| 診療科 | <input checked="" type="checkbox"/> (外科 もしくは 内科) ・ 不要 |
| 資格 | 要 () ・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| 当該診療科の経験年数 | <input checked="" type="checkbox"/> (5) 年以上 ・ 不要 |
| 当該技術の経験年数 | 要 () 年以上 ・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| 当該技術の経験症例数 注 1) | 実施者 [術者] として () 例以上 ・ <input type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上 ・ <input type="checkbox"/> 不要] |
| その他 (上記以外の要件) | なし |
| II. 医療機関の要件 | |
| 診療科 | <input checked="" type="checkbox"/> (外科、内科) ・ 不要 |
| 実施診療科の医師数 注 2) | <input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要 具体的内容：日本消化器外科学会専門医 1 名以上 |
| 他診療科の医師数 注 2) | 要 ・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容： |
| その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等) | <input checked="" type="checkbox"/> (薬剤師、看護師) ・ 不要 |
| 病床数 | <input checked="" type="checkbox"/> (100 床以上) ・ 不要 |
| 看護配置 | 要 (対 1 看護以上) ・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| 当直体制 | <input checked="" type="checkbox"/> (外科 もしくは 内科) ・ 不要 |
| 緊急手術の実施体制 | <input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要 |
| 院内検査 (24 時間実施体制) | <input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要 |
| 他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等) | 要 ・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容： |
| 医療機器の保守管理体制 | 要 ・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| 倫理審査委員会による審査体制 | 審査開催の条件：2 か月に 1 回以上 |
| 医療安全管理委員会の設置 | <input checked="" type="checkbox"/> ・ 不要 |
| 医療機関としての当該技術の実施症例数 | 要 (症例以上) ・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等) | ・ トラスツズマブの使用経験 [単独使用を含む] を 1 例以上有する医師を 1 名以上実施者として含む。 ・ 化学療法の経験を 5 年以上有する専任の常勤医師が勤務して |

| | |
|------------------|--|
| | いる。 |
| Ⅲ. その他の要件 | |
| 頻回の実績報告 | 要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要 |
| その他（上記以外の要件） | なし |

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。