

リンパ節転移の有無にかかわらず T1 を早期胃癌と呼び、T2～T4 を進行胃癌と呼ぶ。本試験では、病変の主座にかかわらず U 領域に進行病変が存在するものを対象とする。

3.2. リンパ節分類・郭清程度

胃に関連するリンパ節は、その解剖学的部位により番号・名称・境界が定められており、腫瘍の占居部位に応じて第 1、2、3 群に分類される（付表 1 参照）。リンパ節転移はこれに従い N0、N1、N2、N3 に分類される。本試験で特に慎重に取り扱うべきリンパ節は、脾門リンパ節 (No. 10)、脾動脈幹近位リンパ節 (No. 11p、脾門からは遠い)、脾動脈幹遠位リンパ節 (No. 11d、脾門に近い)、大弯リンパ節左群短胃動脈リンパ節 (No. 4sa) である。U 領域の癌では、このうち No. 4sa のみが第 1 群であり、他は第 2 群に分類される。

リンパ節郭清程度の分類は、以下のように定義される

D0：第 1 群リンパ節の郭清を行わないか、その郭清が不完全なもの

D1：第 1 群リンパ節のみの郭清を行ったもの

D2：第 1 群および第 2 群リンパ節の郭清を行ったもの

D3：第 1 群、第 2 群および第 3 群リンパ節の郭清を行ったもの。

本試験では、D2 郭清を行うが、B 群（脾温存群）では脾門リンパ節 (No. 10) 郭清がなされないか不十分となるため、「D2 マイナス No. 10」となる。

3.3. 根治度の分類

切除後の根治度は以下のように定義される。

根治度 A：T1 または T2 病変、肝転移・腹膜転移・遠隔転移なし、切除断端 10mm 以内に癌浸潤なしで、N0・D1 以上または N1・D2 以上

根治度 B：根治度 A および根治度 C 以外のもの

根治度 C：確実に癌の遺残があるもの

開腹時の腹腔洗浄細胞診が陽性 (CY 1) の場合は、手術法にかかわらず根治度 C となり、他の因子にかかわらず Stage IV となる。

4. 症例選択規準

以下の適格規準をすべてみたし、除外規準のいずれにも該当しない症例を登録適格例とする。

4.1. 適格規準

〔術前〕

- 1) 胃原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に腺癌と診断されている。
- 2) 内視鏡検査または胃透視にて、胃 U 領域に進行病変 (T2/T3/T4) が存在している (病変の主占居部位は問わない)。
- 3) 内視鏡検査および胃透視にて、食道浸潤がないもしくは 3 cm 以内である。
- 4) 内視鏡検査にて、大弯線上に病変が存在しない。ただし、噴門から 3 cm 以内の胃穹窿部は大弯線とはみなさない。
- 5) 残胃の癌でない。
- 6) 肉眼型が 4 型でない (スキルス胃癌でない)。
- 7) 画像上、N0/N1/N2 のいずれかであり、遠隔転移がない。
- 8) 胃全摘・脾摘が可能な全身状態・臓器機能を有する。
 1. 血小板数 $\geq 100,000 /\text{mm}^3$ (登録前 28 日以内)
 2. 呼吸機能検査で 1 秒率 $\geq 50\%$ (登録前 56 日以内)
 3. クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$ (登録前 28 日以内)
- 9) 手術日年齢が 20 歳以上 75 歳以下。
- 10) 胃癌に対する抗癌剤および外科的治療の既往がない (内視鏡的粘膜切除術および診断的腹腔鏡は除く)。
- 11) 文書で本人から同意が得られている。

〔術中〕

- 1) 視診・触診にて、大弯線上に病変が存在せず、食道浸潤がないもしくは 3 cm 以内である。ただし噴門から 3 cm 以内の胃穹窿部は大弯線とはみなさない。
- 2) 視診・触診にて、T2/T3/T4・N0/N1/N2 である。第 3 群リンパ節を迅速診断に提出した場合は、これが陰性である。
- 3) 腹腔洗浄細胞診が陰性である。
- 4) 膜および脾の合併切除なしに根治度 A または B の手術が可能である。
- 5) 脾動脈周囲および脾門部に肉眼的リンパ節転移を認めない (迅速病理診断を行った場合は、これが陰性である)。

4.2. 除外規準

- 1) 肝硬変を有する患者、およびその他の病因により門脈圧亢進状態を示す患者。
- 2) 血小板減少性紫斑病の患者、および脾摘が治療の一つと考えられる疾患の患者。
- 3) 脾摘の既往がある患者。
- 4) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫を有する患者。
- 5) 活動性の重複がん（同時性重複がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんを含めない）。
- 6) 妊娠中・妊娠の可能性がある。
- 7) 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患者。

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

担当医は、対象患者が術前適格条件をすべて満たすこと、除外条件のいずれにも該当しないことを確認し、「説明と同意文書」に本人の署名を得る。手術中、術中適格条件をすべて満たすことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡する。データセンターで適格性が確認された後、直ちに登録および割付が行われ、症例登録番号と割付結果が通知される。この割付結果に応じて手術が行われる。

- ・ 症例登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL : 03-3542-3373

平日 9~17 時 (祝祭日、土曜日、日曜日は受け付けない)

- ・ 症例選択規準に関する問い合わせ先

佐野 武 TEL:03-3542-2511 (内線 2252)

- ・ 2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターに FAX 送付する。
- ・ 登録されると「症例登録確認通知」がデータセンターから FAX にて施設コーディネーターもしくは担当医に送付されるので保管すること。
- ・ 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。
- ・ 一度登録された症例は登録取り消し (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 (症例登録番号、割付群) を採用する。
- ・ 誤登録・重複登録の場合はデータベース上、特殊な処理が必要であるため、判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録に当たって治療群はデータセンターでランダムに割付けられる。ランダム割付けに際しては、①施設、②術中診断腫瘍深達度 (T2/T3/T4)、で大きな偏りが生じないように最小化法を用いる。ランダム割付け方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

<ver 2.1 での追記事項>

第 2 回改訂後は、食道浸潤の有無を層別割付因子として用いる。これは食道浸潤のある患者とない患者それぞれの集団において別々に、①施設、②術中診断腫瘍深達度 (T2/T3/T4) を割付調整因子とする最小化法を適用することと等価であり、統計的にも適切な方法の 1 つである。

5.3. 多段階登録

本研究では多段階登録は行わない。

6. 治療計画

6.1. プロトコール治療

6.1.1. 使用薬剤

本研究でのプロトコール治療としては抗がん剤を使用しない。肺炎球菌ワクチンを使用しない。

6.1.2. 化学療法

本研究では、プロトコール治療としての術中・術後の補助化学療法は行わない。ただし、第2回改訂後は、術後の病理診断にて pStage II～IIIB (pT1 を除く) かつ根治度 A/B の場合には、後治療として S-1 による術後補助化学療法を行うよう規定する。再発が確認された後の化学療法は規定しない。

6.1.3. 放射線療法

本研究では放射線療法を行わない。

6.1.4. 外科的切除術

本研究では腹腔鏡による胃切除は行わない。

- 1) 開腹後、直ちに腹腔洗浄細胞診を行い、迅速診断に提出する。
- 2) 大動脈周囲リンパ節に肉眼的転移がないことを確認する。サンプリングして迅速診断に提出した場合は陰性であることを確認する。
- 3) 膵体尾部を脱転せずに脾動脈周囲および脾門部のリンパ節を検索し、肉眼的転移がないことを確認する。
- 4) 転移の疑わしいリンパ節については、部位を問わず迅速診断に提出してもよい。
- 5) 術中適格規準を満たすことを確認の後、電話登録を行い割付を受ける。
- 6) 割付に従い下記の2群のいずれかの手術を行う。
- 7) 脾門部以外のリンパ節に関しては D2 郭清を行う。大動脈周囲リンパ節は郭清しない。
- 8) 消化管再建法は規定しない。
- 9) 胆摘および膵被膜の剥離については規定しないが、記録する。

A 群 (脾摘群) : 膵体尾部および脾を脱転し、脾動脈周囲リンパ節 (No. 11p, 11d) を郭清し、脾摘を行って脾門リンパ節 (No. 10) を郭清する。副脾を認めた場合は切除する。脾動脈は通常、根部から 5-6cm 末梢で結紮切離するが、膵尾部の血流が懸念される症例では膵尾部付近まで温存してもよい。この場合でも脾動脈周囲のリンパ節は十分に郭清する。膵体尾部は切除しない。ただし以上の操作により膵尾部が虚血状態に陥った場合は切除してもよい。

B 群 (脾温存群) : 胃脾間膜を脾門部付近で切離しつつ脾を温存する。副脾を認めた場合は切除してもよい。左胃大網動静脈は根部で結紮切離する。膵脾を脱転せず、可能な範囲で脾動脈周囲リンパ節 (No. 11p, 11d) を郭清する。脾門リンパ節 (No. 10) は容易に摘出できるものはしてもよい。以上の操作中に脾門部に転移の疑わしいリンパ節が発見された場合、脾門部を郭清してもよいが脾は温存する。脾を損傷して止血が困難となった場合の

み脾摘を行い、その旨を記録する。

6.2. プロトコール治療中止・終了規準

上記内容の手術が終了した時点で治療終了とする。手術中の予期せぬ緊急事態（心筋梗塞、大出血、神経反射による心停止など）により上記内容を完遂できずに閉腹せざるをえなくなり、その後も2週間以内に再手術ができなかった場合を治療中止とする。

6.3. 後治療

プロトコール治療完了後の治療については、第2回改訂後は術後病理所見に従い、以下のように規定する。プロトコール治療完了後の再発、およびプロトコール治療中止後の後治療については、特に規定しない。

- 1) pStage IA～IB かつ根治度 A/B の場合、もしくは pT1N2 の場合
無治療で経過観察をする。
- 2) pStage II～IIIB (pT1N2 を除く) かつ根治度 A/B の場合
胃切除後6週間以内にS-1による術後補助化学療法を開始する。以下に、S-1の推奨される投与レジメンを示す。なお、S-1による術後補助化学療法はプロトコール治療終了後の後治療であるため、施行しなかった場合でもプロトコール治療逸脱とはしない。
- 3) pStage IV もしくは根治度 C の場合
後治療は自由とする。

S-1 投与量・投与方法（推奨）

S-1の28日連続投与と14日間の休薬期間をもって1コースとし、手術後から1年間（8コース：48週）投与する。

| S-1 投与量 | 投与方法 | 投与日 | 休薬日 |
|----------------|-----------|----------|-----------|
| 80-120 mg/body | 1日2回の経口投与 | day 1-28 | day 29-42 |

- ・ S-1 投与量は以下に従う。

| 体表面積 | | S-1 投与量 |
|---|---|----------------------------|
| 1.25 m ² 未満 | → | 80 mg/day (20 mg x 4 cap) |
| 1.25 m ² 以上、1.50 m ² 未満 | → | 100 mg/day (25 mg x 4 cap) |
| 1.5 m ² 以上 | → | 120 mg/day (20 mg x 6 cap) |

- ・ S-1 投与の日内分割は以下に従う。

| 投与量 | 朝食後 | 夕食後 |
|------------|---------------|---------------|
| 120 mg/day | 20 mg x 3 cap | 20 mg x 3 cap |
| 100 mg/day | 25 mg x 2 cap | 25 mg x 2 cap |
| 80 mg/day | 20 mg x 2 cap | 20 mg x 2 cap |
| 50 mg/day | 25 mg x 1 cap | 25 mg x 1 cap |

- ・ 有害事象の発現状況に応じて、以下を参考にした用法・用量レベルの変更、もしくは投与の中止を検討する。

| レベル | 用量 (mg/body/day) | | | 1 コース | 投与日 | 休薬日 |
|-------|------------------|-----|----|-------|-----------------------|------------------------|
| 全量 | 120 | 100 | 80 | 42 日間 | day 1-28 | day 29-42 |
| | ↓ | ↓ | ↓ | | | |
| レベル-1 | 100 | 80 | 50 | 42 日間 | day 1-28 | day 29-42 |
| | ↓ | ↓ | ↓ | | | |
| レベル-2 | 100 | 80 | 50 | 42 日間 | day 1-14 day 22-35 | day 15-21 day 36-42 |

7. 予期される有害反応と治療変更規準

7.1. 有害反応の評価

本研究での評価にあたっては、NCI-CTC を用いない。

7.2. 予期される有害反応

脾摘を行うことにより手術時間が延長し出血量が増加し術後脾液瘻の頻度が増加することが予想されるが、脾摘群に特有な有害反応があるわけではない。本試験の手術により予期される有害反応は以下の通り (* : JCOG 術中・術後合併症規準項目)。

1) 手術中に予期される有害事象

手術に関連する出血、血栓症/血栓/塞栓症、心臓虚血/心筋梗塞、上室性不整脈、心室性不整脈、中枢神経系脳血管虚血、発熱 (G3 以上の好中球減少なし)、低体温、消化管出血-[食道、胃、十二指腸]、術中損傷-[脾、脾管、脾臓、副腎、大動脈、下大静脈、門脈、臓器の主要な動脈、臓器の主要な静脈、十二指腸、空腸、回腸、結腸]、術中損傷-[その他 (横隔膜、リンパ管)]、神経障害 : 運動性、アレルギー反応

2) 術後早期 (初回退院まで) に予期される有害事象

① 術後の出血によって予期される有害事象

消化管出血-[食道、胃、十二指腸]、低血圧、高カリウム血症、脱水、ヘモグロビン

② 術後脾炎/脾液瘻によって予期される有害事象

脾炎、脾液瘻*、腹腔内膿瘍*、DIC、血腫、消化管出血-[脾、腹部-細分類不能]

③ 全身麻酔によって予期される有害事象

アレルギー反応、声の変化

④ 術後早期に一般的に予期される有害事象

発熱、戦慄・悪寒、発汗、低体温、疲労、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、疼痛-[その他 (腹壁)]、大腸炎、G0-2 の好中球減少を伴う感染-[創傷、胆嚢 (胆嚢炎)、胆管、唾液腺、静脈]、麻痺性イレウス、消化管閉塞-[空腸、回腸、結腸、回腸、空腸、小腸-細分類不能]、縫合不全*、消化管狭窄-[食道、回腸、空腸、結腸]、消化管壊死-[食道、回腸、空腸、結腸]、消化管穿孔-[食道、回腸、空腸、結腸]、創傷合併症-[非感染性]、腹水 (非悪性)、乳糜腹水*、胸水 (非悪性)、横隔神経障害、尿閉*、術後肺炎*、術後無気肺・喀痰排出障害*、気胸、低酸素血症、吃逆、AST、ALT、アルカリフォスファターゼ、クレアチニン、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高血糖、低アルブミン血症、錯乱、血栓症/血栓/塞栓症、心臓虚血/心筋梗塞、上室性不整脈、心室性不整脈、中枢神経虚血、戦慄・悪寒、発汗、食欲不振、胸水 (非悪性)、気胸、低酸素血症、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症

3) 術後晚期 (初回退院以降) に予期される合併症

① 手術創に関連して予期される合併症

硬結、創傷合併症-[非感染性]、G0-2 の好中球減少を伴う感染-[創傷]

② 胃切除に関連して予期される合併症

味覚変化、下痢、腹痛又は差し込み、体重減少、ヘモグロビン、食道炎、消化管狭窄-[食道、回腸、空腸、結腸]、疼痛-[腹部-細分類不能]

③ 術後晩期に一般的に予期される合併症

症候群-[その他 (ダンピング症候群)]、消化管閉塞-[空腸、回腸、結腸、回腸、空腸、小腸-細分類不能]、浮腫：四肢、浮腫：体幹/生殖器、G0-2 の好中球減少を伴う感染-[胆嚢 (胆嚢炎)、胆管]、ヘモグロビン、骨粗鬆症

7.3. 治療変更規準

本研究では規定の手術のみで治療を終了するので、治療変更規準は設けない。

7.4. 併用療法・支持療法

1) 許容される併用療法・支持療法

術中・術後管理において使用する可能性がある抗生物質、血漿増量剤、血液製剤、鎮痛剤、ビタミンB₁₂製剤などの併用・支持療法は規定しない。

2) 推奨される併用療法・支持療法

高齢、喫煙歴、肥満などの肺梗塞高危険患者では、術中・術直後のヘパリン投与や下肢マッサージなどの予防措置に努める。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目

[術前]

- 1) 身長、体重
- 2) 胃内視鏡検査、胃透視（腫瘍肉眼型・組織型、U 領域に腫瘍が存在する、腫瘍が大弯線上にない、食道浸潤がないもしくは 3 cm 以内である）
- 3) 腹部超音波または CT
- 4) 血算：RBC、Hb、Ht、WBC、リンパ球数、血小板
- 5) 血液生化学：TP、Alb、T. Bil、GOT、GPT、LDH、BUN、Cr
- 6) 腫瘍マーカー：CEA、CA-19-9、AFP
- 7) 呼吸機能検査（肺活量、1 秒率）

[術中]

- 8) 術中迅速診断（腹腔洗浄細胞診、リンパ節）

8.2. 手術の評価項目

本研究では、手術に関する以下の諸項目を評価する。

手術時間、出血量（閉腹までのカウント量）、自己血を含む術中の輸血量（翌朝までの輸血量）、郭清リンパ節総个数（手術当日に新鮮標本から摘出したリンパ節の総个数）、脾門および脾動脈周囲リンパ節（No. 10, No. 11p, No. 11d）の郭清个数（同上）、脾摘の有無、根治度、膈被膜剥離の有無、合併切除臓器の有無、開胸の有無、再建法、切除近位断端・遠位断端。また術中所見として T 因子、N 因子、腫瘍肉眼型、主占居部位、食道浸潤長を記録する。

8.3. 治療終了後（術後）の評価項目

1) 7.2. で定める術後合併症発生の有無。閉腹後、ドレーンから明らかに出血を認めた場合には、再開腹の有無・輸血の有無を問わず、推定術後出血量（閉腹から術後 3 日まで）。

2) 術後入院日数、術後人工呼吸器の使用の有無

3) 自己血を含む術後輸血の有無（手術翌日から退院まで）

4) 血算・生化学検査（RBC、Hb、Ht、WBC、血小板数、リンパ球数、TP、Alb、T. Bil、ALP、GOT、GPT、LDH、総コレステロール、BUN、血清クレアチニン、血清アミラーゼ）：術後 3、6、9、12 ヶ月後、以後は 6 ヶ月ごとに術後 5 年まで。このデータから、小野寺の免疫学的栄養指数¹⁸⁾として $(10 \times \text{アルブミン}) + (0.005 \times \text{総リンパ球数})$ を算出する。リンパ球数とアルブミンは同一日の採血データを用いる。

5) 腫瘍マーカー（CEA、CA19-9、および術前高値を示したもの）：術後 6 ヶ月ごと

6) 腹部超音波検査または腹部 CT 検査：術後 6 ヶ月ごと

7) 胸部レントゲン撮影または胸部 CT 検査：術後 1 年ごと

- 8) 感染症（肺炎、38℃以上の発熱を伴うその他の感染症）の有無および体重：術後5年までの6ヶ月毎、外来にて聴取
- 9) 術後S-1の投与期間とコース数
- 10) 再発の有無および生存

8.4. スタディカレンダー

| | 術前 | 3ヶ月 | 6ヶ月 | 9ヶ月 | 12ヶ月 | 18ヶ月 | 24ヶ月 |
|--------------|----|-----|-----|-----|------|------|------|
| 臨床検査 | | | | | | | |
| 血算・リンパ球数・生化学 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○* |
| 腫瘍マーカー | ○ | | ○ | | ○ | ○ | ○* |
| 呼吸機能検査 | ○ | | | | | | |
| 画像診断 | | | | | | | |
| 胸部X-pまたはCT | ○ | | | | ○ | | ○** |
| 胃内視鏡 | ○ | | | | | | |
| 胃透視 | ○ | | | | | | |
| 腹部超音波またはCT | ○ | | ○ | | ○ | ○ | ○* |
| 感染症、体重調査 | | | ○ | | ○ | ○ | ○* |

* 5年目まで6ヶ月ごとに繰り返す

** 5年目まで12ヶ月ごとに繰り返す

9. データ収集

9.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙（Case Report Form: CRF）と提出期限は以下の通り。

- 1) 登録適格性確認票 — 登録翌日までにデータセンターに FAX
- 2) 術前情報報告用紙（背景因子） — 手術日から 14 日以内
- 3) 手術所見記録用紙 1, 2 — 手術日から 14 日以内
- 4) 術後記録用紙 — 退院日から 14 日以内
- 5) 病理所見記録用紙 1, 2 — 病理所見判明後速やかに
- 6) 追跡調査用紙 — 追跡調査依頼書に記載された期限内に

・「登録適格性確認票」は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。

・「手術所見記録用紙～病理所見記録用紙」は、症例登録後、データセンターより患者基本情報（症例登録番号、施設名、患者イニシャルなど）がプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後 5 日経過しても郵送されてこない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話等で連絡すること。

・「追跡調査用紙」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより試験・グループ毎でまとめて郵送される。

9.2. 記録用紙の送付方法

登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送にてデータセンターに送付する。

10. 有害事象の報告

「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に基づく本章の規定に従い、“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者へ報告する。報告書式は JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp/>) にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告（宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX：03-3508-4364. 書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>）、臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示第 255 号 <http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>）にもとづく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

10.1. 報告義務のある有害事象

10.1.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

① プロトコール治療中また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

プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象となる。（「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す）

② 予期されない Grade 4 の非血液毒性（CTCAE v3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象）

「7. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていない Grade 4 の非血液毒性。プロトコール治療との因果関係あり（definite、probable、possible のいずれか）と判断されるものを急送報告の対象とする。

10.1.2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は通常報告の対象となる。①～④のすべてにおいて、プロトコール治療との因果関係あり（definite、probable、possible のいずれか）と判断されるものを通常報告の対象とする。

① 最終プロトコール治療日から 31 日以降で、プロトコール治療との因果関係が否定できない死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

② 予期される Grade 4 の非血液毒性（CTCAE v3.0 における血液/骨髄区分以外の有害事象）

「7. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されている Grade 4 の非血液毒性。予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意。

※ 有害反応ではなく疾患の合併症として Grade 4 相当の有害事象が予期されており、治療により管理可能で「生命を脅かさない」と判断できる場合（例：小細胞肺癌での他に合併症のない Grade 4 低ナトリウム血症など）は、その有害事象が通常報告

の対象とならないことをここに明記する。

③予期されないGrade 3の有害事象

「7. 予期される有害反応」に記載されていないGrade 3相当の有害事象

④その他重大な医学的事象

10.1.1.の①②、10.1.2.の①～③のいずれにも該当しないが、研究グループや全JCOGで共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。永続的または顕著な障害（MDS、二次がん等を除く）、先天異常など後世代への影響についてなど。

※ MDS、二次がん等は通常報告から除外し、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1次報告：

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72時間以内に「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX送付および電話連絡を行う。

2次報告：

さらに施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告（A4 自由書式）を別紙として作成し、両者を有害事象発生を知ってから 15日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は原則として、剖検報告書も速やかに送付すること。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから 15日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。

10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究事務局は研究代表者およびグループ代表者に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止（JCOG データセンターと全参加施設へ連絡）や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書（FAX・郵送・電子メール）による連絡も行う。

10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究事務局は研究代表者に報告し相談の上、施設から急送報告または通常報告された有

害事象が、「10.1. 報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、グループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから15日以内に効果・安全性評価委員会（委員会事務局宛）に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」および「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に研究事務局/研究代表者としての検討結果や対策（試験の続行/中止の判断を含む）などを含めること。また、10.1.1. ①の30日以内の死亡、10.1.2. ①の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、および10.1.2. ②予期されるGrade4の非血液毒性については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含めること。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の「II. 有害事象の分類-その他」にもその旨記載する。

10.3.3. 施設の研究者への通知

研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書にて通知する。効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究事務局/研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究事務局/研究代表者の判断を文書にて通知する。

10.3.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

10.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に記述された手順、およびその他 JCOG 運営委員会で承認された手順に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者および JCOG 代表者に文書で勧告する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

本試験では該当しない。

11.2. 解析対象集団の定義

11.2.1. 全登録例

「5.1. 登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

11.2.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。担当医・施設コーディネータ・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

11.3. エンドポイントの定義

11.3.1. 生存期間

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。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。

累積生存曲線の描出、50%生存期間、年次生存率等の計算には Kaplan-Meier 法を用い、群間比較にはログランク検定を用いる。

主たる群間比較は全登録例を対象とし、不適格例を除く全適格例による比較も参考として行う。不適格例とは、グループでの検討を経てグループ代表者が決定し、文書で効果・安全性評価委員会と JCOG データセンターにその旨示されたものである。

11.3.2. 手術合併症発生割合

全登録例を分母とし、「7.2 外科的切除術により予期される有害反応・手術合併症」に示す手術合併症およびその他の予期されない手術合併症がひとつ以上観察された症例の割合を手術合併症発生割合とする。群間比較には Fisher の直接確率検定を用いる。

11.3.3. 手術時間、出血量

手術時間は執刀から閉腹までの時間を記録する。出血量は閉腹までのカウント量をミリリットルで記録する。術後 3 日以内に、明らかな出血を認めた場合は、再手術の有無・輸血の有無を問わず、推定の出血量を別に記録する。群間比較は、術中および術後の出血量に分けて行う。

12. 統計的事項

12.1. 本試験終了後の結果による標準的治療の Decision criteria

本試験の結果、B群（脾温存群）のA群（脾摘群）に対する非劣性が証明された場合、脾温存を標準治療とする。非劣性が示されなかった場合は、脾摘を標準治療とする。非劣性を証明する手順として、以下の統計解析を行う。

12.2. Primary endpoint の解析

本試験では、primary endpoint である生存期間について以下の仮説を検証する。

「現在の標準治療である脾摘群に対する脾温存群の非劣性」

検証したい仮説は片側なので、片側検定 ($\alpha=0.05$) を用いる。

全登録例を解析対象とし、治療法のみを共変量として含んだ Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、脾温存群の脾摘群に対するハザード比の信頼区間を用いて検証する。信頼区間の構成は Wald 法を用いる。非劣性の比較における許容域は、脾温存群の脾摘群に対するハザード比 <1.21 とする（理由については 12.4.1 参照）。

12.3. 中間解析と試験の早期中止・変更

12.3.1. 中間解析

中間解析は試験期間の途中において本試験の主たる目的（13.2）が達成されたか評価することを目的に行う。

中間解析は予定症例数の 2/3 が登録後に発送が行われた最初の定期モニタリングにあわせて 1 回行う。解析はデータセンターで行う。解析結果は中間解析レポートとして効果安全性評価委員会へ報告され、試験継続の可否についての審査を受ける。ただし効果安全性評価委員会のメンバーのうち、胃がん外科グループのメンバーは中間解析の審査には参加しない。また、中間解析の結果により効果安全性評価委員会から本試験の中止または変更の勧告が出されない限り、研究代表者、研究事務局を含め胃がん外科グループのメンバーは中間解析結果を知ることができない。

中間解析の報告により、効果安全性評価委員会より試験の中止または変更の勧告がなされた場合は、研究代表者はその結果を検討し、試験の中止または変更するか否かを決定する。変更する場合には、効果安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコール変更願い」を文書で提出し、承認が得られた場合は試験の中止または変更を行うことができる。

中間解析中も登録は止めないが、中間解析の結果によりプロトコールを変更する場合は参加施設の承認を得るまではその施設からの登録を一時中断する。

中間解析の結果は効果安全性評価委員会のみが知ることができる。

中間解析時期の変更

本試験の当初の計画では、中間解析は予定症例数の 2/3 が登録された次の定期モニタリングに合わせて 1 回行うこととなっていたが、以下の理由により 2006 年度後期の定期モニタリングに合わせて行うことに変更する。

- 1) 本試験は、ACTS-GC (stage II-III B 胃癌を対象とした術後 S-1 投与群と手術単独群を比較する第Ⅲ相試験) の有効中止の結果を受けて、2006 年 7 月 28 日をもって登録を一時中止し、プロトコル改訂を行うこととなった。大きな改訂を行う場合には、倫理的な観点からも事前に中間解析を行うことが望ましい。
- 2) 2006 年度前期の定期モニタリングレポート (本追跡調査対象: 303 例) によると、2006 年 5 月 29 日現在において、primary endpoint である全生存期間のイベント数は両群合わせて 32 例であった。このイベント数から対立仮説 (脾摘群に比べて脾温存群の 5 年全生存割合が +0~5% であること) が正しかった場合に期待される各群の 5 年全生存割合を求めると、脾摘群約 75% に対して脾温存群約 78% 程度であり、当初予想していた予後と大きく異ならない。この時点で得られている予後データからすると、2006 年度後期の定期モニタリングレポート時点 (2006 年 11 月頃) で観察されるイベント数は約 38~40 例程度となることが予想され、群間比較のために算出する p 値の統計的妥当性が著しく劣ることはないと考えられる。

また、当初のプロトコル規定による中間解析時点 (予定症例数の 2/3 の登録時点) は、より統計的に厳密なイベント数に換算すると、前述のように期待される脾摘群の 5 年全生存割合 75% に対して脾温存群の 5 年全生存割合 78% の場合にはイベント数 28 例となる。また、脾摘群の 5 年全生存割合 65%、70% に対して脾温存群の 5 年全生存割合 68%、73% の場合には、イベント数はそれぞれ 42 例、35 例となり、本改訂による中間解析時点のイベント数は当初の予定とほとんど異ならない。

以上のように、統計的な観点からも、この中間解析時期の変更が試験の統計的性質へ影響することはほとんどないと考えられる。

12.3.2. 中間解析の解析方法

試験全体の有意水準を片側 5% に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性を Lan & DeMets の α 消費関数を用いて調整し、2 群間の全生存期間の差について統計学的有意差を調べる。 α 消費関数として O'Brien & Fleming タイプを用いる。

脾温存群の生存期間の非劣性が証明された場合には、引き続いて脾温存群の生存期間の優越性の検証を行うが、この比較では多重性の調整は行わないこととする。これは生存期間の優越性検証には統計学的な多重性の問題が生じないからである。

解析はデータセンターで行う。研究事務局とデータセンターの解析担当者は、必要に応じて中間解析時点までに解析計画書を作成する。

12.3.3. 試験の早期中止・変更

12.3.3.1. 中間解析による早期中止

中間解析の結果、以下の場合は本試験を中止する。

- ・脾摘群に対して、脾温存群の生存期間での非劣性が証明され、さらに優越性も示された場合。
- ・中間解析の時点で、脾温存群の脾摘群に対するハザード比の点推定値が許容ハザード域（ハザード比 <1.21 ）を超えて上回った場合（脾温存群が許容範囲を超えて悪い場合）。

12.3.3.2. 中間解析による変更

効果安全性評価委員会より試験の中止または変更の勧告がなされた場合以外は、中間解析による変更は行わない。

12.4. 予定登録症例数、登録期間、追跡期間

12.4.1. 予定登録症例数算出根拠

これまでの研究から推定される脾摘群、脾温存群の生存割合を下表に示す。

| | | |
|-------------|--------------|-----------------------|
| 脾摘群 5 年生存割合 | 脾温存群 5 年生存割合 | 脾温存群において許容される 5 年生存割合 |
| 65 - 70 % | 脾摘群 +0~5% | 脾摘群 -5% |

本研究の結果が臨床的に高い価値を持つためには、10 年以内に結果を出すことが必要である。そこで、登録 5 年、追跡 5 年としてサンプルサイズを計算すると次のようになる。

脾温存群の有害事象の発生頻度が脾摘群に比べて少ないという条件下で、脾温存が脾摘に替わって標準的治療となるためには、5 年生存割合で脾摘群を 5% 以上下回ってはならない。この場合、脾温存療法と脾摘療法に対する非劣性の検証に必要な 1 群あたりの症例数（片側 $\alpha=0.05$ として）は以下のようになる。

| 脾温存群 期待 5 年 生存割合 | 脾摘群生存割合 | | | | | | | | |
|------------------------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 65% | | | 70% | | | 75% | | |
| | 検出力 | | | | | | | | |
| | 70% | 75% | 80% | 70% | 75% | 80% | 70% | 75% | 80% |
| 65% | 687 | 785 | 903 | | | | | | |
| 68% | 263 | 301 | 346 | | | | | | |
| 70% | 166 | 190 | 219 | 643 | 735 | 844 | | | |
| 73% | | | | 244 | 279 | 321 | | | |
| 75% | | | | 154 | 176 | 202 | 585 | 669 | 769 |
| 78% | | | | | | | 220 | 252 | 289 |
| 80% | | | | | | | 138 | 157 | 181 |

脾摘群 5 年生存割合が 65%、70%、75%の場合、5 年生存割合で 5%下回るということは、ハザード比でそれぞれ、1.19、1.21、1.24 上回ることに対応する。そこで、許容域をハザード比 <1.21 とする。

表の網掛け部分を見ると、脾温存群の成績が脾摘群の成績に対し 5%上回っている場合には、1 群あたり 250 例で 80%以上の検出力を確保できる。脾摘群の 5 年生存割合が 70%よりよい場合は、脾温存群で 3%上乗せが期待できれば検出力は 70%を確保できるであろう。これまでの研究により、この成績は十分期待できると考える。そこで予定登録症例数を 2 群合わせて 500 例とする。

<ver 2.1 での追記事項>

前述のとおり、第 2 回改訂後は pStage II~IIIB かつ根治度 A/B の場合には、両群ともに後治療として S-1 による術後補助化学療法を行うことになった。2006 年度後期モニタリングレポートによると、病理所見が回収された 317 例のうち、S-1 術後補助化学療法の対象となる pStage II~IIIB の登録数は全部で 191 例であり、全体の約 60%を占めている。以上より、第 2 回改訂後の登録患者の約 60%が S-1 による術後補助化学療法の対象となると考えられる。

ACTS-GC では、手術単独群での 3 年生存割合が 70.1%、S-1 補助化学療法群での 3 年生存割合が 80.5%であり、ハザード比は 0.68 (95%CI, 0.52-0.87) であった。ACTS-GC に登録された 1,059 例の登録患者の pStage 別分布 (pStage II : IIIA : IIIB=474 例 : 409 例 : 175 例) と、本試験のこれまでの登録患者の分布 (pStage II : IIIA : IIIB=92 例 : 70 例 : 29 例) はほぼ同様であるため、pStage II~IIIB 全体においては、本試験においても ACTS-GC と同等の S-1 治療効果が得られると予想される。5 年生存割合 70%からハザード比=0.68 に相当する分の上乗せを求めると 5 年生存割合は+8.5%であると換算できる。ただし、中間解析時に早期中止した試験から算出された群間差は一般に過大評価の傾向をもつことが知られている。これに留意し、ここでは 5 年生存割合におけるこの対象に対する S-1 補助化学療法の上乗せは+5%程度であると考えられる。

当初のサンプルサイズ設計の際には脾摘群の 5 年生存割合として 70%を予想していた。また実際の必要サンプルサイズの算出は 5 年生存割合として 65~75%の範囲でシナリオを想定して考察している。2006 年度後期定期モニタリングレポートで求められた両群併せた 3 年生存割合 83.0%、95%信頼区間 (77.1%-88.9%) から指数分布を利用して単純換算によって両群併せた 5 年生存割合を求めると 73.3%、95%信頼区間 (64.8%-82.2%) となる。脾摘群の 5 年生存割合が若干良さそうであるものの、当初の予想からは大きく異ならないと考えられる。

また、第 2 回改訂より 3 cm 以内の食道浸潤例も適格規準に加える。JCOG 胃がん外科グループ参加施設に対して行ったアンケート調査によると、改訂後の登録患者のうち食道浸潤例の占める割合は約 30%であると予想されている。また、JCOG9502 の治癒切除開腹群において食道浸潤例の 5 年生存割合が 52.3%であったことから、手術単独 (補助化学療法なし)