

S-1: 80 mg/m² [day 1-21] q4w)を術前化学療法候補レジメンとして採用してきた。我が国では、JCOG9912においてS-1単剤療法の5-FU持続静注療法に対する非劣性が証明され、S-1単剤療法は、根治切除不能な胃癌に対する標準治療とみなされたが、その後報告された市販後臨床試験であるS-1単剤療法とS-1+CDDP併用療法を比較する第Ⅲ相比較試験²⁷⁾の結果、S-1+CDDP療法のS-1単剤療法に対する優越性が示され、現在ではS-1+CDDP併用療法が、根治切除不能な胃癌に対する標準治療となっている。

2) 手術

胃癌においては、術前化学療法によって癌が完全に消失する(組織学的完全奏効)ことはほとんど期待できず、化学療法前に転移ありと診断されていたリンパ節の領域については、たとえ著しく縮小していても、手術によって完全に郭清することで初めて癌を完全に取り除くこと(R0切除)が可能になること、化学療法前にBulkyリンパ節転移のみを有すると診断されていた場合でも、組織学的には大動脈周囲リンパ節に転移を認めることが多いことから、これまでは術前化学療法のもと、大動脈周囲リンパ節郭清を伴う拡大根治手術を行うこととしていた。

一方、T2-3、N0-2の進行胃癌に対する大動脈周囲リンパ節郭清の意義を検証するJCOG9501の結果が2008年に報告され²⁸⁾、予防的な大動脈周囲リンパ節郭清の意義が否定されたことから、現在では2群までのリンパ節転移を有する場合にはD2郭清を伴う手術が標準治療と考えられている。本試験の対象とJCOG9501の対象は異なると考えており、JCOG9501の結果をそのまま外挿することは難しく、Bulkyリンパ節のみの場合にD2郭清でよいか、D2+No.16郭清を行うかは定まっていない。

3) 術後補助化学療法

Stage II/Ⅲに対するS-1による補助化学療法の意義を検証するACTS-GC study「TS-1胃癌術後補助化学療法比較試験(Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer; ACTS-GC)」の結果が2007年に報告²⁹⁾され、Stage II/Ⅲ(T1を除く)の胃癌治癒切除例に対しては、術後6週以内にS-1 80 mg/m²の投与を開始し、4週間投薬・2週間休薬で術後1年間継続する術後補助化学療法が標準治療となっている。本試験の対象の多く、すなわち、No.16a2/16b1転移のある患者、根治切除困難と考えられるBulkyリンパ節転移のある患者については、ACTS-GCの対象に含まれていなかったこと、また、ACTS-GCと異なり、術前に既に化学療法が行われていることから、術前化学療法+手術後に、ACTS-GC studyと同じようにS-1の1年間投与が有効であるとは断定できないが、より進行した対象にも術後1年間のS-1投与が必要というコンセンサスがグループで得られており、日常臨床でも行われていることから、本試験の対象にも肉眼的治癒切除が得られた場合には術後1年間のS-1投与が標準的と考えられている。ただし、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され、かつ、組織学的効果判定がGrade 0の場合は、S-1の効果がないと考えられるため、術後補助化学療法は行わない(6.1.3.術後補助化学療法参照)。

2.2.2. 欧米における標準治療

欧米では、このような高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対しては、Bulkyリンパ節転移陽性で切除可能であった場合は、Stage IB~Ⅲに対する標準治療として、切除後に化学放射線療法³⁰⁾が行われたり、周術期の化学療法+手術³¹⁾が行われたりする。しかし、実際には切除不能なことが多く、根治切除不能と判断されたBulkyリンパ節転移や、欧米では遠隔転移と判断される大動脈周囲リンパ節転移を有する場合には全身化学療法が標準的に行われる。最近の化学療法の進歩にもかかわらず、切除不能胃癌患者においては3年以上の生存率は稀³²⁾である。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 薬剤

1) ドセタキセル (DOC)

DOCは、チューブリンの重合促進と微小管の脱重合抑制により抗腫瘍効果を示す。胃癌に対しては、3~4週毎60 mg/m²の用法・用量で、2つの後期第Ⅱ相試験が実施され、奏効割合はそれぞれ23.7%³³⁾と23.7%³⁴⁾であった。主な毒性は、食欲不振(58.2%)、脱毛(56.7%)、全身倦怠感(49.6%)、悪心(48.5%)、嘔吐(48.4%)、白血球減少(80.3%)、好中球減少(73.8%)、ヘモグロビン減少(46.5%)等である。この結果をもって胃癌に対する適応が承認されている。

2) シスプラチン (CDDP)

CDDPは重金属プラチナの錯イオン体であり、二本鎖DNAをcross linkすることにより抗腫瘍効果を示す。単独での胃癌に対する奏効割合は17%程度であるが、5-FUに匹敵する広い抗腫瘍スペクトラムを有し、各種固形

腫瘍の併用療法の中心的薬剤として、臨床的に 5-FU系抗癌剤との併用により優れた抗腫瘍効果が報告されている³⁵。主な毒性は、悪心・嘔吐、食欲不振、脱毛、全身倦怠感等である。胃癌に対しては、1日1回 70~90 mg/m²、3週間以上休薬での適応が承認されている。

3) S-1

S-1 は 5-FUのプロドラッグであるテガフル(FIT)に、5-FUの分解酵素であるDPDの拮抗阻害剤であるギメラシル(CDHP)と、消化管毒性の軽減を目的としたオテラシルカリウム(Oxo)を、1:0.4:1(モル比)に配合した経口抗がん剤である。80 mg/m²/day~120 mg/m²/day、1日2回 28日間連日投与、その後14日間休薬での後期臨床第II相試験の胃癌に対するS-1の奏効割合は46.5%であり、従来の胃癌に適応を有する既承認薬の奏効割合に比較して高い奏効割合が得られ、この結果をもって適応が承認された³⁶。根治切除不能な胃癌に対する標準治療である5-FU持続静注療法とCPT-11+CDDP併用療法、S-1単剤療法とを比較するJCOG9912においてMST 11.4か月、1年生存割合47.9%と、5-FU持続静注療法(MST 10.8か月、1年生存割合44.0%)に対する非劣性が証明され、S-1単剤療法は、この時点での根治切除不能な胃癌に対する標準治療とみなされた。主な毒性は、白血球減少(45.8%)、好中球減少(44.0%)、ヘモグロビン減少(37.0%)、血小板減少(10.5%)、食欲不振(32.7%)、悪心・嘔吐(26.8%)、下痢(17.4%)、口内炎(15.7%)、色素沈着(20.0%)、発疹(10.9%)等である。

2.3.2. 術前化学療法

高度進行胃癌に対する新しい治療法として術前化学療法が試みられてきており、これまでの成績から高度リンパ節転移を伴う胃癌に対しても有望と考えられる^{37,38}。高度リンパ節転移を伴う胃癌における術前化学療法のレジメン選択には、2つの条件を満たすものを選ぶ必要がある。第一は、術前化学療法が局所リンパ節あるいは大動脈周囲リンパ節に対して十分な腫瘍縮小効果を持つことであり、第二は、2-3コースの術前化学療法終了後に比較的短期間で大動脈周囲リンパ節郭清を含む拡大手術が安全に施行可能なことである。術前S-1+CDDP併用療法は、JCOG0405において奏効割合64.7%、根治切除割合82.4%、治療関連死亡もなく、高度リンパ節転移を伴う胃癌患者に対する術前化学療法として有用であることが示されている。本試験では、さらなる有効性の向上を目指してDOC、CDDP、S-1による3剤併用療法の有用性を検証する。

1) 切除不能胃癌に対する3剤併用療法のランダム化比較試験

根治切除不能な高度進行胃癌に対しては、さらに有効なレジメンを求めて、様々なレジメンが検討されており、Cutsemらは、切除不能・再発胃癌を対象に、無増悪生存期間をprimary endpointとしたFP(5-FU+CDDP)療法とDCF(DOC+CDDP+5-FU)療法の第III相試験(V325試験)の結果を報告した³⁹。DCF療法の投与スケジュールは、DOC:75 mg/m²(day 1)、CDDP:75 mg/m²(day 1)、5-FU:750 mg/m²(day 1-5)を3週1コースとして繰り返すものであり、DCF療法とFP療法の解析対象は221名と224名であった。その結果、DCF療法とFP療法の奏効割合は37% vs. 25%、無増悪生存期間は5.6 vs. 3.7か月(HR:1.47、p<0.001)、MSTは9.2 vs. 8.6か月(HR:1.29、p=0.02)であり、いずれもDCF群が勝っていた。毒性は、Grade 3/4の好中球減少が82 vs. 56%、発熱性好中球減少が30 vs. 14%、Grade 3以上の下痢が20 vs. 8%、口内炎が21 vs. 27%に認められた。DCF療法は、強い血液毒性のため、適切な患者選択と予防的な抗生剤やG-CSFなどの支持療法を要するものの、FP療法に対するDOCの上乗せ効果が証明され、欧米における胃癌化学療法の標準治療のひとつであると結論付けられた。

2) 我が国の3剤併用療法の臨床試験の結果

我が国においては、5-FU系の薬剤としてS-1が日常診療でも広く用いられてきたこともあって、S-1+CDDPにDOCを加えた3剤併用レジメン(DCS)が試されている。以下に我が国で行われた3つのDCSレジメン(札幌医大レジメン、金沢大学レジメン、北里大学レジメン)の結果について述べる。本試験で採用するレジメンは北里大学レジメンである。

表 2.3.2a 各レジメンにおける、投与量とスケジュール

	DOC(mg/m ²)	CDDP(mg/m ²)	S-1(mg/m ²)	
札幌医大レジメン	60(day 8)	60(day 8)	80(day 1-14)	q3w
金沢大学レジメン	35(day 1, 15)	35(day 1, 15)	80(day 1-14)	q4w
北里大学レジメン	40(day 1)	70(day 1) *Phase II : 60(day 1)	80(day 1-14)	q4w

① 札幌医大レジメン

札幌医大レジメンは、DOC:60 mg/m²(day 8)、CDDP:60 mg/m²(day 8)、S-1:80 mg/m²(d1-14)を3週1コースとして繰り返す投与方法であり、3つのうちで最も高い奏効割合(87.1%)が報告されている⁴⁰。しかし、

Grade 3/4 の好中球減少が 77.4%、発熱性好中球減少が 16.1%と毒性もかなり強く、これは、JCOG0001 よりも高いものであった。このため、札幌医大レジメンは術前化学療法のレジメンとしては不適切と考えられた。

JCOG0001 は先述の如く、TRD が当初設定した許容範囲を上回って途中中止となった試験である。この試験の詳細な検討により、好中球減少(55%)あるいは感染の合併(発熱性好中球減少:16%)が死亡に結びつく有害事象であることが示唆されている。

② 金沢大学レジメン

金沢大学レジメンは DOC:35 mg/m²(day 1, 15)、CDDP:35 mg/m²(day 1, 15)、S-1:80 mg/m² (day 1-14)を4週1コースとして繰り返す投与方法である。札幌医大レジメンと後述する北里大学レジメンは切除不能胃癌を対象としているのに対して、金沢大学レジメンは本試験の対象と同じく Bulky リンパ節転移陽性、No.16a2/16b1 転移陽性症例を対象として術前化学療法と手術の組み合わせを検証した唯一の試験である。

第I相試験の結果によると、level 2 までの9例で奏効割合が 77.8%と比較的良好な結果が報告されたことや、⁴¹DOC、CDDPを分割としたことにより有害事象の軽減が期待できる点(level 3 までの15例で好中球減少 20%、発熱性好中球減少 13.3%)、手術まで含めたfeasibility 試験であることから、本試験のレジメンの候補と考えていた。

しかし、その後に報告された新潟県立がんセンターの日常診療としての同レジメン使用例の観察研究からは、2コースまでのデータでGrade3/4の好中球減少が63.6%、発熱性好中球減少が9.1%であり、後述の北里大学レジメンと比べても必ずしも毒性が軽いとは言えない結果であった。また、金沢大学レジメンのメリットと考えられた外来での施行可能性についても、新潟県立がんセンターからの症例報告などによると、実際にはほとんどが入院で治療が行われていた。入院での治療が必要になるとすると、CDDP、DOCの分割投与を行う金沢大学レジメンはかえって入院期間が長引くことになるため、利便性という点では北里レジメンよりむしろ劣る可能性も出てきた。またドセタキセルの分割投与は承認用法・用量と異なる点も問題となった。

③ 北里大学レジメン

北里大学では、DOC:40mg/m²(day 1)、S-1:80 mg/m² (day 1-14)を固定し、CDDPを60 mg/m²から10 mg/m²ずつ増量する4週1コースの第I相試験が行われた⁴²。Level 1(CDDP:60 mg/m²)ではdose limiting toxicity(DLT)はなく、level 2(CDDP:70 mg/m²)の6例中1例でGrade 3の肝機能異常を認め、level 3(CDDP:80 mg/m²)の5例中4例にGrade 3の下痢、発熱性好中球減少、治療開始の遅延などを認めたことから、maximum tolerated dose(MTD)がCDDP 80 mg/m²、recommended dose(RD)がCDDP 70 mg/m²とされた。これをふまえて多施設共同の第II相試験が行われ⁴³、第II相試験全体での有害事象はGrade3/4の好中球減少が72.8%、発熱性好中球減少が13.5%と、札幌医大レジメンと同様にかかなり強い毒性を認めているが、第II相試験の途中で、CDDPの投与量が70 mg/m²から60 mg/m²に変更されている。60 mg/m²に減量された40例においては、奏効割合82.5%に対し、Grade3/4の好中球減少が70.0%、発熱性好中球減少が7.5%と、有効性を下げることなく、術前化学療法において問題となる発熱性好中球減少の軽減が得られている。CDDP 60 mg/m²では、Grade3/4の食欲不振、嘔気、下痢が5%、嘔吐、全身倦怠が2.5%と非血液毒性も軽度であった。また、北里大学からのその後の報告により、第II相試験に参加していた患者のうち、ダウンステージの後手術を実施した患者が8名おり、重篤な術中・術後合併症を生じることなく手術実施可能であったことがわかっている。

当初、金沢大学レジメンは毒性も軽く、外来治療も行える見込みであったことから本試験の第1候補レジメンと考えていた。しかし、同レジメンの新潟県立がんセンターのデータでは必ずしも毒性が軽いとも言えず、また利便性についても、入院で行う場合は入院期間が長引く可能性があることなどから、北里大学レジメンよりむしろ劣る可能性があると考えられた。一方、北里大学で行われた第II相試験は、CDDPを60mg/m²に減量してからは、有効性を下げることなく毒性も軽減されていると考えられたことから、本試験の術前化学療法として求められる腫瘍縮小効果と安全性とのバランスをグループ内で検討した結果、北里大学レジメンが最も有望なDCSレジメンであると判断した。

ただし、先述の北里大学レジメンの第II相試験は切除不能胃癌を対象としており、術前化学療法としての同レジメンの有効性、安全性が十分に確かめられているとは言えず、今回、第II相試験として、術前化学療法としての北里レジメンの有効性と安全性を検討することとした。

本試験においては、術前化学療法は入院にて行う。本レジメンで使用される薬剤はいずれも胃癌に対する適応が承認されており、日常保険診療下で行われる。薬剤費は1コースで8~12万円、3コースまで行った場合で24~36万円程度である。

表 2.3.2b DCS 併用療法の dose intensity と奏効割合・有害事象

	JCOG 0001 (CDDP+ CPT-11)	JCOG 0405 (S-1+ CDDP)	札幌 医大 レジメン	北里大学 レジメン		金沢大学 レジメン		
				P-II 全 体	P-II のうち CDDP 60mg	金沢大学 P-I		新潟県立 がん センター
						Level 2	Level 3	
DOC (mg/m ² /M)			80	40	40	70	80	70
CDDP (mg/m ² /M)	80	60	80	60-70	60	70	70	70
S-1(mg/m ² /M)		1680	1493	1120	1120	1120	1120	1120
						Level 1-2	Level 1-3	
n	55	51	31	59	40	9	13/15*	9/11**
cRR(%)	54.5	64.7	87.1	81.3	82.5	77.8	76.1	77.8
pRR(%)	14.5	51.0				88.9	84.6	50.0
Neutropenia(%)	54.5	19.2	77.4	72.8	70.0	0.0	20.0*	63.6
FN(%)	16.4	0.0	16.1	13.5	7.5	0.0	13.3*	9.1

* 有効性データの解析対象: 13 例、安全性データの解析対象: 15 例

** 有効性データの解析対象: 9 例、安全性データの解析対象: 11 例

2.3.3. 手術

2.2.1.2)に述べた如く、胃癌においては、術前化学療法によって癌が完全に消失すること(組織学的完全奏効)はほとんど期待できないことから、術前に No.16a2/b1 に転移を認めた場合には、術前化学療法のあと、原発巣の切除に加え D2 郭清に No.16 リンパ節郭清を伴うリンパ節郭清(D2+No.16 郭清)を行うこととする。

本試験の計画段階では、2008 年に報告された JCOG9501 の結果より、予防的な大動脈周囲リンパ節郭清の意義が否定されたことから、Bulky リンパ節に転移があるが No.16 リンパ節には転移がない場合には D2 郭清を行う方針であった。

しかし、JCOG0001 と JCOG0405 の統合解析(JCOG1012A)が行われ、新しい知見が得られた。術前診断で Bulky リンパ節のみに転移を認めたが、切除標本の病理で pN3+(pN3+には No.16 以外の 3 群リンパ節転移が含まれている可能性あり)であった症例は、JCOG0001 では 9/25 例(36%)、JCOG0405 では 5/25 例(20%)であった。リンパ節郭清の治療効果の指標として、治療効果 Index(転移頻度 × 5 年生存割合)がある⁴⁾。JCOG0405 では 5 年生存割合の結果が未公表のため、参考として 3 年生存割合で求めた 3 群リンパ節郭清の治療効果 Index は、JCOG0001: 4.3%(3 年生存割合 12%)、JCOG0405: 12%(3 年生存割合 60%)であった。対象は異なるが、術前化学療法を行っていない JCOG9501 の大動脈周囲リンパ節郭清群の pN3+ の頻度は 8.5%、その 3 年生存割合は 32% であり、治療効果 Index は 2.7% であった。これらの結果をふまえると、術前化学療法の治療強度が上がるにつれて、No.16 郭清の治療効果が向上する傾向があるという仮説が成り立ち、グループ内で検討した結果、JCOG0001 と JCOG0405 と同様に、Bulky リンパ節のみに転移が認められる場合であっても、D2+No.16 郭清を行う方針とした。

2.1.7.3)に述べた如く、ほぼ同じ対象に対して CPT-11+CDDP 併用療法を行った JCOG0001 において、食道浸潤例での、開胸による長時間手術と過大侵襲が原因と考えられる治療関連死亡が発生したことから、開胸手術や臍頭十二指腸切除などの大侵襲を伴う手術は行わない。

なお、本試験の対象である高度リンパ節転移を伴う進行胃癌患者に対しては、腹腔鏡下手術の安全性、有効性は確立していないため、手術はすべて開腹にて行うこととし、腹腔鏡下手術は許容しない。

2.3.4. 術後補助化学療法

2.2.1.3)に述べた如く、本対象に対しては ACTS-GC study の結果より、術後 1 年間の S-1 投与が標準的と考えられており、根治切除が得られた場合、術後 6 週間以内に S-1: 80 mg/m² の投与を開始し、可能な限り 4 週投薬・2 週休薬にて術後 1 年間継続する術後補助化学療法を行う。

2.3.5. 後治療

本試験では、プロトコール治療完了後は再発を認めるまで無治療で経過観察を行う。切除不能・再発胃癌に対する現在の標準治療は S-1+CDDP 併用療法であるが、術前化学療法として DOC+CDDP+S-1 併用療法が行われたものの根治切除不能であった場合や、術後 S-1 による補助化学療法中に再発を来した場合に S-1+

CDDP 併用療法が有効であるかは不明である。また、S-1 による術後補助化学療法後に再発を来した場合の標準治療は定まっていないが、再発までの期間が短ければ S-1 を含まないレジメンにより全身化学療法が行われ、再発までの期間が長ければ S-1 を含むレジメンが選択されることが多い。

このようにプロトコール治療中止時や再発時の化学療法における標準治療は確立されておらず、本試験においては後治療については規定しない。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. 試験デザインの設定根拠

これまで、JCOG胃がん外科グループでは、本試験と同じ対象である高度リンパ節転移を伴う胃癌患者に対しては、手術単独ではきわめて予後が不良のため、何らかの化学療法は必要と考えられること、これらの疾患が比較的稀であることから、単アームの第II相試験による開発を進めてきた。これまでは手術単独に比較して大幅な予後の改善がみられたことから単アームの第II相試験により暫定標準治療を置き換えていく治療開発戦略が可能であったが、本試験において、既に一定の有効性、安全性が確認されているS-1+CDDP療法との第III相試験が不要なほどのベネフィットが示される可能性は高くない。そのため、本試験は、高度リンパ節転移を伴う胃癌患者に対する術前DOC+CDDP+S-1併用療法+外科切除の有効性と安全性を評価し、その後の第III相試験の候補となりうるかを検討する第II相試験とした。

2.4.2. Two-stageデザインとしない理由

DCS療法は既存のS-1+CDDP併用療法にDOCを加えたレジメンで、切除不能・再発胃癌に対しては既にかなりの数の治療成績が報告されている、現時点ではmost promisingな術前化学療法である。そのため、3剤併用療法として有効性が無いということは基本的には想定しがたい。また、本試験は術前化学療法+手術+術後補助化学療法という集学的治療を評価する臨床試験であるので、primary endpointである奏効割合以外の情報が十分でない段階で、primary endpointの成績のみに基づく評価を行うことは適切でないとも考えられる。そのため、本試験では2段階法を採用することはしていない。しかし、DCS療法はmost promisingではあるが、毒性も強く、術前化学療法と手術を含めた集学的治療全体のコンプライアンスが低くなる懸念があるため、それが原因でDCS療法を行った被験者に不利益が生じることを回避するような手立てを講じておくことは必要であると考え。そこで、プロトコールに以下の規定を追加し、著しく治療成績が低いことが予想される状況は定期モニタリングで把握できるようにした。

- ・ 短期的にプロトコール治療に問題があることを把握する指標として、R0 切除割合を定期モニタリングの項目とする。
- ・ 本試験の先行研究である JCOG0405 の R0 切除割合は 82.4%(42/51)であった。ただし、DCS が 0405 と同程度以上の R0 切除割合であっても、登録される症例によっては R0 切除割合が低くなる可能性もある。胃がん外科グループ(2011 年 4 月より胃がんグループ)として、今回の第 II 相試験の R0 切除割合が 75% 以上であれば、仮に 0405 よりも R0 切除割合が劣っていたとしても、CS 療法とのランダム化比較において試験治療の生存への寄与が証明できる可能性があると考えられる。そのため、R0 切除割合が 75% 以下になる、13 例以上の R0 切除不能例が確認された時点で無効中止を検討する。

2.4.3. 計画されている第III相試験デザイン

本試験において、術前 DOC+CDDP+S-1 併用療法+外科切除の安全性、有効性が示された場合には、現時点での暫定的な標準治療である術前 S-1+CDDP 併用療法+外科切除とのランダム化比較試験を、全生存期間を endpoint として行う予定である。

2.4.4. エンドポイントの設定根拠

本試験では、術前DOC+CDDP+S-1併用療法+外科切除が、その後の第III相試験の候補となりうるかを多施設共同で検討することを目的とする。JCOG0405では、3年生存割合の surrogate endpointと考えられる根治切除割合を primary endpoint としていたが、JCOG0405において、3年生存割合の surrogate endpointである根治切除割合は 82.4%(95% C.I. 69.1-91.6%)に達しており、大幅な上乗せが期待できない。一方、前述の如く、S-1+CDDP 療法+外科切除により、3年生存割合 58.8%と極めて高い生存割合を示したものの、この生存成績にはなお改善の余地がある。すなわち、十分に高い根治切除割合が得られている現状においては、根治切除割合が3年生存割合の surrogate endpointとして適切ではない可能性が高い。

また、先に報告された胃癌術前化学療法に関するendpointの信頼性/妥当性の研究(JCOG0507-A)において、奏効割合(RECISTv1.0)と組織学的奏効割合がともに全生存期間の surrogate endpointであることが示された⁴⁵。

奏効割合と組織学的奏効割合は測定可能病変を持つ対象に対する surrogate endpoint としてはいずれも有望な指標ではあるが、組織学的奏効割合は診断精度の問題や、日本と欧米で異なる規準が用いられていることから、今回はより authorize されている奏効割合 (RECIST v1.0) を primary endpoint として設定し、組織学的奏効割合は secondary endpoint として設定した。なお、JCOG0405 では RECIST v1.0 にて奏効割合を算出しており、2010 年に日本語訳も出版された RECIST v1.1 では特にリンパ節の評価方法が大きく変更されたため、JCOG0405 を初めとする、過去の臨床試験との比較可能性を重視して本試験での奏効割合の判定にも RECIST v1.0 を用いる。

他に用いる secondary endpoints は 3 年生存割合、5 年生存割合、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、有害事象、治療関連死発生割合とする。

根治切除割合は、ほぼ同じ対象に対する JCOG0001、JCOG0405 の結果が存在し、これらと比較が可能であることから、secondary endpoint とした。

治療完遂割合については、JCOG0001 や JCOG0405 では術前化学療法の完了 (2 回目の CDDP の投与が可能) と R0 切除をもって「治療完遂」と定義しているため、本試験においてもこれらとの比較を念頭に置いた「手術までの治療完遂割合」を secondary endpoints のひとつとして設定した。

一方、本試験では、術後補助化学療法の終了までをプロトコル治療としており、術前 DOC+CDDP+S-1 併用療法後に S-1 による術後補助化学療法が施行可能かを検討する必要もあることから、「術後補助化学療法までの治療完遂割合」を secondary endpoints のひとつとして設定した。

治療関連死発生割合は、後述するように本試験における安全性の早期中止規準の endpoint として用いるため、安全性の最重要な secondary endpoint という位置づけである。

2.4.5. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験は、試験治療 (術前 DOC+CDDP+S-1 併用療法+手術) がその後の第 III 相試験の試験治療候補となりうるかを検討することを目的とした非ランダム化第 II 相試験である。Primary endpoint である奏効割合に関しては、閾値奏効割合 65%、期待奏効割合を 80% とした。奏効割合が、無効と判断する閾値奏効割合以下であるという帰無仮説の検定を行い、これが棄却されれば、予定されている第 III 相試験での、現時点における暫定的な標準治療 (術前 S-1+CDDP 併用療法+手術) に対する試験治療群として十分に有望であると判断する。また、安全性の指標として治療関連死割合の点推定値が 5 % を超える場合には、本治療は安全性の点で第 III 相試験へ進めるべきではないと判断する。

JCOG0405 では、術前化学療法の奏効割合は 64.7% (95% C.I. 50.1-77.6%) であり、治療関連死はなかった。本試験において採用した DOC+CDDP+S-1 併用療法の第 II 相試験 (北里大学レジメン) における奏効割合は 81.3% (48/59) であった。DOC を加えた 3 剤併用とすることで、S-1+CDDP よりも毒性が強いことが考えられるため、少なくとも JCOG0405 の奏効割合を上回らなければ有望な治療と判断できない。本試験の対象となる患者は JCOG 胃癌外科グループ全体で年間 20 例程度と比較的少なく、また、その後第 III 相試験を行うため、できるだけ早くその有効性・安全性を評価する必要がある。以上より、DOC+CDDP+S-1 併用療法の期待奏効割合を 80%、閾値奏効割合を 65% とし、 $\alpha = 0.1$ 、 $\beta = 0.2$ とした場合、必要適格患者数は 48 名となる。若干の不適合例を考慮して、予定登録患者数は 50 名とする。安全性については、治療関連死の点推定値が 5% を超えないという仮説を設ける。また、セカンダリーエンドポイントである術後補助化学療法までの治療完遂割合は、JCOG0405 の手術までの治療完遂割合に ACTS-GC study での 12 か月の治療完遂割合 65.8% をかけると 45.2% となる。術前化学療法の影響で術後補助化学療法のコンプライアンスが若干低くなることが予想されることから 40% 以上であることを期待する。

同様に、組織学的奏効割合は JCOG0405 の奏効割合 64.7%、組織学的奏効割合 51.0% であることから、本試験の DOC+CDDP+S-1 併用療法の期待奏効割合が 80% であることから、これらをそのままかけあわせると期待される組織学的奏効割合は $80 \times (51/64.7) = 63.1\%$ となる。多少のバラツキが存在したとしても組織学的奏効割合は 60% 以上であることを期待する。

2.4.6. 患者登録見込み

JCOG0001 では 34 か月間で 55 名、JCOG0405 では 29 か月間で 53 名が登録され、合計 63 か月で 108 名が登録された。このため、本試験の対象も同等数があることが考えられることから、患者登録見込みは 20 名/年、登録期間は 2.5 年を予定している。

2.4.7. 病理中央診断について

JCOG0001、JCOG0405 における組織学的効果は、胃癌取扱い規約第 13 版に従って、施設の病理医により判

定された。この規約は、組織学的効果の検索法が明確に規定されていないことなど、種々の問題を含んでおり、各施設の病理医間での効果判定にばらつきがある可能性もあるが、現時点ではそのばらつきの程度も明らかではない。現時点では病理中央判定は行わない予定であるが、現在、術前化学療法の組織学的効果判定規準の妥当性/再現性に関する附随研究が計画されており、その結果によっては病理中央診断を行うことも考慮する。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも本試験の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険及び患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

本試験の対象に対する術前化学療法としての DOC+CDDP+S-1 併用療法は、安全性・有効性に関する十分な情報がなく、現在の暫定的な標準治療である S-1+CDDP 併用療法よりも強い有害反応や術後合併症が発生する可能性がある。また、化学療法が奏効しなかった場合には、手術が遅れることで癌がより進行し、治癒の可能性が低くなる可能性がある。これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。本試験においては、治療関連死亡割合に関しては点推定値が5%を越えないとする仮定を設け、治療関連死亡が3例となった時点で、最終的な点推定値が5%以上となることが明らかなため即刻登録中止とする。

また、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」及び関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

2.6. 本試験の意義

北里レジメンの DOC+CDDP+S-1 併用療法は、切除不能・再発胃癌に対しては第 II 相試験における十分な安全性、有効性の情報が得られているが、化学療法後に手術を行った患者は全体の2割程度であり、術前化学療法としての安全性情報が不足している。多施設共同第 II 相試験において、術前 DOC+CDDP+S-1 併用療法+外科切除の安全性・有効性が示され、その後の第 III 相試験により、現時点での高度リンパ節転移を伴う胃癌に対する暫定的な標準治療である S-1+CDDP 併用療法+外科切除に対する優越性が示されれば、これら高度リンパ節転移を伴う胃癌の標準治療が確立され、治療成績の向上が得られる。

2.7. 附随研究

本研究では、附随研究は行わない。

3. 本試験で用いる規準・定義

本プロトコールでの表記は、胃癌取扱い規約第 14 版及び胃癌治療ガイドライン医師用第 3 版に従う。CRF における記載事項等には胃癌取扱い規約第 13 版を併用し、その際にはいずれの版を用いるかを明記する。以下に、胃癌取扱い規約第 13 版と 14 版の抜粋を示す。

胃癌取扱い規約第 13 版

胃癌取扱い規約第 14 版

記載の原則

所見を表す T(深達度)、N(リンパ節)、H(肝転移)、P(腹膜転移)及び M(遠隔転移)などは、すべて大文字で表記する。それらの程度は、所見記号の後に大文字のアラビア数字で示し、不明の場合は X を用いる。
 診断時期による 4 種の所見、すなわち臨床所見 (clinical findings)、手術所見 (surgical findings)、病理所見 (pathological findings) 及び総合所見 (final findings) は、小文字の c、s、p、f を所見記号の前に付けて表す。ただし、final findings を示す小文字 f は省略することができる。

所見を表す T(深達度)、N(リンパ節)、H(肝転移)、P(腹膜転移)及び M(遠隔転移)などは、すべて大文字で表記する。それらの程度は、所見記号の後に大文字のアラビア数字で示し、不明の場合は X を用いる。
 診断時期による 2 種の所見、すなわち臨床分類 (clinical classification)、病理所見 (pathological classification) は、小文字の c、p を所見記号の前に付けて表す。接頭辞のないものは臨床分類を表す

胃壁深達度

T1: 癌の浸潤が粘膜(M)または粘膜下組織(SM)にとどまるもの
 T2: 癌の浸潤が粘膜下組織を超えているが、固有筋層(MP)または漿膜下組織(SS)にとどまるもの
 T3: 癌の浸潤が漿膜下組織を越えて漿膜に接しているか、またはこれを破って遊離腹腔に露出しているもの(SE)
 T4: 癌の浸潤が直接他臓器まで及ぶもの(SI)
 TX: 癌の浸潤の深さが不明なもの
 リンパ節転移の有無にかかわらず T1 を「早期胃癌」、T2-4 を「進行胃癌」と呼ぶ。

T1: 癌の浸潤が粘膜(M)または粘膜下組織(SM)にとどまるもの
 T1a-M: 癌の浸潤が粘膜にとどまるもの
 T1b-SM: 癌の浸潤が粘膜下層にとどまるもの
 T2-MP: 癌の浸潤が粘膜下組織を超えているが、固有筋層(MP)にとどまるもの
 T3-SS: 癌の浸潤が粘膜下組織を超えているが、漿膜下組織(SS)にとどまるもの
 T4: 癌の浸潤が漿膜に近接または露出、あるいは他臓器に及ぶもの
 T4a-SE: 癌の浸潤が漿膜表面に近接しているか、またはこれを破って遊離腹腔に露出しているもの(SE)
 T4b-SI: 癌の浸潤が直接他臓器まで及ぶもの(SI)
 TX: 癌の浸潤の深さが不明なもの
 リンパ節転移の有無にかかわらず T1 を「早期胃癌」、T2-4 を「進行胃癌」と呼ぶ。

転移の記載

N0: リンパ節転移を認めない
 N1: 第 1 群リンパ節のみに転移を認める
 N2: 第 2 群リンパ節まで転移を認める
 N3: 第 3 群リンパ節まで転移を認める
 NX: リンパ節転移の程度が不明である

N0: 領域リンパ節に転移を認めない
 N1: 領域リンパ節に 1-2 個の転移を認める
 N2: 領域リンパ節に 3-6 個の転移を認める
 N3: 領域リンパ節に 7 個以上の転移を認める
 N3a: 7-15 個の転移を認める
 N3b: 16 個以上の転移を認める
 NX: 領域リンパ節転移の有無が不明である

病期分類

病期分類

	N0	N1	N2	N3
T1 (SM)	IA	IB	I	IV
T2 (MP-SS)	IB	II	IIIA	IV
T3 (SE)	II	IIIA	IIIB	IV
T4 (SI)	IIIA	IIIB	IV	IV
H1、P1、CY1、M1 (T に無関係)	IV	IV	IV	IV

病期分類

	N0	N1	N2	N3
T1a-M、T1b-SM	IA	IB	IIA	II B
T2-MP	IB	IIA	II B	IIIA
T3-SS	IIA	II B	IIIA	IIIB
T4a-SE	II B	III	IIIB	II C
T4b-SI	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC
T/N にかかわらず M1	IV	IV	IV	IV

3.1. 解剖学的事項(胃癌取扱い規約第 14 版)

3.1.1. 胃癌の原発巣占居部位

胃の大彎及び小彎を3等分し、それぞれの対応点を結んで、胃をU(上部、Fundus)、M(中部、Corpus)及びL(下部、Antrum and Pylorus)の3つの領域に分ける。E(食道)またはD(十二指腸)への浸潤も記載する。病巣が隣接する2領域にまたがっている場合は、主な領域を先に書き、その次に浸潤の及んでいる領域を書き加える。

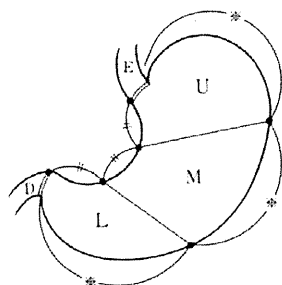


図 3.1.1. 胃の3領域区分

3.2. 肉眼型分類(胃癌取扱い規約第 14 版)

基本分類

- 0 型: 表在型
- 1 型: 腫瘤型
- 2 型: 潰瘍限局型
- 3 型: 潰瘍浸潤型
- 4 型: びまん浸潤型
- 5 型: 分類不能(上記 0~4 型のいずれにも分類し難いもの)

0 型(表在型)の亜分類

- I 型: 隆起型
- II 型: 表面型
 - II a: 表面隆起型
 - II b: 表面平坦型
 - II c: 表面陥凹型
- III 型: 陥凹型

3.3. 組織型分類(胃癌取扱い規約第 14 版)

悪性上皮性腫瘍

※本試験の対象は以下の網掛け部分

一般型 Common type

- 乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)
- 管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)
 - 高分化型 Well differentiated type (tub1)
 - 中分化型 Moderately differentiated type (tub2)
- 低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma (por)
 - 充実型 Solid type (por1)
 - 非充実型 Non-solid type (por2)
- 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)
- 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)

特殊型 Special type

- カルチノイド腫瘍 Carcinoid tumor
- 内分泌細胞癌 Endocrine carcinoma
- リンパ球浸潤癌 Carcinoma with lymphoid stroma
- 肝様腺癌 Hepatoid adenocarcinoma
- 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma
- 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma
- 未分化癌 Undifferentiated carcinoma
- その他の癌 Miscellaneous carcinomas

3.4. 病期分類規準(胃癌取扱い規約第 14 版)

3.4.1. 記載法の原則

所見を表す T(深達度)、N(リンパ節)、H(肝転移)、P(腹膜転移)及び M(遠隔転移)などは、すべて大文字で表記する。それらの程度は、所見記号の後に大文字のアラビア数字で示し、不明の場合は X を用いる。診断時期による 2 種の所見、すなわち臨床分類(clinical classification)、病理所見(pathological classification)は、小文字の c、p を所見記号の前に付けて表す。接頭辞のないものは臨床分類を表す。

3.4.2. 胃壁深達度

腫瘍の胃壁深達度は、以下のように定義される。

T1: 癌の浸潤が粘膜(M)または粘膜下組織(SM)にとどまるもの

T1a-M: 癌の浸潤が粘膜にとどまるもの

T1b-SM: 癌の浸潤が粘膜下層にとどまるもの

T2-MP: 癌の浸潤が粘膜下組織を超えているが、固有筋層(MP)にとどまるもの

T3-SS: 癌の浸潤が粘膜下組織を超えているが、漿膜下組織(SS)にとどまるもの

T4: 癌の浸潤が漿膜に近接または露出、あるいは他臓器に及ぶもの

T4a-SE: 癌の浸潤が漿膜表面に近接しているか、

またはこれを破って遊離腹腔に露出しているもの(SE)

T4b-SI: 癌の浸潤が直接他臓器まで及ぶもの(SI)

TX: 癌の浸潤の深さが不明なもの

リンパ節転移の有無にかかわらず T1 を「早期胃癌」、T2-4 を「進行胃癌」と呼ぶ。

<胃癌取扱い規約第 13 版での規準>

T1: 癌の浸潤が粘膜(M)または粘膜下組織(SM)にとどまるもの

T2: 癌の浸潤が粘膜下組織を超えているが、固有筋層(MP)または漿膜下組織(SS)にとどまるもの

T3: 癌の浸潤が漿膜下組織を越えて漿膜に接しているか、またはこれを破って遊離腹腔に露出しているもの(SE)

T4: 癌の浸潤が直接他臓器まで及ぶもの(SI)

TX: 癌の浸潤の深さが不明なもの

3.4.3. リンパ節転移の記載

胃に関連するリンパ節の番号・名称・境界は、下記及び図 3.4.3 のように定義する。

1) リンパ節の解剖学的定義と領域リンパ節

- No. 1 右噴門リンパ節
- No. 2 左噴門リンパ節
- No. 3a 小彎リンパ節(左胃動脈に沿う)
- No. 3b 小彎リンパ節(右胃動脈に沿う)
- No. 4sa 大彎リンパ節左群(短胃動脈)
- No. 4sb 大彎リンパ節左群(左胃大網動脈に沿う)
- No. 4d 大彎リンパ節右群(右胃大網動脈に沿う)
- No. 5 幽門上リンパ節
- No. 6 幽門下リンパ節
- No. 7 左胃動脈幹リンパ節
- No. 8a 総肝動脈幹前上部リンパ節
- No. 8p 総肝動脈幹後部リンパ節
- No. 9 腹腔動脈周囲リンパ節
- No. 10 脾門リンパ節
- No. 11p 脾動脈幹近位リンパ節

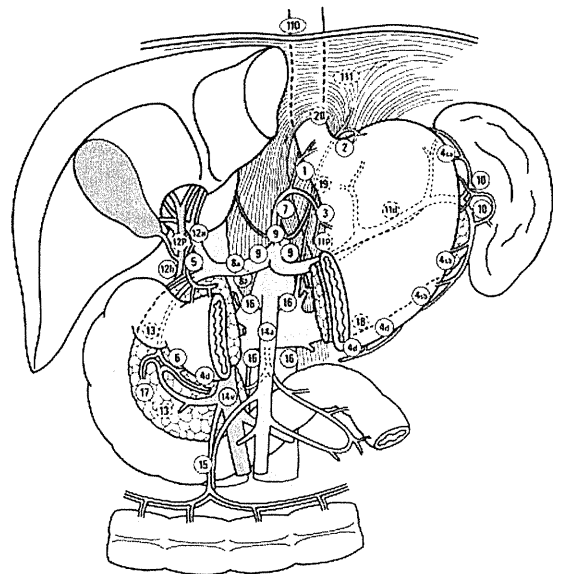


図 3.4.3.a. リンパ節番号

- No. 11d 脾動脈幹遠位リンパ節
- No. 12a 肝十二指腸間膜内リンパ節(肝動脈に沿う)
- No. 12b 肝十二指腸間膜内リンパ節(胆管に沿う)
- No. 12p 肝十二指腸間膜内リンパ節(門脈に沿う)
- No. 13 臍頭後部リンパ節
- No. 14v 上腸間膜静脈に沿うリンパ節
- No. 14a 上腸間膜動脈に沿うリンパ節
- No. 15 中結腸動脈周囲リンパ節
- No. 16a1 腹部大動脈周囲リンパ節 a1
- No. 16a2 腹部大動脈周囲リンパ節 a2
- No. 16b1 腹部大動脈周囲リンパ節 b1
- No. 16b2 腹部大動脈周囲リンパ節 b2
- No. 19 横隔下リンパ節
- No. 20 食道裂孔部リンパ節
- No.110 食道下部傍食道リンパ節
- No.111 横隔上リンパ節
- No.112 後縦隔リンパ節

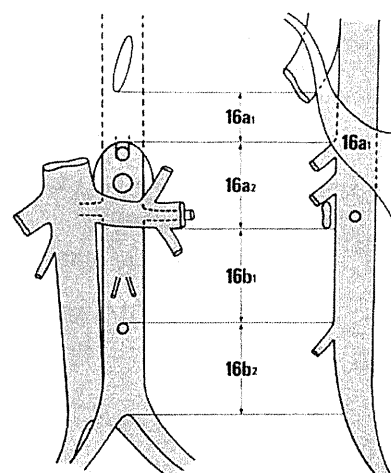


図 3.4.3.b. 大動脈周囲リンパ節

2) 領域リンパ節

リンパ節番号 No.1～12、及び No.14v を胃の領域リンパ節とし、これ以外のリンパ節転移を認めた場合は M1 とする。ただし、食道浸潤を有する場合 No.19、20、110、111 も領域リンパ節とする。

3) リンパ節転移

- N0: 領域リンパ節に転移を認めない
- N1: 領域リンパ節に 1-2 個の転移を認める
- N2: 領域リンパ節に 3-6 個の転移を認める
- N3: 領域リンパ節に 7 個以上の転移を認める
 - N3a: 7-15 個の転移を認める
 - N3b: 16 個以上の転移を認める
- NX: 領域リンパ節転移の有無が不明である

<胃癌取扱い規約第 13 版での規準>

- N0: リンパ節転移を認めない
- N1: 第 1 群リンパ節のみに転移を認める
- N2: 第 2 群リンパ節まで転移を認める
- N3: 第 3 群リンパ節まで転移を認める
- NX: リンパ節転移の程度が不明である

3.4.4. その他の転移

1) その他の転移の有無と部位(M)

- M0: 領域リンパ節以外の転移を認めない
- M1: 領域リンパ節以外の転移を認める
- MX: 領域リンパ節以外の転移の有無が不明である

領域リンパ節以外の転移を有する場合は M1 とし、その部位を記載する。部位は次のように表記する。

リンパ節(LYM)、皮膚(SKI)、肺(PUL)、骨髄(MAR)、骨(OSS)、胸膜(PLE)、脳(BRA)、髄膜(MEN)
副腎(ADR)、その他(OTH)*

*その他には、後腹膜癌症、卵巣転移(Krukenberg 腫瘍)を含む

2) 腹膜転移(P)

- P0: 腹膜転移を認めない
- P1: 腹膜転移を認める
- PX: 腹膜転移の有無が不明である

- 3) 腹腔洗浄細胞診(CY)
 - CY0: 腹腔細胞診で癌細胞を認めない
 - CY1: 腹腔細胞診で癌細胞を認める
 - CYX: 腹腔細胞診を行っていない
- 4) 肝転移(H)
 - H0: 肝転移を認めない
 - H1: 肝転移を認める
 - HX: 肝転移の有無が不明である

3.4.5. 進行度(Stage): 胃癌取り扱い規約第 14 版

表 3.4.5.a. 進行度分類

	N0	N1	N2	N3	T/Nにかかわらず M1
T1a(M)、T1b(SM)	IA	IB	IIA	IIIB	IV
T2 (MP)	IB	IIA	IIIB	IIIA	
T3 (SS)	IIA	IIIB	IIIA	IIIB	
T4a(SE)	IIIB	IIIA	IIIB	IIIC	
T4b(SI)	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	
T/Nにかかわらず M1					

<胃癌取り扱い規約第 13 版での規準>

表 3.4.5.b 胃癌取り扱い規約第 13 版での病期分類

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IB	II	IV
T2	IB	II	IIIA	IV
T3	II	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIA	IIIB	IV	IV
H1、P1、CY1、M1(Tに無関係)	IV	IV	IV	IV

3.5. 治療結果の評価(胃癌取り扱い規約第 14 版)

3.5.1. 手術標本の切除断端

- 1) 近位断端(PM: proximal margin)
 - PM(-): 近位断端に癌浸潤を認めない
 - PM(+): 近位断端に癌浸潤を認める
 - PMX: 近位断端の癌浸潤が不明である
- 2) 遠位断端(DM: distal margin)
 - DM(-): 遠位断端に癌浸潤を認めない
 - DM(+): 遠位断端に癌浸潤を認める
 - DMX: 遠位断端の癌浸潤が不明である

3) 腫瘍の遺残(R: residual tumor)

手術後の腫瘍の遺残を R(residual tumor) で示す。R0 は治癒切除、R1、R2 は非治癒切除である。

- R0: 癌の遺残がない
- R1: 癌の顕微鏡的遺残がある(切除断端陽性、腹腔洗浄細胞診陽性)
- R2: 癌の肉眼的遺残がある
- RX: 癌の遺残の評価ができない

3.6. リンパ節郭清程度のカテゴリ(胃癌治療ガイドライン第 3 版)

本版より、リンパ節郭清範囲 D1/D2 を術式毎に定義し、その適応を以下のように定めた。これは、過去のリンパ節転移頻度と郭清効果に関する詳細なデータ解析に基づいて決定された胃癌取り扱い規約第 13 版の内容を、大幅に簡略化したものである。

T2 以深の腫瘍に対しては D2 郭清を原則とする。D2 を超える拡大郭清は D2+(「D2 プラス」と記載する。しかしその意義は不明である。予防的 No.16 郭清の意義は、我が国の RCT(JCOG9501)で否定された。

No.16 転移例で他に非治癒因子がない場合は、D2 + No.16 手術により R0 手術が可能となるが、予後は不良である。

リンパ節郭清範囲の定義

1) 胃全摘術

D0 :D1 に満たない郭清

D1 :No. 1～7

D1+ :D1+No.8a、9、11p

D2 :D1+No.8a、9、10、11、12a

ただし食道浸潤癌では D1 に No.110 を、D2 には No.19、20、110、111 を追加する。

2) 幽門側胃切除術

D0 :D1 に満たない郭清

D1 :No. 1、3、4sb、4d、5、6、7

D1+ :D1+No.8a、9

D2 :D1+No.8a、9、11p、12a

3.7. Bulkyリンパ節

上腹部の造影 CT において、腹腔動脈・総肝動脈・脾動脈・固有肝動脈周囲、もしくは上腸間膜静脈前面に接するリンパ節(リンパ節:No.14v)で、下記の条件のいずれかを満たすリンパ節を認める場合に「Bulky リンパ節転移陽性」と診断する。リンパ節の計測はすべて CT の横断面での測定を用いる。3 次元構築による体軸方向の計測は用いない。

- ① 長径 1.5 cm 以上のリンパ節が 2 個以上互いに接して存在する
- ② 長径 3 cm 以上のリンパ節(単独もしくは多数個の大小リンパ節が集塊を形成したもの)

注) 画像上、リンパ節位置の判別が困難な場合は下記に従い記載を行う。

- i) No.1、3、7 リンパ節で互いの判別が困難な場合、左胃動脈本幹あるいは腹腔動脈に近接するものを適格とし、No.7 と記載する。
- ii) No.8a と No.8p が判別困難な場合は No.8a と記載する。
- iii) 上腸間膜動脈(SMA)根部のリンパ節は胃癌取扱い規約通り No.16a2 として適格とする。
大動脈から完全に離れた SMA 沿いのリンパ節は規約通り No.14a とみなし適格としない。
- iv) No.6 リンパ節と No.14v リンパ節が判別困難な場合、上腸間膜静脈前面に接するものは適格とし、No.14v と記載する。

4. 患者選択規準

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患者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 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) 上腹部造影 CT にて以下のいずれかを満たす病変を認める。
 - ①大動脈周囲の No.16a2/16b1*
 - ②Bulky リンパ節(3.7.参照)**
 - ③No.16a2/16b1 と Bulky リンパ節の両方

*大動脈周囲の No.16a2/16b1:最大径(長径)10 mm 以上のリンパ節が存在するもの
 **Bulky リンパ節: 腹腔動脈・総肝動脈・脾動脈・固有肝動脈周囲もしくは上腸間膜静脈前面に、長径 1.5 cm 以上のリンパ節が 2 個以上互いに接して存在しているか、単独もしくは多数個の大小リンパ節が集塊を形成し全体の長径が 3.0 cm 以上のリンパ節が存在するもの
- 3) 胸部造影 CT、上腹部造影 CT、骨盤造影 CT にて以下のいずれも認めない。
 - i) 縦隔リンパ節転移
 - ii) 肺転移
 - iii) 腹膜転移
 - iv) 肝転移
 - v) 胸水・腹水(生理的腹水貯留と判断される場合は適格とする)
 - vi) 大動脈周囲の No.16a1 と No.16b2 のいずれかまたはその両方に長径 1 cm 以上のリンパ節
 - vii) その他の遠隔転移(No.13 と No.16a2 と No.16b1 のリンパ節転移は除く)
- 4) 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。
- 5) 食道浸潤がない、もしくは食道浸潤が 3 cm 以内と診断される。
- 6) 残胃癌でない。
- 7) 臨床的に頸部リンパ節転移・遠隔転移がないと判断される。
- 8) 登録前 28 日以内に行った腹腔鏡検査あるい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にて癌細胞を認めない。
- 9) 登録時の年齢が 20 歳以上、75 歳以下である。
- 10) Performance Status(ECOG)が 0、1 のいずれかである(PS は必ずカルテに記載すること)。
- 11) 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。
- 12) 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。
- 13) 十分な経口摂取が可能である。バイパス手術により経口摂取可能となった状態も含める。
- 14) 下記のすべての条件を満たす。(すべての検査項目は登録前 14 日以内の最新の検査値を用いる。登録日の 2 週間前の同じ曜日の検査は許容する。)
 - i) 白血球数 $\geq 4,000/\text{mm}^3$ かつ $\leq 12,000/\text{mm}^3$
 - ii) 好中球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$
 - iii) ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$ (登録前 14 日以内に輸血を行っていないこと)
 - iv) 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - v) AST $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - vi) ALT $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - vii) 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - viii) 血清クレアチニン $\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
 - ix) $\text{Ccr}^* \geq 60 \text{ mL/min/body}$

※Ccr は Cockcroft-Gault 式による推定値で 60 mL/min 以上であること。推定値で 60 mL/min 未満の場合、実測値で 60 mL/min 以上であることが確認されれば適格とする。

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

4.2. 除外規準

- 1) 活動性の重複がん(同時性重複がん及び無病期間が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 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に含まれない)。
- 2) 妊娠中または妊娠の可能性がある、または授乳中の女性。
- 3) 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。
- 4) ステロイド剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 5) HBs 抗原が陽性である。
- 6) フルシトシン(アンコチル、ドメラジン、アルシトシン、ココール)、フェニトイン(アレビアチン、ヒダントール、フェニトイン N)、ワーファリンカリウム(ワーファリン、アレファリン、サモファロン)の継続使用が必要である。
- 7) ヨードアレルギーの既往がある。
- 8) DOC、CDDP、ポリソルベート 80 含有製剤のいずれかに対する過敏症の既往を有する。
- 9) 原因によらず、末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー(CTCAE v4.0 で Grade 1 以上)を有する。
- 10) 原因によらず、四肢浮腫、体幹浮腫(CTCAE v4.0 で Grade 1 以上)を認める。
- 11) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫を合併。
- 12) 活動性の、細菌感染症及び真菌感染症を有する(38°C以上の発熱を有し、画像診断もしくは細菌学的検査にて細菌感染が証明されている。全身状態に影響を与えない局所感染は除く)。
- 13) 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。
- 14) コントロール不良の高血圧症を合併している。
- 15) 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。

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

対象患者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または登録適格性確認票を FAX 送信する。

JCOG Web Entry System による登録（登録適格性確認票の送付は不要）も可能である。

患者登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL: 03-3542-3373

FAX: 03-3542-3374

平日 9～17 時（祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない）

URL: <https://secure.jcog.jp/dc/>（Web 登録は 24 時間登録可能）

患者選択規準に関する問い合わせ先

研究事務局: 伊藤 誠二

愛知県がんセンター中央病院 消化器外科部

〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号

TEL: 052-762-6111

FAX: 052-764-2963

E-mail: seito@aichi-cc.jp

5.1.1. 登録に際しての注意事項

1) 電話登録・FAX 登録・Web 登録共通事項

- ① プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② 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）を採用する。
- ③ 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。
- ④ 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えら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} × 身長(cm)^{0.725} × 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。

2) 電話登録・FAX 登録の場合

- ① 電話登録の場合、登録後 2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターへ送付する（郵送、FAX、手渡しいずれか）。
- ② 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ③ データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話連絡の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって、登録完了とする。
- ④ 登録完了後に「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に送付されるので保管すること。

3) Web 登録の場合（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。）

- ① Web 登録は、5.1.の「患者登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。
- ② Web 登録の場合、登録適格性確認票をデータセンターに送付する必要はない。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF ととも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。

6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は、「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる（「14.1.3.プロトコル逸脱・違反」参照）。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

6.1. プロトコル治療

登録後 4 日以内にプロトコル治療を開始する。

なんらかの理由で開始が 5 日以降になった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

本試験におけるプロトコル治療は以下の通り。

術前化学療法 (DOC+CDDP+S-1 併用療法) + 手術 + 術後補助化学療法 (S-1)

1) 術前化学療法

- 登録後に以下に示す術前化学療法を 2 コース行う。DOC、CDDP の投与は入院にて行う。
- 1 コース終了時点には、「8.2.2.術前化学療法中の有効性評価項目」に従って画像検査を行う。明らかな増悪を認めた場合を除いて 2 コース目へ進む。
- 2 コース終了時点で、以下の規準に従って、術前化学療法を 1 コース追加するか、追加せずに手術を行うかを決定する。

2 コース後の有効性評価 (8.2.2.参照) の画像診断にて	対応
R0 の手術が可能と判断。 (腫瘍の増悪、縮小は問わない)	→ 「6.3.4.手術適応規準」を満たすことを確認し、「6.1.2.手術」に従い手術を施行。
R0 の手術が不可能と判断、 かつ大動脈周囲リンパ節転移もしくは Bulky リンパ節転移の縮小がわずかでも認められる。	→ 術前化学療法を 1 コース追加。その後「6.3.4.手術適応規準」を満たすことを確認し、「6.1.2.手術」に従い手術を施行。
R0 の手術が不可能と判断、 かつ大動脈周囲リンパ節転移もしくは Bulky リンパ節転移の縮小がまったく認められない。	→ プロトコル治療中止。

- 3 コース目の術前化学療法を行った場合には、3 コース終了時点で「8.2.2.術前化学療法中の有効性評価項目」に従って画像検査を行う。R0 の手術が可能と判断されれば「6.3.4.手術適応規準」を満たすことを確認の上、「6.1.2.手術」に従い手術を施行する。
- 1 コースを越える術前化学療法の追加 (合計 4 コース以上) は行わない。

2) 手術

- 術前化学療法後、「6.3.4.手術適応規準」を満たした後に「6.1.2.手術」に従い手術を行う。

3) 術後補助化学療法

- 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、術後補助化学療法は行わない。その場合、組織学的効果判定結果の判明 (手術日) をもってプロトコル治療中止とし、後治療自由とする。

6.1.1. 術前化学療法 (DOC+CDDP+S-1 併用療法)

1) 使用薬剤

①DOC:ドセタキセル(サノフィ・アベンティス:タキソテール) 80 mg/2.0 mL/vial, 20 mg/0.5 mL/vial

②CDDP:シスプラチン

(ブリストル・マイヤーズ:ブリプラチン、日本化薬:ランダ、協和発酵:プラトシン、

ヤクルト:シスプラチン注「マルコ」) 10 mg/20 mL/vial, 25 mg/50 mL/vial, 50 mg/100 mL/vial

③S-1:テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・配合顆粒(大鵬薬品:ティーエスワンカプセル/ティーエスワン配合顆粒) 20、25mg

2) 薬剤投与量・投与方法

下記表 6.1.1 に示すように化学療法を 4 週 1 コース(2 週間投与、2 週間休薬)として 2~3 コース行う。

表6.1.1. 治療スケジュール

	day1	day8	day15	day22	day29
DOC 40 mg/m ² div	↓				
CDDP 60 mg/m ² div	↓				
S-1 80 mg/m ² p.o.	←—————→(day 1-14)				

DOCを60分で点滴静注後、CDDPを2時間で点滴静注する

S-1 投与量

体表面積	S-1 投与量
1.25 m ² 未満	80 mg/day (20 mg x 4 cap)
1.25m 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

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

- i) 体表面積から計算された DOC の投与量は、5 mg/body(0.5 mL)単位で切り捨てて決定する。指定された用量を生理食塩液または 5%ブドウ糖液に混和し、1 時間以上かけて点滴静注する。
- ii) 体表面積から計算された CDDP の投与量は、1 mg/body(2 mL)単位で切り捨てて決定する。指定された用量を 500 mL の生理食塩水に溶解し、遮光して 2 時間で点滴静注する。投与に際しては、腎毒性の軽減を目的に、100 mL/h 以上の十分な利尿を最低 24 時間以上維持する。
- iii) S-1 の、患者による内服忘れや自己判断による休薬は、スキップ・減量規準(6.3.3.)に該当する場合を除き休薬扱いとはせず、14 日間で完了とする。スキップ・減量規準に該当した場合は、そのコース中の以降の S-1 投与をスキップする。
- iv) 治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して±5 kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、±5 kg を超える体重変動が見られた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度決定する。
- v) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にデータセンターから伝えら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。
- vi) 適宜、制吐剤として 5-HT3 阻害薬、長期作用型副腎皮質ステロイド等を、制吐剤適正使用ガイドライン⁴⁶等を参考に、積極的に併用する。また、DOC投与による過敏反応が報告されているため、その予防を目的として長期作用型副腎皮質ステロイド(例:dexamethasone 8 mg)による前投薬を、少なくとも初回投与においては必須とし、2 回目以降も投与を推奨する。

6.1.2. 手術

最終コース終了後に有効性評価の為に画像診断(8.2.2.参照)および、術前評価(8.2.3.参照)を行い、手術適応規準(6.3.4.参照)をすべて満たす事を確認する。手術は、最終コースの S-1 最終投与日より 56 日以内(28 日以内を推奨)とし、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、以下に規定する、開腹による胃全摘術もしくは幽門側胃切除術である。

- ① 開腹:開腹術にて行う。腹腔鏡下および腹腔鏡補助下手術は許容しない。開胸術は行わない。
- ② 腹腔内の検索:開腹直後に、視・触診により肝転移、腹膜転移の有無など腹腔内を検索し、ダグラス窩より術中洗浄細胞診を行う。

③ リンパ節郭清: D2+No.16 郭清を行う。

<D2 郭清>

胃全摘術においては、No.1～7、8a、9、10、11、12a の郭清を行う。ただし、食道浸潤例では、さらに、No.19、20、110、111 を追加する。

幽門側胃切除術においては、No.1、3、4sb、4d、5、6、7、8a、9、11p、12a の郭清を行う。

<No.16 郭清>

大動脈周囲の No.16a2/b1 の郭清を行う。

④ 胃の切除: 胃全摘術あるいは幽門側胃切除術を行う。

⑤ 合併切除臓器: 胃上部に腫瘍が存在する場合には、胃全摘術に加えて脾臓合併切除を行う。

周囲臓器に直接浸潤がある場合には、合併切除可能であれば浸潤のある臓器の部分もしくは全摘出術を併せて行う。

⑥ 再建: 各施設の規準に従って行い、再建法は規定しない。

⑦ 網嚢切除: 各施設の方針に従って行い、その有無は規定しない。

術中に、P1、H1、CY1 を含む M1 (No.16a2/b1 は除く) (胃癌取扱い規約第 14 版) の因子が判明した場合には、以下に示す「追加切除判定①②」の規準に従って、手術を行うか検討する。

<追加切除判定>

①無理のない追加切除にて R0 切除が可能と判断される場合

→追加切除を加えた手術をプロトコール治療として行う

②R0 切除が不可能と判断される場合 → プロトコール治療中止

上記の追加切除とは、規定の郭清範囲を超えるリンパ節郭清、臓器の合併切除や胃周囲の腹膜転移の切除の追加である。開胸による食道切除を伴う胃切除、左上腹部内臓全摘、臍頭十二指腸切除術、Appleby 手術は上記①に含めず、これらの手術を行った場合には、手術終了をもってプロトコール治療中止とする。

6.1.3. 術後補助化学療法

組織学的な腫瘍遺残度 R0 であった場合、術後 6 週間以内(手術日を 0 日として術後 42 日まで)に S-1 の経口投与を開始する。S-1 の 28 日間連続投与と 14 日間の休薬期間をもって 1 コースとし、術後 1 年間投与する。

S-1 の投与期間は術後 1 年までとし、手術日から 1 年間経過した後(手術日から 1 年後の同じ日付以降)は新たなコースには入らない。術中に腹膜播種、CY1、規定の郭清範囲を超えるリンパ節転移などが判明し、R0 切除が不可能と判断された場合は、手術終了をもってプロトコール治療中止とし、後治療自由とする。

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。

手術の合併症や切除標本病理組織診断の遅延などの理由により術後 42 日までに S-1 の投与が開始できなかった場合、術後 12 週以内(手術日の 12 週後の同じ日付を含む)であれば、プロトコール治療として S-1 の投与を開始を許容する。

術後 12 週以内に S-1 の投与を開始できなかった場合はプロトコール治療中止とする。その後、担当医判断や患者の希望により S-1 投与を行った場合には、「中止規準を逸脱し、プロトコール治療を継続した」とみなす。

術前化学療法中に S-1 が減量された場合でも、術後補助化学療法の開始規準を満たしていれば、レベル 0 の用量で治療を開始する。

1) 使用薬剤:

S-1: テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合カプセル剤・配合顆粒(大鵬薬品: ティーエスワン配合カプセル/ティーエスワン配合顆粒) 20、25 mg

2) 薬剤投与量・投与方法:

薬剤	投与量	投与方法	投与日	休薬日
S-1	50～120 mg/body	1 日 2 回の経口投与	day 1～28	day 29～42

3) S-1 初回投与量規準

体表面積計算、Ccr 計算に用いる体重は、術後補助化学療法開始前の体重を用いる。なお、Ccr は実測値、推定値いずれを使用してもよい。

体表面積	基準量
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)
1.50 m ² 以上	120 mg/day (20 mg x 6 cap)

クレアチンクリアランス	S-1 初回投与量
60 mL/min 以上	基準量
40 mL/min 以上 60 mL/min 未満	1 段階減量*
40 mL/min 未満	投与不可

*基準量が^g 120 mg/day の場合は 100 mg/day、100 mg/day の場合は 80 mg/day、
80 mg/day の場合は 50 mg/day。

Ccr 計算式: Cockcroft-Gault 式

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

4) 術後補助化学療法開始規準

第1コース開始当日または開始当日前7日以内に、以下の条件をすべて満たすことを確認し、術後補助化学療法を開始する。

<以下のすべてを満たす>

- ① 経静脈的な水分・栄養補給が不必要な程度に十分な経口摂取が可能
- ② PS(ECOG)が 0~2
- ③ 38°C以上の発熱がない(腋窩温を使用)
- ④ 好中球 $\geq 1,200 / \text{mm}^3$ (好中球未測定の場合は、白血球 $\geq 2,500 / \text{mm}^3$)
- ⑤ ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
- ⑥ 血小板 $\geq 7.5 \times 10^4 / \text{mm}^3$
- ⑦ AST $\leq 100 \text{ IU/L}$
- ⑧ ALT $\leq 100 \text{ IU/L}$
- ⑨ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- ⑩ Ccr $\geq 40 \text{ mL/min}$

術後 12 週以内に、術後補助化学療法開始規準をすべて満たさない場合は、プロトコール治療中止とする。