

7.1.	個々の薬剤で予期される薬物有害反応.....	44
7.2.	併用化学療法により予期される有害反応.....	44
7.3.	原病の増悪により予期される有害反応.....	45
7.4.	有害事象/有害反応の評価.....	46
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール.....	47
8.1.	登録前評価項目.....	47
8.2.	評価期間の定義.....	47
8.3.	治療期間中の検査と評価.....	47
8.4.	プロトコル治療中止後の検査と評価項目.....	49
8.5.	スタディカレンダー.....	50
9.	データ収集.....	52
9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM : CRF).....	52
10.	有害事象の報告.....	54
10.1.	報告義務のある有害事象.....	54
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順.....	55
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務.....	56
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応.....	57
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討.....	57
11.	効果判定とエンドポイントの定義.....	58
11.1.	効果判定.....	58
11.2.	解析対象集団の定義.....	59
11.3.	エンドポイントの定義.....	59
12.	統計的事項.....	63
12.1.	主たる解析と判断規準.....	63
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間.....	64
12.3.	中間解析と試験の早期中止.....	64
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析.....	66
12.5.	最終解析.....	67
12.6.	探索的解析.....	68
13.	倫理的事項.....	69
13.1.	患者の保護.....	69
13.2.	インフォームドコンセント.....	69
13.3.	個人情報の保護と患者識別.....	70
13.4.	プロトコルの遵守.....	71
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認.....	71
13.6.	プロトコルの内容変更について.....	71
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について.....	73
13.8.	WJOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について.....	73
13.9.	補償について.....	73
14.	モニタリングと監査.....	74
14.1.	定期モニタリング.....	74
14.2.	施設訪問監査.....	76
15.	特記事項.....	77

15.1.	探索的研究.....	77
15.2.	QOL 調査.....	78
16.	研究組織.....	81
16.1.	本試験の主たる研究班(資金源).....	81
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ).....	81
16.3.	WJOG(WEST JAPAN ONCOLOGY GROUP: 西日本がん研究機構).....	81
16.4.	JCOG 代表者.....	82
16.5.	WJOG 理事長.....	82
16.6.	研究グループとグループ代表者.....	82
16.7.	研究代表者.....	82
16.8.	研究事務局.....	83
16.9.	QOL 調査事務局.....	83
16.10.	JCOG 参加施設.....	84
16.11.	WJOG 参加施設.....	86
16.12.	JCOG プロトコール審査委員会.....	87
16.13.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	87
16.14.	WJOG 効果・安全性評価委員会.....	88
16.15.	JCOG 監査委員会.....	88
16.16.	WJOG 施設調査委員会.....	88
16.17.	JCOG データセンター/運営事務局.....	88
16.18.	WJOG データセンター.....	89
16.19.	プロトコール作成.....	89
17.	研究結果の発表.....	90
18.	参考文献.....	91
19.	付表 APPENDIX.....	93

1. 目的

高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する治癒切除不能進行・再発胃癌に対するフルオロウラシル(5-FU)/レボホリナートカルシウム(I-LV)＋パクリタキセル(PTX)療法(FLTAX 療法)の安全性(第Ⅱ/Ⅲ相部分)と有効性(第Ⅲ相部分)を検証する。有効性については、標準治療である5-FU/ I-LV療法に対する優越性をランダム化比較試験にて検証する。

第Ⅱ相部分

Primary endpoints: B 群の 8 週間治療継続割合、生存期間中央値

Secondary endpoints: A 群の 8 週間治療継続割合、有害事象発生割合

第Ⅲ相部分

Primary endpoints: 全生存期間

Secondary endpoints: 有害事象発生割合、経口摂取改善割合、QOL 非悪化割合、無腹水処置生存期間、腹水奏効割合・腹水制御割合、無増悪生存期間、治療成功期間、用量強度

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

わが国における胃癌の罹患率(対人口 10 万人)は、男女それぞれ 86.6、49.1(1980 年)、81.1、31.2(2007 年)と減少傾向にあるものの、男性では第 1 位、女性では乳癌、大腸癌について第 3 位である。一方、死亡率(対人口 10 万人)は男女それぞれ 53.9、33.2(1980 年)、53.9、27.0(2007 年)とあまり大きな変化はない^[1]。また、世界的にみると胃癌の 2008 年の罹患数および死亡数は、それぞれ 99 万人と 74 万人と推定され、先進国では減少傾向にあるものの、悪性新生物中では罹患数で第 4 位、死亡数で肺癌について第 2 位である^[2]。

2.1.2. 臨床病理

胃癌取り扱い規約第 14 版によれば、胃癌の組織型は大きく二つに分類されている^[3]。大部分を占める「一般型」は腺癌で構成され、その他が特殊型(カルチノイド腫瘍、内分泌細胞癌、リンパ球浸潤癌、肝様腺癌、腺扁平上皮癌、扁平上皮癌、未分化癌、その他の癌)とされている。本試験では、一般型胃癌を対象とする。

わが国における臨床病理学的検討や疫学的研究においては、一般型をさらに「分化型腺癌」と「未分化型腺癌」に分類することが多い。また、欧米では Lauren の二大分類法が用いられることが多く、「intestinal type」と「diffuse type」に分けている^[4]。Intestinal type は分化型腺癌に、diffuse type は未分化型腺癌にそれぞれ対応する。本試験では分化型腺癌と未分化型腺癌の両方を対象とする。

2.1.3. 病期分類

胃癌取り扱い規約第 14 版による病期分類は、後述する表 3.4.2 を参照^[3]。深達度は T1a(M:粘膜層)、T1b(SM:粘膜下層)、T2(MP:固有筋層)、T3(SS:漿膜下組織)、T4a(SE:漿膜浸潤あり)、T4b(SI:他臓器浸潤)に分類される。胃の領域リンパ節は No.1~12 および 14v(胃の周囲と胃の栄養血管に沿うリンパ節)と定義され、この領域リンパ節内の転移リンパ節個数によって、N 分類がなされる。

N0: 領域リンパ節に転移を認めない

N1: 領域リンパ節に 1 個~2 個の転移あり

N2: 領域リンパ節に 3 個~6 個の転移あり

N3a: 領域リンパ節に 7 個~15 個の転移あり

N3b: 領域リンパ節 16 個以上の転移あり

2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

胃癌治療ガイドライン 2010 年度版^[5]、がんの統計 '08 によると、1997 年~2000 年に診断された患者における病期別(I 期/II 期/III 期/IV 期)の 5 年生存割合は、各々 99%/72.6%/45.9%/7.2%であり、依然として IV 期の胃癌の予後は不良である^[6]。

胃癌の病期別にみた標準治療は、IA 期のうち T1(M)で分化型 2.0 cm 以下の場合には内視鏡的粘膜切除術、残りの IA 期、IB 期の一部、II 期、IIIA 期、IIIB 期に対しては胃の 2/3 以上の切除と D2 リンパ節郭清であり、T4(他臓器浸潤)の場合には合併切除を行う。また、切除標本の病理所見にて II/III 期(T1 を除く)、かつ治癒切除と診断された場合は、S-1 による術後補助化学療法を行う^[7]。

治癒切除不能進行または再発胃癌(定義については 3.7 参照)に対しては、化学療法、放射線治療、緩和手術、対症療法が行われる。化学療法の標準治療はシスプラチン(CDDP)+S-1 療法(CS 療法)である。一般的に、再発胃癌のうち、術後補助化学療法が行われずに再発した患者、および術後補助化学療法終了後 6 か月以上経過した後に再発した患者は、初診時に治癒切除不能進行と判断された IV 期の患者とあわせて「治癒切除不能進行・再発胃癌」と呼ばれ、同様に初回化学療法の対象となる。

2.1.5. 腫瘍関連合併症

治癒切除不能進行・再発胃癌では、転移・再発部位および腫瘍量により腫瘍関連合併症が異なる。本試験対象となる腹膜転移を有する患者では、その進展によって腸管閉塞、腹水貯留、尿管閉塞による水腎症(腎機能障害および腎不全)、肝転移や肝門部リンパ節転移、肝十二指腸間膜への腹膜転移による閉塞性黄疸などを合併する。これらの合併症を併発すると、腸管通過障害、腹痛、悪心・嘔吐、腹部膨満感、浮腫、黄疸などの症状が顕性化し、しばしば急速に全身状態が悪化する。その他、原発巣からの出血とそれに伴う貧血や多発性骨転移および骨髄転移に伴う汎血球減少や播種性血管内凝固症候群があり、まれに高カルシウム血症などがみられる。

2.1.6. 再発/増悪形式

根治切除された胃癌において想定される再発/増悪形式は、腹膜転移、肝転移、リンパ節転移、局所再発であり、旧 JCOG 胃癌外科グループにて行われた、JCOG9501「大動脈周囲リンパ節郭清の臨床的意義に関する研究」では、手術単独群では腹膜転移が 39.4%、肝転移が 19.3%、リンパ節再発が 22.0%、その他が 19.3%であった^[8]。再発時期としては多くが術後 24 か月以内であり、術後 42 か月以降の再発はきわめて稀である。分化型腺癌では経門脈的に肝転移を起し、黄疸、肝不全を来しやすい。一方、未分化型腺癌では、腹膜転移を起しやすく、腸閉塞(腸管通過障害)、腹水、水腎症が主な合併症である。

本試験と近い対象集団であった JCOG0106 の増悪形式は、約 90%が腹膜播種の増悪であり、それ以外の約 10%は、胸水、骨転移、肺転移、皮膚転移であった。

2.1.7. 予後因子/予測因子

治癒切除不能進行・再発胃癌患者の予後因子については、performance status (PS)、腫瘍進展度、転移臓器個数、原発巣の肉眼型、原発巣切除の既往などの様々な報告があるが、共通してみられる因子は PS である。JCOG9912 における予後因子解析でのハザード比は、それぞれ PS (0 vs. 1-2):1.45、転移臓器個数 (0,1 vs. 2 個以上):1.66 であった。JCOG0106 においては、それぞれ PS (0 vs. 1-2):1.016、転移臓器個数 (1-2 vs 3 個以上):2.15 であった。JCOG0106 からは PS は予後因子とは言えないが、一般的に進行胃癌において PS は最も重要な予後因子と認識されている。

また、CRP とアルブミンによる炎症をベースとした栄養状態の指標として近年提唱されている Glasgow Prognostic Score (GPS) は、近年病期とは独立したがんの予後因子であると報告されており、胃癌においてもその可能性が示唆されている。よって本試験においても、その予後因子としての可能性を探索的に検討する(12.6.1.参照)^[9-11]。

2.1.8. 対象集団選択の根拠

1) 腹膜転移を有する患者を対象とする根拠

腹膜転移を有する患者は治癒切除不能進行・再発胃癌の約半数を占め、切除不能進行・再発胃癌に対する治療開発の中で、腹膜転移は常に考慮すべき重要な因子である。

後述するように、一般的な切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療は JCOG9912、SPIRITS 試験の結果から CS 療法である(2.2.1.参照)。しかし、切除不能進行・再発胃癌の中でも、腹膜転移による高度腹水を有するためにシスプラチンの投与が困難な患者、腹膜転移に伴う高度消化管狭窄のために経口摂取不能であり S-1 の内服が困難な患者、および腹膜転移による高度腹水と経口摂取不能の両者を有する患者は CS 療法の適応とならない(図 2.1.8.参照)。

本試験は、標準治療である CS 療法を行うことが困難ではあるが、BSC (best supportive care) の適応となるほどには全身状態が悪化していない患者を対象とする。この集団に対してはこれまで治療開発がなされてこなかったため確固とした標準治療は存在しないが、この集団は治癒切除不能進行・再発胃癌の約 16%をも占める無視できない集団である^[12]。埼玉県立がんセンターにて日常診療で 5-FU/I-LV 療法が行われた患者のレトロスペクティブなデータでは、生存期間中央値(MST)は 6 か月^[13]、JCOG 旧消化器がん内科グループ参加施設でのアンケート調査では 7.6 か月と不良であり、やはり治療開発の対象とすべきであると考えられる(図 2.1.8)。

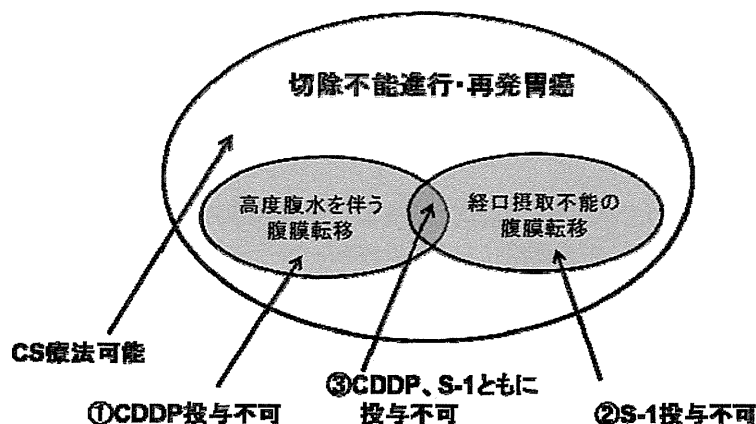


図 2.1.8. 切除不能進行・再発胃癌の、治療の適応に基づく分類

2) 本試験の対象

① 高度腹水を伴う腹膜転移を有する場合: シスプラチン投与不可

高度腹水を伴う腹膜転移を有する患者では、シスプラチンによる腎毒性の予防を目的とした大量補液が腹水増量につながり腹部膨満感も増強するため困難であることから、CS療法が適応とならない。過去に行われた、JCOG9912試験やSPIRITS試験でも高度腹水を伴う腹膜転移を有する患者は試験の対象には含まれていなかった。

現在進行中のJCOG1013「切除不能進行・再発胃癌に対するCS療法 vs. DCS (ドセタキセル+シスプラチン+S-1)療法の第III相試験」では、中等量以下の腹水を有する患者は、大量補液を行うCS療法が可能と考えられ、対象に含めている。なお、腹水の量の定義については、「3.9.高度腹水」に詳述する。

一方、高度腹水を伴っていても、卵巢癌のようにシスプラチンを含む治療により腹水や消化器症状のコントロールが速やかに可能な疾患であればシスプラチンを含む治療が適応となるが、胃癌の場合には短期間にそれらのコントロールが可能となることは極めて少なく、仮にCS療法を行う場合には、大量補液を要さない程度にまでシスプラチンの大幅な減量を要するため、CS療法の有効性が得られるかどうかは不明である。

また、最近では改良型腹水濾過濃縮再静注法(KM-CART: Keisuke Matsusaki Cell-free and concentrated Ascites Reinfusion Therapy)が普及しつつあり、癌性腹水に対してもKM-CARTを併用しながらCS療法を行う方法もありえる。しかし、日常診療では多数の播種を有する胃癌では腹水穿刺が不要な状態をKM-CARTにより維持することが困難であるため、大量補液を要するCS療法をKM-CARTを併用しながら行うことはほとんどない。

以上より、高度腹水を伴う腹膜転移を有する患者には、大量補液を要さず、かつ、静注のみで投与可能な治療法が適していると考えられており、日常診療では5-FU/rl-LV療法が最も広く行われている。

② 経口摂取不能の腹膜転移を有する場合: S-1投与不可

高度の腹膜転移による消化管狭窄のために経口摂取が不能の場合、S-1の内服もできない。このような患者にはCS療法を行うことは出来ず、静注のみで投与可能な治療法が適している。腹膜転移による消化管狭窄を有する場合には腸管の複数箇所狭窄を来していることが多いために、有効なバイパス術ができなかったり、バイパス術を行っても安定したS-1の内服が不可能なことが多い。しかし、狭窄箇所が限られるなど少数ではあるが腹膜転移を有していたとしてもバイパス術により経口摂取可能となることがある。そのため、バイパス術を行った場合には、十分な経口摂取および排便が得られるか否かを観察し、安定したS-1の内服が可能かどうかを推測した上で、試験の適格性を有するかどうかを判断することとした。

一方、幽門狭窄など、腹膜転移によらない消化管狭窄の場合は、切除不能進行・再発胃癌と診断された時点で経口摂取不能であっても、バイパス術や姑息的原発巣切除術により経口摂取可能となりCS療法が可能となる場合が多いことから、本試験の対象とはしない。

③ 高度腹水を伴い、かつ、経口摂取不能の腹膜転移を有する場合: シスプラチン、S-1ともに投与不可

高度腹水を有し、かつ、経口摂取不能の腹膜転移を有する場合は、CS療法を行うことは困難であるが、これら両因子を有する場合、いずれか1つの因子を有する場合よりもさらに予後は不良であり、そもそも化学療法の適応ではなくBSCを行うべきであるという意見もある。BSCの適応であるか否かは、BSCを行った場合に予測される予後と、化学療法により期待される予後の延長とのバランスに依存すると考えられるが、このような患者における予後の報告は極めて少ない。以下、両因子を有する患者にBSCを行った場合と、化学療法を行った場合の予後について述べる。

治癒切除不能進行・再発胃癌全般におけるBSCと化学療法の比較試験では、BSC群のMSTは3-5か月と報告されており、化学療法による延命効果が証明されている^[14, 15]。両因子を有する患者に限定したBSCの予後に関する報告はないが、上記の報告よりかなり短いと考えられ、2か月程度と推測される。

いずれも少数の検討であるが、上記両因子を有する患者における化学療法に関する3つの報告がある。

i) 国立がん研究センター中央病院におけるレトロスペクティブな検討

国立がん研究センター中央病院による腹膜転移を有する治癒切除不能進行・再発胃癌患者に関するレトロスペクティブな報告では、「高度腹水を伴う患者: 40人」、「経口摂取不能の患者: 34人」、「両因子を有する患者: 18人」に対して5-FUを主とする治療が実施されており、それぞれのMSTは、5.8か月、4.4か月、2.6か月であった(全体では4.6か月)^[12]。用いられたレジメンはメトトレキサート+5-FU(MF)療法(64人)、5-FUci療法(21人)、低用量5-FU療法(6人)、5-FU/rl-LV療法(1人)である。ただし、これらのデータには、本試験の適格規準を満たさないようなPSや血液検査所見の悪い患者が含まれているために、本

試験の対象患者の予後よりかなり不良であると考えられる。

ii) FLTAX療法の安全性確認試験

本試験に先行して行われた、「高度腹水または経口摂取不能な腹膜転移胃癌に対するフルオロウラシル/トロイコボリン+パクリタキセル併用療法(FLTAX療法)の安全性確認試験—多施設共同試験」においては、推奨用量での初回治療を受けた18人のうち「高度腹水を伴う患者:9人」、「経口摂取不能の患者:7人」、「両因子を有する患者:2人」であったが、MSTはそれぞれ11.1か月、14か月、3.7か月であった(観察期間中央値10.0か月:3.6-16.1か月)^[16]。

iii) 本試験参加予定施設へのアンケート調査

本試験へ参加予定の12施設を対象に、FLTAX療法の安全性確認試験の適格規準(本試験の適格規準と同様)を満たし、かつ本試験の標準治療である5-FU/TLV療法が施行されていた患者の予後に関するアンケート調査を行った。アンケートでデータを収集できた患者は21人であり、MSTは7.6か月であった。サブグループに分けてみると、「高度腹水を伴う患者:5人」、「経口摂取不能の患者:11人」、「両因子を有する患者:5人」であり、MSTは、12.0か月、9.7か月、6.7か月であった(観察期間中央値7.6か月:0.4-24.9か月)。

上記の報告における両因子を有する患者のMSTは、2.6-6.7か月であった。BSCのみを行った場合の予後が2か月程度と推測されることを考えると、両因子を有する患者に対しても化学療法を行うことにより生存期間の延長が期待できると考えられる。このため、これら両因子を有する患者も本試験の対象とした。

3)「高度腹水」および「経口摂取不能」の定義

①高度腹水の定義と中等量以下の腹水

本試験では、高度腹水を、「CT所見で骨盤腔から上腹部まで連続する腹水」と定義する。臨床的には腹部膨満感などの症状を軽減するために排液を必要とする場合が多い。本試験の対象に含まれる患者は、「高度腹水」を有する患者、である。

同様に、中等量以下の腹水を、「CT所見で腹水が骨盤腔のみに限局する場合」、「上腹部のみに限局する場合」、「連続してはいないが骨盤腔と上腹部に認める場合」と定義する。これまで、JCOG旧消化器がん内科グループでは、中等量以下の腹水を有する患者を対象として臨床試験を実施してきたこと、日常診療では中等量以下の腹水を有する患者に対してはCS療法が行われていることより、中等量以下の腹水を有する患者にはCS療法が標準治療となりJCOG1013の対象となることから本試験の対象とはしない。

②経口摂取不能の定義

本試験における経口摂取不能とは、「登録時に原病による食物摂取不良に対し栄養または水分補給目的の輸液が必要と判断され、実際に輸液が行われている場合」と定義する。

この定義はJCOG旧消化器がん内科グループで行われたJCOG0106「腹膜転移を有する進行胃がんに対する5-FU持続静注療法(5-FU ci) vs. MTX + 5-FU時間差療法(MF)による第Ⅲ相試験」における経口摂取不能の定義と同様である。JCOG0106計画時には、「経口摂取不能」の判定規準を検討するために1か月間の診療記録を調査するfeasibility testが行われ、実経口摂取量、実点滴量、点滴に含まれるカロリー、医師判断、患者申告といった判定規準が検討されたが、いずれも信頼性に乏しく不適切であると判断され、最終的には比較的客観的に判断可能なこの規準が採用された。

また、この定義はS-1内服の可否を判断する規準としても適用可能であり、この定義による経口摂取不能例では、S-1が安定して内服・吸収されない場合が多く、実際にCS療法が行われることはほとんどないというコンセンサスがグループ内で得られている(2.2.3参照)。よって本試験でも上記の定義を採用することとした。

4)HER2陽性胃癌を除外する理由

近年、HER2陽性の治癒切除不能進行・再発胃癌患者を対象として、わが国を含む国際共同第Ⅲ相試験であるToGA(Trastuzumab for Gastric Cancer)試験が行われた^[17]。MSTは標準治療群(5-FU+シスプラチン療法)で11.1か月、トラスツマブ併用群で13.8か月であり(HR:0.74、95%CI:0.60-0.91、p=0.0046)、HER2陽性の進行・再発胃癌に対する標準治療はトラスツマブ併用療法であると考えられるようになり、わが国でも2011年3月にHER2陽性胃癌に対しトラスツマブの適応が承認された。

ToGA試験ではいずれの治療群にもシスプラチンが含まれており、本試験の対象となる患者は含まれていなかったが、本試験の対象となる患者に対しても日常診療ではトラスツマブ単独や5-FUとトラスツマブの併用が行われる可能性もあるため、本試験ではHER2陽性と診断された患者を除外する。ただし、本試験対象の多く(80%以上)が未分化型腺癌であることが予測されるが、未分化型腺癌ではHER2陽性である可能

性が極めて低い(約 4%)ことが知られているため、組織型が低分化腺癌または印環細胞癌などであることにより担当医が HER2 status の検査の必要性が低いと判断した場合は HER2 status の検査を行わず HER2 status が不明の場合でも本試験に登録することができることとした。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療

切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療は、海外では 5-FU 持続静注療法(5-FUci)、FAMTX 療法(5-FU+アドリアマイシン+メトトレキサート[MTX])、FP 療法(5-FU+シスプラチン)、ELF 療法(エトポシド+LV+5-FU)、ECF 療法(エピルビシン+シスプラチン+5-FU)、DCF 療法(ドセタキセル(DTX)+シスプラチン+5-FU)、XP 療法(カペシタビン+シスプラチン)と変遷してきた^[18-26]。

わが国では、JCOG9912「切除不能または再発胃癌に対する 5-FUci vs. イリノテカン+シスプラチン vs. S-1 の第Ⅲ相試験」、SPIRITS 試験「治癒切除不能進行または再発胃癌に対する S-1 vs. CS の第Ⅲ相試験」の 2 つの試験結果に基づき、現在の標準治療は CS 療法である^[27, 28](表 2.2.1)。

同時期に行われた ISO-5FU10 試験では、5-FU/I-LV 療法の S-1 療法に対する非劣性が検証され、無増悪生存期間(PFS: progression-free survival)や全生存期間(OS: overall survival)では S-1 療法に比べ 5-FU/I-LV 療法が良好な傾向にあった^[29]。5-FU/I-LV 療法は CS 療法に比べ、大量補液を必要としない静注療法であるという利点がある。しかし、ISO-5FU10 試験は試験の規模が小さく、また、5-FU/I-LV 療法の S-1 療法に対する優越性が示されたわけではないことから、CS 療法が一般的な切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療であるとの位置づけは変わっていない。また、胃癌治療ガイドライン 2010 年度版^[5]には ISO-5FU10 試験の結果は掲載されておらず、CS 療法の適応がないと判断された患者に対しては、「経口可能であれば S-1 単独、経口不可であれば 5-FU 単独などの選択を考慮する」と記載されている。

一方、S-1+イリノテカンと S-1+ドセタキセルは、S-1 に対する優越性を証明することはできなかった^[30, 31]。また、胃癌においてはカルボプラチンの治療効果は不良である。なお、これらの切除不能進行・再発胃癌を対象とした臨床試験(海外からの報告も含む)には、本試験の対象である高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌患者は含まれていない。

表 2.2.1. わが国で行われた切除不能進行・再発胃癌に対する一次治療の第Ⅲ相試験

試験	腹膜転移の criteria	治療	N	RR(%)	PFS(月)	OS(月)	p 値(OS)
JCOG9912 ^[27]	内服可能 注腸上の腹膜転移所見なし 骨盤内にとどまる腹水	5-FU ci	234	9	2.9	10.8	0.055 0.0005 (noninferiority) 0.034 (superiority)
		イリノテカン+シスプラチン	236	38	4.8	12.3	
		S-1	234	28	4.2	11.4	
SPIRITS ^[28]	内服可能 高度腹水は除外	S-1	150	31	4	11	0.0366
		S-1+シスプラチン	148	54	6	13	
ISO-5FU10 ^[29]	内服可能 高度腹水は除外	S-1	92	30	3.5	8.3	-
		5-FU/I-LV	90	24	4	10.3	
TOP002/ GC0301 ^[30]	内服可能 高度腹水は除外	S-1	160	27	3.6	10.5	0.223
		S-1+イリノテカン	155	41	4.5	12.8	
START ^[31]	内服可能 高度腹水は除外	S-1	316	18	4.1	11.0	0.1416
		S-1+DTX	323	30	5.3	12.8	

RR: response rate, PFS: progression-free survival, OS: overall survival, DTX:ドセタキセル

2.2.2. 腹膜転移を有する切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療

腹膜転移を有する患者は治癒切除不能進行・再発胃癌の約半数を占め、予後不良と考えられ、また、腸管閉塞、腹水貯留、水腎症などの合併症を有することが多いことから、化学療法のリスクが高く、使用できる薬剤も制限される。

JCOG 旧消化器がん内科グループではこのような、腹膜転移を有する患者に対しても治療開発を行ってきた。JCOG9603「がん性腹水を有する治癒切除不能進行・再発進行胃がんに対する MTX+5-FU 時間差療法(MF 療法)の第Ⅱ相試験」は、がん性腹水を有する切除不能進行・再発胃がんの初回化学療法例(ただし 1 種

類の術後補助療法歴を有する患者を対象に含める)を対象として、MF療法の腹水に対する効果及び腹水減少期間、奏効割合及び奏効期間、TTP(time to progression)、安全性を検討することを目的とした第Ⅱ相試験であった。試験の結果は、MF療法の有効性が確認され、第Ⅲ相試験に進んだ[32]。

JCOG0106は、JCOG9603の後継として行われた第Ⅲ相試験である(表2.2.2。)[33]。標準治療を5-FUci療法、試験治療をMF療法とした優越性デザインの実験であったが、5-FUci療法に対するMF療法の優越性を示すことはできなかった。この試験の結果は2009年の米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology: ASCO)にて報告され、以後、MF療法は腹膜転移を有する胃癌患者に対して行われなくなった。

JCOG0106の結果によると、腹膜転移を有する治癒切除不能進行・再発胃癌に対する標準治療は5-FUci療法である。しかしJCOG0106の対象は中等量以下の腹水を有する患者であり、高度腹水を伴う患者はJCOG0106の対象には含まれていなかった。さらにJCOG0106に登録された237人のうち経口摂取不能患者は32人のみであった。一方、中等量以下の腹水を有する経口摂取可能例は、前述のSPIRITS試験の対象にも含まれており、現時点では、JCOG0106の対象となる患者に対する標準治療は、CS療法である。しかし、腹水が中等量以下であっても経口摂取「不能」な場合には、標準治療は5-FUci療法である。

胃癌治療ガイドライン2010年度版[5]では、「癌性腹膜炎症例に対する化学療法」の項目に、JCOG0106にてMF療法が5-FU単独に対して優越性が検証されなかったこと、タキサン系薬剤による奏効例が報告されていること、経口可能な患者ではS-1による奏効例が報告されていることが記載されているが、推奨されるレジメンの記載はない。また、全般的な治癒切除不能進行・再発胃癌患者に対する「推奨される治療レジメン」の項目には、「経口不可、あるいは中等量の腹水貯留や腸管狭窄を呈している場合には、S-1+シスプラチンは必ずしも適応とならないことが多い」とあり、このような場合には、「経口可能であればS-1単独、経口不可であれば5-FU単独などの選択を考慮する」と記載されている。

表 2.2.2. 腹膜転移を有する胃癌に限定して行われた第Ⅲ相試験

試験	腹膜転移の criteria	治療	N	RR(%)	PFS(月)	OS(月)	p 値 (OS)
JCOG0106 ^[33]	高度腹水は除外	5-FU ci 療法	119	-	-	9.4	
	完全腸管狭窄は除外	MF 療法	118	-	-	10.6	0.31

RR: response rate, PFS: progression-free survival, OS: overall survival

2.2.3. 本試験の対象(高度腹水を伴う、かつ/または、経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌)に対する標準治療

1) 本試験の対象に対する治療の選択肢

高度腹水を伴う胃癌は、これまで治癒切除不能進行・再発胃癌に対する臨床試験の対象外であったことから、中等量以下の腹水を伴う切除不能進行・再発胃癌に対するエビデンスを外挿して治療法が選択されている。治癒切除不能進行・再発胃癌全般に対する臨床試験の結果をそのまま外挿すると標準治療はCS療法となるが、「2.1.8.対象集団選択の根拠」で述べたように高度腹水を伴う場合には、シスプラチンの投与が困難なためCS療法を実施することは難しい。この対象には大量補液を必要としない静注療法が適している。

① 5-FU

これまで検討されたシスプラチンを含まない静注療法のうち、最も毒性が軽い治療法は5-FUci療法であるが、JCOG9912においてS-1単独療法の5-FUci療法に対する非劣性が証明され、ISO-5FU10試験においてS-1療法に比べ5-FU/I-LV療法がより良好な結果であったため、JCOG9912およびJCOG0106、ISO-5FU10の結果から、通常の胃癌に対する効果としては、5-FUci療法 \leq S-1単独療法 \leq 5-FU/I-LV療法であると考えられる。なお、胃癌に対する5-FU+シスプラチンによる二剤併用療法において、シスプラチンを少量分割投与する方法は開発されておらず、また、日常診療で行われることもない。

一方、中等量以下の腹水を有する経口摂取不能例に対する標準治療は、JCOG0106の結果から5-FUci療法と考えられる。しかし、本試験の対象となる患者は腹膜転移による消化管狭窄あるいは閉塞による自覚症状が強く、病状の進行が速いため、腫瘍縮小効果が低い5-FUci療法(奏効割合11%[JCOG9205]、9%[JCOG9912])よりも、腫瘍縮小効果が高い5-FU/I-LV療法(奏効割合24%[ISO-5FU10])を用いることで、症状緩和効果が高くなることが期待される。5-FUci療法と5-FU/I-LV療法は直接比較されたことはないが、この対象では二次治療へ移行できる患者は少ないと考えられるため、一次治療のPFSがより良好な5-FU/I-LV療法(4.0か月 [ISO-5FU10])が、5-FUci療法(1.9か月[JCOG9205]、2.9か月[JCOG9912])より適切であるとも考えられる。さらに簡便性という点からも、5日間の持続点滴を要する5-FUci療法よりも、外来投与が可能である5-FU/I-LV療法の方が、予後が限られている患者にとってのベネフィットが大きいという

点も 5-FU/I-LV 療法が好まれる理由として挙げられる。

埼玉県立がんセンターで行われた、高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌患者に対する 5-FU/I-LV 療法のレトロスペクティブな解析では、MST は 6 か月、PFS 中央値は 2.4 か月であった。

② パクリタキセル

一方、本試験で対象となる患者のように、CS 療法を実施することが難しく、また腸閉塞を有することでイリノテカンの投与が危険である患者に対しては、日常診療ではパクリタキセルを一次治療として投与する場合もある。治癒切除不能進行・再発胃癌患者に対する一次治療としてパクリタキセルを含むレジメンの第 III 相試験は行われていないが、腹膜転移を有する二次治療例を対象に JCOG0407 (初回化学療法不応(フツ化ピリミジン系抗がん剤を含む化学療法に対して不応)の腹膜転移を有する進行・再発胃癌に対する best available 5-FU 療法 vs. パクリタキセル少量分割療法によるランダム化第 II 相試験)が行われた^[34]。MST はそれぞれ 7.7 か月 vs. 7.7 か月 (HR=0.887, 95%CI: 0.571-1.377, p=0.298)、PFS 中央値は 2.4 か月 vs. 3.7 か月 (HR=0.568, 95%CI: 0.369-0.873, p=0.004)であり、パクリタキセル少量分割療法は腹膜転移を有する患者に対する二次治療として有望なレジメンと考えられている。また、癌性腹水を有する胃癌患者に対するパクリタキセル少量分割療法の第 II 相試験も行われており、MST は 5.2 ヶ月と報告されている^[35]。一次治療例を対象の一部に含むパクリタキセル療法 (3 週毎投与) の第 II 相試験では、一次治療例での奏効割合は 21%、MST は 348 日と報告されている^[36, 37]。

2) 本試験参加予定施設に対するアンケート調査

JCOG0106 の結果が発表された 2009 年以降に、本試験の対象に対して日常診療でどのようなレジメンが行われているかを把握するために、2010 年 5 月に 12 施設 (JCOG0106 の約半数の患者を登録した施設) に対してアンケート調査を行った。その結果、本試験の対象となる患者に対しては、5-FU/I-LV 療法が最も頻用されているレジメンであった (表 2.2.3.)。

表 2.2.3. 高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌に対する日常診療に関するアンケート実施回数回答可、1 レジメン 1 ポイント、投与条件を限定している場合は 0.5 ポイントとして計算

	レジメン	ポイント数	投与条件・コメント
高度腹水かつ 経口摂取可能	5-FU/I-LV	6	
	S-1+シスプラチン	5.5	*1 経口摂取安定例に限る。 *2 減量必要。腹水コントロールがいたら。
	S-1 単独	4	*1 経口摂取安定例に限る。
	S-1+タキサン系薬剤	3	*1 経口摂取安定例に限る。
	5-FUci	2	*3 選択肢の一つとして説明はするが、実施する頻度は低い
	パクリタキセル	0.5	*4 選択肢の一つとして説明することがあるが、実施する頻度は低い (PS 良好例など)
高度ではない 腹水かつ経口 摂取不可能	5-FU/I-LV	9	
	パクリタキセル	2.5	*4 選択肢の一つとして説明することがあるが、実施する頻度は低い (PS 良好例など)
	5-FUci	2.5	*3 選択肢の一つとして説明はするが、実施する頻度は低い
	5-FU +シスプラチン	2	
高度腹水かつ 経口摂取不可 能	5-FU/I-LV	10	
	パクリタキセル	2.5	*4 選択肢の一つとして説明することがあるが、実施する頻度は低い (PS 良好例など)
	5-FUci	2.5	*3 選択肢の一つとして説明はするが、実施する頻度は低い

また、本試験の適格規準を満たし、かつ、5-FU/I-LV 療法が施行されていた 21 人の治療成功期間中央値は 2.7 か月、MST は 7.6 か月 (観察期間中央値 7.6 か月 (0.4-24.9 か月)) であり、前述の MF 療法、5FUci 療法が多く行われていた国立がん研究センター中央病院におけるレトロスペクティブな報告 (MST 4.6 か月) よりも良好であった。

さらに、2010 年 10 月に、JCOG 旧消化器がん内科グループ内で施設数を増やして、再度本試験の対象となる患者に対して日常診療で施行している治療に関するアンケートを行った。その結果は、5-FU/I-LV 療法: 14 施設、5-FUci 療法: 6 施設、MF 療法: 3 施設、S-1 療法: 2 施設、S-1+シスプラチン療法: 1 施設であり、やはり 5-FU/I-LV 療法が最も多くの施設で行われていた。

以上より、エビデンスとしては十分ではないが、5-FU/I-LV 療法が本試験の対象に適したレジメンと考えられ、日常診療でも最も広く行われている治療法であった。2011年4月に、旧消化器がん内科グループと旧胃がん外科グループは統合され、54施設が参加する胃がんグループとなった。その JCOG 胃がんグループにおいては、挙手によるアンケートにて、本試験対象に対してパクリタキセル療法を行っている施設が多いことが判明したが、腫瘍内科医の多い JCOG 旧消化器がん内科グループでのアンケート結果と議論の内容に同意が得られた。また、胃癌治療ガイドライン^[6]では、2.2.2に前述したように本試験で対象となるような患者に対する治療選択で、フツ化ピリミジン単剤を考慮するとの記載はあるが、パクリタキセルについての記載はないことから、5-FU/I-LV 療法を本試験における標準治療とすることにコンセンサスが得られた。

2.2.4. 5-FU/I-LV 療法の投与量とスケジュール

本試験における、5-FU/I-LV 療法の薬剤投与量は、5-FU: 600 mg/m²、I-LV: 250 mg/m²とし、投与スケジュールは、週1回投与、6週投与2週休薬とした。以下にその設定根拠を述べる。

5-FU/I-LV 療法は Petrelli らが 1987 年に大腸癌に対して高い奏効割合を報告して以来、大腸癌に対する化学療法では標準治療の一つとして広く行われてきた(5-FU: 600 mg/m²、I-LV: 250 mg/m²、週1回投与、6週投与2週休薬)^[38]。その後大腸癌に対する術後補助化学療法に関する多くの臨床試験で有効性が証明されてきたが、5-FU: 600 mg/m²では毒性により1コースを完遂できない患者が多く、5-FUを500 mg/m²に減量することにより feasibility が改善したことから、開発の途中で5-FUが500 mg/m²へ減量された^[39]。胃癌には、2.2.1で述べたように ISO-5FU10 試験において5-FU/I-LV 療法の有効性が証明されたが、その投与量・スケジュールは5-FU 600 mg/m²、I-LV 250 mg/m²、週1回投与、6週投与2週休薬であった。Dose intensity のデータは公表されていないが、試験遂行上問題となるような毒性の報告はなかった。よって、本試験の標準治療としては、胃癌における ISO-5FU10 試験のエビデンスに基づいて5-FU 600 mg/m²、I-LV 250 mg/m²、週1回投与、6週投与2週休薬を選択する。

2.2.3.2)で述べた12施設のアンケート調査においても、対象となった21人中18人でこの投与量・スケジュールを用いており、減量を要したのは3人のみであった。しかし、本試験の対象となる患者に対する5-FU: 600 mg/m²、I-LV: 250 mg/m²の前向き試験は行われておらず、さらに、本試験の対象となる患者は ISO-5FU 試験の対象よりも全身状態が悪いことが予想されるため、本試験は、第II/III相試験とし、第II相部分で5-FU/I-LV 療法のコンプライアンスと安全性を評価することとした。

一方、5-FU/I-LV 療法が奏効して腹水量の減少や経口摂取の状態が改善しCS療法が可能と判断された場合に、CS療法へ変更することも可能であるが、実際には5-FU/I-LV 療法の効果が持続している場合は、5-FU/I-LV 療法を継続することが多い。前述の12施設に対するアンケート調査(21人)において、5-FU/I-LV 療法からCS療法へ変更した患者は1人、S-1へ変更した患者は1人のみであった。その理由として、CS療法へ変更後も長期間継続可能かどうかの判断は困難であること、効果が持続している治療を変更することによるメリットが明らかでないことなどが考えられる。よって、効果が持続している限り治療内容は変更しないこととした。

2.2.5. 5-FU/I-LV 療法の安全性

5-FU/I-LV 療法を用いた報告における有害事象の頻度を表2.2.5に示す。5-FU/I-LV 療法における白血球減少、好中球減少の頻度は5-FUciに比べて高い。

表 2.2.5. 胃癌に対する 5-FUci 療法と 5-FU/I-LV 療法の副作用の比較

試験	JCOG0106 ^[33]	ISO-5FU10 ^[29]		'10年5月アンケート		埼玉県立がんセンター ^[13]
治療法	5-FUci	5-FU/I-LV		5-FU/I-LV		5-FU/I-LV
登録数	N=89	N=89		N=21		N=30
	Grade 3/4	all Grade	Grade 3/4	all Grade	Grade 3/4	Grade 3/4
白血球減少	0%	70%	10%	52%	10%	7%
好中球減少	1%	62%	23%	48%	19%	17%
発熱性好中球減少	0%	-	-	0%	0%	3%
全身倦怠感	-	33%	1%	65%	0%	10%
食欲不振	27%	64%	8%	81%	48%	-
下痢	1%	54%	3%	52%	5%	3%
悪心	10%	38%	0%	55%	5%	7%
粘膜炎	-	21%	1%	24%	5%	-
感染	-	-	-	14%	14%	-
治療関連死亡		0%		5%		-

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 薬剤

1) フルオロウラシル (5-FU: Fluorouracil)

5-FU はピリミジン代謝拮抗剤であり、抗腫瘍効果は主として DNA の合成阻害による。一方、RNA にも組み込まれてその合成阻害にも関与すると考えられている。頭頸部癌、消化器癌、乳癌、肺癌などで有効性が認められている。放射線増感作用を有するほか、biochemical modulation に基づいた様々な併用療法の有効性も示されている。単剤での胃癌に対する奏効割合は 10%程度である。主な毒性は、悪心・嘔吐、下痢、食欲不振、口内炎等である。

2) レボホリナートカルシウム (I-LV: levofolinate calcium)

ビタミンの一種である葉酸の活性型誘導体である。5-FU は活性代謝物である FdUMP がチミジル酸合成酵素 (TS) と結合し、その活性を阻害して TS 合成を抑制することにより DNA 合成を阻害する。LV は細胞内で還元され、活性代謝産物である 5,10-CH₂-THF となり FdUMP と TS との強固な ternary complex を形成し、TS の解離を遅延させることにより、5-FU の抗腫瘍効果を増強する。LV には d 体と l 体があり薬効を有するのは l 体である。I-LV とはわが国で承認されている l 型ロイコボリンを指し、欧米で使用されている dl 型ロイコボリンの半量で等量となる。これまで欧米で行われてきた臨床試験のほとんどは LV (dl 型ロイコボリン) が使用されていたが、本試験では I-LV を使用する。

3) パクリタキセル (PTX: Paclitaxel)

パクリタキセル (PTX) は、taxus brevifolia (イチイ科) の樹皮粗抽出物から単離された抗がん剤で、微小管蛋白重合を促進することにより微小管の安定化・過剰形成を引き起こし、その結果細胞分裂を阻害し抗腫瘍作用を有する薬剤である。胃癌に対する PTX 単剤の国内第 II 相試験 (210 mg/m², 3 週毎) では奏効割合は 23.3% (25/107) であった。前化学療法歴を有する切除不能進行・再発胃癌に対する PTX 少量分割療法 (80 mg/m², 3 週投与 1 週休薬) の国内第 II 相試験では奏効割合は 24% であった。主な毒性は、末梢神経障害、関節痛、筋肉痛、悪心・嘔吐、脱毛、発熱、白血球減少、好中球減少等である。

2.3.2. 本試験の対象を対象の一部に含む過去の臨床試験

本試験の対象となる患者を対象に含む臨床試験は、前述した JCOG0106^[33] と FLTAX 療法の安全性確認試験^[16] 以外に 3 つの第 II 相試験がある (MF 療法、modified FOLFOX6 (オキサリプラチン (L-OHP) + sLV5FU2 (5-FU bolus + 5-Fuci)) 療法、PTX 療法) (表 2.3.2.)^[32,35,40]。いずれも、論文上は適格規準の詳細が記載されていないため、腹水の程度や経口摂取の可否についてどのような患者が登録されたかは不明である。

表 2.3.2. 高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌患者を対象に含む臨床試験

	JCOG9603 ^[32]	第Ⅱ相 ^[40]	第Ⅱ相 ^[35]
対象	初回	初回・既治療	初回・既治療
N(初回/二次)	37	48 (21/27)	69
腹膜転移の適格規準	cytology + ドレナーゼ例は除く	cytology +	cytology +
治療	MF 療法	modified FOLFOX6	PTX
奏効割合	6%	33%	NA
治療回数中央値	8 回 (8 週)	5 回 (10 週)	3 コース (12 週)
G3/4 neutropenia	27%	19%	17%
MST	5.1 か月	8.4 か月	5.2 か月
PFS 中央値	NA	3.5 か月	2.4 か月
腹水減少割合(無増悪割合)	35%	35%(65%)	NA

2.3.3. 本試験の治療レジメン: 5-FU/I-LV + PTX 併用療法 (FLTAX 療法)

1) FLTAX 療法の安全性確認試験

JCOG 旧消化器がん内科グループに参加する 12 施設で、本試験と同じ対象に対し、FLTAX 療法の安全性確認試験を行った^[16]。高度腹水または経口摂取不能の腹膜転移を有する場合、有害事象が重篤化する危険性が高いことを考え、Matsubara らの FLTAX 療法の第Ⅰ相試験での推奨用量から 5-FU、PTX をそれぞれ 1 段階減量した投与量 (5-FU: 500 mg/m²、I-LV: 250 mg/m²、PTX: 60 mg/m²) を開始用量 (level 1) とした。

第Ⅰ相部分では、level 1 (6 人) での用量制限毒性 (DLT) は治療が奏効したためと判断された胃原発巣部分の穿孔 Grade 3 のみであり、用量との相関は否定的であった^[16]。Level 2 (5-FU: 600 mg/m²、I-LV: 250 mg/m²、PTX: 80 mg/m²) では 6 人中 2 人で DLT を認めた (好中球減少を伴わないポート感染 Grade 3、発熱性好中球減少 Grade 3)。また、DLT 評価期間外で好中球減少を伴う肺炎とインフルエンザによる死亡が 1 件認められたため、level 2 を最大耐用量と推定し、level 1 を推奨用量とした。

第Ⅱ相部分は、2 コース完遂割合を primary endpoint とし 19 人が登録された。第Ⅰ相部分の推奨用量レベルの 6 人を含む 25 人の患者背景は、PS: 0/1/2=1/19/5、一次治療/二次治療=18/7、2 コース完遂割合は 92% で、Grade 3/4 好中球減少: 12%、発熱性好中球減少: 8% を認めたが、試験遂行上問題となるような毒性はなかった。なお、推奨用量での初回治療 18 人での 2 コース完遂割合は 94% (17/18)、腹水に対する効果 47% (8/17)、PFS 中央値 6.2 か月、MST 9.5 か月 (観察期間中央値 10.0 か月: 3.6-16.1 か月) と良好な治療成績であった。有害事象は表 2.2.5 のごとく、白血球減少、好中球減少の頻度が 5-FUci に比べて高かったが、5-FU/I-LV 投与患者についてのアンケートと比較すると低頻度であった。

以上より、FLTAX 療法は本試験の対象となる患者に対しても安全に施行可能であり、有効性についても有望と考えられたため、本試験での試験治療に設定した。

表 2.3.3.a FLTAX 療法の安全性確認試験 有効性

対象	安全性 ^[16]
	初回・既治療
N(初回/二次)	31 (22/9)
腹膜転移の適格規準	推奨用量レベル: 25 (18/7)
奏効割合	高度腹水または経口摂取不能
治療コース数中央値	NA
G3/4 neutropenia	推奨用量レベル: 4.5 コース (18 週)
MST	推奨用量レベル: 12%
PFS 中央値	推奨用量レベル: 8.0 か月
腹水減少割合(無増悪割合)	推奨用量レベル: 4.2 か月
	推奨用量レベル: 44% (96%)

表 2.3.3.b FLTAX 療法の安全性確認試験 安全性

	推奨用量・初回治療 N=18 ^[16]	
	all Grade	G 3/4
白血球減少	67%	6%
好中球減少	39%	6%
発熱性好中球減少	0%	0%
全身倦怠感	78%	0%
食欲不振	72%	11%
下痢	33%	0%
悪心	50%	0%
粘膜炎	17%	0%
感染	11%	0%
治療関連死亡	0%	

2) 試験治療として FLTAX 療法を選択した根拠

これまで述べてきたように、腹膜転移胃癌の中でも本試験の対象となる患者では使用できる薬剤が限定される。高度腹水によりハイドレーションが困難なためシスプラチンが使用不可、経口摂取が不能であるため S-1 内服が不能、腹膜転移のために排便コントロールが困難なためイリノテカンが使用不可などである。

よって、このような患者に対し使用可能な抗がん剤の中で、安全に継続的に使用可能と考えられる薬剤は 5-FU とタキサン系薬剤のみである。また、本試験の対象となる患者は新薬の開発のための治験や第 I 相試験の対象には今後なりにくいと考えられる。

本試験の対象となる患者では、腹膜転移の急速な増悪により全身状態が悪化し sequential therapy (一次治療: 5-FUci 療法→二次治療: PTX) が施行できない可能性が高く、一次治療の有効性を上げることが、予後の改善において重要と考えられる。実際、国立がん研究センター中央病院で行われた、レトロスペクティブ研究によれば、二次治療施行割合は 40%にすぎなかった^[12]。このように、二次治療施行割合が低いことが予想される対象には、有効と考えられる薬剤を一次治療で一括して投与するレジメンが有望と考えられる。

一方、胃癌に対する適応拡大が予想される薬剤で、本試験の対象となる患者にも使用可能と考えられるものとしてはオキサリプラチン(L-OHP)が挙げられる。現在進行中の「化学療法未治療の進行・再発胃癌に対する S-1/CDDP 療法と S-1/ L-OHP 療法の無作為化比較第 III 相試験(G-SOX 試験) (S-1+L-OHP vs. CS 療法)は 2013 年 6 月に最終解析予定であるが、G-SOX 試験には本試験の対象は含まれていないため、CS 療法に対する S-1+L-OHP の非劣性が証明されたとしても本試験の対象となる患者にオキサリプラチンが使用できるようになるのは、適応承認後、本試験の対象となる患者におけるオキサリプラチンの効果と安全性が確認されてからとなる。もちろん、オキサリプラチンの非劣性が証明されない可能性もあるため、現時点では 5-FU とタキサン系薬剤が最も有望な薬剤であると考えられる。

このほか、胃癌に対する治療として、5-FU とタキサン系薬剤の組み合わせにはいくつかの報告がある(表 2.3.3)^[41-46]。この中で奏効割合などから最も有望な治療と考えられるのは、Matsubara らが報告した、FLTAX 療法(5-FU: 600 mg/m² + I-LV: 250 mg/m² + PTX: 80 mg/m²、週 1 回投与、3 週投与 1 週休薬)であり、奏効割合: 40%、PFS 中央値: 6.5 か月、MST: 12.2 か月であった^[46]。

なお、同じタキサン系薬剤としてドセタキセル(DTX)を 5-FU と組み合わせるレジメンも考えられるが、奏効割合が FLTAX 療法より低いこと、下痢をはじめとした消化器毒性が強いことにより、経口摂取不能例に対して有望なレジメンとは言えない。

表 2.3.3. 胃癌に対する 5-FU+タキサン系薬剤の併用療法の臨床試験

治療	5-FU(24h)/ I-LV + DTX ^[41]	5-FU ci + PTX ^[42]	5-FU(bolus) + PTX ^[43]	5-FU(24h)/ I-LV + PTX ^[44]	MTX+5-FU + PTX ^[45]	5-FU(bolus)/ I-LV + PTX ^[46]
報告者	Constenla	Kondo	Cascinu	Bokemeyer	Chin	Matsubara
開発相	第 II 相	第 I 相	第 I 相	第 II 相	第 I 相	第 II 相
対象	初回治療	既治療	既治療	初回治療	既治療 (PTX 初回)	初回治療
タキサン系薬剤投与法	75(20%) or 100 (80%) mg/m ²	80 mg/m ²	225 mg/m ²	175 mg/m ²	60 mg/m ²	80 mg/m ²
	day 1	day 1, 8, 15	day 1	day 1	day 1, 8, 15	day 1, 8, 15
	4 週毎	4 週毎	3 週毎	3 週毎	5 週毎	4 週毎
5-FU 投与法	1,800 mg/m ²	600 mg/m ²	500 mg/m ²	2,000 mg/m ²	500 mg/m ²	600 mg/m ²
	day 1,8,15	day 1-5	day 1	day 1	day 1, 8, 15	day 1, 8, 15
	4 週毎	4 週毎	3 週毎	3 週毎	5 週毎	4 週毎
奏効割合	28%	17%	13%	32%	17%	40%

2.3.4. 後治療

治癒切除不能進行・再発胃癌に対して有効であると考えられる薬剤は 5-FU 系薬剤、シスプラチン、タキサン系薬剤、イリノテカンであるが、前述したように本試験の対象ではシスプラチン、イリノテカンは使えない。よって FLTAX 療法群では後治療として予後の延長が期待できる薬剤はないといえる。一方、5-FU/I-LV 療法では後治療としてタキサン系薬剤を用いることが可能であると考えられる。しかし国立がん研究センター中央病院のレトロスペクティブな研究によると、本試験と同様の対象における二次治療施行割合は 40%であり、二次治療中止時には、多くの患者で全身状態の急速な悪化が認められることが推測された^[12]。

よって、本試験において後治療はプロトコールには規定しないが、一次治療としての 5-FU/I-LV 療法が無効となった際には、全身状態を十分評価し、二次治療が可能と担当医が判断した場合は PTX を行うことを推奨し、FLTAX 療法を行うことは許容しないこととした。

2.4. 試験デザイン

5-FU/I-LV 療法は日常診療で行われている治療であるが、2.2.5.に記載したように本試験の対象となる患者に対する安全性については十分な情報があるとは言えない。また、FLTAX 療法についても安全性試験での 31 人のデータしか得られていないため、安全性と実施可能性について十分な情報があるとは言い難い。有効性に関しても、両群とも本試験の対象に対する情報は無い。

本来であれば、第 II 相部分で各群の実施可能性および有効性を判断すべきである。しかし、実施可能性が低かったとしても、A 群(5-FU/I-LV 療法)は仮に後治療に投与されるタキサン系薬剤の効果があれば B 群よりも予後が延長することも考えられるため、A 群の実施可能性は必ずしも全生存期間のサロゲートエンドポイントであるとは言えない。一方、B 群(FLTAX 療法)は後治療がほとんど残されていないため、実施可能性が低ければ予後が A 群よりも優ることは考えにくく、実施可能性に基づき早期に無効か否かの判断を下すことは妥当であると考えられる。また本試験の対象に対する十分な有効性の情報がない以上、試験開始早期の段階で両群が少なくとも BSC には優ることを担保してから第 III 相部分に移行すべきと考えられる。

従って、本試験は第 II/III 相試験とし、第 II 相部分では、B 群(FLTAX 療法)が十分な安全性と実施可能性を有するかどうか、A 群(5-FU/I-LV 療法)および B 群(FLTAX 療法)が BSC に優る有効性を有するかどうか、および B 群の治療が全生存期間で著しく A 群に劣る可能性がないかを評価することとし、第 II 相部分で第 III 相に進むことが妥当と判断された場合にのみ、第 III 相部分に進むこととした。

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

Primary endpoint は、第 II 相部分では、B 群(FLTAX 療法)の実施可能性の指標である、治療開始より 8 週の時点(day 57)で治療が続けられている割合である「B 群の 8 週間治療継続割合」および各群の生存期間中央値とした。また、第 III 相部分での primary endpoint は全生存期間とした。

Secondary endpoints は、A 群(5-FU/I-LV 療法)の実施可能性を確認するため「A 群の 8 週間治療継続割合」、安全性の評価として、第 II 相部分で有害事象、第 III 相部分で有害事象と用量強度、有効性の指標として第 III 相部分では腹水に対する治療効果(腹水奏効割合・腹水制御割合)、無増悪生存期間、治療成功期間と

した。

また、本試験の対象患者の中には、限られた予後の中で QOL を重視する患者が存在し、QOL や QOL を左右しうる要因となる病態に関する情報は、患者の治療選択の意思決定に影響を及ぼす可能性がある。従って、第Ⅲ相部分では、QOL を低下させる主な要因となる経口摂取、腹水処置の状態を、それぞれ経口摂取改善割合、無腹水処置生存期間として評価する。また時点毎の QOL 非悪化割合 (EQ-5D を用いて、治療開始前、開始後 3、6、9、12 か月後に調査) も評価する (2.4.5.参照)。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の研究仮説は「試験治療 FLTAX 療法の全生存期間が標準治療 5-FU/I-LV 療法に対して有意に上回る」であり、この仮説が検証された場合、FLTAX 療法を本試験の対象に対する標準治療とする。

1) 第Ⅱ相部分

過去に行われた第Ⅱ相試験 (FLTAX 療法安全性試験以外) (表 2.3.2.参照) では、本試験の対象よりも予後の良い腹膜転移を有する患者を対象としているが、治療期間中央値は 8-12 週であり、また埼玉県立がんセンターで日常診療として 5-FU/I-LV 療法が行われた、高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌患者に関するレトロスペクティブな解析では、PFS 中央値は 2.4 か月 (10.4 週) であった。また、前述の 2010 年 5 月に実施したアンケート調査では、本試験の適格規準を満たしかつ 5-FU/I-LV 療法が施行されていた 21 人の治療成功期間中央値は 2.7 か月 (11.7 週) であった。これらの結果は、JCOG9205 および JCOG9912 における 5-FU 持続静注群での無増悪生存期間の中央値 (JCOG9205: 1.9 か月、JCOG9912: 2.9 か月) とほぼ同等と考えられ、本試験でも 5-FU/I-LV 療法における無増悪生存期間の中央値が 2 か月程度であれば、標準治療として適切と考えられる。

第Ⅱ相部分では、第Ⅲ相試験に進む上で満たすべき 2 つの判断規準を設けた。1 つ目は 5-FU/I-LV 療法および FLTAX 療法の安全性と実施可能性の担保を得ることを目的とする。5-FU/I-LV 療法群では、無増悪生存期間の中央値 2 か月に対応するのは 2 か月 (8 週間) 無増悪生存割合 50% であり、これを 8 週間治療継続割合の期待値とする。ただし、8 週間治療継続割合では 8 週間以内の毒性中止例や拒否中止例も分子から除かれるため、8 週間治療継続割合は 8 週間無増悪生存割合より若干低くなることが予想されることから閾値は 30% とし、この閾値が棄却されれば、標準治療として適切と思われる無増悪生存期間中央値 2 か月が期待できると考えた。FLTAX 療法の治療継続割合は 5FU/I-LV 療法と同等以上である必要があるため、FLTAX 療法群の閾値・期待値は 5FU/I-LV 療法群と同じく 30%・50% とした。片側有意水準 5%、検出力 80% として二項分布に基づく正確な方法による必要治療患者数を求めると、各群 43 人となる。2 つ目は、5-FU/I-LV 療法および FLTAX 療法が BSC に優る有効性を有するかどうかを評価する。各群の生存期間中央値の期待値を 6 か月、閾値を 3 か月とし、片側有意水準 5%、検出力 90% として Brookmeyer-Crowley の方法に基づく必要適格患者数を求めると、各群 46 人となる。

以上より、第Ⅱ相部分の予定登録数は若干の追跡不能例を見込んで各群 50 人、両群合計 100 人とした。

2) 第Ⅲ相部分

国立がん研究センター中央病院におけるレトロスペクティブな解析によれば、高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌に対する 5-FU を主とする一次治療の MST は 4.6 か月であった^[12]。また、高度腹水を伴う腹膜転移を有する患者を対象の一部に含む JCOG9603 試験 (一次治療としての MF 療法) では MST は 5.1 か月であった^[32]。埼玉県立がんセンターで 5-FU/I-LV 療法が施行された高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌患者の MST は 6.0 か月であった^[13]。前述の 12 施設のアンケート調査では、本試験の適格規準を満たし、5-FU/I-LV 療法が施行された 21 人の MST は 7.6 か月であった。以上より、本試験対象に対する標準治療 5-FU/I-LV 療法の MST は 5-7 か月であることが予想される。

それに対して、試験治療 (FLTAX 療法) は標準治療 (5-FU/I-LV 療法) と比較し毒性が強い toxic new レジメンである。標準治療として受け入れられるためには、MST において 2 か月以上の上乗せが必要であると考える優越性試験デザインとした。

以上のパラメータを用いて後述 (「12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」参照) する考察に基づいて必要登録数を計算した。標準治療の MST を 6 か月、試験治療の MST を 8 か月、登録期間 3.5 年、追跡期間 1 年、片側有意水準 5%、検出力 80% として、両群計 330 人を予定登録数とした。なお、患者登録が順調で検出力を高くすることが可能と判断できる場合には、登録数の再計算を検討する。

2.4.3. 患者登録見込み

JCOG 胃がんグループ 54 施設に対して患者登録見込みに関するアンケート調査を行ったところ計 105 人/年であった。実際の適格患者数をアンケート調査の 90%程度、同意取得割合を 70%程度(国立がん研究センター中央病院における JCOG9912 の際の同意取得割合)と仮定すると、65 人/年程度となり、330 人の登録に 5.1 年と長期間を要することになる。

そこで、西日本がん研究機構(WJOG)消化器がんグループとの intergroup study とする可能性について検討した。WJOG 消化器がんグループ参加施設を対象にアンケート調査を行ったところ、JCOG には参加していない施設 37 施設から本試験への参加の希望があり、患者登録見込みは計 121 人/年であった。

JCOG 胃がんグループ 54 施設のうち、WJOG 消化器がんグループにも所属している施設は 17 施設であることから、本試験を JCOG と WJOG との intergroup study とした場合、参加施設の内訳は、JCOG のみに所属 37 施設、JCOG と WJOG に所属 17 施設、WJOG のみに所属 37 施設となる。JCOG 試験における登録実績を見てみると、JCOG9912 と JCOG0106 の登録数では、JCOG のみに所属 5 施設が計 375 人、JCOG と WJOG の両方に所属 11 施設が計 351 人と、ほぼ同程度であった。

一方、WJOG で行われた WJOG4007「二次治療としての CPT-11 療法 vs. PTX 療法のランダム化第 III 相試験」においては、JCOG と WJOG の両方に所属している 17 施設からの登録が 136 人、WJOG のみに所属している 30 施設からの登録が 87 人と、WJOG のみに所属している施設よりも JCOG と WJOG の両方に所属している施設からの登録が多かった。従って、JCOG のみの施設と、JCOG と WJOG の両方に所属している施設を合わせた JCOG 胃がんグループとしての登録数見込み 105 人/年に対して、WJOG のみの 37 施設の登録見込み 121 人/年は多すぎると考えられ、実際にはその半数程度と見込むのが妥当と思われた。

以上より、intergroup study とした場合、JCOG のみに所属する施設、両グループに所属する施設、WJOG のみに所属する施設から、それぞれ 1:1:1 の比で患者登録がなされると予想される。本試験では、両グループに所属する施設は JCOG の参加施設として登録を行うことから、JCOG と WJOG の登録数の比は約 2:1 と推測される。すなわち、WJOG との intergroup study とすることで、1.5 倍の登録ペースの増加が見込まれることから、本試験を JCOG と WJOG との intergroup study として行うこととした。65 人/年の 1.5 倍の 98 人/年として、330 人の登録は 5.1 年から 3.5 年に短縮できると考えられる。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

1)施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整は JCOG における標準となっている。

2)PS(PS 0/1 vs. 2)

2.1.7.に述べたとおり、切除不能進行・再発胃癌の予後因子として PS が最も重要な因子と考えられる。

3)高度腹水/経口摂取不能(1 因子のみ vs. 2 因子あり)

2.1.8.に述べたとおり、高度腹水を伴い、かつ経口摂取不能の患者の予後は不良であることが予測される。

2.4.5. QOL 調査について

本試験の primary endpoint は全生存期間であり、患者に第一選択として勧めるべき治療である標準治療の位置づけが QOL 調査の解析結果により変わることはない。しかし、本試験の対象患者の中には、限られた予後の中でより QOL を重視した生活を望む患者が存在する。仮に、primary endpoint の全生存期間で FLTAX 療法の優越性が示されたとしても、QOL で FLTAX 療法が 5-FU/I-LV 療法より劣るようであれば、これらの患者の治療選択の意思決定に影響を及ぼす可能性がある。一方で、少しでも長い生存期間を望み、QOL 調査の結果によらず FLTAX 療法を希望する患者も存在する可能性もある。本試験における QOL の評価は、将来の患者の治療選択の意思決定に資するより多くの情報を提示することを目的として行うものである。

本試験で生じる有害事象として、食欲不振、腹部膨満感、嘔吐、便秘などが考えられるが、患者によってはこれらの症状を複合的に有する。個々の有害事象の改善割合などを群間比較することも可能であるが、個々の有害事象を比較するだけでは、「腹部膨満感は改善したが、経口摂取は不変である」場合と「腹部膨満感是不変であるが、経口摂取可能となった」などといった有害事象のプロファイルの違いが患者の QOL にどのような影響を及ぼしているのかを評価することは困難である。また、2 剤(5-FU と PTX)を一次治療で使い切ってしまう試験治療群に対して、標準治療群では、全てではないが後治療として PTX が使用された場合に、後治療中に QOL が改善することも想定され、有害事象だけでは、生存中の患者の QOL を総合的に捉えること

はできないと考えられた。

一方、本試験の対象となる患者の予後は極めて限られており、また原病に伴う症状も強いことが推測される。よって患者自身により記述する長時間、多項目の調査は患者に対する負担が大きい。そのため、本試験では、患者の QOL 調査表の記載の負担を軽減するため、健康状態を 5 つの次元に分解し、それぞれについて 3 段階に基づいて記述する、5 項目法の EQ-5D を用いることとした。具体的には、①移動の程度、②身の回りの管理、③ふだんの活動、④痛み/不快感、⑤不安/ふさぎ込みについて、それぞれ 3 段階で評価する。なお、通常 EQ-5D と同時に評価される visual analogue scale を用い、5 項目法で得られた結果の頑健性を検討する。1 回の EQ-5D 調査票への記入は平均 1-2 分程度であり過剰な負担ではないと考える。

EQ-5D で記載された健康状態を、Japan value-set を用いて、EQ-5D utility index に換算し、QOL 非悪化割合を、登録時、治療開始後 3 か月毎に 12 か月後までの各時点で、群間で比較する。QOL 非悪化割合は、試験治療群と標準治療群が各時点で同等か、もしくは試験治療群が標準治療群を上回ることを期待する。Primary endpoint である全生存期間において試験治療群の優越性を証明でき、かつ最後の QOL 調査時期までのいずれかの時点で、試験治療群の QOL 非悪化割合が標準治療群のそれを下回った場合は、FLTAX 療法を標準治療とすることに変わりはないが、5-FU/I-LV 療法の情報も患者に提供する必要があると考える。

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、いずれの治療法も日常保険診療として行い得る。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および患者自己負担により支払われるため、日常診療と比べて、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 FLTAX 療法は、標準治療である 5-FU/I-LV 療法よりも強い有害反応が発生する可能性がある。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。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」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、本試験が施行されることに伴う危険と不利益を最小化すべく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

高度腹水を伴うまたは経口摂取不能の腹膜転移を有する胃癌に対する治療開発は行われておらず、標準治療の確立は重要な課題である。

本試験の結果、試験治療群の優越性が示された場合には、FLTAX 療法がこの対象に対する標準治療となる。一方、優越性が示されなかった場合には、予後が悪い本試験の対象となる患者には 5-FU/I-LV 療法と PTX の併用療法である FLTAX 療法は不適切と考えられ、現在、日常診療で最も頻繁に行われている 5-FU/I-LV 療法が標準治療として確立することとなる。

2.7. 附随研究

現時点で予定されている附随研究はない。

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[3]に従う。また、本試験で用いる、経口摂取、腹水、腹膜転移に関する定義を示す。

3.1. 解剖学的事項

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。

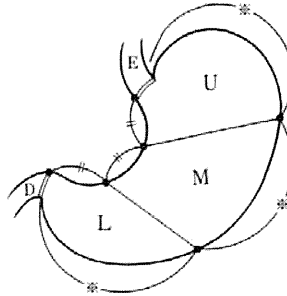


図 3.1.1. 胃の3領域区分

3.2. 肉眼型分類

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
 - IIa: 表面隆起型
 - IIb: 表面平坦型
 - IIc: 表面陥凹型
- III型: 陥凹型

3.3. 組織型分類

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

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)、病理分類(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. 進行度(Stage)

表 3.4.2. 進行度分類 ※本試験の対象は以下の網掛け部分、および再発胃癌

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

3.4.3. 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。

T0: 癌がない

T1: 癌の局在が粘膜(M)または粘膜下組織(SM)にとどまるもの

T1a-M: 癌が粘膜にとどまるもの

T1b-SM: 癌の浸潤が粘膜下組織にとどまるもの

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: 癌の浸潤が漿膜表面に接しているかまたは露出、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

3.4.4. 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。

3.4.5. 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

3.4.6. 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)*