

長谷川博俊, 石井良幸, 遠藤高志, 落合大樹, 北川雄光	大腸癌-最新の研究動向- VIII. 大腸癌の治療戦略 外科的治療・内視鏡的治療, 大腸癌におけるロボット手術-現状と展望-	日本臨床	69 (増刊号3)	414-417	2011
Satoshi Ogiso, Takashi Yamaguchi, Hiroaki Hata, Meiki Fukuda, Iwao Ikai, Toshio Yamato, Yoshiharu Sakai	Evaluation of factors affecting the difficulty of laparoscopic anterior resection for rectal cancer: "narrow pelvis" is not a contraindication	Surg Endosc	25	1907-1912	2011
村田幸平, 井出義人, 吉川正秀, 岡明美, 椿尾忠博	大腸癌治療における地域連携-QOL向上のために-	日本臨床	69(3)	599-602	2011
Noura S, Ohue M, Shingai T, Kano S, Ohigashi H, Yano M, Ishikawa O, Takenaka A, Murata K, and Kameyama M	Effects of Intraperitoneal Chemotherapy with Mitomycin C on the Prevention of Peritoneal Recurrence in Colorectal Cancer Patients with Positive Peritoneal Lavage Cytology Findings	Ann Surg Oncol	2011 (18)	396-404	2011
檜井孝夫, 岡島正純, 惠木浩之, 高倉有二, 大段秀樹	腹腔鏡補助下低位前方切除術	手術 1245-1252.	65 (9)	1245-1252.	2011
Simomura M, Ikeda S, Takakura Y, Kawaguchi Y, Tokunaga M, Egi H, Hinoi T, Okajima M, Ohdan H	Adequate lymph node examination is essential to ensure the prognostic value of the lymph node ratio in patients with stage III colorectal cancer	Surgery Today,	41(10)	1370-9	2011
林 賢, 宗像康博, 沖田浩一, 田上創一, 成木壮一, 村中 太	Glove 法による単孔式内視鏡手術の術式の工夫-胆嚢摘出術から advanced surgery への応用-手術	手術	6 5	1-12	2011
Nakamura T, Mitomi H, Onozato W, Sato T, Ikeda A, Naito M, Ogura N, Kamata H, Ooki A, Watanabe M.	Oncological outcomes of laparoscopic surgery in elderly patients with colon cancer: a comparison of patients 64 years or younger with those 75 years or older	Hepatogastroenterology	58 (109)	1200-04	2011
Nakamura T, Mitomi H, Onozato W, Sato T, Ikeda A, Naito M, Ogura N, Kamata H, Ooki A, Watanabe M.	Short- and Long-Term Outcomes of Laparoscopic Surgery in Patients with Pathological Stage II and III Colon Cancer	Hepatogastroenterology	58 (112)	1947-50	2011

今田慎也, 安井昌義, 池永雅一、宮崎道彦, 三嶋秀行, 天野栄三, 岡田俊樹, 辻仲利政	下部消化管腹腔鏡手術中呼気終 末二酸化炭素濃度の検討	日本外科系連合 学会誌	36(4)	589-596	2011
Shiomi A, Kubo Y, et al	Diverting stoma in rectal cancer surgery. A retrospective study of 329 patients from Japanese cancer centers	Int J Colorectal Dis	26	79-78	2011
枝園和彦, 久保義郎, 他	治癒切除不能 StageIV大腸癌に 対する腹腔鏡手術と開腹手術の 比較検討	日本内視鏡外科 学会雑誌	16	181-186	2011
工藤進英, 石田文生, 遠藤俊吾, 池原伸直, 宮地英行	直腸癌治療の最近の動向 早期直腸癌に対する内視鏡治療	日本外科学会誌	112(5)	304-308	2011
花井恒一、前田耕太郎、 升森宏次、松岡宏、 勝野秀稔	腹腔鏡下左半結腸切除/S状結腸 切除術 出血量を最小限にする ための手順と止血のコツ	臨床外科	65(13)	1654-1661	2010
福永正氣 永仮邦彦	腹腔鏡下横行結腸切除術	消化器外科	34	805-812	2011
福永正氣 永仮邦彦 菅野雅彦 吉川征一郎 勝野剛太郎 平崎憲範	直腸癌に対する腹腔鏡下直腸切 断術	手術	65	1253-1258	2011
野津 聡, 西村洋治, 八岡利昌	CT コロノグラフィにおける鎮痙 剤の必要性和体位変換の方向	日本大腸検査学 会雑誌	28(2)	22-26	2011
Okuda J, Tanaka K, Kondo K, Asai K, Kayano H, Yamamoto M, Tanigawa N	Safe anastomosis in laparoscopic low anterior resection for rectal cancer	Asian Journal of Endoscopic Surgery	4(2)	68-72	2011

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別冊

「JCOG-0404 プロトコール(2008年4月15日改訂版)」

「JCOG-1107 プロトコールコンセプト(2011年9月17日承認)」

「別冊」

2008年3月4日

審査結果報告書

厚生労働省がん研究助成金
指定研究班（17指-1,2,3,4,5）等による JCOG 研究
JCOG0404 研究代表者
北野正剛 先生

Cc: JCOG 大腸がん外科グループ代表者 森谷宜皓 先生
JCOG0404 研究事務局 猪股雅史 先生
JCOG データセンター長 福田治彦 先生
JCOG 代表者 西條長宏 先生

*JCOG0404

「進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験」

におけるプロトコール改訂（DSMC-RP-0801，2008年1月10日受取り）は、効果・安全性評価委員会による審査で 承認 となりましたのでお知らせ致します。

また、プロトコールカバーページに JCOG 効果・安全性評価委員会の承認日および発効日を記載したプロトコール最新版（紙媒体と電子ファイル）を、JCOG 運営事務局にご提出下さい。

効果・安全性評価委員会

副委員長

2170 吉野



Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)
大腸がん外科グループ

厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(平成15年度)および
厚生労働科学研究費補助金「第3次対がん総合戦略研究 がん臨床研究事業」(平成16、17年度)
「進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の根治性に関する比較研究」主任研究者:北野正剛(大分大学医学部)
厚生労働科学研究費補助金「第3次対がん総合戦略研究 がん臨床研究事業」(平成18、19年度)
「進行性大腸がんに対する低侵襲治療法の確立に関する研究」主任研究者:北野正剛(大分大学医学部)
厚生労働省がん助成金指定研究(14指-4, 17指-5) 主任研究者:福田治彦(国立がんセンター)
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」

JCOG 0404

進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に 関するランダム化比較試験実施計画書 ver1.2 CRC Surg-LAP/OPEN

大腸がん外科研究グループ代表者

森谷宜皓

国立がんセンター中央病院 特殊病棟部 特殊病棟部長

研究代表者

北野正剛

大分大学医学部第1外科

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

TEL:097-586-5843 FAX:097-549-6039

E-mail: colonrct@med.oita-u.ac.jp

研究事務局

猪股雅史

大分大学医学部第1外科

〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

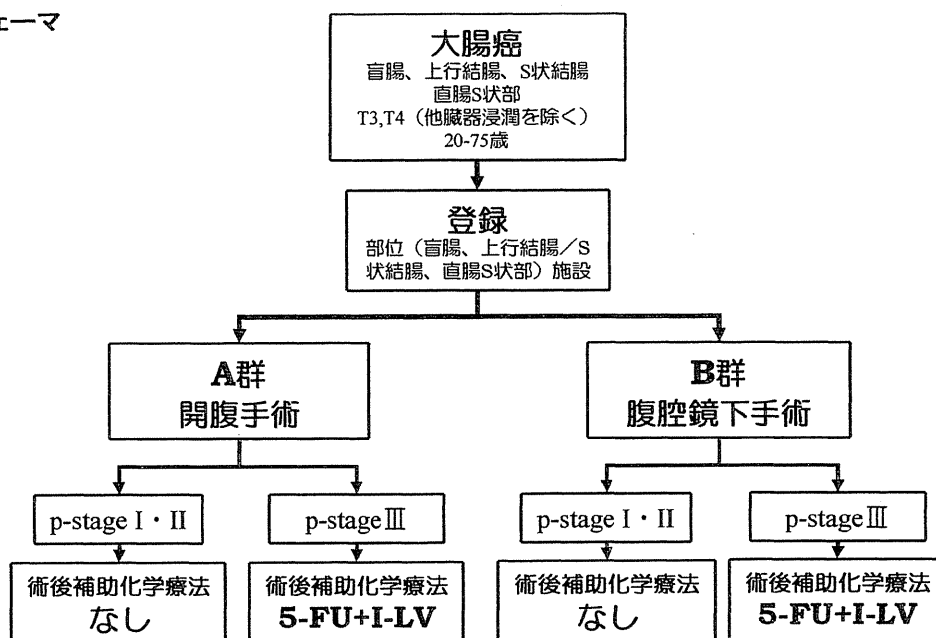
TEL:097-586-5843 FAX:097-549-6039

E-mail: inomata@med.oita-u.ac.jp

コンセプト承認	2003年9月6日	
一次審査提出:	2004年5月6日	
二次審査提出:	2004年8月4日	
プロトコール承認:	2004年9月17日	
第一回改訂承認:	2005年5月31日	発効日 2005年6月13日
第二回改訂承認:	2008年3月4日	発効日 2008年4月15日

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

治癒切除可能な術前深達度 T3,T4 (他臓器浸潤を除く) の大腸癌患者を対象として、腹腔鏡下手術を施行した患者の遠隔成績を、現在の国際的標準治療である開腹手術の遠隔成績を対照に比較評価 (非劣性) する。Primary endpoint は全生存期間、Secondary endpoints は無再発生存期間、術後早期経過、有害事象、開腹移行割合、腹腔鏡下手術完遂割合とする。

0.3. 対象

- 1) 組織学的に大腸癌と診断されている。
- 2) 腫瘍の主占居部位が盲腸 (C)、上行結腸 (A)、S状結腸 (S)、直腸S状部 (Rs) のいずれかである。
- 3) 術前画像診断にて以下のすべてを満たす。
 - i) T3、T4 (TNM 分類) ただし、他臓器浸潤 si、(大腸癌取扱い規約) を除く
 - ii) N0-2 (TNM 分類)
 - iii) M0 (TNM 分類)
- 4) 内視鏡検査および術前画像検査を用いた総合診断にて、多発病変を認めない。
- 5) 腫瘍の最大径が 8cm 以下である。
- 6) 20 歳以上 75 歳以下。
- 7) 術前の下剤を用いた腸管洗浄が不十分になると判断される腸閉塞が無い。
- 8) 腸管 (胃を含む) 切除を伴う手術の既往がない。
- 9) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法、放射線照射、いずれの既往もない。
- 10) 主要臓器機能が保たれている。
- 11) 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。

0.4. 治療

A 群: 開腹手術による大腸切除術を行う。

B 群: 腹腔鏡下での大腸切除術を行う。

両群とも術後病理所見にて p-Stage III (TNM 分類) と判断された場合には術後補助化学療法としての 5-FU+I-LV 静注療法を、8 週 1 コース (6 週投与、2 週休薬) として計 3 コース行う。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録数: 1050 例。登録期間: 4.5 年。追跡期間: 登録終了後 5 年。総研究期間: 9.5 年

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究事務局 (表紙、16.6)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(16.10)

有害事象報告:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.9.)

目次

0. 概要	2
0.1. シェーマ	2
0.2. 目的	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	2
0.5. 予定登録数と研究期間	2
0.6. 問い合わせ先	2
1. 目的	7
2. 背景と試験計画の根拠	8
2.1. 対象	8
2.2. 対象に対する標準治療	9
2.3. 治療計画設定の根拠	10
2.4. 試験デザイン	15
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約	17
2.6. 本試験の意義	17
2.7. 手術手技の品質管理	17
2.8. 附随研究	18
3. 本試験で用いる規準・定義	19
3.1. 解剖学的事項	19
3.2. 病期分類規準	20
3.3. 病理組織学的分類	22
4. 患者選択規準	23
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	23
4.2. 除外規準	23
5. 登録・割付	24
5.1. 登録の手順	24
5.2. ランダム割付と割付調整因子	24
6. 治療計画と治療変更規準	25
6.1. プロトコール治療	25
6.2. 手術療法	25
6.3. 術後補助化学療法	33
6.4. プロトコール治療中止・完了規準	36
6.5. 併用療法・支持療法	37
6.6. 後治療	38
7. 薬剤情報と予期される有害反応	39
7.1. 薬剤情報	39
7.2. FLUOROURACIL (5-FU): フルオロウラシル	39
7.3. LEVOFOLINATE CALCIUM (I-LV): レボホリナートカルシウム	40
7.4. 予期される有害反応	44
7.5. 有害事象/有害反応の評価	45
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	46

8.1.	登録前評価項目	46
8.2.	術中・術後の評価項目(全登録例)	46
8.3.	術後補助化学療法中・術後補助化学療法終了後の評価項目(全術後化学療法治療例)	47
8.4.	スタディカレンダー	49
9.	データ収集	50
9.1.	記録用紙の種類と提出期限	50
9.2.	記録用紙の送付方法	50
9.3.	記録用紙の修正	50
10.	有害事象の報告	51
10.1.	報告義務のある有害事象	51
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	51
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	52
10.4.	効果・安全性評価委員会での検討	52
11.	効果判定とエンドポイントの定義	53
11.1.	再発および再発日の定義	53
11.2.	解析対象集団の定義	53
11.3.	エンドポイントの定義	53
12.	統計的事項	57
12.1.	主たる解析と判断規準	57
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	57
12.3.	中間解析と試験の早期中止	59
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	60
12.5.	最終解析	61
13.	倫理的事項	62
13.1.	患者の保護	62
13.2.	インフォームドコンセント	62
13.3.	個人情報保護と患者識別	63
13.4.	プロトコルの遵守	64
13.5.	施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	64
13.6.	プロトコルの内容変更について	64
14.	モニタリングと監査	66
14.1.	定期モニタリング	66
14.2.	施設訪問監査	67
15.	特記事項	68
15.1.	手術の妥当性に関する中央判定	68
15.2.	再発の中央判定	68
15.3.	ビデオによる手術術式の検討	68
16.	研究組織	69
16.1.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	69
16.2.	指定研究以外の研究班	69
16.3.	JCOG 代表者	69
16.4.	研究グループとグループ代表者	69
16.5.	研究代表者	69

16.6.	研究事務局.....	70
16.7.	参加施設.....	71
16.8.	手術担当責任医.....	72
16.9.	JCOG 臨床試験審査委員会.....	73
16.10.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	73
16.11.	データセンター.....	74
16.12.	プロトコール作成.....	74
17.	研究結果の発表.....	75
18.	参考文献.....	76
19.	付表 APPENDIX.....	78
	・ 説明文書・同意書	
	・ ケースレポートフォーム一式	
	・ Performance status scale (ECOG)	
	・ ヘルシンキ宣言 (日本医師会和訳)	
	・ 体表面積表	
	・ 毒性規準 (CTCAEver3.0 日本語訳 JCOG 版)	
	・ 手術担当責任医	

1. 目的

治癒切除可能な術前深達度 T3,T4(他臓器浸潤を除く)の大腸癌患者を対象として、腹腔鏡下手術を施行した患者の遠隔成績を、現在の国際的標準治療である開腹手術の遠隔成績を対照に比較評価(非劣性)する。

Primary endpoint は全生存期間、Secondary endpoints は無再発生存期間、術後早期経過、有害事象、開腹移行割合、腹腔鏡下手術完遂割合とする。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 対象疾患

日本では、近年生活様式の西洋化により大腸癌罹患率が年々漸増している。1997 年度の大腸癌による死亡数は 49,739 人(全悪性新生物における 12.1%)、大腸癌の年間罹患数は 79,404 人(128.6 人/人口 10 万対)であった。2015 年のがん罹患患者数の推計では、大腸癌(結腸癌+直腸癌)患者は約 17 万人におよび、胃癌、肺癌を抜いて第 1 位となると予測されている⁽¹⁾。一方、欧米先進国においても大腸癌は肺癌について癌による死因の第 2 位を占めており、世界的にみても大腸癌の予防・早期診断・治療法の開発は非常に重要な課題である。大腸癌の治療において主流となる治療法は外科手術であり、1994 年度の大腸癌全国登録によると TNM 分類(第 5 版、1997)の stage I および II、III の 5 年生存割合は、結腸癌で 93.4%および 84.5%、74.0%、直腸癌で 93.9%および 79.8%、64.7%である。予後不良の stage III 症例に対しては治療成績向上を目的として術後補助化学療法が行われている。また最近、腹腔鏡下手術の進歩に伴い、術後 Quality of Life(QOL)の障害の少ないこの術式の癌治療における根治性を評価することが注目されている。

2.1.2. 対象集団選択の根拠

本試験の対象は、深達度 T3、T4(他臓器浸潤は除く)で、主占居部位が盲腸、上行結腸、S 状結腸の直腸 S 状部の進行大腸癌である。

大腸癌は深達度によって T1~T4 に分類され、深達度に関わらず遠隔転移が無く根治切除可能な場合には開腹手術が標準治療として行われている。しかし、T1、T2 に対しては従来の開腹手術と比較し低侵襲で整容性に優れていると期待されている腹腔鏡下手術が一般的に行われつつある。これまでの腹腔鏡下手術の全国アンケート⁽²⁾による中期成績(6-125 ヶ月、中央値 32 ヶ月)の結果では、生存に関して開腹手術と差が無く、安全性に関しても術中、術後合併症の頻度は低いとの結果であった。それに対して、T3、T4 の進行大腸癌に関しても腹腔鏡下手術が行われつつあり、日本内視鏡外科学会第 6 回全国アンケート調査結果(2002 年)によると、腹腔鏡下手術が行われた大腸癌の内、45.7%が進行大腸癌を対象としていた。しかし、T3、T4 大腸癌に対する腹腔鏡下手術が、開腹手術に比べて有効性・安全性で劣っていないことを検証したランダム化比較試験は行われていない。そのため、本試験では T3、T4 の大腸癌を対象とすることとした。

主占居部位の選択根拠

腹腔鏡下手術では、腫瘍の主占居部位が横行結腸および下行結腸の場合、中結腸動脈根部の処理が技術的に難しい。また、中・下部直腸の場合も腹腔鏡下手術で技術的に切除が難しい。そのため、主占居部位が盲腸、上行結腸、S 状結腸、直腸 S 状部である場合を本試験の対象とした。

腫瘍径を 8cm 以下とした理由

腹腔鏡下手術における最大の利点の一つは皮膚切開の創長が短いことであり、創長が 8cm 以下であれば腹腔鏡下手術の利点が保てると考えられた。腹腔鏡下手術では、腫瘍を小開腹創から取り出す必要があり、取り出せる腫瘍径と創長は同じ長さとなる。そのため、腫瘍径が 8cm 以下の場合のみを本試験の対象とした。

その他

腹膜転移、血行性転移(肝、肺、骨)などがある場合には、根治切除の対象とならないため本試験の対象とはしない。

2.1.3. 腫瘍関連合併症

本研究の対象となる結腸癌・直腸癌では、腫瘍からの慢性的な出血による貧血が約 3%、腫瘍による腸閉塞が約 2~3%に発生することがある。

2.1.4. 再発/増悪形式

再発形式は遠隔再発と局所再発に分けられる。遠隔再発には、肝転移、肺転移、腹膜転移、遠隔リンパ節転移などがある。局所再発には、吻合部再発がある。大腸癌研究会(1986 年)の集計によると再発の頻度は、治癒切除症例の中で肝転移が 4.2%、肺転移が 0.8%、腹膜転移が 0.7%、遠隔リンパ節転移が 0.6%、吻合部再発は 0.2%である。

2.1.5. 予後因子/予測因子

予後因子は遠隔転移の有無、遠隔転移個数、リンパ節転移の有無、リンパ節転移個数、壁深達度などである⁽⁵⁾。ただし、これらの予後因子は術後病理診断によるものである。本試験の対象となる大腸癌においては、リンパ節転移や壁深達度などの術前診断の正診割合が低いため、術前診断での予後因子の判断は難しい。

2.2. 対象に対する標準治療

根治切除可能な大腸癌に対しては、最初に「外科治療」を行うのが標準的治療である。更に、術後病理診断にてリンパ節転移が陽性であった場合には「術後補助化学療法」が追加される。以下に標準治療としての「外科治療」および「術後補助化学療法」について述べる。

2.2.1. 対象疾患に対する標準外科治療

根治切除可能な進行大腸癌に対する標準治療は、リンパ節郭清を伴う大腸切除術である。

リンパ節郭清は、郭清の範囲によって D2 郭清 (2 群リンパ節まで郭清) と D3 郭清 (3 群リンパ節まで郭清) がある。D2 郭清と D3 郭清との比較試験は存在しないが、我が国では T3、T4 症例に対しては D3 郭清が標準治療として施行されてきた。

2.2.2. 対象疾患に対する標準的補助療法

1) 欧米での標準的補助化学療法

欧米は、Stage III 以上に対しては術後補助化学療法を行うのが標準である。以下に術後補助化学療法が標準治療となった経緯及び、直腸癌では標準的に行われる術後補助放射線療法が結腸癌に対しては行われない根拠について述べる。

術後補助化学療法のエビデンス

欧米においては、1980 年代後半までの比較試験では、5FU による術後補助療法と手術単独を比較しても 5 年生存割合を 2.3-5.7% 上昇させるのみで明らかな有用性は得られなかった。しかし、1980 年代後半から 1990 年代において、NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) を中心とした Intergroup study⁽¹⁸⁻²⁴⁾、NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)⁽²⁵⁻²⁹⁾、IMPACT (International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer)-01⁽³⁰⁾などの成績から、結腸癌 Stage III での術後補助療法の手術単独群に対する有用性が示された。以下にその詳細を示す。

1990 年に報告された Intergroup-0035^(18,19)では 5FU+Levamisole (LEV) 群が手術単独群に比べ DFS および OS において優れていた。この結果をもとに 1990 年 NIH consensus conference において Stage III 結腸癌においては術後 5FU+LEV 療法が標準治療であり以後の比較試験の control arm とされた⁽³¹⁾。NSABP C01 では Stage II, III 結腸癌を対象に、5FU+semustine+vincristine (MOF) 療法が手術単独群より DFS および OS ともに優れていた⁽²⁵⁾。これらの結果から、米国においては 1990 年代前半にはもはや手術単独群は Stage III において標準療法とはなりえないと判断され、その頃行われていた 4 つの 5FU+Leucovorin (LV) と手術単独群との比較試験は中止とされた。中止された 3 つの比較試験が解析され 3 年無病生存割合において手術単独群 61% に対して 5FU+LV 群 72%、3 年生存割合において手術単独群 78% に対して 5FU+LV 群 83% と、5FU+LV 群が優れている結果が報告された (IMPACT-01)。

術後補助放射線療法のエビデンス

結腸癌における術後補助放射線療法の意義については、あまり検討されておらず明らかではない。これは結腸癌の局所再発が 3% 程度と頻度が少なく、むしろ肝臓などの腹部臓器への転移が多いこと、また骨盤外での局所再発であるため直腸癌のような再発に伴う癌性疼痛の出現頻度が少ないからである。マサチューセッツ総合病院の retrospective な検討では⁽³²⁾、手術単独の historical control と比較して、T4 症例や T4 で穿孔を有していた症例、あるいは肉眼的に遺残がみられた症例に対しては、術後放射線療法により局所再発率および 5 年生存割合が改善したが、T3 症例では手術単独への上乗せ効果はなかった。さらに、Mayo Clinic と NCCTG による intergroup study (INT0130) により、T4 または T3N1-2 結腸癌を対象に 5FU+LEV±RT の比較試験がおこなわれたが、400 例の予定症例数に対し症例集積が悪かったため 222 例で登録中止となった⁽³³⁾。同試験では、局所再発率に関しては明らかにされておらず、また両者とも生存期間に関しては同等であった。以上より、現時点では、結腸癌に対する補助療法において放射線治療の上乗せ効果は明らかではない。一方、直腸癌に対しては、主に腹膜反転部より肛側すなわち下部直腸癌に対して放射線治療主体の補助療法が行われているが、本試験では腹膜反転部より口側の大腸癌、

すなわち側方郭清を必要としない結腸・直腸癌を対象としているため、放射線治療主体の補助療法は不要である。

2) 日本での標準的補助化学療法

本邦では 1970 年代より結腸癌と直腸癌を対象とし、手術単独を対照群とする術後補助化学療法の比較試験が行われてきたが、結腸癌では術後補助化学療法の有用性を示した試験は皆無であり、手術単独を標準的治療とする考え方が主流であった。一方、直腸癌のなかでも p-stage III に対しては複数の試験で術後補助化学療法群の有用性が示されている。

梶谷班⁽³⁴⁾および大腸癌手術の補助化学療法研究会(腸化研)⁽³⁵⁾において手術単独群に比較して補助化学療法群が手術単独群よりも5年生存割合において優れていた。梶谷班ではDukes Cにおいて補助化学療法群の8年生存割合が52.3%に対して手術単独群で40%、腸化研では補助化学療法群の5年生存割合75%に対して手術単独群61%といずれも統計学的に有意であった。がん集学的治療研究財団の特定研究7(集学・特7)の研究⁽³⁶⁾においても、直腸癌の無再発生存率(DFS)が補助化学療法(UFT)群で66%に対して手術単独群57%と有意に補助化学療法群が良好であった。また、東海大腸癌補助化学療法研究会(TAC-CR)⁽³⁷⁾ではUFT単独投与群の5年無再発生存割合が75.7%に対して手術単独群が60.1%と、UFT単独投与群で優っていた。

上記の比較試験の結果からは、直腸癌、特に p-stage III に対しては、術後補助化学療法が有用であるとの結果が示されている。しかし、これまでの国内臨床試験では、試験デザイン・管理運営が不十分であること、転移/再発例では有効性が認められていない少量投与方法が採用されていたこと、多施設少数症例登録であり施設間差が大きいことなどから、術後補助化学療法群が手術単独群と比較して明確に有用であるという結果は得られていないと判断するのが妥当である。

術後補助化学療法の有用性に関して決着をつける目的で1996年より開始されたNSAS CC-01⁽³⁸⁾では、p-stage IIIの直腸癌を対象として手術単独群と経口UFT単独群との比較試験が行われている。その結果、手術単独群の3年生存割合81%に対して、UFT単独群の3年生存割合は91%と、有意にUFT単独群が上回っており、本邦においてもp-Stage III に対しては術後補助化学療法を行うのが標準治療であると考えられる。ただし、本試験は直腸癌での結果であり、本試験の対象である結腸癌にはそのまま外挿はできないと考えられる。また、本邦においては、術後補助放射線療法は行われていない。

以上のように、本邦においては、p-Stage III に対する術後補助化学療法の有用性を示す明らかなエビデンスは得られていない。しかし、欧米ではp-Stage III に対しては術後補助化学療法を行うのが標準治療であり、本試験においても術後病理診断において、p-Stage III であった場合には、標準治療として術後補助化学療法を行う事とする。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 腹腔鏡下手術の定義

「腹腔鏡下手術」とは気腹(腹腔内に二酸化炭素を送り込んで膨らまし、手術操作を行うための空間を作る)を行い、開腹は行わずに腹腔鏡および操作用の鉗子を腹腔内に挿入して手術操作を行う手術である。開腹手術と異なる点は、大腸癌手術に伴う各種の手術操作を開腹下で行う代わりに腹腔内で行い、腸管切除、リンパ節郭清、腸管吻合などについては、開腹手術と腹腔鏡下手術でほぼ同質の手術が行われる。ただし、組織の把持の仕方(手または鉗子)や切離の方法(電気メスあるいは超音波凝固切開装置)、吻合法(腹腔内あるいは腹腔外)などアプローチの方法や細かい手技では異なっている。

大腸癌手術で行われる各種の手術操作とその順序について以下に示す。

大腸癌手術における手術操作

大腸癌の手術では以下の順で手術操作が行われる。(詳細については「6.2. 手術療法」を参照)

4) と 5) は順不同、8) は腹腔内の手術の場合 3)-7) の間、体表の手術の場合 7) の後に行われる。

1) 「開腹」(開腹手術のみ)：腹部の皮膚・筋肉および腹膜を切開する。

腹腔鏡下手術では、腹腔鏡、各種鉗子などの挿入を行う孔(port)の作成および気腹がこれに相当する。

2) 「腹腔内の検索」：腹膜・肝などへの癌の転移を検索する。

3) 「腸管の授動」：腸管の切除・リンパ節郭清などを行いやすくするために、周囲の癒着などの剥離を行う。

- 4) 「リンパ節郭清および主幹動脈の処理」: リンパ節及び必要な血管の切除・結紮を行う。
- 5) 「腸管の切除及び辺縁血管の処理」: 原発巣を含む結腸の切除および必要な血管の切除・結紮を行う。
- 6) 「再建」: 腸管の吻合などを行う。
- 7) 「閉腹」: 腹膜および腹壁の縫合を行う。
腹腔鏡下手術では、port の閉鎖・縫合および小開腹創の縫合
- 8) 「併施手術」: 上記の他に、胆石、ヘルニアがある場合などは、その手術を大腸の手術と同時にを行う場合がある。

腹腔鏡下手術では、全ての手術操作が腹腔内で行われる場合もあるが、「腸管の切除及び辺縁血管の処理」、「リンパ節郭清および主幹動脈の処理」、「再建」などの手術操作が小開腹創を通じて行われる場合もある。小開腹創とは、鉗子を挿入した孔を多少切り広げるなどして作成する小さな開腹創である。

2.3.2. 腹腔鏡下大腸切除術の歴史的変遷

1991 年、Jacobs らが世界で初めて腹腔鏡下大腸切除術を報告した⁽²⁾。本邦においては 1993 年に報告されて以来⁽³⁾、内視鏡外科手術の手技の向上と器械の開発により、大腸癌に対する腹腔鏡下手術が普及し、外科治療の中に腹腔鏡下手術の占める割合はこの 10 年間で急速に増加してきた。

腹腔鏡下手術は従来の開腹手術と比較し、低侵襲で整容性に優れていると考えられるため、低侵襲手術として急速に普及しつつある。

腹腔鏡下手術が導入初期には早期大腸癌のみに適応されてきたが、2002 年 4 月よりわが国では腹腔鏡下手術の保険適応が大腸癌全体に拡大されたこともあり、現在では欧米と同様に本邦においても進行大腸癌に対しても適応される場合が多くなってきている⁵。しかし、進行大腸癌において、腹腔鏡下手術が開腹手術に比べて遠隔成績で劣っていないかどうかについては分かっておらず、現段階では進行大腸癌に対して腹腔鏡下手術は標準治療とはなっていない。そのため、進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術の開腹手術と比較しての遠隔成績を明らかにするための比較試験が不可欠となる。

腹腔鏡下手術と開腹手術との比較試験によって得られているエビデンスについて次に述べる。

表 2.3.2. 腹腔鏡下大腸切除術の歴史的変遷

年	事項
1991	世界ではじめて腹腔鏡下大腸切除術を報告した (Jacobs M et al, Surg Laparosc Endosc ⁽²⁾)
1993	本邦における腹腔鏡下大腸切除術を報告した (渡辺ら、日消外会誌 ⁽³⁾)
1995	大腸癌における port site metastasis 発生が報告された (Wexner et al, Br J Surg ⁽⁶⁾)
1996	早期大腸癌に対して腹腔鏡下手術が保険適応となる
1996	本邦での進行大腸癌に対する腹腔鏡下手術を報告した (Konishi et al, Surg Today ⁽⁷⁾)
2002	保険適応が大腸癌全体に拡大された

2.3.3. 開腹手術との比較

大腸癌における腹腔鏡下手術と開腹手術との遠隔成績を明らかにした無作為化比較試験の国内での報告はない。一方、海外においてはいくつかの比較試験が行われている。米国 (NCI trial⁽¹⁴⁾)、英国 (Classic trial⁽¹⁵⁾)、オーストラリア、ドイツ、スペイン、ヨーロッパ (COLOR Trial⁽¹⁶⁾) の研究グループが 1990 年代後半に大規模な比較試験を開始している。これまでの報告によると、術後 2-3 年までの短期予後に関しては腹腔鏡下手術と開腹手術との間に差はないとされているが、長期成績の結果を得るにはさらに 3-5 年を要する。また、術後 5 年以上の長期予後に関して、最近、スペインのグループが無作為化比較試

験の結果を報告している⁽¹⁷⁾。対象症例は 219 例と少ないが、stage I、II では生存割合に差はないのに対して、subgroup 解析の結果ではあるが、リンパ節転移を認める stage III においては開腹手術よりむしろ腹腔鏡下手術のが生存曲線で上回る傾向が見られた。(図 2.3.3a.)

また、Surgical Therapy Study Group は⁵⁰⁾、stage0~IV までの 872 例を対象として、開腹手術と腹腔鏡下手術のランダム化比較試験の結果を報告している。その結果、3 年生存割合は開腹手術群の 85% に対して腹腔鏡下手術群 86% であり、非劣性が証明されたと報告している。また、Stage 別の subgroup 解析では有意差はないが StageIII で腹腔鏡下手術群が生存期間で若干上回っていた。(図 2.3.3b)

また、腹腔鏡下手術群の 21% が開腹手術に移行し、手術時間中央値も開腹手術の 95 分に比べて、腹腔鏡下手術群で 150 分と延長を認めた。また、入院期間中央値では、腹腔鏡下手術群での 5 日に対して、開腹手術群では 6 日、非経口の鎮痛剤の使用を必要とした日数も、腹腔鏡下手術群の 3 日(中央値)に対して、腹腔鏡下手術群の 4 日と、いずれも腹腔鏡下手術群で統計学的に有意に短かったとしている。合併症の頻度では、術中合併症(腹腔鏡下手術群 8% vs 開腹手術群 16%)、術後早期合併症(腹腔鏡下手術群 19% vs 開腹手術群 19%)といずれも症例数が少なく有意ではないが、術中合併症は開腹手術群 16% に対して腹腔鏡下手術群 8% とむしろ低く、術後早期合併症では両群とも 19% と違いがなかったとの報告がある。

これらの結果から、本試験の対象となる進行大腸癌に対しても、開腹手術と比べて腹腔鏡下手術では以下の利点が考えられている。⁸⁻¹³⁾³⁰⁾

- 1) 術後疼痛が少ない。
- 2) 腸管蠕動の回復が早い。
- 3) 上記 1)2) の理由によって入院期間の短縮や早期社会復帰が可能である。
- 4) a) 開腹を行わない b) 術中に腸管に触れる事が少ないなどの理由によって術後の免疫力の低下が少なく、術後早期に起きるがんの転移が抑制されることによって生存で優る、術後の腸管の癒着が少ない、などの可能性がある。

さらに、腹腔鏡下手術のデメリットとしては以下が考えられる。

- 1) 開腹手術より手術時間が延長する。
- 2) 腹腔鏡下手術手技が未熟な場合、他臓器の損傷、大出血を起こすなどの危険性がある。また、術中合併症が増える可能性がある。
- 3) 手術器具が使い捨てのものが多くなり、1 回あたりの手術にかかる材料費は高くなる。
- 4) 気腹に使用する二酸化炭素によって肝臓への転移が促進される可能性がある。

ただし、これまで行われた比較試験は早期例が多く含まれており、T3、T4 の進行大腸癌のみを対象とした試験は行われていない。早期の大腸癌と比較して、T3、T4 の場合は、a) 腫瘍が腹腔に露出している可能性があるためより慎重な手術操作が必要となる、b) リンパ節の郭清範囲が広がるために腹腔鏡下手術での操作が難しい、など早期の大腸癌の手術よりも高度な技術を要する。そのため、上記のデメリットに加えて、本試験の対象である T3、T4 では、腫瘍が腸管の漿膜に露出されているために、腹腔鏡下にて操作を行うことによって癌細胞が散布され、腹膜播種を増やすといったデメリットが生じる可能性がある。

図 2.3.3a. 腹腔鏡下手術(LAC:実線)と開腹手術(OC:破線)の全生存期間の比較(左)、Stage 毎の比較(右) [文献 17 より引用 一部改変]

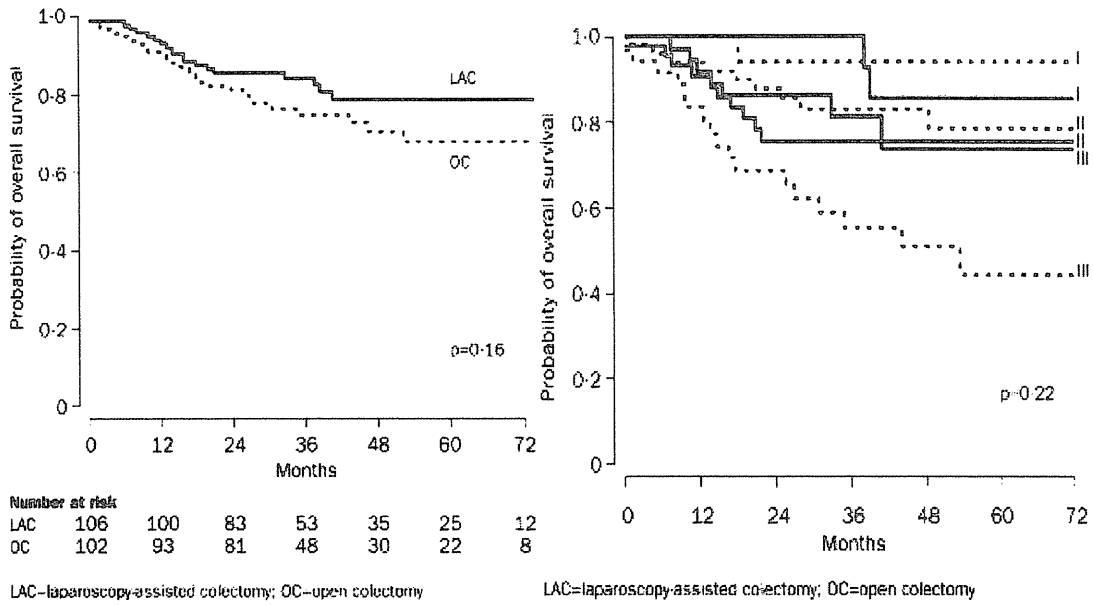
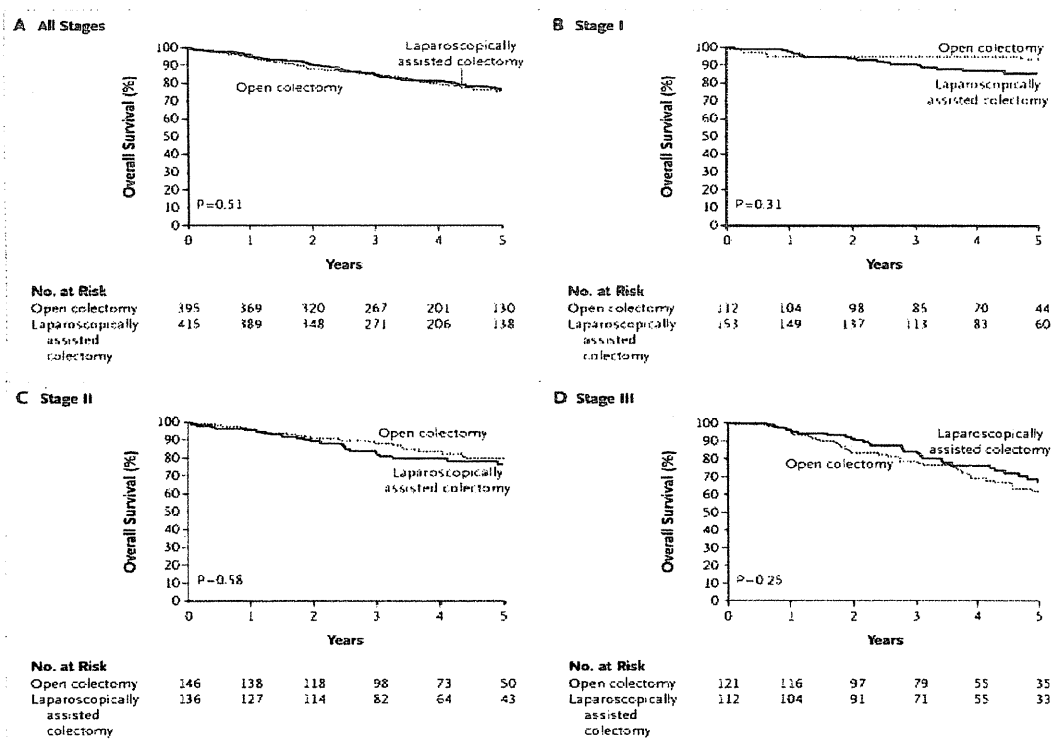


図 2.3.3b 腹腔鏡下手術と開腹手術の全体での全生存期間の比較(A)と、各ステージ別の比較(B-D) [文献 50 より引用]



2.3.4. 薬剤とレジメン

本試験では、術後病理診断にて p-stage III、すなわちリンパ節転移陽性と判断された場合には、A 群・B 群を問わず、

「2.2.4.対象に対する標準的補助療法」で述べたように標準治療である術後補助化学療法を行う。

レジメンは stage III 大腸癌 (Rb を除く) の術後補助化学療法の国際的標準治療である 5-FU+I-LV の 6 ヶ月間投与である。(I-LV は光学異性体で I-体のロイコポリンを使用した点滴用製剤) 手術後 9 週間以内に化学療法を開始し、以下のレジメンを 8 週 1 コースとして 3 コース行う。

薬剤	投与量	投与方法	投与日
5FU	500 mg/m ²	bolus iv	day1, 8, 15, 22, 29, 36
I-LV	250 mg/m ²	2hr div	day1, 8, 15, 22, 29, 36

以下に、5-FU+I-LV の 6 ヶ月投与を標準レジメンとする根拠について述べる。

欧米では、これまで行われてきた大規模比較試験において、p-stage III に対する「5-FU+LEV (levamisole)」あるいは「5-FU+LV」による術後補助化学療法の有用性が示されている。

NSABP C-04^(39,40)では p-stage II 及び p-stage III の結腸癌患者を対象として「5-FU+LV」「5-FU+LEV」「5-FU+LV+ LEV 併用」との 3 群直接比較試験が行われた。3 群間で無再発生存期間 (RFS) および生存割合を同時比較すると統計的有意差は認められなかったが、「5-FU+LV」と「5-FU+ LEV」との 2 群比較では 5 年無再発生存期間において「5-FU+LV」が優越性を示し、「5-FU+LV」と「5-FU+LV+ LEV」との 2 群比較では無再発生存期間および生存割合の差は認められなかった。また、ドイツで行われた p-stage III の結腸癌を対象として行われた 5-FU+LV と 5-FU+LEV の比較試験⁽⁴¹⁾では、5-FU+LV が無病生存期間 (DFS) および全生存期間 (OS) において優越性を示し、また、毒性は両者とも同等であった。以上より、「5-FU+LV」は「5-FU+LEV」と同等か、もしくはそれ以上の有効性があることが示唆された。

NCCTG と NCIC は、ハイリスク結腸癌の術後補助療法として投与期間を評価する共同臨床試験を報告した (NCCTG 89-46-51)⁽⁴²⁾。2×2 要因のデザインで、{「5-FU+LEV」もしくは「5-FU+LV+LEV」} × {6 ヶ月間投与もしくは 12 ヶ月間投与} を比較した結果、「5-FU+LV+LEV」の 6 ヶ月投与で 5 年生存割合が最も高かったが、無再発生存期間及び全生存期間にて「5-FU+LEV」・「5-FU+LV+LEV」の 12 ヶ月投与に比べ有意に優れているということとはなかった。

また、INT-0089⁽⁴³⁾では、「5FU+LEV (12 ヶ月投与)」、「monthly 5FU+LV (5 日間連続投与/4-5 週 × 6 コース)」、「weekly 5FU+LV ([週一回投与・6 週間+2 週休薬] × 4 コース)」、「5FU+LEV+LV」の 4 群の比較が行われ、monthly 投与と weekly 投与では 5 年無再発生存割合および 5 年生存割合で差は認められなかった。加えて、英国で行われている術後補助化学療法の比較試験である Quick and Simple and Reliable trial (QUASAR) では、randomize されていないが weekly 群と monthly 群での比較試験が行われ、有効性は同等であったが毒性は monthly 群で強かった。(骨髄抑制、下痢、口内炎、皮膚障害の出現頻度が高かった) これらの結果を受けて、現在行われている NSABP C-06 でも weekly 法が採用されている。

以上から、「5-FU+LV」は「5FU+LEV」より有効性で同等かそれ以上であること、「5-FU+LV」の 6 ヶ月投与は、「5-FU+LEV」や「5FU+LV」の 12 ヶ月投与に有効性で劣っていないこと、weekly 投与は monthly 投与と同等の有効性を示し毒性が低いことが示唆される。そのため本試験において、「5FU+LV」の weekly・6 ヶ月投与 ([週一回投与・6 週間+2 週休薬] × 4 コース) を採用した。

また、本試験では 5-FU を 500mg/m²としている。その理由は、5-FU 600mg/m²では毒性により 1 クールを完遂できない症例が少なからず経験されており、そういった場合でも 5-FU を 500mg/m²に減量することより feasibility が改善している為である。また、NSABP-C06 でも同様に 5-FU 500mg/m²が採用されている。現在、治療切除後の Stage III の結腸癌を対象として、本試験で用いているのと同じ 5-FU+I-LV をコントロールとして、UFT+経口 LV の非劣性を検証するランダム化比較試験が JCOG0205 として進行中である。

また、2004 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO2004) にて、JCOG0205 と同じ、5-FU+I-LV vs. UFT+経口 LV の比較試験である NSABP-C06 の結果が発表され、5 年無病生存割合で 68.3% vs. 66.9% (5-FU vs. UFT)、5 年生存割合で 78.8% vs. 78.7% (5-FU vs. UFT) と UFT+経口 LV 群の同等性が証明された。これに対して、米国と我が国では手術の質が異なるため、この結果をそのまま外挿すべきではないと考えられる事や、海外で行われた 1 つのランダム化比較試験の結果でしかないために我が国における追試の結果が必要と考えられる事などから、5-FU+I-LV を標準治療として JCOG0205 の継続が決定された。そのため、本試験においても、5-FU+I-LV を標準的な術後補助化学療法として採用する事とした。

表 2.3.4.: Intergroup study of NSABP の試験結果

	accrual	N	Rx	5yOS		5yDFS	
INT-0089 (43)		3759	5-FU+LEV(1year)	63%	p=0.007	56%	NS
			5-FU+LV(6M)	66%		59%	
			5-FU+LV+LEV(6M)	67%		60%	
			weekly5-FU+LV(6M)	65%		60%	
Protocol 89-46-51 (42)		220	5-FU+LEV(1year)	68%		63%	NS
		222	5-FU+LEV(6M)	60%	p<0.01	58%	
		226	5-FU+LV+LEV(1year)	63%		57%	
		223	5-FU+LV+LEV(6M)	70%		63%	
NSABP C-04 1989 Dukes' B&C (39,40)	1990	719	5-FU+LV(6M)	74%	p=0.07	65%	p=0.04
		715	5-FU+LEV(1Y)	70%		60%	
		717	5-FU+LV+LEV	73%		64%	
R-02 Dukes' B&C (44)	1987 1992	348	CT(MOF or 5-FU/LV)				
		346	CT+RT		p=0.89		p=0.90
		(694)	*locoregional relapse				
			13% vs 8%, p=0.02				
			*5-FU/LV vs MOF		p=0.17		p=0.009

2.3.5. 後治療

プロトコール治療終了後、再発を認めるまでは後治療は行わない。プロトコール治療中止後、および再発後の治療については規定しない。

2.4. 試験デザイン

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験では、primary endpoint を全生存期間、secondary endpoints を無再発生存期間、術後早期経過、有害事象、開腹移行割合、腹腔鏡下手術完遂割合とする。

primary endpoint は、治癒切除可能な結腸・直腸癌を対象として生存に及ぼす腹腔鏡下手術の影響を評価するためには真のエンドポイントである生存で劣っていないことを証明する必要があるため、全生存期間とした。

大腸癌では、無再発生存期間は全生存期間の surrogate endpoint として確立されているわけではないが、世界的に多くの臨床試験で endpoint として用いられている。本試験でも、全生存期間で腹腔鏡下手術群の非劣性が示された場合にも、無再発生存期間で大きな差（腹腔鏡下手術群が劣る）が見られた場合には結果の解釈に影響を及ぼし得るため、secondary endpoint のひとつとした。

有害事象および術後早期経過は、全生存期間、無病生存期間に差がない場合に、治療法選択の根拠となりうる為に secondary endpoints とした。

このうち術後早期経過は、排ガスまでの日数、術後3日目までの発熱（最高値）および入院期間中の発熱（最高値）を計測する。全体の有害事象については CTCAE ver3.0 日本語訳 JCOG 版にて評価する。

本試験は非劣性試験であり、腹腔鏡下手術群と開腹手術群の主な相違点は開腹するかどうかである。そのため、腹腔鏡下手術が開腹に移行する割合が高ければ、両群でほぼ同じ手術手技が行われるため非劣性が証明されやすくなってしまふ。そのため、腹腔鏡下手術が行われているかどうかを評価するために、開腹移行割合および腹腔鏡下手術完遂割合を secondary endpoints とした。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

腹腔鏡下手術は開腹手術に比べて、創が小さい、術後の痛みが少ない、術後の回復が早い、早期社

会復帰が可能などの臨床的有用性を期待できる。

ただし、これらの臨床的有用性については客観的・定量的なエンドポイントとして評価することが難しく、また術後の痛みや創の大きさについてはエンドポイントとして統計学的に証明せずとも明らかであると考えられる。

したがって、本試験の主たる研究仮説は「試験治療（腹腔鏡下手術群）の全生存期間が標準治療（開腹手術）群に対して同等（非劣性）であった場合、その他の secondary endpoints で統計学的に優れていることが証明されなくとも、「12.4.secondary endpoints の解析」で記載した腹腔鏡下手術群での secondary endpoints の期待する結果と大きく異ならなければ、腹腔鏡下手術をより有用な治療法と判断する」とする。すなわち、本試験では全生存期間を primary endpoint として腹腔鏡下手術群の開腹手術群に対する非劣性を検証する。

予想される結論は以下の4つである。

- 1) 腹腔鏡下手術群が開腹手術に対して、全生存期間が劣っていない事が証明でき、かつ優越性が示され、腹腔鏡下手術をより有用な治療法と判断する。
- 2) 腹腔鏡下手術群が開腹手術に対し全生存期間が劣っていないことが証明出来き、かつその他のエンドポイントから腹腔鏡下手術群の侵襲性が低いと判断されたため、腹腔鏡下手術をより有用な治療法と判断する。
- 3) 腹腔鏡下手術群が開腹手術に対して、全生存期間が劣っていない事が証明できたが、その他のエンドポイントから腹腔鏡下手術群の侵襲性が低いと判断されなかったために、引き続き開腹手術が有用な治療法であると判断する。
- 4) 腹腔鏡下手術群が開腹手術に対して全生存期間において劣っていないことが証明できず、開腹手術が有用な治療法であると判断する。

全国大腸癌登録によれば、開腹手術の治療成績は、T3、T4の大腸癌に対して5年生存割合が75%である。本試験は、腹腔鏡下手術群と開腹手術群の成績が同じであることを期待し、5年生存割合で7.5%以上劣っていないことを検証する非劣性試験とする。両群の5年生存割合の真の差が5年生存割合で7.5%に相当する差より小さければ、腹腔鏡下手術群が開腹手術群に対して非劣性であると判断する。

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、またIRB承認に時間がかかることも考慮して、登録3年、追跡5年、片側 α 5%、検出力80%とすると1群409例、計818例が必要となる。

<第2回改訂での追記事項>

2007年9月の第1回中間解析のための効果・安全性評価委員会において、予想より全生存期間のイベント数が少なかったために「中間解析は行わない」という結論となった。グループ内で全生存期間のイベント数不足について検討したところ、2007年9月時点では追跡期間が十分でないことから、試験開始前の想定に対するイベント数の多寡を現時点で議論することはできないものの、同じ大腸がん外科グループのJCOG0205の最新のモニタリングレポートで得られた全生存期間より推測すると、JCOG0404の開腹手術群における期待5年生存割合の75%は明らかに低い設定であり、結果的に最終解析時の全生存期間のイベント数が不足してしまう可能性が示唆された。これより、「12.2.予定登録数・登録期間・追跡期間」に追記した考察に基づいて、非劣性許容域は変更せず、開腹手術群の期待5年生存割合を82%に変更し、必要登録数を1群409例、計818例から、1群525例、計1050例へ変更して、予定登録期間を3年から4.5年に延長することとした。

2.4.3. 患者集積見込み

アンケート調査の結果より、本試験に参加予定の24施設の年間適格患者数は約1,000例と考えられる。わが国における比較試験⁽⁴⁵⁾での同意取得割合が約40%程度であり、本試験でも同程度の同意取得が可能と考えた。そのため、本試験では参加予定の24施設での年間登録数見込みを約400例とした。

2.4.4. 割付調整因子設定の根拠

1) 登録施設

登録症例の背景、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。