

201119019B

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術と開腹手術との
比較に関する多施設共同ランダム化比較試験

平成21年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 片井 均

平成24(2012)年4月

目 次

I. 総合研究報告

胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術と開腹手術との
比較に関する多施設共同ランダム化比較試験 ----- 1

片井 均

(資料1) JCOG0912 Protocol ver1,2

(資料2) JCOG0912 説明文書・同意書

(資料3) JCOG0912 C R F (Sample)

(資料4) Letter (JCOG0912)

(資料5) Letter (JCOG0912)

(資料6) JCOG0912 Q O L 調査票

(資料7) JCOG0912 (PhaseIII) 2011年度後期定期モニタリングレポート

(資料8) JCOG0912 Q O L 調査進捗状況

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 4

III. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 5

総合報告書

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
総合研究報告書

胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術と開腹手術との比較に関する
多施設共同ランダム化比較試験

研究代表者 片井 均 国立がん研究センター中央病院・科長

研究要旨

早期胃がん患者には、根治性のみならず術後 QOL を考慮した術式の開発が必要である。腹腔鏡手術が、低侵襲性を期待し導入された。胃がん腹腔鏡手術は、治療費が開腹より高価であるにもかかわらず、エビデンスなく増加している。術式の難易度が高く、リンパ節転移がある患者における開腹術との同等性などの prospective なデータがなく広がっている現状は問題である。

患者にとっての真のベネフィットの有無を検証するためには、安全性、根治性両面からの科学的な有用性評価は必須である。腹腔鏡下胃切除の安全性を前向きに評価するため、「臨床病期 I 期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の安全性に関する第 II 相試験（JCOG0703）」を実施し、腹腔鏡手術先進施設で腹腔鏡下幽門側胃切除術の安全性を検証した。

本研究では、開腹手術に対する全生存期間における非劣性を検証する多施設第 III 相試験（「臨床病期 I 期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の開腹幽門側胃切除に対する非劣性を検証するランダム化比較試験（JCOG0912）」）を行う。2010 年 3 月より登録を開始した。予定登録数は両群併せて 920 名で、2012 年 5 月 7 日現在、登録施設は 27 施設、登録数は 573 例。さらに、腹腔鏡下手術の低侵襲性を探索的に評価するための QOL 調査も開始した。目標登録数は 304 例以上。2012 年 5 月 7 日現在、登録数は 393 例。登録は、順調に行われ問題となる有害事象も発生していない。この手術の評価が定まれば、早期胃がん患者に早新しい治療手段を積極的に提供できるので、登録ペースを早める努力を行うことが望まれる。

研究分担者

杉原 健一	東京医科歯科大学・教授
北野 正剛 ^{*1}	大分大学医学部・教授
宇山 一郎	藤田保健衛生大学医学部・教授
谷川 允彦 ^{*1}	大阪医科大学・教授
比企 直樹 ^{*2}	癌研究会附属有明病院・医長
黒川 幸典 ^{*1}	大阪医療センター・医員
吉川 貴己 ^{*3}	神奈川県立がんセンター・医長
寺島 雅典 ^{*3}	静岡県立静岡がんセンター・部長
伊藤 誠二 ^{*3}	愛知県がんセンター中央病院・医長
木下 平 ^{*4}	国立がん研究センター東病院・院長
國崎 主税 ^{*4}	横浜市立大学附属市民総合医療センター・教授
桜本 信一 ^{*4}	北里大学東病院・講師
小寺 泰弘 ^{*4}	名古屋大学大学院医学研究科・准教授 ^{*5} ／教授 ^{*6}
川崎 健太郎 ^{*4}	兵庫県立がんセンター・部長
安藤 昌彦 ^{*3}	京都大学健康化学センター ^{*7} ・准教授 名古屋大学医学部附属病院 ^{*8} ・准教授

*1 平成21年4月1日～平成22年3月31日

*2 平成21年4月1日～平成23年3月31日

*3 平成22年4月1日～平成24年3月31日

*4 平成23年4月1日～平成24年3月31日

*5 ～平成23年8月15日

*6 平成23年8月16日～

*7 ～平成23年12月31日

*8 平成24年1月1日～

A. 研究目的

胃がん罹患数は、各がんで第1位である。早期胃がんが50%を超え、このような患者に、根治性のみならず術後QOLを考慮した様々な術式が開発されてきた。腹腔鏡手術は、低侵襲性を期待し導入され、機器、手技の進歩とともに、がん治療に応用されるようになった。大腸がん腹腔鏡下手術は普及し、わが国でも、開腹手術との大規模比較臨床試験が行われている。一方、胃がん手術での腹腔鏡使用は少なく、腹腔鏡手術先進施設でも、合併症の発生率が開

腹術より高いとの報告もあった。

治療費が開腹より高価である、胃癌に対する腹腔鏡手術が、安全性と有効性のエビデンスがないまま広がっている現状は大きな問題である。難易度が高く、一般普及はしつつあるものの、大規模比較臨床試験は行なわれていない。患者本位の立場で腹腔鏡下手術の普及を考えると、安全性、根治性両面からの科学的な有用性評価は必須である。

申請者は、安全性を前向きに評価することは最重要課題であるとし、既に、厚生労働省がん研究助成金「胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術と開腹手術との比較に関する研究」で「臨床病期I期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の安全性に関する第II相試験(JCOG0703:UMIN000000874)」を実施し、腹腔鏡手術先進施設で腹腔鏡下幽門側胃切除術の安全性を検証した。

本研究の目的は、開腹手術に対する全生存期間における非劣性を検証する多施設第III相試験(「臨床病期I期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の開腹幽門側胃切除に対する非劣性を検証するランダム化比較試験(JCOG0912:UMIN000000874)」)を行ない、腹腔鏡手術の根治性を検証することである。

胃癌に対する大規模第III相試験は、外国では韓国のみで行われ試験実施中である。西欧諸国では胃癌の罹患率が少なくこのような大規模臨床試験は不可能であり、わが国での実施が望まれる。

リンパ節郭清を伴う手術は、多くの早期胃がん患者に必要である。郭清を伴う腹腔鏡胃がん手術の評価が定まれば、内視鏡切除適応外の早期胃がん患者に早期社会復帰や術後患者QOLを向上させる、新しい治療手段を積極的に提供できる。

B. 研究方法

1) 腹腔鏡手術先進施設で腹腔鏡下幽門側胃切除術の安全性を検証したJCOG0703試験の最終解析結果を英文誌に掲載する。

2) 臨床病期I期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の開腹幽門側胃切除に対する非劣性を検証する

ランダム化比較試験（JCOG0912 UMIN000000874）
（資料 1-3）

多施設共同ランダム化比較試験を行い、開腹手術に対する腹腔鏡下手術の非劣性を証明する。primary endpoint は全生存期間とし、secondary endpoints を無再発生存期間、腹腔鏡下手術完遂割合、開腹移行割合、有害事象発生割合、術後早期経過（排ガスまでの日数、鎮痛剤の使用割合、術後 3 日目までおよび入院期間中の体温の最高値）とした。登録期間 5 年、追跡期間 5 年（登録終了後）、片側 α 5%、検出力 80%とした。5 年生存割合で非劣性許容下限を 5%（ハザード比:1.54）として非劣性を検証するため、登録数は両群併せて 920 名となった。治療効果の推定値として、Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を求める。なお、参考として施設以外の割付け調整因子を層とした Cox 回帰を行い、また、必要に応じてその他の偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。なお、非劣性が証明された場合には、引き続き優越性検証も行うこととする。低侵襲性を評価するためのエンドポイントは、術後早期経過（排ガスまでの日数、鎮痛剤の使用割合、術後 3 日目までおよび入院期間中の体温の最高値）の群間比較の結果を総合的に評価し、試験治療の優越性（低侵襲性）の有無を判断する。

本研究は日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）胃がん外科グループ臨床試験として行う多施設共同ランダム化比較試験であり、最終参加予定施設数は約 30 施設である。

主なプロトコル改定（資料 4-5）

1. JCOG1009/1010「未分化型早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の適応拡大に関する第 II 相試験」の手術適応例の重複登録を可能とした。
2. 集積ペースが速くイベントの発生が少ないため、中間解析の時期を変更した。
3. 2010 年に発刊された「胃癌取扱い規約第 14 版、胃癌治療ガイドライン第 3 版の追記を行った。

3) QOL 調査（資料 6）

腹腔鏡下手術の低侵襲性を探索的に評価するため、JCOG0912 登録数の多いことが予想される 4 施設（国立がん研究センター中央病院、神奈川県立がんセンター、静岡県立静岡がんセンター、愛知県がんセンター中央病院）の登録患者を対象に QOL 調査を行なう。調査票に EORTC QLQ-C30、ST022 を使用し、登録時・術後 30 日・術後 90 日・術後 1 年・術後 3 年の 5 回調査を実施する。術後 90 日の Global health status スコアが、登録時と比べて「臨床的に意味のある増悪」（登録時調査結果と比較して 10 点以上の低下）を示す患者の割合を開腹胃切除術群で 61%、腹腔鏡下胃切除術群で 45%と仮定すると、有意水準両側 0.05、検出力 80%で一群 152 例、両群で 304 例以上の登録数が必要である。QOL 調査研究実施 4 施設では全登録例で QOL 調査を行う。

（倫理面への配慮）

本研究に参加するすべての研究者は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示 255 号）に従って、本研究を実施する。本研究における臨床試験は参加施設の IRB 審査への提出に先立ち、JCOG 臨床試験審査委員会の承認を得る。試験期間中は効果・安全性評価委員会による監視を受ける。

臨床試験登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、腹腔鏡の利点、欠点を十分に説明し、書面にて同意をとる。

B. C. 研究結果（資料 7-8）

- 1) 臨床病期 I 期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の安全性を第 II 相試験（JCOG0703）で検証した（Gastric Cancer. 2010; 13: 238-44）。
- 2) 臨床病期 I 期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の開腹幽門側胃切除に対する非劣性を検証するランダム化比較試験（JCOG0912）の登録

予定登録数は両群併せて 920 名で、2012 年 5 月 7 日現在、登録施設は 27 施設、登録数は 573 例。問題となる有害事象は発生していない。

3) QOL 調査

必要登録数は両群 304 名以上で、2012 年 5 月 7 日現在、登録数は 393 例。登録は、順調に行われている。

D. 考察

腹腔鏡手術の安全性、根治性両面からの科学的な有用性評価を行う「臨床病期 I 期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の開腹幽門側胃切除に対する非劣性を検証するランダム化比較試験 (JCOG0912)」の登録を開始した。

ランダム化比較試験 (JCOG0912)、QOL 調査ともに順調に登録が進んでいる。問題となる有害事象も発生していない。登録期間は 5 年の予定だが可能であれば短縮を試みる。

E. 結論

登録は、順調である。

本研究で、胃癌に対する郭清を伴う腹腔鏡下手術の安全性と有効性が証明され、この手術の評価が定まれば、内視鏡切除適応外の早期胃癌患者に早期社会復帰や術後患者 QOL を向上させうる、新しい治療手段を積極的に提供できる。早期社会復帰や術後患者 QOL の向上は、社会的活動の向上、精神的安定、雇用機会の増加、経済的な改善などの成果をもたらすこととなりうる。

腹腔鏡手術は、手術器具やロボティックシステムの開発により、さらなる低侵襲性を患者に提供可能である。この手術手技が一般化し、社会的な認知度が上がることにより、手術関連企業の開発への参画、市場の拡大などの多くの経済効果も期待できる。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表

1. Nonaka S, Oda I, Nakaya T, Kusano C, Suzuki H, Yoshinaga S, Fukagawa T, Katai H, Gotoda T. Clinical impact of a strategy involving endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: determining the optimal pathway. *Gastric Cancer* 2011; 14(1):56-62.
2. Saka M, Morita S, Fukagawa T, Katai H; Present and future status of gastric cancer surgery. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(3): 307-313
3. Iwata N, Fujiwara M, Kodera Y, Tanaka C, Ohashi N, Nakayama G, Koike M, Nakao A; Construct validity of the LapVR virtual-reality surgical simulator. *Surgical Endoscop* 2011; 25(2): 423-428
4. Kobayashi D, Kodera Y, Fujiwara M, Koike M, Nakayama G, Nakao A; Assessment of Quality of Life After Gastrectomy Using EORTIC QOL-C30 and ST022. *World J Surg* 2011; 35(2): 357-364.
5. S Abdiev , Kodera Y, Fujiwara M, Koike M, Nakayama G, Ohashi N, Tanaka C, Sakamoto J, Nakao A; Nutritional recovery after open and laparoscopic gastrectomies. *Gastric Cancer* 2011; 14(2): 144-149.
6. Watanabe T., Fujiwara M, Kodera Y, Sakagushi M, Hidaka H, Fujimoto H, Nakao A; Measurement of inserting motion of bladeless trocar at real surgery for development of a virtual training system for initial trocar placement in laparoscopic surgery. *Hepato-Gastroenterology* 2011; 58(107-108): 854-858
7. Tanaka N, Katai H, Saka M, Morita S, Fukagawa T; Laparoscopu-assisted pylorus-preserving gastrectomy: a matched case-control study. *Surg Endosc.* 2011

8. X Jiang, Hiki N, Katayama H, Ohyama S, Sano T, Yamaguchi T; Long-term outcome and survival with laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. Surg Endosc 2011; 25: 1182-1186
 9. X Jiang, Hiki N, Yoshiba H, Nunobe S, Kumagai K, Sano T, Yamaguchi T; Laparoscopy-assisted gastrectomy in patients with previous endoscopic resection for early gastric cancer. Br.J. Surg. 2011; 98: 385-390
 10. Yamada H, Kojima K, Inokuchi M, Kawano T, Sugihara K; Efficacy of branch preservation in Roux-en-y reconstruction after laparoscopy-assisted distal gastrectomy. Surgery 2010; 149: 22-28.
 11. Katai H, Sasako M, Fukuda H, Nakamura K, Hiki N, Saka M, Yamaue H, Yoshikawa T, Kojima K (JCOG Gastric Cancer Surgical Study Group); Safety and feasibility of laparoscopy-assisted distal gastrectomy with suprapancreatic nodal dissection for clinical stage I gastric cancer: a multicenter phase II trial (JCOG 0703). Gastric Cancer 2010; 13(4): 238-244
 12. Tanaka N, Katai H, Taniguchi H, Saka M, Morita S, Fukagawa T, Gotoda T; Trends in characteristics of surgically treated early gastric cancer patients after the introduction of gastric cancer treatment guidelines in Japan. Gastric Cancer 2010; 13(2): 74-77
 13. Enjoji M, Yamada H, Kojima K, Inokuchi M, Kato K, Kawano T, Sugihara K; Scoring system for evaluating functional disorders following laparoscopy-assisted distal gastrectomy. J Surgical Research 2010; 164: 229-233
 14. Kitano S, Shiraishi N; Laparoscopic gastric surgery. Ed: Eldo E. Freesa, Michael Gagner, Michel Li, In: International Principles of Laparoscopic Surgery, 301-307, Cine-Med Publishing Inc., USA
 15. Kitano S; What technique is suitable for laparoscopic suprapancreatic lymph node dissection? Gastric Cancer 2009; 12(2): 67-68
 16. Etoh T, Kitano S, et al.; Current trends of laparoscopic gastrectomy for gastric cancer in Japan. Asian Journal of Endoscopic Surgery 2009; 2: 18-23
 17. Zhang X, Tanigawa N; Learning curve of laparoscopic surgery for gastric cancer, a laparoscopic distal gastrectomy-based analysis. Surgical Endoscopy 2009; 23(6): 1259-1264
 18. Sasako M, Kurokawa Y; Challenges in performing surgical randomized controlled trials in Japan. Surgery 2009; 145: 598-602
 19. Tokunaga M, Hiki N, et al.; Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection following standardization-apreliminary study. J Gastrointest Surg. 2009; 13: 1058-1063
 20. Fukunaga T, Hiki N, et al.; Left-sided approach for suprapancreatic lymph node dissection in laparoscopy-assisted distal gastrectomy without duodenal transection. Gastric Cancer 2009; 12: 106-112
- H. 知的財産件の出願・登録状況
特になし。

資料 1

厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業(H21-がん臨床-一般-019)

「胃がんに対するリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下切除と開腹手術との比較に関する多施設共同ランダム化比較試験」班
独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費(23-A-19)

「消化管悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」班

JCOG0912

臨床病期Ⅰ期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の開腹幽門側胃切除に対する 非劣性を検証するランダム化比較試験研究実施計画書 ver1.2

A phase III study of laparoscopy assisted versus open distal gastrectomy with nodal dissection for
clinical stage I gastric cancer

略称: cSt-I GC LADG P3

グループ代表者: 笹子 三津留
兵庫医科大学 上部消化管外科

研究代表者/研究事務局 : 片井 均
国立がん研究センター中央病院 胃外科
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1
TEL: 03-3542-2511(内線 2281)
FAX: 03-3542-3815
E-mail: hkatai@ncc.go.jp

2009年 6月 27日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC902)

2010年 2月 4日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認

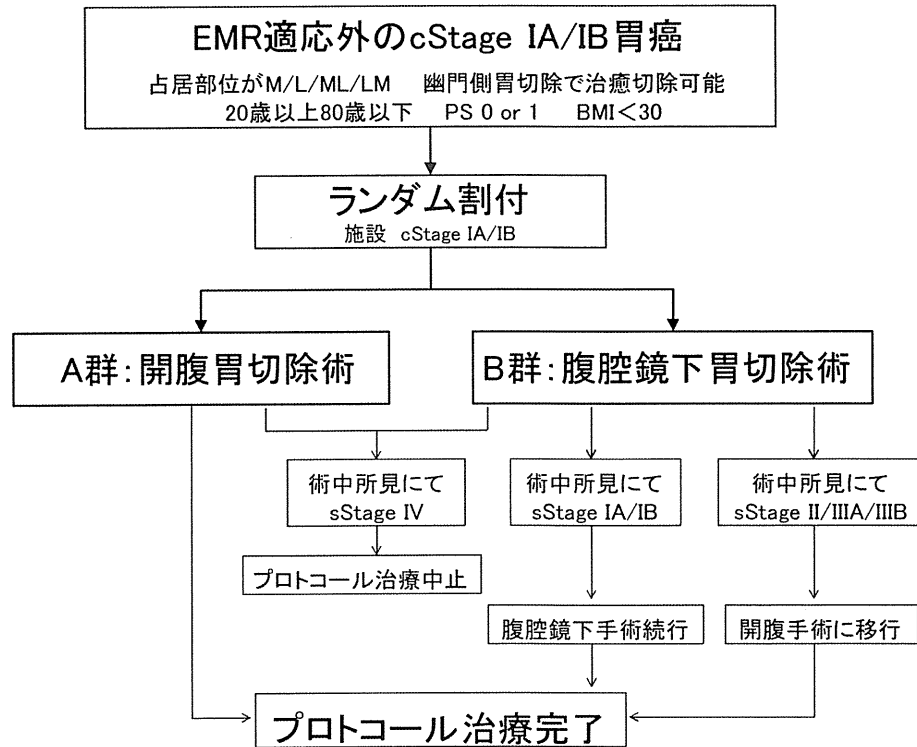
2011年 1月 18日 ver1.1 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 2月1日発効

2012年 2月 20日 ver1.2 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認 3月1日発効

0. 概要

0.1.

0.2. シェーマ



0.3. 目的

EMR の適応とならない T1N0、T1N1、T2(MP)N0(胃癌取扱い規約第 13 版)の胃癌患者を対象とし、標準治療である開腹幽門側胃切除術に対して、試験治療である腹腔鏡下幽門側胃切除術が全生存期間で劣っていないことを第Ⅲ相試験にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無再発生存期間、腹腔鏡下手術完遂割合、開腹移行割合、有害事象発生割合、手術関連死亡割合/早期死亡割合/Grade4 の非血液毒性発生割合、術後早期経過(排ガスまでの日数、鎮痛剤の使用割合、術後 3 日目まで及び入院期間中の体温の最高値)、術後 QOL

0.4. 対象

- 胃原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に胃癌(一般型:pap, tub1, tub2, por1, por2, sig, muc のいずれか)と診断されている。
- 内視鏡検査及び上腹部造影 CT 検査(スライス厚 1 cm 以下。造影剤アレルギーがある場合は単純 CT も可)にて、胃癌取扱い規約第 13 版における cStage IA(T1N0)または cStage IB(T1N1, T2[MP]N0)と診断されている。
- 先行して EMR や ESD が行われていない場合、「cN1」あるいは「cN0 かつ、内視鏡検査にて EMR の適応外」と診断されている。内視鏡検査における EMR(ESD)の適応外とは、以下のいずれかの条件を満たす場合を指す。
 - ① 大きさが 2 cm より大きい。
 - ② 深達度が粘膜下層(SM)か固有筋層(MP)のいずれかと診断されている。
 - ③ 主たる組織型が未分化型(por1, por2, sig, muc)である。
 - ④ 肉眼型が 0-IIc(陥凹型)であり、かつ潰瘍もしくは潰瘍瘢痕を認める。
 - ⑤ EMR による腫瘍の一括切除が不可能と判断される。
- 先行して EMR や ESD が行われている場合、EMR(ESD)後の病理組織学的検査により追加外科切除が必要

と判断され、以下の①～③をすべて満たす。

- ① 登録日がEMR(ESD)施行日から91日以内である(EMR(ESD)後13週間後の同一曜日の登録は許容する)。
 - ② 先行するEMR(ESD)にて、穿孔がない。
 - ③ EMR(ESD)後の内視鏡所見にてEMR(ESD)の切除縁が胃上部(U)にかからない。
- 5) 内視鏡検査にて、腫瘍の占居部位がM、L、ML、LMのいずれかであり、幽門側胃切除術で治癒切除が可能と診断されている。切除範囲内であれば同時性多発癌の有無は問わない。
 - 6) 十二指腸への浸潤を認めない。
 - 7) 20歳以上80歳以下である。
 - 8) PS:Performance Status (ECOG)が0または1である。
 - 9) BMI(Body Mass Index)が30未満である。(BMI=体重(kg)÷身長(m)²)
 - 10) 上腹部手術の既往がなく、腸管(胃を含む)切除を伴う手術の既往がない。ただし、虫垂炎に対する虫垂切除は腸管切除に含めない。
 - 11) 他のがん種に対する治療も含めて化学療法(内分泌療法を含む)や放射線治療の既往がない。
 - 12) 登録前56日以内の最新の検査値(登録日の8週間前の同一曜日は可)が下記のすべてを満たす。
 - ① 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$
 - ② 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$
 - ③ AST $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ④ ALT $\leq 100 \text{ IU/L}$
 - ⑤ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑥ クレアチニン $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$
 - 13) 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。

0.5. 治療

A 群: 開腹胃切除術

- ・ 胃癌治療ガイドライン(医師用第3版)で規定されるリンパ節郭清を伴う開腹幽門側胃切除術(幽門保存胃切除術を含む)を行う。

B 群: 腹腔鏡下胃切除術

- ・ 胃癌治療ガイドライン(医師用第3版)で規定されるリンパ節郭清を伴う腹腔鏡下幽門側胃切除術(幽門保存胃切除術を含む)を行う。
- ・ 術中にsStage II、IIIA、IIIB(胃癌取扱い規約第13版)と診断された場合や、術中合併症の対処のために開腹が必要となった場合には、腹腔鏡下手術を中止して、プロトコール治療としての開腹胃切除術に切り替える。

0.6. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 920名

登録期間: 5年、追跡期間: 登録終了後5年、総研究期間: 10年

ただし6か月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

0.7. 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、16.5.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.11.)

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. 2.....	
0.2. シェーマ.....	2
0.3. 目的.....	2
0.4. 対象.....	2
0.5. 治療.....	3
0.6. 予定登録数と研究期間.....	3
0.7. 問い合わせ先.....	3
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.....	11
2.3. 治療計画設定の根拠.....	11
2.4. 試験デザイン.....	13
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	15
2.6. 本試験の意義.....	15
2.7. 手術手技の品質管理.....	15
2.8. QOL 調査.....	15
2.9. 附随研究.....	16
3. 本試験で用いる規準・定義.....	17
3.1. 解剖学的事項.....	17
3.2. 肉眼的分類.....	17
3.3. 病期分類規準(胃癌取扱い規約第13版).....	17
3.4. 病期分類規準(胃癌取扱い規約第14版).....	20
3.5. 組織型分類.....	21
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).....	22
3.7. 切除後の根治度の評価.....	22
3.8. 登録前 EMR(ESD)における病変の定義.....	23
4. 患者選択規準.....	24
4.1. 適格規準(組み入れ規準).....	24
4.2. 除外規準.....	25
5. 登録・割付.....	26
5.1. 登録の手順.....	26
5.2. ランダム割付と割付調整因子.....	27
6. 治療計画と治療変更規準.....	28
6.1. プロトコル治療.....	28
6.2. プロトコル治療中止・完了規準.....	32
6.3. 併用療法・支持療法.....	32
6.4. 後治療.....	33
6.5. 腹腔鏡下胃切除術の妥当性の検討に関する中央判定のための写真撮影:B群のみ.....	34
7. 予期される有害反応.....	38
7.1. 予期される有害反応.....	38

7.2.	有害事象/有害反応の評価	40
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	41
8.1.	登録前評価項目	41
8.2.	術中・術後の検査と評価	41
8.3.	スタディカレンダー(両群共通)	44
9.	データ収集	45
9.1.	記録用紙(CRF: CASE REPORT FORM)	45
10.	有害事象の報告	46
10.1.	報告義務のある有害事象	46
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	46
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	47
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応	48
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討	48
11.	効果判定とエンドポイントの定義	49
11.1.	解析対象集団の定義	49
11.2.	エンドポイントの定義	49
12.	統計的事項	53
12.1.	主たる解析と判断規準	53
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	53
12.3.	中間解析と試験の早期中止	54
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	56
12.5.	最終解析	58
13.	倫理的事項	59
13.1.	患者の保護	59
13.2.	インフォームドコンセント	59
13.3.	個人情報の保護と患者識別	60
13.4.	プロトコルの遵守	61
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認	61
13.6.	プロトコルの内容変更について	61
13.7.	JCOG 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	62
13.8.	補償について	62
14.	モニタリングと監査	64
14.1.	定期モニタリング	64
14.2.	施設訪問監査	65
15.	特記事項	66
15.1.	腹腔鏡手術の妥当性に関する中央判定(B群)	66
15.2.	ビデオによる手術術式の検討(B群)	66
15.3.	QOL 調査	66
16.	研究組織	70
16.1.	本試験の主たる研究班	70
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ)	70
16.3.	JCOG 代表者	71

16.4.	研究グループとグループ代表者.....	71
16.5.	研究代表者/研究事務局.....	71
16.6.	QOL 調査研究組織.....	71
16.7.	参加施設.....	73
16.8.	JCOG プロトコール審査委員会.....	75
16.9.	JCOG 効果・安全性評価委員会.....	75
16.10.	JCOG 監査委員会.....	76
16.11.	データセンター/運営事務局.....	76
16.12.	プロトコール作成.....	77
17.	研究結果の発表.....	78
18.	参考文献.....	79

1. 目的

EMR の適応とならない T1N0、T1N1、T2(MP)N0(胃癌取扱い規約第 13 版)の胃癌患者を対象とし、標準治療である開腹幽門側胃切除術に対して、試験治療である腹腔鏡下幽門側胃切除術が全生存期間で劣っていないことを第Ⅲ相試験にて検証する。

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無再発生存期間、腹腔鏡下手術完遂割合、開腹移行割合、有害事象発生割合、手術関連死亡割合/早期死亡割合/Grade4 の非血液毒性発生割合、術後早期経過(排ガスまでの日数、鎮痛剤の使用割合、術後 3 日目まで及び入院期間中の体温の最高値)、術後 QOL

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

胃癌の死亡率は、我が国では男女とも1970年代から低下傾向が続き、男性では1993年以降肺癌がこれを上回り胃癌は第2位になった¹。

また世界的に見ても、東アジア及び東欧の胃癌の死亡率は我が国と同程度であり、そのほかの地域では低い²が、すべての国をあわせて集計すると肺癌が1位で胃癌が2位である²。一方、我が国の罹患率(男女計、人口10万対、年齢調整)は、肺癌が37.8で2位であるのに対して、胃癌は47.7で最も高い³。特に早期胃癌(リンパ節転移の有無を問わず深達度がT1)の増加が顕著で、1990年以降は胃癌全体に占める早期胃癌の割合は55%に達している⁴。一方、内視鏡検査が我が国ほど普及していない欧米では、早期胃癌の割合はまだ15%と低い⁵。このように我が国では、胃癌の罹患率が第1位であるにもかかわらず死亡率が1位でなくなった背景には、胃癌に対する医療技術が進歩し、早期発見と早期治療による胃癌全体の治癒率の向上が大きく貢献したことが考えられる。

2.1.2. 臨床病理

胃癌取扱い規約第13版では、胃癌の大部分を占める腺癌を一般型とし、腺癌以外のものを特殊型に分類している。臨床病理学的には、腺癌をさらに分化型癌(intestinal type)と未分化癌(diffuse type)に分ける分類法が用いられている。一般に分化型癌は腺管形成の良好な癌で膨張性の発育を示し、肉眼形態は境界明瞭な限局型が多い。進行すると血行性の肝転移が多く、また比較的高齢者に多い。一方、未分化型癌は腺管形成に乏しくびまん性に浸潤する癌とされ肉眼的に境界不明瞭なものが多く、リンパ行性転移や腹膜播種が多くみられる。分化型癌に比し若年者の割合が高い。

2.1.3. 病期分類と病期別の予後・標準治療

胃癌の病期分類は深達度を示すT分類と、リンパ節転移の程度を示すN分類の組み合わせによって決まる。胃癌取扱い規約第13版では深達度はT1(M:粘膜層、SM:粘膜下層)、T2(MP:固有筋層、SS:漿膜下組織)、T3(SE:漿膜浸潤あり)、T4(SI:他臓器浸潤)に分類され、N分類はリンパ節転移の位置によってN1(1群までのリンパ節転移)、N2(2群まで)、N3(3群まで)と分類される。

日本胃癌学会によって2001年に作成された胃癌治療ガイドライン(医師用第2版。以下同じ)によると、胃癌に対する定型手術(D2郭清)後の5年生存割合はIA期93.4%、IB期87.0%、II期68.3%、IIIA期50.1%、IIIB期30.8%、IV期16.6%と報告されている⁶。早期胃癌が含まれるIA期、IB期の予後は極めて良好で、胃の所属リンパ節転移の頻度も低いため、IA期のうちT1(M)で分化型2.0cm以下で潰瘍(UL)のない胃癌に対する標準治療としては内視鏡的粘膜切除術(EMR)を、残りのIA期とIB期の一部に対する標準治療としてはリンパ節郭清範囲の縮小と胃切除範囲の縮小を含む縮小手術を推奨している。なお、胃癌治療ガイドラインには、腹腔鏡下手術は有望な縮小手術だが、臨床研究として検討すべきであると記述されている。

胃癌治療ガイドラインにおける臨床病期別の標準治療を表2.2.1.に示す。

表 2.2.1. 日常診療における Stage 分類別の治療法の適応(胃癌治療ガイドライン医師用第 2 版)

	N0	N1	N2	N3
T1(M)	IA ・ EMR(分化型、2.0 cm 以下、 陥凹型では UL(-)に限る) ・ D1+ α (上記以外)	IB ・ D1+ β (2.0 cm 以下) ・ 定型 D2(2.1 cm 以上)	II 定型 D2	IV
T1(SM)	IA ・ D1+ α (分化型、1.5 cm 以下) ・ D1+ β (上記以外)			
T2	IB 定型 D2	II 定型 D2	III A 定型 D2	IV
T3	II 定型 D2	III A 定型 D2	III B 定型 D2	IV
T4	III A 拡大手術	III B 拡大手術	IV	IV

リンパ節郭清の α 、 β の部位

α : 部位にかかわらず#7、病変が下部にある場合はさらに#8a を郭清する。

β : #7、#8a、#9 を郭清する。

なお、この胃癌治療ガイドラインにおける臨床病期別の標準治療は、胃癌取扱い規約第 13 版の病期分類に基づくものであるが、2010 年に胃癌取扱い規約は第 14 版に改訂される予定である。第 14 版では、T 分類が T1(M、SM)、T2(MP)、T3(SS)、T4(SE、SI)と変更され、N 分類に関してもリンパ節転移の「位置」ではなく「個数」により、N1(リンパ節転移個数 1-2 個)、N2(3-6 個)、N3(7 個以上)と分類される予定である。ただし、リンパ節転移の「個数」を術前に診断することは困難であることから、本試験におけるリンパ節転移に関する適格性は第 13 版における規定、すなわちリンパ節転移の「位置」で判断する。

また、胃癌治療ガイドラインに関しても 2010 年に第 3 版へ改訂される予定である。EMR の適応や腹腔鏡下手術の適応は変わらない見通しであるが、リンパ節郭清度(郭清すべきリンパ節番号の規定)には変更が加えられる予定である。ガイドライン改訂後は、新しいガイドラインに沿って治療が行われるため、本試験の郭清度に関しても新しい胃癌治療ガイドライン第 3 版に沿ったものとする。

なお、臨床病期を示す場合には記号の前に“c”を付け(例:cT1)、病理病期を示す場合には記号の前に“p”を付ける(例:pT1)。また、以下「T 分類」、「N 分類」は特に断りのない限り第 13 版の定義を用いる。

2.1.4. 腫瘍関連合併症

本試験の対象となる cStage IA、IB 胃癌は、治療開始時、ほとんどが無症状であり、特徴的な腫瘍関連合併症はない。

2.1.5. 再発/増悪形式

本試験の対象の約80%を占める早期胃癌(pT1N0、pT1N1)の再発率は、Sanoらのreviewによると1.9%であった⁷。再発様式の約60%が肝、肺、骨などの血行性転移で、腹膜転移を含む局所再発及びリンパ節再発がそれぞれ約20%であった。なお、再発の約20%は術後5年以降に認められた。pT2N0胃癌も漿膜浸潤がないため再発様式は同様と考えられる。

腹腔鏡操作で露出した癌細胞が散布されることにより、腹腔鏡下手術に特有の再発形式である術後の創転移が増加する可能性が指摘されているが⁸、本試験の対象のように漿膜浸潤がなく、腫瘍が胃の壁内にとどまる胃癌では問題とならない。また、二酸化炭素による気腹操作が癌細胞にどのような影響を及ぼすかを検討した動物実験では、開腹手術と比べ肝臓への転移が促進されるという結果⁹と、それとは逆に気腹が肺転移を抑制するとの結果¹⁰も報告されており、一定の見解が得られていない。

2.1.6. 予後因子/予測因子

胃癌の予後に影響を与える因子としては、Maruyamaらが予後因子の後ろ向き多変量解析による検討を行い、遠隔転移、深達度、リンパ節転移が最も重要なものと報告している¹¹。また、岡島らの行った多変量解析では、胃壁深達度、リンパ節転移、年齢、肝・腹膜転移などが重要な予後因子として報告された¹²。ただし、本試験の対象はcT1N0、cT1N1、cT2(MP)N0のみであるため、年齢、リンパ節転移以外の因子の影響はほとんどないと考えられる。なお、対象を早期胃癌(pT1)に限った場合の予後因子としては、リンパ節転移が報告され

ている^{13,14}。

2.1.7. 対象集団選択の根拠

1) cStage IA(cT1N0)、IB(cT1N1、cT2[MP]N0)を対象とした理由

腹腔鏡下手術のベネフィットが最も大きく、かつリスクが小さいと考えられる対象は、郭清手技の相違が予後に影響する可能性が最も低いN0-1、気腹に対する腫瘍細胞の影響を無視できるT1-2、腹膜転移を起ささないように腹膜側から病変部を注意深く取り扱う必要がないT1-2の胃癌であることから、本試験の対象はEMR絶対適応外のcStage IA(cT1N0)、IB(cT1N1、cT2[MP]N0)とした。これは胃癌治療ガイドライン(医師用第2版)の臨床研究としての腹腔鏡下胃切除術の適応と一致している。

なお、胃癌取扱い規約第13版では深達度SS(漿膜下組織)はT2に含まれ、T2(MP)N0、T2(SS)N0ともにstage IBに分類されるのに対して、第14版ではSSがT3となり、T2(MP)N0がstage IB、T2(SS)N0がより進行したstage IIAに分類される。腫瘍がSSにまで達すると、腹膜播種や局所再発のリスクが高くなるため病変部の直接把持は避ける等、慎重な手術操作が要求されるが、腫瘍の位置を触診で確かめられない腹腔鏡手術ではこの操作が困難となる。そのためT2(SS)は対象から除外することとした。

2) cT2N1を除外した理由

腹腔鏡下手術を治療の第一選択として行っている施設ではcT2N1を対象に含めるべきという意見もあるが、cT2N0のpN2の割合は9%であるのに対して、cT2N1のpN2の割合は25%と2群以上のリンパ節転移の頻度が高くなる(国立がんセンター中央病院1993-94年)。腹腔鏡下手術でもD2郭清は可能であるが技術的な難易度が高く、施設によっては開腹手術のD2郭清より不十分な郭清しか行われられない可能性がある。また、pN2の頻度が高いことから、傍大動脈リンパ節転移の有無を確認する必要をしばしば生じるが、その場合には十二指腸を後腹膜より授動する必要があり、腹腔鏡下では困難である。2009年胃癌学会での会場アンケート調査においても、多くの外科医がstage II以上の胃癌を腹腔鏡下手術の対象とは考えていなかったこともあり、本試験の対象からcT2N1は除外した。

3) EMR(ESD)後の患者を対象とする理由

前述のように胃癌治療ガイドラインでは、cT1(M)で分化型2cm以下、かつUL(-)の胃癌に対してはEMRが標準治療となる。ただし、最近ではガイドラインの適応を超えてEMRや内視鏡的粘膜下層切除術(ESD)が行われるようになりつつある。JCOG 消化器がん内科グループでもcT1(M)分化型胃癌のうち、①ULなしで2cmを超えるもの、②ULありで3cm以下のものを対象として、JCOG0607「早期胃癌における内視鏡的粘膜切除術(EMR、ESD)の適応拡大に対する第II相試験」が行われている。また、別のJCOG試験として、cT1(M)、未分化型2cm以下、UL(-)胃癌に対してEMRやESDを試験治療とする第II相試験が計画中である。

日常診療でもガイドラインの適応を超えてEMRやESDを行った場合や、肉眼的にガイドラインの適応と考えられてEMRやESDを行った場合に、組織学的診断の結果、遺残や深達度、腫瘍径により追加胃切除術が必要となる場合がある。このような場合の手術のリスクは、EMRやESDを行わずに最初から胃切除術を行う場合と変わらないため、これらについても対象に含める。

<ver1.1での追記事項>

JCOG1009/1010「未分化型早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術の適応拡大に関する第II相試験」が2011年より開始される。この臨床試験は、cT1(M)、未分化型2cm以下、UL(-)胃癌を対象とした臨床試験であり、JCOG0607に引き続いて実施されるものである。本試験計画時には、JCOG0607、JCOG1009/1010との複数試験登録は許容していなかった。JCOG0607は既に登録が終了し、JCOG0607での要追加外科切除例に対する手術も終了している。また、JCOG1009/1010ではESD後の病理組織診断にて非治癒切除であった場合は、標準治療である外科的切除をプロトコール治療として追加することを想定しており、プロトコール作成段階より、追加外科切除例と、本試験との検査間隔を揃えるなどの、両試験で共通の規定を盛り込んだ。このため、両試験に登録された患者が受ける不利益(検査間隔が異なるために生じるもの)はないと判断したため、JCOG1009/1010との複数試験登録は可能と判断した。

4) 胃全摘術を要する対象を除外した理由

厚生労働省がん研究助成金「がんにおける体腔鏡手術の適応拡大に関する研究」で、腹腔鏡下手術を推進している9施設にアンケート調査を行ったところ¹⁵、早期胃癌に対する腹腔鏡下手術は約1,600名に行われているが、そのうち、胃全摘術の割合はわずか4%であり、一般に普及するには時期尚早である。特に吻合技術の確立がまだ不十分であり、少なくとも現段階においては多施設共同臨床試験の対象とすべきではない。

5) 肥満患者 (Body Mass Index (BMI) ≥ 30) を除外した理由

通常の開腹手術では、肥満患者で合併症の発生割合が増加すると報告されており^{16,17}、さらにリンパ節郭清の確実性が落ちるとい報告もある¹⁸。一方、腹腔鏡下手術に関して、肥満患者の合併症発生割合は非肥満患者と同等であるという報告もあるが、手術時間は明らかに増加し、技術的に難易度が高い¹⁹。したがって、本術式の安全性を担保するためには、一般適応から手術の難易度が高くて日本での頻度の低い肥満患者を除外するのが妥当と考えられるため、WHO の肥満基準²⁰で肥満に分類される BMI ≥ 30 の患者 (日本人の約 3%) は本試験の対象とはしない。

2.2. 対象に対する標準治療

2.2.1. 外科的切除

これまで、我が国における早期胃癌に対する手術治療は、進行胃癌と同じく 2/3 以上の胃切除と D2 郭清を行う定型的胃切除術が行われ、良好な成績を示してきた²¹。さらに、粘膜癌の詳細な解析からリンパ節転移の可能性がほとんどない患者集団の抽出が可能となった²²。また、2 群リンパ節転移がない (pN0-1) 早期胃癌の予後は非常に良好であることも判明し、すべての早期胃癌に定型手術を行うことは over surgery であると考えられるようになった。前述の胃癌治療ガイドラインに示したように、cT1 (M)N0 で分化型 2.0 cm 以下の胃癌に対しては EMR、その他の胃癌に対してはリンパ節郭清を伴う開腹胃切除術が標準治療として記載されている。ただし、EMR の適応とならない cT1 (M)N0、あるいは cT1 (SM)N0 で分化型 1.5 cm 以下の胃癌には、D1 郭清に左胃動脈根部リンパ節 (#7) と総肝動脈周囲リンパ節 (#8a、ただし下部胃癌のみ) 郭清を加えた、D1+ α 郭清が行われている。さらに、D1+ α 郭清の適応とならない cT1 (SM)N0、あるいは cT1N1 で 2.0 cm 以下の胃癌には、D1 郭清に左胃動脈根部リンパ節 (#7)、総肝動脈周囲リンパ節 (#8a)、腹腔動脈周囲リンパ節 (#9) 郭清を加えた、D1+ β 郭清が行われている。早期胃癌でも cT1N1 で 2.1 cm 以上のものや cT1N2 に対しては、D2 郭清 (定型手術) が推奨されている。

なお、オランダ及び英国で行われた多施設ランダム化比較試験では、D1 郭清に比べて D2 郭清の生存期間における優越性が証明されなかったため、欧米では D1 郭清が胃癌の標準手術とされている^{23,24}。ただし、この結果は D2 郭清において手術関連死亡が非常に多かったことが原因だという意見もあり、D2 郭清が行われている欧米の施設も存在する。

我が国では D2 郭清を伴う開腹幽門側胃切除術が非常に安全に行われている。我が国における開腹幽門側胃切除術での合併症の発生割合は、縫合不全 1-2.7%、膵液瘻 0.6% であった^{25,26}。また、JCOG 胃がん外科グループアンケート調査 (T1、T2 胃癌 1,493 名) では、縫合不全 1.3%、膵液瘻 0.5% であった。また、5 年生存割合 (国立がんセンター中央病院 1969-1990 年) は、pT1N0 (n=1,556) : 93.3% (95%CI, 91.1-94.6%)、pT1N1 (n=350) : 88.0% (95%CI, 81.7-94.4%)、pT2N0 (n=127) : 88.1% (95%CI, 84.6-91.8%) であった。一方、欧米では、胃癌罹患率が低い、胃がん検診を実施していない、内視鏡技術が進歩していない等の理由から、早期胃癌が発見されることは稀であり、早期胃癌の治療成績に関する報告はほとんどない。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 本試験の対象に対する腹腔鏡下手術

腹腔鏡下手術は低侵襲性への期待から、導入当初は良性疾患での適用が主であったが、機器、手技の進歩とともに、現在ではがん治療にまで応用されるようになってきた。欧米では大腸癌における開腹手術との大規模比較臨床試験も行われており、米国 (NCI trial²⁷)、英国 (Classic trial²⁸)、オーストラリア、ドイツ、スペイン²⁹、ヨーロッパ (COLOR Trial³⁰) の研究グループが 1990 年代後半に行った大規模比較試験の報告によると、腹腔鏡下手術と開腹手術との間の生存期間に差はないとされている。また、Surgical Therapy Study Group による、stage 0~IV 大腸癌患者 872 名を対象とした腹腔鏡下手術と開腹手術のランダム化比較試験の結果³¹では、全生存期間での非劣性が証明された (3 年生存割合 : 腹腔鏡下手術群 86% vs. 開腹手術群 85%)。ただし、これらのランダム化比較試験には早期癌が多く含まれており、早期大腸癌に対しては、すでに腹腔鏡下手術が標準となっているのに対して、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。そのため、現在 JCOG 大腸がん外科グループにおいても、cT3-4 大腸癌に対する腹腔鏡下手術と開腹手術の非劣性試験 (JCOG0404) が進行中である。

一方、胃癌に対する腹腔鏡下手術は、大腸癌に比べると普及の度合いは低いものの、Kitano らが 1991 年に初めて報告³²して以来徐々に普及し、2004 年のアンケート調査の時点では全国で約 4,000 名がリンパ節郭清を伴う胃切除術を受けていた。つまり、限定された施設においては、幽門側胃切除手技とリンパ節郭清手技