

201119039A

厚生労働科学研究費補助金

がん臨床研究事業

高度リンパ節転移を伴う進行胃癌の根治を目指した

術前化学療法＋拡大手術法の確立

平成23年度 総括研究報告書

研究代表者 佐野 武

平成 24 (2012) 年 5 月

## 目 次

- I. 総括研究報告書 ----- 1  
高度リンパ節転移を伴う進行胃癌の根治を目指した術前化学療法  
+ 拡大手術法の確立  
研究代表者 佐野 武 公益財団法人がん研究会有明病院
- II. 研究成果の刊行・発表に関する一覧表 ----- 5
- III. 資料： JCOG1002 プロトコール
- IV. 研究成果の刊行物・別刷

## 厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）

### 総括研究報告書

高度リンパ節転移を伴う進行胃癌の根治を目指した術前化学療法＋拡大手術法の確立

研究代表者 佐野 武 公益財団法人がん研究会有明病院 上部消化管担当部長

本研究は多施設共同の臨床試験であり、個々の分担研究者固有の研究はないため、本総括研究報告書がすべてを代表するものとする

研究要旨：高度リンパ節転移を有する胃癌に対し、Docetaxel + CDDP + S-1 というわが国独自の3剤併用療法による downstage と、専門施設による拡大リンパ節郭清を伴う胃切除術を加えて治癒率の向上をめざすという第II相試験を開始した。登録は順調に進んでいる。平成24年末までに50例を集積し、効果と安全性が確認できれば、現在の暫定標準とされている術前 S-1 + CDDP を対照とする第III相試験を行う予定である。

#### 研究分担者

浅海信也 福山市民病院 科長  
宇田川晴司 虎の門病院 消化器外科部長  
山田 誠 岐阜市民病院 外科部長  
齋藤俊博 国立病院機構仙台医療センター  
総合外科部長  
田中洋一 埼玉県立がんセンター  
副病院長  
田村茂行 独立行政法人労働者健康福祉機構  
関西労災病院 院長補佐  
辻本広紀 防衛医科大学校 講師  
二宮基樹 広島市立広島市民病院 副院長  
平塚正弘 市立伊丹病院 院長  
平原典幸 島根大学医学部附属病院 講師  
平林直樹 広島市立安佐市民病院 主任部長  
藤田淳也 市立豊中病院 部長  
藤谷恒明 宮城県立がんセンター  
医療部長

#### A. 研究目的

高度リンパ節転移を伴う胃癌では、たとえ肉眼的治癒切除が行えたとしても予後は極めて不良である。しかし、遠隔転移、腹膜播種などの切除不能因子を有する進行胃癌と異なり、強力な術前化学療法と拡大手術の組み合わせにより治癒できる可能性がある。本試験は、このような対象に対してこれまで積み重ねてきた第II相試験をさらに発展させ、術前化学療法と拡大手術の最良の組み合わせ治療を確立することを目的とする。

高い奏効率が報告されている Docetaxel + CDDP + S-1 (DCS) というわが国独自の3剤併用療法を用い、さらに専門施設による拡大リンパ節郭清を伴う胃切除術を行うという、わが国のみで行い得る高度な治療法

である。

## B. 研究方法

日本臨床腫瘍グループ (JCOG) 胃癌グループによる多施設共同第 II 相臨床試験としてスタートした。上腹部造影 CT にて高度リンパ節転移陽性 (第 2 群リンパ節転移が一塊となって腫瘤を形成する Bulky N2 と、第 3 群大動脈周囲リンパ節 No.16a2/b1 転移のどちらか、または両方) と診断された症例を対象とし、DCS 療法を 2 コース行った後、腫瘍縮小効果を RECIST で評価し、手術を行う。治癒切除を目指し、D3 郭清を伴う胃切除を行う。術後は S-1 補助化学療法を 1 年間行う。

主評価項目は術前化学療法による奏効割合、副次評価項目は 3 年生存割合、5 年生存割合、根治切除割合、治療完遂割合、組織学的奏効割合、有害事象発生割合とする。平成 23 年 7 月 29 日から登録を開始した。平成 24 年度末までに 50 例を集積し、安全性・有効性が認められれば、現在暫定標準とみなされる術前 S-1 + CDDP を対照として、第 III 相試験を開始する予定である。

## C. 研究結果

平成 23 年度は、添付のプロトコールが完成し、7 月 29 日より登録を開始した。平成 24 年 3 月末までに 15 例が登録され、規定の治療が行われているが、特に重篤な有害事象は報告されていない。

本治療計画においてはリンパ節郭清の程度が大きな議論となった。治療前に大動脈周囲リンパ節 No.16 が腫大している症例に関してはこれを切除する D3 郭清を行うことで問題はないが、No.16 に腫大がなく第 2

群のみが大きく腫大している Bulky N2 症例でも D3 を行うべきか否かで意見が伯仲した。強力な術前化学療法を行うことで過大な手術侵襲を避けることができればメリットが大きい。しかし最終的には、やはり従来の試験との比較性を保つことも念頭に、全例 D3 を行うことで意見の統一をみた。

本グループによる過去の RCT (JCOG 9501) で予防的 D3 郭清の意義が否定されて以来、D3 郭清が行われることが少なくなっているが、本研究では D3 郭清の経験豊富なメンバーによる教育チームを編成し、登録症例の手術時に手術支援が行えるよう準備している。

## D. 考察

T1 胃癌の予後は極めて良好で、T2、T3 胃癌の手術成績も高く、S-1 補助化学療法がこれをさらに改善している。一方、切除不能因子 (腹膜播種や遠隔転移) を有する胃癌の予後は未だに極めて不良で、現在の化学療法にはこれを治癒せしめるパワーはない。この境界域にあると考えられるのが①スキルス型浸潤を示す腫瘍と②高度リンパ節転移を有する腫瘍である。これらは、肉眼的治癒切除が行えたとしても予後は不良 (3 年生存割合 15-20%) であり、術後補助化学療法の効果も不十分である。

①に対しては現在すでに S-1+CDDP による術前化学療法の効果を検証する第 III 相試験 (JCOG 0501) が進行中であるが、②は比較的頻度が低く、かつ侵襲を伴う高度なリンパ節郭清手技が要求されるため、慎重に第 II 相試験が行われつつあるのが現状である。ところが最新の試験 (JCOG 0405) では予想をはるかに上回る治癒切除達成率

と3年生存割合が示されており、②は実は高い治療効果の望める対象であることが明らかになってきた。化学療法レジメンと拡大手術の最良の組み合わせを確立するには、質の高い第II相試験とこれに続く多施設共同の第III相試験が必須である。

JCOG 胃癌外科グループでは、高度リンパ節転移を有する胃癌に対しまず CDDP + CPT-11 と D3 郭清手術による第II相試験 (JCOG 0001) を行ったところ、54.5%の臨床奏効割合と期待閾値を上回る27%の3年生存割合を達成したものの、治療関連死が3例発生して試験が中止となった (Yoshikawa, Br J Surg, 2009)。同じ対象に対して S-1 + CDDP と D3 郭清手術を行った JCOG 0405 では、臨床奏効割合 64.7%、根治切除割合 82.4%を達成し、かつ3年生存割合 59%という成績が得られた。本研究では、DCS というわが国独自の強力な3剤併用療法を用いることで、さらに高い治癒をめざす。

平成23年4月より、JCOG 胃癌グループは再編成され、54の医療機関を含む大きなグループとなった。登録は順調に進んでおり、次段階への移行を計画中である。

## E. 結論

高度リンパ節転移を有する胃癌に対し、現時点では術前 S-1 + CDDP と D3 胃切除 (JCOG 0405) で得られた成績が最良である。本研究では、さらに生存期間の改善を目指してDCS という強力な術前化学療法と拡大郭清手術を行い、これまで極めて予後不良と事実上諦められていた症例の多くに治癒をもたらすことが期待される。

今日のわが国の胃癌は、確実に治る早期

癌と、非治癒因子を持つ高度進行癌に2極化されつつあると言われるが、この境界領域にある本研究対象患者の予後が改善すれば、わが国のみならず世界の胃癌治療全般の底上げにつながる。また、このような毒性の強い化学療法と拡大手術の組み合わせ治療が、外科医を中心とするグループで安全に施行可能であることが示されれば、腫瘍内科医が絶対的に不足するわが国の胃癌患者にとって朗報となろう。

## F. 健康危機情報

本研究では該当する危機情報はなかった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sano T, Aiko T. New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points. *Gastric Cancer* 14:97-100, 2011
2. Ahn HS, Yook JH, Park CH, Park YK, Yu W, Lee MS, Sang-Uk H, Ryu KW, Sohn TS, Kim HH, Choi SH, Noh SH, Hiki N, Sano T, Yang HK. General perioperative management of gastric cancer patients at high-volume centers. *Gastric Cancer*. 14(2):178-82, 2011
3. Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, shibata T, Ito S, Nashimoto A, Kurita A, Kinoshita T. Functional outcomes after extended surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 98:239-245, 2011
4. Tamura S, Takeno A, Miki H. Lymph node dissection in curative gastrectomy for advanced gastric cancer. *Int J Surg Oncol*. Doi:10.1155/2011/748745

5. Tamura S, Fujitani K, Kimura Y, Tsuji T, Matsuyama J, Iijima S, Imamura H, Inoue K, Kobayashi K, Kurokawa Y, Furukawa H. Phase II feasibility study of adjuvant S-1 plus docetaxel for stage III gastric cancer patients after curative D2 gastrectomy. *Oncology*. 80 296-300 2011
6. 浦野真一, 二宮基樹, 西崎正彦, 原野雅生 : D3郭清により 5 年以上生存した多発大動脈周囲リンパ節転移を伴う高度進行胃癌の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌*, 72(4) : 884-888, 2011
7. Shitara K, Morita S, Fujitani K, Kadowaki S, Takiguchi N, Hirabayashi N, Takahashi M, Takagi M, Tokunaga Y, Fukushima R, Munakata Y, Nishikawa K, Takagane A, Tanaka T, Sekishita Y, Sakamoto J, Tsuburaya A. Combination chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer that recurs after adjuvant chemotherapy with S-1: multi-institutional retrospective analysis. *Gastric Cancer*. 2011 Oct 13. Doi:10.1007/s10120-011-0101-x

## 2. 学会発表

1. Tamura S, Takeno A, Miki H, Uchiyama C, Kanemura T, Ono H, Suzuki R, Nakahira S, Nakata K, Okamura S, Takeda Y. Usefulness of staging laparoscopy for patients with cT3 gastric cancer. 9th International Gastric Cancer Congress. 2011 年 4 月 Seoul
2. 矢口義久、辻本広紀、松本佑介、吉田一路、熊野 勲、坂本直子、平木修一、藤野啓一\*、小野 聡\*\*、市倉 隆、山本順司、長谷和生. 高度進行胃癌に対する審査腹腔鏡の意義に関する検討. 第 83 回日本胃癌学会

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特に予定していない。

研究成果の刊行・発表に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sano T, Aiko T.	New Japanese classifications and treatment guidelines for gastric cancer: revision concepts and major revised points.	Gastric Cancer	14	97-100	2011
Ahn HS, Yook JH, Park CH, Park YK, Yu W, Lee MS, Sang-Uk H, Ryu KW, Sohn TS, Kim HH, Choi SH, Noh SH, Hiki N, Sano T, Yang HK.	General perioperative management of gastric cancer patients at high-volume centers.	Gastric Cancer	14 (2)	178-182	2011
Kurokawa Y, Sasako M, Sano T, shibata T, Ito S, Nashimoto A, Kurita A, Kinoshita T.	Functional outcomes after extended surgery for gastric cancer.	Br J Surg	98	239-245	2011
Tamura S, Takeno A, Miki H.	Lymph node dissection in curative gastrectomy for advanced gastric cancer.	Int J Surg Oncol	Doi:10.1155/2011/748745		2011
Tamura S, Fujitani K, Kimura Y, Tsuji T, Matsuyama J, Iijima S, Imamura H, Inoue K, Kobayashi K, Kurokawa Y, Furukawa H.	Phase II feasibility study of adjuvant S-1 plus docetaxel for stage III gastric cancer patients after curative D2 gastrectomy.	Oncology	80	296-300	2011
Shitara K, Morita S, Fujitani K, Kadowaki S, Takiguchi N, Hirabayashi N, Takahashi M, Takagi M, Tokunaga Y, Fukushima R, Munakata Y, Nishikawa K, Takagane A, Tanaka T, Sekishita Y, Sakamoto J, Tsuburaya A.	Combination chemotherapy with S-1 plus cisplatin for gastric cancer that recurs after adjuvant chemotherapy with S-1: multi-institutional retrospective analysis.	Gastric Cancer	Doi:10.1007/s10120-011-x		2011
浦野真一, 二宮基樹, 西崎正彦, 原野雅生	D3 郭清により 5 年以上生存した多発大動脈周囲リンパ節転移を伴う高度進行胃癌の 1 例	日本臨床外科学会雑誌	72 (4)	884-888	2011



資料： JCOG1002 プロトコール





Japan Clinical Oncology Group (日本臨床腫瘍研究グループ)  
胃がんグループ

厚生労働科学研究費補助金がん臨床研究事業 (H22-がん臨床-一般-016)  
「高度リンパ節転移を伴う進行胃癌の根治を目指した術前化学療法+拡大手術法の確立」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

# JCOG1002

高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する術前 Docetaxel + CDDP + S-1 の

## 第II 相試験実施計画書 ver1.0

A phase II study of systemic chemotherapy with Docetaxel, CDDP, and S-1 followed by surgery in advanced gastric cancer with extensive lymph node metastasis

略称: BulkyGC 術前 DCS Phase II

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 : 佐野 武  
がん研究会有明病院 消化器外科  
〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31  
TEL: 03-3520-0111  
FAX: 03-3570-0343  
E-mail: takeshi.sano@jfc.or.jp

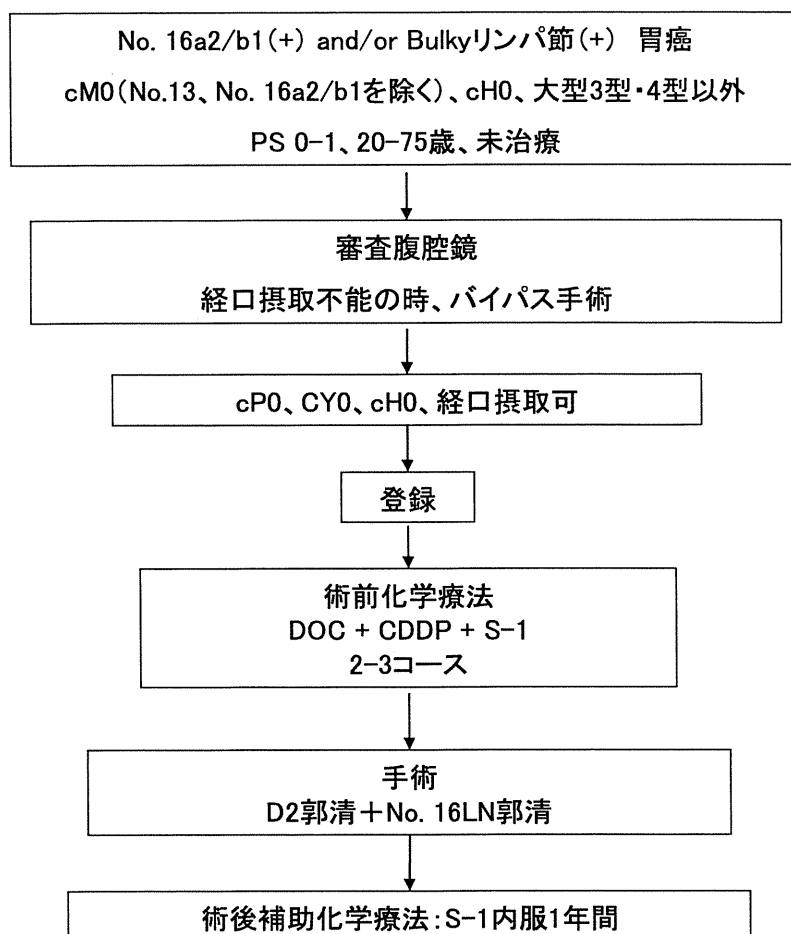
研究事務局 : 伊藤 誠二  
愛知県がんセンター中央病院 消化器外科部  
〒464-8681 愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1 番 1 号  
TEL: 052-762-6111  
FAX: 052-764-2963  
E-mail: seito@aichi-cc.jp

薬物療法研究事務局 : 高張 大亮  
愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部  
〒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: dtakahari@aichi-cc.jp

2010年 3月 6日 JCOG 運営委員会プロトコルコンセプト承認(PC1002)  
2011年 6月 14日 JCOG プロトコル審査委員会審査承認

## 0. 概要

## 0.1. シェーマ



## 0.2. 目的

術前治療なしでは根治切除(癌の遺残のない切除: 胃癌取扱い規約での R0 切除)が困難か、根治切除が行えても予後がきわめて不良な高度リンパ節転移を有する胃癌に対する、術前化学療法としての Docetaxel (DOC) + Cisplatin (CDDP) + S-1 併用療法の有効性と安全性を評価することを目的とする。

Primary endpoint: 術前化学療法の奏効割合 (RECIST)

Secondary endpoints: 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、組織学的奏効割合、有害事象発生割合

## 0.3. 対象

- 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(生理的な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、胃のバイパス手術およ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) 下記の全ての条件を満たす(総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。

#### 0.4. 治療

術前化学療法として、Docetaxel + CDDP + S-1 併用療法(Docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup> div day 1, CDDP 60 mg/m<sup>2</sup> div day 1, S-1 80~120 mg/body p.o. day 1-14)を 4 週 1 コースとして合計 2 コースもしくは 3 コース行う。

それに引き続いて手術を施行する。手術により組織学的な腫瘍遺残度が R0 であった場合、S-1 による 1 年間の術後補助化学療法を行う。

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数: 50 名。

登録期間: 2.5 年。追跡期間: 登録終了後 5 年。総研究期間: 7.5 年

ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

#### 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.、16.7)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: JCOG データセンター(16.12.)

有害事象報告: JCOG 効果・安全性評価委員会事務局(16.10.)

## 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	3
0.5. 予定登録数と研究期間	3
0.6. 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	12
2.3. 治療計画設定の根拠	13
2.4. 試験デザイン	17
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	19
2.6. 本試験の意義	19
2.7. 附随研究	19
3. 本試験で用いる規準・定義	20
3.1. 解剖学的事項(胃癌取扱い規約第14版)	21
3.2. 肉眼型分類(胃癌取扱い規約第14版)	21
3.3. 組織型分類(胃癌取扱い規約第14版)	21
3.4. 病期分類規準(胃癌取扱い規約第14版)	22
3.5. 治療結果の評価(胃癌取扱い規約第14版)	24
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)	24
3.7. BULKYリンパ節	25
4. 患者選択規準	26
4.1. 適格規準(組み入れ規準)	26
4.2. 除外規準	27
5. 登録・割付	28
5.1. 登録の手順	28
6. 治療計画と治療変更規準	29
6.1. プロトコール治療	29
6.2. プロトコール治療中止・完了規準	33
6.3. 治療変更規準	35
6.4. 併用療法・支持療法	38
6.5. 後治療	42
7. 予期される有害反応	43
7.1. 個々の薬剤で予期される薬物有害反応	43
7.2. 併用化学療法や集学的治療により予期される有害反応	43
7.3. 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	47
8.1. 登録前評価項目	47

8.2.	治療期間中の検査と評価.....	47
8.3.	治療終了後の検査と評価項目.....	50
8.4.	スタディカレンダー.....	51
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.....	53
10.1.	報告義務のある有害事象.....	53
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順.....	53
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務.....	54
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応.....	55
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討.....	55
11.	効果判定とエンドポイントの定義(RECISTV1.0 対応).....	56
11.1.	効果判定.....	56
11.2.	解析対象集団の定義.....	58
11.3.	エンドポイントの定義.....	59
12.	統計的事項.....	62
12.1.	主たる解析と判断規準.....	62
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間.....	62
12.3.	中間解析と試験の早期中止.....	62
12.4.	SECONDARY ENDPOINTSの解析.....	62
12.5.	最終解析.....	63
13.	倫理的事項.....	64
13.1.	患者の保護.....	64
13.2.	インフォームドコンセント.....	64
13.3.	個人情報の保護と患者識別.....	65
13.4.	プロトコルの遵守.....	66
13.5.	医療機関の倫理審査委員会の承認.....	66
13.6.	プロトコルの内容変更について.....	66
13.7.	JCOG研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について.....	67
13.8.	補償について.....	67
14.	モニタリングと監査.....	68
14.1.	定期モニタリング.....	68
14.2.	施設訪問監査.....	69
15.	特記事項.....	70
15.1.	腫瘍縮小効果の中央判定.....	70
15.2.	附随研究.....	70
16.	研究組織.....	71
16.1.	本試験の主たる研究班.....	71
16.2.	JCOG(JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ).....	71
16.3.	JCOG代表者.....	72
16.4.	研究グループとグループ代表者.....	72
16.5.	研究代表者.....	72
16.6.	研究事務局.....	72



---

16.7.	薬物療法研究事務局.....	72
16.8.	参加施設.....	73
16.9.	JCOGプロトコール審査委員会.....	75
16.10.	JCOG効果・安全性評価委員会.....	75
16.11.	JCOG監査委員会.....	76
16.12.	データセンター/運営事務局.....	76
16.13.	プロトコール作成.....	76
17.	研究結果の発表.....	77
18.	付表APPENDIX.....	78
19.	参考文献.....	79

## 1. 目的

術前治療なしでは根治切除(癌の遺残のない切除:胃癌取扱い規約でのR0切除)が困難か、根治切除が行っても予後がきわめて不良な高度リンパ節転移を有する胃癌に対する、術前化学療法としての Docetaxel (DOC) + Cisplatin (CDDP) + S-1 併用療法の有効性と安全性を評価することを目的とする。

Primary endpoint: 術前化学療法の奏効割合 (RECIST)

Secondary endpoints: 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、組織学的奏効割合、有害事象発生割合

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 疫学

胃がんの死亡数は年間約 5 万人(全がん死数 34 万人の約 1/7)であり、悪性新生物による死因の第 2 位であるが、その死亡率(対人口 10 万人)は男女それぞれ 53.9、33.2(1980 年)、53.4、26.7(2009 年)と減少傾向にある<sup>1</sup>。一方、我が国の罹患率(対人口 10 万人)は高く、1980 年には男女それぞれ 86.9、49.4 であったのが、2005 年にはそれぞれ、128.5、56.6 と上昇し男性では第 1 位、女性では乳がんについて第 2 位となっている<sup>2</sup>。また、世界的にみると胃がんの 2008 年の罹患数及び死亡数は、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は第 4 位、死亡数では肺がんについて第 2 位である<sup>3</sup>。

#### 2.1.2. 臨床病理

胃癌取扱い規約第 14 版<sup>4</sup>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、一般型をさらに分化型癌(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。分化型癌に比べて若年者の割合が高い。組織型別の予後は高分化型管状腺癌、印環細胞癌で 5 年生存割合 80%程度とやや良好との報告があるが、その他の組織型でも 60%前後<sup>5</sup>で、組織型による大きな差はない。また、標準治療も内視鏡的粘膜切除術(EMR: Endoscopic Mucosal Resection)/内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD: Endoscopic Submucosal Dissection)の適応を除いて、組織型による差はない。

#### 2.1.3. 病期分類と病期別の標準治療と予後の概略

胃癌の病期分類は主に深達度を示す 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<sup>6</sup>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有無とその位置によって N0(リンパ節転移がない)、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。

2010 年 3 月に胃癌取扱い規約第 14 版が公表された。大きな変更点としては、T 分類、N 分類が TNM 分類の第 7 版と同じ規準を採用した点である。すなわち、T 分類は亜分類(T3 が SS、T4a が SE など)が追加され、N 分類についてはこれまでの解剖学的群分類から転移個数による分類へと変更になった。

胃癌取扱い規約の改訂に合わせ、ガイドラインも役割を明確にすべく大幅な変更が行われた。最大のポイントは、治療に関する記載が胃癌取扱い規約からガイドラインに移行した点である。第 13 版では、リンパ節の解剖学的な位置に基づいた群分類(N1-3)に対応して郭清範囲(D1-3)が規定されていたが、第 14 版では解剖学的 N 分類が廃止されたため、術式に依存する形で郭清されるべき郭清範囲が定められている(D1/D1+/D2)。D2 を超える拡大リンパ節郭清は非定型手術に分類され、例えば No.16 リンパ節郭清を行った場合には、「D2+No.16」と表記することとなった。

本試験の対象は、基本的には、後述する JCOG0001 および JCOG0405 と同様の高度リンパ節転移を伴う胃癌である。これまでは胃癌取扱い規約第 13 版をもとに、この対象を「Bulky N2+/N3」と称していた。高度リンパ節転移のうち Bulky N2 転移とは、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の領域に長径 1.5 cm 以上の 2 群リンパ節が 2 個以上互いに接して存在しているか、2 群リンパ節のうち長径が 3.0 cm 以上のものを指す。胃癌手術症例の約 0.6%に相当する。ここで用いられる「N2」は、胃癌取扱い規約第 13 版で用いられているリンパ節転移の位置に基づいた表記である。また、大動脈周囲の第 3 群リンパ節(N3)は、No.16a2/16b1 を指し、これらの転移を認めるのは胃癌手術症例の約 1.3%である。

本試験では、主に胃癌取扱い規約第 14 版と胃癌治療ガイドライン第 3 版に基づいた分類を用いるため、従来の「Bulky N2」に相当するものを「Bulky リンパ節」、「大動脈周囲の第 3 群リンパ節(N3)」に相当するものを「No.16a2/16b1」、「D3」に相当するものを「D2+No.16」と記載する。

表 2.1.3.a 胃癌取り扱い規約第 13 版による病期分類

	N0	N1	N2	N3
T1 (M-SM)	IA	IB	II	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

表 2.1.3.b 胃癌取り扱い規約第 14 版による病期分類

	N0	N1	N2	N3
T1a-M、T1b-SM	IA	IB	IIA	IIB
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	IV	IV	IV	IV

日本胃癌学会によって2004年に作成された胃癌治療ガイドライン(医師用第2版)<sup>7)</sup>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。2010年に改訂が行われた胃癌治療ガイドライン(医師用第3版)<sup>9)</sup>に記載されている日常診療で推奨される治療法選択のアルゴリズムを下記に示す。2cm以下の分化型で潰瘍(-)、cT1a(M)、cN0であれば、内視鏡的粘膜切除術(EMR)/内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)の適応となる。EMR/ESDの適応とならないcT1aやcT1b、cN0では胃切除範囲とリンパ節郭清の縮小を考慮してもよいとされている。cN+またはcT2-4aの場合は定型手術(胃の2/3以上切除とD2郭清)が標準手術となる。cT4bの場合、M0であれば合併切除を伴う拡大手術を行う。遠隔転移を有する(M1)場合には標準治療は定まっておらず、化学療法、放射線治療、緩和手術、対症療法などが行われる。

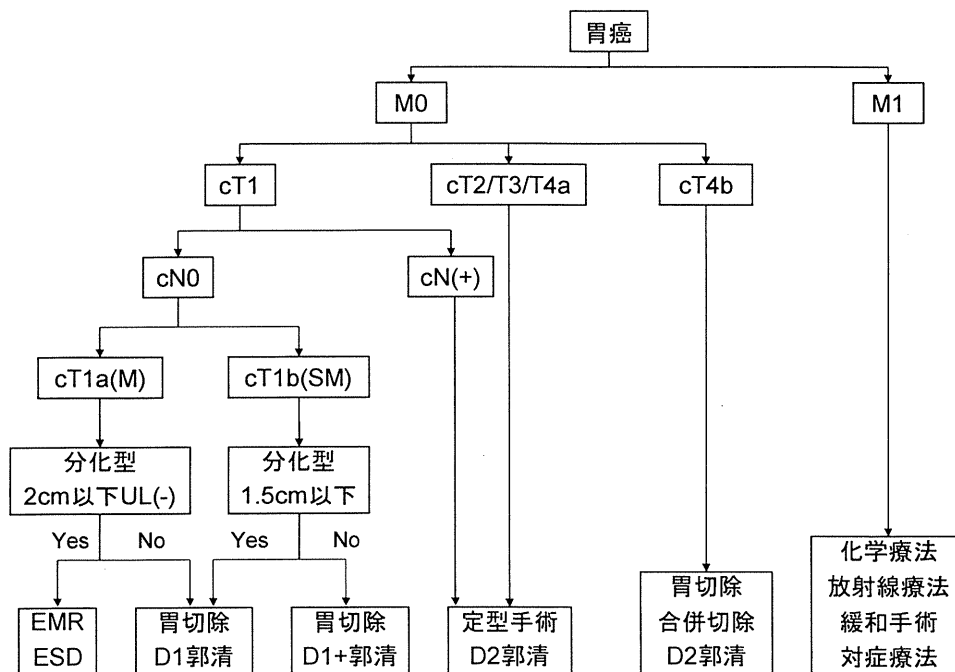


図 2.1.3. 日常診療で推奨される治療法選択のアルゴリズム(胃癌治療ガイドライン改訂第 3 版)

2.1.4. 腫瘍関連合併症

本試験の対象となるH0、P0、高度リンパ節転移(大動脈周囲リンパ節転移またはBulky リンパ節転移)がある胃癌にて想定される腫瘍関連合併症は以下のものが挙げられる<sup>9)</sup>。

- ・ 原発巣からの慢性的の出血と、それに伴う貧血(20%)。

- ・ 噴門部、幽門部狭窄による、経口摂取・内服の障害(17.5%)。
- ・ 肝門部リンパ節転移による胆管閉塞に起因する、閉塞性黄疸、肝不全など(5%以下)。

### 2.1.5. 再発/増悪形式

根治切除された胃癌にて想定される再発/増悪形式は、JCOG9206-1「漿膜浸潤陰性例に対するMFC+5-FU補助化学療法の有用性に関する研究」、JCOG9206-2「漿膜浸潤陽性例に対するCCDP、5FU、UFT併用補助化学療法の有用性に関する研究」の手術単独例において、腹膜転移が37%、肝転移が16%、リンパ節再発が14.8%、局所再発が7.4%であった<sup>10,11</sup>。再発の頻度は術後増加し続け、術後24か月がピークとなる。術後42か月以降の再発はきわめて稀である<sup>12</sup>。

### 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retrospectiveな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<sup>13</sup>。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<sup>14</sup>。岡島らの報告した死亡に関するハザード比を表2.1.6に示す。

表 2.1.6. 胃癌の予後因子

	予後因子	ハザード比
胃壁深達度	粘膜癌に対して粘膜下組織	1.48
	粘膜癌に対して漿膜下組織	2.41
	粘膜癌に対して漿膜	4.10
	粘膜癌に対して他臓器浸潤	4.62
リンパ節転移 (N分類:第12版)	N0 に対してN1	1.36
	N0 に対してN2	2.18
	N0 に対してN3・N4	3.63
年齢	49 歳以下に対して50-59 歳	1.16
	49 歳以下に対して60-69 歳	1.72
	49 歳以下に対して70 歳以上	2.07
肝・腹膜転移	肝・腹膜転移なしに対してあり	1.91

### 2.1.7. 対象集団選択の根拠

#### 1) 高度リンパ節転移を有する胃癌を対象とした理由

胃癌の治癒には根治切除が必須であり、腹膜転移、肝転移などの遠隔転移を伴う患者では、多くの場合根治切除は困難であり、予後が不良である。一方、遠隔転移がなくても高度リンパ節転移を伴う病態においては、たとえリンパ節郭清範囲を広げた拡大手術を行い、肉眼的に病変を完全切除したとしても予後が不良である。

本試験の対象とする高度リンパ節転移には以下の2つがある。

- 大動脈周囲リンパ節(No.16a2/b1)の肉眼的な転移\*
- Bulky リンパ節転移\*\*

\*大動脈周囲リンパ節転移:上腹部の造影CTにおいて、No.16a2/b1に最大径(長径)10 mm以上のリンパ節を認める場合に大動脈周囲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。

\*\*Bulky リンパ節転移: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。

- 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
- 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。

- 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。
- No.8aとNo.8pが判別困難な場合はNo.8aと記載する。
- 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。

JCOG 胃がん外科グループにて実施したアンケート調査によれば、肝転移及び腹膜転移がなく、肉眼的にも病理組織学的にも大動脈周囲リンパ節に転移を認めた 86 例における 3 年生存割合は 5%であった。また、国立がん研究センター中央病院の Bulky リンパ節転移に対する根治度 B (胃癌取扱い規約第 13 版による)の切除後の 3 年生存割合は 24%、5 年生存割合は 13%であった。なお、胃癌取扱い規約第 13 版では、大動脈周囲リンパ節 (No.16) のなかでも、腹腔動脈 (celiac trunk) の上縁から下腸間膜動脈 (IMA: inferior mesenteric artery) の上縁までの範囲、No.16a2~No.16b1 までを 3 群 (N3)、この範囲を超えるリンパ節転移を遠隔転移 (M) として区別しており、No.16a2~16b1 のみを郭清すべきリンパ節としている。胃癌取扱い規約第 14 版では No.16a2、16b1 の転移は遠隔転移 (M) に分類されるが、No.16a2、16b1 転移陽性症例に対する標準治療は未だ定まっておらず、本試験においても対象に含める。

高度リンパ節転移を伴う病態においては、手術範囲よりも遠位に微小転移を伴う場合が多く、何らかの補助療法が必要と考えられる一方、拡大郭清や浸潤臓器の合併切除による術中合併症や術後合併症のため、術後補助化学療法のコンプライアンスが不良となる。術前化学療法は、①術前に施行するため化学療法のコンプライアンスが高い、②化学療法によってリンパ節転移などが縮小し根治切除割合が向上する、③微小転移に対して早期から化学療法が行えるなどの理由から、本試験の対象とした高度リンパ節転移を伴う胃癌に対して有効性が期待される。JCOG 胃がん外科グループでは、これらの高度リンパ節転移を伴う胃癌を対象として、後述する JCOG0001 や JCOG0405 といった術前化学療法の臨床試験を実施してきた。

#### 2) 大型 3 型及び 4 型胃癌を除外した理由

胃癌は、その肉眼形態により、0 型から 5 型までの 6 型に分類される。このうち、大型 3 型及び 4 型胃癌では、その再発の多くが腹膜再発の形で発生するなど、本試験の対象とは病態が異なり、術前化学療法+広範なリンパ節郭清を伴う外科切除の有効性は期待できないことから、本試験の対象とはしない。大動脈周囲リンパ節転移や Bulky リンパ節転移を伴わない大型 3 型及び 4 型胃癌に対しては JCOG0501「根治切除可能な大型 3 型・4 型胃癌に対する術前 S-1+CDDP 併用療法による第Ⅲ相試験」により、手術+術後 S-1 補助化学療法に対して術前 S-1+CDDP を併用することの全生存期間における優越性を検証中である。大型 3 型及び 4 型胃癌に対する現時点での標準治療は手術+術後 S-1 補助化学療法であるのに対して、本試験の対象である高度リンパ節転移を伴う胃癌に対しては後述する JCOG0405 の結果から術前 S-1+CDDP 併用療法+手術+術後 S-1 補助化学療法が胃がん外科グループにおける標準治療とみなされていることも、両者を別の対象と考えて治療開発を行う理由である。

また、大動脈周囲リンパ節転移陽性の 4 型胃癌は、5 年生存割合 0-1.3%<sup>1516</sup>ときわめて予後不良である。愛知県がんセンター中央病院における大動脈周囲リンパ節転移を伴う大型 3 型胃癌にも 3 年以上の生存例はないなど、大動脈周囲リンパ節転移を伴う大型 3 型・4 型胃癌は極めて予後不良であり、術前化学療法+外科切除の有効性は期待できないことから、本試験の対象とはしない。

#### 3) 遠隔リンパ節転移、広範囲の食道浸潤例を除外した理由

本試験の対象とほぼ同じ高度リンパ節転移例に対して、術前 CPT-11+CDDP 併用療法を行った JCOG0001「高度リンパ節転移を伴う進行胃がんに対する術前 CPT-11+CDDP 療法+外科切除の第Ⅱ相臨床試験」では、3 例 (5.5%) に治療関連死亡を認めたが、そのうち、手術に関連した治療関連死は 1 例で、食道浸潤を伴う患者への長時間にわたる開胸手術の過大侵襲が原因と考えられた。そこで、原発巣の広がり通常の D2+No.16 の郭清範囲までのものを本試験の対象とし、根治切除不能と判断され遠隔転移 (M) に分類される大動脈周囲リンパ節転移 (No.16a1/b2) を有するもの、開胸手術や臍頭十二指腸切除などによる過大侵襲が予想されるものは除外することとした。

#### 4) 他臓器転移例を除外した理由

腹膜播種や肝転移が存在する場合には、術前化学療法を行ったとしても根治切除が行える可能性は低いと考えられるため、これらも除外する。しかし、腹膜播種は画像所見では正確な診断がつかず、最も精度が高い腹腔鏡または開腹による診断が必須と考えられるために<sup>1718</sup>、腹腔鏡または開腹による腹膜播種の除外診断を適格規準の 1 つとした。

## 2.2. 対象に対する標準治療

### 2.2.1. 我が国における標準治療

従来、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、手術療法、手術＋化学療法、化学療法単独などの種々の治療が各施設の方針に応じて行われ、標準治療は確立されていなかった。2.1.7.で述べた如く、大動脈周囲リンパ節に転移を認めた86例における3年生存割合は5%、Bulkyリンパ節転移例の根治度B切除後でも24%といずれも予後不良である。2010年に改訂された胃癌治療ガイドライン(医師用第3版)では、本試験の対象である高度リンパ節転移を有する進行胃癌のうち、大動脈周囲リンパ節に肉眼的転移を有する場合は、遠隔転移を有する転移性胃癌と同じM1カテゴリーに属するため、化学療法、放射線療法、緩和治療、対症療法などが日常診療における推奨治療とされている。ただし、胃癌治療ガイドラインはカテゴリー毎の大きな治療指針を記述したものであるため、高度リンパ節転移を有する進行胃癌のようなカテゴリーの狭間に存在する小さなサブグループに対する推奨治療までは定められていない。JCOG胃癌外科グループでは高度リンパ節転移に対するこれまでの2つの第II相試験の結果から、S-1＋CDDPによる術前化学療法＋手術を暫定的な標準治療と位置づけている。しかし、これらの結果はいずれも第II相試験の結果であることから胃癌治療ガイドラインでの推奨治療として採用されるには至っていない。その意味では、高度リンパ節転移を有する進行胃癌に対する標準治療は未だ定まっていないと言える。

#### 1) 術前化学療法

##### ① JCOG0001の結果

胃癌外科グループにて行われたJCOG0001(primary endpoint:3年生存割合、治療関連死(TRD)発生割合、目標登録数:60例)の結果を示す。術前CPT-11＋CDDP併用療法の有害事象は、grade 3/4の好中球減少が54.5%、下痢が5.5%と、切除不能・再発胃癌に対する第II相試験<sup>19</sup>や当時消化器がん内科グループで行われていたJCOG9912「切除不能または再発胃癌に対する5-FU療法/CPT-11＋CDDP併用療法/S-1単独療法による第III相試験<sup>20</sup>」のCPT-11＋CDDP群に対して有害事象は比較的軽度であったにもかかわらず、55例を登録した段階でTRDが3例(5.5%)となり試験は中止された<sup>21</sup>。TRDは当初設定した許容範囲(5%)を上回っており、毒性の強い治療と結論されたが、その一方で、術前化学療法に関連したTRDの2例は、いずれも1コース目からきわめて強い骨髄抑制を来していた。これには、UGT1A1の遺伝子多型など、CPT-11に特有の有害事象の関与<sup>22</sup>の可能性も示唆されている。

CPT-11＋CDDP併用療法の奏効割合は54.5%、根治切除割合は65.5%(95%CI. 51.4-77.8%)であり、MST:14.6か月、3年生存割合27.0%(95%CI. 15.2-38.8%)と3年生存割合の信頼区間下限が当初設定した閾値(15%)を上回り<sup>23</sup>、ある程度の有効性は示された。

JCOG0001の結果より、CPT-11＋CDDP療法はある程度有効性は期待できるものの、安全性の観点から標準治療と位置づけることはできず、より安全で有効性が期待できるS-1＋CDDP療法の有用性を続くJCOG0405で検証することとなった。

##### ② JCOG0405の結果

JCOG0405「高度リンパ節転移を伴う進行胃癌に対する、術前S-1＋CDDP併用療法＋外科切除の第II相臨床試験」は、術前S-1＋CDDP併用療法＋D2＋No.16郭清を伴う外科切除の第II相試験であり、全生存期間のsurrogate endpointである根治切除割合をprimary endpointとし、53例の登録を完遂した。S-1＋CDDP併用療法の有害事象は、JCOG0001で採用されたCPT-11＋CDDP併用療法と比較して、grade 3/4の好中球減少が19.2%、下痢が1.9%と比較的軽度で、治療関連死亡もなく、安全に施行可能であった。S-1＋CDDP併用療法の奏効割合は64.7%、根治切除割合は82.4%(95%CI. 69.1-91.6%)であり、当初設定した根治切除割合の閾値(50%)を上回り、有効性が示された<sup>24</sup>。真のendpointである3年生存割合の結果が確定した時点で再度検討を要するものの、JCOG0001(術前CPT-11＋CDDP療法＋外科切除)と比較し、根治切除割合ではJCOG0001の根治切除割合65.6%を上回り、治療関連死亡割合では下回っていることから、現時点では術前S-1＋CDDP療法＋外科切除が、高度リンパ節転移(Bulkyリンパ節転移陽性、No.16a2/16b1転移陽性)を伴う胃癌に対する暫定的な標準治療とみなされている。また、2010年度前期定期モニタリング時のデータでは、3年生存割合が58.8%ときわめて高い生存割合を示している。

##### ③ 進行癌におけるS-1＋CDDP療法の位置づけ

JCOG胃癌外科グループでは、S-1＋CDDP療法のリンパ節に対する高い奏効割合(76%)、低いPD割合(5%未満)<sup>25</sup>、JCOG0210「根治切除可能な大型3型・4型胃癌に対する術前S-1＋CDDP併用療法の安全性確認試験」で72%と高い治療完遂割合が示されたこと<sup>26</sup>から、S-1＋CDDP併用療法(CDDP:60/mg/m<sup>2</sup>[day 8]、