

胃がん肝転移症例（同時性・異時性）に対する
術前化学療法後の肝切除の有効性と安全性を評価する
第Ⅱ相試験
HiSCO 06-A 試験

実施計画書

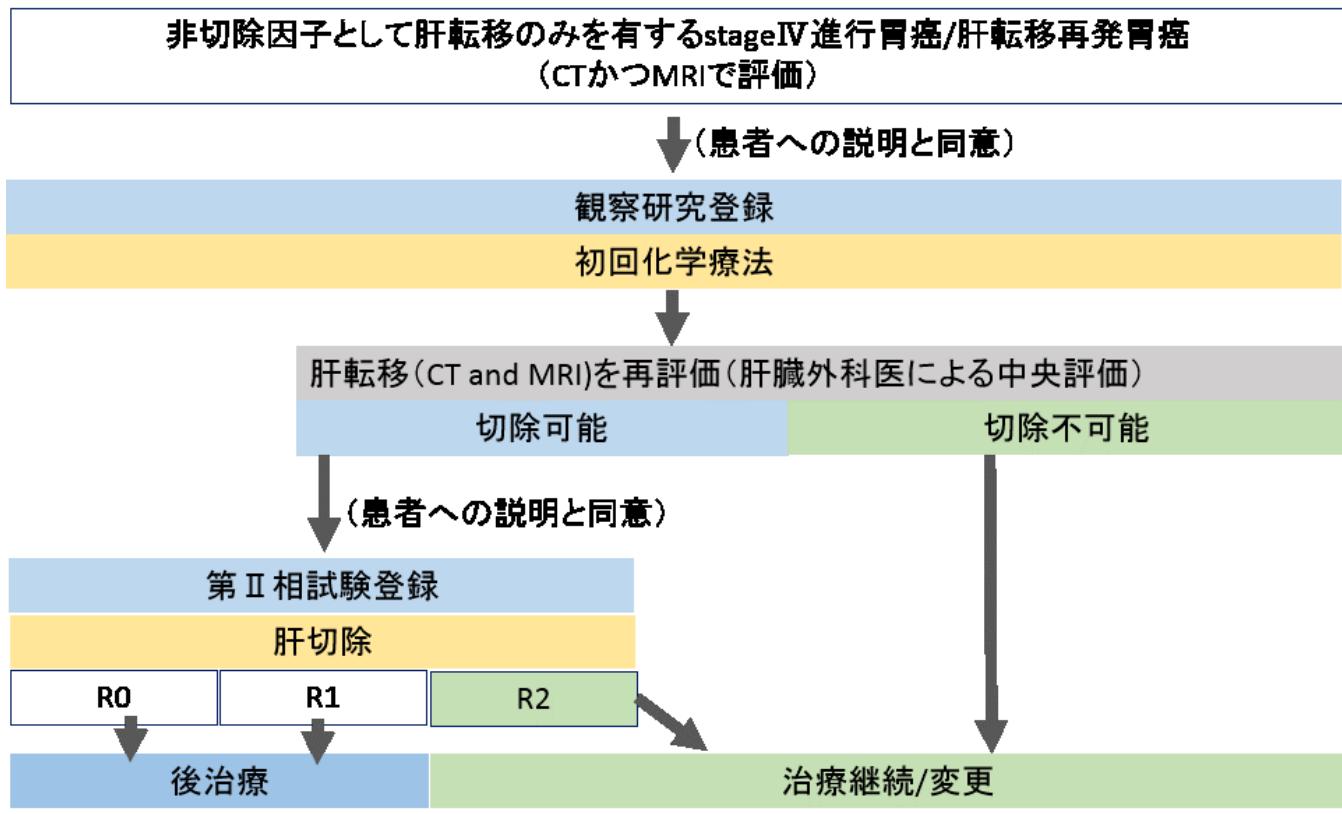
研究代表者
呉医療センター・中国がんセンター 鈴木崇久

研究事務局
特定非営利活動法人広島臨床腫瘍外科研究グループ
広島大学大学院 医系科学研究科 成人健康学
田邊和照
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3
TEL:082-257-5222 FAX:082-257-5224

試験実施要項 Ver 1.0 2016年9月9日作成
試験実施要項 Ver 2.0 2018年4月28日改訂
試験実施要項 Ver 3.0 2020年7月01日改訂

0 概要

0.1 シェーマ



0.2 目的

胃がん肝転移症例(同時性、異時性)に対して化学療法を先行して行い、治癒切除が可能であると判断された場合に肝転移巣および胃原発巣切除を行うこととし、肝転移巣切除後の3年無再発生存率、全生存期間、治癒切除(R0切除)割合、肝切除の安全性(術中・術後の合併症発生割合)、無再発生存期間をもとに予後因子解析を行い肝切除を含めた外科切除の適応基準を検証する。

0.3 解析対象症例

以下の規準をすべて満たす症例をプロトコール手術の適格性があると判断する。

1. 原発巣が組織学的に胃癌と診断されている。
2. 画像検査(ダイナミックCTかつ造影MRI)にて肝転移巣(同時性肝転移・再発肝転移)を評価されている。ただし造影剤の使用基準は各施設基準に従う。
3. 肝転移個数と大きさに規定はないが肝切除量60%以下(予定残肝容量40%以上)でR0切除可能である。
4. 化学療法後単発肝転移病変の治療効果PDは切除可能(R0手術が可能)であれば許容する。
5. 主治医の判断に加え中央判断(肝胆脾高度技能医)で手術可能と判断する。

6. 主要脈管の合併切除再建手術は認めない。
7. 臨床的に遠隔転移(肺転移、骨転移)・腹膜播種・大動脈周囲リンパ節転移がない。
8. 術式は R0 肝切除を原則とする。初発胃がん肝転移の場合、胃原発巣に対しては通常の胃切除術 D2 リンパ節郭清を行うこととし、二期的に肝切除を行ってもよい。
9. 肝転移巣に対して、ラジオ波焼灼術などの局所療法や放射線療法の治療歴はない。
10. 登録時の年齢が 80 歳以下
11. 3 か月以上の生存が期待できる。
12. 術前の肝機能が ChildA,B もしくは肝障害度分類 A,B に該当する。
13. 手術2週間前に下記の項目をすべて満たす症例。
(ア) 好中球数: 1,500 / mm³ 以上
(イ) 血小板数: 75,000/mm³ 以上
(ウ) AST/ALT: 100IU/L 以下
(エ) 総ビリルビン: 2.0mg/dL 以下
14. 心電図、胸部 X-P、CBC、生化学検査、動脈血ガス検査等を行い、手術に支障がないと判断される症例。
15. その他、主治医として手術適応に問題ないと判断可能である症例。

0.4 目標症例数と研究期間

目標症例数： 30 例（癌の遺残度は問わず肝切除術施行症例）

登録期間：承認日～2023 年 12 月

追跡期間：登録終了後 3 年

総研究期間：10 年（承認日～2026 年 12 月）

0.5 問い合わせ先

研究事務局

広島臨床腫瘍外科研究グループ

広島大学大学院 医系科学研究科 成人健康学 田邊和照

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

TEL:082-257-5222 FAX:082-257-5224

E-mail:ktanabe2@hiroshima-u.ac.jp

内容

0 概要	2
0.1 シェーマ	2
0.2 目的	2
0.3 解析対象症例	2
0.4 目標症例数と研究期間	3
0.5 問い合わせ先	3
1 研究の背景と目的	6
1.1 研究の背景	6
1.2 肝切除	6
1.3 化学療法	6
1.4 当該研究の意義	7
1.5 当該研究の目的	7
2 対象患者	7
3 研究の方法	8
3.1 研究の種類・デザイン	8
3.2 研究のアウトライン	9
3.3 説明と同意	9
3.4 症例登録	9
3.5 初回化学療法について	10
3.6 中央画像評価	10
4 手術療法	10
4.1 実施手術時期と術式	10
4.2 手術により予期される有害反応・手術合併症	11
5 観察・検査項目とスケジュール	12
5.1 登録時(術前)評価項目	12
5.2 手術終了後評価項目	12
5.3 退院日、周術期輸血量	12
5.4 手術標本の病理所見	13
5.5 追跡調査記載事項	13
6 有害事象発生時の取扱い	13
6.1 有害事象の定義	13
6.2 一次報告	13
6.3 二次報告(発生を知った日から 7 日以内)	14
6.4 詳細調査報告	14
6.5 最終報告	14
6.6 研究事務局・試験代表医師の対応手順	14
7 試験の中止・完了規準	14

7.1	試験完了の定義	14
7.2	試験中止の規準	14
8	後治療および補助療法	15
9	研究の終了、中止、中断	15
9.1	研究の終了	15
9.2	研究全体の中止、中断	15
10	目標症例数と研究期間	15
10.1	目標症例数と試験実施期間	15
10.2	目標症例数の設定根拠	15
11	エンドポイントの定義	16
11.1	3年無再発生存率（主評価項目）	16
11.2	全生存期間（副次評価項目）	17
12	データの集計	17
12.1	記録用紙の種類と提出期限	17
12.2	記録用紙の送付方法	17
13	倫理的事項	17
13.1	患者の保護	17
13.2	インフォームドコンセント	17
13.3	実施計画書等の変更について	20
14	利益相反(Conflict of Interest)と研究資金源	20
15	補償について	20
16	試料等の保存及び使用方法並びに保存期間	20
17	モニタリングと監査	20
17.1	定期モニタリング	20
17.2	モニタリングの項目	21
17.3	有害事象の許容範囲	21
17.4	本試験の中止について	21
17.5	適格性(適格・不適格)	21
18	研究の進捗状況の報告と結果の公表	22
18.1	研究の進捗状況	22
18.2	結果の公表	22
19	研究組織	<u>22</u>
19.1	研究代表者	22
19.2	効果・安全性評価委員会	22
19.3	研究事務局(連絡先)	22
19.4	共同研究機関	23
20	参考文献	24

1 研究の背景と目的

1.1 研究の背景

胃がん肝転移症例(同時性、異時性)は胃癌の 5-10%に見られ、胃がん治療ガイドライン第 4 版[1]においては非治癒胃がんとされ切除の対象とはならず、化学療法が第一選択となる。その予後は生存期間中央値約 7.7-10 ヶ月、3 年生存率は 5%以下と極めて不良である[2, 3]。胃がん肝転移症例に対する外科切除の意義は不明であり、現在 JCOG で化学療法を標準治療とし、胃原発巣切除を付加することの意義が検証されている[4]。一方、化学療法が著効し肝転移巣を含めた治癒切除ができた場合には、生存期間中央値約 20 ヶ月、5 年生存率約 30%と予後が改善することが報告されているが、多くの場合は多発性転移であり腹膜播種や高度なリンパ節転移を伴うことも多いため治癒切除割合は 20%以下に留まる[5]。しかしながらそれらの報告はすべて後ろ向きの単施設での検討である。以上をふまえ胃がん治療ガイドライン第 4 版[1]においてはクリニカルクエスチョン(CQ2)として肝転移があると診断された胃がんに対する治療方針について、「転移個数が少数であり、ほかの非治癒因子を有さない場合、外科的切除を含む集学的治療が提案され得る。」と記載されている[6]。

1.2 肝切除

手術単独療法の治療効果：海外での約 10 年間さかのぼる多施設後ろ向きの検討では胃癌初発時肝転移症例に対して R0 手術が施行された症例に限り予後延長が示された[7]。また、国内の多施設後ろ向き研究(KSCC1302)において肝転移巣に対する治癒切除後 1 年、3 年、5 年無再発生存割合は 48.4, 29.2, 27.7%で中央値は 0.977 年であった[8]。

化学療法後肝切除：胃がん肝転移症例の予後は、化学療法のみが行われた場合には 3 年生存率約 5%、5 年生存率約 2%と報告されている[9]。一方、化学療法が著効し肝転移巣を含めた治癒切除ができた場合には 3 年生存率 26-34%[10, 11]、5 年生存率 20-26% [11, 12]と予後が改善することが報告されているが、その対象には本試験と異なり単発の肝転移症例が多く含まれている。

具体的には①外科治療の対象となる胃がん肝転移症例とはどのような症例か、②化学療法を行った肝転移症例の内、どれくらいの割合が治癒切除に至るのか、③肝転移巣を含めた切除は安全に施行できるのか、④治癒切除症例の予後などについては、これまでに前向き検討の報告がない。

1.3 化学療法

化学療法の奏功率が 20-30%と低かった時代には、肝転移巣が制御され治癒切除に至ることは稀であった。しかしながら、近年の化学療法の進歩は目覚ましく、奏功率 54%の S-1+Cisplatin 療法が本邦における標準化学療法レジメンとして確立され[13]ている。更には S-1+Cisplatin 療法を凌駕する奏功率 81%が DCS(Docetaxel+Cisplatin+S-1) 療法で示され[14]、JCOG では bulky N2/N3 症例を対象に術前に DCS 療法を行う臨床試験が開始されている。

また、分子標的薬である Trastuzumab の Capecitabine+Cisplatin 療法に対する上乗せ効果が Her2 陽性胃がんで示され[15]、本邦においても Her2 陽性胃がんに対する標準化学療法レジメンは奏功率 47%[16]を示す Capecitabine + Cisplatin + Trastuzumab となつた。Her2 発現は分化型胃がんに多くみられ[17]、肝転移を伴う胃がんにも分化型が多いことから、胃がん肝転移症例に対する Capecitabine + Cisplatin + Trastuzumab 療法の効果が期待される。

これらの化学療法の進歩は、これまで外科治療の対象外であるとされてきた胃がん肝転移症例に対する治療の概念を一変する可能性を有しており、根治切除を目指した治療法を開発し、胃がん肝転移に対する肝切除の適応基準を確立することは時代の要請である。

本対象疾患は切除不能胃癌として扱われ、原則化学療法が第一選択となる。

治療法の選択についてはガイドラインに沿った治療が望ましいため原則として(フッ化ピリミジン製剤 + プラチナ製剤)を選択することとする。

1.4 当該研究の意義

ほかに非治癒因子を有さない肝転移を有する初発進行胃癌もしくはほかに非治癒因子を有さない肝転移再発をきたした胃癌術後患者に対する化学療法に加えて外科的切除を行うことを検証する。

1.5 当該研究の目的

胃がん肝転移症例(同時性、異時性)に対して化学療法を先行して行い、治癒切除が可能であると判断された場合に肝転移巣および胃原発巣切除を行うこととし、肝転移巣切除後の 3 年無再発生存率、全生存期間、治癒切除(R0 切除)割合、肝切除の安全性(術中・術後の合併症発生割合)、無再発生存期間をもとに予後因子解析を行い肝切除を含めた外科切除の適応基準を検証する。

2 対象患者

以下の規準をすべて満たす症例をプロトコール手術の適格性があると判断する。

1. 原発巣が組織学的に胃癌と診断されている。
2. 画像検査(ダイナミック CT かつ造影 MRI)にて肝転移巣(同時性肝転移・再発肝転移)を評価されている。ただし造影剤の使用基準は各施設基準に従う。
3. 肝転移個数と大きさに規定はないが肝切除量 60% 以下(予定残肝容量 40% 以上)で R0 切除可能である。
4. 化学療法後単発肝転移病変の治療効果 PD は切除可能(R0 手術が可能)であれば許容する。
5. 主治医の判断に加え中央判断(肝胆膵高度技能医)で手術可能と判断する。
6. 主要脈管の合併切除再建手術は認めない。
7. 臨床的に遠隔転移(肺転移、骨転移)・腹膜播種・大動脈周囲リンパ節転移がない。

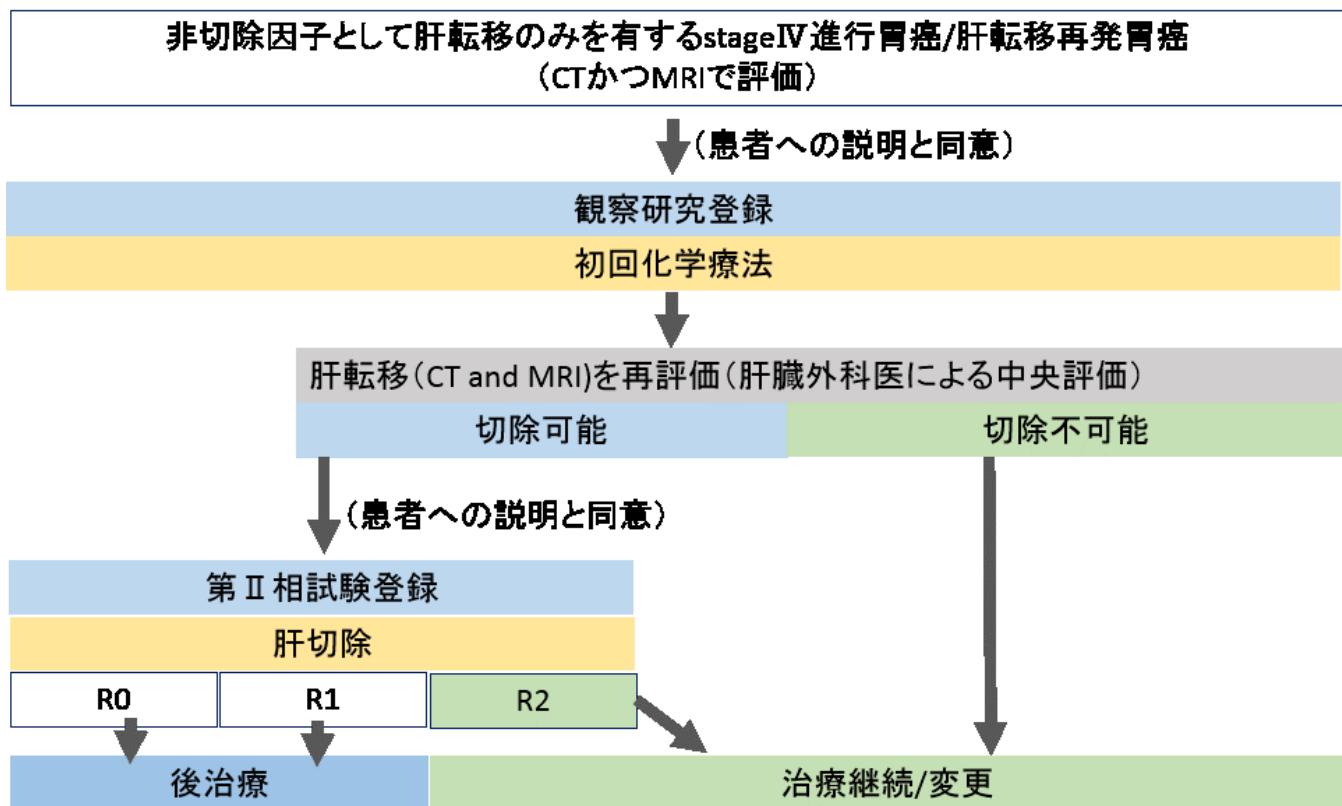
8. 術式は R0 肝切除を原則とする。初発胃がん肝転移の場合、胃原発巣に対しては通常の胃切除術 D2 リンパ節郭清を行うこととし、二期的に肝切除を行ってもよい。
9. 肝転移巣に対して、ラジオ波焼灼術などの局所療法や放射線療法の治療歴はない。
10. 登録時の年齢が 80 歳以下
11. 3 か月以上の生存が期待できる。
12. 術前の肝機能が ChildA,B もしくは肝障害度分類 A.B に該当する。
13. 手術2週間前に下記の項目をすべて満たす症例。
 - (ア) 好中球数: 1,500 / mm³ 以上
 - (イ) 血小板数: 75,000/mm³ 以上
 - (ウ) AST/ALT: 100IU/L 以下
 - (エ) 総ビリルビン: 2.0mg/dL 以下
14. 心電図、胸部 X-P、CBC、生化学検査、動脈血ガス検査等を行い、手術に支障がないと判断される症例。
15. その他、主治医として手術適応に問題ないと判断可能である症例。

3 研究の方法

3.1 研究の種類・デザイン

本試験は臨床第Ⅱ相試験とした

3.2 研究のアウトライン



3.3 説明と同意

担当医は試験の開始に先立ち、同意説明文書・同意書を用いて被験者にわかりやすく説明し、試験参加について自由意志による同意を文書で得る。同意を得る際には、被験者に試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間と質問する機会を設け、質問に十分に答える。同意書の写しおよび同意説明文書は被験者に渡し、同意書の原本は試験実施医療機関で保存する。

3.4 症例登録

登録に関わる全ての研究事務局への提出はFAXにて行う。
本研究実施につき、施設の倫理審査委員会の承認が得られた後、症例登録を開始する。症例登録開始前に、各施設研究責任者は倫理審査委員会の承認書の写しを研究事務局に提出する。

本研究の対象症例への研究概要説明後、研究担当医師は、「適格性確認票」に必要事項を記入し、研究事務局に提出し、症例を登録する。

登録後、症例登録番号が「登録適格性確認表」により研究担当医師へ連絡される。なお、研究事務局より不明事項に関しては適格性の問い合わせを行うことがあるので、研究担当医師はこれに答えなければならない。

定められた治療は「登録適格性確認票」を受理後、速やかに開始する。関係書類は保管しておくこと。

3.5 初回化学療法について

本研究は胃がん肝転移症例(同時性、異時性)に対して化学療法を先行して行い、治癒切除が可能であると判断された場合肝転移巣および胃原発巣切除を行うことを目的としている。先行して行われる化学療法は原則として(フッ化ピリミジン製剤 + プラチナ製剤)を選択するものとする。

胃癌治療ガイドライン改訂第5版[19]に従い、「推奨されるレジメン」「条件付きで推奨されるレジメン」から選択する。

術後補助化学療法中または終了後早期(6か月以内)再発症例に対する化学療法は、補助化学療法で用いられた同じ薬剤を除外して選択する。

術後補助化学療法終了後6ヶ月以降の再発例は初回治療例として対応する。

3.6 中央画像評価

症例登録後、研究事務局に対して肝転移画像(CT/MRI)の主要画像を提出する。研究事務局よりHiSCO研究グループ内の肝臓外科医に画像評価を依頼し適格・不適格の判断を行う。

不適格と判断された場合には肝切除は施行されず、HiSCO 06-B 試験を継続する。

4 手術療法

4.1 実施手術時期と術式

4.1.1 時期

原則として、最終の抗癌剤投与後4-8週以内に手術を行う。Her2陽性胃癌症例の場合Trastuzumab単独の投与は手術直前まで許容する。

登録後、何らかの理由で手術の実施が最終の抗癌剤投与後27日以前もしくは65日以降になった場合は、その理由を治療経過用紙に記載する。

手術が実施できないと判断した場合は「試験中止」として「試験終了報告」に記載する。

胃原発巣切除と肝切除は必ずしも同時に行う必要はない。つまり胃切除の侵襲を考慮して二期的に肝切除を行うことを許容する。

4.1.2 術式(胃切除)

初発胃癌症例の場合、胃原発巣に対しては、D2リンパ節郭清を伴う胃全摘術・幽門側胃切除術・噴門側胃切除術(下部食道も含む)のいずれかを行い、R0(癌の遺残がない)切除を行う。

予防的な大動脈周囲リンパ節郭清は許容しない。

また、各施設の規準による胆囊の合併切除は許容する。

胃上部進行胃癌に対する胃全摘術の際に胃病変が大彎にかかる場合に脾臓温存を許容する。

胃切除後の再建方法は規定しない。

4.1.3 術式(肝切除)

肝転移巣に対しては、部分切除を基本とし、必要に応じて葉切除・区域切除を行い、R0(癌の遺残がない)切除を行う。手術時に肝転移巣が不明となり同定困難は場合には initial site の切除は行わなくてもよい。

R0 手術のために主要脈管の合併切除再建をする手術は許容しない。

【部分切除を基本とする理由】

肝切除術式については、大腸癌肝転移に関して解剖学的肝切除は必要でないとするものが多く、非癌部の切除量を最小限にするために部分切除が基本と考えられている。

切除断端距離は 2-3mm が必要とする報告が多い。

R0(癌の遺残がない)切除が安全に施行可能であると判断し肝切除を開始したが、これ以上の肝切除は危険であると判断された場合に限り、遺残肝転移病巣に対する根治治療を目指したラジオ波凝固療法(RFA)ないしはマイクロ波凝固療法(MCT)の併用を許容する。

4.2 手術により予期される有害反応・手術合併症

術中(開腹から閉腹まで)合併症

術中肝胆道系損傷(睥、総胆管、門脈)、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中脾臓損傷、深部静脈血栓、肺塞栓、その他

術後早期(初回退院までの)合併症

深部静脈血栓、肺塞栓、創感染、創し開、創出血、乳糜腹水、胆汁瘻、睥液瘻、閉塞性イレウス、麻痺性イレウス、消化管潰瘍、消化管出血、腹腔内出血、肝膿瘍、腹腔内膿瘍、消化管縫合不全、胆囊炎、肺炎、胸水、肝機能異常、その他

術後晚期(初回退院後)合併症

腹腔内膿瘍、腹腔内出血、閉塞性イレウス、麻痺性イレウス、肝機能異常、肝不全、創感染、創し開、肺炎、腹壁瘢痕ヘルニア、その他

5 観察・検査項目とスケジュール

5.1 登録時(術前)評価項目

患者背景:患者イニシャル、性別、生年月日、原発巣(主占拠部位、病期、TNM 分類、組織型、壁深達度、初発/再発)、肝転移巣(大きさ、個数、占拠部位)、リンパ節転移(N の程度:N1、N2、N3)、遠隔転移の有無、アレルギー素因または薬物過敏症既往、合併症、腫瘍マーカー(CEA, CA19-9)、

末梢血算:白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数、

血液生化学:AST、ALT、ALP、総ビリルビン、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、Alb、CRP

治療内容:一次化療の奏効度・内容・期間(化学療法開始日、終了日、コース数)肝切除適応の有無と判定日、同意取得年月日、既往歴

一般所見:身長、体重、PS(ECOG)

肝転移巣の評価方法:造影 CT かつ造影 MRI 検査を必須とする

5.2 手術終了後評価項目

手術日、術前の PS・身長・体重、Child 分類、肝障害度分類、

臨床検査(手術前 14 日以内に実施):末梢血算;白血球数、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン、血小板数、

血液生化学;AST、ALT、ALP、総ビリルビン、血清クレアチニン、Alb、CRP、腫瘍マーカー(CEA, CA19-9)、

R0/1/2 切除の別(癌遺残度)、胃切除・再建術式、リンパ節郭清度、胃腫瘍長径、

肝転移切除術式:葉切除/区域切除/部分切除、肝切除量(g)、転移個数、切除個数、単葉/両葉、各切除肝転移巣の直径、各切除肝転移巣の断端距離、RFA/MCT の有無と個数、胃と肝臓以外の合併切除臓器、腹膜播種(P)の有無、腹腔内洗浄細胞診(CY)、術中出血量、手術時間、

5.3 退院日、周術期輸血量

術中(開腹から閉腹まで)合併症

術中肝胆道系損傷(脾、総胆管、門脈)、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中脾臓損傷、深部静脈血栓、肺塞栓、その他のグレード 3 以上の非血液毒性

術後早期(初回退院までの)合併症

深部静脈血栓、肺塞栓、創感染、創し開、創出血、乳糜腹水、胆汁瘻、脾液瘻、閉塞性イレウス、麻痺性イレウス、消化管潰瘍、消化管出血、腹腔内出血、肝膿瘍、腹腔内膿瘍、消化管縫合不全、胆囊炎、肺炎、胸水、肝機能異常、その他の

グレード3以上の非血液毒性(CTCAE 4.0 およびClavien-Dindo分類によるグレード評価を行う)

5.4 手術標本の病理所見

胃原発巣の病理学的深達度・病理学的リンパ節転移度(第13版および14版)および転移陽性個数、胃原発巣および各肝転移巣における組織型・リンパ管侵襲・静脈侵襲・化学療法の組織学的効果(grade)、切除肝の障害(SOS: sinusoidal obstruction syndrome 類洞の拡張、CASH: chemotherapy-associated steatohepatitis 脂肪性肝炎

5.5 追跡調査記載事項

術後晚期(初回退院後)合併症:腹腔内膿瘍、腹腔内出血、閉塞性イレウス、麻痺性イレウス、肝機能異常、肝不全、創感染、創し開、肺炎、腹壁瘢痕ヘルニア、その他のグレード3以上の非血液毒性(CTC 4.0 およびClavien-Dindo分類によるグレード評価を行う)
手術例での術後補助化学療法の有無と内容、
根治治療例の再発の有無・再発日・再発形式、残肝再切除の有無、
最終生存確認日・死亡日・死因(原病死・他癌死・その他)

6 有害事象発生時の取扱い

6.1 有害事象の定義

有害事象とは、臨床試験実施中に起こる治療や処置に際して観察されるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候(臨床検査値の異常を含む)・症状・疾患のことであり、当該治療方法との因果関係の有無は問わない。

有害事象が認められた際、研究責任(分担)医師は、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また、有害事象に関する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

6.2 一次報告

緊急報告に該当する有害事象(術中合併症・術後早期合併症・術後晚期合併症でClavien-Dindo分類によるグレード4以上)が発生した場合、各施設の担当医師はすみやかに研究事務局に口頭または電話で報告し、「重篤な有害事象に関する報告書」にその時点までに把握できている情報を記載し、FAX等で研究事務局に送付する。

6.3 二次報告(発生を知った日から 7 日以内)

各施設の担当医師は必要かつ十分な調査を行い、「重篤な有害事象に関する報告書」に記載して FAX 等で研究事務局に送付する。

6.4 詳細調査報告

研究事務局から、二次報告に含まれない詳細な情報の提供を要請された場合、また最新の転帰についての情報提供を要請された場合には、各施設の担当医師はその指示に従って必要かつ十分な調査を行い、「詳細調査報告書」を作成して FAX 等で研究事務局に提出する。

6.5 最終報告

施設代表医師または担当医師は、転帰が確定した後、二次報告後の経過および転帰に関して「重篤な有害事象に関する報告書」に記載して FAX 等で研究事務局に送付する。

6.6 研究事務局・試験代表医師の対応手順

研究事務局は、上記の各報告を受領の都度、可能な限りすみやかに研究代表者に報告する。報告を受けた研究代表者は、適宜各施設の研究責任者に連絡する。また、研究代表者は効果安全性評価委員会に評価を依頼し、その勧告を受けて対応(試験の中止・中止・プロトコール変更・継続など)を決定する。勧告を受けた対応については、直ちに各施設の研究責任者に連絡し、周知徹底を図る。

7 試験の中止・完了規準

7.1 試験完了の定義

治癒切除(癌の遺残がない R0 切除)・非治癒切除(癌の遺残がある R1/2 切除)を問わず、手術施行をもって試験完了とする。手術実施日を完了日とする。

7.2 試験中止の規準

以下のいずれかに該当した場合、本試験を中止する。

患者から試験中止の申し出があった場合

患者が同意を撤回した場合

患者が転居、転院、多忙などにより継続的な診察が困難となった場合

その他の理由により、医師が試験治療の継続ができないと判断した場合

他の理由により試験中止と判断する以前の試験中の死亡

8 後治療および補助療法

本試験中止後の治療法は規定しない。

また、肝転移を伴う stage IV 胃癌に対する術後補助化学療法は確立していないため、手術後(治癒切除、非治癒切除を問わず)の補助療法は規定しない。

再発後の治療も規定しない。

9 研究の終了、中止、中断

9.1 研究の終了

各施設での研究の終了時には、研究責任医師は速やかに研究終了報告書を病院長と研究代表者に提出する。

9.2 研究全体の中止、中断

研究代表者は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する。

- ・被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき
- ・倫理審査委員会から実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断されたとき
- ・倫理審査委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

研究の中止又は中断を決定したときは、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

10 目標症例数と研究期間

10.1 目標症例数と試験実施期間

目標症例数： 30 例（癌の遺残度は問わず肝切除術施行症例）

登録期間：承認日～2023 年 12 月

追跡期間：登録終了後 3 年

総研究期間：10 年（承認日～2026 年 12 月）

10.2 目標症例数の設定根拠

術前評価での登録適格患者を対象として、3 年無再発生存率で閾値奏功率を棄却できるかどうかを判断するため仮説検定を行う。ここでは、single arm PII 試験の検定を対象とした Fleming のデザイン [18]を用いる。このとき、有意水準は片側 $\alpha=0.05$ とする。

両側 90% 信頼区間の下限は片側 $\alpha=0.05$ とすることに対応する。この信頼区間の下限が閾値奏効率（3 年無再発生存率）を上回った場合に統計的有意と判断する。

胃がん肝転移症例の予後は、化学療法のみが行われた場合には 3 年生存率約 5%、5 年生存率約 2% と報告されている[9]。一方、化学療法が著効し肝転移巣を含めた治癒切除ができた場合には 3 年生存率 26-34%[10, 11]、5 年生存率 20-26% [11, 12] と予後が改善することが報告されているが、その対象には本試験と異なり単発の肝転移症例が多く含まれている。

本試験は手術を介入することで本来予後不良な肝転移患者の治癒率の向上を検定するものである。しかしながら長期間にわたる観察期間を要するために 3 年無再発生存率を用いることとした。

そこで、本試験の対象における期待 3 年無再発生存率を 30% とし、閾値奏効率を 10%、片側有意水準を $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.05$ として算出すると、必要症例数は 25 例となる。

目標症例数は不適格例を考慮して 30 例とした

研究期間の設定は HiSCOgroup 内で施行したアンケートでは過去 2 年間(2013~2014)における非治癒因子として肝転移のみを有する stageIV 胃癌は 41 症例であった。そのうち実際に肝切除を施行した症例は 8 例であった。よって登録期間を 3 年弱と設定した。

11 エンドポイントの定義

本研究では、主要評価項目を3年無再発生存率、副次評価項目を全生存期間、治癒切除 (R0 切除) 割合、根治治療割合 (R0 切除およびラジオ波凝固療法 (RFA)、マイクロ波凝固療法 (MCT) で根治治療が行えた割合)、手術の安全性 (術中、術後の合併症発生割合)、治癒切除例および根治治療例の無再発生存期間とする。

11.1 3 年無再発生存率 (主評価項目)

治癒切除術 (肝切除) 実施日を起算日とし、再発と判断された日または、あらゆる原因による死亡日までのうち早い方までの期間を無再発生存期間とする。3 年経過観察後の無再発生存率を主評価項目と規定する。

以下に示す基準に適合する場合に「再発」とする。可能であれば、再発はいずれも生検にて確認することが望ましい。

1. 画像所見(胸部単純レントゲン写真、超音波検査、CT、MRI など)にて矛盾の無い所見が認められた場合は「再発」とする。複数の診断モダリティで再発と診断された場合は、最も早い検査施行日をもって「再発日」とする。
2. 結節、腫瘍、胸・腹水の細胞診や生検にて病理学的に「再発」と診断された場合、最も早い検査施行日をもって「再発日」とする。
3. 臨床所見のみで、状態の急激な悪化や転院などのため画像検査や病理学的検査で確認ができなかった場合には、病状の増悪の臨床的な判断をもって再発とし、「再発」と診断するにいたった臨床所見および診断日をカルテおよび追跡報告書等に記載する。

※ただし、CEA などの腫瘍マーカーのみの上昇は再発とは診断しない。腫瘍マーカー以外に癌の再発を示す所見が無い場合は、画像診断などを適宜行い、適切に再発を診断する。

また、再発以外の理由により治療変更を行った症例については、治療変更日での打ち切り例として取り扱う。

11.2全生存期間（副次評価項目）

治癒切除術実施日を起算日として、あらゆる原因による死亡日までを生存期間とする。

最終追跡調査時の生存者については、最終生存確認日をもって打ち切りとする。

追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

12 データの集計

12.1記録用紙の種類と提出期限

本研究で用いる症例報告書と提出期限は以下の通りとする。

登録・適格性確認票、症例報告書(画像診断)－登録時(試験治療開始前)

調査票(追跡報告書)－試験治療中止／完了後4週間以内／術後2年後／術後3年後

12.2記録用紙の送付方法

すべてのCRF(症例報告書、調査票等)は原則的に郵送で行う。登録・適格性確認票に関してはFAX等で行う。

13 倫理的事項

13.1患者の保護

本試験に関するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」(日本医師会訳)1)および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)2)に従って本試験を実施する。

本プロトコールでの「医療機関」は、上記指針における「臨床研究機関」に対応する。

1)<http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>

2)<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>

13.2インフォームドコンセント

13.2.1患者への説明

患者登録に先立って、担当医は医療機関の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

説明する内容

1) 病名、病期、推測される予後に関する説明

- 2) 本研究が臨床試験であり、HiSCO が実施する研究であること
- 3) 本試験のデザインおよび根拠
- 4) プロトコール治療の内容
- 5) プロトコール治療により期待される効果
- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、それらが生じた際の対処法に関する説明
- 7) プロトコール治療終了後の後治療も適切に行われること
- 8) 費用負担と補償
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明
- 9) 代替治療法
本試験に参加しなかった場合に受け得る治療の説明
- 10) 予想される利益と可能性のある不利益について
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明
- 11) 病歴の直接閲覧について
「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明
- 12) 同意拒否と同意撤回
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- 13) 人権保護
氏名や個人情報は守秘されるための最大限の努力が払われること
- 14) 利益相反について
- 15) 研究に関する情報公開の方法
- 16) 質問の自由
担当医の連絡先のみでなく、医療機関の研究責任者、試験の研究代表者（または研究事務局）の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることの説明

13.2.2 同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書または医療機関で定められた書式の本試験の同意書を用い、患者本人による署名を得る。担当医は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日の記載があることを確認する。

同意文書は1部コピーし、1部は患者本人に手渡し、原本はカルテもしくは医療機関で定められた保管場所に保管する。

13.2.3 同意撤回

同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、プロトコール治療継続の拒否(①)とは区別する。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかに連絡すること。

②同意撤回の場合は、以降のフォローアップの依頼を中止する。

③の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該患者のデータをデータベースから削除する。

① 患者拒否：以降のプロトコール治療継続の拒否(フォローアップは続ける)。

② 同意撤回：研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコールに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。

③ 全同意撤回：研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること

13.2.4 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

プライバシーの保護

研究担当医師は、症例報告書の作成、取り扱い等および本研究の結果が公表される場合において、患者のプライバシー保護に十分配慮する。

以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。

- ・ 個人情報の保護に関する法律(平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正：平成 21 年 6 月 5 日法律第 49 号)
- ・ ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)
- ・ 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)

13.2.5 プロトコールの遵守

本研究に参加する医師は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて、本研究実施計画書を遵守する。

13.2.6 施設の臨床研究審査委員会の承認

本研究実施計画書が倫理的、科学的および医学的妥当性の観点から施設の倫理審査委員会で審査・承認された後に医療機関の長の承認を得て、本研究を実施する。

13.3 実施計画書等の変更について

1) 実施計画書や研究説明文書の変更(改訂)を行う場合は予め各医療機関の倫理審査委員会の承認を必要とする。

2) 各医療機関に固有の変更:

各医療機関で研究実施計画書の変更を求められた場合は、研究責任医師は、研究代表者との協議の上、変更が必要と判断されれば修正し代表機関での倫理委員会で申請承認を行い、各医療機関に通知する。

14 利益相反(Conflict of Interest)と研究資金源

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような利益相反(Conflict of Interest)は存在せず、研究の実施が被験者の権利や利益を損ねることはない。本研究は外部からの資金提供を受けず、特定非営利活動法人 広島臨床腫瘍外科研究グループの研究資金を用い、当該研究グループで実施しており、本研究で利害関係が想定される企業・団体からの経済的な利益やその他の関連する利益は受けていない。本研究により起こりうる知的財産権は本研究グループ等に帰属する。

15 補償について

本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当などの経済的な補償は行わない。

16 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間

研究責任医師は、研究等の実施に関わる必須文書(申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、CRF 等の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録など)は連結可能匿名化して施錠可能な引き出しで厳重に保管し、研究発表後 3 年後に廃棄する。被験者識別コードリストは、解析者に渡らないよう各施設で上記文書保管と同様に厳重に保管する。保管終了後は匿名化した状態で細断破棄する。また、解析したデータなどの情報はコンピューター上から確実に消去する。

17 モニタリングと監査

17.1 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年 2 回定期モニタリングが行われる。モニタリングはデータセンターに収集される CRF の記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料

との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究事務局、研究代表者、効果・安全性評価委員会に提出され、規定に従って検討される。定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではない。

監査担当者は本研究に係わりのない者が行う。登録終了時、経過観察時、研究終了時などの適切な時期において、研究代表者および監査担当者が協議し、モニタリング・監査業務手順書に則って施設訪問監査を実施する。

17.2 モニタリングの項目

- ① 集積達成状況:登録数－累積/期間別、施設別
- ② 適格性:不適格例/不適格の可能性のある患者:施設
- ③ プロトコール治療中/治療終了の別、中止/終了理由:施設
- ④ プロトコール逸脱:施設
- ⑤ 重篤な有害事象:施設
- ⑥ 全生存期間、無再発生存期間:全登録例
- ⑦ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

17.3 有害事象の許容範囲

「進行胃癌に対する胃切除術において、標準的 D2 に大動脈周囲リンパ節郭清を加えることにより予後が改善するか否かを、第 III を試験において検証した JCOG9501 試験」における標準治療群の胃切除例では、本試験と同等の胃切除術が行われたが、縫合不全 2%、脾液瘻 9%、腹腔内膿瘍 7%、肺炎 5%、その他合併症 10%が報告され、いずれか一つでも合併症が発生した症例は 27%であった。本試験では、JCOG9501 に比べてややリスクの高い患者も含まれることになるので、上記とほぼ同程度の術後合併症が予想される。縫合不全 3%、脾液瘻・腹腔内膿瘍各 10%、全体として 30%を許容範囲とする。術後在院死は JCOG9501 では約 1%であったが、本試験では 2%を許容範囲とする。

17.4 本試験の中止について

初期の 15 例中 2 例以上において、手術との因果関係ありと判断される治療関連死亡(TRD)が認められた場合には、本試験を中止する。

17.5 適格性(適格・不適格)

- ① 適格 プロトコールで規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をすべて満たす。

- ② 事後不適格 登録後に発生した情報により患者選択規準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報だがプロトコールで規定された以外の方法や規準により患者選択規準のいずれかを満たさない。
- ③ 登録時不適格 プロトコールで規定された方法(全例で実施)と規準により登録前に発生した情報が患者選択規準のいずれかを満たしていない。登録前に発生した情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。
- ④ 違反登録 患者選択規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題と扱う。

18 研究の進捗状況の報告と結果の公表

18.1 研究の進捗状況

研究の進捗状況を1年に1回、倫理審査委員会に報告する。

18.2 結果の公表

研究成果は、国内・海外の学会および論文にて公表する。なお、研究概要やその途中経過等を学会にて報告する事は可とする。

19 研究組織

19.1 研究代表者

呉医療センター・中国がんセンター 鈴木崇久

19.2 効果・安全性評価委員会

広島大学病院 消化器外科 上村健一郎

広島大学病院 呼吸器外科 宮田義浩

広島大学病院 消化器外科 清水 亘

19.3 研究事務局(連絡先)

広島臨床腫瘍外科研究グループ

広島大学大学院 医系科学研究科 成人健康学 田邊和照

〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3

TEL:082-257-5222 FAX:082-257-5224

E-mail: ktanabe2@hiroshima-u.ac.jp

19.4 共同研究機関

広島市立安佐市民病院
医療法人社団 井野口病院
一般社団法人因島医師会 因島医師会病院
医療法人 社団輔仁会 太田川病院
広島県厚生農業協同組合連合会 尾道総合病院
独立行政法人国立病院機構 呉医療センター中国がんセンター
国家公務員共済組合連合会 呉共済病院
呉市医師会病院
県立広島病院
済生会呉病院
済生会広島病院
日本赤十字社 庄原赤十字病院
公立 世羅中央病院
独立行政法人 労働者健康福祉機構 中国労災病院
中電病院
特定医療法人あかね会 土谷総合病院
独立行政法人国立病院機構 東広島医療センター
国家公務員共済組合連合会 広島記念病院
広島医療生活協同組合 広島共立病院
広島市立広島市民病院
広島県厚生農業協同組合連合会 JA 広島総合病院
広島大学病院、JR 西日本 広島鉄道病院
独立行政法人 国立病院機構 広島西医療センター
広島三菱病院
地方独立行政法人府中市民病院機構 府中市民病院
広島市立舟入病院
マツダ株式会社マツダ病院
三菱三原病院
三原市医師会病院
市立三次中央病院
医療法人社団 仁慈会 安田病院
独立行政法人 国立病院機構 柳井医療センター
国家公務員共済組合連合会 吉島病院
JA 広島厚生連 吉田総合病院

20 参考文献

1. 胃癌治療ガイドライン第4版. 日本胃癌学会編集, 金原出版 2014.
2. Sakamoto Y ST, Shimada K, et al: **Favorable indications for hepatectomy in patients with liver metastasis from gastric cancer.** *J Surg Oncol* 2007, **95**:534–539.
3. Yoshida M OA, Boku N, et al.: **Long-term survival and prognostic factors in patients with metastatic gastric cancers treated with chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study.** *Jpn J Clin Oncol* 2004, **34**:654–659.
4. Fujitani K YH, Kurokawa Y, et al.: **A randomized controlled trial comparing gastrectomy plus chemotherapy with chemotherapy alone in advanced gastric cancer with a single non-curable factor: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0705 and Korea Gastric Cancer Association Study KGCA01.** *Jpn J Clin Oncol* 2008, **38**:504–506.
5. 平塚正弘、矢野外喜治、山本正之、他: **胃癌を原発とした転移性肝癌に対する治療方針.** *日本外科学会雑誌* 2003, **104**:711–716.
6. Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K, Ohashi N, Yoshikawa T, Kobayashi D, Tanaka C, Fujiwara M: **Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines.** *Gastric Cancer* 2014, **17**(2):206–212.
7. Markar SR, Mikhail S, Malietzis G, Athanasiou T, Mariette C, Sasako M, Hanna GB: **Influence of Surgical Resection of Hepatic Metastases From Gastric Adenocarcinoma on Long-term Survival: Systematic Review and Pooled Analysis.** *Ann Surg* 2016, **263**(6):1092–1101.
8. Oki E, Tokunaga S, Emi Y, Kusumoto T, Yamamoto M, Fukuzawa K, Takahashi I, Ishigami S, Tsuji A, Higashi H et al: **Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study (KSCC1302).** *Gastric Cancer* 2015.
9. Yoshida M, Ohtsu A, Boku N, Miyata Y, Shirao K, Shimada Y, Hyodo I, Koizumi W, Kurihara M, Yoshida S et al: **Long-term survival and prognostic factors in patients with metastatic gastric cancers treated with chemotherapy in the Japan Clinical Oncology Group (JCOG) study.** *Jpn J Clin Oncol* 2004, **34**(11):654–659.
10. Okano K, Maeba T, Ishimura K, Karasawa Y, Goda F, Wakabayashi H, Usuki H, Maeta H: **Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer.** *Ann Surg* 2002, **235**(1):86–91.
11. Shirabe K, Shimada M, Matsumata T, Higashi H, Yakeishi Y, Wakiyama S, Ikeda Y, Ezaki T, Fukuzawa S, Takenaka K et al: **Analysis of the prognostic factors for liver metastasis of gastric cancer after hepatic resection: a multi-institutional study of the indications for resection.** *Hepatogastroenterology* 2003, **50**(53):1560–1563.
12. Saiura A, Umekita N, Inoue S, Maeshiro T, Miyamoto S, Matsui Y, Asakage M, Kitamura M: **Clinicopathological features and outcome of hepatic resection for liver metastasis from gastric cancer.** *Hepatogastroenterology* 2002, **49**(46):1062–1065.
13. Koizumi W, Narahara H, Hara T, Takagane A, Akiya T, Takagi M, Miyashita K, Nishizaki T, Kobayashi O, Takiyama W et al: **S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial.** *Lancet Oncol* 2008, **9**(3):215–221.

14. Ito S, Sano T, Mizusawa J, Takahari D, Katayama H, Katai H, Kawashima Y, Kinoshita T, Terashima M, Nashimoto A *et al*. A phase II study of preoperative chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and S-1 followed by gastrectomy with D2 plus para-aortic lymph node dissection for gastric cancer with extensive lymph node metastasis: JCOG1002. *Gastric Cancer* 2016.
15. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T *et al*. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010, 376(9742):687-697.
16. Sawaki A, Ohashi Y, Omuro Y, Satoh T, Hamamoto Y, Boku N, Miyata Y, Takiuchi H, Yamaguchi K, Sasaki Y *et al*. Efficacy of trastuzumab in Japanese patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: a subgroup analysis of the Trastuzumab for Gastric Cancer (ToGA) study. *Gastric Cancer* 2012, 15(3):313-322.
17. Matsusaka S, Nashimoto A, Nishikawa K, Miki A, Miwa H, Yamaguchi K, Yoshikawa T, Ochiai A, Morita S, Sano T *et al*. Clinicopathological factors associated with HER2 status in gastric cancer: results from a prospective multicenter observational cohort study in a Japanese population (JFMC44-1101). *Gastric Cancer* 2016, 19(3):839-851.
18. A'Hern RP: Sample size tables for exact single-stage phase II designs. *Stat Med* 2001, 20(6):859-866.
19. 胃癌治療ガイドライン改訂第5版. 日本胃癌学会編集,金原出版 2018.