

胃癌肝転移症例に関する観察研究 HiSCO 06-B 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

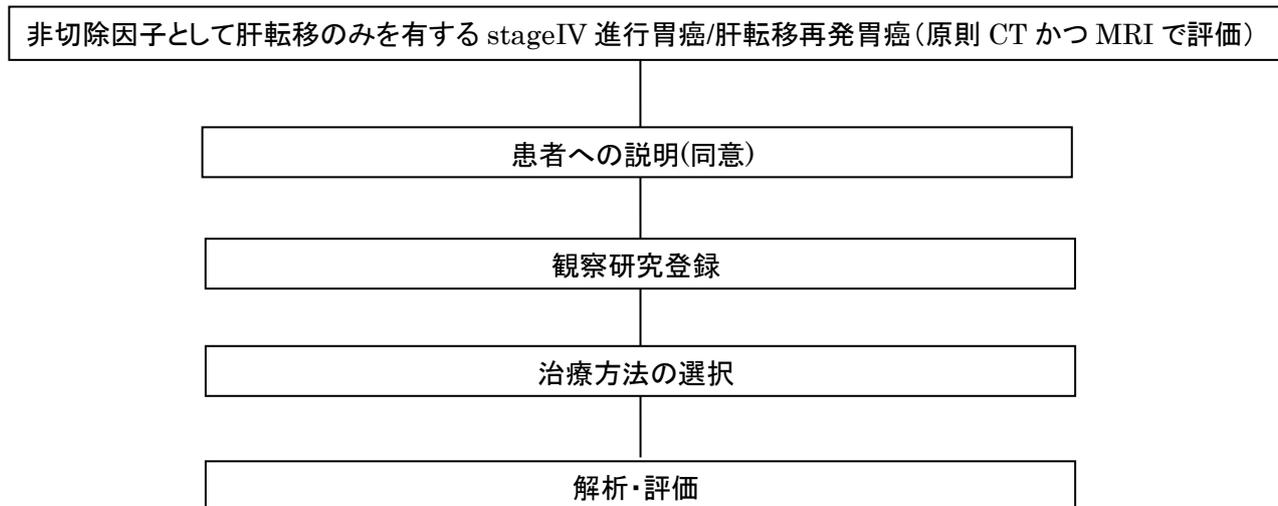
研究実施要項 Ver 1.0 2016年8月30日作成

研究実施要項 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

肝転移のほかに非治癒因子を有さない初発進行胃癌もしくは胃癌術後肝転移再発患者に対する治療内容・治療成績の実態を前向きに調査する

0.3 解析対象症例

【研究対象基準】

以下の規準をすべて満たす症例とする。

1. 組織学的に胃癌であることが確認された症例
2. 肝転移のほかに非治癒因子を有さない肝転移 Stage IV 胃癌症例 もしくは肝転移のほかに非治癒因子を有さない胃癌術後肝転移再発症例
3. 年齢 20 歳以上の症例
4. 本研究のため、検査結果等の臨床データを外部(研究事務局)へ提供することのできる症例

0.4 予定症例数と研究期間

予定症例数: 規定しない

研究実施期間: 承認日～2026 年 12 月 症例登録期間: 承認日～2023 年 12 月

追跡終了日: 最終症例登録の 3 年後(2026 年 12 月)

0.5 問い合わせ先

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

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

目次

0	概要	2
0.1	シエーマ	2
0.2	目的	2
0.3	解析対象症例	2
0.4	予定症例数と研究期間	2
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	当該研究の意義	7
2	対象患者	7
3	研究の方法	7
3.1	研究の種類・デザイン	7
3.2	研究のアウトライン	7
3.3	症例登録	8
4	観察・検査項目とスケジュール	8
4.1	登録前評価項目	8
4.2	観察期間中の検査と評価	8
4.3	スタディカレンダー	8
4.4	観察観察期間評価スケジュール	9
5	有害事象発生時の取扱い	9
6	研究の終了、中止、中断	9
6.1	研究の終了	9
6.2	研究全体の中止、中断	9
7	目標症例数と研究期間	9
7.1	目標症例数	9
7.2	研究期間	9
8	データの集計	10
8.1	記録用紙の種類と提出期限	10
8.2	記録用紙の送付方法	10
9	倫理的事項	10
9.1	被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮	10
9.1.1	プライバシーの保護	10
9.1.2	プロトコルの遵守	10
9.1.3	施設の臨床研究審査委員会の承認	10
9.2	実施計画書等の変更について	10
10	利益相反(Conflict of Interest)と研究資金源	10
11	試料等の保存及び使用方法並びに保存期間	11

12	研究の進捗状況の報告と結果の公表.....	11
12.1	研究の進捗状況.....	11
12.2	結果の公表.....	11
13	研究組織.....	11
13.1	研究代表者.....	11
13.2	研究事務局(連絡先).....	11
13.3	共同研究機関.....	12
14	参考文献.....	13

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ション(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、ほかの非治療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。

しかし具体的には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治癒切除症例ではどれくらいの予後の改善が得られるのかなどについては、これまでに多施設での前向きな検討は一切なされていない。

化学療法の奏率が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(6)、更にはS-1+Cisplatin療法を凌駕する奏率81%がDCS(Docetaxel+Cisplatin+S-1)療法で示され(7)、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(8)、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率47%を示すCapecitabine+Cisplatin+Trastuzumabとなった。Her2発現は分化型胃がんによくみられ、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、これまでは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。しかしながらガイドラインにおいても肝転移症例に対する根治切除の選択肢を提示しているがその判断は臨床医にゆだねられているのが現状である。

1.2 当該研究の意義

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治療内容・治療成績の実態を前向きに調査する。

肝転移の診断の精度は時代に変遷に伴い急激に向上している。本研究においては、肝転移の診断は造影CTと造影MRIを両方用いることを原則とした。登録時の診断精度をあげるにより肝切除に至りうる境界域の肝転移患者の治療実態を正確に調査できる。

2 対象患者

以下の規準をすべて満たす症例とする。

1. 組織学的に胃癌であることが確認された症例
2. 肝転移のほかに非治癒因子を有さない肝転移 Stage IV 胃癌症例 もしくは肝転移のほかに非治癒因子を有さない胃癌術後肝転移再発症例
3. 年齢 20 歳以上の症例
4. 本研究のため、検査結果等の臨床データを外部(研究事務局)へ提供することのできる症例

非治癒因子の定義(通常診療内での判断とする)

1. 骨・肺などの遠隔転移
2. 腹膜播種
3. 腹部大動脈リンパ節転移
4. 腹腔動脈周囲リンパ節転移(Bulky N2 リンパ節転移)
5. 局所進行胃癌(隣浸潤・肝門部浸潤など)
- 6.

3 研究の方法

3.1 研究の種類・デザイン

介入を伴わない前向き研究(前向き観察研究)

3.2 研究のアウトライン

非切除因子として肝転移のみを有する stageIV 進行胃癌/肝転移再発胃癌(原則 CT かつ MRI で評価)

患者への説明(同意)

観察研究登録

化学療法を選択

3.3 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。

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 登録後、症例登録番号が「登録適格性確認票」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。
- ④ 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。

4 観察・検査項目とスケジュール

4.1 登録前評価項目

1. 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、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、同意取得年月日、既往歴
2. 一般所見: 身長、体重、PS(ECOG)
3. 肝転移巣の評価方法
原則として造影 CT かつ造影 MRI 検査を必須とするが、造影剤の使用基準については各施設基準に従う

4.2 観察期間中の検査と評価

1. 施行治療(化学療法の有無と選択薬剤)
2. 施行治療の最良効果
3. 一般所見: 体重、PS(ECOG)
4. 生化学検査値
5. 生存転帰調査

4.3 スタディカレンダー

	登録時	観察期間中
患者背景	●	「観察期間評価 スケジュールに従う
一般所見・臨床所見	●	
生化学検査・腫瘍マーカー	●	
画像検査	●	

4.4 観察観察期間評価スケジュール

転帰調査票 調査依頼時に記入(ごと)

	3 ヶ月	6 ヶ月	1 年	2 年	3 年
生存転帰調査	●	●	●	●	●
CRF 回収	●		●	●	●

5 有害事象発生時の取扱い

本研究は介入を伴わない前向き観察研究であるが、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 研究の終了、中止、中断

6.1 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。

6.2 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。

1. 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
2. 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。

7 目標症例数と研究期間

7.1 目標症例数

観察研究であり期間内の症例を登録するため規定しない

7.2 研究期間

研究実施期間: 承認日～2026 年 12 月

症例登録期間: 承認日～2023 年 12 月

追跡終了日: 最終症例登録の 3 年後(2026 年 12 月)

8 データの集計

8.1 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—登録時

8.2 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。

9 倫理的事項

9.1 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

9.1.1 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。

9.1.2 プロトコルの遵守

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。

9.1.3 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、科学的小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。

9.2 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。

10 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。

11 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。

12 研究の進捗状況の報告と結果の公表

12.1 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。

12.2 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。

13 研究組織

13.1 研究代表者

呉医療センター・中国がんセンター 外科・医長
鈴木 崇久

13.2 研究事務局(連絡先)

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
TEL:082-257-5222 FAX:082-257-5224
E-mail: ktanabe2@hiroshima-u.ac.jp

13.3 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

14 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.