

研究課題名：非治癒因子を有する進行胃癌に対する胃原発巣切除の意義に関する
国際共同研究

課題番号：H23-がん臨床-一般-003

研究代表者：市立貝塚病院 院長 辻仲 利政

1. 本年度の研究成果

平成24年度に行ったプロトコル改訂（登録期間を1.5年延長し、登録期間：5.5年、総研究期間：7.5年とする変更。参加国シンガポールの追加とそれに伴う試験タイトルの変更、腹膜播種に伴う卵巣転移は適格、腹膜播種を伴わない卵巣転移は不適格とする適格基準の明確化など）に従って、平成25年度研究を継続した。シンガポールからの症例登録が得られたため、3カ国の共同研究体制が実現された。

平成25年5月末に、日韓併せて予定登録症例数の1/2である165例の登録が得られた。9月24日プロトコルに従い効果・安全性評価委員会による第1回中間解析審査が行われた。その結果、primary endpoint（全生存期間）について試験治療群（B群）の生存曲線が標準治療群（A群）のそれを下回っており、プロトコルで規定した試験中止を検討する条件に合致した。試験治療群の有害事象発生割合が標準治療群より高いこと、最終解析時に有意に試験治療の優越性が示される統計的確率が低いこと、などを総合的に検討した結果、試験中止を勧告すべきと結論された。国別のサブグループ解析では、日本側の生存曲線ではB群がA群を下回っていたが、韓国側の生存曲線ではB群がA群を上回っていた。韓国側のみ試験を継続することも検討されたが、日本側の登録を中止することによって韓国の研究者の判断に強いバイアスがかかるため、両国ともに中止することが妥当であると判断された。

この中止勧告に従い、日韓の研究責任者は症例登録を中止することを決定し、9月17日付けで試験中止報告書を提出した。

2. 前年度までの研究成果

- 1) 国際共同研究組織の確立と運営
- 2) 日韓研究者会議の継続開催
- 3) 研究者相互交流の促進
- 4) 日韓データセンター交流
- 5) 研究の同質性の確認

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

今回の中間解析により減量手術を行う意義がないことが判明した。十分なエビデンスがないまま広く行われていた減量的胃切除に対して歯止めをかけ、化学療法単独治療が標準治療であることを第3相試験により立証したことの意義は大きい。今後、早期にその情報を公開する予定である。中間解析までに症例登録された173例（日本94例、韓国79例）

の治療および観察を引き続き厳重におこない試験の質の維持・向上に努める。日韓国際共同研究として行われたことで、両国におけるアウトカムの相違について検討することが可能である。

本研究における日韓研究者合同会議は、若手医師同士の相互交流の場および教育研修の場として機能し、若手医師育成の貴重な機会となってきた。両国のデータセンターにおいても、国際共同試験の経験を積む機会となった。さらに、本研究により、日本および韓国の胃癌学会の結びつきが強化されてきた。本試験の結果により、日本の胃癌治療ガイドラインが書き換えられ、全世界の研究者に重要な情報を提供することになる。

4. 倫理面への配慮

参加患者の安全性確保については、適格条件やプロトコール治療の中止変更規準を厳しく設けており、試験参加による不利益は最小化される。また、「臨床研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言などの国際的倫理原則に従い以下を遵守する。

- 1) 研究実施計画書の IRB 承認が得られた施設のみから患者登録を行う。
- 2) すべての患者について登録前に十分な説明と理解に基づく自発的同意を本人より文書で得る。
- 3) データの取り扱い上、患者氏名等直接個人が識別できる情報を用いず、かつデータベースのセキュリティを確保し、個人情報（プライバシー）保護を厳守する。
- 4) 研究の第三者的監視：JCOG（Japan Clinical Oncology Group）は国立がん研究センターがん研究開発費指定研究 6 班（20 指-1～6）を中心に、同計画研究班および厚生労働科学研究費がん臨床研究事業研究班、合計 33 研究班の任意の集合体であり、JCOG に所属する研究班は共同で、Peer review と外部委員審査を併用した第三者的監視機構としての各種委員会を組織し、科学性と倫理性の確保に努めている。本研究も、JCOG のプロトコール審査委員会、効果・安全性評価委員会、監査委員会、などによる第三者的監視を受けることを通じて、科学性と倫理性の確保に努める。

5. 発表論文

1. Motohiro Hirao, Toshimasa Tsujinaka, Hiroshi Imamura, Yukinori Kurokawa, Kentaro Inoue, Yutaka Kimura, Toshio Shimokawa, Hiroshi Furukawa. Overweight is a risk factor for surgical site infection following distal gastrectomy for gastric cancer. *Gastric Cancer* 16: 239-44, 2013
2. Wada N, Kurokawa Y, Nishida T, Takahashi T, Toyokawa T, Kusanagi H, Hirota S, Tsujinaka T, Mori M, Doki Y. Subgroups of patients with very large gastrointestinal stromal tumors with distinct prognoses: A multicenter study. *J Surg Oncol* 2013, Oct 24. doi: 10.1002/jso.23471.

3. Tsujinaka T, Yamamoto K, Fujita J, Endo S, Kawada J, Nakahira S, Shimokawa T, Kobayashi S, Yamasaki M, Akamaru Y, Miyamoto A, Mizushima T, Shimizu J, Umeshita K, Ito T, Doki Y, Mori M; Clinical Study Group of Osaka University on Section of Risk Management. Subcuticular sutures versus staples for skin closure after open gastrointestinal surgery: a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 382:1105-12, 2013
4. Sakai D, Satoh T, Kurokawa Y, Kudo T, Nishikawa K, Oka Y, Tsujinaka T, Shimokawa T, Doki Y, Furukawa H. A phase II trial of trastuzumab combined with irinotecan in patients with advanced HER2-positive chemo-refractory gastric cancer: Osaka Gastrointestinal Cancer Chemotherapy Study Group OGSG1203 (HERBIS-5). *Jpn J Clin Oncol* 43:838-40, 2013
5. Fujitani K, Tamura S, Kimura Y, Tsuji T, Matsuyama J, Iijima S, Imamura H, Inoue K, Kobayashi K, Kurokawa Y, Shimokawa T, Tsujinaka T, Furukawa H. Three-year outcomes of a phase II study of adjuvant chemotherapy with S-1 plus docetaxel for stage III gastric cancer after curative D2 gastrectomy. *Gastric Cancer* 2013 Jun 5. [Epub ahead of print]
6. Iwasaki Y, Sasako M, Yamamoto S, Nakamura K, Sano T, Katai H, Tsujinaka T, Nashimoto A, Fukushima N, Tsuburaya A; Gastric Cancer Surgical Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Phase II study of preoperative chemotherapy with S-1 and cisplatin followed by gastrectomy for clinically resectable type 4 and large type 3 gastric cancers (JCOG0210). *J Surg Oncol* 107:741-5, 2013
7. Kimura Y, Yano H, Imamura H, Fujitani K, Imano M, Tokunaga Y, Matsuoka M, Kurokawa Y, Shimokawa T, Takiuchi H, Tsujinaka T, Furukawa H. A phase I study of triplet combination chemotherapy of paclitaxel, cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 43:125-31, 2013

6. 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③所属研究機関 及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属研究 機関にお ける職名
辻 仲 利政	臨床試験責任者 胃がんの集学的治療	市立貝塚病院 (同施設)	院長
今本 治彦	胃がんの集学的治療	近畿大学医学部、消化器外科、 上部消化管外科、内視鏡外科 (同施設)	教授
栗田 啓	胃がんの集学的治療	四国がんセンター、上部消化管 外科 (同施設)	院長
木下 敬弘	胃がんの集学的治療	国立がん研究センター東病院 (同施設)	胃外科部長
寺島 雅典	胃がんの集学的治療	静岡県立静岡がんセンター胃外 科 (同施設)	胃外科部長
木村 豊	胃がんの集学的治療	市立堺病院消化器外科 (同施設)	胃 食 道 外 科 担当部長
津田 政広	胃がんの集学的治療	兵庫県立がんセンター (同施設)	消 化 器 内 科 部長
畑 啓昭	胃がんの集学的治療	京都医療センター外科 (同施設)	外科医師
梨本 篤	胃がんの集学的治療	新潟県立がんセンター新潟病院 (同施設)	副院長
田村 茂行	胃がんの集学的治療	関西労災病院 (同施設)	副院長
山上 裕機	胃がんの集学的治療	和歌山県立医科大学第2外科 (同施設)	教授