

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 北村 惣一郎 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療の名称	早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験
社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効率性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> T1NO 単発、4cm 径以下の胃がんの手術成績(がん再発及び胃切後合併症)が優れている結果が出れば、保険収載可(比較的高額器械を要する) </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： すでに先行研究として、厚労省がん研究助成金(平成 14～17 年)とそれに引き続き先進医療 B-13 で 400 数十例が行われている。引き続き、介入研究で先進医療 B を実施するということであるが、先行研究との関係が申請書の記載上読み取りにくく、明確に記載して頂いた方が、引き続き行われる先進医療 B の意義が理解されやすいと思われた。

「早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験（整理番号 B011）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

慶應義塾大学病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとおりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験
適応症：早期胃癌（術前診断T1N0、腫瘍長径4cm以下、単発性）
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>センチネルリンパ節(SN)とは腫瘍から直接リンパ流を受けるリンパ節(LN)のことで、最初のLN転移はSNに生じ、SNに転移がなければその他のLNには転移がないとする考え方をSN理論と呼ぶ。すでに実臨床応用中の乳癌や悪性黒色腫に続き、胃癌でも対象を長径4cm以下のcT1N0単発胃癌に限定し、「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」により、SN転移陰性症例にはSNとSNを含むリンパ流域切除を原則とすれば安全な縮小手術が実施可能であることが示されれば、従来手術において認めた術後の小胃症候群(20-30%)やダンピング症候群(15-30%)など長期的QOL低下が改善されることが期待される。また、術中SN生検および迅速病理診断で手術中にLN転移のリスクが把握できれば、より安全な個別化胃癌手術が実施可能となる。</p> <p>（概要）</p> <p>本試験は術前診断T1N0M0、腫瘍長径4cm以下と診断された単発性の早期胃癌症例を対象として、「SNをLN転移の指標とした個別化手術群」を行い、その根治性・安全性を検証する第II相多施設共同単群試験である。すべての症例にSN生検を行い、術中SN転移陰性の場合にはSN流域切除を原則とした縮小胃切除（噴門側胃切除、幽門保存胃切除、胃部分切除、分節切除）を行って「縮小手術群」（A群）とする。流域切除範囲によって縮小手術が困難な場合には従来通りの胃切除術（幽門側胃切除術・胃全摘術）（B群）を実施する。また、SN転移が陽性の場合にはD2LN郭清と定型胃切除(幽門側胃切除、胃全摘術)（C群）を行う。Primary Endpointは5年無再発生存割合、Secondary Endpoints はSN同定率、転移検出感度、3年無再発生存割合、3年・5年全生存割合、術後QOLとする。Primary Endpointすなわち個別化手術の根治性・安全性の評価は、本試験登録A～C群（個別化手術群）の手術成績とこれまで報告されてきた同じ早期胃癌に対する手術成績を比較し、A群のみの部分集団での予後についてもSecondary Endpointとして同時に検証する。術後QOLに関しては「個別化手術群」内での比較も行う。</p> <p>（効果）</p> <p>LN転移率が10%–15%程度で予後がきわめて良好な早期胃癌に対する外科治療は、これまで根治性に主眼がおかれLN転移陰性例に対しても広範な胃切除と徹底したLN郭清術</p>

が行われ、長期的な QOL の低下（小胃症候群やダンピング症候群）が問題となっていた。近年、根治性に加えて長期的 QOL を重視した機能温存・縮小手術が求められている。本研究結果で、SN による個別化手術が従来の成績に劣らず長期的 QOL を改善させるものであれば、多くの患者にとって大きな恩恵となり、同時にわが国から世界に発信できる新しい胃癌縮小手術のエビデンスとなりうる。

（先進医療に係る費用）

通常の診療費用に加えて、先進医療として60,400円

申請医療機関	慶應義塾大学病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第1回審議】

(1)開催日時：平成25年7月23日(火) 17:00~18:30
(第7回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

慶應義塾大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙1）第7回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

（本会議での指摘事項及び回答）

（別紙2）先進医療B011に対する第7回先進医療技術審査部会における指摘事項参照

【第2回審議】

(1)開催日時：平成25年10月23日(水) 16:30~17:50
(第10回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

慶應義塾大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙3）第10回先進医療技術審査部会資料1-2 参照

（本会議等での指摘事項及び回答）

（別紙4）先進医療B011に対する第10回先進医療技術審査部会における指摘事項参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

慶應義塾大学病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

第7回先進医療技術審査部会

資料1-2

平 25 年 7 月 23 日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B011)

評価委員 主担当：山中
副担当：山口 副担当：田島 技術委員： ー

先進医療の名称	早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	術前診断 T1N0M0、腫瘍長径 4cm 以下と診断された単発性の早期胃癌症例を対象として、「センチネルリンパ節をリンパ節転移の指標とした個別化手術群」と「従来手術群」の 2 群にランダム割付を行い、前者の後者に対する根治性・安全性における非劣性を検証する第 III 相多施設共同臨床試験である。

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
1. 患者説明文の「3 研究方法・研究協力事項」において、従来手術群に割り付けられた患者さんは、手術中の見張りリンパ節生検を実施し、転移の有無にかかわらず、定型胃切除＋通常リンパ節郭清を実施するとなっている。一方、個別化手術グループに割り付けられ、手術中の見張りリンパ節生検が陽性であった患者さん（個別化手術群 C）は定型胃切除＋拡大リンパ節郭清を実施するとなっている。	

1) 従来手術群に割り付けられ、見張りリンパ節生検の結果、リンパ節転移を認めたとした場合、拡大ではなく、通常リンパ節郭清が実施されるとなると、従来手術に割り付けられた患者さんは不利益を被るのではないかと解釈する可能性があります。これらのことについて患者さんに誤解をまねかないよう、詳しく患者説明文に記載すること。

2) 「先進医療届出書 様式第3号 6. 治療計画 2) 実施術式の決定方法 ②の末尾」に、従来手術群の術式として「通常の郭清範囲外にSNが検出された場合にはSN理論に則り、その流域切除も追加する。」とある。もし、このことが、通常リンパ節切除の範囲外のことを指すのであれば、先進医療届出書の記載に合致するように患者説明文にも記載すること。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 * ・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 * ・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適 * ・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	
10. 11. 15. については適ではあるが以下を考慮すること。	
10.	
- 試験治療群の無再発率は98%と期待されている。これだけの高水準のもとでの評価であれば、必ずしもランダム化を行わず、シングルアーム試験として評価	

できるように思う。検討いただきたい。

- 現在の実施計画書内には、統計解析に関する記載がないので、追記すること

11.
慶應大学クリニカルリサーチセンターと外部 CRO の役割分担を明確にすること

15.
試験実施に関する資金源、COI についての記載がないので、追記すること

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	520 例		予定試験期間	2013-2015 年
<p>実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p> <p>胃癌におけるセンチネルリンパ節理論の臨床的意義を評価し、将来的な薬事承認をめざすための重要な臨床試験として位置づけられると考えます。まずは、上記の諸指摘事項について適切な修正を求めます。</p>				
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）</p>				

先進医療B011に対する第7回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験

2013年9月13日

慶應義塾大学外科学教室（一般・消化器）北川雄光、竹内裕也、神谷諭

1. 本試験を2群で実施する場合、

- ・ 従来手術群に割り付けられ、センチネルリンパ節生検の結果、リンパ節転移を認めた場合、拡大ではなく、通常リンパ節郭清が実施されるとなると、従来手術に割り付けられた患者さんは不利益を被るのではないかと解釈する可能性がある。これらのことについて患者さんに誤解をまねかないよう、詳しく患者説明文に記載すること。
- ・ 「先進医療届出書 様式第3号 6. 治療計画 2) 実施術式の決定方法 ②の末尾」に、従来手術群の術式として「通常の郭清範囲外にSNが検出された場合にはSN理論に則り、その流域切除も追加する。」とある。もし、このことが、通常リンパ節切除の範囲外のことを指すのであれば、先進医療届出書の記載に合致するように患者説明文にも記載すること。

【回答】

指摘事項2での御提案に従いまして単群試験のデザインを採用したいと思いません。

2. 以下の理由から単群試験での実施を考慮すること。あるいは、現行のデザインのまま実施する場合には、以下の論点を踏まえて、個別化手術群が臨床的意義を有すると判断するための条件・解析方法を明確にするよう、試験実施計画書の記載内容を改訂すること。

- ・ 本試験の対象となる集団での無再発割合は98%と高い成績であるとされているため、ランダム化を行わなくとも有効性を示し得るとの見解もある。ただし、この場合、縮小手術に伴う術後機能温存性の改善などを外部対照との比較で評価し得るか否かを事前に検討しておく必要がある。
- ・ 現行のデザインでは試験内部に比較可能性が担保された対照を取り得るために個別化手術群での術後機能温存性の改善などの意義を（探索的とはいえ）示しやすい一方、個別化手術群A～Cのうちセンチネルリンパ節転移が陰性で縮小胃切除不可である個別化手術群Bは従来手術群の術

式と類似しており、B群の登録例が予想より多い場合などには、主要評価項目である5年後の無再発生存割合が従来手術群とくらべて劣らないことが証明されても、縮小手術が行われる個別化手術群Aでの無再発割合が十分高いと判断できるか否かが自明ではない。

【回答】

無作為化比較試験のデザインでは、個別化手術群Aと従来手術群では患者背景が異なるため、個別化手術のレジメン全体と従来手術群との比較（非劣性の仮説）を計画していました。ただし御指摘頂きましたように、個別化手術群Bの例数が多い場合に非劣性の意義が低下しますので、御提案頂きました単群試験のデザインを採用したいと思います。

単群試験における個別化手術の有効性評価は、当該術式の無再発割合 p が事前に定義した閾値 c （本試験では、以下に示しますように90%としています）を上回るといふ仮説を統計学的に検証することにより行う計画です。解析方法の概略を以下に示します。

試験実施計画書 統計解析計画の概略

「解析方法」

試験参加集団における無再発割合 p の両側95%信頼区間をClopper-Pearson法により計算し、その信頼下限が事前に設定した閾値 c よりも大きい場合、帰無仮説 $H_0: p = c$ を棄却し、 $p > c$ であると判定する。そして本試験での無再発割合の閾値は、想定される従来手術群の無再発割合98%の不確実性と通常使用される非劣性のマージン（5~10%）を考慮して90%と設定する。なおこの基準を用いる場合、以下に示す本試験の規模（解析対象例数：202例）では、実際の無再発割合の点推定値が94~95%とならないと95%信頼区間の下限が閾値を上回らない計算となる。

「必要症例数の計算」

個別化手術群の無再発割合を98%と仮定し、閾値を90%とすると、個別化手術群の無再発割合のexactな両側95%信頼区間（有意水準両側5%に相当する）の下限が閾値を上回る確率（検定での検出力に相当）を90%にするには、症例数は202例になる。ただし試験の脱落率を10%程度と見積もる必要があるため、本試験の目標症例数は225例と決定した。なお無再発割合の推定精度に関しては、症例数が202例で無再発率が98%の場合、両側95%信頼区間の下限と点推定値の差は3%であり、点推定 $\pm 3\%$ で比率が推定でき、十分に高い精度が得られる。今回単群試験となるよう先進医療実施届出書、実施計画書他各種提出書類を修正いたしました。

3. 慶應大学クリニカルリサーチセンターと外部 CRO の役割分担を明確にすること。

【回答】

本臨床試験の立案遂行にあたり、慶應義塾大学クリニカルリサーチセンターはとくにプロトコール作成時の統計学的仮説に基づいた症例数設定を担当し、外部業者は試験開始後のデータ管理と解析を担当します。外部業者にデータ管理と解析を委託することにより、本臨床試験の透明性を高め、科学的な質を担保できると考えております。

4. 試験実施に関する資金源、COI についての記載がないので、追記すること

【回答】

本研究に係る研究資金は、大鵬薬品工業臨床腫瘍学研究寄附講座Ⅲの臨床研究活動の一環として、本研究に関する損害賠償保険加入、EDC/DM 構築・管理運営費用を同講座研究費から支出いたします。また、本研究では大鵬薬品工業と関連のある薬剤、医療機器は未承認部分も含めて一切使用しておりません。

本研究で用いる未承認薬剤、医療機器に関する COI に関して

本研究で用いる未承認薬剤、医療機器に関して企業からの無償提供は受けておりません。研究代表者北川につきましては、奨学指定寄付、講演演者・司会等の業務に対する報酬を受けておりますが、本件研究に直接関連したのではなく慶應義塾大学医学部利益相反マネージメント委員会にて審議の上、承認されております。資金源、COI の詳細については先進医療実施届出書（P20 1 2. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり）に追記いたしました。

5. 旧高度医療で実施された先行研究と今回申請した試験との関係を以下の点に留意し、先進医療実施届出書、患者説明文に追記すること。

- ・ 従来の色素法でセンチネルリンパ節を検出する際には、感度、特異度等が低値であったことを考慮して、色素とトレーサーを用いた dual 法を用いて試験を実施するに至ったことについて先進医療実施届出書に記載すること。
- ・ 患者説明文において、旧高度医療で実施された結果、どのようなことが明らかになり、さらに今回の試験を通じてどのようなことをあきらかにするかについて患者説明文に追記すること。

【回答】

説明不足であったかと存じますが、先行研究におきましても今回の申請試験と

同様に色素とアイソトープによる dual 法を用いております。この点がより明確に分かるよう届出書の記載を修正いたしました。今回ご指摘の点がより明確になるよう患者説明文を修正いたしました。

6. 乳がんに対するセンチネルリンパ節理論の有用性については海外のエビデンスと合わせて公知申請が可能であった。一方、胃がんに対するセンチネルリンパ節理論の有用性については海外で十分なエビデンスがないことを考慮すると、公知に該当するかどうか不明であるため、ロードマップを再考すること。

【回答】

ご指摘のように乳がん比べて胃がんに対するセンチネルリンパ節理論の有用性に関する海外のエビデンスは十分ではありませんが、現在韓国におきまして早期胃がんを対象に従来手術とセンチネルリンパ節理論に基づいた縮小治療を長期予後で比較する臨床試験（ランダム化比較試験）が遂行中であり、今回申請する臨床試験と韓国からのエビデンスを合わせて胃がんに対するセンチネルリンパ節理論の有用性と長期予後における安全性が明らかになれば公知申請も可能と考えております。他方、公知に至らなければ、薬事承認にむけた心臓試験のデザインを検討いたします。今回ロードマップを一部修正いたしました。

第10回先進医療技術審査部会

資料1-2

平成25年10月23日

先進医療B 実施計画等 再評価表 (番号 B011)

評価委員 主担当：山中
 副担当：山口 副担当：田島 技術委員：

先進医療の名称	早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験
申請医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	本試験は術前診断 T1N0M0、腫瘍長径 4cm 以下と診断された単発性の早期胃癌症例を対象として、「SN を LN 転移の指標とした個別化手術」を行い、その根治性・安全性を検証する第 II 相多施設共同臨床試験である。すべての症例に SN 生検を行い、術中 SN 転移陰性の場合には SN 流域切除を原則とした縮小胃切除（噴門側胃切除、幽門保存胃切除、胃部分切除、分節切除）を行って「縮小手術群」とする。流域切除範囲によって縮小手術が困難な場合には従来通りの胃切除術（幽門側胃切除術・胃全摘術）を実施する。また、SN 転移が陽性の場合には D2LN 郭清と定型胃切除（幽門側胃切除、胃全摘術）を行う。主要評価項目は 5 年無再発生存割合である。

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 患者相談等の対応も整備されている。		

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中_____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）		
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）		

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 条件付き適	<input type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数	225 例	予定試験期間		
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 前回の各指摘事項に対して、適切に修正がなされた。胃癌におけるセンチネルリンパ節理論の薬事承認をめざす重要な臨床試験として速やかに実施・遂行されることを期待する。				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

先進医療B011 に対する第10回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験

2013年10月25日

慶應義塾大学外科学教室（一般・消化器）

北川雄光、竹内裕也、神谷諭

1. 今回の単群試験に変更した先進医療実施届出書の中に「従来手術群」の記載が見受けられる。(先進医療実施届出書 P18, 25)。外部比較としての従来手術成績について根拠を記載し、外部比較であることが明確になるように記載を適切にすること。

【回答】

本試験登録すべての症例を過去の成績と比較し検証する事を予定しています。修正前の「従来手術群」と混同しやすいと思われたため、記載を訂正いたしました。

2. 副次評価として、センチネルリンパ節転移が陰性かつ縮小手術が可能である A 群のみの部分集団で予後が不良でないことを確認する旨を試験実施計画書および先進医療実施計画書に加筆すること

【回答】

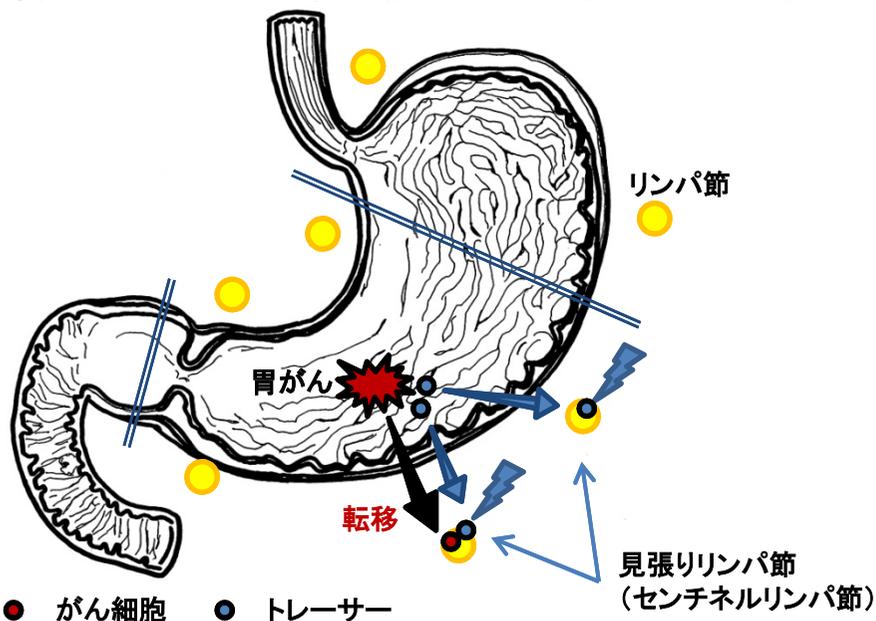
試験実施計画書および先進医療実施届出書に部分集団での検証を加えることを追記いたしました。

■センチネルリンパ節(SN)とセンチネルリンパ節理論

がん細胞はリンパの流れに乗ってリンパ節へ転移すると考えられています。しかし肉眼ではがん細胞は確認できません。そのためこれまでは主病巣のみならず周囲のリンパ節も広く取り除く手術(リンパ節郭清)を行ってきました。

リンパ節の中でも主病巣から直接リンパ流を受けるリンパ節を**見張りリンパ節(センチネルリンパ節:SN)**とよび、ここに最も転移が起きやすいとする考えを**センチネルリンパ節理論**と言います。手術前に主病巣の近くにトレーサー(色素と放射性同位元素)を注入し、それらがリンパの流れに乗って蓄積したリンパ節を見張りリンパ節と診断します。ここに転移がなければ他にも転移は起きていないものとして、リンパ節郭清を省略する手術が乳がんや悪性黒色腫(皮膚がん)では実際に行われ、手足のむくみなどの術後合併症の回避が可能となっています。

■胃がんのリンパ節転移とセンチネルリンパ節



胃がんの場合は、術前に内視鏡を使用してトレーサーを注射し、手術中にSNを病理検査に提出して転移がないかどうかを診断します。トレーサーが蓄積したリンパ節はすべてセンチネルリンパ節と診断します。

■胃がんのSNによるリンパ節転移診断

SNNS研究会 多施設共同試験(全国12施設)
試験参加387人 SNによる転移診断率99%

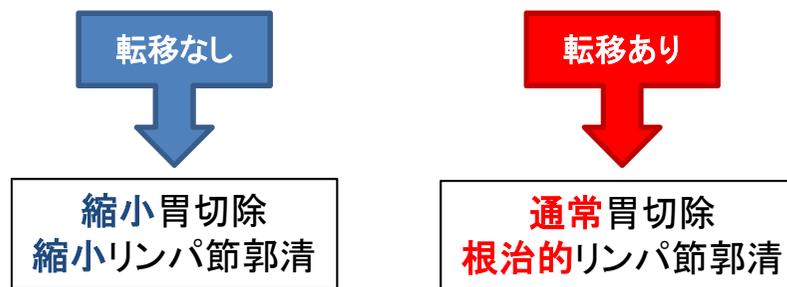


SN生検と根治性を損なわない縮小手術

- 胃がんの大きさ4cm以下
- がんの深さが粘膜下層まで
- SNとそのリンパ流域のリンパ節郭清を実施

■胃がんにおけるSNを指標とした個別化手術

術中センチネルリンパ節生検 + 術中病理(顕微鏡)診断



手術中にSNについて病理診断を行って、転移がないと診断された場合には下記の合併症を回避すべく縮小手術を、一方で転移ありと診断された場合には確実なリンパ節郭清を行います。そうすることで**各個人の転移リスクに応じた個別化手術**を行う事が可能です。

※胃がん術後の機能障害

- ・ 胃が小さくなることによる食事量の減少、栄養障害、貧血
- ・ 神経切断による胃運動機能低下、胆嚢機能低下・胆石形成
- ・ 胃液・胆汁・腸液等の逆流による胃炎・食道炎 など

薬事承認申請までのロードマップ(公知申請)

試験薬： ジアグノグリーン®(5%indocyanine green(ICG)), インジゴカルミン®(Indigocarmine)
 テクネシンチ注®, スズコロイドTc-99m注調整用キット® (テクネチウムスズコロイド(99mTc))
 試験機器： GPS Navigator System® (デジタルガンマカメラ), 赤外観察カメラシステムPDE、赤外腹腔鏡システム一式
 適応疾患： 早期胃癌cT1N0M0 StageIA, 長径4cm以下, 単発性, (※試験薬・試験機器は薬事承認済)

学会
要望

臨床研究(先進医療告示番号13)

SNNS研究会・厚生労働省がん研究助成金研究班
 「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」と追加試験

試験デザイン： 単群、第II相多施設共同試験
 試験期間： 2004年～2010年
 被験者数： 登録数502例(うち466例にSN生検を実施)
 結果の概要： 術前診断T1/T2N0M0胃癌症例に対してセンチネルリンパ節(SN)生検を行い、SN検出率97.8%(456/466)、転移検出感度94.0%(63/67)、陰性的中率98.9%(389/393)、正診率99.1%(452/456)であり、偽陰性4例の解析の結果、下記基準で安全にSN生検が実施できることが示された。

先進医療

「早期胃癌に対するセンチネル胃リンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」

試験デザイン： 単群、第II相多施設共同試験
 試験期間： 2013年～2019年(2年集積、5年追跡)
 被験者数： 225例
 評価項目： 主評価項目： 術後5年無再発生存割合
 副次評価項目： 術後3年無再発生存割合
 センチネルリンパ節同定率・正診率
 術後機能温存性、術後QOLなど
 従来の早期胃癌の手術成績との比較検討

公知
申請
検討

欧米での現状： 薬事承認：米国(未) 欧州(未)、ガイドライン記載：なし、進行中の臨床試験：なし
 韓国においては胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標とした縮小手術の臨床試験が現在進行中であり、本先進医療の結果と韓国からのエビデンスを合わせて、胃癌におけるセンチネルリンパ節生検の有用性と長期予後における安全性を明らかにする

当該先進医療

選択基準： ①20-80歳, ②術前診断T1N0M0早期胃癌, ③単発性, ④腫瘍長径40mm以下
 除外基準： ①妊婦・アレルギー歴・喘息の既往, ②5年以内の他癌治療歴,
 ③同部位への治療後病変, ④残胃癌, ⑤内視鏡治療の絶対適応症例
 予想される有害事象： 薬剤アレルギー、転移・再発

公知に至らなければ

新試験デザインの先進医療の追加を検討

【別添 1】「早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

早期胃癌（術前診断 T1N0、腫瘍長径 4 cm 以下、単発性）

効能・効果：

従来、早期胃癌に対する外科治療はその根治性に主眼が置かれ、リンパ節転移陰性症例にも広範な胃切除とリンパ節郭清が行われてきた。そのため、小胃症状（20-30%）やダンピング症候群（15-30%）など長期的 QOL の低下が問題となっていた（アルファクラブホームページ <http://alpha-club.jp/>）。近年では根治性に加え長期的 QOL を重視した機能温存縮小手術が次世代の術式として期待されている。

センチネルリンパ節の歴史は、1960 年に Gould らが耳下腺腫瘍における特定のリンパ節をセンチネルリンパ節と命名し、その転移診断により頸部郭清術の適応を決定したことに始まる。1977 年には Cabanas らが陰茎癌においてリンパ管造影を行い SN を同定、1992 年には Morton らが早期悪性黒色腫において色素を用いて SN を同定し、その転移の有無が所属リンパ節の転移状況を反映していると報告した。症例個々に SN 同定が可能であると報告した Morton らの報告により以降急速に SN に関する研究がすすめられた。乳癌領域では 1993 年に Krag らが放射性同位元素を、1994 年には Giuliano らが色素を用いて SN を同定し、その高い同定率・転移検出能から乳癌での SN 理論の妥当性が証明された。術後合併症に悩む患者からの要望も強く多数の臨床例が積み上げられ、ザンクトガレンにおける乳癌国際会議でもセンチネルリンパ節生検は世界の標準治療として認められた。胃癌領域では 1994 年に三輪らが「胃癌縮小手術における根治性確保の工夫：内視鏡的リンパ系描出法」として内視鏡下に 2%パテントブルーを腫瘍周囲へ投与し青染されたリンパ節を SN として診断し、短時間で転移診断を行う方法を報告した。しかしながら当時胃リンパ流は多方向性であること、跳躍転移が存在することなど、その実臨床応用へは懐疑的な意見もあった。そこで我々 SNNS 研究会は胃癌 SN 生検に関する多施設共同試験を計画し、その妥当性の検証を行った。胃癌におけるセンチネルリンパ節（SN）理論の臨床応用可能性については、平成 14-17 年度厚生労働省がん研究助成「各種臓器における見張りリンパ節ナビゲーション手術標準手技の確立」の一環として SNNS 研究会多施設共同研究「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」及びそれに引き続く先進医療 B13 番「早期癌に対する腹腔鏡下センチネルリンパ節生検」が胃癌 cT1N0/cT2N0 症例を対象として行われた。この先行研究では SN を同定するためのトレーサーとして色素と RI が用いられ、切除には患者安全のために SN 生検のみならず標準リンパ節郭清術も付加されていた。502 例が本試験に登録され、うち 466 例に SN 生検が実施された（除外理由…術中除外症例 7 例：RI トレーサー調整不良 1 例、多発癌 1 例、患者拒否 3 例、手術中止 2 例。術中除外症例 29 例：術中肉眼的 LN 転移陽性 7 例、原発巣漿膜浸潤陽性 1 例、縮小手術実施 18 例、血液酸素飽和度の低下 1 例、腹腔内高度癒着 1 例、高齢ハイリスク 1 例）。検出された SN は平均 5.4 個で同定率は 97.8%(456/466)

であった。リンパ節転移陽性の 67 例のうち SN 転移陽性例は 63 例であった。以上の結果より SN による転移検出感度は 94.0%(63/67)、陰性的中率は 98.9%(389/393)、正診率は 99.1%(452/456)であった。4 例の偽陰性例のうち 3 例は腫瘍長径 4cm 以上あるいは SS 浸潤癌であり、cT1N0 の 1 例で検出された転移リンパ節も SN 流域内の転移のみであった。SN 生検手技自体による重篤な有害事象は認めなかった。この結果から対象を長径 4cm 以下の cT1N0 単発胃癌に限定し、原発巣の切除に加え、SN 転移陰性症例には SN と SN を含むリンパ流域 (SN Basin : 後述) 切除を、SN 転移陽性例には従来通りの定型手術を行う事で患者個々のリスクに応じた個別化手術が実施可能であるという事が示された。

本研究ではその結果を応用し、SN を指標とした術式選択、すなわち転移陰性例には SN 流域切除を原則とした縮小手術を、また SN 転移陽性例には定型手術を行う事による症例毎のリスクに応じた必要十分な個別化手術の実施・実臨床応用を目指している。本研究結果が、従来の早期胃癌手術の成績と比較して、根治性を損なうことなく長期的な QOL の改善を示せば、本術式は胃癌治療の新たな選択肢として、わが国の多くの患者にとっての恩恵となることと考えている。また、本研究で得られた SN 分布や転移のデータを解析することで、胃のリンパ流に関するより詳細な検討が可能となり、解剖学的特徴から胃癌の転移動態が解明されれば、将来的には腫瘍の局在や深達度診断・組織型などに基づいた新しい治療法も期待される。このように本試験はわが国から世界に発信できる新しい胃癌縮小手術のエビデンスとなりうる。

【定義】

- ・ 同定率…SN トレーサー投与症例のうち少なくとも SN がひとつ検出された症例の割合
- ・ 転移検出感度…LN 転移陽性症例のうち SN 転移も陽性であった症例の割合
- ・ 陰性的中率…SN 転移陰性症例のうち、術後病理診断でも LN 転移を認めなかった症例の割合
- ・ 偽陰性率…SN 転移陰性症例のうち術後病理診断で LN 転移を認めた症例の割合
- ・ 正診率…1－偽陰性率

【別添2】「早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

1) 選択基準

- 1) 試験参加時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下
- 2) 術前評価で cT1N0M0 と診断された早期胃癌
- 3) 単発例
- 4) 腫瘍長径 4cm 以下
- 5) 当該被験者より試験参加への同意が得られたもの
- 6) 生検組織の組織型は問わない

2) 除外基準

- 1) 妊婦・薬剤アレルギー歴・喘息の既往歴があるもの
- 2) 多発症例および他癌併存症例（5年以内に他癌治療歴のあるものも除く）
- 3) 同病変への内視鏡治療歴がある症例
- 4) 胃切除後の残胃癌
- 5) 内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の絶対適用病変
- 6) 主治医が本研究の参加が不適切であると判断した場合
- 7) 試験登録後に被験者が本研究への参加を拒否した場合

【別添3】「早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

本試験はSNを転移の指標とした個別化手術の根治性・安全性を検証する第II相多施設共同臨床試験である。対象はこれまで報告されてきた同じ早期胃癌に対する手術成績とし、**Primary endpoint** すなわち根治性・安全性の評価は、本試験登録症例の5年無再発生存割合とする。また**Secondary endpoint** としては術後3年無再発生存割合、無再発生存期間、3年・5年全生存割合、SN同定率・分布・転移状況・転移検出感度、術後QOL等を検証し、A群のみの部分集団での予後についても同時に検証する。術後QOLについてはA・B・C群間で相互に比較調査する。現在胃術後QOLの一般化した評価方法は確立しておらず、本試験における評価も探索的位置づけとする。表3の如く原発巣の部位別に分類した評価も行う。データ集積は前向きかつ連続的にいき、登録されたすべての症例について、以下の項目について記録する。

①エンドポイント

- ・ **Primary endpoint** : 術後5年無再発生存割合
- ・ **Secondary endpoints** : 術後3年無再発生存割合、無再発生存期間、3年・5年全生存割合、SN同定率・分布・転移状況・転移検出感度、術後QOL（術期合併症の有無、術後在院期間、術後の栄養状態・消化吸収機能ほか）

②センチネルリンパ節

術前診断(部位、深達度、形態)、病理診断(組織型、SN個数・局在、術中迅速凍結標本および永久標本によるSN転移の有無、非SN(non-SN)への転移の有無と局在)を記録する。

③術後再発・転移の有無

術後は少なくとも6ヶ月毎の採血・上部消化管内視鏡・CTを行い、再発・転移の有無・形式について調査する。術後補助化学療法があればその有無についても記載する。

④手術侵襲および術後栄養状態・消化吸収機能

手術時間、出血量、開腹/腹腔鏡、術後在院期間、術後合併症(縫合不全、狭窄、術後肺炎、吻合部出血、創感染、腸閉塞)など。CT・内視鏡所見(RGB分類による残胃評価)は術前および術後6ヶ月毎、栄養指標(体重変動、採血)、術後QOLアンケート(EORTC QLQ-STO22を改編)は術前および術後1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、以降6ヶ月ごとに調査する。

表4. 検査スケジュール

検査等	手術前	周術期 (入院中)	手術後			
			1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月
血液検査	○	必要時	○	○	○	○
体重測定	○	必要時	○	○	○	○
問診票	○	必要時	○	○	○	○
CT検査	○	必要時	—	—	○	○
内視鏡検査	○	必要時	—	—	○	○

血液検査：白血球数、CRP、血清総タンパク、アルブミン、血清総コレステロール、ヘモグロビン、MCV、MCHC、血清鉄、血清ビタミンB12、CEA、CA19-9
 内視鏡所見：狭窄、逆流性食道炎(Los Angeles 分類)

研究体制と年次計画

平成 19-21 年度厚生労働科学研究費補助金（臨床応用基盤研究事業）「臨床的リンパ節転移陰性胃癌に対するセンチネルリンパ節生検の安全性に関する多施設共同臨床試験」と SNNS 研究会多施設共同研究「胃癌におけるセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」に参加し、胃癌 SN 生検手技に十分な経験を持つ全国 17 の基幹病院のみが参加する。登録期間は 2 年間、予定登録患者数は合計 225 例とし追跡調査を行う。

平成 25 年からの症例登録開始、最長 5 年間の追跡調査を予定している。本臨床試験の立案遂行にあたり、慶應義塾大学クリニカルリサーチセンター（Clinical Research Center : CCR）は特にプロトコル作成時の統計学的仮説に基づいた症例数設定を担当し、データの管理・解析は、外部業者（株式会社 ACRONET）に委託し、試験進行状況に応じてデータの正当性評価・調整を行う。常時安全性・妥当性および個人情報の管理について厳重に監視する。

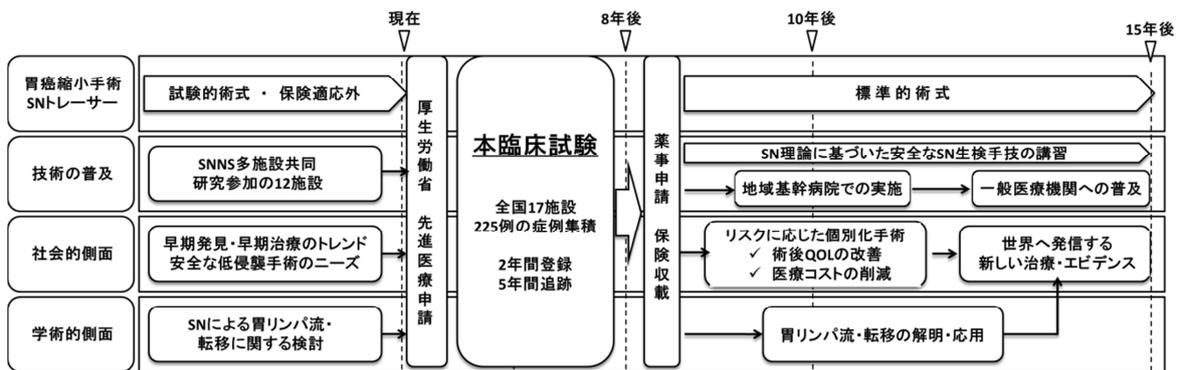


図3. 本臨床試験から実臨床応用へのロードマップ

【別添4】「早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：2年間登録、5年間追跡

予定症例数：225例

既の実績のある症例数：466例

① 有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1	胃体中部 早期胃癌	(自)2011年 12月7日	軽快 退院	本研究の適応症例。SN生検でSN転移陰性を確認し胃分節切除を実施。術後経過良好で術後11病日に軽快退院。
年齢 61歳 性別 男性		(至)2011年 12月20日		
整理番号2	胃体上部 早期胃癌	(自)2011年 12月2日	軽快 退院	本研究の適応症例。SN生検でSN転移陰性を確認し、噴門側胃切除を実施。術後経過良好で術後12病日に軽快退院。
年齢 47歳 性別 男性		(至)2011年 12月14日		
整理番号3	胃体中部 早期胃癌	(自)2011年 12月1日	軽快 退院	本研究の適応症例。SN生検でSN転移陰性を確認し、幽門側胃切除を実施。術後経過良好で術後12病日に軽快退院。
年齢 66歳 性別 男性		(至)2011年 12月13日		

他 早期胃癌症例 約400例

① 有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 0例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本試験においては、個別化手術（本試験登録A～C群）による成績が、これまで報告されてきた早期胃癌に対する手術成績（外部対照）に対して、以下に記す方法で非劣性であるか否かを判定する。本試験での無再発割合の閾値は、想定される従来手術成績の無再発割合98%の

不確実性と通常使用される非劣性のマージン（5～10%）を考慮して90%と設定する。なおこの基準を用いる場合、以下に示す本試験の規模（解析対象例数：202例）では、実際の無再発割合の点推定値が94～95%とならないと95%信頼区間の下限が閾値を上回らない計算となる。

個別化手術の無再発割合を98%と仮定し、閾値を90%とすると、個別化手術の無再発割合のexactな両側95%信頼区間（有意水準両側5%に相当する）の下限が閾値を上回る確率（検定での検出力に相当）を90%にするには、症例数は202例になる。ただし試験の脱落率を10%程度と見積もる必要があるため、本試験の目標症例数は225例と決定した。なお無再発割合の推定精度に関しては、症例数が202例で無再発率が98%の場合、両側95%信頼区間の下限と点推定値の差は3%であり、点推定 \pm 3%で比率が推定でき、十分に高い精度が得られる。

【別添5】「早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画（図1）

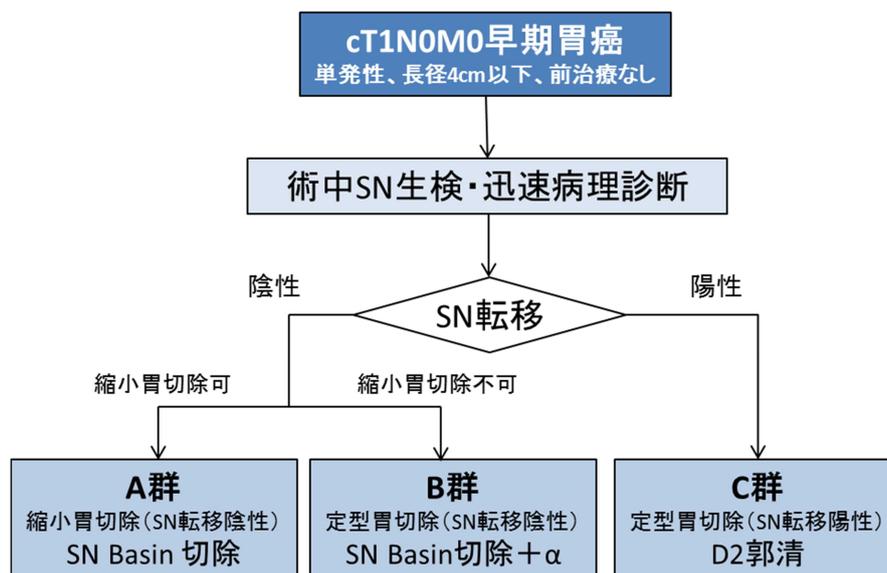


図1. 早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験（概要図）

（慶應義塾大学における過去の実績に基づき，A群110例，B群100例，C群15例を想定）

本試験は cT1N0M0 早期胃癌を対象として，SN をリンパ節転移の指標とした個別化手術の有用性（根治性・安全性）を検証する第 II 相多施設共同試験である。

1) 試験登録と SN 同定方法・転移診断

上部消化管内視鏡・消化管造影検査・CTなどで上記適応と診断した症例に対して、十分な説明と文書による同意のうえ本臨床試験への登録を行う。登録されたすべての症例には後述の方法で SN 生検と術中迅速病理診断を行う。術式は開腹/腹腔鏡いずれも許容する。

① トレーサーの打ち込み

登録症例すべてについて SN 生検・迅速病理診断を行う。トレーサーとして、手術前日にラジオアイソトープ 99m Tc tin colloid(RI)を、当日の手術開始直前または手術中に色素 indocyanine green(ICG)または indigocarmine を、それぞれ 0.5ml ずつ内視鏡下に腫瘍周囲 4か所の粘膜下層へ投与する(表 1)。トレーサー投与手技による精度のばらつきを少なくするため、習熟した同一の実施者が行う事が好ましい。

表 1. トレーサーの投与と検出方法

トレーサー		投与時期	投与量	投与部位	検出方法
RI	テクネシウムスズコロイド (テクネシウム:スズ=1:1)	手術前日	0.5ml × 4 か所	腫瘍周囲の 粘膜下層 (内視鏡使用)	ガンマ プローベ
色素	0.5% ICG インジゴカルミン	手術開始時 もしくは手術中			目視

(※RI の count up があったもの、もしくは色素で染色されたものを SN として同定する。)

②SN の同定と転移診断

RI もしくは色素トレーサーの集積したリンパ節をもって SN と診断するが、色素は目視、あるいは PDE などの赤外光観察で、RI はガンマプローブを用いて検出する。術野で SN を同定したらまず SN と SN Basin(図 2)の切除を行う。切除された一連のリンパ節群はバックテーブルに移して改めて SN を検索・剖出し、SN 毎に色素による染色の有無と RI カウントを計測する。RI カウントはガンマプローブで 10 秒間 2 回測定し、値の高い方を採用する。摘出した SN は術中迅速病理診断に提出し、転移の有無について診断する。術野では体内に SN の遺残なきことを十分確認する。

③SN Basin の概念

リンパ節切除の基本となる SN Basin の考え方には、Miwa、Kinami らが提唱している胃リンパ流の分類(図 2)を用いる。胃の主要脈管の走行に基づいてリンパ流域 (Basin) を設定し、Basin 切除といった場合には、その主要な血管およびリンパ節を含めた一連の組織を一塊にして切除することとする。このリンパ流による分類は解剖学的見地からも合理的であり、先の臨床試験の結果からも、前述の適応を満たす病変でかつ SN 転移陰性例に最低限 SN Basin 切除を行えば、非 SN への転移陽性リンパ節も残さず切除することが可能であることが示されており、理論的に安全な縮小手術が可能である。

なお、本試験ではこれら Basin に含まれないリンパ領域(No2 領域など)は別個の Basin として取り扱う。

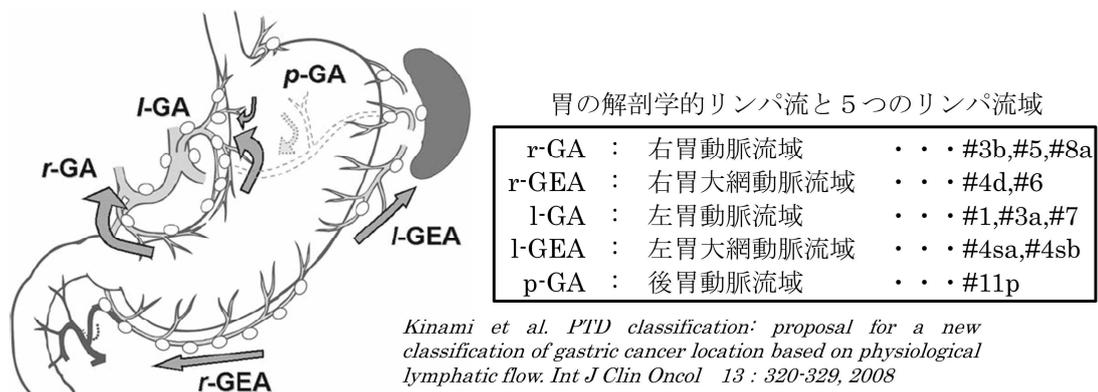


図 2. 胃の解剖学的リンパ流とリンパ流域

2) 実施術式の決定方法

①個別化手術群の術式決定 (図 1)

本試験に登録され、SN 転移陰性と診断された症例で、切除 Basin の範囲から縮小手術が可能な症例については SN と SN Basin の切除からなる縮小リンパ節郭清と縮小胃切除(胃局所切除術、分節切除術、幽門保存胃切除術、噴門側胃切除術等)を実施し「A 群: 縮小胃切除(SN

転移陰性) SN Basin 切除群」とする。患者の安全性に最大限配慮し、SN だけではなく SN を含む Basin の切除は最低限行う。Basin 切除範囲によっては胃切除範囲の縮小が困難な場合も予想されるが、その際には従来通りの胃切除（幽門側胃切除術・胃全摘術）とリンパ節郭清（D1+）を行い「B 群：定型胃切除(SN 転移陰性) SN Basin 切除+a 群」とする。最終的に縮小手術を実施するか否かの判断は術中の所見から術者が判断することとする。一方で、SN 転移陽性と診断された症例には胃癌治療ガイドラインに準拠した D2 リンパ節郭清と定型胃切除（幽門側胃切除術、胃全摘術）を行い「C 群：定型胃切除(SN 転移陽性) D2 郭清群」とする。

②リンパ節微小転移の取り扱いについて（表 2）

微小転移 micro metastasis(MM)は UICC 第 7 版 TNM 分類において転移最大径 2 mm 以下のものと定義され、pN1(mi)と表記される。更に 0.2mm 以下のものを isolated tumor cell(ITC)として区別するが、これは転移としてみなさず pN0(i+)と表記される。胃癌における微小転移の臨床的意義については様々な報告があり、いまだ確立されていない。本試験においては安全性と侵襲を考慮し、以下のように規定した。ただし、安全性の担保のため最終的には主治医の判断により総合的に実施術式および術後治療方針を決定することとし、永久標本の結果により追加手術、術後補助化学療法を施行することも許容する。

表 2. リンパ節微小転移の取り扱い

	Macro metastasis(+) 転移最大径 >2mm	Micro metastasis(+) 転移最大径 0.2mm~2mm	Isolated tumor cell(+) 転移最大径 <0.2mm	転移なし
術中生検 SN	定型胃切除 + D2 郭清		定型胃切除+D2 郭清 もしくはそれに準ずる郭清	縮小手術
永久標本 SN・NSN	pStage II・III(pT1 を除く)には術後補助化学療法を追加 それ以外は経過観察		経過観察	

③原発巣の局在による術式の選択（表 3）

原則として以下の表に準じて術式を設定する。例えば、腫瘍原発が U 領域で SN 転移が陰性の場合には、縮小手術として噴門側胃切除術もしくは局所切除術を行うが、SN 転移が陽性の場合には胃全摘を行う。

表 3. 腫瘍局在による縮小胃切除と非縮小胃切除の規定

	胃切除範囲			リンパ節郭清
	U 領域	M 領域	L 領域	
縮小胃切除	噴門側胃切除 局所切除	胃分節切除 幽門保存胃切除 局所切除	幽門洞切除 小範囲切除	SN と SN Basin 切除
非縮小胃切除	胃全摘	幽門側胃切除	幽門側胃切除	D1~D2 郭清

④術後化学療法・放射線治療の取り扱いについて

本試験における術後補助化学療法については術後病理所見に従い、以下のように規定する。プロトコール治療完了後の再発、及びプロトコール治療中止後の後治療については、特に規定しない。

1) pStage IA、IB かつ根治度 A・B の場合：治療で経過観察をする。

2) pStage II、IIIA、IIIB かつ根治度 A・B の場合：

胃切除後 6 週間以内に、以下の投与レジメンで S-1 による術後化学療法を開始し、術後 1 年間継続することを推奨する。なお、S-1 以外の薬剤の使用は許容しない。また、術後補助化学療法を施行しなかった場合でも、プロトコル逸脱とはしない。

3) pStage IV もしくは根治度 C の場合：プロトコル逸脱として後治療は自由とする。

S-1 投与量・投与法

S-1 の 28 日連続投与と 14 日間の休薬期間をもって 1 コースとし、手術後から 1 年間 (8 コース：48 週) 投与する。

S-1 投与量	投与法	投与日	休薬日
80-120mg/body	1 日 2 回の経口投与	day 1-28	day 29-42

・ S-1 投与量は以下に従う。

体表面積	S-1 投与量
1.25m ² 未満	→ 80 mg/day (20mg x 4cap)
1.25m ² 以上、1.50m ² 未満	→ 100 mg/day (25mg x 4cap)
1.50m ² 以上	→ 120 mg/day (20mg x 6cap)

・ S-1 投与の日内分割は以下に従う。

S-1 投与量	朝食後	夕食後
120 mg/day	20mg x 3cap	20mg x 3cap
100 mg/day	25mg x 2cap	25mg x 2cap
80 mg/day	20mg x 2cap	20mg x 2cap
50 mg/day	25mg x 1cap	25mg x 1cap

・ 有害事象の発現状況に応じて、以下を参考にした用法・用量レベルの変更、もしくは投与の中止を検討する。

レベル	用量 (mg/body/day)			1 コース	投与日	休薬日
全量	120	100	80	42 日間	day 1-28	day 29-42
	↓	↓	↓			
レベル-1	100	80	50	42 日間	day 1-28	day 29-42
	↓	↓	↓			
レベル-2	100	80	50	42 日間	day 1-14 day 22-35	day 15-21 day 36-42

なお術後補助化学療法については、実施した治療やその期間などを必ず記録することとする。放射線治療の実施は認めない。