

結腸癌における腹腔鏡手術中の腹腔内洗浄に関する研究 への参加のお願い

研究課題名：

『局所進行結腸癌の腹腔鏡手術中の腹腔内大量洗浄（EIPL）の意義』
（SENJYO 試験）

説明・同意文書

作成日：2022 年 9 月 15 日

改訂日：2022 年 10 月 3 日

1. 臨床研究とこの説明文書について

病気の診断や治療の方法の開発のためには多くの研究が必要です。現在行われている診断や治療の方法も長い時間をかけて研究され、進歩してきました。

当院も、がん医療の発展に貢献するため、さまざまな研究に積極的に取り組んでいます。こうした研究の中でも、患者さんにご協力頂いて行うものを、「臨床研究」といいます。

臨床研究は、皆様のご理解とご協力によって初めて成り立つものであり、現在ある治療法も、これまで研究に参加して下さった多くの方々のご協力の結果によるものです。

今回ご説明するのは、臨床研究の中でも「医師主導臨床研究」という研究です。これは企業が中心となって行う「治験」とは違い、医師が研究者として主体的に行うものです。今回の臨床研究は、大阪大学を中心とした医師主導の多施設共同研究です。臨床研究は、参加して下さる方の人権や安全を守るために、必要な手続きを経てから実施されます。

この説明文書は、結腸癌にかかった患者さんを対象にした『結腸癌に対する腹腔鏡手術中の腹腔内洗浄の意義』を検討する臨床研究について説明するものです。臨床研究の参加について検討する上で、担当医の説明を補い、この研究の内容を理解して、参加するかどうかを考えていただくためにご用意しました。必ず担当医から説明を聞き、わからないことなどがありましたら遠慮なくおたずね下さい。

2. 参加の自由について

今回、あなたの病状がこれから説明する臨床研究の参加基準に合っているため、この臨床研究への参加を考えていただけないかどうかお願いしております。これから説明いたします臨床研究の内容を十分理解していただいた上で、参加するかしないかご自身のお考えでお決めください。

この臨床研究についてさらに詳しく知りたい場合は、担当医におたずね下さい。研究に参加しない場合でも、あなたはなんら不利益を受けませんし、担当医とますますなくなるのではと遠慮する必要も全くありません。また、研究の参加に同意した後でも、いつでもどんな理由でも研究参加をとりやめることができます。

これから、この臨床研究についての詳しい説明をお読みになり、また、担当医からの説明を受け、臨床研究の内容を理解し、参加してもよいと思われましたら、最後のページの同意書にサインをお願いいたします。

3. この臨床研究の対象となる方の病状と治療について

この研究では、以下の条件全てに該当する患者さんが対象となります。

- 1) 結腸癌の診断を受けている方。
- 2) 結腸癌の治療として、腹腔鏡下の根治切除術を受けられる方
- 3) 術前の診断で、結腸癌の浸潤が漿膜に達している可能性がある、あるいはリンパ節転移が4つ以上あると判断されている方
- 4) 現時点で年齢が20歳以上の方
- 5) 結腸癌に対する術前治療を受けられていない方
- 6) 骨盤、および腹部への放射線治療を受けられたことがない方
- 7) 手術可能な全身状態、臓器状態である方
- 8) 研究参加に対する説明文書により同意された方。

担当医からすでに説明があったと思いますが、これまでの検査の結果から、あなたには結腸にがんができていることがわかり、手術が必要な状態です。

結腸癌に対する手術では、癌ができた部分を含む腸を切除し、かつ周囲のリンパ節（所属リンパ節）を切除します。結腸癌に対する腹腔鏡下手術は、選択肢の1つとして大腸癌治療ガイドラインにおいて推奨される治療法です。腹腔鏡手術では、開腹手術に比較して小さい傷で手術を行うことなどから出血量も少なく低侵襲であり、かつ高性能なカメラを用いて手術を行うことで繊細な手術が可能であると言われています。大腸の壁に深く浸潤した癌や高度のリンパ節転移を伴う癌の切除の際には、術後の再発率が開腹手術に比較して高くなる可能性が示唆されています。一方で、腹腔鏡手術の一般化に伴う技術進化により安全・確実な手術ができるようになってきていることや先述の腹腔鏡手術のメリットからそのような結腸癌に対しても腹腔鏡手術が選択される場合が多くなってきています。

4. この臨床研究の意義と目的について

この研究では、術前診断で壁深達度が深い、またはリンパ節転移度が高度な結腸癌に対する腹腔鏡手術時に腹腔内（おなかの中）を大量（10L）の生理食塩水で洗浄することで再発率を低減させることができるかどうかを検討することです。前向きに検討する初めての研究として意義があります。

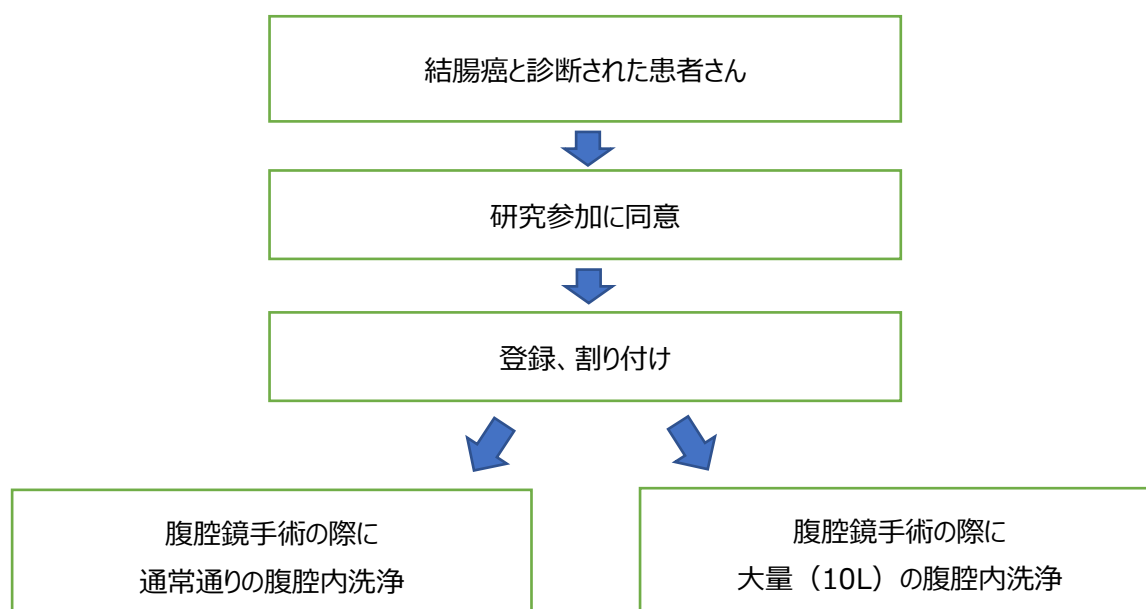
当院では、結腸癌に対する手術の中で、それぞれの患者さんに対しての有効性と安全性を検討し、最も良いと考えられる治療法をおこなっています。当院では大腸癌の手術はどのような場合でも腹腔鏡手術により行うことが一般的です。一方で、過去の研究の結果で、大腸壁へ深く浸潤している結腸癌、リンパ節転移の高度な大腸癌では、

腹腔鏡手術後の再発率が高くなることが示唆されており、この研究ではそれらの患者さんに対する腹腔鏡手術中に通常に比べて大量（10L）の生理食塩水で腹腔内を洗浄することにより再発が予防できるかどうかを検討します。この研究により、再発率が低減することが明らかになれば、将来的に結腸癌に対する手術を受ける患者さんにとって非常に大きなメリットになります。

5. この臨床研究の方法

5.1. 研究の流れ

登録から治療決定までの流れを簡単に図示します。



この研究への参加に同意されましたら、あなたがこの研究への参加基準を満たしているかどうか確認するための調査、診察をいたします。研究参加に問題ないと判断された方のみが研究に参加いただくこととなります。研究に参加いただくことになりましたら、通常通りの腹腔内洗浄を行う群と 10L の腹腔内洗浄を行う群のどちらかに振り分けられます。研究のスケジュール、研究におこなわれる調査、検査項目の詳細および期間については、この後詳しく説明いたします。

5.2. 割り付けの内容やその割合など

本研究に参加いただいた場合、手術の際に通常通りの腹腔内洗浄を行う群と大量（10L）の腹腔内洗浄を行う群のどちらかに振り分けられます。どちらの治療法をしていただくことになるかは、あなたや担当する医師以外によるランダム割付によって

決められます。これはどちらの治療法を行うかを第三者によって決めることによって、それぞれの治療が行われるグループの患者背景（性別や年齢、疾患の程度など）に偏り(かたより)が出なくなる方法です。またこの「ランダム」とは、コンピュータなどを用いる人の意思が入らない方法で、治療法が公平に選択されるものです。この方法は、今回のような臨床研究を行う場合には、世界中で採用され、治療効果の比較を科学的に、公平な立場をたもって行うために頻繁に用いられる方法です。

5.3. 研究のスケジュール

この研究への参加期間は約3年間です。この研究への参加に同意いただきますと、手術後に退院した後も予定された期間はあなたの体調を調べるための検査を行い、経過を観察いたします。これは、研究に参加されなかった場合も同様です。また、研究の予定された期間が終了した後も、あなたの病状を確認させていただくことがありますのでご了承ください。万が一、来院の予定が合わない場合などは研究担当医師と相談いただき、予定を決めてください。この研究は、2028年06月30日まで行われます。

5.4. 検査について

手術後は、定期的に医師による診察、血液検査、CT、大腸内視鏡検査などを受けていただきます。これは「大腸癌治療ガイドライン」に準じた標準的な術後の検査です。この研究に参加した場合の検査や来院の回数は、参加されない場合と同様です。

5.5. カルテ調査について

カルテに記載された身体所見や手術所見、検査所見などを研究目的に使用させていただきます。手術後約3年間の所見を使用させていただく予定です。すべて医療者が行いますのであなたが何かをする必要はありません。

6. 研究参加により予想される利益と不利益、研究参加期間終了後の対応

6.1. 予想される利益について

この研究に参加することでの、患者さん個人に対する利益はありません。

6.2. 予想される不利益について

手術に関しては通常通りの手術療法を行います。10Lの洗浄を行う群になった場合には次の項目で示す結腸癌手術で起こりうる一般的な合併症以外に、洗浄による予測不能の合併症が生じる可能性があります。胃癌における先行研究で洗浄することの安全性は証明されていますので危険性を伴うものではないと考えられます。

6.3. 予想される副作用や合併症

通常の手術療法で起こりえる副作用、および合併症として下記があります。

・手術療法の合併症

手術後には、排便トラブルや腸閉塞、腹部膨満といった症状が生じますが、中には再手術が必要となる重篤な合併症が起こることもあります。

縫合不全	縫合した腸管がうまくつながらず、吻合部から便が漏れ出て炎症を起こし、痛みや熱が出ることがあります。直腸がんの手術では、約 5%に起こるとされています。急に寒気を感じたり、発熱や腹痛などの異常があった場合には直ちに担当医におしらせください。
創感染	手術の傷（創といいます）に、細菌が付着し感染が起こることがあります。傷口が赤く腫れて化膿したり、発熱や、痛みを伴ったりします。大腸の手術では約 10%の創感染が起こります。病状によっては、縫合部を開き、膿を出すなどの処置が必要です。
腸閉塞	大腸の手術に限らず、手術をした場合には、小腸・大腸の癒着が多く起こります。腸の癒着や、麻痺の回復の遅れなどにより、腸に便やガスがたまり、腹部の張りやげっぷ、吐き気や嘔吐といった症状が出ます。手術後に食事を開始した後に起こりやすいのですが、多くは食事を止めると自然に改善されます。症状が長引く場合は、鼻から腸にチューブ(イレウス管)を入れて腸液やガスを抜くことになります。改善しない場合には、再手術が必要となることもあります。

上記のような重い合併症が発生した場合、ごくまれにはありますがそれが原因で亡くられることもあります。これらの多くは早めに合併症に対する治療を開始することによってそのような事態を避けられる場合も多くありますので、このような症状があらわれたら、担当医に必ずご連絡ください。

また、手術療法の後遺症として、術前と比較して便秘気味、下痢気味になる場合があります。また、直腸 S 状部癌の場合には、排尿障害、性機能障害などが現れる場合もあります。

6.4. 研究参加期間終了後の対応

術後 3 年が経過した時点での病状に応じて、通常の診療にしがって必要な検査を実施したり、医療を提供します。

7. この臨床研究に参加しない場合の治療法について

この研究に参加しない場合であっても、当院では原則的に腹腔鏡手術により結腸癌の根治切除を行います。病状により、開腹手術で行う場合もございます。詳しくは、担当医へご相談下さい。

8. あなたが負担する費用について

この臨床研究で行われる治療（検査・手術・診察）は、普通の治療と同じように自己負担が生じます。あなたは、ご自身が加入されている保険で定められている自己負担分を負担していただきます。ご参加いただくことによって、あなたの費用負担が通常の診療より増えることはありません。また、この臨床研究参加に伴い、謝礼や交通費などをお支払いすることはありません。

費用の詳細については、担当医や当院の医療相談室におたずねください。

9. 健康被害が発生した場合の対応・補償について

この臨床研究に参加している期間中または終了後に、予測できない重い副作用などの健康被害が生じる可能性があります。その場合は通常の診療における健康被害に対する治療と同様に適切な対応をいたします。ただし、通常の治療と同様に保険診療として治療いたしますので、治療費に関しては患者さんの自己負担となります。また、治療により健康被害が生じた場合は一般診療に準じて対処することになります。これらの場合も保険で定められた自己負担分を負担していただきます。

この臨床研究に参加したことによって、通常の治療では発生しない何らかの健康被害にあったとお感じになられた場合は、担当医に遠慮なくお伝えください。なお、この臨床研究では、特別な経済的な補償は準備しておりません。詳しくは担当医、病院の担当者におたずねください。

10. 個人情報の取り扱いについて

この臨床研究に参加されますと、個人情報と診療情報に関する記録の一部は、匿名化されます。匿名化された臨床情報が大阪大学に提供され、データセンターである大阪大学に保管されます。その際には、あなたのお名前ではなく、生年月日、匿名化番号を使用します。これらの情報はその後に行われる調査の際、担当医が転勤した場合でも、臨床研究に参加していただいているあなたの情報を適切に管理するため、大変重要な情報になります。大阪大学ではこれらの情報が外部に漏れたり、臨床研究の目的以外に使われたりしないよう最大の努力をしています。この臨床研究にご参加いただける場合はこれらの個人情報の使用につきましてご了承ください。

また、この研究が適切に行われているかどうかを第三者の立場で確認するために、当院の臨床研究監査を担当する部門の者があなたのカルテやその他の診療記録等を拝見することがあります。このような場合でも、担当者には守秘義務があり、あなたの個人情報は守られます。

11. データの保管および二次利用について

データについては研究終了報告日から5年又は研究結果の最終公表日から3年又は論文等の発表から10年のいずれか遅い日まで保存され、その後廃棄処分されます。また事務局が本研究参加全施設に確認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する（メタアナリシスなど）可能性があります。その新たな研究計画については改めてホームページなどで開示してお知らせさせていただきます。

12. 試料の取り扱いについて

本研究では、通常の診療に準じて治療が行われます。治療以外の目的で研究用に血液や組織を無断で使用することはありません。

13. 研究結果の公表について

この臨床研究から得られた結果は、学会や医学雑誌などで公表いたします。発表に際しあなたのお名前などの個人を特定できる情報を使用することはありません。

14. この臨床研究の資金と利益相反について

14.1. 研究資金源

本研究における研究資金は、大阪大学消化器外科共同研究会の資金にて行われています。

14.2. 利益相反の説明

臨床研究における利益相反とは、研究者が企業などから経済的な利益（謝金、研究費、株式など）を受け、その利益の存在により臨床研究の結果に影響を及ぼす可能性がある状況のことをいいます。

14.3. 利益相反の有無

本研究は、特定の団体からの資金提供や薬剤等の無償提供などは受けておりませんが、研究組織全体に関して起こりえる利益相反はそれぞれの施設の利益相反審査委員会で適切に管理されています。

15. この臨床研究の倫理審査について

この臨床研究を実施するにあたって、患者さんの人権・安全への配慮・医学の発展に役立つかどうかについて、当院の倫理審査委員会で検討され、承認を受け、院長の許可を受けています。また、臨床研究を行う際のガイドラインである「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って計画された研究であることも審査されています。

16. 研究の開示について

この研究について、さらに詳しい内容を知りたい場合は、他の患者さんの個人情報保護やこの研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、研究計画、方法（および結果）についての資料を見ることができます。詳しくは、担当医までご相談下さい。

17. 知的財産権の帰属先

本研究の結果として、生じる可能性のある知的財産権およびそれに基づく経済的利

益がありますが、それらの権利は大阪大学消化器外科共同研究会に属し、あなたは、これについての権利を持ちません。

18. 研究組織について

本研究は、大阪大学消化器外科共同研究会に所属する施設で行われます。共同研究機関と研究責任者は下記の通りです。

臨床研究全体の責任者・連絡窓口

研究事務局（連絡窓口）
大阪大学消化器外科共同研究会
臨床研究・教育支援センター データセンター
大阪府吹田市山田丘 2-2 E21-25C
TEL:06-6879-3257/FAX:06-6879-3283

研究代表者：大阪大学医学系研究科 消化器外科学 植村守
大阪府吹田市山田丘 2-2, E-2
TEL：06-6879-3251/FAX：06-6879-3259

共同研究機関(研究責任医師)

JCHO 星ヶ丘医療センター(鈴木玲)、JCHO 大阪病院(井出義人)、りんくう総合医療センター(三宅正和)、関西ろうさい病院(村田幸平)、紀南病院(林伸泰)、近畿大学奈良病院(木谷光太郎)、公立学校共済組合近畿中央病院(武元浩新)、阪和記念病院(田中伸生)、堺市立総合医療センター(能浦真吾)、市立池田病院(太田博文)、市立伊丹病院(森田俊治)、市立貝塚病院(岡野美穂)、市立吹田市民病院(岡村修)、市立川西病院(小西健)、市立東大阪医療センター(中田健)、市立豊中病院(池永雅一)、守口敬仁会病院(丸山憲太郎)、西宮市立中央病院(大西直)、川崎病院(谷川隆彦)、大阪はびきの医療センター(酒田和也)、国立病院機構大阪医療センター(加藤健志)、大阪急性期・総合医療センター(賀川義規)、大阪警察病院(水島恒和)、大阪国際がんセンター(大植雅之)、大阪中央病院(安田潤)、大阪府済生会千里病院(真貝竜史)、大阪労災病院(鄭充善)、大手前病院(玉川浩司)、東宝塚さとう病院(大川淳)、八尾市立病院(吉岡慎一)、兵庫県立西宮病院(福永睦)、箕面市立病院(團野克樹)

19. 連絡先（相談窓口）

担当医: _____

施設研究責任者: 三宅 正和 _____

地方独立行政法人 りんくう総合医療センター 外科

〒598-8577 泉佐野市りんくう往来北 2-23

Tel: 072-469-3111(代) Fax: 072-469-7929

研究計画書

局所進行結腸癌の腹腔鏡手術中の 腹腔内大量洗浄 (EIPL) の意義

A multi center, phase 3 study to evaluate Safety and Efficacy of extensive intraoperative peritoneal lavage, that project to prevent recurrence, in the laparoscopic surgery for advanced colon cancer,

SENJO

研究組織：大阪大学消化器外科共同研究会 大腸疾患分科会

研究代表者：植村 守

大阪大学医学系研究科 消化器外科学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2, E-2

TEL: 06-6879-3251

FAX: 06-6879-3259

e-mail: muemura@gesurg.med.osaka-u.ac.jp

研究事務局：高橋 佑典

国立病院機構 大阪医療センター 外科

〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14

TEL: 06-6942-1331

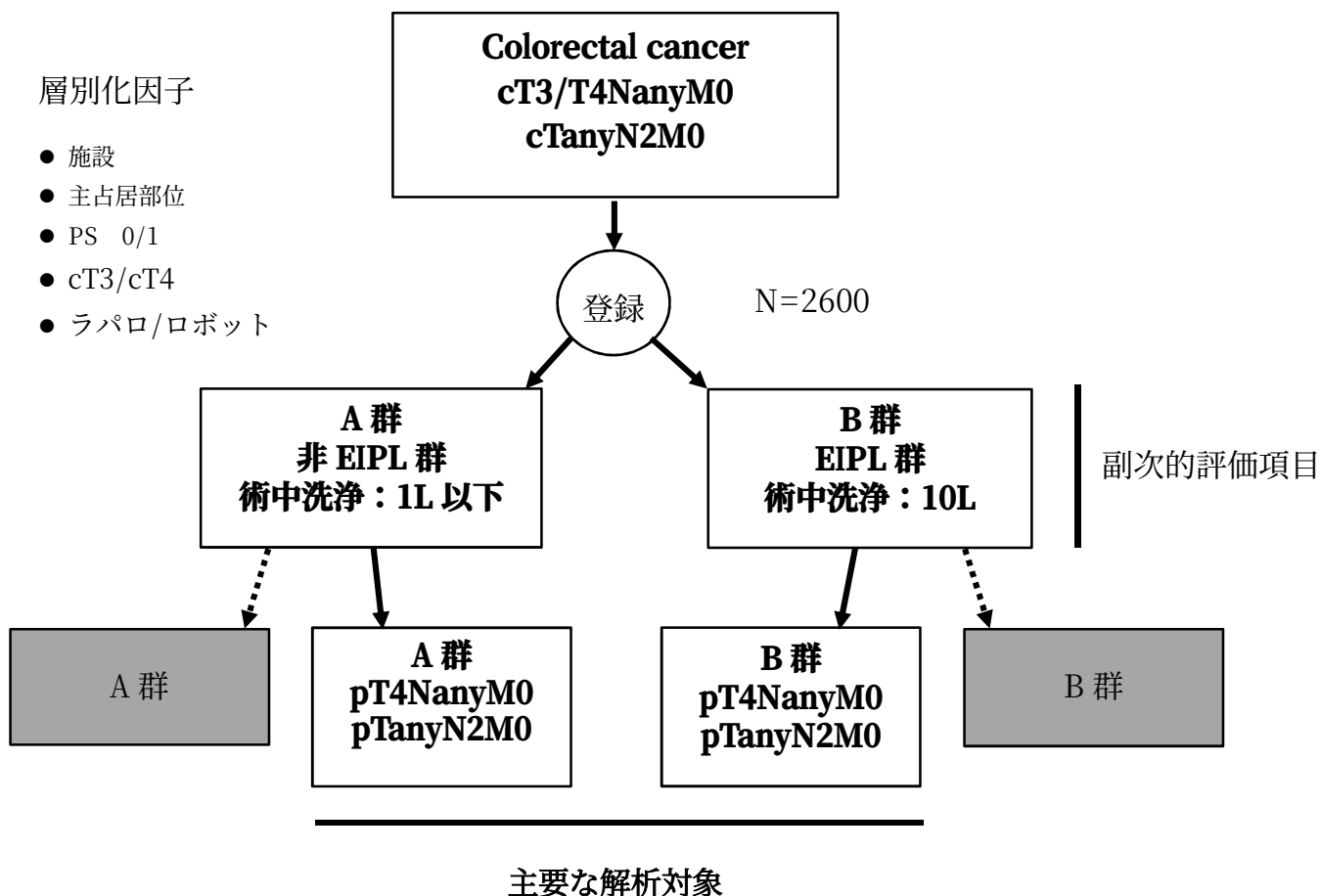
FAX: 06-6943-6467

e-mail: takahashi.yusuke.eu@mail.hosp.go.jp

作成日：2022 年 5 月 10 日 第 1.0 版

0.概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

本試験の目的は、腹腔鏡下大腸癌手術の際の生理食塩水による腹腔内大量洗浄 (EIPL; extensive intraoperative peritoneal lavage) の有効性と安全性をランダム化比較第Ⅲ相試験にて検証する。主たる目的として、pT4 および pN2 症例に対する有効性及び安全性の検討を行う。副次的目的として、cT3/T4 かつ、または、cN2、M0 に対する検討登録全症例に対する検討を行う。Primary endpoint は、無再発生存期間、Secondary endpoint は全生存期間、術後早期経過、有害事象、各再発形式の割合 (腹膜播種、肝、肺、リンパ節、局所、創部、その他) とする。

0.3. 対象

<適格基準>

登録前に以下の選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない患者を登録とする。

【選択基準】

- (1) 本試験内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている。
- (2) 組織診で確認された結腸 (直腸 S 状結腸部を含む) の腺癌である。
- (3) 画像検査で遠隔転移をみとめず、臨床的に根治切除が可能である。
- (4) 腹腔鏡手術を予定している (ロボット支援手術を含む)。

- (5) 同意取得日の年齢が満 20 歳以上である。
- (6) ECOG Performance Status (PS) が 0 – 1。
- (7) 腫瘍の主占居部位が盲腸(C)、上行結腸(A)、横行結腸 (T)、下行結腸 (D)、S 状結腸(S)、直腸 S 状部 (RS)のいずれかである。
- (8) 腫瘍に対する前治療がない。
- (9) 他のがん種に対する治療も含めて、骨盤および腹部への放射線治療歴が無い。
- (10) UICC 第 8 版において cT3-4N0M0 または TanyN2M0 である症例 (リンパ節の短径が 10mm 以上を陽性と判断)。
- (11) 登録前 14 日以内の主要臓器機能について、以下の基準を満たしている。
 - 1. 白血球数 $\geq 3,000/\mu$
 - 2. 血小板数 $\geq 100,000/\mu$
 - 3. GOT ≤ 100 IU/L
 - 4. GPT ≤ 100 IU/L
 - 5. 総ビリルビン ≤ 2.0 mg/dl
 - 6. Cr ≤ 1.5 mg/dl

【除外基準】

- (1) プロトコル治療開始前に 4 週以内の広範囲手術を受けている (人工肛門造設、CV ポート造設術を除く)。
- (2) 重度の肺疾患 (間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫等) の合併または既往を有する。
- (3) 重篤な併存症 (心不全、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、腸管麻痺、コントロール不良な糖尿病、活動性の炎症性腸疾患など) を有する。
- (4) 活動性の多発重複癌 (同時性多発重複癌または無病期間が 5 年以内の異時性多発重複癌) を有する症例。ただし、局所治療により治癒とされる carcinoma in situ (上皮内癌) または粘膜内癌相当の病変は活動性の多発重複癌としない。
- (5) その他、研究責任医師または研究分担医師が本試験の対象として不適当と判断する。

0.4. 治療

A 群: 腹腔鏡手術時の洗浄量が 1L 以下

B 群: 腹腔鏡手術時に病変の切除後に 10L の腹腔内洗浄 (EIPL) を行う

両群共に、術後病期診断 (UICC 8th) に応じて適切な術後補助化学療法を行う。

0.5. 予定登録数と登録期間

予定登録数: 2600 例。登録期間 3 年。追跡期間登録終了後 3 年。総研究期間 6 年。

内容

0. 概要.....	- 1 -
0.1 シェーマ	- 1 -
0.2 目的.....	- 1 -
0.3 対象.....	- 1 -
0.4 治療.....	- 2 -
0.5 予定登録数と登録期間	- 2 -
1. 目的	- 8 -
2. 背景と研究計画の根拠	- 8 -
2.1 研究対象	- 8 -
2.1.1 対象疾患	- 8 -
2.1.2 対照集団選択の根拠.....	- 8 -
2.1.3 腫瘍関連合併症.....	- 9 -
2.1.4 再発/増悪形式	- 9 -
2.1.5 予後因子/予測因子.....	- 9 -
2.2 対象集団に対する標準治療.....	- 9 -
2.2.1 対象疾患に対する標準外科治療	- 9 -
2.2.2 対象疾患に対する標準的補助療法.....	- 9 -
2.3 治療計画設定の根拠.....	- 10 -
2.3.1 腹腔鏡下手術	- 10 -
2.3.2 後治療	- 11 -
2.4 研究デザイン	- 11 -
2.4.1 endpoint の定義と設定根拠	- 11 -
2.4.2 臨床的仮説と登録数設定根拠.....	- 11 -
2.4.3 症例集積の見込み	- 12 -
2.4.4 割付調整因子の根拠	- 12 -
2.5 研究参加によって予想される利益と危険 (不利益) の要約.....	- 13 -
2.5.1 予想される利益	- 13 -
2.5.2 予想される危険と不利益	- 13 -
2.6 本試験の意義	- 13 -
2.7 付随研究	- 13 -

3. 本試験で用いる規準・定義.....	- 13 -
3.1. 解剖学的事項.....	- 13 -
3.1.1 大腸の区分.....	- 13 -
3.2.1 臨床病期分類 (TNM 分類)	- 14 -
3.2.2 大腸癌取り扱い規約(組織学的病期分類).....	- 15 -
3.2.3 手術の根治度の判定	- 16 -
4. 患者選択規準.....	- 17 -
4.1 適格規準	- 17 -
4.2 除外規準	- 17 -
5. 登録、割付.....	- 18 -
5.1 登録の手順.....	- 18 -
5.1.1 登録に際しての注意事項.....	- 18 -
5.2 ランダム割付と割付調整因子.....	- 18 -
6. 治療計画と治療変更基準.....	- 19 -
6.1 プロトコール治療.....	- 19 -
6.2 手術療法	- 19 -
6.2.1 大腸癌手術	- 19 -
6.2.2 併施手術	- 20 -
6.2.3 手術療法の治療中止規準.....	- 20 -
6.2.4 周術期管理.....	- 20 -
6.3 プロトコール治療中止・完了基準.....	- 21 -
6.3.1 手術療法完了の定義	- 21 -
6.3.2 プロトコール治療完了の定義.....	- 21 -
6.3.3 プロトコール治療中止の基準.....	- 21 -
6.4 併用療法・支持療法	- 21 -
6.4.1 手術療法.....	- 21 -
6.4.2 許容されない併用療法・支持療法.....	- 21 -
6.5 後治療.....	- 22 -
7. 予期される有害反応.....	- 23 -
7.1 手術療法により予期される有害反応.....	- 23 -

7.2 有害事象／有害反応の評価	- 23 -
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール	- 24 -
8.1 登録前評価項目	- 24 -
8.2 術中・術後の評価項目(全登録例)	- 24 -
8.2.1 手術の評価項目	- 24 -
8.2.2 病理所見	- 24 -
8.2.3 手術の安全性評価	- 24 -
8.3 スタディカレンダー	- 26 -
9. データ収集	- 27 -
9.1 CRF の種類と提出期限	- 27 -
9.2 症例報告の方法	- 27 -
9.3 CRF の修正	- 27 -
10. 有害事象の報告	- 28 -
10.1 報告義務のある有害事象	- 28 -
10.1.1 急送報告義務のある有害事象	- 28 -
10.1.2 通常報告義務のある有害事象	- 28 -
10.2 施設研究責任者の報告義務と報告手順	- 29 -
10.2.1 急送報告	- 29 -
10.2.2 通常報告	- 29 -
10.2.3 医療機関の長に対する報告	- 29 -
10.2.4 その他の報告先に対する報告	- 29 -
11. 解析対象集団の定義	- 30 -
12. 統計的事項	- 30 -
12.1 主たる解析と判断規準	- 30 -
12.2 Secondary endpoint の解析	- 30 -
12.3 副次的目的に対する解析	- 30 -
13. 倫理的事項	- 31 -
13.1 患者の保護	- 31 -

13.2 インフォームドコンセント	- 31 -
13.2.1 患者への説明.....	- 31 -
13.2.2 同意	- 32 -
13.2.3 同意後の問合せ、相談などに対する対応.....	- 32 -
13.2.4 同意撤回.....	- 32 -
13.3 個人情報の保護と患者識別	- 32 -
13.3.1 個人情報の利用目的と利用する項目および利用方法.....	- 33 -
13.3.2 実施医療機関における試料、情報などの提供の記録の作成.....	- 33 -
13.3.3 臨床研究で用いる原資料等.....	- 33 -
13.3.4 資料、情報等の保管および破棄方法	- 33 -
13.3.5 データの二次利用について.....	- 34 -
13.3.6 安全性管理責任体制	- 34 -
13.3.7 患者情報開示などに対する対応.....	- 34 -
13.4 研究計画の遵守	- 34 -
13.5 IRB への申請および実施計画の届出.....	- 34 -
13.5.1 新規申請時の手続き	- 34 -
13.5.2 研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認	- 35 -
13.5.3 研究開始後に研究計画の変更が生じる場合の手続き.....	- 35 -
14. 研究治療の費用負担と補償.....	- 35 -
14.1 研究治療に関する費用	- 35 -
14.2 健康被害に関する補償について	- 35 -
15. 研究の品質管理.....	- 35 -
15.1 施設における原則：品質管理.....	- 35 -
15.2 モニタリング	- 36 -
15.3 モニタリングの項目	- 36 -
15.4 適格性（適格・不適格）	- 36 -
15.5 研究計画書逸脱・違反	- 37 -
16. データの取り扱いと記録の保存.....	- 38 -
16.1 CRF の作成、変更・修正.....	- 38 -
16.2 電子データの保管管理.....	- 38 -
16.3 記録の保存	- 38 -
16.3.1 研究責任医師	- 38 -

16.3.2 研究事務局・データセンター	- 38 -
17. 研究計画の事前登録.....	- 38 -
18. 特記事項.....	- 38 -
19. 研究組織.....	- 39 -
19.1 研究代表医師	- 39 -
19.2 研究事務局	- 39 -
19.3 試験運営委員会	- 39 -
19.4 効果・安全性評価委員	- 39 -
19.5 統計解析責任者	- 39 -
19.6 運営事務局	- 39 -
19.7 データセンター	- 39 -
19.8 モニタリング	- 40 -
19.9 実施医療機関	- 40 -
20. 研究結果の発表.....	- 40 -
20.1 研究結果の発表.....	- 40 -
20.2 論文発表・学会発表における authorship に関する取り決め	- 40 -
21. 参考文献.....	- 41 -

1. 目的

本試験の主たる目的は、pT4NanyM0 または pTanyN2M0 の結腸癌に対する腹腔鏡下大腸癌手術の際の生理食塩水による腹腔内大量洗浄 (EIPL; extensive intraoperative peritoneal lavage) の有効性と安全性をランダム化比較第Ⅲ相試験にて検証することにある。副次的目的として、登録症例(cT3/T4 かつ、または cN2、M0)に対する有効性と安全性の検討を併せて検討する。Primary endpoint は、無再発生存期間とし、Secondary endpoint は全生存期間、術後早期経過、有害事象、各再発形式の割合 (腹膜播種、肝、肺、リンパ節、局所、創部、その他) とする。

2. 背景と研究計画の根拠

2.1 研究対象

2.1.1 対象疾患

大腸癌に対する腹腔鏡手術は 1991 年に米国で初めて報告されて以来広く行われるようになり、本邦でも 2000 年代前半にすべての大腸癌手術において保険適応となっている。大腸進行癌に対する腹腔手術と開腹手術と根治性を比較したランダム化比較試験 (JCOG) においては、腹腔鏡手術の開腹手術に対する比劣勢は証明されなかったが、両群共に 5 年生存割合が 90%を超えており、腹腔鏡手術は acceptable optional treatment と位置付けられた [1]。また、海外でも大腸癌に対する開腹手術と腹腔鏡手術の長期成績を primary endpoint とした大規模ランダム化比較試験が行われ、その結果から進行結腸癌に対する腹腔鏡下手術は低侵襲手術として標準治療の一つとなっている (COST 試験、Color 試験、MRC CLASICC 試験、) [2-4]。本邦においても腹腔鏡手術はガイドライン [5] においても、標準治療と位置付けられている。

一方で、JCOG0404 試験において、臨床的深達度 T4 (以下、cT4)、臨床的リンパ節転移度 N2 (以下、cN2)、BMI25 以上の症例は腹腔鏡下手術において、開腹手術に比較して長期予後が不良となる可能性があること示されており [5]、これらの症例を対象としたサブグループ解析において、腹腔鏡下手術群では病理学的深達度 T4 (以下、pT4)、pN2 (以下、pN2) 症例は腹膜播種再発や局所再発のリスクが高いことが示された [6]。この結果により pT4、pN2 症例に対する腹腔鏡下手術を行うことが推奨されないわけではないものの [6]、予後改善のための対策を要する。腹腔鏡手術において予後不良となる原因は定かではないが、腹腔鏡下手術では癌組織の切除後の腹腔内洗浄が省略される、あるいは洗浄量を少なくする場合が多いことが一因と推察される。

大腸癌は、腹膜播種再発率が同じ消化器癌である胃癌などに比較して低いことが知られている [7]。胃癌においては、腹膜播種再発を抑制する治療として腹腔内大量洗浄 (EIPL) が検討され、大規模なランダム化比較試験が行われた。cT3/4 胃癌に対する開腹手術症例を対象とした CCOG1102 試験 [8]、EXPET 試験 [9] が行われたが、両試験ともに EIPL による予後改善は認めらなかった。また、EIPL による合併症は認めなかった。一方で、大腸癌においては EIPL の意義を検討した研究はない。大腸癌に対する標準的な手術法と考えられる腹腔鏡下手術において、予後不良と想定される対照群に対して、低侵襲性と予後改善を両立させる治療法の開発は重要な研究課題である。

2.1.2 対照集団選択の根拠

本試験の対象は、主占居部位が盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸 S 状部で cT3、T4 または cN2 の進行大腸癌である。これらの症例は先行研究である JCOG0404 試験で、腹腔鏡手術に

おける予後不良群となる可能性が示唆された症例群である [5]。後のサブグループ解析にて pT4 または pN2 症例では腹腔鏡手術において予後不良であることが示されているが [6]、術前に pT4、pN2 の診断は不可能であり、それらの症例が含まれる cT3/cT4、または cN2 を対象とすることとした。血行性転移 (肝、肺、骨)、腹膜転移などがある場合には、根治切除可能であっても再発率が有意に上昇することが示されているため本試験の対象としない。また、上部直腸癌、下部直腸癌については直腸 S 状部を含む結腸癌よりも局所再発率が高いことが示されていることから本試験の対象としない。

2.1.3 腫瘍関連合併症

本試験の対象となる大腸癌では、腫瘍からの慢性的な出血による貧血が約 3%、腫瘍による腸閉塞が約 2～3%に発生することがある。

2.1.4 再発/増悪形式

再発形式は、遠隔再発と局所再発とに分けられる。下部直腸癌の遠隔再発部位は、肝、肺、遠隔リンパ節、腹膜、骨等に認められる。結腸癌における局所再発は、吻合部再発があり術中の implantation によるものと考えられる。

2.1.5 予後因子/予測因子

予後因子は、癌の壁深達度、リンパ節転移の有無、リンパ節転移個数、遠隔転移の有無、遠隔転移個数などである [10]。これらの予後因子は術後の病理診断によるものであり、本試験の対象となる大腸癌においては、壁深達度、リンパ節転移の術前診断の正診率が低いため、術前診断での予後因子の判断は困難である。

2.2 対象集団に対する標準治療

根治切除可能な大腸癌に対しては、術前に治療を行わず外科的切除を行うのが標準療法である。術後には病理診断の結果に応じて術後補助化学療法が追加される。以下に標準治療としての「外科治療」および「術後補助療法」について述べる。

2.2.1 対象疾患に対する標準外科治療

根治切除可能な進行大腸癌に対する標準治療は、リンパ節郭清を伴う大腸切除術である。リンパ節郭清は、D2 郭清(2 群リンパ節まで郭清)と D3 郭清(3 群リンパ節まで郭清)が行われる場合がある。D2 郭清と D3 郭清との比較試験は存在しないものの、本邦では T3、T4 進行大腸癌に対しては D3 郭清が標準治療と行われている。また、手術のアプローチとして、低侵襲手術である腹腔鏡アプローチが選択されている。

2.2.2 対象疾患に対する標準的補助療法

病理学的検索で判明した StageIII 以上に対しては術後補助化学療法を行うのが標準である [18]。以下に術後補助化学療法が標準治療となった経緯、再発リスクが高い stage II 大腸癌 (High risk Stage II) に対する術後補助療法の位置づけ、及び欧米において直腸癌では標準的に行われる術前または術後補助放射線療法が本試験では行われない根拠について述べる。

術後補助化学療法のエビデンス

欧米において 1990 年代には 5-FU/LV が術後補助療法の標準治療として確立された。5-FU/LV 療法に

は5日間連日投与方法(Mayo regimen)、週一回投与方法(RPMI : Roswell Park Memorial Institute regimen)、急速静注と持続静注を組み合わせた de Gramont 法があるが、INT-0089 試験[11]、GERCOR (Groupe Cooperateur Multidisciplinaire en Oncologie)からの GERCOR C96.1 試験[12]などにより、これら投与方法や治療期間により DFS や OS の成績はほぼ同等であることが示されている。

その後、Stage II+III 結腸癌を対象に NSABP C-06 試験 (標準治療である 5-FU/LV (RPMI 法) と UFT/LV を直接比較するランダム化試験) [13]が行われ、同等であった。Stage III でも UFT/LV 群 (416 例) 69.6%、5-FU/LV 群 (413 例) 71.5%であった。一方、Stage III を対象に行われた X-ACT (Xeloda® in Adjuvant Colon Cancer Therapy)試験[14]では、標準治療である静注 5-FU/LV (Mayo regimen) 療法に対する、経口抗癌剤であるカペシタビンの有用性が検討され、Primary endpoint の DFS において非劣性が示され (HR : 0.87、95%CI : 0.75-1.00、 $p < 0.001$)、優越性についても marginal な結果が得られた ($p = 0.05$)。この X-ACT 試験の結果によって、欧米においても、従来の標準治療である 5-FU+LV 療法に代わり、カペシタビン療法が新たな標準治療であると位置づけられることになった。

また、転移性大腸癌での標準治療のひとつである 5-FU/LV+オキサリプラチン併用療法も、Stage III に対する術後補助化学療法の標準治療であるとする考え方もある。欧州で行われた MOSAIC (The Multicenter International Study of Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) 試験[15]の Stage III における3年無病生存期間 (DFS : Disease-free survival) は FOLFOX (5-FU+ロイコボリン(LV)+オキサリプラチン) 群が 72.2%、5-FU+LV 群が 65.3%であった。さらに、NSABP-C-07 試験 [16]でも primary endpoint の DFS において、ハザード比 0.80 (95%CI : 0.69 - 0.93、 $p = 0.0034$) とオキサリプラチン併用療法群が、オキサリプラチン非併用群に比べて良好な無病生存期間が得られることが報告されている。

本邦では、JCOG0205 (Stage III の治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての 5-FU/l-LV 静注併用療法と UFT/LV 錠経口併用療法とのランダム化第 III 相比較臨床試験) [17]が行われ、従来の標準治療である 5-FU/l-LV 療法に対する UFT/LV 療法の非劣性が証明された ($p=0.0236$)。

以上の結果を踏まえ、p StageIIIであることが判明した場合、大腸がん治療ガイドライン 2022 年[5]に記載のある、①CAPOX、②FOLFOX、③capecitabin、④5FU+l-LV、⑤UFT+LV、⑥S-1 のいずれかの術後補助化学療法を行うことを推奨するが、選択すべき治療法は、規定しない。

一方、再発リスクが高い stage II 大腸癌 (High risk Stage II) に対しては、術後補助化学療法の有用性は確立されておらず、適切なインフォームドコンセントのもとに、その適応を考慮するとされている[24]。術後補助化学療法を行うかどうかの基準は、本試験では規定しない。また、選択すべき治療法として、p StageIII に準じて前述の①～⑥を推奨するが、これも規定しない。

2.3 治療計画設定の根拠

2.3.1 腹腔鏡下手術

腹腔鏡下手術とは気腹 (腹腔内に二酸化炭素を送り込んで膨らまし、手術操作を行うための空間を造る) を行い、腹腔鏡および操作用の鉗子を腹腔内に挿入して手術操作を行う手術である。開腹手術と異なる点は、大腸癌手術に各種の手術操作を開腹下で行う代わりに腹腔内で行い、腸管の授動、リンパ節郭清などについては、開腹手術と腹腔鏡下手術でほぼ同質の手術が行われる。ただし、組織の把持の仕方 (手または鉗子) や切離の方法 (電気メスあるいは超音波凝固切開装置)、吻合法 (腹腔内あるいは腹腔外) などアプローチの方法や細かい手技では異なっている。以下に開腹手術と比較した腹腔鏡手術の利点を示す。

- 1) 術後疼痛が少ない。
- 2) 腸管蠕動の回復が早い。
- 3) 上記 1)2) の理由によって入院期間の短縮や早期社会復帰が可能である。
- 4) a) 開腹を行わない b) 術中に腸管に触れる事が少ないなどの理由によって術後の免疫力の低下が少なく、術後早期に起きる癌の転移が抑制されることによって生存で優る、術後の腸管の癒着が少ない、などの可能性がある。

一方で、腹腔鏡下手術のデメリットとしては以下が考えられる。

- 1) 開腹手術より手術時間が延長する。
- 2) 腹腔鏡下手術手技が未熟な場合、他臓器の損傷、大出血を起こすなどの危険性がある。また、術中、術後の合併症が増える可能性がある。
- 3) 2) と同様に、pT4、pN2 症例において、再発率が高い可能性が示されている。[6]
- 5) 腹腔鏡下手術後の局所再発率に対する前向きな評価が不明である。

また腹腔鏡手術では、開腹手術では通常行われている、癌組織の切除後の腹腔内洗浄が省略される、または洗浄は行われたとしても洗浄量が少ない傾向にある。

2.3.2 後治療

術後の病理診断にて p StageIIIであることが判明した場合には、大腸がん治療ガイドライン 2022 年[5]に記載されている①CAPOX、②FOLFOX、③capecitabin、④5FU+I-LV、⑤UFT+LV、⑥S-1 のいずれかの術後補助化学療法を行うことを推奨するが、選択すべき治療法は、規定しない。同様に、診断基準は本試験では規定しないが High risk p StageIIであると担当医が判断した場合、術後補助化学療法を行うことを推奨するが、選択すべき治療法は、規定しない。また、High risk p StageIIの診断については、大腸癌治療ガイドライン 2022 年版[5]に基づいて担当医が行う。

2.4 研究デザイン

2.4.1 endpoint の定義と設定根拠

本試験では Primary endpoint を無再発生存期間、Secondary endpoint は全生存期間、術後早期経過、有害事象、各再発形式の割合（腹膜播種、肝、肺、リンパ節、局所、創部、その他）とする。ただし、無再発生存期間は、無作為割り付けから再発あるいは任意の死因による死亡までの期間とし、全生存期間は無作為割り付けから任意の死因による死亡までの期間とする。

本試験は、腹腔鏡手術における術後再発率の高い大腸癌症例の再発率を EIPL により低減させるかを検討することを目的に行うため primary endpoint を無再発生存期間とした。また、EIPL の生存に及ぼす影響も結果の解釈に影響するため、全生存期間を secondary endpoint の一つとした。そのほか、EIPL の安全性の評価、EIPL の再発抑制の機序を検討するために術後早期の経過、有害事象、各再発形式の割合を secondary endpoint とした。

2.4.2 臨床的仮説と登録数設定根拠

JCOG0404 試験において、大腸癌に対する開腹手術に比較して腹腔鏡手術で予後不良とされる pT4、

pN2 症例に対して癌組織の切除後に腹腔内を多量の洗浄液で洗浄する (EIPL; extensive intraoperative peritoneal lavage 1L の生理食塩水による腹腔内洗浄を 10 回繰り返す) ことで、再発率が改善するかを検討する。すなわち、本試験では無再発生存期間を primary endpoint として EIPL 群の非 EIPL 群に対する優越性を検証する。

本試験では、pT4NanyM0 または pTanyN2M0 の結腸癌症例に対して、両群での再発が 200 イベント観察された時点で解析を行う。そのために、cT3/T4 かつ/または、cN2、M0 症例 2600 例を登録期間 3 年で組み入れることを目標としており、その設定根拠は以下の通りである。

JCOG0404 試験において、pT4NanyM0 または pTanyN2M0 の結腸癌症例に対する、腹腔鏡手術の再発率はそれぞれ $40/92=43.5\%$ 、 $29/65=44.6\%$ であった。開腹手術ではそれぞれ $27/87=31\%$ 、 $18/58=31\%$ であった ([6] の Table 5)。これらから、試験終了時点での腹腔鏡手術と開腹手術での無再発割合を 55%、70% とそれぞれ仮定すると、ハザード比は $\log(0.70)/\log(0.55)=0.6$ となる。EIPL により開腹手術と同程度に再発リスクが減少すると期待し、EIPL 群の非 EIPL 群に対するハザード比が 0.7 である場合に十分な検出力となるように被験者数を設定する。このハザード比に対して、片側 5% 有意水準の logrank 検定の検出力が 80% に達するには、両群で 200 イベントが必要となる。開腹手術での 5 年無病生存率を 0.5 と見積もり、3 年の一様な登録とその後の 3 年のフォローアップを行うとき、指数分布を仮定すると、Collett [19] の方法により、必要な pT4 および pN2 症例数は 502 例と計算される。これは、術後病理診断に基づいたものであり、術前正診率が 20% 程度であることを考慮すると、cT3/T4 かつ、cN2、M0 症例症例として 2600 例程度登録が必要となる。

2.4.3 症例集積の見込み

参加予定施設へのアンケート結果の結果、pT4、pN2 の症例数は年間 200 例程度であることを考慮すると、症例集積に約 3 年を要する見込みである。

2.4.4 割付調整因子の根拠

1) 登録施設

登録症例の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られている。

2) 腫瘍の局在部位 (盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸/S 状結腸、直腸 S 状部)

腫瘍の局在により、腫瘍の切除後の再建法が異なる。S 状結腸、直腸 S 状部では主に体腔内で吻合を行うが、それ以外では体腔外で吻合を行うことが多く、吻合方法の違いによる縫合不全などの合併症率の違いにより endpoint に影響する可能性がある。

3) ECOG PS (0 または 1)

ECOG PS は術後補助療法の施行率、完遂率に影響する可能性がある。

4) 臨床的壁深達度 (cT3/cT4)

臨床的壁深達度は endpoint に影響する可能性がある。

5) 手術アプローチ (通常の腹腔鏡手術/ロボット支援下手術)

結腸癌に対するロボット支援手術は 2022 年の保険収載により増加することが予想される。各アプローチによる吻合方法の違いが生じる可能性が高く、2) と同様に endpoint に影響する可能性が高い。

2.5 研究参加によって予想される利益と危険(不利益)の要約

2.5.1 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも保険適応承認が得られているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療と比較して患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2 予想される危険と不利益

EIPL の安全性については、胃癌における開腹手術での検討 [8,9] で証明されている。EIPL のために手術時間が延長すること以外に予測不能の合併症が生じる可能性はありえるが、ごく軽微であり危険性を伴うものとは考えにくい。このため、本試験に参加することで患者が危険や不利益を被る可能性は低い。

2.6 本試験の意義

本試験では、JCOG0404 試験において、大腸癌に対する開腹手術に比較して腹腔鏡手術で予後不良とされる pT4、pN2 症例における EIPL の意義を検討する。腹腔鏡手術は低侵襲であり患者に対して大きなメリットがあるが、一部の症例では予後不良となることが示されており、この問題を解決する事は重要かつ早急に行うべき研究課題である。EIPL により無再発生存期間の改善が認められた場合には多くの大腸進行癌患者にが非常に安価な薬剤費(生理食塩水)のみで大きな恩恵を得ることができる。JCOG0404 試験は本邦で行われた試験であり、これに続く研究として本邦でのランダム化比較試験が必要である。

2.7 付随研究

本試験では付随研究は予定していない。

3. 本試験で用いる規準・定義

本プロトコールでの表記は、臨床病期分類および組織学的病期分類は TNM 分類 (UICC 第 8 版) [20] 年根治度分類・切除標本の扱い方・組織学的病期分類は大腸癌取り扱い規約第 9 版[21]に従う。

3.1 解剖学的事項

大腸とは、盲腸・結腸および直腸をいうが、取扱い規約では肛門管をも含める。

3.1.1 大腸の区分

大腸を次のごとく 7 つの領域に分ける。

(1)盲腸(C)

回盲弁以下の嚢状部で、上行結腸との境界は回盲弁の上唇の高さとする。

(2)上行結腸(A)

盲腸に続き、右結腸曲に至る部分をいう。

(3)横行結腸(T)

右および左の結腸曲に挟まれた部分をいう。

(4)下行結腸(D)

左結腸曲から S 状結腸起始部(ほぼ腸骨稜の高さ)に至る後腹膜に固定された部分をいう。

(5)S 状結腸(S)

下行結腸に続く部分で、下記の直腸 S 状結腸部を除外し、腸間膜が生じる部分より岬角の高さまでとする。

注)直腸 S 状部:岬角の高さより腸間膜が終わる第 2 仙椎下縁の高さまでの腸管は、解剖学的には S 状結腸であるが、外科的には直腸 S 状部とし直腸の一部として扱われている。

(6)直腸(R)

解剖学的には腸間膜を失った第 2 仙椎下縁の高さ以下であるが、外科的には直腸 S 状部を含み岬角の高さより恥骨直腸筋付着部上縁までとする。

i)直腸 S 状部(RS): 岬角の高さより第 2 仙椎上縁の高さまで

ii)上部直腸(Ra): 第 2 仙椎下縁の高さより腹膜反転部まで

iii)下部直腸(Rb): 腹膜反転部より恥骨直腸筋付着部上縁まで

注)腹膜反転部は、直腸内腔ではほぼ Kohlrausch 皺襞(middle Houston valve)の位置に相当する。

(7)肛門管(P)

恥骨直腸筋付着部上縁より肛門縁までの管状部をいう。

3.2.1 臨床病期分類 (TNM 分類)

T-原発腫瘍

TX :原発腫瘍の評価が不可能

T0 :原発腫瘍を認めない

Tis : 上皮内癌 (carcinoma in situ) : 上皮内腫瘍または粘膜固有層に浸潤

T1 : 粘膜下層に浸潤する腫瘍

T2 : 固有筋層に浸潤する腫瘍

T3 : 固有筋層を越え、漿膜下層または腹膜被膜のない傍結腸あるいは傍直腸組織に浸潤する腫瘍

T4 : 直接他臓器、または他組織に浸潤する腫瘍、および/または臓側腹膜を貫通する腫瘍

N-所属リンパ節

NX :所属リンパ節転移の評価が不能

N0 :所属リンパ節転移なし

N1 :1-3 個の所属リンパ節

N1a :1 個の所属リンパ節

N1b :2-3 個の所属リンパ節

N1c :所属リンパ節以外の近傍のリンパ節

N2 :4 個以上の所属リンパ節

N2a :4-6 個の所属リンパ節

N2b :7 個以上の所属リンパ節

M-遠隔転移

MX :遠隔転移の評価が不可能

M0 :遠隔転移なし

M1 :遠隔転移あり

M1a :1 臓器の転移

M1b :2 臓器以上または腹膜転移

pTNM 病理学的分類

pT,pN,pM 各分類は T、N、M 各分類に準じる。

3.2.2 大腸癌取扱い規約(組織学的病期分類)

腫瘍の壁深達度

M :癌が粘膜内にとどまり、粘膜下層に及んでいない。

SM :癌が粘膜下層にとどまり、それを越えていない。

MP :癌が固有筋層にとどまり、それを越えていない。

1. 漿膜を有する部位

SS :癌が固有筋層を越えているが、漿膜表面に出ていない。

SE :癌が漿膜表面に露出している。

SI :癌が直接他臓器に浸潤している。

2. 漿膜を有しない部位

A :癌が外膜までに留まる。

AI :癌が直接他臓器に浸潤している。

リンパ節転移

N (-) :リンパ節転移を認めない。

N1 (-) :第 1 群リンパ節転移を認めない。

N1 (+) :腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が 3 個以下。

N2 (-) :第 2 群リンパ節転移を認めない。

N2 (+) :腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が 4 個以上。

N3 (-) :第 3 群リンパ節転移を認めない。

N3 (+) :主リンパ節に転移を認める。下部直腸癌では側方リンパ節に転移を認める。

腹膜播種性転移:

P0 :播種性腹膜転移を認めない。

P1 :近接腹膜にのみ播種性転移を認める (合併切除可能なもの)

P2 :遠隔腹膜に少数の転移を認める (卵巣にのみ転移が存在する場合には P2 とする)

P3 :遠隔腹膜に多数の転移を認める。

肝転移

H0 :肝転移を認めない

H1 :肝転移巣 4 個以下かつ最大径が 5cm 以下

H2 :H1、H3 以外。

H3 :肝転移巣 5 個以上かつ最大径が 5cm を超える。

肝以外の遠隔他臓器転移

M (-) :遠隔他臓器転移が認められないもの。

M (+) :遠隔他臓器転移が認めるもの。

M1a:1 臓器に遠隔転移を認める。

M1b:2 臓器以上に遠隔転移を認める。

3.2.3 手術の根治度の判定

肝転移、肝以外の遠隔他臓器転移。腹膜播種性転移がなく、さらに切除断端および剥離面における癌浸潤もなく、N-number より大または同等の場合を根治度 A とする。明らかな癌遺残があるものを根治度 C とし、根治度 A,C に該当しないものを根治度 B とする。

リンパ節郭清の程度による大腸切除の分類

大腸切除術をリンパ節郭清の程度 (dissection=D) により次の 4 種に分類する。

DX :リンパ節郭清度が不明

D0 :腸管傍リンパ節の郭清が不完全である

D1 :腸管傍リンパ節が郭清された

D2 :腸管傍リンパ節および中間リンパ節が郭清された

D3 :領域リンパ節が郭清された

切除断端における癌浸潤の有無の判定

PM :近位 (口側) 断端

DM :遠位 (肛門側) 断端

RM :垂直 (剥離) 断端

4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。臨床病期分類および組織学的病期分類は TNM 分類第 8 版 [20]、根治度分類は大腸癌取り扱い規約第 9 版 [21] に従う。

4.1 適格規準

- (1) 本試験内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている。
- (2) 組織診で確認された結腸(直腸 S 状結腸部を含む)の腺癌である。
- (3) 画像検査で遠隔転移をみとめず、臨床的に根治切除が可能である。
- (4) 腹腔鏡手術を予定している。(ロボット支援手術を含む)
- (5) 同意取得日の年齢が満 20 歳以上である。
- (6) ECOG Performance Status (PS) が 0 – 1。
- (7) 腫瘍の主占居部位が盲腸(C)、上行結腸(A)、横行結腸 (T)、下行結腸 (D)、S 状結腸(S)、直腸 S 状部(RS)のいずれかである。
- (8) 腫瘍に対する前治療がない。
- (9) 他のがん種に対する治療も含めて、骨盤および腹部への放射線治療歴が無い。
- (10) UICC 第 8 版において cT3-4N0M0 または TanyN2M0 である症例 (リンパ節の短径が 10mm 以上を陽性と判断)。
- (11) 登録前 14 日以内の主要臓器機能について、以下の基準を満たしている。
 1. 白血球数 $\geq 3,000/\mu\text{l}$
 2. 血小板数 $\geq 100,000/\mu\text{l}$
 3. GOT ≤ 100 IU/L
 4. GPT ≤ 100 IU/L
 5. 総ビリルビン ≤ 2.0 mg/dl
 6. Cr ≤ 1.5 mg/dl

4.2 除外規準

- (1) プロトコル治療開始前に 4 週以内の広範囲手術を受けている(人工肛門造設、CV ポート造設術を除く)。
- (2) 重度の肺疾患(間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫等)の合併または既往を有する。
- (3) 重篤な併存症(心不全、腎不全、肝不全、出血性の消化性潰瘍、腸管麻痺、コントロール不良な糖尿病、活動性の炎症性腸疾患など)を有する。
- (4) 活動性の多発重複癌(同時性多発重複癌または無病期間が 5 年以内の異時性多発重複癌)を有する症例。ただし、局所治療により治癒とされる carcinoma in situ (上皮内癌) または粘膜内癌相当の病変は活動性の多発重複癌としない。
- (5) その他、研究責任医師または研究分担医師が本試験の対象として不適当と判断する。

5. 登録、割付

5.1 登録の手順

対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、REDCap を用いた登録システムを通して登録する。

5.1.1 登録に際しての注意事項

- 1) 手術療法開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) REDCap を用いたシステムにより登録時に適格基準を満たしていることを自動で判定し割付を行う。
- 4) 1 度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号)を採用する。
- 5) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかに研究事務局に連絡すること。

5.2 ランダム割付と割付調整因子

治療群は、REDCap を通して登録した際に、REDCap システム上でランダムに割りつけられる。ランダム割り付けに際しては、1 施設、2 局在部位、3 ECOG PS、4 臨床的壁深達度、5 手術アプローチで大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子として最小化法を用いる。

6. 治療計画と治療変更基準

6.1 プロトコール治療

プロトコール治療は以下のとおり。

A 群: 腹腔鏡手術による大腸切除術、EIPL は行わず洗浄は生理食塩水 1L 以下 (以下、非 EIPL 群)

B 群: 腹腔鏡手術による大腸切除術に加え EIPL を行う (生理食塩水 1L を 10 回) (以下、EIPL 群)

両群とも術後病理所見にて pStage I (TNM 分類) と判断された患者は手術療法終了時点でプロトコール治療完了とし、pStage III (TNM 分類) と判断された患者に対しては術後補助化学療法を行うことを推奨するが、レジメンについては規程しない。また、high risk Stage II と判断された場合には、担当医の判断で術後補助化学療法を行うが、レジメンについては規程しない。

登録後 28 日以内にプロトコール治療の手術療法を行う。28 日以内に手術療法が行えなかった場合 (開始が 28 日を超えた場合) はその理由を治療前報告用紙に記載すること。登録後、手術までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合に手術を行うか中止するかは担当医の判断によるが、手術を行った場合には「治療前記録用紙」に、中止した場合には「治療終了報告用紙」に担当医の判断の詳細を記載すること。

以下、手術が行われた翌日を術後 1 日と数える。

6.2 手術療法

6.2.1 大腸癌手術

両群ともに腹腔鏡手術にて大腸切除をおこなう。各参加施設にて通常に行われている方法で手術を行う。皮膚切開の位置、大きさ、腹腔鏡ポート位置、サイズ、数は規程しない。

腹腔内観察

気腹操作開始時に、腹腔内の遠隔転移病変、播種病変の検索を十分に行う。可能な限り腹腔内全体、肝両葉の表面、直腸膀胱窩／直腸子宮窩を含めて十分に観察する。必要に応じて生検を施行する。

開腹時腹腔洗浄細胞診

腹腔内観察時に直腸膀胱窩、直腸子宮窩にて洗浄細胞診検体を採取する。

大腸切除、リンパ節郭清

中枢方向の主リンパ節までのリンパ節郭清を行う。主幹動脈を根部で処理するか否かは規程しない。腸管軸方向のリンパ節郭清は腸管切除線と同じ範囲とする。より広範囲のリンパ節切除が必要になる場合は行っても良いが、詳細をカルテ／手術記録に記録するとともに CRF に記載する。

腸管の切除および辺縁血管の処理

辺縁血管 (marginal vessels: 腸間膜付着側を腸管に添うように走行する血管) の処理を行い、口側・肛門側のどちら側も腫瘍辺縁より最低 5cm 離れた部分で腸管を切除する。ただし、直腸 S 状結腸部の肛門側は最低 3cm 離れた部分で腸管を切離する。

消化管再建

外科的再建の有無、方法は規定しない。

腹腔内洗浄

A 群: 非 EIPL 群

非 EIPL 群における腹腔内洗浄は、止血確認などの目的のみで行う。洗浄量は生理食塩水 1L 以下とする。ただし、術中の汚染などにより多量の洗浄を要する場合には、十分に洗浄した上で洗浄量をカルテ／手術記録に記録するとともに CRF に記載する。

B 群: EIPL 群

EIPL は、止血確認など行った後に行う。腹腔鏡用の吸引送水管を用いて EIPL を行う、または小開腹創から行う。1L の生理食塩水を腹腔内に入れ可及的に吸引排液することを 10 回繰り返す。

閉腹前腹腔洗浄細胞診

両群ともに直腸膀胱窩、直腸子宮窩にて洗浄細胞診検体を採取する。

閉腹、閉創

6.2.2 併施手術

プロトコル治療である大腸切除術以外に、以下の手術を併施しても良い。いかなる併施術式であっても手術時間、出血量、合併症などは大腸癌の手術に含める。

- i) がんが疑われない胆嚢の良性疾患(胆石、胆嚢ポリープなど)に対する胆嚢摘出術
- ii) 体表面の良性疾患に対する小手術(ヘルニア根治術、脂肪腫の切除など)

6.2.3 手術療法の治療中止規準

以下に手術療法に関するプロトコル治療中止規準および後治療の規定の抜粋を記載する。

プロトコル治療中止規準 以下の場合にはプロトコル治療を中止し、適切な手術を施行する。

- 1 手術開始後に、肝転移、腹膜転移、主リンパ節より中枢のリンパ節転移などを認め、根治度 A(CurA)が施行不可能と判断される場合。
- 2 手術開始後に、腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤を除く他臓器浸潤(高度他臓器浸潤*)が認められた場合。(他臓器浸潤の根治度 A(Cur A)が施行可能であってもプロトコル治療中止とする。)ただし、腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤の場合には浸潤部分の切除を行い、プロトコル治療中止とはしない。
- 3 術中合併症にてプロトコルに沿った手術の継続が困難となった場合
- 4 開腹移行を要し、創長が 8cm 以上となった場合。ただし、手術操作を腹腔鏡により行い、標本の摘出のために開腹創を広げることは開腹移行としない。

*: 高度他臓器浸潤の定義:

本試験においては、腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤を除く他臓器浸潤を高度他臓器浸潤とする。

6.2.4 周術期管理

各参加施設において、所定の方法に従い両群間で同じ周術期管理を行う。周術期管理には、術前腸内洗浄の時期・方法・使用薬剤、感染予防のための抗生剤の使用時期・使用方法・使用薬剤、術後の鎮痛剤の使用法、周術期の輸液・栄養管理、創の管理方法、ドレーンの管理方法、術後の食事再開の時期・方法などを含む。

6.3 プロトコル治療中止・完了基準

6.3.1 手術療法完了の定義

本試験では、術後に病理診断が判明した時点（病理診断レポート/報告書の発行日）または初回退院日の遅い方の日付で、手術療法完了とする。

6.3.2 プロトコル治療完了の定義

- ・ pStage III(TNM 分類)、high risk stage II の患者においては術後補助化学療法が終了した場合にプロトコル治療完了とする。術後補助化学療法を行わなかった場合には、手術療法完了の場合にプロトコル治療完了とする。
- ・ 上記以外の患者においては、手術療法完了の場合にプロトコル治療完了とする。

6.3.3 プロトコル治療中止の基準

以下のいずれかの場合にプロトコル中止とする。

1 以下のいずれかによりプロトコル治療無効と判断

- i) 手術開始後に、肝転移、腹膜転移、所属リンパ節以外のリンパ節転移などを認め、根治度 A(Cur A) が施行不可能と判断される場合。
- ii) 手術開始後に、腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤を除く他臓器浸潤(高度他臓器浸潤*)が認められた場合。他臓器浸潤の根治度 A が施行可能であってもプロトコル治療中止とする。腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤の場合には浸潤部分の切除を行い、プロトコル治療中止とはしない。
*:高度他臓器浸潤の定義:本試験においては、腫瘍近傍の大網・腹膜への軽度浸潤を除く他臓器浸潤を高度他臓器浸潤とする。
- iii) 術後病理診断にて組織学的根治度 A が達成されなかった場合。
- iv) 術後補助化学療法中に再発が認められた場合。
- v) 術前に原発巣より口側に存在する大腸多発癌の検索が出来ず、術後の大腸内視鏡などで多発癌が発見され、内視鏡の粘膜切除を除く手術が必要となった場合。

2 有害事象によりプロトコル治療が継続できない場合

- i) 術中合併症などプロトコルに沿った手術の継続が困難となった場合
- ii) 開腹移行を要し、創長が 8cm 以上となった場合。ただし、手術操作を腹腔鏡により行い、標本の摘出のために開腹創を広げることは開腹移行としない。
- ii) 治療変更規準などの有害事象により担当医が、プロトコル治療中止が必要と判断した場合

6.4 併用療法・支持療法

6.4.1 手術療法

併用療法・支持療法については規定せず各施設の規準に従うが、患者の全身状態及び腸管の状態などに基づき決定し、術式の違いによって決定してはならない。

6.4.2 許容されない併用療法・支持療法

再発を認めるまでに「6.5.後治療」に述べる後治療以外に、CurA の患者では抗癌剤、BRM (biological response modifier) 療法 {免疫賦活療法、モノクローナル抗体など}、放射線治療は原則として併用しない。

併用する場合には事務局にあらかじめ連絡する。

6.5 後治療

- 1) 手術療法完了、手術療法中止にかかわらず、p Stage0、I、で CurA の場合には、再発を認めるまで無治療（後治療無し）で観察する。
- 2) 手術療法完了、手術療法中止にかかわらず、p StageIII で CurA の場合には、以下の術後化学療法を後治療として行うことを推奨するがレジメンは規程しない。同様に、High risk p Stage IIであることが判明した場合も術後補助化学療法を行うことを推奨するが、この場合のレジメンも規定しない。

・術後補助化学療法

大腸がん治療ガイドライン 2022 年に記載のある、①CAPOX、②FOLFOX、③capecitabin、④5FU+l-LV、⑤UFT+LV、⑥S-1 のいずれかを行うことを推奨するが、選択すべき治療法は規定しない。

7. 予期される有害反応

7.1 手術療法により予期される有害反応

1) 術中合併症

心血管系 (深部静脈血栓、肺梗塞)、全身症状 (発熱)、出血 (消化管出血、直腸出血、血便、腹腔内出血、創出血)、神経学 (神経障害)、肺 (低酸素血症)、泌尿器 (膀胱・腎尿管損傷、尿管閉塞)、脾損傷、脾損傷など

2) 術後早期合併症

心血管系 (深部静脈血栓、肺梗塞)、全身症状 (発熱)、皮膚 (創傷一感染症、創傷一非感染症)、消化管系 (食欲不振、腹水、大腸炎、便秘、脱水、下痢、腸管瘻、直腸瘻、肛門瘻、イレウス、悪心、嘔吐)、出血 (消化管出血、直腸出血、血便、腹腔内出血、創出血)、脾液漏、脾損傷、感染 (カテーテル感染、発熱性好中球減少、好中球減少を伴わない感染)、リンパ管系 (浮腫)、神経学 (錯乱、不眠症、気分変動、神経障害)、疼痛 (腹痛、筋痛、骨盤痛、直腸痛、肛門痛、創痛)、肺 (低酸素血症)、泌尿器 (尿管閉塞、頻尿、残尿、尿閉)、性機能 (勃起障害、性欲低下)

3) 術後晩期合併症

消化管系 (便秘、下痢、腸管瘻、直腸瘻、肛門瘻、イレウス)、リンパ管系 (浮腫)、神経学 (神経障害)、泌尿器 (頻尿、残尿、尿閉)、性機能 (勃起障害、性欲低下)

7.2 有害事象／有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE v5.0) の日本語訳)」を用いる。有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0～4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。

また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか (what was actually done) ではなく、何がなされるべきであったか (what should be done) という医学的判断に基づいて grading を行う。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決まる)

「8.2.術中・術後の評価項目」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその Grade の初発 現日を記載する。それ以外の有害事象については Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目と Grade およびその Grade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した Grade はカルテにも必ず記録を残すこと。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1 登録前評価項目

患者背景

- 1) 病歴
- 2) 理学的所見
- 3) 全身状態:PS(ECOG)、身長、体重

理学的所見、臨床血液検査:登録前 4 週間(28 日)以内

- 1) 末梢血算:RBC,Hb,Ht,WBC,Platelet
- 2) 血液生化学:総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、BUN、Cr、Na、K、CRP
- 3) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9

腫瘍の評価:登録前 4 週間(28 日)以内

- 1) 上腹部骨盤 CT(スライス幅 10mm 以下)
- 2) 胸部 X-P、または胸部 CT(スライス幅 10mm 以下)
- 3) 大腸内視鏡検査 (術前に狭窄などにより全大腸の評価が行えない場合には術後 1 年以内に全大腸の評価を行う)

8.2 術中・術後の評価項目(全登録例)

8.2.1 手術の評価項目

- 1) 手術アプローチ、手術時間、出血量、術式、再建法、創長
- 2) 腫瘍主占居部位
- 3) 腫瘍径、近位断端、遠位断端
- 4) ドレーン留置の有無
- 5) 癒着防止剤使用の有無

8.2.2 病理所見

- 1) 開腹時細胞診
- 2) 閉腹時細胞診
- 3) 組織学的深達度
- 4) 腹膜播種性転移、リンパ管侵襲、静脈侵襲、肝転移、肝以外の遠隔臓器転移
- 5) 組織学的リンパ節転移
- 6) 組織学的切除近位断端、組織学的切除遠位断端
- 7) 原発巣の主な組織型
- 8) 総合的根治度、組織学的病期
- 9) RAS、BRAF、MSI の遺伝子プロファイル

8.2.3 手術の安全性評価

全登録例を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0 (CTCAE v5.0) の日本語訳)による最悪の grade の頻度を群別に求める。

1) 術中合併症 (手術開始より手術終了 (閉腹) まで)

- ・術中損傷: 消化器系、泌尿生殖器系、神経系、血管系、血栓塞栓症
- ・その他の致命的な合併症

2) 術後早期合併症 (手術終了より術後 30 日まで)

- ・イレウス
- ・創感染
- ・縫合不全
- ・その他致命的な合併症

3) 術中および、術後 30 日以内の合併症発生割合

全治療例を分母とし、「7.1. 手術療法により予期される有害反応」に示す合併症、及びそれ以外の術中・術後に発生した合併症の割合を周術期合併症発生割合とする。

上記以外の有害事象 (毒性) については、血液毒性 (血液/骨髄区分) 以外の Grade3 以上の有害事象が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

8.3 スタディカレンダー

観察時期	登録前	登録～手術	術中	術後早期	術後3ヶ月	術後6ヶ月	術後9ヶ月	術後12ヶ月	術後15ヶ月	術後18ヶ月	術後21ヶ月	術後24ヶ月	術後27ヶ月	術後30ヶ月	術後33ヶ月	術後36ヶ月
全身状態	●															
血液・生化学	●															
腫瘍マーカー	●				○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
大腸内視鏡	●							○								○
胸腹部CT	●					○		○		○		○		○		○
術中術後合併症			●													
術後病理所見				●												
登録・適性確認票		●														
治療前報告書				●												
術後早期報告書				●												
追跡終了時報告書																●

●登録前 28 日以内、●可及的速やかに提出、○手術を起算日として計算 (±1ヶ月を許容する)

9. データ収集

9.1 CRF の種類と提出期限

本試験で用いる CRF と提出期限は以下のとおり。

- | | |
|--------------|-------------|
| 1) 登録・適格性確認票 | 登録時 |
| 2) 治療前報告 | 退院後 4 週間以内に |
| 3) 術後早期報告書 | 退院後 4 週間以内に |
| 4) 追跡期間終了時 | 追跡期間終了時に |

9.2 症例報告の方法

CRF に記載する内容は、上記実施計画書手順に従い得たデータを診療録に記録されたものを CRF に転記されるものとする。すべての CRF は EDC(REDCap)を用いて登録する。

9.3 CRF の修正

研究開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、研究グループ代表者と研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない CRF の修正は本試験ではプロトコル改訂としない。CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

10. 有害事象の報告

研究責任者は、臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発生を知ったとき、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に則り、各施設の規定に従って、速やかに研究機関の長に報告する。必要に応じ、規制当局への報告も行う。

研究責任者は、研究事務局に報告を行う。報告を受けた研究事務局は共同で臨床研究を実施している各施設の研究責任者に情報を提供する。研究事務局より、情報提供を受けた各施設の研究責任者は、研究機関の長への報告、規制当局への報告等、各施設で必要な対応を行う。報告書式は、各施設で病院長報告に使用する様式を用いてもよい。

なお、医薬品医療機器法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告（宛先：厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX:03-3508-4364 書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html> ）、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に基づく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行うこと。

10.1 報告義務のある有害事象

MDS、二次がん等は有害事象報告の対象とせず、追跡調査で情報収集することとする。

10.1.1 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象とする。

① 手術中または手術日から30日以内のすべての死亡

手術との因果関係の有無は問わない。また、手術療法中止例の場合、後治療が既に開始されていても、手術日から30日以内であれば急送報告の対象とする。

※登録後、手術未施行で死亡した場合は、急送報告の対象とはしない。

② 予期されない Grade 4 の有害事象

「7. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていない Grade 4 の有害事象。手術との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断されるものを急送報告の対象とする。

10.1.2 通常報告義務のある有害事象

①～④のうち手術療法との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断されるものを通常報告の対象とする。

① 手術日から31日以降の死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当する。明らかな原病死は該当しない。

② 予期される Grade 4 の非血液毒性※

「7. 予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されている Grade 4 の非血液毒性。予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意する。

※「非血液毒性」とは、CTCAE v5.0 における下記以外の有害事象を指す。

「貧血」「骨髓細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」

③ 予期されない Grade 3 の有害事象

「7. 予期される有害反応」に記載されていない Grade 3 相当の有害事象。

④ その他重大な医学的事象

8.1.1 の①②、8.1.2 の①～③のいずれにも該当しないが、研究グループで共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。永続的または顕著な障害（MDS、二次がん等を除く）、先天異常など後世代への影響についてなど。

10.2 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合は、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える。施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1 次報告：施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に、研究事務局へ FAX 送付および電話連絡を行う。

2 次報告：さらに施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 15 日以内に両者を研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。

10.2.2 通常報告

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。

10.2.3 医療機関の長に対する報告

急送報告または通常報告の対象となる有害事象（「予期されない Grade 3 の有害事象」を除く）である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。

10.2.4 その他の報告先に対する報告

本試験に適用される規制により義務づけられている次の報告等は、各医療機関の規定に従って各施設の責任において適切に行う。

医薬品・医療機器安全性情報の報告：医薬品医療機器法に基づき、報告の必要があると判断した情報を厚生労働大臣に報告する。

11. 解析対象集団の定義

本試験では、主たる目的として pT4 および pN2 症例に対する解析と、副次的な目的として、cT3/T4 かつ、または、cN2、M0 に対する解析を行う。それぞれの対象集団に対して、以下の解析対象集団を定義する。

1) 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set: FAS) :

無作為化された被験者のうち、無作為割り付け以前の客観的な記録から不適格例であると判明した被験者の除く集団を、最大の解析対象集団とする。

2) 安全性解析対象集団:

全登録例のうち、手術療法の一部または全部が施行された全患者を安全性解析対象集団とする。

有効性の解析は ITT の原則に従い、FAS に対して行う。安全性の解析は安全性解析対象集団を対象に行う。

12. 統計的事項

12.1 主たる解析と判断規準

本試験の主たる解析の目的は、大腸癌手術における腹腔鏡手術群で予後不良とされる pT4、pN2 症例に対して、新たな外科治療のエビデンスを創出することである。生理食塩水による腹腔内大量洗浄 (EIPL) を行うことで無再発生存期間が改善するかを検討する。

具体的には、無再発生存期間分布を Kaplan-Meier 法により推定し、両群の無再発生存期間分布を両側 5%水準の logrank 検定により比較する。無調整ハザード比を Cox 比例ハザードモデルに推定する。ハザード比の両側 95%信頼区間ならびに、片側 5%水準で行う主解析に対応して、両側 90%信頼区間を併せて算出する。これらの解析においては、再発および死亡していない被験者については、最終の再発確認日により打ち切りと見なす。有害事象の発現例数を群別に集計、比較する。

12.2 Secondary endpoint の解析

全生存期間に対して、無再発生存期間と同様の解析を実施する。また、術後早期経過、有害事象、各再発形式の割合について解析を行う。

12.3 副次的目的に対する解析

登録全症例 cT3/T4、かつ、または cN2、M0 を対象として、12.1、12.2 と同様の解析を実施する。

13. 倫理的事項

13.1 患者の保護

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（日本医師会：<http://www.med.or.jp/wma/>）および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に従って本試験を実施する。

13.2 インフォームドコンセント

13.2.1 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 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

1) 病名、病期、推測される予後に関する説明

2) 本試験が臨床研究であること。

臨床研究 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違い。

3) 本試験のデザインおよび根拠 (rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)

4) プロトコールの内容

薬品名、投与法、手術法、投与量、治療周期、プロトコール全体の期間など

5) 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、及びそれらが生じた際の対処法について

6) 本試験の適格基準、および登録から治療までの流れ

7) 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。適応外使用の場合はその負担に関することの説明。また、見舞金や各種手当てなどの経済的な補償は行わないことの説明。

8) 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

9) 研究に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益

研究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。

10) 病歴の直接閲覧について

「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」は原則として本試験では予定していない。

11) 同意拒否と同意撤回

研究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同意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

12) 人権保護

氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること。

13) データの二次利用

本試験で得られたデータについては、研究代表医師、研究事務局が承認した場合に限り、個人情報別情報とリンクしない形でデータを二次利用（メタアナリシスなど）することがあり得る。

14) 質問の自由

研究責任医師、研究内容に関する相談窓口、研究の研究代表医師・研究事務局の連絡先を文書で知らせ、研究や治療内容について自由に質問できることの説明および倫理審査委員会の名称ならびに当該委員会の苦情および問合せを受け付けるための窓口の連絡先

15) 担当医師、研究代表医師、研究事務局および苦情相談窓口の連絡先

16) 利益相反について

13.2.2 同意

研究についての説明を行ったのちに、十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究への参加について依頼する。患者本人が研究参加に同意した場合、付表の同意書または施設で定められた書式の本試験の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意した日を記載し、医師、患者各々が署名する。同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテに保管する。

患者及びその関係者は、研究や治療内容について自由に質問することができ、担当医・研究責任者・研究事務局は患者が研究内容について十分理解できるように努めなければならない。

13.2.3 同意後の問合せ、相談などに対する対応

登録後に患者やその家族から本試験に関する相談があった場合には、当該患者の実施医療機関の研究者（研究責任医師または研究分担医師）、「研究代表医師」、「研究事務局」が対応にあたる。

13.2.4 同意撤回

研究参加の同意を得た後、患者本人から研究参加への同意を取り消す申し出があった場合、同意撤回とする。同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、プロトコル治療継続の拒否（下記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、速やかに研究事務局・データセンターに連絡すること。

研究事務局・データセンターは②同意撤回の場合は、以降の研究計画書に従った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、以後の研究計画書に従った治療、フォローアップの全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、登録前の情報を含む研究参加時点から全てのデータの研究利用を不可とすること。

13.3 個人情報の保護と患者識別

登録患者の氏名は実施医療機関から研究事務局・データセンターへ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、生年月、患者識別番号を用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、研究事務局・データセンターのデータベースに登録されることはない。施設、研究事務局・

データセンター、患者データのやりとりは、CRF を原則とする。紙ベースの場合は郵送を主とし、電子メールを利用しない。

本臨床研究における個人情報の保管場所は、研究事務局内とし、保管期間は、研究開始から研究終了後3年間までとする。その後速やかに個人情報が漏れる事の無いように十分配慮し、これらを廃棄処分する。

研究事務局における個人情報管理責任者：植村 守 (研究代表者)

研究参加施設における個人情報管理については、各施設でその責任者を選任し、事務局に連絡する。事務局は各施設の情報管理責任者のリストを管理する。

13.3.1 個人情報の利用目的と利用する項目および利用方法

(1) 利用目的

本試験ではモニタリングなどを適切に行うことを目的として、患者の個人情報を利用する。

(2) 利用する項目

患者の同定や照会のために最低限必要と考え、利用する項目は下記のとおりとする。

- 患者識別番号 (実施医療機関にて付与)、生年月

すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報が実施医療機関から研究事務局・データセンターへ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

(3) 利用方法

患者の個人情報および診療情報は、各種 CRF に実施医療機関の研究者が記載することにより収集する。なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

13.3.2 実施医療機関における試料、情報などの提供の記録の作成

各実施医療機関の研究責任医師は、「必要事項」が記載された研究計画書を保管する。また、文書によりインフォームド・コンセントを受けた際の「同意文書」を保管する。提供先の機関において、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日までの期間保管し、提供元の機関の記録作成・保管の義務を代行する。当該資料・情報の提供を行う者によって適切な手続きがとられていること等は症例登録の際の登録・適格性確認票により確認する。

13.3.3 臨床研究で用いる原資料等

本試験で利用する臨床研究に関する原資料は、本試験の登録患者の、診療録 (ワークシートなどを含む)、検査記録、診断に用いた画像、病理診断書、効果判定に用いた画像、同意文書を含む診断・治療に用いたすべての記録を指す (医療機関の規程で電子化した紙文書を原本とすることが認められている場合は電子化文書を原資料と扱う)。これらは、研究事務局・データセンターが実施するモニタリング (18.2 項)・監査 (19.1.1 項)、ならびに倫理審査委員会および規制当局の調査の際に、直接閲覧に供する。

13.3.4 資料、情報等の保管および破棄方法

本試験に関する登録患者の試料および情報等は、施設責任 (分担) 医師が保管する。実施医療機関における本試験に関する記録の保管期限および原資料の保管期限は臨床研究が終了した日から5年間

とし、その後各実施医療機関の規定に従い適切に廃棄する。期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管することが推奨される。

13.3.5 データの二次利用について

本試験で得られたデータについては、研究代表医師、研究事務局が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用（メタアナリシスなど）することがあり得る。

13.3.6 安全性管理責任体制

研究事務局・データセンターは個人情報の利用に当たっては情報流出のリスクを最小化すべく、各種安全管理対策を講じる。

13.3.7 患者情報開示などに対する対応

患者本人より研究事務局・データセンターが保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の実施医療機関の研究者（施設研究責任医師、研究分担医師）とする。

13.4 研究計画の遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

13.5 IRB への申請および実施計画の届出

本試験の実施に際しては、本試験計画書および患者への説明文書を用いて研究を実施することについて、各実施医療機関の IRB の承認を得なければならない。また、研究の開始に先立って、UMIN への研究情報の公表を行わなければならない。

13.5.1 新規申請時の手続き

本試験への参加に際しては、本プロトコルおよび患者への説明文書を用いて試験を実施することが、各医療機関の承認を得なければならない。承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。なお、患者への説明文書は、臨床試験についての諸要件から逸脱しない範囲において医療機関毎に改変を加えたものを当該医療機関の承認を得て用いることができるが、プロトコルについては医療機関毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコルを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコルとして改正もしくは改訂を行うため、医療機関からプロトコル本文の修正依頼があった場合は、施設コーディネーターは研究事務局に相談すること。説明文書を医療機関の指示等により改変した場合は、改変した説明文書を研究事務局に送付する。研究代表者/研究事務局は、施設での改変（削除や内容変更）が不適切と判断した場合、施設研究責任者/施設コーディネーターを通じて医療機関に再検討を依頼することができる。

13.5.2 研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認

各医療機関における、研究の進捗状況や有害事象の発生状況等に関する定期報告、および研究継続の審査等の手順については各医療機関の規定に従う。研究の継続が承認されなかった場合は、施設研究責任者/施設コーディネーターは速やかにデータセンターに連絡する。

13.5.3 研究開始後に研究計画の変更が生じる場合の手続き

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て本プロトコルまたは患者への説明文書の改正がなされた場合、改正されたプロトコルおよび説明文書は各医療機関の承認を得なければならない。患者登録中の場合には発効日まで原則として患者登録の一時停止は行わず、発効日までに承認が得られた施設は登録を継続することができる。発効日までに承認が得られない施設は、発効日をもって患者登録を一時停止し、承認文書のコピーがデータセンターで受領されたら登録を順次再開する。改正に対する承認が得られた場合、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。内容変更が改訂（改正ではない）の場合にも、各医療機関の承認を要する。審査形式を通常審査とするか迅速審査とするかは各医療機関の判断に委ねる。各医療機関で承認が得られた場合、各医療機関の承認文書のコピーのデータセンターへの送付は不要であるが、施設訪問監査の際に確認されるので承認文書原本は施設コーディネーターが保管する。なお、説明文書には、試験の内容に変更があった場合には、当該患者に速やかに知らせる旨の記載があることから、改正もしくは改訂の場合には、担当医は登録患者に対し適切な説明（改訂によるプロトコル治療やフォローアップ等の対応について）を行うこと。

14. 研究治療の費用負担と補償

14.1 研究治療に関する費用

本試験による治療は通常健康保険の範囲内で行なわれ、研究期間中の観察・検査、使用薬剤等はすべて患者の健康保険が適応され、法規定による患者自己負担が生じる。

14.2 健康被害に関する補償について

本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、医療費の自己負担については患者の負担とする。また、各種手当てなどの経済的な補償は行わない。

15. 研究の品質管理

15.1 施設における原則：品質管理

研究責任医師は、データの正確性、一貫性、完全性および信頼性を確保する為、下記の管理を行う。

- (1) 研究計画書の正確な理解、判定・評価の標準化を目的とし、研究責任医師は研究開始にあたって施設スタッフ等を対象に十分に研究計画書等の説明を行う。
- (2) 研究責任医師、または担当医師は、患者の状況を正確に把握し、CRFを本試験計画書に従って作成する。なお、本試験計画書から逸脱した行為があった場合には、その内容と理由を診療録等に記録する。研究計画書は最新版を使用する。

- (3) CRF 中のデータのうち原資料に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。原資料と何らかの矛盾がある場合には、その理由を診療録等に記録する。
- (4) 選択基準違反、除外基準違反を排除するため、研究責任医師、または担当医師は、登録患者の背景を十分確認した後、登録を行う。またデータセンターにおいて登録患者の適格性の確認を行う。

15.2 モニタリング

本試験では、研究が安全に、かつ本試験計画書に従って実施されていること、データが正確に収集されていることを確保する目的としたモニタリングを行う。モニタリングは研究事務局・データセンターに収集される CRF の入力データに基づく中央モニタリングとし、定期的を実施する。

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。

モニタリング報告書は、実施計画が公開された日から起算して1年ごとに実施する定期報告の資料となる。

15.3 モニタリングの項目

- (1) 登録状況: 登録数-累積/期間別、
- (2) 適格性: 不適格例/不適格の可能性のある患者
- (3) 治療前背景因子
- (4) プロトコール治療中/治療終了、中止理由
- (5) プロトコール治療の逸脱
- (6) 重篤な有害事象
- (7) 有害反応/有害事象
- (8) その他、研究の進捗や安全性に関する問題点

15.4 適格性(適格・不適格)

全登録例について、以下の定義に従って適格性を以下のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、データセンターが不適格の可能性のある例をモニタリング報告書の「適格性の検討」欄に列記し、研究事務局による CRF review での検討を経て、最終的には研究代表医師 / 研究事務局の承認をもって 1)、2)、9)、99)のいずれかを主たる解析実施前に確定する。

1) 適格のみを「適格例」とし、2) 事後不適格、9) 登録時不適格、99) 違反登録を「不適格例」とする。これは、解析対象集団設定の観点から設定した区分である。

なお、本試験においては、「99) 違反登録」を「重大な不適合」と扱い、研究代表医師が状況を把握次第速やかに IRB に報告する。

9) 登録時不適格は臨床研究法上の「不適合」に相当するため、それらが記載されたモニタリング報告書の提出(年1回)をもって実施医療機関の管理者に報告される。2) 事後不適格は、後述するように研究計画書の不遵守には該当しないことから、臨床研究法上の「不適合」と扱わない。

1) 適格

研究計画書で規定された方法と基準により、登録前に発生した情報が患者選択基準をすべて満たす。

2) 事後不適格

登録後に発生した情報により患者選択基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ルで規定された以外の方法や基準により患者選択基準のいずれかを満たさない。

9) 登録時不適格

研究計画書で規定された方法(全例で実施)と基準により登録前に発生した情報が患者選択基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。

99) 違反登録

患者選択基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、重大な問題として扱う。

15.5 研究計画書逸脱・違反

外科的切除、薬剤投与などの治療、臨床検査や安全性・有効性の評価などが研究計画書の規定に従って行われなかったものを研究計画書逸脱とする。

(1) 違反 violation

担当医師/施設に原因があって臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。本試験においては「重大な不適合」と扱い、研究代表医師が状況を把握次第、速やかに倫理審査委員会に報告する。

- 研究のエンドポイントの評価に実質的な影響を及ぼす
- 故意または系統的
- 危険または逸脱の程度が著しい

(2) 逸脱 deviation

(1) の違反にも、(3) の許容範囲にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

モニタリング報告書検討時に以下のいずれかに分類する。

臨床研究法における「不適合」に相当するため、それらが記載されたモニタリング報告書の提出をもって管理者に(年1回)報告される。「重大な不適合」とはしない。

- i. 逸脱 : 望ましくないもので減らすべきもの
- ii. 逸脱(やむを得ない): 積極的に減らすほどではないもの
- iii. 逸脱(臨床的に妥当): 担当医師/施設判断を積極的に肯定するもの

(3) 許容範囲 acceptable deviation

研究終了後に最終的に許容範囲の設定を行う(研究代表医師 / 研究事務局とデータセンター間)。臨床研究法における「不適合」とはしない。事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリング報告書に掲載しない。

16. データの取り扱いと記録の保存

16.1 CRF の作成、変更・修正

全登録例の CRF を作成する。

研究責任医師、または担当医師は研究事務局・データセンターが定める「入力マニュアル」に従って、CRF の作成および記載内容の変更または修正を行う。

16.2 電子データの保管管理

研究事務局・データセンターは、電子データ処理システムを用いて CRF の入力内容を電子データとして保有するとともに以下の事項を実施する。研究事務局・データセンターは、電子データ処理システム (EDC システム) は、ER / ES 指針および FDA の 21 CFR Part 11、Guidance for Industry に準拠することを保証する。

- (1) 電子データを修正する場合、データ修正 (修正日、修正者) の記録を残す。
- (2) システムのセキュリティを管理する。
- (3) 適切にデータのバックアップを行う。
- (4) 保存期間について取り決め

16.3 記録の保存

16.3.1 研究責任医師

患者の同意に関する記録、報告書作成のための基礎データ (診療録、検査データ等を含む、原資料)、施設が本試験の実施を承認すると証明したもの、実施医療機関において作成された記録文書については、施設責任医師・研究分担医師が保管する。保管期間は、研究終了後 5 年を経過した日までの期間とする。

16.3.2 研究事務局・データセンター

研究事務局・データセンターは、「人を対象とする生命科学・医学系研究に係る標準業務手順書」に従い研究代表医師 / 研究事務局が保存すべき研究に係る文書または記録を保存する。保管期間は、研究終了後 5 年を経過した日までの期間とする。

17. 研究計画の事前登録

研究実施に先立ち、事前に UMIN に登録する。

18. 特記事項

特定の団体からの資金提供や薬剤等の無償提供は受けないので、研究組織全体に関して起こりうる利益相反はない。本試験における利益相反の管理は、参加施設それぞれが自施設の研究者に関して行う事とする。

19. 研究組織

19.1 研究代表医師

植村 守

大阪大学医学系研究科 消化器外科学

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2, E-2

TEL: 06-6879-3251

FAX: 06-6879-3259

e-mail: muemura@gesurg.med.osaka-u.ac.jp

19.2 研究事務局

高橋 佑典

国立病院機構 大阪医療センター 外科

〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14

TEL: 06-6942-1331

FAX: 06-6943-6467

e-mail: takahashi.yusuke.eu@mail.hosp.go.jp

19.3 試験運営委員会

賀川 義規 独立行政法人大阪府立病院機構 大阪急性期・総合医療センター

高橋 秀和 大阪大学大学院

三吉 範克 大阪大学大学院

19.4 効果・安全性評価委員

池田 正孝 兵庫医科大学

野中 隆 長崎大学

塚本 俊輔 国立がん研究センター中央病院

19.5 統計解析責任者

服部 聡 大阪大学医学系研究科 情報統合医学講座 医学統計学

19.6 運営事務局

大阪大学消化器外科共同研究会

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2-E2

TEL: 06-6879-3251

FAX: 06-6879-3259

19.7 データセンター

SCCREデータセンター

〒565-0871 吹田市山田丘2-2(E21-25C) TEL: 06-6879-3257 FAX: 06-6879-3283

責任者 大阪大学大学院医学系研究科 疾患データサイエンス学 共同研究講座 教授 石井秀始

19.8 モニタリング

黒川 幸典 大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科学 准教授

19.9 実施医療機関

参加施設は、大阪大学消化器外科共同研究会に参加している以下の施設とする。(各施設の研究責任者は別紙記載)

大阪大学医学部附属病院、JCHO 星ヶ丘医療センター、JCHO 大阪病院、りんくう総合医療センター、関西ろうさい病院、紀南病院、近畿大学奈良病院、公立学校共済組合 近畿中央病院、阪和記念病院、堺市立総合医療センター、市立池田病院、市立伊丹病院、市立貝塚病院、市立吹田市民病院、市立川西病院、市立東大阪医療センター、市立豊中病院、守口敬仁会病院、西宮市立中央病院、川崎病院、大阪はびきの医療センター、国立病院機構大阪医療センター、大阪急性期・総合医療センター、大阪警察病院、大阪国際がんセンター、大阪中央病院、大阪府済生会千里病院、大阪労災病院、大手前病院、東宝塚さとう病院、八尾市立病院、兵庫県立西宮病院、箕面市立病院

なお、上記以外の施設においても、各施設内の倫理審査委員会での承認を経て参加可能とする。

20. 研究結果の発表

20.1 研究結果の発表

研究代表は、研究に参加した施設の研究責任者と共に、研究グループの取決めの通りに研究発表者、発表先などを協議する。中間解析結果を含む学会報告は随時行う。

20.2 論文発表・学会発表における authorship に関する取り決め

研究結果の公表論文の 1st author は研究に最も直接実務に貢献した者(プロトコルを作成したなど)を原則とし、その authorship を行使するかどうかは、当該施設の自由とする。2nd author 以降は論文の投稿規定による制限に従って、登録症例数の多い順に選び共著者とする。他は、研究の作成、運営に対する貢献度を考慮して判断し、author に入れる。すべての共著者は投稿前に論文内容を review し発表内容に合意した者のみとする。

学会発表は複数回に及ぶ可能性も考慮し、症例登録数が最も多かった施設の代表者とする。以降、登録数が多い順の施設代表者の優先順位で発表する権利を与える。

また有力な国内、国際学会において研究成果を発表する。学会報告の内容は最終的に論文としてまとめ、適切な専門雑誌に投稿する。

21. 参考文献

- [1] Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Apr;2(4):261-268.
- [2] Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group.: N Engl J Med. 350(20): 2050-2059, 2004
- [3] Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group.: Lancet Oncol. 10(1): 44-52, 2009
- [4] Jayne DG, et al.: J Clin Oncol. 25(21): 3061-3068, 2007
- [5] 大腸癌治療ガイドライン 2022 年度版 編集 大腸癌研究会 金原出版
- [6] Ann Gastroenterol Surg. 2021;5:804-812.
- [7] Br J Surg 89:1545—1550, 2002
- [8] Br J Surg 106:1602—1610, 2019
- [9] Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Feb;6(2):120-127.
- [10] 吉村 平、山際裕史:大腸癌の予後因子、癌の臨床 31:937-943、1985.
- [11] Haller DG, Catalano PJ, Macdonald J, et al.: Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. J Clin Oncol 2005; 23: 8671-8678.
- [12] Andre T, Quinaux E, Louvet C, et al.: Phase III study comparing a semimonthly with a monthly regimen of fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for stage II and III colon cancer patients: final results of GERCOR C96.1. J Clin Oncol 2007; 25: 3732.
- [13] Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al: Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. J Clin Oncol 2006; 24: 2059-2064
- [14] Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al.: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005; 352: 2696-2704.
- [15] Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004 Jun 3; 350(23):2343-51.
- [16] Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al.: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007; 25: 2198-2204.
- [17] StageIIIの治癒切除大腸癌に対する術後補助化学療法としての 5-FU+l-LV 静注併用療法と UFT+l-LV 錠経口併用療法とのランダム化第III相比較臨床試験(JCOG-0205-MF): UMIN 試験 ID; C000000193; <https://center.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000000265&language=J>
- [18] 大腸癌研究会/編 大腸癌治療ガイドライン医師用 2014 年版 金原出版 2014 年
- [19] David Collett, Modelling Survival Data in Medical Research (3rd edition), Chapman and Hall/CRC, New York, 2014
- [20] UNION FOR INTERNATIONAL CANCER CONTROL TNM classification of MALIGNANT TUMOURS Eighth Edition WILEY Blackwell
- [21] 大腸取扱い規約 第9版 大腸癌研究会編 金原出版