



## JORTC-ONC07

Stage II/Ⅲおよび CROSS1/2 の閉塞性大腸癌に対する  
Bridge to Surgery (BTS) 大腸ステントの長期予後に関する  
多施設共同無作為化臨床試験

Colonic stent for "Bridge to Surgery" prospective randomized  
controlled trial comparing treatment with non-stenting surgery  
in stage II/Ⅲ obstructive colon cancer

【COBRA Trial】

研究実施計画書 第 2.0 版

UMIN 試験 ID : UMIN000026158

**研究代表者 :**

齊田芳久

東邦大学医療センター大橋病院 外科内 大腸ステント安全手技研究会

〒153-8515 東京都目黒区大橋 2-22-36

電話 : 03-3468-1251

FAX: 03-5433-3091

**研究事務局 :**

石橋嶺

東京大学 消化器内科

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

電話 : 03-3815-5411

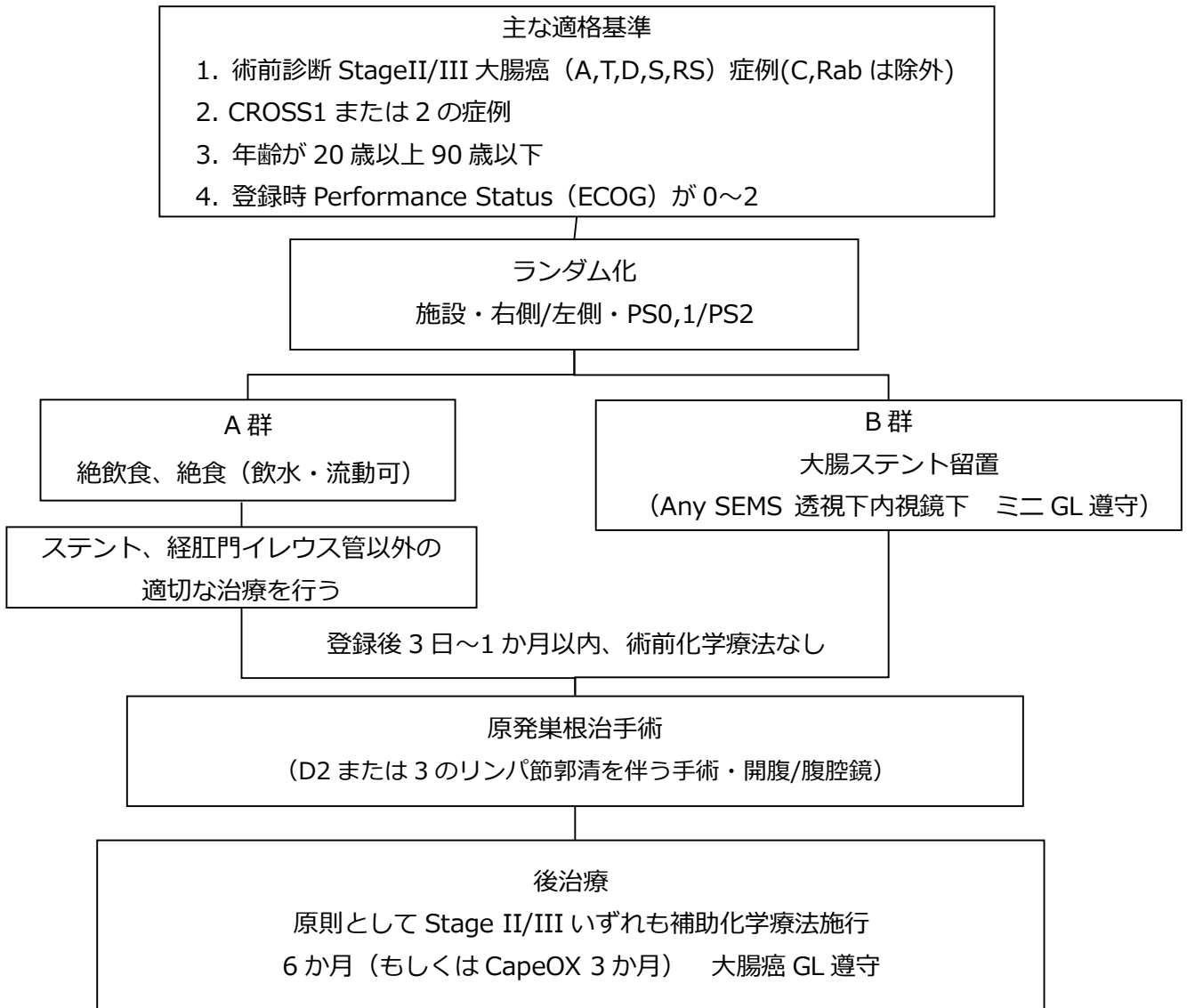
FAX: 03-3814-0021

## プロトコル変更履歴

Version	Date	Summary
PRC1次_20150811	2015/08/11	JORTC プロトコル審査委員会一次審査提出
PRC2次_20161012	2016/10/12	JORTC プロトコル審査委員会二次審査提出
1.0	2016/12/20	JORTC プロトコル審査委員会承認 1月4日発効
1.0	2017/01/27	東邦大学医療センター大橋病院大橋倫理委員会承認
1.0	2017/02/16	UMIN-CTR 登録 (ID=UMIN000026158)
2.0	2021/05/24	研究事務局の交替、予定登録数の変更、登録期間の延長等
2.0	2021/11/18	JORTC 独立データモニタリング委員会 改訂承認
2.0	2021/12/28	東邦大学医療センター大橋病院大橋倫理委員会承認

## 0. 概要

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

術前に通常の前処置が出来ない閉塞性大腸癌症例に対して、標準治療である絶食後の手術に対して、試験治療である大腸ステントによる減圧後の手術が長期予後で劣っていないことをランダム比較第 III 相試験にて検証する。CROSS\_0 は本試験の対象から除かれる。

1) Primary endpoint :

3 年無病生存期間 (Disease-free survival)

2) Secondary endpoints :

全生存期間 (Overall survival) 、無再発生存期間 (Relapse-free survival) 、患者の生活の質 (QOL) 、処置までの閉塞症状 (腹満、腹痛、便秘異常、悪心、嘔吐) 出現率、緊急手術率、持続点滴離脱率、術前退院率、大腸ステントの技術的成功率・臨床的成功率および BTS における臨床的成功率、大腸ステント留置術における合併症発生割合および発生時期、周術期合併症発生割合、腸管の一次的吻合率、永久ストーマ造設率、化学療法導入率とする。

### 0.3. 対象

- 1) 組み入れ時に腹部・骨盤部 CT や大腸内視鏡などで明らかな大腸悪性狭窄と診断されている症例  
原発巣からの内視鏡生検での診断が望ましいが、必須とはしない。なお生検診断がある場合には、組織学的に大腸癌取扱い規約第 8 版における腺癌（粘液癌、印環細胞癌を含む）と診断されているもの。
- 2) 原発腫瘍の主占居部位が、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) のいずれかであり、腫瘍が回盲弁にかかるまたは上部直腸 (Ra) 以下または肛門縁から 10cm 以内ではない。切除範囲に含まれる場合は多発の有無は問わないが、吻合が 2 か所以上になる場合は不適格とする。
- 3) 細径を含め大腸内視鏡が通過しない腸管狭窄を認め CROSS 1 または 2 と診断されている。なお、CROSS\_0 で緊急の大腸ステント留置または緊急手術を要する場合は不適格とする。
- 4) 術前画像検査（胸部 X-P、腹部・骨盤部 CT、胸部 CT、腹部 MRI、腹部超音波など）にて明らかな大腸悪性狭窄と診断されている。
- 5) 腸管狭窄の症状を伴う。すなわち原発巣との関連ありとされる以下の症状を少なくとも 1 つを満たすこと。
  - ① 経口摂取が不可能もしくは医師の判断で絶食や絶飲食が必要と判断される
  - ② 排ガスがない
  - ③ 腹部膨満や腹痛がある
  - ④ 便秘もしくは頻回の下痢といった便通障害がある
  - ⑤ 悪心および嘔吐がある

The ColoRectal Obstruction Scoring System : CROSS (大腸閉塞スコア)	
Level of oral intake	Score
継続的な腸管減圧を要する Requiring continuous decompressive procedure	0
経口摂取不能 No oral intake	1
水分、経腸栄養剤もしくは完全流動食*が摂取可能 Liquid or enteral nutrient	2
食事(低残渣/粥/普通食)摂取可能で、腸管閉塞症状あり Soft solids, low-residue, and full diet with symptoms of stricture†	3
食事(低残渣/粥/普通食)摂取可能で、腸管閉塞症状なし Soft solids, low-residue, and full diet without symptoms of stricture†	4

\* 完全流動食とは、ストローなどで飲む状態のものを指す  
† Symptoms of stricture contain abdominal pain/cramps, abdominal distension, nausea, vomiting, constipation, and diarrhea which are related to gastrointestinal transit.  
(狭窄症状とは、食事により引き起こされる、腹痛、腹部膨満、悪心、嘔吐、便秘および下痢を指す)

- 6) 組み入れ時に原発部位に減圧目的の処置（イレウスチューブ、経肛門的ドレナージチューブ、ステント留置など）が行われ減圧できている場合は対象外とする。
- 7) 術前画像検査（胸腹部 X-P、腹部・骨盤部 CT、胸部 CT、腹部 MRI、腹部超音波、PET など）で、病期が Stage II または III と診断されている。遠隔転移を有するものは不適格。他臓器浸潤は許容する、腹部・骨盤部 CT もしくは腹部超音波検査で骨盤腔を越える腹水貯留

は不適格とする。

- ① 明らかな肝転移、肺転移を認めない。ただし病変が小さく確診できない場合には組み入れ可能。
  - ② 悪性と思われる胸水、または腹水（腹部・骨盤部 CT または腹部超音波検査で骨盤腔を越える腹水貯留）を認めない。
  - ③ 大動脈周囲 CT 上短径 1 cm 以上のリンパ節を認めない。
  - ④ 以下のいずれかを満たす腹膜転移を認めない。
    - i) 注腸造影検査または CT colonography で腸管の壁不正・狭窄を複数箇所にも有する
    - ii) CT で腸管外に腫瘤を認める
  - ⑤ 骨転移、脳転移のいずれも有さない。ただし、骨転移および脳転移の診断のための検査は必須とはしないが、症状がある場合には検査を行うこと。
- 8) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0、1、2 のいずれかである (PS は必ずカルテに記載すること)。
- 9) 登録時の年齢が 20 歳以上、90 歳以下である。
- 10) 前治療として他のがん種も含め、登録時に継続的な化学療法・放射線療法が行われていない。
- 11) 臓器機能が保たれている。
- 12) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている。

#### 0.4. 治療

大腸ステントまたは絶食などの後に通常通りの D2 または 3 のリンパ節郭清を伴う原発巣根治手術を行う。

Stage II / III は原則半年の補助化学療法を行う。

#### 0.5. 予定登録数・登録期間・追跡期間

予定登録数は 320 例、登録期間は 2017 年 5 月 18 日より 3 年、2020 年の 5 月 18 日からの登録中止期間を挟み、登録再開から 3 年間症例登録を行う。追跡期間は最終症例登録後 3 年とする。

なお、予定登録数に達しない場合は延長するが、1 年以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続きを不要とする。

## 目次

<b>0. 概要</b>	<b>3</b>
0.1. シェーマ	3
0.2. 目的	3
0.3. 対象	4
0.4. 治療	5
0.5. 予定登録数・登録期間・追跡期間	5
<b>1. 目的</b>	<b>9</b>
<b>2. 背景と試験計画の根拠</b>	<b>10</b>
2.1. 対象	10
2.2. 対象に対する標準治療	12
2.3. 治療計画設定の根拠	13
2.4. 試験デザイン	15
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約	16
2.6. 本試験の意義	17
2.7. 手術手技の品質管理	17
2.8. 附随研究	17
<b>3. 本試験で用いる規準・定義</b>	<b>18</b>
3.1. 記載法の原則	18
3.2. 解剖学的事項	18
3.3. 組織学的分類	19
3.4. 病期分類規準（TNM 分類第 7 版）	20
3.5. 進行度（Stage）分類（大腸癌取扱い規約第 8 版）	21
3.6. 手術治療	23
3.7. CROSS 分類	25
3.8. Performance Status	25
3.9. 米国麻酔学会術前状態分類	26
<b>4. 患者選択基準</b>	<b>27</b>
4.1. 適格基準（組み入れ基準）	27
4.2. 除外基準	28
<b>5. 登録・割り付け</b>	<b>29</b>
5.1. 研究者登録の手順	29
5.2. 患者登録の手順	29
5.3. ランダム割り付けと割り付け調整因子	29

---

<b>6. 治療計画と治療変更基準</b> .....	<b>30</b>
6.1. プロトコール治療.....	30
6.2. プロトコール治療中止・完了基準.....	32
6.3. 併用療法・支持療法.....	33
6.4. 後治療.....	33
<b>7. 予想される有害反応</b> .....	<b>34</b>
7.1. スtent留置にともない予想される有害事象・合併症 .....	34
7.2. 外科的切除術により予期される有害事象・手術合併症 .....	34
7.3. 有害事象/有害反応の評価.....	35
<b>8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール</b> .....	<b>37</b>
8.1. 登録前評価項目 .....	37
8.2. 治療期間中の評価項目 .....	37
8.3. プロトコール治療終了後の評価項目 .....	39
8.4. スタディカレンダー .....	40
<b>9. データ収集</b> .....	<b>41</b>
9.1. 記録用紙 (CASE REPORT FORM: CRF) .....	41
<b>10. 有害事象の報告</b> .....	<b>42</b>
10.1. 報告義務のある有害事象 .....	42
10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順 .....	43
10.3. 研究代表者/研究事務局の責務 .....	44
10.4. 独立データモニタリング委員会での検討 .....	44
<b>11. 解析対象集団とエンドポイントの定義</b> .....	<b>46</b>
11.1. 解析対象集団の定義.....	46
11.2. エンドポイントの定義 .....	46
<b>12. 統計的事項</b> .....	<b>50</b>
12.1. 主たる解析と判断基準 .....	50
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間.....	50
12.3. 中間解析.....	50
12.4. Secondary endpoints の解析 .....	50
12.5. 最終解析.....	51
<b>13. 倫理的事項</b> .....	<b>52</b>
13.1. 患者の保護 .....	52
13.2. インフォームドコンセント .....	52

---

---

13.3. 個人情報の保護と患者識別 .....	54
13.4. プロトコールの遵守.....	55
13.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認.....	55
13.6. プロトコールの内容変更について.....	55
13.7. 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について.....	56
13.8. 補償について .....	56
13.9. 臨床試験の登録 .....	56
13.10. 本試験に関する情報公開 .....	57
<b>14. モニタリングと監査 .....</b>	<b>58</b>
14.1. モニタリング .....	58
14.2. モニタリングの項目.....	58
14.3. プロトコール逸脱・違反 .....	58
14.4. 監査.....	59
<b>15. 特記事項 .....</b>	<b>60</b>
<b>16. 研究組織 .....</b>	<b>61</b>
16.1. 本研究の資金源と利益相反 .....	61
16.2. 研究代表者/研究事務局.....	61
16.3. 研究支援組織 .....	61
16.4. 参加施設.....	63
<b>17. 研究結果の発表.....</b>	<b>64</b>
<b>18. 文献 .....</b>	<b>65</b>
<b>19. 付表 .....</b>	<b>68</b>



## 1. 目的

術前に通常の前処置が出来ない閉塞性大腸癌症例に対して、標準治療である絶食後の手術に対して、試験治療である大腸ステントによる減圧後の手術が長期予後で劣っていないことをランダム比較第 III 相試験にて検証する。CROSS\_0 は本試験の対象から除かれる。

1) Primary endpoint :

3年無病生存期間 (Disease-free survival)

2) Secondary endpoints :

全生存期間 (Overall survival) 、無再発生存期間 (Relapse-free survival) 、患者の生活の質 (QOL) 、処置までの閉塞症状 (腹満、腹痛、便通異常、悪心、嘔吐) 出現率、緊急手術率、持続点滴離脱率、術前退院率、大腸ステントの技術的成功率・臨床的成功率および BTS における臨床的成功率、大腸ステント留置術における合併症発生割合および発生時期、周術期合併症発生割合、腸管の一次的吻合率、永久ストーマ造設率、化学療法導入率とする。

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 疫学

本邦において大腸癌の罹患数、罹患率および大腸癌による死亡数は年々増加している。2000年の大腸癌年間罹患数は、全体 92,137 (72.6 人/人口 10 万対)、男性 54,431 人 (87.6 人/人口 10 万対)、女性 37,706 人 (58.2 人/人口 10 万対) であり、年間死亡数は、全体 35,948 (28.6 人/人口 10 万対)、男性 19,868 人 (32.3 人/人口 10 万対)、女性 16,080 人 (25.1 人/人口 10 万対) であったの対して、2010 年の大腸癌年間罹患数は、全体 118,979 (92.9 人/人口 10 万対)、男性 68,055 人 (109.2 人/人口 10 万対)、女性 50,924 人 (77.5 人/人口 10 万対) であり、年間死亡数は、全体 44,238 (35.0 人/人口 10 万対)、男性 23,921 人 (38.9 人/人口 10 万対)、女性 20,317 人 (31.3 人/人口 10 万対) となっている<sup>1</sup>。2015 年のがん罹患患者の推計では、大腸がん患者は約 17 万人に達し、胃がんや肺がんを抜いて第 1 位になると予測されている。

#### 2.1.2. 臨床病理

大腸癌は大腸粘膜より発生する悪性上皮性腫瘍であり、種々の組織型が存在するが、その 90% 以上は腺癌であり、今回の対象となる。大腸癌の発生部位は、「結腸」と「直腸」の比で約 2:1 となっている。大腸癌では、同時多発癌を 5-9% に認める<sup>2-3</sup>。

#### 2.1.3. 病期分類

大腸癌は進行度によって、Stage0～StageIV に分類される (大腸癌取り扱い規約第 8 版)<sup>4</sup>。

- |            |  |
|------------|--|
| Stage 0    | : 粘膜内癌で、リンパ節転移・遠隔転移ともなし  |
| Stage I    | : 腫瘍の浸潤が固有筋層までであり、リンパ節転移・遠隔転移ともなし  |
| Stage II   | : 腫瘍が固有筋層を超え、漿膜下層もしくは腹膜被覆のない傍結腸あるいは傍直腸組織に浸潤もしくは直接他臓器浸潤しているが、リンパ節転移・遠隔転移ともになし   |
| Stage IIIa | : 壁深達度が粘膜下層以深で、腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が 3 個以下で、遠隔転移がない                             |
| Stage IIIb | : 壁深達度が粘膜下層以深で、腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が 4 個以上、あるいは主リンパ節または側方リンパ節に転移を認めるものの、遠隔転移がない |
| Stage IV   | : 壁深達度、リンパ節転移の有無にかかわらず、遠隔転移を有する  |

#### 2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

##### 1) 病期別の標準治療

Stage0 に対する治療として、多くの場合にポリペクトミー、内視鏡的粘膜切除術 (EMR)、内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) といった内視鏡的切除術が行われる。Stage I～III に対しては外科的切除術が行われるが、いわゆる high risk Stage II (リンパ節郭清個数 12 個未満、腫瘍進達度が T4 症例、初発症状が腸閉塞または腸穿孔、低分化腺癌・印環細胞癌、脈管侵襲、傍神経浸潤のどれかを認める症例) および Stage III の R0 切除が行われた症例に対しては、再発を抑制し予後を改善する目的で術後補助化学療法が行われる<sup>5-7</sup>。

##### 2) 病期別の予後の概略

わが国における大腸癌治療の成績は、大腸癌全国登録（1991～1994 年度）によると、累積 5 年生存割合は、Stage I : 90.6%、Stage II : 81.2%、Stage IIIa : 71.4%、Stage IIIb : 56.0%、Stage IV : 13.2%となっている。このように、大腸癌に対する治療後の成績は、Stage I、II、III に比して Stage IV、すなわち遠隔転移が認められる場合には著しく予後が不良である。近年の化学療法の進歩は目覚ましいものの、遠隔転移に対して根治が期待できる唯一の治療法は手術による転移巣切除のみであり、Stage IV を含めた進行・再発大腸癌に対して治癒切除を行った場合の 5 年生存割合は 30～60%である。また、治癒切除が行えなかった場合には 5 年生存を認めず、生存期間中央値（MST）は 25.0～31.0 か月とされている<sup>8 9</sup>。一方、米国のサーベイランス 7 では、原発巣による狭窄、閉塞および出血などの症状改善のために、Stage IV の 66%が原発巣の切除術を受けていると報告されている<sup>10</sup>。また、JCOG 大腸がんグループ参加施設のアンケートでは、治癒切除不能 stage IV 大腸癌にたいして 74.6%において原発巣切除を施行されていた。

### 2.1.5. 腫瘍関連合併症

大腸癌においては、今回の治療対象となる大腸閉塞のほか、腫瘍からの慢性的な出血による貧血が約 3%に生ずるとされる。

### 2.1.6. 再発/増悪形式

再発形式は、遠隔再発と局所再発に分けられる。遠隔再発には、肝転移、肺転移、腹膜転移、遠隔リンパ節転移などがある。局所再発には、吻合部再発がある。大腸癌研究会の集計によると再発の頻度は、治癒切除患者の中で肝転移 4.2%、肺転移 0.8%、腹膜転移 0.7%、遠隔リンパ節転移 0.6%、吻合部再発 0.2%であった<sup>11</sup>。

### 2.1.7. 対象集団選択の根拠

#### 1) 原発巣に伴う閉塞症状を伴う大腸癌を対象とした理由

大腸癌診断時に閉塞を伴う症例は、大腸癌の 8.3-14.2%<sup>12 13</sup>に生じるとされており、そのような閉塞に対する標準治療としては、人工肛門造設を含めた緊急手術が行われてきた。閉塞を伴った大腸癌にたいする緊急手術は、待機的な手術と比較して予後が不良であることが知られており<sup>14</sup>、これは、すでに腫瘍学的要素（腹膜播種や微小肝転移を伴っている可能性）、周術期の病変遺残の可能性、術後の合併症などが原因と考えられている。また、手術時の一期的腸管吻合率が低いこと、人工門造設を伴う症例も多く、QOL が損なわれる結果となる。このような現状を鑑みると、この対象における新たな治療戦略の確立が望まれる。

#### 2) 大腸癌病期で Stage 0/I/IV を除外した理由

大腸癌では、stage0 や I で閉塞をきたす症例が少ないと考えられる。また、stage IV の症例ではすでに遠隔転移をきたしており、ステントが影響すると考えられる原発巣のみが予後規定因子とならないため、大腸ステントの影響が評価困難であると判断したため、除外した。

#### 3) CROSS\_0、3 または 4 の症例を除外する理由

前述の CROSS は患者症状を腫瘍による腸管閉塞に伴う症状を反映したスコアである。CROSS\_0 では、救命のための早急な緊急処置や手術などの対象となり、リスクの面から無作為試験の対象には適さない上に、潜在的にすでに穿孔をきたしている可能性があり、前述のガイドラインも考慮した患者リスクの観点から除外すべきとした。また、CROSS3 もしくは 4 の場合には食事摂

取可能な状況であるため、ステント留置の絶対的適応と考えられず、除外した。

Level of oral intake	Score
継続的な腸管減圧を要する Requiring continuous decompressive procedure	0
経口摂取不能 No oral intake	1
水分、経腸栄養剤もしくは完全流動食*が摂取可能 Liquid or enteral nutrient	2
食事(低残渣/粥/普通食)摂取可能で、腸管閉塞症状あり Soft solids, low-residue, and full diet with symptoms of stricture†	3
食事(低残渣/粥/普通食)摂取可能で、腸管閉塞症状なし Soft solids, low-residue, and full diet without symptoms of stricture†	4

\* 完全流動食とは、ストローなどで飲む状態のものを指す  
† Symptoms of stricture contain abdominal pain/cramps, abdominal distension, nausea, vomiting, constipation, and diarrhea which are related to gastrointestinal transit.  
(狭窄症状とは、食事により引き起こされる、腹痛、腹部膨満、悪心、嘔吐、便秘および下痢を指す)

#### 4) 直腸 Ra~Rb の症例を除外する理由

本研究で用いられる大腸ステントは下記のように金属が露出した uncovered type と呼ばれるステントであり、ステント留置後の抜去は困難である。このため、直腸 Ra~Rb に留置された場合にはその後の手術方法の選択に影響する可能性があり、対象より除外した。

#### 2.1.8. 予後因子/予測因子

大腸癌における予後因子として、病変占拠部位が報告されており、右側大腸（近位結腸）癌は左側大腸（遠位結腸および直腸）癌と比較して再発率が高いとされている<sup>15</sup>。

### 2.2. 対象に対する標準治療

#### 2.2.1. 閉塞性大腸癌に対する標準治療

閉塞を伴う Stage II および III の閉塞性大腸癌に対する標準療法は、手術治療である。ただ、手術に際して閉塞部より口側の腸管の拡張は、切除後吻合に際して吻合部縫合不全などのリスクとなるため、基本的には絶食として待機的に手術を行う。手術は、主に開腹手術が中心で、手術方法には局所切除術、Hartmann 手術、人工肛門造設術などがある。人工肛門造設を行った場合には、術後減圧が十分となったところで腫瘍摘出を含めた腸管切除が行われる。

#### 2.2.2. Stage II および III に対する術後補助化学療法

Stage III で、R0 切除が行われた症例に対する術後補助化学療法の予後改善効果は明らかであるが、閉塞を伴った Stage II の大腸癌も、いわゆる high risk Stage II となり、期待される効果と予想される副作用を十分説明下うえて、術後補助化学療法の対象となる。この場合、Stage III 大腸癌と同じ治療法と投与期間が推奨されている<sup>5-7</sup>。術後補助化学療法は、術後 9 週以降の開始では治療効果が減弱するとの報告<sup>16,17</sup>があるため、術後 4-8 週までの治療開始が望ましい。推奨される療法で、本邦にて保険適応となっている治療法は、5-FU/LV<sup>18</sup>、UFT+LV<sup>18</sup>、Capecitabine<sup>19</sup>、FOLFOX<sup>20,21</sup>、CapeOX<sup>22,23</sup>があり、推奨される投与期間は 3 か月 (CapeOX) もしくは 6 か月を原則とする。また、最近の知見として、S-1 も UFT+LV との非劣性試験にて有用性が認

められているためその使用も許容する<sup>24</sup>。

### 2.2.3. 本試験の対象に対する大腸ステント留置術

内視鏡にて狭窄部に到達し、ガイドワイヤーおよびカテーテルを用いて狭窄部を突破した後、狭窄部の評価を造影剤にて行い、その長さを元に適切なステントを留置する。詳細については、本プロトコールの6. 治療計画と治療変更基準で述べる。なお、われわれの主催する大腸ステント安全手技研究会のホームページに詳述している、「大腸ステント安全留置のためのミニ・ガイドライン」を元に手技を行っている。

[http://colon-stent.com/001\\_mainpage\\_ja.html?d=20150210](http://colon-stent.com/001_mainpage_ja.html?d=20150210)

## 2.3. 治療計画設定の根拠

### 2.3.1. 本試験の対象に対する大腸ステント留置術

#### 1) 閉塞性大腸癌に対する大腸ステント留置術の現況

2012年より本邦でも保険収載された大腸ステント留置術は、閉塞を伴った大腸癌症例において、緊急の減圧目的で処置を行ういわゆる Bridge to surgery (BTS) 目的で行なわれることで、腸管減圧後の待機的な大腸癌手術が可能となる。BTS 目的の大腸ステント留置術は、入院期間の短縮、高い一期的腸管吻合率の実現、人工肛門造設による QOL の軽減、医療経済学的側面といった観点から標準療法である緊急手術と比較して、有益と考えられていた<sup>25 26 27 28</sup>。しかし、2014年に欧州消化器内視鏡学会 (ESGE) が臨床症状を伴う左側閉塞性大腸癌への標準治療として推奨しないとの発表を受け<sup>29</sup>、米国消化器内視鏡学会 (ASGE) も、これに追随する見解を示した<sup>30</sup>。そのガイドラインでは、BTS 施行に関して、短期的な有効性は十分に証明されているが、腫瘍学的観点から、大腸ステントの留置に伴い一定の率で発生する穿孔が局所再発や腹膜播種を惹起する可能性が高いために推奨できないとしている。ガイドラインの根拠となった RCT のデータ<sup>31-38</sup>は大腸ステントの手技成功率、穿孔等の合併症率が不良（大腸ステントの臨床的成功率が 47-100%とばらつきがあり、穿孔率も 8.7% (0-12.8%) と高率) である。また、大腸ステント留置後の長期予後を報告した RCT および cohort 研究では、穿孔率の高い報告ではステント群で劣る結果<sup>34,36,38-40</sup>となっており（下記表）、ステント留置自体の成績が長期的な予後に影響を与えらると思われる。

表. 大腸ステント留置後の長期予後を報告した文献<sup>34,38-41</sup>の review

Country	Year	Design	Journal	Oncological outcome of surgery with stenting	TS (%)	CS (%)	Perforation, n (%)
ESP	2011	RCT	World J Surg	DFS: SEMS=Surgery OS: SEMS=Surgery	100	100	0/15 (0)
HKG	2013	RCT	Asian J Endosc Surg	DFS: SEMS=Surgery OS: SEMS=Surgery	83	83	0/24 (0)
NED	2013	RCT	UEGW	DFS: SEMS<Surgery	70.2	70.2	6/47 (12.8)
UK	2013	Cohort	Br J Surg	DFS: SEMS=Surgery OS: SEMS=Surgery	90.3	85.5	5/62 (8.1)
FRA	2013	Cohort	Ann Surg	DFS: SEMS=Surgery OS: SEMS<Surgery	87.5	92.8	6/48 (12.5)
Total							17/196 (8.7)

DFS, disease-free survival; OS, overall survival

## 2) わが国における BTS 目的の大腸ステント留置術の現状

本邦で大腸ステント安全手技研究会が施行した 2 つの多施設共同前向き研究（UMIN 試験 ID：UMIN000007953・UMIN000011304）では、技術的成功率 98%・99%、短期的な臨床的成功率は 96%・97%、短期での穿孔率は 2%と 0%と非常に成績が良好である<sup>42</sup>。このような環境下においては、欧州のガイドラインで指摘されているような高い局所再発率が生じる可能性は低いと推測される。

### 2.3.2. 大腸ステント留置の長所と短所

本試験の対象に対して、大腸ステント留置術を行う場合の長所としては、①人工肛門造設回避による患者 QOL の維持、②術中の腸管一期的吻合率の上昇、③緊急手術と比較した術中出血量の低下、④入院期間の短縮、⑤口側腸管を含めた術前検査の質向上が挙げられる。一方、短所としては、①腸管穿孔含めた手技に伴う合併症、②ステントの材料費による医療費の増加、③術後長期予後への負の影響が挙げられる。なお医療費に関しては、大腸癌による悪性大腸閉塞に対して大腸ステント留置術を施行した場合、

下部消化管ステント留置術（K735-4） 109,200 円

下部消化管ステント 216,000 円

の医療費の増加となる。しかし、標準治療群では人工肛門造設による手術費用、人工肛門閉鎖に伴う手術費用、人工肛門の維持管理費用などが発生する。なお閉塞性大腸癌の診断時に、標準治療である手術群とステント留置群で、入院費用を含めた医療費を比較した場合、ステント留置群でより低額となると報告されている<sup>43 26 44</sup>。

### 2.3.3. 化学療法

2.2.2 で述べたとおり、本対象においては術後 8 週以内の補助化学療法が標準治療となる。ただ、患者状態によってはその導入が困難な症例も存在する。

## 2.4. 試験デザイン

閉塞を伴う Stage II および III の閉塞性大腸癌に対する、大腸ステント留置術の長期予後についての有用性は確立していない。試験治療群が標準治療群に対して、無病生存期間 (Disease free survival、以降 DFS) で統計学的有意に非劣性であることが証明された場合に、切除可能大腸癌による大腸閉塞に対する BTS 目的の大腸ステント留置術を有用な治療法と判断する。

### 2.4.1. エンドポイントの設定根拠

大腸癌において、primary endpoint を 3 年の DFS、secondary endpoints を全生存期間 (Overall survival、以降 OS)、無再発生存期間 (Relapse-free survival、以降 RFS)、患者の生活の質 (QOL)、処置までの閉塞症状 (腹満、腹痛、便通異常、悪心、嘔吐) 出現率、緊急手術率、持続点滴離脱率、術前退院率、大腸ステントの技術的成功率・臨床的成功率および BTS における臨床的成功率、大腸ステント留置術における合併症発生割合および発生時期、周術期合併症発生割合、腸管の一次的吻合率、永久ストーマ造設率、化学療法導入率とする。本試験は、試験治療である大腸ステント留置後の大腸癌手術の有効性が担保されている状況で、より安全で低侵襲である場合に新しい標準治療となりうることが証明される非劣性試験である。安全性で勝っていても、有効性が劣っていた場合には、標準治療とは考えられない。大腸癌に対する、術後補助化学療法の既報成績より、3 年の DFS は 5 年の OS と相関することが知られている<sup>45</sup>。そのため、primary endpoint は真の endpoint である OS を代弁する 3 年の DFS とした。

### 2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

【v1.0】

本試験の主たる研究仮説は「標準治療である絶食後の手術に対して、試験治療である大腸ステントによる減圧後の手術が長期予後で劣っていないこと」である。Stage II および III の大腸癌に対する、術後化学療法である FOLFOX もしくは CapeOX の結果から、一般的な補助化学療法後の 3 年での DFS は約 70% と予想される。しかし、本研究の対象症例は閉塞をともなっているため、前述の通り<sup>14</sup> 通常より予後不良であり、3 年での DFS が 10% 程度低下すること予想される。結果として、標準治療群の 3 年での DFS を 60% と想定し、生存関数に指数分布を想定し、試験群の 3 年での DFS が非劣性マージン 1.437 (12% 以内の低下を許容) として、登録期間 2 年、追跡期間 3 年、片側有意水準  $\alpha = 0.05$ 、検出力  $(1 - \beta) = 0.8$  と設定したところ、両群 380 例と算出された。10% 程度の脱落を考慮して、片群 210 例で両群合計 420 例を集積目標症例数とした。

非劣性試験の閾値として、1.437 (12% 以内の低下を許容) という数値は高めの設定であるが、討議の結果、実現可能性も考慮した上で、「臨床的に許容できると判断しうる最大の差」であると決定したため、このような設定となった。

【v2.0】

登録期間が 3 年以上を経過したため、2021 年 1 月時点で 3 年 DFS を確認したところ、割り付けまで実施された全登録例 115 例中、生存/イベントに関する入力が入力が 77 例 (67.0%) あり、77 例中、最終生存確認日の中央値は 1.96 年で、イベントは 16 例 (無増悪生存が 79.2%) であった。

この時点での観察期間が2年程度であることを考慮して、標準治療群の3年DFSの想定を60%から70%に変更し、試験群の3年DFSの非劣性マージンを1.527（12%以内の低下を許容）に変更して、さらに、登録期間を2年から5年に延長することとして、追跡期間3年、片側有意水準 $\alpha=0.05$ 、検出力 $(1-\beta) = 0.8$ の設定で、両群293例と算出された。10%程度の脱落を考慮して、片群160例で両群合計320例を集積目標症例数とした。

非劣性試験の閾値として、1.527（12%以内の低下を許容）という数値は依然として高めの設定であるが、討議の結果、実現可能性も考慮した上で、「臨床的に許容できると判断しうる最大の差」であると決定したため、このような設定となった。

### 2.4.3. 患者登録見込み

本試験の適格基準に合致する患者数を、大腸ステント安全手技研究会参加施設で想定すると年間約210人であり、当初、2年間で約420人の登録が可能と考えていたが、2年間で85例、3年間でも110例の登録にとどまった。改めて参加施設へ患者登録への協力依頼を行うと共に、参加施設の新規追加等の対策を行うことで、6年間で約320例の登録を見込む。

### 2.4.4. 割り付け調整因子設定の根拠

ランダム割り付けに際しては①施設、②PS（0 or 1 vs. 2）、③閉塞部位（右側 vs. 左側）で大きな偏りが生じないように、これらを調整因子とする最小化法を用いる。

#### 1) 施設

登録患者の背景、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) PS（0 or 1 vs. 2）

Stage IV を含めた治癒切除不能の進行・再発大腸癌における大規模な統合解析から、化学療法施行前のPerformance Status(PS)が予後因子であることが報告されているPSを割付調整因子とした。

#### 3) 閉塞部位（右側 vs. 左側）

大腸癌手術における吻合部の縫合不全による死亡は、病変部位の左右によって異なるとされており<sup>46</sup>、割付調整因子とした。

## 2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

### 2.5.1. 予想される利益

本試験で行われる大腸ステント留置術、開腹手術、腹腔鏡下手術および術後補助化学療法は日常保険診療として行われ得る治療法である。また、本試験で用いる薬剤はいずれも本試験の対象に対して適応が承認され保険適用さ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、日常診療に比して、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

2.3.2.で述べた短所が、本試験において予想される危険と不利益となる。これらの有害事象の



リスクや不利益を最小化するために、「患者選択基準」、「治療変更基準」、「併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。また、本試験では、JORTCにより試験開始後原則として年2回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと独立データモニタリング委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が取られている。

## 2.6. 本試験の意義

本試験において、閉塞を伴った Stage II もしくは Stage III の大腸癌における大腸癌手術前の大腸ステント留置の有用性が証明されれば、同様の症例において新しい標準治療のオプションを提供することができるようになる。なお、大腸癌手術前の大腸ステント留置の有用性が証明されなかった場合は、本治療は日常診療として推奨できる治療とはなりえない。したがって、閉塞性大腸癌に対する手術療法と比較して、腫瘍学的予後が悪化する大腸ステント留置後大腸癌手術の普及に警鐘を鳴らすことができ、非常に重要な情報となり得る。

## 2.7. 手術手技の品質管理

研究代表者は、以下に従い各参加施設の担当医の中から「大腸ステント留置」「大腸手術」の担当責任医をそれぞれ決定する。

### 1) 大腸ステント留置担当責任医

内視鏡下消化管ステント留置経験があり、かつ日本消化器内視鏡学会専門医である。

### 2) 手術担当責任医

大腸切除術の術者経験が30件以上あり、かつ日本外科学会専門医である。

## 2.8. 附随研究

本試験の開始時点では附随研究は計画されていないが、下記について今後検討する。

- 1) 既報では切除された大腸癌検体における病理学的所見が長期予後に関わる可能性が示唆されており<sup>45</sup>、両群における、神経周囲浸潤、リンパ節浸潤、腫瘍穿孔・周囲穿孔、膿瘍形成、間質の炎症、微小塞栓などの病理項目と予後との相関に関する研究を積極的に行う。
- 2) 両群における医療費の算出を比較検討するために、本試験行われた処置（大腸ステント留置術、腸切除術、人工肛門造設術、人工肛門閉鎖など）に対する保険点数を算出する。

なお、研究計画が具体化した時点で別途附随研究計画書を作成し、JORTC プロトコール審査委員会ならびに参加施設の倫理審査委員会の審査承認を得る。

### 3. 本試験で用いる規準・定義

本試験では「大腸癌取扱い規約第8版」に従う。臨床病期分類および組織学的病期分類はTNM分類第7版（UICC-TNM、2009年版）も用いる。

#### 3.1. 記載法の原則

壁深達度（T）、リンパ節転移（N）、遠隔転移（M）などの所見は、大文字のアルファベットを用いた記号で表記し、所見の程度は記号の後にアラビア数字で示す。所見の程度の細区分が必要な場合はアラビア数字の後ろにアルファベットを用いて表記し、評価不能または不明の場合はXを用いる。進行度分類（Stage）はローマ数字による分類と小文字のアルファベットを用いた亜分類で表記する。

所見は、臨床所見（clinical findings）、術中所見（surgical findings）、病理所見（pathological findings）を区分し、それぞれ小文字のc、s、pを所見記号の前に付して表す。

#### 3.2. 解剖学的事項

##### 3.2.1. 癌の占拠部位

大腸癌の占拠部位を大腸の区分に従って記載する。

##### 3.2.2. 大腸の区分

大腸を次の8領域に区分する。

結腸

C：盲腸

回盲弁の上唇より尾側の嚢状部で、上行結腸との境界は回盲弁の上唇の高さとする。

A：上行結腸

盲腸に続き、右結腸曲に至る部分をいう。

T：横行結腸

右および左の結腸曲に挟まれた部分をいう。

D：下行結腸

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。

S：S状結腸

下行結腸に続く部分で、腸骨稜に対応する岬角の高さまでとする。

直腸

RS：直腸S状部

岬角の高さより第2仙椎下縁の高さまで。

Ra：上部直腸

第2仙椎下縁の高さより腹膜反転部まで。

Rb：下部直腸

腹膜反転部より恥骨直腸筋付着部上縁まで。

（附）

V：虫垂

P：肛門管

恥骨直腸筋附着部上縁より肛門縁までの管状部。

E：肛門周囲皮膚

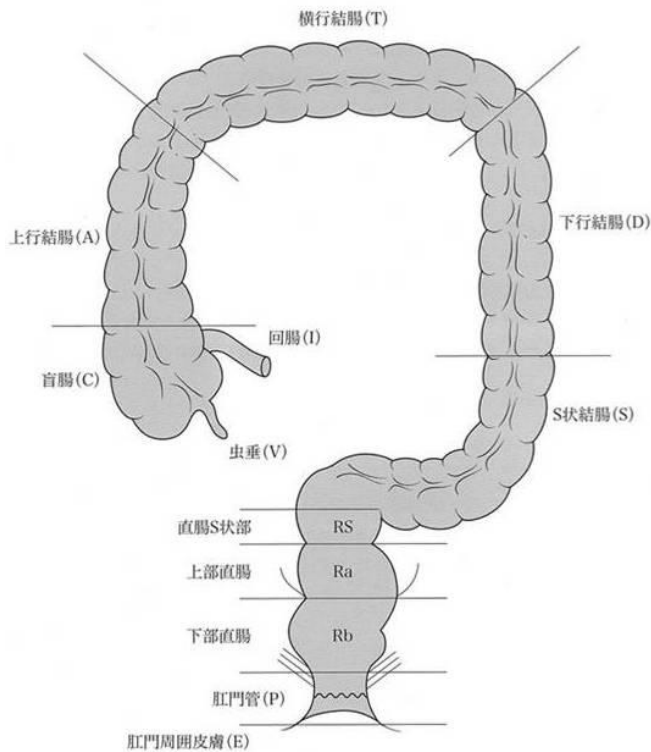


図 3.1.1. 大腸の区分

### 3.3. 組織学的分類

本試験の対象は網掛け部分

1 良性上皮性腫瘍

2 悪性上皮性腫瘍

2.1 腺癌 adenocarcinoma

2.1.1 乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)

2.1.2 管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)

2.1.2.1 高分化 Well differentiated type (tub1)

2.1.2.2 中分化 Moderately differentiated type (tub2)

2.1.3 低分化腺癌 Poorly differentiated adenocarcinoma

2.1.3.1 充実型 Solid type (por1)

2.1.3.2 非充実型 Non-solid type (por2)

2.1.4 粘液癌 Mucinous adenocarcinoma (muc)

2.1.5 印環細胞癌 Signet-ring cell carcinoma (sig)

2.1.6 髄様癌 Medullary carcinoma

2.2 内分泌細胞癌 Endocrine cell carcinoma (ecc)

2.3 腺扁平上皮癌 Adenosquamous carcinoma (asc)

2.4 扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma (scc)

2.5 その他の癌 Miscellaneous carcinoma

- 
- 3 内分泌腫瘍
    - 3.1.カルチノイド腫瘍
    - 3.2.内分泌癌
  - 4 非上皮性腫瘍
  - 5 リンパ腫
  - 6 分類不能の腫瘍
  - 7 転移性腫瘍
  - 8 腫瘍様病変
  - 9 遺伝性腫瘍と消化管ポリポーシス

### 3.4. 病期分類規準 (TNM 分類第 7 版)

#### 3.4.1. 臨床病期分類 (TNM 分類第 7 版)

##### 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 : 漿膜下層または腹膜被膜のない結腸あるいは直腸の周囲組織に浸潤する腫瘍
- T4 : 臓側腹膜を貫通する腫瘍、および/または他の臓器または組織に直接浸潤する腫瘍
  - T4a : 臓側腹膜を貫通する腫瘍
  - T4b : 他の臓器または組織に直接浸潤する腫瘍

##### N-所属リンパ節

- NX : 所属リンパ節転移の評価が不可能
- N0 : 所属リンパ節転移なし
- N1 : 1~3 個の所属リンパ節
  - N1a : 1 個の所属リンパ節転移
  - N1b : 2-3 個の所属リンパ節転移
  - N1c : 漿膜下層または腹膜被覆のない結腸あるいは直腸の周囲軟部組織内に腫瘍デポジット、すなわち衛星結節があるが、所属リンパ節転移なし
- N2 : 4 個以上の所属リンパ節
  - N2a : 4-6 個の所属リンパ節転移
  - N2b : 7 個以上の所属リンパ節転移

##### 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 (肝臓、肺、卵巣、所属リンパ節以外のリンパ節) に限局する転移
  - M1b : 2 臓器以上、または腹膜転移

表 3.4.1. 病期分類

病理	T-原発腫瘍	N-所属リンパ節	M-遠隔転移
0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1、T2	N0	M0
II 期	T3、T4	N0	M0
IIA 期	T3	N0	M0
IIB 期	T4a	N0	M0
IIC 期	T4b	N0	M0
III 期	T に関係なく	N1、N2	M0
IIIA 期	T1、T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB 期	T3、T4a	N1	M0
	T2、T3	N2a	M0
	T1、T2	N2b	M0
IIIC 期	T4a	N2a	M0
	T3、T4a	N2b	M0
	T4b	N1、N2	M0
IVA 期	T に関係なく	N に関係なく	M1a
IVB 期	T に関係なく	N に関係なく	M1b

### 3.4.2. 組織学的病期分類 (TNM 分類第 7 版)

pT、pN 各カテゴリーは T、N 各カテゴリーに準ずる。

pN0 : 所属リンパ節を郭清した標本を組織学的に検索すると、通常、12 個以上のリンパ節が含まれる。

通常の検索個数を満たしていなくても、すべてが転移陰性の場合、pN0 に分類する。

pM1 カテゴリーは M1 の場合と同様に、臓器転移部位を特定してもよい

pM1 : 遠隔転移を顕微鏡的に確認

pM0 および pMX というカテゴリーは用いない。

### 3.5. 進行度 (Stage) 分類 (大腸癌取扱い規約第 8 版)

#### 3.5.1. 原発巣

壁深達度

T0 : 癌を認めない

Tis : 癌が粘膜内 (M) にとどまり、粘膜下層に (SM) に及んでいない。

T1 : 癌が粘膜下層 (SM) にとどまり、固有筋層 (MP) に及んでいない。

T1a : 癌が粘膜下層 (SM) にとどまり、浸潤距離が 1000  $\mu$ m 未満である。

T1b : 癌が粘膜下層 (SM) にとどまり、浸潤距離が 1000  $\mu$ m 以上であるが、固有筋層に (MP) に及んでいない。

T2 : 癌が固有筋層 (MP) まで浸潤し、これを越えていない。

T3 : 癌が固有筋層を越えて浸潤している。

漿膜を有する部位では、癌が漿膜下層 (SS) までにとどまる。

漿膜を有しない部位では、癌が外膜 (A) までにとどまる。

T4a : 癌が漿膜表面に露出している (SE) 。

T4b : 癌が直接他臓器に浸潤している (SI/AI) 。

### 3.5.2. リンパ節転移

#### 1) 郭清の対象となるリンパ節

郭清の対象となるリンパ節を腸管傍リンパ節、中間リンパ節、主リンパ節の3群に分類し、直腸ではこれに側方リンパ節をくわえる。これらのリンパ節を領域リンパ節と総称する。

#### 2) リンパ節転移

N0 : 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 : 腸管傍リンパ節と中間リンパ節の転移総数が4個以上。

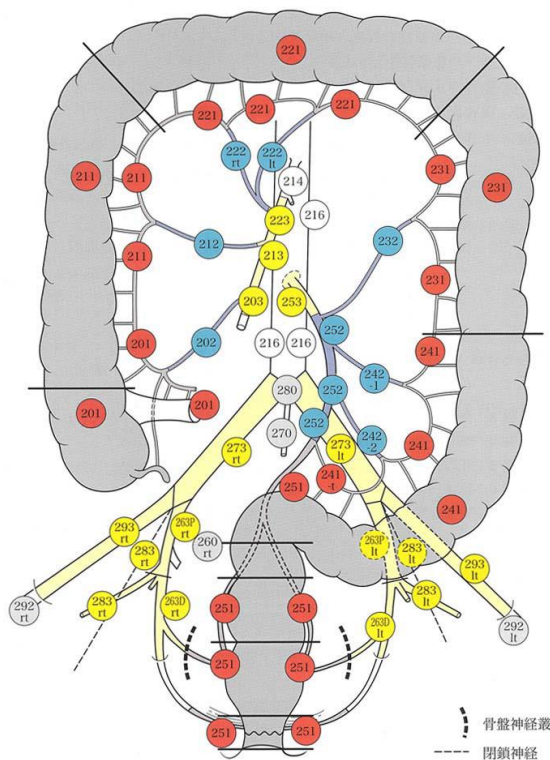
N3 : 主リンパ節に転移を認める。下部直腸癌では側方リンパ節に転移を認める

① 腸管傍リンパ節 (赤) : 201、211、221、231、241、241-t、251

② 中間リンパ節 (青) : 202、212、222rt、222lt、232、242-1、242-2、252

③ 主リンパ節 (側方リンパ節) (黄) : 203、213、223、253、263Prt、263Plt、263Drt、263Dlt、273rt、273lt、283rt、283lt、293rt、293lt

図 3.5.2. 大腸のリンパ節分類



### 3.5.3. 遠隔転移

M0 : 遠隔転移を認めない。

M1 : 遠隔転移を認める。

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。

#### 3.5.3.1. 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 5 cm 以下

H2 : H1、H3 以外

H3 : 肝転移巣 5 個以上かつ最大径 5 cm を超える

#### 3.5.3.2. 腹膜転移

P0 : 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

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

P3 : 遠隔腹膜に多数の播種性転移を認める

#### 3.5.3.3. 肺転移

PUL0 : 肺転移を認めない。

PUL1 : 肺転移が 2 個以下、または片側に 3 個以上。

PUL2 : 肺転移が両側に 3 個以上、または癌性リンパ管炎、癌性胸膜炎、肺門部、縦隔リンパ節転移を認める。

### 3.5.4. 進行度 (Stage)

表 3.5.4. 進行度 (Stage)

	M0			M1
	N0	N1	N2/N3	Any N
Tis	0			
T1a・T1b	I	III a	III b	IV
T2				
T3	II	III a	III b	IV
T4a				
T4b				

### 3.6. 手術治療

#### 3.6.1. リンパ節郭清の程度

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。

### 3.6.2. 切除断端における癌浸潤

近位（口側）切離端

PM0 : 口側切離端に癌浸潤を認めない

PM1 : 口側切離端に癌浸潤を認める

PMX : 口側切離端の癌浸潤の有無が不明

遠位（肛門側）切離端

DM0 : 肛門側切離端に癌浸潤を認めない

DM1 : 肛門側切離端に癌浸潤を認める

DMX : 肛門側切離端の癌浸潤の有無が不明

外科剥離面

RM0 : 外科剥離面に癌浸潤を認めない

RM1 : 外科剥離面に癌浸潤を認める

RMX : 外科剥離面の癌浸潤の有無が不明

### 3.6.3. 手術治療後の癌遺残

R0 : 癌の遺残がない

R1 : 切離端または剥離面が陽性。

R2 : 癌の肉眼的な遺残がある

RX : 癌遺残に関して判定できない

### 3.6.4. 根治度（手術治療）

根治度 A(Cur A) : 遠隔転移がなく (M0) 、かつ、切離端・剥離面がいずれも陰性である (PM0、DM0、RM0) 。

根治度 B(Cur B) : 根治度 A、根治度 C に該当しない。

根治度 C(Cur C) : 明らかな癌遺残がある。



### 3.7. CROSS 分類

#### 3.7.1. CROSS 分類

CROSS\_0 : 継続的な腸管減圧を要する

CROSS\_1 : 経口摂取不能

CROSS\_2 : 水分、経腸栄養剤もしくは完全流動食★が摂取可能

CROSS\_3 : 食事（低残渣/粥/普通食）摂取可能で、腸管閉塞症状あり

CROSS\_4 : 食事（低残渣/粥/普通食）摂取可能で、腸管閉塞症状なし

★完全流動食とはストローなどで飲める状態のものを指す

Level of oral intake	Score
継続的な腸管減圧を要する Requiring continuous decompressive procedure	0
経口摂取不能 No oral intake	1
水分、経腸栄養剤もしくは完全流動食★が摂取可能 Liquid or enteral nutrient	2
食事（低残渣/粥/普通食）摂取可能で、腸管閉塞症状あり Soft solids, low-residue, and full diet with symptoms of stricture†	3
食事（低残渣/粥/普通食）摂取可能で、腸管閉塞症状なし Soft solids, low-residue, and full diet without symptoms of stricture†	4

＊ 完全流動食とは、ストローなどで飲める状態のものを指す  
 † Symptoms of stricture contain abdominal pain/cramps, abdominal distension, nausea, vomiting, constipation, and diarrhea which are related to gastrointestinal transit.  
 (狭窄症状とは、食事により引き起こされる、腹痛、腹部膨満、悪心、嘔吐、便秘および下痢を指す)

### 3.8. Performance Status

#### 3.8.1. ECOG による Performance Status

出典 Common Toxicity Criteria, Version2.0 Publish Date April 30, 1999

[http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf)

JCOG ホームページ <http://www.jcog.jp/>

#### 3.8.2. ECOG の Performance Status 分類

Score 0 : 全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える。

Score 1 : 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。

例：軽い家事、事務作業

Score 2 : 歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。日中の 50%以上はベッド外で過ごす。

Score 3 : 限られた自分の身の回りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドか椅子で過ごす

Score 4 : 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

### 3.9. 米国麻酔学会術前状態分類

(The American Society of Anesthesiologist [ASA] Physical Status classification)

本試験では、患者の術前全身状態を評価する指標として、米国麻酔学会術前状態分類を使用する。分類は以下に示す 6 クラスに分類される。

Class 1 : 健常患者

Class 2 : 軽度の全身疾患をもつ

Class 3 : 活動を妨げる高度の全身疾患をもつ

Class 4 : 生命を脅かす全身疾患をもつ

Class 5 : 手術なしでは生存の見込みがない瀕死の状態

Class 6 : 脳死状態

## 4. 患者選択基準

以下の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患者を登録適格例とする。

### 4.1. 適格基準（組み入れ基準）

- 1) 組み入れ時に腹部・骨盤部 CT や大腸内視鏡などで明らかな大腸悪性狭窄と診断されている症例  
原発巣からの内視鏡生検での診断が望ましいが、必須とはしない。なお生検診断がある場合には、組織学的に大腸癌取扱い規約第 8 版における腺癌（粘液癌、印環細胞癌を含む）と診断されているもの。
- 2) 原発腫瘍の主占居部位が、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) のいずれかであり、腫瘍が回盲弁にかかるまたは上部直腸 (Ra) 以下または肛門縁から 10cm 以内ではない。切除範囲に含まれる場合は多発の有無は問わないが、吻合が 2 か所以上になる場合は不適格とする。
- 3) 細径を含め大腸内視鏡が通過しない腸管狭窄を認め CROSS 1 または 2（緊急の減圧術は不要だが食事の開始はできない）と診断されている。なお、CROSS\_0 で緊急の大腸ステント留置または緊急手術を要する場合は不適格とする。
- 4) 術前画像検査（胸部 X-P、腹部・骨盤部 CT、胸部 CT、腹部 MRI、腹部超音波、FDG-PET など）にて明らかな大腸悪性狭窄と診断されている。
- 5) 腸管狭窄の症状を伴う。すなわち原発巣との関連ありとされる以下の症状を少なくとも 1 つを満たすこと。
  - ① 経口摂取が不可能もしくは医師の判断で絶食や絶飲食が必要と判断される
  - ② 排ガスがない
  - ③ 腹部膨満や腹痛がある
  - ④ 便秘もしくは頻回の下痢といった便通障害がある
  - ⑤ 悪心および嘔吐がある
- 6) 組み入れ時に原発部位に減圧目的の処置（イレウスチューブ、経肛門的ドレナージチューブ、ステント留置など）が行われ減圧できている場合は対象外とする。
- 7) 術前画像検査（胸腹部 X-P、腹部・骨盤部 CT、胸部 CT、腹部 MRI、腹部超音波、FDG-PET など）で、病期が Stage II または III と診断されている。遠隔転移を有するものは不適格。他臓器浸潤は許容する、腹部・骨盤部 CT もしくは腹部超音波検査で骨盤腔を越える腹水貯留は不適格とする。
  - ① 明らかな肝転移、肺転移を認めない。ただし病変が小さく確認できない場合には組み入れ可能。
  - ② 悪性と思われる胸水、または腹水（腹部・骨盤部 CT または腹部超音波検査で骨盤腔を越える腹水貯留）を認めない。
  - ③ 大動脈周囲 CT 上短径 1 cm 以上のリンパ節を認めない。
  - ④ 以下のいずれかを満たす腹膜転移を認めない。
    - i) 注腸造影検査または CT colonography で腸管の壁不正・狭窄を複数箇所にも有する。

ii) CT で腸管外に腫瘍を認める。

⑤ 骨転移、脳転移のいずれも有さない。ただし、骨転移および脳転移の診断のための検査は必須とはしないが、症状がある場合には検査を行うこと。

- 8) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0、1、2 のいずれかである (PS は必ずカルテに記載すること)。
- 9) 登録時の年齢が 20 歳以上、90 歳以下である。
- 10) 前治療として他のがん種も含め、登録時に継続的な化学療法・放射線療法が行われていない。
- 11) 臓器機能が保たれている。
- 12) 試験参加について患者本人から文書による同意が得られている。

#### 4.2. 除外基準

- 1) 活動性の重複がんを有する (同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ (上皮内癌) や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)。
- 2) 妊娠中または妊娠の可能性があり、または授乳中の女性。
- 3) 重篤な臓器障害 (心・肺・肝・腎など) がある。
- 4) 登録前 6 か月以内の不安定狭心症、心筋梗塞、脳出血、脳梗塞、一過性脳虚血、脳血管障害をはじめとする動脈性血栓塞栓症の既往を有する。
- 5) 腹部で 5 cm 以上、胸部で 6 cm 以上の大動脈瘤および大動脈解離を有する。
- 6) 先天性出血素因、血小板・凝固因子不足による凝固異常 (予防的抗凝固療法による凝固異常は除く) を有する。
- 7) 登録前 28 日以内に咯血 (明赤色の血液が 1 回あたりティースプーン 1/2 杯 [2.5 mL] 以上) の既往がある。
- 8) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 9) 登録前 6 か月以内の腹部または腹腔内の瘻孔形成、消化管穿孔、腹腔内膿瘍の既往を有する。
- 10) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 11) その他担当医が登録に不適切であると判断するもの。

## 5. 登録・割り付け

### 5.1. 研究者登録の手順

施設研究責任者は、当該施設での試験開始前に、施設および施設研究者の情報をデータセンターに送付し、データセンターへの登録を依頼する。データセンターは、申請されたメールアドレスを研究者 ID として使用し、各施設研究者に対して EDC (Electronic Data Capturing) システムへのアクセスのための個人アカウントを発行し、メールで通知する。

施設および施設研究者の情報に変更がある場合、施設研究責任者は、変更情報を「参加施設情報シート (変更)」に入力してデータセンターにメール送信し、データセンターの登録情報の変更を依頼する。データセンターは、変更内容を確認後に変更手続きを行い、登録情報の変更完了について施設研究責任者へメールで通知する。

### 5.2. 患者登録の手順

対象患者が適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認した後、Web 登録を下記 URL にアクセスして行う。入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。

Web 登録 URL : <https://jortc.viedoc.net/> 【Web 登録は 24 時間登録可能】

【Web 登録の方法に関する問い合わせ先】

JORTC データセンター (onc07@dc.jortc.jp)

TEL: 03-5604-9850 FAX: 050-3737-9544

平日 10:00-16:00 (祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

Web 上で必要情報を入力し、登録番号および割り付け群が発行されたことをもって、登録完了とする。データセンターでは患者氏名、カルテ番号、イニシャル等の個人を特定できる情報を収集せず、登録患者に関する照会はすべて登録番号のみで行うため、各施設にて登録番号と患者情報の対応表を管理すること。

なお、一度登録された患者は登録取り消しはなされないが、データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合はデータセットより削除する。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・割り付け群) を採用する。誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

### 5.3. ランダム割り付けと割り付け調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。ランダム割り付けに際しては①施設、②PS (0 or 1 vs. 2)、③閉塞部位 (右側 vs. 左側) で大きな偏りが生じないように、これらを調整因子とする最小化法を用いる。

ランダム割り付け方法の詳細な手順は、参加施設の研究者に知らせず、データセンターの内部資料として定める。

## 6. 治療計画と治療変更基準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は、「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

本試験で使用する大腸ステントは、本邦で保険収載されているものとする。留置するステントの種類・サイズなどは問わない。

### 6.1. プロトコル治療

ステント症例は登録後、7日以内にステント留置を行い、登録後3日～30日以内に原発巣根治手術を行う。絶食症例は登録後3日～30日以内に原発巣根治手術を行う。

30日以内に原発巣根治手術が行えなかった場合は、その理由を報告用紙に記載すること。

本試験におけるプロトコル治療とは、ステント留置ないし絶食後の手術療法および原発巣根治手術をさす。登録後、ステント留置ないし絶食中、手術までに臨床検査値などが悪化して（CROSS\_0など）適格基準を満たさなくなり、プロトコル治療を中止した場合には「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。

プロトコル治療は以下のとおり。

大腸閉塞に対するステント留置ないし絶飲食もしくは絶食後の原発巣根治手術とする

A 群：絶飲食もしくは絶食後およびその後の原発巣根治手術（以下、待機的手術群）

B 群：ステント留置およびその後の原発巣根治手術（以下、ステント群）

#### 6.1.1. A 群（待機的手術群）

絶飲食もしくは水分ないし流動食の摂取を行い、待機的に原発巣根治手術を行う。

1) 術前の大腸内視鏡検査は必須とする。

2) 手術規定

下記に従い、原発巣根治手術を行う。開腹手術か腹腔鏡手術かは規定しない。

##### ① 腹腔内検索

手術開始直後に腹腔内の検索（肝転移、腹膜転移、リンパ節転移の有無など）を行う。必要に応じて、術中の生検、迅速病理検査、細胞診検査を施行する。原発巣の深達度、所属リンパ節転移の有無、肝転移の有無、腹膜播種の有無などを観察する。閉塞部位口側腸管の多発病変の有無を検索する。

遠隔転移でない他臓器悪性腫瘍（原発性腫瘍）をみとめた場合は最適な治療を行う。

##### ② リンパ節郭清および支配動脈の処理

大腸癌取扱い規約 8 版に従い領域リンパ節の郭清を行う。

・ D3 ないし D2 リンパ節郭清を行う。

##### ③ 腸管の切除および辺縁血管の処理

腸管傍リンパ節郭清のため十分に腸管を切除する。直腸 S 状部癌では腫瘍下縁から 3cm 以上の肛門側腸管傍リンパ節を郭清する（詳細は大腸癌取扱い規約第 8 を参照）。

## ④ 合併切除

周囲臓器に直接浸潤があることが判明した場合、治癒切除が望める場合に浸潤臓器（部位）の合併切除を行ってもよい。

## ⑤ 再建法は規定しない。（切除・吻合後に口側人工肛門を造設した場合その詳細を記載する）。

## ⑥ 狭窄部口側腸管に腫瘍をみとめた場合、併切除術を併施しても良い。

## ⑦ 併施手術

プロトコル治療である大腸切除術以外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。

3) 原発巣切除手術後 3 か月から 6 か月以内の大腸内視鏡検査が望ましい。

### 6.1.2. B 群（ステント群）

大腸ステント留置後に原発巣根治手術を行う。

#### 1) ステント留置規定

大腸ステント安全手技研究会のミニガイドライン <http://colon-stent.com> を遵守し、下記に従い下記に従い大腸ステントを留置する。

- ① 透視下・内視鏡下に大腸ステントを留置する。
- ② CO2 送気使用を推奨するが規定しない。
- ③ ステント留置前にガイドワイヤーを狭窄部の口側に送り込む。
- ④ ガイドワイヤー挿入後、口側腸管に造影チューブを送り込み造影する。
- ⑤ 狭窄長を計測する。
- ⑥ バルーンブジーを行わない。
- ⑦ 留置するステントは狭窄長より長いものを用いる。
- ⑧ ステントの種類・本数・サイズは問わない。
- ⑨ ステント留置中に腫瘍の不完全狭窄が判明した場合はステント留置を中止とする。
- ⑩ 手技終了後、透視や単純 X 線検査などで遊離ガス像（腸管損傷）がないこと確認する。

#### 2) ステント留置後規定

- ① ステント留意後 day 1 および day 2 に単純レントゲン検査を行い、ステントの拡張、ステント逸脱の有無、遊離ガスの有無を評価する。
- ② ステント留置時後合併症をみとめなかった場合、day 1 ないし day 2 に経口摂取を再開する。
- ③ ステント留置後、手術までの期間に術前化学療法や放射線療法は行わない。
- ④ ステント留置後、注腸造影ないし大腸内視鏡を用いた口側腸管の評価を積極的に行う。

#### 3) 手術規定

6.1.1. A 群（待機的手術群）手術規定と同様。

4) 原発巣切除手術後 3 か月から 6 か月以内の大腸内視鏡検査が望ましい。ただし、術前に大

腸内視鏡検査を用いた口側腸管の評価を行った症例については、その際に所見によって間隔を規定する。

### 6.1.3. 手術療法の治療変更に関する相談

連絡先：

〒153-8515 東京都目黒区大橋 2-17-6

東邦大学医療センター大橋病院 外科内 大腸ステント安全手技研究会

代表世話人：齊田芳久（研究代表者 yoshisaida@nifty.com）

事務担当：榎本俊行（eno@fj8.so-net.ne.jp）

電話：03-3468-1251

FAX: 03-3469-8506

### 6.1.4. 周術期管理

同一施設においては、施設の所定の方法に従い両群間で通常の周術期管理を行う。

## 6.2. プロトコール治療中止・完了基準

### 6.2.1. スtent留置完了の定義

技術的成功をもってステント留置完了とする。なお、技術的成功は狭窄部位への1回での適切なステント留置の成功と定義<sup>47</sup>し、臨床的成功は24時間以内に閉塞症状および画像上腸管減圧が認められる場合と定義する<sup>48</sup>。また、BTSにおける臨床的成功として、ステント関連の合併症、内視鏡的追加処置（例えばステントの追加留置など）および緊急手術といったイベントの発生がなく、腸管の減圧および閉塞症状の改善が手術日まで維持されていることとする<sup>49</sup>。

### 6.2.2. スtent留置中止の基準

以下の場合にはプロトコール治療としてのステント留置を中止し、適切な治療を行う。

- ① 狭窄部の不完全閉塞を確認した場合。なお完全閉塞とは、「A. 腸管ガスが出せない、B. 狭窄部の口側に造影剤が流れない、C. 内視鏡にて口側腸管が見えないのどれかを満たす場合」とする<sup>48</sup>。
- ② 内視鏡操作、ガイドワイヤー、造影チューブ、ステントによる腸管穿孔。
- ③ ステントの逸脱。
- ④ 上記以外の合併症で施行医が、中止が必要と判断した場合。

### 6.2.3. 絶食・ステント留置後の手術までの待機完了の定義

両群とも、合併症なく根治手術日を迎えた場合。ステント、経肛門イレウス管以外

### 6.2.4. 手術療法完了の定義

両群とも、プロトコール規定に従った手術が完了した日（手術日）をもって、手術療法完了とする。

### 6.2.5. プロトコール治療完了の定義

両群とも、術後に退院した時をもってプロトコール治療完了とする。



### 6.2.6. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「研究事務局」に問い合わせる。

連絡先：

石橋嶺 (ishibashir-int@h.u-tokyo.ac.jp)

東京大学 消化器内科

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

電話：03-3815-5411

FAX: 03-3814-0021

### 6.3. 併用療法・支持療法

ステント留置後から手術までには、化学療法、放射線療法、免疫療法はいずれも行わない。

### 6.4. 後治療

- 1) プロトコール治療後、最終病期に従った適切な標準治療を行う。術後化学療法を行った症例は、化学療法終了後、再発を認めるまで無治療で観察する。
- 2) StageII/ III 症例に対しては手術後ガイドラインに準じた補助化学療法を施行する。StageII はハイリスク stageII として対応する。両群とも Stage II/ III であることを確認後、術後補助化学療法を施行する。原則として、閉塞を伴ったハイリスク症例であるため Stage II および III とも術後化学療法の対象となる<sup>5 6</sup>。術後補助化学療法を行う基準および内容は両群に関係なく、各施設で統一したものとする。本邦のガイドライン<sup>7</sup>に従い、5-FU/LV、UFT+LV、Capecitabine、S-1、FOLFOX を原則 6 か月間、もしくは CapeOX を原則 3 か月間投与する。手術日を day 0 として、day 10-60 の間に補助化学療法を開始する。化学療法開始に際しては、各施設における開始基準を満たす必要がある。基準を満たさなかった場合には、治療開始を 1 週間単位で延期する。また、開始基準に該当しないそのほかの有害事象の発現により担当医師が必要と判断した場合には治療開始の延期が可能である。また、術中 Stage IV が判明した場合、適切な全身化学療法を行う。

## 7. 予想される有害反応

### 7.1. スtent留置にともない予想される有害事象・合併症

#### 7.1.1. 大腸stent留置術にとまなう有害事象

- 1) 穿孔
- 2) 逸脱
- 3) 再閉塞
- 4) 出血
- 5) 腹痛
- 6) そのほか

が予想される。大腸stent留置術における上記項目については、穿孔が 3.8%、逸脱が 11.8%、再閉塞が 7.3%、出血と腹痛は頻度不明と報告されている<sup>25</sup>。

#### 7.1.2. 大腸stent留置術にとまなう有害事象発生時期

留置日を day1 として、待機的手術までに有害事象が発生した日付を記録する。

### 7.2. 外科的切除術により予期される有害事象・手術合併症

本試験の評価には JCOG 術後合併症基準 (Clavien-Dindo 分類) および「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0) の日本語訳)」(以下、CTCAE v4.0-JCOG) を用いる。

#### 7.2.1. 手術中に予期される有害事象

術中出血、血栓塞栓症、心筋梗塞、脳卒中、上室性頻脈、心房細動、心房粗動、心室性不整脈、脳血管虚血、発熱、低体温、盲腸出血、結腸出血、直腸出血、肛門出血、術中肝胆道系損傷、術中脾臓損傷、術中内分泌系損傷、術中消化管損傷、術中腎損傷、術中尿路損傷、術中生殖器系損傷、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中神経系損傷、傷害中毒および処置合併症-その他(横隔膜、リンパ管)、末梢性運動ニューロパチー、アレルギー反応

#### 7.2.2. 術後早期(術後 30 日以内まで)に予期される有害事象

- 1) 全身麻酔によって予期される有害事象  
アレルギー反応、音声変調
- 2) 術後の出血によって予期される有害事象  
消化管出血(盲腸出血、結腸出血、直腸出血、肛門出血)、腹腔内出血、播種性血管内凝固、低血圧、貧血
- 3) 術後早期に一般的に予期される有害事象  
疲労、発熱、悪寒、多汗症、低体温、倦怠感、悪心、嘔吐、食欲不振、便秘、下痢、脱水、疼痛、腹痛、骨盤痛、直腸痛、肛門痛、感染性小腸結腸炎、腸炎、胆嚢炎、胆道感染、唾液腺感染、感染性静脈炎、カテーテル関連感染、膀胱感染、腎感染、尿路感染、尿路閉塞、イレウス、空腸閉塞、回腸閉塞、結腸閉塞、直腸閉塞、胃腸吻合部漏出、空腸狭窄、回腸狭窄、結腸狭窄、腸管瘻(空腸瘻、回腸瘻、結腸瘻、直腸瘻)、消化管縫合不全、消化管吻合部狭窄、直腸壊死、腸管虚血・壊死、回腸潰瘍、空腸潰瘍、結腸潰瘍、胃穿孔、十二指腸穿孔、回腸穿孔、空腸穿孔、結腸穿孔、直

腸穿孔、腹部感染、骨盤内感染、創感染、創し開、腹壁癒痕ヘルニア、その他の創合併症、ストーマ部感染、消化管ストーマ壊死、腸管ストーマ部出血、腸管ストーマ脱出、腸管ストーマ部漏出、大腸吻合部漏出、腹水、リンパ漏（乳糜腹水）、頻尿、残尿、尿閉、肺感染、無気肺、胸水、低酸素血症、しゃっくり、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、血清アミラーゼ増加、アルカリホスファターゼ増加、クレアチニン増加、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、高血糖、低アルブミン血症、錯乱、不眠症、血栓塞栓症、心筋梗塞、上室性頻脈、心房細動、心房粗動、心室性不整脈、心房細動、心房粗動、脳血管虚血、射精障害、勃起不全、膣の炎症

### 7.2.3. 術後晩期（術後 31 日以降）に予期される有害事象

#### 1) 手術創に関連して予期される有害事象

皮膚硬結、創感染、創し開、腹壁癒痕ヘルニア、その他の創合併症

#### 2) 腸管切除に関連して予期される有害事象

消化管出血（盲腸出血、結腸出血、直腸出血、肛門出血）、腸管ストーマ部出血、腸管ストーマ脱出、傍ストーマヘルニア、消化管ストーマ壊死、消化管ストーマ狭窄、腸管ストーマ閉塞、空腸狭窄、回腸狭窄、結腸狭窄、直腸狭窄、空腸閉塞、回腸閉塞、結腸閉塞、直腸閉塞、イレウス

#### 3) 術後晩期に一般的に予期される有害事象

肺感染、血栓塞栓症、心筋梗塞、上室性頻脈、心房細動、心房粗動、心室性不整脈、脳血管虚血、発熱、低体温、疲労、体重減少、食欲不振、便秘、下痢、脱水、感染性小腸結腸炎、大腸炎、腹水

厚生労働省がん研究助成金「がんにおける体腔鏡手術の適応拡大に関する研究」第 2 回アンケート調査結果報告-結腸がん- 4) によると、腹腔鏡下手術の術中偶発症は、1361 人中 20 人（1.4%）であり、その内訳は出血：9（0.7%）、小腸損傷：2（0.2%）、尿管損傷：1（0.1%）であった。また術後合併症は 188 人（12.6%）であり、その内訳は創感染：97（7.1%）、腸閉塞：31（2.2%）、縫合不全：22（1.6%）出血：5（0.3%）、呼吸器合併症：4（0.2%）であった。

一方、開腹手術の術後合併症は、結腸癌 250 人中 33 人（13.3%）であり、その内訳は創感染：21（8.5%）、腸閉塞：9（3.4%）、縫合不全：4（1.4%）であった。

### 7.3. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価にはCTCAE v4.0-JCOGを用いる。

外科領域の合併症においてCTCAE v4.0-JCOGでは適切な用語が存在しないケースや gradingが困難なケースがみられる。このため、術後合併症に特化した外科合併症基準

（Clavien-Dindo 分類）が用いられるようになってきているが<sup>50 51</sup>、本邦で使用するには種々の問題が存在した。そこで、JCOG外科系8グループの委員で構成した外科合併症基準小委員会にてClavien-Dindo 分類に対応した「JCOG術後合併症基準（Clavien-Dindo 分類）」が作成されており、今回の術後合併症の評価にはClavien-Dindo 分類とCTCAE v4.0-JCOGの両方を用いる。有害事象の定義として、Clavien-Dindo 分類とCTCAE v4.0-JCOG両方の定義がある場合には両方を記載する。

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「詳細」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定される) 「8.2.治療期間中の評価項目」、「8.3.プロトコール治療終了後の評価項目」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。

表7.3. JCOG術後合併症基準 (Clavien-Dindo 分類)

Clavien-Dindo 分類 grading の原則	
Grade I:	正常な術後経過からの逸脱で、薬物療法、または外科的治療、内視鏡的治療、IVR 治療を要さないもの。 ただし、制吐剤、解熱剤、鎮痛剤、利尿剤による治療、電解質補充、理学療法は必要とする治療には含めない(これらが必要と判断されたり行われたりしていても Grade I とする)。また、ベッドサイドでの創感染の開放は Grade I とする。
Grade II:	制吐剤、解熱剤、鎮痛剤、利尿剤以外の薬物療法を要する。 輸血および中心静脈栄養を要する場合を含む。
Grade III:	外科的治療、内視鏡的治療、IVR 治療を要する。
Grade IIIa:	全身麻酔を要さない治療
Grade IIIb:	全身麻酔下での治療
Grade IV:	IC/ICU 管理を要する、生命を脅かす合併症(中枢神経系の合併症*を含む)
Grade IVa:	単一の臓器不全(透析を含む)
Grade IVb:	多臓器不全
Grade V:	患者の死亡
Suffix "d":	患者の退院時にも合併症が持続していた場合、接尾辞"-d"("disability")を、該当する合併症の grade に付加する。想定される退院時の状況を「例」として示した。
*脳出血、脳梗塞、くも膜下出血、ただし一過性脳虚血性発作は除く IC: intermediate care (準集中治療室)、ICU: intensive care unit (集中治療室)	
例:	
心臓: 心筋梗塞後の心不全 (IVa-d)	呼吸器: 胸腔ドレーン挿入後の高度出血に対する肺全摘後の呼吸困難 (IIIb-d)
神経: 片麻痺を伴う脳梗塞 (IVa-d)	消化器: S 状結腸切除後の膿瘍に対する手術後の便失禁の残存 (IIIb-d)
腎: 多臓器不全を伴う敗血症後に残存する腎不全 (IVa-d)	その他: 甲状腺手術後の嚔声 (I-d)

JCOG 術後合併症規準 (Clavien-Dindo 分類)

## 8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

プロトコール治療の中止後もフォローアップを継続する。ただし、プロトコール治療の開始前に中止した場合、および、被験者の同意撤回（フォローアップを拒否）があった場合は除く。

### 8.1. 登録前評価項目

#### 8.1.1. 登録前までに評価する項目

- 1) 病歴
- 2) 理学所見、PS (ECOG) (必ずカルテに記載すること)
- 3) 腹部・骨盤部 CT、腹部 XP、胸部 CT (腹部 MRI、腹部超音波、胸部 XP は任意)
- 4) 閉塞症状 (腹満、腹痛、便通異常、悪心、嘔吐) の有無
- 5) CROSS
- 6) 末梢血算：白血球数、好中球数 (ANC：桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板、血液生化学：Alb、総ビリルビン、AST、ALT、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP

#### 8.1.2. 治療前に評価する項目

- 1) 腫瘍マーカー：CEA、CA19-9
- 2) 全身状態：ASA-Physical status、身長、体重、body mass index (BMI)
- 3) 下部消化管内視鏡検査 (可能なら生検標本の病理組織学的検査)
- 4) 胸部 XP、腹部 XP (腹部・骨盤部 CT、腹部 MRI、胸部 CT、FDG-PET は任意)
- 5) 安静時 12 誘導心電図
- 6) 処置までの閉塞症状 (腹満、腹痛、便通異常、悪心、嘔吐) の出現の有無
- 7) 持続点滴の離脱の有無
- 8) 術前までの自宅退院の可否
- 9) 患者 QOL 評価を割付時および手術直前に質問表 (EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-CR2 9) で行う【実施希望施設のみとする】

### 8.2. 治療期間中の評価項目

#### 8.2.1. 手術の評価項目

- 1) 手術担当責任医名
- 2) 手術時間
- 3) 術式 (腹腔鏡下/開腹)、ストーマの有無
- 4) 腫瘍主占居部位、壁在部位
- 5) 腫瘍径
- 6) 腹腔内へのステント露出の有無
- 7) 出血量 (開腹より閉腹までのカウント)、術中、術後の輸血の有無
- 8) 合併切除臓器
- 9) 肉眼的な閉塞性腸炎の有無

### 8.2.2. 病理所見

- 1) 組織学的深達度
- 2) 腹膜播種性転移、リンパ管侵襲 ly、静脈侵襲 v、神経侵襲 PN、簇出 budding、肝転移、肝以外の遠隔臓器転移
- 3) 組織学的リンパ節転移
- 4) 組織学的切除近位断端、組織学的切除遠位断端
- 5) 原発巣の主な組織型
- 6) 総合的根治度、組織学的病期

### 8.2.3. 手術中の安全性評価項目

術中合併症（下記項目のうち、Clavien-Dindo 分類に存在する項目\*は CTCAE v4.0 と併記する）：開腹開始から手術終了（閉腹）まで。手術との因果関係に関する担当医の判断も報告する。

- 1) 心臓：心筋梗塞\*、脳卒中\*
- 2) 血管：血栓・塞栓症\*
- 3) 傷害、中毒および処置合併症：術中肝胆道系損傷、術中脾臓損傷、術中消化管損傷、術中尿路損傷、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中神経系損傷
- 4) 上記以外の Grade 3 以上の術中合併症

### 8.2.4. 手術に関連した合併症の評価項目

術後早期合併症（下記項目のうち、Clavien-Dindo 分類に存在する項目\*は CTCAE v4.0 と併記する）：手術終了後より術後 30 日以内までの合併症とする。手術との因果関係に関する担当医の判断も報告する。

- 1) 全身障害および投与局所様態：発熱
- 2) 傷害、中毒および処置合併症：術後出血\*、消化管縫合不全\*、消化管吻合部狭窄\*、創感染\*、創し開\*、腹壁癒痕ヘルニア\*、その他の創合併症、ストーマ部腸管壊死、腸管ストーマ部出血、腸管ストーマ脱出、腸管ストーマ部漏出
- 3) 感染症および寄生虫症：腹部感染（腹腔内膿瘍）\*、骨盤内感染（骨盤内膿瘍）\*、肺感染\*、尿路感染
- 4) 胃腸障害：下痢（小腸人工肛門のある患者も含め）\*、腸炎、消化管出血\*、腸管瘻\*、腸管虚血・壊死\*、閉塞性イレウス\*、麻痺性イレウス\*
- 5) 腎および尿路障害：頻尿、残尿・尿閉\*、尿路閉塞
- 6) 血管障害：血栓症・塞栓症\*
- 7) その他の Grade 3 以上の非血液毒性※

※非血液毒性とは、CTCAE v4.0 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」

### 8.2.5. 術後晚期（術後 31 日以降）の安全性評価項目

術後合併症（下記項目のうち、Clavien-Dindo 分類に存在する項目\*は CTCAE v4.0 と併記する）：手術終了後より術後 31 日以降に認める合併症とする。手術との因果関係に関する担当医の判断も報告する。

- 1) 手術創に関連する合併症：創感染\*、創し開\*、腹壁癒痕ヘルニア
- 2) ストーマ関連合併症：腸管ストーマ部出血、腸管ストーマ脱出、傍ストーマヘルニア
- 3) 胃腸障害：下痢（小腸人工肛門のある患者も含め）\*、閉塞性イレウス\*、麻痺性イレウス\*

#### **8.2.6. 手術後の評価項目**

- 1) ストーマ増設の有無、および、ストーマ造設を行った症例でのストーマ閉鎖の有無。
- 2) 術後の補助化学療法導入の有無。

#### **8.3. プロトコール治療終了後の評価項目**

- 1) 退院日および退院後の最初の来院日に患者 QOL 評価を質問表（EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-CR29）で行う。治療前を含め、最終的に割付時、手術前、退院日および退院後の最初の来院日に QOL 評価は行うこととなるが、その実施に関しては実施希望施設のみとする。
- 2) フォローアップは大腸癌治療ガイドラインに従う。3 か月毎の診察と 6 か月毎の胸部 CT、腹部造影 CT（スライス厚 10 mm 以下）（造影剤アレルギーがある場合や腎機能低下症例では単純 CT で可）、腫瘍マーカー：CEA、CA19-9 測定が望ましい。

8.4. スタディカレンダー

FORM	許容範囲	登録前	治療前	治療期間		後治療	転帰
				原発巣根治手術 (Day0)	手術後		
患者情報	同意取得	○					
患者背景	患者背景	○					
	病歴	○					
	ECOG	○	○			△	
	CROSS	○	○				
自他覚症状	理学所見	○	○				
CT 検査	腹部・骨盤部 CT	○	△			△	△***
	胸部 CT	○	△			△	△***
	腹部 XP	○	○				
	胸部 XP	△	○				
	MRI	△	△				
	腹部超音波	△					
	FDG-PET		△	△			
血液学検査	血液学検査	○	○				
選択基準・除外基準	選択基準・除外基準	○					
治療前診療	治療前診療		○				
腫瘍マーカー	腫瘍マーカー		○			○	○***
下部消化管内視鏡検査	下部消化管内視鏡検査	△	○	△		○**	
ステント留置	ステント留置		○				
点滴／術前退院	留置後/点滴/術前退院		○				
原発巣根治手術所見	原発巣根治手術所見			○			
病理所見	病理所見			○			
術中合併症	術中合併症			○			
術後早期合併症	術後早期における有害事象				○		
術後晚期合併症	術後晚期における有害事象				○		
プロトコール治療の完了	プロトコール治療の完了				○		
補助化学療法	補助化学療法					○*	
転帰	転帰						○***
既往歴・合併症	既往歴・合併症	←→					
QOL	QOL	□		□	□	□	

○ … 必須項目    △ … 施行しても可    \* … 原発巣切除手術後 4 週から 8 週で行う  
 \*\* … 原発巣切除手術後 3 か月から 6 か月以内で検査    \*\*\*… 転帰は、6 か月毎に取得する  
 □ … QOL は、登録時、手術直前、退院日、退院後の最初の来院時に実施希望施設のみ行う



## 9. データ収集

### 9.1. 記録用紙 (CASE REPORT FORM: CRF)

#### 9.1.1. データの収集方法と入力期限

本試験では EDC システムを用いてデータを収集する。入力期限は、追跡調査を除き、プロトコール治療終了・中止から 2 週間以内とする。追跡調査については、データセンターより通知される期限内に入力を完了すること。

#### 9.1.2. CRF の修正

試験開始後に、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、データセンターと研究事務局の合意の上で CRF の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正はプロトコール改訂としない。CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の要否は医療機関の規定に従う。

## 10. 有害事象の報告

“重篤な有害事象”または“予期されない有害事象”が生じた場合、施設研究責任者は研究事務局/研究代表者およびデータセンターへ報告する。

なお、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（薬機法）に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先：医薬品医療機器総合機構安全第一部安全性情報課 FAX：0120-395-390、E-mail：anzensei-hokoku@pmda.go.jp 書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>)、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年 12 月 22 日文科科学省・厚生労働省告示第 3 号 <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/>)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

#### 10.1.1. 急送報告義務のある有害事象

- ① プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡

プロトコール治療との因果関係は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば急送報告の対象とする。

（「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day0 とし、その翌日から数えて 30 日（day30）を指す。）

※登録後、プロトコール治療未施行で死亡した場合は、急送報告の対象とはしない。ただし、登録時の適格性の検討など必要な評価はモニタリングにて適切に行うこと。

- ② 予期されない Grade4 の有害事象

「7.予期される有害反応」および薬剤の添付文書に記載されていない Grade 4 の有害事象で、プロトコール治療との因果関係あり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のうちプロトコール治療との因果関係あり（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 最終プロトコール治療日から 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
- ③ 予期されない Grade 3 の有害事象
- ④ その他の重大な医学的事象

#### 10.1.3. 臨床研究に関連する重篤な有害事象

以下のいずれかに該当するものを「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づく「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として扱う。

- ① 「10.1.1. 急送報告義務のある有害事象」
  - ② 「10.1.2. 通常報告義務のある有害事象」
- ただし、予期されない Grade 3 の有害事象を除く

#### 10.1.4. 臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象

以下のいずれかに該当するものを、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づく「臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象」として扱う。

- ① 「10.1.1.プロトコール治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡」のうち、死亡の原因となった有害事象が予期されないもの。  
明らかに研究とは関係のない事故、自殺、殺人、また明らかな原病死は除く。
- ② 「10.1.1.予期されない Grade4 の有害事象」で、かつ、プロトコール治療との因果関係があると判断されるもの
- ③ 「10.1.2.通常報告義務のある有害事象」のうち、以下に該当するもの  
「①最終プロトコール治療日から 31 日以降の死亡」のうち、死亡の原因となった有害事象が予期されないもの  
「④その他の重大な医学的事象」のうち、予期されないもの。

### 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 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「JORTC 有害事象報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究事務局およびデータセンターへ、メールまたは FAX で送付し、かつ電話連絡を行う。

##### ② 2次報告

さらに、有害事象発生を知ってから 15 日以内に「JORTC 有害事象報告書」に所定事項をすべて記入し、より詳しい情報を記述した「JORTC 有害事象詳細報告書」を作成し、両者を研究事務局およびデータセンターに、メールまたは FAX で送付する。剖検がなされた場合は、原則として剖検報告書を添付すること。

#### 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「JORTC 有害事象報告書」に所定事項をすべて記入し、より詳しい情報を記述した「JORTC 有害事象詳細報告書」を作成し、両者を研究事務局およびデータセンターに、メールまたは FAX で送付する。剖検がなされた場合は、原則として剖検報告書を添付すること。

#### 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。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表者/研究事務局を通じてデータモニタリング委員会に報告され審査される予定であることを添える。

#### 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】

薬機法第 77 条の 4 の 2 第 2 項に基づき、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。

### 10.3. 研究代表者/研究事務局の責務

#### 10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究事務局/研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止（データセンターと全参加施設へ連絡）や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。

#### 10.3.2. 独立データモニタリング委員会への報告

研究事務局/研究代表者は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、「10.1.報告義務のある有害事象」に該当すると判断した場合、有害事象の発生を知ってから 15 日以内にデータモニタリング委員会事務局宛に文書または電子メールで報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、施設から送付された「JORTC 有害事象報告書」および「JORTC 有害事象詳細報告書」に研究事務局/研究代表者としての検討結果や対策（試験の続行/中止の判断を含む）などを記載した意見書を添える。また、10.1.1.①の 30 日以内の死亡、10.1.2.①の 31 日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び、10.1.2.②の予期される Grade 4 の有害事象については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。

#### 10.3.3. 施設研究者への通知

研究事務局/研究者代表者は、独立データモニタリング委員会への報告を行った場合、独立データモニタリング委員会の審査・勧告内容を試験参加施設の施設研究責任者に文書または電子メールにて通知する。独立データモニタリング委員会への報告を行わなかった場合も、研究事務局/研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究事務局/研究代表者の判断を文書または電子メールにて通知する。

### 10.4. 独立データモニタリング委員会での検討

#### 10.4.1. 独立データモニタリング委員会における審査と通知

独立データモニタリング委員会は当該有害事象を詳細に審査・検討し、有害事象名、プロトコール治療との因果関係の有無、試験継続の可否、プロトコール改訂の要否、その他必要な対応について判定を行う。審査の際には、独立データモニタリング委員会事務局において報告元の施設名、研究者をマスキングする。

審査結果は、研究事務局より提出された報告書とともに、研究代表者/研究事務局、データセンター、運営事務局長に通知する。その際、報告元の施設名、研究者はマスキングしない。

---

#### 10.4.2. 独立データモニタリング委員会の審査結果に基づく対応

当該研究代表者/研究事務局は、審査結果を当該施設研究責任者と検討し、審査結果を受け入れるかどうか責任をもって決定する。審査結果が妥当なものであれば、研究代表者は原則としてこれを受け入れ、参加施設に対し通知するとともに、必要と判断された対応をおこなわなければならない。審査結果に異議があれば、理由を付して独立データモニタリング委員会に再審査を申請することができる。

施設研究責任者は、研究事務局の指示にしたがって対応する。当該有害事象が「10.1.3. 臨床研究に関連する重篤な有害事象」に該当する場合、医療機関の長への報告等の対応を行う。その際、有害事象報告書と独立データモニタリング委員会の審査結果報告書を添付すること。さらに、「10.1.4. 臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象」に該当する場合、当該医療機関の長から厚生労働大臣(厚生労働省医政局研究開発振興課)への報告が必要である。

## 11. 解析対象集団とエンドポイントの定義

### 11.1. 解析対象集団の定義

解析対象集団について以下のように定義し、「最大の解析対象集団」および「研究実施計画書適合対象集団」を「有効性解析対象集団」、「安全性に関する解析対象集団」を「安全性解析対象集団」とする。なお、「有効性の主たる解析対象集団」は「最大の解析対象集団」とし、「研究実施計画書適合対象集団」は感度解析の位置付けで補足的に使用する。解析対象集団に関する詳細は、統計解析計画書で別途規定する。

#### 11.1.1. 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS)

本試験の適格基準を満たし、プロトコール治療が一度でも実施され、主たる解析に関するデータが存在する症例とする。

#### 11.1.2. 研究実施計画書適合対象集団 (Per Protocol Set : PPS)

最大の解析対象集団から、重大な逸脱・違反をした症例を除いた症例とする。

#### 11.1.3. 安全性に関する解析対象集団

プロトコール治療が一度でも実施された症例とする。

### 11.2. エンドポイントの定義

#### 11.2.1. 無病生存期間 (DFS : Disease free survival)

登録日を起算日とし、再発と判断された日、二次がんの診断、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早い時点までの期間と定義する。

- 1) 「再発 relapse」は、画像診断で確認できるものと、画像診断検査で確認できない病状の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認または病状の増悪の臨床的な判断をもって再発とする。
- 2) 登録日以降に初めて確認された再発以外のがん病変の発生を二次がんとする。
- 3) Carcinoma in situ または粘膜癌は二次がんに含まない。
- 4) 再発と二次がんとも判断されていない生存例では再発も二次がんもないことが確認された最終日（最終無病生存確認日：入院中では調査日、通院治療中は最新の外来受診日、最新の検査受診日のうちもっとも新しい日）をもって打ち切りとする。
- 5) 毒性や患者拒否等の理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- 6) 再発の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。
- 7) 再発や二次がんの確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床上再発や二次がんと診断し得た場合は臨床診断日をもってイベントとする。臨床上再発や二次がんを診断し得ず、生検病理診断によって診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- 8) 原発巣根治手術の根治度が B または C (Cur B または C) の場合、当該手術日をもってイ

ベントとする。

- 9) 原発巣根治手術を未施行の場合、手術中止判定日をもってイベントとする。

### 11.2.2. 全生存期間 (Overall survival: OS)

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間と定義する。

- 1) 生存例は最終生存確認日をもって打ち切りとする。
- 2) 追跡不能例は追跡不明となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

### 11.2.3. 無再発生存期間 (RFS : Relapse-free survival)

登録日を起算日とし、再発と判断された日、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早い時点までの期間と定義する。

- 1) 「再発 relapse」は、画像診断で確認できるものと、画像診断検査で確認できない病状の増悪（臨床的増悪）の両者を含む。腫瘍マーカーの上昇のみの期間は再発とせず、画像診断で再発を確認または病状の増悪の臨床的な判断をもって再発とする。
- 2) 再発と判断されていない生存例では再発がないことが確認された最終日（最終無再発生存確認日：入院中では調査日、通院治療中は最新の外来受診日、最新の検査受診日のうちもっとも新しい日）をもって打ち切りとする。
- 3) 毒性や患者拒否等の理由による化学療法中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- 4) 再発の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に再発と判断した場合は、再発と判断した日をもってイベントとする。
- 5) 再発の確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床再発と診断し得た場合は臨床診断日をもってイベントとする。臨床再発と診断得ず生検病理診断によって診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- 6) 原発巣根治手術の根治度が B または C (Cur B または C) の場合、当該手術日をもってイベントとする。
- 7) 原発巣根治手術を未施行の場合、手術中止判定日をもってイベントとする。

### 11.2.4. 大腸ステントの臨床的有効性

ステント群の大腸閉塞解除に関する技術的成功率、臨床的成功率および BTS における臨床的成功率を算出する。

### 11.2.5. 手術合併症発生割合

下記の有害事象（毒性）における、CTCAEver4.0 日本語訳 JCOG 版による最悪の grade の頻度に基づく割合。

- 1) 術中合併症

開腹開始から手術終了（閉腹）までの合併症を指す。具体的には、心筋梗塞、血栓塞栓症、術中肝胆道系損傷、術中脾臓損傷、術中消化管損傷、術中尿路損傷、術中動脈損傷、術中静脈損傷、および術中神経系損傷を指す。

上記以外の合併症については、血液毒性※以外の Grade3 以上及び予期されない Grade2 以上の合併症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。

※「血液毒性」とは、CTCAE v4.0 における下記の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「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」

#### 2) 術後早期（術後 30 日以内まで）合併症

手術終了（開腹）後より術後 30 日以内までの合併症を指す。具体的には、発熱、術後出血、消化管縫合不全、消化管吻合部狭窄、創感染、創し開、腹壁癒痕ヘルニア、その他の創合併症、ストーマ部腸管壊死、腸管ストーマ部出血、腸管ストーマ脱出、腸管ストーマ部漏出、腹部感染（腹腔内膿瘍）、骨盤内感染（骨盤内膿瘍）、肺感染、尿路感染、下痢（小腸人工肛門のある患者も含め）、腸炎、消化管出血、腸管瘻、腸管虚血・壊死、閉塞性イレウス、麻痺性イレウス、頻尿、残尿・尿閉、尿路閉塞および血栓症・塞栓症を指す。

上記以外の合併症については、血液毒性※以外の Grade3 以上及び予期されない Grade2 以上の合併症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。

※「血液毒性」とは、CTCAE v4.0 における下記の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「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) 術後晩期（術後 31 日以降）合併症

術後 31 日以降の合併症を指す。具体的には、創感染、創し開、腹壁癒痕ヘルニア、その他の創合併症、腸管ストーマ部出血、腸管ストーマ脱出、傍ストーマヘルニア、下痢（小腸人工肛門のある患者も含め）、閉塞性イレウスおよび麻痺性イレウスを指す。

上記以外の合併症については、血液毒性※以外の Grade3 以上及び予期されない Grade2 以上の合併症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。

※「血液毒性」とは、CTCAE v4.0 における下記の有害事象を指す。

「貧血」「骨髄細胞減少」「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」

### 11.2.6. 重篤な有害事象（有害反応）発生割合

#### 1) 早期死亡割合

プロトコール治療期間中、あるいは最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡の割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。

#### 2) 治療関連死亡発生割合（TRD 発生割合）

すべての死亡のうち、プロトコール治療との因果関係あり（definite, probable, possible のいずれか）と判断される死亡の割合。

### 11.2.7. 緊急手術割合

群割り付け後より待機的な手術までの期間で、患者症状など何らかの理由により緊急手術が必



要となった症例の割合。なお、緊急手術の判断は施設研究責任者による。

## 12. 統計的事項

### 12.1. 主たる解析と判断基準

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である待機的手術群に対し、試験治療群であるステント群が、primary endpoint である無病生存期間において許容範囲を超えて下回ることが否定できること（非劣性）を検証することである。

試験治療群が標準治療群に対し非劣性であることが証明でき、他のエンドポイントで優越性が示された場合には、試験治療であるステント群がより有用な治療法であると結論する。非劣性が証明できなかった場合、または非劣性であっても他のエンドポイントで優越性が示されなかった場合には、標準治療である待機的手術群が引き続き有用な治療法であると結論する。

主たる解析は、最大の解析対象集団を対象に、施設以外の割付調整因子と治療法を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、試験治療群の標準治療群に対するハザード比の 90%信頼区間を用いて検証する。信頼区間の構成法には Wald 法を用いる。90%信頼区間の上限が非劣性限界値の 1.437 より小さかった場合に、試験治療が非劣性マージンを超えて劣るという帰無仮説が棄却され、非劣性が示されたと判断する。なお、研究実施計画書適合対象集団を使用した解析も、感度解析の位置付けで補足的に使用する。

非劣性試験であるため、片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側 5%とする。累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Greenwood の公式を用いて 90%信頼区間を求める。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 90%信頼区間を求める。必要に応じて群間で偏りが見られた背景因子を共変量を含めた Cox 比例ハザードモデルによる回帰分析を行う。

### 12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

予定登録数は 320 例、登録期間は 2017 年 5 月 18 日より 3 年、2020 年の 5 月 18 日からの登録中止期間を挟み、登録再開から 3 年間症例登録を行う。追跡期間は最終症例登録後 3 年とする。

### 12.3. なお、予定登録数に達しない場合は延長するが、1 年以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続きを不要とする。中間解析

本試験では行わない。

### 12.4. Secondary endpoints の解析

#### 12.4.1. 有効性の secondary endpoints の解析

全生存期間、無再発生存期間について、primary endpoint と同様の解析を実施する。ステント群の大腸閉塞解除に関する技術的成功率、臨床的成功率および BTS における臨床的成功率について、点推定値と 95%信頼区間を求める。患者 QOL 質問表 (EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-CR29) のスコアは、各時点における要約統計量を群毎に算出し、群間比較 (全時点を通して、各時点ごとのいずれも) を行う。永久ストーマ造設率及びその群間差の点推定値と 95%信頼区間を求めるとともに、カイ二乗検定(必要に応じて、Fisher の直接確率検定)を用いて群間比較を行う。詳細は、統計解析計画書で別途規定する。

---

#### 12.4.2. 安全性の secondary endpoints の解析

各群における手術合併症発生割合および周術期合併症発生割合について、全体および Grade3 以上の頻度を求め、カイ二乗検定(必要に応じて、Fisher の直接確率検定)を用いて群間比較を行う。また、グレード別の発生頻度を求め、必要に応じて、Mantel 検定を用いて群間比較を行う。有害事象別に同様の解析を行う。ステント群の処置までの閉塞症状(腹満、腹痛、便通異常、悪心、嘔吐)出現率について、点推定値と 95%信頼区間を求める。早期死亡割合、治療関連死亡発生割合、緊急手術割合、持続点滴離脱率、術前退院率、腸管の一次的吻合率、化学療法導入率及びそれらの群間差の点推定値と 95%信頼区間を求めるとともに、カイ二乗検定(必要に応じて、Fisher の直接確率検定)を用いて群間比較を行う。詳細は、統計解析計画書で別途規定する。

#### 12.5. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。それ以外の時期は、プロトコールに記載した場合または独立データモニタリング委員会の許可を得た場合をのぞき、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

## 13.倫理的事項

### 13.1. 患者の保護

本試験に関係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 12 月 22 日 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://www.med.or.jp/wma/helsinki08\\_j.html](http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html)
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyoku/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（付表の説明文書または医療機関で改変を加えた説明文書）を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

なお、本プロトコルで「医療機関の承認」とは、以下のいずれかに該当する場合を指す。

1. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会（IRB : Institutional Review Board）で審査された結果を基に、当該医療機関の長が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合

2. 医療機関の長が諮問する倫理審査委員会で審査された結果を基に、当該委員会が、申請した研究者宛に発行した承認文書が得られた場合

- 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、大腸ステント安全手技研究会および当該施設で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（rationale : 意義、登録数、必要性、目的、割付など）
- 4) プロトコル治療の内容  
ステントの種類、施行法、手術方法、治療内容、プロトコル治療全体の期間など
- 5) プロトコル治療により期待される効果  
早期の症状緩和効果、円滑な手術療法への導入、術後の合併症減少など
- 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、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、長期予後悪化の可能性、それらが生じた際の対処法に関する説明
- 7) プロトコ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

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

※同意撤回とは、研究参加への同意の撤回（下記②、③）を意味し、プロトコル治療継続の拒否（下記①）とは区別すること。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に連絡すること。

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、以後のプロトコルに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること

③（すべてのデータの研究利用を含む）同意撤回：研究参加への同意を撤回し、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)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)データの二次利用

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する（メタアナリシスなど）可能性があること

#### 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、同意を得た日付の記載があることを確認する。

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. 同意後の問い合わせ、相談等に対する対応

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、原則として当該患者の医療機関の研究者（施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医）が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究事務局、研究代表者、データセンター、運営事務局等と協議の上で対応する。

### 13.3. 個人情報の保護と患者識別

個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。

#### 13.3.1. 遵守すべき法令・規範

本試験を実施するにあたり、以下の法令・規範を遵守する。

- 1) 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）
- 2) ヘルシンキ宣言（日本医師会訳）
- 3) 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 26 年 12 月 22 日文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)

#### 13.3.2. データ等の保管

参加施設における本試験に関するデータの保管期限は最終解析レポート提出日から 5 年、あるいは、本試験に関連したあらゆる論文の公表日から 3 年のいずれか遅い日までとし、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。保管期間経過後、本試験に関する試料および情報を廃棄する場合は、匿名化したのち廃棄すること。なお、JORTC データセンターに収集したデータの保管期限は長期の追跡および二次的研究利用等の可能性を鑑み半永久的とする。

#### 13.3.3. 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、研究事務局が研究会運営委員会の審査を経て承認された場合に限り、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。

#### 13.3.4. 安全管理責任体制

プライバシー保護管理責任者およびプライバシー保護担当者を定め、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。

#### 13.3.5. 患者情報の開示等に対する対応

患者本人より研究会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医療機関の研究者（施設研究責任者、施設コーディネーター、担当医）とする。

#### 13.3.6. 一般的な問い合わせおよび苦情の受付

プライバシーポリシーに関する一般的な問い合わせや苦情は、下記にて、郵便、FAX のいずれかの方法で受け付ける。

問い合わせ窓口： 研究事務局

石橋嶺 (ishibashir-int@h.u-tokyo.ac.jp)

東京大学 消化器内科

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

電話：03-3815-5411

---

FAX: 03-3814-0021

### 13.4. プロトコルの遵守

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、本プロトコルを遵守する。

### 13.5. 医療機関の倫理審査委員会の承認

#### 13.5.1. 試験参加開始時の承認

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、各医療機関の施設研究責任者は研究事務局に連絡する。承認文書原本は施設研究責任者が保管する。

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、施設研究責任者は研究事務局に相談すること。

#### 13.5.2. 各医療機関の承認の年次更新

各医療機関における、本プロトコルおよび患者説明文書に対する審査承認の年次更新の要否については各医療機関の規定に従う。審査承認の年次更新が行われた場合であっても、研究事務局としては各医療機関の年次更新承認書の提出は求めない。

### 13.6. プロトコルの内容変更について

#### 13.6.1. プロトコルの内容変更の区分

プロトコル内容変更の際には、変更内容の発効 (activation) に先だって「プロトコル改訂申請」を JORTC 独立データモニタリング委員会に提出し承認を得なければならない。ただし 6 か月以内の登録期間の延長は、プロトコル改訂手続き不要とする。

プロトコル審査委員会承認後のプロトコル内容の変更を改正・改訂の 2 種類に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は独立データモニタリング委員会委員長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。また、プロトコル内容の変更該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは下記のとおり。

##### 1) 改正 (Amendment)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼすプロトコルの部分的変更を指す。改正の場合、独立データモニタリング委員会および各医療機関の承認を要する。

独立データモニタリング委員会への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認が必要である。

プロトコルに独立データモニタリング委員会の承認日および発効日を記載する。

独立データモニタリング委員会で「改正」に相当すると判断された時点で患者登録が継続されていた場合には、患者登録を一時停止し、改正内容につき各医療機関の承認を得る。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。承認文書が確認された施設から順次登録を再開する。

## 2) 改訂 (Revision)

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさないプロトコルの変更。独立データモニタリング委員会および各医療機関の承認を要する。各医療機関での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。原則として「改訂」の際には患者登録の一時停止は行わない。

独立データモニタリング委員会委員長への申請前に当該グループ代表者およびデータセンター長の承認を必須とする。

プロトコルに独立データモニタリング委員会の承認日および発効日を記載する。

発効日以降、医療機関の承認前であっても原則として承認された改訂内容に従って試験を実施する。施設の事情により、医療機関の承認まで改訂内容を発効できない場合には、研究事務局およびデータセンターへ相談すること。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、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。

## 3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。なお、プロトコル内容の変更にはあたるが、登録患者のリスクを軽減するために、試験に携わる研究者間で速やかな情報共有が必要と判断される場合には、改訂申請を前提としたメモランダムを発行する。

配布前にグループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに独立データモニタリング委員会への報告を要する。

プロトコルへの記載は不要である。

## 13.7. 研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について

本研究に関わる研究者や研究を支援する者の COI は以下のように管理する。

- 1) 施設研究責任者やその支援を行うものなど参加施設での診療において本研究に関わる者の COI については、参加施設の医療機関の規定に従う。
- 2) 研究代表者や研究事務局、データセンターなど、本研究に中心的な役割をもって関わる者の COI については、JORTC 利益相反委員会が管理する。この他、独立データモニタリング委員会などの委員や、個々の本研究に関わるデータセンター/運営事務局スタッフの COI についても同様に管理する。

## 13.8. 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。

## 13.9. 臨床試験の登録

患者登録開始に先立ち、研究事務局は臨床試験登録システム「UMIN-CTR」への試験登録を行



う。登録に必要な倫理委員会の情報は、原則として、本試験の実施について一番初めに倫理委員会の承認を得られた医療機関のものを使用する。

#### **13.10. 本試験に関する情報公開**

本試験の概要、進捗状況、主な結果は JORTC ホームページ (<http://www.jortc.jp>) および UMIN-CTR (<http://www.umin.ac.jp/ctr/>) で公開する。UMIN 試験 ID は、上記のいずれかのサイトから確認可能である。

## 14. モニタリングと監査

### 14.1. モニタリング

本試験が安全に、かつプロトコ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、試験の品質管理の観点から、研究代表者/研究事務局とデータセンターの定めた予定に基づいてモニタリングを実施する。

モニタリングは、データセンターで収集される CRF の入力データに基づいて行われる中央モニタリングを実施する。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行わない。

モニタリングの内容は、試験期間中、原則として年に 2 度モニタリングレポートにまとめられ、研究代表者、研究事務局、独立データモニタリング委員会に報告する。

### 14.2. モニタリングの項目

下記の項目についてデータの集計、チェックを行い、モニタリングレポートで報告する。

- 1) 各施設での IRB 承認状況
- 2) 登録状況（累積/期間別/施設別登録数、集積ペース）
- 3) 適格性の検討（不適格例/不適格の可能性のある患者）：群/施設
- 4) 背景因子・治療の集計：群
- 5) プロトコル逸脱の可能性：群/施設
- 6) 有害事象の集計：群
- 7) 無増悪生存期間、全生存期間：全登録例

### 14.3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線治療、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などがプロトコルの規定に従って行われなかったものをプロトコル逸脱とする。

試験責任医師または試験分担医師は、研究代表者の事前の合意および倫理委員会等の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。

試験責任医師または試験分担医師は、緊急回避等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および倫理委員会等の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、試験責任医師または試験分担医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および倫理委員会等に提出し、研究代表者、倫理委員会等および病院長の承認を得るものとする。

試験責任医師または試験分担医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録しなければならない。

試験責任医師または試験分担医師は、当該臨床研究について、臨床研究に関する倫理指針に適合していないこと（適合していない程度が重大である場合に限る。）を知った場合には、速やかに各施設の病院長（倫理委員会等）に報告し、必要な対応をした上で、その対応の状況・結果について各施設の病院長の連名による厚生労働大臣等への報告・公表に協力しなければならない。

モニタリングに際しては、逸脱の可能性が疑われる項目が「逸脱の可能性」としてモニタリン

グレポートに列記され、研究事務局および研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

#### 1) 違反 (Violation)

担当医/施設に原因があつ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ール規定からの逸脱を「違反」とする。

- ① 試験のエンドポイントの評価に実質的な影響を及ぼす
- ② 故意または系統的
- ③ 危険または逸脱の程度が著しい

#### 2) 逸脱 (Deviation)

違反や許容範囲に該当しないプロトコール規定からの逸脱。モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

- ① 逸脱  
望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱 (やむを得ない)  
積極的に減らすほどでないもの (例: 年末年始による延期、機器故障)
- ③ 逸脱 (臨床的に妥当)  
担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの

#### 3) 許容範囲の逸脱 (Acceptable deviation)

試験毎に設けた許容範囲内のプロトコールからの逸脱。事前に設定された許容範囲内の逸脱は、モニタリングレポートに記載しない。

### 14.4. 監査

本試験は、未承認や適応外の医薬品・医療機器等は用いず、保険診療の範囲内で実施されることから、リスクレベルは低いものと判断する。一方で、本試験は検証試験として実施されることから、社会への影響を考慮し、研究結果の信頼性を確保する目的で監査を実施する。

研究代表者が指名し JORTC 監査委員会委員長が承認した監査担当者が本研究参加施設を訪問し、医療機関の承認文書の確認、患者同意文書の確認、CRF の入力データとカルテとの照合 (原資料の直接閲覧) などを、監査担当者が作成し監査委員会委員長が承認した監査計画書に従って行う。

なお、各施設の監査結果は、監査報告書の JORTC 監査委員会審査結果とともに、当該施設の施設研究責任者、当該医療機関の長、研究事務局と研究代表者、JORTC データセンター長、JORTC 運営事務局長、JORTC 代表者に報告される。必要に応じて本試験の参加施設の研究者や JORTC 運営委員会にも報告される。これら以外に公表される場合、施設名は伏せられる。

**15.特記事項**

なし

## 16. 研究組織

本章の内容変更は、プロトコル改定ではなく、改訂とみなす。独立データモニタリング委員会の改訂審査は不要とする。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JORTC データセンターに変更内容を文書ですみやかに通知する。

### 16.1. 本研究の資金源と利益相反

#### 16.1.1. 資金源

本研究の主たる資金源は、大腸ステント安全手技研究会の研究費であり、その研究費は、日本消化器内視鏡学会からの補助金、各個人会員および賛助会員からの年会費、研究に賛同した企業からの研究寄付金である。

#### 16.1.2. 利益相反

大腸ステント安全手技研究会が寄付金の提供を受けている企業の中には、センチュリーメディカル社およびボストン・サイエンティフィック社が含まれているため、本研究における当該企業との利益相反の関係を完全には否定できない。大腸ステント安全手技研究会が寄付を受けている企業の一覧については、大腸ステント安全手技研究会のホームページ ([http://colon-stent.com/001\\_mainpage\\_ja.html](http://colon-stent.com/001_mainpage_ja.html)) を参照のこと。

本試験の支援を委託している特定非営利活動法人 JORTC に関しても、2015 年度にボストン・サイエンティフィック社より寄付金の提供を受けており、利益相反関係を完全に否定できない。JORTC が寄付を受けている企業の一覧については、JORTC のホームページ (<http://www.jortc.jp/donation.html>) を参照のこと。

しかしながら、この臨床試験の実施や報告の際に、金銭的な利益やそれ以外の個人的な利益のために結果がゆがめられることはない。

また、本研究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い、企業や団体などの研究の信頼性を兼ねるような利害関係を有していないことを確認する。

### 16.2. 研究代表者/研究事務局

研究代表者：齊田芳久

東邦大学医療センター大橋病院 外科内 大腸ステント安全手技研究会

〒153-8515 東京都目黒区大橋 2-22-36

電話：03-3468-1251

FAX: 03-5433-3091

研究事務局：石橋嶺

東京大学 消化器内科

連絡先：〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

電話：03-3815-5411

FAX: 03-3814-0021

### 16.3. 研究支援組織

特定非営利活動法人 JORTC (Japanese Organisation for Research and Treatment of C

ancer: 日本がん研究・治療機構) は、医師及び研究者が主導する臨床研究における、臨床研究実施計画書（プロトコール）の作成支援、臨床研究の品質管理と品質保証のためのデータ管理及び統計解析、臨床研究の事前評価及び進捗、安全性、有効性を評価するための第三者監視・管理体制による臨床研究支援を、集約的かつ効率的に、また継続性をもって行い、得られた情報を公開することにより、がん領域における標準治療の確立と普及に貢献し、もって、広く保健、医療又は福祉の増進に寄与することを目的として2012年9月14日に設立された。

プロトコール審査委員会/独立データモニタリング委員会/監査委員会およびデータセンター/運営事務局は特定非営利活動法人 JORTC によって組成および運営される。

【所在地および連絡先】

〒116-0013 東京都荒川区西日暮里 2-54-6-302

TEL: 03-5604-9850 FAX: 050-3737-9544

### 16.3.1. プロトコール審査委員会/独立データモニタリング委員会

本プロトコールは参加施設の IRB 審査への提出に先立ち、プロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。本プロトコールの審査は以下の○印の委員が担当した。研究期間中は独立データモニタリング委員会による監視を受ける。

プロトコール審査委員会（委員の構成・所属は承認時のもの）

委員長	○	後藤 悌	国立がん研究センター中央病院
副委員長		東 光久	白河総合診療アカデミー
副委員長		石木 寛人	東京大学医科学研究所附属病院
委員		宮下 光令	東北大学大学院
		東 加奈子	東京医科大学病院
		口羽 文	国立がん研究センター
		関 順彦	帝京大学医学部
		森田 達也	聖隷三方原病院
		森 雅紀	聖隷浜松病院
	○	輪湖 哲也	日本医科大学付属病院
		三重野 牧子	自治医科大学
		田栗 正隆	横浜市立大学
	○	竹内 文乃	慶應義塾大学
	○	藤井 正一	帝京大学医学部附属病院【本試験専門委員】

独立データモニタリング委員会

委員長		後藤 悌	国立がん研究センター中央病院
副委員長		石木 寛人※	東京大学医科学研究所附属病院
委員		輪湖 哲也	日本医科大学付属病院
		竹内 文乃	慶應義塾大学
		藤井 正一	帝京大学医学部附属病院【本試験専門委員】

※委員長、副委員長および委員の交代に伴い、独立データモニタリング委員会のみ担当

### 16.3.2. 監査委員会

研究期間中は監査委員会による監視を受ける。委員の構成は JORTC のホームページ (<http://www.jortc.jp/organization.html>) を参照のこと。

### 16.3.3. データセンター/運営事務局

JORTC データセンター

センター長 井上 彰 (東北大学病院緩和医療科)

〒116-0013 東京都荒川区西日暮里 2-54-6-302

TEL: 03-5604-9850 FAX: 050-3737-9544

E-mail: [onc07@dc.jortc.jp](mailto:onc07@dc.jortc.jp)

DM 責任者: 有吉 恵介

DM 担当者: 大木弘子

統計解析担当者: 小山田隼佑

JORTC 運営事務局

事務局長 木原 康太

特定非営利活動法人 JORTC

〒116-0013 東京都荒川区西日暮里 2-54-6-302

TEL: 03-5604-9850 FAX: 050-3737-9544

E-mail: [onc07@dc.jortc.jp](mailto:onc07@dc.jortc.jp)

統計解析責任者

山口 拓洋

東北大学大学院医学系研究科 医学統計学分野

〒980-8574

宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL: 022-717-7659 FAX: 022-717-7580

E-mail: [yamaguchi@med.tohoku.ac.jp](mailto:yamaguchi@med.tohoku.ac.jp)

### 16.4. 参加施設

本試験への参加施設は、付表にある試験参加施設 (付 1) の最新版を参照のこと。

## 17. 研究結果の発表

本研究の成果は、国内外の学会に発表し、誌上発表は英文誌に行う。筆頭著者は研究代表者とし、共著者は、解析担当者、研究支援組織のほかに、登録症例数の多い施設のもの（同数の場合は登録症例数が早期に終了したもの）から許容される著者数の上限までを共著者とし、他の研究者は謝辞に記載する。



## 18.文献

1. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: a study of 25 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Japanese journal of clinical oncology* 2014; **44**(4): 388-96.
2. Arenas RB, Fichera A, Mhoon D, Michelassi F. Incidence and therapeutic implications of synchronous colonic pathology in colorectal adenocarcinoma. *Surgery* 1997; **122**(4): 706-9; discussion 9-10.
3. Brullet E, Montane JM, Bombardo J, Bonfill X, Nogue M, Bordas JM. Intraoperative colonoscopy in patients with colorectal cancer. *The British journal of surgery* 1992; **79**(12): 1376-8.
4. Japanese Classification of Colorectal Carcinoma. 8th ed; 2013.
5. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; **22**(16): 3408-19.
6. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2012; **23**(10): 2479-516.
7. JSCCR Guidelines 2014 for the Treatment of Colorectal Cancer; 2014.
8. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2014; **15**(10): 1065-75.
9. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; **371**(17): 1609-18.
10. Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Annals of surgical oncology* 2005; **12**(8): 637-45.
11. 大腸癌研究会/編. 大腸癌治療ガイドライン医師用 2009 年版; 2009.
12. Cheynel N, Cortet M, Lepage C, Benoit L, Faivre J, Bouvier AM. Trends in frequency and management of obstructing colorectal cancers in a well-defined population. *Dis Colon Rectum* 2007; **50**(10): 1568-75.
13. Moolla Z, Madiba TE. Trends in demographics and management of obstructing colorectal cancer. *World J Surg* 2014; **38**(9): 2466-70.
14. McArdle CS, Hole DJ. Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. *The British journal of surgery* 2004; **91**(5): 605-9.
15. Jayasekara H, Reece JC, Buchanan DD, et al. Risk factors for metachronous colorectal cancer following a primary colorectal cancer: A prospective cohort study. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2016; **139**(5): 1081-90.
16. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2010; **46**(6): 1049-55.
17. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2011; **305**(22): 2335-42.
18. 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**(13): 2059-64.
19. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; **352**(26): 2696-704.
20. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; **350**(23): 2343-51.
21. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; **27**(19): 3109-16.
22. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; **29**(11): 1465-71.
23. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018; **378**(13): 1177-88.
24. Yoshida M, Ishiguro M, Ikejiri K, et al. S-1 as adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a randomized phase III study (ACTS-CC trial). *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2014; **25**(9): 1743-9.

25. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, Torreggiani W, Buckley M. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**(10): 2051-7.
26. Targownik LE, Spiegel BM, Sack J, et al. Colonic stent vs. emergency surgery for management of acute left-sided malignant colonic obstruction: a decision analysis. *Gastrointest Endosc* 2004; **60**(6): 865-74.
27. Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Annals of surgery* 2007; **246**(1): 24-30.
28. Tilney HS, Lovegrove RE, Purkayastha S, et al. Comparison of colonic stenting and open surgery for malignant large bowel obstruction. *Surg Endosc* 2007; **21**(2): 225-33.
29. van Hooft JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G, et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2014; **46**(11): 990-1053.
30. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Gastrointest Endosc* 2014; **80**(5): 747-61.
31. Pirllet IA, Slim K, Kwiatkowski F, Michot F, Millat BL. Emergency preoperative stenting versus surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2011; **25**(6): 1814-21.
32. van Hooft JE, Bemelman WA, Oldenburg B, et al. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicentre randomised trial. *The Lancet Oncology* 2011; **12**(4): 344-52.
33. Ghazal AH, El-Shazly WG, Bessa SS, El-Riwini MT, Hussein AM. Colonic endoluminal stenting devices and elective surgery versus emergency subtotal/total colectomy in the management of malignant obstructed left colon carcinoma. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2013; **17**(6): 1123-9.
34. Tung KL, Cheung HY, Ng LW, Chung CC, Li MK. Endo-laparoscopic approach versus conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: long-term follow-up of a randomized trial. *Asian journal of endoscopic surgery* 2013; **6**(2): 78-81.
35. Ho KS, Quah HM, Lim JF, Tang CL, Eu KW. Endoscopic stenting and elective surgery versus emergency surgery for left-sided malignant colonic obstruction: a prospective randomized trial. *International journal of colorectal disease* 2012; **27**(3): 355-62.
36. Alcantara M, Serra-Aracil X, Falco J, Mora L, Bombardo J, Navarro S. Prospective, controlled, randomized study of intraoperative colonic lavage versus stent placement in obstructive left-sided colonic cancer. *World J Surg* 2011; **35**(8): 1904-10.
37. Cheung HY, Chung CC, Tsang WW, Wong JC, Yau KK, Li MK. Endolaparoscopic approach vs conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: a randomized controlled trial. *Archives of surgery* 2009; **144**(12): 1127-32.
38. Sabbagh C, Browet F, Diouf M, et al. Is stenting as "a bridge to surgery" an oncologically safe strategy for the management of acute, left-sided, malignant, colonic obstruction? A comparative study with a propensity score analysis. *Annals of surgery* 2013; **258**(1): 107-15.
39. Sloothaak D, van den Berg M, Dijkgraaf M. Recurrences after endoscopic stenting as treatment for acute malignant colonic obstruction in the Dutch Stent-In 2 trial. 21st UEG Week. Berlin; 2013.
40. Gorissen KJ, Tuynman JB, Fryer E, et al. Local recurrence after stenting for obstructing left-sided colonic cancer. *The British journal of surgery* 2013; **100**(13): 1805-9.
41. Yao LQ, Zhong YS, Xu MD, Xu JM, Zhou PH, Cai XL. Self-expanding metallic stents drainage for acute proximal colon obstruction. *World journal of gastroenterology : WJG* 2011; **17**(28): 3342-6.
42. Matsuzawa T, Ishida H, Yoshida S, et al. A Japanese prospective multicenter study of self-expandable metal stent placement for malignant colorectal obstruction: short-term safety and efficacy within 7 days of stent procedure in 513 cases. *Gastrointest Endosc* 2015.
43. Osman, Rashid, Sathananthan, Parker. The cost effectiveness of self-expanding metal stents in the management of malignant left-sided large bowel obstruction. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2000; **2**(4): 233-7.
44. Varadarajulu S, Roy A, Lopes T, Drelichman ER, Kim M. Endoscopic stenting versus surgical colostomy for the management of malignant colonic obstruction: comparison of hospital costs and clinical outcomes. *Surg Endosc* 2011.
45. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005; **23**(34): 8664-70.

46. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *The British journal of surgery* 2014; **101**(4): 424-32; discussion 32.
47. Repici A, De Caro G, Luigiano C, et al. WallFlex colonic stent placement for management of malignant colonic obstruction: a prospective study at two centers. *Gastrointest Endosc* 2008; **67**(1): 77-84.
48. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. *Gastrointest Endosc* 2010; **71**(3): 560-72.
49. Saito S, Yoshida S, Isayama H, et al. A prospective multicenter study on self-expandable metallic stents as a bridge to surgery for malignant colorectal obstruction in Japan: efficacy and safety in 312 patients. *Surg Endosc* 2016; **30**(9): 3976-86.
50. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery* 2004; **240**(2): 205-13.
51. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of surgery* 2009; **250**(2): 187-96.

## 19.付表

- ・研究参加施設（付 1）