

14.1.3. プロトコル逸脱・違反

薬剤投与、放射線照射、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。

モニタリングに際しては、原則として予めデータセンターと研究代表者/研究事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」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

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。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ② 担当医/施設に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

違反の例)

- ・ 比較試験において割り付け群以外の群の治療を実施
- ・ プロトコル治療中に他の抗がん剤や併用禁止治療を併用(薬剤、放射線照射、外科切除)
- ・ 複数の患者で継続的に治療レジメン中のある薬剤を使用しなかった
- ・ 大幅な過量投与

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。

逸脱は、常に施設の担当医に問題があることを意味しない。研究といえども臨床試験においては患者の安全が第一優先であるため、プロトコルの規定に従うと危険であると判断される場合は、担当医の医学的判断によりむしろ「逸脱」すべきである。患者の安全のために臨床的に妥当な逸脱と判断された場合はモニタリングレポートに「臨床的に妥当な逸脱」と記載される。

「臨床的に妥当な逸脱」が少数例見られる場合は特に問題とする必要はないが、多発している場合にはプロトコルの規定が不適切である可能性が高いため、プロトコル改訂を検討する必要がある。

3) 許容範囲 acceptable deviation

JCOG 全体、研究グループ、または研究代表者/研究事務局とデータセンター間で、事前にまたは事後的に試験ごとに設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。

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掲載しない。

14.2. 施設訪問監査

JCOG では、研究の科学的・倫理的な質の向上と教育を目的とする施設訪問監査を行う。

監査委員会が指名するJCOG内の研究者(監査担当者)が本研究参加施設を訪問し、施設IRB承認文書の確認、患者同意文書の確認、記録用紙記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)などを監査委員会の定める監査マニュアルとそれに従って業務担当者などが作成する標準業務手順書(SOP)に従って行う。なお、各施設の監査結果は、監査報告書の JCOG 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、当該試験の研究事務局と研究代表者、当該グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 代表者に報告される。必要に応じて当該グループの研究者や JCOG 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

15.1. 手術の妥当性に関する中央判定

割付けられた各手術術式が正確に行われていることを確認するための中央判定を行う。

時期: 半年毎

対象: 全登録患者のうち、中央判定の時点で術野の写真が回収されている患者。

方法: 登録施設において術中に撮影された術野の写真(A 群、B 群:2 枚:6.2.7.を参照のこと)を集積し、グループ代表者が指名する2名以上の術式中央判定委員により再判定を行う。

写真の管理: 研究事務局(6.2.7 参照)

各施設への中央判定の通知:

研究事務局は術式中央判定委員の結果が固定されたのち、判定結果を各症例の登録施設へ通知する。その際、判定の根拠を文書で添付する。

15.2. 再発の中央判定

再発の確定に関する中央判定は行わない。ただし、CRF 上で適切な時期に検査が行われていない事が判明した場合には、事務局で調査を行うことがある。

15.3. ビデオによる手術術式の検討

手術手技の品質管理を目的に、ビデオによる手術術式の検討を行う。

時期: 半年毎

対象: 全登録患者のうち、グループ代表者が指名した2~3 施設から各1 症例

方法: 指名された施設において、術中に撮影された登録患者の手術ビデオを約15~20 分に編集し、班会議にて供覧する。班会議の場で術式に関して議論を行うことによって術式の細部の統一を図る。

上記に加えて、研究事務局は標準的術式を解説するビデオを作成し、各参加施設に配布する。

16. 研究組織

本章の内容変更はプロトコル改正 (Amendment) ではなく、改訂 (Revision) とみなす。

効果・安全性評価委員会の改訂審査は不要であるが、研究グループ代表者の承認を要する。変更があった場合、研究代表者/研究事務局は、全参加施設、JCOG 委員会事務局、JCOG 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. JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOG は厚生労働省がん研究助成金指定研究 17 指-1、-2、-3、-4、-5 の 5 つの研究班(下記)を中心とする多施設共同がん臨床研究グループである。本研究は JCOG の研究組織を用い、JCOG 運営委員会の定める諸規定に従って行われる。(http://www.jcog.jp/)

- ・ 指定研究 14 指-1、17 指-1 主任研究者: 堀田知光 (東海大学医学部)
「高感受性悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 14 指-2、17 指-2 主任研究者: 西條長宏 (国立がんセンター東病院)
「呼吸器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 14 指-3、17 指-3 主任研究者: 大津 敦 (国立がんセンター東病院)
「消化器悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 17 指-4 主任研究者: 渋井壮一郎 (国立がんセンター中央病院)
「稀少悪性腫瘍に対する標準的治療確立のための多施設共同研究」
- ・ 指定研究 14 指-4、17 指-5 主任研究者: 福田治彦 (国立がんセンターがん予防・検診研究センター)
「多施設共同研究の質の向上のための研究体制確立に関する研究」

16.2. 指定研究以外の研究班

- ・ 厚生労働科学研究費補助金「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」(平成 15 年度)
- ・ 厚生労働科学研究費補助金「第 3 次対がん総合戦略研究 がん臨床研究事業」(平成 16 年度～)
「進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術の根治性に関する比較研究」主任研究者 北野正剛
- ・ 厚生労働省 厚生労働科学研究費「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業」
臨床研究データマネジメント事業 (日本公定書協会 築地分室)

16.3. JCOG 代表者

西條長宏 国立がんセンター東病院

16.4. 研究グループとグループ代表者

JCOG 大腸がん外科研究グループ

グループ代表者: 森谷 亘皓

国立がんセンター中央病院 手術部長

住所: 東京都中央区築地 5-1-1

電話: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

e-mail: ymoriya@ncc.go.jp

グループ事務局: 島田 安博

国立がんセンター中央病院 第一領域外来部 大腸科医長

住所: 東京都中央区築地 5-1-1

電話: 03-3542-2511

FAX: 03-3542-3815

e-mail: yshimada@ncc.go.jp

16.5. 研究代表者

北野正剛

大分大学医学部第 1 外科

〒879-5593 大分県挾間町医大ヶ丘 1-1

TEL:097-586-5843 FAX:097-549-6039

E-mail: colonrct@med.oita-u.ac.jp

16.6. 研究事務局

猪股雅史

大分大学医学部第1外科

〒879-5593 大分郡挾間町医大ヶ丘 1-1

TEL:097-586-5843 FAX:097-549-6039

E-mail: inomata@med.oita-u.ac.jp

16.7. 参加施設

各グループの参加施設一覧は JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp/>) で確認できる。

参加施設の追加や登録可能施設の追跡協力施設への変更、研究責任者、コーディネーターの変更などによる内容変更は、プロトコル改訂・改正申請時に合わせて行い、それ以外の時に記載の変更は行わない。なお、最新の参加施設一覧は JCOG ホームページ (<http://www.jcog.jp/>) で 1 ヶ月に 1 度更新されているので、確認可能である。

医療機関名	部(科)名	研究責任者	コーディネーター	年間適格数見込み
自治医科大学大宮医療センター	外科	小西 文雄	河村 裕	70
国立がんセンター東病院	消化管外科	斉藤 典男	杉藤 正典	90
順天堂浦安病院	外科	福永 正氣	永仮 邦彦	39
東邦大学医学部付属佐倉病院	内視鏡治療センター	山田 英夫	中島 光一	21
国立がんセンター中央病院	外科	森谷 亘皓	島田 安博	125
杏林大学医学部	第 1 外科	正木 忠彦	松岡 弘芳	35
慶應義塾大学病院	外科	長谷川 博俊	長谷川 博俊	40
東京医科歯科大学	外科	杉原 健一	植竹 宏之	20
虎の門病院	消化器外科	沢田 寿仁	沢田 寿仁	41
東邦大学医学部附属大橋病院	第 3 外科	炭山 嘉伸	斉田 芳久	21
北里大学東病院	消化器外科	渡邊 昌彦	國場 幸均	70
帝京大学医学部附属溝口病院	外科	宮島 伸宜	須田 直史	31
石川県立中央病院	消化器外科	山田 哲司	伴登 宏行	70
昭和大学横浜市北部病院	消化器センター	工藤進英	田中 淳一	30
長野市民病院	外科	宗像 康博	山辺 健仁	28
静岡がんセンター	大腸外科	山口 茂樹	齊藤 修治	10
藤田保健衛生大学	消化器外科	前田 耕太郎	佐藤 美信	55
大阪大学医学部	消化器外科	門田 守人	関本 貢嗣	20
大阪市立総合医療センター	消化器外科	東野正幸	福長 洋介	42
大阪医科大学	消化器外科	谷川 允彦	奥田 準二	44
広島大学医学部	第 2 外科	岡島 正純	池田 聡	15
国立病院四国がんセンター	外科	棚田 稔	久保 義郎	20
久留米大学医学部	外科	白水 和雄	緒方 裕	60
大分大学医学部付属病院	第 1 外科	北野 正剛	猪股 雅史	30

年間適格数見込み 1027 例

16.8. 手術担当責任医

本試験においては、開腹手術、腹腔鏡下手術それぞれに手術責任担当医を定める。(6.2.1.参照)

開腹手術担当責任医、腹腔鏡下手術担当責任医は、以下の規準に従って研究代表者が指名する。

- 1) 開腹手術担当責任医
開腹下の大腸切除術の術者経験が 30 例以上ある。
- 2) 腹腔鏡下手術担当責任医
腹腔鏡下大腸切除術および開腹下の大腸切除術の術者経験がそれぞれ 30 例以上ある。

研究代表者は、各手術担当責任医の名簿の管理を行い、各手術担当責任医に認定書を発行する。

認定書は、研究代表者から施設研究責任者に送付され、各施設で保管する。

新たに手術担当責任医の認定を行う場合も、上記の規定に従って行う。

試験開始時点での、手術担当責任医の名簿を付表として添付する。

16.9. JCOG 臨床試験審査委員会

プロトコル審査提出の前に JCOG 委員会事務局に最新の委員構成を確認して記載すること。

本研究実施計画書は参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG 臨床試験審査委員会の審査承認を得たものである。

(構成は 2005 年 4 月現在)

委員長	飛内賢正	国立がんセンター中央病院
副委員長	大津 敦	国立がんセンター東病院
委員	西條長宏	国立がんセンター中央病院
委員	下山正徳	国立名古屋病院/国立がんセンター中央病院
委員	福田治彦	国立がんセンター
委員	藤原康弘	国立がんセンター中央病院
委員	※島田安博	国立がんセンター中央病院
委員	渡辺 亨	国際医療福祉大学
委員	久保田馨	国立がんセンター東病院
委員	國頭英夫	国立がんセンター中央病院
委員	朴 成和	静岡県立がんセンター
委員	南 博信	国立がんセンター東病院
委員	佐野 武	国立がんセンター中央病院
委員	池田 恢	国立がんセンター東病院
委員	早川和重	北里大学医学部
委員	手島昭樹	大阪大学医学系研究科
委員	田村友秀	国立がんセンター中央病院
委員	加藤治文	東京医科大学
委員	笹子 充	国立がんセンター中央病院
委員	安藤暢敏	東京歯科大学 市川総合病院
委員	堀田知光	東海大学医学部
委員	高嶋成光	国立病院四国がんセンター
委員	吉川裕之	筑波大学臨床医学系
委員	※森谷宜皓	国立がんセンター中央病院
委員	蔦巢賢一	静岡県立がんセンター
委員	岩本幸英	九州大学医学部
委員	平岡真寛	京都大学医学部
委員	野村和弘	国立がんセンター中央病院
委員会事務局長	室 圭	国立がんセンター中央病院

ただし、※印の委員は大腸がんグループのメンバーであるため審査には直接加わらない。

連絡先: JCOG 委員会事務局 臨床試験審査委員会事務局長 室 圭

国立がんセンター中央病院 薬物療法部 薬物療法室内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.10. JCOG 効果・安全性評価委員会

研究期間中は効果・安全性評価委員会による監視を受ける。

(構成は 2005 年 4 月現在)

委員長	※島田安博	国立がんセンター中央病院
副委員長	久保田馨	国立がんセンター東病院
委員	西條長宏	国立がんセンター東病院
委員	大橋靖雄	東京大学大学院医学系研究科生物統計学
委員	国頭英夫	国立がんセンター中央病院
委員	高上洋一	国立がんセンター中央病院

委員	松村保広	国立がんセンター中央病院
委員	佐野 武	国立がんセンター中央病院
委員	早川和重	北里大学医学部
委員	手島昭樹	大阪大学医学系研究科
委員	田村友秀	国立がんセンター中央病院
委員	加藤治文	東京医科大学
委員	朴 成和	静岡県立がんセンター
委員	笹子 充	国立がんセンター中央病院
委員	安藤暢敏	東京歯科大学 市川総合病院
委員	堀田知光	東海大学医学部
委員	高嶋成光	国立病院四国がんセンター
委員	吉川裕之	筑波大学臨床医学系
委員	※森谷亘皓	国立がんセンター中央病院
委員	鷲巣賢一	静岡県立がんセンター
委員	岩本幸英	九州大学医学部
委員	平岡真寛	京都大学医学部
委員	石倉 聡	国立がんセンター東病院
委員	野村和弘	国立がんセンター中央病院
委員会事務局長	安藤正志	国立がんセンター中央病院
委員会事務局	野沢浩江	国立がんセンター情報研究部/日本公定書協会

ただし、※印の委員は大腸がんグループのメンバーであるため審査には直接加わらない。

JCOG 委員会事務局 効果・安全性評価委員会事務局長 安藤正志

国立がんセンター中央病院 薬物療法部 薬物療法室内

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線 2404)

FAX: 03-3542-7006

E-mail: jcogoffice@ml.jcog.jp

16.11. データセンター

JCOG データセンター

(国立がんセンター情報研究部臨床情報研究室ならびに
財団法人日本公定書協会臨床研究データセンター築地分室)

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

国立がんセンター情報研究部内

TEL: 03-3542-3373 FAX: 03-3542-3374

E-mail: jcogdata@ml.jcog.jp

Web: <http://www.jcog.jp/>

代表(データセンター長) : 福田治彦

統計部門: グループ担当: 吉村健一/山本精一郎、デザイン担当: 石塚直樹

データマネージメント部門: グループ担当: 河田恵/長谷川裕美

ケースレポートフォーム作成: 加幡晴美

臨床部門: グループ担当: 佐藤暁洋/黒川幸典

プロトコール作成支援: 佐藤暁洋、説明・同意文書作成支援: 山内みずき

16.12. プロトコール作成

大分大学医学部第1外科 北野正剛

大分大学医学部第1外科 猪股雅史

大分大学医学部第1外科 衛藤 剛

国立がんセンター中央病院大腸外科 山本聖一郎

(写真提供) 順天堂大浦安病院外科 福永 正氣

17. 研究結果の発表

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

プロトコルで規定された最終解析または公表目的での中間解析がプロトコルに明記されている以外は、効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて発表は行わない。

ただし、研究代表者または研究事務局は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表は研究グループ代表者および JCOG データセンター長の了承を経て行うことができる。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計担当(公表のための解析を行った時点での担当者 1 名)、グループ代表者の順とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に施設研究責任者または施設コーディネーターを施設毎に選び共著者とする。

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。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者または施設コーディネーターの中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者がグループ代表者の了承を得て決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局と JCOG データセンター長の了承なく、直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

18. 参考文献

1. がんの統計 '01:財団法人 がん研究振興財団, 2001
2. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS: Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1(3):144-150, 1991
3. 渡辺昌彦、大上正裕、寺本龍生、北島政樹: 早期大腸癌に対する低侵襲手術の適応、*日消外会誌* 26: 2548-2551, 1993
4. 北野正剛、北島政樹、小西文雄、他: 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-: 30-44、2002.
5. 吉村 平、山際裕史: 大腸癌の予後因子、*癌の臨床* 31: 937-943、1985.
6. Wexner SD, Cohen SM: Port site metastasis after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. *Br J Surg* 82(3):295-298, 1995.
7. Konishi F, Okada M, Nagai H, et al: Laparoscopic-assisted colectomy with lymph node dissection for invasive carcinoma of the colon. *Surg Today* 26(11):882-889, 1996
8. Falk PM, Beart RW Jr, Wexner SD, Thorson AG, Jagelman DG, Lavery IC et al. Laparoscopic colectomy: a critical appraisal. *Dis Colon rectum* 36: 28-34、1993.
9. Fleshman JW, Nelson H, Peters WR, et al. Early results of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a retrospective analysis of 372 patients treated by Clinical outcomes of Surgery Therapy (COST) study group. *Dis Colon Rectum* 39: 53-58、1996.
10. Franklin ME Jr, Rosenthal D, Abrego-Medina D, Dorman JP, Glass JI, Norem R, et al. (1996) Prospective comparison of open vs laparoscopic surgery for carcinoma: five-year results *Dis Colon Rectum* 39: S35-S46.
11. Khallili TM, Fleshner PR, Hiatt JR, Sokol TP, Manookian C, Tsushima G, et al. (1998) Colorectal cancer: comparison of laparoscopic with open approaches. *Dis Colon Rectum* 41: 832-838.
12. Curet MJ, Putrakul K, Pitcher DE, Josloff RK, Zucker KA. (2000) Laparoscopically assisted colon resection for colon carcinoma. *Surg Endosc* 14: 1062-1066.
13. Dennis H, Jeanine T, Mehran A (2001) Laparoscopic vs open resection for colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 44: 10-19.
14. Jane C Weeks, Heidi Nelson, Shari Gelber, et al: Short-term Quality-of-life Outcomes Following Laparoscopic-Assisted Colectomy vs Open Colectomy for Colon Cancer. *JAMA* 287(3):321-328, 2002
15. C L Tang, K W Eu, B C Tai, et al: Randomized clinical trial of the effect of open versus laparoscopically assisted colectomy on systemic immunity in patients with colorectal cancer. *Brit J Surg* 88:801-807, 2001
16. E J Hazebroek: Color- A randomized clinical trial comparing laparoscopic and open resection for colon cancer. *Surg Endosc* 16:949-953, 2002
17. Antonio M Lacy, Juan C Garcia-Valdecasas, Salvadora Delgado, et al: Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *LANCET* 359(29):2224-2229, 2002
18. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, et al: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322:352-358, 1990
19. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, et al: Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: A final report. *Ann Intern Med* 122:321-326, 1995
20. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al: Controlled trial of fluorouracil and Low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 15:246-250, 1997
21. Haller DG, Catalano PJ, MacDonald JS: Fluorouracil(FU), leucovorin(LV) and levamisole(LEV) adjuvant therapy for colon cancer: Five year report of INT-0089 (ABS). *Proc Am Soc Clin Oncol* 17:256a, 1998(abstr)
22. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, et al: Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 16:295-300, 1998
23. O'Connell MJ, Skillings J, Windschitl H, et al: Phase III trial of high dose levamisole + 5-fluorouracil + leucovorin as adjuvant treatment for high risk colon cancer: an NCCTG/NCIC study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:132a, (#525), 2001
24. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al: Mortality associated with irinotecan plus bolus

- fluorouracil/leucovorin: Summary finding of an independent panel. *J Clin Oncol* 19:3801-3807, 2001
25. Wolmark N, Fisher B, Rockette H, et al: Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: Results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst* 80:30-36, 1988
 26. Wolmark N, Rockette H, Wickerham D, et al: Adjuvant therapy of Dukes' A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal-vein fluorouracil hepatic infusion: Preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-02. *J Clin Oncol* 8:1466-1475, 1990
 27. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al: The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: Results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 11:1879-1887, 1993
 28. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al: Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project C-04. *J Clin Oncol* 17:3553-3559, 1999
 29. Wolmark N, Bryant J, Smith R, et al: Adjuvant 5-fluorouracil and leucovorin with or without interferon alfa-2a in colon carcinoma: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-05. *J Natl Cancer Inst* 90:1810-1816, 1998
 30. IMPACT Study Group: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folic acid in colon cancer. *Lancet* 345:939-944, 1995
 31. National Institute of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 264:1444-1450, 1990
 32. Willett CG, Fung CY, Kaufmann DS, et al. Postoperative radiation therapy for high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1993, 11, 1112
 33. Marteson J, Willett C, Sargent D, et al. A phase III study of adjuvant radiation therapy (RT), 5-fluorouracil(5-FU) and levamisole (LEV) vs. 5-FU and LEV in selected patients with resected high risk colon cancer: initial results of INT0130. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999, 18:235a(abst)
 34. 北篠慶一、梶谷 環: 大腸癌の補助化学療法(梶谷班一次方式)の成績-厚生省癌研究助成金による大腸癌各種療法に関する総合的研究班(班長 梶谷環)の第一次共同研究の報告-。癌と化学療法 13:3063-3073, 1986
 35. The Colorectal Cancer Chemotherapy Study Group of Japan: Five-year results of randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy for curatively resected colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 25:91-103, 1995
 36. 小平 進: 大腸癌術後補助化学療法の現状 *CRC* 2: 318-326, 1995
 37. Nakazato H, Koike A, Sail S, et al: Efficacy of oral UFT as adjuvant chemotherapy to curative resection of colorectal cancer: a prospective randomized clinical trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16:279a(#990), 1997
 38. Sakamoto J, Hamada C, Kodaira S, et al: Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidines as main chemotherapeutic agents after curative resection for colorectal cancer: individual patients data meta-analysis of randomized trials *Jpn J Clin Oncol* 29:78-86, 1999
 39. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al: Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin and levamisole in patients with Duke's B and C carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel project C-04. *J Clin Oncol* 17:3553-3559, 1999
 40. Mamounas E, Wieand H, Wolmark N, et al: Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 17:1349-1355, 1999
 41. Porschen R, Bermann A, Loffler T, Haack G, Rettig K, Anger Y, Strohmeyer G: Fluorouracil plus leucovorin as effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: results of the trial sdjC CA-01. *J Clin Oncol* 19(6):1787-94, 2001
 42. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, et al: Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 16:295-300, 1998
 43. Haller DG, Catalano PJ, MacDonald JS: Fluorouracil (FU), Leucovorin(LV) and levamisole (LEV) adjuvant

- therapy for colon cancer: Five year report of INT-0089 (ABS) . Proc Am Soc Clin Oncol 17:256a, 1998 (abstr)
44. Wolmark N, Wieand HS, Hyams DM, et al: Randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy with or without radiotherapy for carcinoma of the rectum: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol R-02. J Natl Cancer Inst 92: 388-396, 2000
 45. Hasegawa H, Kabeshima Y, Watanabe M, Yamamoto S, Kitajima M. Randomized controlled trial of laparoscopic versus open colectomy for advanced colorectal cancer. Surg Endosc 17: 636-640, 2003.
 46. TNM Classification of Malignant Tumours, 5th ed. Sobin LH, Wittekind Ch, editors, Wiley-Liss, New York, 1997
 47. 大腸癌研究会、編。大腸癌取り扱い規約、第 6 版、金原出版、東京、1998
日本内視鏡外科学会：内視鏡外科手術に関するアンケート調査 -第 6 回集計結果報告-。日鏡外会誌、7、479-567、2002.
 48. L.H. Solbin/Ch. Wittekind 編：TNM 悪性腫瘍の分類 2002 年(第 6 版)日本語版
 49. Lan K, Demets L: Discrete sequential boundaries for clinical trials. Biometrika 70: 659-663, 1996
 50. The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group: A Comparison of Laparoscopically Assisted and Open Colectomy for Colon Cancer. N Eng J Med Vol 350 NO.20, 2050-59. May 2004

19. 付表 Appendix

- ・ 説明文書・同意書
- ・ ヘルシンキ宣言(日本医師会和訳)
- ・ Performance status scale (ECOG)
- ・ 体表面積表
- ・ 毒性規準 (CTCAEver3.0 日本語訳 JCOG 版)
- ・ ケースレポートフォーム一式※(一次審査提出時は CRF ドラフトを添付)
- ・ 手術担当責任医

付表.手術担当責任医

手術担当責任医

2005.5.1 現在

施設	開腹手術		腹腔鏡下手術	
大分大学医学部消化器外科	北野正剛 白石憲男 野口 剛 猪股雅史 太田正之	安田一弘 白水章夫 衛藤 剛 田中栄一	北野正剛 白石憲男 猪股雅史 太田正之 安田一弘	
国立がんセンター中央病院大腸外科	森谷宜皓 赤須孝之	藤田 伸 山本聖一郎	赤須孝之 藤田 伸	山本聖一郎
自治医科大学大宮医療センター外科	小西文雄	河村 裕	小西文雄	河村 裕
東京医科歯科大学大学院消化機能再建学	杉原健一 榎本雅之	安野正道 植竹宏之	榎本雅之 小嶋一幸	
北里大学東病院外科	渡邊昌彦 大谷剛正	國場幸均	渡邊昌彦 國場幸均	
国立がんセンター東病院骨盤外科	斎藤典男 杉藤正典	伊藤雅昭 小林昭広	杉藤正典 伊藤雅昭	小林昭広
杏林大学第1外科	正木忠彦 森 俊幸	杉山政則 松岡弘芳	正木忠彦 森 俊幸	
久留米大学外科	白水和雄 緒方 裕	石橋生哉	緒方 裕 石橋生哉	
昭和大学横浜市北部病院消化器センター	工藤進英 田中淳一 石田文生	遠藤俊吾 日高英二	工藤進英 田中淳一 石田文生	遠藤俊吾 日高英二
大阪医科大学一般・消化器外科	谷川允彦	奥田準二	奥田準二	
東邦大学医学部附属大橋病院外科学第三講座	炭山嘉伸 長尾二郎	斉田芳久 中村 寧	斉田芳久 中村 寧	
帝京大学医学部附属溝口病院外科	宮島伸宜	須田直史	宮島伸宜	須田直史
順天堂大学附属浦安病院外科	木所昭夫 津村秀憲 福永正氣 射場敏明 杉山和義 坂本修一	菅野雅彦 永仮邦彦 飯田義人 須田 健 吉川征一郎 大内昌和	福永正氣 永仮邦彦 吉川征一郎	
東邦大学佐倉病院	山田英夫	中島光一	山田英夫	
広島大学大学院先進医療開発科学講座外科学	浅原利正 岡島正純	恵木浩之 池田 聡	岡島正純 恵木浩之	池田 聡
静岡がんセンター大腸外科	山口茂樹 森田浩文	石井正之 長田俊一	山口茂樹	
慶應義塾大学外科	長谷川博俊 西堀英樹	石井良幸	長谷川博俊 西堀英樹	石井良幸
長野市民病院外科	宗像康博	関 仁誌	宗像康博	関 仁誌
大阪大学大学院病態制御外科	関本貢嗣 山本浩文	池田正孝 竹政伊知朗	関本貢嗣 山本浩文	池田正孝 竹政伊知朗
大阪市立総合医療センター消化器外科	東野正幸 谷村慎哉	福長洋介 西口幸雄	福長洋介 西口幸雄	
虎の門病院消化器外科	沢田寿仁 的場周一郎	横山 剛	沢田寿仁 的場周一郎	横山 剛
石川県立中央病院一般消化器外科	山田哲司	伴登宏行	山田哲司	伴登宏行
国立病院四国がんセンター	棚田 稔	久保義郎	棚田 稔	久保義郎
藤田保健衛生大学外科	前田耕太郎 花井恒一 佐藤美信 升森宏次	小出欣和 勝野秀稔 青山浩幸	花井恒一 升森宏次 勝野秀稔	

説明文書

「JCOG0404：進行大腸がんに対する腹腔鏡下手術と開腹手術の根治性に関するランダム化比較試験」へのご協力をお願い

1. はじめに

この説明文書は、大腸がんの治療に関して、これまで日本や海外で標準的に行われてきた開腹手術と、この10年間で急速に普及してきた^{ふくくうきょうか}腹腔鏡下手術（内視鏡を用いて小さな傷で行うおなかの手術）とを比べ、長期間の治療成績において、腹腔鏡下手術が開腹手術に劣らないかどうかを明らかにする臨床試験について内容を説明したものです。あなたがこの臨床試験に参加するかどうかを決める際に、担当医師による説明をおぎないあなたの理解を助けるために用意されています。この文書だけでは医師の説明の代わりにはなりませんので、必ず担当医師の説明を受けてください。お読みになって、わからないことや疑問点などがありましたら、担当医師または臨床試験コーディネーター（^{シーアールシー}CRC）に遠慮なくおたずねください。

2. この試験は^{ジェイコグ}JCOGの臨床試験です

私たち JCOG（日本臨床腫瘍研究グループ：「11. JCOG」参照）は、患者さんに最良の治療を提供するとともに、さらに効果の優れた治療法の開発を試みています。よりよい治療法を確立するために行われるのが「臨床試験」です。臨床試験とは、患者さんに参加していただいて治療法の有効性や安全性を調べる研究のことをいいます。さまざまながんの治療法も、国内および海外での臨床試験によって進歩してきました。

3. この臨床試験への参加について

あなたの病状が、これから説明する臨床試験に参加していただける条件を満たしているため、この試験への参加をお願いしています。参加するかどうかは、ご自身で決めていただくことであり、あなたの自由です。参加をことわったとしても、診療を受けられなくなったりするようなことはありません。参加されない場合は、現在の標準的に行われる開腹手術を受けるか、がんに対する効果や欠点が不確かなことには目をつぶって腹

腔鏡下手術を受けるかを選択していただくことになります。

参加に同意をいただき治療を始めた後でも、治療がつかったり何らかの理由で治療が続けられなくなったりした場合は、途中で治療をやめることができます。また、この臨床試験そのものへの参加も、いつでも自由に取りやめることができます。

あなたがこの臨床試験に参加して下さるかどうかは、担当医師が説明を行った後でうかがいます。この説明書は差し上げますので、よくお読みになり参加をご検討ください。この臨床試験に参加していただける場合は、最終ページの「同意書」にご自身で署名をお願いします。なお、同意書はこの臨床試験をじゅうぶんにご理解いただき参加に同意なされたことの確認のためのもので、担当医師の診療に関する責任を軽減するためのものではありません。

4. あなたの病状について

これまでの検査結果から、あなたの病気は大腸がんであることがわかっています。現在のところ、肝臓や肺、腹膜にがんの転移はありませんが、がん細胞が大腸の壁の固有筋層と呼ばれる層を貫通し、さらに深くまで浸潤しているため、進行がんであると考えられます。

また、大腸がんは手術の前の画像検査などから、病状の軽い方から重い方へⅠ期からⅣ期に病状を分類します（TNM分類という分類方法を用いています。）現時点までの検査では、あなたの病期はⅡ期もしくはⅢ期であると考えています。

大腸がんに対する治療法には、手術、化学療法（抗がん剤治療）、放射線療法などがあります。治療は病気の進み具合と患者さんの状態に応じてもっとも効果的な方法を行います。

あなたのようにⅡ期もしくはⅢ期の患者さんに対しては、がんを含む大腸と周りのリンパ節を取り除く手術が最初に行われます。これまでの臨床試験の結果、あなたと同じ状態の患者さんに開腹手術による治療を行った場合、5年以上生存している患者さんの割合（5年生存割合と言います）は、治療を受けた患者さん全体の100人に70～80人程度であるということがわかっています。

5. 本試験の目的と試験の方法

この試験の目的は、大腸がんにかかった患者さんに対し、「開腹手術」と「腹腔鏡下手術」のいずれかの手術を行い、この近年急速に普及してきた腹腔鏡下手術が、これまで標準的に行われてきた開腹手術と比べ、同じ治療効果があるのかどうかを明らかにすることです。この試験ではあなたと同じ病状の患者さん 818 人にご参加いただく予定です。試験の予定期間は、2004 年 6 月から 8 年間です。

大腸がんのリンパ節転移は、がん病巣に栄養を供給する血管沿いに、病巣近くから次第に遠くへ発生します。そのため手術では血管の根っこ（根部）から血管の走っている膜ごと扇形に大きく切除します。これは開腹手術も腹腔鏡下手術も同じで、切除後に腸をつなぎ直す方法もおおむね同じです。異なるのは、切除までの操作を比較的大きな傷で直接眼下に見ながら行うか、腹腔鏡で見ながらこれらの操作を行うか、という点だけです。太い血管の根部から安全にリンパ節を完全に取りきる手術が必要です。なお、どちらの治療法でも、手術後の検査でリンパ節にがんが転移していることがわかった場合は再発予防を目的とした化学療法が行われます。

開腹手術と腹腔鏡下手術

開腹手術は、お腹をある程度の長さまで切って手術をする方法です。手術者が直接、臓器やがんに触れながら手術ができるので、手技が安定しています。開腹手術は、これまで日本や海外で広く行われてきました。

腹腔鏡下手術は、患者さんのお腹に数カ所小さな穴をあけ、そこから炭酸ガスでふくらませたお腹に棒状のカメラや鉗子^{かんし}などの器具をいれ手術をする方法です。手術者は、お腹にいれた小型カメラによって映し出された映像を見ながら手術を行います（図 2）。小さな穴を数カ所開け数センチの傷を追加するだけなので、患者さんの体にかかる負担が軽く、手術後のお腹の中の癒着^{ゆちゃく}（腸が周りの臓器にくっついてしまうこと）が少ないと考えられています。一方、直接手で触って手術ができないので、手術者に熟練を要すると考えられています。一部の手術操作は開腹手術に比べて難しく、がんを治すためには不十分となる可能性もあります。

これまでのわが国の開腹手術と腹腔鏡下手術とを比較した多くの研究では、腹腔鏡下手術を受けた患者さんの方が、開腹手術を受けた患者さんより手術時間は長く

(平均しておよそ 60 分程度長くなると考えています) かかりますが、手術後の痛みが軽く、手術後に腸の動きが回復するまでの期間が短く、手術後の入院期間も短いと報告されています。手術中や手術後の合併症の発生割合は双方に差が無いと報告されています。再発率や生存率は、比較的早期のがんに関しては、手術後 2~3 年間の治療成績の調査でこの 2 つの手術を受けた患者さんの間には差は認められていませんが、がんが治る率が本当に同じかどうかまだわかりません。特にあなたのがんと同じⅡ期やⅢ期という進行癌では十分なデータがありませんし、5年以上の長期成績に関してはもう少し早期のがんを含めてもデータはありません。

長期成績について、腹腔鏡下手術は開腹手術より、手術によるからだのダメージ(手術侵襲)が少なく免疫力低下も少ないとの研究結果が報告されており、腹腔鏡下手術の方が再発率や生存率などの治療成績の点で優れている可能性もあります。しかし、炭酸ガスを用いてお腹を膨らませる特殊なからだの状態や小さい傷からがんを取り出す操作が、再発率の増加や生存率の低下を促す可能性もあります。さらに、腹腔鏡下手術は開腹にくらべて視野が限られていたり、操作が難しかったりするためがんを十分に取りきることができず、結果的に再発を増やしたり、手術による副作用が増えたりする可能性もあります。

腹腔鏡下手術はこの 10 年間で急速に普及してきました。大腸がんに対する腹腔鏡下手術数は、2001 年末までの総手術件数は 10,100 件で、2001 年の 1 年間だけでも 2,800 件にのぼります。中でも、進行大腸がんに対する手術の比率は徐々に上昇しています。2001 年には、腹腔鏡下手術を受けた患者さん全体の 45%が進行大腸がんでした。(2002 年日本内視鏡外科学会による、全国レベルの大規模なアンケート調査結果より)

このような腹腔鏡下手術の普及に対して、進行大腸がんと診断された患者さんにとって、この腹腔鏡下手術が 5 年以上の長期成績において、これまで標準的に行われてきた開腹手術と比べて同等であるかどうか現時点では明らかにされていません。腹腔鏡下手術は広く普及しつつあるのですが、現在標準とされている開腹手術と比べて利益があるかどうかについては、いまだ科学的にしっかり調べられていないのです。もし腹腔鏡下手術がよい治療法だということがわかれば、この手術法を開腹手術に替わって全国に広めることができます。また、もし腹腔鏡下手術が開腹

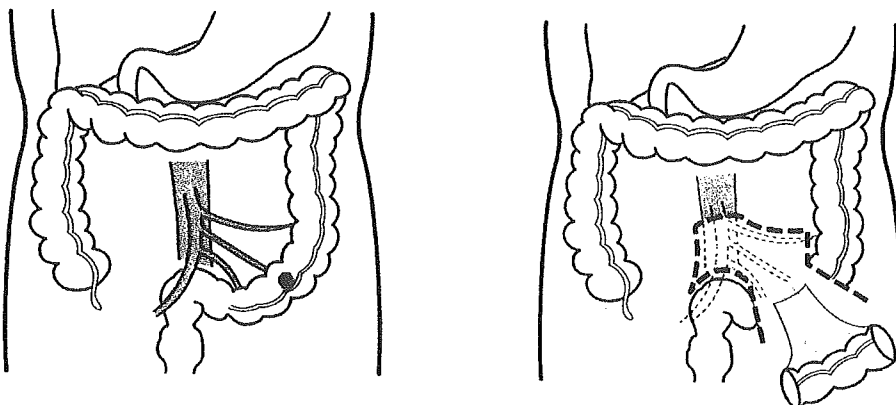
手術に劣る治療であった場合には、あなたと同じような大腸がんの患者さんには腹腔鏡下手術は行われな^いこととなります。

このような理由で、わたしたちは専門施設の参加する大規模な臨床試験を実施して検討することにしました。

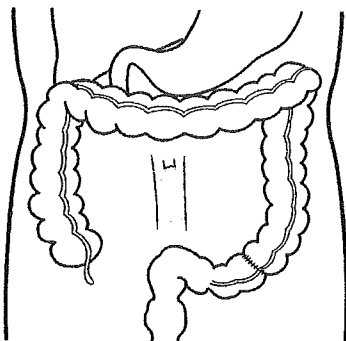
なお、腹腔鏡下手術を安全に行うには腹腔鏡下手術の経験が十分にある医師が手術を行うか、または手術の指導を行う必要があります。そのため、この試験では腹腔鏡下手術・開腹手術どちらの場合も、十分な手術の経験を持つ「手術担当責任医」を定めています。「腹腔鏡下手術担当責任医」は大腸の腹腔鏡下手術と開腹手術の経験がそれぞれ 30 回以上あること、「開腹手術担当責任医」は開腹手術の経験が 30 回以上あること、を規準に選ばれています。本試験に参加していただいた場合、腹腔鏡下手術の場合は腹腔鏡下担当責任医が、開腹手術の場合は開腹手術担当責任医が、あなたの手術を直接行うか、または助手として参加して手術の指導を行うこととなります。

図1 大腸がん手術の一連の過程*

- ① 通常の開腹手術では、お腹の皮膚、筋肉、腹膜を開きます。腹腔鏡下手術の場合は、お腹に小さい穴を開けます。
- ② がんが大腸以外に転移していないかを調べます。
- ③ リンパ節を郭清（取り除くこと）^{かくせい}します。なお、これよりも先に大腸がんを取り除くこともあります。
- ④ 大腸がんのある部分を切除します。（下図参照）



- ⑤ 残った大腸の端と端をつなぎます。(下図参照)

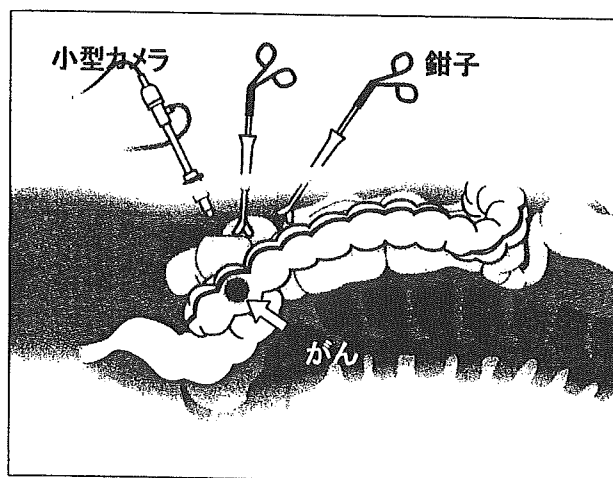


- ⑥ 開いたお腹の部分を全て閉じます。

腹腔鏡下手術の場合は、数センチの傷を追加し、そこから大腸がんを取り出し、傷を閉じます。

- *) いずれの手術方法においても、併存する胆石やヘルニアなどの疾患に対して、同時に手術を行うことができます。

図2 腹腔鏡下手術の様子



化学療法 (行う必要がある場合)

手術後の顕微鏡 (病理) 検査にてリンパ節に転移があることがわかった場合は、手術後2カ月目ぐらいまでに化学療法を始めます。5-FUという抗がん剤と、アイソボリン (I-LV) という抗がん剤の両方を、1週間毎に6回投与し2週間休む治療 (全

部で8週間かかり、これを1コースと数えます)を、合計3コース行います。アイソボリンを先に点滴で2時間かけて投与した後、5-FUを注射または点滴で数分間かけて投与します。抗がん剤の点滴は外来治療で行うことができます。

また、化学療法には5-FUの飲み薬であるUFT(ユーエフティー)とアイソボリンの飲み薬であるロイコボリンを使用する方法があり、標準的な治療である注射での投与より効果が劣っていないかどうかを調べる臨床試験がJCOGの大腸がんグループで行われています。また、米国でおこなわれた臨床試験では注射と飲み薬がほぼ同じ効果を示すとの結果が出ました。ただし、その臨床試験が米国でのみ行われたものであり日本人の患者さんでの結果がまだ分かっていない事や、米国と我が国では手術の方法などが一部異なるので日本の手術と組み合わせた場合に同じ効果が得られるかが分かっていないために、注射と飲み薬のどちらがよいのかとの結論は出ていないと私たちは考えています。そのため、この試験に参加して頂いた場合には、現在もっとも効果があると考えられている注射による化学療法を受けていただくこととしました。

化学療法 (1コース)

薬剤	投与量	投与方法	投与日								
			1	2	3	4	5	6	7	8	9週目
アイソボリン	250mg/m ²	点滴	↓	↓	↓	↓	↓	↓			↓ (2コース目に続く)
5-FU	500mg/m ²	点滴または注射	↓	↓	↓	↓	↓	↓			↓ (2コース目に続く)

↓ : 投与

6. この臨床試験の内容

6-1) 試験の流れ

患者さんがこの試験に参加することに同意された後、治療方法を決めます。患者さんは「開腹手術」か「腹腔鏡下手術」の、どちらか一つの治療法にわりふられます。この臨床試験では、患者さんの治療法は「ランダムに決める方法」で決められます。これは、患者さんがどちらの治療法になるのか、患者さんご自身や担当医師が決めるのではなく、誰の意思も入らないように決める方法です。検査結果などをもとに2つのグループの患