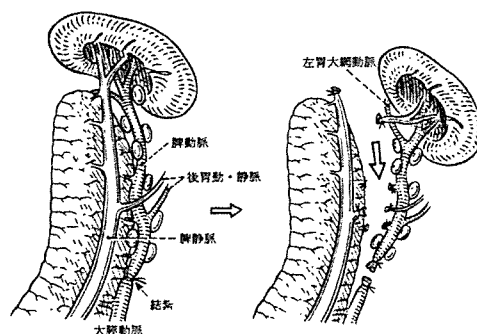


脾動脈周囲・脾門部のリンパ節
(胃癌取扱い規約第13版)



脾臓を脱転した脾温存脾摘術
(佐野、他。「手術」2001年55巻339頁より)

A群(脾摘群)では、脾体尾部および脾を後腹膜から脱転し、脾動脈に沿うリンパ節(No.11p, 11d)を郭清し、脾摘を行って脾門リンパ節(No.10)を郭清する。脾動脈は通常、根部から5-6cm末梢で結紮切離するが、脾尾部の血流が懸念される症例では脾門部近くで切離してもよい。この場合でも脾動脈周囲のリンパ節は十分に郭清する。脾体尾部は切除しない。

B群(脾温存群)では、胃脾間膜を脾門部付近で切離しつつ脾を温存する。左胃大網動脈は根部で結紮切離する。脾臓を脱転せず、前面からの操作で可能な範囲で、No.11p、11dを郭清する。脾門リンパ節は容易に摘出できるものはしてもよい。脾門および脾動脈遠位(11d)のリンパ節郭清は不完全なものとなる。

その他のリンパ節に関しては、D2郭清を行う。大動脈周囲リンパ節は郭清しない。左腎は授動しない。

2.2.3. 放射線治療

本研究では放射線治療は行わない。

2.2.4. 治療レジメン

本研究では抗癌剤による治療は行わない。

2.3. 試験デザイン

2.3.1. 試験デザイン設定根拠

本試験は、胃全摘における脾摘に対して、脾温存の非劣性を検証する第III相ランダム化比較試験である。進行胃癌に対する胃全摘では第2群の脾門リンパ節を郭清するために脾摘が標準的に行われているが、脾を温存し手術侵襲を軽減しても予後は劣らないのではないかと仮説を検証することになる。胃全摘における脾合併切除は広く行われている術式であり、また脾を温存する胃全摘も早期胃癌などに対して広く行われている。すなわち本研究で用いる二つの手術術式はともに十分確立したものであり、第I/II相試験を省略することが可能である。

2.3.2. エンドポイントの設定根拠

治癒切除可能な胃癌を対象として生存に及ぼす脾摘の影響を評価するため、primary endpointは全生存期間とする。無病生存率も重要であるが、本研究の対象となる胃癌では再

発の多くが腹膜播種の形式をとると予想される。腹膜再発は、その発生時期が理学所見や画像診断で最も決定しにくい再発形式であり、無病生存期間を endpoint として設定しても意義のあるデータ収集は困難と考えられるため採用しない。

secondary endpoint は、術後合併症率、手術時間および出血量とする。合併症には、膣液瘻、腹腔内感染、肺炎などの術直後の合併症と、肺炎球菌感染を含む術後長期の感染性合併症を含む。手術時間と出血量は、手術の安全性および侵襲の大きさの評価として用いる。術死亡率も重要であるが、JCOG 9501 の経過を見ると脾摘を伴う胃全摘でも術死は1%以下の発生率であり、endpoint とはなりえないと判断した。

2.3.3. 症例数設定の根拠

A 群（脾摘群）の5年生存率を65~75%と想定する。B 群（脾温存群）の5年生存率がA 群を5%以上下回るという帰無仮説を棄却できた場合、脾温存は脾摘に対して劣性ではないと判断する。B 群がA 群を3%上回る場合を規準としてサンプルサイズを設計すると、 $\alpha = 0.05$ （片側）の場合、一群あたり250例とすれば検出力70%以上を確保できるので、サンプルサイズを両群合わせて500例とする。（13.5.1 参照）。

JCOG 胃がん外科グループでは、JCOG 9501 において年間約140例の登録が行われた。このうち40%で胃全摘が行われており、本研究の対象となりうると考えられる。本研究では、症例選択規準が9501 に比して広く、患者の同意も得られやすいと予想されるため、1年間に100例程度の登録が可能であり、5年以内に集積を終了する見込みである。

2.3.4. 割付調整因子設定の根拠

割付け調整因子は、1) 施設、2) 術中診断腫瘍深達度（T2/T3/T4）の2因子とする。2) は胃癌の重要な予後因子である（T2/T3/T4 の治癒切除後の5年生存率はそれぞれ78/47/30%）⁷⁾。

2.3.5. 効果判定規準選択（設定）根拠

本研究は腫瘍縮小効果を評価する研究ではない。

2.4. 試験参加者に予想される利益と危険（不利益）の要約

本試験参加患者は上部胃癌治療のために胃全摘を必要としており、試験に参加しないならば従来通り胃全摘・脾合併切除を受けるはずである。試験に参加すると1/2の確率で脾が温存されることになる。脾温存の場合、膣脾脱転操作および脾摘操作に伴う出血量の増加や術後合併症を避けることができ、長期的に見ても免疫力低下による感染症発生の危険増加もない。一方、脾摘をすれば切除されたはずの脾門リンパ節転移が、脾温存のために遺残する可能性があり、これにより再発の危険性が高くなる可能性がある。しかし肉眼的に認識できない微小なリンパ節転移を残した場合、それが再発に直結するかどうかは明らかでない。

すなわち、試験参加者は脾が温存されることにより、より安全な手術を受け免疫力を保持できる可能性と、腫瘍の再発が若干増加する可能性の両方を与えられることになる。

2.5. 本試験の意義

胃全摘に伴う脾合併切除の是非に関しては、前述のごとくまったく相反する主張が存在しているが、これまでにいずれかの臨床腫瘍学的優位性を示唆できる prospective 研究は存在しない。この問題に答えるには、本研究のような設定のランダム化比較試験が必須であるが、脾摘が安全に行える状況（参加外科医の手術技術、術後管理）と確実な患者登録数を確保できる環境は、世界的に見ても少ない。本試験により、術死の危険が極めて低い状況における脾合併切除の生存に及ぼす効果が明らかになるであろう。

脾摘群の生存期間が脾温存群に優れば、標準治療としての脾合併切除の意義が確立し、安全な脾合併切除が広く行われるよう教育に力を入れることになる。逆に脾温存群が脾摘群に劣らない生存期間を示した場合、予防的リンパ節郭清としての脾合併切除の意義は否定され、腫瘍の直接浸潤を切除する場合を除いて脾摘は行われなくなり、患者の負担は減るであろう。いずれの場合も、将来の胃癌患者にとって意義の大きい結論が得られると考えられる。

2.6. 付随研究

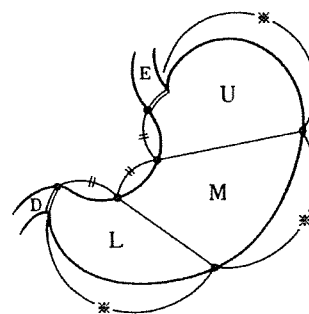
脾摘の長期予後に対する影響を明らかにする目的で、全症例の追跡期間が10年に達した時点での生存調査を行い、両群の全生存期間を比較する。

3. 本試験で用いる規準や定義

3.1. 病変記述・分類規準

胃癌の臨床病理学的記載、病期分類、手術所見等の記述は、下記のごとく胃癌取扱い規約第13版⁵⁾に従う。

胃の区分は、大弯および小弯を3等分し、それぞれの対応点を結んで、U（上部）、M（中部）およびL（下部）の3つの領域に分ける。また胃壁の断面を小弯、大弯、前壁、後壁に区分する。



腫瘍の胃壁深達度は、以下のように定義される。

- T1：癌の浸潤が粘膜（M）または粘膜下組織（SM）にとどまるもの
- T2：癌の浸潤が粘膜下組織を超えているが、固有筋層（MP）または漿膜下組織（SS）にとどまるもの
- T3：癌の浸潤が漿膜下組織を超えて漿膜に接しているか、またはこれを破って遊離腹腔に露出しているもの（SE）
- T4：癌の浸潤が直接他臓器まで及ぶもの（SI）

リンパ節転移の有無にかかわらず T1 を早期胃癌と呼び、T2～T4 を進行胃癌と呼ぶ。本試験では、病変の主座にかかわらず U 領域に進行病変が存在するものを対象とする。

3.2. リンパ節分類・郭清程度

胃に関連するリンパ節は、その解剖学的部位により番号・名称・境界が定められており、腫瘍の占居部位に応じて第 1、2、3 群に分類される（付表 1 参照）。リンパ節転移はこれに従い N0、N1、N2、N3 に分類される。本試験で特に慎重に取り扱うべきリンパ節は、脾門リンパ節（No.10）、脾動脈幹近位リンパ節（No.11p、脾門からは遠い）、脾動脈幹遠位リンパ節（No.11d、脾門に近い）、大弯リンパ節左群短胃動脈リンパ節（No.4sa）である。U 領域の癌では、このうち No.4sa のみが第 1 群であり、他は第 2 群に分類される。

リンパ節郭清程度の分類は、以下のように定義される

D0：第 1 群リンパ節の郭清を行わないか、その郭清が不完全なもの

D1：第 1 群リンパ節のみの郭清を行ったもの

D2：第 1 群および第 2 群リンパ節の郭清を行ったもの

D3：第 1 群、第 2 群および第 3 群リンパ節の郭清を行ったもの。

本試験では、D2 郭清を行うが、B 群（脾温存群）では脾門リンパ節（No.10）郭清がなされないか不十分となるため、「D2 マイナス No.10」となる。

3.3. 根治度の分類

切除後の根治度は以下のように定義される。

根治度 A：T1 または T2 病変、肝転移・腹膜転移・遠隔転移なし、切除断端 10mm 以内に癌浸潤なしで、N0・D1 以上または N1・D2 以上

根治度 B：根治度 A および根治度 C 以外のもの

根治度 C：確実に癌の遺残があるもの

開腹時の腹腔洗浄細胞診が陽性（CY 1）の場合は、手術法にかかわらず根治度 C となり、他の因子にかかわらず Stage IV となる。

4. 症例選択規準

以下の適格規準をすべてみたし、除外規準のいずれにも該当しない症例を登録適格例とする。

4.1. 適格規準

[術前]

- 1) 胃原発巣からの内視鏡生検にて、組織学的に腺癌と診断されている。
- 2) 内視鏡検査または胃透視にて、胃 U 領域に進行病変（T2/T3/T4）が存在している（病変

の主占居部位は問わない)。

- 3) 内視鏡検査および胃透視にて、食道浸潤がない。
- 4) 内視鏡検査にて、大弯線上に病変が存在しない。
- 5) 残胃の癌でない。
- 6) 肉眼型が4型でない(スキルス胃癌でない)。
- 7) 画像上、N0/N1/N2のいずれかであり、遠隔転移がない。
- 8) 胃全摘・脾摘が可能な全身状態・臓器機能を有する。
 1. 血小板数 $\geq 100,000 /\text{mm}^3$ (登録前28日以内)
 2. 呼吸機能検査で1秒率 $\geq 50\%$ (登録前56日以内)
 3. クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dl}$ (登録前28日以内)
- 9) 手術日年齢が20歳以上75歳以下。
- 10) 胃癌に対する抗癌剤および外科的治療の既往がない(内視鏡的粘膜切除術および診断的腹腔鏡は除く)。
- 11) 文書で本人から同意が得られている。

[術中]

- 1) 視診・触診にて、胃大弯線に病変が及ばず、食道浸潤がない。
- 2) 視診・触診にて、T2/T3/T4・N0/N1/N2である。第3群リンパ節を迅速診断に提出した場合は、これが陰性である。
- 3) 腹腔洗浄細胞診が陰性である。
- 4) 膈および脾の合併切除なしに根治度AまたはBの手術が可能である。
- 5) 脾動脈周囲および脾門部に肉眼的リンパ節転移を認めない(迅速病理診断を行った場合は、これが陰性である)。

4.2. 除外規準

- 1) 肝硬変を有する患者、およびその他の病因により門脈圧亢進状態を示す患者。
- 2) 血小板減少性紫斑病の患者、および脾摘が治療の一つと考えられる疾患の患者。
- 3) 脾摘の既往がある患者。
- 4) 間質性肺炎、肺線維症、高度の肺気腫を有する患者。
- 5) 活動性の重複がん(同時性重複がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌もしくは粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない)。
- 6) 妊娠中・妊娠の可能性がある。
- 7) 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患者。

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

担当医は、対象患者が術前適格条件をすべて満たすこと、除外条件のいずれにも該当しないことを確認し、「説明と同意文書」に本人の署名を得る。手術中、術中適格条件をすべて満たすことを確認し、登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに電話連絡する。データセンターで適格性が確認された後、直ちに登録および割付が行われ、症例登録番号と割付結果が通知される。この割付結果に応じて手術が行われる。

- ・ 症例登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

TEL : 03-3542-3373

平日 9～17時（祝祭日、土曜日、日曜日は受け付けない）

- ・ 症例選択規準に関する問い合わせ先

佐野 武 TEL:03-3542-2511

- ・ 2日以内に登録適格性確認票をデータセンターにFAX送付する。
- ・ 登録されると「症例登録確認通知」がデータセンターからFAXにて施設コーディネーターもしくは担当医に送付されるので保管すること。
- ・ プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ・ 一度登録された症例は登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（症例登録番号、割付群）を採用する。
- ・ 誤登録・重複登録の場合はデータベース上、特殊な処理が必要であるため、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。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

登録に当たって治療群はデータセンターでランダムに割付けられる。ランダム割付けに際しては、①施設、②術中診断腫瘍深達度（T2/T3/T4）、で大きな偏りが生じないように最小化法を用いる。ランダム割付け方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

5.3. 多段階登録

本研究では多段階登録は行わない。

6. 治療計画

6.1. プロトコール治療

6.1.1. 使用薬剤

本研究では抗癌剤を使用しない。肺炎球菌ワクチンを使用しない。

6.1.2. 化学療法

本研究では、術中・術後の補助化学療法を行わない。再発が確認された後の化学療法は規定しない。術前化学療法が行われた症例は不適格とする。

6.1.3. 放射線療法

本研究では放射線療法を行わない。

6.1.4. 外科的切除術

本研究では腹腔鏡による胃切除は行わない。

- 1) 開腹後、直ちに腹腔洗浄細胞診を行い、迅速診断に提出する。
- 2) 大動脈周囲リンパ節に肉眼的転移がないことを確認する。サンプリングして迅速診断に提出した場合は陰性であることを確認する。
- 3) 膵体尾部を脱転せずに脾動脈周囲および脾門部のリンパ節を検索し、肉眼的転移がないことを確認する。
- 4) 転移の疑わしいリンパ節については、部位を問わず迅速診断に提出してもよい。
- 5) 術中適格規準を満たすことを確認の後、電話登録を行い割付を受ける。
- 6) 割付に従い下記の2群のいずれかの手術を行う。
- 7) 脾門部以外のリンパ節に関してはD2郭清を行う。大動脈周囲リンパ節は郭清しない。
- 8) 消化管再建法は規定しない。
- 9) 胆摘および膵被膜の剥離については規定しないが、記録する。

A群（脾摘群）：膵体尾部および脾を脱転し、脾動脈周囲リンパ節（No.11p, 11d）を郭清し、脾摘を行って脾門リンパ節（No.10）を郭清する。副脾を認めた場合は切除する。脾動脈は通常、根部から5-6cm末梢で結紮切離するが、膵尾部の血流が懸念される症例では膵尾部付近まで温存してもよい。この場合でも脾動脈周囲のリンパ節は十分に郭清する。膵体尾部は切除しない。ただし以上の操作により膵尾部が虚血状態に陥った場合は切除してもよい。

B群（脾温存群）：胃脾間膜を脾門部付近で切離しつつ脾を温存する。副脾を認めた場合は切除してもよい。左胃大網動静脈は根部で結紮切離する。膵脾を脱転せず、可能な範囲で脾動脈周囲リンパ節（No.11p, 11d）を郭清する。脾門リンパ節（No.10）は容易に摘出できるものはしてもよい。以上の操作中に脾門部に転移の疑わしいリンパ節が発見された場合、脾門部を郭清してもよいが脾は温存する。脾を損傷して止血が困難となった場合のみ脾摘を行い、その旨を記録する。

6.2. プロトコール治療中止・終了規準

上記内容の手術が終了した時点で治療終了とする。手術中の予期せぬ緊急事態（心筋梗

塞、大出血、神経反射による心停止など)により上記内容を完遂できずに閉腹せざるをえなくなり、その後も2週間以内に再手術ができなかった場合を治療中止とする。

6.3. 後治療

プロトコール治療終了後、再発を認めるまで抗癌治療は行わない。プロトコール治療中止後の治療、および終了後の再発後の治療は規定しない。

7. 予期される有害反応と治療変更規準

7.1. 有害反応の評価

本研究での評価にあたっては、NCI-CTC を用いない。

7.2. 予期される有害反応

脾摘を行うことにより手術時間が延長し出血量が増加し術後臍液瘻の頻度が増加することが予想されるが、脾摘群に特有な有害反応があるわけではない。本試験の手術により予期される有害反応は以下の通り。

1) 重篤な合併症

〔術中〕出血多量による急性循環不全（発生頻度 5%以下と予想される）

〔術後早期〕肺梗塞、再開腹を要する腹腔内出血（いずれも 5%以下）、脾摘後の門脈血栓症（極めて稀）

2) その他の合併症

〔術中〕止血困難な脾損傷（5%以下、脾温存群のみ）

〔術後早期〕縫合不全、臍液瘻（10%）、腹腔内膿瘍（10%）、内視鏡的ブジーを要する吻合部狭窄、麻痺性イレウス、肺炎、深部静脈血栓症

〔術後遅発性〕誤嚥性肺炎、肺炎球菌感染症、その他の感染症

7.3. 治療変更規準

本研究では規定の手術のみで治療を終了するので、治療変更規準は設けない。

7.4. 併用療法・支持療法

1) 許容される併用療法・支持療法

術中・術後管理において使用する可能性がある抗生物質、血漿増量剤、血液製剤、鎮痛剤、ビタミン B₁₂ 製剤などの併用・支持療法は規定しない。

2) 推奨される併用療法・支持療法

高齢、喫煙歴、肥満などの肺梗塞高危険患者では、術中・術直後のヘパリン投与や下肢マッサージなどの予防措置に努める。

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目

[術前]

- 1) 身長、体重
- 2) 胃内視鏡検査、胃透視（腫瘍肉眼型・組織型、U 領域に腫瘍が存在する、腫瘍が大弯線上にない、食道浸潤がない）
- 3) 腹部超音波または CT
- 4) 血算：RBC、Hb、Ht、WBC、リンパ球数、血小板
- 5) 血液生化学：TP、Alb、T. Bil、GOT、GPT、LDH、BUN、Cr
- 6) 腫瘍マーカー：CEA、CA-19-9、AFP
- 7) 呼吸機能検査（肺活量、1 秒率）

[術中]

- 7) 術中迅速診断（腹腔洗浄細胞診、リンパ節）

8.2. 手術の評価項目

本研究では、手術に関する以下の諸項目を評価する。

手術時間、出血量（閉腹までのカウント量）、自己血を含む術中の輸血量（翌朝までの輸血量）、郭清リンパ節総個数（手術当日に新鮮標本から摘出したリンパ節の総個数）、脾門および脾動脈周囲リンパ節（No.10, No.11p、No.11d）の郭清個数（同上）、脾摘の有無、根治度、膈被膜剥離の有無、合併切除臓器の有無、再建法、切除近位断端・遠位断端。また術中所見として T 因子、N 因子、腫瘍肉眼型、主占居部位を記録する。

8.3. 治療終了後（術後）の評価項目

- 1) 7.2.で定める術後合併症発生の有無。閉腹後、ドレーンから明らかに出血を認めた場合には、再開腹の有無・輸血の有無を問わず、推定術後出血量（閉腹から術後 3 日まで）。
- 2) 術後入院日数
- 3) 自己血を含む術後輸血の有無（手術翌日から退院まで）
- 4) 血算・生化学検査（RBC、Hb、Ht、WBC、血小板数、リンパ球数、TP、Alb、T. Bil、ALP、GOT、GPT、LDH、総コレステロール、BUN、血清クレアチニン、血清アミラーゼ）：術後 3、6、9、12 ヶ月後、以後は 6 ヶ月ごとに術後 5 年まで。このデータから、小野寺の免疫学的栄養指数¹⁸⁾として $(10 \times \text{アルブミン}) + (0.005 \times \text{総リンパ球数})$ を算出する。リンパ球数とアルブミンは同一日の採血データを用いる。
- 5) 腫瘍マーカー（CEA、CA19-9、および術前高値を示したもの）：術後 6 ヶ月ごと
- 6) 腹部超音波検査または腹部 CT 検査：術後 6 ヶ月ごと
- 7) 胸部レントゲン撮影または胸部 CT 検査：術後 1 年ごと
- 8) 感染症（肺炎、38℃以上の発熱を伴うその他の感染症）の有無および体重：術後 5 年までの 6 ヶ月毎、外来にて聴取

9) 再発の有無および生存

8.4. スタディカレンダー

	術前	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
臨床検査							
血算・リンパ球数・生化学	○	○	○	○	○	○	○*
腫瘍マーカー	○		○		○	○	○*
呼吸機能検査	○						
画像診断							
胸部 X-p または CT	○				○		○**
胃内視鏡	○						
胃透視	○						
腹部超音波または CT	○		○		○	○	○*
感染症、体重調査			○		○	○	○*

* 5年目まで6ヶ月ごとに繰り返す

** 5年目まで12ヶ月ごとに繰り返す

9. データ収集

9.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙（Case Report Form: CRF）と提出期限は以下の通り。

- 1) 登録適格性確認票 — 登録翌日までにデータセンターに FAX
- 2) 術前情報報告用紙（背景因子）— 手術日から14日以内
- 3) 手術所見記録用紙 1, 2 — 手術日から14日以内
- 4) 術後記録用紙 — 退院日から14日以内
- 5) 病理所見記録用紙 1, 2 — 病理所見判明後速やかに
- 6) 追跡調査用紙 — 追跡調査依頼書に記載された期限内に

・「登録適格性確認票」は、試験開始前に予めプロトコールとともに研究事務局から各施設に配布される。

・「手術所見記録用紙～病理所見記録用紙」は、症例登録後、データセンターより患者基本情報（症例登録番号、施設名、患者イニシャルなど）がプレプリントされた記録用紙が郵送される。登録後5日経過しても郵送されてこない場合、あるいは記録用紙を紛失・破損した場合は、再発行可能なためデータセンターに電話等で連絡すること。

・「追跡調査用紙」は、データセンターで行われるモニタリングあるいは中間・最終解析の

時期に合わせて行われる追跡調査の際、データセンターより試験・グループ毎でまとめて郵送される。

9.2. 記録用紙の送付方法

登録適格性確認票を除き、すべてのCRFは郵送にてデータセンターに送付する。

10. 有害事象の報告

「JCOG 臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に基づく本章の規定に従い、“重篤な有害事象”もしくは“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/研究代表者へ報告する。上記ガイドライン及び報告用紙は JCOG ホームページからダウンロードでき (<http://jcogweb.res.ncc.go.jp/>)、その用紙を用いて報告することができる。

本試験は薬剤を用いない治療の試験であるため、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による医療機関から厚生労働省医薬安全局への自発報告や、薬事法に基づく「企業報告制度」による医療機関から企業への自発報告は該当しない。在院死や手術合併症の各施設の医療機関の長への報告は、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

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象となる。

①手術後 30 日以内のすべての死亡

手術との因果関係の有無は問わない。

②「7.2.予期される有害反応 (1)重篤な合併症」に記載されていない、生命を脅かす合併症

10.1.2. 通常報告義務のある有害事象

①手術後 31 日以降で、手術との因果関係が否定できない死亡。

②永続的または顕著な障害

③その他重大な医学的事象

10.1.1.の①②、10.1.2.の①～③のいずれにも該当しないが、研究代表者・研究グループ内・全 JCOG で共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの

ただし、術式の如何によらず一般的に起こる手術合併症（肺梗塞・臍液瘻等）および 7.2 予期される有害反応 1)重篤な合併症については、研究事務局/研究代表者に報告は集めるが、効果・安全性評価委員会には報告しない。

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、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もしくは担当医は施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

1次報告；

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから72時間以内に「JCOGAE/AR/ADR 急送1次報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へFAX送付と電話連絡を行う。

2次報告；

さらに施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した症例報告（A4自由書式）を別紙として作成し、両者を有害事象発生を知ってから7日以内に研究事務局へ郵送もしくはFAX送付する。速やかに情報を伝えることを優先させるため、報告書には未確定で記入できない箇所があっても構わない。

3次報告；

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の未記入部分を全て記入し、有害事象発生を知ってから15日以内に研究事務局へ郵送もしくはFAX送付する。剖検がなされた場合は剖検報告書も添付すること。

10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に所定事項を記入し、有害事象発生を知ってから15日以内に研究事務局/研究代表者へ郵送もしくはFAX送付する。

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代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて登録の一時停止（JCOG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等の対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては緊急度に応じて電話連絡も可であるが、追って可及的速やかに文書（FAX・郵送・電子メール）による連絡も行う。

10.3.2. 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表者からの効果・安全性評価委員会への報告は、当該有害事象についての情報共有の目的（報告）と、有害事象に対する研究代表者の見解や試験の続行/中止の判断も含む研究代表者の対応が妥当であるかどうかを第三者である効果・安全性評価委員会が評価する目的（審査）があるため、「有害事象を報告し、研究代表者の見解と対応の妥当性についての審査を依頼する」という位置づけである。

研究代表者は、施設から急送報告もしく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、グループ代表者に相談した上で、有害事象の

発生を知り得てから 15 日以内に効果・安全性評価委員会（委員会事務局宛）に文書で報告し、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「JCOGAE/AR/ADR 急送 1 次報告書」および「JCOG AE/AR/ADR 報告書」に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）等を含めること。また、10.1.1 ①の 30 日以内の死亡、10.1.2. ①の 31 日以降の死亡で手術との因果関係が否定できない死亡については個々の症例の経過のみならず、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こと。出現頻度が予期された範囲を越えると判断される場合は、「JCOG AE/AR/ADR 報告書」の「II.有害事象の分類-その他」にもその旨記載する。

10.3.3. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際しては、研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートに対するグループの検討結果報告書に明記する。

10.4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、臨床安全性情報取り扱いに関する手順書に従って報告内容を審査・検討し、症例の取り扱いや登録継続の可否を含む今後の対応について研究代表者および JCOG 代表者に文書で勧告する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

本試験では該当しない。

11.2. 解析対象集団の定義

11.2.1. 全登録例

「5.1.登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

11.2.2. 全適格例

全登録例から、グループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。担当医・施設コーディネータ・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポー

ト提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

11.3. エンドポイントの定義

11.3.1. 生存期間

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。生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能例では追跡不能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。

累積生存曲線の描出、50%生存期間、年次生存率等の計算には Kaplan-Meier 法を用い、群間比較にはログランク検定を用いる。

主たる群間比較は全登録例を対象とし、不適格例を除く全適格例による比較も参考として行う。不適格例とは、グループでの検討を経てグループ代表者が決定し、文書で効果・安全性評価委員会と JCOG データセンターにその旨示されたものである。

11.3.2. 手術合併症発生割合

全登録例を分母とし、「7.2 外科的切除術により予期される有害反応・手術合併症」に示す手術合併症およびその他の予期されない手術合併症がひとつ以上観察された症例の割合を手術合併症発生割合とする。群間比較には Fisher の直接確率検定を用いる。

11.3.3. 手術時間、出血量

手術時間は執刀から閉腹までの時間を記録する。出血量は閉腹までのカウント量をミリリットルで記録する。術後 3 日以内に、明らかな出血を認めた場合は、再手術の有無・輸血の有無を問わず、推定の出血量を別に記録する。群間比較は、術中および術後の出血量に分けて行う。

12. 統計的事項

12.1. 本試験終了後の結果による標準的治療の Decision criteria

本試験の結果、B 群（脾温存群）の A 群（脾摘群）に対する非劣性が証明された場合、脾温存を標準治療とする。非劣性が示されなかった場合は、脾摘を標準治療とする。非劣性を証明する手順として、以下の統計解析を行う。

12.2. Primary endpoint の解析

本試験では、primary endpoint である生存期間について以下の仮説を検証する。

「現在の標準治療である脾摘群に対する脾温存群の非劣性」

検証したい仮説は片側なので、片側検定 ($\alpha=0.05$) を用いる。

全登録例を解析対象とし、治療法のみを共変量として含んだ Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、脾温存群の脾摘群に対するハザード比の信頼区間を用いて検証する。信頼区間

の構成は Wald 法を用いる。非劣性の比較における許容域は、脾温存群の脾摘群に対するハザード比 <1.21 とする（理由については 12.4.1 参照）。

12.3. 中間解析と試験の早期中止・変更

12.3.1. 中間解析

中間解析は試験期間の途中において本試験の主たる目的（13.2）が達成されたか評価することを目的に行う。

中間解析は予定症例数の $2/3$ が登録後に発送が行われた最初の定期モニタリングにあわせて 1 回行う。解析はデータセンターで行う。解析結果は中間解析レポートとして効果安全性評価委員会へ報告され、試験継続の可否についての審査を受ける。ただし効果安全性評価委員会のメンバーのうち、胃がん外科グループのメンバーは中間解析の審査には参加しない。また、中間解析の結果により効果安全性評価委員会から本試験の中止または変更の勧告が出されない限り、研究代表者、研究事務局を含め胃がん外科グループのメンバーは中間解析結果を知ることができない。

中間解析の報告により、効果安全性評価委員会より試験の中止または変更の勧告がなされた場合は、研究代表者はその結果を検討し、試験の中止または変更するか否かを決定する。変更する場合には、効果安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコール変更願い」を文書で提出し、承認が得られた場合は試験の中止または変更を行うことができる。

中間解析中も登録は止めないが、中間解析の結果によりプロトコールを変更する場合は参加施設の承認を得るまではその施設からの登録を一時中断する。

中間解析の結果は効果安全性評価委員会のみが知ることができる。

12.3.2. 中間解析の解析方法

試験全体の有意水準を片側 5% に保つために、中間解析と最終解析における検定の多重性を Lan & DeMets の α 消費関数を用いて調整し、2 群間の全生存期間の差について統計学的有意差を調べる。 α 消費関数として O'Brien & Fleming タイプを用いる。

脾温存群の生存期間の非劣性が証明された場合には、引き続いて脾温存群の生存期間の優越性の検証を行うが、この比較では多重性の調整は行わないこととする。これは生存期間の優越性検証には統計学的な多重性の問題が生じないからである。

解析はデータセンターで行う。研究事務局とデータセンターの解析担当者は、必要に応じて中間解析時点までに解析計画書を作成する。

12.3.3. 試験の早期中止・変更

12.3.3.1. 中間解析による早期中止

中間解析の結果、以下の場合は本試験を中止する。

- ・脾摘群に対して、脾温存群の生存期間での非劣性が証明され、さらに優越性も示された場合。
- ・中間解析の時点で、脾温存群の脾摘群に対するハザード比の点推定値が許容ハザード

域（ハザード比<1.21）を超えて上回った場合（脾温存群が許容範囲を超えて悪い場合）。

12.3.3.2. 中間解析による変更

効果安全性評価委員会より試験の中止または変更の勧告がなされた場合以外は、中間解析による変更は行わない。

12.4. 予定登録症例数、登録期間、追跡期間

12.4.1. 予定登録症例数算出根拠

これまでの研究から推定される脾摘群、脾温存群の生存割合を下表に示す。

脾摘群 5 年生存割合	脾温存群 5 年生存割合	脾温存群において許容される 5 年生存割合
65 – 70 %	脾摘群 +0 ~ 5%	脾摘群 – 5%

本研究の結果が臨床的に高い価値を持つためには、10 年以内に結果を出すことが必要である。そこで、登録 5 年、追跡 5 年としてサンプルサイズを計算すると次のようになる。

脾温存群の有害事象の発生頻度が脾摘群に比べて少ないという条件下で、脾温存が脾摘に替わって標準的治療となるためには、5 年生存割合で脾摘群を 5% 以上下回ってはならない。この場合、脾温存療法の脾摘療法に対する非劣性の検証に必要な 1 群あたりの症例数（片側 $\alpha=0.05$ として）は以下のようなになる。

脾温存群 期待 5 年 生存割合	脾摘群生存割合								
	65%			70%			75%		
	検出力								
	70%	75%	80%	70%	75%	80%	70%	75%	80%
65%	687	785	903						
68%	263	301	346						
70%	166	190	219	643	735	844			
73%				244	279	321			
75%				154	176	202	585	669	769
78%							220	252	289
80%							138	157	181

脾摘群 5 年生存割合が 65%、70%、75% の場合、5 年生存割合で 5% 下回るということは、ハザード比でそれぞれ、1.19、1.21、1.24 上回ることに対応する。そこで、許容域をハザード比 < 1.21 とする。

表の網掛け部分を見ると、脾温存群の成績が脾摘群の成績に対し 5% 上回っている場合には、1 群あたり 250 例で 80% 以上の検出力を確保できる。脾摘群の 5 年生存割合が 70% よりよい場合は、脾温存群で 3% 上乗せが期待できれば検出力は 70% を確保できるであろう。これまでの研究により、この成績は十分期待できると考える。そこで予定登録症例数を 2 群合わせて 500 例とする。

12.4.2. 登録期間

5年間とする。参加26施設の年間登録数は100～120例と予測されるため、5年間で500例を登録するのは可能であると考ええる。

12.4.3. 追跡期間

登録終了後5年間とする。

本試験が中止された場合、中止決定時の最終登録症例の登録日から5年間の追跡期間を設ける。

12.5. secondary endpoint の解析

secondary endpoint の手術合併症発生割合は、全登録例を分母とする。群間比較の検定では多重性の調整は行わない。

12.6. 最終解析

Primary endpoint、secondary endpoint の解析は、追跡期間終了後、最終調査によるデータを確定した後に行う。最終解析までは中間解析以外の時期には効果安全性評価委員会が必要と認めた場合を除いて primary endpoint 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（付表）に従って本試験を実施する。

13.2. インフォームドコンセント

13.2.1. 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書（付表の説明文書または施設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。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が JCOG 臨床試験であること。

臨床試験 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違い

- 3) 本試験のデザインおよび根拠 (rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)
- 4) プロトコール治療の内容
- 5) プロトコール治療により期待される効果
- 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、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について

- 7) 費用負担と補償

治療にかかる費用は保険制度でまかなわれること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。

8) 代替治療法

現在の一般的治療法（緩和医療も含む）や標準治療法の内容、効果、毒性等代替治療を選択した場合の利益と不利益

9) 試験に参加することで患者に予想される利益と可能性のある不利益

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。

10) 病歴の直接閲覧について

「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明

11) 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同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと

12) 人権保護

氏名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること。

13) データの二次利用

JCOG 委員会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。

14) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、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を説明する。

13.2.2. 同意

試験についての説明を行った翌日以降に、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験参加の意思について確認する。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書もしくは施設で定められた書式の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

同意文書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設コーディネーターが保管する。原本はカルテに保管する。

13.3. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名は参加施設からデータセンターへ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される症例登録番号、患者イニシャル、生年月日、カルテ番号を用いて行われ、患者名など第3者が直接患者を識別できる情報がデータセンターのデータベースに登録されることはない。

施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかににかかわらず、症例登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

13.4. プロトコールの遵守

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において本研究実施計画書を遵守する。

13.5. 施設の倫理委員会（機関審査委員会）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、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会もしくは IRB（機関審査委員会：Institutional Review Board）で承認されなければならない。

IRB 承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターは IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーは研究事務局が保管する。

13.5.2. IRB 承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会もしくは IRB の審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。

13.5.3. プロトコール改訂時の承認

試験中に本研究実施計画書もしくは患者への説明文書の改訂（試験に参加する患者の安全性もしくは試験治療の有効性評価に関連する変更）がなされた場合は、改訂された研究実施計画書および説明文書が JCOG 効果・安全性評価委員会および各施設の倫理審査委員会（もしくは IRB）で承認されなければならない。

IRB 承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターは IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーは研究事務局が保管する。

14. モニタリングと監査

試験が安全に、かつプロトコー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、原則として年2回定期モニタリングが行われる。

モニタリングはデータセンターに収集される記録用紙（CRF）の記入データに基づいて行われる中央モニタリング（central monitoring または in-house monitoring）であり、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（on site monitoring）は行わない。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、研究代表者、研究事務局、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出され、JCOG のモニタリングに関する規定に従って検討される。

14.1. 定期モニタリング

14.1.1. モニタリングの項目

1. 症例集積達成状況：登録症例数－累積／期間別、全施設／施設別
2. 適格性：不適格例／不適格の可能性のある症例：群／施設
3. 治療前背景因子：群
4. 重篤な有害事象：群／施設（効果・安全性評価委員会は群別を見るが、参加医師には群をマスクする。）
5. 有害反応／有害事象：群（4に同じ。）
6. プロトコール逸脱：群／施設
7. 生存期間：全登録例
8. 総郭清リンパ節個数
9. リンパ節領域ごとの郭清の有無と転移の有無、および郭清個数と転移個数
10. 脾動脈周囲リンパ節および脾門リンパ節の郭清個数
11. その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

14.1.2. 有害事象の許容範囲

JCOG 9501 における標準治療群の胃全摘例では、本試験の脾摘群と同等の手術が行われたが、縫合不全 2%、膵液瘻 9%、腹腔内膿瘍 7%、肺炎 5%、その他合併症 10%が報告され、いずれか一つでも合併症が発生した症例は 27%であった。本試験では、脾温存群で合併症率が低いことが予想される一方、9501 に比べてややリスクの高い患者も含まれることになるので、上記とほぼ同程度の術後合併症が予想される。縫合不全 3%、膵液瘻・腹腔内膿瘍各 10%、全体として 30%を許容範囲とする。術後在院死は 9501 では約 1%であったが、本試験では 2%を許容範囲とする。

14.1.3. プロトコール逸脱・違反

外科手術、薬剤投与などの治療および臨床検査がプロトコールの規定に従って行われなかったものを、プロトコール逸脱とする。

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

原則として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。

(例) 脾温存群に割り付けられたにもかかわらず、割付後の手術所見などから判断して脾摘を行った。

- ① 試験の endpoint の評価に影響を及ぼす affecting endpoint evaluation
- ② 担当医/施設に原因がある caused by investigator