

## 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

#### 登録前 56 日以内に行う検査

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、身長、体重
- 2) 末梢血算:白血球数、ヘモグロビン、血小板
- 3) 血液生化学:アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン、FBS(空腹時血糖)
- 4) 腫瘍マーカー:CEA、CA19-9
- 5) 上腹部・骨盤造影 CT(スライス厚 10 mm 以下、造影剤アレルギーが原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT でも可)
- 6) 上部消化管内視鏡検査(病理組織学的検査)
- 7) 胸部 X-P(2 方向):肺野条件
- 8) 安静時 12 誘導心電図
- 9) 呼吸機能検査:FEV1.0%、%VC

### 8.2. 術中・術後の検査と評価

#### 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) 手術術式、リンパ節郭清度、再建法、合併切除臓器(胆嚢を除く)の有無
- 4) 皮膚切開の最大径
- 5) B 群のみ:ポート数、特殊補助手技の有無、開腹移行の有無、開腹の理由
- 6) 出血量(開腹より閉腹までのカウント)、輸血量(術中および初回退院まで)
- 7) 腫瘍占居部位
- 8) 腫瘍径
- 9) 壁深達度(胃原発巣摘出前および摘出後)、リンパ節転移(胃原発巣摘出前および摘出後)、手術的進行度(胃原発巣摘出前および摘出後)、肝転移、腹膜播種、遠隔転移、腹腔細胞診
- 10) 郭清リンパ節個数
- 11) 近位断端、遠位断端、手術的根治度
- 12) 術中合併症(CTCAE v4.0 Term):開腹より手術終了(閉腹)まで。治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。
  - ・ 血栓塞栓症、術中肝胆道系損傷(膵、総胆管、門脈)、術中脾臓損傷、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中消化管損傷
  - ・ 上記以外の Grade 3 以上の術中合併症

#### 8.2.2. 手術後入院中の評価項目

- 1) 病理所見
  - ・ 原発巣の組織型
  - ・ 壁深達度、リンパ節転移、肝転移、腹膜播種、腹腔細胞診
  - ・ 近位断端、遠位断端
  - ・ 組織学的進行度、総合的癌遺残度
  - ・ 各リンパ節転移の詳細
- 2) 術後早期合併症: 手術終了後より術後初回退院まで。治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。Grading は、CTCAE v4.0 と Clavien-Dindo 分類の両方で行う。評価項目は表 8.2.2. のとおり。それぞれの Grading については付表「Clavien-Dindo 分類-CTCAE v4.0 対比表」を参照すること。

表 8.2.2.術後早期合併症

| 評価項目     | CTCAE v4.0 Term                     | Clavien-Dindo 分類 |
|----------|-------------------------------------|------------------|
| 臍液瘻      | 臍瘻                                  | 臍液瘻              |
| 術後出血     | 術後出血                                | 術後出血             |
| 腹腔内膿瘍    | 腹膜炎                                 | 腹腔内膿瘍            |
| 縫合不全     | 胃腸吻合部漏出 <sup>※1</sup>               | 消化管縫合不全          |
| 吻合部狭窄    | 傷害・中毒および処置合併症<br>-その他(吻合部狭窄)        | 消化管吻合部狭窄         |
| 術後胆嚢炎    | 胆嚢炎                                 | 術後胆のう炎           |
| ダンピング症候群 | 胃腸障害-その他(ダンピング症候群)                  | ダンピング症候群         |
| 胃排出遅延    | 胃腸障害-その他(胃排出遅延)                     | 胃排出遅延            |
| 逆流性食道炎   | 胃食道逆流性疾患                            | 逆流性食道炎           |
| イレウス     | イレウス                                | イレウス             |
| 血栓塞栓症    | 血栓塞栓症                               | 血栓症塞栓症           |
| 肺炎       | 肺感染                                 | 術後肺炎             |
| 腹水       | 腹水                                  | 術後腹水             |
| 術後創傷感染   | 創傷感染                                | 術後創感染            |
| 創し開      | 創し開                                 | 創し開              |
|          | その他の Grade 3 以上の非血液毒性 <sup>※2</sup> |                  |

※1 本試験においては吻合に伴う漏出は部位によらず、「胃腸吻合部漏出」としてGradingする。

※2 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」  
「骨髄機能不全」「CD4 リンパ球減少」

### 3) 血液検査

- ・末梢血算:白血球数、ヘモグロビン、血小板
- ・血液生化学:アルブミン、ナトリウム、カリウム、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン

### 4) 術後早期経過の評価項目

- ・排ガスまでの日数:術後1日目以降に最初に排ガスもしくは排便のいずれかが確認された日
- ・術後5日目から10日目までの鎮痛剤使用の有無
- ・術後3日までの体温(最高値):術後1日目から術後3日までの体温の最高値(°C)
- ・入院期間中の体温(最高値):術後1日目から術後初回退院までの体温の最高値(°C)

以上の「日」の計算は0時より24時までを1日としてカウントする。よって手術日の24時までは「術後0日」、そこから手術翌日の24時までを「術後1日」とする。

## 8.2.3. 退院後の評価項目

- 1) 術後晩期合併症：術後2年間は6か月毎、それ以降は1年毎に術後5年まで。治療との因果関係に関する担当医の判断もCRFに記載する。Gradingは、CTCAE v4.0とClavien-Dindo分類の両方で行う。評価項目は表8.2.3のとおり。それぞれのGradingについては付表「Clavien-Dindo分類-CTCAE v4.0対比表」を参照すること。

表 8.2.3.術後晩期合併症

| 評価項目     | CTCAE v4.0 Term              | Clavien-Dindo 分類 |
|----------|------------------------------|------------------|
| 腹腔内膿瘍    | 腹膜炎                          | 腹腔内膿瘍            |
| 吻合部狭窄    | 傷害・中毒および処置合併症<br>-その他(吻合部狭窄) | 消化管吻合部狭窄         |
| 術後胆嚢炎    | 胆嚢炎                          | 術後胆のう炎           |
| ダンピング症候群 | 胃腸障害-その他(ダンピング症候群)           | ダンピング症候群         |
| 逆流性食道炎   | 胃食道逆流性疾患                     | 逆流性食道炎           |
| イレウス     | イレウス                         | イレウス             |
| 肺炎       | 肺感染                          | 肺炎               |
| 術後創傷感染   | 創傷感染                         | 術後創傷感染           |
| 腹壁癒痕ヘルニア | 創合併症                         | 腹壁癒痕ヘルニア         |
|          | その他の Grade 3 以上の非血液毒性※1      |                  |

※1 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」  
「骨髄機能不全」「CD4リンパ球減少」

- 2) 血液検査：術後5年間は1年毎
- ・末梢血算：白血球数、ヘモグロビン、血小板
  - ・血液生化学：アルブミン、ナトリウム、カリウム、総ビリルビン、AST、ALT、クレアチニン
  - ・腫瘍マーカー：CEA、CA19-9
- 3) 画像検査：術後5年間は1年毎
- ・上腹部・骨盤造影 CT(スライス厚 10 mm 以下、造影剤アレルギーが原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT でも可)
  - ・上部消化管内視鏡検査
  - ・胸部 X-P(1 or 2 方向)：肺野条件

## 8.3. スタディカレンダー(両群共通)

|                      | 登録前 | 両群共通   |        | 追跡期間            |
|----------------------|-----|--------|--------|-----------------|
|                      |     | 登録後手術前 | 手術後入院中 | 1年毎<br>5年間      |
| 全身状態                 |     |        |        |                 |
| 理学所見、PS              | ○   |        | ○      | ○ <sup>※1</sup> |
| 体重                   | ○   |        |        | ○ <sup>※1</sup> |
| 身長                   | ○   |        |        |                 |
| 血液検査                 |     |        |        |                 |
| 末梢血算                 | ○   |        | ○      | ○               |
| 生化学                  | ○   |        | ○      | ○               |
| CEA、CA19-9           | ○   |        |        | ○               |
| 放射線検査                |     |        |        |                 |
| 上腹部・骨盤造影 CT          | ○   |        |        | ○               |
| 胸部 X-P               | ○   |        |        | ○               |
| 上部消化管内視鏡             | ○   |        |        | ○               |
| 安静時 12 誘導心電図         | ○   |        |        |                 |
| 呼吸機能検査               | ○   |        |        |                 |
| 毒性評価                 |     |        |        |                 |
| 自覚症状チェック             |     |        | ○      | ○ <sup>※1</sup> |
| 他覚症状チェック             |     |        | ○      | ○ <sup>※1</sup> |
| 記録用紙提出               |     |        |        |                 |
| 登録適格性確認票             | ○   |        |        |                 |
| 治療前報告用紙              |     | ○      |        |                 |
| 手術所見記録用紙             |     |        | ○      |                 |
| 病理所見記録用紙             |     |        | ○      |                 |
| 術後記録用紙               |     |        | ○      |                 |
| 治療終了報告用紙             |     |        | ○      |                 |
| 追跡調査用紙 <sup>※2</sup> |     |        |        | 半年毎             |

※1 術後 2 年間は 6 か月毎、3 年目以降は 1 年毎

※2 追跡調査用紙は最終登録患者の登録後 5 年まで送付されるので、個々の患者の登録後 5 年以降も締め切り日に従って提出する。

## 9. データ収集

### 9.1. 記録用紙(CRF: Case Report Form )

#### 9.1.1. CRFの種類と提出期限

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

- |                  |  |
|------------------|--|
| 1) 登録適格性確認票(白)   | － 電話登録の場合、登録後 2 日以内にデータセンターへ送付する(郵送、FAX、または手渡し)。 |
| 2) 治療前報告(青)      | － 登録後 2 週間以内                                     |
| 3) 手術所見記録 1、2(緑) | － 術後 2 週間以内                                      |
| 4) 術後記録 1、2(緑)   | － 退院後速やかに  |
| 5) 病理所見記録 1、2(緑) | － 病理所見判明後速やかに                                    |
| 6) 治療終了報告(赤)     | － 治療完了/中止後速やかに                                   |
| 7) 追跡調査(白)       | － 追跡調査用紙に記載された期限内                                |

- ・「1) 登録適格性確認票」は、試験開始前にあらかじ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。JCOG ホームページ(<http://www.jcog.jp>)からもダウンロードして入手することができる。
- ・「2) 治療前報告～6) 治療終了報告」は、登録後、データセンターより患者基本情報(登録番号、施設名など)がプレプリントされた CRF が郵送される。登録後 1 週間経過しても届かない場合、あるいは CRF を紛失・破損した場合は、データセンターに電話などで連絡し、再発行を依頼すること。
- ・「7) 追跡調査」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郵送される。

#### 9.1.2. CRFの送付方法

- ・登録適格性確認票を除き、すべての CRF は郵送あるいは手渡しにてデータセンターに提出する。登録時、電話登録した場合に提出する登録適格性確認票は、迅速性が要求されるため例外的に FAX 送信も可とする。また、FAX 登録した場合にデータセンターから施設へ送付する登録確認通知は、FAX 送信とする。
- ・患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこと。

#### 9.1.3. 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ー分類等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、データセンター長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 JCOG として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有無は施設の規定に従う。

## 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”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/研究代表者へ報告する。

報告書式はJCOGホームページ(<http://www.jcog.jp/>)にて最新版を入手できるため、報告に際しては最新版を用いること。

なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先:厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX:03-3508-4364 書式は <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html> )、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html> )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

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象とする。

##### ①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の有無は問わない。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 day 0 とし、その翌日から数えて30日を指す)

※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Grade 4の有害事象

「7.予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されていない Grade 4 の有害事象。

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\*

「7.予期される有害反応」に「重篤な有害反応」として記載されている Grade 4 の非血液毒性。

予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意する。

※「非血液毒性」とは、CTCAE 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」「骨髓機能不全」「CD4リンパ球減少」

##### ③予期されないGrade 3の有害事象

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

##### ④その他重大な医学的事象

10.1.1.の①②、10.1.2.の①～③のいずれにも該当しないが、研究グループや全 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。永続的または顕著な障害(MDS、二次がん等を除く)、先天異常など後世代への影響についてなど。

※MDS、二次がん等は通常報告の対象とせず、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

## 10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

### 10.2.1. 急送報告

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

#### 1次報告:

施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX 送付 及び 電話連絡 を行う。

#### 2次報告:

さらに施設研究責任者は「JCOG 有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に両者を研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。

### 10.2.2. 通常報告

施設研究責任者は「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「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、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または FAX 送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。

### 10.2.3. 医療機関の長に対する報告

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

薬事法第 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は、研究代表者およびグループ代表者に報告し相談の上、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（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などの対策を講ずる。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能であるが、追って速やかに文書（FAX・郵送・電子メール・手渡しのうちいずれか）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

研究事務局は、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、研究代表者およびグループ代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから 15 日以内に効果・安全性評価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「JCOG 有害事象報告書」および「JCOG 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予期される Grade 4 の非血液毒性については、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. 施設の研究者への通知

研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の

審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書(電子メール可)にて通知する。

効果・安全性評価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(電子メール可)にて通知する。

#### 10.3.4. 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、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のグループ検討結果報告欄等に明記する。

#### 10.4. 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応

本試験の参加施設の施設研究責任者は、研究事務局/研究代表者の指示に従って対応する。また、当該有害事象が急送報告または通常報告の対象となる有害事象(「予期されない Grade 3 の有害事象」を除く)である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。

#### 10.5. 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ガイドライン」に記述された手順、及びその他 JCOG 運営委員会で承認された手順に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者、研究事務局、グループ代表者、グループ事務局、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、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. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

#### 11.1.1. 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。

#### 11.1.2. 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ー・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。

#### 11.1.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。

プロトコール治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定してよい。また、不適格例を全治療例に含めるかどうかは、不適格の内容を検討し、研究事務局が JCOG データセンターと協議の上決定する。

#### 11.1.4. QOL調査対象例・QOL集計対象例

全適格例のうち、QOL調査の対象となった集団（「15.3.1.調査対象」参照）をQOL調査対象例とする。また、これらのうち、登録時QOL調査を行うことが出来た者をQOL集計対象例とする。

## 11.2. エンドポイントの定義

### 11.2.1. 全生存期間Overall survival

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（電話連絡による生存確認も可）。

- ・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。

### 11.2.2. 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またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- ・「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による再発の判断（臨床的再発）の両者を含む。画像診断にて再発と判断した場合はその画像検査を行った検査日を再発日とし、臨床的再発の場合は臨床的判断日を再発日とする。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した検査日または病状の増悪の臨床的な判断を行った日をもって再発とする。
- ・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（画像検査や検体検査による無再発の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無再発確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで再発や無再発についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする）。
- ・毒性や患者拒否など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。
- ・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。
- ・再発の確定診断が生検病理診断による場合も、生検前に臨床的再発と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床的再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- ・二次がん（異時性重複がん）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無再発

生存期間とする。

- ・局所療法により治癒と判断される carcinoma in situ 及び粘膜内癌は再発としない。
- ・総合根治度が C(病理所見で R1 あるいは R2)となった場合は、初回手術日をもってイベントとする。

### 11.2.3. 腹腔鏡下手術完遂割合 (B群)

B 群での全治療例を分母とし、開腹へ移行することなく腹腔鏡下胃切除術を完遂した患者数を分子とする割合を腹腔鏡下手術完遂割合とする。本試験においては、6 cm を超える皮切を行った場合や、sStage IV と診断されてプロトコル治療中止となった場合は、すべて開腹移行と扱う。

### 11.2.4. 開腹移行割合 (B群)

B 群での全治療例のうち、胃原発巣摘出前の術中診断でも Stage IA (T1N0) または IB (T1N1、T2[MP,SS]N0) であった患者数を分母とし、その中で開腹へ移行した患者数を分子とする割合を開腹移行割合とする。本試験においては、6 cm を超える皮切を行った場合は、開腹移行と扱う。

### 11.2.5. 有害事象(有害反応)発生割合

プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母として、以下の有害事象についてそれぞれ CTCAE v4.0 による最悪の Grade 頻度を群別に求める。

- 1) 術中合併症(CTCAE v4.0):開腹より手術終了(閉腹)まで  
全治療患者数を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0 による最悪 Grade の頻度を求める。
  - ・血栓塞栓症、術中肝胆道系損傷、術中脾損傷、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中消化管損傷
- 2) 術後早期合併症(CTCAE v4.0):手術終了後より術後初回退院まで  
全治療患者数を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0 および Clavien-Dindo 分類による最悪 Grade の頻度を求める。
  - ・臍瘻(臍液瘻)、術後出血、腹膜感染(腹腔内膿瘍)、食道吻合部漏出/胃吻合部漏出/胃腸吻合部漏出/小腸吻合部漏出(消化管縫合不全)、傷害・中毒および処置合併症その他-吻合部狭窄(消化管吻合部狭窄)、胆嚢炎、胃腸障害その他-ダンピング症候群、胃腸障害その他-胃排出遅延、胃食道逆流性疾患(逆流性食道炎)、イレウス、血栓塞栓症、肺感染(肺炎)、腹水、創傷感染(術後創感染)、創し開
- 3) 術後晚期合併症(CTCAE v4.0):術後初回退院より術後5年まで  
全治療患者数を分母とし、下記の有害反応についてそれぞれ CTCAE v4.0 および Clavien-Dindo 分類による最悪 Grade の頻度を求める。
  - ・胆嚢炎(術後胆のう炎)、胃食道逆流性疾患(逆流性食道炎)、イレウス、腹膜感染(腹腔内膿瘍)、傷害・中毒および処置合併症-その他(消化管吻合部狭窄)、胃腸障害-その他(ダンピング症候群)、肺感染(肺炎)、創傷感染(術後創感染)、創合併症(腹壁癒痕ヘルニア)

上記以外の有害事象については、CTCAE v4.0 における血液毒性(「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」「骨髄機能不全」「CD4 リンパ球減少」)以外の Grade 3 以上の有害事象が観察された場合のみ 1)は手術所見用紙、2)は術後記録用紙、3)は追跡調査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。

### 11.2.6. 手術関連死亡割合

プロトコル治療の一部以上が施行された患者数(全治療例)を分母として、すべての死亡のうちプロトコ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数を分子とする割合。

### 11.2.7. 早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコル治療期間中、あるいは最終プロトコル治療日から30日以内の全ての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコル治療との因果関係を問わない。

### 11.2.8. Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.8.の定型項目に加えて CRF に自由記載欄に書かれた有害事象のうち、プロトコル治療期間中、あるいは最終プロトコル治療日から30日以内に Grade 4 の非血液毒性と判断されたものが1つ以上みられた患者の数を分子とする割合。プロトコル治療との因果関係は問わない。非血液毒性とは「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」「骨髄機能不

全「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象を指す。

※「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」「骨髓機能不全」「CD4 リンパ球減少」

### 11.2.9. 術後早期経過

#### 1) 排ガスまでの日数

手術翌日(術後 1 日目)から術後 21 日目までに、最初に排ガスもしくは排便のいずれか早い方が確認されるまでの期間を 1 日単位で記録する。手術当日の排ガスや排便については、カウントしない。術後 21 日目までに排ガス・排便が確認できなかった場合は術後 21 日目で打ちきりとする。排ガスが得られたかどうかは患者申告でよい。

#### 2) 鎮痛剤の使用割合

全治療患者数を分母として、術後 5 日目以降、10 日目までに鎮痛剤を 1 度でも使用した患者数を分子とする割合を鎮痛剤の使用割合とする。鎮痛剤とは以下のすべてを含む。

- ・非ステロイド抗炎症薬(NSAID)を含む非麻薬性鎮痛薬
- ・麻薬性鎮痛薬
- ・術後から挿入されていた硬膜外麻酔を術後 5 日目以降も継続した場合

#### 3) 術後 3 日目までの体温(最高値)

手術翌日(術後 1 日目)から術後 3 日目までの体温の最高値。期間中は最低 1 日に 3 回以上測定する。

#### 4) 入院期間中の体温(最高値)

手術翌日(術後 1 日目)から術後初回退院日までの体温の最高値。期間中は最低 1 日 1 回以上測定する。

### 11.2.10. 術後QOL

登録時 QOL 調査を行うことのできた患者(QOL 集計対象例)を対象とし、術後 30 日、術後 90 日、術後 1 年、術後 3 年時点での QOL 評価を以下の 52 項目に関して行う。得られた QOL 調査票に基づき、QOL 調査研究事務局で下位尺度スコアをそれぞれ算出する。解析方法については「12.4.3. QOL の解析」を参照。

#### 1) 下位尺度:( )内は含まれる項目数

EORTC QLQ-C30:

Global health status(2 項目)

Functional scales:

Physical(5 項目)

Role(2 項目)

Emotional(4 項目)

Cognitive(2 項目)

Social(2 項目)

Symptom scales:

Fatigue(3 項目)

Nausea and vomiting(2 項目)

Pain(2 項目)

Dyspnea(1 項目)

Sleep disturbance(1 項目)

Appetite loss(1 項目)

Constipation(1 項目)

Diarrhea(1 項目)

Financial impact(1 項目)

EORTC QLQ-STO22:

Dysphasia(4 項目)

Pain(3 項目)

Dietary restrictions(5項目)  
 Upper gastro-intestinal symptoms(3項目)  
 Emotional problems(3項目)  
 Dry mouth(1項目)  
 Body image(1項目)  
 Hair loss(2項目)

2) 下位尺度スコアの算出方法

- ① まず、複数の質問項目からなる下位尺度について、回答結果の平均値を計算する。ただし回答されていない項目は計算から除外する。
  - ② 以下の式により、0-100点の範囲をとる下位尺度スコアを算出する。
    - ・ EORTC QLQ-C30のGlobal health status:  $(\text{回答結果の平均値}-1)/6 \times 100$
    - それ以外(EORTC QLQ-C30のFunctional scalesの5下位尺度、Symptom scalesの9下位尺度、EORTC QLQ-STO22の8下位尺度)は、
      - ・ 複数項目からなる下位尺度:  $\{1-(\text{回答結果の平均値}-1)/3\} \times 100$
      - ・ 単一項目からなる下位尺度:  $\{1-(\text{回答結果}-1)/3\} \times 100$
- ※ Hair lossの1項目「髪が抜けましたか」については、「はい」を2、「いいえ」を1として  
 $(\text{回答結果}-1) \times 100$

QOLに関する主たる解析では、EORTC QLQ-C30のGlobal health statusスコアを用いる。先行研究のデータ<sup>41</sup>(術後90日のGlobal health statusスコアが、登録時と比べて開腹手術群で-15.4点、腹腔鏡手術群で-6.4点)に基づき「臨床的に意味のある増悪」(登録時調査結果と比較して10点以上の低下)を示す患者の割合を開腹胃切除術群で61%、腹腔鏡下胃切除術群で45%と仮定すると、有意水準両側0.05、検出力80%で一群152例、両群で304例以上の登録数が必要である。手術1年後、3年後については先行研究データはないが群間差は縮小すると予想されることも考慮し、附随研究実施4施設では全登録例でQOL調査を行う。その他、解析方法については「12.4.3. QOLの解析」を参照。

## 12. 統計的事項

### 12.1. 主たる解析と判断規準

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である開腹による胃切除術(A群)に対し、試験治療群である腹腔鏡下胃切除術(B群)が、primary endpointである全生存期間(OS)において許容範囲を超えて下回らないこと(非劣性)の検証である。

試験治療群が標準治療群に対し全生存期間で非劣性であることが証明できた場合、試験治療(腹腔鏡下胃切除術)の低侵襲性の有無にかかわらず、腹腔鏡下胃切除術は開腹手術とともに標準治療の一つと位置づける。

なお、低侵襲性を評価するためのエンドポイントは、術後早期経過(排ガスまでの日数、鎮痛剤の使用割合、術後3日目まで及び入院期間中の体温の最高値)、及び一部の施設で実施する術後QOLの群間比較の結果を総合的に評価し、試験治療の優越性(低侵襲性)の有無を判断するが、これらはいずれも低侵襲性の指標として確立されたものではない。そのため、これらの低侵襲性を評価するためのエンドポイントの解析はいずれも探索的解析と位置づけ、新たな標準治療とすかどうかの判断には用いない。

全生存期間における非劣性が証明できなかった場合には、標準治療である開腹による胃切除術が引き続き有用な治療法であると結論する。

試験治療群の低侵襲性の有無にかかわらず、試験治療群において全生存期間の非劣性に続き、優越性が示された場合には、試験治療(腹腔鏡下手術)がより有用な治療法であると結論する。

主たる解析として、グループでの検討を経て決定した全適格例を対象に、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を信頼区間により推定する。層別Cox回帰を主たる解析としなかった理由は、予後のよい集団であり、イベントが極端に少ない層が生じる可能性が高いためである。信頼区間はWald法で算出し、片側有意水準5%に対応する90%信頼区間を用いる。「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」から帰無仮説に対応するハザード比(試験治療群の標準治療群に対するハザード比)を1.54とする。有意水準片側5%に対応するハザード比の90%信頼区間の上限が1.54未満であれば、非劣性が検証されたと結論する。参考として全登録例を対象とした解析も行う。

本試験は非劣性試験であるため片側検定とし、試験全体の有意水準は片側5%とする。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、年次生存割合等に対してはGreenwoodの公式を用いて95%信頼区間を求める。治療効果の推定値として、Cox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95%信頼区間を求める。なお、参考として施設以外の割付調整因子を層としたCox回帰を行い、また、必要に応じてその他の偏りが見られた背景因子で調整したCox回帰を行う。

なお、非劣性が証明された場合には、引き続き優越性検証も行うこととするが、多重性の調整は不要であるため、その場合の有意水準も片側5%とし、ハザード比の90%信頼区間の上限が1.00未満であれば、優越性が検証されたと結論する。参考として、層別しないLog-rank検定による群間比較結果も提示するが、主たる判断はハザード比の90%信頼区間上限に基づく結果によって下すこととする。

### 12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「2.4.2.臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、推定される標準治療群(開腹による胃切除術)、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)の5年生存割合は標準治療群・試験治療群ともに90%である。また、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)において許容される5年生存割合の非劣性マージンを5%とする(生存時間が指数分布に従うと仮定した場合、これは、試験治療群の標準治療群に対するハザード比で1.54に相当する)。

「2.4.3.患者登録見込み」で示した胃がん外科グループの患者登録見込みより、登録期間5年、追跡期間5年として以下の検討を行った。

試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)が少なくとも標準治療群(開腹による胃切除術)とともに標準治療の新たな1オプションとなるためには、5年生存割合で5%以上下回ってはならない。この場合の腹腔鏡下胃切除術の開腹による胃切除術に対する非劣性の検証に必要な1群あたりの登録数を片側 $\alpha=0.05$ として、Schoenfeld & Richterの方法<sup>46</sup>を用いて必要登録数を求めると、以下のようになる。

表 12.2

| 期待 5 年生存割合           |                     | 許容<br>ハザード比<br>(*) | 各検出力における<br>両群合計の必要被験者数<br>(イベント数) |              |               |
|----------------------|---------------------|--------------------|------------------------------------|--------------|---------------|
| 標準治療群<br>(開腹による胃切除術) | 試験治療群<br>(腹腔鏡下胃切除術) |                    | 75%                                | 80%          | 85%           |
| 87%                  | 87%                 | 1.54               | 610                                | 702          | 816           |
| 90%                  | 90%                 |                    | 786<br>(114)                       | 904<br>(131) | 1052<br>(153) |
| 93%                  | 93%                 |                    | 1114                               | 1280         | 1488          |

(\*) 帰無仮説に対応する試験治療群の標準治療群に対するハザード比

予定登録数を両群あわせて 920 例とすると、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)と標準治療群(開腹による胃切除術)の期待 5 年生存割合が予想通り 90%であった場合には検出力を 80%以上とすることができる。以上を踏まえ、予定登録数を以下のように設定した。

予定登録数: 各群 460 例、両群計 920 例

登録期間: 5 年、追跡期間: 登録終了後 5 年

(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。)

両群の期待 5 年生存割合 90%の下での主たる解析時点における期待イベント数は 131 以上である。両群の 5 年生存割合が予想通りでも、登録スピードが遅いなどの理由により予定されていたイベント数に達していない可能性がある。上記の表を参考に、主たる解析前の検討においてイベント数が 114 に達していない場合には、追跡期間の延長を検討する。

また、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)と標準治療群(開腹による胃切除術)の期待 5 年生存割合が予想より良好であった場合には検出力が低下する(5 年生存割合が 93%のとき、924 例で検出力が 68%となる)ため、追跡期間の延長・試験結果の判断規準に関わるプロトコル改訂を検討する。

## 12.3. 中間解析と試験の早期中止

### 12.3.1. 中間解析の目的と時期

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で 2 回の中間解析を行う。1 回目の中間解析は、登録中に登録を続けることが妥当かどうかを判断する目的で、2 回目の中間解析は登録終了後早期に、予定した期間の追跡を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、速やかに試験結果を学会及び論文にて公表する。

1 回目の中間解析は、予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行い、2 回目の中間解析は、登録が終了し、すべての登録患者のプロトコル治療が終了する時期を目途に、データセンターと研究代表者/研究事務局で相談した上で適切と思われる時期の定期モニタリングに合わせて行う。原則として中間解析中も登録は停止しない。

### 12.3.2. 中間解析の方法

中間解析は JCOG データセンターが行う。原則として中間解析中も登録は停止しない。

試験全体の  $\alpha$  エラーを 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  $\alpha$  消費関数を用いて調整し、群間の生存期間の差について統計学的有意性を調べる。 $\alpha$  消費関数として、O'Brien & Flemingタイプを用いる<sup>47)</sup>。

JCOG データセンターの当該グループ担当統計部門担当者は、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。実際の中間解析は、当該グループ担当ではない統計スタッフが先行し、中間解析レポートを作成する。

それぞれの時期の解析において、治療法を共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルによって、治療効果のハザード比及びその信頼区間を算出し、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)の全生存期間が標準治療群(開腹による胃切除術)のそれを上回り、多重性を調整したハザード比の信頼区間上限が許容ハザード比 1.54

を下回った場合、統計的に有意に非劣性が証明されたと判断する。また、非劣性の証明に引き続き多重性を調整したハザード比の信頼区間上限が1を下回った場合、統計的に有意に優越性が証明されたと判断する。

本試験の中間解析結果に基づく判断規準は以下のとおりである。

#### 1 回目(登録中)の中間解析

- 標準治療群(開腹による胃切除術)に対して、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)の全生存期間での非劣性が示されなかった場合、あるいは、非劣性が証明されたものの優越性は証明されなかった場合はいずれの場合も試験を継続する。
- 標準治療群(開腹による胃切除術)に対して、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)の全生存期間での優越性が示された場合、試験を中止する(有効中止)。
- 試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)の全生存曲線が標準治療群(開腹による胃切除術)のそれを下回っている場合には検定等の統計学的な判断に制約されずに総合的に試験中止の可否を検討することとするが、ハザード比の点推定値が許容ハザード域(ハザード比 $>1.54$ )を超えて上回った場合(試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)が許容範囲を超えて悪い場合)には、試験を中止する(無効中止)。

#### 2 回目(登録終了後)の中間解析

- 標準治療群(開腹による胃切除術)に対して、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)の全生存期間での非劣性が示されなかった場合は試験を継続する。
- 標準治療群(開腹による胃切除術)に対して、試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)の全生存期間での非劣性が示された場合、試験を中止する(有効中止)。
- 試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)の全生存曲線が標準治療群(開腹による胃切除術)のそれを下回っている場合には検定等の統計学的な判断に制約されずに総合的に試験中止の可否を検討することとするが、ハザード比の点推定値が許容ハザード域(ハザード比 $>1.54$ )を超えて上回った場合(試験治療群(腹腔鏡下胃切除術)が許容範囲を超えて悪い場合)には、試験を中止する(無効中止)。

中間解析時には以下の secondary endpoints の群間比較も行う。

#### 安全性の secondary endpoints:

- 術後早期経過(排ガスまでの日数、鎮痛剤の使用割合、術後 3 日目まで及び入院期間中の体温の最高値)

#### 有効性の secondary endpoints:

- 無再発生存期間

### 12.3.3. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は中間解析レポートとしてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、会議により試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表者またはグループ代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

ただし、効果・安全性評価委員会委員のうち、当該グループのメンバーは審査には加わらない。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の勧告が出されない限り、最終追跡が終了するまで、本試験の研究代表者、研究事務局、参加施設の研究者、グループ代表者、グループ事務局は中間解析結果を知ることができない。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

試験の中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者およびグループ代表者は効果・安全性評価委員会に連名で「試験中止許可願い」または「プロトコル改訂願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。

研究代表者およびグループ代表者は効果・安全性評価委員会の勧告内容に異議申し立てができるが、効果・安全性評価委員会との間で意見の調整ができなかった場合、最終的には JCOG 代表者の指示に従う。

試験中止となった場合も、その後の追跡期間は最終登録から 5 年間とする。

中間解析により試験中止となった場合、その中間解析が本試験の主たる解析となる。データセンターは、研究代表者、研究事務局と協力して、当該中間解析結果を中心に、不完全データの補完や結果の公表に必要な

解析を行い、すみやかに「主たる解析レポート」を作成してグループと効果・安全性評価委員会に提出する。

#### 12.4. Secondary endpointsの解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。Secondary endpoint の解析は探索的であるので、多重性の調整は行わない。必要に応じて群間比較を行うが、群間比較の結果が有意でない場合には、両群に差がないということの意味しないことに注意する。

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

Secondary endpointsのうち、安全性のエンドポイントは、腹腔鏡下手術完遂割合(B群のみ)、開腹移行割合(B群のみ)、有害事象発生割合、早期死亡割合/Grade4の非血液毒性発生割合/手術関連死亡割合、術後早期経過(排ガスまでの日数、鎮痛剤の使用割合、術後3日目まで及び入院期間中の体温の最高値)であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする(「14.1.定期モニタリング」)。

発生割合の区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いて行う。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。検定及び区間推定は、中間解析・最終解析時にのみ算出する。

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

Secondary endpointsのうち、有効性のエンドポイントは、無再発生存期間であり、群間比較は中間解析及び最終解析においてのみ実施する。

Secondary endpoints の解析では多重性の調整は行わない。

グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例を対象とするが、全登録例による比較も参考として行う。

無再発生存期間、無再発生存期間中央値、年次無再発生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、年次生存割合等に対しては Greenwood の公式を用いて 95%信頼区間を求める。群間比較には、治療法を説明変数とした Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、腹腔鏡下胃切除術群の開腹による胃切除術群に対するハザード比の信頼区間を用いる。必要に応じて施設以外の割付調整因子(cStage [IA/IB])を層とした Cox 回帰や、その他の偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。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、腹腔鏡下胃切除術群の開腹による胃切除術群に対する全生存期間のハザード比 < 1.54 を参考とし、ハザード比の信頼区間に基づき判断する。なお、検定の有意水準は primary endpoint と同じく片側 5%とし、非劣性の検討にあたってはこれに対応するハザード比の 90%信頼区間を用いる。

##### 12.4.3. QOLの解析

- 1) QOL 調査結果の解析は、QOL調査研究事務局が行う。解析にあたってはJCOG データセンター統計解析担当者の指導・監督を受けるものとする。
- 2) 基礎的なデータ要約として、各調査時点でのQOL調査の実施数、全欠損数、死亡または全身状態悪化による欠損数を記述するとともに、Global health statusスコア及び各下位尺度(「11.2.8. QOL」参照)の調整しない平均ならびに標準偏差を治療群別・調査時点別に算出する。
- 3) QOLに関する主解析の対象は、QOL集計対象例(「11.1.4.QOL調査対象例・QOL集計対象例」参照)とする。
- 4) QOLに関する主解析として、一般化推定方程式(GEE)に基づくモデルを用い、Global health statusスコアにおいて術後90日の時点で「臨床的に意味のある増悪」(登録時調査結果と比較して10点以上の低下)が認められた患者の割合を治療群間で比較する。登録時QOL調査が行われたものの術後90日のデータが欠損となった患者については、「臨床的に意味のある増悪あり」として取り扱う。共変量として登録時のGlobal health statusスコアを用いる。試験治療である腹腔鏡下胃切除術群において「臨床的に意味のある増悪」の割合が有意に低いことを期待する。術後90日の時点で「臨床的に意味のある増悪」の割合が腹腔鏡下胃切除術群で有意に低かった場合は手術1年後時点の、さらに手術1年後時点で「臨床的に意味のある増悪」の割合が腹腔鏡下胃切除術群で有意に低かった場合は手術3年後時点の比較を行う。なお、secondary endpointとして探索的な解析を行うため、多重性の調整は行わない。ただし、本QOL解析において最も興味のある群間比較は90日時点でのものであること、QOLの差が縮まることが予想される中で、1年後、3年後の時点でも差があるか否かを確認したい意図があることを反映し、Global health statusスコアに関する群間差の検定は上述の通り術後90日、術後1年、術後3年の順に有意水準両側 5%で評価する。
- 5) QOLに関する主解析結果を補足するための副次的な解析として、QOL集計対象例のうち少なくとも1回、術後



のQOL調査を実施できた患者を対象とし、線形混合効果モデルを用いた繰り返し測定データの分散分析に基づく治療群別・調査時点別の各下位尺度スコアならびに95%信頼区間を图示する。

- 6) QOL に関する主解析結果を補足するための副次的な解析として、以下に示す探索的な解析を行う。なお、探索的解析時には、QOL 調査対象例のうち、解析に用いるデータが測定されている患者を対象とする。
- ① 登録時の各下位尺度スコアと全生存期間の関連について、Cox の比例ハザードモデルを用いて検討する。下位尺度スコアはまず連続変量として線形性についての検討を行い、必要に応じてカテゴリカル変数として扱う。共変量として性別、年齢、登録時PS、治療群、病理学的進行度を用いる。なお、その他、本研究のデータにおいて各下位尺度スコアならびに全生存期間と有意に関連する因子が見い出された場合には新たに共変量に加える。
  - ② 登録時の各下位尺度スコアと無再発生存期間の関連について、Cox の比例ハザードモデルを用いて検討する。下位尺度スコアはまず連続変量として線形性についての検討を行い、必要に応じてカテゴリカル変数として扱う。共変量として性別、年齢、登録時PS、治療群、病理学的進行度を用いる。なお、その他、本研究のデータにおいて各下位尺度スコアならびに無再発生存期間と有意に関連する因子が見い出された場合には新たに共変量に加える。
  - ③ 登録時の各下位尺度スコアと有害事象の関連についてそれぞれ検討する。下位尺度スコアは、まず連続変量として線形性についての検討を行い、必要に応じてカテゴリカル変数として扱う。従属変数は術中合併症または術後早期合併症とし、各々ロジスティックモデルを用いて解析する。共変量として性別、年齢、治療群、リンパ節郭清程度、再建術式を用いる。なお、その他、本研究のデータにおいて各下位尺度スコアならびに有害事象と有意に関連する因子が見い出された場合には新たに共変量に加える。
  - ④ 再建術式と、術後 30 日・術後 90 日・術後 1 年・術後 3 年の各下位尺度スコアとの関連について、線形混合効果モデルを用いた繰り返し測定データの分散分析により検討する。共変量として登録時の各下位尺度スコア、性別、年齢、治療群、迷走神経腹腔枝温存の有無、リンパ節郭清程度、病理学的進行度、調査時期を用いる。なお、その他、本研究のデータにおいて再建術式ならびに術後 QOL スコアと有意に関連する因子が見い出された場合には新たに共変量に加える。
  - ⑤ 迷走神経腹腔枝温存の有無と、術後 30 日・術後 90 日・術後 1 年・術後 3 年の各下位尺度スコアとの関連について、線形混合効果モデルを用いた繰り返し測定データの分散分析を用いて検討する。共変量として登録時の各下位尺度スコア、性別、年齢、治療群、リンパ節郭清程度、再建術式、病理学的進行度、調査時期を用いる。なお、その他、本研究のデータにおいて迷走神経腹腔枝温存の有無ならびに術後 QOL スコアと有意に関連する因子が見い出された場合には新たに共変量に加える。
  - ⑥ リンパ節郭清程度(D2 vs D2 未満)と、術後 30 日・術後 90 日・術後 1 年・術後 3 年の各下位尺度スコアとの関連について線形混合効果モデルを用いた繰り返し測定データの分散分析を用いて検討する。共変量として登録時の各下位尺度スコア、性別、年齢、治療群、再建術式、迷走神経温存の有無、病理学的進行度、調査時期を用いる。なお、その他、本研究のデータにおいてリンパ節郭清程度ならびに術後 QOL スコアと有意に関連する因子が見い出された場合には新たに共変量に加える。

## 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、プロトコルに記載した場合または効果・安全性評価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。

最終解析結果はデータセンターが「最終解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、および JCOG 代表者に提出する。

研究代表者/研究事務局は最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを主として臨床的観点からまとめた「総括報告書」を作成し、グループ代表者および JCOG データセンター長の承認を得て、効果・安全性評価委員会、JCOG データセンター、JCOG 代表者に提出する。

効果・安全性評価委員会の総括報告書承認をもって「試験終了」とする。

## 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)及び「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号 <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)に従って本試験を実施する。

本プロトコールでの「医療機関」は、上記指針における「臨床研究機関」に対応する。

### 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、本プロトコールで「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、JCOG が実施する研究であること
- 3) 本試験のデザイン及び根拠(rationale: 意義、登録数、必要性、目的、割付など)
- 4) プロトコール治療の内容  
薬品名、投与方法、投与量、治療周期、プロトコール治療全体の期間など
- 5) プロトコール治療により期待される効果  
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果など
- 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、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関する説明
- 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(緩和医療も含む)や標準治療法の内容、効果、毒性など  
代替治療を選択した場合の利益と不利益
- 9) 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説明
- 10) QOL 調査(QOL 調査参加 4 施設: 国立がんセンター中央病院、神奈川県立がんセンター、静岡県立静岡がんセンター、愛知県がんセンター中央病院のみ)  
QOL 調査の目的、意義、質問票の内容、時期など
- 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、プロトコール治療継続の拒否(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 JCOG データセンターに連絡すること。  
① 患者拒否: 以降のプロトコール治療継続の拒否(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、以後のプロトコールに従った治療、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

JCOG の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

15) 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、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。原本はカルテに保管する。

13.3. 個人情報の保護と患者識別

JCOG は、個人情報及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、「JCOG プライバシーポリシー」を定め、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努める。詳細については、JCOG ホームページ(<http://www.JCOG.jp/>)参照。

13.3.1. JCOGが従うポリシー、法令、規範

JCOG は JCOG 研究を行うにあたり原則として、「JCOG プライバシーポリシー」の他、以下の法令、規範に従う。下記以外の法令、規範、ポリシーが適応となる場合は、加えて従うこととする。

- ・ 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 15 年 7 月 16 日法律第 119 号)
- ・ ヘルシンキ宣言(日本医師会訳)
- ・ 臨床研究に関する倫理指針(平成 15 年 7 月 30 日制定、平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 20 年 7 月 31 日全部改正、厚生労働省告示第 415 号)

13.3.2. 個人情報の利用目的と利用する項目、及び利用方法

1) 利用目的

JCOG では、基本理念「最善の治療法をより多くの患者へ提供すること」に従い、「臨床研究の正しい結果を得るために、治療中だけでなく治療終了後も長期間にわたり患者個人を特定して調査を行うこと、及び取得した情報を適切に管理すること」を目的として、患者の個人情報を利用する。

2) 利用する項目

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

患者 ID(カルテ番号)、生年月日、イニシャル、病理検体番号(必要時)

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

3) 利用方法

患者の個人情報及び診療情報は、各種 CRF に医療機関の研究者が記載し、原則として郵送あるいは手渡しのいずれかの方法でデータセンター宛に提出することにより収集する。ただし、迅速な連絡が必要となる患者登録に限り、電話あるいは FAX を利用する。

その他、収集した情報の正確性の確認のため、データセンターと医療機関の研究者間で各種 CRF の写しをやりとりする場合は、郵送あるいは手渡しに限定する。

なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

### 13.3.3. 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、JCOG の該当する委員会(プロトコル審査委員会など)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及びプライバシー保護担当者を定め、個人情報の利用にあ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JCOG 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及び苦情の受付

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、電子メール、FAX のいずれかの方法で受け付ける。

問い合わせ窓口： JCOG データセンター プライバシー保護担当  
 郵送先 : 〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1 国立がんセンター  
 E-mail : JCOG\_privacy@ml.JCOG.jp  
 FAX : 03-3542-3374

## 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、各医療機関の施設コーディネーターは各医療機関の承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーはデータセンターが保管する。

なお、患者への説明文書は、臨床試験についての諸要件から逸脱しない範囲において医療機関毎に改変を加えたものを当該医療機関の承認を得て用いることができるが、プロトコルについては医療機関毎の内容変更は許容されない。全施設共通のプロトコルを用いる。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコルとして改正もしくは改訂を行うため、医療機関からプロトコル本文の修正依頼があった場合は、施設コーディネーターは研究事務局に相談すること。説明文書を医療機関の指示等により改変した場合は、改変した説明文書を研究事務局に送付する。研究代表者/研究事務局は、施設での改変(削除や内容変更)が不適切と判断した場合、施設研究責任者/施設コーディネーターを通じて医療機関に再検討を依頼することができる。

### 13.5.2. 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参加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、JCOG 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、変更内容の実行(activation)に先だって「プロトコル改訂申請」を効果・安全性評価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。

JCOG では、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・改訂の区別は効果・安全性評価委員長が行うため、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に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)