

6.2. プロトコール治療中止・完了規準

6.2.1. プロトコール治療完了の定義

プロトコール治療として規定した手術が終了した時点で、プロトコール治療完了とする。なお、手術の終了は閉腹終了時とする。

6.2.2. プロトコール治療中止の規準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

- 1) プロトコール治療無効と判断された場合
 - ・術中所見にて、Stage IVと診断された場合
- 2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合
 - ・術中合併症にてプロトコールに沿った手術の継続が困難となった場合
- 3) 有害事象との関連が否定できない理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
- 4) 有害事象との関連が否定できる理由により、患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合
 - ・登録後、プロトコール治療開始前の患者拒否の場合
 - ・プロトコール治療中の本人や家人の転居など、有害事象との関連がまず否定できる場合
- 5) プロトコール治療中の死亡
 - ・他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡
- 6) その他、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、プロトコール違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更した場合など
プロトコール治療中止日は、1)と2)の場合は手術日、5)の場合死亡日、それ以外の場合は担当医がプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.3. 併用療法・支持療法

6.3.1. 手術療法の併用療法・支持療法

併用療法・支持療法については規定せず各施設の方針に従う。ただし、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ことを推奨する。

6.4. 後治療

6.4.1. 推奨される後治療

プロトコール治療完了後の治療については、胃癌取扱い規約 14 版による術後病理所見に従い、胃癌治療ガイドライン(医師用第 4 版)に準じて、以下に示す対応を推奨する。

- 1)pStage IA、IB、II (T1N2)かつ R0 の場合
無治療で経過観察する。
- 2)pStage II(T1N2を除く)、IIIA、IIIB かつ R0 の場合
胃切除後 6 週間以内に、以下の投与レジメンで S-1 による術後化学療法を開始し、術後 1 年間継続することを推奨する。なお、S-1 以外の薬剤の使用は許容しない。また、術後補助化学療法を行わなかった場合でも、プロトコール逸脱とはしない。
- 3)pStage IV もしくは R1・R2 の場合
後治療は自由とする。

S-1 投与量・投与法

S-1 の 28 日連続投与と 14 日間の休薬期間をもって 1 コースとし、手術後から 1 年間(8 コース:48 週)投与する。

S-1 投与量	投与法	投与日	休薬日
80-120 mg/body	1 日 2 回の経口投与	day 1-28	day 29-42

S-1 投与量は以下に従う。

体表面積	S-1 投与量(カプセル剤の場合)
1.25 m ² 未満	→ 80 mg/day (20 mg x 4 cap)
1.25 m ² 以上、1.50 m ² 未満	→ 100 mg/day (25 mg x 4 cap)
1.5 m ² 以上	→ 120 mg/day (20 mg x 6 cap)

S-1 投与の日内分割は以下に従う(カプセル剤の場合)。

S-1 投与量	朝食後	夕食後
120 mg/day	20 mg x 3 cap	20 mg x 3 cap
100 mg/day	25 mg x 2 cap	25 mg x 2 cap
80 mg/day	20 mg x 2 cap	20 mg x 2 cap
50 mg/day	25 mg x 1 cap	25 mg x 1 cap

有害事象の発現状況に応じて、以下を参考にした用法・用量レベルの変更、もしくは投与の中止を検討する。

レベル	用量 (mg/body/day)			1 コース	投与日	休薬日
全量	120	100	80	42 日間	day 1-28	day 29-42
	↓	↓	↓			
レベル-1	100	80	50	42 日間	day 1-28	day 29-42
	↓	↓	↓			
レベル-2	100	80	50	42 日間	day 1-14 day 22-35	day 15-21 day 36-42

6.4.2. 再発、およびプロトコール治療中止後の後治療

プロトコール治療完了後の再発、およびプロトコール治療中止後の後治療については、特に規定しない。

主たる解析や定期モニタリング等により試験の主たる結論が判明した場合、必要に応じて試験に登録された患者に試験の結果を説明し、個々の患者の治療経過を考慮の上、最良と考えられる治療法を提供する。

また、プロトコール治療中止規準には該当するが、臨床的には「プロトコール治療継続」が妥当と判断される場合は、原則として(時間的余裕がない場合を除いて)、担当医レベルで決定するのではなく、施設研究責任者もしくは施設コーディネーターを通じて研究事務局に相談すること。研究事務局と施設研究責任者・施設コーディネーターの合意の下に、「プロトコール治療中止→後治療として治療」か、「逸脱してプロトコール治療継続」かを決定する。研究事務局との相談内容および意思決定の経緯は、当該患者の治療終了報告用紙や経過記録用紙のコメント欄に詳細に記載すること。なお、「逸脱してプロトコール治療継続」が頻発する場合は、プロトコール治療中止規準が臨床的に不適切である可能性があるため、研究事務局はグループ会議やグループメーリングリストを利用してプロトコール治療中止規準の見直しについて検討する。

6.5. 腹腔鏡下胃切除術の妥当性の検討に関する中央判定のための写真撮影

リンパ節郭清を伴う腹腔鏡下手術が正確に行われていることを中央判定で確認するために、術野、小開腹創および切除胃標本の写真撮影を行う。ただし、開腹手術に移行した場合は不要である。

1) 撮影時期と撮影部位

撮影はデジタルカメラかデジタルビデオで行う。術野、開腹創および切除標本について、実際の写真の例を示す(図 6.5.A.~I.)。

- ① 再建前:術野(最低 2 枚、胃全摘+D2 郭清を行った場合には最低 6 枚)
 - ・ 幽門下リンパ節郭清部位(胃全摘を行った場合のみ:最低 1 枚)
幽門下リンパ節の郭清の程度が判るよう、右胃大網動静脈根部(切離部)を撮影する。噴門側胃切除の場合は不要。
 - ・ 脾上縁リンパ節郭清部位(最低 2 枚)
左胃動脈周囲(No.7)のリンパ節郭清を行った後に左胃動脈断端周囲を撮影する。腹腔動脈周囲リンパ節の郭清程度が判るよう、断端の総肝動脈側を 1 枚、脾動脈側を 1 枚撮影する。
 - ・ 遠位脾動脈周囲郭清部位(胃全摘+D2 郭清を行った場合のみ;最低 2 枚):胃全摘+D2 郭清を行った場合のみ撮影する。脾動脈遠位のリンパ節(No.11d)(1 枚)および脾門部リンパ節(No.10)(1 枚)の郭清程度が判るよう撮影する。
 - ・ 肝十二指腸間膜(胃全摘+D2 郭清を行った場合のみ:最低 1 枚):胃全摘+D2 郭清を行った場合のみ撮影する。肝十二指腸間膜の肝動脈に沿うリンパ節(No.12a)を郭清した場合のみ撮影する。右胃動脈の血管処理部が判るよう撮影する。
- ② 再建後:食道空腸吻合部(最低 1 枚)
- ③ 閉腹時:小開腹創(最低 1 枚)
小開腹創に定規を添えて撮影する。フラッシュが反射するため金属製の定規は推奨しない。
- ④ 手術終了後:切除胃標本(最低 1 枚)
腫瘍の辺縁から近位側および遠位側の胃切除断端までの距離が判るよう定規を添えて、胃内腔面より切除標本全体を撮影する。

2) 画像ファイル名の設定

5)で示す例のように、ファイル識別情報をそれぞれの画像のファイル名として設定する。保存形式は JPEG に統一する。患者氏名・カルテ番号・イニシャルなど、個人が特定できる情報は出力せず、画像内の個人情報も必ずマスキング処理しておくこと。

撮影部位は A~I の番号で表す

- | | |
|----------------------|-----------------------|
| A: 幽門下リンパ節郭清部位 | B: 脾上縁リンパ節郭清部位(総肝動脈側) |
| C: 脾上縁リンパ節郭清部位(脾動脈側) | D: 脾門部リンパ節郭清部位 |
| E: 遠位脾動脈リンパ節郭清部位 | F: 肝十二指腸間膜郭清部位 |
| G: 食道空腸吻合部 | H: 小開腹創 |
| I: 切除胃標本 | |

ファイル名の例:「JCOG1401_XXX_A.jpg」(XXX は登録番号)

3) 画像ファイルの送付

画像ファイルは手術後 4 週間以内に施設コーディネーターより研究事務局に電子メールに添付して送付する。

(送付先)

研究事務局:片井 均 E-mail:hkatai@ncc.go.jp

4) 画像ファイルが未受理の場合の対応

研究事務局は、登録後 8 週間が経過しても画像ファイルが送付されてこない場合は、参加施設に電話連絡し実際に画像が撮影されたかどうかを施設コーディネーターに問い合わせる。研究事務局は、画像が撮影されているが送付していなかった場合、施設コーディネーターに対して、画像ファイルを速やかに電子メールで送付するよう依頼する。一方、画像が撮影されていないことが確認された場合には、その患者に関して「手術の妥当性に関する中央判定」が不可能となったことを施設コーディネーターに通知する。

5) 画像ファイルの例



図 6.5.A. 幽門下リンパ節郭清部位

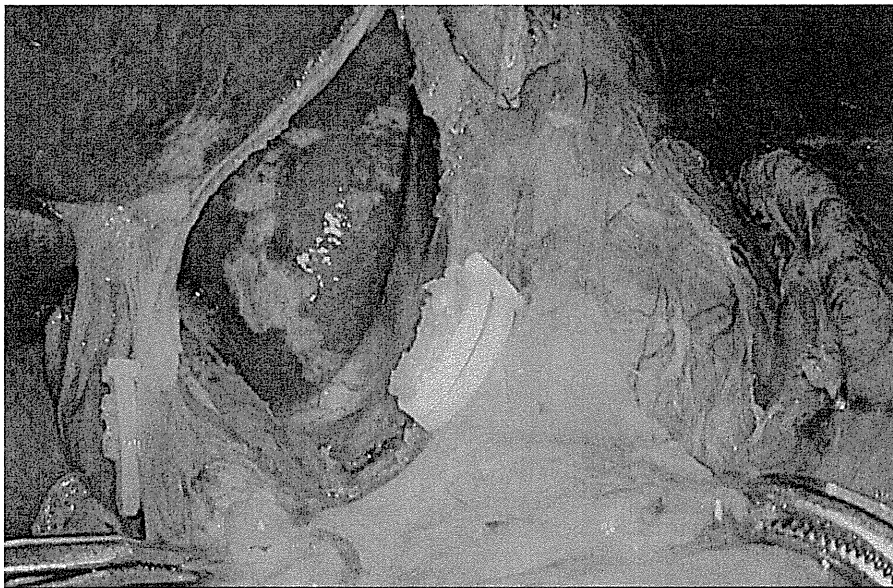


図 6.5.B. 膈上縁リンパ節郭清部位(総肝動脈側)

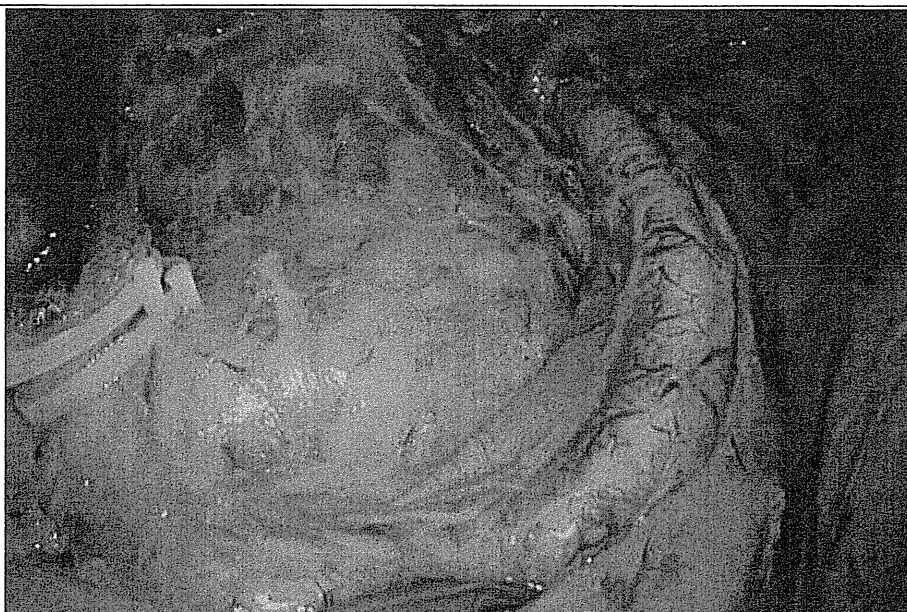


図 6.5.C. 脾上縁リンパ節郭清部位(脾動脈側)



図 6.5.D. 脾門部リンパ節郭清部位

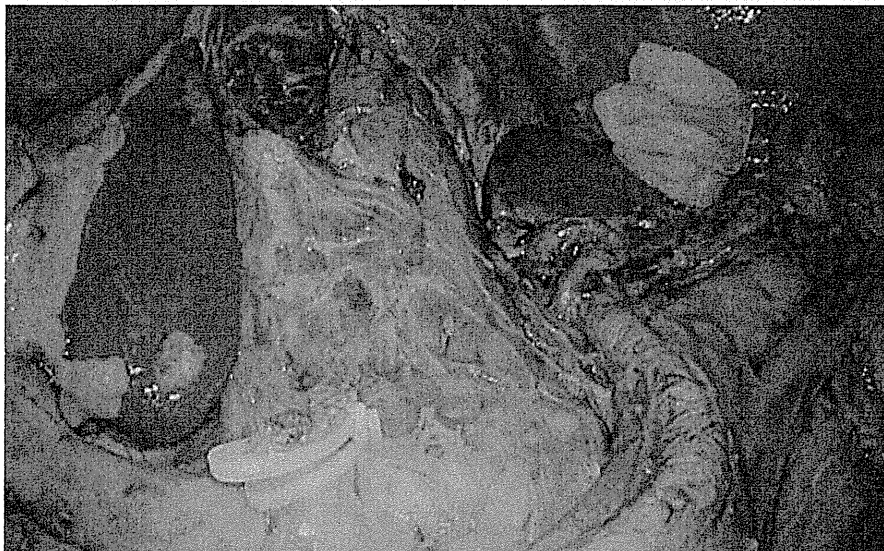


図 6.5.E. 遠位脾動脈リンパ節郭清部位



図 6.5.F. 肝十二指腸間膜郭清部位



图 6.5.G-1. 食道空腸吻合部(環状)

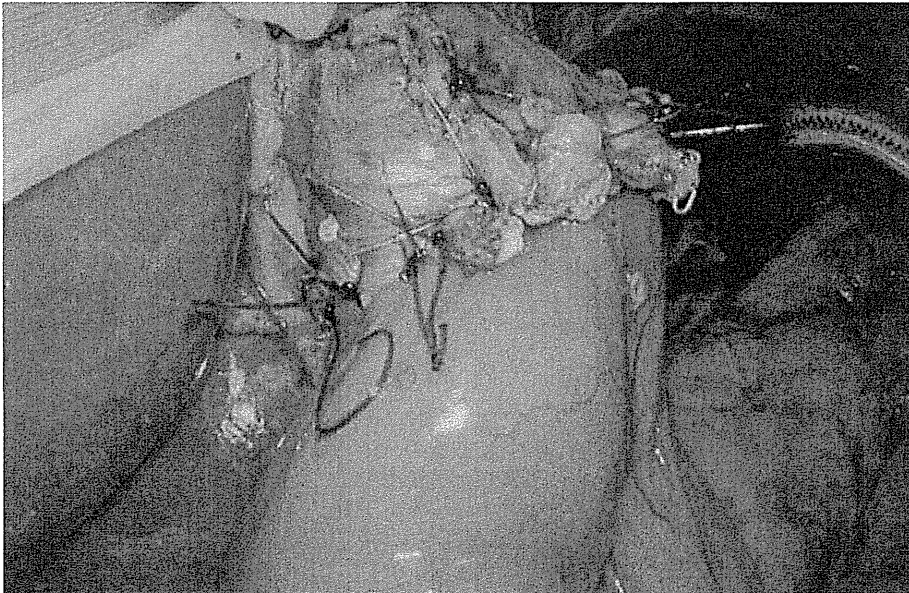


图 6.5.G-2. 食道空腸吻合部(線状)

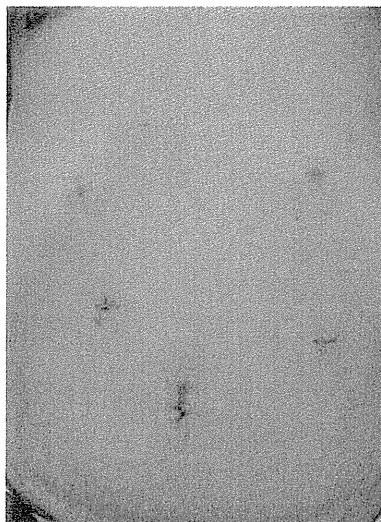


図 6.5.H. 小開腹創

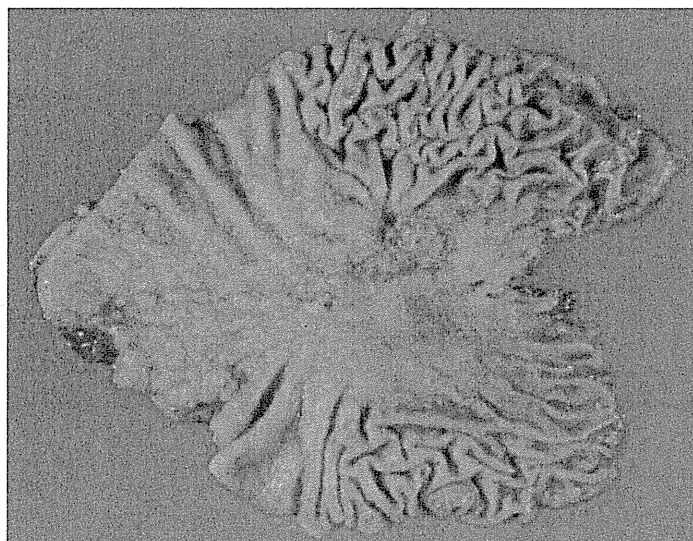


図 6.5.I. 切除胃標本

7. 予期される有害事象

7.1. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下のとおり。

7.1.1. 外科的切除術により予期される有害反応・手術合併症

1) 全身麻酔合併症

発熱^{※1}、アレルギー反応、気管閉塞、尿量減少、CPK 増加^{※1}、アンドーシス^{※1}、高カリウム血症^{※1}、筋肉痛^{※1}、譫妄、嘔声、喉頭浮腫、喉頭痙攣、血腫^{※2}、カテーテル関連感染^{※3}

※1 全身麻酔合併症として予期される悪性高熱を想定した項目

※2 硬膜外麻酔・脊椎麻酔合併症として予期される硬膜外血腫、脊髄くも膜下血腫を想定した項目

※3 硬膜外麻酔・脊椎麻酔合併症として予期される硬膜外膿瘍、脊髄くも膜下膿瘍を想定した項目

2) 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、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、食道出血、胃出血、十二指腸出血、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、術中動脈損傷、術中静脈損傷、術中神経系損傷、アレルギー反応

3) 術後早期(初回退院まで)に予期される有害事象

①術後の出血によって予期される有害事象

食道出血、胃出血、十二指腸出血、低血圧、高カリウム血症、脱水、ヘモグロビン、血中ビリルビン増加

②術後肺炎/膵液瘻によって予期される有害事象

肺炎、膵瘻、腹部感染、播種性血管内凝固、膵臓出血、腹腔内出血

③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

④術後早期に一般的に予期される有害事象

発熱、悪寒、多汗症、低体温、倦怠感、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、腹痛、大腸炎、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、肝胆道系障害-その他、門脈血栓症、回腸閉塞、結腸閉塞、小腸閉塞、食道吻合部漏出、胃吻合部漏出、胆管瘻、胃瘻、十二指腸瘻、空腸瘻、回腸瘻、結腸瘻、膵瘻、食道壊死、胃壊死、回腸潰瘍、空腸潰瘍、結腸潰瘍、食道穿孔、胃穿孔、十二指腸穿孔、回腸穿孔、空腸穿孔、結腸穿孔、胸膜感染(膿胸)、腹膜炎、創傷感染、食道狭窄、胃狭窄、十二指腸狭窄、空腸狭窄、回腸狭窄、結腸狭窄、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)、皮膚及び皮下組織障害-その他(皮下気腫)、創合併症、創し開、腹水、リンパ漏(乳糜腹水)、胸水、神経系障害-その他(横隔神経障害)、尿閉、肺感染、無気肺、気胸、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、高血糖、低アルブミン血症、錯乱、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

4) 術後晚期(初回退院以降)に予期される合併症

①手術創に関連して予期される合併症

皮膚硬結、創し開、創合併症、創傷感染

②胃切除に関連して予期される合併症

味覚異常、便秘、下痢、腹痛、体重減少、貧血、食道炎、食道狭窄、小腸狭窄、結腸狭窄

③術後晚期に一般的に予期される合併症

肺感染、胃腸障害-その他(ダンピング症候群)、空腸閉塞、回腸閉塞、結腸閉塞、食道狭窄、胃狭窄、十二指腸狭窄、空腸狭窄、回腸狭窄、結腸狭窄、イレウス、四肢浮腫、体幹浮腫、胆嚢炎、胆道感染、貧血、骨粗鬆症、感染性小腸結腸炎、腹部感染、敗血症、食欲不振、うつ病、脾感染、肝感染、傷害・中毒および処置合併症-その他(肝梗塞、肝膿瘍、脾梗塞、脾膿瘍)

④一般的には術後早期に予期される合併症だが、退院後にも予期されうる合併症

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、上部消化管出血、吻合部潰瘍、瘻管、肺炎、膵感染、腹膜炎、胃腸障害-その他(胃排出遅延)

7.1.2. JCOG0703における有害事象

JCOG0703「臨床病期I期胃癌に対する腹腔鏡下幽門側胃切除術の安全性に関する第II相試験」で観察された有害事象は以下のとおりである。

1) 術中合併症(n = 176)

CTCAE v3.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
術中損傷-結腸	1	0	0	0
-臓器の主要な静脈	1	0	0	0

2) 術後早期合併症(n = 176)

術中・術後合併症規準	CTCAE v3.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
術後無気肺・喀痰排出困難	無気肺	4	0	0	0
創解離、腹壁瘢痕ヘルニア	創傷合併症-非感染	1	0	0	0
術後出血	手術に関連する出血	-	-	2	0
縫合不全	消化管リーク - 食道、胃、十二指腸、空腸	0	2	0	0
吻合部狭窄	消化管狭窄- 食道、胃、十二指腸、空腸	0	0	1	0
臍液瘻	消化管リーク - 臍	0	0	2	0
機械的イレウス (術後癒着性など)	消化管閉塞-小腸 -細分類不能	0	0	0	1
	症候群 - その他 (ダンピング症候群)	1	0	0	0
	胸水(非悪性)	4	0	1	0
	腹水(非悪性)	1	0	0	0
	麻痺性イレウス	0	0	1	0
	発熱	86	4	1	0

3) 術後晚期合併症(n = 176)

術中・術後合併症規準	CTCAE v3.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
創感染	G0-2 好中球減少を伴う感染-創傷	-	2	0	0
吻合部狭窄	消化管狭窄 - 食道、胃、十二指腸、空腸	0	1	0	0
	症候群 - その他 (ダンピング症候群)	17	1	0	0
	体重減少	55	63	0	0
	便秘	11	6	0	0
	下痢	7	1	0	0

7.2. 有害事象/有害反応の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 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。

有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was actually done)ではなく、何がなされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。

治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本試験の記録用紙への記録においては「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうかが決まる)「8.2. 治療期間中の検査と評価」、「8.3. 治療終了後の検査と評価項目」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその Grade の初発現日を記載する。それ以外の有害事象については Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目と Grade およびその Grade の初発現日を記載する。

記録用紙に記入した Grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

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

8.1.1. 登録前 56 日以内に行う検査

- 1) 全身状態:PS(ECOG)、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(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、FBS(空腹時血糖)
- 4) 上腹部・骨盤造影 CT(スライス厚 5 mm 以下、造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 CT が不可能な場合は単純 CT でも可)
- 5) 上部消化管内視鏡(病理組織学的検査ただし他院での検査も許容する)
- 6) 胸部 X-P(正面):肺野条件(胸部単純 CT でもよい)
- 7) 安静時 12 誘導心電図
- 8) 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(加刀から閉創までのカウント)
- 3) 手術術式、リンパ節郭清度、再建法、再建経路、吻合法、合併切除臓器の有無
- 4) 皮膚切開の最大長
- 5) ポート数、特殊補助手技使用の有無、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(長径)
- 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-JCOG):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。
 - ・ 急性冠動脈症候群、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

- ① 原発巣の組織型
- ② 壁深達度、リンパ節転移、肝転移、腹膜播種、腹腔細胞診
- ③ 近位断端、遠位断端
- ④ 組織学的進行度、総合的癌遺残度
- ⑤ 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-JCOG 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「JCOG 術後合併症規準(Clavien-Dindo 分類)v2.0-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 v2.0
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	腹部感染	腹腔内膿瘍
縫合不全	食道吻合部漏出 胃腸吻合部漏出、小腸吻合部漏出 ^{※1}	消化管縫合不全
吻合部狭窄	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
術後胆嚢炎	胆嚢炎	胆嚢炎
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	小腸閉塞 イレウス	閉塞性イレウス 麻痺性イレウス
血栓塞栓症	血栓塞栓症	血栓症、塞栓症
術後肺炎	肺感染	肺炎
腹水	腹水	腹水
創感染	創傷感染	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 ^{※2}	

※1 本試験においては吻合に伴う漏出は、食道空腸吻合以外の部位はすべて、「胃腸吻合部漏出」あるいは「小腸吻合部漏出」として Grading する。

※2 非血液毒性とは、CTCAE v4.0-JCOG 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
- ・ 術後出血の有無
- ・ 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。

- ・ 術後初回退院日

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-JCOG 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「JCOG 術後合併症規準(Clavien-Dindo 分類)v2.0-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 v2.0
腹腔内膿瘍	腹部感染	腹腔内膿瘍
消化管吻合部狭窄	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
術後胆嚢炎	胆嚢炎	胆嚢炎
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	小腸閉塞 イレウス	閉塞性イレウス 麻痺性イレウス
術後肺炎	肺感染	肺炎
創感染	創傷感染	創感染
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-JCOG 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」

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 5 mm 以下、造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息が原因で造影 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(噴門側胃切除のみ)
- ・ 胸部 X-P(正面): 肺野条件(ただし胸部 CT を撮影した場合は不要)

8.3. スタディカレンダー

	登録前	登録後 手術前	手術後 入院中	追跡期間
				1年毎 5年間
全身状態				
理学所見、PS	○		○	○ ^{※1}
体重	○			○ ^{※1}
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(正面)または胸部 CT	○			○
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			○	○ ^{※1}
他覚症状チェック			○	○ ^{※1}
記録用紙提出				
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 ^{※2}				□ 2回/年

○:実施、□:提出、△:噴門側胃切除の時のみ実施

※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(Case Report Form: CRF)

9.1.1. CRF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とおり。

- 1) 治療前報告(青)1-2 — 登録後 2 週間以内
- 2) 手術所見記録(緑) — プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内
 - 2)-1 手術所見記録 1-3 — 初回退院後 2 週間以内
 - 2)-2 術後所見記録 1-3 — 初回退院後 2 週間以内
 - 2)-3 病理所見記録 1-2 — 病理所見判明後 2 週間以内
- 3) 治療終了報告(赤) — プロトコール治療中止/終了後 2 週間以内
- 4) 追跡調査(白・EDC) — 追跡調査用紙に記載された期限内

- 「1)治療前報告～3)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。
- 「4)追跡調査」は、紙の CRF を用いる場合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。JCOG Web Entry System を用いる場合、追跡調査のタイミングは、データセンターよりグループメーリングリストを通じて通知される。

9.1.2. CRFの保管

- 紙の CRF を使用する場合は、記載済の CRF はすべてコピー、または電子媒体にして施設で保管する。この CRF のコピーは、別の CRF を記載する際に参照する、あるいはデータセンターからの問い合わせに対応する際に参照する目的のため、最終解析レポート発行まで保管する。
- EDC(Electronic Data Capturing)を使用する場合は、施設でも CRF の内容を EDC 画面上で確認できるため、CRF を紙に出力して施設で保管する必要はない

9.1.3. CRFの送付方法

- 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。FAX 送信は行わない。
- 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。

9.1.4. 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

「JCTN 有害事象報告ガイドライン」および「JCOG 効果・安全性評価委員会ポリシー」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、「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」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)¹⁾、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)²⁾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、予期されない重篤な有害事象の医療機関の長から厚生労働大臣等への報告、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。

1) <http://www.info.pmda.go.jp/info/houkoku.html>

2) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/i-kenkyu/index.html>

10.1. 報告義務のある有害事象

骨髄異形成症候群(MDS: Myelodysplastic syndrome)、二次がん等は有害事象報告の対象とせず、追跡調査で情報収集することとする。モニタリングレポートで発生頻度を報告する。

10.1.1. 緊急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緊急報告の対象とする。

1) 死亡

※ 登録後、プロトコル治療未施行で死亡した場合も、登録時の適格性の検討が必要な場合があるため緊急報告の対象とする。

2) Grade 4 の有害事象

3) 予期されない Grade 3/2/1 の有害事象 かつ 有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長※が必要となるもの

※ 「予期されない」とは、「7.予期される有害反応」に記載されていないものを指す

※ 「入院または入院期間の延長」については、有害事象の治療のために 24 時間以上の入院/入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指し、次のような場合は報告対象外とする。

- ・ 有害事象が消失または軽快しているものの経過観察のために行われた入院/入院期間の延長
- ・ 遠隔地から受診する場合等、患者の負担を軽減する目的の入院/入院期間の延長
- その他、医学的には必要のない入院/入院期間の延長

4) その他の医学的に重要な状態と判断される有害事象

※ 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。

ただし、1)~4)とも以下の a)~c)のいずれかに該当する場合は緊急報告の対象外とする。

- a) 最終プロトコル治療日から 31 日以降に発生した有害事象(死亡を含む)のうち、治療との因果関係が否定できる(unlikely, not related のいずれか)もの
 - ・ プロトコル治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコル治療日から 30 日以内であれば緊急報告の対象とする。「30 日」とは、最終プロトコル治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日(day 30 まで)を指す
- b) 骨髄異形成症候群(MDS: Myelodysplastic syndrome)、二次がん
- c) 研究計画書で緊急報告対象外と定められた有害事象。

本試験では以下の有害事象を緊急報告の対象外とし、これらの有害事象の発生頻度はモニタリングレポートで評価する。

本試験では以下の有害事象を緊急報告の対象外とし、これらの有害事象の発生頻度はモニタリングレポートで評価する。

SOC*(CTCAE ver4.0)	AE term
血液およびリンパ球障害	貧血、骨髄細胞減少、発熱性好中球減少
胃腸障害	便秘
全身障害および局所症状	発熱
感染症および寄生虫症	ウイルス性肝炎
臨床検査	AST 増加、ALT 増加、ALP 増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール増加、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少
代謝および栄養障害	肥満、食欲不振、高尿酸血症、低アルブミン血症、低ナトリウム血症
筋骨格系および結合組織障害	深部結合組織線維化、表在軟部組織線維化
腎および尿路障害	慢性腎臓病
呼吸器、胸郭および縦隔障害	副鼻腔障害、睡眠時無呼吸
皮膚および皮下組織障害	乏汗症

10.2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

10.2.1. 緊急報告

緊急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。施設研究責任者は以下の手順に従い、報告を行う。送付に際しては患者氏名やカルテ番号等の個人識別情報が含まれないよう留意する。

1) 死亡または Grade 4 の有害事象

一次報告:

担当医は施設研究責任者に報告したうえで、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」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究事務局へ電子メール、FAX、電話のいずれかにて連絡する。

二次報告:

施設研究責任者は有害事象の発生を知ってから 7 日以内に「JCOG 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「JCOG 有害事象詳細報告書」を作成し、研究事務局へ電子メール、FAX、郵送、手渡しのいずれかにて送付する。剖検がなされた場合は、必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。

2) Grade 3 以下の有害事象、または、その他の医学的に重要な状態と判断される有害事象

施設研究責任者は有害事象の発生を知ってから 10 日以内に有害事象の詳細な情報を「JCOG 有害事象報告書」に記載し、必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付し報告する。

3) 追加報告

上記の報告を行った後に新たな情報が得られた場合は、施設研究責任者、担当医は所定の様式に情報を追記し随時報告する。

緊急報告の対象となる有害事象と報告期限のまとめを、以下の表に示す。

	Grade 1/2/3				Grade 4		死亡		その他医学的に重要な状態
	予期される		予期されない		予期される	予期されない	予期される	予期されない	
	入院なし	入院あり	入院なし	入院あり					
因果関係あり	報告不要	報告不要	報告不要	初回:10日以内 追加:随時	一次報告:72時間以内 二次報告:7日以内 追加報告:随時				初回:10日以内 追加:随時
因果関係なし	報告不要	報告不要	報告不要	<治療中または最終プロトコール治療日から30日以内のみ> 初回:10日以内 追加:随時	<治療中または最終プロトコール治療日から30日以内のみ> 一次報告:72時間以内 二次報告:7日以内 追加報告:随時				<治療中または最終プロトコール治療日から30日以内のみ> 初回:10日以内 追加:随時

10.2.2. 医療機関の長に対する報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合、施設研究責任者は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」における「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。

10.2.3. 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・再生医療等製品安全性情報の報告:

「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」第68条の10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(電子メール・FAX・郵送・手渡し)の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、施設から緊急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)の死亡、および、2)の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、当該有害事象が緊急報告の対象となる有害事象である場合は、施設研究責任者は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」における「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. 有害事象発生施設の研究機関の長の対応

本試験の実施中に、プロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断される予期しない重篤な有害事象が発生した場合、当該有害事象が発生した医療機関の長は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の規定に従って、厚生労働大臣に報告を行い、倫理審査委員会による検討結果を公表する。

10.6. 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、「JCOG 効果・安全性評価委員会ポリシー」に記述された手順、およびその他 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ー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。