

日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業  
「これまで治療法がなかった食道癌術後の難治性吻合部狭窄に対する新しい治療法の開発」  
国立がん研究センター研究開発費 2020-J-3  
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」

# JCOG1207

## 食道癌術後難治性吻合部狭窄に対するステロイド併用 EBD

### およびステロイド併用 RIC のランダム化比較第 II/III 相試験実施計画書 ver. 1.7.0

A randomized controlled phase II/III study comparing EBD combined with steroid versus RIC combined with steroid for refractory anastomotic stricture after esophagectomy

#### 略称: RICS study

グループ代表者: 武藤 学

京都大学医学部附属病院 腫瘍内科

研究代表者(研究代表医師): 武藤 学

京都大学医学部附属病院 腫瘍内科

研究事務局: 青山 育雄

大津赤十字病院 消化器科

2013年3月16日	JCOG 運営委員会プロトコールコンセプト承認(PC1207)
2014年3月19日	JCOG プロトコール審査委員会承認
2021年6月30日	ver. 1.7.0 改訂 JCOG 効果・安全性評価委員会承認
2021年7月15日	国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 臨床研究審査委員会承認

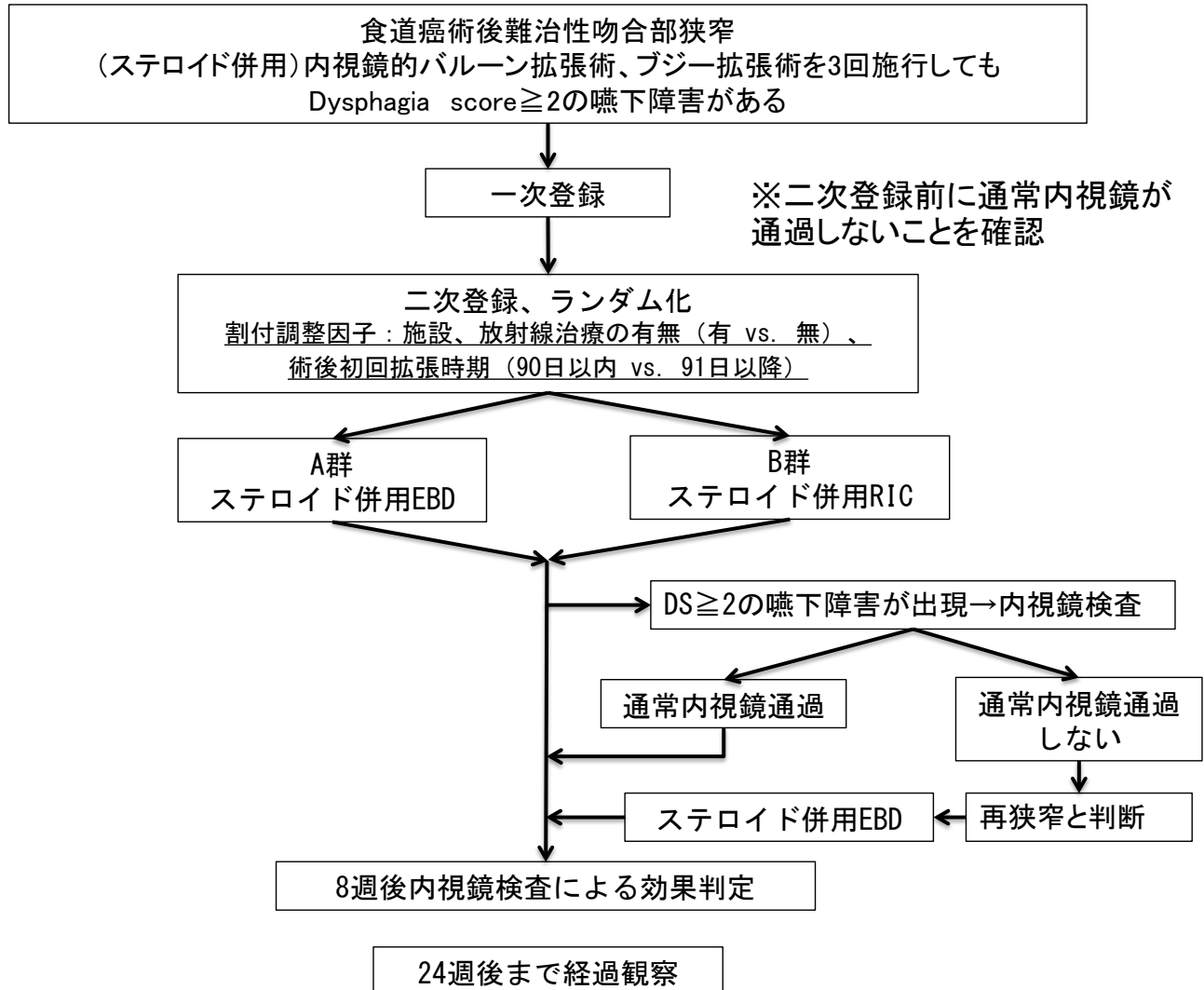
## 0. 概要

本試験は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行う。本プロトコールにおける研究代表医師は、JCOG における研究代表者を指す。

研究名称:「食道癌術後難治性吻合部狭窄に対するステロイド併用 EBD およびステロイド併用 RIC のランダム化比較第Ⅱ/Ⅲ 相試験」

平易な研究名称:「食道癌術後吻合部狭窄に対する治療法の臨床試験」

### 0.1. シェーマ



### 0.2. 目的

食道癌術後難治性吻合部狭窄に対する治療として、ステロイド併用 RIC(Radial Incision and Cutting)の臨床的有用性を標準治療であるステロイド併用内視鏡的バルーン拡張術(Endoscopic Balloon Dilatation:EBD)とのランダム化比較試験にて検証する。

#### 第Ⅱ相部分

Primary endpoint: Grade 3 以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない有害事象発生割合

#### 第Ⅲ相部分

Primary endpoint: 無再狭窄生存期間、24 週時点までの再拡張術の実施回数

Secondary endpoints: 治療開始後 8 週時点の吻合部径 > 10 mm の割合、有害事象発生割合、治療開始後 2、4、8、24 週時点の Dysphagia score の改善割合、治療開始後 24 週時点の Dysphagia score ≤ 1 の割合

### 0.3. 対象

※患者登録の際には、「4.2.除外規準」を参照すること。

#### 一次登録適格規準

- 1) 胸部食道癌に対して実施された手術が以下の①～④のすべてを満たす。
  - ① 胸部食道癌(UICC-TNM 第7版)に対する食道亜全摘術が実施されている。
  - ② 手術からの期間は問わないが、以下のいずれかに該当する。
    - ・ 術後24週(168日)以内である場合、確認のための頸胸腹部CTは必須としないが、明らかな再発所見を認めない。
    - ・ 術後24週(168日)を超える場合、登録前12週(84日)以内の頸胸腹部造影CTにて明らかな再発所見を認めない。ただし、造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息等を有する場合には単純CTも許容する。
  - ③ 胃管再建である(吻合部、吻合部部位、再建経路は問わない)。
  - ④ 以下のすべてを満たし食道癌の遺残がないと考えられる。
    - ・ 総合所見でR0切除が行われている。
    - ・ 直近の内視鏡所見にて、縦隔リンパ節転移や腫瘍遺残による壁外圧排像や、病変の一部が吻合部狭窄部の中心部から2cm以内に存在する治療が必要な局所再発または二次がんがない(治療とは、内視鏡治療、外科的治療、放射線療法、化学療法を指す)。
- 2) 吻合部狭窄に対する前治療としてEBDまたはブジー拡張術を登録前24週(168日)以内に6日以上の間隔で3回以上実施している。ただし、6日以内に2回以上拡張術を実施した場合は、1回とカウントし、ステロイド併用の有無は問わない。初回および直近3回分の拡張術日、前治療のステロイド併用の有無について必ず診療録に記載すること。
- 3) 登録前の嚥下障害がDysphagia score $\geq 2$ である(固形物が通らない:3.4参照)。ただし、吻合部狭窄以外の要因\*が嚥下障害の主な原因と考えられる場合は適格としない。
 

※狭窄以外の要因とは、具体的に脳血管障害後遺症、頭頸部領域の放射線治療後、手術操作による嚥下運動の障害、および解剖学的屈曲などを指す。
- 4) 狭窄長が2cm以下であることが拡張術時の内視鏡検査\*またはX線造影検査\*で確認されている。
 

※いずれも時期は問わない。
- 5) 食道癌に対する術前化学療法の既往の有無は問わない。術後化学療法については化学療法終了後4週(28日)以上経過している場合は適格とする(登録時に食道癌術後化学療法中である場合や術後化学療法終了から4週間(28日)以上経過していない場合は不適格)。
- 6) 食道癌に対する術前放射線治療歴の有無については問わない。ただし、術後の吻合部再発に対して放射線治療歴を有する場合、または術前放射線治療の総線量が60Gyを超える場合は不適格とする。
- 7) 他がん種の既往・治療歴については問わない。ただし、以下のいずれかに該当する場合は不適格。
  - ・ 薬物療法最終治療日から4週(28日)以内である。
  - ・ 登録から24週(168日)以内に治療が予定されている。
- 8) 登録時の年齢が20歳以上である。
- 9) Performance status (PS)はECOGの規準で0-2である(PSは必ず診療録に記載すること)。
- 10) 登録前28日以内の最新の検査値(登録日の4週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
  - ① 白血球数 $\geq 2,000/\text{mm}^3$ かつ $\leq 12,000/\text{mm}^3$
  - ② ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
  - ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
  - ④ 総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - ⑤ AST(GOT) $\leq 150 \text{ IU/L}$
  - ⑥ ALT(GPT) $\leq 150 \text{ IU/L}$
  - ⑦ 血清クレアチニン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- 11) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

#### 二次登録適格規準

二次登録は一次登録日から7日以内(1週間後の同一曜日を許容する)に行う。また、二次登録は、一次登録と同日も可とする。

二次登録前 28 日以内(二次登録同日も含む)に行われた直近の内視鏡診断にて狭窄の程度が以下の①～②のいずれかを満たすことが確認された患者を二次登録適格例とする。

- ① 径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過しないことが確認され、かつ、確認時に内視鏡的拡張術を行っていない。  
※ただし拡張用バルーンや RIC のデバイスが通らない(pinhole)狭窄を除く。
- ② 内視鏡的拡張術実施直後に径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過しなかったことが確認されている。

#### 0.4. 治療

##### A 群:ステロイド併用 EBD

内視鏡的バルーン拡張術(EBD)を実施

EBD にて生じた裂創部を中心に、トリアムシロン(10 mg/mL)を計 40 mg 局注する。

##### B 群:ステロイド RIC

入院にて RIC(Radial Incision and Cutting)を実施

剥離された粘膜欠損部位を中心に、トリアムシロン(10 mg/mL)を計 40 mg 局注する。

#### 0.5. 予定登録数と研究期間

予定二次登録患者数:130 人

登録期間:3 年。追跡期間:登録終了後 0.5 年(各患者で登録後 0.5 年の追跡を行う)。総研究期間:3.5 年。

<ver. 1.1 での追記事項>

プロトコル改訂により以下のように変更する。

登録期間:6.5 年。追跡期間:登録終了後 0.5 年(各患者で登録後 0.5 年間追跡を行う)。解析期間:1 年  
総研究期間:8 年

臨床研究の開始日 2014 年 5 月 21 日

臨床研究の終了予定日 2022 年 5 月 21 日

<ver. 1.5.0 での追記事項>

プロトコル改訂により以下のように変更する。

登録期間: 8.5 年。追跡期間:登録終了後 0.5 年(各患者で登録後 0.5 年間追跡を行う)。解析期間:1 年  
総研究期間:10 年

臨床研究の開始日 2014 年 5 月 21 日

臨床研究の終了予定日 2024 年 5 月 21 日

#### 0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの:研究事務局(表紙、16.6.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など:JCOG データセンター(16.11.)

疾病等(有害事象報告):JCOG 運営事務局(JCOG 効果・安全性評価委員会事務局)(16.9.)

## 目次

<b>0. 概要</b> .....	<b>2</b>
0.1. シェーマ.....	2
0.2. 目的.....	2
0.3. 対象.....	3
0.4. 治療.....	4
0.5. 予定登録数と研究期間.....	4
0.6. 問い合わせ先.....	4
<b>1. 目的</b> .....	<b>8</b>
<b>2. 背景と試験計画の根拠</b> .....	<b>9</b>
2.1. 対象.....	9
2.2. 対象に対する標準治療.....	13
2.3. 治療計画設定の根拠.....	15
2.4. 試験デザイン.....	19
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	22
2.6. 本試験の意義.....	23
2.7. 附随研究(試料解析研究を含む).....	23
2.8. JCOG-バイオバンク・ジャパン(BBJ)連携バイオバンク.....	23
<b>3. 本試験で用いる規準・定義</b> .....	<b>24</b>
3.1. 原発巣の占居部位(UICC-TNM 第7版).....	24
3.2. 原発巣の臨床分類(UICC-TNM 第7版).....	24
3.3. 組織型分類(食道癌取扱い規約第10版).....	25
3.4. 嚥下障害(DYSPHAGIA SCORE).....	25
3.5. 難治性吻合部狭窄の定義.....	25
3.6. 再狭窄の定義.....	25
<b>4. 患者選択規準</b> .....	<b>26</b>
4.1. 一次登録の適格規準(組み入れ規準).....	26
4.2. 除外規準.....	26
4.3. 二次登録の適格規準.....	27
<b>5. 登録・割付</b> .....	<b>28</b>
5.1. 一次登録の手順.....	28
5.2. 二次登録の手順.....	28
5.3. 二次登録の適格規準(4.3の再掲).....	29
5.4. 二次登録に際しての注意事項.....	29
5.5. ランダム割付と割付調整因子.....	30
5.6. 登録終了の手続き.....	30
<b>6. 治療計画と治療変更規準</b> .....	<b>31</b>
6.1. プロトコール治療.....	31
6.2. プロトコール治療中止・完了規準.....	36
6.3. 治療変更規準.....	37
6.4. 併用療法・支持療法.....	38
6.5. 後治療.....	38
<b>7. 予期される有害事象</b> .....	<b>39</b>

7.1.	予期される有害反応	39
7.2.	有害事象/有害反応の評価	39
<b>8.</b>	<b>評価項目・臨床検査・評価スケジュール</b>	<b>41</b>
8.1.	登録前評価項目	41
8.2.	治療期間中の検査と評価	41
8.3.	治療終了後の検査と評価項目	45
8.4.	スタディカレンダー	46
<b>9.</b>	<b>データ収集</b>	<b>48</b>
9.1.	記録用紙 (CASE REPORT FORM : CRF)	48
<b>10.</b>	<b>疾病等(有害事象)報告</b>	<b>49</b>
10.1.	重篤な有害事象と緊急報告の対象	49
10.2.	研究責任医師の報告義務と報告手順	50
10.3.	研究代表医師/研究事務局の責務	51
10.4.	参加施設(当該施設を含む)の研究責任医師の対応	53
10.5.	効果・安全性評価委員会の対応	53
<b>11.</b>	<b>効果判定とエンドポイントの定義</b>	<b>54</b>
11.1.	効果判定	54
11.2.	解析対象集団の定義	55
11.3.	エンドポイントの定義	56
<b>12.</b>	<b>統計学的事項</b>	<b>59</b>
12.1.	主たる解析と判断規準	59
12.2.	予定登録数・登録期間・追跡期間	60
12.3.	中間解析と試験の早期中止	60
12.4.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	61
12.5.	最終解析	61
12.6.	探索的解析	61
12.7.	試験早期中止	62
12.8.	試験早期中止後の手続き	62
<b>13.</b>	<b>倫理的事項</b>	<b>63</b>
13.1.	患者の保護	63
13.2.	インフォームドコンセント	63
13.3.	個人情報の保護と患者識別	64
13.4.	プロトコルの遵守	66
13.5.	研究責任医師、実施医療機関の要件	66
13.6.	認定臨床研究審査委員会への申請および実施計画の届出	67
13.7.	プロトコルの内容変更について	70
13.8.	本試験に関わる利益相反(COI)について	72
13.9.	補償について	74
13.10.	知的財産について	74
13.11.	本試験に関する情報公開	74
<b>14.</b>	<b>モニタリングと監査</b>	<b>75</b>
14.1.	定期モニタリング	75
14.2.	施設訪問監査	77
14.3.	不適合の管理	77

<b>15. 特記事項</b> .....	<b>79</b>
15.1. RIC 術者規定.....	79
15.2. RIC 手技の品質管理.....	79
15.3. JCOG-バイオバンク・ジャパン (BBJ) 連携バイオバンク .....	79
<b>16. 研究組織</b> .....	<b>80</b>
16.1. 本試験の主たる研究班(資金源).....	80
16.2. JCOG (JAPAN CLINICAL ONCOLOGY GROUP: 日本臨床腫瘍研究グループ).....	80
16.3. JCOG 代表者.....	81
16.4. 研究グループとグループ代表者 .....	81
16.5. 研究代表者(研究代表医師) .....	81
16.6. 研究事務局.....	81
16.7. 実施医療機関.....	81
16.8. JCOG プロトコール審査委員会 .....	82
16.9. JCOG 効果・安全性評価委員会.....	82
16.10. JCOG 監査委員会 .....	82
16.11. JCOG 利益相反委員会 .....	82
16.12. データセンター/運営事務局.....	82
16.13. プロトコール作成.....	84
<b>17. 研究結果の発表と研究の終了</b> .....	<b>85</b>
17.1. 論文および学会発表.....	85
17.2. 主要評価項目報告書・総括報告書 .....	85
17.3. 研究終了.....	85
<b>18. 参考文献</b> .....	<b>87</b>
<b>19. 付表 APPENDIX</b> .....	<b>88</b>

## 1. 目的

食道癌術後難治性吻合部狭窄に対する治療として、ステロイド併用 RIC (Radial Incision and Cutting) の臨床的有用性を標準治療であるステロイド併用内視鏡的バルーン拡張術 (Endoscopic Balloon Dilation: EBD) とのランダム化比較第 II/III 相試験にて検証する。

### 第 II 相部分

Primary endpoint: Grade 3 以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない有害事象発生割合

### 第 III 相部分

Primary endpoint: 無再狭窄生存期間、24 週時点までの再拡張術の実施回数

Secondary endpoints: 治療開始後 8 週時点の吻合部径  $> 10$  mm の割合、有害事象発生割合、治療開始後 2、4、8、24 週時点の Dysphagia score の改善割合、治療開始後 24 週時点の Dysphagia score  $\leq 1$  の割合

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

#### 2.1.1. 疫学

##### 1) 食道がんの疫学

がんの統計 2012 年度版<sup>1</sup>によると、2007 年の食道がんの罹患数は 19,994 人と報告されている。がん種別では日本人男性において 6 番目に多い疾患である。年齢調整罹患率(人口 10 万対)は、1998 年度が男性 14.9、女性 2.0、2007 年度が男性 17.1、女性 2.3 であった。近年、年齢調整罹患率はなだらかな増加傾向にある。

##### 2) 治療後食道狭窄の疫学

食道がんに対する根治的治療には、内視鏡的切除術(内視鏡的粘膜切除術 EMR: endoscopic mucosal resection、内視鏡的粘膜下層剥離術 ESD: endoscopic submucosal dissection)、外科的切除術、放射線治療または化学放射線療法があるが、食道狭窄はいずれの治療においても生じる可能性がある。

外科的切除後の吻合部狭窄の発生頻度は 5~46%と報告されている<sup>2-5</sup>。吻合部胃管側の虚血が一因となり発生すると考えられており、狭窄発生のリスク因子として術後縫合不全、自動吻合器の使用、心臓疾患、術中の多量出血が報告され<sup>3,6</sup>、胸骨後経路再建で起こりやすいとされている。

#### 2.1.2. 臨床病理

##### 1) 食道癌の臨床病理

本邦では、食道に発生する悪性腫瘍のほとんどが癌腫であり、その大半(約 90%)が扁平上皮癌である。その他の組織型は腺癌(1.5%)、腺扁平上皮癌(<1%)、腺様嚢胞癌(<1%)、未分化癌(<1%)、癌肉腫(<1%)などがある<sup>8</sup>。なお、扁平上皮に認められる高異型度上皮内腫瘍(high grade intraepithelial neoplasia: HGIN)には上皮内癌(carcinoma in situ)が含まれる場合もあり、臨床的には扁平上皮癌として取り扱われている。

2002 年度の食道学会全国食道癌登録によると、占拠部位別の食道癌発生頻度は、頸部食道: 4.0%、胸部食道: 89.2%、食道胃接合部を含む腹部食道: 4.5%、不明を含むその他: 2.3%であり、胸部食道が最も多い<sup>7</sup>。

##### 2) 食道狭窄の臨床病理

食道狭窄は悪性狭窄と良性狭窄に分けられ、前者には悪性腫瘍自体による狭窄と壁外の転移リンパ節などの圧迫による狭窄、後者には逆流性食道炎による潰瘍の癒着による狭窄と治療に関連する狭窄がある。

治療に関連する狭窄には、外科切除後の吻合部狭窄、EMR/ESD 後の狭窄、(化学)放射線療法後の狭窄がある。このうち、外科手術後の吻合部狭窄は、自動吻合器の内翻全層一層縫合後の膜様狭窄が多いが、術後縫合不全例などでは固い癒着となり、狭窄長が長くなる傾向にある。膜様狭窄では粘膜固有層内に線維組織が多く認められ、筋層以下はほとんど正常であることが多いが、長い狭窄では粘膜固有層から粘膜下層にかけての強い線維化がみられ、時に固有筋層までの肥厚がみられる。

#### 2.1.3. 病期分類

食道癌の臨床病期は、UICC-TNM 分類(第 7 版)<sup>9</sup>にて、0、IA、IB、IIA、IIB、IIIA、IIIB、IIIC、IV に分類されている。

#### 2.1.4. 病期別の標準治療と予後の概略

##### 1) 食道癌に対する標準治療

本邦における、食道癌に対する標準治療の概略を示す。

- 0 期は腫瘍が粘膜上皮にとどまっており(TisN0M0)、内視鏡的切除術の絶対的適応である。
- IA 期は腫瘍が粘膜固有層または粘膜下層まで浸潤しており、リンパ節や他部位に転移が認められない病期(T1N0M0)である。粘膜固有層までの浸潤にとどまる病変(T1a)は内視鏡的切除術の対象となり、粘膜下層に浸潤した病変(T1b)に対しては、外科的な食道切除術が標準治療である。
- IB、IIA 期は腫瘍が筋層に浸潤、あるいは筋層を超えて浸潤(隣接臓器には浸潤しない)しているが、リンパ節や他部位に転移が認められない病期(T2-3N0M0)である。IB 期では外科的な食道切除術、IIA 期では術前補助化学療法+食道切除術が標準治療である。
- IIB 期は腫瘍が粘膜下層または筋層まで浸潤し、所属リンパ節に 1-2 個の転移がある病期(T1-2N1M0)である。臨床病期 IIA 期と同様、術前補助化学療法+食道切除術が標準治療である。

- IIIA 期は、腫瘍が周囲組織(胸膜、心外膜、横隔膜)へ浸潤しているが、リンパ節転移が認められない(T4aN0M0)、腫瘍が外膜へ浸潤し、所属リンパ節に 1-2 個転移が認められる(T3N1M0)、あるいは、癌が粘膜下層または筋層まで浸潤し、所属リンパ節に 3-6 個の転移を認める病期(T1-2N2M0)である。
- IIIB 期は腫瘍が外膜へ浸潤し、所属リンパ節に 3-6 個の転移を認める病期(T3N2M0)である。IIIC 期は癌が外膜まで浸潤し、所属リンパ節への転移を 1-6 個認める病期(T4aN1-2M0)、癌が周囲組織(大動脈、椎骨、気管)へ浸潤している病期(T4b N Any M0)、リンパ節転移個数が 7 個以上(T Any N3M0)の病期である。T4 を除く III 期は、IIA・IIIB 期と同様に、術前補助化学療法+食道切除術が標準治療である。一方、T4 は一般的には根治切除術の適応とはならず、化学放射線療法(CCRT: concurrent chemoradiation therapy)が標準治療である。
- 食道切除術が可能な進行度であっても、全身状態から耐術不能であると判断される場合や、患者が食道切除術を拒否した場合などは、CCRT が治療選択肢の一つとして位置づけられている。
- IV 期は遠隔転移が認められる病期(T Any N Any M1)である。リンパ節転移を有する一部の患者に対しては、リンパ節転移の範囲によっては根治目的の食道切除術や CCRT が適応される。遠隔リンパ節転移や臓器転移を有する患者には化学療法が治療の主体となるが、腫瘍による食道狭窄が原因で経口摂取困難となった患者、あるいは疼痛などの有症状患者に対しては、症状緩和目的で、原発巣や疼痛部位に限局した放射線療法(RT: radiation therapy)あるいは CCRT が行われることもある。
- 再発食道癌は、多くは化学療法の適応となるが、再発部位や再発巣の個数により、手術や RT/CCRT の適応となることがある。

UICC 分類第 6 版に基づいた病理学的病期分類別の食道切除術患者の 5 年生存割合は、0 期が 70.2%、I 期が 64.5%、IIA 期が 51.5%、IIIB 期が 34.0%、III 期が 19.8%、IV 期が 5.5-13.7%である(食道学会全国食道癌登録 1988~1997 年登録例)。

## 2) 食道癌術後吻合部狭窄に対する標準治療

食道癌術後吻合部狭窄に対する標準治療は内視鏡的バルーン拡張術(EBD: endoscopic balloon dilation)、またはブジー拡張術とされている<sup>3,10,11</sup>。

### ①内視鏡的バルーン拡張術(EBD: endoscopic balloon dilation)

内視鏡で狭窄部位を確認した後にバルーンカテーテルを内視鏡視下に狭窄部付近まで挿入し、蒸留水などでバルーンを拡張させることにより管腔を広げる方法。狭窄の程度に応じて適切な径のバルーンカテーテルを選択する。

### ②ブジー拡張術

透視下、内視鏡視下で経口的に狭窄部にガイドワイヤを通して、これをガイドにブジーと呼ばれる円錐状の細い筒を、細いものから順次太いものに交換しながら狭窄部を拡張する方法。狭窄径に応じて筒の太さを変更する。

EBD またはブジー拡張術による術後初回の拡張術で、1 回で狭窄解除できるのは約 20%であり<sup>12</sup>、多くの患者は複数回の拡張術を要する。これまでの報告では、術後吻合部狭窄の解除までに必要な拡張術の回数と期間の中央値はそれぞれ 5 回、約 2.5 か月とされ<sup>12,13</sup>、拡張術を反復することにより固形物の嚥下が可能となる割合は約 77-94%と報告されている<sup>12,13</sup>。

EBD とブジー拡張術の狭窄解除効果について術後吻合部狭窄に限定した比較試験の報告はないが、食道消化性潰瘍とシャッキー輪(下部食道輪)による狭窄を対象としたランダム化比較試験(RCT)(n=251)の報告において、拡張術翌日の嚥下障害改善割合(EBD 69% vs. ブジー拡張術 69%、P=0.9)および、1 年間で再拡張術を要する割合(EBD 12% vs. ブジー拡張術 9%、P=0.55)について差がなかったことが報告されている<sup>14,15</sup>。日常診療では、EBD は内視鏡下に直接狭窄部が観察できるため、安全性や手技の行い易さの面から主流となっており、2012 年 3 月に行った JCOG 消化器内視鏡グループでのアンケート調査では、80%の施設で EBD を行っており、EBD またはブジー拡張術を行う施設は 12%、ブジー拡張術のみの施設は 8%であった。

### ③ステロイド併用拡張術

拡張術単独での解除効果が乏しいと考えられる狭窄に対して、拡張術前後にステロイド局注を併用することがある。初回治療よりも 2 回目以降に行われることが多く、2013 年 7 月に JCOG 消化器内視鏡グループで行ったアンケートでは、ステロイド局注を比較的早期(1-3 回目まで)に行うことがある施設は 28 施設中 11 施設であった(ステロイド局注併用拡張術についての詳細は 2.2.1 に後述)。

### 3) 食道癌術後難治性吻合部狭窄に対する治療

食道癌術後吻合部狭窄は、拡張術(EBD またはブジー拡張術)を行っても、その後再狭窄を生じ、拡張術が繰り返し必要な「難治性狭窄」となりやすい。食道癌術後吻合部狭窄のうち約 6 割が難治性へと移行し、頻回の拡張術が必要となる。このため、拡張術を繰り返す他に、ステロイド併用拡張術や、狭窄の瘢痕部を切開または切除する治療法、ステントの留置などが行われている<sup>10,16</sup>。「難治性狭窄」に対する確立された治療法はないが、2013 年 1 月に JCOG 消化器内視鏡グループでアンケート調査を行ったところ、30 施設中 19 施設(63%)でステロイド併用 EBD が行われていた。

#### 2.1.5. 狭窄関連合併症

本試験の対象となる術後吻合部狭窄は食道癌の治療関連合併症である。術後吻合部狭窄は嚥下障害を来すため拡張術を行うが、複数回の拡張術を行っても改善しない難治例では、狭窄期間中の経口摂取量の低下や食事内容に制限が必要となり栄養障害が生じる。高度狭窄例では誤嚥性肺炎を合併することがある。

#### 2.1.6. 再発/増悪形式

術後吻合部難治性狭窄例に対する拡張術後の再狭窄および嚥下障害の再出現は、拡張術実施から 1~2 週間後と早期に発生することが多い<sup>17</sup>。

#### 2.1.7. 予後因子/予測因子

狭窄症状の解消までに要する拡張術の回数は初回治療前の嚥下障害の程度(Dysphagia score)と相関するとされている<sup>13</sup>。他に、拡張術に抵抗性を示す食道吻合部狭窄の要因として、初回治療後の吻合部径<13 mm(オッズ比(Odds ratio:OR)40.6, 95%信頼区間(CI)1.1-1475.4)<sup>18</sup>、頸部食道吻合では術前化学放射線療法の既往(OR 2.85, 95%CI: 1.19-6.84)、術後 90 日以内での狭窄の発症(OR 3.56, 95%CI: 1.65-7.68)、および術後の縫合不全(OR 2.21, 95%CI: 1.08-4.54)が抵抗性因子として報告されている<sup>2</sup>。また後述の内視鏡的切開術に対して治療抵抗性を示す因子として狭窄長が 10 mm 以上であることが報告されており<sup>19,20</sup>、Lee らの報告から算出される OR は 40(95%CI: 2.5-701)である。

#### 2.1.8. 対象集団選択の根拠

本試験では、胸部食道癌に対して食道全摘+胃管再建術が行われた、径 9.6 mm-10.4 mm の通常内視鏡が通過しない術後難治性吻合部狭窄を対象とする。

### 1) 難治性吻合部狭窄を対象とする根拠

本試験の対象とする難治性吻合部狭窄は、「6 日以上の間隔で拡張術を 3 回以上実施後も症状の改善がなく、径 9.6 -10.4 mm の通常内視鏡が通過しないもの」とした。

#### ①狭窄の定義を「径 9.6 -10.4 mm の通常内視鏡が通過しない」とした理由

狭窄の程度の評価には患者の自覚症状(食事の摂取状況)が直接的な評価方法となりうるが客観性に欠ける。欧米では、「難治性狭窄」の定義について「2 週間隔で 5 回拡張術を行っても 14 mm の食道径が得られない狭窄」とする提案があるが<sup>21</sup>、この定義の「14 mm の食道径」には明確な根拠はない。日常診療において、通常径(先端外径 9.6-10.4 mm)の内視鏡(以下:通常内視鏡)が通過すれば、ほとんどの食事の摂取が可能であるため、本試験における狭窄の定義は「径 9.6 -10.4 mm の通常内視鏡が通過しないもの」とした。

#### ②難治性狭窄の定義を「拡張術を 6 日の間隔で 3 回実施後も改善しない狭窄」とした理由

京都大学医学部附属病院および国立がん研究センター東病院における拡張術回数別改善割合を検討したところ、過去の海外の報告と同じく<sup>13</sup>、治療回数の中央値は 5 回であった(表 2.1.8)。これは、日常診療において 2~4 か月間に相当する期間、嚥下障害が続いていることを意味する。

3 回の拡張術までで改善するのは約 40%で、3 回の拡張術で解消されない吻合部狭窄を有する患者に対して、拡張術をその後 2 回追加した場合でも狭窄解除されるのは約 1/4 に留まりその効果は不十分と考えられた。従って、3 回目までで改善しない残りの約 60%の吻合部狭窄に対しては、その時点でより効果的な治療に切り替える必要があると考え、本試験では拡張術を 3 回実施後も改善しない狭窄を対象とする。また、極めて短期間に拡張術を繰り返し行うことは日常診療では一般的でなく、そのような特殊の状況の患者を臨床試験の対象とすることは適切でない。しかし、本試験の対象である難治性狭窄の場合は、1 週間程度で再狭窄を来すこともあることから、拡張術の間隔が前回拡張術日から 6 日間以上空いていれば問題無いと考える。そこで、拡張術のカウントにあたっては、少なくとも 6 日間以上空けて実施された拡張術を 1 回としてカウントすることとした(毎週同一曜日の拡張術は可)。また、拡張術の方法については、「2.1.4. 2) 食道癌術後吻合部狭窄に対する標準治療」で述べたように、EBD とブジー拡張術の治療効果や拡張術後の再治療に与える影響は

同等とみなせるため、各施設の日常診療に即して実施することとし、規定は設けない。

表 2.1.8.術後狭窄に対する拡張術の回数別累積改善割合<sup>12</sup>

	国立がんセンター東病院(n=53)		京都大学医学部附属病院(n=33)	
	人数	累計	人数	累計
1 回目で改善	10 人	19%(10 人)	6 人	18%(6 人)
2 回目までで改善	7 人	32%(17 人)	3 人	21%(9 人)
3 回目までで改善	5 人	41%(22 人)	6 人	39%(15 人)
4 回目までで改善	4 人	49%(26 人)	3 人	45%(18 人)
5 回目までで改善	3 人	55%(29 人)	3 人	64%(21 人)
10 回目までで改善	9 人	72%(38 人)	3 人	91%(30 人)

#### <ver. 1.1 での追記事項>

Ver. 1.0 では極めて難治性の患者を対象から除外する目的で、吻合部狭窄に対する内視鏡的切開術の既往がある患者は不適格としていた。しかし本試験の登録状況を鑑み、以下の理由で、吻合部狭窄に対する内視鏡的切開術の既往がある患者も本試験の対象に含めることとする。

- ① 日常診療において内視鏡的切開術の既往のある患者でも、内視鏡的切開術の既往のない患者と同様に、その後の再狭窄に対して EBD と RIC のいずれを行うのがよいのかという clinical question が存在する。また、すでに内視鏡的切開術が行われたことのある患者についても、その後の再狭窄に対する RIC の有効性は十分に期待できる。
- ② 内視鏡的切開術の既往がある患者は、すでに日常診療で EBD も RIC も行われているため、プロトコール治療に対する安全性が担保される集団と考えられる。
- ③ 内視鏡的切開術の既往のある患者も適格とすることで、EBD でも RIC でも改善しない難治性狭窄患者が組み入れられる可能性があるため、登録患者全体の治療成績が低下する可能性があるが、本試験はランダム化比較試験であることから、両群の比較可能性は担保される。

#### 2)ステロイド併用療法既治療例も対象に含めた理由

術後吻合部狭窄に対する 1-3 回目までの拡張術について、拡張術単独に対するステロイド併用療法の有効性は現時点では未確定であるが、日常診療において、拡張術の単独治療では治療効果が乏しい場合にはステロイドを併用することがある。2013 年 7 月の JCOG 消化器内視鏡グループ内のアンケートでは、拡張術 4 回目までにステロイド併用を日常診療で行うことがある施設は、返答のあった 28 施設中 11 施設であった。このように、日常診療でも術後吻合部狭窄に対する 1-3 回目までの拡張術でステロイド併用が行われている状況が散見されるため、本試験結果の一般化可能性を重視し、ステロイド併用療法による既治療例も対象に含めることとした。ただし、現時点では、1-3 回目拡張術の際のステロイド併用が治療効果に影響を与える明らかなエビデンスはないため、割付調整因子には含めない。

#### 3)狭窄長(長軸方向)2 cm 以下を対象とする根拠

術後吻合部狭窄の大部分は狭窄長が 1 cm 以下の狭窄であるが、狭窄長が長くなると、切開する管腔の視野の確保が難しくなり、十分な切開を安全に行うことが難しくなる。また、狭窄部の癒着組織をすべて切除できず不十分な治療となる可能性がある。このため、本試験では、安全性かつ治療効果を確保できると考えられる上限として「2 cm 以下」と規定した。

#### 4)食道切除の部位、術式、再建臓器、吻合部部位、再建経路について

胸部食道癌に対する食道亜全摘+胃管再建術後の狭窄を対象とする。頸部食道癌に対する外科手術は喉頭摘出を伴うことも多く、嚥下障害の原因は狭窄以外の機能的要因も考えられるため、本試験では頸部食道癌術後の狭窄は対象としない。

再建臓器は胃管のみを対象とする。結腸再建は頻度が低く、さらに、吻合部手前で屈曲することが多く狭窄症状を来した場合に内視鏡治療時の吻合部の視野確保が困難であることがあり、内視鏡的拡張術の安全性が担保されないことから対象外とした。また同様に、下部食道癌に対する下部食道+胃全摘後の食道空腸吻合も、吻合部肛門側の空腸の屈曲が多いことから内視鏡的拡張術の安全性が担保されないため対象としない。

吻合部部位は、頸部、胸部いずれであっても、内視鏡治療への影響は小さいと思われることから本試験で

は吻合部部位については問わない。

再建経路の違いは内視鏡治療の治療効果や安全性へ影響を及ぼす可能性はあるが、これらについて適切に評価した報告はなく予想が難しい。しかし、胃管再建であれば、再建経路が異なっても吻合部の状態は大きくは変わらないことが予想される。また、本試験の結果が日常診療に広く適応されるためには再建経路を限定しない方がよいと判断し、本試験の対象となる狭窄について再建経路は問わないこととした。

#### 5) 術後化学療法および、術前化学療法について

術後化学療法中は、血液毒性などの有害反応により内視鏡的治療のリスクが短期間で変動する可能性があるため、本試験の対象に含めない。術後化学療法終了後 4 週間以上経過している場合や、術前化学療法の既往がある場合については、治療効果および安全性について影響を及ぼすことはないと考えられるため、対象に含める。

#### 6) 術前放射線治療および術後再発に対する放射線治療について

本邦では、化学放射線療法後のサルベージ手術による吻合部狭窄はしばしばみられるものの、術前化学放射線療法は標準治療でなく、日常診療で術前放射線治療後の吻合部狭窄を経験する機会はほとんどない。一方、米国では術前化学放射線療法が標準的に行われており、術前放射線治療後に生じる術後吻合部狭窄は拡張術抵抗性狭窄となりやすいことが報告されている<sup>2</sup>。

米国など海外では、術前化学放射線療法後の吻合部狭窄に対しても拡張術が行われているが、特に手技に伴う危険が高まるという報告はない。一方、内視鏡的切開法(2.3.2.参照)においては、術前化学放射線療法後の吻合部狭窄について検討された報告がないため、その安全性を予想することは困難である。しかし、本試験では再建臓器、狭窄長、吻合部径を規定するため、治療手技の難易度自体は術前化学放射線療法を実施していない場合と変わらず、放射線治療の既往の有無により手技の安全性が大きく変わることはないと思われ。

現在、JCOG 食道がんグループにおいて臨床病期 IB/II/III(T4 を除く)胸部食道癌患者を対象に、標準治療である術前化学療法に対する、3 剤併用術前化学療法と、術前化学放射線療法の有効性を明らかにする JCOG1109「臨床病期 IB/II/III 食道癌(T4 を除く)に対する術前 CF 療法/術前 DCF 療法/術前 CF-RT 療法の第 III 相比較試験」が行われており、同試験に登録されて術前 CF-RT 療法を受けた患者が術後吻合部狭窄をきたして、本試験の対象となることがあり得ることから、術前放射線治療を受けた患者も対象に含めた。

一方、術後の吻合部局所再発に対して放射線治療を追加した後に狭窄をきたす場合も想定される。この場合は、放射線治療後狭窄部における癌の遺残の有無の判定が困難であり、また、放射線治療後、肉眼的に無再発と診断されても、再々発をきたすことも稀ではない。従って術後の再発に対して放射線治療を行った場合は、本試験では対象に含めない。

## 2.2. 対象に対する標準治療

### 2.2.1. ステロイド併用 EBD

本試験の対象となる難治性吻合部狭窄に対し、確立された標準治療はないが、日常診療では過半数の施設でステロイド併用 EBD が行われており、本試験ではステロイド併用 EBD を標準治療とする。

#### 1) 術後吻合部狭窄に対する初回ステロイド併用 EBD

食道癌術後吻合部狭窄に対して EBD を行う際に、将来難治性狭窄となるかどうかまだ不明である初回拡張術実施時からステロイド局注を併用すること(ステロイド併用 EBD)が有効であるというエビデンスはない。ブジー拡張術におけるステロイド局注併用については、ステロイド併用ブジー拡張術とブジー拡張術単独(プラセボとして生食局注)との治療効果を比較した RCT が報告されているが<sup>22</sup>、統計学的有意差は示されなかった(表 2.2.1.a)。また、ステロイド併用ブジー拡張術(n=29)群の合併症として局注時の深い裂創 1 例(3%)、カンジダ食道炎 4 例(14%)を認め、ブジー拡張術単独(生食局注)群(n=31)では抗凝固薬内服中の患者で輸血を必要とする下血が 1 例(3%)認められたと報告されており、ブジー拡張術におけるステロイド局注併用は、有害事象の増加に見合う有効性はないと考えられている。

一方、EBD におけるステロイド局注併用については、大阪府立成人病センターにおいて、術後吻合部狭窄に対する初回治療のステロイド併用 EBD と EBD 単独治療による RCT の登録が 2011 年 4 月より行われている(UMIN00005411)。この試験ではバルーン拡張術後に、ステロイド併用 EBD 群ではトリアムシノロン 50 mg/5 mL、EBD 単独群ではプラセボとして生理食塩水 5 mL が吻合部に局注される。各治療群の拡張術の回数が primary endpoint として設定されており、2015 年 3 月に登録が終了する予定である。よって、この試験の

結果が出されるまでは、初回拡張術実施時からのステロイド併用 EBD が EBD 単独治療に優るかどうかは不明と言える。

## 2) 難治性の術後吻合部狭窄に対するステロイド併用 EBD

一方で、難治性と判断されて以降の術後吻合部狭窄に対するステロイド併用拡張術に関しては、RCT を含む前向き研究は未だに報告がなく、実施中の試験があるという情報もない。少数例の後ろ向き研究で、拡張回数の減少などの有効性が示されているのみであり<sup>23-25</sup>(表 2.2.1.a)、現時点で、ステロイド併用拡張術が標準治療であるとは言えない。

本試験の立案時、食道癌術後難治性吻合部狭窄に対して確立された治療法がなかったため、2013年1月に JCOG 消化器内視鏡グループで難治性吻合部狭窄患者に対してどのような治療を行っているかについて、各施設にアンケート調査を行った。その結果、ステロイド併用 EBD の実施経験がある施設がグループ内の過半数(58%)を占めていた(表 2.2.1.b)。本試験は既に拡張術単独もしくはステロイド併用拡張術を経験している食道癌術後難治性吻合部狭窄患者を対象とするため、日常診療で既にステロイド併用拡張術を実施している施設が拡張術単独治療の継続を標準治療として受け入れることは困難と考えられた。従って、エビデンスは十分ではないものの、グループ内の過半数の施設で行われているステロイド併用 EBD を日常診療における“みなし標準”治療として、本試験の標準治療群に設定した。ただし、ステロイド併用 EBD では、狭窄解消のために大部分の患者で長期間にわたり複数回の治療が必要であるばかりでなく、ステロイド併用 EBD を繰り返しても狭窄が解消されない患者もいることから、ステロイド併用 EBD の治療効果は十分とは言えず、狭窄解消効果のより高い治療法が望まれている。

表 2.2.1.a ステロイド併用拡張術

原因	報告	デザイン	N	対象	投与方法	結果
術後狭窄	M Miyashita <sup>23</sup>	Retrospective	11	EBD 抵抗性狭窄	EBD 後局注 デキサメタゾン 8 mg	EBD の回数減少
	R Kochhar <sup>24</sup>	Retrospective	19	ブジー抵抗性狭窄	拡張術前局注 トリアムシロン 80 mg	拡張術の頻度低下 嚥下障害の改善
	M Lee <sup>25</sup>	Retrospective	8	ブジー抵抗性狭窄	拡張術後局注 トリアムシロン 28 mg	拡張術の回数減少 拡張間隔の延長
	M M.C.Hirdes <sup>22</sup>	RCT	60	術後吻合部狭窄 (初回治療)	拡張術前局注 トリアムシロン 80 mg	ブジー単独に比べ無 再狭窄期間、拡張回 数ともに有意差なし
消化性狭窄	J.I. Ramage Jr. <sup>26</sup>	RCT	30	EBD 抵抗性狭窄	拡張術前局注 トリアムシロン 80 mg	拡張間隔の延長 狭窄解除率の上昇

表 2.2.1.b 消化器内視鏡グループにおける、術後難治性吻合部狭窄に対するステロイド併用治療の現状

難治性吻合部狭窄に対する治療	施設数
既にステロイド併用 EBD を実施	19 施設
経験はないが、ステロイド併用 EBD を検討中	9 施設
ステロイド併用 EBD は行わない(施設として困難)	2 施設
無回答	3 施設

## 2.2.2. ステロイドの投与方法と投与量

### 1) ステロイドの投与方法

拡張術に併用するステロイドの投与方法としては、主に狭窄部への局所注入法の有効性が報告されているが、全身投与(経静脈投与)の有効性に対するエビデンスは小児領域の症例報告しかないため、本試験では局注による投与を行う。局注投与は、内視鏡手技がやや煩雑となり、手技による合併症(穿孔、ステロイドの食道外漏出など)の他に、ステロイドによる一般的な有害反応として創傷治癒遅延や易感染性のリスクが増える可能性が否定できない。しかし、局注に使用するトリアムシロンは極めて難溶性で局注部位に留まり、血中に移行しても速やかに腎で排泄されるため全身への影響は小さいと考えられる。前述の Hirdes らによる RCT においては、ステロイド併用ブジー拡張術(n=29)群のステロイド局注に関連した有害事象は、カンジダ食道炎 4 例(14%)と局注時の深い裂創 1 例(3%)の食道局所に関連するもののみであった<sup>22</sup>。局注手技に対する安全性および治療の品質管理については、術者を限定し、投与量、局注方法を統一することにより担保可能と思われる。

## 2)ステロイド局注法

拡張術前もしくは拡張術後に、狭窄部にトリアムシロン 28-80 mg またはデキサメタゾン 8 mg を 4-8 回に分割して全周性に局所注入を行うことで、拡張術の間隔の延長や回数の減少、狭窄解除の改善効果があるとされている<sup>23-27</sup>。局注のタイミングに関して、拡張前、および拡張後といずれの報告もあり(表 2.2.a)、Hirdes らがオランダで行った初回狭窄例に対するステロイド併用ブジー拡張術とブジー拡張術単独との RCT<sup>22</sup>では拡張術前の局所注入が試験治療として行われ、40 mg/ mL のトリアムシロンを 0.5 mL ずつ 4 か所(計 80 mg)に局注した。

本試験の対象となる高度狭窄例では、拡張術前の局注は視野の確保や均等な注入が困難になると考えられるため、本試験では拡張術後にステロイド局注を行うこととする。また、本試験で局注に用いるステロイドは、食道拡張術後の後療法として食道注入が保険診療で認められているトリアムシロンを用いる。

トリアムシロンの投与量と濃度については、現在グループ内の施設で採用されているトリアムシロンの製剤として、ケナコルト A<sup>®</sup>40 mg/1 mL とケナコルト A<sup>®</sup>50 mg/5 mL の 2 種類があるため、いずれでも対応可能であるように投与濃度は 10 mg/mL に統一する。投与量については 28-80 mg と種々の報告があるが、現時点で局注量と治療効果の関係を明らかにしたデータはない。難治狭窄例では拡張術後も食道内腔は比較的狭く、狭窄部は癒痕組織で堅いため、あまり多くの量の局注は困難な場合もあると考えられる。従って、ばらつきが少なく安定して局注ができる量として 0.5~1 mL ずつ計 4 mL(トリアムシロン 40 mg)を投与することとした。

## 2.3. 治療計画設定の根拠

### 2.3.1. 薬剤

#### 1)合成副腎皮質ホルモン剤(ステロイド)

##### トリアムシロンアセトニド注射液(Triamcinolone Acetonide)

糖質代謝作用、抗炎症、抗アレルギー作用が強い反面、鉦質代謝作用が弱くナトリウムや水分貯留による浮腫が少ないという特徴を有するステロイド製剤。本邦において食道内注入が可能なステロイド製剤としては、ケナコルト-A<sup>®</sup>皮内用関節腔内用水懸注 50 mg/5 mL と、ケナコルト-A<sup>®</sup>筋注用関節腔内用水懸注 40 mg/1 mL(いずれもブリistolマイヤーズ株式会社)がある。本剤による狭窄予防効果の機序は未だに十分解明されていないが、食道 ESD 後の狭窄予防、および拡張術後の後療法として有効な報告が複数あり、本邦の日常診療でも頻用されている。

### 2.3.2. 本試験の試験治療:ステロイド併用 RIC(Radial Incision and Cutting)

ステロイド併用 RIC(Radial Incision and Cutting)とは、内視鏡下に高周波ナイフを使用して狭窄部に放射状に切開を入れたのちに、狭窄部の癒痕組織をそぎ落とし、直後に同部位にステロイドを局注する方法である<sup>17</sup>(図 2.3.2.a)。

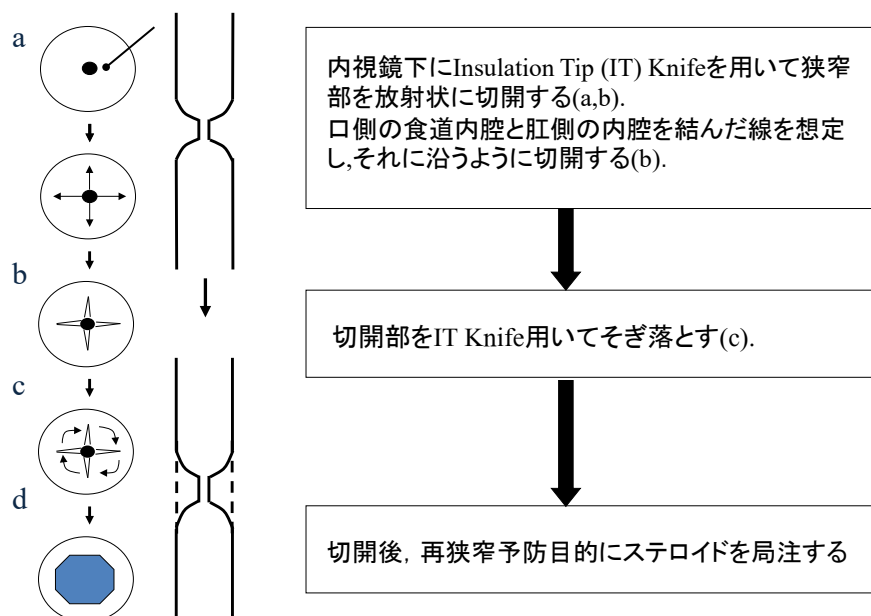


図 2.3.2.a RIC の模式図

## 1) RIC の開発経緯

食道狭窄に対する高周波ナイフを使った内視鏡的切開術の報告を表 2.3.2.a.に示す。

表 2.3.2.a 食道吻合部狭窄に対する内視鏡的切開術

	報告	デザイン	n	結果
初回治療	Lee TH <sup>19</sup>	single arm prospective study	24	6 か月開存割合:21/24 例 (88%) 狭窄長 1 cm 未満の狭窄例の開存:20/21 例 狭窄長 1 cm 以上の狭窄例の開存:1/3 例
	Hordijk ML <sup>28</sup>	RCT(切開 vs ブジー)	62	6 か月間の拡張術回数 2.9 vs 3.3, p=0.46 6 か月間の拡張術回数 <sup>が</sup> 5 回以下である割合 80.6% vs 67.6%, p=0.19
難治性	Hordijk ML <sup>20</sup>	ブジーに抵抗性 case series	20	嚥下障害改善割合:60% (12/20) (治療後 12 か月嚥下障害がない割合) 狭窄長 1 cm 以下の狭窄例の開存:12/12 例 狭窄長 1.5 -5.0 cm の狭窄例の開存:0/8 例
	Simmons DT <sup>29</sup>	ブジー、EBD に抵抗性 case series	9	治療後の 8/9 で嚥下障害改善、 拡張頻度の減少
	Muto M <sup>17</sup>	EBD に抵抗性 retrospective study	54	RIC 実施 32 例中 Dysphagia Score の改善 94%(30/32) 6 か月開存割合:65.3%

これらの報告の中で行われていた切開法は、狭窄部に高周波ナイフで切れ込み(incision)を入れるのみであり、難治性狭窄の原因となっている癒痕組織そのものは除去していない。

初回治療としての内視鏡的切開術の有用性は報告されているが<sup>19</sup>、ブジー拡張術と比較した RCT では治療効果に有意差が認められなかったという報告もあり<sup>28</sup>、その有用性については controversial である。一方、拡張術後の難治性狭窄例に対する二次治療としての内視鏡的切開術の有用性は、Hordijk らの報告において難治性吻合部狭窄患者 (n=20) の 60% で 1 回の切開術にて嚥下障害が消失したとされている<sup>20</sup>。Simmons らも、拡張術に抵抗性の狭窄患者 9 人に対して切開術を行い、8 人に嚥下障害の改善と拡張頻度の減少効果が認められたと報告している<sup>29</sup>。しかしながら、EBD やブジー拡張術においても、拡張術後に狭窄部に切れ込みが形成されることはしばしば経験する。従って、武藤らは、上記報告にあるような切開法では、肥厚した癒痕化組織が原因である難治性狭窄に対する十分な再狭窄予防効果は期待できないと考え、狭窄部に切れ込みを入れた後に癒痕組織そのものを切除する処置(RIC)を開発した<sup>17</sup>。この RIC は狭窄部に切れ込みを入れた後に癒痕組織そのものを切除する処置を行うため、内腔の確保が容易になり、狭窄解除効果が高まることが期待される(図 2.3.2.a.)。

京都大学医学部附属病院および国立がん研究センター東病院にて、食道癌術後の難治性吻合部狭窄(EBD を 3 回実施した後も改善されなかった狭窄)に対して、RIC を行った場合と、4 回目以降も EBD を継続した患者の無追加治療生存期間についてレトロスペクティブに検討を行った。図 2.3.2.b.は RIC もしくは 4 回目の EBD 実施日を起算日として、再度追加治療が必要となる「DS $\geq$ 2 の嚥下障害が出現し、かつ内視鏡的に 10 mm 以下の狭窄が確認される」までの期間を Kaplan-Meier 法で表したものである。

RIC 単独群 (n=32) と EBD 単独群 (n=22) での無追加治療生存割合は、6 か月目 65.3% vs. 19.8%、12 か月目時点で 61.5% vs. 19.8% で RIC 単独群が EBD 単独群に対して有意に上回っていた (p<0.005)<sup>17</sup>。RIC の安全性については、EMR/ESD に準じて入院が必要であることに加え、高周波ナイフの使用による治療関連有害事象の増加が懸念されるが、これまでの検討では、合併症は微小穿孔 2 例 (3.5%) のみで、いずれも保存的治療で改善している<sup>17</sup>。

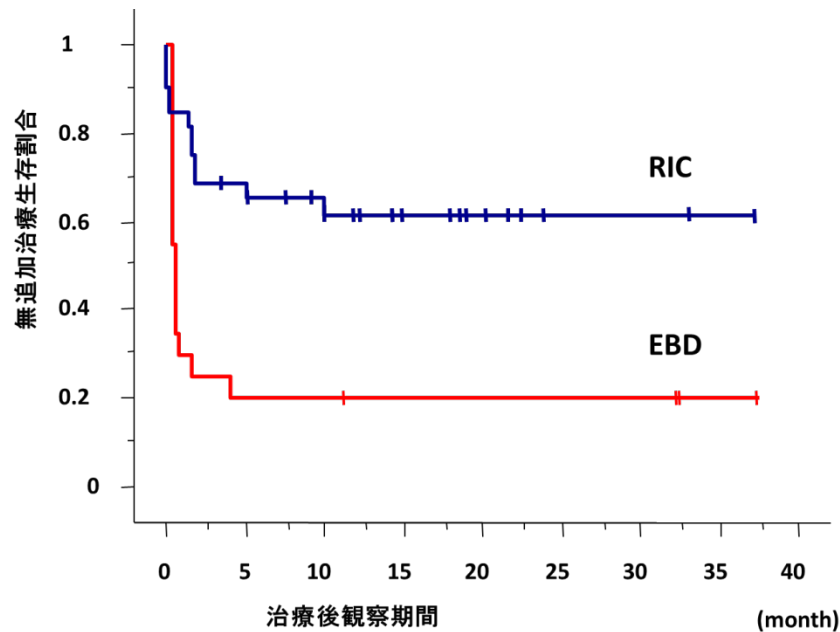


図 2.3.2.b EBD を 3 回実施後も狭窄非解除例に対する RIC と EBD の治療効果

## 2) RIC にステロイドを併用する理由

本試験では、RIC 後の再狭窄予防としてステロイド投与を行う。RIC のみでは、切開剥離によって形成される人工潰瘍が治癒する過程で再び線維化を起し瘢痕狭窄を生じやすい。実際に、ステロイド局注を併用しなかった RIC の報告<sup>17</sup>によれば、再狭窄予防として、週 1 回の頻度で拡張術を行う「予防的」EBD が中央値で 4 回(範囲 2-7 回)必要であり、43.8%で再狭窄のため再 RIC が行われている。

一方、RIC と同様に人工的な粘膜欠損が原因で狭窄を来す病態として食道癌 EMR/ESD 後の狭窄が挙げられるが、その対策として、予防的 EBD<sup>30</sup>の他にステロイドの局所または全身投与の有用性が報告され<sup>31-33</sup>、すでに日常診療で用いられている(表 2.3.2.b)。Yamaguchi らは、食道癌に対する亜全周～全周性の ESD 後にステロイド(プレドニゾロン)を内服投与したところ、18/19 人(95%)で狭窄が予防され、術後 EBD の回数も非投与群が平均 15.7 回に対して、投与群では 1.7 回と有意に拡張術の回数が少なかったことを報告している<sup>31</sup>。一方、食道癌に対する亜全周 ESD 後の狭窄予防としてステロイド(トリアムシロン 10 mg/mL)の局注を追加した Hashimoto らの報告では、狭窄の発生割合が局注群 19%と非局注群 75%で有意に局注群において少なく、ESD 後の EBD の回数も非投与群が平均 6.6 回に対して、投与群では 1.7 回で有意に少なかったとされている<sup>32</sup>。また、Hanaoka らも、近年、亜全周性食道 ESD 後ステロイド局注の術後狭窄予防効果について前向き研究を行っており、ヒストリカルコントロールと比べて術後狭窄の発生頻度が 66%から 10%に、狭窄時に要する拡張術の回数中央値が 2 回から 0 回に有意に減少することを報告している。これらの報告において、ステロイドの全身への毒性を示唆する合併症はなく、局所への影響としては、Hanaoka らの前向き研究において、内視鏡的止血術を要した食道出血および経過観察内視鏡時の深い裂創が報告されているが(発生頻度は 7%、2/30)、いずれも外科的追加治療なく回復可能であった。

これらの知見に基づき、本試験でも、RIC 後の再狭窄予防効果を期待してステロイドを併用することとした。

## 3)ステロイドの投与方法:局注 vs. 経口

ステロイドは、局注、経口のいずれの投与方法でも、再狭窄予防効果があることが報告されている。経口投与では術者・施設間でばらつきが発生せず、治療の品質管理という面では優れていると考えられているが、狭窄予防効果を得るためには中等量(プレドニゾロン換算:0.5 mg/kg)以上が必要と考えられるため、感染症のリスクや糖尿病合併患者などに対する全身への影響が懸念される。また、本試験の標準治療である EBD では広範な人工潰瘍が形成されないことを考慮すると中～長期間のステロイド投与は望ましくない。

一方、局注は、「2.2.2.1) のステロイド投与方法」の項で述べたように、内視鏡手技がやや煩雑となり、手技による有害事象(穿孔、ステロイドの食道外漏出など)の他に、ステロイドによる一般的な有害反応として創傷治癒遅延や易感染性のリスクが増える可能性が否定できない。しかし、局注に使用するトリアムシロンは極めて難溶性で局注部位に留まり、血中に移行しても速やかに腎で排泄されるため全身への影響は極めて小さいと考えられる。また、食道 ESD 後の人工潰瘍に対する狭窄予防目的のステロイド局注は、JCOG 消化器

内視鏡グループの参加施設では日常診療として行われており、RIC 後の人工潰瘍に対する局注についても問題なく実施可能と考えられていることより、RIC 群においても局注法を選択した。

投与量については、ESD 後の狭窄予防に関する Hashimoto らの報告では、2 mg/0.2 mL を 1 cm 間隔で粘膜欠損部に局注針で注入する方法が採用されていた(計 18-62 mg/回、day 3、7、10 に局注)<sup>32</sup>。同様に ESD 後の狭窄予防に対するステロイド局注の効果を示した Hanaoka らの報告では、5 mg/ mL に希釈したトリアムシノロン懸濁液 20 mL(計 100 mg)を、粘膜欠損辺縁と潰瘍底に局注している<sup>33</sup>。本試験の対象となる狭窄に対する RIC 後の人工潰瘍は ESD 後の人工潰瘍に比べ範囲が狭いことから、RIC 後の人工潰瘍面積と一般的な ESD 後の人工潰瘍面積を考慮し、各患者で安定して投与可能かつ必要な局注量として、ステロイド併用 EBD と同様に 0.5~1 mL ずつ計 4 mL(トリアムシノロン 40 mg)投与することとした。

表 2.3.2.b ESD における狭窄予防

報告	N	対象/デザイン	予防法	結果
N Yamaguchi <sup>31</sup>	41	亜全周・全周性の ESD 術後 retrospective study	ステロイド内服 プレドニゾロン(30 mg)	狭窄割合の低下 EBD の回数減少
S Hashimoto <sup>32</sup>	41	亜全周の ESD 術後 case series	ステロイド局注(day 3,7,10) トリアムシノロン(18-62 mg/回)	狭窄割合の低下 EBD の回数減少
N Hanaoka <sup>33</sup>	30	亜全周の ESD 術後 prospective(single arm)	ステロイド局注(治療直後) トリアムシノロン(100 mg)	狭窄割合の低下 EBD の回数減少
Y Ezo <sup>30</sup>	41	亜全周の ESD 術後 retrospective study	予防的 EBD	狭窄割合の低下 狭窄の程度軽減

#### 4) RIC の実施術者についての技術認定

RIC は、高周波ナイフを使用する手技であり、穿孔などの有害事象予防のため、術者の内視鏡的な基本技術が担保されている必要がある。薄い食道壁を剥離する ESD に対し、肥厚した瘢痕化組織を剥離する RIC では、高周波ナイフの操作が比較的平易であることから、安全に食道 ESD が行える技量があればよいと判断する。従って、本試験のプロトコール治療を実施する術者には、以下の 2 点を満たす技術認定を規定する。

- 食道 ESD の経験が 10 例以上あり、穿孔割合が 10%を超えない。
- RIC を合併症なく完遂した経験が 1 例以上ある(合併症とは、RIC に起因すると考えられる有害事象のうち、Grade 3 以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染を指す)。

#### 2.3.3. その他の試験治療候補

難治性食道狭窄に対する治療として、外科的手術、RIC 以外に、狭窄部へのステント留置が挙げられる。近年、海外から、狭窄部への生分解性ステントの留置術や、プラスチックまたは金属ステントの短期的な留置により、嚥下障害の改善が期待できると報告されている<sup>34-36</sup>。しかし、ステント脱落、穿孔などの留置に伴う有害事象に加え、長期的な効果、安全性については現時点で確立されていない。また、本邦および米国においては良性狭窄に対して薬事承認されたステントはなく、現時点では試験治療として挙げるには時期尚早と考えられる。

#### 2.3.4. 標準治療と試験治療のリスク/ベネフィットバランスのまとめ

食道癌術後難治性狭窄に対し、標準治療は確立されていないが JCOG 消化器内視鏡グループでは、標準的にステロイド併用 EBD を行っている。しかし、その治療効果は不十分であり、ステロイド併用 RIC により頻回の拡張術を回避できれば、患者は嚥下障害から解放され、QOL(Quality of Life)の改善だけでなく、毎回の拡張術に伴う肉体的苦痛からも解放される。また、平成 24 年度の食道拡張術の診療報酬点数は、内視鏡によるもの 9,450 点、ブジー拡張術 2,950 点、拡張用バルーンによるもの 12,480 点であり、拡張術による頻回の治療が必要である場合、医療経済的にも患者の負担増となっている。従って、拡張術の回数が減少すれば、これらの負担を軽減できることが期待される。

ステロイド併用 RIC は狭窄部の瘢痕組織を切除するため、ステロイド併用 EBD に比べ、1 回の治療効果はより長期間継続すると期待される。一方、切開手技に伴い穿孔や出血といった合併症発生頻度が EBD より多くなることが懸念され、その発生頻度は施設間で異なる可能性がある。また、RIC は EMR/ESD に準じて入院治療となるデメリットがある。

また、いずれの手技もステロイド局注が加わるため、局注に伴うコストが発生する。安全性では、局注手技

による合併症(穿孔、ステロイドの食道外漏出など)の他に、ステロイドによる一般的な有害反応として創傷治癒遅延や易感染性のリスクが増える可能性が否定できないが、局注に使用するトリアムシロンは極めて難溶性で局注部位に留まりやすく、全身への影響は小さいと考えられる。これらのステロイド局注に伴うコストやリスクの程度や頻度については、RIC あるいは EBD という手技により大きな違いはない。

以上より、「ステロイド併用 RIC」は「ステロイド併用 EBD」に対して toxic new な治療と考えられる。

### 2.3.5. 後治療

本試験では治療終了後 25 週以降のイベントや狭窄の状態は解析対象としていないため、後治療は規定せず患者の状態により個別に治療法を決定する。なお、プロトコル治療開始後 24 週までに起こる再狭窄後の追加治療はプロトコル治療としてステロイド併用 EBD を行う。また、食道癌術後の吻合部狭窄予防にプロトンポンプ阻害薬が有効であるという報告があるが<sup>37</sup>、RIC や EBD 後の再狭窄予防に有効であるというエビデンスはなく、本試験では後治療として規定しない。

## 2.4. 試験デザイン

本試験は拡張術あるいはステロイド併用拡張術に抵抗性の食道癌術後吻合部狭窄に対する二次治療として、JCOG 消化器内視鏡グループにおける標準治療であるステロイド併用 EBD に対するステロイド併用 RIC の安全性を評価し、有効性の優越性を検証する第 II/III 相試験である。

試験治療であるステロイド併用 RIC については施設間での RIC の経験に差があること、また、ステロイドを併用した安全性と有効性については証明されていないことから、まず、安全性を第 II 相部分として評価した後、第 III 相部分で有効性を検証する。

### 2.4.1. エンドポイントの設定根拠

第 II 相部分での安全性評価については、バルーン拡張や高周波ナイフを使用する内視鏡治療時の重篤な有害事象として Grade 3 以上の術中・術後早期の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない有害事象を評価項目として挙げた。

第 III 相部分では治療効果について評価を行う。日常診療で求められる治療効果は治療後狭窄症状が消失している期間の延長および、再狭窄回数の減少であるため、primary endpoint は「無再狭窄生存期間」と「24 週時点までの再拡張術の実施回数」の 2 項目とした。有効性の優越性の検証においては、この 2 つの項目がともに優れている時に「優越性あり」と判断する。また、客観的な評価とするため再狭窄は、「Dysphagia score  $\geq 2$  で、かつ吻合部径が 10 mm 以下」と定義し、Dysphagia score 2 以上が確認されれば 1 週間以内に内視鏡検査を行い実際に狭窄があるかどうかを確認するように規定する。

### 2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は、「標準治療群であるステロイド併用 EBD 群に対して、試験治療群であるステロイド併用 RIC 群の無再狭窄生存期間が延長し、かつ再狭窄回数が減少する。」であり、この仮説が統計学的に有意に検証された場合、ステロイド併用 RIC をより有用な治療法と判断する。

#### 1) 第 II 相部分

RIC は ESD など高周波ナイフを使用した治療手技に習熟した術者が行えば、大きな合併症が起きる可能性は低い治療と考えられるが、現時点では施設間での経験に差があることから、安全性を確保するために、本試験では第 II 相部分として各群 30 例が登録された時点で重大な有害事象の発生割合として、Grade 3 以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない有害事象を集計し、試験の継続の可否を判断する。

Grade 3 以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない有害事象発生割合が試験全体で 10%を超えた場合試験中止を検討すべきと考えた。それは各群 65 人中 7 人以上の有害事象が発生することに相当する。第 II 相部分の必要登録数である各群 30 人の有害事象の観察が終了した時点で集計し、試験治療群で 3 人以上の有害事象発生が確認された時点で試験中止を考慮することとなる。試験治療群で 4 人以上の有害事象発生が確認された場合は、登録を一時停止し、試験中止の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。

#### 2) 第 III 相部分

第 III 相部分では、各治療群の治療効果の比較を行うが、本試験では①無再狭窄生存期間および②24 週時点までの再拡張術の実施回数の両項目においてステロイド併用 RIC の治療効果がステロイド併用 EBD を上回ることを優越性証明の条件としているため、それぞれについて根拠を述べる。

### ①無再狭窄生存期間

一度治療してから再び狭窄するまでの期間が延長することは、本試験で対象とする難治性狭窄患者が拡張術を受けることなく経口摂取ができて過ごせる時間が長いことを意味し、患者のベネフィットを直接反映する真のエンドポイントと考えられるため primary endpoint の 1 つと設定した。

「2.2.1.ステロイド併用 EBD」で述べた Hirdes らによるブジー拡張術単独 vs.ステロイド併用ブジー拡張術の RCT において、初診時に 9.8 mm のスコープが通過しなかった狭窄患者のみの治療効果を検討したサブグループ解析では、ステロイド併用ブジー拡張術群の 6 か月時点での無再狭窄生存割合は 31%であったと報告されている<sup>22</sup>。この RCT では術後吻合部狭窄の初回治療例を対象とし、狭窄部を 16 mm のブジー拡張術が可能な段階まで拡張を繰り返したのちにステロイド併用ブジー拡張術を行っており、難治性吻合部狭窄を対象として 10 mm 以下の狭窄が確認されている患者にステロイド併用 EBD を行う本試験では若干の効果の低下が予想される。よって、標準治療であるステロイド併用 EBD の 6 か月無再狭窄生存割合を 25%と仮定した。

一方、試験治療であるステロイド併用 RIC は、標準治療であるステロイド併用 EBD と比較して入院の負担があること、および RIC に伴う合併症の増加も想定されることより、少なくとも 6 か月無再狭窄生存割合が 50% 以上必要であると考えた。また、治療効果の見込みという観点においても、京都大学医学部附属病院および国立がん研究センター東病院で行われた RIC+予防的 EBD 群の後ろ向き検討において 6 か月無再発狭窄生存割合は約 65.3%であったことから、予防的 EBD を行わない本試験においては若干の治療効果の低下が予想されるものの、50%以上の 6 か月無再狭窄生存割合は達成可能と考える。

従って、無再狭窄生存期間の評価に必要な解析対象数は、片側有意水準 5%、検出力 90%と設定すると各群 60 人、両群合計 120 人となる。

### ②24 週時点までの再拡張術の実施回数

1 つ目の primary endpoint である「無再狭窄生存期間」において、ステロイド併用 EBD 群よりもステロイド併用 RIC 群が延長したとしても、仮にプロトコル治療開始後 1 回目の再狭窄後にさらに再狭窄する回数がステロイド併用 RIC 群の方が増加するようなことがあっては、患者の真のベネフィットが増大したとは言えない。また RIC を行う手間を考慮しても標準治療として受け入れることは困難と考える。一方、24 週以降も再狭窄を繰り返す患者は稀であるため、評価期間は治療開始後 24 週で十分と考えた。従って、24 週時点までの再拡張術の実施回数を co-primary endpoint の 1 つに設定した。

前述の Hirdes らによる RCT のサブグループ解析において、6 か月間でのステロイド併用ブジー拡張術群の追加拡張術の回数の中央値が 2 回(範囲 1-7)であった<sup>22</sup>。無再狭窄生存期間と同様、本試験では若干の治療効果の低下が予想されることから、再狭窄の回数の分布を以下の表 2.4.2.のように設定した。一方、「①無再狭窄生存期間」で述べたように、ステロイド併用 RIC 群は少なくとも約半数が再狭窄を来さないことが必要である。以降、ステロイド併用 EBD と同様に、表 2.4.2.のように再狭窄の回数の分布を想定した。片側有意水準 5%、検出力 90%と設定すると必要解析対象数は両群合計 108 人となる。

表 2.4.2. 各群の 24 週時点までの再拡張術の実施回数に関する設定

群	0	1	2	3	4	5	6 回以上
ステロイド併用 EBD	25%	15%	15%	15%	15%	10%	5%
ステロイド併用 RIC	50%	15%	10%	10%	10%	5%	0%

以上より、本試験での必要二次登録数は若干の不適合例を考慮して両群計 130 人とした。仮に 2 つのエンドポイントが独立である場合においても、試験全体の検出力は 81%となるため十分な検出力を担保できる。登録期間は 3 年、追跡期間を 0.5 年と設定する。

<ver. 1.1 での追記事項>

プロトコル改訂により以下のように変更する。

登録期間: 6.5 年。追跡期間: 登録終了後 0.5 年(各患者で登録後 0.5 年間追跡を行う)。

<ver. 1.5.0 での追記事項>

プロトコル改訂により以下のように変更する。

登録期間: 8.5 年。追跡期間: 登録終了後 0.5 年(各患者で登録後 0.5 年間追跡を行う)。

### 2.4.3. 患者登録見込み

JCOG 消化器内視鏡グループでのアンケート調査では、年間約 1,000 人の食道癌手術患者のうち、約 240

人で術後吻合部狭窄が出現していた。また、2013年6月時点では、術者認定規準を満たす施設は15施設で、それらの施設で4回以上の拡張術を要した患者数は年間48-63人であった。

また、術者認定規準を満たせば参加可能な施設が2013年6月時点で13施設あり、それらの施設で4回以上の拡張術を要した患者数は年間44-53人であった。上記患者数を合わせると年間90-110人程度の患者が対象となり得る。

本試験の対象は、他に有効な治療法がなく、嚥下障害により日常生活に支障を来している難治性食道狭窄患者であることより、通常の臨床試験よりも同意取得割合が高いことが期待できる。同意取得割合を40%と仮定すると、年間35-45例の登録を見込むことが可能である。以上より3年間で130人の患者登録は可能と考える。

#### 2.4.4. 2段階登録について

難治性吻合部狭窄を対象とする本試験では、過去に3回以上の拡張術を行った患者が、①「DS $\geq$ 2の嚥下障害を有し」、かつ②「吻合部を径9.6-10.4mmの通常内視鏡が通過しない」ことを登録時に確認する必要がある。通常、嚥下障害を訴えて患者が来院し、内視鏡検査で狭窄があることが確認されれば、内視鏡検査当日または数日以内に拡張術を実施するのが一般的な診療の流れである。

拡張術と内視鏡検査は同時に実施できた方が患者の負担が少なくなるため、本試験では、内視鏡検査の前に患者への説明と登録が行われていることが望ましい。しかし、狭窄症状を訴えても、症状の原因が狭窄によらない場合も想定されるため、内視鏡検査で狭窄がある(吻合部を径9.6-10.4mmの通常内視鏡が通過しない)ことを確認した上で登録とランダム割付が行えた方がよい。

以上より、本試験では内視鏡検査前に、内視鏡検査以外の適格規準を満たすことを確認後、患者への試験の説明と一次登録を行い、続いて内視鏡検査で適格規準を満たすことを確認後、二次登録(ランダム割付)を行うこととした。(図2.4.4.①)

ステロイド併用EBD群に割り付けられた場合は、内視鏡検査に引き続きプロトコール治療を行うことが可能である(もしくは1週間以内であれば日を改めて行ってもよい)。一方、ステロイド併用RIC群に割り付けられた場合は、入院が必須であるため、二次登録(ランダム割付)当日の入院が困難である場合は内視鏡検査のみを行い、日を改めて1週間以内に入院してプロトコール治療を行う。

なお、一次登録前直近の拡張術を行った直後に通常内視鏡が通過しないことが確認された場合、その後患者がDS $\geq$ 2の嚥下障害を訴えて来院した時点で「通常内視鏡が通過しない」ことは明らかであるため、患者の負担軽減を目的として二次登録前の内視鏡検査は必須とはしない(図2.4.4.②)。

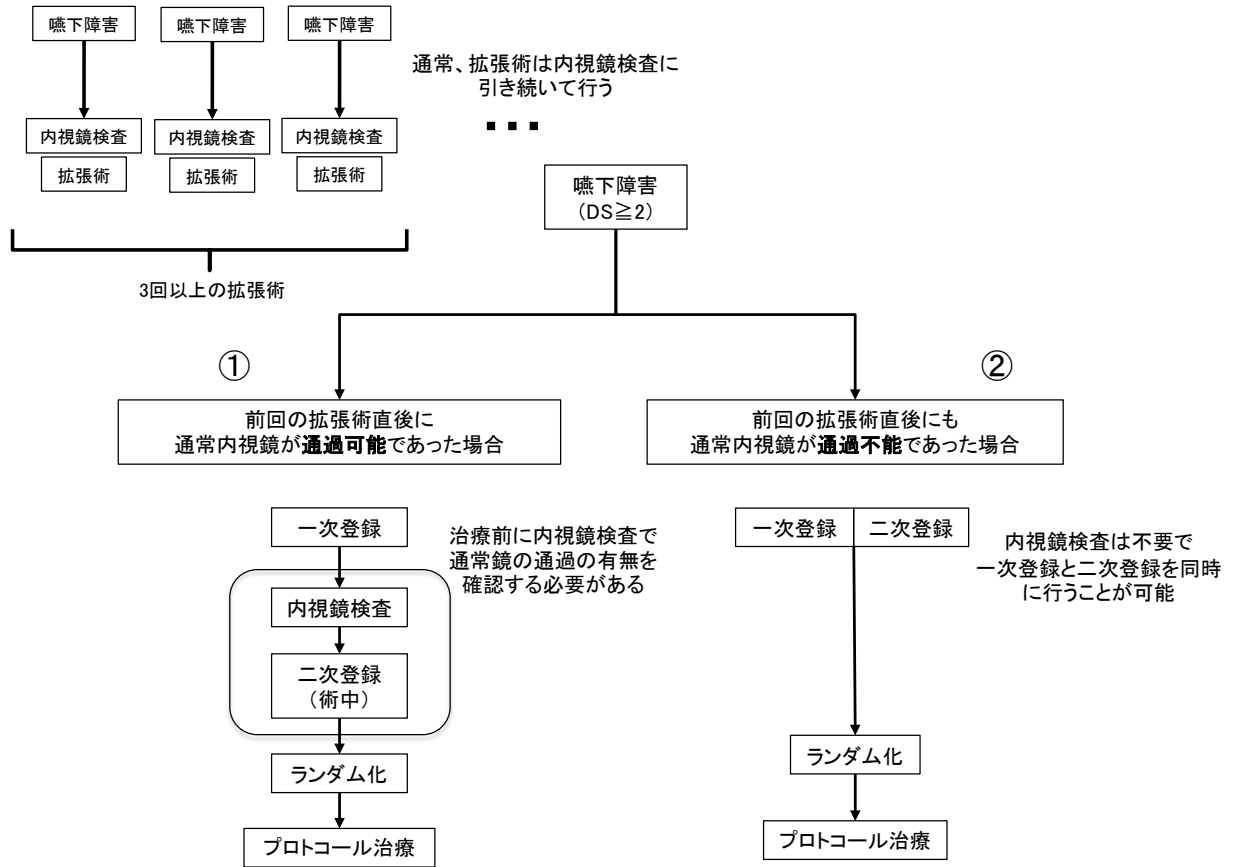


図 2.4.4. 本試験の登録の流れ

2.4.5. 割付調整因子設定の根拠

1) 施設

登録患者の背景、治療、有効性評価、安全性評価における施設間差の存在は広く知られており、施設での調整は JCOG における標準となっている。

2) 放射線治療の有無

術前化学放射線療法の既往は、食道癌術後吻合部狭窄患者において 10 回以上の拡張術を要する難治性狭窄のリスクファクターとされ、OR 2.85, 95%CI: 1.19-6.84 と報告されている<sup>2</sup>ことから割付調整因子とする。

3) 術後初回拡張時期(90 日以内 vs. 91 日以降)

狭窄出現時期が 90 日以内の食道癌術後吻合部狭窄は 91 日以降に発生した食道癌術後吻合部狭窄に比べて治療抵抗性であるとされ、OR 3.56, 95%CI: 1.65-7.68 と報告されている<sup>2,18</sup>。実際には、術後の初回狭窄出現時期を同定するのは困難であるということと、狭窄出現時期と初回拡張時期にはほとんど差がないと考えられるため、術後初回拡張時期を割付調整因子とする。

2.4.6. 内視鏡治療の品質管理

本試験では、手技の質を担保することを目的に内視鏡治療中の静止画像および動画を各施設で撮影する。画像は各施設で保管し、モニタリングレポートなどで特定の施設で有害事象が多くみられた場合などに研究事務局が review を行うため、研究事務局の求めに応じて提出する。

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤、治療手技はいずれも本試験の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、いずれの群の治療法も日常保険診療として行われ得る治療法である。また、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.5.2. 予想される危険と不利益

ステロイド併用 EBD 群およびステロイド併用 RIC 群ともに行われる手技、薬剤投与(局注)は通常の保険診療として行われるものであり、日常診療に比して特別な危険や不利益が生じるわけではない。しかし、ステロイド併用 RIC 群は入院が必要となるため、ステロイド併用 EBD 群に比べて入院の費用がかかるという経済的デメリットがある。また、RIC に関しては手技の経験が浅い施設もあり、高周波ナイフでの手技に伴う有害事象(出血、穿孔)が一定の確率で起こるリスクがある。入院の費用については、ステロイド併用 RIC 群がステロイド併用 EBD 群の治療効果を大きく上回れば、追加で行う拡張術の費用が減少するため、入院費に見合う治療となることが期待できる。治療手技に伴う有害事象のリスクや不利益を最小化するために、術者認定を行い、安全性を確認する第Ⅱ相部分を試験に設定した。また、「4.患者選択規準」、「6.3. 治療変更規準」、「6.4 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。さらに、JCOG 臨床試験では、試験開始後は年 2 回の定期モニタリングが義務づけられており、有害事象が予期された範囲内かどうかをデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には JCOG の「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制がとられている。

## 2.6. 本試験の意義

本試験でステロイド併用 RIC の優越性が示された場合、難治性の嚥下障害の改善と精神的苦痛の軽減に大きく貢献し、患者家族の苦悩も軽減されることが期待できる。

また、手技に伴う材料費はステロイド併用 EBD1 回あたり約 7 万円、ステロイド併用 RIC1 回あたり約 3 万 5 千円必要であり、拡張術が減少することにより、患者個人の経済のみならず医療経済の負担をも軽減するメリットがある。

一方、現在ステロイド併用 RIC の診療報酬は「内視鏡によるもの 9,450 点」で算定している。つまり、高周波装置を使用し、鎮静モニタリング下に行う手技としては、設備、材料費、人件費に見合う診療報酬が現状では請求できない。本試験において有用性が証明されれば、ステロイド併用 RIC を新しい技術として手技料の保険点数申請を日本消化器内視鏡学会等を通して行うことも想定している。

一方、本試験によりステロイド併用 RIC がステロイド併用 EBD 治療に対して優越性が示されない場合は、RIC を含む切開法は臨床的に有用でないことが明らかとなり、ステロイド併用 EBD を標準治療として行うことについてコンセンサスが得られることとなる。

## 2.7. 附随研究(試料解析研究を含む)

本試験に関係する附随研究は計画していない。

## 2.8. JCOG-バイオバンク・ジャパン(BBJ)連携バイオバンク

本試験は、全 JCOG 試験共通のプロトコールに基づく JCOG-BBJ 連携バイオバンクでの血液試料(DNA・血漿)のバンキングへは参加しない。

### 3. 本試験で用いる規準・定義

本試験では、解剖学的亜部位、臨床分類には「UICC-TNM 第 7 版」、組織型分類には「食道癌取扱い規約 第 10 版」を使用する。

#### 3.1. 原発巣の占居部位(UICC-TNM 第 7 版)

腫瘍の解剖学的亜部位は UICC-TNM 第 7 版に従う(食道癌取扱い規約とほぼ一致しているが、UICC-TNM は食道癌取扱い規約の胸部下部食道と腹部食道を合わせて胸部下部食道としているので注意)。

頸部食道(Ce): 輪状軟骨の下縁から胸腔入口部(胸骨上縁)、上門歯列から約 18 cm)まで

胸部食道(Te):

胸部上部食道(Ut): 胸郭入口部から気管分岐部の高さ(上門歯列から約 24 cm)まで

胸部中部食道(Mt): 気管分岐部の高さから食道胃接合部までの食道を 2 等分した上部の 1/2(下縁は上門歯列から約 32 cm)

胸部下部食道(Lt): 腹部食道を含む約 8 cm の長さ。気管分岐部の高さから食道胃接合部までの食道を 2 等分した下部の 1/2(下縁は上門歯列から約 40 cm)

#### 3.2. 原発巣の臨床分類(UICC-TNM 第 7 版)

日本語訳は、日本 TNM 分類委員会「UICC TNM 悪性腫瘍の分類 第 7 版日本語版」を使用。

##### 3.2.1. 臨床分類(UICC-TNM 第 7 版)

T-原発腫瘍

TX: 原発腫瘍の評価が不可能

T0: 原発腫瘍を認めない

Tis: 上皮内癌/高度異形成

T1: 粘膜固有層、粘膜筋板、または粘膜下層に浸潤する腫瘍

T1a: 粘膜固有層または粘膜筋板に浸潤する腫瘍

T1b: 粘膜下層に浸潤する腫瘍

T2: 固有筋層に浸潤する腫瘍

T3: 外膜に浸潤する腫瘍

T4: 周囲組織に浸潤する腫瘍

T4a: 胸膜、心膜、横隔膜に浸潤する腫瘍

T4b: 大動脈、椎体、気管など他の周囲組織に浸潤する腫瘍

N-所属リンパ節

NX: 所属リンパ節転移の評価が不可能

N0: 所属リンパ節転移なし

N1: 1-2 個の所属リンパ節に転移あり

N2: 3-6 個の所属リンパ節に転移あり

N3: 7 個以上の所属リンパ節に転移あり

M-遠隔転移

M0: 遠隔転移なし

M1: 遠隔転移あり

M1 を以下の記号を用いて特定しても良い。

肺:PUL、骨髄:MAR、骨:OSS、胸膜:PLE、肝:HEP、腹膜:PER、脳:BRA、副腎:ADR

リンパ節:LYM、皮膚:SKI、その他:OTH

R 分類

RX: 遺残腫瘍の存在が評価できない

R0: 遺残腫瘍なし

R1: 顕微鏡的遺残腫瘍あり

R2: 肉眼的遺残腫瘍あり

## 3.2.2. 病期分類(UICC-TNM 第7版)

病期	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1, T2	N1	M0
IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
IIIB	T3	N2	M0
IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Nに関係なく	M0
	Tに関係なく	N3	M0
IV	Tに関係なく	Nに関係なく	M1

## 3.3. 組織型分類(食道癌取扱い規約第10版)

## I. 上皮性悪性腫瘍 malignant epithelial tumor

1. 扁平上皮癌 squamous cell carcinoma
  - a. 高分化型 well differentiated type
  - b. 中分化型 moderately differentiated type
  - c. 低分化型 poorly differentiated type
2. 類基底細胞(扁平上皮)癌 basaloid (-squamous) cell carcinoma
3. 癌肉腫 carcinosarcoma
4. 腺癌 adenocarcinoma
5. 腺扁平上皮癌 adenosquamous carcinoma
6. 粘表皮癌 mucoepidermoid carcinoma
7. 腺様嚢胞癌 adenoid cystic carcinoma
8. 内分泌細胞腫瘍 endocrine cell tumor
9. 未分化癌 undifferentiated carcinoma
10. その他分類不能の癌腫 others

## II. 非上皮性腫瘍 non-epithelial tumor

## III. リンパ球系腫瘍 lymphoid tumor

## IV. その他の悪性腫瘍

## 3.4. 嚥下障害(Dysphagia score)

Dysphagia score (DS): Management of malignant dysphagia by intubation at endoscopy<sup>1</sup>より改編

0: Able to eat normal diet	常食が摂取可能
1: Unable to swallow certain solids	摂取困難な固形食がある
2: Able to swallow semisolid foods	半固形食は摂取可能
3: Able to swallow liquids only	流動食のみ摂取可能
4: Unable to swallow liquids	流動食も摂取不可能

## 3.5. 難治性吻合部狭窄の定義

本試験では、EBD またはブジーを用いた拡張術を3回以上実施した後も、dysphagia score (DS)  $\geq 2$  (固形物が通らない) の嚥下障害が存在し、径 9.6–10.4 mm の通常内視鏡が通過しない吻合部狭窄を、難治性吻合部狭窄と定義する。ただし、拡張術時のステロイド併用の有無は問わない。

また、有効とする拡張術の間隔は前回拡張術日から6日間以上とし、径 9.6–10.4 mm の内視鏡が通過しないことで確認する。

## 3.6. 再狭窄の定義

ステロイド併用 EBD または、ステロイド併用 RIC を行った後、「Dysphagia score  $\geq 2$ 」かつ「径 9.6–10.4 mm の内視鏡が通過しない」状態を再狭窄と定義する。

## 4. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者を一次登録適格例とする。

### 4.1. 一次登録の適格規準(組み入れ規準)

- 1) 胸部食道癌に対して実施された手術が以下の①～④のすべてを満たす。
  - ① 胸部食道癌(UICC-TNM 第7版)に対する食道亜全摘術が実施されている。
  - ② 手術からの期間は問わないが、以下のいずれかに該当する。
    - ・ 術後24週(168日)以内である場合、確認のための頸胸腹部CTは必須としないが、明らかな再発所見を認めない。
    - ・ 術後24週(168日)を超える場合、登録前12週(84日)以内の頸胸腹部造影CTにて明らかな再発所見を認めない。ただし、造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息等を有する場合には単純CTも許容する。
  - ③ 胃管再建である(吻合部、吻合部部位、再建経路は問わない)。
  - ④ 以下のすべてを満たし食道癌の遺残がないと考えられる。
    - ・ 総合所見でR0切除が行われている。
    - ・ 直近の内視鏡所見にて、縦隔リンパ節転移や腫瘍遺残による壁外圧排像や、病変の一部が吻合部狭窄部の中心部から2cm以内に存在する治療が必要な局所再発または二次がんがない(治療とは、内視鏡治療、外科的治療、放射線療法、化学療法を指す)。
- 2) 吻合部狭窄に対する前治療としてEBDまたはブジー拡張術を登録前24週(168日)以内に6日以上の間隔で3回以上実施している。ただし、6日以内に2回以上拡張術を実施した場合は、1回とカウントし、ステロイド併用の有無は問わない。初回および直近3回分の拡張術日、前治療のステロイド併用の有無について必ず診療録に記載すること。
- 3) 登録前の嚥下障害がDysphagia score  $\geq 2$  である(固形物が通らない:3.4参照)。ただし、吻合部狭窄以外の要因\*が嚥下障害の主な原因と考えられる場合は適格としない。
 

※狭窄以外の要因とは、具体的に脳血管障害後遺症、頭頸部領域の放射線治療後、手術操作による嚥下運動の障害、および解剖学的屈曲などを指す。
- 4) 狭窄長が2cm以下であることが拡張術時の内視鏡検査\*またはX線造影検査\*で確認されている。
 

※いずれも時期は問わない。
- 5) 食道癌に対する術前化学療法の既往の有無は問わない。術後化学療法については化学療法終了後4週(28日)以上経過している場合は適格とする(登録時に食道癌術後化学療法中である場合や術後化学療法終了から4週間(28日)以上経過していない場合は不適格)。
- 6) 食道癌に対する術前放射線治療歴の有無については問わない。ただし、術後の吻合部再発に対して放射線治療歴を有する場合、または術前放射線治療の総線量が60Gyを超える場合は不適格とする。
- 7) 他がん種の既往・治療歴については問わない。ただし、以下のいずれかに該当する場合は不適格。
  - ・ 薬物療法最終治療日から4週(28日)以内である。
  - ・ 登録から24週(168日)以内に治療が予定されている。
- 8) 登録時の年齢が20歳以上である。
- 9) Performance status (PS)はECOGの規準で0-2である(PSは必ず診療録に記載すること)。
- 10) 登録前28日以内の最新の検査値(登録日の4週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
  - ① 白血球数  $\geq 2,000/\text{mm}^3$  かつ  $\leq 12,000/\text{mm}^3$
  - ② ヘモグロビン  $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
  - ③ 血小板数  $\geq 10 \times 10^4 / \text{mm}^3$
  - ④ 総ビリルビン  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
  - ⑤ AST(GOT)  $\leq 150 \text{ IU/L}$
  - ⑥ ALT(GPT)  $\leq 150 \text{ IU/L}$
  - ⑦ 血清クレアチニン  $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
- 11) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

### 4.2. 除外規準

- 1) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 2) 登録時に腋窩温で38°C以上の発熱を有する。

- 3) 妊娠中、妊娠の可能性がある、産後 28 日以内、授乳中のいずれかに該当する女性。
- 4) 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。
- 5) ステロイド剤またはその他の免疫抑制剤の継続的な全身投与(内服または静脈内)を受けている。
- 6) 内視鏡治療のための一時的な抗凝固薬や抗血小板薬の中断が不可能である。ただし、アスピリン単独服用またはシロスタゾール単独服用の場合は登録可。
- 7) コントロール不良の高血圧症を合併。
- 8) 不安定狭心症(最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症)を合併、または 6 か月以内の心筋梗塞の既往を有する。

#### 4.3. 二次登録の適格規準

二次登録は一次登録日から 7 日以内(1 週間後の同一曜日を許容する)に行う。また、二次登録は、一次登録と同日も可とする。

二次登録前 28 日以内(二次登録同日も含む)に行われた直近の内視鏡診断にて狭窄の程度が以下の①~②のいずれかを満たすことが確認された患者を二次登録適格例とする。

- ① 径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過しないことが確認され、かつ、確認時に内視鏡的拡張術を行っていない。  
※ただし拡張用バルーンや RIC のデバイスが通らない(pinhole)狭窄を除く。
- ② 内視鏡的拡張術実施直後に径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過しなかったことが確認されている。

## 5. 登録・割付

### 5.1. 一次登録の手順

対象患者が一次登録の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し JCOG Web Entry System より登録する。Web 登録には JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要である。不明の場合には JCOG データセンターに問い合わせること。

患者登録 JCOG Web Entry System  
URL: <https://secure.jcog.jp/dc/> (Web 登録は 24 時間登録可能)

患者登録および JCOG Web Entry System に関する問い合わせ先  
JCOG データセンター  
平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

患者選択規準に関する問い合わせ先  
青山育雄: 大津赤十字病院 消化器科

武藤 学: 京都大学大学院医学研究科 腫瘍薬物治療学講座

#### 5.1.1. 一次登録に際しての注意事項

- ① プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- ② 登録は 5.1.の「患者登録」の URL へアクセスして行う。
- ③ 適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送する必要はない。
- ④ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ⑤ 登録画面上で適格性が確認された後に、登録番号が発行されたことをもって、登録完了とする。
- ⑥ 登録完了後に「登録確認通知」が CRF と共にデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。
- ⑦ データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(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(登録番号、割付群)を採用する。
- ⑧ 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

### 5.2. 二次登録の手順

本試験で事前に一次登録を行った患者に対し、一次登録後 7 日以内(一次登録同日および 1 週間後の同一曜日を許容する)に内視鏡検査を行い、二次登録を行う。

ただし、二次登録前 28 日以内に実施された直近の内視鏡検査で、二次登録の適格規準を満たしていることが確認できた場合は、改めて内視鏡検査を行わなくても二次登録適格とする。二次登録の適格規準は「4.3. 二次登録の適格規準」を参照のこと。二次登録ができないと判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

一次登録から二次登録までの手順は以下のとおりである。JCOG Web Entry System による登録、電話登録のいずれかにて登録する。

- 1) 狭窄部の吻合部径確認
  - ① 二次登録同日に行う場合  
内視鏡挿入を行い、径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過しないことを確認し、二次登録を行う。
  - ② 二次登録前 28 日以内の直近の内視鏡検査で内視鏡が通過しないことが確認されている場合  
二次登録の適格規準を満たすため、追加の内視鏡検査は不要で、そのまま二次登録適格とすることが出来る。

## 二次登録の連絡先と受付時間

JCOG データセンター

URL: <https://secure.jcog.jp/dc/> (Web 登録は 24 時間登録可能)

TEL: 03-3542-3373

平日 9~17 時(祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない)

## 5.3. 二次登録の適格規準(4.3 の再掲)

二次登録前 28 日以内(二次登録同日も含む)に行われた直近の内視鏡診断にて狭窄の程度が以下の①~②のいずれかを満たす患者を二次登録適格例とする。

- ① 径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過しないことが確認され、かつ、確認時に内視鏡的拡張術を行っていない。

※ただし拡張用バルーンや RIC のデバイスが通らない(pinhole)狭窄を除く。

- ② 内視鏡的拡張術直後に径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過しなかったことが確認されている。

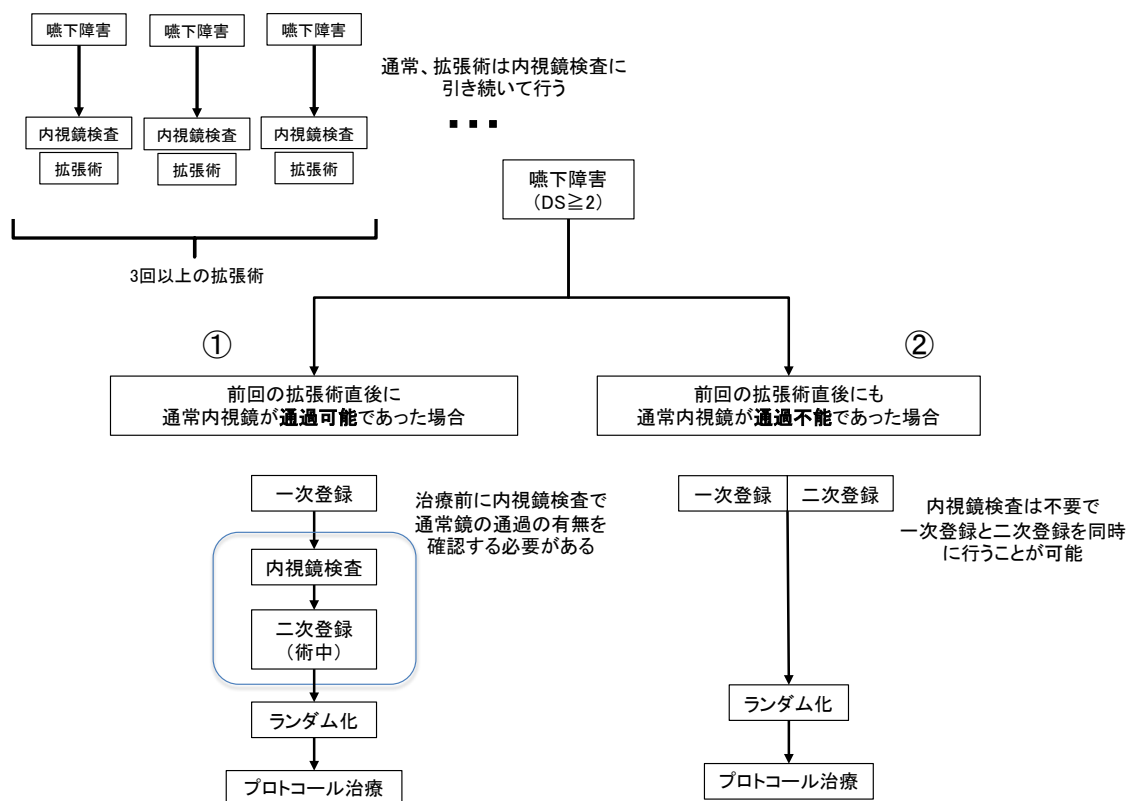


図 5.3.本試験の登録の流れ(図 2.4.4.の再掲)

## 5.4. 二次登録に際しての注意事項

## 1) Web 登録・電話登録共通事項

- ① データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し(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(一次登録で発行された登録番号、割付群)を採用する。
- ② 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

## 2) Web 登録の場合(Web 登録には、JCOG Web System 個人アカウントおよびパスワードが必要)

- ① Web 登録は、5.2.の「二次登録の連絡先と受付時間」の URL へアクセスして行う。
- ② Web 登録の場合、適格性の確認は登録画面上で行われるため、登録適格性確認票をデータセンターに郵送する必要はない。
- ③ 入力データが不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ④ 登録画面上で適格性が確認された後に、割付群が表示されたことをもって、二次登録完了とする。
- ⑤ 二次登録完了後に「登録確認通知」が CRF とともにデータセンターから郵送にて施設コーディネー

ターに送付されるので保管すること。

### 3) 電話登録の場合

- ① 電話登録の場合、登録適格性確認票を事前にダウンロードし、内容を記載の上電話登録する。
- ② 登録適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- ③ データセンターで適格性が確認された後に、登録番号と割付群が伝えられる。電話連絡の場合は登録番号と割付群の通知をもって二次登録完了とする。
- ④ 二次登録完了後は、JCOG Web Entry System の画面に登録適格性確認票の内容と割付群が表示されるので、内容に誤りがないことを確認する。
- ⑤ 二次登録完了後に「登録確認通知」がデータセンターから郵送にて施設コーディネーターに送付されるので保管すること。

## 5.5. ランダム割付と割付調整因子

登録にあたって治療群はデータセンターでランダムに割り付けられる。

ランダム割付に際しては、①施設、②放射線治療(有 vs. 無)、③術後初回拡張時期(90 日以内 vs. 91 日以降)で大きな偏りが生じないようにこれらを調整因子とする最小化法を用いる。ランダム割付の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

## 5.6. 登録終了の手続き

本試験で予定した登録数の達成が見込まれる場合(残り 10 例未満となった場合)、JCOG データセンターは、研究事務局にその旨を伝え、グループメーリングリストに登録状況を知らせるメールを配信する。

登録終了日についてデータセンターからの連絡を受けた研究事務局は、登録数が達成される旨と、今後の患者登録の注意点(予定登録数に達した以降は、参加施設では新規患者への説明は行わない)について参加施設に周知する。

データセンターは、登録達成後規定した期日(原則として予定登録数が登録された日の翌週の金曜日 17 時)に本試験の JCOG Web Entry System を停止する。

## 6. 治療計画と治療変更規準

患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。

プロトコルに従えば医学的に危険と判断される場合は担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は、「プロトコル逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる（「14.1.4.プロトコル逸脱・違反」参照）。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

### 本試験で使用する薬剤

トリアムシノロン(ケナコルト®)

当該薬剤を製造または販売する、もしくは製造または販売しようとする企業等は、本試験と関わりのある企業等として臨床研究法上の利益相反管理を要する(13.8.2.参照)

### 6.1. プロトコル治療

一次登録の適格規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認した上で、一次登録を行う。一次登録後7日以内(1週間後の同一曜日を許容する)に内視鏡検査を行い、電話もしくはWeb登録にて二次登録を行う。治療群は二次登録時にデータセンターでA群(ステロイド併用EBD)かB群(ステロイド併用RIC)にランダムに割り付けられる。二次登録後7日以内(1週間後の同一曜日を許容する)にプロトコル治療を開始する。

施設や患者の都合でプロトコル治療開始が8日以降となった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記載する。

一次登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化して適格規準を満たさなくなった場合にプロトコル治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

本試験におけるプロトコル治療は、ステロイド併用EBDまたはステロイド併用RICとその後24週間以内に発生した再狭窄に対するステロイド併用EBDとする。

初回治療後24週以内にDS(Dysphagia score)  $\geq 2$  を認めた場合は、7日以内の内視鏡にて吻合部径を確認し、径9.6-10.4 mmの内視鏡が通過しないことが確認された場合はステロイド併用EBDを狭窄解除まで行う。

なお、本試験では以下の場合を「再狭窄」と定義する。

- DS  $\geq 2$  かつ径9.6-10.4 mmの内視鏡が通過しない。

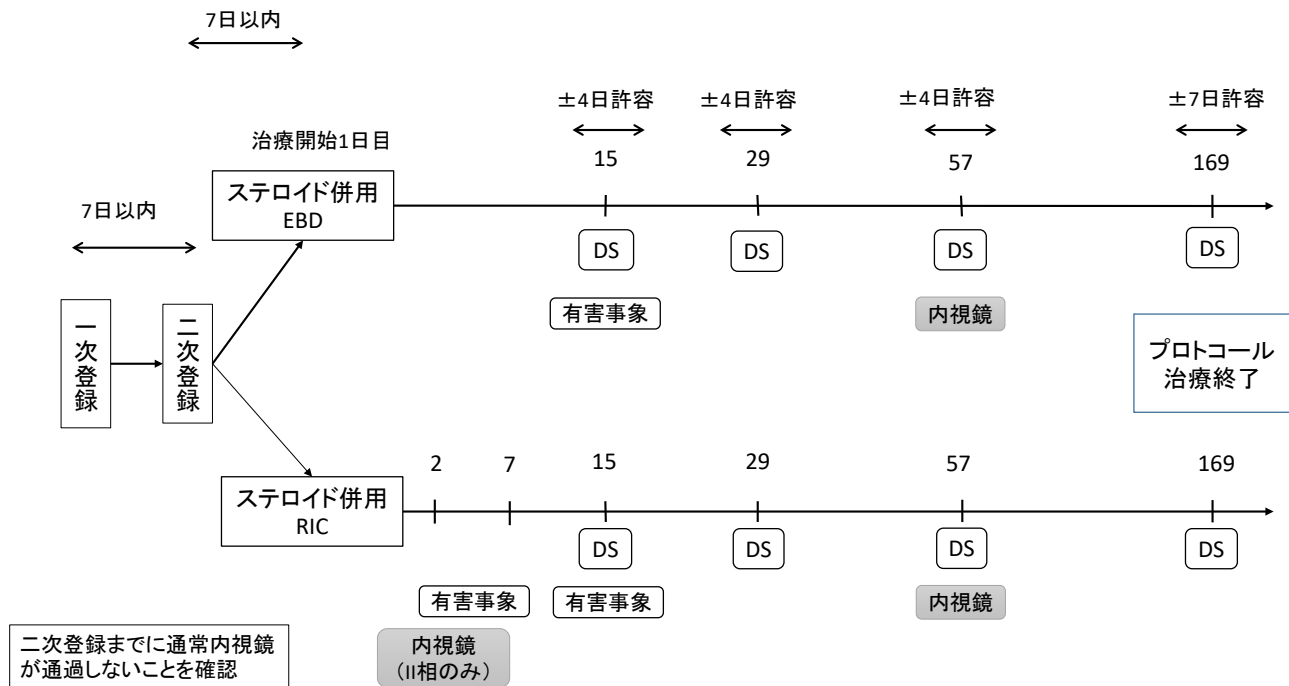


図 6.1. プロトコル治療の流れ

### 6.1.1. A群:ステロイド併用EBD療法

#### 1)入院の有無

EBD+ステロイド局注療法は入院の有無を問わない。

#### 2)抗血小板薬療法および抗凝固療法の中止について

抗血小板薬および抗凝固薬を服用中の場合は、EBD 前の内服の中止を推奨するが、中止するかどうか、中止時期や再開時期については、日本消化器内視鏡学会監修の抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン<sup>38</sup>、および追補版<sup>43</sup>に準じて以下の規準で判断する。\*EBD はガイドライン上の出血高危険度手技に該当する

- ① アスピリン単独またはシロスタゾール単独服用者では血栓塞栓症の発症リスクが低い場合に3~5日間の休薬を行う。ただし、アスピリン単独またはシロスタゾール単独服用者で、血栓塞栓症の発症リスクが高い場合は休薬せず内服下で施行してもよい。
- ② アスピリンまたはシロスタゾール以外の抗血小板薬単独内服の場合、休薬期間はチエノピリジン誘導体(プラビックス、パナルジン)では5~7日間とし、チエノピリジン誘導体以外の抗血小板薬は1日間の休薬とする。血栓塞栓症の発症リスクが高い抗血小板薬および抗凝固薬の服用者では、シロスタゾールもしくはアスピリンへの置換を考慮し、その際は①のように休薬せず内服下で施行してもよい。
- ③ ワルファリン単独投与の場合は、INR が治療域であればワルファリンを継続したまま、あるいは直接経口抗凝固薬(DOAC)に一時的に変更し、DOAC 内服を前日まで継続したままで(④参照)内視鏡治療を行うことを推奨し、ヘパリン化は必須としない。  
(ヘパリン化する場合)静注未分画ヘパリンは術前3時間までに中止、皮下注用未分画ヘパリンは術前6時間までに中止する。内視鏡治療後止血が確認された後にヘパリンは再開する。経口摂取開始と同時にワルファリンの再開は可能である。内視鏡治療後止血が確認されればワルファリンの再開は可能である。
- ④ DOAC 単独投与の場合は、前日まで内服を継続し、内視鏡治療当日の朝から内服を中止する。内服は内視鏡治療の翌日の朝から再開することを推奨し、ヘパリン化は必須としない。  
(ヘパリン化する場合)DOAC 投与の場合は、内視鏡治療の24~48時間前までに投与を中止し、中止後12時間後からヘパリン置換を行う。静注未分画ヘパリンは内視鏡治療の3時間前までに中止し、皮下注用未分画ヘパリンは内視鏡治療の6時間前までに中止する。内視鏡治療後止血が確認された後にヘパリンまたはDOACを再開する。
- ⑤ 抗血栓薬(抗血小板薬または抗凝固薬)休薬後の服薬開始は止血が確認できていることを前提とする。再開は、それまでに投与していた抗血栓薬とする。再開後に出血することもあるので、出血に対する対応は継続する。

#### 3)術中鎮静の方法およびモニタリングについて

術中鎮静は日本消化器内視鏡学会監修の「内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン(案)」([http://jges.net/app/webroot/files/uploads/member/tinsei\\_guideline\\_20130702.pdf](http://jges.net/app/webroot/files/uploads/member/tinsei_guideline_20130702.pdf))に準じ、後述する推奨される薬剤(6.4.2.)を用いて行う。

なお、鎮静中は血圧、心電図、酸素飽和度モニターにて患者状態のモニタリングを行う。

#### 4)EBDの手技

- ① 内視鏡にて吻合部狭窄部を確認し、画像を保存する。
- ② バルーンカテーテルを挿入する。
- ③ バルーンを拡張する。
- ④ 狭窄部を径9.6-10.4 mmの内視鏡が通過可能であることを確認する。
- ⑤ バルーン拡張術後の吻合部狭窄部の画像を保存する。

#### 5)拡張用バルーンの規定

拡張用バルーンは、ヘラクレスバルーンダイレーター、CRE バルーンダイレーター、CRE™ Fixed Wire Balloon Dilatorsなどを用いる。

また、拡張用バルーンは吻合部径に合わせて選択する。具体的には以下の通り。

- ① 2 mm ≤ 吻合部径 ≤ 5 mm はバルーン最大径12 mmのバルーンの使用を推奨する。

- ② 5 mm<吻合部径≤10 mm はバルーン最大径 15 mm のバルーンの使用を推奨する。

### 6) 拡張時の加圧の規定

- ① 患者の様子および、内視鏡視下にバルーンを観察しながらゆっくり加圧する。
- ② 患者が強い胸痛を訴えた場合は加圧を一時中断し速やかに減圧する。胸痛が改善すれば再加圧を行うが、再加圧時に痛みがあればそれ以上の加圧は行わず EBD を終了する。
- ③ 内視鏡下もしくは透視下にバルーンが急激に拡張することが確認された場合は加圧を終了する。ただし、④で規定するようにバルーンの規定最大加圧値まで加圧されない場合でも、プロトコール治療は休止とも中止ともせず、再狭窄時まで追加治療は行わない。
- ④ それぞれのバルーンの規定最大加圧値まで加圧されれば終了する。最大加圧値はそれぞれのバルーンに記載されている最大加圧値とし、加圧秒数については規定しない。

### 7) ステロイド局注

- ① ステロイドの局注は EBD に引き続いて行う。
  - ② 23G もしくは 25G の内視鏡用局注針を使用する。
  - ③ EBD にて生じた裂創部を中心に、内視鏡視下にケナコルト®(10 mg/mL)を 0.5~1 mL ずつ計 4 mL(トリアムシロンとして計 40 mg)を吻合部狭窄部の全周に局注する。  
※ケナコルト A®(筋注用関節腔内用水懸注 40 mg/1 mL)では生理食塩水 3 mL で希釈する。  
※ケナコルト A®(皮内用関節腔内用水懸注 50 mg/ 5 mL)では原液のまま使用する。
  - ④ 局注針を抜去後、必要に応じて後出血予防目的の止血処置を追加する。
  - ⑤ 治療後の吻合部の画像を記録し、内視鏡を抜去する。
- なお、EBD 直後のステロイド局注を行えなかった場合もプロトコール治療は中止としない。ステロイドの再度の局注も行わない。

## 6.1.2. B 群:ステロイド併用 RIC 療法

### 1) 入院の有無

RIC+ステロイド局注療法は入院にて行う。

### 2) RIC の術者規定

以下の規準を満たすこと。

- ① 食道 ESD の実施経験が 10 例以上あり、穿孔割合が 10%を超えない。
- ② RIC を合併症なく完遂した経験が 1 例以上ある(合併症とは、RIC に起因すると考えられる有害事象のうち、Grade 3 以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染を指す)。

### 3) 抗血小板薬療法および抗凝固療法の中止について

抗血小板薬および抗凝固薬を服用中の場合は、RIC 前の内服の中止を推奨するが、中止するかどうか、中止時期や再開時期については、日本消化器内視鏡学会監修の抗血栓服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン<sup>38</sup>、および追補版<sup>43</sup>に準じて以下の規準で判断する。\* RIC はガイドライン上の出血高危険度手技に該当する

- ① アスピリン単独またはシロスタゾール単独服用者では血栓塞栓症の発症リスクが低い場合に 3~5 日間の休薬を行う。ただし、アスピリン単独またはシロスタゾール単独服用者で、血栓塞栓症の発症リスクが高い場合は休薬せず内服下で施行してもよい。
- ② アスピリン以外の抗血小板薬単独内服の場合、休薬期間はチエノピリジン誘導体(パナルジン、プラビックス)では 5~7 日間とし、チエノピリジン誘導体以外の抗血小板薬は 1 日間の休薬とする。血栓塞栓症の発症リスクが高い抗血小板薬および抗凝固薬の服用者では、シロスタゾールもしくはアスピリンへの置換を考慮し、その際は①のように休薬せず内服下で施行してもよい。
- ③ ワルファリン単独投与の場合は、INR が治療域であればワルファリンを継続したまま、あるいは直接経口抗凝固薬(DOAC)へ一時的に変更し DOAC 内服を前日まで継続したままで(④参照)内視鏡治療を行うことを推奨し、ヘパリン化は必須としない。  
(ヘパリン化する場合)静注未分画ヘパリンは術前 3 時間までに中止、皮下注用未分画ヘパリンは術前 6 時間までに中止する。内視鏡治療後止血が確認された後にヘパリンは再開する。経口摂取開始と同時にワルファリンの再開は可能である。内視鏡治療後止血が確認されればワルファリンの再開は可能

である。

- ④ DOAC 単独投与の場合は、前日まで内服を継続し、内視鏡治療当日の朝から内服を中止する。内服は内視鏡治療の朝から再開することを推奨し、ヘパリン化は必須としない。  
(ヘパリン化する場合)DOAC 投与の場合は、内視鏡治療の 24~48 時間前までに投与を中止し、中止後 12 時間後からヘパリン置換を行う。静注未分画ヘパリンは内視鏡治療の 3 時間前までに中止し、皮下注用未分画ヘパリンは内視鏡治療の 6 時間前までに中止する。内視鏡治療後止血が確認された後にヘパリンまたは DOAC を再開する。
- ⑤ 抗血栓薬(抗血小板薬または抗凝固薬)休薬後の服薬開始は止血が確認できていることを前提とする。再開は、それまでに投与していた抗血栓薬とする。再開後に出血することもあるので、出血に対する対応は継続する。

#### 4)術中鎮静の方法およびモニタリングについて

術中鎮静は日本消化器内視鏡学会監修の「内視鏡診療における鎮静に関するガイドライン(案)」([http://jges.net/app/webroot/files/uploads/member/tinsei\\_guideline\\_20130702.pdf](http://jges.net/app/webroot/files/uploads/member/tinsei_guideline_20130702.pdf))に準じ、後述する推奨される薬剤(6.4.2.)を用いて行う。

なお、鎮静中は血圧、心電図、酸素飽和度モニターにて患者状態のモニタリングを行う。

#### 5)使用するデバイスについて

IT ナイフ(IT ナイフ、IT ナイフ 2、IT ナイフ nano)の使用を推奨する。

#### 6)RIC による剥離方法

- ① 内視鏡にて吻合部狭窄部を確認し、画像を保存する。
- ② 切開  
IT ナイフを用いて狭窄部を放射状に切開する。  
口側の食道内腔と肛門側の内腔を結んだ線を想定しそれに沿うように切開する。  
狭窄部の癒痕組織をそぎ落とす。
- ③ 狭窄部を径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過可能であることを確認する。
- ④ RIC 後の吻合部の画像を保存する。

#### 7)ステロイド局注

- ① ステロイドの局注は RIC に引き続いて行う。
- ② 23 G もしくは 25 G の内視鏡局注針を挿入。
- ③ RIC にて生じた潰瘍とその辺縁部を中心に、内視鏡視下にケナコルト®(10 mg/mL)を 0.5~1 mL ずつ計 4 mL(トリアムシノロンとして計 40 mg)、吻合部狭窄部の全周に局注する。  
※ケナコルト A®(筋注用関節腔内用水懸注 40 mg/1 mL)では生理食塩水 3 mL で希釈する。  
※ケナコルト A®(皮内用関節腔内用水懸注 50 mg/ 5 mL)では原液のまま使用する。
- ④ 局注針を抜去後、切除面に露出血管を認めれば後出血予防目的の止血処置を追加する。
- ⑤ 治療後の吻合部の画像を記録し、内視鏡を抜去する。

なお、RIC 直後のステロイド局注を行えなかった場合もプロトコル治療は中止としない。ステロイドの再度の局注も行わない。

#### 8)RIC+ステロイド局注療法の手技に関する品質管理のための写真・動画撮影

RIC+ステロイド局注療法の手技の品質管理を行うために、RIC およびステロイド局注の全過程で動画撮影を行い、さらに切開前および切開後の写真撮影を行う。撮影した写真には、患者識別に直接つながる情報(患者名、イニシャル、診療録番号など)が含まれないようにすること。

撮影した動画および静止画は、研究事務局から提出依頼がない限りは、各施設で保存しておく。提出依頼があった場合には、個人情報情報をマスクした上で JCOG1207 患者登録番号を付し、電子記録媒体(USB、DVD-ROM など)を使用して速やかに提出する(電子メールに画像や動画を添付して送ることは不可)。

RICに関する問い合わせ先: 研究事務局: 青山育雄  
 大津赤十字病院 消化器科

6.1.3. 24 週間以内に発生した DS $\geq$ 2 に対する検査および再狭窄に対する追加治療

1) DS $\geq$ 2 が生じた際の検査

A 群、B 群ともに治療後 24 週間以内に DS $\geq$ 2 と診断された場合、7 日以内に内視鏡検査を行い径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過するか否かを評価する。

2) 再狭窄に対する追加治療

A 群、B 群ともに治療後 24 週間以内に再狭窄が生じた場合、「6.1.1.A 群:ステロイド併用 EBD 療法」の手順に従って追加治療を行う。追加治療としてのステロイド併用 EBD 療法は再狭窄の診断日から 7 日以内に行う。追加治療としてのブジー拡張術は許容しない。ただし、以下のいずれの場合も拡張術(ステロイド併用 EBD 療法)は行わない。患者の希望によりやむを得ず拡張術(ステロイド併用 EBD 療法)を実施した場合はプロトコル逸脱とするが、プロトコル治療中止としない。以後の観察はプロトコル規定通りに行う。

- ① DS $\geq$ 2 で径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過する
- ② DS $<$ 2 だが径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過しない

治療開始 169 日目(24 週)の評価で DS $\geq$ 2 と診断された場合、7 日以内に内視鏡で確認し、再狭窄と診断されればその後 7 日以内に追加治療を行う。追加治療を行った場合は、以降の定期的な DS 評価、内視鏡検査は行わない。ただし、169 日目の DS 評価は追加治療を行った後も必須とする。

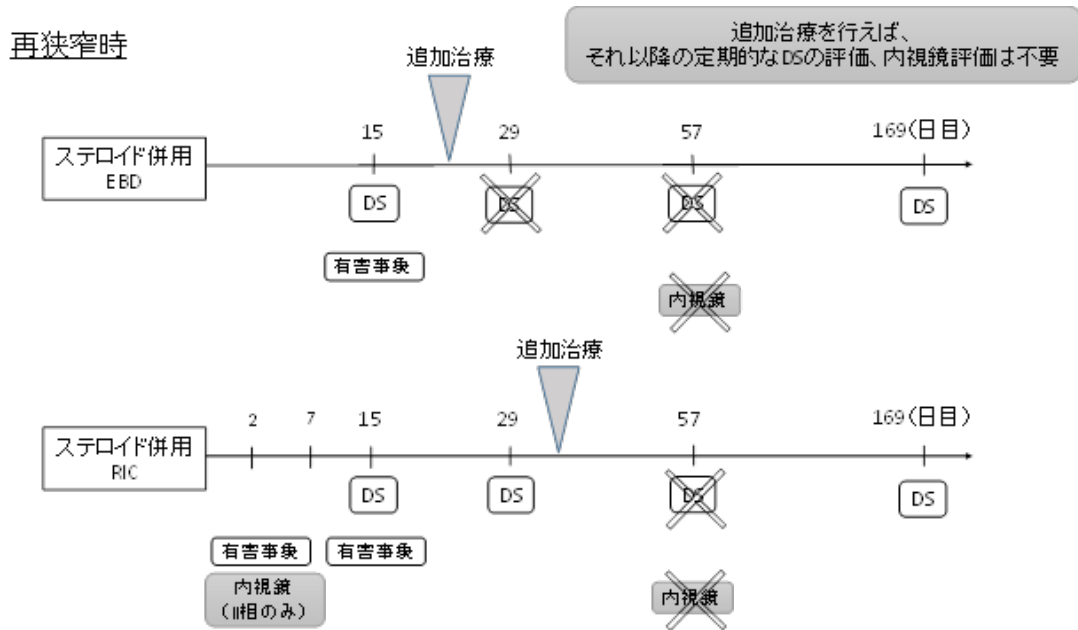


図 6.1.3. 追加治療実施時の流れ

6.1.4. 食道閉塞に対する治療

食事摂取後に急激に嚥下障害が出現して食道閉塞が疑われた場合は、速やかに内視鏡検査を行い、異物があればそれを除去する。

異物除去後に径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過しないことが確認された場合は 7 日以内に(異物除去同日、1 週間後の同一曜日も許容)追加治療(ステロイド併用 EBD)を行う。

## 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

- ステロイド併用 EBD、ステロイド併用 RIC、およびその後 24 週間以内に発生した再狭窄に対するステロイド併用 EBD を用いた追加治療と 24 週間の経過観察終了、治療開始 169 日目(24 週)(前後 7 日間許容)の有効性の評価の終了をもってプロトコール治療完了とする。
- 169 日目(相当)の評価で DS $\geq$ 2 が認められた場合は 7 日以内に内視鏡で吻合部径を確認し、径 9.6–10.4 mm の内視鏡が通過すれば、その時点でプロトコール治療完了とする。内視鏡が通過しない場合は 7 日以内に追加治療を行い、治療終了時点でプロトコール治療完了とする。

### 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) 病変の一部が吻合部狭窄部の中心部から 2 cm 以内に存在する、治療<sup>※1</sup>が必要な局所再発または二次がんが確認された場合
  - ※1 治療とは、内視鏡治療、外科的治療、放射線療法、化学療法を指す
- 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
  - ① EBD または RIC に関連する Grade 4 の非血液毒性が認められた場合  
(非血液毒性:CTCAE v4.0-JCOG における「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「CD4 リンパ球減少」以外の有害事象)
  - ② EBD または RIC に関連する Grade 3 以上の術中出血もしくは食道出血<sup>※2</sup>が認められた場合  
※2 Grade 3 の「術中出血」、「食道出血」とは、EBD または RIC の手技中(術中出血)もしくは終了後(食道出血)に生じた IVR または外科的な処置を要する出血、または他家輸血を要する出血を指す。  
内視鏡的な止血処置を追加するだけで止血できるような出血で他家輸血を要しなかった場合は、Grade 3 の「術中出血」、「食道出血」には含めない(Grade 2 とする)
  - ③ EBD または RIC に関連する Grade 3 以上の食道穿孔<sup>※3</sup>が認められた場合  
※3 Grade 3 の「食道穿孔」とは、EBD または RIC の手技中もしくは終了後に生じた外科的な処置を要する食道穿孔を指す
  - ④ 肺感染(Grade は問わない)により、再狭窄に対するステロイド併用 EBD 療法の開始が 8 日以上遅延した場合
  - ⑤ EBD または RIC に関連する有害事象で、担当医がプロトコール治療中止を要すると判断した場合
  - ⑥ 治療変更規準(6.3.1, 6.3.2.)でのプロトコール治療中止の規定に該当した場合
- 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
  - 有害事象との関連が否定できない場合はこの分類を用いる
- 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、社会的理由や安全管理上の問題によりプロトコール治療の継続が困難と判断された場合など

プロトコール治療中止日は、6.2.2.5) 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. 治療変更規準

#### 6.3.1. A群:EBDの休止規準

EBD中にGrade 2以上の低血圧または低酸素血症(CTCAE v4.0-JCOG)が出現した場合や、鎮静が不十分で患者の安全確保が十分でない場合など、担当医がEBDの続行不可能と判断した場合は一時休止する。休止後に適切な処置または休息をとり状態が回復すれば、EBDを再開してよい。

EBDの再開は初回EBDから(初回EBD当日を1日目として)14日以内に行う。14日以内に再開出来なかった場合はプロトコール治療中止とする。

#### 6.3.2. B群:RICの休止規準

RIC中にGrade 2以上の低血圧または低酸素血症(CTCAE v4.0-JCOG)が出現した場合や、鎮静が不十分で患者の安全確保が十分でない場合など、担当医がRICの続行不可能と判断した場合は一時休止する。休止後に適切な処置または休息をとり状態が回復すれば、RICを再開してよい。

RICの再開は初回RICから(初回RIC当日を1日目として)14日以内に行う。14日以内に再開出来なかった場合はプロトコール治療中止とする。

#### 6.3.3. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、「16.6.研究事務局」に問い合わせる。

研究事務局連絡先: 青山育雄

大津赤十字病院 消化器科

## 6.4. 併用療法・支持療法

### 6.4.1. 推奨される/推奨されない併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

#### 1) EBD および RIC 時の前投薬

- ① 鎮痙剤: プチルスコポラミン(ブスコパン)、グルカゴンなど
- ② 鎮静剤、鎮痛剤: フルニトラゼパム(サイレース・ロヒプノール)、ジアゼパム(セルシン、ホリゾン)、ミダゾラム(ドルミカム)、塩酸ベチジン(オピスタン)など

#### 2) EBD および RIC 前後のプロトンポンプ阻害剤

ランソプラゾール、ラベプラゾール、オメプラゾールなど

#### 3) EBD および RIC 中の穿孔に対するクリップ縫縮術

EBD または RIC の手技中に穿孔が起きた場合は以後の手技を中止し、クリップを用いた縫縮術が可能であれば行う。

#### 4) EBD および RIC 中の出血に対する止血術

EBD または RIC 中に出血が起き、治療の継続が困難と判断された場合は、速やかにクリップまたは止血鉗子、アルゴンプラズマ焼灼にて止血術を行う。エタノールや高張エピネフリン液は用いない。

#### 5) EBD および RIC 後の潰瘍に伴う自発痛、嚥下時痛

フルルビプロフェンアキセチル(ロピオン)、メフェナム酸(ポンタール)、ペンタゾシン(ソセゴン)など

### 6.4.2. 許容されない併用療法・支持療法

プロトコール治療中は以下のいずれの治療も行わない。

- 1) EBD 単独療法
- 2) RIC 単独療法
- 3) B 群の初回のプロトコール治療以外のステロイド併用 RIC 療法
- 4) 外科治療
- 5) 狭窄部へのステント留置術

## 6.5. 後治療

本試験では 25 週以降のイベントや狭窄の状態は解析対象としていないため、後治療は規定せず各患者の状態により個別に治療法を決定する。プロトコール治療完了後も、再狭窄を認めるまで無治療で観察する。プロトコール治療完了後の再狭窄時は、ステロイド併用 EBD が推奨されるが、ステロイド併用 RIC も許容する。

吻合部狭窄部近傍の食道癌の再発によるプロトコール中止後の治療は規定しない。拡張術より、EMR や化学放射線療法、食道切除など食道癌の治療が優先される。

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、研究責任医師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。研究事務局と研究責任医師の合意の下に、「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。

なお、主たる解析や中間解析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。

## 7. 予期される有害事象

### 7.1. 予期される有害反応

#### 7.1.1. 薬剤で予期される有害反応

プロトコール治療およびプロトコールで規定された検査で用いる薬剤で予期される有害反応は、薬剤添付文書の最新版を参照のこと。薬剤添付文書は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の検索ページより入手できる。

医療用医薬品 情報検索ページ <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

#### 7.1.2. 内視鏡的拡張術で予想される有害反応・合併症

本試験の評価には CTCAE v4.0-JCOG を用いる。

下線部は重篤な有害反応になりうる。

#### 7.1.3. 標準治療群(A 群)において予期される有害反応・合併症

##### 1)ステロイド併用 EBD 中に予期される有害反応・合併症

術中出血、食道穿孔、縦隔炎、血圧低下、酸素分圧低下、心筋虚血/心筋梗塞、心室性不整脈、上室性不整脈、心房粗細動、血栓塞栓症、発熱、低酸素症、誤嚥、術中消化管損傷、疼痛、胸やけ、悪心、嘔吐、貧血

##### 2)ステロイド併用 EBD 時の併用薬剤により予期される有害反応

アレルギー反応(発疹、気分不快、血圧低下)

鎮痙剤による動悸、気分不快、意識障害

鎮静剤/鎮痛剤による不穏、気分不快、悪心、嘔吐、血圧低下、酸素分圧低下

##### 3)ステロイド併用 EBD 終了後に予期される有害事象・合併症

術後出血(食道出血)、食道穿孔、食道周囲膿瘍、食道痛、咽喉頭疼痛、心筋虚血/心筋梗塞、心室性不整脈、上室性不整脈、心房粗細動、血栓塞栓症、発熱、誤嚥性肺炎、腹膜炎、消化管狭窄、食欲不振、嚥下障害、胸やけ、悪心、嘔吐、貧血

#### 7.1.4. 試験治療群(B 群)において予期される有害反応・合併症

##### 1)ステロイド併用 RIC 中に予期される有害反応・合併症

術中出血、食道穿孔、縦隔炎、気胸、血圧低下、酸素分圧低下、心筋虚血/心筋梗塞、心室性不整脈、上室性不整脈、心房粗細動、血栓塞栓症、発熱、低酸素症、誤嚥、術中消化管損傷、疼痛、胸やけ、悪心、嘔吐、貧血

##### 2)ステロイド併用 RIC 時の併用薬剤により予期される有害反応

アレルギー反応(発疹、気分不快、血圧低下)

鎮痙剤による動悸、気分不快、意識障害

鎮静剤/鎮痛剤による不穏、気分不快、悪心、嘔吐、血圧低下、酸素分圧低下

##### 3)ステロイド併用 RIC 終了後に予期される有害事象・合併症

術後出血(食道出血)、食道穿孔、食道周囲膿瘍、食道痛、咽喉頭疼痛、心筋虚血/心筋梗塞、心室性不整脈、上室性不整脈、心房粗細動、血栓塞栓症、発熱、誤嚥性肺炎、腹膜炎、消化管狭窄、食欲不振、嚥下障害、胸やけ、悪心、嘔吐、貧血

### 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-JCOG)」を用いる。なお、CTCAE v4.0-JCOGのうち、臨床検査値の施設基準値で Grade が定義されている項目については、個々の医療機関における施設基準値の代わりに「JCOG 共用基準範囲」を用いる。「JCOG 共用基準範囲」の詳細は JCOG ウェブサイト (<http://www.jcog.jp/doctor/tool/kijun.html>)を参照すること。

#### 7.2.1. 有害事象の grading

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 (nearest match)。複数の Grade の定義に同程度に該当し、いずれかに決めがたい時は、より高い Grade に

grading する (highest grade)。

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。

治療関連死亡の場合、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、重篤な有害事象の転帰については重篤な有害事象に関する報告書で報告され、詳細に検討されるため、施設担当医判断の Grade 5 か否かは最終的には変更される可能性が少なからずあること、および同程度に重篤な有害事象によっても死亡に至るか否かは当該有害事象以外の要因が大きく影響するため有害事象の Grade 別の頻度を (%Grade 4 と %Grade 5 それぞれについて) 治療群間や試験間で比較することは適切ではなく、集計において Grade 4 と Grade 5 を区別する意義が乏しいことから、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。

治療関連死亡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定される)「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。

CRF に入力した Grade は診療録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。

#### 7.2.2. 有害事象と治療との因果関係の判定

有害事象と治療との因果関係の判定に際しては、“definite、probable、possible、unlikely、unrelated”の5カテゴリーに分類する。それぞれ“definite、probable、possible”のいずれかと判断された場合は「因果関係あり」とし、“unlikely、unrelated”のいずれかと判断された場合は「因果関係なし」と定義する(表 7.2.2.参照)。

有害事象の Grade により、「10.1. 重篤な有害事象と緊急報告」で規定する緊急報告義務のある重篤な有害事象に該当する場合には、「10.2. 研究責任医師の報告義務と報告手順」に従い、研究代表医師に報告する。

表 7.2.2. 有害事象と治療との因果関係の判定規準

	判定	判定の考え方
因果関係あり	definite	The AE is clearly related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性がほとんどないと判断される
	probable	The AE is likely related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化した可能性はありそうにない、プロトコール治療による可能性が高いと判断される
	possible	The AE may be related to the intervention 有害事象が、どちらかと言えばプロトコール治療により生じた/重症化したと考える方がもっともらしく(plausible)、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性は低いと判断される
因果関係なし	unlikely	The AE is doubtfully related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた/重症化したと考えるよりも、どちらかと言えば原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)によると考える方がもっともらしい(plausible)と判断される
	unrelated	The AE is clearly NOT related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた/重症化したことが明らかで、プロトコール治療による可能性がほとんどないと判断される

## 8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

本試験では以下の場合を「再狭窄」と定義する。

- DS $\geq$ 2 かつ径 9.6–10.4 mm の内視鏡が通過しない。

### 8.1. 登録前評価項目

#### 8.1.1. 手術所見

- 1) 食道切除時の胃管の再建経路(後縦隔、胸骨後、胸壁前、右胸腔内、左胸腔内、その他)
- 2) 吻合法(手縫い、器械吻合)
- 3) 縫合不全の有無

#### 8.1.2. 術後から一次登録までの狭窄に対する拡張所見

- 1) 拡張の回数(初回および直近 3 回分の拡張術日を必ず診療録に記載すること)
- 2) 拡張に対するステロイド併用の有無(ステロイド併用拡張術の既往の有無を必ず診療録に記載すること)
- 3) 狭窄長(内視鏡での評価が不明な場合、X 線造影検査で確認する)

#### 8.1.3. 一次登録までに行う検査(一次登録前であれば時期を問わない)

- 1) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体、HBV-DNA 定量(HBs 抗体と HBc 抗体のいずれかが陽性の時)
- 2) X 線造影検査(ただし 8.1.2.3)の内視鏡所見で狭窄長が評価可能な場合は不要)

#### 8.1.4. 一次登録前 84 日以内に行う検査

- 1) 頸胸部造影 CT および上腹部造影 CT(スライス幅 10 mm 以下、造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息等を有する場合は単純 CT でも可)  
ただし、食道癌術後 168 日以内の場合は省略可

#### 8.1.5. 一次登録前 28 日以内に行う検査

- 1) 末梢血算:白血球数、好中球数(ANC:桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 2) 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、LDH、ナトリウム、カリウム、CRP、FBS(空腹時血糖)
- 3) 安静時 12 誘導心電図
- 4) 胸部単純 X 線(1 方向)

#### 8.1.6. 一次登録前 14 日以内に行う検査

- 1) 全身状態:PS(ECOG)
- 2) Dysphagia score

#### 8.1.7. 二次登録前 28 日以内に行う検査(二次登録前であれば一次登録と同日も可)

内視鏡検査:吻合部径

### 8.2. 治療期間中の検査と評価

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

ただし、有効性評価項目に関しては、頻度を密にすることで有効性評価にバイアスが生じる可能性が高いことから、増悪が疑われる場合を除いて、規定の頻度で評価を行うこと。

なお、本章での「術中出血」、「血液毒性」は以下を指す。

術中出血:ステロイド併用 EBD 中もしくはステロイド併用 RIC 中に生じた IVR または外科的な処置を要する出血を指す。内視鏡的な止血処置を追加するだけで止血できるような出血は Grade 3 の「術中出血」には含めない。

血液毒性:CTCAE v4.0-JCOG における下記の有害事象。

「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」

#### 8.2.1. ステロイド併用 EBD 中の評価項目

- 1) 治療前の内視鏡通過の有無
- 2) 治療前の吻合部径(2 mm $\leq$ 吻合部径 $\leq$ 5 mm、5 mm $<$ 吻合部径 $\leq$ 8 mm、8 mm $<$ 吻合部径 $\leq$ 10 mm)
- 3) 治療時間(バルーン拡張開始から、ステロイド局注終了まで)

- 4) 使用バルーンの径(8-10 mm、10-12 mm、12-15 mm、15-18 mm)
- 5) 拡張圧(最高値)
- 6) EBD 後ステロイド局注前の内視鏡通過の有無
- 7) ステロイド局注の有無、および局注した量
- 8) 術中合併症(CTCAE v4.0-JCOG)

バルーン拡張開始からステロイド注入終了まで。プロトコール治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。

- ① アレルギー反応
- ② 血栓塞栓症
- ③ 気胸
- ④ 低血圧、心筋梗塞
- ⑤ 心房細動、洞性頻脈、心室性不整脈
- ⑥ 食道穿孔
- ⑦ 低酸素症、呼吸困難
- ⑧ 術中出血
- ⑨ その他の Grade 3 以上の有害事象(血液毒性以外)

### 8.2.2. ステロイド併用 RIC 中の評価項目

- 1) 治療前の内視鏡通過の有無
- 2) 治療前の吻合部径(2 mm ≤ 吻合部径 ≤ 5 mm、5 mm < 吻合部径 ≤ 8 mm、8 mm < 吻合部径 ≤ 10 mm)
- 3) 治療時間(切開開始から、ステロイド局注終了まで)
- 4) RIC 後ステロイド局注前の内視鏡通過の有無
- 5) ステロイド局注の有無、および局注した量
- 6) 主使用デバイス(IT ナイフ、IT ナイフ 2、IT ナイフ nano、針状ナイフ、その他)
- 7) 術中合併症(CTCAE v4.0-JCOG)

内視鏡挿入時からステロイド併用 RIC 終了後内視鏡抜去時まで。プロトコール治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。

- ① アレルギー反応
- ② 血栓塞栓症
- ③ 気胸
- ④ 低血圧、心筋梗塞
- ⑤ 心房細動、洞性頻脈、心室性不整脈
- ⑥ 食道穿孔
- ⑦ 低酸素症、呼吸困難
- ⑧ 術中出血
- ⑨ その他の Grade 3 以上の有害事象(血液毒性以外)

### 8.2.3. ステロイド併用 RIC 後早期に評価する安全性評価項目(B 群のみ)

RIC 翌日～治療開始 7 日目(または術後初回退院までのうち早い方)までに評価する。

- 1) RIC 実施日を 1 日目として 2 日目に評価する項目。
  - ① PS
  - ② 末梢血算: 白血球、好中球数(桿状球数+分節球数)、ヘモグロビン、血小板
  - ③ 生化学検査: 総ビリルビン、AST(GOT)、ALT(GPT)、クレアチニン、CRP
  - ④ 内視鏡検査(第 II 相部分のみ)
- 2) RIC 実施日 2 日目から 7 日目(または術後初回退院までのうち早い方)までに評価する項目。
  - ① 治療後合併症(CTCAE v4.0-JCOG)。プロトコール治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。
    - (a) 発熱
    - (b) 誤嚥
    - (c) 縦隔感染
    - (d) 気管支感染

- (e) 肺感染
- (f) 食道痛
- (g) 気胸
- (h) 食道穿孔
- (i) 食道出血

その他の Grade 3 以上の有害事象(血液毒性以外)RIC 翌日～治療開始 7 日目(または術後初回退院までのうち早い方)までに評価する。

#### 8.2.4. ステロイド併用 EBD またはステロイド併用 RIC 終了後の安全性評価項目

EBD または RIC 実施日を 1 日目とし、治療開始 15 日目(前後 4 日間は許容)に行う。なお、治療開始 15 日目以前に追加治療を行った場合は、追加治療を行った日の拡張術術前の状態で以下の項目を評価し、治療開始 15 日目の評価は行わない。

- 1) 治療後合併症(CTCAE v4.0-JCOG)。プロトコール治療との因果関係に関する担当医の判断も報告する。
  - ① 誤嚥
  - ② 食道痛
  - ③ 食道出血
  - ④ その他の Grade 3 以上の有害事象(血液毒性以外)

#### 8.2.5. 必要に応じて実施する安全性評価項目

- 1) 呼吸困難が見られた場合
  - ・ 動脈血液ガス:PaO<sub>2</sub>
  - ・ 胸部 X 線(正面)
- 2) 不整脈が見られた場合
  - ・ 安静時 12 誘導心電図
- 3) 食道閉塞が疑われる状況(食事摂取後に食物残渣が原因で急激に嚥下障害が出現した場合)
  - ・ 上部消化管内視鏡検査

#### 8.2.6. 有効性評価項目

初回内視鏡治療終了後に以下の検査を行い「11.1.効果判定」に従って狭窄解除効果を評価する。

- 1) 内視鏡検査
 

評価項目:

  - ① 径 9.6–10.4 mm の内視鏡通過の有無
  - ② 吻合部径(2 mm ≤ 吻合部径 ≤ 5 mm、5 mm < 吻合部径 ≤ 8 mm、8 mm < 吻合部径 ≤ 10 mm)

評価時期:治療開始日を 1 日目として 57 日目(8 週:前後 4 日間は許容)および DS ≥ 2 出現時(出現後 7 日以内)。ただし、57 日目より前に追加治療を行った場合は、57 日目の内視鏡検査は行わない。
- 2) Dysphagia score
 

評価時期:治療開始日を 1 日目として 15 日目(2 週)、29 日目(4 週)、57 日目(8 週)、169 日目(24 週)。

15、29、57 日目については前後 4 日間は許容し、169 日目は前後 7 日間(1 週間後の同一曜日)は許容する。

ただし、15、29、57 日目については、追加治療を行った後であれば DS 評価は行わないが、169 日目は追加治療を行った後も評価を必須とする。

治療開始 169 日目の評価で DS ≥ 2 と診断された場合、7 日以内に内視鏡で確認し、再狭窄と診断されればその後 7 日以内に追加治療を行う。



169日目の直前  
(例:167日目)で  
DS $\geq$ 2であった場合

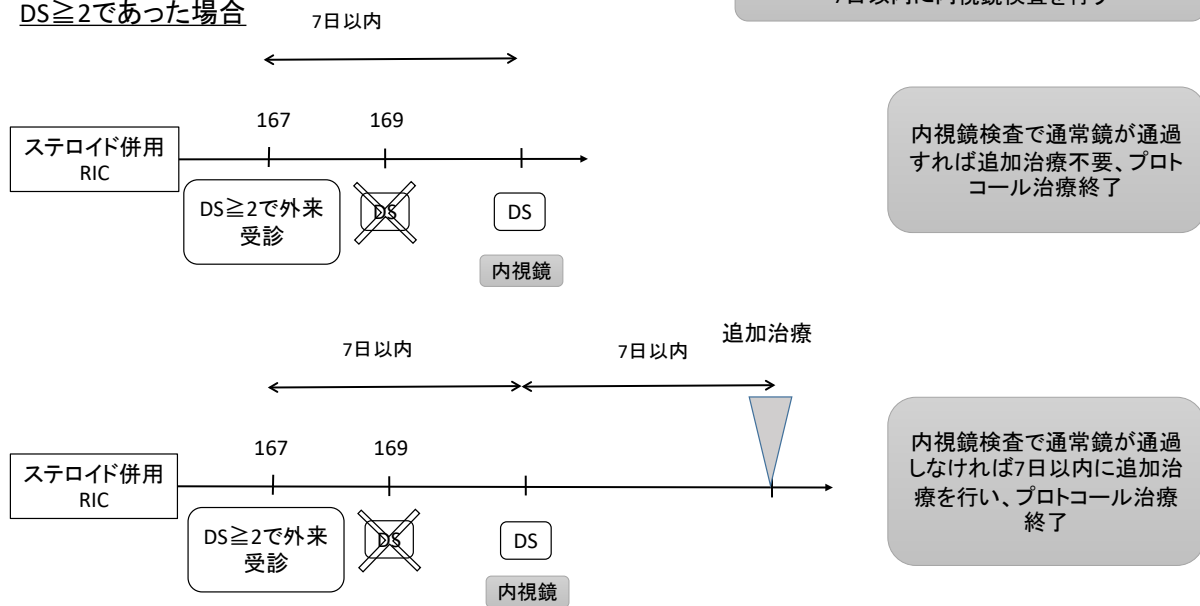


図 8.2.6.c 169 日目の直前で DS $\geq$ 2 であった場合の追加治療と検査スケジュール

### 8.2.7. 再狭窄に対する追加治療を実施した場合に行う評価項目

再狭窄に対する追加治療(EBD+ステロイド局注療法)を行った場合、追加治療時に評価する。

- 1) 再拡張術前の DS
- 2) 再拡張術前の内視鏡通過の有無
- 3) 食物残渣による食道閉塞の有無
- 4) 再拡張術前の吻合部径(2 mm $\leq$ 吻合部径 $\leq$ 5 mm、5 mm $<$ 吻合部径 $\leq$ 8 mm、8 mm $<$ 吻合部径 $\leq$ 10 mm)
- 5) 再拡張術後ステロイド局注前の内視鏡通過の有無
- 6) ステロイド局注の有無、および局注した量

### 8.3. 治療終了後の検査と評価項目

プロトコール治療終了後は安全性および有効性評価は特に規定しない。

ただし、プロトコール治療中止例では、169 日目(前後 7 日間は許容)の外来受診を必須とし、Dysphagia score を評価すること。

## 8.4. スタディカレンダー

## A 群

	登録前	EBD中	ステロイド併用 EBD 終了後				再拡張時
			15日目 (2週)	29日目 (4週)	57日目 (8週)	169日目 (24週)	
全身状態							
理学所見	○ <sup>14</sup>		●	●	●	●	○
PS	○ <sup>14</sup>						
臨床検査							
血算	○ <sup>28</sup>						
生化学	○ <sup>28</sup>						
HBs 抗原、HBs 抗体、 HBc 抗体、HBV-DNA	○ <sup>前</sup>						
12 誘導心電図	○ <sup>28</sup>						
放射線検査							
頸胸部造影 <sup>※</sup> CT	△ <sup>84</sup>						
上腹部造影 <sup>※</sup> CT	△ <sup>84</sup>						
X 線造影検査	△ <sup>前</sup>						
胸部 X 線	○ <sup>28</sup>						
有効性評価							
DS	○ <sup>14</sup>		●	●	●	○	○
上部消化管内視鏡	○ <sup>二次</sup>		△	△	●	△	△
毒性評価							
自覚症状チェック		○	●				◇
他覚症状チェック		○	●				◇
記録用紙提出							
治療前報告用紙		□					
内視鏡治療(EBD 群)所見記録		□					
RIC 後評価治療経過記録用紙			□	□	□	□	□
RIC 後 169 日目評価記録						□	
治療終了報告用紙						□	

○<sup>前</sup>: 一次登録までに実施、○<sup>84</sup>: 一次登録前 84 日以内に実施、○<sup>28</sup>: 一次登録前 28 日以内に実施、○<sup>14</sup>: 一次登録前 14 日以内に実施、

△<sup>84</sup>: 一次登録前 84 日以内に必要に応じて実施(食道癌術後 168 日以内の場合は省略可)、

△<sup>前</sup>: 一次登録前に必要に応じて実施、

○<sup>二次</sup>: 二次登録前に実施、

造影<sup>※</sup>CT: 造影剤アレルギー、腎機能障害、気管支喘息等を有する場合は単純 CT でも可

○: 実施、●: 追加治療未施行の場合に実施、△: 必要に応じて実施、◇: 治療開始 15 日目より前に追加治療を行った場合に実施、□: 提出

## B 群

	登録前	R I C 中	ステロイド併用 RIC 終了後					再 拡 張 時
			1-7 日目	15 日目 (2 週)	29 日目 (4 週)	57 日目 (8 週)	169 日目 (24 週)	
全身状態								
理学所見	○ <sup>14</sup>		○	●	●	●	●	○
PS	○ <sup>14</sup>		○					
臨床検査								
血算	○ <sup>28</sup>		○					
生化学	○ <sup>28</sup>		○					
HBs 抗原、HBs 抗体、 HBc 抗体、HBV-DNA	○ <sup>前</sup>							
12 誘導心電図	○ <sup>28</sup>							
放射線検査								
頸胸部造影 <sup>※</sup> CT	△ <sup>84</sup>							
上腹部造影 <sup>※</sup> CT	△ <sup>84</sup>							
X 線造影検査	△ <sup>前</sup>							
胸部 X 線	○ <sup>28</sup>							
有効性評価								
DS	○ <sup>14</sup>			●	●	●	○	○
上部消化管内視鏡	○ <sup>二次</sup>		○ <sup>I</sup>	△	△	●	△	△
毒性評価								
自覚症状チェック		○	○	●				◇
他覚症状チェック		○	○	●				
記録用紙提出								
治療前報告用紙		□						
内視鏡治療(RIC 群)所見記録		□						
RIC 後評価記録用紙			□	□	□	□	□	□
RIC 後 169 日目評価記録							□	
治療終了報告用紙							□	

○<sup>前</sup>:一次登録までに実施、○<sup>84</sup>:一次登録前 84 日以内に実施、○<sup>28</sup>:一次登録前 28 日以内に実施、○<sup>14</sup>:一次登録前 14 日以内に実施、

△<sup>84</sup>:一次登録前 84 日以内に必要に応じて実施(食道癌術後 168 日以内の場合は省略可)、

△<sup>前</sup>:一次登録前に必要に応じて実施、

○<sup>二次</sup>:二次登録前に実施、

造影<sup>※</sup>CT:造影剤アレルギー、腎機能障害等を有する場合は単純 CT でも可

○:実施、○<sup>I</sup>:第 II 相部分は実施、●:追加治療未施行の場合に実施、△:必要に応じて実施、◇:治療開始 15 日目より前に追加治療を行った場合に実施、□:提出

## 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)                    － 所定の期間内に
- 2) 内視鏡治療所見記録            － プロトコール治療中止/終了後速やかに
  - 2)-1 内視鏡治療・術中合併症(緑)
  - 2)-2 RIC 後所見記録(B 群のみ:緑)
  - 2)-3 治療後評価記録(緑)
  - 2)-4 治療後(169 日目)評価記録(緑)
- 3) 治療終了報告(赤)                － プロトコール治療中止/終了後速やかに

- ・ 「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。
- ・ 「不適格例」(14.1.2.参照)の取扱いについては、不適格が確定するまでは、CRF の提出期限に従い提出する。不適格が確定した以降は、治療経過や効果判定などの CRF の提出は不要とする。ただし、不適格例においても、治療開始前報告、治療終了報告、追跡調査は提出する。

#### 9.1.2. CRFの保管

- ・ 記載済の CRF は全てコピー、または電子媒体にして施設で保管する。
- ・ 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の際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。

#### 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、施設の診療録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. 疾病等(有害事象)報告

「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)、「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびにその関連通知に基づく本章の規定に従い、「重篤な有害事象(臨床研究法上の「疾病等」)」が生じた場合、研究責任医師は研究事務局/研究代表医師(研究代表者)に報告する。

報告書式は、厚生労働省ウェブサイト<sup>1)</sup>、JCOG ウェブサイト<sup>2)</sup>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、プロトコル治療開始以降(死亡の場合は登録日以降)最終追跡調査発送日までに発生した重篤な有害事象が対象となる。

1) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

2) <http://www.jcog.jp/doctor/todo/researcher/harmfulness.html>

### 10.1. 重篤な有害事象と緊急報告の対象

以下のいずれかに該当するものを重篤な有害事象とする。これらは臨床研究法上の「疾病等」に該当する。

- 1) 死亡
- 2) 死亡につながるおそれのある疾病等
- 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等
- 4) 障害
- 5) 障害につながるおそれのある疾病等
- 6) 1)から 5)に準じて重篤である疾病等
- 7) 後世代における先天性の疾病または異常

これらのうち、以下のいずれかに該当するものを緊急報告義務のある重篤な有害事象とする。

#### 1) 死亡

- ① 登録後、プロトコル治療開始前に発生したすべての死亡
- ② プロトコル治療中または最終治療日から 30 日以内のすべての死亡(プロトコル治療との因果関係の有無は問わない)
- ③ 最終治療日から 31 日以降の死亡で、プロトコル治療との因果関係があるもの(definite、probable、possible)

#### 2) 死亡につながるおそれのある疾病等

- ① プロトコル治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した Grade 4 の有害事象(表 10.1.の事象を除く)
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade 4 の有害事象(表 10.1.の事象を除く)で、プロトコル治療との因果関係が否定あるもの(definite、probable、possible)

#### 3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長<sup>※1</sup>が必要とされる疾病等のうち予期されないもの<sup>※2</sup>

- ① プロトコル治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した 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<sup>※1</sup>が必要となるもの(表 10.1.の事象を除く)
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した 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<sup>※1</sup>が必要となるもので、プロトコル治療との因果関係が否定できないもの(definite、probable、possible)(表 10.1.の事象を除く)

※1 「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

※2 「予期されない」とは「7.予期される有害事象」に記載されていないものを指す。

#### 4) 障害、5) 障害につながるおそれのある疾病等のうち予期されないもの

永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの(骨髄異形成症候群(MDS: Myelodysplastic syndrome)、二次がん等を除く)、あるいは、そのおそれのあるもの

**6)1)から5)に準じて重篤である疾病等のうち予期されないもの**  
**7)後世代における先天性の疾患または異常のうち予期されないもの**

表 10.1. 報告対象外とする有害事象

SOC*(CTCAE ver4.0)	AE term
血液およびリンパ系障害	貧血、骨髄細胞減少
胃腸障害	便秘、嚥下障害、食道狭窄
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱、嘔吐
臨床検査	アルカリホスファターゼ増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール高値、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
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、低酸素症、誤嚥
皮膚および皮下組織障害	乏汗症

※ SOC: System Organ Class (器官別大分類)

## 10.2. 研究責任医師の報告義務と報告手順

### 10.2.1. 緊急報告

10.1. で規定した緊急報告義務のある重篤な有害事象が発生した場合は、研究分担医師は速やかに研究責任医師に伝える。研究責任医師に連絡が取れない場合は、施設コーディネーターまたは研究分担医師が研究責任医師の責務を代行しなければならない。研究責任医師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診療録番号等が含まれないよう留意する。なお、プロトコル治療開始以降(死亡の場合は登録日以降)最終追跡調査発送日までに発生した重篤な有害事象が対象となる。

#### 1) 10.1. 1)、2)に定めた死亡、死亡につながるおそれのある疾病等

##### 一次報告:

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は、有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に「JCOG 有害事象報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究代表医師/研究事務局に電子メールにて連絡する。

##### 二次報告:

研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 7 日以内に有害事象の詳細な情報を「JCOG 有害事象報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書」に追記し、研究代表医師/研究事務局に電子メールにて送付する。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) 10.1. 3)治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等、または、その他の医学的に重要な状態(10.1. 4)～7))と判断される有害事象のうち予期されないもの

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師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」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書」に記入し、研究代表医師/研究事務局に電子メールにて送付する。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。

#### 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、研究責任医師は「JCOG 有害事象報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書」に情報を追記し随時報告する。

表 10.2.1. 緊急報告の対象となる有害事象と研究代表医師/研究事務局への報告期限のまとめ

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態*		Grade 4		死亡	
	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
あり	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			
なし	＜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＞					
	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			

\* 10.1.1に定める 4)障害、5)障害につながるおそれのある疾病等、6)1)から5)に準じて重篤である疾病等、7)後世代における先天性の疾患または異常

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

### 10.2.2. 医療機関の管理者に対する報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生し、研究代表医師に報告後、因果関係ありと判断され認定臨床研究審査委員会に報告された場合は、研究責任医師は、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の管理者に報告する。

## 10.3. 研究代表医師/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

研究責任医師から報告を受けた研究代表医師/研究事務局は、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に連絡)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)による連絡も行う。

### 10.3.2. JCOG 運営事務局、認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への報告

#### 1) 研究代表医師/研究事務局から JCOG 運営事務局への報告

研究代表医師/研究事務局は、施設から緊急報告された有害事象が、10.2.1. 1)~2)に定めた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ってから 72 時間以内に JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)に電子メールで連絡する。その際、可能な範囲で、施設から送付された「JCOG 有害事象報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書」に、研究事務局/研究代表医師としての見解(因果関係と予期性の判断、試験の続行/中止の判断を含む)などを記載する。10.2.1. 1)~2)の有害事象のうち予期されるものについては、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。

#### 2) 認定臨床研究審査委員会への報告

JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)は上記の手順で連絡を受けた有害事象について、その因果関係や予期性等の妥当性を検討し、疑義がある場合には研究代表医師/研究事務局に再検討を求める。研究代表医師/研究事務局と JCOG 運営事務局の合意により、因果関係ありで以下の表で報告対象に該当すると判断された有害事象について、研究代表医師/研究事務局は JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会に報告を行う。

なお、研究代表医師/研究事務局と JCOG 運営事務局の意見に相違のある場合には、効果・安全性評価委員会に報告し、効果・安全性評価委員会委員長の最終判断を仰ぐ。ただし、報告期限に間に合わない場合には暫定的に「因果関係あり」として認定臨床研究審査委員会への報告を行う。

### 報告対象と報告期限

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に、JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会に報告する。

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	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
あり	報告不要	15日以内	15日以内	7日以内	15日以内	7日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

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

### 3) 厚生労働大臣への報告

未承認・適応外の医療を行う特定臨床研究に該当する試験の研究代表医師/研究事務局は、当該有害事象とプロトコル治療の因果関係があり、かつ予期されないものと判断した場合には、臨床研究法施行規則に定められた厚生労働大臣宛での「疾病等報告書」を作成の上、JCOG 運営事務局を通じて厚生労働大臣に報告する（「10.5. 効果・安全性評価委員会の対応」参照）。

#### 報告対象と報告期限

研究代表医師/研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に JCOG 運営事務局を通じて厚生労働大臣に報告する。

※医薬品医療機器総合機構 安全第一部情報管理課 (trk-shippeitouhokoku@pmda.go.jp)

因果関係	Grade 1-3、入院あり その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	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
あり	報告不要	15日以内	報告不要	7日以内	報告不要	7日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

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

### 4) 追加報告

研究代表医師/研究事務局は、研究責任医師から二次報告や追加報告の受領後、一次報告からの追加情報とそれを踏まえた見解を「JCOG 有害事象報告書」と臨床研究法施行規則に定められた認定臨床研究審査委員会宛での「疾病等報告書」に追記し、速やかに JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)に電子メールで連絡する。一次報告の際、認定臨床研究審査委員会や厚生労働大臣に報告を行った場合には、同様に二次報告や追加報告を行う。

#### 10.3.3. 施設の研究者への通知

研究代表医師/研究事務局は、認定臨床研究審査委員会に報告を行った場合、審査・勧告内容を試験参加全施設の研究責任医師に文書(電子メール可)にて通知する。また、緊急に周知すべき内容がある場合には、認定臨床研究審査委員会による審査を待たずに研究代表医師/研究事務局は研究責任医師に通知する。厚生労働大臣に報告を行った場合も、研究代表医師/研究事務局はその旨を試験参加全施設の研究責任医師に通知する。

なお、認定臨床研究審査委員会への報告を行わなかった場合も、研究代表医師/研究事務局は、報告を行った施設の研究責任医師に研究代表医師/研究事務局の判断を文書(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、研究代表医師/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。また、報告された有害事象が定期モニタリングレポートに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記載する。

**10.4. 参加施設(当該施設を含む)の研究責任医師の対応**

本試験の参加施設の研究責任医師は、研究代表医師/研究事務局の指示に従って、当該有害事象が認定臨床研究審査委員会への疾病等報告の対象となる有害事象である場合は、研究責任医師は、当該医療機関の規定に従い当該医療機関の管理者に報告する。

**10.5. 効果・安全性評価委員会の対応**

JCOG 運営事務局(安全性情報担当者)は、10.3.2.の手順に従って研究代表医師/研究事務局より報告を受けた有害事象報告について内容を確認し、同手順に従って因果関係や予期性の有無により認定臨床研究審査委員会や厚生労働大臣への報告を行う。

また、研究代表医師や JCOG 運営事務局は報告された有害事象の内容により、JCOG 効果・安全性評価委員会の意見を聴くことができる。審査依頼が出された場合には、効果・安全性評価委員会として有害事象に関する施設での対応の妥当性や試験継続の可否などについて合議あるいは書面での審査を行うことがあり得る。

なお、提出された情報(JCOG 有害事象報告書、疾病等報告書等)は、JCOG 運営事務局にて半永久的に保管する。

報告対象、報告先、研究責任医師/研究事務局が有害事象の発生を知ってからの報告期限は 10.3.2.に記載のとおり。

## 11.効果判定とエンドポイントの定義

### 11.1. 効果判定

本試験における治療効果判定は自覚症状および内視鏡検査により行う。

#### 11.1.1. 効果判定の実施

内視鏡検査: 吻合部径を評価する

治療終了後 8 週間 (EBD または RIC 実施日を 1 日目として 57 日目。前後 4 日間は許容)

自覚症状: Dysphagia score (DS) を用いて判定する

治療開始 15、29、57、169 日目 (2、4、8、24 週)

(EBD または RIC 実施日を 1 日目として 15 日目、29 日目、57 日目 (前後 4 日間は許容)、169 日目 (前後 7 日間は許容))

経過観察中に DS 2 以上の嚥下障害を来した場合は、7 日以内に内視鏡検査を行い、狭窄の有無を判定する。また、治療開始 169 日目時点の追加治療 (ステロイド併用 EBD) の累積試行回数について評価を行う。

ただし、15、29、57 日目については、追加治療を行った後であれば DS 評価は行わないが、169 日目は追加治療を行った後も DS 評価を必須とする (8.2.6 参照)。

#### 11.1.2. 内視鏡検査による判定

吻合部狭窄の程度について、径 9.6–10.4 mm の内視鏡の通過の有無を確認する

#### 11.1.3. 自覚症状 (Dysphagia score) による判定

以下のスケールに従って、担当医が<sup>g</sup> Dysphagia score を評価する。

Dysphagia score (DS)

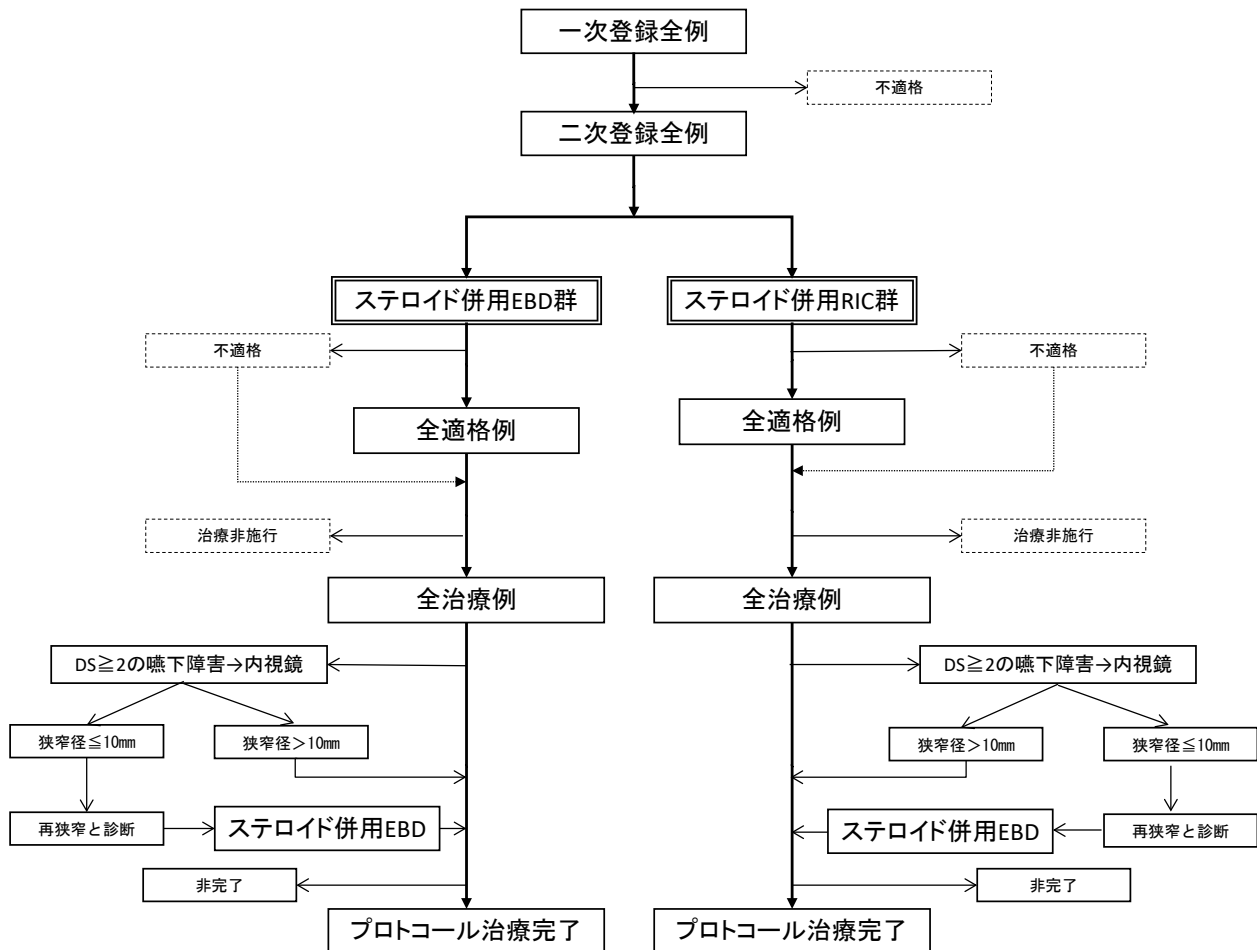
0: Able to eat normal diet	(常食が摂取可能)
1: Unable to swallow certain solids	(摂取困難な固形食がある)
2: Able to swallow semisolid foods	(半固形食は摂取可能)
3: Able to swallow liquids only	(流動食のみ摂取可能)
4: Unable to swallow liquids	(流動食も摂取不可能)

#### 11.1.4. 効果判定

Dysphagia score  $\geq 2$  の場合には、7 日以内に内視鏡検査を行い吻合部径を評価する。「Dysphagia score  $\geq 2$ 」かつ「径 9.6–10.4 mm の内視鏡が通過しない」の状態をもって「再狭窄」とする。

## 11.2. 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。なお、以下の流れ図は解析対象集団を示したものである。



### 11.2.1. 一次登録全例

「5.1.一次登録の手順」に従って一次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「一次登録全例」とする。

### 11.2.2. 一次登録全適格例

一次登録全例から、グループでの検討により決定された「一次登録不適格例(事後不適格、登録時不適格、違反登録)」を除いた集団を「一次登録全適格例」とする。研究責任医師・研究分担医師のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。

### 11.2.3. 二次登録全例

「5.2.二次登録の手順」に従って二次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「二次登録全例」とする。

### 11.2.4. 二次登録全適格例

二次登録全例から、グループでの検討により決定された「二次登録不適格例(事後不適格、登録時不適格、違反登録)」を除いた集団を「二次登録全適格例」とする。研究責任医師・研究分担医師のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。

### 11.2.5. 全治療例

二次登録全例のうち、プロトコール治療の一部または全部が実施された全患者を「全治療例」とする。

プロトコール治療がまったく実施されなかった「治療非施行例」の決定と安全性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。不適格例は全治療例から除くこととする。ただし、不適格例を解析対象に含める状況がある場合は、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。

### 11.3. エンドポイントの定義

#### 11.3.1. 無再狭窄生存期間

エンドポイント	イベント (以下のいずれか最も早いもの)	打ち切り日
無再狭窄生存期間	あらゆる死亡	臨床的に狭窄がないことが確認された最終日
	再狭窄と診断された日	病変の一部が吻合部狭窄部の中心部から 2 cm 以内に存在する、治療が必要な局所再発あるいは二次がんが確認された日
	拡張術日	

二次登録日を起算日とし、「再狭窄」と最初に診断された日、拡張術日、あらゆる原因による死亡日のうちいずれか最も早いイベントまでの期間。

- 「再狭窄」は、「Dysphagia score  $\geq 2$  かつ径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過しない状態」とする。
- 患者の希望などにより拡張術を行った以下の場合もイベントとして扱う。
  - DS  $\geq 2$  で径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過するが患者の希望により拡張術(ステロイド併用 EBD 療法)を行った場合
  - DS  $< 2$  だが径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過せず患者の希望により拡張術(ステロイド併用 EBD 療法)を行った場合
  - 異物除去後に径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過せず、追加治療を行った場合(Dysphagia score の値は問わない)
- 病変の一部が吻合部狭窄部の中心部から 2 cm 以内に存在する、治療が必要な局所再発あるいは二次がんが確認された場合は打ち切りとする。ただし、吻合部狭窄部の中心部から 2 cm より離れた箇所に生じた局所再発、遠隔転移、二次がんが確認された場合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狭窄生存期間とする。
- 狭窄と 1 回も診断されていない生存例では臨床的に狭窄がないことが確認された最終日(最終無狭窄生存確認日)をもって打ち切りとする。外来受診等による診察での確認を原則とするが、電話連絡等にて嚥下困難がないことが確認された場合も、その確認日で打ち切りとすることを可とする。
- 毒性や患者拒否などの理由によるプロトコール治療中止例で、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。

#### 11.3.2. 24 週時点までの再拡張術の実施回数

治療開始後から治療開始 169 日目までに、再狭窄と診断され、拡張術を行った回数。「Dysphagia score  $\geq 2$  で径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過するが拡張術を行った場合」や、「Dysphagia score  $< 2$  だが径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過せず拡張術を行った場合」も 1 回に数える。

#### 11.3.3. 治療開始後 8 週時点の吻合部径 $> 10$ mm の割合

二次登録全例を分母とし、治療開始 57 日目で径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過する患者の数を分子とした割合。ただし、57 日目までに拡張術を行った患者は、分子には含まない。径 9.6-10.4 mm の内視鏡が通過することで吻合部径  $> 10$  mm であることとする。

#### 11.3.4. 治療開始後 2、4、8、24 週時点の Dysphagia score の改善割合

二次登録全例を分母とし、各時点における Dysphagia score  $\leq 1$  の患者の数を分子とした割合をその時点における「Dysphagia score の改善割合」とする。ただし、①各時点より以前に Dysphagia score  $\geq 2$  を来した場合、②各時点より以前に拡張術を行った場合、③食物残渣による食道閉塞を来し、異物除去後同日に追加治療を行ったため、Dysphagia score の評価が出来なかった場合は分子には含まない。

#### 11.3.5. 治療開始後 24 週時点の Dysphagia score $\leq 1$ の割合

二次登録例を分母とし、治療開始 169 日目の Dysphagia score  $\leq 1$  であった患者を分子とした割合を「治療開始後 24 週時点の Dysphagia score  $\leq 1$  の割合」とする。追加治療を 169 日目までに行った場合も分子に含む。

### 11.3.6. 有害事象(有害反応)発生割合

#### 1)ステロイド併用 EBD による有害事象

全治療例を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG によるプロトコール治療中の最悪の Grade の頻度を求める。なお、下線の有害事象は、第 II 相部分の primary endpoint とする。

##### ① 術中合併症

アレルギー反応、血栓塞栓症、気胸、低血圧、心筋梗塞、心房細動、洞性頻脈、心室性不整脈、食道穿孔、低酸素症、呼吸困難、術中出血

##### ② 術後合併症(治療開始当日から、治療開始 15 日目もしくは初回追加治療日の早い方まで)

誤嚥、食道痛、食道出血

上記以外の有害事象(毒性)については、Grade 3 以上の非血液毒性\*が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※「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」「CD4 リンパ球減少」

#### 2)ステロイド併用 RIC による有害事象

全治療例を分母とし、下記の有害事象(毒性)についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG によるプロトコール治療中の最悪の Grade の頻度を求める。なお、下線の有害事象は、第 II 相部分の primary endpoint とする。

##### ① 術中合併症

アレルギー反応、血栓塞栓症、気胸、低血圧、心筋梗塞、心房細動、洞性頻脈、心室性不整脈、食道穿孔、低酸素症、呼吸困難、術中出血

##### ② 術後早期合併症(治療開始 2 日目から 7 日目まで)

発熱、誤嚥、縦隔感染、気管支感染、肺感染、食道痛、気胸、食道穿孔、食道出血

##### ③ 術後晚期合併症(治療開始 8 日目から、治療開始 15 日目もしくは初回追加治療日の早い方まで)

誤嚥、食道痛、食道出血

上記以外の有害事象(毒性)については、Grade 3 以上の非血液毒性\*が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

※「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」「CD4 リンパ球減少」

### 11.3.7. 重篤な有害事象(有害反応)発生割合

#### 1)Grade 4 の非血液毒性発生割合

全治療例を分母として、11.3.6.の定型項目に加えて CRF の自由記載欄に書かれた有害事象のうち、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 Grade 4 の非血液毒性\*が 1 つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※「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」「CD4 リンパ球減少」

#### 2)早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロトコール治療日から 30 日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。ただし、全治療例から除かれた患者で早期死亡が発生した場合は、別途その内容を示す。

#### 3)治療関連死亡発生割合 (TRD 発生割合)

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断される死亡の数を分子とする割合。ただし、全治療例から除かれた患者で TRD が発生した場合は、別途その内容を示す。

#### 4)Grade 3 以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない有害事象発生割合

**合(第Ⅱ相部分の primary endpoint)**

全治療例を分母として、初回に行われたステロイド併用 EBD またはステロイド併用 RIC のうち、治療開始を1日目として治療開始15日目までに観察された Grade 3 以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない有害事象<sup>※</sup>が1つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

※予期されない有害事象とは、7.1.1.および 7.1.2 に記載された有害事象以外の、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 Grade 3 以上の有害事象を指す。

## 12.統計学的事項

統計解析に関する方法は以下に定める。なお、具体的な解析を実施する際に必要となる詳細な事項は、解析に先だて別途作成する統計解析計画書、エンドポイント定義を明示した文書等に定める。以下に定める統計解析に関する事項に実質的な変更が生じる場合には、「13.6. プロトコルの内容変更について」に定める方針に従う。なお、欠損値や異常データ等については「14.1. 定期モニタリング」により施設に問い合わせを行い、データの採否に関しては、「14.1.2. 適格性(適格・不適格)」及び「14.1.3. プロトコル逸脱・違反」に定める方針に従い、施設への問い合わせの結果に基づく研究事務局による検討を経て決定する。「11. 効果判定とエンドポイントの定義」並びに「12. 統計学的事項」の以下に定める、各エンドポイントの定義・解析方法で対処できない欠損値や異常データ等の取り扱いは、前述の統計解析計画書に定める。

### 12.1. 主たる解析と判断規準

本試験は主たる解析が最終解析となる。

本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である A 群(ステロイド併用 EBD 療法)に対し、試験治療群である B 群(ステロイド併用 RIC 療法)が、co-primary endpoints である無再狭窄生存期間が有意に上回り、かつ治療開始後 24 週時点までの再拡張術の実施回数が有意に下回るかどうかを検証することである。

主たる解析における両群の無再狭窄生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、二次登録全例を対象に、施設以外の割付調整因子(放射線治療(有 vs. 無)、狭窄出現時期(90 日以内 vs. 91 日以降))を層とした層別ログランク検定により行う。また、主たる解析における両群の治療開始後 24 週時点までの再拡張術の実施回数が等しいという帰無仮説の検定は、二次登録全例を対象に、施設以外の割付調整因子(放射線治療(有 vs. 無)、狭窄出現時期(90 日以内 vs. 91 日以降))を層とした van Elteren 検定(<sup>39</sup>SAS の PROC FREQ の TABLE ステートメントのオプションに、SCORE=MODRIDIT を指定したもので Wilcoxon 順位和検定を拡張したものに対応する)により行う。治療開始後 24 週時点に至る前に何らかの理由で再拡張の有無を評価できない状態となった患者は、再拡張回数を worst case として解析する(全登録例の再拡張回数の最大値を用いて解析する)。ただし、無再狭窄生存期間、治療開始後 24 週時点までの再拡張術の実施回数ともそれぞれ、各層の被験者数・イベント数が小さい場合など、2 つの層別因子を用いて適切に層別解析が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。また、治療開始後 24 週時点までの再拡張術の実施回数に関しては回数だけではなく、各再拡張術が実施されるまでの期間も重要であるため、参考として各再拡張を生存時間解析の枠組みの「再発事象データ」として感度解析を行う。また、どちらの primary endpoint も感度解析として二次登録全適格例を対象とした解析も行う。

試験治療群が標準治療群に劣っている場合にそれが統計的に有意かどうかは関心事ではない(有意か否かによって「標準治療であるステロイド併用 EBD 療法が引き続き有用な治療法である」という結論は変わらない)ため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側 5%とする。本試験は両者の帰無仮説が共に棄却できたときのみ、試験治療の標準治療に対する優越性が検証されたと判断する co-primary endpoints の設定であるため、多重性の調整は行わず、それぞれの主たる解析では有意水準片側 5%に対応する両側 90%信頼区間を算出し、その他の解析では記述目的で両側 95%信頼区間を算出する。

2 つの primary endpoint が共に試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療であるステロイド併用 RIC 療法がより有用な治療法であると結論する。どちらか一方でも有意に上回らなかった場合は、標準治療であるステロイド併用 EBD 療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

累積無再狭窄生存曲線、無再狭窄生存期間中央値、週次無再狭窄生存割合(8、12、24 週時点)などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて無再狭窄生存期間中央値の信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて週次無再狭窄生存割合の信頼区間を求める。無再狭窄生存期間の治療効果の推定値として、主たる解析の検定と同じ因子を用いた層別 Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。治療開始後 24 週時点までの再拡張術の実施回数はその頻度を集計する。

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除き、primary endpoints の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

主たる解析結果はデータセンターが「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表医師、グル

ーブ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

## 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、primary endpoint 無再狭窄生存期間に関する必要解析対象数は以下ようになる。

A 群の 6 か月無再狭窄生存を 25%と仮定し、B 群のそれが 25%上回るかどうかを(HR=0.50)検出する優越性試験デザインとした場合、登録 3 年(ただし 6 か月以降イベントの追跡を行わないため、必要解析対象数算出時は登録期間を 0 年と設定)、追跡 6 か月、 $\alpha=5\%$ (片側)、検出力 90%として、Schoenfeld & Richter の方法<sup>40</sup>を用いて必要解析対象数を求めると、1 群 60 例、両群計 120 例(必要イベント数 74)となる。なお、標準治療群の 6 か月無再狭窄生存割合に想定から乖離があった場合の必要解析対象数(必要イベント数)は下表 12.2.a のようになる。

表 12.2.a: 6 か月無再狭窄生存割合と検出力別の必要解析対象数とイベント数

6 か月無再狭窄生存割合	検出力		
	80%	85%	90%
15% vs. 39%	74 (53)	86 (62)	102 (74)
25% vs. 50%	86 (53)	100 (62)	120 (74)
35% vs. 59%	104 (53)	120 (62)	144 (74)

※( )内は必要イベント数

同様に、「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、primary endpoint 24 週時点までの再拡張術の実施回数に関する必要解析対象数は以下ようになる。

再拡張術の実施回数の分布を以下のように想定し(表 12.2.b)、 $\alpha=5\%$ (片側)、検出力 90%として、O'Brien and Casteloe の方法<sup>41</sup>を用いて必要解析対象者数を求めると、1 群 54 例、両群計 108 例となる。

表 12.2.b: 各群の 24 週時点までの再拡張術の実施回数に関する設定

群	0	1	2	3	4	5	6 回以上
ステロイド併用 EBD 療法	25%	15%	15%	15%	15%	10%	5%
ステロイド併用 RIC 療法	50%	15%	10%	10%	10%	5%	0%

co-primary endpoints であることによる若干の検出力の低下を見込み、若干の登録数の上乘せを考慮して両群合計 130 例とした。なお、仮に 2 つのエンドポイントが独立である場合でも、試験全体の検出力は 81%となるため、130 例の登録があれば十分な検出力を担保できると判断した。

以上より、予定二次登録数を下記のように設定した。

予定二次登録数: 各群 65 例、両群計 130 例

登録期間: 3 年、追跡期間: 登録終了後 6 か月(各患者で登録後 6 か月の追跡を行う)

<ver. 1.1 での追記事項>

プロトコール改訂により以下のように変更する。

登録期間: 6.5 年。追跡期間: 登録終了後 0.5 年(各患者で登録後 0.5 年間追跡を行う)。

<ver. 1.5.0 での追記事項>

プロトコール改訂により以下のように変更する。

登録期間: 8.5 年。追跡期間: 登録終了後 0.5 年(各患者で登録後 0.5 年間追跡を行う)。

定期モニタリングにて、想定よりも明らかに良好な無再狭窄生存期間が得られている場合にはサンプルサイズの再設計を考慮する。その際には臨床的に意味のある差について再検討し、解析の実施前に盲検下で再設計を行うこととする。

主たる解析は、登録終了 9 か月後を目途に JCOG データセンターが行い、解析結果を「主たる解析レポート」としてまとめ、効果・安全性評価委員会に提出する。

## 12.3. 中間解析と試験の早期中止

本試験は予定登録期間、プロトコール治療後の観察期間がそれぞれ 3 年、6 か月と短期間であることから、

有効中止を目的とした中間解析は実施しない。

一方、試験治療に関わる無効中止について検討するための中間解析(第 II 相部分の主たる解析)を実施する。予定登録数の約半数である 60 例(各群 30 例)が登録された時点で登録を一時停止し、試験治療群について Grade 3 以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染、予期されない術中、術後早期有害事象のうち、少なくとも 1 つ以上観察された患者の数を集計し、試験の継続の可否を判断する。参考として標準治療群の同様の有害事象の発生割合も集計する。統計学的仮説検定に基づく群間比較は行わない。

試験治療群に登録された 30 人分の有害事象に関するデータが収集された時点で、前述の有害事象の発生割合を算出し、JCOG データセンターが「中間解析レポート」をまとめ、効果・安全性評価委員会に提示する。効果・安全性評価委員会は中間解析レポートの結果に基づき第 III 相部分への移行の妥当性、および登録継続の可否を判断する。効果・安全性評価委員会により試験継続の許可が出てから登録を再開する。

原則として、試験治療群において前述の有害事象の発生割合が 10%以下(30 人中 3 人以下)の場合は、試験治療群の第 III 相に移行するための安全性が担保されたと判断し、試験継続とする。一方、10%を超える(30 人中 4 人以上)場合は、第 III 相に移行するための安全性が担保されていないと判断し、原則として試験を中止する。ただし、標準治療群の有害事象の発生割合が試験治療群を上回っている場合、それが許容範囲と考えられる程度であれば、試験の継続を検討する。

## 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 endpoints の解析は探索的であるため、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、有害事象発生割合、Grade 4 の非血液毒性発生割合、早期死亡割合、治療関連死亡発生割合であり、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」)。

有害事象発生割合は各有害事象発生の頻度を集計すると共に、Grade 3 以上の発生割合を算出する。臨床検査値以外の有害事象については Grade 2 以上の発生割合も算出する。

有害事象発生割合は、ステロイド併用 RIC 療法がステロイド併用 EBD 療法と比較して、ほとんど同じか大きく上回らないことを期待する。区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。必要に応じて Fisher の直接確率計算法による検定を用いて群間比較を行う。

### 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、治療開始後 8 週時点での吻合部径  $>10$  mm の割合、治療開始後 2、4、8 週時点の Dysphagia score の改善割合、治療開始後 24 週時点の Dysphagia score  $\leq 1$  の割合であり、これらは主たる解析においてのみ解析する。

Secondary endpoints の解析では多重性の調整は行わない。

いずれのエンドポイントも primary endpoints と同様、ステロイド併用 RIC 療法がステロイド併用 EBD 療法を上回ることを期待する。二次登録全例を対象とするが、グループでの検討を経て決定した不適格例を除く二次登録全適格例を対象とした感度解析も行う。

治療開始後 8 週時点での吻合部径  $>10$  mm の割合、治療開始後 2、4、8 週時点の Dysphagia score の改善割合、治療開始後 24 週時点の Dysphagia score  $\leq 1$  の割合の群間比較には Fisher の直接確率検定を用い、区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。

## 12.5. 最終解析

本試験は主たる解析が最終解析となる(12.1.参照)。

## 12.6. 探索的解析

主たる解析実施時に、治療効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、次に示す因子に関して探索的にサブグループ解析を実施する。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

サブグループ解析を予定している因子

- ・術前放射線治療(有/無)
- ・狭窄出現時期(90日以内/91日以降)・縫合不全の有無
- ・吻合部径(5mm未満/5mm以上)

## 12.7. 試験早期中止

本試験では以下の場合に試験早期中止を行うことがあり得る。

- 1) 有害事象による試験早期中止
- 2) 登録不良による試験早期中止
- 3) その他の理由による試験早期中止

### 12.7.1. 有害事象による試験早期中止

本試験で予想される有害事象の中で、重篤化することで本試験の安全な遂行を妨げる可能性が高いものはバルーン拡張や高周波ナイフを使用する内視鏡治療時の食道穿孔、術中出血、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染である。

これまでの報告では、バルーン拡張に伴う重篤な有害事象として、穿孔が約 0.5%とされている<sup>42</sup>。また、RICによる重篤になりうる有害事象として、食道穿孔が 3.5%の割合で発生した報告もある<sup>17</sup>(報告ではいずれも重篤とならず、保存的に回復している)。また、ステロイド局注による重篤になりうる有害事象として、深い裂創(3%)が報告されている。

これらの術中、術後早期の有害事象(食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染)で Grade 3 以上の発生割合が試験全体で 10%を超えることは許容できない。また、本試験ではステロイド併用 EBD および RIC の治療関連死はほとんど生じないと考えられるため、発生頻度が 1%を超えることは許容できない。

以上より各群 65 例中 7 例以上の Grade 3 以上の有害事象が発生した場合は試験中止を検討すべきと考える。第 II 相部分である 30 例で術後早期の有害事象の観察が終了した時点で集計し、いずれかの治療群で 4 例以上の Grade 3 以上の有害事象の発生が確認された場合は、以降の登録を中断し、試験継続の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。

### 12.7.2. 登録不良による試験早期中止

患者登録ペースが計画時より著しく不良な場合には、効果・安全性評価委員会から試験早期中止勧告が出されることがあり得る。登録不良により効果・安全性評価委員会より試験早期中止勧告が出された場合には、研究代表医師およびグループ代表者は勧告内容を検討し、試験の早期中止を行うか決定する。

### 12.7.3. その他の理由による試験早期中止

12.7.1.~12.7.2.以外の理由により、研究の継続が困難と判断された場合、研究代表医師は、効果・安全性評価委員会に「試験早期中止許可願い」を提出する。提出された内容に基づき、効果・安全性評価委員会より試験早期中止勧告が出された場合には、試験早期中止の手続きに入る。

## 12.8. 試験早期中止後の手続き

研究代表医師は、12.7.に基づいてなされた効果・安全性評価委員会による試験中止勧告を受け入れる場合には、すみやかに効果・安全性評価委員会に試験早期中止を行う旨の届出を提出する。

研究代表医師は試験早期中止を決定した日から 10 日以内に認定臨床研究審査委員会に中止通知書を提出する。本試験が臨床研究法上の特定臨床研究に該当する場合には、研究代表医師は試験早期中止を決定した日から 10 日以内に認定臨床研究審査委員会に中止通知書を提出するとともに、特定臨床研究中止届を厚生労働大臣に提出する。

研究代表医師は、試験早期中止と決定した旨をすみやかに研究責任医師に文書で伝え、試験早期中止の報告を受けた研究責任医師は、遅滞なく実施医療機関の管理者に試験が早期中止となった旨を文書で報告する。

試験早期中止となった場合、JCOG データセンターはすみやかに主たる解析レポートもしくは最終解析レポートの作成を開始する。その後の追跡調査は行わない。

## 13.倫理的事項

### 13.1. 患者の保護

#### 13.1.1. 臨床研究法施行前

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」(日本医師会訳)<sup>1)</sup>および「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)<sup>2)</sup>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。

- 1) <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>

#### 13.1.2. 臨床研究法施行後

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」(日本医師会訳)<sup>1)</sup>および「臨床研究法」(平成29年法律第16号)<sup>2)</sup>「臨床研究法施行規則」(平成30年厚生労働省令第17号)ならびに関連通知に従って本試験を実施する。

- 1) <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

本試験の開始に先立ち、研究責任医師は、本試験実施について、認定臨床研究審査委員会<sup>\*1</sup>の意見を聴いた上で実施医療機関の管理者の承認を受け、厚生労働大臣に実施計画<sup>\*2</sup>を提出しなければならない。

※1 JCOG試験は、以下の認定臨床研究審査委員会へ申請する。

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院臨床研究審査委員会(認定番号 CRB3180009)

※2 実施計画「臨床研究法施行規則 第39条に定める様式第一による計画(省令様式第一)」を指す

### 13.2. インフォームドコンセント

#### 13.2.1. 患者への説明

患者登録に先立って、研究責任医師、研究分担医師は認定臨床研究審査委員会の承認が得られ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。

#### 説明する内容

- 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  
認定臨床研究審査委員会の名称並びに当該委員会の苦情及び問合せを受け付けるための窓口の連絡先
- 3) 本試験のデザインおよび根拠(rationale:意義、登録数、必要性、目的、割付など)
- 4) プロトコール治療の内容  
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  
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、それらが生じた際の対処法に関する説明。その説明に加え、薬剤添付文書の最新版を入手し患者に手渡す(PMDA 医療用医薬品 情報検索 <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)
- 7) プロトコール治療終了後の後治療も適切に行われること
- 8) 費用負担と補償  
治療にかかる費用の説明、健康被害が発生した場合に受けられることができる補償(一般診療での対処に準ずることなど)についての説明
- 9) 代替治療法  
本試験に参加しなかった場合に受け得る治療の説明
- 10) 予想される利益と可能性のある不利益について  
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明
- 11) 病歴の直接閲覧について  
「精度管理のため他の医療機関の医療関係者が医療機関の長の許可を得て病歴などを直接閲覧すること」など施設訪問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

13) 人権保護

氏名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること

14) 利益相反について

15) データの二次利用

JCOG の委員会が承認した場合に限り、本試験で得られたデータを国内や海外で二次利用(附随研究、メタアナリシスなど)する可能性があること

16) 研究に関する情報公開の方法

当該臨床研究は JRCT<sup>\*</sup>に記録され、公表されていること。また、臨床研究の結果についても JRCT において公表されること(※臨床研究法施行規則第 24 条第 1 項に規定する厚生労働省が整備するデータベース (Japan Registry of Clinical Trials) <https://jrct.niph.go.jp/>)

17) 質問の自由

研究責任医師、試験内容に関する相談窓口、試験の研究代表医師・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、付表の同意書を用いて患者本人による署名を得る。研究責任医師あるいは研究分担医師は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日の記載があることを確認する。

### 13.2.3. 同意後の問い合せ、相談等に対する対応

登録後に患者やその家族から本試験に関する相談があった場合には、原則として当該患者の医療機関の研究者(研究責任医師あるいは研究分担医師)が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究代表医師、研究事務局、グループ事務局、グループ代表者、JCOG データセンター/運営事務局等と協議の上で対応する。

### 13.2.4. 同意撤回

試験参加の同意を得た後、患者本人から研究参加への同意を取り消す申し出があった場合、同意撤回とする。同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、プロトコル治療継続の拒否(下記①)とは区別する。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。

データセンターは②同意撤回の場合は、以降のプロトコルに従ったフォローアップの依頼を中止する。③の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該患者のデータをデータベースから削除する。

当該患者のフォローアップの依頼の中止および患者データ削除の手順は別途、手順書に定めることとし、それぞれの作業が完了したことを、研究代表医師、研究事務局に報告する。

① 患者拒否: 以降のプロトコル治療継続の拒否(フォローアップは続ける)。

② 同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、以後のプロトコルに従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。

③ 全同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、登録時の情報を含む研究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。

なお、医療機関によっては、文書として「同意撤回書」書式を作成することを求めることがあるが、同意撤回に際して文書による意志表明が必要とすることは、かえって同意撤回に対する心理的障壁を高める(同意撤回しにくくなる)ことになり、被験者保護の観点からはむしろ望ましくないと考えられることから、JCOG としては同意撤回には文書による意志表明は必須とせず、口頭による同意撤回を有効とし、「同意撤回書」書式は作成しない。医療機関により「同意撤回書」が必要とされる場合には施設で作成すること。

## 13.3. 個人情報の保護と患者識別

JCOG は、個人情報および診療情報などのプライバシーに関する情報は個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、「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 ウェブサイト(<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、研究の内容に応じて以下の法令、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。

- 臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)
- 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 27 年 9 月 9 日法律第 65 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、および利用方法

#### 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、およ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、利用する個人を特定するための情報は下記のとおりとする。

診療録番号、生年月日、イニシャル、登録番号

すなわち、患者氏名など、上記以外の個人を特定できる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

JCOG が利用する患者の個人情報等は、各種 CRF 等に医療機関の研究者が入力し、原則として JCOG Web Entry System、郵送、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個人情報等を含む各種 CRF 等に関する問い合わせのやりとりをする場合は、JCOG Web Entry System、郵送、手渡しのいずれかに限定する。電子メールによる問い合わせのやりとりをする際にはより匿名性の高い登録番号のみを用い、診療録番号やイニシャル等は用いてはならない。

### 13.3.3. 参加施設における試料・情報等の提供の記録の作成

各施設の研究責任医師は、登録患者の本試験に関する記録の作成を行う。厚生労働省令(臨床研究法施行規則第 53 条)で定める事項は以下のとおり。

- 臨床研究の対象者を特定する事項
- 臨床研究の対象者に対する診療及び検査に関する事項
- 臨床研究への参加に関する事項
- 上記のほか、臨床研究を実施するために必要な事項

### 13.3.4. 臨床研究で用いる原資料等

本試験で利用する臨床研究に関する原資料は、本試験の登録患者の、診療録、検査記録、診断に用いた画像、病理診断書、効果判定に用いた画像、同意文書を含む診断・治療に用いた全ての記録を指す。これらは、データセンター、運営事務局が実施するモニタリング(14.1.)・監査(14.2.)、並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査の際に、直接閲覧に供する。

### 13.3.5. 試料・情報等の保管

本試験に関する登録患者の試料及び情報等は、「臨床研究法施行規則(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)第 53 条」に従って保管すること。参加施設における本試験に関する記録の保管期限、及び原資料の保管期限は臨床研究が終了した日から 5 年間とする。期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管することが推奨される。

なお、JCOG データセンターに収集したデータの保管期限は長期の追跡および二次的研究利用等の可能

性を鑑み半永久的とする。また、試料・情報等の提供の記録として、プロトコル・モデル説明文書は JCOG データセンターにて半永久的に保管する。

### 13.3.6. 匿名化と対応表の管理

JCOG 試験では、患者氏名など単独で明らかに個人を特定できる情報は収集せず、登録番号や診療録番号等を用いて個人を識別している(匿名化)。患者氏名など単独で明らかに個人を特定できる情報と登録番号の対応表(「表」の形式とは限らない)は、各参加医療機関に存在すると位置づけられるため、登録患者の同定を確実にできるように参加医療機関の方針に従い適切に管理する。

### 13.3.7. 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、効果・安全性評価委員会など)の審査を経て承認された場合に限り、国内や海外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。ただし、外部へのデータ提供(メタアナリシスなど)を行う場合は個人を特定できない形で行う。

データの二次利用を行った場合は、JCOG ウェブサイトにてその旨を公開し、患者が拒否できる機会を保障する。

### 13.3.8. 安全管理責任体制

JCOG データセンターは、プライバシー保護管理責任者およびプライバシー保護担当者を定め、個人情報等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。

### 13.3.9. 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研究責任医師、研究分担医師とする。

### 13.3.10. JCOG に関する問い合わせの受付

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

国立がん研究センター 中央病院臨床研究支援部門

## 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. 研究責任医師、実施医療機関の要件

### 13.5.1. 本試験における研究責任医師、実施医療機関の要件

本試験では実施医療機関の要件を以下のように定める。

研究責任医師は、本試験への参加に先立って「実施医療機関の要件確認シート」を JCOG 運営事務局を通じて研究代表医師に提出する。

JCOG 参加医療機関となるためには JCOG ポリシー「施設と研究者」(<http://www.jcog.jp/>)に従った、臨床試験を円滑に実施するための一般的な要件を満たす必要があり、それらを満たすことが確認された上で、JCOG 運営委員会で JCOG 参加医療機関となることが承認されている。また、本試験におけるプロトコル治療はいずれも保険診療下で実施可能な治療法であるため、研究責任医師や医療機関に対して特別な要件は必要としない。

表 13.5.1. 実施医療機関の要件確認シート

要件項目	要・不要の条件など
I 研究責任医師の要件	
資格	不要
当該研究の技術の経験症例数	不要
その他	不要
II 医療機関の要件	
診療科	不要
実施診療科の医師数	不要

要件項目	要・不要の条件など
病床数	不要
緊急手術の実施体制	要
救急体制	要(自施設で対応可能、または提携している病院を記載)
当該研究者等の利益相反状況の事実確認を行う体制がある	要
臨床研究の相談窓口	要
その他	不要

なお、以下の要件については必須とはしないが本試験を適正に実施する上で満たしていることが望ましい。

- 本試験を直接支援する CRC が存在する
- 事務手続きの施設内協力体制が存在する(事務的な各種手続きを円滑に行うための担当者または協力者が存在する)

### 13.6. 認定臨床研究審査委員会への申請および実施計画の届出

本試験の実施に際しては、本プロトコー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について、認定臨床研究審査委員会の承認、および各医療機関の管理者の研究実施許可を得なければならない。また、試験の開始に先立って、厚生労働大臣への実施計画<sup>※1</sup>の提出、jRCT<sup>※2</sup>への試験情報の公表を行わなければならない。研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への申請、実施計画の厚生労働大臣への提出、jRCTへの登録に対して責任を負い、JCOG 運営事務局はこれらの各申請手続きを支援する。

※1 臨床研究法施行規則第 39 条第 1 項に規定する省令様式第一

※2 臨床研究法施行規則第 24 条第 1 項に規定する厚生労働省が整備するデータベース(Japan Registry of Clinical Trials) <https://jrct.niph.go.jp/>

#### 13.6.1. 新規申請時の手続き

##### 1) 研究代表医師が行う手続き

＜初回申請から試験開始までの手続き＞

- ① JCOG プロトコール審査委員会によるプロトコールの審査・承認を受ける(ver. 1.0)。
- ② 研究代表医師は、本試験について以下の書類を作成し、これらを JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へ提出し、審査を依頼する。
  - 新規審査依頼書(臨床研究に係る統一書式 2)
  - 実施計画(省令様式第一)
  - 研究計画書(本プロトコール)(疾病等発生時の対応を含む)
  - 説明同意文書
  - 医薬品等の概要を記載した書類(プロトコール治療として用いる薬剤の添付文書等)
  - 研究分担医師リスト(臨床研究に係る統一書式 1)
  - 利益相反管理基準(ガイダンス様式 A)、利益相反管理計画(ガイダンス様式 E)(13.7. 参照)
  - その他作成した場合に提出する書類(JCOG プロトコール審査委員会審査資料、症例報告書の見本、医薬品等製造販売業者又はその特殊関係者との資金提供に関する契約書(案))
- ③ 認定臨床研究審査委員会より提出された審査意見に対して必要に応じてプロトコール、説明文書等の修正を行う。
  - ※ 認定臨床研究審査委員会で受けた指摘への対応:プロトコールもしくは説明文書の修正を要する場合は、その都度、データセンター長の了承を得て修正版(ver. 1.01、ver. 1.02、ver. 1.03...)を作成する。
- ④ JCOG 運営事務局は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、プロトコールおよび説明文書の表紙に認定臨床研究審査委員会の承認日と承認された版番号を記載し、JCOG ウェブサイトのプロトコールダウンロードページに掲載する。
- ⑤ 研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書および②で提出した書類を用いて、自らが所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得るとともに、これらの書類を実施計画に記載された全ての参加医療機関の研究責任医師へ送付し、各参加医療機関の管理者の研究実施許可申請を依頼する。
- ⑥ JCOG 運営事務局は、実施計画に記載された全ての参加医療機関の管理者の許可が得られ、登録シ

ステムがオープン可能であることを確認した段階で、研究代表医師の監督のもと jRCT への登録申請を行う。登録事項の「研究の進捗状況」は「募集中」として登録する。

- ⑦ JCOG 運営事務局は、登録申請後、研究代表医師へ jRCT への登録が完了した旨を連絡する。研究代表医師は jRCT より実施計画を出力し、自身の印を押した上で厚生労働大臣（認定臨床研究審査委員会の所在地を管轄する地方厚生局。以下、同じ）へ実施計画、説明同意文書、認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書を提出する。提出後、研究代表医師は速やかにその旨を当該実施計画に記載された認定臨床研究審査委員会に通知する。また、実施計画の提出について研究代表医師は速やかに自らが所属する医療機関の管理者に報告するとともに、その旨を実施計画に記載された全ての参加医療機関の研究責任医師と JCOG 運営事務局に情報提供する。
- ⑧ 研究代表医師は、地方厚生局への実施計画等の届出が受理され、jRCT のステータスが「登録申請中」から「登録公開」へ更新されたことを確認の後、JCOG 運営事務局へ「登録公開」となった旨を連絡する。JCOG 運営事務局は、JCOG データセンターの登録システムをオープンし、当該試験の研究グループに対して試験開始のアナウンスを行う。jRCT の登録公開日が本試験開始日となる。

初回申請後に参加施設を追加する場合の手続きは JCOG 運営事務局に問い合わせること。

「16.7. 実施医療機関」の変更（参加医療機関の追加、入れ替え）は、プロトコルの内容の変更に該当するため、「13.6.2. 試験開始後に実施計画の変更が生じる場合の手続き」に従って変更手続きを行う。

### 2) 各参加医療機関の研究責任医師が行う手続き

各参加医療機関の研究責任医師は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、研究代表医師から受領した書類一式（認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書と認定臨床研究審査委員会への提出書類）を用いて、所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得る。研究責任医師は、管理者の研究実施許可が得られた後、速やかに当該医療機関の研究実施許可書のコピーをデータセンターへ送付する。

また、当該試験が臨床研究法上の特定臨床研究に該当する場合には、研究代表医師から実施計画を厚生労働大臣に提出した旨の情報提供を受けた研究責任医師は、速やかに、実施計画が提出されたことを所属する医療機関の管理者に報告する。

### 3) 各参加医療機関での研究実施許可について

所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得る手順については、各医療機関の規定に従う。

医療機関の研究実施許可書のコピーを JCOG データセンターへ送付する際は、研究責任医師、施設コーディネーターのいずれかより送付すること。研究実施許可書の原本は施設コーディネーターが保管し、コピーは JCOG データセンターが保管する。

所属する医療機関が診療録番号等の個人情報の提供に制限を設けている場合、研究実施許可書のコピーを JCOG データセンターへ送付する際に、提供できない個人情報を伝えるとともに JCOG プライバシーポリシーに定められた「登録用 ID 番号と診療録番号の対応表」等の書類も送付する。

なお、認定臨床研究審査委員会にて承認された患者への説明同意文書は施設の連絡先やあらかじめ指定された選択項目以外の変更は認められない。プロトコルについても医療機関毎の内容変更は許容されないため全医療機関共通のプロトコルを用いる。もしプロトコルや説明同意文書の内容の変更が必要な場合は、全医療機関で用いるプロトコル、説明同意文書として変更を行うため、医療機関の管理者からプロトコル、説明同意文書本文の修正依頼があった場合は、研究代表医師、研究事務局に相談すること。

## 13.6.2. 試験開始後に研究計画の変更が生じる場合の手続き

### 1) 研究代表医師が行う手続き

本試験の実施に際して、「13.6.1. 新規申請時の手続き」の〈初回申請から試験開始までの手続き〉より下記(1)、(2)、(3)いずれかの変更が生じる場合は、研究代表医師は認定臨床研究審査委員会への変更申請により、認定臨床研究審査委員会の意見を聴くこと。

認定臨床研究審査委員会への変更申請手続きは、「13.6.1. 新規申請時の手続き」の〈初回申請から試験開始までの手続き〉②、③、④に準ずる。その結果、実施計画の変更がない場合は厚生労働大臣への届出は不要である。実施計画の変更が生じる場合は、厚生労働大臣への届出が必要となる。研究代表医師は実施計画の変更予定を知り得た場合、速やかに JCOG 運営事務局へ連絡すること。JCOG 運営事務局は認定臨床研究審査委員会への変更申請手続きおよび jRCT への変更登録を支援する。

- (1) プロトコルまたは説明同意文書の内容を変更する場合(13.6.1.の改正・改訂にあたる場合)
- (2) プロトコルまたは説明同意文書に変更は生じないが、実施計画(jRCT 登録内容)を変更する場合
- (3) 利益相反管理基準または利益相反管理計画を変更する場合

厚生労働大臣への実施計画(jRCT 登録内容)の変更届出は研究の進捗状況の変更を除いて変更前に行う必要があるため、研究代表医師は、各参加医療機関での研究責任医師や研究分担医師の交替を含め、必ず事前に研究代表医師および JCOG 運営事務局に変更の連絡を行うよう周知する。また、周知すべき変更事項があれば速やかに他の研究責任医師に情報提供する。

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会から意見を述べられた場合には、速やかに、その意見の内容について、自らが所属する実施医療機関の管理者に対し報告を行うとともに、これを他の研究責任医師に対し情報提供する。

#### <変更前に認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合の手続き>

##### 1. 実施計画の変更

上記(1)、(2)、(3)いずれかの変更について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた後、実施計画(jRCT 登録内容)に変更が生じる場合、JCOG 運営事務局は研究代表医師の監督のもと jRCT に変更内容を入力する。また、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。あらかじめ定められた変更内容の発効日以降は、変更内容に従って当該臨床研究を実施する。

- 実施計画事項変更届書(省令様式第二)
  - 変更後の実施計画(jRCT の変更内容を出力したもの)
  - 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書
- ※ 参加施設の入れ替えにより JCOG 協力施設へ移行する施設について:  
協力施設への移行前に患者登録がなかった施設については、研究代表医師は実施計画の変更届出を行うことにより実施医療機関から除くこと。

#### <変更後に認定臨床研究審査委員会、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合の手続き>

##### 2. 進捗状況の変更

(2)実施計画(jRCT 登録内容)の変更のうち、「3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項 (2)特定臨床研究の進捗状況」の変更は、変更後遅滞なく行う。この場合、研究代表医師の監督のもと JCOG 運営事務局にて jRCT の「研究の進捗状況」を変更入力し、登録する。その後、研究代表医師は速やかに認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う。認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

- 実施計画事項変更届書(省令様式第二)
- 変更後の実施計画(jRCT の変更内容を出力したもの)
- 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書

##### 3. 第 1 症例登録後の実施計画の変更

初回申請時は、実施計画の「第 1 症例登録日」を空欄で提出している。第 1 症例登録後遅滞なく、実施計画の変更を行うこと。この場合、JCOG 運営事務局は研究代表医師の監督のもと jRCT の「第 1 症例登録日」を入力し、登録する。その後、研究代表医師は速やかに認定臨床研究審査委員会へ変更申請を行う。認定臨床研究審査委員会の承認が得られた後、以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

- 実施計画事項変更届書(省令様式第二)
- 変更後の実施計画(jRCT の変更内容を出力したもの)
- 認定臨床研究審査委員会の審査結果通知書

##### 4. 厚生労働省令で定める軽微な変更(認定臨床研究審査委員会への変更申請は不要)

研究代表医師は、実施計画および jRCT の登録について以下の軽微な変更をしたときは、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く必要はなく、その変更の日から 10 日以内に、変更内容を認定臨床研究審査委員会に通知する。また、厚生労働大臣へ届書(省令様式第三)を提出する。

臨床研究法施行規則第 42 条 実施計画の軽微な変更の範囲

- 特定臨床研究に従事する者の氏名の変更であって、特定臨床研究に従事する者の変更を伴わないも

の

- 地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更

## 2) 各参加医療機関の研究責任医師が行う手続き

実施計画の「(4)多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等」の自身が所属する医療機関に該当する部分について変更が生じる場合は、必ず変更前に研究代表医師および JCOG 運営事務局へ予定される変更内容を伝えること。研究責任医師は、変更内容に応じて、機関要件確認書を確認し、利益相反に関する書類、研究分担医師リスト等の認定臨床研究審査委員会への提出書類を作成した上で、研究代表医師および JCOG 運営事務局に連絡する。

なお、自身が所属する医療機関に関する最新の実施計画の記載内容(jRCT 登録内容と同じ)は、jRCT ウェブサイト(<https://jrct.niph.go.jp/>)にて確認すること。

### 13.6.3. 研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認(定期報告)

研究代表医師は、当該臨床研究の実施状況について、研究の進捗状況や有害事象の発生状況、利益相反管理(13.7.1.⑩参照)等に関する定期報告を、自らの所属する医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、1年ごとに、当該期間満了後2か月以内に行う。

認定臨床研究審査委員会に報告を行ったときは、研究代表医師はその旨を、速やかに他の参加医療機関の研究責任医師に情報提供する。情報を受けた研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を所属する医療機関の管理者に報告する。

なお、当該試験が臨床研究法上の特定臨床研究に該当する場合には、研究代表医師は特定臨床研究の実施状況について、厚生労働大臣に報告する。認定臨床研究審査委員会への定期報告より、当該特定臨床研究の継続の適否についての結果を得た日から起算して1か月以内に報告を行う。報告は別紙様式3<sup>※</sup>を厚生労働大臣に提出して行う。

- ※ 臨床研究法施行規則の施行等について(平成30年2月28日医政経発0228第1号 厚生労働省医政局経済課長・医政研発0228第1号 同研究開発振興課長通知)

## 13.7. プロトコールの内容変更について

### 13.7.1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の認定臨床研究審査委員会への提出、厚生労働大臣への報告(13.6.2参照)に先だって「プロトコール改訂申請」を効果・安全性評価委員会事務局に提出し手続きを進めなければならない。

JCOG では、プロトコール審査委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂に分けて取り扱うが、改正・改訂の区別は効果・安全性評価委員会事務局長が行うため、研究者の委員会申請はすべて「改訂申請」とする。効果・安全性評価委員会事務局長により改正と分類された場合には、効果・安全性評価委員会による審査が行われる。改訂と分類された場合には、効果・安全性評価委員会事務局長が確認書を発行し、効果・安全性評価委員会による審査は行われぬ。また、プロトコー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。定義と取り扱いは以下のとおり。

なお、プロトコールまたは説明同意文書の改正・改訂を行った場合、研究代表医師は速やかに最新のプロトコールまたは説明同意文書を当該臨床研究に従事する者に配布する。当該臨床研究に従事する者は改正・改訂の発効日以降、常に最新のプロトコールに従って試験を実施すること。

#### 1) 改正(Amendment)

i) 試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がある、ii) 試験の primary endpoint に実質的な影響を及ぼす、iii) 試験の実施体制に本質的な影響を及ぼす、のうち1つ以上に該当するプロトコールの部分的変更。改正によるプロトコールと説明同意文書の版番号のバージョンアップは 2.0.0、3.0.0、4.0.0・・・のように示す。

効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。

効果・安全性評価委員会事務局長により「改正」と分類された場合には、認定臨床研究審査委員会の審査に先だって、効果・安全性評価委員会による変更内容の審査が行われる。効果・安全性評価委員会でプロトコール改正が承認された後に、JCOG 運営事務局を通じて認定臨床研究審査委員会へプロトコール変更申請を行う(この時点で版番号は ver. 2.0.0、3.0.0、4.0.0・・・とする)。その後、認定臨床研究審査委員会で受けた審査意見に基づきプロトコール内容を変更した場合の版番号は、ver. 2.0.1、ver. 2.0.2・・・とする。認定臨床研

究審査委員会でプロトコル内容が変更された場合、効果・安全性評価委員会に変更内容を報告するもの  
の原則として効果・安全性評価委員会による再審査は行わない。認定臨床研究審査委員会でプロトコル変  
更が承認されたら、地方厚生局へ実施計画の変更届を提出するとともに、プロトコルのカバーページに効  
果・安全性評価委員会および臨床研究審査委員会の承認日を記載する。

認定臨床研究審査委員会の承認後、改正内容につき各医療機関の管理者の許可を得る。許可が得られ  
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管理者の許可書のコピーをデータセンターへ  
送付する。全医療機関の管理者の許可が得られた後、プロトコル変更内容を発効する(この間、特に必要  
がなければ患者登録は停止しない)。実際の発効日については、JCOG 運営事務局よりアナウンスされ、発  
効日以降、全参加施設は認定臨床研究審査委員会で承認された改訂内容に従って試験を実施する。

なお、発効日までは変更前の version のプロトコルに従って登録患者の治療・評価を実施するが、治療変  
更規準の不備等、変更前のプロトコルの内容では患者の安全性が脅かされる場合には、治療中の患者の  
安全性を高めるためのプロトコル逸脱を許容する。プロトコル逸脱を行った場合には、そのことをモニタ  
リングレポートにリストアップする。

## 2) 改訂 (Revision)

i) 試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がない、ii) 試験の primary endpoint に実質的な影響を及  
ぼさない、iii) 試験の実施体制に本質的な影響を及ぼさない、のすべてを満たすプロトコルの変更。誤記ま  
たは施設固有の情報に関する変更等によるプロトコルの変更、プロトコルの変更を伴わない各施設固有  
の情報に関する変更(実施計画や JRCT 登録内容の変更)および各施設の利益相反に関する変更等を含む。  
原則として「改訂」の際には患者登録の一時停止は行わない。

改訂によるプロトコルと説明同意文書の版番号のバージョンアップは 1.1.0、1.2.0、1.3.0…のように示す。

効果・安全性評価委員会への申請前に当該グループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。

効果・安全性評価委員会事務局長により「改訂」と分類された場合は、効果・安全性評価委員会事務局長  
が確認書を発行し、効果・安全性評価委員会による変更内容の審査は行わず、JCOG 運営事務局を通じて認  
定臨床研究審査委員会へプロトコル変更申請を行う(この時点で版番号は ver. 1.1.0、1.2.0、1.3.0…とする)。  
認定臨床研究審査委員会で受けた指摘に基づきプロトコル内容を変更した場合は、ver. 1.1.1、ver. 1.1.2…  
とする。認定臨床研究審査委員会でプロトコル変更が承認されたら、地方厚生局へ実施計画の変更届を  
提出するとともに、プロトコルのカバーページに臨床研究審査委員会の承認日を記載する。

プロトコル変更内容の発効日は特別な事情がない限りは認定臨床研究審査委員会の承認日の 2 週間  
後とする。発効日は地方厚生局への実施計画の変更届提出より後の日付となる。

実際の発効日については、JCOG 運営事務局よりアナウンスされ、発効日以降、全参加施設は認定臨床  
研究審査委員会で承認された改訂内容に従って試験を実施する。

この際、各医療機関では認定臨床研究審査委員会の承認日以降、発効日までに管理者の許可を得ること。  
この際、プロトコル改訂については、医療機関の管理者への報告をもって許可とする手順なども考えられ  
るが、管理者の許可を得る手順については各医療機関の規程に従う。プロトコル改訂については、上記の  
期間内に許可が得られることを試験開始前に医療機関で確認し、難しい場合には JCOG 運営事務局に連絡  
すること。各医療機関の管理者への報告書や許可書はデータセンターへ送付する必要はないが、施設訪問  
監査の際に確認されるので原本は施設コーディネーターが保管する。

なお、発効日までは変更前の version のプロトコルに従って登録患者の治療・評価を実施するが、治療変  
更規準の不備等、変更前のプロトコルの内容では患者の安全性が脅かされる場合には、治療中の患者の安  
全性を高めるためのプロトコル逸脱を許容する。プロトコル逸脱を行った場合には、そのことをモニタリ  
ングレポートにリストアップする。

## 3) メモランダム/覚え書き (Memorandum)

プロトコル内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らしたり、特に注意を喚起するなどの目的で、  
研究代表医師/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコルの補足説明。書式は問わない。

配布前にグループ代表者とデータセンター長の承認が必要である。配布前もしくは配布後速やかに効果・安  
全性評価委員会への報告を要する。

プロトコルのカバーページへの記載は不要である。

### 13.7.2. プロトコル改正/改訂時の患者説明・再同意

試験の内容に変更があった場合には、研究責任医師、研究分担医師は登録患者に対し適切な説明(改訂によるプロトコル治療やフォローアップ等の対応について)を行うこと。また、認定臨床研究審査委員会から、文書での登録患者の再同意が必要との意見が出された場合には、あらためて文書で同意を得ること。

### 13.8. 本試験に関わる利益相反(COI)について

#### 13.8.1. 本試験に関わる COI 管理について

本試験に関わる COI は、「臨床研究法における利益相反管理ガイドンス」(平成 30 年 11 月 30 日医政発 1130 第 17 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)<sup>※</sup>(以下、ガイドンス)に従い以下のように管理する。

※ <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

COI 管理に用いる書式は、ガイドンスの最新版の書式を用いること。

- 利益相反管理基準: 様式 A
- 関係企業等報告書: 様式 B
- 研究者利益相反自己申告書: 様式 C
- 利益相反状況確認報告書: 様式 D
- 利益相反管理計画: 様式 E

#### 1) 新規申請時の手続き

##### 利益相反管理基準

- ① 臨床研究法に従うすべての JCOG 試験では、ガイドンスに従い利益相反管理基準(様式 A)を採用する。

##### 利益相反の確認依頼

- ② JCOG 運営事務局は、プロトコル一次審査が開始された時点で、プロトコル治療として規定されている医薬品、医療機器(6.1参照)の情報から、利益相反管理を要する本試験と関わりのある企業等を同定し、様式 B に当該企業とのかかわりを記入し、研究代表医師に記入内容の正確性の確認を依頼する。
- ③ 研究代表医師は、JCOG 運営事務局より受領した様式 B の記載内容を確認した上で、各参加施設の施設研究責任者および施設コーディネーターに様式一式を送付し、様式 B の記載内容の確認、様式 C の作成、様式 E の作成を依頼する。なお、「実施計画」の「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」に該当する者にも、研究代表医師から様式一式を送付し、様式 C および様式 E の作成を依頼する。

##### 利益相反の確認(参加施設)

- ④ 各参加施設の施設研究責任者または施設コーディネーターは、本試験に関わる研究責任医師、研究分担医師、研究支援者を JCOG Web Entry System で登録する。JCOG Web Entry System で登録した研究責任医師、研究分担医師が本試験の利益相反申告者となる。
- ⑤ 施設コーディネーターは本試験の研究責任医師に対して、研究代表医師から受領した様式 B の記載内容の確認、様式 C の作成、様式 E の作成を依頼し、以降の同施設内の利益相反管理の取りまとめは研究責任医師が行うものとする。
- ⑥ 研究責任医師は、研究代表医師から受領した様式のうち、様式 B の Q2 から Q5 で該当する項目がないかどうか確認し、申告事項がある場合は 1 週間以内に JCOG 運営事務局を通じて研究代表医師に通知する。
- ⑦ 研究責任医師は、様式 C の【研究者利益相反自己申告書(様式 C)が必要な者】<sup>※</sup>の欄に、JCOG Web Entry System で登録した研究責任医師、研究分担医師の情報を入力し、研究分担医師に様式 C の作成を依頼する。

※ 様式 C に入力した情報は様式 E に自動入力される。この入力情報は、様式 E とともに認定臨床研究審査委員会に提出する「研究分担医師リスト」(臨床研究法 統一書式 1)に記載されている医師の情報と一致しなければならず、一致しない医師は本試験に関わるできない。よって、【研究者利益相反自己申告書(様式 C)が必要な者】<sup>※</sup>の欄に入力する際は、JCOG Web Entry System で「研究分担医師リスト」をダウンロードし、「研究分担医師リスト」に記載されている医師のうち、本試験の研究責任医師と研究分担医師にする者を漏れなく入力すること。ダウンロードした「研究分担医師リスト」の情報が本試験に関わる医師と一致していない場合は、JCOG Web Entry System で登録情報を更新し、最新の情報が反映された「研究分担医

師リスト」を改めてダウンロードして用いること。

- ⑧ 研究責任医師および研究分担医師は、様式 C に予め記載された企業等との関係について必要事項を記入し、所属する医療機関の利益相反確認部署に様式 C を提出する。その際、研究責任医師は併せて様式 A を提出する。
- ⑨ 研究責任医師は、所属する医療機関から自らと研究分担医師の利益相反の確認結果(様式 D)の提供を受ける。
- ⑩ 研究責任医師は、様式 A、様式 B、および、自らとすべての研究分担医師の様式 D の内容を確認して様式 E を作成し、様式 E と⑦でダウンロードした「研究分担医師リスト」を JCOG 運営事務局を通じて研究代表医師に通知する。

#### **利益相反の確認(参加施設外)**

- ⑪ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、研究代表医師から受領した様式のうち、様式 C に予め記載された企業等との関係について必要事項を記入し、所属機関の利益相反確認部署に様式 A および様式 C を提出する。
- ⑫ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、所属機関から確認結果(様式 D)の提供を受ける。
- ⑬ 「統計解析担当責任者」および「研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者」は、様式 A、様式 D の内容を確認し、様式 E を作成して、様式 E を JCOG 運営事務局を通じて研究代表医師に通知する。

#### **プロトコール、説明文書への利益相反の記載**

- ⑭ 研究代表医師および JCOG 運営事務局は様式 A および各参加施設から受領した様式 E の内容を確認し、必要に応じてプロトコールおよび説明文書に、本試験と医薬品等製造販売業者等との利益相反(研究 COI)について正確に記載する。なお、本試験の利益相反申告者と医薬品等製造販売業者等との利益相反(個人 COI)は、経時的に変わり得るため、個人 COI はプロトコールおよび説明文書には記載せず、JCOG ウェブサイトにて公開して随時情報を更新する。

#### **認定臨床研究審査委員会の審査**

- ⑮ 研究代表医師はすべての施設の様式 E および「研究分担医師リスト」を取りまとめて認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。

### **2) 試験開始後に新たに企業等との関与が生じた場合の手続き**

- ⑯ 試験開始後に本試験に新たに企業等との関与(研究 COI)が生じた場合
  - a. 様式 B の Q1 に記載すべき本試験に関わりのある企業等に変更が生じた場合、②から⑮の手続きを繰り返す。ただし、④、⑤の施設研究責任者および施設コーディネーターの役割は、各施設の研究責任医師が担うものとする。プロトコールおよび説明文書に新たに研究 COI を追記する必要がある場合は、プロトコール改訂(13.6.1.参照)を行ってから認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。
  - b. 様式 B の Q2 から Q5 に変更が生じた場合、変更の影響が及ぶ参加施設の研究責任医師は様式 B の該当箇所の記載を変更し、様式 E を更新して研究代表医師および JCOG 運営事務局に送付する。様式 E の送付を受けた研究代表医師は、必要に応じてプロトコール改訂を行い(13.6.1.参照)、認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。
- ⑰ 試験開始後に利益相反申告者に新たに企業等との関与(個人 COI)が生じた場合  
利益相反申告者は、⑧から⑩または⑫から⑭の手続きを繰り返す。ただし、様式 E に変更がない場合は、これらの手続きは各施設で行うものの、研究代表医師および JCOG 運営事務局への送付は行わない。変更後の様式 E の送付を受けた研究代表医師は認定臨床研究審査委員会に提出し、審査を受ける。また、JCOG ウェブサイトにて個人 COI を公開する。

### **3) 定期報告時の手続き**

- ⑱ 研究代表医師は、研究 COI と個人 COI に変更がないか、定期報告時期に年に一度確認し、認定臨床研究審査委員会に報告する。

#### **13.8.2. 本試験と関わりのある企業等との COI(研究 COI)について**

本試験と、プロトコール治療として規定されている医薬品等(6.1.参照)を製造販売する企業との利益相反に

ついて開示すべき利益相反はない。

#### 13.8.3. JCOG 各種委員会、JCOG データセンター/運営事務局スタッフの COI について

本試験に関わる JCOG 各種委員会の委員や事務局、JCOG データセンター/運営事務局スタッフの COI については、臨床研究法の管理基準に準じて JCOG 利益相反委員会が管理する。

#### 13.9. 補償について

本試験は臨床研究法施行前から継続して実施する試験であるため、「臨床研究法の施行等に関するQ&A について(その1)」(平成 30 年 3 月 13 日厚生労働省医政局研究開発振興課事務連絡)に従い、補償保険への加入は行わない。

本臨床試験に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。その際、医療費の自己負担分については患者の負担とする。また、見舞金や各種手当などの経済的な補償は行わない。

#### 13.10. 知的財産について

本臨床試験により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表医師、研究事務局、グループ代表者、国立がん研究センターの 4 者に帰属する。具体的な取扱いや配分については 4 者で協議して決定するものとする。研究代表医師、研究事務局、グループ代表者に関する知的財産の帰属先を個人とするか、所属医療機関とするかは、所属医療機関の取り決めに従う。

#### 13.11. 本試験に関する情報公開

本試験の概要、進捗状況、主な結果は JCOG ウェブサイト([www.jcog.jp](http://www.jcog.jp))、JRCT(<https://jrct.niph.go.jp/>)で公開する。

## 14. モニタリングと監査

### 14.1. 定期モニタリング

本試験では、試験が安全に、かつ本プロトコルに従って実施されていること、データが正確に収集されていることを確保する目的としたモニタリングを行う。モニタリングはデータセンターに収集される CRF の入力データに基づく中央モニタリングとし、原則として年 2 回実施する。定期モニタリングの具体的な手順は、別途「モニタリング計画書」に示す。

データセンターは、中央モニタリングの結果をまとめた「モニタリングレポート」を、研究代表医師/研究事務局、研究責任医師に提出する。あわせて、グループ代表者、効果・安全性評価委員会、JCOG 代表者に提出する。

モニタリングレポートは、実施計画を提出した日から起算して 1 年ごとに実施する定期報告の資料となる。

#### 14.1.1. モニタリングの項目

- ① 登録状況: 登録数-累積/期間別、群/施設別
- ② 適格性: 不適格例/不適格の可能性のある患者: 群/施設
- ③ 治療前背景因子: 群
- ④ プロトコル治療中/治療終了の別、中止/終了理由: 群/施設
- ⑤ プロトコル逸脱: 群/施設
- ⑥ 重篤な有害事象: 群/施設
- ⑦ 有害反応/有害事象: 群
- ⑧ 無再狭窄生存期間: 全登録例
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点(臨床研究法に従う試験: 不適合の発生状況およびその後の対応、補償の対象となった件数、臨床研究法第 13 条に基づく疾病等報告件数)

#### 14.1.2. 適格性(適格・不適格)

全登録患者について、以下の定義に従って適格性を以下のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、データセンターが不適格の可能性のある例をモニタリングレポートの「適格性の検討」欄に列記し、研究事務局による CRF review での検討を経て、最終的にはグループ代表者の承認をもって 1)、2)、9)、99)のいずれかを主たる解析実施前に確定する。

1) 適格のみを「適格例」とし、2) 事後不適格、9) 登録時不適格と 99) 違反登録を「不適格例」とする。これは、解析対象集団設定の観点から設定した区分である。

なお、臨床研究法に従う試験においては、「99) 違反登録」を臨床研究法における「重大な不適合」と扱い、研究代表医師が状況を把握次第速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。不適合の管理については、14.3.参照。

9) 登録時不適格は臨床研究法上の「不適合」に相当するため、それらが記載されたモニタリングレポートの提出(年 2 回)をもって実施医療機関の管理者に報告される。

2) 事後不適格は、後述するように研究計画書の不遵守には該当しないことから、臨床研究法上の「不適合」と扱わない。

##### 1) 適格

プロトコルで規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をすべて満たす。

##### 2) 事後不適格

登録後に発生した情報により患者選択規準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報だがプロトコルで規定された以外の方法や規準により患者選択規準のいずれかを満たさない。

例)

- ① Stage II-III が対象の試験で、登録直後に骨シンチを行ったところ骨転移が判明して Stage IV と診断。プロトコル治療中止となった。
- ② 早期胃癌が対象の試験で、登録後に血便が見られ colonoscopy を行ったところ、進行大腸癌(同時性重複がん)が見つかり、プロトコル治療を中止して結腸切除術を行った。
- ③ 胃癌(腺癌)が対象の試験で、登録後に施設の病理診断が悪性リンパ腫に変更となった。

**9) 登録時不適格**

プロトコルで規定された方法(全例で施行)と規準により登録前に発生した情報が患者選択規準のいずれかを満たしていない。登録前に発生した情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。

例)規定どおり登録前に行っていた CT 画像を指導医が見直したら明らかな肝転移があった場合(担当医のミスであり、将来はなくせると考えられるような場合が該当する)。

**99) 違反登録**

患者選択規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題と扱う。

**14.1.3. プロトコル逸脱・違反**

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

モニタリングに際しては、あらかじめ、もしくは試験開始後にデータセンターと研究代表医師/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」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。データセンターと研究代表医師/研究事務局間で取り決めた逸脱の許容範囲は、プロトコルやモニタリングレポートに記載されたもの以外は、試験実施中に定期モニタリングを経て変更されていく可能性があるため、モニタリング計画書本文内ではなく補足資料中に記載し、モニタリング計画書には「別途、許容範囲を定める」と記載することとする。

**1) 違反 violation**

担当医/施設に原因があつて臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当するプロトコル規定からの逸脱を「違反」とする。臨床研究法に従う試験においては「重大な不適合」と扱い、研究代表医師が状況を把握次第速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。

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

「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。

**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。モニタリングレポート検討時に以下のいずれかに分類する。

臨床研究法における「不適合」に相当するため、それらが記載されたモニタリングレポートの提出をもって実施医療機関の管理者に(年2回)報告される。「重大な不適合」とはしない。

- ① 逸脱……望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱(やむを得ない)・積極的に減らすほどではないもの(例:年末年始による延期、機器故障など)
- ③ 逸脱(臨床的に妥当)・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの(再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの)

※ 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に優先されるため、個々の患者の状態により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上記③「逸脱(臨床的に妥当)」と記録される。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。ただし、安全性以外の意図で行われた逸脱(例えば有効性を高めることを期待しての抗がん剤の増量、プロトコル規定外の治療期間の短縮など)は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

**3) 許容範囲(の逸脱) acceptable deviation**

JCOG 全体、研究グループ、または研究代表医師/研究事務局とデータセンター間で、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。臨床研究法における「不適合」とはしない。

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

本試験では、臨床研究における信頼性の確保および臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料・情報の信頼性を確保するために施設訪問監査を行う。

施設訪問監査は、研究代表医師が指名する監査担当者が実施医療機関を訪問し、医療機関の承認文書の確認、施設研究分担医師リストの確認、説明・同意文書の確認、CRF の入力データと診療録との照合（原資料の直接閲覧）などを行う。施設訪問監査の具体的な手順は別途手順書に定める。

監査担当者は、監査結果をまとめた「監査報告書」を、研究代表医師/研究事務局、研究責任医師に報告する。あわせて、グループ代表者、JCOG データセンター長、JCOG 運営事務局長、JCOG 代表者に報告する。必要に応じて当該グループの研究責任医師や JCOG 運営委員会にも報告する。

### 14.2.1. 監査の項目

施設訪問監査に際しては以下の項目を原資料の直接閲覧により確認する。

#### <研究単位の確認項目>

- 医療機関の管理者の承認書類(初回の承認書、改訂の承認書、年次報告の承認書/報告書を含む)
- プロトコールの管理状況
- 説明文書・同意書の内容

#### <患者単位の確認項目>

- 患者の同意(同意書の有無、署名、同意日)
- 登録前必須検査の実施、登録適格性(適格規準・除外規準)
- 報告データの正確性
  - 治療前、治療経過(プロトコール治療)
  - 各種検査結果(画像診断レポート、病理診断レポートを含む)
  - 検査日、効果判定、有害事象、生存または死亡の情報、その他の報告データの正確性

#### <その他の確認項目>

- 研究不正(虚偽報告、捏造あるいは改竄などの可能性)の有無
- 前回監査において指摘された事項の改善状況

### 14.2.2. 監査で重大な不適合が判明した際の認定臨床研究審査委員会への報告

研究代表医師/研究事務局は、施設訪問監査の結果「重大な不適合(14.3.2. 参照)」に相当する可能性がある判断した場合、速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。

## 14.3. 不適合の管理

### 14.3.1. 不適合

臨床研究法における不適合とは「臨床研究が臨床研究法施行規則または研究計画書に適合していない状態」を指し、「臨床研究法施行規則の施行等について(平成 30 年 2 月 28 日)」において、「規則、研究計画書、手順書等の不遵守及び研究データの改ざん、ねつ造等」が事例として挙げられている。

研究責任医師は、臨床研究が不適合であると知った場合には、実施医療機関の管理者に報告するとともに、研究代表医師/研究事務局に通知する。

中央モニタリング、監査の実施以前に、施設で不適合(重大な不適合であるか否かを問わず)であることが判明した場合には、研究責任医師は速やかに研究代表医師/研究事務局、JCOG データセンターに報告する。

「14.1.3.2) 逸脱」は臨床研究法における「不適合」に相当するが、14.1.3.2)に記載したとおり、年 2 回に発行されるモニタリングレポートもしくはその抜粋や要約を実施医療機関の管理者に提出することにより報告を行う。

研究責任医師の異動に伴うプロトコールおよび実施計画の変更には、認定臨床研究審査委員会の審査と厚生労働大臣への実施計画の届出が必要であるため、一連の手続きが完了するまでには一定期間を要する。また、異動直前まで異動が公表されない場合もあるため、異動前に変更手続きを完了することは困難な場合も多い。そのため、異動によって研究責任医師が一定期間不在となったとしても、研究分担医師によって研究管理体制が維持されており、生存中の登録患者の診療体制が確保されている場合には、本試験では「不適合」には該当しない。

### 14.3.2. 重大な不適合

重大な不適合とは、臨床研究の対象者の人権や安全性及び研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。JCOG 試験における「重大な不適合」の例を以下に示す。これらの重大な不適合に相当する可能性がある場合には、研究代表医師/研究事務局は状況を把握次第速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。

### **1) 適格性に関する重大な不適合**

#### **違反登録**

- 適格規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した
- 必要なインフォームド・コンセントを行わずに患者登録をし、プロトコル治療を実施した
- 適格性を判断するための原資料が確認できない(同意書の紛失も含む)

### **2) プロトコル違反**

登録患者のリスク増大に影響がある違反、または試験結果の信頼性に影響を及ぼす違反

- 重大な適格規準・除外規準違反
- 患者の安全性を脅かす中止規準違反
- 重大な併用禁止薬違反・禁止併用療法等の不遵守
- 故意または系統的なプロトコル規定の不遵守など

### **3) その他の重大な不適合**

- 認定臨床研究審査委員会の承認前または実施医療機関の管理者の承認前に研究を実施した
- 試験継続意思に影響を及ぼす可能性がある情報を提供せずに試験を継続した
- 研究不正(データの捏造、データの改竄等)と判断されるもの
- 個人情報の漏洩または人権侵害により登録患者への重大な影響が認められるもの

## 15.特記事項

本試験では、病理中央診断や腫瘍縮小効果の施設外判定は行わない。

### 15.1. RIC 術者規定

本試験では、予め RIC 術者の認定を受けた医師のみが、ステロイド併用 RIC を実施できる。

RIC 術者の認定にあたっては、

- 食道 ESD の経験が 10 例以上あり、穿孔割合が 10%を超えない。
- RIC を合併症なく完遂した経験が 1 例以上ある(合併症とは、RIC に起因すると考えられる有害事象のうち、Grade 3 以上の術中出血、食道穿孔、食道出血、気胸、縦隔感染、肺感染を指す)。

とし(自己申告制)、研究代表医師が指名する。

研究代表医師は、認定された RIC 術者の名簿の管理を行い、各担当医に認定証を発行する。RIC 術者名簿に変更があった場合はその都度研究事務局がデータセンターにリストを送付する。

認定証は、研究代表医師から研究責任医師に送付し、各施設で保管する。

### 15.2. RIC 手技の品質管理

本試験では RIC 手技の動画による検討は行わない。

施設では、RIC およびステロイド局注の全過程での動画撮影と切除前および切除後の写真撮影を行う。

モニタリングレポートなどで特定の施設で有害事象が多くみられた場合などに、RIC 手技の品質管理を目的に、必要に応じて研究事務局が当該施設に保管されている動画や写真の提出を求める場合がある。

### 15.3. JCOG-バイオバンク・ジャパン(BBJ)連携バイオバンク

本試験は、全 JCOG 試験共通のプロトコールに基づく JCOG-BBJ 連携バイオバンクでの血液試料(DNA・血漿)のバンキングへは参加しない。

## 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。

臨床研究法に従う試験においては、本章で定める研究者に変更がある場合には事前に「研究実施計画」の変更を行うこと。

### 16.1. 本試験の主たる研究班(資金源)

- 独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費 23-A-19 主任研究者: 島田安博(国立がん研究センター中央病院)  
「消化管悪性腫瘍に対する標準治療確立のための多施設共同研究」
- H27 日本医療研究開発機構委託研究開発費 革新的がん医療実用化研究事業 16ck0106062h0003  
研究開発代表者 武藤 学  
「これまで治療法がなかった食道癌術後の難治性吻合部狭窄に対する新しい治療法の開発」
- 国立がん研究センター研究開発費 26-A-4 主任研究者: 飛内 賢正  
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班
- 国立がん研究センター研究開発費 29-A-3 研究代表者: 大江 裕一郎  
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班
- 国立がん研究センター研究開発費 2020-J-3 研究代表者: 大江 裕一郎  
「成人固形がんに対する標準治療確立のための基盤研究」班

### 16.2. JCOG (Japan Clinical Oncology Group: 日本臨床腫瘍研究グループ)

JCOG は、国立がん研究センター研究開発費、日本医療研究開発機構研究費を主体とする公的研究費によって助成される研究班のうち、JCOG ポリシー (<http://www.jcog.jp/>) に従って国立がん研究センター中央病院臨床研究支援部門による研究の直接支援を受ける研究班からなる多施設共同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。

**16.3. JCOG 代表者**

大江 裕一郎 国立がん研究センター中央病院

**16.4. 研究グループとグループ代表者**

JCOG 消化器内視鏡グループ

グループ代表者: 武藤 学

京都大学医学部附属病院 腫瘍内科

グループ事務局: 滝沢 耕平

記念塔病院 消化器内科

**16.5. 研究代表者(研究代表医師)**

武藤 学

京都大学医学部附属病院 腫瘍内科

**16.6. 研究事務局**

青山 育雄

大津赤十字病院 消化器科

武藤 学

京都大学医学部附属病院 腫瘍内科

**16.7. 実施医療機関**

本試験への参加予定医療機関を以下に示す。

	実施医療機関	診療科	研究責任医師	年間登録 数見込み
○	東北大学病院	消化器内科	小池 智幸	*
○	山形県立中央病院	消化器内科	武田 弘明	1-2
○	公立大学法人福島県立医科大学附属病院	内視鏡診療部	引地 拓人	*
○	栃木県立がんセンター	消化器内科	小西 潤	4
○	国立大学法人群馬大学医学部附属病院	消化器・肝臓内科	浦岡 俊夫	*
○	国立研究開発法人国立がん研究センター東病院	消化管内視鏡科	矢野 友規	7-8
○	千葉県がんセンター	内視鏡科	鈴木 拓人	0
○	総合病院国保旭中央病院	消化器内科	志村 謙次	
○	国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院	内視鏡科	斎藤 豊	10
○	昭和大学病院	消化器内科	片桐 敦	*
○	公益財団法人がん研究会有明病院	消化器内科	藤崎 順子	5-10
○	虎の門病院	消化器内科	菊池 大輔	1-2
○	東京都立墨東病院	消化器内科	古本 洋平	
○	NTT東日本関東病院	消化器内科	大圃 研	0-1
○	神奈川県立がんセンター	消化器内科消化管	井口 靖弘	*
○	横浜市立市民病院	消化器内科	藤田 由里子	*
○	北里大学病院	消化器内科	堅田 親利	2
○	公立大学法人横浜市立大学附属市民総合医療センター	内視鏡部	平澤 欣吾	1-2
○	新潟県立がんセンター新潟病院	内科	小林 正明	*
○	新潟大学医歯学総合病院	消化器内科	寺井 崇二	1-2
○	富山県立中央病院	内科	松田 充	0-1
○	石川県立中央病院	消化器内科	土山 寿志	3
○	長野県厚生農業協同組合連合会佐久総合病院佐久医療センター	内視鏡内科	小山 恒男	2
○	静岡県立総合病院	消化器内科	大野 和也	*
○	静岡県立静岡がんセンター	内視鏡科	小野 裕之	8-10
○	愛知県がんセンター	内視鏡部	田近 正洋	24

	実施医療機関	診療科	研究責任医師	年間登録 数見込み
○	名古屋市立大学病院	消化器内科	田中 守	*
○	国立大学法人京都大学医学部附属病院	腫瘍内科	武藤 学	4-5
○	京都府立医科大学附属病院	消化器内科	土肥 統	*
○	大阪市立大学医学部附属病院	消化器内科	永見 康明	*
○	大阪赤十字病院	消化器内科	瀬戸山 健	*
○	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター	消化管内科	石原 立	5
○	大阪市立総合医療センター	消化器内科	根引 浩子	
○	大阪医科薬科大学病院	消化器内視鏡センター	竹内 利寿	1-2
○	独立行政法人労働者健康安全機構関西労災病院	消化器内科	山口 真二郎	*
○	兵庫医科大学病院	消化管内科	三輪 洋人	*
○	兵庫県立がんセンター	消化器内科	山本 佳宣	2-3
○	日本赤十字社和歌山医療センター	消化器内科	赤松 拓司	*
○	島根県立中央病院	消化器科・内視鏡科	藤代 浩史	*
○	岡山大学病院	消化器内科	岩室 雅也	*
○	広島大学病院	内視鏡診療科	田中 信治	*
○	地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立広島市民病院	内視鏡内科	中川 昌浩	2-3
○	地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立安佐市民病院	消化器内科	永田 信二	3-4
○	独立行政法人国立病院機構四国がんセンター	消化器内科	長谷部 昌	1-2

計 94-120 人(試験開始時)

**16.8. JCOG プロトコール審査委員会**

本プロトコールは参加施設の IRB 審査への提出に先立ち JCOG プロトコール審査委員会の審査承認を得たものである。

連絡先:プロトコール審査委員会事務局

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局

**16.9. 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(有害事象報告、中間解析審査、モニタリングレポート審査、プロトコール改訂審査など)を受ける。ただし、本試験を実施する研究グループの委員は、本試験の審査には直接加わらない。

連絡先:JCOG 効果・安全性評価委員会事務局

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局

**16.10. JCOG 監査委員会**

研究期間中は監査委員会による施設訪問監査を受ける。

連絡先:JCOG 監査委員会事務局

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局

**16.11. JCOG 利益相反委員会**

研究期間中は、本試験に関わる JCOG 研究者は利益相反委員会による管理を受ける。

連絡先:JCOG 利益相反委員会事務局

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門/JCOG 運営事務局

**16.12. データセンター/運営事務局**

JCOG データセンター

データセンター長 福田 治彦

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門

JCOG 運営事務局

運営事務局長 中村 健一

国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門  
公式ウェブサイト <http://www.jcog.jp/>

## 16.12.1. データマネジメント担当責任者

データマネジメント担当機関	JCOGデータセンター	
データマネジメント担当責任者	氏名	加幡 晴美
	e-Rad番号	40543442
	所属	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門
	役職	多施設データ管理室長

## 16.12.2. モニタリング担当責任者

モニタリング担当機関	JCOGデータセンター	
モニタリング担当責任者	氏名	福田 治彦
	e-Rad番号	70263390
	所属	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門
	役職	データ管理部長

## 16.12.3. 監査担当責任者

監査担当機関	JCOG運営事務局	
監査担当責任者	氏名	中村 健一
	e-Rad番号	40543533
	所属	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門
	役職	臨床研究支援責任者

## 16.12.4. 統計解析担当責任者

統計解析担当機関	JCOGデータセンター	
統計解析担当責任者	氏名	水澤 純基
	e-Rad番号	60706646
	所属	国立がん研究センター研究支援センター 生物統計部/ 中央病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部 生物統計室
	役職	生物統計室長

## 16.12.5. 研究・開発計画支援担当者

研究・開発計画支援担当機関	JCOG運営事務局	
研究・開発計画支援担当者	氏名	片岡 智子
	e-Rad番号	70569863
	所属	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門
	役職	医員

## 16.12.6. 調整管理実務担当者

調整・管理実務担当機関	JCOG運営事務局	
調整・管理実務担当者	氏名	江場 淳子
	e-Rad番号	80754085
	所属	国立がん研究センター中央病院 臨床研究支援部門
	役職	多施設研究支援室長

## 16.12.7. 研究代表医師並びに研究責任医師以外の研究を総括する者

研究代表医師・研究責任医師以外の研究を総括する者	氏名	青山 育雄	
	e-Rad番号	40608676	
	所属	大津赤十字病院	
	役職	診療副部長	
	Secondary Sponsorの該当性	<input type="checkbox"/> 該当	<input checked="" type="checkbox"/> 非該当

## 16.12.8. 研究グループ担当者

JCOG データセンター

---

統計部門	水澤 純基
DM 部門	風戸 知子/宮田 哲治
JCOG 運営事務局	
サイエンス部門	寺田 参省/橋本 直佳

### 16.13. プロトコール作成

プロトコール作成(所属は作成当時)

京都大学大学医学部腫瘍薬物治療学講座

青山 育雄

プロトコール作成支援

JCOG データセンター

統計部門(デザイン担当)

水澤 純基

DM 部門(CRF 作成)

加幡 晴美

JCOG 運営事務局

プロトコール作成支援

片岡 幸三/江場 淳子/木村 綾

IC 文書担当

辻 典子/木村 綾

## 17. 研究結果の発表と研究の終了

### 17.1. 論文および学会発表

主たる公表論文は英文誌に投稿する。

研究代表医師または研究事務局による、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)発表や、登録終了後の、患者背景の分布や安全性データの学会・論文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得て行うことができる。これらに該当しない、主たる解析と最終解析以外の発表については、事前に効果・安全性評価委員会の承認を得た場合を除いて行わない。

原則として、研究結果の主たる公表論文(primary endpoint の結果を初めて公表する論文)の著者は筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表医師、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)とする。それ以下は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に貢献度の高かった施設研究者を施設毎に選んで共著者とし、最終著者はグループ代表者(または研究代表医師)とする。運営事務局の担当者を著者に含めるかどうかは、貢献度に応じてグループ代表者が決定する。主たる公表論文以外の論文(Secondary endpoints に関する論文、副次的解析の論文など)の著者は、研究代表医師がグループ代表者の了承を得て決定する。

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、研究代表医師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。

主たる学会発表(primary endpoint の結果の初めての学会発表)の筆頭演者は原則として研究事務局とする。その他の学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局、モダリティ別の研究事務局、研究代表医師、登録の多い施設の研究者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表医師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。

### 17.2. 主要評価項目報告書・総括報告書

主要評価項目報告書、総括報告書の作成から公表について規定する。なお、主たる解析が最終解析となる場合には、主要評価項目報告書は作成せず、総括報告書を作成する。

#### 17.2.1. 総括報告書

研究代表医師は、最終解析レポートをもとに、最終解析レポート発行日から原則として 6 か月以内に、本試験の対象の背景情報(年齢、性別等)、研究デザインと試験進捗状況、各エンドポイントに関する解析結果、試験全体の結論、結果の解釈と考察などを含む「総括報告書の概要」を作成し、データセンターへ提出、レビューを受ける。なお、施行規則に定められている「全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了したとき」は、JCOG 試験においては最終解析レポート発行日とする。

総括報告書の概要は、グループ代表者およびデータセンター長の承認を得た後、最終解析レポートとともに「総括報告書」として認定臨床研究審査委員会審査へ提出する。

研究代表医師/研究事務局は、認定臨床研究審査委員会の承認が得られてから 1 か月以内に、総括報告書の概要(規則第 24 条 別紙様式 1 終了届出書)を JRCT に公開する(論文未公表の場合には、JRCT での概要の公開は行わず、論文公表後すみやかに)。特定臨床研究の場合には、JRCT への公表とあわせて、総括報告書の概要に研究計画書と説明同意文書を添えて厚生労働大臣へ提出する。

承認された総括報告書の概要は各施設の研究責任医師を通じて各実施医療機関の管理者へ提出するとともに JCOG 代表者に提出する。総括報告書の概要は、JCOG ウェブサイト(<http://www.JCOG.jp/>)で公開する。

なお、最終解析レポートの参加施設への配布のタイミングは、最終解析結果の公表時期などを考慮して研究代表医師/研究事務局が決定し、研究代表医師/研究事務局が自らもしくはデータセンターを通じて最終解析レポートを参加施設の研究者に配布する。

### 17.3. 研究終了

総括報告書の概要が JRCT に公開された日をもって、「研究終了」とする。

なお、患者登録がなかった施設においては、研究代表医師が実施医療機関から当該施設を取り下げる旨

---

を記載した変更申請依頼書(臨床研究に係る統一書式 3)および実施計画事項変更届書(省令様式第二)を認定臨床研究審査委員会に提出し、承認を得た後に、厚生労働大臣(認定臨床研究審査委員会の所在地を管轄する地方厚生局)へ届け出ることにより、当該施設を実施医療機関から取り下げることができる。実施計画事項変更届書が地方厚生局により受理されたら、当該施設の研究責任医師は、実施医療機関の管理者へ取り下げを報告する。

---

## 18.参考文献

1. がんの統計 2012 年度版; 国立がん研究センターがん対策情報センター
2. van Heijl M, Gooszen JA, Fockens P, et al. Risk factors for development of benign cervical strictures after esophagectomy. *Annals of Surgery* 2010; 251(6):1064-1069
3. Honkoop P, Siersema PD, Tilanus HW, et al. Benign anastomotic strictures after transhiatal esophagectomy and cervical esophagogastrostomy: risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996 Jun;111(6):1141-6; discussion 7-8
4. Lew RJ, Kochman ML. A review of endoscopic methods of esophageal dilation. *J Clin Gastroenterol.* 2002 Aug;35(2):117-26
5. Heitmiller RF, Fischer A, Liddicoat JR. Cervical esophagogastric anastomosis: results following esophagectomy for carcinoma. *Dis Esophagus.* 1999; 12(4):264-9.
6. Dewar L, Gelfand G, Finley RJ, et al. Factors affecting cervical anastomotic leak and stricture formation following esophagogastrectomy and gastric tube interposition. *Am J Surg* 1992;163:484-9.
7. Comprehensive registry of esophageal cancer in Japan (1998, 1999) & long term results of esophagectomy in Japan (1988-1997) 3rd edition
8. 日本食道疾患研究会・編:臨床・病理 食道癌取扱い規約 第10版 金原出版 東京 2007
9. TNM classification of Malignant tumors, 7<sup>th</sup> edition.2009;66-72:Wiley-Blackwell
10. de Wijkerslooth LR, Vleggaar FP, Siersema PD. Endoscopic management of difficult or recurrent esophageal strictures. *Am J Gastroenterol.* 2011 Dec;106(12):2080-91
11. Jason R. Stangl, Jon Gould, Patrick R. Pfau Endoscopic Treatment of Luminal Anastomotic Strictures
12. Yoda Y, Yano, T, Kaneko, K. et al. Endoscopic balloon dilatation for benign fibrotic strictures after curative nonsurgical treatment for esophageal cancer. *Surg Endosc.* 2012 Oct;26(10):2877-83.
13. Pereira-Lima JC, Ramires RP, Zamin I, Jr., et al. Endoscopic dilation of benign esophageal strictures: report on 1043 procedures. *Am J Gastroenterol.* 1999 Jun;94(6):1497-501
14. Scolapio JS, Pasha TM, Gostout CJ, et al. A randomized prospective study comparing rigid to balloon dilators for benign esophageal strictures and rings. *Gastrointest Endosc.* 1999 Jul; 50(1):13-7.
15. Saeed ZA, Winchester CB, Ferro PS, et al. Prospective randomized comparison of polyvinyl bougies and through-the-scope balloons for dilation of peptic strictures of the esophagus. *Gastrointest Endosc.* 1995 Mar; 41(3):189-95
16. Siersema PD, de Wijkerslooth LR Dilation of refractory benign esophageal strictures. *Gastrointest Endosc.* 2009 Nov;70(5):1000-12
17. Muto M, Ezo Y, Yano T, et al. Usefulness of endoscopic radial incision and cutting method for refractory esophagogastric anastomotic stricture. *Gastrointest Endosc.* 2012 May;75(5):965-72.
18. Chung WC, Paik CN, Lee KM, et al. The findings influencing restenosis in esophageal anastomotic stricture after endoscopic balloon dilation: restenosis in esophageal anastomotic stricture. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009 Aug;19(4):293-7.
19. Lee TH, Lee SH, Park JY, et al. Primary incisional therapy with a modified method for patients with benign anastomotic esophageal stricture. *Gastrointest Endosc.* 2009 May; 69(6):1029-33.
20. Hordijk ML, Siersema PD, Tilanus HW, et al. Electrocautery therapy for refractory anastomotic strictures of the esophagus. *Gastrointest Endosc.* 2006 Jan;63(1):157-63.
21. Kochman ML, McClave SA, Boyce HW. The refractory and the recurrent esophageal stricture: a definition. *Gastrointest Endosc.* 2005 Sep; 62(3):474-5.
22. Meike.M.C.Hirdes, Jeanin E. van Hooft, Jan J. Koornstra, et al. Endoscopic Corticosteroid injections do not reduce dysphagia following endoscopic dilation therapy in patients with benign esophagogastric anastomotic strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013Jul;11(7):795-801.
23. Miyashita M, Onda M, Okawa K, et al. Endoscopic dexamethasone injection following balloon dilatation of anastomotic stricture after esophagogastrostomy. *Am J Surg.* 1997 Oct; 174(4):442-4.
24. Kochhar R, Makharia GK. Usefulness of intralesional triamcinolone in treatment of benign esophageal strictures. *Gastrointest Endosc.* 2002 Dec; 56(6):829-34.
25. Lee M, Kubik CM, Polhamus CD, et al. Preliminary experience with endoscopic intralesional steroid injection therapy for refractory upper gastrointestinal strictures. *Gastrointest Endosc.* 1995 Jun; 41(6):598-601.

26. Ramage JI, Jr., Rumalla A, Baron TH, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of endoscopic steroid injection therapy for recalcitrant esophageal peptic strictures. *Am J Gastroenterol.* 2005 Nov; 100(11):2419–25.
27. Thomas M Holder, Keith W Ashcraft, Lucian Leape. The treatment of patients with esophageal stricturs by local steroid injections *J Pediatr Surg.* 1969 Dec;4(6):646–653
28. Hordijk ML, van Hooft JE, Hansen BE, et al. A randomized comparison of electrocautery incision with Savary bougienage for relief of anastomotic gastroesophageal strictures. *Gastrointest Endosc.* 2009 Nov; 70(5):849–55.
29. Simmons DT, Baron TH. Electroincision of refractory esophagogastric anastomotic strictures. *Dis Esophagus.* 2006; 19(5):410–4.
30. Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, et al. Efficacy of Preventive Endoscopic Balloon Dilation for Esophageal Stricture After Endoscopic Resection. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Mar;45(3):222–7.
31. Yamaguchi N, Isomoto H, Nakayama T, et al. Usefulness of oral prednisolone in the treatment of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc.* Jun; 73(6):1115–21.
32. Hashimoto S, Kobayashi M, Takeuchi M, et al. The efficacy of endoscopic triamcinolone injection for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* Dec; 74(6):1389–93.
33. Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, et al. Intralesional steroid injection to prevent stricture after endoscopic submucosal dissection for esophageal cancer: a controlled prospective study. *Endoscopy.* 2012 Nov;44(11):1007–11
34. Repici A, Vleggaar FP, Hassan C, et al. Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: the BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study. *Gastrointest Endosc.* 2010 Nov;72(5):927–34.
35. Repici A, Hassan C, Sharma P. Systematic review: the role of self-expanding plastic stents for benign oesophageal strictures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Jun;31(12):1268–75
36. Eloubeidi MA, Talreja JP, Lopes TL, et al. Success and complications associated with placement of fully covered removable self-expandable metal stents for benign esophageal diseases. *Gastrointest Endosc.* 2011 Apr;73(4):673–81.
37. Johansson J, Oberg S, Wenner J, Zilling T, Johnsson F, von Holstein CS, Walther B. Impact of proton pump inhibitors on benign anastomotic stricture formations after esophagectomy and gastric tube reconstruction: results from a randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2009 Nov;250(5):667–73
38. 藤本 一眞, 藤城 光弘, 加藤 元嗣ら 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン。 *Gastroenterological Endoscopy(0387-1207)* 54 巻 7 号 Page2073-2102
39. Lehmann, EL. *Nonparametrics: Statistical Methods Based on Ranks*, San Francisco: Holden-Day 1975
40. Schoenfeld DA, Richter JR. Nomograms for calculating the number of patients needed for a clinical trial with survival as an endpoint. *Biometrics* 1982;38(1):163–170.
41. O'Brien, RG, Castelloe, JM. Exploiting the Link between the Wilcoxon-Mann-Whitney Test and a Simple Odds Statistic. *Proceedings of the Thirty-first Annual SAS Users Group International Conference*, Paper 2006:209–31, Cary, NC: SAS Institute Inc.
42. Fan Y, Song HY, Kim JH, et al. Dilation of Benign Esophageal Strictures: Incidence of Esophageal Rupture and Its Management in 589 Patients *Am J Roentgenol.* 2011 Dec;197(6):1481–6. Fluoroscopically Guided Balloon
43. 加藤元嗣、上堂文也、掃本誠治ら 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン 直接経口抗凝固薬 (DOAC)を含めた抗凝固薬に関する追補 2017。 *Gastroenterological Endoscopy* 59 巻 7 号 page1549-1558

## 19. 付表 Appendix

- 説明文書・同意書
- 体表面積表
- 毒性規準 (CTCAE v4.0-JCOG)
- CRF 一式