

術前診断 Stage II/III 結腸癌に対する体腔内吻合と体腔外吻合の
長期予後を比較する無作為化試験

臨床研究計画書

I2024-039

A randomized controlled trial of
intracorporeal versus **extracorporeal** anastomosis in colon cancer surgery
INEX study

研究代表者： 絹笠 祐介

東京科学大学病院 大腸・肛門外科

所在地：〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL : 03-5803-5254

FAX : 03 -3817-4126

e-mail: kinugasa.srg1@tmd.ac.jp

研究事務局： 花岡 まりえ

東京科学大学病院 大腸・肛門外科

所在地：〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL : 03-5803-5254

FAX : 03 -3817-4126

e-mail: hanasrg1@tmd.ac.jp

2024 年 9 月 11 日 第 1 版

2024 年 10 月 22 日 第 1.1 版

略語一覧

略語	説明	
CRF	Case Report Form	症例報告書
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象 共通用語規準
EA	Extraperitoneal Anastomosis	体腔外吻合
EDC	Electric Data Capture	電子的臨床検査情報収集
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令
IA	Intracorporeal Anastomosis	体腔内吻合
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
OS	Overall survival	全生存期間
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PPS	Per protocol set	研究計画書に適合した対象集団
RFS	Relapse-free survival	無再発生存期間
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
jRCT	Japan Registry of Clinical Trials	臨床試験情報を提供するウェブサイト

目次

1. 概要	6
2. 臨床研究の実施体制	9
3. 臨床研究の背景	9
3.1 対象疾患および標準治療について	9
3.2 研究デザイン、研究計画設定の根拠	10
3.3 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約	12
3.4 本研究の意義	13
4. 臨床研究の目的	13
5. 臨床研究の内容に関する事項	13
5.1 主要評価項目および副次評価項目	13
5.2 臨床研究のデザインおよびアウトライン	14
5.2.1 臨床研究のデザイン	14
5.2.2 臨床研究のアウトライン	14
5.3 症例登録・割付方法	15
5.4 研究対象者の参加予定期間	15
5.5 臨床研究全体の中止基準	15
6. 研究対象者の選択および除外に関する基準	16
6.1 研究対象者（対象疾患）	16
6.2 選択基準	16
6.3 除外基準	17
7. 研究対象者に対する治療に関する事項	18
7.1 プロトコル治療の実施手順	18
7.1.1 同意取得	18
7.1.2 登録・割付	18
7.1.3 プロトコル治療（腸管吻合を伴う腹腔鏡下の結腸癌手術）	18
7.1.4 治療を変更した場合について	19
7.1.5 周術期の管理	20
7.1.6 サーベイランス	20
7.1.7 後治療	20
7.2 観察・検査項目およびスケジュール	21
7.2.1 観察・検査スケジュール	21
7.2.2 観察・検査項目	21
7.3 併用薬（療法）に関する規定	23
7.4 研究対象者への指導事項	23
7.5 研究終了後の対応	23
7.6 研究対象者ごとの研究中止基準	23
8. 評価に関する事項	24
8.1 評価指標（エンドポイント）	24
8.1.1 主要評価項目（Primary endpoint）	24

8.1.2 副次評価項目 (Secondary endpoint)	24
8.2 評価指標に関する評価、記録	25
8.3 評価指標に関する解析の方法ならびに時期	28
9. 有害事象・手術合併症・不具合の記録、報告等に関する事項	28
9.1 有害事象・手術合併症・不具合に関する記録、報告、解析の方法	28
9.2 予期される有害事象.....	30
9.3 有害事象・手術合併症・不具合発生時の対応.....	31
9.3.1 有害事象・手術合併症・不具合の発生時の対応.....	31
9.3.2 重篤な有害事象・手術合併症・不具合の発生時の対応.....	32
9.3.3 予測できない重篤な有害事象・手術合併症・不具合の発生時の対応.....	32
9.4 有害事象・手術合併症・不具合発生後の研究対象者の観察.....	32
10. 統計的な解析に関する事項	32
10.1 解析対象集団	32
10.1.1 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、FAS).....	32
10.1.2 研究計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set、PPS).....	33
10.1.3 安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set、SAS)	33
10.2 目標登録数と設定根拠	33
10.3 症例の取扱い	33
10.4 データの取扱い	34
10.5 統計解析項目および解析計画	34
10.5.1 研究対象者の背景の要約.....	34
10.5.2 主要評価項目の解析.....	34
10.5.3 副次評価項目の解析.....	34
10.5.4 サブグループ解析.....	35
10.6 中間解析	36
10.7 最終解析	36
11. 原資料等の閲覧に関する事項.....	36
12. 品質管理および品質保証に関する事項	36
12.1 モニタリング	36
12.2 監査.....	37
13. 倫理的な配慮に関する事項	37
13.1 法令等の遵守	37
13.2 予期される利益、負担および不利益.....	37
13.3 研究対象者に係わる遺伝的特徴等に関する研究結果や偶発的初見の取扱い.....	38
14. 情報・試料等の収集、保管、廃棄に関する事項	38
14.1 情報の収集、保管、廃棄.....	38
14.2 試料の収集、保管、廃棄.....	38
15. 金銭の支払いおよび補償に関する事項	39
15.1 金銭の支払い (研究対象者の費用負担)	39
15.2 補償に関する事項	39

16. 情報の公表	39
17. 実施期間	39
18. 研究対象者に対する説明および同意	39
19. 利益相反に関する事項	40
20. 知的財産権	41
21. 個人情報等の取扱い	41
21.1 個人情報の保護	41
21.2 データの二次利用	41
22. 研究計画書の遵守および研究計画書の変更	41
22.1 研究計画書の遵守	41
22.2 研究計画書の変更	41
23. 研究計画書からの逸脱（不適合）の取扱い	42
24. 研究機関の長への報告と方法	42
25. 研究の中止	42
26. 研究の終了	42
27. 参考資料・引用文献	43

1. 概要

研究課題名	術前診断 Stage II/III 結腸癌に対する体腔内吻合と体腔外吻合の長期予後を比較する無作為化試験
研究の目的	治癒切除可能な術前診断 Stage II または III の結腸癌（盲腸から下行結腸）に対して腹腔鏡手術（ロボット支援下手術を含む）を行う症例を対象として、標準療法である体腔外吻合に対する体腔内吻合の無再発生存期間（RFS）における非劣性を、無作為化比較試験にて検証する。
研究デザイン	多施設共同、非盲検無作為化比較研究
研究の性質	検証的研究
研究対象者に対する治療	EA 群：体腔外吻合（Extraperitoneal Anastomosis） IA 群：体腔内吻合（Intracorporeal Anastomosis）
対象	術前診断 Stage II または III の結腸癌に対して腹腔鏡手術を行う症例
選択基準	以下の基準のすべてに該当する患者を、本臨床研究に組み入れる。 1) 大腸原発巣の内視鏡生検にて、病理組織学的に大腸癌（腺癌、粘液癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌）と診断されている。 2) 術前に施行された内視鏡検査および画像検査（注腸造影検査または上腹部・骨盤 CT）を用いた総合診断にて、主占居部位が盲腸（C）、上行結腸（A）、横行結腸（T）、下行結腸（D）のいずれかであり、腹腔鏡手術（ロボット支援下手術を含む）にて根治手術を予定している。 3) 術前に施行された画像検査等にて術前診断 Stage II または III と診断されている。 4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 80 歳以下である。 5) Performance status (PS、ECOG) が ECOG の規準で 0、1 または 2 のいずれかである。 6) 術前の下剤を用いた腸管洗浄が不十分になると判断される腸閉塞が無い。 7) 待機手術である。 8) Double Stapling Technique による吻合を予定していない。 9) 人工肛門造設を予定していない。 10) 腸管切除の既往*がない。 * 幽門側胃切除術（Billroth I 法）、幽門保存胃切除術、噴門側胃切除術（食道胃吻合）、胃局所切除術、虫垂切除術は、腸管切除の既往に含めない。 11) 化学療法、放射線照射の既往がない。 12) 本臨床研究の参加に関して患者本人から文書で同意が得られている。
除外基準	以下の基準のいずれかに該当する患者は、本臨床研究に組み入れない。 1) 活動性の重複癌（同時性の重複癌、多発癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌）を有する（ただし、局所治療により治癒したと判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）相当の病変は活動性重複癌に含めない）。 2) 以下に準ずる重篤な合併症を有する。 ・ 全身的治療を要する感染症を有する。 ・ 登録時に 38.0℃以上の発熱を有する。

	<ul style="list-style-type: none"> ・ ステロイド薬またはその他の免疫抑制薬の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。 ・ コントロール不良の糖尿病を合併している。 ・ コントロール不良の高血圧症を合併している。 ・ 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 ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する。 ・ コントロール不良の、弁膜症、拡張型心筋症、肥大型心筋症を有する。 <p>3) 日常生活に支障をきたす精神疾患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。</p> <p>4) 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。</p> <p>5) その他、研究責任（分担）医師が本研究への参加が不適當であると判断した患者。</p>
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目 無再発生存期間（RFS; Relapse-free survival）</p> <p>副次評価項目</p> <p>① 腹膜播種再発割合</p> <p>② 全生存期間（OS ; Overall survival）</p> <p>③ 術中・術後早期の経過：手術時間、術中出血量、排ガスまたは排便までの日数、食事開始日、鎮痛剤使用の有無、術後在院日数</p> <p>④ 手術合併症発生割合</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 術中合併症割合（手術開始から手術終了（閉創）まで） ・ 術後早期合併症発生割合（手術終了（閉創）から術後 30 日以内） ・ 術後晩期合併症発生割合（術後 31 日から術後 5 年以内） <p>⑤ 術後 90 日以内の再入院率</p> <p>※術中合併症の評価には CTCAE v5.0- JCOG を、術後合併症の評価には Clavien-Dindo 分類 ver2.0 を用いる。</p>
<p>プロトコール治療</p>	<pre> graph TD A["cStage II/III 結腸癌 C,A,T,D 根治手術 (D2 or D3 郭清) PS0-2, 20-80歳"] --> B[randomization] B --> C["体腔外吻合 (EA群)"] B --> D["体腔内吻合 (IA群)"] </pre>

	<p>同意取得後、手術前日までに無作為化を行い、手術時に以下のいずれかの吻合法を行う。</p> <p>① EA 群（体腔外吻合）</p> <p>体腔外で腸管を解放し、体腔外で腸管を吻合するものと定義する。腹腔鏡下にリンパ節郭清および腸管授動を行った後、間膜処理および腸管切離を行う。間膜処理および腸管切離を体腔内で行うか体腔外で行うかは問わない。腫瘍口側・肛門側の腸管を切離後、小開腹創において体腔外で機能的端々吻合（FEEA; functional end-to-end anastomosis）を行う。</p> <p>② IA 群（体腔内吻合）</p> <p>体腔内で腸管を解放し、体腔内で腸管を吻合するものと定義する。腹腔鏡下にリンパ節郭清および腸管授動を行った後、腹腔内でリニアステープラーを用いて腫瘍口側および肛門側の腸管を切離する。腹腔内で腸管を開放し、リニアステープラーを挿入するための小孔を作成し、体腔内でリニアステープラーを用いて吻合（※）を行う。</p> <p>※体腔内吻合の手法は、Overlap 法、FEEA 法、Delta 法など特に指定はしない。吻合の際に使用する支持糸の使用の有無や共通孔の閉鎖について、手法は問わない。体腔外への検体摘出のタイミングは問わない。</p>
<p>目標研究対象者数</p>	<p>1400 例</p> <p>【仮説】</p> <p>主要評価項目である RFS について、従来法である EA 法では 3 年 RFS が 65%～約 80%と報告¹⁻⁴されていることから、本試験における EA 群の 3 年 RFS は約 80%と予想される。IA 群では EA 群に対して 3 年 RFS で 5%以上劣っていないことを期待し、両群の 3 年 RFS の真の差が 5%に相当する差より小さければ、IA 群が EA 群に対して非劣性であると判断する。</p> <p>EA 法の 3 年 RFS を 80%、登録 3 年、追跡 3 年、$\alpha = 5\%$（片側）、検出力 80%、3 年 RFS の非劣性マージン 5%（許容ハザード比 1.29）として、IA 群の EA 群に対する非劣性の検証に必要な症例数を求めると、両群併せて 1348 例となる。約 4%の脱落を考慮し、1400 例を目標症例数とした。</p> <p>登録開始後 2 年目で中間解析を行い、片方の群で播種再発が 7%を超えるかつ、それがもう一方の倍以上となった場合、それ以上の不利益が生じないようにするため、その時点で研究を中止する。</p>
<p>研究実施期間</p>	<p>総研究期間：実施計画の jRCT 公表日～2029 年 12 月 31 日（5 年）</p> <p>予定登録期間：3 年、追跡期間：登録終了後 3 年、解析期間：1 年 計 7 年が最長の研究期間と考えられるため、延長の場合は 5 年ごとに延長申請を行う。</p>
<p>研究施設数</p>	<p>47 施設</p>

2. 臨床研究の実施体制

役割	氏名	職名	所属機関・部署等※	連絡先
研究代表者	絹笠 祐介	教授	東京科学大学病院 大腸・肛門外科	03-5803-5254
調整管理実務担当者 (研究事務局)	花岡 まりえ	講師	東京科学大学病院 大腸・肛門外科	03-5803-5254
データマネジメント責任者	佐々木 優香	URA	東京科学大学 ヘルスサイエンス R&D センター	03-5803-4696
モニタリング責任者	桑本 幸接	URA	東京科学大学 ヘルスサイエンス R&D センター	03-5803-4697
統計解析責任者	平川 晃弘	教授	東京科学大学 臨床統計学 分野	03-5803-5150
研究開発計画支援担当者	石黒 めぐみ	准教授	東京科学大学 ヘルスサイエンス R&D センター	03-5803-4730

※所在地：〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45

<研究実施医療機関>

別紙「研究実施医療機関一覧」に記載。

3. 臨床研究の背景

3.1 対象疾患および標準治療について

日本内視鏡外科学会のアンケートによると、2021 年の本邦における結腸癌に対する腹腔鏡手術は、22899 件であり（第 16 回集計結果報告 [1] 腹部外科領域（その 2）https://www.med-amc.com/jcs_society/member/info/?cont=no16_index3&societyCode=jses）、現在も年々増加している。ロボット支援下手術は、通常の腹腔鏡手術を手術用ロボットを使用して行うものであり、繊細で精密な手術が行えるため、手術成績の向上が期待される。本邦では、2022 年 4 月から、結腸癌に対するロボット支援下手術が保険適用となり、全国的に普及が進みつつある。

結腸癌手術における腸管吻合法は、体腔外吻合（EA; extracorporeal anastomosis）と体腔内吻合（IA; intracorporeal anastomosis）に大別される。現在本邦において結腸癌に対して日常診療で広く行われている治療は、全体の 70%以上を占める腹腔鏡手術（NDB オープンデータ 2021 年）であり、そのうち EA 法が約 80%（JCOG 大腸がんグループ参加施設内でのアンケート調査）と広く行われている。

EA 法による吻合の安全性については、日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG; Japan Clinical Oncology Group）大腸がんグループで実施した、結腸癌を対象とした開腹手術 vs. 腹腔鏡手術の大規模な無作為化比較試験（JCOG0404）の結果を参照すると、EA 法による腹腔鏡手術の短期および長期成績は、それまでの国際的標準治療であった開腹手術と比べて同等であった。

3.2 研究デザイン、研究計画設定の根拠

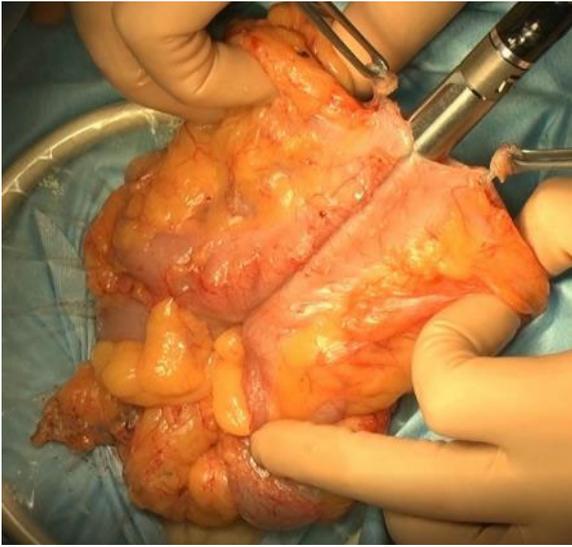
前述の如く、結腸癌に対する腹腔鏡手術において、EA 法が標準治療であるが、近年、IA 法がその低侵襲性から注目を浴びており、国内外で論文報告数が増加傾向である。JCOG 大腸がんグループ参加施設内でのアンケート調査（2023 年 10 月、回答率 93%）においても、2022 年手術例における IA 法の頻度は約 20%であり、調査初年度の 2019 年の 9%から年々増加している。さらに、IA 法を行う施設は 2022 年時点で約 60%であり、2019 年の 30%の約 2 倍となっていた。

従来の EA 法と比較して、IA 法では体腔内で腸管を切離・吻合するため、体腔外に腸管を誘導しない分、創部が小さくて済むため、術後の創痛が少なく、創部の感染リスクが少なく、腸閉塞のリスクが軽減するというメリットがある。海外の大規模コホート研究では、IA 法は EA 法に比べて小開腹創の縮小⁵、創痛の軽減^{6, 7}、早期の腸管蠕動回復⁷など短期成績において良好であったことが報告されている。国内の後ろ向きコホート研究にても同様の結果³であった。

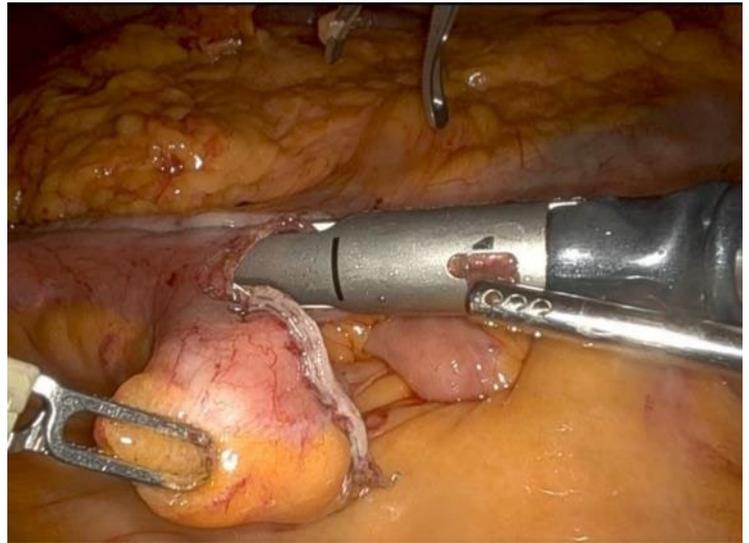
一方で、IA 法では、高い腹腔内圧の下で腹腔内で腸管が開放されることから、腫瘍細胞が腹腔内に散布されることが懸念されている。基礎的な研究においては、腫瘍から十分なマージンを確保して腸管を切離した場合でも、腸管断端近傍に癌細胞の遺残を示唆する報告が複数ある。

大腸癌において腫瘍近傍の腸管内や切離断端の遊離腫瘍細胞の存在が確認されており、森ら⁸は大腸癌切除後に残存腸管擦過細胞診を行ったところ、腫瘍からの距離が 10 cm以上離れた部位においても Class V（癌細胞）が検出されたことを報告している。具体的には口側断端で 12.5%、肛門側断端で 21.2%に癌細胞が検出された。Kobayashi⁹らは、結腸癌に対して原発巣切除後の吻合前に、近位・遠位の腸管の管腔を生理食塩水で灌流し、細胞診を行ったところ、30%の症例で細胞診陽性であったと報告している。Ikehara ら¹⁰は、吻合に使用したリニアステープラー（自動縫合器）の洗浄細胞診で 20%の症例で大腸癌細胞が検出されたと報告した。これは、腫瘍から吻合部までの距離が口側 17cm、肛門側 12cm（中央値）の集団におけるデータであり、腫瘍から十分にマージンを取っても腸管断端近傍に癌細胞が遺残していることを示唆するデータである。

これらの結果から、IA 法では、腫瘍細胞が腹腔内に散布され、腹膜播種再発が増加する可能性が否定できず¹⁰、IA 法の腫瘍学的な妥当性には疑問が残る。EA 法では、腸管の吻合をすべて体腔外で行うため、腸管断端に存在する癌細胞を腹腔内で散布するリスクが極めて低いと考えられ、腫瘍学的な根治性の面では、EA 法がより望ましいのではないかと考えられる。しかしながら、IA 法の長期的な腫瘍学的アウトカムを評価したデータはきわめて乏しく、国内外の診療ガイドラインにおいて、吻合法についての推奨に言及しているものはないのが現状である。



体腔外吻合（EA 法）腹腔外で腸を吻合



体腔内吻合（IA 法）腹腔内で腸を切離・吻合

図 1： 吻合の実際：体腔外吻合（EA 法）と体腔内吻合（IA 法）

表 1：結腸癌術後の播種再発のアンケート調査

手術年	アプローチ	吻合法	症例数	腹膜播種数	播種再発割合 (アプローチ・吻合法別)	播種再発割合 (吻合法別)
2019 年	Lap	EA	1973	55	2.8%	2.8%
	Ro		1	0	0.0%	
	Lap	IA	200	3	1.5%	2.3%
	Ro		19	2	10.5%	
2020 年	Lap	EA	1754	46	2.6%	2.6%
	Ro		3	0	0.0%	
	Lap	IA	300	1	0.3%	0.9%
	Ro		32	2	6.3%	
2021 年	Lap	EA	1941	32	1.6%	1.6%
	Ro		4	0	0.0%	
	Lap	IA	298	3	1.0%	1.2%
	Ro		37	1	2.7%	
2022 年	Lap	EA	1589	18	1.1%	1.0%
	Ro		132	0	0.0%	
	Lap	IA	283	1	0.4%	0.6%
	Ro		204	2	1.0%	
合計	Lap	EA	7257	151	2.1%	2.0%
	Ro		140	0	0%	
	Lap	IA	1081	8	0.7%	1.1%
	Ro		292	7	2.4%	

そこで、JCOG 大腸がんグループ参加施設内において、結腸癌術後の播種再発のアンケート調査を行ったところ（2023 年 10 月実施）（表 1）、対象症例における腹膜播種再発割合は、EA 法で 2.0%、IA 法で 1.1%であり、どちらの吻合法でも既報に比べ腹膜播種再発の頻度が著しく低かった。また、後ろ向きのアンケート調査のため比較可能性は低いこと、加えて、2019 年～2022 年の 4 年間と短い調査期間であること等から、このデータを以て、IA 法の腫瘍学的な妥当性について、結論を下すことはできないと考える。

そこで今回、無作為化比較試験にて EA 法と IA 法の治療成績を直接比較することにより、手術操作の簡便性、短期成績（術後合併症の頻度や入院期間等）、長期成績（腫瘍学的アウトカム）の結果から、IA 法が EA 法と差がないかどうかを検証することとした。

3.3 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約

体腔内吻合法（IA 法）と体腔外吻合法（EA 法）の技術的な難易度の比較について、腹腔鏡下手術に習熟している医師が施行する場合差はなく、また合併症の発生頻度や安全性その他についても差はないと考えられる。実際に、海外で行われたロボット支援下 IA 法と EA 法の短期成績に関する無作為化比較試験では、術後の疼痛、嘔気、歩

行までの日数、初回排便までの日数、入院期間等において、EA 群と IA 群で有意差は認めなかったと報告されている¹¹。

また、本臨床研究では、各実施医療機関に内視鏡外科学会認定 技術認定医が勤務していることを研究参加の条件とする。これにより、手術の質および安全性を担保し、研究対象者のリスクを最小化するとともに、質の高い臨床研究とすることが可能と考える。

3.4 本研究の意義

本研究の結果により、現在広く行われている結腸癌に対する腹腔鏡下手術（ロボット支援手術を含む）において、腫瘍学的により適切な吻合法が明らかとなる。本研究の結果は、診療ガイドラインにおける適切な手術法に関する推奨の根拠となり、将来の結腸癌患者の予後改善に寄与することが期待される。主要評価項目である RFS について、EA 法に対して IA 法が非劣性を示した場合は、吻合法は各施設・術者の習熟度に合わせて選択し得るが、EA 法に対して IA 法が RFS の非劣性を示せなかった場合は、従来通り、EA 法が標準治療であり、IA 法は推奨されない。

4. 臨床研究の目的

治癒切除可能な術前診断 Stage II または III の結腸癌（盲腸から下行結腸）に対して腹腔鏡手術（ロボット支援手術を含む）を行う症例を対象として、標準療法である体腔外吻合に対する体腔内吻合の無再発生存期間（RFS）における非劣性を、無作為化比較試験にて検証する。

5. 臨床研究の内容に関する事項

5.1 主要評価項目および副次評価項目

1) 主要評価項目

無再発生存期間（RFS; Relapse-free survival）

【設定根拠】

癌治療の真のエンドポイントは全生存率（OS ; Overall survival）であり、OSに影響する最大の因子は再発の有無であること、画像診断による腹膜播種再発そのものの正確な診断は難しいこと等の理由から、主要評価項目は RFSとすることとした。

2) 副次評価項目

- ① 腹膜播種再発割合
- ② 全生存期間（OS ; Overall survival）
- ③ 術中・術後早期の経過：手術時間、出血量、排ガスまたは排便までの日数、食事開始日、鎮痛剤使用の有無、術後在院日数
- ④ 手術合併症発生割合
 - ・術中合併症割合（手術開始から手術終了（閉創）まで）
 - ・術後早期合併症発生割合（手術終了（閉創）から術後 30 日以内）
 - ・術後晚期合併症発生割合（術後 31 日から術後 5 年以内）
- ⑤ 術後 90 日以内の再入院率

※術中合併症の評価には CTCAE v5.0- JCOG を、術後合併症の評価には Clavien-Dindo 分類 ver2.0 を用いる。

【設定根拠】

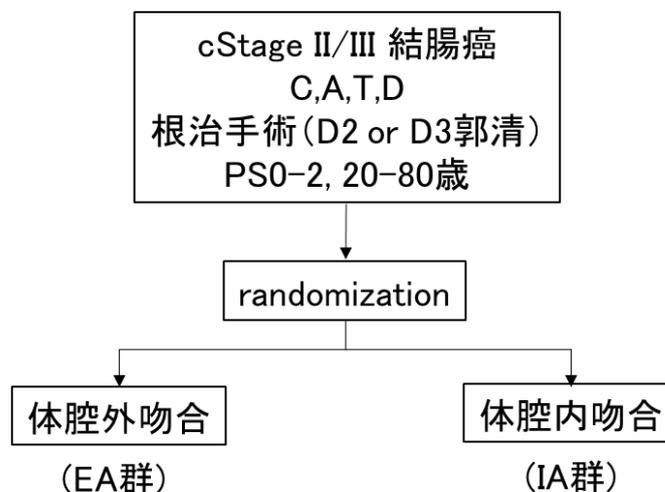
- ① 今回の研究に至った Clinical Question (CQ) として、「IA 法において腫瘍細胞が腹腔内に散布されることにより腹膜播種再発が増加するか？」が挙げられる。画像診断による腹膜播種再発そのものの正確な診断は難しいため、主要評価項目は RFS としたが、CQ に答える直接的な項目として副次的評価項目に設定した。
- ② 癌治療の真のエンドポイントは全生存率 (OS ; Overall survival) であることから、副次評価項目に設定した。
- ③ 体腔内吻合のメリットとして、これまでに報告されている術後回復の早さや、創部の縮小に伴う創痛軽減が得られるかを評価するため、副次評価項目に設定した。手術時間については、EA 法に比べて IA 法で長いとする報告があり、比較検討のため、副次的評価項目に設定した。
- ④・⑤ 術後の臨床的有用性を評価する指標として一般的な指標であることから、副次評価項目に設定した。

5.2 臨床研究のデザインおよびアウトライン

5.2.1 臨床研究のデザイン

- 1) 研究の性質 : 検証的研究
- 2) 無作為化 : 無作為化比較
- 3) 盲検化 : 非盲検
- 4) 対 照 : 実薬 (治療) 対照
- 5) 割 付 : 並行群間比較

5.2.2 臨床研究のアウトライン



5.3 症例登録・割付方法

1) 症例登録方法

研究責任（分担）医師は、研究対象者として文書同意を取得した患者が全ての選択基準を満たし、全ての除外基準に抵触しないことを確認する。その後、本臨床研究に従事する者は、EDC システムに患者情報を入力し、研究対象者の登録および割付を行う。

研究対象者の登録番号および吻合法の種類（EA 法または IA 法）は、EDC システムに表示されると共に、印刷・ダウンロード可能な PDF ファイルにも記録される。研究に従事する者は、研究対象者の登録番号および割り付けられた吻合法の種類（EA 法または IA 法）を確認し、研究対象者名簿などに記録または PDF 割付調整因子のファイルを印刷・保管する。

2) 割付方法

- ・ 割付方法：最小化法
- ・ 割付調整因子：施設、術前診断、腫瘍占居部位、アプローチ法

【設定根拠】

① 施設

登録患者の背景、短期成績等の施設間差が存在する可能性があるため。

② 術前診断（Stage II/Stage III）

Stage は、大腸癌患者における一般的な予後因子であるため。

③ 腫瘍占居部位（右側（C・A・T）/左側（D））

腫瘍占居部位によって予後が異なることが報告されているため。

④ アプローチ法（腹腔鏡/ロボット支援下）

ロボット支援下の方が体腔内吻合をしやすいという技術的側面があり、アプローチ法が短期・長期的成績に関係する可能性があるため。

5.4 研究対象者の参加予定期間

参加予定期間： 3 年～最長 6 年

（予定登録期間 3 年、追跡期間：登録終了後 3 年）

参加予定期間終了後、研究の実施に起因すると疑われる有害事象等が認められた場合、研究対象者の安全が確保されたと研究責任（分担）医師が判断するまでフォローアップを行う。なお、当該フォローアップ期間に関しては、研究期間には含まないものとする。

5.5 臨床研究全体の中止基準

研究代表者は、次の事例があった場合、研究実施継続の可否を検討する。

- 1) 研究の実施または継続に影響を及ぼすような重要な情報、その他研究を適正に行うために重要な情報を知った場合。

- 2) 研究対象者の組入れが困難で、予定症例数を達成することが困難であると判断されたとき。
- 3) 予定症例数または予定期間終了に達する前に、中間解析等により研究の目的が達成されたとき。
- 4) 認定臨床研究審査委員会の意見として研究計画書等に対する修正の指示があり、これを受け入れることが困難な場合。
- 5) 認定臨床研究審査委員会が中止の判断をした場合。
- 6) 臨床研究法、施行規則または本研究計画書に重大なまたは継続的な違反が生じた場合。

6. 研究対象者の選択および除外に関する基準

6.1 研究対象者（対象疾患）

術前診断Stage IIまたはIIIの結腸癌に対して腹腔鏡手術を行う症例

6.2 選択基準

以下の基準のすべてに該当する患者を、本臨床研究に組み入れる。

- 1) 大腸原発巣の内視鏡生検にて、病理組織学的に大腸癌（腺癌、粘液癌、印環細胞癌、腺扁平上皮癌）と診断されている。
- 2) 術前に施行された内視鏡検査および画像検査（注腸造影検査または上腹部・骨盤CT）を用いた総合診断にて、主占居部位が盲腸（C）、上行結腸（A）、横行結腸（T）、下行結腸（D）のいずれかであり、腹腔鏡手術（ロボット支援下手術を含む）にて根治手術を予定している。
- 3) 術前に施行された画像検査等にて術前診断Stage IIまたはIIIと診断されている。
- 4) 同意取得時の年齢が20歳以上80歳以下である。
- 5) Performance status（PS）がECOGの規準で0、1または2のいずれかである。
- 6) 術前の下剤を用いた腸管洗浄が不十分になると判断される腸閉塞が無い。
- 7) 待機手術である。
- 8) Double Stapling Techniqueによる吻合を予定していない。
- 9) 人工肛門造設を予定していない。
- 10) 腸管切除の既往*がない。
* 幽門側胃切除術（Billroth I 法）、幽門保存胃切除術、噴門側胃切除術（食道胃吻合）、胃局所切除術、虫垂切除術は、腸管切除の既往に含めない。
- 11) 化学療法、放射線照射の既往がない。
- 12) 本臨床研究の参加に関して患者本人から文書で同意が得られている。

【設定根拠】

- 1) 研究対象者の病理学的な特徴を統一する観点から設定した。
- 2) 結腸癌に対する手術の吻合法として、標準治療であるEA療法と試験治療であるIA法を比較する本研究の目的に合致する対象を選択するために設定した。

- 3) 本試験の主要評価項目はRFSであるため、すでに遠隔転移のあるStage IV、再発率が低いStage Iの患者は対象から除外した。
- 4) 個人の同意が成立する年齢および能力を考慮して、20歳以上と設定した。また、研究治療を安全に行える対象を選択する観点から、80歳以下と設定した。
- 5) 安全性の観点から設定した。
- 6) 7) 研究対象者の術前の状態（標準的な腸管前処置が行われた患者）を統一する観点から設定した。
- 8) 本研究のプロトコル治療（IA法、EA法）の対象外であることから設定した。
- 9) IA法を選択する意義がない対象であることから設定した。
- 10) 11) 癒着、腸管浮腫や繊維化等により、手術操作の難易度や切除範囲等に差異が生じ、術後合併症の発生率等のエンドポイントに影響する可能性があることから設定した。
- 12) 担当医師が、他の全般的要因も勘案して判断するために設定した。

6.3 除外基準

以下の基準のいずれかに該当する患者は、本臨床研究に組み入れない。

- 1) 活動性の重複がん（同時性の重複がん/多発がんおよび無病期間が5年以内の異時性重複がん/多発がん）を有する（ただし、局所治療により治癒したと判断されるCarcinoma in situ（上皮内癌）相当の病変は活動性重複癌に含めない）。
- 2) 以下に準ずる重篤な合併症を有する。
 - 全身的治療を要する感染症を有する。
 - 登録時に38.0℃以上の発熱を有する。
 - ステロイド薬またはその他の免疫抑制薬の継続的な全身投与（内服または静脈内）を受けている。
 - コントロール不良の糖尿病を合併している。
 - コントロール不良の高血圧症を合併している。
 - 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ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する。
 - コントロール不良の、弁膜症、拡張型心筋症、肥大型心筋症を有する。
- 3) 日常生活に支障をきたす精神疾患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。
- 4) 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。
- 5) その他、研究責任（分担）医師が本研究への参加が不適當であると判断した患者。

【設定根拠】

- 1) 主要評価項目であるRFSを始めとした予後に影響する可能性があることから設定した。
- 2) 安全性の観点から、本臨床研究への参加よりも併存疾患に対する治療を優先させるべきであると想定し、設定した。
- 3) 4) 安全性および倫理的配慮の観点から設定した。
- 5) 研究責任（分担）医師が、他の全般的要因も勘案して判断するために設定した。

7. 研究対象者に対する治療に関する事項

本研究計画書での表記は、臨床病期分類は TNM 分類 第 8 版¹²、解剖学的事項並びに組織学的病期分類、根治度分類、切除標本の扱い方等は大腸癌取扱い規約 第 9 版¹³に従う。

7.1 プロトコル治療の実施手順

7.1.1 同意取得

- 担当医師は、対象患者の診断およびその他の適格基準を確認した上で、文書にて本研究に関する説明を行い、本研究に対する理解を得たうえで、本人から文書同意を取得する。
- 適格性判定のための検査については、登録前 30 日以内に実施している場合は、同意取得前のデータであっても当該データを使用できるものとする。

7.1.2 登録・割付

- 担当医師は、文書同意を取得した後、研究対象者の適格性を再度確認した上で、当該研究対象者を本研究 EDC システムに登録する。登録された研究対象者は、EDC システムにより、EA 群または IA 群に無作為に割付けられる。
- ※必ず手術前日までに登録・割付を完了させること。
- 登録時にアプローチ法（腹腔鏡下／ロボット支援）を宣言し、EDC システムに入力する。

7.1.3 プロトコル治療（腸管吻合を伴う腹腔鏡下の結腸癌手術）

- 登録後 30 日以内にプロトコル治療（腸管吻合を伴う腹腔鏡下の結腸癌手術）を実施する。
- なんらかの理由で 30 日以内にプロトコル治療を実施できなかった場合は、「プロトコル治療中止」として、中止の理由等の情報を症例報告書に入力する。
- 登録後、プロトコル治療実施日（手術日）までに臨床検査値などが悪化して適格基準を満たさなくなった場合に、研究参加を継続しプロトコル治療として手術を実施するか否かは、担当医師の判断に一任する。症例報告書には、登録～治療実施日までの間に適格基準を満たさなくなった旨およびその詳細について記録を残す。
- D2以上のリンパ節郭清を伴う根治手術を、二酸化炭素気腹下に腹腔鏡もしくはロボット支援下で行う。
 - ✓ 使用機器（腹腔鏡手術システム、手術ロボット）は規定しない。
 - ✓ 皮膚切開・ポートの位置、ポートの本数・種類、小開腹創の位置・大きさは規定しない。詳細を診療録（もしくは手術記録）と症例報告書に記載する。
 - ✓ 腸管の授動の部位・範囲についても規定しない。
 - ✓ 結腸切除術以外に、併施手術（他臓器の合併切除等）を行っても良い。いかなる併施術式であっても手術時間、出血量、術中・術後合併症などは結腸癌の手術に含める。詳細を診療録（もしくは手術記録）と症例報告書に記載する。

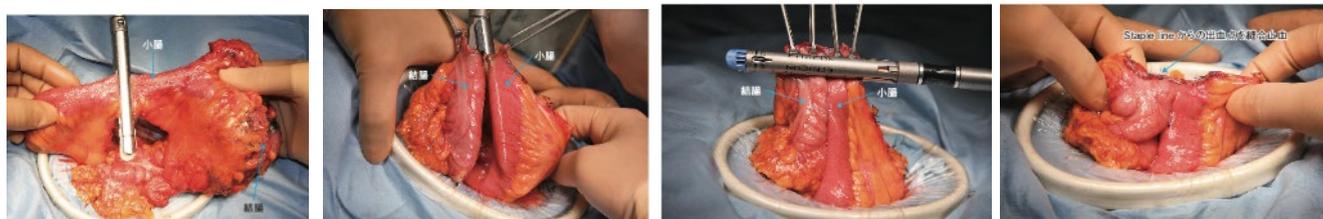
⇒吻合法以外については、手術チームが最善と考える設定・方法にて手術を行う。
- 各実施医療機関に内視鏡外科学会認定 技術認定医が勤務していることを、研究参加の条件とする。

- 担当医師は、可能な限り登録前に宣言したアプローチ法（腹腔鏡／ロボット支援下）にて手術を行う。もし、登録前の宣言とは異なるアプローチ法を行う場合には、その理由を症例報告書に入力する。担当医師は、登録時の割付結果に従い、EA法、IA法のいずれかの方法で腸管吻合を行う。手技の概要は以下の通りとする。

EA 群（体腔外吻合）

腹腔鏡下にリンパ節郭清および腸管授動を行った後、間膜処理および腸管切離を行う。間膜処理および腸管切離を体腔内で行うか体腔外で行うかは問わない。腫瘍口側・肛門側の腸管を切離後、小開腹創[※]において体腔外で機能的端々吻合（FEEA; functional end-to-end anastomosis）を行う。腸管の切離・吻合に用いる機器や使用回数については、特に規定しない。

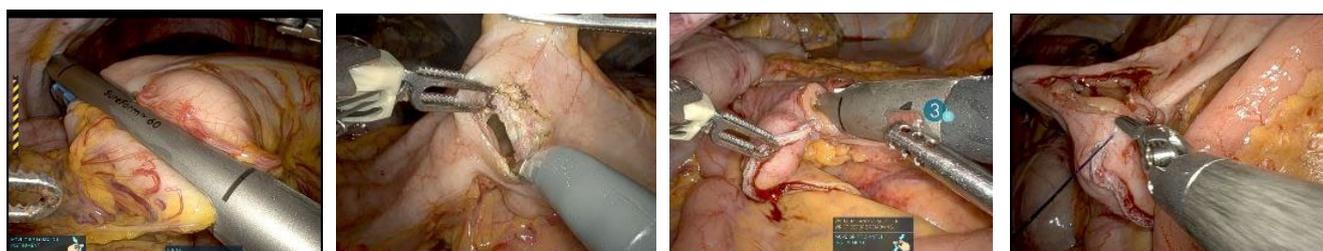
※小開腹創とは、鉗子を挿入した孔を多少切り広げるなどして作成する小さな開腹創と定義する。



IA 群（体腔内吻合）

腹腔鏡下にリンパ節郭清および腸管授動を行った後、腹腔内でリニアステープラーを用いて腫瘍口側および肛門側の腸管を切離する。腹腔内で腸管を開放し、リニアステープラーを挿入するための小孔を作成し、体腔内でリニアステープラーを用いて吻合を行う。腸管の切離・吻合に用いる機器や使用回数については、特に規定しない。

※体腔内吻合の手法は、Overlap法、FEEA法、Delta法など特に指定はしない。吻合の際に使用する支持糸の使用の有無や共通孔の閉鎖について、手法は問わない。体腔外への検体摘出のタイミングは問わない。



7.1.4 治療を変更した場合について

<割り付けられた吻合法ができなかった場合>

登録時に割り付けられた吻合法（EA 法または IA 法）が、なんらかの理由で実施不可能だった場合は、担当医師が最善と考える方法により腸管吻合（場合によっては吻合は行わず人工肛門造設等の処置）を行う。研究対象者の安全や癌の根治性を最優先とし、適切に判断すること。

割り付けられた吻合法が実施不可能だった理由、実施した吻合法等について、症例報告書に入力する。

<開腹移行の場合>

手術中に担当医師が、切除は可能であるが腹腔鏡下では根治切除困難と判断した場合、もしくは術中合併症（腹腔内出血や臓器損傷など）の対処のために必要と判断した場合には、腹腔鏡下手術から開腹手術に移行する。研究対象者の安全や癌の根治性を最優先とし、適切に判断すること。

- ✓ 小開腹創が 8cm 以上となった場合は、開腹移行として取扱う。
- ✓ 開腹移行した場合、理由等について症例報告書に入力する。
- ✓ 吻合が不可能だった場合、もしくは吻合を行う前に開腹手術に移行した場合は、当該患者においては研究中止とし、（7.6 参照）日常診療として結腸癌の手術を行うこと。

7.1.5 周術期の管理

周術期管理とは、術前の経口摂取を可能とする期間、術前の腸管内前処置の内容、予防的抗菌薬の種類と投与期間、術前・術後の輸液管理、術後の経口摂取開始時期や食事の内容、創およびドレーン管理等を含む。硬膜外麻酔の併用などを含め、周術期の鎮痛剤の使用方法に関しても各実施医療機関で通常行っている方法に従う。これらの内容については、症例報告書に記録してデータ収集する。

術前の腸管前処置の方法は問わない（化学的前処置、機械的前処置、両方もしくは単独可）が、腸管前処置はすべての患者で実施するものとし、腸管前処置の内容は症例報告書に記入する。

7.1.6 サーベイランス

「7.2 観察・検査項目およびスケジュール」に従い、術後サーベイランスを行う。

手術合併症、有害事象、再発、死亡等が確認された場合は、7.2.2 に定める項目のデータを収集し、EDC システムに入力する。

7.1.7 後治療

開腹移行後、再発確認後の治療は規定しない。術後補助化学療法の施行については最新の大腸癌治療ガイドライン（大腸癌研究会）を推奨するが、最終判断は各担当医が決定する。

術後補助化学療法、再発後の薬物療法等に関する臨床研究または治験への参加は許容する。ただし、参加する臨床研究または治験の名称を、症例報告書の備考欄等に記録することとする。

7.2 観察・検査項目およびスケジュール

7.2.1 観察・検査スケジュール

本研究における調査、観察および評価項目ならびに来院スケジュールは以下の通りとする。

	登録前 ～登録	手術日	退院日	術後 30 日	術後 6ヶ月	術後 1 年	術後 1 年以降 5 年目まで
許容される期間				±14 日以内	±14 以内	±14 以内	±14 以内
登録・割付	●※1						
患者背景情報	●						
手術情報		●					
術中合併症 ／有害事象		●					
術後早期合併症 ／有害事象		→					
病理所見				●			
問診・診察				●	●	●	●（6ヶ月毎）
腫瘍マーカー	●				●	●	●（6ヶ月毎）
胸部・腹部 CT					●	●	●（6ヶ月毎）
術後補助化学療法の内容 (実施する場合)				→			
術後晚期合併症 ／有害事象				→			
転帰調査					●	●	●（6ヶ月毎）

●：必須

※1：本臨床研究に関する全ての調査・観察・検査は、研究対象者から文書による同意を得た後に実施する。同意取得前に通常診療として実施した調査・観察・検査等の結果は、登録前 30 日以内であれば研究データとして利用可能とする。

7.2.2 観察・検査項目

本研究における観察・検査項目は以下の通りである。実施時期については、「7.2.1 スケジュール」に従う。

実施項目		観察・検査項目
同意取得・登録・割付		文書による同意取得日
患者	一般的所見	性別、生年月日、カルテID、身体所見（身長、体重、BMI、PS）、既往歴、併存症、内服薬（糖尿病薬、抗血栓・抗凝固薬、ステロイド、免疫抑制剤）

背景情報	癌の臨床所見	主占居部位 (C/A/T/D)、壁深達度 (cT1/cT2/cT3/cT4a/cT4b/cTX)、リンパ節転移の程度 (cN0/cN1/cN2/N3/cNX)、術前病期 (cStage IIa/IIb/IIc/IIIa/IIIb/IIIc)、腸閉塞有無、穿孔・穿通有無、術前腫瘍マーカー
手術情報		術前腸管前処置の有無 (化学的前処置、機械的前処置)、手術日、技術認定医の参加 (なし/術者として参加/助手として参加)、アプローチ法 (腹腔鏡/ロボット支援下)、使用機器 (腹腔鏡手術システム/手術支援ロボットの種類)、術式 (回盲部切除/結腸右半切除/結腸左半切除/上行結腸切除/横行結腸切除/下行結腸切除/その他)、合併切除の有る場合は臓器名、併施手術有る場合はその術式)、手術時間、出血量、赤血球輸血 (術中及び術後3日まで)、実際に行った吻合法、吻合法詳細 (overlap法/delta法/FEEA法/端々吻合/その他)、使用した縫合器の種類、エントリーホールの処理法 (手縫い/機械)、リンパ節郭清度 (D0/D1/D2/D3)、ドレーンの有無、皮膚切開法 (Pfannenstiel切開/臍切開/その他)、創長 (最も長いもの)、開腹移行の有無 (開腹移行なし/Technical conversion/Indicated conversion/Complicative conversion/その他)
術中合併症 (CTCAE v5.0) /有害事象 (CTCAE v5.0)		発生した場合は、術中合併症名、程度 (最悪Grade)、転帰、重篤性 (重篤/非重篤)、吻合法との関連性、予測可能性 (既知・予期される/未知・予期されない)、治療内容・治療実施日、入院期間延長の有無などを記載する。
術後経過		排ガスまたは排便までの日数、食事開始日、鎮痛剤使用の有無、退院日、退院時の転帰、入院中の再手術の有無 (ありの場合は再手術日、内容)
術後早期合併症 (Clavien-Dindo grade分類) /有害事象 (CTCAE v5.0)		問診、診察等により、有害事象の有無を確認する。 有害事象が発生した場合は、事象名、発現日・回復日、最悪Grade、転帰、重篤性 (重篤/非重篤)、吻合法との関連性、予測可能性 (既知・予期される/未知・予期されない)、治療内容・治療実施日、再入院の有無などを記載する。
病理所見 ※大腸多発癌の場合は最も進行度が高いものについて評価する		原発巣の肉眼型 (0型/1型/2型/3型/4型/5型)、組織型 (乳頭腺癌/高分化腺癌/中分化腺癌/低分化腺癌/粘液癌/印鑑細胞癌/腺扁平上皮癌/その他)、壁深達度 (pT1a/pT1b/pT2/pT3/pT4a/pT4b/pTX)、腫瘍の大きさ (最大径)、リンパ節転移の程度 (pN0/pN1a/pN2b/pN2a/N2b/N3/NX)、リンパ節検索個数、リンパ節転移個数、近位切離端 (PM0/PM1/PMX)、遠位切離端 (DM0/DM1/DMX)、外科剥離面 (RM0/RM1/RMX)、遠隔転移 (cM0/cM1)、遠隔転移の部位 (肝/肺/腹膜/骨/領域リンパ節以外のリンパ節/その他)、進行度分類 (pStage 0/ I/IIa/IIb/IIc/IIIa/IIIb/IIIc/IVa/IVb/IVc)、癌遺残 (R0/R1/R2/RX)
問診・診察		術後定期的外来にて、問診・診察を行う。
腫瘍マーカー		CEA、CA19-9
胸部・腹部CT		局所・遠隔転移再発、腹膜播種再発の有無を確認する。
大腸内視鏡		吻合部再発、その他の再発の有無を確認する。
術後晚期合併症 (Clavien-		問診、診察等により、有害事象の有無を確認する。

Dindo grade分類)／有害事象 (CTCAE v5.0)	有害事象が発生した場合は、事象名、発現時期・消失時期、程度 (最悪 Grade)、転帰、重篤性 (重篤／非重篤)、吻合法との関連性、予測可能性 (既知・予期される／未知・予期されない)、治療内容・治療実施日、再入院の有無、再手術の有無などを記載する。
転帰調査	生存 (最終生存確認日、死亡の有無、死亡日、死亡理由) 再発 (再発の有無、再発確認日、再発確認手段※1、再発部位※2) ※1 画像検査／病理学的検査／臨床所見／その他 ※2 腹膜／肝／肺／骨／領域リンパ節以外のリンパ節／その他 治療終了報告 (プロトコル治療完了もしくは中止) (中止の場合、中止日、中止理由) 術後補助化学療法の有無 (有の場合はその内容と期間)

7.3 併用薬 (療法) に関する規定

7.3.1 併用制限薬 (療法)

併用を制限する薬剤 (療法) の設定はない。

7.3.2 併用禁止薬 (療法)

併用を禁止する薬剤 (療法) の設定はない。

7.4 研究対象者への指導事項

研究責任 (分担) 医師は、研究開始前に研究対象者に対して以下の指導を行う。

- 1) 他科・他院を受診する際は、必ず研究に参加していることを当該医師または薬剤師に告げるとともに、可能な限り事前に担当医師に相談するよう指導する。
なお、事前に相談ができなかった場合は、事後に必ず担当医師に報告するよう指導する。
- 2) 体調不良が認められた場合は速やかに担当医師に報告し、受診の必要性について相談するよう指導する。
- 3) 本臨床研究に関する情報を、SNS 等に公開しないよう、指導する。

7.5 研究終了後の対応

研究対象者が、研究参加終了後においても研究の結果により得られた最善の診断および治療を受けることができるように努める。

7.6 研究対象者ごとの研究中止基準

以下の中止基準に該当する場合は、研究を中止する。

- 1) 研究対象者の自由意思による同意撤回の申し入れがあった場合
- 2) 登録後に、画像診断もしくは臨床診断により根治切除が達成できないと判断された場合

- 3) 術中所見にて、根治切除が達成できないと判断された場合
- 4) 吻合が不可能もしくは吻合前に開腹移行した場合
- 5) 臨床研究法および施行規則違反、選択基準違反または除外基準違反など、研究計画書からの重大な逸脱が判明した場合
- 6) 研究計画書の遵守が不可能になった場合
- 7) 研究対象者の妊娠が判明した場合
- 8) 研究全体が中止された場合
- 9) その他、研究責任者または担当医師により、研究の継続が困難と判断された場合
- 10) 研究対象者が死亡した場合

※プロトコル治療中止日は、1、2、5) ~9) の場合はプロトコル治療中止と判断した日、3、4) の場合は手術日、10) の場合は死亡日とする。

【設定根拠】

研究を倫理的に実施するため、また、研究対象者の安全性に配慮して設定した。

【中止時の対応方法】

研究責任医師および研究分担医師は、中止基準に該当するため研究を中止した場合には、当該研究対象者に対し適切な措置を講じ、中止の日付・時期、理由、経過等を診療記録等に明記する。

なお、研究治療開始後に同意の撤回があった場合は、その原因が手術の合併症によるものか、または有害事象（または疾病等）によるものか、あるいは偶発的事象（転居など）によるものかをできるだけ明らかにする。

臨床的に意義のある異常（臨床検査値を含む）が認められる場合は、適切な検査を行い、医学的に許容できる範囲に戻るまで、あるいは担当医師が追跡調査の必要がないと判断するまで、追跡調査を行う。研究中止後も持続する有害事象（または疾病等）については、事象が消失するか、担当医師が追跡調査の必要がないと判断するまで、追跡調査を実施する。

8. 評価に関する事項

8.1 評価指標（エンドポイント）

8.1.1 主要評価項目（Primary endpoint）

無再発生存期間（RFS; Relapse-free survival）

8.1.2 副次評価項目（Secondary endpoint）

- ① 腹膜播種再発割合
- ② 全生存期間（OS ; Overall survival）
- ③ 術中・術後早期の経過：手術時間、出血量、排ガスまたは排便までの日数、食事開始日、鎮痛剤使用の有無、術後在院日数
- ④ 手術合併症発生割合
 - ・術中合併症割合（手術開始から手術終了（閉創）まで）

- ・術後早期合併症発生割合（手術終了（閉創）から術後 30 日以内）
- ・術後晩期合併症発生割合（術後 31 日から術後 5 年以内）

⑤ 術後 90 日以内の再入院率

※術中合併症の評価には CTCAE v5.0- JCOG を、術後合併症の評価には Clavien-Dindo 分類 ver2.0 を用いる。

8.2 評価指標に関する評価、記録

<主要評価項目>

無再発生存期間（relapse-free survival : RFS）

[定義]

手術日から再発又はあらゆる原因による死亡のいずれか早い方までの期間。再発と判断されていない生存例では、最終生存確認日をもって打ち切りとする。なお、以下の場合には「再発」と判断する。

- ・ 各種画像所見（単純レントゲン、超音波検査、CT、MRI など）にて矛盾のない再発所見が認められた場合は「再発」とする。複数の画像所見で診断された場合は、最も早い画像検査施行日をもって「再発日」とする。
- ・ 画像診断や病理学的検査によらず、臨床所見のみで再発と診断された場合には、臨床的に「再発」と判断された日をもって「再発日」とする。「再発」の診断根拠となった所見を診療録及び症例報告書に記載する。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管、またはメール等で確認し、診療録に記録すること。
- ・ 画像所見・臨床所見にて確定診断が得られず、細胞診や生検にて再発と確定診断された場合、最も早い細胞診もしくは生検の検体採取日をもって「再発日」とする。腫瘍マーカーの上昇及び局所療法により治癒と判断される上皮内癌（carcinoma in situ）及び粘膜内癌は再発とは診断しない。

なお、本臨床研究における「再発」の判定は、担当医師が行い、中央判定は実施しない。

<副次評価項目>

① 腹膜播種再発割合

[定義]

解析対象集団を分母とし、手術日から最終追跡調査時までの期間に腹膜播種再発と診断された患者数を分子とする割合。「再発」の定義は<主要評価項目>の記載内容を参照のこと。

② 全生存期間（OS : Overall survival）

[定義]

手術日を起算日として、あらゆる原因による死亡までの期間。最終追跡調査時の生存者は、最終生存確認日をもって打ち切りとする。追跡不能な研究対象者においては、生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

③ 術中・術後早期の経過

手術時間、術中出血量、排ガスまたは排便までの日数、食事開始日、鎮痛剤使用の有無、術後在院日数

[定義]

- 1) 手術時間：麻酔記録上の手術時間
- 2) 術中出血量：麻酔記録上の出血量
- 3) 排ガスまたは排便までの日数：術後 1 日目以降に最初に排ガスまたは排便のいずれかが確認された日

- 4) 食事開始日：術後 1 日目以降に最初に経口摂取（流動食を含む固形物）が確認された日
- 5) 鎮痛剤使用の有無：以下のいずれかに該当する場合は「術後鎮痛剤使用あり」とする。薬剤の種類や投与法は問わない。
- ・ 術後 5 日目以降退院までの間に i) NSAID を含む非麻薬性鎮痛剤、または ii) 麻薬性鎮痛剤を使用した場合
 - ・ 術中から挿入されていた硬膜外麻酔を術後 5 日目以降も継続した場合以下のいずれかに該当する場合
- 6) 術後在院日数：手術日から退院日までの日数。転科/転院の場合は、転科/転院先での退院日とする。

④ 手術合併症発生割合

術中、および術後早期合併症発生割合（手術終了（閉創）から術後 30 日以内）、術後晚期合併症発生割合（術後 31 日から術後 5 年以内）に分ける。

・術中合併症発生割合

[定義]

解析対象集団を分母とし、手術開始から手術終了（閉創）までに発生した合併症について記載する。特に着目する合併症として下記（表 A）の合併症を抽出し、CTCAE v5.0- JCOG による最悪 Grade の頻度・割合を記載する。また、表に記載した以外の Grade 3 以上の合併症が発生した場合は、同様に記載する。合併症が発現した場合は、事象名、発現時期・消失時期、程度（Grade）、処置、転帰、重篤性（重篤／非重篤）、プロトコル治療との関連性、予測可能性（既知・予期される／未知・予期されない）等を、診療記録および症例報告書に記載する。

表 A 特に着目する術中合併症

CTCAE v5.0 SOC 日本語	CTCAE v5.0- Term日本語
血管障害	血栓塞栓症
傷害、中毒および処置合併症	術中出血
傷害、中毒および処置合併症	術中動脈損傷
傷害、中毒および処置合併症	術中静脈損傷
傷害、中毒および処置合併症	術中神経系損傷
傷害、中毒および処置合併症	術中筋骨格系損傷

・術後早期合併症発生割合（手術終了（閉創）から術後 30 日以内）

[定義]

解析対象集団を分母とし、手術終了（閉創）から術後 30 日以内に発生した合併症について記載する。特に着目する合併症として下記（表 B）の合併症を抽出し、Clavien-Dindo 分類による最悪 Grade の頻度・割合を記載する。また、表に記載した以外の Grade 3 以上の合併症が発生した場合は、同様に記載する。

合併症が発現した場合は、事象名、発現時期・消失時期、程度（Grade）、処置、転帰、重篤性（重篤／非重篤）、プロトコール治療との関連性、予測可能性（既知・予期される／未知・予期されない）等を、診療記録および症例報告書に記載する。

表 B 特に着目する術後早期合併症

評価項目	Clavien-Dindo 分類 v2.0
術後出血	術後出血
腹腔内出血	—
下部消化管出血	—
腸管瘻	腸管瘻
腹腔内膿瘍	腹腔内膿瘍
消化管縫合不全	消化管縫合不全
尿路感染	—
消化管吻合部狭窄	消化管吻合部狭窄
閉塞性イレウス	閉塞性イレウス
麻痺性イレウス	麻痺性イレウス
血栓症／塞栓症	血栓症／塞栓症
術後肺炎	肺炎
術後創感染	創感染（腹部創）
創臍離開	創し開（腹部創）

・術後晩期合併症発生割合（術後 31 日から術後 5 年以内）

[定義]

解析対象集団を分母とし、術後 31 日から術後 5 年以内に発生した合併症について記載する。特に着目する合併症として下記（表 C）の合併症について抽出し、Clavien-Dindo 分類による最悪 Grade の頻度・割合を記載する。また、表に記載した以外の Grade 3 以上の合併症が発生した場合は、同様に記載する。

合併症が発現した場合は、事象名、発現時期・消失時期、程度（Grade）、処置、転帰、重篤性（重篤／非重篤）、プロトコール治療との関連性、予測可能性（既知・予期される／未知・予期されない）等を、診療記録および症例報告書に記載する。腹壁癒痕ヘルニアは、触診により確認された小切開創に一致した腹壁欠損、または、CTスキャンやMRIなどの画像診断で検出された筋膜の欠損として定義する¹⁴。トロッカー部位およびストーマ関連のヘルニアは除外する¹⁴。

表 C 特に着目する術後晩期合併症

評価項目	Clavien-Dindo 分類 v2.0
腸管瘻	腸管瘻
腹腔内膿瘍	腹腔内膿瘍

消化管縫合不全	消化管縫合不全
消化管吻合部狭窄	消化管吻合部狭窄
閉塞性イレウス	閉塞性イレウス
麻痺性イレウス	麻痺性イレウス
尿路感染	—
血栓症／塞栓症	血栓症／塞栓症
術後肺炎	術後肺炎
術後創感染	術後創感染
創癒開	創し開
腹壁癒痕ヘルニア	腹壁癒痕ヘルニア

⑤ 術後 90 日以内の再入院率

[定義]

解析対象集団を分母とし、術後のあらゆる原因による再入院となった研究対象者の割合。

8.3 評価指標に関する解析の方法ならびに時期

「10. 統計的な解析に関する事項」参照。

9. 有害事象・手術合併症・不具合の記録、報告等に関する事項

9.1 有害事象・手術合併症・不具合に関する記録、報告、解析の方法

1) 有害事象

有害事象とは、実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じたすべての好ましくない、または意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）をいう。ただし、下表に含まれる事象は報告対象外とする。登録前から発現している症状や疾病は併存疾患として取り扱い、有害事象としない。

SOC※（CTCAE v5.0）	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 次に挙げる Grade3 以下の有害事象： 腹部膨満、腹痛、イレウス、下部消化管出血
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱
感染症および寄生虫症	ウイルス性肝炎 次に挙げる Grade3 以下の有害事象：骨盤内感染、カテーテル関連感染
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、低カルシウム血症、 低カリウム血症、低マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低リン酸血症、 Grade3 以下の低血糖、高血糖
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 次に挙げる Grade3 以下の有害事象：尿閉、尿路閉塞
呼吸器、胸郭および縦隔障害	副鼻腔障害、睡眠時無呼吸
皮膚および皮下組織障害	乏汗症
血管障害	リンパ浮腫

※ SOC : System Organ Class (器官別大分類)

手術合併症（後述）も有害事象に含まれるが、本研究では、手術合併症と手術合併症以外の有害事象を分けて集計することとする。

評価の対象とする期間は、手術後5年までとする。

有害事象（または疾病等）の事象名、発現時期・消失時期、程度（Grade）、処置、転帰、重篤性（重篤／非重篤）、プロトコール治療との関連性、予測可能性（既知・予期される／未知・予期されない）等を、診療記録および症例報告書に記載する。また、定期的に発生状況を集計し、モニタリング報告書に記載する。

なお、手術合併症以外の有害事象のGradeについては、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE）version5.0に基づき判定する。

Grade 1 : 軽症、無症状または軽度の症状がある、臨床所見または検査所見のみ、治療不要

Grade 2 : 中等症、最小限・局所的・非侵襲的治療を要する、年齢相応の身の回り以外の日常動作の制限

Grade 3 : 重症または医学的に重大であるが直ちに生命を脅かすものではない、入院または入院期間の延長を要する、活動不能・動作不能、身の回りの日常生活動作の制限

Grade 4 : 生命を脅かす、緊急処置を要する

Grade 5 : 有害事象による死亡

2) 手術合併症

本研究における手術合併症とは、プロトコール治療として実施した手術に関連して研究対象者に生じた好ましくない、または意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）と定義する。手術合併症は、全身麻酔合併症、術中合併症（手術開始から手術終了（閉創）まで）、術後早期合併症（手術終了（閉創）から術後 30 日以内）、術後晚期合併症（術後 31 日から術後 5 年以内）に分類する。評価の対象とする期間は手術後 5 年までとする。

手術合併症の事象名、発現時期・消失時期、程度（Grade）、処置、転帰、重篤性（重篤／非重篤）、プロトコール治療との関連性、予測可能性（既知・予期される／未知・予期されない）等を、診療記録および症例報告書に記載する。また、定期的に発生状況を集計し、モニタリング報告書に記載する。

なお、Gradeについては、術中合併症の評価にはCTCAE v5.0- JCOGを、術後合併症の評価にはClavien-Dindo分類 ver2.0を用いて評価する。

3) 重篤な有害事象・手術合併症

以下のいずれかに該当するものを重篤な有害事象・手術合併症とする。

- 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

評価の対象とする期間は手術後 90 日までとする。

有害事象・手術合併症の事象名、発現時期・消失時期、程度（Grade）、処置、転帰、重篤性（重篤／非重篤）、プロトコル治療との関連性、予測可能性（既知・予期される／未知・予期されない）等を、診療記録および症例報告書に記載する。また、定期的に発生状況を集計し、モニタリング報告書に記載する。

なお、Gradeについては、有害事象共通用語規準（Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE）version5.0またはClavien-Dindo分類 [JCOG術後合併症基準（Clavien-Dindo分類）ver2.0] に基づき判定する。

4) 不具合

不具合とは、機器の破損、作動不良等広く品質、安全性、性能等に関する機器の具合がよくないことをいい、設計、交付、保管、使用のいずれの段階によるものであるかを問わない。本研究では、プロトコル治療（腸管吻合を伴う腹腔鏡下の結腸癌手術）に使用する、自動縫合器を含む医療機器について特定の製品に限定しないが、不具合に該当する事象が発生した場合には、診療記録および症例報告書に記載する。また、定期的に発生状況を集計し、モニタリング報告書に記載する。また、必要に応じて、当該機器の製造販売企業と不具合に関する情報を共有する（個人情報を含まないような形で）。

9.2 予期される有害事象

本研究における予期される有害事象（手術合併症を含む）は以下のとおり。

- 1) 術中合併症
 - ・ 手術に関連する出血、消化管出血- {腹部、肛門、盲腸/虫垂、結腸、腹腔、直腸}
 - ・ 術中損傷- {脾、脾管、胆管、脾臓、副腎、大動脈、下大静脈、臓器の主要な動脈、臓器の主要な静脈、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸、小腸、前立腺、尿管、膀胱、腎臓、卵巣、骨盤}
 - ・ 血栓症/血栓/塞栓症、心臓虚血/心筋梗塞、上室性不整脈、心室性不整脈
 - ・ 神経障害
 - ・ 中枢神経系脳血管虚血、発熱、低体温
 - ・ アレルギー反応
- 2) 術後早期合併症
 - ・ 血管：血栓症/塞栓症
 - ・ 心臓/不整脈：心臓虚血/心筋梗塞、上室性不整脈、心室性不整脈

- ・ 全身症状：発熱、低体温、疲労
- ・ 肺：低酸素血症
- ・ 消化管：食欲不振、腹水（非悪性）、大腸炎、便秘、脱水、下痢、消化管瘻- {大腸、腹部、結腸、直腸、胆管}、麻痺性イレウス、悪心、嘔吐、消化管閉塞- {空腸、回腸、結腸}、消化管狭窄- {回腸、空腸、結腸}、消化管壊死- {回腸、空腸、結腸、直腸}、消化管穿孔- {胃、十二指腸、回腸、空腸、結腸、直腸}、縫合不全、消化管潰瘍-胃
- ・ 出血：消化管出血- {腹部、肛門、盲腸/虫垂、結腸、腹腔、直腸}、手術に関連する出血
- ・ 感染：感染性大腸炎、G0-2 の好中球減少を伴う感染- {創傷、カテーテル感染、腹部、肛門、虫垂、盲腸、結腸、腹腔、直腸}、発熱性好中球減少
- ・ リンパ管：乳びまたはリンパ液漏出、乳糜腹水*、浮腫：体幹/生殖器、四肢
- ・ 神経：中枢神経系脳血管虚血、錯乱、不眠症、気分変動、神経障害
- ・ 疼痛（腹壁、腹痛、筋痛、骨盤痛、直腸痛、肛門痛、創痛）
- ・ 腎/泌尿生殖：泌尿生殖器閉塞- {膀胱、卵管、前立腺、ストーマ、尿管、子宮}、頻尿、尿閉
- ・ 性/生殖機能：勃起障害、性欲低下、膣炎
- ・ その他：高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低カリウム血症、術後無気肺・喀痰排出障害、吃逆、SGOT、SGPT、アルカリフォスファターゼ、クレアチニン、高血糖、低アルブミン血症、アレルギー反応、ヘモグロビン、創解離、腹壁癒痕ヘルニア

3) 術後晩期合併症

- ・ 出血：消化管出血- {腹部、肛門、盲腸/虫垂、結腸、腹腔、直腸}、手術に関連する出血
- ・ 血管：血栓症/塞栓症
- ・ 心臓/不整脈：低血圧、心臓虚血/心筋梗塞、上室性不整脈、心室性不整脈
- ・ 全身症状：発熱、低体温、疲労、体重減少
- ・ 肺：術後肺炎*
- ・ 消化管：食欲不振、腹水（非悪性）、大腸炎、便秘、脱水、下痢、消化管瘻- {腹部、肛門、結腸、直腸}、麻痺性イレウス、悪心、嘔吐）、消化管閉塞- {空腸、回腸、結腸}、消化管狭窄- {回腸、空腸、結腸}、消化管壊死- {回腸、空腸、結腸、直腸}、消化管穿孔- {食道、十二指腸、回腸、空腸、結腸、直腸}、縫合不全
- ・ 感染：感染性大腸炎、G0-2 の好中球減少を伴う感染- {創傷、カテーテル感染、腹部、肛門、虫垂、盲腸、結腸、腹腔、直腸、尿路-細分類不能}、創解離、腹壁癒痕ヘルニア
- ・ リンパ管：乳びまたはリンパ液漏出、乳糜腹水、浮腫：体幹/生殖器、四肢
- ・ 神経：中枢神経系脳血管虚血、錯乱、不眠症、気分変動、神経障害
- ・ 疼痛（腹壁、腹痛、筋痛、骨盤痛、直腸痛、肛門痛、創痛）
- ・ 性/生殖機能：勃起障害、性欲低下

9.3 有害事象・手術合併症・不具合発生時の対応

9.3.1 有害事象・手術合併症・不具合の発生時の対応

担当医師は、有害事象（手術合併症を含む。以下同様）・不具合を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、問診記録等の原資料ならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また、プロトコル治療を中止した場合や、有害事象

に対する治療が必要となった場合には、研究対象者にその旨を伝える（有害事象発生時の補償については、「15. 金銭の支払い及び保障に関する事項」参照）。

9.3.2 重篤な有害事象・手術合併症・不具合の発生時の対応

研究期間中のすべての重篤な有害事象（手術合併症を含む。以下同様）、研究終了（中止）後に研究との関連性が疑われる重篤な有害事象については、速やかに研究対象者に適切な処置を施すとともに、研究代表者に報告する。研究代表者は、所定の書式（【安全性報告書式2】等）を用いて速やかに（原則として第一報は2週間以内に）研究機関の長（病院長）に報告するとともに、臨床研究審査委員会、臨床研究監視委員会に報告*する。また、速やかにすべての研究機関の長（病院長）にも通知する。

*：東京科学大学「倫理審査申請システム」から報告する。

9.3.3 予測できない重篤な有害事象・手術合併症・不具合の発生時の対応

予測できない重篤な有害事象（手術合併症を含む。以下同様）が発生した場合には、速やかに研究対象者に適切な処置を施すとともに、研究代表者に報告する。研究代表者は、所定の書式（【書式安1】等）を用いて速やかに（原則として第一報は2週間以内に）研究機関の長（病院長）に報告するとともに、臨床研究審査委員会、臨床研究監視委員会に報告*する。また、速やかにすべての研究機関の長（病院長）にも通知する。

*：東京科学大学「倫理審査申請システム」から報告する。

※「9.2 予期される有害事象」に記載の事象については、既知／予測できる事象とみなす。

9.4 有害事象・手術合併症・不具合発生後の研究対象者の観察

有害事象（手術合併症を含む。以下同様）発生後の研究対象者の観察については、有害事象が消失・回復するまで、あるいは担当医師が追跡の必要がないと判断するまで、追跡調査を行う。

10. 統計的な解析に関する事項

本研究の統計解析計画の概要を以下に示す。なお、統計解析計画の詳細は、別途、統計解析計画書に定める。統計解析計画書において、解析方法等について本研究計画書の概要から変更する必要があるが、主要評価項目の定義や解析方法等、本臨床研究の結果解釈に大きく影響する内容が変更される場合には、本研究計画書を改訂する。

10.1 解析対象集団

10.1.1 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、FAS)

本研究に登録され無作為化されたすべての症例から最小限の除外可能な症例を除いた集団。最小限の除外可能な症例とは、原則として以下に限定される。

- ・ 研究対象集団の条件を満たさない症例（確定診断で対象外疾患と判定された症例、明確に定義され客観的に判定可能な重要な選択・除外基準に抵触する症例）
- ・ 無作為化後、手術を受けていない症例
- ・ 術中所見にて、根治切除が達成できないと判断された場合

- ・ 吻合が不可能もしくは吻合前に開腹移行した場合
- ・ 無作為化後のデータが全くない症例

10.1.2 研究計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set、PPS)

FAS から、研究方法や併用療法など研究計画書の規定に対して、以下に示すような重大な違反があった症例を除いた研究対象者の集団と定義する。

- ・ 選択基準違反
- ・ 除外基準違反

10.1.3 安全性解析対象集団 (Safety Analysis Set、SAS)

本研究に登録され無作為化された症例のうち、手術が行われたすべての研究対象者の集団と定義する。

10.2 目標登録数と設定根拠

目標登録数：1400例

(IA群 [体腔内吻合]：700例、EA群 [体腔外吻合]：700例)

【設定根拠】

主要評価項目であるRFSについて、従来法であるEA法では3年RFSが65%～約80%と報告¹⁻⁴されていることから、本試験におけるEA群の3年RFSは約80%と予想される。IA群ではEA群に対して3年RFSで5%以上劣っていないことを期待し、両群の3年RFSの真の差が5%に相当する差より小さければ、IA群がEA群に対して非劣性であると判断する。

EA法の3年RFSを80%、登録3年、追跡3年、 $\alpha = 5\%$ (片側)、検出力80%、3年RFSの非劣性マージン5% (許容ハザード比1.29) として、IA群のEA群に対する非劣性の検証に必要な症例数を求めると、両群併せて1348例となる。約4%の脱落を考慮し、1400例を目標症例数とした。

当該目標登録数は見込み登録数として取り扱い、当該見込み登録数を超過することを許容する。ただし、研究代表者は、本研究における各実施医療機関の実登録数を積算した症例数が本研究の目標登録数を超過しないように管理する。研究全体の目標登録数を追加する必要がある場合は、事前に臨床研究審査委員会の承認を得る。

10.3 症例の取扱い

原則として登録された症例については、研究代表者と統計解析責任者等が協議の上、症例の取扱いを決定する。新たな問題が起こった場合の症例の取扱いについても、研究代表者および統計解析責任者等が協議の上決定し、いずれの場合も、症例取扱いの決定内容について記録に残す。

10.4 データの取扱い

データ集計・解析時におけるデータの取扱いについては、原則として以下に示す通りとする。疑義が生じた場合は、研究代表医師および統計解析責任者が協議の上、決定する。欠測値に対しては、必要に応じて補完を行う。詳細については、別途、統計解析計画書に記載する。

10.5 統計解析項目および解析計画

全ての有効性評価において、FAS における解析を主たる解析とし、参考として PPS における解析を行う。

安全性の解析は、SAS における解析を実施する。

統計解析の詳細はデータ固定前に別途作成する統計解析計画書に規定する。

10.5.1 研究対象者の背景の要約

各解析対象集団における研究対象者の背景データの分布および要約統計量を、割付群ごとに算出する。名義変数および順序変数については、カテゴリの頻度および割合を割付群ごとに示す。連続変数については要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を割付群ごとに算出する。

群間の比較には、名義変数については、Pearson のカイ 2 乗検定、ただし期待度数が 5 未満のセルが 20%以上の場合は Fisher の直接確率検定を用いる。順序変数については Wilcoxon の順位和検定、連続変数については Student の t 検定を用いる。有意水準は両側 5%とする。

10.5.2 主要評価項目の解析

・無再発生存期間（RFS; Relapse-free survival）

主たる解析は FAS を対象に行う。割付調整因子を層別因子とし、割付群のみを共変量として層別ロジック検定を行う。

割付調整因子を層別因子とし、割付群のみを共変量として含めた Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、EA 群に対する IA 群のハザード比の両側 95%信頼区間を算出する。

各割付群について、累積生存割合、生存期間中央値（MST）、年次生存割合等の推定は Kaplan-Meier 法を用いて行う。生存期間中央値の両側 95%信頼区間を Brookmeyer and Crowley の方法を用いて算出する。さらに、Greenwood の公式を用いて累積生存割合等の両側 95%信頼区間を求める。

10.5.3 副次評価項目の解析

①および②については、主たる解析は FAS を対象に行う。多重性の調整は行わない。

③～⑥については、主たる解析は SAS を対象に行う。多重性の調整は行わない。

① 腹膜播種再発割合

手術日から追跡終了までの期間に腹膜播種再発と診断された患者の割合をおよびその 95%信頼区間を、割付群毎に算出する。信頼区間の算出には Clopper-Pearson 法を用いる。

さらに、EA 群に対する IA 群の播種再発のオッズ比およびその 95%信頼区間も算出する。

② 全生存期間 (OS ; Overall survival)

無再発生存期間 (RFS) と同様の解析を実施する。

③ 術中・術後早期の経過

手術時間、出血量、排ガスまたは排便までの日数、食事開始日、鎮痛剤使用日数、術後在院日数について、割付群毎に分布の集計を行う。(「8.1.2 副次評価項目」参照)

④ 手術合併症発生割合

- ・術中合併症割合 (手術開始から手術終了 (閉創) まで)
- ・術後早期合併症発生割合 (手術終了 (閉創) から術後 30 日以内)
- ・術後晚期合併症発生割合 (術後 31 日から術後 5 年以内)

⑤ 術後 90 日以内の再入院率

手術日から術後 90 日までの期間に再入院となった患者の割合およびその 95%信頼区間を、割付群毎に算出する。信頼区間の算出には Clopper-Pearson 法を用いる。

さらに、EA 群に対する IA 群の播種再発のオッズ比およびその 95%信頼区間も算出する。

10.5.4 サブグループ解析

以下に示す因子に基づくサブグループ解析を行う。Cox 比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とそれの両側 95%信頼区間を求める。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。その他、解析時点において臨床的意義が期待される臨床病理学的特徴や予後等に関連したサブグループ解析を行う。

<サブグループ解析を予定している因子>

- ・ 年齢 (65歳未満 / 65歳以上)
- ・ ECOG-PS (0, 1 / 2)
- ・ 性別 (男性 / 女性)
- ・ BMI (25以下 / 25より大きい)
- ・ cT (T1, T2, T3 / T4a / T4b)
- ・ cN (N0 / N1 / N2)
- ・ 組織型 (乳頭腺癌・高分化腺癌 / 中分化腺癌 / その他)
- ・ アプローチ法 (腹腔鏡 / ロボット支援下)
- ・ 腸管吻合に使用した縫合器の種類 (Powered Echelon Flex GST System / Echelon™ 3000 Stapler / エンドGIA™ トライステーブル / SureForm / EndoWrist Staple など)
- ・ 手術に技術認定医の参加 (あり / なし)

10.6 中間解析

登録開始後 2 年が経過した時点で得られているデータを用いて中間解析を行う。

その結果、いずれか片方の群で播種再発が 7%を超える、かつ、それがもう一方の 2 倍以上となった場合、それ以上の不利益が生じないようにするため、その時点で研究を中止する。

10.7 最終解析

最終登録症例の登録日から 3 年後を以て追跡期間終了とする。追跡期間終了後、データが得られた症例が固定された後に、主たる解析を行う。統計解析責任者が「解析報告書」をまとめ、研究代表者に提出する。

11. 原資料等の閲覧に関する事項

本研究における原資料とは、診療録、各種検査データ、手術記録、患者評価シート等とする。

研究責任者および実施医療機関の管理者は、本研究に関するモニタリングおよび監査ならびに臨床研究審査委員会および規制当局による調査を受け入れ、その際に、本研究に関する原資料等の全ての資料を直接閲覧に供することを保証する。

診療記録に記載が無く症例報告書に記載されたデータのうち、以下に示す記載項目は、症例報告書の記載を原資料とする。

- 1) 併用薬（または療法）の使用目的、併用療法の実施目的
- 2) 合併症・有害事象の重篤度、程度、転帰、転帰日、プロトコル治療等との因果関係、因果関係を判定した理由
- 3) 中止日、中止理由、中止の原因となった合併症・有害事象、中止後の経過および追跡調査の結果
- 4) 担当医師コメント

12. 品質管理および品質保証に関する事項

12.1 モニタリング

研究代表者は、研究が安全に、かつ研究計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、モニタリングを実施する。また、モニタリングを担当するモニタリング担当者を指名する。モニタリング担当者は、研究期間を通じて本研究が最新の研究計画書および研究関連指針を遵守して実施されていることを確認し、その確認した結果について、モニタリング報告書を作成し、研究代表者に提出する。研究代表者はモニタリング報告書を検討し、問題点を研究機関の研究者と情報共有し、その改善に努める。モニタリング担当者は、モニタリングの際に得た研究対象者の個人情報情報を漏らしてはならない。

- 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 有害事象・不具合：群
- ⑧ 全生存期間、無病生存期間：全登録例
- ⑨ その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

12.2 監査

本研究は、現在保険診療下で実施されている手術手技に関する比較試験であることから、研究者等が品質を確保することとし、監査は実施しない。ただし、研究対象者の安全性に重大な影響を与える事象等が発生した場合等は、必要に応じて監査の実施を検討する。

13. 倫理的な配慮に関する事項

13.1 法令等の遵守

本研究に関係するすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」(2013 年 10 月、日本医師会訳)^{A)} 及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和 4 年 3 月 10 日一部改正)^{B)} ならびに関連通知を遵守して本研究を実施する。

A) <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>

B) <https://www.mhlw.go.jp/content/000909926.pdf>

13.2 予期される利益、負担および不利益

1) 予期される利益

本研究に参加することにより研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

2) 予期される不利益

体腔内吻合法 (IA 法) と体腔外吻合法 (EA 法) の技術的な難易度の比較について、腹腔鏡下手術に習熟している医師が施行する場合差はなく、また合併症の発生頻度や安全性その他についても差はないと考えられる。実際に、海外で行われたロボット支援下 IA 法と EA 法の短期成績に関する無作為化比較試験では、術後の疼痛、嘔気、歩行までの日数、初回排便までの日数、入院期間等において EA 群と IA 群で有意差はないと報告されている¹¹⁾。このことから、本研究に参加することに伴う特段の不利益はないと考える。

また、本臨床研究では、各実施医療機関内に内視鏡外科学会認定 技術認定医が勤務していることを研究参加の条件とする。これにより、手術の質および安全性を担保し、研究対象者のリスクを最小化するとともに、質の高い臨床研究とすることが可能と考える。

3) 予期される負担

本研究に参加することによる、入院期間、来院回数、検査回数、診察・検査時間などは、通常診療と同程度である。なお、本研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。(「15. 金銭の支払いおよび補償に関する事項」参照)。

4) リスクを最小化する方策

本研究では、大腸癌手術が必要であり、もともと手術を予定している患者を研究対象者としているため、研究参加に伴い、通常診療を超える身体的リスクが生じる可能性は低いと考えているが、追跡期間を通じて、担当医師は、研究対象者の状態に十分に注意し、有害事象の早期発見に努める。

プロトコル治療に起因する合併症・有害事象が起きた場合は、対応を個別に検討する。研究対象者の個人情報の保護に対する配慮については、「21. 個人情報等の取扱い」参照。

13.3 研究対象者に係わる遺伝的特徴等に関する研究結果や偶発的初見の取扱い

本研究では研究対象者の健康、遺伝学的特徴に関する重要な知見が得られるような検査・解析は実施しない。

14. 情報・試料等の収集、保管、廃棄に関する事項

14.1 情報の収集、保管、廃棄

本研究では、収集する情報（研究データ）については、電子データ管理システム（EDC システム）「eACReSS」に入力し、管理する。入力された情報は、東京科学大学の eACReSS サーバ内に保管される。

* : 「eACReSS」は、大学病院臨床試験アライアンス事業にて整備された臨床研究データを管理する専用システムである。大学病院臨床試験アライアンスは、関東甲信越地区の 8 つの国立大学からなる治験・臨床研究のアライアンスである。（東京大学、千葉大学、東京科学大学、筑波大学、群馬大学、新潟大学、信州大学、山梨大学）

- ① 保管場所：東京科学大学「eACReSS」サーバ内
- ② 保管責任者：佐々木 優香（東京科学大学 ヘルスサイエンス R&D センター）
- ③ 保存期間：研究終了後 10 年間
- ④ 廃棄方法：データは復元不可能な状態に処理して廃棄する。
- ⑤ 二次利用の可能性： あり なし

なお、EDC システムに入力する以外の研究実施に係る書類、原資料（問診記録、ワークシート等）等の紙媒体については、各研究実施医療機関の施錠可能な保管庫で保管する。

- ① 保管責任者：各研究実施医療機関の研究責任者
- ② 保存期間：研究終了後 10 年間
- ③ 廃棄方法：シュレッダー等の復元不可能な状態に処理して廃棄する。

また、将来の研究のために、本研究で得られた研究対象者のデータを利用する可能性がある。これらの将来の研究を実施する場合には、別途研究計画書を作成し、改めて倫理審査委員会等で審査を受けた上で実施する（「21.2 データの二次利用」参照）。

14.2 試料の収集、保管、廃棄

本研究では、研究対象者から血液、組織、細胞、体液、排泄物及びこれらから抽出した DNA 等を採取・使用する予定はない。

15. 金銭の支払いおよび補償に関する事項

15.1 金銭の支払い（研究対象者の費用負担）

本研究におけるプロトコル治療（IA 法または EA 法による腸管吻合を伴う腹腔鏡下結腸癌手術）は、保険診療の範囲内であり、本研究に参加することによる、研究対象者の追加の費用負担は発生しない。研究対象者の費用負担は通常診療で発生する費用の範囲内である。

15.2 補償に関する事項

本研究は、通常の医療の範囲を超える医療行為を行わないことから、臨床研究保険には加入しない。ただし、本研究の実施に伴い生じた健康被害に対しては医療の提供等により適切な措置を講じる他、本研究における通常の医療行為に起因する研究対象者の健康被害に備えて、研究に参加する医師は医師賠償責任保険には必ず加入する。

16. 情報の公表

- 本研究は、研究の実施に先立ち、臨床研究データベース（jRCT 臨床研究等提出・公開システム（<https://jrct.niph.go.jp/>））に研究内容の登録を行う。
- 研究の成果は国内外の研究会・学会、論文等にて公表されるが、その際は、研究対象者を特定できる情報を含まない形で公表される。

17. 実施期間

総研究期間：実施計画の jRCT 公表日～2029 年 12 月 31 日（5 年）

予定登録期間：3 年、追跡期間：登録終了後 3 年、解析期間：1 年 計 7 年が最長の研究期間と考えられるため、延長の場合は 5 年ごとに延長申請を行う。

18. 研究対象者に対する説明および同意

すべての研究対象者から自由意思に基づく文書による同意を得る。同意は、同意文書に署名することで文書として記録される。本研究計画書を承認する同一の臨床研究審査委員会等により承認された説明文書及び同意文書を用いる。

研究対象者は、正当な根拠がなくとも、自由に研究への参加を拒否するまたはいつでも研究を中止することができる。研究対象者は拒否または中止により不利益を被ることはない。

担当医師（もしくは研究代表者が指名した研究協力者）が適切かつ重要な情報を提供し、平易な言葉を用いて十分に説明した後に、同意文書に、研究対象者及び同意取得者（担当医師）の両者が自ら署名し、日付を記入する。なお、研究協力者が補足的に説明した場合はその研究協力者も署名し、日付を記入する。研究対象者は説明文書及び署名した同意文書の写しを受取り、原本は研究機関にて保管する。

研究計画書が改訂され、研究の手順が大幅に追加または変更される場合、研究対象者は追加の同意文書への署名を依頼されることがある。

《研究対象者に対する説明事項》

同意説明文書には、以下の事項を記載する。

- ① 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- ② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名（多機関共同研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む）
- ③ 研究の目的及び意義
- ④ 研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的及び取扱いを含む）及び期間
- ⑤ 研究対象者として選定された理由
- ⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ⑦ 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨（研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由を含む）
- ⑧ 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨ 研究に関する情報公開の方法
- ⑩ 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑪ 個人情報等の取扱い（個人が特定できないような措置を行う場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名加工情報を作成する場合にはその旨を含む）
- ⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬ 研究の資金源その他の研究機関の研究に係る利益相反、及び個人の収益その他の研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭ 研究により得られた結果等の取扱い
- ⑮ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応（遺伝カウンセリングを含む）
- ⑯ 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- ⑰ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項
- ⑱ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
- ⑲ 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
- ⑳ 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- ㉑ 侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究であって介入を行うものの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

19. 利益相反に関する事項

本研究は、東京科学大学 消化管外科学分野の研究費（運営費寄付金等）により実施する。手術に用いる自動縫合器の製造販売企業からの資金や便益等の提供はなく、研究者が企業とは独立に、研究計画立案・実施・結果の解析・結果の公表を行うものである。なお、本研究に係る研究者の利益相反状況については、各研究実施医療機関の利益相反管理体制（各実施医療機関の利益相反委員会等）の規定に従って管理される。利益相反の開示内容

の変更が生じた場合には同委員会等に申告を行う。

本研究に関して、ジョンソン・エンド・ジョンソン社と研究責任者である絹笠祐介との間に利益相反が存在する（講演料の受領）が、本研究の結果に関しては、利益相反に関係なく、研究の独立性が確保されている。

20. 知的財産権

本研究により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表者（または本研究の実施医療機関）に帰属する。具体的な取扱いや配分については協議して決定するものとする。

21. 個人情報等の取扱い

21.1 個人情報の保護

本研究の実施に係るデータ類および同意文書等を取扱う際は、研究対象者の個人情報保護に十分配慮する。症例報告書等の記載は識別コードを用いて行う。本研究の結果を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。本研究で収集する情報やデータは、氏名、イニシャル、患者IDなどの個人情報ははずし、新たな符号をつけて加工して個人が識別できないようにする。また、これらの情報の管理は、「14. 情報・試料等の収集、保管、廃棄」の項に従い適切に対応するほか、個人情報保護に関して実施医療機関内に別途規程や手順がある場合はその規程や手順に従い適切に対応する。

21.2 データの二次利用

本研究で得られたデータは改めて臨床研究審査委員会または倫理審査委員会等の承認を経て二次利用（附随研究）される可能性があり、記録の保存に記載された期間を超えて保存される可能性があるが、その場合も研究対象者の個人情報は「21.1 個人情報の保護」の項と同様の方法で保護される。

22. 研究計画書の遵守および研究計画書の変更

22.1 研究計画書の遵守

本研究に携わる研究者は、研究対象者の安全と人権を損なわない限り、研究計画書を遵守して本研究を実施する。

22.2 研究計画書の変更

研究代表者は、本研究開始後に研究計画書（説明文書および同意文書を含む）の変更が必要になった場合、臨床研究審査委員会で変更内容とその理由等について、再度審査を受け、承認を得る。承認後、その変更内容を研究機関の定める手順に従い研究機関の長（病院長）に通知するとともに、他の実施医療機関の研究責任者にその旨を情報提供する。情報提供を受けた研究責任者は、当該実施医療機関の手順に従いその変更内容を実施医療機関の管理者に報告または管理者の実施許可を得る。すべての研究責任者及び担当医師は、臨床研究審査委員会の承認または研究機関の長（病院長）の承認を得る前に、変更した研究計画書（説明文書および同意文書）にて研究を実施してはならない。

23. 研究計画書からの逸脱（不適合）の取扱い

- 研究責任者及び担当医師は、研究代表者の事前の合意及び臨床研究審査委員会の事前の審査に基づく研究機関の長（病院長）の承認を得る前に、研究計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。
- 研究責任者及び担当医師は、緊急回避等やむをえない理由により、臨床研究審査委員会の事前の承認を得る前に、研究計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、研究責任者及び担当医師は、逸脱または変更の内容及び理由ならびに研究計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、臨床研究審査委員会に提出し、臨床研究審査委員会及び研究機関の長（病院長）の承認を得るものとする。
- 研究責任者及び担当医師は、研究計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともにすべて記録しなければならない。
- 研究責任者及び担当医師は、不適合のうち特に重大なものが判明した場合においては、速やかに研究機関の研究機関の長（病院長）に報告するとともに、研究代表者に通知する。研究代表者は、臨床研究審査委員会等に報告し、必要な対応を行う。また、研究代表者は、速やかに他の研究責任者等に情報提供する。

24. 研究機関の長への報告と方法

研究実施期間中は、研究代表者及び研究責任者は1年に1回、研究の実施状況について、臨床研究審査委員会及び研究機関の長（病院長）に報告する。

また、以下の項目に該当する内容については、研究代表者及び研究責任者は、速やかに臨床研究審査委員会及び研究機関の長（病院長）に文書で報告する。

- 研究の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実、情報または損なうおそれのある情報で研究継続に影響を与えると考えられるもの
- 研究の実施の適正性もしくは研究結果の信頼を損なう事実、情報又は損なう恐れのある情報
- 重篤な有害事象の発生が認められた場合
- 研究の進捗状況や有害事象の発生状況及び研究が終了（中止含む）した場合

25. 研究の中止

- 研究代表者が 研究の中止または中断を決定した場合には、速やかに臨床研究審査委員会と同時に研究機関の長（病院長）にその理由とともに報告*する。
- 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に不適合の程度が重大で中止とされた場合には、研究機関の長（病院長）は厚生労働大臣に報告をする。研究対象者は速やかにプロトコール治療を中止する。

*：東京科学大学「倫理審査申請システム」から報告する。

26. 研究の終了

- 統計解析報告書の完成を以て、研究の終了とする。研究が終了した場合には、臨床研究審査委員会と同時に研究機関の長（病院長）に報告するとともに、他の実施医療機関の研究責任者に情報提供する。情報提供を受けた研究責任者は提供を受けた情報を当該実施医療機関の管理者に報告する。

※東京科学大学「倫理審査申請システム」を通じて報告する。

- 研究代表者は、研究の終了を jRCT 臨床研究等提出・公開システムにもその旨を報告する。

27. 参考資料・引用文献

1. Kitano S, Inomata M, Mizusawa J et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2 (4): 261-268.
2. Hanna MH, Hwang GS, Phelan MJ et al. Laparoscopic right hemicolectomy: short- and long-term outcomes of intracorporeal versus extracorporeal anastomosis. *Surg Endosc* 2016; 30 (9): 3933-3942.
3. Ozawa H, Toyota N, Sakamoto J et al. Mid-term outcomes of intracorporeal versus extracorporeal anastomosis after laparoscopic colectomy: a propensity score-matched cohort study from a single institution. *Surg Today* 2023; 53 (8): 992-1000.
4. Yamanashi T, Nakamura T, Sato T et al. Laparoscopic surgery for locally advanced T4 colon cancer: the long-term outcomes and prognostic factors. *Surg Today* 2018; 48 (5): 534-544.
5. Cleary RK, Silveira M, Reidy TJ et al. Intracorporeal and extracorporeal anastomosis for robotic-assisted and laparoscopic right colectomy: short-term outcomes of a multi-center prospective trial. *Surg Endosc* 2022; 36 (6): 4349-4358.
6. Bollo J, Turrado V, Rabal A et al. Randomized clinical trial of intracorporeal versus extracorporeal anastomosis in laparoscopic right colectomy (IEA trial). *Br J Surg* 2020; 107 (4): 364-372.
7. Liao CK, Chern YJ, Lin YC et al. Short- and medium-term outcomes of intracorporeal versus extracorporeal anastomosis in laparoscopic right colectomy: a propensity score-matched study. *World J Surg Oncol* 2021; 19 (1): 6.
8. 森義之, 三井文彦, 藤井秀樹. 大腸癌切除時における腸管内遊離癌細胞の検出頻度と臨床的意義. *日本大腸肛門病会誌* 2009; 62: 1-6.
9. Kobayashi S, Inoue Y, Fujita F et al. Extent of intraluminal exfoliated malignant cells during surgery for colon cancer: Differences in cell abundance ratio between laparoscopic and open surgery. *Asian J Endosc Surg* 2019; 12 (2): 145-149.
10. Ikehara K ES, Kumamoto K, et al. Positive detection of exfoliated colon cancer cells on linear stapler cartridges was associated with depth of tumor invasion and preoperative bowel preparation in colon cancer. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 233-237.
11. Dohrn N, Yikilmaz H, Laursen M et al. Intracorporeal Versus Extracorporeal Anastomosis in Robotic Right Colectomy: A Multicenter, Triple-blind, Randomized Clinical Trial. *Ann Surg* 2022; 276 (5): e294-e301.
12. James D Brierley, Mary K Gospodarowicz, Christian Wittekind 編, UICC 日本委員会 TNM 委員会訳. *TNM 悪性腫瘍の分類 第 8 版 日本語版*. 金原出版株式会社, 東京 ; 2017.

13. 大腸癌研究会編. 大腸癌取扱い規約 第 9 版. 金原出版株式会社, 東京; 2018.
14. DeSouza A, Domajnko B, Park J, et al. Incisional hernia, midline versus low transverse incision: what is the ideal incision for specimen extraction and hand-assisted laparoscopy? Surg Endosc. 2011 Apr;25(4):1031-6.