

多機関共同研究

医学研究計画書

10mm 以上 20mm 以下の大腸ポリープに対する Underwater EMR の局所遺残再発に関する検討

Investigation for Locoregional Recurrences of Underwater Endoscopic Mucosal Resection for Intermediate-Size Colorectal Polyps

研究代表者

上堂 文也

大阪国際がんセンター

〒541-8567 大阪府大阪市中央区大手前 3-1-69

TEL: 06-6945-1181

試験事務局

山階 武

関西医科大学総合医療センター 消化器肝臓内科

〒570-8507 守口市文園町 10-15

TEL: 06-6992-1001

統計解析責任者

石川 秀樹

石川消化器内科

〒541-0043 大阪市中央区今橋 3-2-17 緒方ビル

2F

TEL. 06-6202-6566

FAX. 06-6202-6567

2022 年 5 月 17 日作成 第 1 版

2022 年 10 月 16 日作成 第 1.1 版

2022 年 11 月 29 日作成 1.2 版

略語および用語の一覧 / 略語および定義

略語	省略しない表現
CEMR	conventional endoscopic mucosal resection
UEMR	underwater endoscopic mucosal resection
UMIN-CTR	University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry
TNM	Tumor Nodes Metastasis
UICC	Union for International Cancer Control
M	Mucosa
SM	Submucosa
MP	Muscularis propria
SS	Subserosa
SE	Serosa
NBI	Narrow Band Imaging
NICE	NBI International Colorectal Endoscopic
AE	有害事象、Adverse event
SAE	重篤な有害事象、Serious adverse event
CRF	記録用紙、Case Report Form

目次

略語および用語の一覧 / 略語および定義

1. 概要 (p.7)
 - 1.1. シェーマ
 - 1.2. スタディカレンダー
 - 1.3. 目的
 - 1.3.1. Primary endpoint
 - 1.3.2. Secondary endpoints
 - 1.4. 対象
 - 1.5. 予定登録数と研究期間
 - 1.6. 問合せ先
2. 背景と試験計画の根拠 (p.9)
 - 2.1. 試験計画設定の背景と意義
 - 2.2. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約
 - 2.2.1. 予想される利益
 - 2.2.2. 予想される危険と不利益
 - 2.2.3. 本試験の意義
 - 2.3. 試験デザイン
 - 2.3.1. エンドポイントの設定根拠
 - 2.3.2. サンプルサイズの設定根拠
3. 本臨床試験で用いる基準・定義 (p.12)
 - 3.1. 大腸の区分
 - 3.2. 形態分類
 - 3.3. 腫瘍の深達度診断:臨床病気分類のT分類
 - 3.4. 病理組織学的分類
 - 3.5. ポリープ長径
 - 3.6. 大腸粘膜内腫瘍性病変の内視鏡診断の指標
4. 研究対象者の選択基準 (p.16)
 - 4.1. 適確基準(組み入れ基準)
 - 4.2. 除外基準
 - 4.3. プロトコール治療中止基準
 - 4.4. プロトコール治療完了基準
5. 登録 (p.17)
 - 5.1. 登録の手順
 - 5.2. ランダム化
 - 5.3. 登録に際しての注意事項

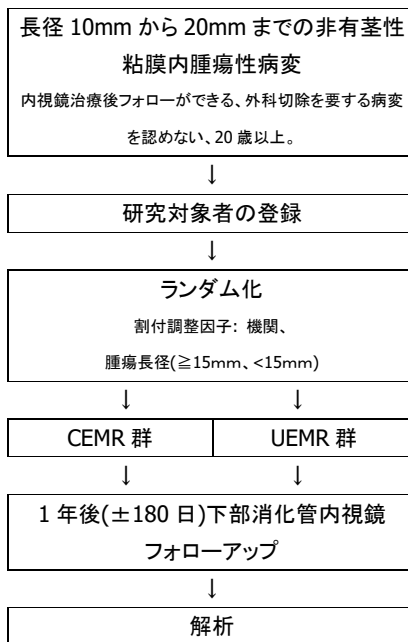
6. 下部消化管内視鏡検査と切除方法 (p.18)
 - 6.1. 検査方法
 - 6.1.1. 試験担当医
 - 6.1.2. 腸管前処置方法
 - 6.1.3. 検査時の鎮痙剤
 - 6.1.4. 検査時の鎮静剤
 - 6.1.5. 検査時の抗血栓薬
 - 6.1.6. 検査時の観察方法
 - 6.2. ポリープ切除方法
 - 6.2.1. CEMR
 - 6.2.2. UEMR
 - 6.2.3. 切除後検体の取り扱い
7. フォローアップ (p.19)
 - 7.1. フォローアップの方法
 - 7.2. フォローアップの施行日
8. 大腸腫瘍性病変の切除後の病理診断 (p.20)
 - 8.1. 病理組織学的分類
 - 8.2. 切除断端
 - 8.3. 局所遺残再発の定義
9. 予期される有害反応 (p.22)
 - 9.1. 腸管前処置により予期される有害反応
 - 9.2. 下部消化管内視鏡検査およびポリープ切除により予期される有害反応
10. 評価項目 (p.22)
 - 10.1. 登録前の評価項目
 - 10.2. 下部消化管内視鏡検査時の評価項目
 - 10.3. ポリープ切除時の評価項目
 - 10.4. 病理組織診断の評価項目
 - 10.5. フォローアップ時の評価項目
11. データ収集 (p.23)
 - 11.1. 記録用紙の種類と提出期限
 - 11.2. 記録用紙の送付方法
 - 11.3. 記録用紙の修正
12. 有害事象 (p.24)
 - 12.1. 定義
 - 12.1.1. 有害事象 (Adverse event: AE)
 - 12.1.2. 重篤な有害事象 (Serious adverse event: SAE)

- 12.2. 有害事象の記録
- 12.3. 有害事象の報告
- 13. 判定とエンドポイント、統計解析 (p.26)
 - 13.1. 解析集団の定義
 - 13.1.1. 全登録例
 - 13.1.2. 全適格例
 - 13.2. エンドポイントの定義
 - 13.2.1. Primary endpoint
 - 13.2.2. Secondary endpoints
 - 13.2.3. 有害反応
 - 13.3. 統計解析
 - 13.3.1. 統計解析計画
 - 13.3.2. 安全性の解析
 - 13.3.3. 中間解析
 - 13.3.4. 研究期間
- 14. モニタリングと監査 (p.28)
 - 14.1. 定期モニタリング
 - 14.1.1. モニタリングの項目
 - 14.1.2. 適格性(適格・不適格)
 - 14.1.3. プロトコル逸脱・違反
- 15. 倫理的事項 (p.31)
 - 15.1. 研究対象者の保護
 - 15.2. インフォームド・コンセント
 - 15.2.1. 研究対象者への説明
 - 15.2.2. 代諾者等からインフォームド・コンセントを得る場合
 - 15.2.3. 説明と同意の取得
 - 15.2.4. 本試験に関する情報公開
 - 15.3. 個人情報の保護
- 16. 施設条件 (p.35)
 - 16.1. 施設条件
 - 16.2. IRB または倫理委員会の審査・承認
- 17. 研究組織 (p.35)
 - 17.1. 研究代表者
 - 17.2. 試験事務局
 - 17.3. 参加機関
 - 17.4. プロトコルの作成責任者

- 17.5. 統計解析責任者
- 17.6. モニタリング従事者
- 17.7. 進捗状況などの情報提供
- 18. 結果の公表 (p.37)
 - 18.1. 研究結果の発表
 - 18.2. 個人情報の保護
 - 18.3. 診療情報等の閲覧
 - 18.4. 原資料の閲覧について
 - 18.5. 本試験以外の研究について
- 19. 試験の費用負担 (p.38)
 - 19.1. 利益相反
 - 19.2. 臨床試験に係る資金源
 - 19.3. 臨床試験に係る無償提供
 - 19.4. 検査に関する費用・医療費
 - 19.5. 研究対象者への金銭の支払い
 - 19.6. 補償
- 20. 記録の保存 (p.39)
 - 20.1. 研究代表者および試験事務局が保存すべき記録の種類と保存期間
 - 20.2. 参加機関の研究責任者・研究分担者が保存すべき記録の種類と保存期間
- 21. プロトコルの改訂 (p.40)
- 22. 臨床試験の終了と中止・中断 (p.41)
 - 22.1. 臨床試験の終了
 - 22.2. 臨床試験の中止・中断
- 23. 研究機関の長への報告内容及び方法 (p.41)
- 24. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応 (p.41)
- 25. 研究に関する業務の一部を委託する場合の業務内容及び委託先の監督方法 (p.41)
 - 25.1. 委託する業務内容
 - 25.2. 委託先の監督方法
- 26. 研究計画書の承認 (p.42)
- 27. 参考文献 (p.42)

1.概要

1.1. シェーマ



1.2. スタディカレンダー

	治療前 (90日以内)	CEMR/UEMR 後 30日以内※ ¹	CEMR/UEMR 後 1年±180日※ ²
診察	○	○	○
下部消化管内視鏡	○		○

※¹:偶発症の有無について確認。電話診察等でも可とする。

※²:治療1年後の下部消化管内視鏡検査については、算出される予定日の前後180日以内での実施を許容するが、なるべく1年後の受検が望ましい。

1.3. 目的

長径10mm以上20mm以下の非有茎性粘膜内腫瘍性病変の治療後遺残再発についてUnderwater EMR(以下、UEMR)の有効性を検証する。

1.3.1. Primary endpoint

全登録例における内視鏡治療後の局所再発割合(フォローアップの下部消化管内視鏡を行った症例で病理組織学的に局所遺残再発を認めた割合)とする。

1.3.2. Secondary endpoints

全適格例における内視鏡治療後の局所無再発割合

一括切除割合(病変を一括で切除できた割合)

組織学的一括完全切除割合(病変を一括で切除でき、病理診断において切除断端が陰性であった割合)

内視鏡的一括完全切除割合(CEMR、UEMR終了時に遺残病変なく切除できた割合)

有害事象発生割合

総治療時間(EMR群は局注開始またはUEMR群では生理食塩水注入から切除終了までの時間)

1.4. 対象

※**研究対象者の登録の際には「4.研究対象者の選択規準」も参照**

1. 長径10mm以上20mm以下の非有茎性粘膜内腫瘍性病変のうち、最口側の1病変を登録し内視鏡切除が施行できる。
2. 内視鏡切除後からフォローの下部消化管内視鏡検査までの経過を追うことができる。
3. 外科切除を要する大腸腫瘍性病変を認めない。
4. 登録時の年齢が20歳以上である。
5. 試験参加について研究対象者本人または代諾者から文書で同意が得られている。

1.5. 予定登録数と研究期間

- 1) 予定登録者数: 580 人
- 2) 総研究期間: 実施許可日より6年以内に終了する。

1.6. 問い合わせ先

試験事務局

関西医科大学総合医療センター

消化器肝臓内科

山階 武

〒570-8507 守口市文園町 10 番 15 号

TEL: 06-6992-1001

データセンター (登録手順、CRF 入力およびデータの保存など)

(有)メディカル・リサーチ・サポート

代表取締役 水島 明日加

TEL. 06-6202-5446

FAX. 06-6202-5445

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 試験計画設定の背景と意義

大腸がんは世界で3番目に罹患率の高いがんであり、2番目に多いがん死亡の原因となっている¹。しかし大腸がんの発見数で見ればがん死亡数はそれほど高くなく、早期に発見され治療されれば予後は良好である。CEMRは大腸ポリープの切除において広く一般的に行われている²。CEMRはスネアで病変をつかむ際に病変と筋層の間の粘膜下層へ生理食塩水などを注入し持ち上げて人工的に隆起を形成して、スネアで絞扼しやすくさせ通電して切除する手技である。しかし、局注の方法、スネアのかけ方などにある程度の習熟が必要であり、また腫瘍径が10mm以上を超えると一括切除率が低下し遺残再発が問題となってくる^{3,4}。10mm以下の非有茎性大腸ポリープについては近年 cold snare polypectomy がその簡便性、安全性の面から広く行われるようになってきている。一方で20mmを超える大腸ポリープについては一括切除率 ESD が推奨されているため、10-20mmの大腸ポリープを対象とした。

近年、Binmoellerらによって、通常の送気下ではなく水浸下での UEMR が開発され⁵、注目を集めている。UEMRは局注を行わずに脱気して腸管内を水で満たし、病変を水中内に浮遊させて切除する方法である。CEMRと比べて腫瘍径が大きな病変や遺残再発病変、陥凹型の病変に対しても容易に絞扼でき、治療成績の向上が期待されている。我々は従来のCEMRとUEMRとで前向きランダム化比較試験を行い、UEMRのR0切除率(完全一括切除率)がCEMRよりも有意に高

削除: 亜有形

いことを示した(69% vs. 50%, $p=0.011$)⁶。有害事象は UEMR の 2.8%、CEMR の 2.0%にそれぞれ術後出血を認めたが、有意差はなかった。しかし一括切除率においても UEMR は 89%で CEMR よりも有意に高かったが、約 20%程度の症例が断端不明瞭で R0 切除が得られていなかった。これらの症例では遺残している可能性も否定できない。既報では 10mm 以上の平坦型ポリープにおける UEMR 後の局所遺残再発率は 0-13.6%と報告されているが⁷⁻¹⁰、これらは少数例または後ろ向きでの検討である。一方で 10mm 以上の平坦型ポリープの CEMR 後の局所遺残再発率においても 2-15%程度と報告されている^{3,4,10-12}。UEMR の局所遺残再発率が高いと遺残の可能性が残るため、頻回のフォローを要したり不要な外科切除が増えたりする可能性があり、CEMR との R0 切除率における優越性が損なわれ、日常臨床における一般化可能性に疑問が残る。そこで我々はより一般臨床に即した遺残再発率について前向きに多数例での検討を行うことが必要と考えた。

2.2. 試験参加に伴って予想される利益と危険(不利益)の要約

2.2.1. 予想される利益

本試験の UEMR における高周波装置を用いた内視鏡切除は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、日常保険診療として行われ得る治療法である。また、研究対象者の試験期間中の診療費はすべて研究対象者の保険および研究対象者の自己負担により支払われるため、日常診療に比して、研究対象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。

2.2.2. 予想される危険と不利益

CEMR の一般的な合併症として術後出血(1.1~ 1.7%)、穿孔(0.58~0.8%)があげられる¹³。UEMR での過去の報告では術後出血は 0-5%、穿孔は 0-2%であるがいずれも少数例での報告である^{9,14}。しかし UEMR も CEMR と同様の通電による切除を行っており、CEMR と同等の合併症発生率と思われる。これらの合併症は内視鏡的に対処可能であるが、まれに緊急手術や輸血を要することも有り得る。術後の病理組織学的検査により、外科手術が必要となることも有り得る。試験担当医師は必要かつ適切な観察、検査を行い、研究対象者の安全確保に留意する。有害事象発現に際しては、必要に応じて適切な処置を施し、研究対象者の安全性確保に留意するとともにその原因究明に努める。

2.2.3. 本試験の意義

本試験により、非有茎性粘膜内腫瘍性病変に対する内視鏡治療においてより有用な方法が証明されれば、内視鏡治療後の遺残再発を防ぎ、多くの患者さんが追加治療を必要としないことが期待され大腸がん治療の一助となりうる。

2.3. 試験デザイン

2.3.1. エンドポイントの設定根拠

10mm以上の平坦型ポリープのCEMR後の局所遺残再発割合は2-15%程度と報告されているが^{3,4,10-12}、一方でUEMRの局所遺残再発割合は0-13.6⁷⁻¹⁰%と報告されている。また、いくつかのメタアナリシスでは局所遺残再発割合についてUEMR群が有意に低い結果であるが^{15,16}、Choiらのメタアナリシスでは20mm以下の病変であると両群で差がなかったと報告されている¹⁷。しかしいずれも後ろ向きでの検討や少数例での検討、またはサブ解析であり、一般化には疑問が残る。そこで我々は遺残再発割合について前向きに多数例での検討を行うことが必要と考えた。本来であればUEMRとCEMRの前向きランダム化比較試験にて局所遺残再発の評価を行うことが求められるが、本試験の対象である10-20mmのポリープに限るとCEMRとUEMRの局所遺残再発割合の効果の差はさらに小さくなると考えられるため、優越性試験を行うためには多数の症例数の設定が必要となり非現実的である。

標準治療であるCEMRに比し、試験治療であるUEMRのリスクは、局所遺残再発が増えることにより、追加治療が必要となったり生存成績が悪化したりすることである。一方、UEMRのベネフィットとしてはCEMRと比べて局注を行わないため局注針や局注液を使用せず、5千円程度のコストが軽減できるという点があげられる。さらにいくつかのメタアナリシスでは治療時間を有意に短縮できる可能性が示されている^{16,17}。また、我々は前試験において一括切除割合とR0切除割合がUEMR群で有意に上昇することを示し、切除断端不明または陽性症例による追加検査や追加手術が回避できるという点も挙げられる。UEMRにはCEMRと比較してこれらのメリットが期待できることからless toxic newおよびコストの削減が可能と位置付けられる。ただし、これらを定量的に測定し、低侵襲性の評価に用いることは困難であるので、試験治療であるUEMR群の局所無再発割合が、標準治療であるCEMR群に対して非劣性許容域を超えて下回らなければUEMRを新たな標準治療とみなせると考え、我々は本試験を非劣性試験として実施することとした。さらに優越性が示された場合には、R0切除割合、施行時間などの短期の治療成績によらず、UEMRがCEMRにかわる新たな標準治療であると結論づけられる。以上よりPrimary endpointは、CEMR群とUEMR群の局所再発割合(フォローアップの下部消化管内視鏡を行った全症例のうち、局所遺残再発を認めた割合)とした。

Secondary endpointsは一括切除割合、組織学的一括完全切除割合、内視鏡的一括完全切除割合、有害事象発生割合、総治療時間とした。これらの治療成績は試験治療であるUEMRは、標準治療のCEMRに比し、less toxicな治療であることを評価するためである。

2.3.2. サンプルサイズの設定根拠

上述の通り10mm以上の平坦型ポリープのCEMR後の局所遺残再発率は2-15%程度で^{3,4,10-12}、UEMRの局所遺残再発率は0-13.6⁷⁻¹⁰%と報告されている。最近のメタ解析ではCEMRで7.3%と報告されており¹⁸、10-20mmに限局した非有茎性粘膜内腫瘍性病変の局所遺残再発割合は少し低くなると考えられる。両群とも5%と仮定し、10%まで許容できるとすると、非劣性マージンを5%と設定するのが妥当と考えられる。有意水準を片側5%とすると、CEMR群

に対する UEMR 群の非劣性を検証するために両群の合計必要症例数は以下ようになる。

非劣性マージン/検出力	70%	75%	80%
6%	292	330	376
5%	404	460	524
4%	610	692	792

UEMR 群の遺残再発割合が CEMR 群の遺残再発割合に対して非劣性で 5%を下回っている場合には、両群計 524 例で 80%以上検出力を確保できる。10%程度の脱落を考慮して 580 症例とした。

3. 本試験で用いる基準・定義

3.1. 大腸の区分

大腸癌取扱い規約第9版¹⁹⁾に準じて大腸を次の6つの区分に分ける。ポリープの存在部位を下記に基づいて記載する。

1) 盲腸

回盲弁より近位の嚢状部で、上行結腸との境界は回盲弁の上唇の高さとする。虫垂病変は含めない。

2) 上行結腸

回盲弁の上唇から肝彎曲までの部分をいう。

3) 横行結腸

肝彎曲および脾彎曲の間の部分をいう。

4) 下行結腸

脾彎曲からS状結腸起始部(ほぼ腸骨稜の高さ)に至る後腹膜に固定された部分をいう。

5) S状結腸

下行結腸に続く部分で、第2仙椎下縁の高さまでをいう。

6) 直腸

第2仙椎下縁の高さから肛門縁までをいう。

3.2. 形態分類

ポリープの形態分類は、下記の「パリ内視鏡分類」に準じる。早期癌の形態分類は、下記の「パリ内視鏡分類」に従う²⁰⁾。これにより、1) Ip、2) Is、3) IIa、4) IIb、および5) IIcの5つに分類し、記載する。ただし有茎性のIpは本試験の対象とはならない。

- 削除: 図のように
- 削除: 図のように
- 削除: 形

Types 0-I: 有茎型 (Ip) および無茎型 (Is)。いわゆる Isp 型は Is 型に含むものとする。
Types 0-II: 平坦隆起型 (IIa)、平坦型 (IIb)、および平坦陥凹型 (IIc)。IIa+IIc, IIa+dep, IIc+IIa, LST (laterally spreading tumor) 病変も表面型病変に含む。
腫瘍の高さが 2.5mm 以上のものを Type 0-I、腫瘍の高さが 2.5mm 未満のものを type 0-II とする。

3.3. 腫瘍の壁深達度診断:臨床病期分類

大腸癌取扱い規約第 9 版¹⁹に準じた各機関での病理組織学的診断レポートに基づく。

T-原発腫瘍

TX 原発腫瘍の評価が不能

T0 原発腫瘍を認めない

Tis 癌が粘膜内 (M) にとどまり、粘膜下層 (SM) に及んでいない

T1 癌が粘膜下層 (SM) までにとどまり、固有筋層 (MP) に及んでいない

T1a: 癌が粘膜下層 (SM) までにとどまり、浸潤距離が 1,000 μ m 未満である

T1b: 癌が粘膜下層 (SM) までにとどまり、浸潤距離が 1,000 μ m 以上であるが固有筋層 (MP) に及んでいない

T2 癌が固有筋層 (MP) まで浸潤し、これを越えていない

T3 癌が固有筋層を越えて浸潤している。漿膜を有する部位では、癌が漿膜下層 (SS) までにとどまる。

漿膜を有しない部位では、癌が外膜 (A) までにとどまる

T4 直接他臓器、または他組織に浸潤する腫瘍、および/または臓側腹膜を貫通する腫瘍 (SE)

3.4. 病理組織学的分類

大腸ポリープガイドライン²¹の大腸ポリープの分類および大腸癌取扱い規約第 9 版¹⁹に準拠した各機関での病理組織学的診断レポートに基づき CRF に記載する。本試験の対象となるのは **3.6 内視鏡診断の指標** で下記が疑われた病変とする。異なる組織型を含む場合は優勢像を記載する。

1. 腺腫性ポリープ Conventional Adenoma

- ① 管状腺腫 tubular
- ② 管状絨毛腺腫 Tubulovillous
- ③ 絨毛腺腫 Villous
- ④ 平坦腺腫 Flat adenoma

2. 鋸歯状ポリープ Serrated lesion

- ① 過形成性ポリープ Hyperplastic polyp
- ② SSA/P Sessile serrated adenoma polyp (sessile serrated lesion)
- ③ TSA Traditional serrated adenoma

3. 腺癌

- ① 乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)
- ② 管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)

- 1) 高分化 Well differentiated type (tub1)
- 2) 中分化 Moderately differentiated type (tub2)
- 3) 低分化 Poorly differentiated type (por)

3.5. ポリープ長径

ポリープの長径は内視鏡画面上で開いた生検鉗子(7mm)または各機関で用いるスネアの開いた長径(10-26mm)にて計測する。

3.6. 大腸粘膜内腫瘍性病変の内視鏡診断の指標

本試験で対象となる粘膜内腫瘍性病変の内視鏡診断は通常観察²²および Narrow Band Imaging を用いた NICE 分類²³、インジゴカルミン散布またはピオクタニン染色を用いた pit pattern 分類²⁴を用いて診断し、下記の病変を対象とする。

- ① NICE 分類の Type I かつ腺管開口部の開大所見または太い樹枝状の血管所見を認める病変 (SSA/P 疑い)
- ② NICE 分類の Type II 病変(腺腫性ポリープ疑い)
- ③ Pit pattern 分類の Type II で開 II 型²⁵を呈する病変 (SSA/P 疑い)
- ④ Pit pattern 分類の Type III または Type IV 病変 (腺腫性ポリープ)
- ⑤ Pit pattern 分類の Type III または Type IV 病変のうち、発赤調の絨毛状構造²⁶や松毬様²⁷を呈する病変 (TSA 疑い)
- ⑥ Pit pattern 分類の Type VI で軽度不整²⁸と診断される病変。(早期大腸腺癌疑い)

TABLE 2: NICE classification.

	Type 1	Type 2	Type 3
Color	Same or lighter than background	Browner relative to background (verify color arises from vessels)	Brown to dark brown relative to background; sometimes patchy whiter areas
Vessels	None, or isolated lacy vessels may be present coursing across the lesion	Brown vessels surrounding white structures**	Has area(s) of disrupted or missing vessels
Surface pattern	Dark or white spots of uniform size, or homogeneous absence of pattern	Oval, tubular or branched white structures** surrounded by brown vessels	Amorphous or absent surface pattern
Most likely pathology	Hyperplastic	Adenoma***	Deep submucosalinvasive cancer
Treatment	Followup	Polypectomy/EMR/ESD	Surgery

*Can be applied using colonoscopes with/without optical (zoom) magnification.

**These structures (regular or irregular) may represent the pits and the epithelium of the crypt opening.

***Type 2 consists of Vienna classification types 3, 4 and superficial 5 (all adenomas with either low or high grade dysplasia, or with superficial submucosal carcinoma). The presence of high grade dysplasia or superficial submucosal carcinoma may be suggested by an irregular vessel or surface pattern, and is often associated with atypical morphology (e.g., depressed area).

Typical endoscopic findings of NICE classification

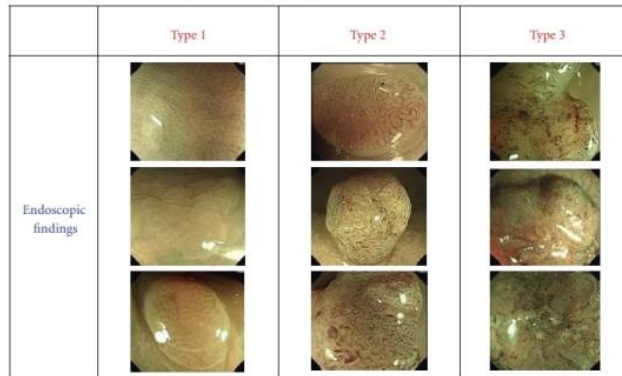
















FIGURE 8: Figures to illustrate the NBI International Colorectal Endoscopic (NICE) classification.

NICE 分類²³

I		Round pit (normal pit)	
II		Asteroid pit	
III _s		Tubular or round pit that is smaller than the normal pit (Type I)	
III _L		Tubular or round pit that is larger than the normal pit (Type I)	
IV		Dendritic or gyrus-like pit	
V _i		Irregular arrangement and sizes of III _L , III _s , IV type pit pattern	
V _N		Loss or decrease of pits with an amorphous structure	

Tanaka, et al. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 604-13

pit pattern 分類²⁴

4. 研究対象者の選択基準

以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない者を登録適格例とする。粘膜内腫瘍性病変は術前の内視鏡診断で大腸腺腫、鋸歯状病変、早期大腸癌 (CTis) と考えられる病変とする。

4.1. 適格基準 (組み入れ基準)

1. 長径 10mm から 20mm までの非有茎性粘膜内腫瘍性病変のうち、最口側の 1 病変を登録し内視鏡切除が施行できる。
2. 内視鏡切除後からフォローの下部消化管内視鏡検査までの経過を追うことができる。
3. 外科切除を要する大腸腫瘍性病変を認めない。
4. 登録時の年齢が 20 歳以上である。
5. 試験参加について研究対象者本人または代諾者から文書で同意が得られている。

4.2. 除外基準

1. 本研究に登録したことがある(本試験のフォローの内視鏡などで別の対象となりうる病変が見つかった場合に再度の登録はしないため)
2. 遺残再発を疑う病変である。
3. 著明な電解質(Na, Cl)異常を有する症例
4. 炎症性腸疾患, 大腸ポリポース症例
5. その他、試験担当医が安全に治療するのに不適当と判断した症例

4.3. プロトコール治療中止基準

試験参加機関の研究責任者は、臨床試験期間中に下記に該当する研究対象者が発生した場合には、当該研究対象者に対する臨床試験を中止する。

1. 研究対象者本人より中止の申し入れがあった場合
2. 臨床試験開始後、研究対象者が適格症例ではないことが判明した場合
3. CTCAE Grade4以上の偶発症が発生した場合
4. 1年後(±180日は許容する)のフォローの下部消化管内視鏡検査が受検できなかった場合
5. 有害事象が発現し、医師が中止すべきと判断した場合
6. 本臨床試験プロトコールの違反あるいは重大な逸脱があり評価不能と判断された場合
7. その他、医師が臨床試験の継続を困難と判断し中止が妥当と判断した場合

4.4. プロトコール治療完了基準

プロトコール治療完了の定義

以下の場合をプロトコール治療完了と定義する。

・ 内視鏡治療日より1年±(180日)以内にフォローアップの下部消化管内視鏡を施行し遺残再発を認めなかった場合、もしくは遺残再発を認めそれに対する治療が完了した時点でプロトコール治療完了とする。

・ プロトコール治療完了日は遺残再発を認めなかった場合はフォローアップの下部消化管内視鏡の日付とし、遺残再発を認めた場合は治療完了日とする。

5. 登録

5.1. 登録の手順

術前診断で 10mm 以上 20mm 以下の非有茎性粘膜内腫瘍性病変を適格症例とし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、文書にて同意を得る。試験参加機関の担当者が [Web](#) で「登録・適格性確認フォーム」に必要な事項を記入し登録する。[Web](#) に不具合がある場合は [Fax](#) または電話でデータセンターに問い合わせする。[データセンター\(\(有\)メディカル・リサーチ・サポート TEL. 06-6202-5446、FAX. 06-6202-5445\)](#)

削除: データセンター((有)メディカル・リサーチ・サポート FAX. 06-6202-5445)に Fax する...

削除: Fax

5.2. ランダム化と割り付け調整因子

CEMR 群と UEMR 群に 1:1 で割り付け、1年(±180日)後にフォローの下部消化管内視鏡を行い、局所遺残再発の発生割合を比較する。各群への割り付けはデータセンターにおいて中央登録方式で行う。割り付け方法は最小化法を用い、割り付け調整因子は機関、腫瘍長径(≥15mm、<15mm)とする。割付調整因子設定の根拠としては、前試験⁶のサブ解析においてポリープの長径が15mm 以上において CEMR よりも UEMR の R0 切除率が高かったため、割付調整因子とした。

5.3. 登録に際しての注意事項

- 1) 適格病変切除後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 登録されると「登録確認通知、登録番号」が [Web](#) 上で通知される。
- 3) 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、一度登録された研究対象者は登録取り消し(データベースから末梢)はなされない。

削除: データセンターよりメールまたは Fax

削除: ので保管すること

6. 下部消化管内視鏡検査と切除方法

6.1. 検査方法

6.1.1. 試験担当医

本試験に参加する試験担当医は、日本消化器内視鏡学会の専門医以上の資格をもちかつ UEMR の経験が10例以上の医師が施行するか、もしくはその医師の指導のもとで Cold snare polypectomy, Hot snare polypectomy, CEMR および UEMR を日常的に行っている医師とする。16 の機関基準も参照のこと。

6.1.2. 腸管前処置方法

各機関で日常臨床で使用しているナトリウム・カリウム配合剤散やクエン酸マグネシウムなどを用い、添付文書に準じて前処置を行う。

6.1.3. 検査時の鎮痙剤

使用の判断は各機関の基準に準ずる。使用する場合はブチルスコポラミンまたはグルカゴン G ノボを使用する。

6.1.4. 検査時の鎮静剤

鎮静剤の使用の判断は各機関の基準に準ずる。使用する際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に準じて行う。

6.1.5. 検査時の抗血栓薬

抗血栓薬の休薬については各機関の基準に準ずる。休薬する際は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、および抗凝固薬に関する追補 2017 に準じて行う。

6.1.6. 対象病変の観察

対象の病変に到達後、通常光にて対象病変の遠景および近景の画像を記録し、内視鏡診断を行う。通常観察²²および Narrow Band Imaging を用いた NICE 分類²³、インジゴカルミン散布またはピオクタニン染色を用いた pit pattern 分類²⁴を用いて内視鏡診断上は非有茎性粘膜内腫瘍性病変(腺腫性ポリープ、鋸歯状ポリープまたは cTis 癌)であることを確認する。対象病変切除後も遠景および近景の画像を記録する。

削除: 亜

6.2. ポリープ切除方法

対象病変を観察後、局注または注水を行った後にスネアリングを行い、高周波手術装置を用いて切除する。切除後の潰瘍辺縁を観察し、遺残を認めた場合は内視鏡的に遺残を認めなくなるまでスネアリングを行い、切除を繰り返す。切除に要した回数を CRF に記載する。切除後潰瘍のクリップ縫縮の有無については各機関の判断による。局注針、局注液、高周波手術装置の種類や設定は規定しないが、当該機関で普段用いているものを使用し CRF に記載する。スネアについても同様に規定しないが、ポリープ長径よりも大きなサイズで十分スネアリングできるものを用いる。また施行時間の計測は CEMR 群は局注開始から、UEMR 群は注水開始からポリープが内視鏡的に完全に切除されるまでとし、計測して CRF に記載する。切除後に活動性の出血を認めた場合はクリップや止血鉗子等を用い、止血処置を行う。

6.2.1. CEMR

対象病変を観察後、局注針を用いて粘膜下層に局注(局注液は生理食塩水に限る)を行う。十分に局注を行った後にスネアリングを行い、高周波手術装置を用いて切除する。切除後の潰瘍辺縁を観察し、遺残を認めた場合は内視鏡的に遺残を認めなくなるまでスネアリングを行い、切除を繰り返す。

6.2.2. UEMR

対象病変を観察後、腸管内の空気を脱気し、Water jet にて生理食塩水を注入する。大腸壁がたわみ、病変が浮遊すればスネアリングを行う。絞扼後、高周波手術装置を用いて切除する。切除後の潰瘍辺縁を観察し、遺残を認めた場合は内視鏡的に遺残を認めなくなるまでスネアリングを行い、切除を繰り返す。切除に要した回数を CRF に記載する。腸管内を満たす注入水は、穿孔した場合に腹腔内に流出する可能性や低ナトリウム血症を引き起こす可能性を考慮して生理食塩水が望ましい。

6.2.3. 切除後の検体の取り扱い

切除標本は検体固定用のボードや発泡スチロールの板等に貼り付けし、ホルマリン固定する。固定後、病変の最大断面になるように割を入れ標本を作製する。

7. フォローアップ

7.1. フォローアップの方法

遺残再発の有無の確認のため、下部消化管内視鏡検査を後日施行する。下部消化管内視鏡検査の方法は6. 下部消化管内視鏡検査と切除方法に準ずる。その際に瘢痕化した内視鏡切除後部位を同定し、同部位より1か所以上の生検を行うか、遺残再発が明らかであれば内視鏡切除を行う。明らかにSM浸潤等が疑われ、内視鏡治療適応外であれば後日に追加外科切除等を考慮する。内視鏡切除も後日でも可とする。瘢痕部位が内視鏡上同定できない場合は同定できずとする。フォローアップの下部消化管内視鏡の際に他のポリープの摘除や内視鏡処置は行っても構わない。

7.2. フォローアップの施行日

フォローアップの下部消化管内視鏡検査において分割切除後の遺残は6カ月で18.4%と報告されており²⁹、本邦および欧州のガイドラインでは水平断端の評価が困難な場合や分割切除となった場合には、半年～1年以内に大腸内視鏡にて局所遺残の有無を調べることが推奨されている³⁰⁻³²。よって治療日から1年前後(±180日は許容する)にフォローアップの下部消化管内視鏡検査を施行することとした。しかし症例集積においてフォローアップ期間の幅が大きくなることは望ましくないため、特別な理由がない限りは1年後に施行する。

8. 大腸腫瘍性病変の切除後の病理診断

大腸ポリープガイドライン²¹の大腸ポリープの分類および大腸癌取扱い規約第9版¹⁹に準拠した各機関での病理組織学的診断レポートに基づきCRFに記載する。本試験の対象となるのは下記とする。異なる組織型を含む場合は優勢像を記載する。

8.1. 病理組織学的分類

1. 腺腫性ポリープ Conventional Adenoma
 - ① 管状腺腫 tubular
 - ② 管状絨毛腺腫 Tubulovillous
 - ③ 絨毛腺腫 Villous
 - ④ 平坦腺腫 Flat adenoma
2. 鋸歯状ポリープ Serrated lesion
 - ① 過形成性ポリープ Hyperplastic polyp
 - ② SSA/P Sessile serrated adenoma polyp (sessile serrated lesion)
 - ③ TSA Traditional serrated adenoma
3. 腺癌

- ① 乳頭腺癌 Papillary adenocarcinoma (pap)
- ② 管状腺癌 Tubular adenocarcinoma (tub)
 - 1) 高分化 Well differentiated type (tub1)
 - 2) 中分化 Moderately differentiated type (tub2)
 - 3) 低分化 Poorly differentiated type (por)

8.2. 切除断端における腫瘍浸潤、腫瘍遺残の判定

大腸癌取扱い規約第9版¹⁹および以下に準拠した各機関での病理組織学的診断レポートに基づきCRFに記載する。

8.2.1. 水平断端(粘膜断端)[HM]

HMX: 水平断端の癌または腺腫成分の浸潤の有無が不明

HM0: 水平断端に癌または腺腫成分の浸潤を認めない

HM1: 水平断端に癌または腺腫成分の浸潤を認める

8.2.2. 垂直断端(粘膜下層断端)[VM]

VMX: 垂直断端の癌または腺腫成分の浸潤の有無が不明

VM0: 垂直断端に癌または腺腫成分の浸潤を認めない

VM1: 垂直断端に癌または腺腫成分の浸潤を認める

8.2.3. 内視鏡治療後の癌遺残(ER)

RX: HMX または VMX

ER0: HM0 かつ VM0

ER1: HM1 および/または VM1

ER1a: HM1, VM0

ER1b: HM0, VM1 または HM1, VM1

ER2: 明らかな癌の遺残がある

8.3. 局所遺残再発の定義

フォローアップの下部消化管内視鏡検査で UEMR または CEMR による治療瘢痕部位を同定した後の生検または内視鏡切除標本により病理学的に遺残再発の判定を行う。各機関の病理組織学的診断レポートに基づきCRFに記載する。

8.3.1. 遺残再発あり

遺残再発ありは内視鏡観察での遺残再発の有無にかかわらず、内視鏡切除標本の病理

診断または生検病理学的診断で遺残再発があるものとする。

8.3.2. 遺残再発なし

遺残再発なしは内視鏡的遺残再発の有無にかかわらず、内視鏡切除標本の病理診断または生検病理学的診断で遺残再発がないものとする。

8.3.3. 同定できずまたは判定困難

瘢痕部位が内視鏡上同定できない場合は生検を必須とせず、同定できずとする。また生検の病理組織診断が判定困難な場合は再検査を考慮する。再検査の日程は治療日から1年半以内(治療日より1年+180日)とする。

9. 予期される有害反応

本臨床試験において予期される有害反応は以下の通り。薬剤別の予期される薬物有害反応については各添付文書参照。

9.1. 腸管前処置により予期される有害反応

嘔気・嘔吐、腹部膨満感、腹痛、悪心、冷感、蕁麻疹、発疹、ショック・アナフィラキシー様症状、腸管穿孔、腸閉塞、単径ヘルニア陥頓、低ナトリウム血症、虚血性大腸炎、マロリー・ワイス症候群など。

9.2. 下部消化管内視鏡検査およびポリープ切除により予期される有害反応

CEMR の一般的な合併症として術後出血(1.1～ 1.7%)、穿孔(0.58～0.8%)があげられる¹³。UEMR での過去の報告では術後出血は0%-5%、穿孔は0-2%であるがいずれも小数例での報告である^{9,14}。これらの合併症は内視鏡的に対処可能であるが、まれに緊急手術や輸血を要することも有り得る。その他に下部消化管内視鏡検査に伴う合併症として腹部膨満感、腹痛、嘔気などがあげられる。

10. 評価項目

10.1. 登録前の評価項目

研究対象者の患者背景

- 1) 性別
- 2) 年齢
- 3) 術前検査でのポリープ長径: $\geq 15\text{mm}$ か $< 15\text{mm}$

10.2. 下部消化管内視鏡検査時の評価項目

- 1) 割り付け結果:CEMR 群か UEMR 群
- 2) 治療日
- 3) 内視鏡の機種名
- 4) 先端フォード使用の有無
- 5) CO2 送気使用の有無

10.3. ポリープ切除時の評価項目

- 1) ポリープの部位
- 2) ポリープ長径
- 3) ポリープ形態分類
- 4) 切除時間
- 5) 切除回数(一括、二分割、三分割、四分割以上)
- 6) 有害事象の有無:止血を要した術中出血、術後出血、術中穿孔、遅発穿孔。
- 7) クリップ縫縮の有無
- 8) 術者経験 (resident(内視鏡治療経験 10 年未満とする)、expert(内視鏡治療経験 10 年以上とする))

10.4. 病理組織診断の評価項目

- 1) 腫瘍の主組織型
- 2) 腫瘍の深達度 (悪性上皮性腫瘍であった場合)
- 3) リンパ管侵襲および血管侵襲(悪性上皮性腫瘍であった場合)
- 4) 側方および深部切除断端 (悪性上皮性腫瘍であった場合)

10.5. フォローアップ時の評価項目

- 1) フォローアップの下部消化管内視鏡検査が施行できなかった研究対象者の割合
- 2) フォローアップの下部消化管内視鏡検査が施行された研究対象者の集団とされなかった集団との治療成績の比較
- 3) 病理組織学的遺残再発の有無
- 3) 内視鏡的遺残再発の有無
- 4) 追加治療の有無と方法

11. データ収集

11.1. 記録用紙の種類と提出期限

本臨床試験で用いる記録用紙(Case Report Form: CRF)と提出期限、提出先のデータセンターは以下の通り。

- 1) 提出先
〒541-0043 大阪市中央区高麗橋 3-1-14 高麗橋山本ビル 6F
(有)メディカル・リサーチ・サポート

代表取締役 水島明日加

TEL. 06-6202-5446 FAX. 06-6202-5445

- 2) 登録・適格性確認フォーム ー登録翌日までに Web(データセンターで作成) 上 で登録。
- 3) 初回内視鏡治療時のフォーム ー内視鏡切除後翌日までに Web 上 で登録。
- 4) 初回内視鏡治療時の病理組織診断フォーム ー病理組織診断が判明した後に速やかに Web 上 で登録。
- 5) フォロー内視鏡時の所見フォーム ーフォローの内視鏡検査終了後速やかに Web 上 で登録。
- 6) フォロー内視鏡時の病理組織診断フォーム(フォローの内視鏡時に生検施行あるいは治療を行った場合のみ) ー病理組織診断が判明した後に速やかに Web 上 で登録。

削除: または Fax (データセンター:06-6202-5445)

削除: または Fax:06-6202-5445

削除: または Fax:06-6202-5445

削除: または Fax:06-6202-5445

削除: または Fax:06-6202-5445

11.2. 記録用紙の送付方法

- 1) すべての CRF は Web 上 登録。ただし有害事象報告書は Fax:06-6202-5445 で報告とする。
- 2) 研究対象者の個人情報漏洩の危険を避けるため、事務局本部への連絡の際には、患者登録番号を用い、機関のカルテ番号・イニシャルあるいは氏名は用いないこと。

削除: または Fax:06-6202-5445 で

11.3. 記録用紙の修正

本臨床試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落などが判明した場合、記録用紙の修正により登録研究対象者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、事務局の合意のうえで記録用紙の修正を行う。プロトコル本文の改訂を要さない記録用紙の修正は、本臨床試験においてはプロトコル改訂としない。記録用紙の修正に関する機関 IRB への報告や改訂申請の有無は機関の規定に従う。

12. 有害事象

12.1. 定義

有害事象および重篤な有害事象の定義を以下に示す。UEMR は CEMR の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、現時点では報告症例数が少ないことから安全性を確保するために CTCAE v5.0³³ Grade 3 以上重篤な有害事象にあてはまる出血、穿孔、予期されない有害事象を集計し、Grade 3 の有害事象が 2 例以上認められた場合または Grade4 以上の有害事象が 1 例認められた場合は試験の継続の可否を判断する。術中(治療手技開始時から終了後まで)と術後(治療終了後30日以内)に分けて記録する。

12.1.1. 有害事象 (CTCAE v5.0 Grade1 または 2 に準ずる)

有害事象とは、腸管前処置薬や検査薬(鎮静剤、鎮痙薬、補液など)が投与された研究対象者に本臨床試験期間中に生じる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、事象のことであり、本臨床試験との因果関係の有無は問わない。これらのうち、高度の症状を呈さないものや外科的処置を要さな

いもの。

12.1.2. 重篤な有害事象 (CTCAE v5.0 Grade3 以上に準ずる)

重篤な有害事象とは、薬剤が投与された(投与量を問わず)際に生じるあらゆる医療上の出来事のうち、以下の事象を指す。

- 1) 死亡に至ったもの
- 2) 生命を脅かすもの
- 3) 輸血を要したり侵襲的な治療を要したりするもの
- 4) 永続的または重大な機能不全に陥ったもの
- 5) その他の重大な医学的事象

死亡、生命を脅かす事象、あるいは入院を要する事象とはならなかった場合でも、研究対象者を危険にさらされた場合や、上記のいずれかの結果に至らぬように輸血を要したりあるいは外科的処置を要すると医学的に判断される場合は重篤な有害事象とみなされる。

12.2. 有害事象の記録

参加機関の研究責任者は、本臨床試験開始後に発現した有害事象について、その内容、重篤区分 (CTCAE Grade)、発現・増悪の日時および確認日、消失日時、処置、転帰(回復、回復したが後遺症あり、軽快、未回復、死亡、不明)および転帰確認日ならびに当該臨床研究との因果関係(関連なし、可能性小、可能性大、関連あり、関連不明)を有害事象報告フォームに記入する。術後の有害事象については30日目以降の外来受診時に聴取するか、もしくはそれ以前の外来受診であれば30日目以降に電話連絡等で確認する。有害事象と本臨床試験との因果関係については、判定の根拠を有害事象報告フォームに記入する。有害事象報告フォームは速やかに Fax:06-6202-5445 でデータセンターに提出する。「重篤な有害事象」または「予期されない有害事象」については 12.3.を参照する。

削除: Web または

(1) 本臨床試験との因果関係

- 1) 関連なし: その有害事象発現と本臨床試験との因果関係があるとする妥当性がないもの
- 2) 可能性小(関連ほとんどなし): 有害事象が本臨床試験により発現した可能性がある場合、即ち他の理由が確実ではない場合や時間的な関連性が妥当であることなどから、因果関係を除外することができない場合
- 3) 可能性大(関連があるかもしれない): 有害事象が本臨床試験により発現した可能性がある場合、即ち他の理由による可能性がほとんどない有害事象、あるいは時間的な関連性が示唆される有害事象
- 4) 関連あり: 他の理由により合理的な説明が成り立たない有害事象、あるいは時間的な関連性が高く示唆される有害事象
- 5) 関連不明: 評価のための材料あるいは情報が不足し、本臨床試験との関連性の判定が不可能である場合。または、事象発現と本臨床試験との時間的な関係が無く、他の原因が見出せない場合

(2) 有害事象の重症度判定

- 1) 軽度: 通常、一過性で、研究対象者の日常生活を損なわず、治療を要しない程度(正常な活動が可能である)
- 2) 中等度: 研究対象者の日常生活に多少の支障をきたし、十分な不快感を与え、治療を要する程度(活動に不快感を伴う)
- 3) 高度: 研究対象者の日常生活の遂行に大きな支障があり、治療を要する程度(正常な活動が困難である)

有害事象の重症度が変化した場合は、最も重いものを記録する。

12.3. 有害事象の報告

本臨床試験との因果関係の有無にかかわらず、「重篤な有害事象」または「予期されない有害事象」が生じた場合、参加機関の研究責任者は、研究対象者の安全確保を第一優先に迅速かつ適切な処置を講じた後、速やかに所属医療機関の長に報告する。

薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先: 厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX:03-3508-4364。書式は、<http://www.info.pmda.go.jp/info/file/iryokukan20050706.pdf>)、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づく重篤な有害事象などの各機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については各機関の規定に従って、各機関の研究責任者の責任において適切に行うこと。

続いて、速やかに研究代表者へ報告する。研究代表者要訂正は当該有害事象等について、共同臨床試験参加機関に速やかに周知する。

13. 判定とエンドポイント

13.1. 解析対象集団の定義

13.1.1. 全登録例

「6.1. 登録の手順」に従って登録され、CEMR 群または UEMR 群に割り付けられた研究対象者のうち、同意撤回のあった症例、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

13.1.2. 全適格例

全登録例から、以下の1)、2)、3)の症例および研究代表者と試験事務局での検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。

- 1) 適格基準を満たさなかった症例
- 2) CEMR または UEMR が施行されなかった症例
- 3) 試験治療後にフォローアップの下部消化管内視鏡が施行されなかった症例

13.2. エンドポイントの定義

13.2.1. Primary endpoint

Primary endpoint は全登録例の内視鏡治療後の局所再発割合とする。主たる解析は、全登録例を対象に、CEMR 群の遺残再発割合を π_0 、UEMR 群の遺残再発割合を π_1 、非劣性マージンを Δ (5%)、帰無仮説「 $H_0: \pi_1 - \pi_0 < \Delta$ 」とした片側検定を χ^2 検定で行う。

13.2.2. Secondary endpoints

- 1) 全適格例における内視鏡治療後の局所無再発割合
- 2) 一括切除割合 (全適格例において病変を一括で切除できた割合)
- 3) 組織学的一括完全切除割合 (全適格例において病変を一括で切除でき、病理診断において切除断端が陰性であった割合)
- 4) 内視鏡的一括完全切除割合 (全適格例において CEMR、UEMR 終了時に遺残病変なく切除できた割合)
- 5) 有害事象発生割合
- 6) 総治療時間 (全適格例において EMR 群は局注開始または UEMR 群では生理食塩水注入から切除終了までの時間)

削除: 遺残

13.2.3. 有害事象

全適格例における UEMR および CEMR の有害反応の頻度をそれぞれ求める。

13.3. 統計解析

13.3.1. 統計解析計画

UEMR および CEMR 後の遺残再発割合について、フィッシャーの正確確率検定を用いて検定する。優越性の検定も行う。その他のカテゴリー変数はフィッシャーの正確確率検定を用い、連続変数はマン・ホイットニーの U 検定を用いて検定を行う。オッズ比はロジステックリグレッションモデルを用いて算出し、両側検定で $P < 0.05$ の場合を有意差ありとする。また多変量解析による副次解析はボンフェローニ法を用いて補正する。

13.3.2. 安全性の解析

本臨床試験に組み入れられた全ての研究対象者を安全性の解析対象とする。

因果関係にかかわらず、全ての有害事象を表示し、重篤な有害事象・有害反応は別途集計する。

13.3.3. 中間解析

本臨床試験では、中間解析を予定していない。

13.3.4. 研究期間

前試験 210 症例の登録期間が約 2 年であったため、本試験は 580 症例と多いが今回は参加機関の増加が見込めるため、登録期間は 2 年を予定した。若干の追跡不能例と倫理審査委員会への手続きにかかる期間の 1 年を見込んで下記のように設定した。

予定登録期間: 2年

追跡期間: 登録終了後 2 年

解析期間: 1 年

追跡期間終了後にすべてのエンドポイントについての最終解析を行う

以上の予定で総研究期間は 5 年の見込みとし、研究実施予定期間は研究許可～2028 年 3 月 31 日とする。

14. モニタリングと監査

14.1. 定期モニタリング

試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年 2 回定期モニタリングが行われる。モニタリングはデータセンターに収集される CRF の記入データに基づいて行われる中央モニタリングであり、機関訪問にて原資料との照合を含めて行う機関訪問モニタリングは実施しない。データセンターが作成する定期モニタリングレポートは、試験事務局、研究代表者に提出されモニタリング手順書に従って検討される。定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や機関の問題点の摘発を意図したものではないため、研究代表者は定期モニタリングレポートを配布して検討し、試験事務局、各機関の研究責任者はレポートで指摘された問題点の改善に努める。

14.1.1. モニタリングの項目

- ① 症例登録時の適格性
- ② 症例登録状況
- ③ 未入力、外れ値、一貫性に欠けるデータの抽出
- ④ 日付データ(未来日、曜日、時系列など)
- ⑤ 症例報告書提出状況

- ⑥ 有害事象
- ⑦ 研究計画書からの逸脱
- ⑧ 研究計画書等の不遵守(実施体制のコンプライアンス不良)
- ⑨ データ照会 に関する問題点及び研究実施機関における問題

14.1.2. 適格性(適格・不適格)

全登録研究対象者について、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、試験事務局によるCRF reviewでの検討を経て、最終的には研究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。

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研究対象者の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研究対象者の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研究対象者の選択規準のいずれかを満たさない。

例)

① 治療当日に対象病変がSM 浸潤以深と診断されプロトコル治療が中止となった、対象病変が指摘できず治療が行えなかった、または他の疾患の治療などでプロトコル治療が行えないなどの場合で、またその後もプロトコル治療の予定が立てられない場合。

② プロトコル治療を行ったが、フォローアップの下部消化管内視鏡検査が一年後(±180日)に施行できなかった場合。

9) 登録時不適格

① プロトコルで規定された選択基準のいずれかを満たしていないことが判明した場合。登録後、登録前情報に誤りがあったことが判明した場合も含む。

例) 登録前の内視鏡画像を見直したら外科切除を要する進行大腸癌があった場合(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

研究対象者の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。

14.1.1.3. プロトコル逸脱・違反

内視鏡切除などの治療、フォローアップの下部消化管内視鏡検査の毒性・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、原則としてあらかじめ、もしくは試験開始後にデータセンターと研究代表者/試験事務局間で試験毎に取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性のある症例」としてモニタリングレポートに列記され、試験事務局及び研究グループの検討を経て以下のいずれかに分類される。

1) 違反 violation

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。

- ① 試験のエンドポイントの評価に影響を及ぼす
- ② 担当医/機関に原因がある
- ③ 故意または系統的
- ④ 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。

- 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/機関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、常に機関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研究対象者の安全が第一に優先されるため、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「逸脱」を許容すべきである。研究対象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。

3) 許容範囲(の逸脱) acceptable deviation

研究グループ、または研究代表者/試験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。

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。

15. 倫理的事項

15.1. 研究対象者の保護

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言(日本医師会 http://www.med.or.jp/wma/helsinki02_j.html)および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って本試験を実施する。

15.2. インフォームドコンセント

15.2.1. 研究対象者への説明

説明内容:

1) 研究の名称(10mm 以上 20mm 以下の大腸ポリープに対する Underwater EMR の局所遺残再発に関する検討)及び当該研究の実施について大阪国際がんセンターまたは所属研究機関の倫理審査委員会の承認を受け、所属研究機関の長の許可を受けていること。

2) 研究機関の名称及び研究責任者の氏名

主研究機関(大阪国際がんセンター)の名称及び共同研究機関の名称、研究代表者(大阪国際がんセンター上堂文也)及び各研究機関の研究責任者の氏名。

3) 臨床試験の目的及び意義

UEMRにおける大腸ポリープ切除後の遺残再発割合を調査し、実際の大腸ポリープ切除法としての有用性を検討することが今回の目的であること。それによって遺残再発の軽減に有用な方法が証明されれば、多くの患者さんが追加治療を必要としないことが期待され大腸がん治療の一助となりうること。

4) 臨床試験の方法

10mm 以上 20mm 以下の大腸ポリープ切除予定の患者さんにおいて、UEMR による切除と従来の方法である CEMR による切除法とにランダムに割り付けを行い、割り付けられた方法によってポリープ切除を行うこと。一年後(±180 日)に下部大腸内視鏡検査を行い、遺残再発の有無を調べること。

5) 研究対象者として選定された理由

10mm 以上 20mm 以下の大腸ポリープを認め、内視鏡で切除予定であること。

6) 臨床試験にご参加いただいた場合の利益と不利益

試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益があること。

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こと。

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不利益な取扱いを受けないこと。

9) 研究に関する情報公開の方法

個人識別情報の保護に十分配慮のうえで、臨床試験結果は学術雑誌や学会で公表される予定であること。

10) 研究対象者等の求めに応じて、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

試験事務局に問い合わせることで公表論文が閲覧できること。

11) 個人情報等の取扱い(匿名化する場合にはその方法を含む)

個人情報が特定されない方法で匿名化されたうえでデータセンターに送られること。

12) 試料・情報の保管及び廃棄の方法

個人識別情報の保護に十分配慮したうえで厳重に保管され、また研究期間終了後一定期間を経て適切に廃棄されること。

13) 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

資金源および利益相反が記載されていること。

14) 研究により得られた結果等の取扱い

試験終了後、3年で破棄されること。参加機関の診療記録は参加機関の定めにより保存されること。

15) 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

問い合わせ先が記載されていること。

16) 研究対象者等への経済的負担又は謝礼について

下部消化管内視鏡検査およびポリープ切除は保険制度に沿った自己負担となること。また謝礼は発生しないこと。

17) 他の治療方法等に関する事項

標準治療は内視鏡切除であること。

18) 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

通常診療の対応になること。

19) 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

本臨床試験の前処置、検査およびポリープ切除を受けて有害事象・健康被害があった場合、適切に対応し、各機関において保険診療の範囲内で治療に当たること。

20) 研究対象者から取得された試料・情報について、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

研究事務局が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること。

21) 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、当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧すること。

22) 試料・情報を外部の機関へ提供する可能性又は研究の一部を委託する可能性がある場合にはその旨及び当該試料・情報の取扱い。

今回の試験で得られた情報は個人識別情報の保護に十分配慮のうえでデータセンターに提供されること。

23) 倫理性の審査

本臨床試験の倫理性及び試験計画の妥当性が各機関の倫理審査委員会によって評価されていること。

24) プライバシーの保護

氏名や個人情報が守秘されるための最大限の努力が払われること。

15.2.2. 代諾者等からインフォームド・コンセントを得る場合

本試験では有効なインフォームド・コンセントを与えることが困難であると考えられる研究対象者を対象に加える。大腸ポリープは高齢者に多く発症するため、高齢の方の試験参加が重要である。必然的に認知症もしくは軽度認知障害の方の参加も見込まれる。本試験の対象疾患の特性から、このような研究対象者を対象に加えなければ研究自体の遂行が困難であると判断されるためである。尚、代諾者としては、研究対象者の家族構成等を勘案して、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。

研究対象者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

代諾者にインフォームド・コンセントを行う場合は上記の手続等と同様にインフォームド・コンセントを行う。この場合においても、その本人に十分な説明を行い、できる限りその本人からも試料の提供の同意が与えられるように努める。

15.2.3. 説明と同意の取得

本臨床試験担当医は、研究対象者に対して本臨床試験の内容等を十分に説明する。研究対象者には質問する機会および本臨床試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与え、本臨床試験の内容を良く理解したことを確認したうえで、臨床試験開始前に本臨床試験への参加について自由意志による同意を本人より文書で得る。

同意文書には、説明を行った担当医師および同意した研究対象者が署名し、日付を記入する。原本1枚をカルテに保管し、その写しを研究対象者に渡すものとする。

本臨床試験期間中に、研究対象者の同意に関連し得る新たな重要な情報あるいは本臨床試験に継続して参加するかどうかについての研究対象者の意志に影響を与える可能性のある情報が得られた場合は、担当医師は速やかに当該情報に基づき同意説明文書等を改訂し、所属する機関のIRBもしくは倫理委員会の承認を得る。さらに、担当医師は当該情報を速やかに研究対象者に説明し、新たに本臨床試験への継続参加について自由意志による同意を文書により得て、その同意文書の写しおよび改訂された説明文書を研究対象者に渡すものとする。また、同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けないものとする。

15.2.4. 本試験に関する情報公開

本試験は UMIN Clinical Trials Registry, UMIN-CTR (<http://www.umin.ac.jp/ctr/>) に登録し、概要、進捗状況、主な結果を公開する。

15.3. 個人情報の保護

本臨床試験に関わる、研究代表者、試験事務局、共同研究機関の研究者は、研究対象者の個人情報保護に最大限の努力を払う。研究対象者の個人情報とは、診察や検査などにより実施医療機関が

知りうるすべての情報のことである。例えば、氏名、生年月日、診断名、画像所見、病理診断結果などが含まれる。

16. 施設条件

16.1. 施設条件

UEMR の経験数が 10 例以上の内視鏡専門医が在籍し、日常的に UEMR および CEMR を施行していること。本臨床試験の研究対象者の登録が年間 10 例程度以上見込まれること。

16.2. IRB または倫理委員会の審査・承認

本臨床試験は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基づき、参加機関の審査および承認は大阪国際がんセンター倫理審査委員会において中央一括審査を行う。中央一括審査で承認が得られれば各共同研究機関の長の研究許可を受けて試験を実施する。

また、中央一括審査を希望しない機関は、その機関の IRB または倫理委員会において、本臨床試験プロトコル(中央プロトコル)、説明文書、同意書、同意撤回書、各機関の審査申請文書、その他各機関の IRB または倫理委員会が必要とする資料の内容を、倫理的、科学的および医学的妥当性の観点から、また共同研究機関の研究責任者の適格性について審査を行う。参加機関は、各機関の IRB または倫理委員会の実施の承認及び所属機関の長の研究許可を受けてから、試験を実施する。

各機関の IRB または倫理委員会承認文書のコピーを、最初の研究対象者が登録される前までに、試験事務局に提出していなければならない。

なお、本臨床試験期間を通じ、各機関の IRB または倫理委員会の審査の対象となる文書が追加、更新または改定された場合(軽微な追加、更新または改定を除く)にも同様に審査を受けるものとする。

17. 研究組織

17.1. 研究代表者

大阪国際がんセンター 上堂 文也

17.2. 試験事務局

関西医科大学総合医療センター 山階 武

17.3. 参加機関および各共同研究機関の研究責任者

機関名・所属・役職・氏名

担当業務:各機関において研究の実施に携わるとともに、各機関における本試験に係る業務を統括する。また各機関において本試験に携わる研究者等を指導・管理する責務を負う。

和歌山県立医科大学附属病院・消化器内科・准教授・井口幹崇

削除: 画像データ(内視鏡の画像データ、病理の画像データ)の転送の際には、必ず匿名化をおこなう。匿名化とは、個人情報から個人を識別する情報の全部あるいは一部を取り除き、代わりにその個人とはかかわりのない符号または番号を付すことをいう。匿名化は、参加機関の研究責任者・データセンター・研究分担者がおこなう。匿名化後の研究対象者識別の方法(患者識別コードの付与)についても記載する。

北野病院・消化器内科・部長・八隅秀二郎
京都府立医科大学附属病院・消化器内科・講師・吉田直久
京都第二赤十字病院・消化器内科・副部長・河村卓二
日本赤十字社和歌山医療センター・消化器内科・部長・赤松拓司
大阪急性期・総合医療センター・消化器内科・主任部長・薬師神崇行
大阪公立大学医学部附属病院・消化器内科・講師・福永周生
大阪医科薬科大学病院・第二内科・助教(准)・中沢啓
神戸市立医療センター中央市民病院・消化器内科・副医長・藪内洋平
関西医科大学附属病院・消化器肝臓内科・講師・深田憲将
豊中敬仁会病院・消化器内科・内科部長・光藤大地
大阪赤十字病院・消化器内科・医長・瀬戸山健
明石医療センター・消化器内科・部長・石田司
岡山大学病院消化器内科・助教・山崎泰史
倉敷中央病院・消化器内科・部長・下立雄一
奈良県西和医療センター・消化器内科・部長・森岡千恵
近畿大学病院・消化器内科・講師・米田頼晃
神戸大学医学部附属病院・光学医療診療部・光学特定助教・鷹尾俊達
大阪国際がんセンター・消化管内科・副部長・上堂文也
関西医科大学総合医療センター・消化器肝臓内科・講師・山階武

削除: 司

削除: 敏達

17.4. プロトコル作成責任者

大阪国際がんセンター 上堂 文也

関西医科大学総合医療センター 山階 武

17.5. 統計解析責任者

石川消化器内科

石川秀樹

17.6. モニタリング従事者

(有)メディカル・リサーチ・サポート [山本佳織](#)

削除: 森 弥佳

17.7. 進捗状況などの情報提供

試験事務局は参加機関への情報提供を e-mail および電話などを通して定期的に行うものとする。

17.8. 効果・安全性評価委員会

大阪警察病院 消化器内科 医長 前川 聡

18. 結果の公表

18.1. 研究結果の発表

主たる公表論文は最終解析終了後に専門英文学術誌に投稿する。

原則として、研究結果の主たる公表論文の筆頭著者は研究代表者、試験事務局および登録数の多い機関で合議の上決定する。以下、論文の投稿規程による制限に従って、登録数の多い機関順に機関毎の研究責任者・研究分担者（機関毎に合計 2 名まで）の順に共著者とし記載する。共著者は雑誌の投稿規定に従って、参加機関の研究責任者、研究分担者を可能な限り記載する。また、統計解析責任者は共著者に含むものとする。同一機関内での名前の順番については、各機関の研究責任者の同意により変更ができる。すべての共著者は投稿前に論文内容を期限内に 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、研究代表者は他の共著者の了承のうえで、その研究者を共著者に含めないことができる。共著者に含まれない、関係協力者は必要に応じて謝辞に掲載する。

学会発表は DDW などの消化器科領域などの学会において複数回に及ぶ可能性があるため、研究代表者、試験事務局、参加機関の研究責任者、研究分担者の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者と試験事務局の了承を得て決定する。

いずれの場合においても公表する結果は統計的な処理を行ったデータおよび匿名化した画像データだけとし、研究対象者の個人情報は一切公表しない。

また試験事務局に研究対象者等の求めがあれば、他の研究対象者等の個人情報の保護及び当該研究の独創性に支障がない範囲内で主たる公表論文を閲覧させることができる。

18.2. 個人情報の保護

各機関の IRB または倫理委員会が本臨床試験実施中もしくは終了後に、実施に係る書類、重篤な有害事象報告書等の調査を行うことがあり、その際、個人を同定できる内容は提供されない。

また、本臨床試験に参加する者は、原資料の閲覧によって知り得た研究対象者の個人情報に関する情報を第三者に漏洩しないものとする。

18.3. 同意書に署名することにより、閲覧を承認することになること

当該臨床研究の関係者が、診療情報等を閲覧することがあるが、これらの関係者には秘密を守る義

務が課せられている。研究対象者がこの同意文書に署名することにより、閲覧を承認することとなる。

18.4. 研究により得られた結果等の取扱

本臨床試験の方法についての資料は、研究対象者が希望した場合、他の研究対象者の個人情報保護や本臨床試験の実施に支障がない範囲で、入手又は閲覧することが可能である。ただし、閲覧を希望してから上記の個人情報保護等のために、種々の手続きあるいは試験事務局における協議を行うこととする。その結果、資料の提示まで時間がかかることや希望された資料の一部のみの提示となる場合がある。

18.5. 本試験以外の研究について

本臨床試験の一部またはすべてを利用しての独自の研究は、多機関共同研究の特色上、本臨床試験が終了するまで行うことはできない。

本臨床試験で提供する UEMR と CEMR の独自の研究を院外で発表(学会や論文発表)する際には、あらかじめその内容等について研究代表者に連絡をいれておくこと。

19. 試験の費用負担

19.1. 利益相反

「厚生労働科学研究における利益相反 (Conflict of Interest: COI) の管理に関する指針 (平成20年3月31日科発第0331001号厚生科学課長決定)」、「日本癌治療学会 臨床試験委員会編:臨床試験実施ガイドライン」³²⁾、および「がん臨床研究の利益相反指針にかかる合同策定部会 (日本癌治療学会、特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会)によるがん臨床研究の利益相反に関する指針」に従い、下記に定めた一定基準を超えた「経済的利益関係」について報告するものとする。

(本臨床試験における報告する義務のある利益相反の基準)

「経済的利益関係」とは、研究者が、本臨床試験の関連機器等に関する企業との間で給与等を受け取るなどの関係を持つことをいう。「給与等」には、給与の他にサービス対価(コンサルタント料、謝金等)、産学連携活動に係る受入れ(受託研究、技術研修、客員研究員・ポストドクトラルフェローの受入れ、研究助成金受入れ、依頼試験・分析、機器の提供等)、株式等(株式、株式買入れ選択権(ストックオプション)等)、及び知的所有権(特許、著作権及び当該権利からのロイヤリティ等)を含むが、それらに限定はされず、何らかの金銭的価値を持つものはこれに含まれる。金額については以下に定める。

- ① 本臨床試験の協賛企業からの収入(診療報酬を除く。)について、年間の合計金額が同一組織から100万円を超える場合。
- ② 産学連携活動にかかる受入れ額(申請研究にかかわるもので、申告者又はその所属分野が関与した共同研究、受託研究、コンソーシアム、実施許諾・権利譲渡、技術研修、委員等の委嘱、客員研究員・ポストドクトラルフェローの受入れ、研究助成金・奨学寄付

金の受入れ、依頼試験・分析、機器の提供等を含む。)について、年間の合計受入れ額が同一組織から200万円を超える場合。

本臨床試験に参加する研究者に上記の一定基準を超える「経済的な利益関係」の者は含まれない。

19.2. 臨床試験に係る資金源

本臨床試験研究資金の拠出元は、研究代表者および試験事務局の自己調達および関西 EDS 研究会スタディワーキンググループの活動資金を一部充当する。関西 EDS 研究会スタディワーキンググループとは、関西地域の消化器内科医が医療の発展のための臨床研究を行うことを目的に公益性、独立性をもって設立し、研究の管理等を行う団体である。2021 年度は、富士フィルム株式会社、ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社、MI Tech 社から資金提供を受ける。本研究は内視鏡処置具の性能を評価することを目的としていないため、上記 3 社からの資金提供が研究の成果に影響を及ぼすことはない。

19.3. 検査に関する費用・医療費

下部消化管内視鏡検査や病理組織学的検査などは、研究対象者が加入する健康保険が適用され、その自己負担分は研究対象者の負担とする。

19.4. 研究対象者への金銭の支払い

研究対象者は、本臨床試験へ参加することにより、負担軽減費を受け取ることはない。

19.5. 補償

本臨床試験の前処置および検査を受けて有害事象・健康被害があった場合、適切に対応し、各機関において保険診療の範囲内で治療に当たる。

20. 記録の保存

20.1. データセンターが保存すべき記録の種類と保存期間

データセンターは参加機関の IRB あるいは倫理委員会の承認文書や参加医師の名簿および同意を取得したすべての研究対象者についての匿名化された記録を保存する。データを保存するファイルはパスワードによる利用可能者の制限、盗難防止の措置、インターネット接続禁止措置、ファイルが存在する PC の設置場所の施錠などを行い、個人情報の漏洩には十分な注意を払う。研究代表者および試験事務局は、これらの記録が偶発的あるいは早期に破棄されないように監督・管理する。

- 1) 参加機関の IRB または倫理委員会で本臨床試験に対して承認した文書の写し: 試験終了後 3 年
- 2) 参加機関名、研究責任者、研究分担者の記録: 試験終了後 3 年
- 3) 匿名化された記録 (CRF) 等: 試験終了後 3 年

- 4) 有害事象報告(12.参照):試験終了後3年

20.2. 参加機関の研究責任者・研究分担者が保存すべき記録の種類と保存期間

研究責任者・研究分担者は同意を取得したすべての研究対象者に対する下記の記録を、所属する機関内に保存する。同意書およびデータを保存するファイルはパスワードによる利用可能者の制限、盗難防止の措置、インターネット接続禁止措置、同意書およびファイルが存在するPCの設置場所の施錠などを行い、個人情報の漏洩には十分な注意を払う。匿名化されていない記録を機関の外に持ち出さないこと。研究責任者は、これらの記録が偶発的あるいは早期に破棄されないように監督・管理する。

- 1) 説明担当医師署名および説明年月日、研究対象者本人署名および同意年月日が記名された同意書(14.参照):試験終了後5年
- 2) 研究対象者の登録前評価項目(10.評価項目参照):試験終了後1年
- 3) 下部消化管内視鏡検査時の評価項目(10.評価項目参照):試験終了後1年
- 4) ポリープ切除時の評価項目(10.評価項目参照):試験終了後1年
- 5) 病理組織診断の評価項目(10.評価項目参照):試験終了後1年
- 6) フォローアップ時の評価項目(10.評価項目参照):試験終了後1年

21. プロトコールの改訂

改訂内容の重大性に係らず、全ての改訂内容とその理由を各臨床試験参加機関のIRBもしくは倫理委員会に報告する。

改訂内容が重大と判断される場合、各臨床試験参加機関のIRBもしくは倫理委員会での再審査と承認を要する。重大と判断されるプロトコールの改訂とは、以下のいずれかの項目が変更されることを言う。

- ・ 臨床試験デザイン
- ・ 研究対象
- ・ エンドポイント予定登録数
- ・ 予想される有害反応、有害事象

プロトコールに改訂があった場合には、参加機関の研究責任者は、それに応じて研究対象者への説明文書を改訂する。改訂内容が記録用紙(Case Report Form: CRF)の様式に影響する場合、試験事務局は様式を改訂する。

22. 臨床試験の終了と中止・中断

22.1. 臨床試験の終了

各参加機関で本臨床試験が終了した場合、研究責任者は所属する機関の規定に基づき、本臨床試験結果の概略および終了した旨を所属する機関の長および IRB または倫理委員会に報告する。

22.2. 臨床試験の中止・中断

本臨床試験進行中に、以下の理由により本臨床試験の中止・中断または本臨床試験プロトコル等の変更を余儀なくされた場合は、研究責任者は速やかにその内容および理由を所属する機関の長に連絡する。研究責任者は、当該情報について速やかに所属する機関の長および IRB または倫理委員会に文書で報告する。

- 1) 使用する機器等の安全性、有効性に関する重大な情報が得られた場合。
- 2) 重篤な有害事象の発現により本臨床試験プロトコルの変更が必要と判断された場合。
- 3) 研究対象者のリクルートが困難で、予定症例数を達成することが明らかに困難であると判断された場合。

23. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究者等は当該研究機関のルールに則り、以下の報告を行う。

- ・本試験の進捗状況
- ・重篤な有害事象
- ・研究計画書からの逸脱
- ・研究計画書の変更
- ・研究終了の報告

24. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者から相談等があった場合は、診療を担当する医師と緊密な連携を行い、原則、当該研究対象者の医療機関の研究者等が対応する。対応に苦慮することがある場合には、試験代表者または試験事務局に相談し、措置を講じる。

25. 研究に関する業務の一部を委託する場合の業務内容及び委託先の監督方法

25.1. 委託する業務内容

本研究にかかるデータ管理、データマネジメント業務、中央モニタリング業務の構築および割付システムの構築を有限会社メディカル・リサーチ・サポートに委託する。

25.2. 委託先の監督方法

研究責任者が必要と認めた場合、甲は、乙に対し研究対象者情報の管理体制および運用状況について報告を求め、また甲の指定する者を派遣して管理体制および運用状況を監査させることができるものとする。前項の報告または監査結果に基づき甲が必要と認めた場合、甲は、乙に対し、研究対象者情報の管理体制・運用の改定・改良等を求めることができるものとする。

26. 参考文献

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021.
2. Tanaka S, Saitoh Y, Matsuda T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for management of colorectal polyps. *J Gastroenterol* 2015;50:252–60.
3. Hurlstone DP, Sanders DS, Cross SS, et al. Colonoscopic resection of lateral spreading tumours: a prospective analysis of endoscopic mucosal resection. *Gut* 2004;53:1334–9.
4. Hotta K, Fujii T, Saito Y, et al. Local recurrence after endoscopic resection of colorectal tumors. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:225–230.
5. Binmoeller KF, Weiert F, Shah J, et al. “Underwater” EMR without submucosal injection for large sessile colorectal polyps (with video). *Gastrointest Endosc* 2012;75:1086–91.
6. Yamashina T, Uedo N, Akasaka T, et al. Comparison of Underwater vs Conventional Endoscopic Mucosal Resection of Intermediate-size Colorectal Polyps. *Gastroenterology* 2019.
7. Siau K, Ishaq S, Cadoni S, et al. Feasibility and outcomes of underwater endoscopic mucosal resection for ≥ 10 mm colorectal polyps. *Surg Endosc* 2017.
8. Curcio G, Granata A, Ligresti D, et al. Underwater colorectal EMR: remodeling endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1238–1242.
9. Spadaccini M, Fuccio L, Lamonaca L, et al. Underwater EMR for colorectal lesions: a systematic review with meta-analysis (with video). *Gastrointest Endosc* 2019;89:1109-1116.e4.
10. Yen AW, Leung JW, Wilson MD, et al. Underwater versus conventional endoscopic resection of nondiminutive nonpedunculated colorectal lesions: a prospective randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc* 2020;91:643-654.e2.
11. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017;49:270–297.
12. Belderbos T, Leenders M, Moons L, et al. Local recurrence after endoscopic mucosal resection of nonpedunculated colorectal lesions: systematic review and meta-analysis. *Endoscopy* 2014;46:388–402.
13. 田中 信治, 櫻田 博史, 齋藤 豊, 矢作 直久, 山野 泰穂, 齋藤 彰一, 久部 高司, 八尾 隆史, 渡邊 昌彦, 吉田 雅博, 齊藤 裕輔, 鶴田 修, 五十嵐 正広, 豊永 高史, 味岡 洋一, 杉原 建一, 楠 正人, 小池 和彦, 藤本 一眞, 田尻 久雄. 大腸ESD/EMRガイドライン(第2版). 日本消化器内視鏡学会雑誌

- 2019;6:1321–1344.
14. Kawamura T, Sakai H, Ogawa T, et al. Feasibility of Underwater Endoscopic Mucosal Resection for Colorectal Lesions: A Single Center Study in Japan. *Gastroenterol Res* 2018;11:274–279.
 15. Garg R, Singh A, Mohan BP, et al. Underwater versus conventional endoscopic mucosal resection for colorectal lesions: a systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open* 2020;08:E1884–E1894.
 16. Ni DQ, Lu YP, Liu XQ, et al. Underwater vs conventional endoscopic mucosal resection in treatment of colorectal polyps: A meta-analysis. *World J Clin Cases* 2020;8:4688–5069.
 17. Choi AY, Moosvi ZM, Shah S, et al. Underwater versus conventional endoscopic mucosal resection for colorectal polyps: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2020.
 18. Garg R, Singh A, Aggarwal M, et al. Underwater Endoscopic Mucosal Resection for 10 mm or Larger Nonpedunculated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Endosc* 2021;54:379–389.
 19. 大腸癌研究会. 大腸癌取り扱い規約 第9版. 2018.
 20. Anon. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58:S3-43.
 21. 日本消化器病学会. 大腸ポリープ診療ガイドライン 2014. 2014.
 22. 斎藤 裕輔, 多田 正大工藤 進英 ほか. 通常内視鏡による大腸 sm 癌垂直浸潤距離 1,000 μ m の診断精度と浸潤所見—大腸癌研究会「内視鏡摘除の適応」プロジェクト研究班結果報告 (胃と腸 40巻13号) | 医書.jp. 胃と腸 2005.
 23. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: validation of the Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc* 2013;78:625–632.
 24. Kudo S ei, Lambert R, Allen JI, et al. Nonpolypoid neoplastic lesions of the colorectal mucosa. *Gastrointest Endosc* 2008;68:S3-47.
 25. Kimura T, Yamamoto E, Yamano H-O, et al. A novel pit pattern identifies the precursor of colorectal cancer derived from sessile serrated adenoma. *Am J Gastroenterol* 2012;107:460–9.
 26. 斎藤 裕一, 池上雅博, 小野雅史, et al. Serrated adenomaおよびMixed hyperplastic adenomatous polypの臨床病理学的検討. *日本消化器内視鏡学会雑誌* 1998;40:12–21.
 27. 佐野寧, 加藤茂治, 目良清美, et al. 大腸の鋸歯状腺腫を診る 表面構造からみた大腸鋸歯状腺腫の質的診断の限界. *消化器内視鏡* 2000;12.
 28. Tanaka S, Hayashi N, Oka S, et al. Endoscopic assessment of colorectal cancer with superficial or deep submucosal invasion using magnifying colonoscopy. *Clin Endosc* 2013;46:138–146.
 29. Hotta K, Fujii T, Saito Y, et al. Local recurrence after endoscopic resection of colorectal tumors. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:225–230.
 30. 田中信治 櫻田博史 斎藤 豊 他. 大腸ESD/EMR ガイドライン (第2 版). *Gastroenterol Endosc* 2019;61:1323–1344.

31. 大腸癌研究会編. 大腸癌治療ガイドライン医師用 2019 年版. 金原出版 2019.
32. Dekker E, Dinis-ribeiro M, Ferlitsch M, et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance : European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. 2013:842–851.
33. Anon. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.5.0. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 [Accessed October 16, 2014].