

別紙1

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

内視鏡下甲状腺癌手術の有効性、安全性の確認に関する研究

(H19 - 臨床試験 - 一般 - 010)

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 原 尚人

平成20 (2008) 年 4月

目 次

I. 総括研究報告

内視鏡下甲状腺がん手術の有効性、安全性の確認に関する研究 ----1

原 尚人

(資料) 内視鏡下甲状腺がん手術の有効性、安全性の確認のための使用
確認試験 試験実施計画書、説明文書、同意書

II. 分担研究報告

内視鏡下甲状腺がん手術の有効性、安全性の確認に関する研究 --- 2

落合直之

原田義則

我妻ゆき子

高橋秀人

橋本幸一

岡田昌史

坂根正孝

(資料) 内視鏡下甲状腺がん手術の有効性、安全性の確認のための使用
確認試験 試験実施計画書、説明文書、同意書

内視鏡下甲状腺がん手術の有効性、安全性の確認に関する研究

主任研究者 原 尚人 筑波大学大学院人間総合科学研究科講師

研究要旨

低危険群甲状腺乳頭癌に対する内視鏡下手術の安全性、有効性を使用確認試験を施行することにより確認することを目的とし、研究実施計画書が作成され、IRB承認を受けた。

落合直之・筑波大学大学院人間総合科学研究科教授

原田義則・筑波大学大学院人間総合科学研究科教授

我妻ゆき子・筑波大学大学院人間総合科学研究科教授

高橋秀人・筑波大学大学院人間総合科学研究科准教授

橋本幸一・筑波大学大学院人間総合科学研究科准教授

岡田昌史・筑波大学大学院人間総合科学研究科講師

坂根正孝・筑波大学大学院人間総合科学研究科講師

A. 研究目的

低危険群甲状腺乳頭癌に対する内視鏡下手術の有効性、安全性を確認する。

B. 研究方法

年齢、進行度などを考慮した甲状腺乳頭癌対象患者に対し、希望と手術方法で4群に設定した。従来の手術を希望

する患者はそのまま、内視鏡手術を希望する患者は安全性試験対象者とした。手術方法に関して特に希望がない患者はランダム化して従来法手術と内視鏡下手術に分け有効性試験対象者とした。

倫理面への配慮：筑波大学附属病院臨床研究倫理委員会へ審査申請。

C. 研究結果

次世代医療研究開発・教育統合（CREIL）センターの協力、支援のもとに使用確認試験のための試験実施計画書、患者への説明書、同意書を作成。倫理委員会の承認を得た。

D. 考察

手術に対する安全性は手術時間、出血量、有害事象の有無を測定することにより確認可能と考える。有効性に関しては内視鏡下手術の特徴である手術創の長さをもって優越性を検証できると考える。癌治療としての有効性、安全性は、非常に予後良好な疾

患が対象のため、生命予後や再発率では長期追跡をもってしても判定不能と考え、リンパ節郭清範囲が従来同等であることを明らかにすることにより検証可能と考える。

E. 結論

倫理委員会承認をもって、作成した使用確認試験の試験実施計画書、説明書、同意書が妥当なものであるとされた。

F. 健康危険情報

現時点において特記すべきことなし

G. 研究発表

原 尚人「内視鏡下甲状腺がん手術の有効性、安全性の確認」

第1回筑波大学次世代医療研究開発・教育統合(CREIL)センター公開シンポジウム

第16回つくば医療産業懇談会 (HINT)

平成20年1月23日 つくば市

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定なし。

別紙 4

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業） 分担研究報告書

内視鏡下甲状腺がん手術の有効性、安全性の確認に関する研究

分担研究者 次世代医療研究開発・教育統合(CREIL)センター
落合直之・筑波大学大学院人間総合科学研究科教授
原田義則・筑波大学大学院人間総合科学研究科教授
我妻ゆき子・筑波大学大学院人間総合科学研究科教授
高橋秀人・筑波大学大学院人間総合科学研究科准教授
橋本幸一・筑波大学大学院人間総合科学研究科准教授
岡田昌史・筑波大学大学院人間総合科学研究科講師
坂根正孝・筑波大学大学院人間総合科学研究科講師

研究要旨

甲状腺乳頭癌に対する「内視鏡補助下甲状腺切除、頸部リンパ節郭清療法」は、すでに筑波大学医の倫理特別委員会で承認済みでかつ「内視鏡下甲状腺がん手術」として厚生労働省より高度先進医療の認可を受けていたが、健康保険法の改正により高度先進医療が先進医療に統合されたことにより、当手術では使用している細径スコープについて「臨床的な使用確認試験」が必要となった。

筑波大学では次世代医療研究開発・教育統合(CREIL)センターを立ち上げ、患者治療立脚型、即ちより臨床応用を明確にした臨床研究を目指すCritical Path Research (CPR) 推進とCPR実践に必要な多職種の人材育成を推進しているが、本臨床研究は、本センターの全面的支援(試験実施計画書作成から、臨床研究コーディネータ(CRC)支援、データ解析等の支援)の下で実施される。

本年度はCREILセンター内において実施支援体制を確立し、甲状腺乳頭がんに対する内視鏡下甲状腺がん手術の有効性、安全性の確認のための使用確認試験の試験実施計画書、同意文書等を作成し、筑波大学附属病院の倫理審査委員会での承認を得たところまで実施した。

A. 研究目的

甲状腺乳頭癌に対する「内視鏡補助下甲状腺切除、頸部リンパ節郭清療法」は、すでに筑波大学医の倫理特別委員会で承認

済みでかつ「内視鏡下甲状腺がん手術」として厚生労働省より高度先進医療の認可を受けていたが、健康保険法の改正により高度先進医療が先進医療に統合されたことに

より、当手術では使用している細径スコープについて「臨床的な使用確認試験」が必要となった。このため、本研究は若年齢の甲状腺乳頭癌非進行例を対象として甲状腺乳頭癌に対する内視鏡下甲状腺がん手術および使用する細径スコープの有効性と安全性を検証することを目的とする。

B. 研究方法

筑波大学ではCREILセンターを立ち上げ、患者治療立脚型、即ちより臨床応用を明確にした臨床研究を目指すCritical Path Research (CPR) 推進とCPR実践に必要となる多職種の人材育成を推進しているが、本臨床研究は審査評価委員会(平成19年12月12日実施)において、本センターの全面的支援(試験実施計画書作成から、CRC支援、データ解析等の支援)を受けることが決定された。

研究方法の概略を以下に記す。なお試験実施計画書、および同意・説明文書についての詳細については別添の資料を参照。

1 試験の手順

本試験は若年齢の甲状腺乳頭がん非進行例を対象として、内視鏡下甲状腺がん手術の有効性、安全性を図1のような対象者を用いて明らかにする試験である。試験の手順を以下に示す。

1.1 有効性

「ランダム化比較試験」への参加の同意を得た被験者を、ランダムに内視鏡下甲状腺がん手術と従来法による手術に割りつけることにより有効性を比較する。

2.2 安全性

細径スコープを用いた内視鏡下甲状腺がん手術を選択した患者、およびランダム化比較試験への参加の同意を得た被験者より、内視鏡下甲状腺がん手術に関する安全性情報を収集する。

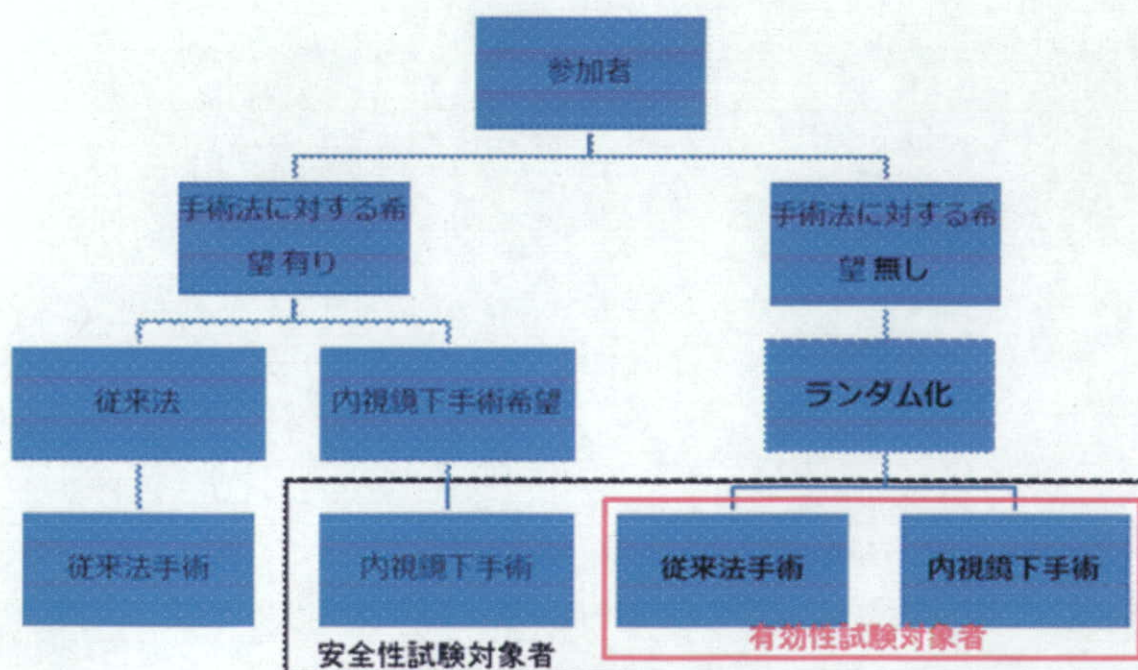


図1 本試験の対象者

(1) 同意取得

担当医師は、同意取得に際して、選択基準に適合し除外基準に抵触しないと考えられる候補患者本人に試験内容を説明し、参加に対する同意を文書で取得する。文書はコピーし、1部は被験者本人、1部は医療機関が保管する。原本はカルテに保管する。

(2) 被験者の登録

担当医師は、同意取得後に被験者の適格性判定に関する情報をデータセンターに送り、被験者の登録を行う。データセンターは、担当医師から送付された情報に基づいて被験者の適格性を確認し、適格であると判断した場合は登録がなされた旨を担当医師へ連絡する。適格でないと判断した場合は、その旨を担当医師に連絡する。

(3) ランダム化

データセンターは、被験者を内視鏡手術群と従来法による手術群のいずれかにランダムに割付ける。割り付けキーはデータセンターが秘密を保持し保管する。

(4) 内視鏡下手術および従来法による手術

1) 内視鏡下手術：

従来の甲状腺手術の皮膚切開予定線上に小切開(2cm程度)をおき、シリコン製のリングを挿入し創縁を保護する。この小切開創より細径のスコープと細径の超音波メス、鉗子等を挿入し直視下および内視鏡下に甲状腺切除、リンパ節郭清を施行する。

2) 従来法による手術：

頸部の皮膚を頸部の1/3～1/

2周程度切り、それぞれ邪魔になる筋肉を横断し、かき分けて大事な神経や血管をきずつけないよう温存し、甲状腺とリンパ節をまわりの脂肪ごと切除する。

2. 目標とする被験者数、試験期間

目標とする被験者数は内視鏡手術群と通常手術各13名、合計26名とする。登録期間は1年6か月、追跡期間は登録から平成22年3月までとし、筑波大学附属病院1施設で実施する。

3. 被験者の選択・除外・中止基準

3. 1 選択基準

以下の条件を全て満たす患者を本臨床研究の対象とする。

- 1) 病理学的(細胞診を含む)に診断された甲状腺乳頭癌を有する症例である
- 2) 年齢は15歳以上50歳未満の症例である
- 3) 周囲への浸潤がある場合は、腫瘍径が2cm以下
- 4) 周囲への浸潤がない場合は、5cm以下
- 5) 被験者(被験者が未成年の場合は正当な代諾者)に、病名および病態が告知されインフォームドコンセントが得られている
- 6) 本臨床研究後、当院または当院の関連施設においてフォローアップ可能である

3. 2 除外基準

- 1) 病理学的（細胞診を含む）または臨床的に甲状腺低分化癌またはそれを疑う症例
- 2) 年齢が 15 歳未満または 50 歳以上
- 3) 内視鏡手術を強く希望している
- 4) 内視鏡下手術を希望しない（従来法による手術を希望している）
- 5) 腫瘍または転移リンパ節が周囲臓器（反回神経、気管、食道、内頸静脈）に浸潤している、またはその可能性がある
- 6) 転移リンパ節が通常の郭清範囲外に及んでいる、またはその可能性のある
- 7) ケロイド体質である
- 8) その他、臨床研究責任医師が不適格と判断した症例

3. 3中止基準

臨床研究責任医師の医学的判断により当該被験者の本試験の中止の必要性が認められた場合、当該被験者の本試験を中止する

4. 評価スケジュール

4. 1被験者の登録時に調査する項目
 - ・ 登録日
 - ・ 性別・年齢
4. 2手術前に調査する項目
 - ・ 臨床検査
4. 3手術中に測定する項目
 - ・ 手術時出血量
 - ・ リンパ節郭清範囲
 - ・ 腫瘍摘出時の周囲部熱傷範囲
4. 4手術直後に測定する項目

- ・ 手術創の長さ
- ・ 手術時出血量
- ・ 手術時間
- ・ 皮膚の発赤の有無
- ・ 水疱の有無

4. 5手術直後に測定する項目

- ・ 皮膚の発赤の有無
- ・ 水疱の有無
- ・ 臨床検査

4. 6データの収集

データは担当医師及びCRCがCRF (case report form) に記入する。ただし、医学的判断を伴う事項は、担当医師が記入する。

5. 有効性の評価

5.1主要評価項目

1. 手術創の長さ
手術終了時に術者が測定する。

5.2副次的評価項目

1. 手術時出血量
手術中および手術終了時に、間接介助看護師が測定する。
2. 手術時間
手術終了時、担当麻酔医が測定する。
3. 腫瘍摘出時の周囲部熱傷範囲
手術中に、術者が判定する。
4. リンパ節郭清範囲
手術中(リンパ節郭清後)、術者が輪状軟骨下縁で総頸動脈からの距離(cm)を測定する。
5. 皮膚の発赤の有無
手術直後および手術後に、術者が皮膚の発赤の有無を判定する。
6. 水疱の有無
手術直後および手術後に、術者が創部の水疱の有無を判定する。

6. 安全性の評価

6.1有害事象の収集

担当医師は、症状・徴候・臨床的に意味のある検査値の変化のうち、試験開始後に新たに発現または悪化したものを「有害事象」として扱い、適切な処置を行うとともに有害事象が消失、軽快または試験開始前の状態に復するまで調査し、有害事象の名称、発現日、程度、試験治療との関連性、重篤度、処置（試験薬剤の減量、申止、他剤の使用など）、転帰及び転帰確認日を症例報告書に記載する。なお、有害事象が消失、軽快または試験開始前の状態に復していない時点で、担当医師が追跡調査を不要と判断した場合は、その理由を症例報告書に記入する。

6.2臨床検査

手術前1回、手術後1回以上実施する。

7. 統計解析

7.1 目的

統計解析の主目的は、従来法による手術群に比べて内視鏡下手術群が優越しているかどうかを検証することである。

主要評価項目は「手術創の長さ」であり、内視鏡下手術群の方が従来法による手術群よりも優れている(内視鏡下手術による手術創の長さは従来法による手術よりも短い)ことを検証する(優越性検定)。すなわち、本試験での帰無仮説 H_0 、対立仮説 H_1 は以下のようになり、 H_1 を採択する場合は、内視鏡下手術群が従来法による手術群よりも優れていると判断する。
 H_0 ：内視鏡下手術群の手術創の長さは従来法による手術群よりも長いか等しい
 H_1 ：内視鏡下手術群の手術創の長さは従来法による手術群よりも短い

7.2 解析の対象

7.2.1解析対象集団の定義

解析対象集団は以下のように定義する。この基準で取扱いを特定できない被験者が認められた場合には、データ固定前にデータセンター、主任研究者および筑波大学次世代医療研究開発・教育統合（CREIL）センター審査評価委員会が取扱いを協議する。

解析対象集団	定義
登録された集団	本試験に登録されたすべての症例
安全性解析対象集団	試験に登録されたすべての被験者において、自ら内視鏡術を選択した症例とランダム化比較試験に参加した症例
ランダム化比較試験に参加する解析対象集団(FAS)	試験に登録されたすべての被験者において、ランダム化比較試験に参加する症例を最大解析集団(Full Analysis Set: FAS)と呼ぶ。ただし、登録前に明らかに適格性の基準を満たしていない症例は除外する
実施計画書に適合した集団(PPS)	最大の解析集団のうち以下の基準を除いた症例(実施計画書適合集団:Per Protocol Set: PPS) 1. 患者の希望により内視鏡下手術、従来法による手術を実施した症例 2. 観測不備により、主要評価項目を評価できない症例 3. 試験実施計画書から重大な逸脱・違反がある症例

有効性評価のための解析対象集団

有効性評価（主要評価項目、副次的評価項目）のための解析対象集団はFASとする。またPPSを対象とした解析も実施し、結果の安定性を確認する。

安全性評価のための解析対象集団

有害事象の頻度などの評価のための解析対象集団は、安全性解析対象集団とする。

7.3解析方法

7.3.1主解析

記述統計：

手術創の長さ、リンパ節郭清範囲、手術時出血量、手術時間、腫瘍摘出時の周囲部熱傷範囲、皮膚の発赤の有無、水疱の有無のそれぞれについて、内視鏡手術群と通常手術群との差およびその95%信頼区間を表示する。

仮説検定：

手術創の長さの差は独立二標本検定で検証する。また年齢、性別を共変量として、一般化線形モデルを用いて従来法による手術群に対する内視鏡下手術群の効果を検証する。仮説検定では有意水準を両側5%とする。

7.3.2副次解析

記の副次的評価項目1については独立二標本同等性検定、2～6については独立二標本非劣性検定を用いて検証する。また年齢、性別を共変量として、一般化線形モデルを用いて従来法による手術群に対する内視鏡下手術群の効果を検証する。

仮説検定では有意水準を両側5%とする。

1. リンパ節郭清範囲
2. 手術時出血量
3. 手術時間
4. 腫瘍摘出時の周囲部熱傷範囲
5. 皮膚の発赤の有無
6. 水疱の有無

7.3.3副次解析

その他、必要に応じて、探索的な解析を追加する。

7.3.4最終解析

試験を終了し、最終調査によってデータを固定した後、すべての評価項目に対する解析を行う。主要評価項目、副次的評価項目に関する中間解析（群間比較を目的とした解析）は計画しない。ただし、筑波大学CREILセンター 審査評価委員会が承認した場合は、中間解析を実施することがある。

最終解析結果は試験統計家が「最終解析レポート」としてまとめ、主任研究者、審査評価委員会に提出する。

C. 研究結果

本年度は、CREILセンターにおいて、全面的支援（試験実施計画書作成から、CRC支援、データ解析等の支援）を受けることが決定された。センターは下図2のような組織を確立し、この流れ図に沿って支援を実施する。

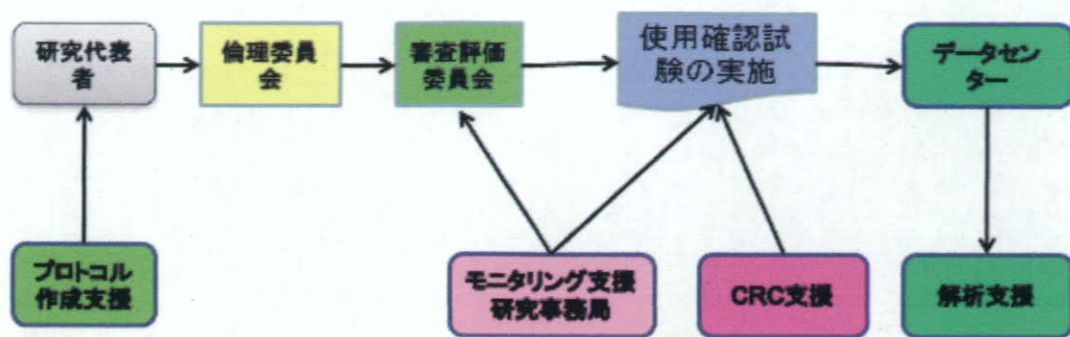


図2 流れ図

研究代表者は、CREILセンターの支援部門に、研究の背景、意義、目的、研究結果の見込み、および現在までの研究の準備状況を説明し、同部門と連絡を密にとり、研究実施のための必要書類の作成、および計画書(試験実施計画書)作成に着手した(平成19年11月)。度CREILセンターはまた同時に、同センターで支援すべき研究かどうかを「審査評価委員会」を設けて慎重に協議し、支援することを決定した(平成19年12月12日)。またCREILセンターは研究実施のために、研究者主導の臨床試験に対して専任で支援するCRCを雇用し、同意・説明文書の作成、症例ファイルの作成などの支援を開始した。合わせてデータモニタリングのための部門、およびデータ解析のための部門を設置した。

これにより臨床試験実施施設である筑波大学附属病院の倫理審査委員会において、本研究は承認された(平成19年3月27日)。

D. 考察

甲状腺乳頭がんに対する内視鏡下手術の有効性を、安全性を確認するために、従来法による手術と「手術創の長さ」、「リンパ節郭清範囲」「手術時出血量」「手術時間」など比較する試験デザインを考案した。また、サンプルサイズについても、これまでに筑波大学附属病院で実施された内視鏡下手術および従来法による手術の情報をもとに生物統計家が算出した。作成された試験実施計画書をもとに、主任研究者が試験を遂行し、CRC業務、モニタリング、データマネージメント、

データ解析などの支援業務をCREILセンターで実施すれば、甲状腺乳頭がんに対する内視鏡下手術の有効性、安全性を確認する試験を実施することは可能であると考ええる。

E. 結論

CREILセンターに構築した臨床試験を支援するプラットフォームを利用し、質の高い臨床試験を実施する準備が整った。平成20年度以降は、CRC業務、モニタリング、データマネージメント業務、データ解析を行い、本臨床試験を継続支援する予定である。

F. 健康危険情報

現時点において特記すべきことなし。

G. 研究発表

落合直之「センターの活動状況概要報告」

原田義則「JA厚生連寄附講座の活動状況報告と橋渡し研究支援プロジェクト概要」

坂根正孝「センターにおける教育プログラムの概要」

第1回筑波大学次世代医療研究開発・教育統合(CREIL)センター公開シンポジウム

第16回つくば医療産業懇談会 (HINT)

平成20年1月23日 つくば市

橋本幸一「次世代医医療研究開発・教育統合センターの取り組み」

第7回筑波大学附属病院臨床試験セミナー

平成20年3月6日 つくば市

H. 知的財産権の出願・登録状況
予定なし。