

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20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 原 尚人

平成21(2009)年 3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 ----- 30  
落合直之  
（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

研究代表者 原 尚人 筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授

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。これをもとに臨床試験を開始した。

落合直之・筑波大学人間総合科学研究科教授

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。4月1日より開始し、半年経過の評価で、登録状況が極めて悪く、年齢制限を引き上げ、オープン化試験へ変更、内視鏡手術群と通常手術群の2群の比較とした。

（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、承認を得た。また、プロトコルの変更に際し、同様に倫理委員会へ変更申請を行い承認を得た。

C. 研究結果

4月1日から6ヶ月経過時4群合計での登録数が1例のみという結果であった。プロトコル変更後は急速に症例数が増え、新プロトコル開始後約3ヶ月で内視鏡群3例、通常手術群4例の登録を得た。

D. 考察

現在各群4例のため統計的証明は困難であるが、手術時間、出血量、リンパ節郭清範囲は両群ほぼ同等で、手術創の長さは明らかに内視鏡手術群が小さい傾向にある。また、熱傷等の有害事象も1例もない。

E. 結論

現在の症例の比較から類推して、目標症例数（各群13例）で、統計的にも内視鏡手術の安全性、有効性の確認が可能であると考える。

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

原 尚人、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D2郭清、日本内視鏡外科学会雑誌、2008、13巻、289-294

Hisato Hara, Video-assisted thyroidectomy and modified radical neck dissection for the papillary carcinoma of the thyroid, 11<sup>th</sup> World Congress of Endoscopic Surgery, 2008. 9. 4, Yokohama

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定なし。

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 落合直之 筑波大学人間総合科学研究科 教授 次世代医療研究開発・教育統合  
(CREIL)センター センター長

研究要旨

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研究デザインを検討し、CREILセンターが有する試験実施支援体制を用い、質の高い臨床試験を実施した。

A. 研究目的

低危険群甲状腺乳頭がんに対する内視鏡下手術の有効性・安全性確認試験のための実施体制を確立することを目的とした。

B. 研究方法

筑波大学次世代医療研究開発・教育統合(CREIL)センターに構築した臨床試験の支援のためのプラットフォームを利用し、質の高い「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」の支援を実施した。

C. 研究結果

4月1日から6ヵ月間で症例のエントリーが1例であった。この原因を検討した結果、ランダム割付けに対する患者の抵抗感、年齢が主な要因であった。このことから、年齢の上限を50歳未満から75歳未満へ変更し、また試験デザインもオープン化試験へ変更した。選択・除外基準により、被験者の集団を限定していることから、オープン試験においても、内視鏡下手術と従来法の有効性および安全性の比較は可能であると判断した。

変更点について倫理委員会へ申請し、承認を得たのち、試験を行い、現在内視鏡手術4例、従来法4例のエントリーがあった。CREILセンターのCRCによる試験実施の支援、モニタリングを実施し、質の高い臨床試験を実施中である。

D. 考察

プロトコルを変更することによって、症例の組み入れが進行し、研究実施期間である平成23年9月までには、目標症例数である26例のエントリーは可能であると考ええる。

作成されたプロトコルをもとに、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した。

平成21年度以降も、CREILセンターの臨床試験支援プラットフォームを用い、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報告」  
第2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18回つくば医療産業懇談会(HINT)  
平成21年1月28日 つくば市

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
原 尚人	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D2郭 清	日本内視鏡外 科学会雑誌	13巻	289-294	2008

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

試験実施計画書

主任研究者  
筑波大学  
人間総合科学研究科 教授  
原 尚人

第2版 2008年12月25日

## 1. 試験の概要

### 【目的】

原発性甲状腺乳頭がん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明らかにする。

### 【種類】

使用確認試験

### 【使用する医療機器】

OR-377-12-1 サファイヤビュー4mm0°

OR-377-32-1 サファイヤビュー4mm30°

OR-342-12-1 ビスタミニスコープ 2.3mm0°

### 【研究デザイン】

内視鏡下甲状腺がん手術群と従来法による手術群のオープン並行群間比較試験

### 【対象および方法】

同意取得時に 15 歳以上 70 歳未満の原発性甲状腺乳頭がん以下列の条件を満たす患者

- 1) 細胞診を含み病理学的に甲状腺乳頭がんと診断された
- 2) 周囲への浸潤がある場合は腫瘍径が 2cm 以下
- 3) 周囲への浸潤がない場合は腫瘍径が 5cm 以下

対象者は手術適応であって、本試験への参加の同意を得た患者とする。

### 【目標症例数】

片群 13 例 (両群 26 例) 以上

### 【主要評価項目】

- ・ 手術創の長さ

「手術創の長さ」について優越性を明らかにする。すなわち、内視鏡下甲状腺がん手術による手術創の長さは従来法による手術創の長さ(できる限り最短とする)よりも短いことを明らかにする。

### 【副次的評価項目】

- ・ リンパ節郭清範囲

「リンパ節郭清範囲」については同等性を明らかにする(同等性の範囲 10%)。すなわち内視鏡下甲状腺がん手術によるリンパ節郭清範囲は、従来法による手術による郭清範囲の 90%以上 110%以内であることを明らかにする。

- ・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

リンパ節郭清範囲以外の副次的評価項目(臨床検査値を除く)については非劣性を明らかにする(同等性の範囲 10%)。すなわち内視鏡下甲状腺がん手術の各項目の測定値は、従来法による手術における測定値の 110%以内(あるいは 90%以上)であることを明らかにする。

**【研究実施期間】**

平成 20 年 4 月～平成 23 年 9 月(3.5 年間)



## 2. 目次

	ページ
1. 試験の概要	2
2. 目次	4
3. 背景	5
4. 本臨床試験の目的	5
5. 試験デザイン	5
6. 被験者の選択・除外・中止基準	8
7. 評価スケジュール	9
8. 有効性の評価	9
9. 安全性の評価	10
10. 統計解析	12
11. 倫理	14
12. 治療に関する費用	15
13. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	15
14. 被験者の個人情報および試験に関するデータの管理	15
15. モニタリング体制及び実施方法	15
16. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	16
17. 試験実施計画書からの逸脱	16
18. 試験実施計画書の改訂	16
19. 試験全体の中止または中断	16
20. 試験の終了手続き	16
21. 公表に関する取り決め	16
22. 実施体制	16

### 3. 背景

甲状腺乳頭がん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、筑波大学医の倫理特別委員会に平成12年8月25日申請、同10月2日承認済みである。さらに平成17年1月27日「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た。

この度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。その際、高度先進医療と定められていた技術のうち、薬事法上の未承認又は適応外使用に該当する薬物または医療機器を用いたものは「臨床的な使用確認試験」が必要となった。加えて、平成20年4月より高度医療評価制度が創設され、その経過措置により高度医療として実施することとなった。

当手術では使用している細径スコープが薬事法上の適応外使用となるため、本試験でその有効性、安全性を確認する。

### 4. 本臨床試験の目的

本試験の目的は、原発性甲状腺乳頭がん非進行例を対象として原発性甲状腺乳頭がんに対する内視鏡下甲状腺がん手術、および手術で使用する細径スコープの有効性と安全性を明らかにすることである。

評価項目については、主要評価項目を「手術創の長さ」とする。また副次的評価項目を「手術時出血量」、「リンパ節郭清範囲」、「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」とする。

### 5. 試験デザイン

#### 5.1 試験デザイン

本試験は、原発性甲状腺乳頭がん非進行例を対象として、内視鏡手術を実施した群（以下、内視鏡下手術群。）と従来法による手術を実施した群（以下、従来法手術群。）を比較することにより、内視鏡下甲状腺がん手術の有効性、安全性を明らかにする並行群間比較オープン試験である。



図 本試験の対象者

#### 5.2 試験の手順

##### (1) 同意の取得

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部は研究事務局が保管する。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) 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。

5.3 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下手術群と従来法手術群、各13名、合計26名とする。試験期間は、平成20年4月から平成22年9月までの3.5年間とし、筑波大学附属病院1施設で実施する。

5.4 試験デザインの設定根拠および症例確保の見通し

本試験は細径スコープを用いた内視鏡下甲状腺がん手術の有効性と安全性を明らかにすることが目的である。有効性については、内視鏡手術と従来法手術に関するランダム化比較試験を考え、1年間対象者をリクルートしたところ、試験参加者が非常に少ない(1例/年)ことが判明した。研究期間が2年であることを考えると、このままの登録速度では必要症例数26例を確保できないため、ランダム化比較試験は実施不可能であると考え、オープン比較試験として症例数を確保しやすいデザインを採択した。

今年度実績(12月20日現在)では、従来法手術を実施したが年齢のみが選択基準に合致しなかった症例が13例あった(うち50歳以上70歳未満が12例)。年齢基準「15歳以上50歳未満」を「15歳以上70歳未満」と変更した場合、これらのうち12例が登録可能となる。その60%からの同意取得の予想の下で、年

間7.2例の登録を見込むことができる。このため従来法群では必要症例数(13例)を確保するためにさらに1.8年間必要と推定される。これに対し内視鏡手術希望者は今年度実績では4例であった。これらの症例の95%からの同意取得の予想の下に、年間3.8例の登録を見込むことができる。このため内視鏡群では必要症例数(13例)を確保するために、今後2.4年間の登録期間が必要と考えられる。

年齢基準を変更(「15歳以上50歳未満」→「50歳以上70歳未満」)した場合、50歳以上の患者への手術術式は、その安全性の確保より基本は従来法であるが、希望者に対してはそのリスクを十分に説明した上での患者の判断による施行となる。

この場合内視鏡群と高齢者群における有効性の評価項目で、年齢による交絡が生じる可能性は否定できないが、本研究は安全性評価を第一に考え、このために生じた交絡は可能な限り調整し有効性を評価する。

以上に加えて、内視鏡手術を希望する患者に早くその適応を可能とすることが倫理的であると判断から、本研究はオープン比較試験として症例数を確保しやすいデザインを採択した。また安全性については、一例でも症例が多い方がよいため、試験に登録され、なんらかのデータが得られている症例を対象とした。

#### 5.5 症例数の設定根拠

原発性甲状腺乳頭がん非進行例を対象とし、内視鏡下手術式または従来法による手術式をそれぞれ選択した患者群間を比較することにより、内視鏡下手術式が従来法による手術式より優越していることを明らかにする。主要評価項目である「手術創の長さ」は優越性を、副次的評価項目の「リンパ節郭清範囲」については同等性を、その他の「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」については非劣性(同等以上)を明らかにする。

症例数の設計のために、平成17年度から平成19年度に高度先進医療で実施された内視鏡下手術10例と従来法による手術45例の事前情報を用いた。

主要評価項目である「手術創の長さ」については、平均は従来法による手術群で8.1[cm]、内視鏡下手術群で2.1[cm]と6.0[cm]の減少が予想され、この差を有意水準5%(片側有意水準2.5%)、検出力80%で、内視鏡下手術群と従来法による手術群のサイズ比が1:1となるように優越性検定(独立二標本検定:Welch-*t*検定)で設計すると、各群4例となる(事前情報で得られた標準偏差についてはサンプル変動10%を見込んで例数設計を行った)。

副次的評価項目の「手術時出血量」、「手術時間」についても同様に、内視鏡下手術により従来法による手術よりも減少が期待される差(手術時出血量

110.8[ml]、手術時間 100.4[分])を、独立二標本非劣性検定(Welch-*t*検定)において有意水準 5%(片側有意水準 2.5%)、検出力 80%で、内視鏡下手術群と従来法による手術群のサイズ比が 1:1 となるように設計すると、「手術時出血量」については各群 12 例、「手術時間」については各群 5 例となる。

「リンパ節郭清範囲」については、内視鏡下手術群、従来法による手術群共に 4~6cm であるので、両群ともに平均 5.0cm 標準偏差 0.7cm の仮定の下で、必要症例数は各群 10 例(独立二標本同等性検定:有意水準 5%、検出力 80%)となる。

「腫瘍摘出時の周囲部熱傷範囲」、「皮膚の発赤の有無」、および「水疱の有無」については、過去の事例では両手術群において熱傷事例はないために症例数を計算することは困難である。

主要評価項目の検討のための必要症例数は各群 4 例以上であり、それぞれ 5%の逸脱を見込んで必要症例数は各群 5 例(両群 10 例)となるが、本試験では安全性の評価のために、副次的評価項目の「手術時出血量」を検討できる症例数の下で試験を実施する(各群 12 例(両群 24 例)に 5%の逸脱を見込んで必要症例数は各群 13 例(両群 26 例)となる)。

以上のことから本試験のための必要症例数は各群 13 例(両群 26 例)とする。

## 6. 被験者の選択・除外・中止基準

### 6. 1 選択基準

以下の条件を全て満たす被験者を本臨床試験の対象とする。

- 1) 病理学的(細胞診を含む)に診断された甲状腺乳頭がんを有する
- 2) 年齢が 15 歳以上
- 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、腫瘍径が 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) 本臨床試験後、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

### 6. 2 除外基準

以下の条件のどれかひとつにでも抵触する症例は、本臨床試験の対象から除外する。

- 1) 病理学的(細胞診を含む)、臨床的に甲状腺低分化がん、またはそれを疑う症例
- 2) 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
- 3) 転移リンパ節が通常の郭清範囲外に及んでいる、またはその可能性がある
- 4) 再発腫瘍である
- 5) ケロイド体質である(水疱・熱傷など安全性を見るための創の状態や、創の長さに対する有効性の評価が困難となるため)

6) その他、臨床試験責任医師が不適格と判断した症例

6. 3 中止基準

臨床試験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への参加を中止する。

7. 評価スケジュール

7. 1 被験者の登録時に調査する項目

- ・ 登録日
- ・ 性別・年齢

7. 2 手術前に調査する項目

- ・ 臨床検査

7. 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

7. 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

7. 5 手術後に測定する項目

- ・ 皮膚の発赤の有無
- ・ 水疱の有無
- ・ 臨床検査

7. 6 データの収集

データは担当医師及び CRC (Clinical Research Coordinator: 臨床研究コーディネーター) が CRF (case report form: 症例報告書) 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。

8. 有効性の評価

8. 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。

8. 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。

### 9. 安全性の評価

#### 9.1 用語の定義

本試験では、「有害事象」「副作用」を以下のように定義する。

##### ・有害事象

周手術期および手術後に生じた好ましくない(または意図しない)症状及び徴候(臨床検査値の異常を含む)のすべてを指し、手術との因果関係の有無は問わない。すなわち、たとえ手術との因果関係が否定できるとしても、手術を受けた被験者に生じた好ましくない症状及び徴候は、すべて「有害事象」として記録する。

##### ・副作用

周手術期および手術後に生じた好ましくない(または意図しない)症状及び徴候(臨床検査値の異常を含む)のうち、手術との因果関係が否定できないものを指す。すなわち上記で定義した「有害事象」のうち手術との因果関係を完全には否定できないものを副作用として扱う。

#### 9.2 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、周手術期および手術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、または手術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、手術との関連性、重篤度、処置(薬剤の使用など)、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、軽快または手術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。

#### 9.3 有害事象の程度、関連性

有害事象が発現した場合、担当医師は以下の基準を参考にして有害事象の程度を3段階で判定する。

軽度	症状または徴候が認められるが、無処置で試験の継続が可能な状態
中等度	症状または徴候が認められるが、試験の継続が可能な状態
高度	日常的活動が不能となる、または臨床状態に重大な影響が認められ、試験中止が必要と考えられる状態

次に、以下の基準を参考として有害事象と当該手術式との関連性を4段階で判定する。なお、「関連なし」と判定した場合は、判定理由を症例報告書に記載する。

関連なし	当該手術以外の要因で発現したことが明確に説明できるもの
関連あるかもしれない	当該手術以外の要因で発現したと推定できるものの、当該手術との関連が完全には否定できないもの
多分関連あり	当該手術以外の要因で発現した可能性が低いもの
関連あり	当該手術を実施した時期と有害事象の発現との間に時間的な関連があるなど、当該手術が要因であることが強く推定できるもの。または手術以外の要因では当該有害事象の発現を説明できないもの

「関連なし」以外を副作用として扱う。

#### 9.4 重篤な有害事象

##### 9.4.1 用語の定義

以下に該当するものを重篤な有害事象と定義する。

- ・ 死亡に至るもの
- ・ 生命を脅かすもの
- ・ 治療のため入院または入院・加療期間の延長が必要なもの
- ・ 永続的もしくは重大な障害・機能不全に陥るもの
- ・ 先天異常を来すもの
- ・ その他の重大な医学的事象

その他の状況、すなわち即座に生命を脅かしたり死亡や入院に至らなくとも、被験者を危機にさらしたり、上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象の場合には、それらも重篤とみなす。

##### 9.4.2 報告の手順

重篤な有害事象が発現した場合、担当医師は、試験治療との関連性にかかわらず、発生を知りえてから72時間以内に研究事務局へその内容を報告する。

なお、筑波大学附属病院の長への報告期限については、その筑波大学附属病院が定める規定に従うこととする。同様に、厚生労働省事業「医薬品等安全性情報報告制度」による筑波大学附属病院から厚生労働省医薬局への自発報告、薬事法に基づく「企業報告制度」による筑波大学附属病院から企業への自発報



告についても筑波大学附属病院の規定に従う。

#### 9.4.3 主任研究者および研究事務局による評価

重篤な有害事象の報告を受けた研究事務局は、主任研究者と相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度等を判断し、必要に応じて審査評価委員会での迅速な審査を依頼する。

#### 9.4.5 予想される有害事象

- 1) 細径スコープによる熱傷
- 2) 手術操作による出血
- 3) 手術操作による反回神経麻痺

#### 9.5 臨床検査

手術前1回、手術後1回以上実施する。

### 10. 統計解析

#### 10.1 目的

統計解析の主目的は、従来法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明らかにすることである。

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)ことを明らかにする(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手術群よりも長い等しい

$H_1$ : 内視鏡下手術群の手術創の長さは従来法手術群よりも短い

#### 10.2 解析の対象

##### 10.2.1 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
比較試験に参加する解析対象集団 (FAS)	試験に登録され、なんらかのデータが得られている症例を最大解析集団 (Full Analysis Set: FAS) と呼ぶ。
実施計画書に適合した	最大の解析集団のうち以下の基準を除いた症例 (実施

集団 (PPS)	計画書適合集団:Per Protocol Set: PPS) 1. 観測不備により、主要評価項目を評価できない症例 2. 試験実施計画書から重大な逸脱・違反がある症例
----------	---

(図 本試験の対象者 参照: P5)

#### 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、FAS とする。

### 10.3 解析方法

#### 10.3.1 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、内視鏡下手術群と従来法による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。

#### 10.3.2 副次解析

下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

#### 10.3.3 副次解析

その他必要に応じて、探索的な解析を追加する。

#### 10.3.4 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。

## 11. 倫理

### 11.1 倫理基準の遵守

本試験は、ヘルシンキ宣言、臨床試験に関する倫理指針（平成 15 年厚生労働省告示第 255 号）及びこれに関連する通知（平成 15 年 7 月 30 日付医政発第 0730009 号、平成 16 年 12 月 28 日医政発第 1228001 号、平成 20 年 7 月 31 日医政発第 0731001 号）に従って実施する。本試験に参加するすべての医療関係者は、上記の倫理基準を遵守する責務を負う。

### 11.2 同意

担当医師は、被験者が本試験に参加する前に以下の内容を説明する。

- 1) 本試験への参加は任意であること
- 2) 試験参加に同意しない場合でも、いかなる不利益も受けないこと
- 3) 被験者はいつでも同意を撤回でき、同意の撤回によっていかなる不利益も受けないこと
- 4) 本試験に被験者として参加することが依頼された理由、病名及び予想される予後等の説明
- 5) 本試験の内容（本試験を実施する意義、試験の目的、試験術式の内容、試験期間）
- 6) 本試験に参加しない場合の手術方法
- 7) 研究者等の氏名及び職名
- 8) 本試験に参加することによって期待される利益
- 9) 本試験への参加によって生ずる可能性のある不利益または不便。予想される有害事象の内容とそれらが生じた場合の対処法
- 10) 費用負担と補償  
治療にかかる費用は保険制度でまかなわれ健康被害が生じた場合の取り扱い是一般診療の場合と同様であることの説明
- 11) 被験者が希望する場合、他の被験者の個人情報保護に支障がない範囲内で、試験実施計画書等の資料を入手または閲覧できること
- 12) 個人情報の取扱い  
個人情報の守秘には最大の努力を払い、個人情報を漏洩しないように取り扱うこと。本試験で収集されたデータは匿名化した状態で蓄積すること。
- 13) 被験者を特定できないようにしたうえで、本試験の成果が公表されること
- 14) データの二次利用

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可能性があること

- 15) 本試験の資金源、起こりうる利害の衝突
- 16) 問い合わせ、苦情等の連絡の窓口  
担当医師の連絡先  
試験や治療内容について知りたいことがあれば、いつでも自由に質問できること

以上の内容を説明し(被験者が未成年の場合にはアセントフォームを用いて本人に説明する)、被験者に予定するものが試験の内容等を理解したことを確認したうえで、本試験参加の可否を打診する。試験参加に同意した場合は、本実施計画書とは別に用意する同意説明文書(倫理審査員委員会が承認した同意説明文書)を用いて、被験者本人(被験者が未成年の場合には正当な代諾者)から文書で同意を取得する。同意書には、同意年月日を記入し、説明をした医師、CRCが補足的な説明を行った場合はCRC、および同意した被験者がそれぞれ自署する。

同意文書は2部コピーし、1部は被験者本人、1部は研究事務局が保管する。原本はカルテに保管する。

## 12. 治療に関する費用

内視鏡下手術を希望する場合、高度医療(第3項先進医療)の適応となり、手術のみ自己負担(140,100円)となる。従来法による手術では保険診療となる。

## 13. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法

- 1) 血管損傷による出血—皮膚切開を延長し止血、血管修復
- 2) 熱傷: 軽度の場合経過観察。重大な事態は、臨床医療管理部に報告し、院内規程に準ずるものとする。

## 14. 被験者の個人情報および試験に関するデータの管理

外部に資料として提出する際には、個人を特定できないように匿名化する。個人情報保護法を遵守する。また、試験に関するデータの管理は筑波大学次世代医療研究開発・教育統合研究センター(CREILセンター)に一任する。

## 15. モニタリング体制及び実施方法

臨床試験の実実施計画書の遵守、責任医師の責務の履行の確認、被験者の医療記録が正確に症例報告書に反映されていることを検証する目的で、CREILセンターがモニタリングを実施する。その結果は原則として3カ月に1度の頻度で、モニタリング報告書に基づき、CREILセンターの審査評価委員会において検討する。