

平成 17 年 1 月 27 日に厚生労働省よりその安全性と有効性が認められ高度先進医療に承認されました。このたび健康保険法の一部改正により高度先進医療の技術のなかで、薬事法上の未承認または適応外使用に該当する医療機器を用いている場合、「臨床的な使用試験」が必要となりました。この治療法では見えにくい場所を映し出す細いカメラを使用しています。これは本来整形外科の関節の中を映し出すために作られたカメラで、甲状腺の手術で使う場合「適応外使用」とみなされ「臨床的な使用確認試験」を実施しております。そのためこの治療法をご希望される方にはこの使用確認試験の参加ご協力をお願いしております。

この細いカメラの使用で、過去に一度もトラブルはありません。ただ、あえて起こりえることといえば、カメラの先の熱で、皮膚や臓器に軽い火傷を作ることが考えられます。この火傷も過去に一度も起しておりませんが、この使用確認試験により安全性を証明することができます。

(7) 本試験に参加されても個人情報、プライバシーが侵害されることはありません。ただし、個人が特定されないようにした上で、本試験全体の結果が公表される可能性はあります。

(8) 本試験を受けるかどうかはあなたが自由に決めることができます。

(9) 本試験を断っても、当院で治療（手術を含む）を受ける権利は損なわれません。

(10) 本試験について同意された後でも本試験をいつでも断ることができます。

(11) 本試験の研究者は、本試験で評価の対象としている製品に関連する企業の役員、職員または定期的に報酬をうけている顧問等にはなっておりません。また、本試験で評価の対象としている製品に関連する企業からの寄付金の受領、報酬を得ての調査、試験、研究は行っていません。本試験で評価の対象としている製品に対する知的財産権も有しておりません。

説明者所属：筑波大学臨床医学系 乳腺・甲状腺・内分泌外科

氏名 _____

使用確認試験についての説明

内視鏡下甲状腺がん手術（内視鏡補助下甲状腺切除、頸部リンパ節郭清法）

1. ご本人へ

(1) あなたの頸の甲状腺のしこりについて

いくつかの検査の結果、あなたの甲状腺の中にできたしこりは、甲状腺乳頭癌といえます。これは、いくつかある甲状腺癌のひとつですが、癌といっても非常に性質がおとなしく、進行がゆっくりしています。ただし、いくらおとなしいとはいえ癌であるため、少しずつ大きくなり、時にはまわりの気管や食道、神経にくいつき悪さをすることもあります。また、しばらく放っておくと、極くまれにおとなしい性質の癌が徐々に、またはあるとき急に非常にたちの悪い癌に変化していくことがあると言われていています。このためあなたの甲状腺のしこりには、手術が必要となります。

(2) 現在の治療方法とその効果

甲状腺乳頭癌には、しこりのある側の甲状腺を1/2 - 2/3程度と周囲のリンパ節をとる手術をします。このタイプの癌は、首の周囲のリンパ節にしばしば広がりますが、血液のながれによって遠くの臓器(骨や肺)などに転移するいわゆる遠隔転移はまずほとんどおこりません。そのため治療は手術だけでほぼ100%完治でき、よほど特殊なケース除いては放射線治療も抗癌剤も全く必要ありません。

(3) 従来の手術方法

甲状腺は気管の前面に気管を取り囲むように位置しています。皮膚と甲状腺の間には何枚もの筋肉がありそれらを切ったりかき分けてはじめて甲状腺に到達します。また手術でとらなくてはならないリンパ節は首の脇の筋肉の裏側奥深くに及びます。そのため従来甲状腺乳頭癌の手術では、首の傷を大きく切って(首の1/3 - 1/2周くらい)、それぞれ邪魔になる筋肉を横断したり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とってきます。

(4) 新しい治療方法と期待される効果

治療法

この方法では従来のように大きく皮膚や筋肉を切るかわりに、頸部に小さな穴（2cm くらい）をあけ、細いカメラ細い手術器具を入れ、カメラが映し出す画面を助けに、いわばトンネル工事のような要領で、甲状腺やリンパ節をとってきます。

効果

従来の手術に比べ圧倒的に頸の傷が小さいため、手術後も目立ちにくくなり、美的にすぐれています。また、頸の中の筋肉も切ったり、痛めたりしないため、手術のすぐあとから何年もあとになってもおこる、手術した側の頸のへこみやひきつれ（筋肉の萎縮のため）もおこりません。

手術の直後から始まり、2-3年してひどくなるものを飲み込んだ時や、上を向いた時のど全体の引き連れる感じは、手術でのための癒着でおこりますが、この方法では極く小さなスペースでおこなうため、最小限ですみます。

手術自体の負担も軽くなるため、手術のあとの回復も早く、退院も早くできます。

手術でとることができる範囲とその治療効果は、従来と全く同等です。

本療法後の治療

手術のあとは定期的な検診だけで、薬も必要ありません。

(5) 新しい治療法による副作用、危険性およびその対応

この方法は従来よりはるかに狭いスペースで行うため、熟練を要します、また従来より少し(15分から30分程度)手術時間がかかることがあります。

頸の中には大事な血管や神経がたくさんあります。手術ではそれらの大事なものを傷つけないようにいなくてははいけません。この手術法では、もともとスペースが狭いため、必要最低限の視野が得られないと、これら大事な神経や血管を傷つける可能性が高くなってしまいます。そのため万一癒着や、しこりの周りへ浸潤がひどかったり、太めの血管の損傷による出血の際にはただちに傷を大きく延長し従来の方法に変更することが必要となります。

(6) 確認試験（安全性の確認）について

本治療法は平成 12 年 8 月 25 日筑波大学医の倫理委員会にて承認を受け開始、平成 17 年 1 月 27 日に厚生労働省よりその安全性と有効性が認められ高度先進医療に承認されました。このたび健康保険法の一部改正により高度先進医療の技術のなかで、薬事法上の未承認または適応外使用に該当する医療機器を用いている場合、「臨床的な使用試験」が必要となりました。この治療法では見えにくい場所を映し出す細いカメラを使用しています。これは本来整形外科の関節の中を映し出すために作られたカメラで、甲状腺の手術で使う場合「適応外使用」とみなされ「臨床的な使用確認試験」を実施しております。そのためこの治療法をご希望される方にはこの使用確認試験の参加ご協力をお願いしております。

この細いカメラの使用で、過去に一度もトラブルはありません。ただ、あえて起こりえることといえば、カメラの先の熱で、皮膚や臓器に軽い火傷を作ることが考えられます。この火傷も過去に一度も起しておりませんが、この使用確認試験により安全性を証明することができます。

(7)本試験に参加されても個人情報、プライバシーが侵害されることはありません。ただし、個人が特定されないようにした上で、本試験全体の結果が公表される可能性はあります。

(8)本試験を受けるかどうかはあなたが自由に決めることができます。

(9)本試験を断っても、当院で治療（手術を含む）を受ける権利は損なわれません。

(10)本試験について同意された後でも本試験をいつでも断ることができます。

(11) 本試験の研究者は、本試験で評価の対象としている製品に関連する企業の役員、職員または定期的に報酬をうけている顧問等にはなっておりません。また、本試験で評価の対象としている製品に関連する企業からの寄付金の受領、報酬を得ての調査、試験、研究は行っていません。本試験で評価の対象としている製品に対する知的財産権も有しておりません。

2. 親権者の方へ

(1) お子様の頸の甲状腺のしこりについて

いくつかの検査の結果、あなたの甲状腺の中にできたしこりは、甲状腺乳頭癌といえます。これは、いくつかある甲状腺癌のひとつですが、癌といっても非常に性質がおとなしく、進行がゆっくりしています。ただし、いくらおとなしいとはいえ癌であるため、少しずつ大きくなり、時にはまわりの気管や食道、神経にくいつき悪さをすることもあります。また、しばらく放っておくと、極くまれにおとなしい性質の癌が徐々に、またはあるとき急に非常にたちの悪い癌に変化していくことがあると言われています。このためお子様の甲状腺のしこりには、手術が必要となります。

(2) 現在の治療方法とその効果

甲状腺乳頭癌には、しこりのある側の甲状腺を1/2 - 2/3程度と周囲のリンパ節をとる手術をします。このタイプの癌は、首の周囲のリンパ節にしばしば広がりますが、血液のながれによって遠くの臓器(骨や肺)などに転移するいわゆる遠隔転移はまずほとんどおこりません。そのため治療は手術だけでほぼ100%完治でき、よほど特殊なケース除いては放射線治療も抗癌剤も全く必要ありません。

(3) 従来の手術方法

甲状腺は気管の前面に気管を取り囲むように位置しています。皮膚と甲状腺の間には何枚もの筋肉がありそれらを切ったりかき分けてはじめて甲状腺に到達します。また手術でとらなくてはならないリンパ節は首の脇の筋肉の裏側奥深くに及びます。そのため従来甲状腺乳頭癌の手術では、首の傷を大きく切って(首の1/3 - 1/2周くらい)、それぞれ邪魔になる筋肉を横断したり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とってきます。

(4) 新しい治療方法と期待される効果

治療法

この方法では従来のように大きく皮膚や筋肉を切るかわりに、頸部に小さな穴

(2cm くらい) をあけ、細いカメラ細い手術器具を入れ、カメラが映し出す画面を助けに、いわばトンネル工事のような要領で、甲状腺やリンパ節をとってきます。

効果

従来の手術に比べ圧倒的に頸の傷が小さいため、手術後も目立ちにくくなり、美容的にすぐれています。また、頸の中の筋肉も切ったり、痛めたりしないため、手術のすぐあとから何年もあとになってもおこる、手術した側の頸のへこみやひきつれ（筋肉の萎縮のため）もおこりません。

手術の直後から始まり、2-3年してひどくなるものを飲み込んだ時や、上を向いた時ののど全体の引き連れる感じは、手術でのための癒着でおこりますが、この方法では極く小さなスペースでおこなうため、最小限ですみます。

手術自体の負担も軽くなるため、手術のあとの回復も早く、退院も早くできます。

手術でとることができる範囲とその治療効果は、従来と全く同等です。

本療法後の治療

手術のあとは定期的な検診だけで、薬も必要ありません。

(5) 新しい治療法による副作用、危険性およびその対応

この方法は従来よりはるかに狭いスペースで行うため、熟練を要します、また従来より少し(15分から30分程度)手術時間がかかることがあります。

頸の中には大事な血管や神経がたくさんあります。手術ではそれらの大事なものを傷つけないようにいなくてははいけません。この手術法では、もともとスペースが狭いため、必要最低限の視野が得られないと、これら大事な神経や血管を傷つける可能性が高くなってしまいます。そのため万一癒着や、しこりの周りへ浸潤がひどかったり、太めの血管の損傷による出血の際にはただちに傷を大きく延長し従来の方法に変更することが必要となります。

(6) 確認試験（安全性の確認）について

本治療法は平成12年8月25日筑波大学医の倫理委員会にて承認を受け開始、平成17年1月27日に厚生労働省よりその安全性と有効性が認められ高度先進医療に承認されました。このたび健康保険法の一部改正により高度先進医療の

技術のなかで、薬事法上の未承認または適応外使用に該当する医療機器を用いている場合、「臨床的な使用試験」が必要となりました。この治療法では見えにくい場所を映し出す細かいカメラを使用しています。これは本来整形外科の関節の中を映し出すために作られたカメラで、甲状腺の手術で使う場合「適応外使用」とみなされ「臨床的な使用確認試験」を実施しております。そのためこの治療法をご希望される方にはこの使用確認試験の参加ご協力をお願いしております。

この細かいカメラの使用で、過去に一度もトラブルはありません。ただ、あえて起こりえることといえば、カメラの先の熱で、皮膚や臓器に軽い火傷を作ることが考えられます。この火傷も過去に一度も起しておりませんが、この使用確認試験により安全性を証明することができます。

(7)本試験に参加されても個人情報、プライバシーが侵害されることはありません。ただし、個人が特定されないようにした上で、本試験全体の結果が公表される可能性はあります。

(8)本試験を受けるかどうかはお子様ご本人と親権者の方が自由に決めることができます。

(9)本試験を断っても、当院で治療（手術を含む）を受ける権利は損なわれません。

(10)本試験について同意された後でも本試験をいつでも断ることができます。

(11)本試験の研究者は、本試験で評価の対象としている製品に関連する企業の役員、職員または定期的に報酬をうけている顧問等にはなっておりません。また、本試験で評価の対象としている製品に関連する企業からの寄付金の受領、報酬を得ての調査、試験、研究は行っていません。本試験で評価の対象としている製品に対する知的財産権も有しておりません。

説明者所属：筑波大学臨床医学系 乳腺・甲状腺・内分泌外科

氏名 _____

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8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 歳以上の原発性甲状腺乳頭がんで以下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3月(3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	10
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	17

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 試験の手順

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試験である。

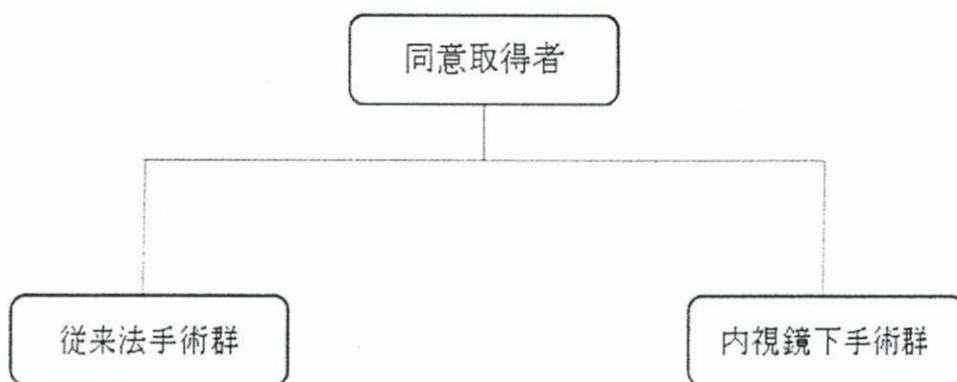


図 本試験の対象者

(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) オープン比較試験とした根拠

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。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(近年の実績より年間14例程度登録可能と考えられる)。

オープン比較試験としても、選択除外基準満たした被験者をエントリーすることにより、両群で患者背景に大きな差が認められないと推測される。また患者背景を調整した解析により、両群での有用性の評価が可能と考える。

以上の理由に加えて、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。

(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。

5.2 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下手術群と従来法手術群、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。

5.3 試験デザインおよび症例数の設定根拠

5.3.1 試験デザインの設定根拠

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。オープン比較試験としても、選択除外基準満たした被験者をエントリーすることにより、両群で患者背景に大きな差が認められないと推測される。また患者背景を調整した解析により、両群での有用性の評価が可能と考える。以上の理由に加えて、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。

5.3.2 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[m_l]、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) 同意取得時の年齢が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

る

- 4) 再発腫瘍である
- 5) ケロイド体質である（水泡・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か等しい

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. 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