

囲に保つ。(術後 48 時間は 200mg/dl 以下が望ましい)

- ④ 初診時より禁煙を徹底する。

### 抗菌薬の予防投与

- ① 予防抗菌薬は肝臓手術で第一、第二セファロスポリン薬 (CEZ, CTM)、膵臓手術で第二世代セフェム系薬 (CEZ, CTM, CMZ) または SBT/CPZ を執刀直前に投与する。
- ② 抗菌薬を執刀直前に投与し、長時間手術では、3 時間後に追加投与する。(追加投与は 3 回までとする。)
- ③ 術後の投与は術後 2-3 時間は血中濃度を維持し、感染徴候など、とくに理由がない限り、手術日を含め 4 日までに投与終了する。

### 手術手技

- ① 閉創は腹膜、筋層、皮下など、いずれも合成吸収糸を用い、縫合法(結節、連続)や皮下縫合を行うかどうかは各施設の判断とする。
- ② 皮膚縫合は stapler、非吸収糸(モノフィラメント)、サージカルテープは使用可。絹糸は使用不可。
- ③ 原則として閉鎖式ドレーンをルーチンで肝離断面、膵頭十二指腸切除では臍断端と Winslow 孔を必須とし、他に追加するかは術者の判断にゆだねる。
- ④ 消毒薬、抗菌薬は、創面に使用しない。
- ⑤ 創閉鎖の時は、器具と手袋を取り替える
- ⑥ ベッセルシーリングシステム(リガシユア®)や超音波凝固切開装置(ハーモニックスカルペル®)等の使用は可とする。

### 術後の管理法

- ① 手術後、創およびドレーン排液の観察を適宜行い、手術部位感染の有無を観察する。(週2回以上の観察を複数で行う)
- ② 手術部位感染が疑われた場合は細菌培養検査を提出する。
- ③ ドレーン排液の細菌培養検査を、臓器/体腔 SSI が疑われる場合行う。
- ④ 胆汁漏、膵液漏が疑われる場合は、ドレーン排液のアミラーゼ及びビリルビン検査を提出する。

胆汁漏: 肉眼的胆汁色かつ総ビリルビン値 5mg/dl 以上の排液が7日間以上持続する。(Yamashita Y, et al. Ann Surg 2001; Ijichi M, et al. Arch Surg 2000)

膵液漏: 血清アミラーゼ値の3倍以上の排液が術後3日目以降に認められる。3週間以上のドレナージを要するものを難治性膵液漏とする。

(Bassi C, et al. Surgery 2005; Sakamoto Y, et al. J Am Coll Surg 2007)

- ⑤ ドレーンの抜去時期は主治医の判断に委ねる。
- ⑥ 観察期間は術後 30 日間とする。

### 5.3 プロトコール治療の中止

以下の場合プロトコール治療中止とする。その後の治療は主治医の判断に委ねる。

- ① 重篤な有害事象 / 有害反応が発現した場合
- ② 患者または家族による中止の希望があったとき
- ③ その他、担当医師が試験を中止すべきと判断したとき
- ④ その後の治療は主治医の判断に委ねる。

## 6. データ収集

---

### 6.1 データの種類と入力期限

本試験で用いる報告と提出期限は以下のとおり。

- 1) 症例登録
- 2) 治療前報告 :手術終了から1週間以内
- 3) 手術所見報告 :手術終了から1週間以内
- 4) 最終報告 :手術後30日の経過観察終了から1週間以内
- 5) 重篤な有害事象報告書 :第1報 72時間以内

### 6.2 データの入力方法

本試験では、症例報告書の作成および提出に関して Electronic Data Capturing(EDC)システムにより行う。EDC システムの使用に先立ち、試験責任医師、試験分担医師、試験協力者はデータセンターから個人のIDとパスワードを入手し、それを用いて症例登録および症例報告書の作成および提出を行う。

## 7. 有害事象の評価・報告

---

### 7.1 有害事象の定義

有害事象(AE: Adverse Event)とは、治療や処置に際して観察される、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状、疾患であり、処置や治療との因果関係の有無を問わない。

有害事象の評価は、有害事象共通帰順 v3.0 日本語訳 JCOG/JSCO 版 (CTCAEv3.0)を用いて grading する。

「8-4 術後の評価項目」で規定した項目については、有害事象か否かに関わらず、観察期間中の最悪グレードを報告する。その他の事象については grade3 以上の有害事象のみ報告する。

### 7.2 有害事象との因果関係

有害事象と試験治療との因果関係との判定には、以下の規準を用いる。

- ① definite (明確に)

- ② probable (たぶん、十中八九は)
- ③ possible (ありそうな)
- ④ unlikely (ありそうにない)
- ⑤ not related (関係ない)

definite、probable、possible のいずれかの場合を、「因果関係あり」とする。

### 7.3 有害事象の報告

試験期間中に有害事象を認めた場合には、適切な処置を行なうと共に、カルテに記録し症例報告書(EDC)により、報告を行う。

また、重篤な有害事象が発現した場合、適切な処置を行い、重篤な有害事象報告書(EDC)により研究代表者へ報告する。なお、各医療機関の長への報告、薬事法に基づく「医薬品・医療機器等安全性情報報告制度」による厚生労働大臣への報告や、医療機関から企業への連絡は、それぞれの医療機関の規定に従って、各試験責任医師の責任において適切に行う。

### 7.4 重篤な有害事象

今回の臨床試験の場合、試験としての介入部分は、「使用糸の選択」である。「糸の選択」に関わる有害事象は、エンドポイントである SSI 以外のものは考えにくい。敢えて挙げれば、結紮糸の緩みによる腹腔内出血が考えられる。しかし、この結紮糸の緩みも素材によるものより、結紮手技そのもの影響が大きい。腹腔内出血の有害事象も糸の選択以外の要素、手術手技そのものの直接的な有害事象、縫合不全、腓液漏、腹腔内膿瘍からの続発症であることが多い。

症例の観察期間中に起こりうる、手術合併症はすべて有害事象として扱わなければならない。しかし、上記の理由から、試験介入がエンドポイント以外の有害事象を惹き起こす可能性は非常に少ないと考えられる。

以下のいずれかに該当する有害事象を、「重篤な有害事象」とする。3の「入院期間の延長」は、重篤な有害事象(本プロトコールの場合は、基本的に手術合併症)による「入院期間の延長」と解釈する。有害事象の重篤度の判断は、試験責任医師、試験担当医師の責任の下に判断される。

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのあるもの
3. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となる有害事象

4. 障害
5. 障害につながるおそれのあるもの
6. その他、1～5に準じて重篤であるもの
7. 後世代における先天性の疾病または異常

## 7.5 有害事象の報告と対応

### 7.5.1 報告手順

- ① 試験責任医師または担当医は、重篤な有害事象の発生を知ってから72時間以内に研究代表者へEDCにより報告する(第一報)。
- ② さらに、詳細な経過について、研究代表者へEDCにより追加報告を行う。剖検がなされた場合は剖検所見についても報告する。
- ③ 医療機関の長への報告は、各施設の手順に従って報告する。

### 7.5.2 研究事務局の対応

研究事務局は、報告内容の緊急性・重要性・影響の程度などを判断し、参加施設へ周知事項の緊急連絡などの対策を行う。必要に応じて、独立データモニタリング委員会に報告し、その後の対応を協議する。

#### (緊急時の連絡先)

主任研究者・研究事務局

九州大学大学院消化器・総合外科

〒812-8582

福岡市東区馬出3-1-1

電話:092-642-5461、FAX:092-642-5482

(休日・夜間連絡先:090-3077-3428)

武富紹信 E-mail: [taketomi@surg2.med.kyushu-u.ac.jp](mailto:taketomi@surg2.med.kyushu-u.ac.jp)

休日・夜間連絡先:092-642-5473(九州大学病院第二外科病棟)

## 8. 評価項目と評価基準

---

### 8.1 主要エンドポイント、副次エンドポイント

主要エンドポイント:手術部位感染 (SSI) の総発生割合

副次エンドポイント:

- 1) 部位別 (表層切開創、深部切開創、臓器/体腔) SSI 発生割合
- 2) SSI 発生例における以下の 3 項目
  - ① SSI 発生後治癒確認までの日数
  - ② 膵液漏または胆汁漏の発生割合\*
  - ③ 術後在院日数

\*胆汁漏:肉眼的胆汁色かつ総ビリルビン値 5mg/dl 以上の排液が7日間以上持続する。(Yamashita Y, et al. Ann Surg 2001; Ijichi M, et al. Arch Surg 2000)

\*膵液漏:血清アミラーゼ値の 3 倍以上の排液が術後 3 日目以降に認められる。3週間以上のドレナージを要するものを難治性膵液漏とする。(Bassi C, et al. Surgery 2005; Sakamoto Y, et al. J Am Coll Surg 2007)

### 8.2 登録前・術前評価項目

1) 登録前 14 日以内に行う評価

- ① 白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数、総ビリルビン、AST、ALT、血清クレアチニン、血清アルブミン、CRP、HbA1c(糖尿病症例のみ)

2) 登録前に行う評価

- ① 年齢、性別
- ② ASA(アメリカ麻酔学会)術前状態分類
- ③ 糖尿病併存の有無 (インスリン使用の有無)
- ④ ステロイド剤使用の有無
- ⑤ Child-Pugh 分類(肝硬変併存時のみ)

3) 手術前に行なう評価

- ⑥ 身長、体重、Body Mass Index(BMI)
- ⑦ 喫煙の有無

### 8.3 手術の評価項目

- ① 手術日
- ② 除毛の有無
- ③ 創分類:クラス II,III,IV (付録3)
- ④ 出血量 (g)
- ⑤ 手術時間 (分)
- ⑥ 閉創(筋膜)に用いた糸
- ⑦ 皮下縫合の有無
- ⑧ 皮膚縫合の種類
- ⑨ 腹腔鏡補助の有無
- ⑩ 腹腔内で結紮・縫合に用いた糸の種類と本数、確認者氏名・職種  
注)主治医・術者(外科)以外の第三者(直接介助看護師など)のサインを要する。
- ⑪ 止血等に用いたナイロン、プロリンなどの合成非吸収糸の有無
- ⑫ 脾実質・空腸漿膜筋層縫合に用いた糸の種類(脾臓手術)
- ⑬ ベッセルシーリング、超音波凝固切開装置の有無
- ⑭ ドレーンの有無、本数、留置期間
- ⑮ 施行した手術術式
- ⑯ 肝硬変の有無(肝臓手術)
- ⑰ 門脈合併切除の有無
- ⑱ 予防的抗菌薬の種類と投与期間

手術の評価項目に関しては、研究事務局で作成する手術中評価項目記入用紙に記入し、⑩の確認もこの用紙に署名・捺印(自筆であれば捺印不要)する。手術中評価項目記入用紙は診療録等に保管する(電子カルテの施設は施設基準に従う)。

### 8.4 術後の評価項目

- ① 手術部位感染(SSI)の有無、SSI 部位、発生日  
2名確認者氏名、職種
- ② SSI 治癒日  
注)炎症が治まり排膿がなくなったなど、主治医臨床的判定で可
- ③ 術後30日目の入退院状況
- ④ 当該施設退院日
- ⑤ 転院の有無
- ⑥ 転院先退院日
- ⑦ 総合(最終)stage

- ⑧ 最終ドレーン抜去日(術後30日以降も含む)
- ⑨ 術後合併症(CTCAEv3.0のShort Name)
  - 腹腔内出血:消化管出血-腹腔
  - 腹腔内膿瘍:Grade0-2の好中球減少を伴う感染-腹腔
  - 縫合不全:消化管リーク-{全て}
  - 膵液漏出:消化管リーク-膵
  - 胆汁漏出:消化管リーク-胆管
  - 肺炎 :Grade0-2の好中球減少を伴う感染-肺
  - 尿路感染:Grade0-2の好中球減少を伴う感染-{腎臓・尿生殖器}
  - 血流感染(カテーテル感染を含む):
  - Grade0-2の好中球減少を伴う感染-{全身}
  - その他 grade3以上の合併症
- ⑩ 手術関連死亡の有無(術後30日以内)
- ⑪ すべての細菌検査の有無、回数、採取部位(材料)、菌種
- ⑫ ドレーン排液のアミラーゼ、ビリルビン値(術後3-5日目に測定)

最終確認は、研究事務局で作成する最終報告記入用紙に署名・捺印(自筆であれば捺印不要)も含め記入する。この最終報告記入用紙をもって、結果報告としてWeb入力を行い、最終報告記入用紙は診療録に保管する(電子カルテの施設は施設基準に従う)。

## 8.5 手術部位感染(SSI)の評価基準

CDCによる手術部位感染の定義<sup>6)</sup>に準拠し、以下のように定義する。

### A. 表層切開創(superficial incisional) SSI

- 手術後30日以内におこった、切開部の皮膚又は皮下組織のみの感染
  - 以下のうち少なくとも一つを満たすもの
1. 切開部の表層から化膿性排液がある。(検査での確診の有無を問わない)
  2. 切開創からの液体や組織から病原菌が分離された。
  3. 感染の症状や徴候(疼痛または圧痛、限局性腫脹、発赤または熱感)があり 外科医が意図的に表層切開創を開いた。(切開部の培養が陰性の場合にはSSIとしない)
  4. 外科医または主治医が表層切開創 SSIと診断した。

注:Stitch abscess(皮膚縫合糸が貫通した穴に限局したわずかな炎症・浸出)は含まない。

†:培養陽性または検体未提出の場合は SSI と判断



B. 深部切開創 (deep incisional) SSI

ー術後30日以内におこった、手術切開部位の深部(筋膜・筋層)の感染  
(移植人工物がある場合一年以内)

ー以下のうち少なくとも一つ満たすもの

1. 深部切開部位からの排膿があるが、臓器、体腔からではない。
2. 38°以上の発熱、限局した疼痛、圧痛などの徴候・症状のうち、少なくとも一つがあり、深部切開創が自然に離開した、あるいは外科医によって意図的に開いた。

(切開部の培養が陰性の場合 SSI としない)

3. 深部の膿瘍または感染の所見が直接的に、または再手術の際、または病理学的あるいは放射線学的に認められた。
4. 外科医または主治医が深部切開創 SSI と診断した。

注1: 浅層にもまたがっても深部切開創 SSI とする。

注2: 臓器・体腔感染が切開創からドレナージされる場合は深部切開創 SSI ありとする。

†: 培養陽性または検体未提出の場合は SSI と判断

C. 臓器・体腔 (organ/space) SSI

ー術後30日以内におこった、切開部位以外の術中開かれた、または操作が行われた部位(臓器や体腔)の感染(移植人工物がある場合一年以内)

ー以下のうち少なくとも一つ満たすもの

1. 臓器・体腔に穿刺されたドレーンから排膿がある。
2. 臓器・体腔からの液体や組織から病原菌が分離された。
3. 臓器・体腔に膿瘍または感染の所見が直接的に、または再手術の際、または病理学的あるいは放射線学的に認められた。
4. 外科医または主治医が臓器・体腔 SSI と診断した。

注: 穿刺されたドレーン周囲の感染は SSI としない。

縫合不全は臓器・体腔 (organ/space) SSI と判定する

## 9. 手術部位感染 (SSI)・術後経過の評価

---

### 9.1 SSI の評価

SSI の評価は主治医・術者以外の複数の外科医あるいは ICT メンバー (ICD、ICN、リンクナース) で行い、特に創のチェックは週2回行うことを原則とする<sup>32)</sup>。

### 9.2 術後経過・術後30日目の評価

術後経過 (縫合不全、remote infection など) の評価、術後 30 日目の評価は複数で確認する。

### 9.3 主要・副次エンドポイント項目の最終確認

主要・副次エンドポイント項目の最終確認は、上記経過観察者のうち、割付結果を知りえない2名により施行され、事務局で作成する最終報告記入用紙に署名・捺印 (自筆であれば捺印不要) する。この最終報告記入用紙をもって、結果報告として Web 入力を行い、最終報告記入用紙は診療録等に保管する (電子カルテ使用施設は施設基準に従う)。

## 10. 安全性の確保

---

### 10.1 被験者の安全性を確保するための基本事項

試験担当医師は、被験者の試験参加中、必要かつ適切な観察・検査を行い被験者の安全性確保に留保する。

### 10.2 独立データモニタリング委員会

実施施設や試験責任医師または試験分担医師等から独立した委員会として、独立データモニタリング委員会を設置する。倫理的・科学的観点から、本試験において有効性、安全性の情報を客観的に評価し、本試験の中止・中断・再開および試験実施計画書の変更について審議し、提言を行う。

### 10.3 中央評価委員会

中央評価委員会は、必要に応じて安全性データおよび有効性エンドポイントを評価、検討し、その結果を研究代表者に答申する。

## 11. 試験全体の中止・中断

---

独立データモニタリング委員会からの提言またはその他の理由により、研究代表者が試験の早期中止の決定を行った場合は、その理由および以後の対応を

直ちに試験責任医師、データセンターおよび独立データモニタリング委員会に連絡する。連絡を受けた試験責任医師は、被験者に早期中止およびその理由を伝えるとともに、医療機関の長および関連部門に当該臨床試験の早期中止およびその理由を報告する。

## 12. 試験デザインおよび登録数の設定根拠, 結果の判断基準

---

### 12.1 試験デザインの設定根拠

本試験は主要エンドポイントをSSI発生割合とした多施設共同の無作為化第II相試験である。最終的に証明したい研究仮説は「消化器手術において、腹腔内での合成吸収糸の使用は、絹糸の使用に比べてSSI発生割合を有意に低下させる」ことであり、これは本来、第III相試験によって検証されなければならない。しかしながら、本邦には合成吸収糸使用に関する計画された前向きデータは存在しないため、ヒストリカルなデータのみから得られる効果サイズの推定が正確ではない可能性がある。そこで、二群間のSSI発生割合の差(すなわち、効果サイズ (effect size))の推定をおこない、真に第III相試験として検証する意義があるか否かを問う第II相試験をまず実施するべきであると考えた。同時対照を設ける無作為化第II相とした理由は、SSI 発生割合の施設間差が大きいと予想されるので、効果サイズを正確に推定する目的では必須であると判断したことによる。統計的なパラメータを調整することにより、無作為化第II相からそのままシームレスに第III相に移行する第II/III試験のデザインも考えられるが、本研究仮説は第III相試験の実施を前提にするほどには検証段階にないこと、さらに本邦におけるSSI臨床試験に関する経験が必ずしも豊富でないことから、一旦、無作為化第II相試験として研究を実施し、適格基準、エンドポイントの判定、データの質など検証し、試験実施における問題をあらためて検討するべきであると判断した。

以上の理由から、本試験デザインは、標準治療による同時対照を置いて検出力は保ちながら有意水準を緩くした、優越性のスクリーニング目的として行なわれる無作為化第II相試験とする。第II相試験であるため、2群間の「検証的な比較」は直接の目的ではない。本試験において、合成吸収糸の有効性を期待できることが示されれば、同じ試験アームによる第III相試験を実施する予定である。

### 12.2 予定登録数, 研究期間

肝切除: 一群 160 例(両群計 320 例)

膵頭十二指腸切除 : 一群 145 例(両群計 290 例)

登録期間2年、追跡期間1ヶ月、総研究期間2年1ヶ月

### 12.3 臨床的仮説および症例数設定の根拠

本試験の目的は、SSI発生割合に関する合成吸収糸の有効性を検証する第III相

試験(優越性試験)を実施するに値するか否かを決定することにある。そこで、本試験では、合成吸収糸群のSSI発生割合が、絹糸群のSSI発生割合に対し、事前に定められた $\alpha$ 水準に対して有意に下回った場合、合成吸収糸群がより有効な方法であることが期待でき、第III相検証試験を行うべきであると判断する。一方、有意でない場合は臨床的意義が期待できないものと判断する。

JNISの報告によれば、わが国の肝・胆道・膵手術のSSI総発生割合は約15%<sup>32)</sup>とされている。肝臓手術では15%程度であり<sup>31)</sup>、肝切除のほとんどが腹腔内で絹糸を使用しているとする。サーベイランスなどの結果を参考に、この15%のSSI発生割合が合成吸収糸への変更により、7%に低下すると仮定する。このとき、片側 $\alpha=0.10$ 、片群160例としてFisher正確検定をおこなうと、検出力0.80を達成できる。そこで、優越性のスクリーニングに必要な症例数を片群160例、両群計320例として、これを肝臓手術での予定登録数とした。

同様に膵頭十二指腸切除のSSI総発生割合は約20%であるが<sup>33)</sup>、これが合成吸収糸への変更により、10%に低下すると仮定する。このとき、片側 $\alpha=0.10$ 、片群120例としてFisher正確検定をおこなうと、検出力0.76を達成できる。ただし、膵頭十二指腸切除については、登録後、腹腔内での縫合をおこなわない試験不適格例が約10~20%発生することが予想される。したがって、この分を上乗せして、片群145例、両群計290例を膵頭十二指腸切除での予定登録数とした。

なお、試験治療群が標準治療群に劣っている場合には統計的に有意かどうかは関心事ではないため、検定は片側検定とする。また、検証的な目的で行う試験ではないので試験全体の有意水準は片側10%としている。

#### 12.4 主たる解析と判断規準

本試験の主たる解析は、試験治療群である合成吸収糸群が、第III相試験を行うのに十分な有効性を有するかどうかを、標準治療である絹糸群を同時対照として判断することである。具体的には、主要エンドポイントであるSSI発生割合において、試験治療である合成吸収糸群が、標準治療である絹糸群を有意に下回るかどうかを、片側 $\alpha=0.10$ のFisher正確検定により検定する。検定の帰無仮説は「合成吸収糸群のSSI発生割合は絹糸群のそれと等しい(またはそれ以上)」であり、対立仮説は「合成吸収糸群のSSI発生割合は、絹糸群のそれよりも10%(またはそれ以上)下回る」である。検定の結果、帰無仮説が棄却された場合、試験治療である合成吸収糸が第III相試験を行うのに期待できる有効性があると判断する。棄却されなければ、試験治療が第III相試験を行うのに十分な有効性がないと判断する。

## 13. 統計学的事項

---

本試験における統計解析は、以下の方針で行う。詳細は別途作成する統計解析計画書にて定めるが、以下の方針で行うものとする。

### 13.1 解析対象集団

プロトコル治療の少なくとも一部が施行された登録症例を解析対象とする。ただし、登録後に不適格であると判明した症例は除く。これを最大の解析対象集団 (FAS; Full Analysis Set) と定義する。

### 13.2 解析項目・方法

#### 13.2.1 解析対象集団の構成

登録症例数、プロトコル治療開始症例数、登録後不適格判明症例数、FAS 集団の症例数を算出する。治療を開始しなかった症例および登録後不適格が判明した症例については理由別に集計を行う。

#### 13.2.2 患者背景およびベースライン測定値

患者背景およびベースライン測定値について、適切な要約統計量を治療群別に算出する。

#### 13.2.3 主要エンドポイント

主要エンドポイントに関する解析(主たる解析)は FAS 集団を対象として、2 群間の SSI 発生割合に関して Fisher 正確検定を行う。有意水準は  $\alpha =$  片側 0.10 とする。検定される臨床的仮説および結果の判断規準は 12 章に記載した通りとする。また、2 群間の SSI 発生割合の差の信頼区間(両側80%および両側95%信頼区間)を正確な方法(exact method)により計算する。参考までに、施設以外の割付調整因子を層とした正確な Mantel-Haentzel 検定も行い、結果の頑健性を検討する。その他、2 群間で偏りの見られた因子があれば、探索的な目的でそれらを共変量とした正確なロジスティック回帰分析を実施する。

#### 13.2.4 副次エンドポイント

- 1) 部位別(表層切開創、深部切開創、臓器/体腔) SSI 発生割合各部位について、割合の群間差とその信頼区間を算出する。

2) SSI 発生例における以下の 3 項目

- ① SSI 発生後治癒確認までの日数
- ② 術後在院日数
- ③ 臍液漏または胆汁漏の発生割合

①と②については記述統計によって、データの要約をおこなう。

③は、各部位について、割合の群間差とその信頼区間を算出する。

## 14. 研究管理

---

### 14.1 進捗管理

データセンターは、症例登録および症例報告書回収の状況をまとめた試験進捗報告を毎月作成し、研究事務局に報告する。

### 14.2 試験モニタリング

#### 14.2.1 モニタリングの方法

本試験では、EDC の入力データに基づいて行う中央モニタリングによって、プロトコール遵守を確認する。

データセンターは、定期的にプロトコール不遵守に関する問題点の一覧、問題点の種類別に要約し研究代表者に報告する。研究代表者は報告内容およびその詳細を確認し、問題の再発が危惧される場合には、注意を喚起する News letter の発行などの対策を講じる。必要に応じて主任研究者は、研究事務局に命じて、訪問モニタリングを行うことが出来る。被検者の安全の確保、プロトコールの不備、不遵守のチェックなどを目的とする。試験実施施設は、倫理委員会で上記次項も含む審査により、承認を得る必要がある。患者説明同意文書にも、施設訪問モニタリングにより試験関係者が診療録等を閲覧する可能性があることを明記し、同意を得る必要がある。

#### 14.2.2 モニタリングの項目

モニタリング担当者は、以下の項目について確認する。

- 1) 適格規準との整合性
- 2) プロトコール治療計画との整合性
- 3) 重篤な有害事象の未報告
- 4) 発生した有害事象と中止規準との整合性
- 5) 必須観察・検査の未実施
- 6) その他、プロトコール逸脱などの問題点

## 15. 各種委員会

---

本臨床研究には以下の委員会を設置する。

### 15.1 独立データモニタリング委員会

### 15.2 中央評価委員会

## 16. 倫理的事項

---

### 16.1 遵守すべき諸規則

本試験に関与するすべての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」、および「臨床研究に関する倫理指針」に従う。

### 16.2 説明文書・同意書(様式)の作成と改訂

説明文書・同意書(様式)および同意撤回書は試験責任医師が作成する。ただし、主任研究者が作成した「付録 6 説明同意文書」を修正して用いてもよい。また、作成した説明文書・同意書(様式)は試験開始前に所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

説明文書には、少なくとも以下の事項が含まれていなければならない。ただし、被験者を意図的に誘導するような記載をしてはならない。

- 1) 試験が研究を伴うこと
- 2) 試験の目的
- 3) 試験の方法
- 4) 被験者の試験への参加予定期間
- 5) 試験に参加する予定の被験者数
- 6) 予期される臨床上の利益および危険性又は不便
- 7) 患者を被験者にする場合には、当該患者に対する他の治療方法の有無およびその治療方法に関して予想される重要な利益および危険性

- 8) 試験に関連する健康被害が発生した場合に被験者が受けることのできる補償および治療
- 9) 試験への参加は被験者の自由意思によるものであり、被験者(又はその代諾者)は、被験者の試験への参加を随時拒否又は撤回することができること。また、拒否・撤回によって被験者が不利な扱いを受けたり、試験に参加しない場合に受けるべき利益を失ったりすることはないこと。
- 10) 試験への参加の継続について被験者(又はその代諾者)の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には速やかに被験者(又はその代諾者)に伝えられること。
- 11) 試験への参加を中止させる場合の条件又は理由
- 12) モニタリング担当者または監査担当者、倫理審査委員会および規制当局が原医療記録を閲覧できること。その際、被験者の秘密は保全されること。また、同意書(様式)に被験者(又はその代諾者)が記名捺印又は署名することによって閲覧を認めたことになること。
- 13) 試験の結果が公表される場合であっても、被験者の秘密は保全されること。
- 14) 被験者が費用負担する場合にはその内容
- 15) 被験者に金銭等が支払われる場合にはその内容
- 16) 試験責任医師又は試験分担医師の氏名、職名、連絡先
- 17) 被験者が試験および被験者の権利に関してさらに情報が欲しい場合又は試験に関連する健康被害が生じた場合に照会すべき又は連絡をとるべき実施医療機関の相談窓口
- 18) 被験者が守るべき事項
- 19) 当該臨床試験の成果により特許権等が生み出される可能性があることおよび特許権等が生み出された場合の帰属先
- 20) 当該臨床試験に係る資金源、起こりうる利害の衝突および研究者等の関連組織との関わり(利益相反)
- 21) 説明文書作成日、版

同意書(様式)には、以下の事項を含まなければならない。

- 1) 臨床試験名
- 2) 説明文書作成日、版
- 3) 説明日、試験責任医師または試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄
- 4) 同意日、被験者の記名捺印もしくは署名欄
- 5) 説明の内容を理解し、試験に参加することに同意する旨の記述
- 6) 実施医療機関名

同意撤回書には、以下の事項を含まなければならない。



- 1) 臨床試験名
- 2) 試験責任医師または試験分担医師の記名捺印もしくは署名欄
- 3) 同意撤回日、被験者の記名捺印もしくは署名欄
- 4) 試験参加への同意を撤回する旨の記述
- 5) 実施医療機関名

試験開始後に試験責任医師が被験者の同意に関連する新たな知見を得、説明文書・同意書(様式)の改訂が必要と判断した場合には、それを改訂する。被験者の同意に関連する新たな知見とは、例えば当該治療法等に関連する新たな有害事象の情報、あるいは当該疾患に関わる新治療法等の開発に関する情報などを指す。なお、改訂の内容を重大と判断する場合は所属する医療機関の倫理審査委員会に提出し、その承認を得る。

### 16.3 個人情報の保護

試験に携わる関係者は被験者の個人情報保護に最大限の努力を払う。

試験責任医師および試験分担医師は、症例登録票および症例報告書等を当該医療機関外に提供する際には、連結可能匿名化を行うために新たに被験者識別コードを付し、それを用いる。医療機関外の者が、被験者を特定できる情報(氏名・住所・電話番号など)は記載しない。

データセンターが医療機関へ照会する際の被験者の特定は、試験責任医師および試験分担医師が管理する被験者識別コードまたはデータセンターが発行した登録番号を用いて行う。

原資料の直接閲覧を行ったモニタリング担当者、監査担当者、規制当局の担当者などは、そこで得られた情報を外部へ漏洩しない。

主任研究者等が試験で得られた情報を公表する際には、被験者が特定できないよう十分に配慮する。

## 17. 患者の同意

---

試験分担医師は、本研究の実施に際し、研究の内容を患者に十分に説明し、研究について患者本人の自由意志による同意を取得する。同意は必ず文書によって取得する。

文書による同意を得る際には、説明を行った試験責任医師または試験分担医師、ならびに患者が説明文書の内容を十分理解した上で、同意書(様式)に各自

日付を記入し、記名捺印または署名する。

試験責任医師または試験分担医師は、記名捺印または署名した同意書の写しを説明文書と共に被験者に交付し、同意書原本は説明文書と共にカルテに添付して当該医療機関で保管する。

研究参加中の被験者が同意の撤回を申し出た場合、試験責任医師または試験分担医師、ならびに被験者はその旨を記載した文書(同意撤回書)に各自日付を記入し、記名捺印または署名する。その同意撤回書の写しを被験者に交付し、原本はカルテに添付して当該医療機関で保管する。

## 18. 試験の費用負担

---

### 18.1 資金源および財政上の関係

この臨床試験は、厚生労働科学研究費補助金として資金提供を受け、日本外科学会臨床研究推進委員会主導の元、主任研究者および分担研究者が実施するものである。

### 18.2 試験治療に関する費用

本試験に関連した合成吸収糸や絹糸以外の医療費は、臨床試験期間中の観察・検査を含め全て通常健康保険の範囲内で行われるものとする。糸に関しては事務局から参加各施設に無償で支給する。

### 18.3 健康被害に対する補償

本臨床試験の実施に起因して有害事象が発生し、被験者に健康被害が生じた時は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように主任研究者、試験責任医師、試験分担医師、実施医療機関が対応する。ただし、提供される治療等には健康保険を適用し、その他金銭での補償は行わない。

## 19. プロトコールの改訂

---

試験開始後にプロトコールの改訂が必要になった場合、主任研究者は改訂を行い、所属する研究機関の倫理審査委員会に改訂内容およびその理由を報告する。改訂の内容が重大と判断される場合は、加えて、主任研究者の所属する研

究機関の倫理審査委員会で再度審査を受け、承認を得なければならない。

以下に重大と判断される試験実施計画書の改訂内容を示す。

試験デザイン  
研究対象(適格規準)  
治療計画  
エンドポイント  
目標症例数  
予期される有害事象

改訂中に症例登録を中断する必要がある場合には、主任研究者は試験責任医師および試験分担医師、独立データモニタリング委員、データセンターにその旨を連絡する。

改訂後、主任研究者は試験実施計画書の改訂後のプロトコールまたは改訂内容を試験責任医師、独立データモニタリング委員、データセンターに送付する。なお、各実施医療機関での再審査の必要性については、試験責任医師の判断に委ねる。試験責任医師はプロトコールの改訂内容に応じて被験者への説明文書を改訂する。

## 20. 研究成果の発表

---

本研究の成果は、日本外科学会に帰属するものとする。結果の公表にあたっては、研究参加施設の共同発表とし、英語論文として報告する。主任研究者、副主任研究者、統計解析担当者、症例登録のあった参加施設の主たる研究者の連名とする。筆頭著者は症例登録の一番多かった施設を優先して主任研究者が参加施設からの意見を勘案して決定する。責任著者は主任研究者とする。学会発表は症例登録の多い順に行うものとし、発表者、共同発表者は論文著者の原則を参考として、主任研究者が決定する。責任著者は主任研究者とする。

## 21. 研究組織

---

### 21.1 研究代表者

前原 喜彦 九州大学大学院 消化器・総合外科

### 21.2 試験責任医師

前原 喜彦 九州大学大学院 消化器・総合外科  
山上 裕機 和歌山県立医大 第二外科  
高山 忠利 日本大学 消化器外科  
國土 典宏 東京大学 肝胆膵・移植外科  
上坂 克彦 静岡県立静岡がんセンター 肝胆膵外科  
上本伸二 京都大学肝胆膵・移植外科  
鴻江 俊治 福岡歯科大学 外科  
小菅 智男 国立がんセンター中央病院 肝胆膵外科  
小林 道也 高知大学 医療管理学  
澤 芳樹 大阪大学 心臓血管外科・呼吸器外科  
島田 光生 徳島大学 消化器・移植外科  
土岐 祐一郎 大阪大学 消化器外科  
夏越 祥次 鹿児島大学 消化器外科  
馬場 秀夫 熊本大学大学院 消化器外科  
原口正史 長崎大学 移植・消化器外科  
山本 雅一 東京女子医科大学 消化器病センター外科  
吉田 和弘 岐阜大学 腫瘍外科

### 21.3 統計解析アドバイザー

竹内 正弘 北里大学 臨床統計部門  
赤澤 宏平 新潟大学 医療情報部  
山中 竹春 九州がんセンター 臨床研究部