

- 4) 登録日の年齢が20歳以上の患者
  - 5) 本試験参加について患者本人から文書による同意が得られている患者
- (2) 除外基準
- 1) 大腸癌肝転移症例、胃癌肝転移症例など肝切除に伴う他部位の同時切除を必要とする患者（胆嚢摘出術は除く）。
  - 2) 手術直前まで抗血小板薬/抗凝固薬を使用する（各施設で定める手術前中止期間を遵守できない患者）患者
  - 3) 術後3日以内に抗血小板薬/抗凝固薬（ヘパリンナトリウム・ダルテパリンを含む）の使用開始を予定している患者
  - 4) 術中の担当医師の判断により、術後胆汁漏や出血のリスクがきわめて高いとされた患者
  - 5) 術中に胆道ドレナーシチューブ（Cチューブなど）を留置した患者
  - 6) 術中に胸腔ドレーンを留置した患者
  - 7) 精神病または精神症状を合併しており、本臨床試験の理解および実施が困難と判断される患者
  - 8) 妊娠中または妊娠の可能性のある患者
  - 9) その他、担当医師が登録には不相当と判断した患者

#### 0.5 試験治療

- A：ドレーン留置群 腹腔ドレーンを留置する  
B：ドレーン非留置群 腹腔ドレーンを留置しない

#### 0.6 目標被験者数と試験実施予定期間

目標被験者数：400名（各群200名）

試験実施予定期間：最初の患者登録から3年を症例登録期間とし、最終患者登録後1ヶ月経過し手術治療成績が確定するまでの3年1ヶ月を試験実施予定期間とする。その時点で試験終了、解析を行う。ただし、必要に応じて期間を短縮または延長する。

#### 0.7 問い合わせ先

適格基準等、臨床的判断を要するもの：研究事務局／研究代表者  
登録手順、報告書入力等：研究事務局、データセンター  
有害事象報告：安全性評価委員会

## 1 目的

肝臓外科手術において腹腔ドレーンを留置しないことの安全性を、ドレーン留置との無作為化比較にて評価する。

### 1.1 研究仮説

肝臓外科手術において腹腔ドレーンを留置しない場合に、腹腔ドレーンを留置する場合と比較して、Clavien-Dindo 分類 Grade 3 以上の合併症の頻度が増加しない。

## 2 背景と本試験の意義

### 2.1 背景

肝臓外科領域における最近 20 年間の進歩はめざましく、肝切除術後の患者安全性は飛躍的に高まった。特に手術数の多い high volume center では肝臓手術後の周術期死亡率は 0~4%[1-4]と報告されている。安全性向上の要因としては、肝切除技術、解剖学的知識、手術機器の進歩がまず挙げられるが、ドレーン管理も含めた周術期管理法の進歩も見逃せない要素である。一般的な肝腫瘍切除に加えて、肝門部胆管癌手術や生体肝移植術のような高侵襲で特殊な手術での術後管理からさまざまな工夫が確立されてきたのである。

肝臓手術後の周術期死亡率が 10%以上[5, 6]であった 1980 年代当時は、現在より術後腹腔内感染や胆汁漏が高頻度であり、一つでも多くの予防策を講じる必要があった。その一つにドレーン留置があり、術後出血や術後胆汁漏の早期発見、腹腔内感染に体する予防的ドレナージ、腹水漏出量の確認を通して患者の安全を図っており、肝切除後のドレーン留置は必須と考えられていた。しかしながら、先述のような技術や知識や器機の進歩に伴い、生命を脅かす重大な合併症の頻度は少なくなった。さらに、術後合併症の高危険群である高度肝硬変患者に生じる肝癌については、近年はラジオ波焼灼療法やエタノール注入療法などの内科的治療を施される頻度が加速度的に増加しており、外科手術適応となる肝腫瘍の多くは、大腸癌肝転移のような正常肝や、線維化が高度でない慢性肝炎程度の障害肝を背景としており、患者要因としても安全性は高まった。

このように術後合併症が大幅に減少するに伴い、腹腔ドレーンの必要性についても疑問が持たれるようになり、まだ肝臓外科の発展途中である 1990 年代後半より 2000 年代にかけてドレーン留置に関する 4 つの無作為化比較臨床試験が行われた[7-10]。4 つの試験それぞれで実施地域、対象疾患、肝切除手技はさまざまであったが、全臨床試験においてドレーン留置は不要との結論が導かれている。

しかしながら、これら無作為化比較臨床試験の内容を詳細に見てみると、大きな問題が認められる。まず、2 つの臨床試験では、Primary endpoint が設定されておらず、統計学的な症例数設定がなされていないことである[7, 8]。今日では当然となっているが、無作為化比較臨床試験である結論を導くためには十分な症例数が必要であり、上記の 2 つに関しては試験の意味そのものが問題となる。次に、統計学的な症例数設定が行われている 2 つの臨床試験の Primary endpoint が創関連合併症であることである[9, 10]。創関連合併症とは、創感染、創し開、創あるいはドレーン抜去痕からの腹水漏出のことを指しており、現在広く使用されており、世界の外科学の共通言語ともいえる Clavien-Dindo 分類を適用すると Grade 1、すなわ

ち通常の臨床経過とは異なるが、特別な薬剤や医学的処置が不要な合併症として認識される。現在の外科臨床では一般的に Clavien-Dindo 分類の Grade 3 以上、すなわち全身麻酔あるいは局所麻酔下に患者の身体に侵襲を加える必要がある合併症の頻度が問題視されるのである。すなわち、残り 2 つの無作為化比較臨床試験では Grade 1 に分類される合併症の発生頻度がドレーン留置に伴い有意に増加することをもってドレーン留置が不要と結論付けている。さらに、4 つのうち 2 つの臨床試験では胆汁漏発生率が 0% あるいは 2% と報告されており[8, 10]、以前に本試験の参加施設で行った肝切除に関する多施設共同無作為化比較臨床試験では胆汁漏発生率が 10% であったことも考えるとあまりに少ない頻度であり、試験結果の調査の質に疑問がもたれた。以上のようにドレーン不要と結論付けた既存の臨床試験の質、臨床的根拠の妥当性には問題があり、ドレーン留置の必要性に関してはよく準備された臨床試験による検討が必要と考えられた。

さらに、現在の日常臨床の実態を考察してみた。大阪の 28 施設に対するアンケート結果では、ドレーン非留置を原則とする施設は 10% 弱であり、半分以上の施設ではドレーン留置を原則としていた[11]。この結果にも示されているように、日本の多くの施設ではドレーン留置を原則としている。前述の先行する無作為化比較試験のうち最新のものは 2006 年に発表されているが、それ以降に行われた肝切除患者を対象にした無作為化比較試験を Pubmed を用いて検索した。英語論文にまとめられた臨床試験のうち、腹腔ドレーン留置につきプロトコルに記載があるもの、あるいは結果の中で腹腔ドレーンを留置した患者数が記載されているものは 7 本発見されたが[12-18]、うち 5 本では腹腔ドレーンを原則としており、1 本は 80% の患者で腹腔ドレーンが留置され、残り 1 本のみで腹腔ドレーン非留置を原則としていた。すなわち、4 つの無作為化比較臨床試験により、腹腔ドレーン非留置がスタンダードとなるべきであるが、世界の多数の大規模施設でそうになっていない可能性が示唆された。

以上のように、肝切除術後の腹腔ドレーン留置の必要性については、既存の臨床研究の結果から結論付けることが出来ず、実臨床でも既存の研究結果に反してドレーン留置の頻度がいまだ高いことが示唆された。

## 2.2 本試験の意義

肝臓手術後の合併症を評価する世界標準は Clavien-Dindo 分類であり、この分類で Grade 3 以上が臨床的に重要な問題となることは共通の認識となっている。ドレーンの留置あるいは非留置が直接結果に関与するのは合併症の発生であり、本試験では既存のドレーン関連の無作為化臨床試験とは異なり、Clavien-Dindo 分類 Grade 3 以上の合併症の発生頻度を主評価項目におくことで結果の妥当性を高めた。

ドレーン非留置群がドレーン留置群に対して非劣性であることが検証されれば、ドレーン留置は患者に不快を与え、医療コストを増大させることを考慮すればドレーン留置は不要と結論付けられる。さらに、既存の報告と同様にドレーン留置に伴い創関連合併症が増加することが証明されれば、ドレーン留置が不要であることの根拠はさらに堅固になる。本試験の遂行により、これまで長期にわたり解明されなかった大きな臨床的疑問に対する解答となり、肝臓外科領域の低侵襲化に貢献できると考えられる。

## 3 本試験で用いる規準・定義

以下の基準、定義を今回の臨床試験で用いた。

### 3.1 Performance Status (PS) の評価

ECOG scale の日本語訳を用いる。

Grade	Performance Status
0	無症状で社会活動ができ、制限を受けることなく発病前と同等にふるまえる。
1	軽度の症状があり、肉体労働は制限を受けるが、歩行、軽労働や坐業はできる。 例えば軽い家事、事務など。
2	歩行や身の回りのことはできるが、時に少し介助がいることもある。 軽労働はできないが、日中の50%以上は起居している。
3	身の回りのある程度のことはできるが、しばしば介助がいり、日中の50%以上は就床している。
4	身の回りのこともできず、常に介助がいり、終日就床を必要としている。

### 3.2 肝切除適応

肝切除の適応については各対象疾患に対し必要術式を考案し、肝機能、残肝体積から各施設の判断により耐術可能と考えられた症例とする。

### 3.3 肝切除術式

Major hepatectomy は 3 segment (Couinaud の定義)以上の肝切除を行う場合とする。

Minor hepatectomy は 3 segment 以上の肝切除を行わない場合とする（複数箇所切除の場合に合算することはしない）。

3.4 術後合併症分類

JCOG-CLAVIEN-CTCAE v4.0[19] (Clavien-Dindo 分類に基づく)

術後合併症	最悪Grade	後遺症 <sup>d</sup>	I	II	IIIa	IIIb	IVa	IVb	V
定義			正常な術後経過からの逸脱で、薬物、外科、内視鏡、放射線学的治療を要せず、ただし、制吐剤、鎮痛薬、利尿剤、電解質、理学療法、ペットサイドで創感染開放は同grade	grade Iの合併症に許容された以外の薬剤による薬物学的治療を要する。輸血および中心静脈栄養を含む	外科的、内視鏡的、放射線学的治療を要する(全身麻酔下以外での治療)	外科的、内視鏡的、放射線学的治療を要する(全身麻酔下での治療)	準集中治療室/ICU管理を要する、生命を脅かす合併症(TIA以外の中枢か神経系の合併症を含む)、かつ、単一の(生命維持に関わる)臓器不全、透析を含む	準集中治療室/ICU管理を要する、生命を脅かす合併症(TIA以外の中枢か神経系の合併症を含む)、かつ、多臓器不全	患者の死亡
胆汁漏	0・I・II・IIIa・IIIb・IVa・IVb・V	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	CTで肝周囲に液体の貯留を認め、ドレーン排液総ビリルビン値高値だが続発症なく治療不要	感染、膿瘍、反応性胸水などを続発し、抗生剤など内科的治療が必要	既存のドレーン入れ替えを含め、CTガイド/透視下ドレーン留置・穿刺しドレーン留置・穿刺しドレーン留置を要する。	続発症に対するドレーナージ、止血、縫合、再吻合など、全身麻酔下での手技を要する	人工呼吸を要する肺障害、CHDFを要する腎障害など1つの臓器不全	敗血症、複数の臓器不全	死亡
術後出血	0・I・II・IIIa・IIIb・IVa・IVb・V	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	—	輸血を要す	IVRや内視鏡的止血を要する	全身麻酔下止血術	ショックを伴う	複数の臓器不全	死亡
腹腔内膿瘍	0・I・II・IIIa・IIIb・IVa・IVb・V	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	—	抗生剤投与など内科的治療	CTガイド/透視下ドレーン留置・穿刺。ただし、既存のドレーン入れ替えは含めず。	全身麻酔下ドレーナージ	人工呼吸を要する肺障害、CHDFを要する腎障害など1つの臓器不全	敗血症、複数の臓器不全	死亡
縫合不全	0・I・II・IIIa・IIIb・IVa・IVb・V	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	経口造影剤検査やドレーン造影でわずかなろう孔を認める(食事制限やPPNは許容)	TPNや抗生剤投与など内科的治療	CTガイド/透視下ドレーン留置・穿刺。ただし、既存のドレーン入れ替えは含めず。	全身麻酔下手術(縫合、再吻合、バイパス、ドレーナージなど)	人工呼吸を要する肺障害、CHDFを要する腎障害など1つの臓器不全	敗血症、複数の臓器不全	死亡
吻合部狭窄	0・I・II・IIIa・IIIb・IVa・IVb・V	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	画像所見を認めるが通過障害なし	TPNを要す	バルーン拡張、ステント留置、磁石法	全身麻酔下手術(再吻合、バイパス等)	—	—	死亡
術後胆のう炎	0・I・II・IIIa・IIIb・IVa・IVb・V	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	画像所見のみ	内科的治療	PTGBD	胆嚢摘出術	人工呼吸を要する肺障害、CHDFを要する腎障害など1つの臓器不全	敗血症、複数の臓器不全	死亡
ダンピング症候群	0・I・II・IIIa・IIIb・IVa・IVb・V	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	一過性の症状	内科的治療	—	全身麻酔下手術	—	—	死亡
胃排出遅延	0・I・II・IIIa・IIIb・IVa・IVb・V	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	画像所見のみ	TPNや蠕動亢進薬など内科的治療。NGチューブも含む。	—	全身麻酔下手術	—	—	死亡
逆流性食道炎	0・I・II・IIIa・IIIb・IVa・IVb・V	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	画像所見のみ	TPNを要す、またはPPIや降酸薬阻害剤などの内科的治療	—	全身麻酔下手術	—	—	死亡
イレウス	0・I・II・IIIa・IIIb・IVa・IVb・V	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	臨床症状や画像から一過性イレウスと診断される(食事制限やPPNは許容)	TPNや蠕動亢進薬など内科的治療。NGチューブも含む。	イレウス管挿入	全身麻酔下イレウス解除(腹腔鏡下手術含む。腸切の有無は問わず)。	腸管の広範壊死、または人工呼吸を要する肺障害、CHDFを要する腎障害など1つの臓器不全	敗血症、複数の臓器不全	死亡
血栓症/塞栓症	0・I・II・IIIa・IIIb・IVa・IVb・V	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	画像所見のみ	抗凝固薬	カテーテルによる血栓除去やIVCフィルタなど侵襲的治療	全身麻酔下手術	肺・脳・心臓など、重要臓器における血栓による臓器不全	肺・脳・心臓など、複数の臓器における血栓による臓器不全	死亡
術後肺炎	0・I・II・IIIa・IIIb・IVa・IVb・V	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	画像所見のみ(ネブライザーは許容)	抗生剤等内科治療	気管支鏡による吸痰や気管穿刺	全身麻酔・鎮静下気管切開または人工呼吸管理	ARDS	敗血症、複数の臓器不全	死亡
術後腹水(胸水含む)	0・I・II・IIIa・IIIb・IVa・IVb・V	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	画像所見のみ	利尿剤投与	CTガイド/透視下ドレーン留置・穿刺。ただし、既存のドレーン入れ替えは含めず。	全身麻酔下手術	—	—	死亡
創感染	0・I・II・IIIa・IIIb・IVa・IVb・V	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	臨床所見で疑い	抗生剤等内科治療	切開ドレーナージ	全身麻酔下手術(創し開による内臓脱出など)	人工呼吸を要する肺障害、CHDFを要する腎障害など1つの臓器不全	敗血症、複数の臓器不全	死亡

## 3.5 胆汁漏の定義

ISGLS の定義にしたがう[20]。すなわち、術後 3 日目以降のドレーン排液中総ビリルビン濃度が同日の血清総ビリルビン濃度の 3 倍以上である場合、腹腔内胆汁貯留に対してドレナージを行った場合、あるいは胆汁性腹膜炎により再開腹を行った場合とする。

## 胆汁漏の程度分類 (ISGLS) [20]

	Grade A	Grade B	Grade C
Clinical condition	Mildly impaired	Moderately impaired	Severely impaired
Clinical symptoms	Commonly no	May have abdominal pain and/or signs of infection	Life-threatening condition with possible single or multi-organ failure and/or biliary peritonitis
Persistent drainage (>1 week)	No	Commonly yes	Yes
Need for diagnostic assessment	No	Commonly yes	Yes
Radiologic imaging positive (eg, bilioma, abscess, or leakage)	Possibly yes	Commonly yes	Commonly yes
Radiologic or endoscopic intervention	No	Commonly yes	No/Yes
Relaparotomy	No	No	Yes
Prolonged hospital stay	Commonly no	Commonly yes	Yes

\*Patients with a Grade A bile leakage persisting for >1 week are diagnosed with Grade B leakage regardless of the need for therapeutic intervention.

## 4 患者選択規準

## 4.1 選択規準

以下の条件をすべて満たす患者を対象とする。

仮登録時に参照する検査および所見は登録前 30 日以内の最新の結果を用いる。

- 1) 胆道再建を伴わない肝切除症例。術式は問わず、対象疾患は肝細胞癌、肝内胆管癌、転移性肝癌、ほか肝疾患（良性/悪性）。肝切除に関する耐術能については各施設での基準の判断に従う。
- 2) 全身状態（ECOG performance status）が 0~2 である患者
- 3) 以下に示す主要臓器（骨髄、肝、腎）機能が十分保持されている患者
  - ① 白血球数 : 2,000 /mm<sup>3</sup> 以上
  - ② 血小板数 : 50,000 /mm<sup>3</sup> 以上
  - ③ 血清総ビリルビン値 : 2.0 mg/dL 以下

④ 血清クレアチニン値 : 1.5 mg/dL 以下

- 4) 登録日の年齢が 20 歳以上である患者
- 5) 本試験参加について患者本人から同意書による同意が得られている患者

#### 4.2 除外規準

選択基準を満たしていても、以下のいずれかに該当する患者は本試験の対象としない。

- 1) 大腸癌肝転移症例、胃癌肝転移症例など肝切除に伴う他部位の同時切除を必要とする患者（胆嚢摘出術は除く）。
- 2) 手術直前まで抗血小板薬/抗凝固薬を使用する（各施設で定める手術前中止期間を遵守できない患者）患者
- 3) 術後 3 日以内に抗血小板薬/抗凝固薬（ヘパリンナトリウム・ダルテパリンナトリウムを含む）の使用開始を予定している患者
- 4) 術中の担当医師の判断により、肝離断面積\*、離断面へのグリソン鞘露出の程度\*、術中出血量\*、胆汁リークテスト（目視も含める）の結果\*、その他の理由で、漏出術後胆汁漏や出血のリスクがきわめて高いとされた患者
- 5) 術中に胆道ドレーン・チューブ（C チューブなど）を留置した患者
- 6) 術中に胸腔ドレーンを留置した患者
- 7) 精神病または精神症状を合併しており、本臨床試験の理解および実施が困難と判断される患者
- 8) 妊娠中または妊娠の可能性のある患者
- 9) その他、担当医師が本試験参加は不適当と判断した患者

\*各項目につき、術後胆汁漏を高感度かつ高特異度で予測できる閾値はないため、画一的な数値は設けられない。

[除外規準の設定根拠]

- 1)~9) 安全性を考慮した。
- 5), 6) 有効性評価に対する影響を考慮した。

予期されていても重篤な有害事象は通常報告の対象となることに注意する。※「非血液毒性」とは、CTCAE V4.0 における下記以外の有害事象を指す。「貧血」「骨髄細胞減少」「リンパ球数減少」「好中球数減少」「白血球数減少」「血小板数減少」「骨髄機能不全」 CD4 リンパ球減少[3]予期されない Grade 3 の有害事象。その他重大な医学的事象

10.1.1.の①②、10.1.2.の[1]-[3]のいずれにも該当しないが、研究グループで共有すべきと思われる重要な情報と判断されるもの。永続的または顕著な障害。

#### 10.1.3 術後合併症の記載と程度

術後合併症の Grading (Clavian Dindo らの分類、CTCAE v4.0 術後合併症の Grade を使用) を用いて記載する。有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 V4.02(MedDRA 12.0/MedDRA-J 12.1 対応)日本語訳 JCOG 版)(Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0(CTCAE V4.0)の日本語訳)を用いる。有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 0-4 の定義内容に最も近いものに grading する。また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was actually done)ではなく、何がなされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。治療関連死の場合、original NCI-CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、記載には「Grade 4 とする。治療関連死に際して見られた有害事象と死亡との因果関係の考察については、治療終了報告用紙や追跡調査用紙の「死亡時の状況」欄に記述し、急送報告を行う(急送報告を含む事後の検討において Grade 5 とするかどうか決定される)。「8.3.術後評価」で規定された有害事象項目については、該当する記録用紙(治療経過記録用紙)に Grade とその Grade の初発現日を記載する。それ以外の有害事象については Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙の自由記入欄に有害事象項目と Grade 及びその Grade の初発現日を記載する。記録用紙に記入した Grade はカルテにも必ず記録を残すこと。施設訪問監査の際に確認される。

#### 10.1.4 経過

症例報告書には判定日を記入し、可能な限り「消失」まで経過を追跡する。

消失：症状が消失した場合

軽減：症状が軽減した場合

不変：症状が不変の場合

悪化：症状が悪化した場合

不明

#### 10.1.5 試験治療と因果関係の基準

以下の要因をもとに、試験治療により有害事象が引き起こされたと考えられる合理的可能性の有無について5段階(関連あり、たぶん関連あり、おそらく関連なし、関連なし)で判定する。

合理的可能性の要因



1. 時間経過：当該試験治療と有害事象の発現に合理的時間関係がある。
2. 既知治療特性：当該試験治療の既知情報と一致、または、当該試験治療の特性から予測し得る。
3. 他の原因の存在：他の理由に加え、他の治療、原疾患、基礎疾患、宿主要因、環境因子などで合理的説明が出来る。
4. 特定の検査：特定の検査により因果関係が証明される。

## 10.2 施設研究責任者の報告義務と報告手順

### 10.2.1 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合は、担当医は速やかに施設研究責任者に伝える施設研究責任者に連絡が取れない場合は、施設担当医または担当医が施設研究責任者の責務を代行しなければならない。

- 1 次報告：施設研究責任者は有害事象発生を知ってから 72 時間以内に「有害事象報告書」に所定事項を記入し、研究事務局へ FAX 送付及び電話連絡を行う。
- 2 次報告：さらに施設研究責任者は「有害事象報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した「有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に両者を研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。

### 10.2.2 通常報告

施設研究責任者は「通常報告書」に所定事項を記入し、より詳しい情報を記述した「有害事象詳細報告書」を作成し、有害事象発生を知ってから 15 日以内に研究事務局へ郵送または FAX 送付する。剖検がなされた場合は、原則として、剖検報告書も添付すること。

### 10.2.3 医療機関の長に対する報告

急送報告または通常報告の対象となる有害事象（「予期されない Grade 3 の有害事象」を除く）である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。なお、報告の際に、当該有害事象については、研究代表者/研究事務局を通じて効果安全性評価委員会に報告され審査される予定であることを添える。

### 10.2.4 その他の報告先に対する報告

本試験に適用される規制により義務づけられている次の報告等は、各医療機関の規定に従って各施設の責任において適切に行う。医薬品・医療機器安全性情報の報告：薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項に基づき、報告の必要があると判断した情報を厚生労働大臣に報告する。

## 10.3 研究代表者/研究事務局の責務

### 10.3.1 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究事務局は、研究代表者およびグループ代表者に報告し相談の上、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止（データセンターと全参加施設へ連絡や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。データセンターや施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書（FAX・郵送・電子メール・手渡しのいずれか）による連絡も行う。

### 10.3.2 効果安全性評価委員会への報告

研究事務局は、施設から急送報告または通常報告された有害事象が、報告義務のある有害事象に該当すると判断した場合、研究代表者に相談した上で、有害事象の発生を知ってから15日以内に効果・安全性評価委員会事務局宛に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。その際、施設から送付された「有害事象報告書」および「有害事象詳細報告書」に研究事務局/研究代表者としての検討結果や対策（試験の続行/中止の判断を含む）などを記載した意見書を添える。また、①の30日以内の死亡、①の31日以降の死亡のうち治療関連死と判断されるもの、及び予期されるGrade 4の非血液毒性については、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。

### 10.3.3 施設の研究者への通知

研究事務局/研究代表者は、効果・安全性評価委員会への報告を行った場合、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設の施設研究責任者に文書（電子メール可）にて通知する。効果・安全性評価委員会への報告を行わなかった場合も、研究事務局/研究代表者は、報告を行った施設の施設研究責任者に研究事務局/研究代表者の判断を文書（電子メール可）にて通知する。

### 10.3.4 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し、研究代表者/研究事務局は、データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートのグループ検討結果報告欄等に明記する。

### 10.3.5 参加施設(当該施設を含む)の施設研究責任者の対応

本試験の参加施設の施設研究責任者は、研究事務局/研究代表者の指示に従って対応する。また、当該有害事象が急送報告または通常報告の対象となる有害事象（「予期されない Grade 3の有害事象」を除く）である場合は、施設研究責任者は、「臨床研究に関連する重篤な有害事象」として当該医療機関の規定に従い当該医療機関の長に対し報告する。

### 10.3.6 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、「臨床安全性情報取り扱いガイドライン」に記述された手順に従って報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコル改訂の要否を含む今後の対応について研究代表者、研究事務局、に文書で勧告する。

## 11 エンドポイント

### 11.1 エンドポイントの定義

#### 11.1.1 Primary endpoint（主要評価項目）

##### (1) Clavien-Dindo 分類 Grade 3 以上の術後合併症

術後の通常の経過から外れた事象を、JCOG-CLAVIEN-CTCAE v4.0 に基づいて grade 分類する。Grade 3a（全身麻酔を要さない外科的・内視鏡的・放射線下の処置）、Grade 3b（全身麻酔を要する外科的・内視鏡的・放射線下の処置）、Grade 4a（ICU 管理を要する一臓器不

全)、Grade 4b (ICU 管理を要する複数臓器不全)、Grade 5 (死亡) が発生した場合に「あり」とする。

#### 11.1.2 Secondary endpoints (副次評価項目)

##### (1) 創関連合併症

ドレーン抜去痕の感染、ドレーン抜去痕の腹水漏出、創感染、あるいは術創からの腹水漏出が発生した場合に「あり」とする。腹水漏出の目安として、1日 50mL 以上の漏出が 4 日間以上とする[9]。

##### (2) 全術後合併症

術後の通常の経過から外れた事象について、JCOG-CLAVIEN-CTCAE v4.0 に基づいて grade 分類する。Grade 1 (薬物療法、または外科的・内視鏡的・放射線下の処置を要さないもの)、Grade 2 (薬物療法を要する。輸血および中心静脈栄養を要する場合を含む) が発生した場合も記載する。ドレーン留置群においてドレーン抜去が遷延し、ドレナージ改善 (閉塞予防) あるいは瘻孔造影のためにドレーンを入れ替えた場合は Grade 1 に分類する。ドレーンの周囲に液体貯留などがあり透視下に別のルートに (先端の位置を変えるため) ドレーンを入れ替えた場合は Grade 3a に分類する。明らかな症状のない胸水貯留に対する予防的な胸腔穿刺ドレナージは Grade 1 に分類する。感染胸水や血胸などに対する治療的な胸腔穿刺ドレナージは Grade 3a に分類する。術後 4 日目以降に抗生剤治療を行った場合 (プロトコールに定めた 3 日目を超える場合) は Grade 2 に分類する。

##### (3) 術後胆汁漏

術後第 3 病日以降のドレーン排液中の総ビリルビン濃度が同日の血清総ビリルビン濃度の 3 倍以上、あるいは放射線・外科的ドレナージを行い、胆汁が証明された場合に定義する。また、

##### (4) 術後第 3 病日・第 7 病日の炎症反応検査 (WBC、CRP)

術後第 3 病日・第 7 病日に血液生化学検査を行い記録する。

##### (5) 術後在院日数

退院までの術後日数を記録する。退院同日に再入院した場合は本試験の記録上は退院日としない。退院翌日以降に再入院した場合はその限りでない。

## 12 統計的事項

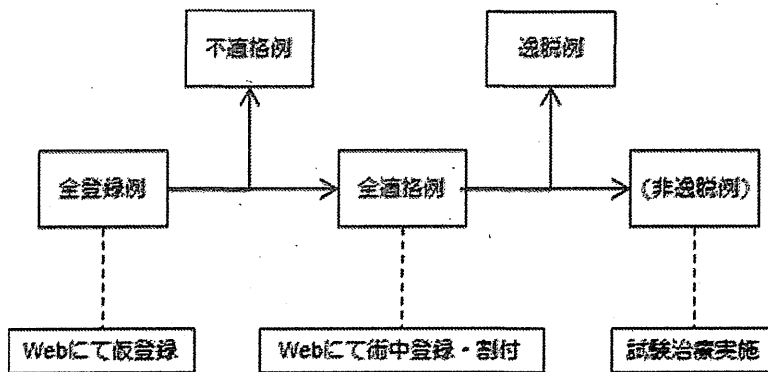
### 12.1 解析評価スケジュール

登録最終症例が退院後もしくは手術後 1 カ月経過した時点で解析を行う。

### 12.2 解析対象集団の定義

定期モニタリング、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

- (1) 全登録例：手順に沿って仮登録されたすべての患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。
- (2) 不適格例：術前日までに仮登録後、開腹手術を行わなかった症例や、開腹したが肝切除の適応がないと判断された症例や、肝切除を行ったが閉腹前に適格基準を満たさないと判断した症例を、「不適格例」とする。不適格の原因を後日データセンターに報告する。
- (3) 全適格例：全登録例から「不適格例」を除外し、試験割り付けを行った集団を「全適格例」する。
- (4) 逸脱例：適格例で A 群、B 群いずれかに割付され閉腹操作を開始したが、予期せぬ事態が生じ担当医の判断、その他の理由によりドレーン留置の有無を変更した症例を「逸脱例」とする。逸脱の原因を後日データセンターに報告する。



### 12.3 Primary endpoint の解析

本試験は非劣性試験デザインとするため（詳細は 12.5.1 に記載）、逸脱例の増加に伴い誤って非劣性が証明されるリスクを回避する目的で、全適格例から逸脱例を除いた患者群を対象として解析を行う（Per Protocol Set 解析）。検定の詳細については 12.5.1 に記載。

### 12.4 Secondary endpoints の解析

各副次評価項目における群間比較には、名義変数に対して Fisher 正確検定を、連続変数に対して Mann-Whitney 検定を用いて解析を行う。

### 12.5 目標被験者数の設定根拠

#### 12.5.1 統計解析

これまでに行われた無作為化比較試験の結果を詳細に検討すると、創関連合併症はドレーン留置群が有意に頻度が高いが、本試験の primary endpoint である Grade 3 以上の術後合併症の頻度はドレーン留置群とドレーン非留置群で大きな差は出ていない[7-10]。また、臨床的経験からドレーン留置に伴って増加する Grade 3 以上の合併症はほとんどない。したがって本試験での優越性の証明は困難である。しかしながらドレーン留置に伴い、患者の精神的肉体的負担は増し、材料とドレーン管理人件費の両面から医療コストも増すため、ドレーン非留置のドレーン留置に対する非劣性が証明されれば、ドレーン非留置が推奨される。以上より非劣性試験デザインとした。

ドレーン非留置群がドレーン留置群に対して非劣性であることが証明できた場合には、優越性の検証を行う。このとき多重性の問題は生じず、本試験の判断基準は以下の通り。

- ① 非劣性、優越性がともに証明されれば試験治療群（ドレーン非留置群）が有用と結論する。
- ② 非劣性は検証されるも優越性が認められない場合はどちらの治療も許容されると結論する。
- ③ 非劣性、優越性ともに証明されない場合は標準治療（ドレーン留置群）が有用と結論する。

主たる解析は、多施設共同班会議にて班員での検討を経て決定した全適格例から同じく決定した逸脱例を除いた患者群を対象に、Clavien-Dindo Grade 3 以上である術後合併症の発生割合に対して、Dunnet-Gent の方法による検定を非劣性マージンを 4%として行う。

本試験は非劣性試験であるため片側検定とし、試験全体の有意水準は 2.5%とする。非劣性が証明された場合には引き続き優越性の検証も行うが、多重性の調整は不要であるためその場合の有意水準も 2.5%とする。

#### 12.5.2 必要症例数

本試験における必要症例数の算出のために、本研究グループで肝切除患者 2012 人を対象にして 2011 年から 2012 年にかけて行った肝離断器機に関する無作為化比較臨床試験では術後合併症 Clavien-Dindo Grade 3 以上の症例割合（イベント発生率）は 8%であった。また、がん研有明病院で 2005 年から 2012 年にかけて肝切除を行った 1090 人の患者においてもイベント発生率は 8%であった。以上より標準治療群であるドレーン留置群のイベント発生率を 8%に設定した。

一方、試験治療群であるドレーン非留置群のイベント発生率を 5%と見積もり、片側検定で非劣性マージン 4%、検出力 80%に設定して計算すると両群合わせて必要患者数は 390 人（片群 195 人）であった。若干の逸脱例を考慮して両群合わせて 400 例とした。

#### 12.6 付随研究による探索的な解析

本試験のデータを用いた付随研究を新たに提案する場合は、検討したい内容を文書にまとめ、本研究代表者に提出する。研究代表者は、提案のあった付随研究の内容と実施方法について提案者とともに検討する。

## 13 倫理的事項

本試験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言および厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」（<http://www.niph.go.jp/wadai/ekigakurinri/index.htm>）を遵守して本試験を実施する。

### 13.1 インフォームド・コンセント

#### 13.1.1 患者への説明および同意の取得

担当医師は、患者が試験に参加する前に、患者に対し施設の倫理審査委員会（または Institutional Review Board、IRB）で承認の得られた説明文書を渡し、口頭で十分に説明する。試験の説明を行った後、質問する機会と判断するのに十分な時間を与え、患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で試験への参加を依頼し、本人の自由意思による同意を同意書で得るものとする。

同意書には、説明を行った担当医師のほか、試験協力者が補足的な説明を行った場合には、当該試験

協力者が、各々その日付を記入の上で記名捺印または署名し、被験者は同意日を記入の上で記名捺印または署名する。同意書の写しは被験者に提供し、原本は施設で保存する。

### 13.1.2 試験への継続参加について被験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

(1) 担当医師は、被験者が試験に参加している間に、本試験への継続参加について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合には、直ちに当該情報を記載した説明資料を提供し、これに基づき、以下について被験者に説明する。

- ① 当該情報について
- ② 本試験への継続参加については自由であること

(2) 説明文書・同意書には、説明を行った担当医師が、説明した日付を記入の上で記名捺印または署名し、被験者は情報受領日を記入の上記名捺印または署名する。なお、試験協力者が補足的な説明を行った場合には当該試験協力者もその日付を記入の上で記名捺印または署名する。当該資料の写しは被験者に提供する。担当医師は、本試験に継続して参加するか否かについての意思を被験者に確認し、説明文書・同意書の原本に意思確認日およびその確認結果を記入し、保存する。

(3) 担当医師は、説明文書・同意書を改訂し、倫理審査委員会の承認を得た後、被験者に改訂された説明文書・同意書を用いて改めて説明し、本試験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を文書により得る。その際、担当医師は、当該同意書に説明日を記入の上で記名捺印または署名し、被験者も同意日を記入の上で記名捺印または署名する。同意書の写しは被験者に提供し、原本を施設で保存する。

## 13.2 被験者の人権および安全性・不利益に関する配慮

### 13.3 人権への配慮（プライバシーの保護）

試験実施に係わる生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。また、病院外に提出する症例報告書の作成、取扱い等においても、登録割付時に発行される「症例登録番号」と施設内で設定する「被験者識別コード」により被験者を特定し、その秘密保護について配慮する。本試験で得られた被験者のデータは本試験の目的以外には使用しない（本研究以外の目的で使用する場合は、必要に応じ別途同意を対象者から取得する）。なお、試験の結果を公表する際も被験者を特定できる情報は使用しない。

#### 13.3.1 安全性・不利益に対する配慮

本試験参加中の被験者になんらかの有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要な対応（検査、治療、試験中止など）を行い、被験者の安全の確保に努める。

肝切除の合併症のリスクを伴うが、治療関連死亡率はともに 1%以下であり、安全性に大きな差はない。また、両試験治療は通常診療でも行われる標準治療であるため、得られる治療効果は同等であり、本試験への参加により、追加される検査や治療および高まる危険や不利益はないと考えられる。研究

終了後両群とも疾患に対応した通常の臨床診療である術後経過観察を続行する。両群の被験者は通常の治療を受ける点で、不利益は被らないと思われるが、どちらの群で大量出血をきたす症例割合が低いか明らかではない。この比較試験を行うことで、安全な肝切離法が検証されることが期待され社会的な利益の貢献は大きいと考えられる。

#### 13.4 施設の倫理審査委員会 (Institutional Review Board、IRB) の承認

##### 13.4.1 試験参加開始時の承認

各施設は必要な書類を提出し、施設の倫理審査委員会 (IRB) で本試験への参加を承認されなければならない。倫理審査委員会 (IRB) の承認が得られた場合、承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設で保管し、コピーはデータセンターが保管する。

##### 13.4.2 IRB 承認の年次更新

本試験実施計画書および参加者への説明文書の倫理審査委員会 (IRB) の審査承認の年次更新は各参加施設の規定に従う。

## 14 モニタリングと監査

### 14.1 モニタリング

#### 14.1.1 目的

試験が安全に、かつ試験実施計画書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。

#### 14.1.2 中央モニタリング (in-house monitoring)

データセンターに収集された症例報告書の記載内容を対象とし、電子化されたデータの処理結果を参考として、データセンターが中央モニタリングを行う。なお、施設訪問モニタリングは予定していない。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、研究代表者、独立データモニタリング委員会に提出され、検討される。

#### 14.1.3 項目 (症例単位)

- 1) 適格性
- 2) 試験治療状況、特に中止
- 3) 重篤な有害事象とその報告状況
- 4) その他

## 14.1.4 項目（群別の集積結果に基づく）

- 1) 症例集積状況
- 2) 適格性
- 3) 試験治療状況
- 4) 重篤な有害事象の発生状況
- 5) その他

## 14.1.5 定期報告

以上の項目を中心に試験が安全に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し、原則年 2 回の定期モニタリングを行う。データセンターが作成した定期モニタリングレポートを研究代表者が参加施設の研究者、研究協力者に会議で配布し、問題点をフィードバックし試験の科学性倫理性を高め、問題点の改善に努める。

## 15 記録の保存

担当医師は、試験の実施等に関わる以下の文書を保管する。保管期間は、研究成果の発表後 5 年を経過した日までとする。

- ・ 申請書類の控え
- ・ 病院長からの通知文書
- ・ 各種申請書・報告書の控え
- ・ 被検者識別コードリスト
- ・ 同意書、被験者の同意に関する記録
- ・ 症例報告書等作成のための基礎データ（検査データ等）

## 16 研究組織

本研究は平成 22 年度国立がん研究センターがん研究開発費研究「肝胆膵外科手術の客観的評価と科学的根拠に基づいた有用性の検討および肝胆膵がんに対する低侵襲外科治療の確立」研究班（主任研究者：島田和明）の一部として計画されたものである。以下に本試験の関連組織について示す。

## 16.1 ND trial 研究組織

## 16.1.1 研究代表者

有田 淳一

東京大学医学部附属病院 肝胆膵・人工臓器移植外科

住所：〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

電話：03-3815-5411、FAX：03-5684-3989、E-mail：jarita-ky@umin.ac.jp

- 臨床試験の総括
- 臨床試験実施体制の整備



- 試験実施計画書の決定
- 緊急時の対応

16.1.2 研究事務局

島田 和明

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科

住所：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話：03-3542-2511、FAX：03-3542-3815、E-mail：[kshimada@ncc.go.jp](mailto:kshimada@ncc.go.jp)

## 16.1.3 参加施設、研究協力者、プロトコール作成メンバー（順不同、敬称略）

業務主任者	国立がん研究センター中央病院	副院長	島田和明
分担研究者	国立がん研究センター東病院	科長	小西大
分担研究者	静岡がんセンター	副院長	上坂克彦
分担研究者	がん研有明病院	部長	齋浦明夫
分担研究者	虎の門病院	部長	橋本雅司
分担研究者	愛知医科大学消化器外科	教授	佐野力
分担研究者	東京大学肝胆膵外科	講師	阪本良弘
班長協力者	東京大学肝胆膵外科	講師	有田淳一
班長協力者	国立がん研究センター中央病院	医員	江崎稔
班長協力者	国立がん研究センター中央病院	医員	岸庸二
班長協力者	国立がん研究センター中央病院	医員	奈良聡

## 16.1.4 効果安全性評価委員会

研究代表者や分担研究者とは独立した効果安全性評価委員会を設置する。

委員長

委員

## 16.1.5 統計解析責任者

責任者：山中竹春 横浜市立大学大学院 医学研究科臨床統計学

担当者：坂巻顕太郎 横浜市立大学大学院 医学研究科臨床統計学

## 16.1.6 データセンター

横浜市立大学市民総合医療センター 臨床研究推進センター

受付時間：平日 9 時～17 時（祝祭日、年末年始をのぞく）

責任者 山中 竹春

担当者 石橋 貴子 E-mail : takako\_i@yokohama-cu.ac.jp

〒232-0024 横浜市南区浦舟町 4-57

TEL : 045-253-9903 FAX : 045-253-9902

## 17 研究成果の発表

試験実施期間終了後、すべてのエンドポイントに対する解析を行う。最終解析結果は「最終解析結果」としてまとめ、専門学会および専門雑誌に公表する。ただし、中間解析は行わず、最終解析

結果の報告は試験実施期間終了後に行う。

## 18 臨床試験登録

本試験は、最初の患者登録までに UMIN 臨床試験登録システム (UMIN Clinical Trials Registry, UMIN-CTR, <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) に登録し、情報公開する。

## 19 利益相反 (conflict of interest) と研究資金源

本研究に必要となる運営資金は、国立がん研究センターがん研究開発費から交付された研究費を資金源としており、特定の団体、企業から資金提供、医療器具 (器械吻合器など) の無償提供などは受けておらず、研究組織運営に関する何らの団体との利益相反はない。当研究に参加する研究者の利益相反に関しては、施設の利益相反管理規定に基づき、利益相反委員会に報告承認を得る。研究実施中においても、報告内容に変更が生じた際の随時報告の他、年一回の定期報告を行い、適切な管理に努め、研究結果の公正性と信頼性の確保を図る。

## 20 試験参加者の費用と健康被害の対応

### 20.1 試験参加者の費用

本試験の標準治療群に使用する腹腔ドレーンは保険適応承認が得られ、通常の日常診療の範囲で行われていることから、試験参加中の処置、入院費等を含む診療費はすべて患者の保険および自己負担により支払われる。

### 20.2 健康被害の対応

本試験で健康被害が生じた場合は適切な治療を行い、その費用は通常の診療と同様に患者の保険および自己負担により支払われる。万一健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準じ、一般診療と同様に対応する。特別な経済的な補償は行わない。担当医師は、賠償責任に備え本試験開始前に賠償責任保険に加入する。

## 21 付随研究

なし

## 22 試験実施計画の遵守、変更

### 22.1 試験の終了、中止、中断

#### 22.1.1 試験の終了

すべての施設において、最終登録症例が退院、もしくは術後 1 カ月経過した時点为本試験終了とする。

各施設での試験終了時には、施設研究責任者は、速やかに試験終了報告書を病院長ならびに研究代表者に終了報告書を提出する。

#### 22.1.2 試験の中止、中断

効果安全性評価委員会は、必要に応じ試験の継続の妥当性を検討する。継続が適切でないと判断した場合には、同委員会は、本研究組織に試験の中止あるいは中断を勧告する。本研究組織が勧告に従い試験の中止を決定した場合には、研究代表者は可及的速やかに中止とその理由、試験中の参加者に対する対応方法を施設研究責任者に伝達する。施設研究責任者は経緯を倫理審査委員会（または IRB）に報告し、研究代表者と倫理審査委員会（IRB）の指示に従い、試験中の参加者に対して適切な対応をとる。

研究代表者は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- (1) 試験治療の安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- (2) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- (3) 倫理審査委員会（IRB）により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。

施設研究責任者は、倫理審査委員会（IRB）により中止の勧告あるいは指示があった場合は試験を中止する。試験の中止または中断を決定した時は、施設研究責任者は速やかに病院長（あるいは各試験実施施設の長）にその理由とともに文書で報告する。

#### 22.2 試験実施計画書の遵守

本試験を行う研究者は、参加者の安全と人権を損なわない限りにおいて本試験実施計画書を遵守する。

#### 22.3 試験実施計画書からの逸脱

- (1) 担当医師は、研究代表者の事前の合意および倫理審査委員会の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行ってはならない。
- (2) 担当医師は、緊急回避等のやむを得ない理由により、研究代表者との事前の合意および倫理審査委員会の事前の承認を得る前に、試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行うことができる。その際には、担当医師は、逸脱または変更の内容および理由ならびに試験実施計画書等の改訂が必要であればその案を速やかに、研究代表者および倫理審査委員会に提出し、研究代表者、倫理審査委員会および病院長の承認を得るものとする。
- (3) 担当医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともにすべて記録し、施設研究責任者は、各施設で定めた所定の様式により病院長および試験の代表者に報告しなければならない。施設研究責任者は、これらの写しを保存しなければならない。

#### 22.4 試験実施計画書の変更

試験実施計画書の変更並びに説明文書・同意書の変更あるいは改訂を行う場合は予め各施設の倫理審