

査委員会の承認を必要とする。また、承認を得るために本実施要項の変更を求められた場合、施設研究責任者は、研究代表者との合意の上、当該施設での試験実施計画書を変更することができる。

#### 22.4.1 試験実施計画書の変更の区分

倫理審査委員会の承認後の試験実施計画書の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。定義と取り扱いは下記の通り。

##### (1) 改正 (Amendment)

試験の参加者の危険 (risk) を増大させる可能性のある、または試験の主要評価項目に関連する試験実施計画書の部分的変更。

効果安全性評価委員会および倫理審査委員会の審査承認を要する。承認を受けた場合は、カバーページに効果安全性評価委員会の承認日を記載する。

##### (2) 改訂 (Revision)

試験の参加者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主要評価項目にも関連しない試験実施計画書の変更。

効果安全性評価委員会の審査は不要だが、研究代表者の承認と効果安全性評価委員会への報告を要する。倫理審査委員会の審査承認については各施設の取り決めに従う。承認を受けた場合は、カバーページに研究代表者の承認日を記載する。

#### 22.4.2 試験実施計画書の改正/改訂時の施設倫理委員会承認

試験中に効果安全性評価委員会の承認を得て本試験実施計画書または参加者への説明文書・同意書の改正がなされた場合は、改正された試験実施計画書および説明文書が倫理審査委員会 (IRB) で承認されなければならない。

内容変更が改正ではなく改訂の場合に、倫理審査委員会の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに従う。

改正に対する倫理審査委員会承認が得られた場合、各施設の施設研究責任者は倫理審査委員会承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。倫理審査委員会承認文書原本は各施設が保管、コピーはデータセンターが保管する。

## 23 参考文献

1. Torzilli, G., et al., *No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients: is there a way? A prospective analysis of our approach.* Arch Surg, 1999. 134(9): p. 984-92.
2. Fan, S.T., et al., *Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: toward zero hospital deaths.* Ann Surg, 1999. 229(3): p. 322-30.
3. Belghiti, J., et al., *Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization.* J Am Coll Surg, 2001. 193(1): p. 109-11.
4. Adam, R., et al., *Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival.* Ann Surg, 2004. 240(4): p. 644-57.

5. Hanks, J.B., et al., *Surgical resection for benign and malignant liver disease*. Ann Surg, 1980. **191**(5): p. 584-92.
6. Fortner, J.G., et al., *The seventies evolution in liver surgery for cancer*. Cancer, 1981. **47**(9): p. 2162-6.
7. Belghiti, J., et al., *Drainage after elective hepatic resection. A randomized trial*. Ann Surg, 1993. **218**(6): p. 748-53.
8. Fong, Y., et al., *Drainage is unnecessary after elective liver resection*. Am J Surg, 1996. **171**(1): p. 158-62.
9. Liu, C.L., et al., *Abdominal drainage after hepatic resection is contraindicated in patients with chronic liver diseases*. Ann Surg, 2004. **239**(2): p. 194-201.
10. Sun, H.C., et al., *Randomized clinical trial of the effects of abdominal drainage after elective hepatectomy using the crushing clamp method*. Br J Surg, 2006. **93**(4): p. 422-6.
11. 海堀, 昌., et al., *肝切除手術手技の実態に関する多施設アンケート調査報告 大阪府下5大学およびその関連28施設の現状* 外科, 2012. **74**(13): p. 1521-1528.
12. Smyrniotis, V., et al., *Ischemic preconditioning versus intermittent vascular occlusion in liver resections performed under selective vascular exclusion: a prospective randomized study*. Am J Surg, 2006. **192**(5): p. 669-74.
13. Pessaux, P., et al., *Randomized clinical trial evaluating the need for routine nasogastric decompression after elective hepatic resection*. Br J Surg, 2007. **94**(3): p. 297-303.
14. Torzilli, G., et al., *Monopolar floating ball versus bipolar forceps for hepatic resection: a prospective randomized clinical trial*. J Gastrointest Surg, 2008. **12**(11): p. 1961-6.
15. Doklestic, K., et al., *The efficacy of three transection techniques of the liver resection: a randomized clinical trial*. Hepatogastroenterology, 2012. **59**(117): p. 1501-6.
16. Capussotti, L., et al., *Randomized clinical trial of liver resection with and without hepatic pedicle clamping*. Br J Surg, 2006. **93**(6): p. 685-9.
17. Jones, C., et al., *Randomized clinical trial on enhanced recovery versus standard care following open liver resection*. Br J Surg, 2013. **100**(8): p. 1015-24.
18. Rahbari, N.N., et al., *Randomized clinical trial of stapler versus clamp-crushing transection in elective liver resection*. Br J Surg, 2014.
19. Dindo, D., N. Demartines, and P.A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey*. Ann Surg, 2004. **240**(2): p. 205-13.
20. Koch, M., et al., *Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery*. Surgery, 2011. **149**(5): p. 680-8.
21. Merad, F., et al., *Is prophylactic pelvic drainage useful after elective rectal or anal anastomosis? A multicenter controlled randomized trial*. French Association for Surgical Research. Surgery, 1999. **125**(5): p. 529-35.
22. Kawai, M., et al., *Early removal of prophylactic drains reduces the risk of intra-abdominal infections in patients with pancreatic head resection: prospective study for 104 consecutive patients*. Ann Surg, 2006. **244**(1): p. 1-7.
23. Lu, L., et al., *Abdominal drainage was unnecessary after hepatectomy using the conventional clamp crushing technique*. J Gastrointest Surg, 2006. **10**(2): p. 302-8.
24. 廣川, 文., et al., *肝切除後におけるドレーン挿入必要例の検討*. 日本消化器外科学会雑誌, 2010. **43**(12): p. 1197-1204.

膵切除後消化剤の脂肪肝発生抑制効果 無作為比較試験

Comparison of Berizym and Pancrelipase for the effect to suppress onset of  
Hepatic Steatosis after Pancreaticoduodenectomy

-ESOP Trial-

Japan HBP-Surgical Trial Group (日本肝胆膵外科臨床研究グループ)

試験実施計画書

研究代表者

岸 庸二

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

Tel: 03-3542-2511 (内線 7108)

Fax: 03-3542-3815

e-mail: yokishi@ncc.go.jp

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

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

Tel: 03-3542-2511 (内線 7051)

Fax: 03-3542-3815

e-mail: kshimada@ncc.go.jp

データセンター

山中竹春

横浜市立大学大学院医学研究科 臨床統計学

〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9

Tel: 045-787-2572

Fax: 045-350-3363

e-mail: yamanaka@yokohama-cu.ac.jp

試験実施予定期間

2015年4月~2019年3月

原案作成 2014年12月3日 第1.0版作成 2015年1月28日

国立がん研究センター倫理委員会承認 年 月 日

## 目次

0. 概要.....	6
0.1. シェーマ.....	6
0.2. 目的.....	6
0.3. 対象.....	6
0.4. 治療.....	7
0.5. 予定登録数と研究期間.....	7
0.6. 問い合わせ先.....	7
1. 目的.....	8
2. 背景と試験計画の根拠.....	8
2.1. 対象.....	8
2.2. 膵切除後脂肪肝の標準治療.....	9
2.3. 治療計画設定の根拠.....	9
2.4. 試験デザイン.....	13
2.5. 試験参加によって予想される利益と不利益の要約.....	15
2.6. 本試験の意義.....	16
2.7. 付随研究.....	16
3. 本試験で用いる基準・定義.....	16
4. 患者選択基準.....	18
4.2. 除外基準.....	18
5. 登録, 割付.....	19
5.1. 登録, 割付の手順.....	19
5.2. ランダム割付と割付調整因子.....	20
6. 治療計画と治療変更基準.....	20
6.1. 試験デザイン.....	20
6.2. プロトコール治療中止、完了基準.....	21

6.3. 試験治療期間中の併用療法 .....	23
6.4. 追跡調査期間 .....	23
7. 予想される有害事象 .....	23
7.1. 試験治療薬で予期される有害反応 .....	24
7.2. その他の合併症 .....	24
8. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール .....	26
8.1. 評価スケジュールの概略 .....	26
8.2. 登録時評価項目 .....	27
8.3. 試験治療開始後評価項目 .....	27
9. データ収集 .....	27
9.1. 媒体：記録用紙 (Case Report Form, CRF) .....	27
9.2. 記録用紙の送付方法 .....	27
10. 有害事象の評価と報告 .....	28
10.1. 有害事象の評価 .....	28
10.2. 評価対象有害事象 .....	28
10.3. 調査項目 .....	28
10.4. 有害事象の報告 .....	30
10.5. 研究代表者/研究事務局の責務 .....	32
11. 効果判定とエンドポイントの定義 .....	32
11.1. 効果判定 .....	32
11.2. エンドポイントの定義 .....	33
12. 統計学的事項 .....	33
12.1. 主たる解析と判断基準 .....	33
12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間 .....	34
12.3. 中止・脱落症例、欠測値などのデータの取扱い .....	34
12.4. 中間解析と試験の早期中止 .....	35
12.5. Secondary endpoints の解析 .....	35

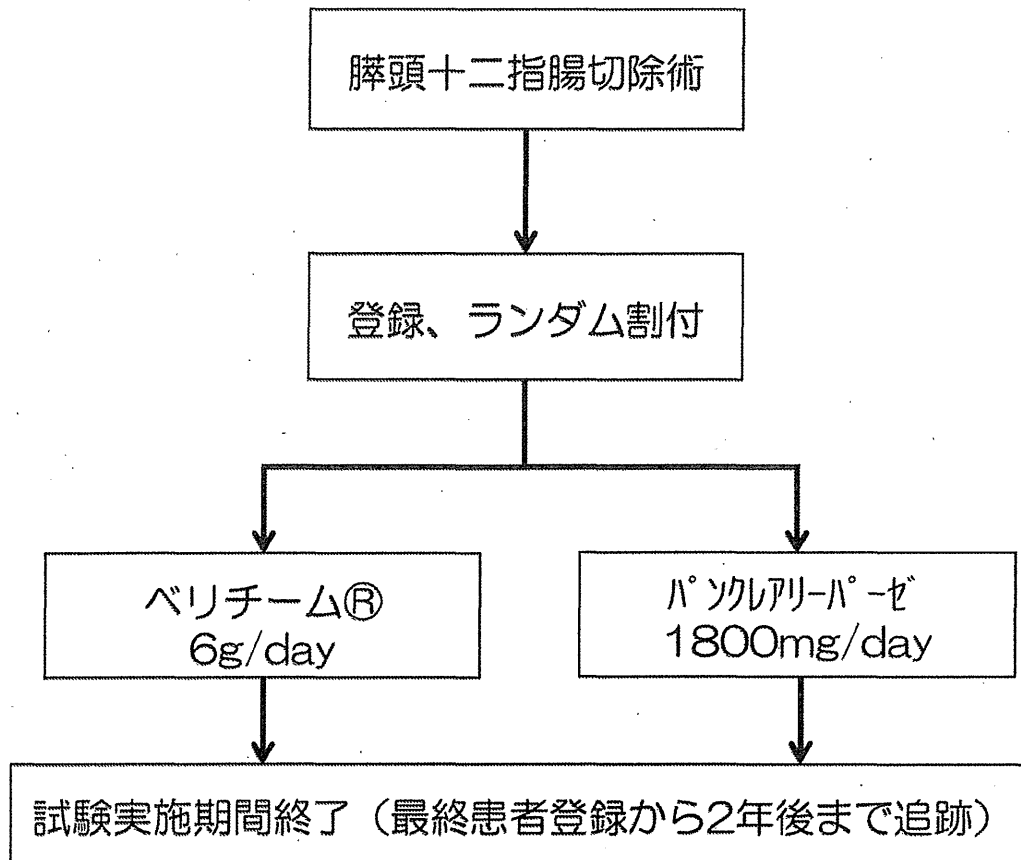
12.6. 解析対象集団の定義 .....	35
13. 倫理的事項 .....	36
13.1. 患者の保護 .....	36
13.2. インフォームドコンセント .....	36
13.3. プライバシーの保護と患者識別 .....	37
13.4. プロトコールの順守 .....	37
13.5. 施設の倫理委員会（機関審査委員会）の承認 .....	37
14. モニタリングと監査 .....	38
14.1 モニタリング .....	38
15. 記録の保存 .....	39
16. 研究成果の発表 .....	39
17. 臨床試験登録 .....	39
18. 利益相反（conflict of interest）と研究資金源 .....	39
19. 試験参加者の費用と健康被害の対応 .....	39
20. 試験実施計画の遵守，変更 .....	40
20.1. 試験の終了，中止，中断 .....	40
20.2. 試験実施計画書の遵守 .....	41
20.3. 試験実施計画書からの逸脱 .....	41
20.4. 試験実施計画書の変更 .....	41
21. 研究組織 .....	42
21.1. 本試験の主たる研究班 .....	42
21.2. 研究代表者、事務局、データセンター .....	42
21.3. 予定参加施設、研究協力者、プロトコール作成メンバー（順不同、敬称略） .....	43
21.4. 効果安全性委員会 .....	43
22. 参考文献 .....	44
Appendix .....	48

Appendix A 症例登録票 .....	49
Appendix B 患者説明同意書 .....	50
Appendix C 経過報告書 (Case report form) .....	61
Appendix D 試験治療薬添付文書 .....	66
Appendix E 有害事象報告書 .....	70
Appendix F 有害事象詳細報告書.....	71

## 0. 概要

膵切除後の消化剤提示投与の、術後栄養状態改善効果を評価する、無作為化群間比較試験

## 0.1. シェーマ



## 0.2. 目的

膵切除後、膵外分泌機能不全の一症状である脂肪肝のリスクを、膵消化酵素剤、パソクレアリパーゼの投与により、減少させることができるかを評価する。

## 0.2.1. 評価項目

## 1) 主要評価項目

膵切除後 1 年以内の脂肪肝発生頻度

## 2) 副次評価項目

登録後 6 か月、1 年後の血清アルブミン値、総コレステロール値、HbA1c 値、糖尿病発生頻度、内服継続のコンプライアンス、脂肪肝発生後の治療効果

## 0.3. 対象

膵頭十二指腸切除術を施行する患者。



0.4. 治療

術後の消化剤投与につき、試験治療 A 群では、パンクレアリパーゼを術後 1 年間定時投与、標準治療 B 群では、従来の混合消化剤であるベリチーム®の 1 年間定時投与を行う。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数：280 名

登録期間：2 年。追跡期間：登録終了後、2 年。総研究期間：最初の患者登録から最後の患者登録の 2 年後まで

0.6. 問い合わせ先

適格基準、治療変更基準など、臨床判断を要するもの：研究事務局（表紙）

登録基準、記録用紙（CRF）記入等：研究事務局

有害事象報告：研究事務局

## 1. 目的

膵切除後の患者において、膵外分泌機能低下の結果として発症する脂肪肝のリスクを、従来の総合消化剤投与と比較して酵素活性が高いとされる、パンクレアリパーゼの定時投与により、有意に低下させることができるかを検証する。評価項目は以下のとおりである。

Primary endpoint : 試験治療開始後 1 年以内の脂肪肝の発生頻度

Secondary endpoint : 血清アルブミン値、血清総コレステロール値

## 2. 背景と試験計画の根拠

### 2.1. 対象

本試験の対象は、膵頭十二指腸切除後の患者である。

#### 2.1.1. 膵切除後外分泌機能低下、脂肪肝の概念

昨今の、メタボリック症候群、糖尿病罹患患者の増加に伴い、非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) という病態が注目されている。その発生機序は完全に解明されているわけではないが、インシュリン抵抗性の増大が first hit となって、肝の脂肪沈着をきたし、そこへ酸化ストレス、脂質の過酸化などが second hit となって、各種サイトカインによる肝障害がおこるといふ、James ら(1)が唱えた Two hit theory が一般に指示されている。組織学的には単純脂肪肝から、脂肪性肝炎 (nonalcoholic Steatohepatitis, NASH) と呼ばれる、1). macrovesicular steatosis, 2). hepatocellular ballooning and disarray, 3). intra-lobular inflammation, 4). portal tract inflammation, 5). Mallory' s hyaline bodies, 6). acidophil bodies, 7). PAS-D Kupffer cells, 8). glycogenated nuclei, 9). lipogranulomas, and 10). hepatocellular iron を特徴とするものまで含まれ、進行すると肝硬変に到る。膵切除後に脂肪肝が起こることは、1980 年代から認識されるようになってきた(2)。最近の報告において、膵切除後の 8-37%(3-8)に脂肪肝が発生するとされている。

#### 2.1.2. 膵切除後脂肪肝の病態

膵切除後脂肪肝の発生機序については、膵外分泌機能不全によるとされているが、詳細はいまだ明らかではない。危険因子として、膵頭側切除、膵頭部癌、術後膵液瘻、膵外瘻、術後下痢症、術後インシュリン非使用、Body mass index の減少  $> 3\text{kg}/\text{m}^2$  などが挙げられている(4-7, 9)。NASH に到る症例も報告されており、また、膵切除後の栄養不良、脂肪肝が術後の長期予後不良因子になると示唆する報告もある(7, 10)。

#### 2.1.3. 対象集団選択の根拠

定型的な膵切除術式は、膵頭部腫瘍に対する膵頭十二指腸切除術と、膵体尾部腫瘍に対する膵体尾部切除術、腫瘍進展範囲が広範にわたる場合に選択される膵全摘の三種類である。膵切除後の全患者が本試験の対象となり得るが、本試験では、脂肪肝予防をはかることを目的としており、残膵が慢性膵炎を呈していることが少ないため、上記危険因子(2.1.2.)からも示唆されるごとく、膵体尾部切除後に膵外分泌機能不全が起こることは稀である。一方、膵全摘後は絶対的な膵内外分泌機能不全状態にあるため、予防投与の意義を検証するまでもなく、インシュリンと消化酵素剤投与が必須となるため、本試験の対象としては不適切である。以上の理由により、膵切除の中でも、膵頭十二指腸切除後患者のみを対象と設定した。

## 2.2. 膵切除後脂肪肝の標準治療

治療としては、膵消化酵素の補充が第一選択である。臨床的なエビデンスは無いものの、膵内外分泌機能維持に関わるとされる亜鉛の補充の有効性を示唆する報告もあるが(4, 11)。また、NAFLDの治療として、ウルソデオキシコール酸(ウルソ)が脂肪肝を改善させる可能性が示唆されたが(12)、その後のRCTにてプラセボ群と比較して有意な治療効果は認められなかった(13)。消化剤については、これまで、各種の複合消化酵素製剤が一般的に用いられてきた。具体例として、パンクレアチン®、ベリチーム®、エクセラゼ®などが代表的消化剤として挙げられる。

## 2.3. 治療計画設定の根拠

### 2.3.1. パンクレリパーゼ

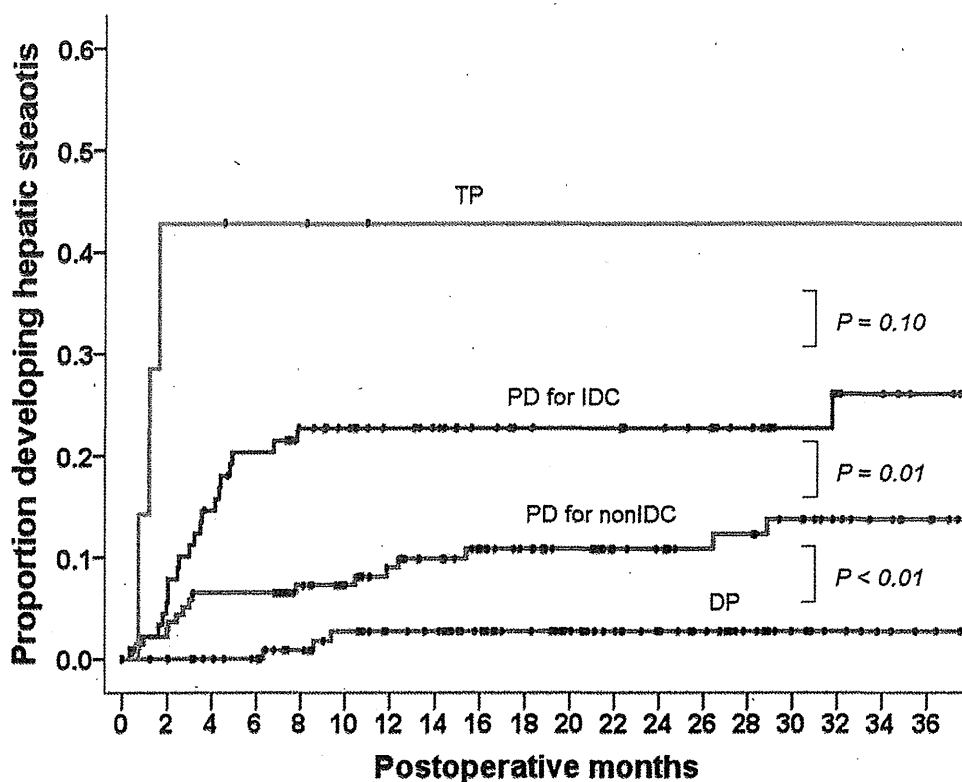
本邦において、「膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充」を効能として承認されて2011年8月より使用可能となった、膵消化酵素補充剤である、パンクレリパーゼ(リパクレオン®)は、従来の消化剤(パンクレアチン®、ベリチーム®、エクセラゼ®)と比較して、脂肪、蛋白質、炭水化物とも有意に高い消化力価を持つとされている(14)。海外での二重盲検試験(7日間投与)(15)とその延長(6ヶ月)投与試験(16)において、プラセボ群と比較して有意に脂肪、窒素の吸収率の改善、排便回数の低下、体重増加を認めている。膵切除後の脂肪肝が、本剤投与にて改善したという症例報告は散見され、我々も同様の経験を得ている(図1)。しかし、脂肪肝の治療効果、抑制効果についてのまとまった報告は無い。脂肪肝予防を目的とした投与に関してのエビデンスについても確立したものは無く、当科においても、膵切除後に消化剤の内服をルーチンとはしていない。

Preliminaryなデータとして、当科での膵切除後の脂肪肝の発症頻度を、2008年8月~2013年7月に膵切除施行し、半年以上外来経過観察ができていた473名で調べたところ、以下の通りとなった(17)。

#### 1) 消化剤投与無しでの、脂肪肝発生率

術識別に累世発生頻度を Kaplan-Meier method で算出した曲線が下図の通りとなる (TP, Total pancreatectomy; PD, pancreaticoduodenectomy; DP, distal pancreatectomy; IDC, invasive pancreatic ductal carcinoma)。

消化剤非投与患者の脂肪肝発生頻度



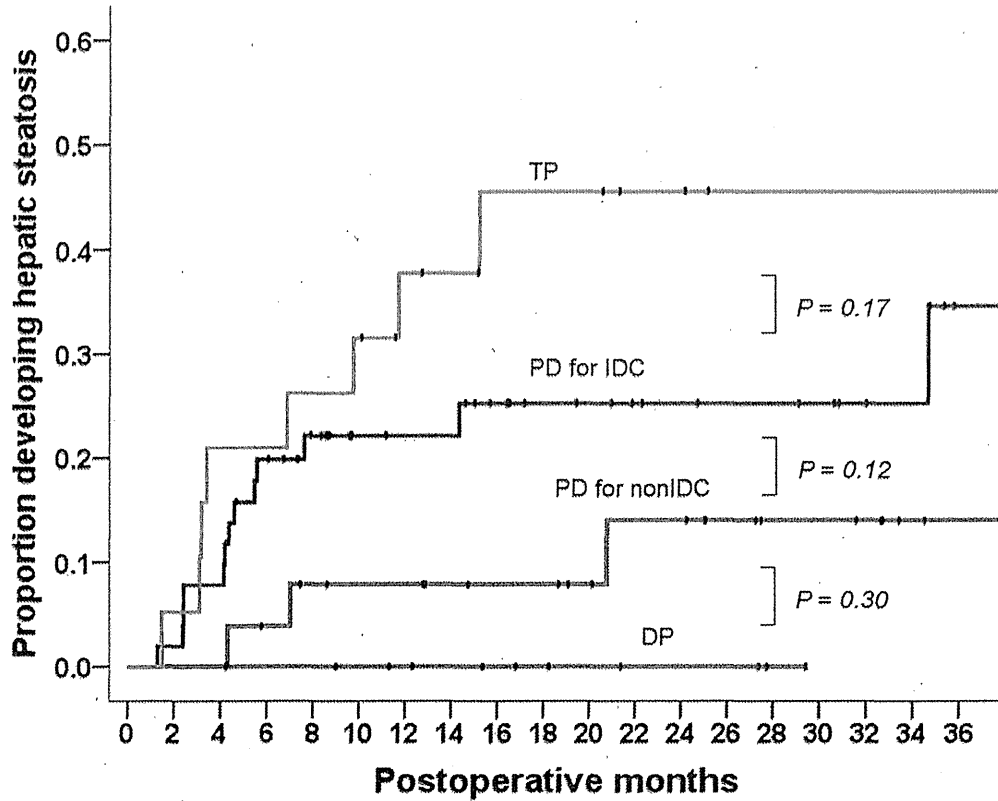
術後 1 年時点での脂肪肝発生頻度は、TP (n = 7), 43%; PD for IDC (n = 87), 23%; PD for non-IDC (n = 142), 9%; DP (n = 130), 3%。PD 全体 (n = 229) では 14%であった。経過観察期間中央値 641 日中に脂肪肝を認めたのは 45 名 (12%) であった。

## 2) 消化剤投与中の脂肪肝発生頻度

一方、その他 107 名は、術後に下痢症や、膵炎合併などを理由に消化剤服薬 (パングレリパーゼ使用はこのうち 38 名) を開始しており、脂肪肝発症を認めたのが 25 名 (23%) で、パングレリパーゼ内服中の患者はそのうち 8 名であった。術式別の 107 名の累積脂肪肝発生頻度は、上記消化剤非投与の場合とほぼ同様で、TP

(n = 19), 38%; PD for IDC (n = 51), 22%; PD for non-IDC (n = 26), 8%; DP (n = 11), 0%。PD 全体 (n= 77)では 17%であった。

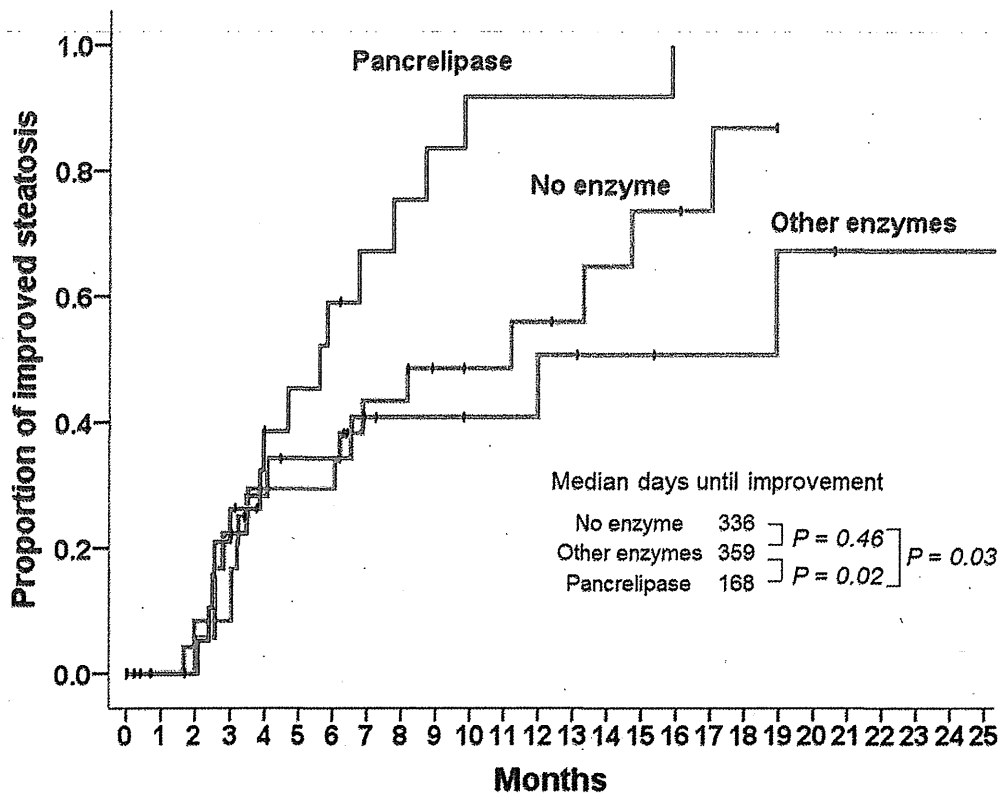
消化剤早期投与患者の脂肪肝発生頻度



3) 消化剤投与と脂肪肝改善の関係

脂肪肝脂肪肝発症した 70 例を、発症後の治療（消化剤非投与, 31 例; パンクレリパーゼ以外の消化剤のみ使用, 19 例; パンクレリパーゼ使用, 20 例）によって検討すると、下図のごとく、パンクレリパーゼ投与群で最も高い脂肪肝改善率が得られた。6 か月後、1 年後の、累積脂肪肝改善率は、消化剤非投与群, 29%, 56%; 他消化剤投与群, 34%, 51%; パンクレリパーゼ投与群, 59%, 92%であった。

消化剤別、脂肪肝改善頻度



これらの結果から、

- ① 膵体尾部切除後の脂肪肝発生の頻度は低い一方、膵頭十二指腸切除後では 15%程度、とりわけ、浸潤性膵管癌症例では 20%程度に認めること。
- ② 脂肪肝発生のリスクは術後 1~2年程度で概ねプラトーに達すること。
- ③ リパクレオンが他消化剤と比較して、より効率に脂肪肝を改善させる効果があること。

が示唆される。

消化剤投与有無で、脂肪肝発生頻度はほぼ同程度ではあるが、早期消化剤投与群は、慢性膵炎合併例、下痢などを呈している症例が多く含まれており、膵外分泌機能低下症例に対して消化剤投与を行うことで、膵外分泌機能低下の無い症例と同程度にまで、脂肪肝発生頻度を下げることが可能という推測も可能である。

### 2.3.2.

#### 本試験の試験治療レジメン

過去に、消化剤投与による膵切除後脂肪肝発生の予防効果を検証した臨床試験は無い。上記の当科の経験から、パンクレリパーゼ投与が、従来の消化剤投与と比べて、より効率に膵切除後脂肪肝の発症を抑制する効果が示唆されたため、本試験では、膵頭十二指

腸切除後にパンクレリパーゼを、膵外分泌機能不全に対する通常用量である 1800mg/day の内服を 1 年間ないし、脂肪肝発生時まで継続することを試験治療とし、従来の消化剤であるベリチーム®投与を標準治療として、比較する設定とした。

## 2.4. 試験デザイン

### 2.4.1. エンドポイントの設定根拠

膵切除後の膵機能低下は、食事の吸収障害から栄養不良状態を引き起こし、生活の質や生命予後にも悪影響を来し得る病態であり、未然に防ぐことの意義は大きい。

一般に、膵外分泌機能の評価方法としては、便中エラスターゼ、便中脂肪などの定量が用いられているが(15, 18, 19)、術後、外来通院患者を対象に、便採取をルーチンで行うことは困難である。Speicherらは、畜便を必要としない方法で、膵体尾部切除術施行前後の便中エラスターゼ-1 値の推移を報告しているが、術前正常値を呈した 70 名の患者のうち、術後 3 ヶ月、12 ヶ月、24 ヶ月で便検体が得られたのは、それぞれ 45 名 (64%)、23 名 (33%)、16 名 (23%) にとどまっていた(20)。一方で、脂肪肝は、膵機能低下の一病態に過ぎず、膵機能低下の全体像を表しているわけではないが、NASH や肝硬変へ進行する危険を考慮すると、予防、治療する意義のある一疾患といえる。評価方法として、肝生検が最も信頼性の高い方法ではあるが、侵襲的で、穿刺に伴う出血等のリスクを考えると、試験対象者全員に行うのは非現実的である。より簡便な評価法として、単純 CT 検査における CT 値の測定が知られており、多くの脂肪肝評価の retrospective study において、CT による評価が用いられてきた(3-9)。非侵襲的な評価方法として、エコー検査、MRI などもあり、特に MRI の優越性はメタアナリシスでも評価されている(21)。しかし、膵癌術後の再発チェック目的に施行する検査の第一選択は、胸腹 CT であり、また、費用の側面からも、これを MRI に置き換えることは現実的でない。また、CT での脂肪肝評価方法については、複数の部位 (Region of interest [ROI]) の CT 値 (Hounsfield units [HU]) の平均値を肝の CT 値とし、コントロールとして測定した脾臓の CT 値との差、あるいは比を指標とすることが一般的である。Kodamaらは、肝 CT 値、肝脾 CT 値の差、比の 3 種類の指標を比較し、単純 CT における、肝 CT 値が最も病理学的脂肪肝程度と相関するとしている(22)。肝 CT 値 40HU が、組織学的な 30%脂肪肝、30HU が 50%脂肪肝に相当するとしている。組織学的 30%以上脂肪肝を臨床的に病的脂肪肝と定義していることから、本試験においては、エンドポイントを、術後の脂肪肝発生とし、その定義を肝 CT 値<40HU とした。

### 2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は、「膵切除術後にパンクレリパーゼの投与を行うことで、従来の消化剤投与と比較して、脂肪肝発症率を有意に低下させることができる」ことである。

パンクレリパーゼ予防投与群と非投与群を比較する為、投与群の優越性を検証することが妥当と考えられる。

- ① 優越性が検証されれば、試験治療であるパンクレリパーゼ予防投与が有効と結論する。
- ② 非劣性が検証されたが、優越性が認められない場合は、どちらの消化剤投与とも考慮されるオプションであると判断する。
- ③ 劣性も優越性も検証されない場合は、従来の標準治療であるエクセラゼ投与が有用な治療法と判断する。

「2.3.1. 臨床的仮説と登録数設定根拠」で示した背景に基づき、エクセラゼ群の、試験治療 1 年時点での累積脂肪肝発症率を 15%とし、パンクレリパーゼ群でそれが 7%と、半減以下に下回るかどうかを検出する優越性試験デザインとした場合、 $\alpha = 0.05$  (片側), 検出力 80%として、必要サンプル数は、各群 125 名、両群で 250 名となる。

過去の論文データ、並びに当科の retrospective data (2.3.1.)において、消化剤投与の有無を問わず、膵頭十二指腸切除後の脂肪肝発症率が約 15%であること、パンクレリパーゼ予防投与による脂肪肝発症率のデータはないが、脂肪肝のパンクレリパーゼ投与後の累積改善率が 92%で改善していること、及び、参加予定施設における年間の膵頭十二指腸切除術症例数から実現可能性を考慮し、上記表の 15% vs. 7%の想定を採用することとした。当科データベースにおいて、2000 年～2012 年の膵頭十二指腸切除症例 716 例のうち、浸潤性膵管癌症例が 380 例 (53%) 含まれ、その 1 年、2 年生存率がそれぞれ 78%、52% (当科データ、2000 年～2012 年の浸潤性膵管癌に対する膵頭十二指腸切除症例 380 例)であることを考慮し、10%程度の試験中止例を想定し、登録症例数を各群 140 例、計 280 例とする。

#### 2.4.3. 患者登録見込み

年	膵頭十二指腸切除術 件数
2009	85
2010	75
2011	69



国立がん研究センター中央病院肝胆膵外科での	2012	68
過去5年間の膵頭十二指腸切除術施行例（膵全摘、	2013	72

残膵全摘を除く）の推移は、右表の通りとなっている。今回、参加予定施設（がん研有明病院、虎の門病院、静岡県立がんセンター、愛知医科大学、国立がん研究センター東病院、国立がん研究センター中央病院）では、それぞれ年間 40-80 例程度の膵頭十二指腸切除術を行っており、このうち、リクルート率を 50%として年間 120-140 例程度の登録を見込んでいる。

#### 2.4.4. 割り付け調整因子設定の根拠

無作為化は、手術終了から 2 日以内に、下記の調整因子を用いて行う。

##### ① 施設

施設間によって、登録患者背景、疾患種類、試験治療期間中の併用治療（補助化学療法）等に格差があることが想定されるため、施設は割付調整因子とする。

##### ② 主膵管径

当科のデータでは、浸潤がん症例のほうが、それ以外と比較して有意に脂肪肝発生率が高率であった。膵外分泌機能不全が脂肪肝発症の原因と想定されていることから、慢性膵炎合併の有無を割付調整因子に含める必要がある。本試験では、客観的な指標として、主膵管径の拡張を慢性膵炎の所見ととらえ、術前 CT もしくは、術中調音波にて、膵切離予定ラインにおける主膵管径 3mm 以上を慢性膵炎として割付調整因子とする。

その他、脂肪肝の危険因子として、糖尿病の有無、肥満、アルコール多飲歴なども考慮すべきであるが、これらは手術以前の段階での脂肪肝に関連している可能性が高いこと、また、一般に膵癌症例で肥満を呈することは稀であることから、登録時点で、これらの因子は問わず、術前の脂肪肝を除外基準に含めることとする。

また、術式（幽門輪温存 vs. 非温存）の違いにより、術後の栄養状態に有意な影響を認めないとされており(23)、本試験でも割付調整因子には含めないこととした。

## 2.5. 試験参加によって予想される利益と不利益の要約

### 2.5.1. 予想される利益

投与予定の薬剤は両群とも、保険適応とされており、日常診療でも広く使用されているものである。試験参加者の消化剤の薬剤費用を含めた診療費はすべて患者の保険により支払われ、日常診療と比較して経済的な利益は無い。

### 2.5.2. 予想される危険と不利益

投与予定の薬剤は両群とも、保険適応とされている消化剤であり、日常診療と比較して特別な危険や不利益が生じるわけではない。内服にともなう重篤な副作用は稀で、添付文書上の副作用としては、腹部膨満感などの消化器症状及び、肝機能、腎機能検査値異常などが記されているが、重篤な副作用として想定されるものとしては、過敏症があげられる。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4.患者選択規準」、「6.2. 治療変更規準」、「6.3. 併用療法・支持療法」などがグループ内で慎重に検討されている。

### 2.6. 本試験の意義

膵切除後の、膵外分泌機能低下に起因する脂肪肝は、病態の進行とともに、脂肪性肝炎、肝硬変に到るリスクがあり、また栄養障害にともなう生活レベルの低下にもつながる。さらに、長期予後不良因子にもなることが示唆されており予防をはかる意義は大きい。酵素活性が従来の消化剤と比較して有意に高いとされるリパクレオンの内服により、脂肪肝の抑制効果を証明することができれば、膵切除患者の術後 QOL の向上、予後延長に寄与し、意義のある臨床試験になると考えられる。一方、優越性の証明ができなかった場合、本試験においては、消化剤非投与群の設定はしていないが、従来からの消化剤によって有効に膵切除後脂肪肝を抑制できる可能性が示唆される。

### 2.7 付随研究

プロトコール作成時点では計画されていない。

### 3. 本試験で用いる基準・定義

1) ECOG Performance status (PS) score(24)を用い、下記の通り定義する。

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の周りのことはすべて可能だが、作業はできない。

	日中の 50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の周りのことしかできない。日中の 50%以上をベッドが椅子で過ごす。
4	全く動けない。

## 2) 慢性膵炎有無

慢性膵炎を随伴しているかは組織学的に定義されるが、膵炎の有無は、膵外分泌機能に影響し、本試験結果にも影響を及ぼす因子と考えられ、登録時にその有無を評価する必要がある。客観性の観点から、上述(2.4.4.)した通り、本試験では、主膵管径を慢性膵炎の指標として主膵管径を用い、割付調整因子とするが、術中所見における、術者の判断による、「正常膵」vs.「硬化膵」を症例ごとに確認し、症例登録票(Appendix A)に記録することとする。

## 3) 脂肪肝

上記 2.4.1.頁で述べたとおり、単純 CT を用いて評価する。Kodama ら(22)の手法を用い、肝静脈の下大静脈流入部、門脈臍部、門脈後区域枝本幹が描出されているレベルもしくはその前後の軸状断において、外側区域、内側区域、前区域、後区域の肝実質上で  $\phi 1\text{cm}$  の ROI における CT 値を測定。その平均値を肝臓全体の CT 値とし、40HU 以下を脂肪肝と定義する。ただし、術前 CT においては、同意取得前であることが想定されるため、単純 CT が撮影されていない場合には、造影門脈相において、上記の評価を行い、50HU 以下を脂肪肝と定義する。

## 4) 糖尿病

無治療の場合、糖尿病診断基準(25)及びガイドライン(26)を踏まえて、 $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ とする。経口糖尿病薬もしくはインシュリンにて加療中の場合はすべて糖尿病合併と定義する。さらに、治療の有無にかかわらず、 $\text{HbA1c} \geq 7.0\%$ を、コントロール不良の糖尿病と定義する。

## 5) 上腸間膜神経叢郭清の程度

膵頭部癌に対する膵頭十二指腸切除においては、一般に上腸間膜動脈右半周の神経叢郭清が推奨されている。その程度により神経性(腸過敏性)下痢を来とし、術後の栄養状態に影響を与え得るため、術者の判断により、郭清の程度を、「1. 無し; 2. 半周以下; 3. 半周を超える」の 3 群に分けて定義する。

## 6) 下痢

膵切除をきっかけに起こり得る下痢として、上記腸過敏性下痢と、消化吸収障害による下痢とがあり、両者の鑑別は問診によりある程度可能ではあるが、両者ともに栄養障害をきたして脂肪肝の誘因となり得ることから、本試験において厳密に鑑別する必要はない。ここでは、総じて術後下痢症を、CTCAE-ver4 に準じて、「術前と比較して 1 日 4 回以上の排便回数増加」と定義する。

## 7) 肥満

登録時点での Body Mass Index  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  を肥満と定義する。

## 4. 患者選択基準

## 4.1. 適格基準

- 1) 膵頭部領域（肝外胆管、十二指腸、十二指腸乳頭部を含む）の腫瘍に対し、膵頭十二指腸切除術にて肉眼的根治術（R0 もしくは R1 切除）施行し、術後 2 か月以内に内服が開始できる患者。疾患の良悪性を問わない。術式について、幽門輪温存の有無、周囲臓器、血管合併切除の有無は問わない。
- 2) 登録日の年齢が、20 歳以上 80 歳以下。
- 3) ECOG performance status (PS) が 0 または 1。
- 4) 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 登録前 30 日以内の結果を用いる。
  - ② 白血球数 : 3,000 /mm<sup>3</sup> 以上、かつ 10,000 /mm<sup>3</sup> 以下
  - ③ ヘモグロビン : 8.0 g/dL 以上
  - ④ 血小板数 : 50,000 /mm<sup>3</sup> 以上
  - ⑤ 血清総ビリルビン値 : 2.0 mg/dL 以下
  - ⑥ 血清クレアチニン値 : 1.5 mg/dL 以下
- 5) 試験参加について患者本人および家族から、十分な理解と文書による同意が得られている。

## 4.2. 除外基準

- 1) 術前 CT で脂肪肝を有する患者。
- 2) 膵全摘術後。ただし、残膵がある場合にはそのサイズを問わず、除外しない。
- 3) 肉眼的癌遺残手術（R2 切除）後
- 4) 消化吸収障害を伴う消化管疾患（炎症性腸疾患、短腸症候群、難治性消化管潰瘍、狭窄症状を伴う食道がん、胃がん、大腸がん）を有する患者。
- 5) 食道切除後、もしくは、胃全摘術後。
- 6) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される患者。
- 7) 妊娠中または妊娠の可能性のある患者。
- 8) その他担当医師が不適当と判断した患者

## [除外規準の設定根拠]

- 1) 予防投与の効果进行一次評価項目としているため。
- 2)-5) 有効性評価に対する影響を考慮した。