

6)-8) 被験者の安全性を考慮した。

5. 登録, 割付

5.1. 登録, 割付の手順

5.1.1. 登録前: 説明と同意、登録前調査

担当医師は、膵頭十二指腸切除術予定で、術前調査として、CT にて脂肪肝が無い (4.2) 患者を本試験の対象候補とし、術後に適格性 (4.1., 4.2.) を確認し、「説明文書、同意書」(Appendix B) を用いて患者本人から文書にて同意を取得する。

5.1.2. 登録の手順

- ① 担当医師は、本試験参加に同意した患者について、適格基準 (4.1.) をすべて満たし、除外基準 (4.2.) のいずれにも該当しないことを確認し、「症例登録票」(Appendix B) に必要事項をすべて記入し、データセンター (中央管理方式) に FAX にて送信する。

〈データセンター連絡先、受付時間〉

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

平日 9-17 時 (祝祭日、土曜、日曜の登録業務は無し)

- ② データセンターは、受領した「症例登録票」により適格性を確認する。不備があればその内容を担当医師に確認の上、すべての規準が満たされていることを確認した後、登録を受け付ける。
- ③ データセンターは、適格であれば動的割り付けによる無作為化法により症例登録番号、割付群を通知する。登録確認通知書を後日送付する。「登録日」は、一連の登録手続きが完了した日とし、登録確認書に記載される。データセンターに症例登録票を FAX した時点では「登録」したことにならない。
- ④ 担当医師は、症例登録通知書を印刷し診療録にコピーまたはスキャン (電子カルテ) し保管する。
- ⑤ データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除き、一度登録された患者は、登録取り消し (データベースから抹消) されない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報 (症例登録番号) を採用する。

- ⑥ 誤登録・重複登録が判明した場合は、速やかにデータセンターに連絡する。

5.1.3. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 電話登録の場合、登録後 2 日以内に登録適格性確認票をデータセンターへ送付する。
- 3) 登録適格性確認票の内容確認が不十分なときは、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 4) データセンターで適格性が確認された後に、登録番号が発行される。電話登録の場合は登録番号の通知をもって、FAX 登録の場合は登録確認通知の送付をもって、登録完了とする。
- 5) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消しはなされない。
- 6) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

5.1.4. 登録、割付結果の連絡

データセンターは、「症例登録票」に記載された担当医師、FAX 番号宛てに「登録確認書」(Appendix A) を FAX 送信する。担当医師は、データセンターから送られた「登録確認書」に記載された治療群の割付結果を確認し、規定に従い試験治療を開始する。

5.2. ランダム割付と割付調整因子

データセンターでの中央登録方式により、ランダム割付を行う。以下 3 因子を割付調整因子とする動的割付により、患者をエクセラゼ内服群またはリパクレオン内服群に 1:1 の比で割り付ける。ランダム割付方法の詳細な手順は参加施設の研究者に知らせない。

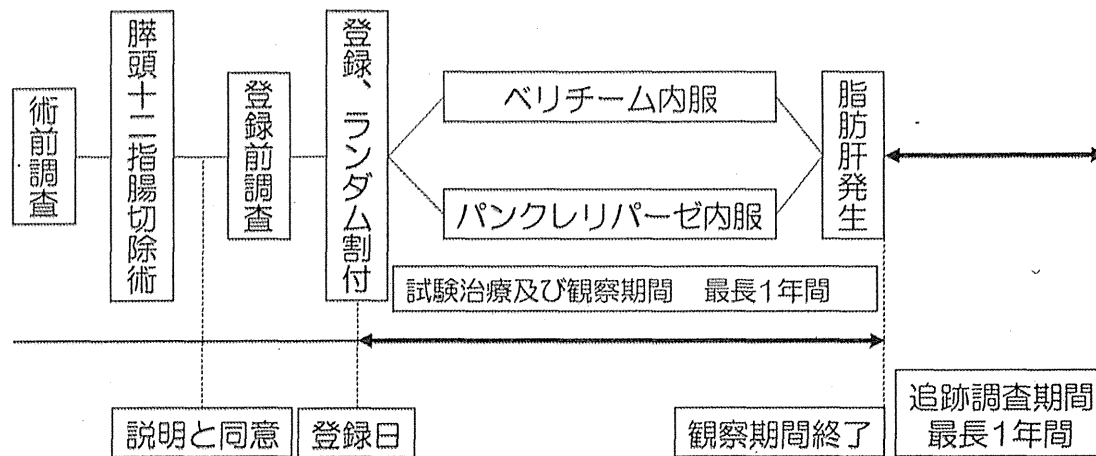
- ① 施設
- ② 主膵管径 (3mm 未満 vs. 3mm 以上)

6 治療計画と治療変更基準

6.1. 試験デザイン

多施設共同、オープンラベル、ランダム化、並行群間比較試験

6.1.1. 試験全体のアウトライン



6.1.2. 目標被験者数と試験実施予定期間

目標被験者数：280名（各群140名）

登録機関：最初の患者登録から2年間

試験実施期間：追跡調査期間を含め、最初の患者登録から最後の患者登録の2年後まで

ただし、必要に応じて施設研究代表者と協議の上、期間を短縮または延長する。

6.1.3. 試験デザインの設定根拠

本試験では、従来の消化剤と比較して、試験治療であるパンクレリパーゼの投与により、膵頭十二指腸切除後の脂肪肝発生を抑制できるかを評価することを目的としている。

2.3.1 頁で述べたとおり、脂肪肝の発生頻度は消化剤非投与において、術後1から2年程度までにプラトーに達することから、試験治療（消化剤投与）及び観察期間を、登録日から1年間と設定した。

6.2. プロトコール治療中止、完了基準

6.2.1. 試験治療

1) ベリチーム®投与

登録割付日より、1週間以内に投与開始する。従来から一般に使用されている複合消化剤である。通常用量は3g分3毎食後投与であるが、事前のアンケート調査により、膵切除後の予防投与としては、6g/dayを標準としている施設が多かったことから、本試験では、6g分3毎食後を投与量とする。脂肪肝発症を認めるまで、最長で1年間内服継続する。

2) パンクレリパーゼ投与

登録割付日より、1週間以内に投与開始する。膵外分泌機能不全に対する通常用量の1800mg 分3毎食後を投与量とする。顆粒製剤とカプセル剤とがあるが、剤型は問わない。脂肪肝発症を認めるまで、最長で1年間内服継続する。

6.2.2. 試験治療薬の減量、中止基準

担当医師は患者の登録後、登録時に不適格であったことが判明した場合、患者から試験治療中止の申し出があった場合、有害事象で試験治療が継続できない場合、など、担当医師が試験治療の実施を不相当と判断した場合は、試験治療を中止する。

中止基準の有害事象は、「過敏症、もしくは担当医が継続困難な有害事象と判断した場合」とする。

パンクレリパーゼの1800mg/dayは、カプセル剤にして12Cpに相当し、長期間の内服継続が困難となる可能性が予測される。パンクレリパーゼについては、患者のコンプライアンスに応じ、900mg/dayまでの減量は可とし、900mg未滿への減量は試験中止扱いとする。

減量、中止については、その理由と減量ないし中止日を経過報告書（Appendix C）に記載する。

設定の根拠

パンクレリパーゼ（リパクレオン®）、及び、ベリチーム®の添付文書（Appendix D）上、治療継続困難と見込まれる主な有害事象は過敏症であり、その他の消化器症状、臨床検査値以上はパンクレリパーゼにおいて5%未滿、ベリチーム®においては安全性評価対象77例中、ゼロとされている。

特に、パンクレリパーゼ（リパクレオン®）の添付文書には、1~5%未滿の副作用として、肝胆道系酵素上昇が記されているが、膵頭十二指腸切除後にはこれらが完全に正常化しないことが多い。また、消化剤の副作用よりは、術後胆管炎による肝胆道系酵素上昇をきたす可能性の方が高いと予測されるため、本試験における減量中止基準には含めなかった。同じく添付文書には5%未滿の副作用として下痢も挙げられているが、本試験期間中に生じる下痢は、膵外分泌機能不全、神経郭清を起因としたものである可能性が高く、消化剤投与はその治療を兼ねるものであり、減量、中止基準には含めなかった。

ただし、担当医の判断で、治療継続困難な副作用と判断される場合には、減量、中止可とし、上記基準と設定した。

6.2.3. 試験完了の定義

2年間の試験治療中に、脂肪肝発症を認めた場合、CTで確認した日にちをもって、イベント発生による「試験完了」とする。脂肪肝発症なく2年間の投与を継続した場合、2年間の投与をもって、「試験完了」とする。試験治療中に死亡もしくは、観察中止した場合は、「試験中止」とする。

6.3. 試験治療期間中の併用療法

術後補助化学療法は、特に浸潤性膵管癌に対しては標準治療として確立しており(27)、本試験においては特に規定を設けない。ただし、下痢や栄養状態に影響を及ぼす可能性はあるため、経過報告書(Appendix C)によって、化学療法の種類、投与量、投与コースを記録することとする。また、ウルソデオキシコール酸(ウルソ®)は、術後胆管炎予防もしくは治療目的に併用される機会が多いことが予想される薬剤であるが、一方で、非アルコール性肝炎患者における脂肪肝の改善効果も示唆されている。ただしその効果については現在のところ controversial であり(13, 28-30)、本試験では併用可とするが、経過報告書(Appendix C)に併用の有無、及び、試験治療期間中の併用期間を記載する。

その他、併存疾患に対する内服治療についての規定は設けないが、割付された(ベリチーム、パンクレリパーゼ)以外の消化剤投与はプロトコール逸脱と判断し、試験中止とする。脂肪肝発生により試験治療終了とするため、その後の消化剤追加については問わない。

6.4. 追跡調査期間

イベント(脂肪肝発生)をもって、観察期間終了となり、その後の治療は問わないが、その後の転帰として、脂肪肝の改善が得られるか否かは、本試験の意義からしても重要な評価事項である。Primary endpointとしての試験治療、観察期間は、治療開始後1年以下となるが、脂肪肝発症後1年間を追跡調査期間とし、脂肪肝改善有無を治療経過報告書に記載することとする。

7. 予想される有害事象

有害事象とは、被験者に発現したあらゆる好ましくない症状および徴候(臨床検査値の異常を含む)と定義し、試験治療との因果関係の有無を問わない。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。また、以下に定める手順に従い、有害事象報告書(Appendix E)および有害事象詳細報告書を用いて有害事象の評価および報告を行う。

7.1. 試験治療薬で予期される有害反応

添付文書（ベリチーム®，2010年5月改訂第5版、パンクレリパーゼ（リパクレオン®），2012年8月改訂第4版）

版）で報告されている有害反応は下記の通りである。

1) ベリチーム®

① 再評価結果における安全性評価対象例 77 例の副作用発現
副作用は認められていない

② その他の副作用

過敏症：くしゃみ、流涙、皮膚発赤、等（頻度不明）

2) パンクレリパーゼ

① 非代償期の慢性膵炎又は膵切除を原疾患とする膵外分泌機能不全患者における
国内の臨床試験における安全性評価対象例

副作用：149例中64例（43.0%）

主な副作用：便秘7例（4.7%）、下痢7例（4.7%）、発熱6例（4.0%）、
腹部膨満5例（3.4%）、高血糖5例（3.4%）

② 海外の臨床試験における安全性評価対象例

副作用：129例中55例（42.6%）

主な副作用：頭痛12例（9.3%）、鼓腸8例（6.2%）、腹痛7例（5.4%）

③ その他の副作用

1. 過敏症：そう痒感（1～5%未満）、発疹、蕁麻疹（頻度不明）

2. 血液：白血球数増加（1～5%未満）

3. 肝臓：AST上昇（GOT上昇）、ALT上昇（GPT上昇）、 γ -GTP
上昇、LDH上昇、A1-P上昇、肝機能異常（1～5%未満）

4. 消化器：悪心、嘔吐、腹部膨満、鼓腸、下痢、便秘、食欲不振、腹痛（1
～5%未満）

5. 臨床検査：BUN上昇、血中カリウム増加、血中コレステロール減少、血
中トリグリセリド増加、血中ブドウ糖増加、尿中ブドウ糖陽性、血中アミラー
ゼ増加（1～5%未満）

6. その他：倦怠感、高血糖、低血糖、糖尿病、体重減少、背部痛、発熱、鼻
咽頭炎、高血圧（1～5%未満）

7.2. その他の合併症

本試験では、膵頭十二指腸切除術後患者を対象としているため、周術期合併症として、
膵液漏、胃内容排泄遅延などを併発していることがある。その頻度は、当科の
2003-2009年に施行した387例のうち、膵液漏36%、胃内容排泄遅延18%であ

った。試験治療の開始条件を、経口摂取が可能になった状態としているため、試験治療開始後の胃内容排泄遅延は稀と考えられるが、膵液漏が遷延し、ドレーン留置など、治療継続状態で試験治療を開始する可能性は考えられる。これらは、試験治療に関連した合併症である可能性は低いが、国際グループ (International Study Group of Pancreatic Fistula, ISGPF(31), International Study Group of Pancreatic Surgery, IGGPS(32)) の定義に従い、下記のごとく分類し、試験治療期間中に新規に発症した Grade B 以上の POPF ないし、DGE は有害事象として扱う。

膵液漏 (POPF) のグレード分類

Grade	A	B	C
患者状態	良好	しばしば良好	不良
膵液瘻治療*	不要	時に必要	必要
US や CT 所見	なし	時にあり	あり
3 週以上の持続 drainage**	不要	通常必要	必要
再手術	なし	なし	あり
膵液瘻関連死亡	なし	なし	時にあり
感染兆候	なし	あり	あり
敗血症	なし	なし	あり
再入院	なし	時にあり	時にあり

胃内容排泄遅延 (DGE) のグレード分類

DGE grade	胃瘻 or 胃管留置期間 or 再挿入	固形物摂取 不能期間	嘔吐や胃拡張	蠕動促進剤投与
A	4-7 日 or >3POD に再挿入	7 病日以下	+/-	+/-
B	8-14 日 or >7POD に再挿入	14 病日以下	+	+
C	>14POD に再挿入 >1 4 日 or	21 病日以下	+	+

長期的には、術後胆管炎 (胆管空腸吻合部からの逆行性感染が原因とされる) が最も高頻度に経験される術後後遺症である。胆管空腸吻合部狭窄や肝膿瘍の発症で胆道ドレナージ、膿瘍ドレナージが必要となる場合には、有害事象として扱う。

8. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール

8.1. 評価スケジュールの概略

担当医師は、以下のスケジュールに従い、観察、検査、評価を行う。試験治療の安全性確認のため、担当医師の判断により、以下の規定以外の検査等も必要に応じて行う。

		試験期間（追跡調査期間を含む）			登録後 2 年間	
		手術前	登録時	1 か月	観察期間（最長 1 年まで）	追跡調査期間
許容範囲		1 ヶ月以内	14 日以内	±1 週間	±1 ヶ月	
診察, 問診		○	○	○	4 ヶ月 毎	6 ヶ月 毎
身長		○	○	-	-	-
体重		○	○	○	4 ヶ月 毎	6 ヶ月 毎
	栄養					
	総蛋白, アルブミン, 総コレステロール	○	○	○	4 ヶ月 毎	6 ヶ月 毎
	肝機能					
血液検査	AST, ALT, 総ビリルビン, ALP, γ -GTP					
	腎機能					
	UN, Cre					
	糖尿病					
	随時血糖, HbA _{1c}					
	血算					
	白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数	○	○	○	4 ヶ月 毎	6 ヶ月 毎
画像検査	肝単純 CT	○*	○	-	4 ヶ月 毎	6 ヶ月 毎

*術前 CT は、単純 CT を含むことが望ましいが、登録前であり、造影 CT のみでも可とする (3.2))。

8.2. 登録時評価項目

以下の項目を症例登録書(Appendix A)に記載する。

年齢、性別、身長、体重、手術対象原疾患名*、術式（幽門輪温存有無）、慢性膵炎有無（主膵管径(mm)、正常膵 vs. 硬化膵）、上腸間膜動脈周囲神経叢郭清程度、最終膵切除ライン、併存疾患、既往歴、全身状態（ECOG-Performance status）、下痢の程度

WBC, RBC, Hb, Hct, Plt, TP, Alb, AST, ALT, TBil, γ GTP, ALP, UN, Cre, TP, Alb, TCh, Glucose, HbA1c

脂肪肝有無（単純 CT）

*登録時に最終病理診断が確定していない場合には、手術時診断で構わない。最終病理診断は経過報告書（Appendix C）にも記載する。

8.3. 試験治療開始後評価項目

有害事象評価の目的で、登録後 1 か月の時点で、診察、問診（体重、下痢、その他消化器症状）、血液検査（WBC, RBC, Hb, Hct, Plt, TP, Alb, AST, ALT, TBil; γ GTP, ALP, UN, Cre, TP, Alb, TCh, Glucose, HbA1c）を行う。

その後は、登録後 4 か月、8 か月、12 か月、18 か月、24 か月の時点で、上記診察問診、血液検査に加え、単純腹部 CT にて、脂肪肝の有無について評価を行う。

9. データ収集

9.1. 媒体：記録用紙（Case Report Form, CRF）

9.1.1. CRF の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙(Case Report Form: CRF)と提出期限は以下の通りとする。

(ア) 症例登録票（Appendix A）→登録時（試験治療開始前）

(イ) 経過報告書 周術期情報報告書（Appendix C-1）→手術退院後 3 か月まで

(ウ) 経過報告書 中期的経過報告書（観察期間）（Appendix C-2）

→観察期間終了後 3 か月まで

(エ) 経過報告書 中期的経過報告書（追跡調査期間）（Appendix C-3）

→追跡調査期間終了後 3 か月まで

9.2. 記録用紙の送付方法

上記記録用紙はすべて、データセンターに、FAX または email で報告する。

患者個人情報漏洩の危険を避けるため、CRF 送付依頼などのデータセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設のカルテ番号は用いないこととする。

10. 有害事象の評価と報告

有害事象とは、被験者に発現したあらゆる好ましくない症状および徴候（臨床検査値の異常を含む）と定義し、試験治療との因果関係の有無を問わない。ただし、下痢症については、膵頭十二指腸切除の合併症として起こることも多いと想定され、通常は本試験登録時（術後）の段階で認めるはずであり、その場合には、登録時の合併症の扱いとして CRF に記載する。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。また、以下に定める手順に従い有害事象の評価および報告を行う。

10.1. 有害事象の評価

有害事象名と Grade の判定は、有害事象共通用語規準(CTCAE)v4.0 日本語訳 JCOG 版に従う。有害事象のうち、試験薬剤の添付文書に副作用として記載されているものを既知の有害事象、記載されていないものを未知の有害事象とする。また、有害事象のうち、試験治療との関連が否定できないものを副作用とする。

10.2. 評価対象有害事象

本試験では、試験治療期間中に発現した有害事象のうち、重篤、または重症度が CTCAE v4.0 において、Grade 3~Grade 5 と判定された有害事象を評価対象とする。ただし、脂肪肝発症は、有害事象ではなく、イベントとして報告する。また、膵液漏などの、術後合併症に相当すると判断されるものは、評価対象有害事象には含まず、術後合併症として取り扱う。

10.3. 調査項目

担当医師は評価対象有害事象の発現の有無を調査する。以下の項目を調査し、カルテおよび CRF に記入する。

事象名（原則として診断名）、発現日、重篤度（重篤、非重篤）、処置の有無、程度（軽度、中等度、重度）、経過（消失、軽減、不変、悪化を観察した日）、試験治療との因果関係（関連あり、たぶん関連あり、おそらく関連なし、関連なし）およびその判定理由

10.3.1. 重篤な有害事象

以下のいずれかに該当する場合は重篤な有害事象とする。

- (1) 死に至るもの
- (2) 生命を脅かすもの（その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていた場合）
- (3) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- (4) 先天異常をきたすもの

(5)CTCAE v4.0 分類の Grade 3 以上に相当する合併症。

(6) その他の医学的に重要な状態（即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、患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）

10.3.2. 重症度

CTCAE v4.0 における重症度分類の定義に準じ、以下の通りに分類する。

セミコロン（;）は「または」を意味する。

- (1) Grade 1 軽症；症状がない，または軽度の症状がある；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない
- (2) Grade 2 中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作*の制限
- (3) Grade 3 重症または医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作**の制限
- (4) Grade 4 生命を脅かす；緊急処置を要する
- (5) Grade 5 有害事象による死亡

* 食事の準備，日用品や衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理などをさす

** 入浴，着衣・脱衣，食事の摂取，トイレの使用，薬の内服が可能で，寝たきりではない状態をさす

10.3.3. 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。

- (1) 消失：症状が消失した場合
- (2) 軽減：症状が軽減した場合
- (3) 不変：症状が不変の場合
- (4) 悪化：症状が悪化した場合
- (5) 不明

10.3.4. 試験治療との因果関係の規準

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。

10.4. 有害事象の報告

下記に該当する報告義務のある有害事象が生じた場合，担当医師は研究事務局へ報告を行う。なお，薬剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象（ICH E2A で定めるところの重篤）が認められた場合には，医薬品等安全性情報報告制度による報告（薬事法第 77 条の 4 の 2 第 2 項），および製造販売業者の副作用自発報告（薬事法第 77 条の 4 の 2 第 1 項）への協力を目的とする当該製造販売業者への連絡は，それぞれの医療機関の規定に沿って，担当医師の責任において適切に行う。

10.4.1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は急送報告の対象とする。

- ① 試験治療中または試験治療終了日から 30 日以内のすべての死亡
試験治療との因果関係の有無は問わない。また，試験治療中止例の場合，後治療が既に開始されていても，最終試験治療日から 30 日以内の死亡であれば急送報告の対象とする。（30 日とは，最終試験治療日を day0 とし，その翌日から数えて 30 日を指す）。
- ② 試験治療中または試験治療終了日から 30 日以内に発症した，重症度 Grade 4（10.3.2）の有害事象のうち，試験治療との関連が否定できないもの。予期される，Grade 4 の非血液毒性は，通常報告の対象とする。

以上の有害事象を認めた場合，各施設の担当医師は，速やかに重篤有害事象緊急報告書（Appendix F）により速やかにデータセンターへ FAX 送信するとともに症例報告書に報告する。データセンターは評価対象有害事象の発生について定期的に研究代表者に報告する。研究代表者は評価対象有害事象の発生について研究グループおよび試験実施施設と情報共有する。各施設研究者は臨床研究に関する臨床指針（平成 20 年度厚生労働省告示第 415 号

<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>）に基づき各施設の医療機関の長への報告を適切に行う。

研究責任者は他の施設の研究責任者に対し、以下の手順で臨床研究に関連する重篤な有害事象および不具合を報告する。

重篤な有害事象の発生への対策

- 1) 試験担当医師より、当該施設の試験責任者への報告。
- 2) 当該施設の施設研究責任者から、当該施設の報告手順に従って、施設内での報告。
- 3) 当該施設の施設研究責任者から、研究事務局への報告。
- 4) 研究事務局から、各施設の施設研究責任者へ情報を提供。
- 5) 各施設の施設責任者から、施設内での報告。

また、各研究施設の長は、臨床研究に関する予期しない重篤な有害事象および不具合が発生した場合は、速やかに必要な対応を行うとともに、当該有害事象および不具合等について倫理審査委員会に報告し、その意見を聴き、当該施設における必要な措置を講ずる。また、共同施設への周知なども同時に行う。これらの対応の状況や結果は公表し、厚生労働大臣等に逐次報告する。

10.4.2. 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 送付および電話連絡を行う。

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。

10.4.3. 通常報告

①最終プロトコール治療から 31 日以降の死亡

治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

③ 予期される Grade 4 (10.3.2) の非血液毒性

④ 予期されない Grade 3 (10.3.2) の有害事象

④その他重大な医学的事象

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。

10.4.4. 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・研究事務局を通して、効果安全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。

10.5. 研究代表者/研究事務局の責務

10.5.1. 登録停止と試験実施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。

また、薬事法に基づく医薬品等安全性情報報告制度による報告および製造販売業者の副作用自発報告への協力の実施を報告施設の担当医師に強く促す。

10.5.2. 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、試験治療期間及び試験治療終了後 30 日以内の死亡のうち治療関連死と判断されるものについては、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。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

試験治療の効果判定は、8.1.で示したスケジュールに従い、腹部単純 CT での脂肪肝の有無、また、そのほかの栄養評価は、血液検査を用いて行う。

11.2. エンドポイントの定義

Primary endpoint

試験治療期間中の脂肪肝発生

上記、3.3)で定義したように、単純CTを用いて、肝のCT値をもとに脂肪肝の有無を判定する。試験治療期間中の脂肪肝発生を確認したCT撮影日をイベント発生日とし、試験終了とする。イベント発生無しで試験治療2年間が経過した場合には、試験治療開始2年後（前後1か月以内、上記6.参照）のCT撮影日を打ち切り日とする。イベントの発生が無い場合には、打ち切り日にて、試験終了とする。

Secondary endpoint

以下の4項目を設定する。評価のタイミングは、脂肪肝発生するまでの、登録後1, 4, 8, 12, 24か月後とする。

- 1) 血清アルブミン値 (g/dl)
- 2) 総コレステロール値 (mg/dl)
- 3) HbA1c 値 (%)

投薬の有無を問わず、 $\geq 7.0\%$ を、コントロール不良の糖尿病と定義する(3.4)。

- 4) 内服継続のコンプライアンス

エクセラゼ、もしくは、パンクレリパーゼの内服継続の有無。ただし、パンクレリパーゼについては、1800mgで継続、減量(900mg)で継続、非継続の3段階で評価する(5.4.3.)。

上記、1)~3)は、プロトコールに準じた血液検査(上記、6.)にて、4)は、問診にて評価する。

12. 統計学的事項

12.1. 主たる解析と判断基準

本試験の主たる解析の目的は、膵頭十二指腸切除後の脂肪肝発生予防として標準治療であるエクセラゼ投与群に対して、試験治療であるパンクレリパーゼ投与が、Primary endpointである脂肪肝発生を有意に抑制するか否かを検証することである。各群での脂肪肝発生率はKaplan-Meier法で算出し、主たる解析における両群の脂肪肝発生率が等しいという帰無仮説の検定は、全登録例を対象に、ログランク検定にて行う。

試験治療群が標準治療群に劣っている場合に、それが統計的に有意か否かによって、標準治療であるエクセラゼ投与が引き続き有効な治療であるという結論は変わらないため、検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は、片側5%とする。主たる解析は有意水準片側5%に対応する信頼区間を算出し、その他の解析は記述目的として両側95%信頼区間を算出する。

結果の判断として、

- ① 試験治療群が標準治療群に対して有意に優越であると検証された場合、試験治療であるパンクレリパーゼ投与が、膵頭十二指腸切除後の脂肪肝抑制により有用な治療法であると結論する。
- ② 試験治療群の標準治療群に対する優越性が証明されなかった場合、標準治療であるエクセラゼ投与が、引き続き有用な脂肪肝抑制のための治療法であると結論する。

主たる解析結果は、データセンターが「主たる解析レポート」としてまとめ、研究事務局、研究代表者、グループ代表者、グループ事務局、効果・安全性評価委員会に提出する。

研究代表者/研究事務局は主たる解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針などを、主として臨床的観点からまとめた「統括報告書」を作成し、グループ代表者の承認を得て、効果・安全性評価委員会に提出する。

12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間

「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生率を 15%とし、パンクレリパーゼ群のそれが 7%を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 例、両群で 250 例となる。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。

予定登録数：各群 140 例、両群計 280 例

登録期間：2 年

追跡期間：登録後最長 2 年間

ただし、6 か月以内の登録期間の延長はプロトコール改定手続き不要とする。

12.3. 中止・脱落症例、欠測値などのデータの取扱い

12.3.1. 主要評価項目の欠測値

追跡不能例については、最終 CT 撮影日をもって打ち切り (censor) とする。

規定の評価時点ごとのデータ要約では、規定の評価時点の許容範囲を超える観測日のズレがある場合や、規定以外の方法または条件により得られた測定値は欠測値 (対象から除外) として取り扱う。

12.3.2. 主要項目以外の欠測値

症例やデータの取扱いは、研究代表者、試験統計家および試験責任医師で協議、決定し、統計解析のための解析対象の採用・不採用を含めたデータの固定を行う。

12.4. 中間解析と試験の早期中止

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で 1 回の中間解析を行う。中間解析の段階で主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。中間解析中も登録は停止しない。

12.5. Secondary endpoints の解析

試験の主たる解析結果を補足する目的で、secondary endpoints の解析を行う。Secondary endpoints の解析は探索的であるので、多重性の調整は行わない。登録後 1, 4, 8, 12, 24 か月後における、血清アルブミン値 (g/dl)、総コレステロール値 (mg/dl)、HbA1c 値 (%) を、2 群間で、Wilcoxon の順位和検定にて、また、コントロール不良糖尿病 (HbA1c \geq 7.0%) の頻度、内服継続のコンプライアンスを、Pearson's chi square テストにて検定する。

12.6. 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: 登録手順にそって登録・割付されたすべての患者を「全登録例」とする。
2. 不適格例: 登録された患者のうち、登録の規準を満たしていない患者を「不適格例」とする。
3. 全適格例: 全登録例から「研究グループで適切に決定した不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。
4. 逸脱例: 適格症例でベリチーム群、パンクレリパーゼ群いずれかに割付されたが、試験治療期間中に理由を問わず、内服継続できなかった症例、追跡不能となった症例を逸脱例とする。
5. 全治療例: 全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された患者を「全治療例」とする。

登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。全登録例から、グループでの検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。担当医・施設研究責任者のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。グループによる「不適格例」の決定に際しては、最終解析においてはグループ代表者の承認を要するが、中間解析や定期モニタリング、最終解析レポート提出以前の学会発表の際の解析においては、データセンターが研究事務局の了解の上で、全適格例に研究事務局判定による「不適格例」を含めないことができる。

本研究において割付以外の治療が行われた場合の処理は、逸脱例として扱う。

13. 倫理的事項

13.1. 患者の保護

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.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)を遵守して本試験を実施する。

13.2. インフォームドコンセント

13.2.1 患者への説明

登録に先立って、担当医は患者本人に施設の機関審査委員会 (Institutional Review Board、以下 IRB) 承認が得られた説明文書を渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 本試験が臨床試験であること。
- 2) 本試験のデザインおよび根拠 (rationale: 意義、登録数、必要性、目的など)
- 3) 予防的消化剤投与の意義
- 4) 従来薬 (ベリチーム®) とパンクレリパーゼの違い、及び、パンクレリパーゼ内服によって期待される効果。
- 5) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について
- 6) 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ること、健康被害が生じた場合の補償は一般診療での対処に準ずることなど、一般診療と同様であることの説明。
- 7) 試験に参加することで患者に予想される利益と被る可能性のある不利益
- 8) 病歴の直接閲覧について
「精度管理のため他施設の医療関係者が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること」など監査の受け入れに関する説明
- 9) 同意拒否と同意撤回
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- 10) 人権保護
氏名や個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われる。個人情報の保護に関する法律 (平成 15 年 5 月 30 日法律第 57 号、最終改正: 平成 15 年 7 月 16 日法律第 119 号) を遵守する。また、ヘルシンキ宣言を遵守する。
- 11) データの二次利用

データセンター、グループ内で承認された場合に限り個人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。

12) 質問の自由

担当医の連絡先のみでなく、施設の研究責任者、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できることを説明する。

13.2.2. 同意

試験についての説明を行った翌日以降に患者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験参加の意思について確認する。患者本人が試験参加に同意した場合、同意書もしくは施設で定められた書式の同意書を用い、説明をした医師名、説明を受けた同意した患者名、同意を得た日付を記載し、医師、患者各々が署名する。同意書の原本はカルテあるいは電子カルテに保管し、コピーあるいはスキャンしたものを患者本人に手渡す。

13.3. プライバシーの保護と患者識別

患者のプライバシーは保護される。患者の識別は登録番号を中心に行われる。登録患者の氏名は参加施設からデータセンターに知らされることはない。登録患者の同定及び照会は、登録時に発行される症例登録番号を用いて行われ、患者名など第3者が直接患者を識別できる情報がデータセンターにデータベースに登録されることはない。

施設、データセンター、研究事務局間の患者データのやりとりは、紙、電子媒体のいかにかわらず、症例登録を除き、郵送あるいは直接手渡しすることを原則とする。

13.4. プロトコールの順守

本試験に参加する研究者は患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究計画書を遵守する。

13.5. 施設の倫理委員会（機関審査委員会）の承認

13.5.1 試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本研究実施計画書および患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会もしくは IRB で承認されなければならない。IRB 承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターは IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーは研究事務局が保管する。

13.5.2. IRB 承認の年次更新

本研究実施計画書および患者への説明文書の各施設倫理審査委員会もしくは IRB の審査承認の年次更新の有無は各参加施設の規定に従う。

13.5.3. プロトコール改定時の承認

試験中に本研究実施計画書もしくは患者への説明文書の改訂（試験に参加する患者の安全性もしくは試験治療の有効性評価に関連する変更）がなされた場合は、改訂された研究実施計画書および説明文書が各施設の倫理審査委員会（もしくは IRB）で承認されなければならない。

IRB 承認が得られた場合、各施設の施設コーディネーターは IRB 承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。IRB 承認文書原本は施設コーディネーターが保管、コピーは研究事務局が保管する。

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