

0 概要

試験計画

0 本試験で用いる基準・定義

以下の基準、定義を今回の臨床試験で用いた。

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。

ドレーンの抜去の基準

1週間以内、ドレーンアミラーゼ値が 1000IU 以下で 100ml 以下であれば腓液漏なしとして、7日目までにドレーンは抜去する。しかし発熱など感染兆候が認められる場合は治療担当医師の判断に委ねる。

SSI の定義

CDC' s national nosocomial infections surveillance system に従う

CRITERIA FOR DEFINING A SURGICAL SITE INFECTION (SSI)

Superficial Incisional SSI

Infection occurs within 30 days after the operation
and infection involves only skin or subcutaneous tissue of the incision
and at least one of the following:

1. Purulent drainage, with or without laboratory confirmation, from the superficial incision.

2. Organisms isolated from an aseptically obtained culture of fluid or tissue from the superficial incision.
3. At least one of the following signs or symptoms of infection: pain or tenderness, localized swelling, redness, or heat and superficial incision is deliberately opened by surgeon, unless incision is culture-negative.
4. Diagnosis of superficial incisional SSI by the surgeon or attending physician.

Do not report the following conditions as SSI:

1. Stitch abscess (minimal inflammation and discharge confined to the points of suture penetration).
2. Infection of an episiotomy or newborn circumcision site.
3. Infected burn wound.
4. Incisional SSI that extends into the fascial and muscle layers (see deep incisional SSI).

Note: Specific criteria are used for identifying infected episiotomy and circumcision sites and burn wounds.

Deep Incisional SSI

Infection occurs within 30 days after the operation if no implant † is left in place or within 1 year if implant is in place and the infection appears to be related to the operation

and

infection involves deep soft tissues (e.g., fascial and muscle layers) of the incision

and at least *one* of the following:

1. Purulent drainage from the deep incision but not from the organ/space component of the surgical site.
2. A deep incision spontaneously dehisces or is deliberately opened by a surgeon when the patient has at least one of the following signs or symptoms: fever ($>38^{\circ}\text{C}$), localized pain, or tenderness, unless site is culture-negative.
3. An abscess or other evidence of infection involving the deep incision is found on direct examination, during reoperation, or by histopathological or radiologic examination.
4. Diagnosis of a deep incisional SSI by a surgeon or attending physician.

Notes:

1. Report infection that involves both superficial and deep incision sites as deep incisional SSI.

2. Report an organ/space SSI that drains through the incision as a deep incisional SSI.

Organ/Space SSI

Infection occurs within 30 days after the operation if no implant † is left in place or within 1 year if implant is in place and the infection appears to be related to the operation

and

infection involves any part of the anatomy (e.g., organs or spaces), other than the incision, which was opened or manipulated during an operation

and at least *one* of the following:

1. Purulent drainage from a drain that is placed through a stab wound ‡ into the organ/space.
 2. Organisms isolated from an aseptically obtained culture of fluid or tissue in the organ/space.
 3. An abscess or other evidence of infection involving the organ/space that is found on direct examination, during reoperation, or by histopathologic or radiologic examination.
 4. Diagnosis of an organ/space SSI by a surgeon or attending physician.
-

ISGPF による膵液瘻の国際的定義[12]

Main parameters for POPF grading

Grade	A	B	C
Clinical conditions	Well	Often well	Ill appearing/bad
specific treatment *	No	Yes/ no	Yes
S/CT (if obtained)	Negative	Negative/positive	Positive
persistent drainage (after 3 weeks) [‡]	No	Usually yes	Yes
reoperation	No	No	Yes
death related to POPF	No	No	Possibly yes
signs of infections	No	Yes	Yes
sepsis	No	No	Yes

資料 3

原案 Version 0.0 2014/12/20

Grade	A	B	C
Readmission	No	Yes/no	Yes/no

US, Ultrasonography; CT, computed tomographic scan; POPF, postoperative pancreatic fistula.

胃停滞の定義はWentらのISGPSの定義による。

資料 3

原案 Version 0.0 2014/12/20

CT, Computed tomography; DGE, Delayed gastric emptying; GI, Gastrointestinal; NGT, nasogastric tube.

DGE	Grade A	Grade B	Grade C
Clinical condition	Well	Often well/minor discomfort	III/bad/severe discomfort (increased overall risk owing to complications and procedures)
Comorbidities	No	Possibly yes (pancreatic leak or fistula, intraabdominal abscess)	Possibly yes (pancreatic leak or fistula, intraabdominal abscess)
Specific treatment	Possibly yes (prokinetic drugs)	Yes (prokinetic drugs, potential reinsertion of NGT)	Yes (prokinetic drugs, NGT)
Nutritional support (enteral or parenteral)	Possibly yes	Yes (partial parenteral nutrition)	Yes (total parenteral or enteral nutrition via NGT, prolonged, i.e., >3 weeks postoperatively)
Diagnostic evaluation	No	Possibly yes (endoscopy, upper GI contrast study, CT)	Yes (endoscopy, upper GI contrast study, CT)
Interventional treatment	No	No	Possibly yes (e.g., abscess drainage, relaparotomy for complication, relaparotomy for DGE)
Prolongation of hospital stay	Possibly yes	Yes	Yes
Delay of potential adjuvant therapy	No	No	Yes

上記の臍液漏、胃停滞国際定義以外にも下記に術後合併症の定義を使用し記載する。

DindoらのGradeを参考にして、術後合併症の程度を定義したJCOG-CLAVIEN-CTCAE v4.0を用いた。[14, 15]

術後合併症	最悪Grade	後遺症 ^d	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、ベットの創感染開放は同grade	grade Iの合併症に許容された以外の薬理学的治療を要する。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以外の中枢神経系の合併症を含む)、かつ、多臓器不全	患者の死亡
臍液漏	0・I・II・IIIa・IIIb・IVa・IVb・V	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	CTで臍周囲炎症またはドレーン排液アミラーゼ高値だが発熱症なく治療不要	感染、出血、縫合不全、膿瘍、臍破性のう胞、反応性胸水などを続発し、抗生剤など内科的治療が必要	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。	続発症に対するドレーナージ、止血、縫合、再吻合など、全身麻酔下の手技を要す	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や経口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	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
腹壁癒痕ヘルニア	0・I・II・IIIa・IIIb・IVa・IVb・V	<input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	CTで腹直筋の離開、または臨床所見	—	—	全身麻酔下手術(メッシュ、筋膜再縫合)	脱出臓器の摘出	—	死亡

1 対象

4.1 患者選択基準

指定がない限り、検査および所見は登録前 30 日以内の結果を用いる。

- 1) 膵頭部領域腫瘍に伴う閉塞性黄疸で膵頭十二指腸切除前に減黄術を要する症例
- 2) 他臓器合併切除例は含める
- 3) 術後半年以上の生存が見込まれる患者
- 4) 当該施設で ERBD、ENBD および膵頭十二指腸切除術が安全に施行可能と判断した患者
- 5) 全身状態 (ECOG performance status) が 0~2 である患者
- 6) 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 /mm³以上, かつ 10,000 /mm³以下
 - ② 血小板数 : 50,000 /mm³以上
 - ③ ヘモグロビン : 8.0 g/dL 以上
 - ④ 血清総ビリルビン値 : 2.0 mg/dL 以下
 - ⑤ プロトロンビン時間 (活性値) : 50%以上
 - ⑥ 血清クレアチニン値 : 1.5 mg/dL 以下
 - ⑦ BUN : 35 mg/dL 以下
- 7) 登録日の年齢が 20 歳以上, 80 歳未満の患者
- 8) 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

1.1.1 除外基準

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) 術前画像診断で、膵全摘が見込まれる症例
- 2) 本疾患に関連しない合併病変で複数の上腹部下腹部手術が行われる症例
- 3) 悪性疾患で放射線、化学療法、免疫療法を登録前に試行されている患者
- 4) 間質性肺炎、肺線維症、重篤な循環器疾患を有し、当該施設の麻酔科医により全身麻酔が危険と判断された患者
- 5) 精神病または精神症状を合併しており、本臨床試験の実施が困難と判断される患者
- 6) 妊娠中または妊娠の可能性のある患者
- 7) その他、担当医師が登録には不相当と判断した患者

〔除外基準の設定根拠〕

- 1) 2) 有効性評価に対する影響を考慮した。
- 3) ~ 7) 安全性を考慮した。

2 登録・割付

5.1 スクリーニングおよび登録の手順

1. 担当医師は、RCT 参加に同意した患者について、選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、胆道ドレナージ前にデータセンター (中央管理方式) に

FAX 登録する。

2. 中央管理方式によりデータセンターは、電話連絡により症例登録票の適格性を確認し、登録を受け付ける。
3. データセンターは、適格であれば静的割り付けによる層別無作為化法により、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。
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。

5.2 ランダム割付と割付調整因子

データセンターは、以下を割付調整因子とする静的割付により、被験者の試験治療を ERBD 群、ENBD 群におよそ 1:1 の比でランダムに割り付ける。割付方法の詳細な手順は、統計解析責任者が決定し、詳細な手順は試験実施施設の担当医師には知らせない。

- 1) 施設
- 2) 膀胱

〔割付調整因子の設定根拠〕

1. 2) 膀胱漏への影響を考慮した。

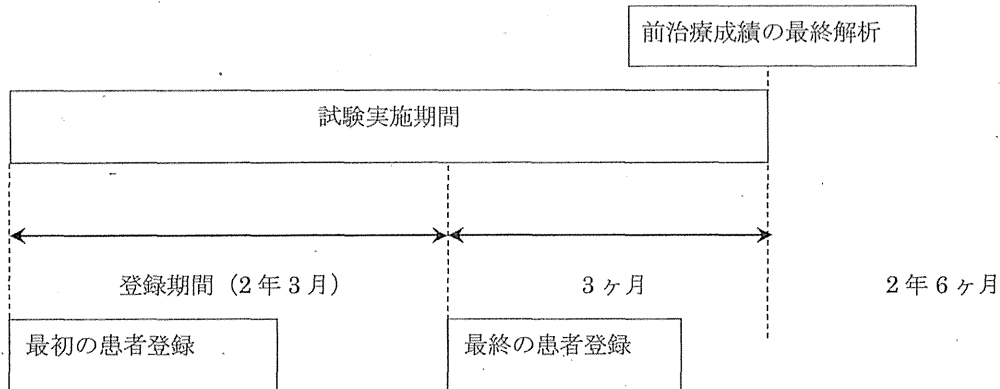
6 試験計画

6.1 試験デザイン

多施設共同無作為化群間比較試験

検証的, 個別ランダム化, primary endpoint

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：120名（各群60名）

登録期間：最初の患者登録から2年3ヵ月間

試験実施期間：最初の患者登録～最終の患者登録から3ヵ月後まで、2015年4月～2017年6月

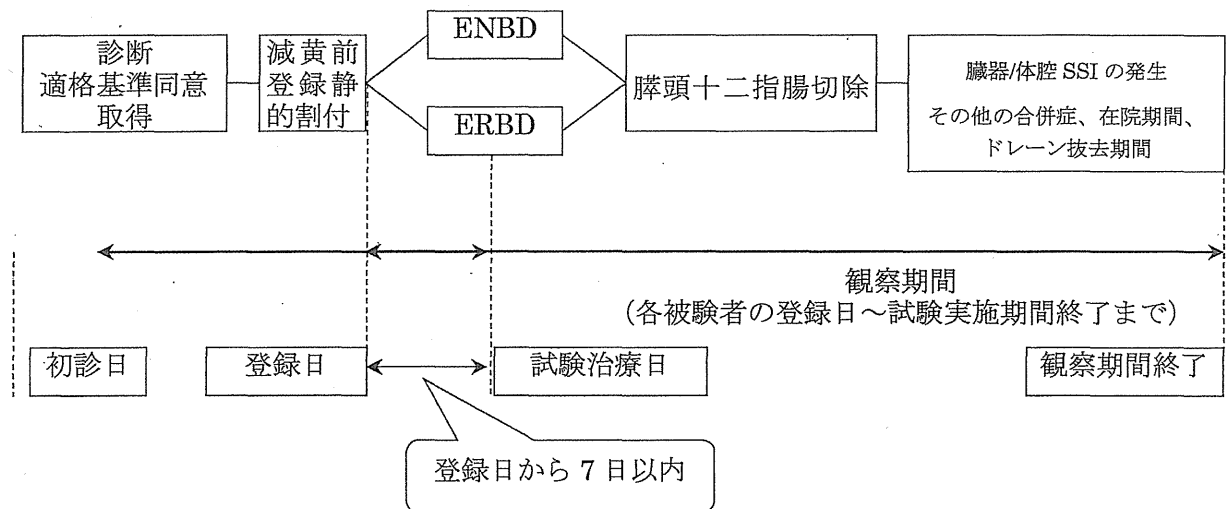
ただし、必要に応じて期間を短縮または延長する。合併症が術後3月以内に治癒しない場合はその旨記載する。

6.1.3 試験デザインの設定根拠

現時点で術前胆道ドレナージ法の膵頭十二指腸切除後の経過に対する影響を比較した科学的根拠に基づいた臨床試験は報告されていないため、ランダム化並行群間比較試験を行う必要がある。術前減黄を伴う膵頭十二指腸切除術は単施設での集積が困難であり、比較検討に必要な症例数をより短期間で集積する必要があるため、多施設共同試験にした。

登録期間の設定について、本試験は多施設（6施設程度）で実施する予定であり、各施設の目標被験者数は10名/年とすると2年間で目標被験者数（120名）の登録は達成すると考えた。単施設で目標例数を達することは不可能であり、多施設共同研究が不可欠である。

6.2 個々の患者に対する試験のアウトライン



6.3 試験完了の定義

試験治療後、最終登録患者の術後評価項目の治療成績が確定した段階、患者が退院もしくは手術後3ヶ月を経過した時点で「試験完了」と定義する。割り付けられた試験治療を行えなかった場合や割り付けられた治療と異なる治療を行った場合も「試験中止」とはせず、経過観察を継続する（Intention to Treat の原則に基づく）。

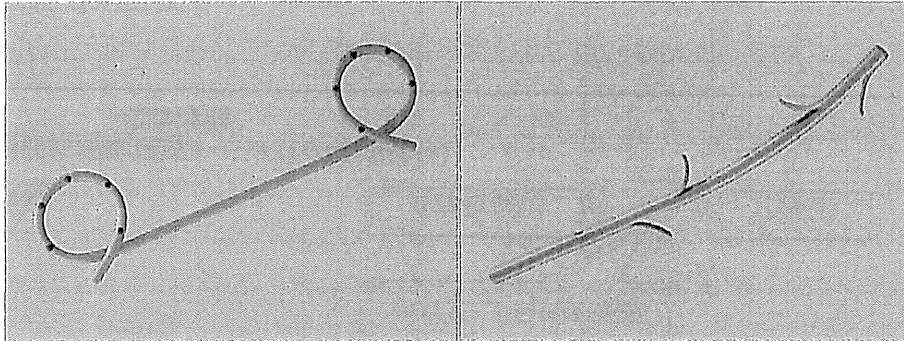
死亡または観察期間終了の前に経過観察を中止した場合を「試験中止」とする。

6.4 試験治療

患者の安全が脅かされない限りにおいて、試験治療は本章の記述に従って行う。本試験実施計画書に従えば医学的に不適切と判断される場合は担当医師の判断に従って試験治療の変更を行い、変更内容をすべて症例報告書に報告する。

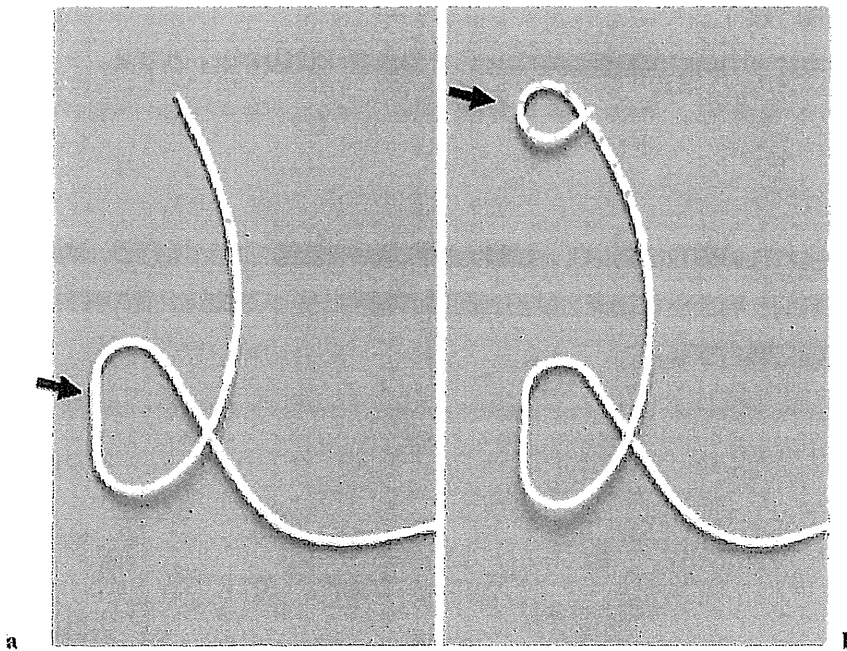
(1) 胆道内瘻ドレナージ群

各施設の手技に基づき、胆道内瘻ドレナージを行う。プラスチックステントを推奨するが、メタリックステントの使用も許容する。ステントの口径は施行医の判断に委ねる。



(2) 胆道外瘻ドレナージ群

各施設の手技に基づき、胆道内瘻ドレナージを行う。ステントの口径は施行医の判断に委ねる



6.5 試験治療前の中止

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、担当医師が試験治療の実施を不相当と判断した場合などは、試験治療を中止する。試験治療の開始前に試験治療を中止した場合は、中止の理由および詳細についてカルテおよび症例報告書に記録する。

担当医師は、試験治療を行わなかった場合や割り付けられた治療と異なる治療を行った場合、「試験中止」とはせず、本試験の経過観察を継続する。

登録後の同意の撤回があった場合は、担当医師はその理由をできるだけ詳細に明らかにし、有効性・安全性の評価対象症例の採否の参考となるように症例報告書に記録すること。

6.6 併用療法

6.5.1 併用可能療法

胆道ドレナージ中の胆管炎・胆のう炎に対する抗生剤、利胆剤（ウルソデオキシコール酸：ウルソ®）の使用は可能とする。また、区域性胆管炎、胆のう炎に対する経皮経管的ドレナージも許容する。これらはデータベースに記載する。

6.5.2 併用禁止療法

膵液瘻を防ぐと報告されている予防的膵酵素阻害剤や、ストレプトゾトシンは使用しない。（保険適応外）

6.7 観察期間中の経過観察

試験治療後、担当医師は試験実施期間終了まで術後経過、合併症の発生を観察する。経過観察を終えた場合は、被験者の最終観察日と理由（以下の分類）を症例報告書に報告する。

1. 試験完了：試験実施期間終了まで経過観察を完遂した場合
2. 死亡による試験完了⇒死亡原因を調査する。
3. 患者の希望による試験中止（同意撤回を含む）⇒理由を調査する。
4. 追跡不能による試験中止：転院等により経過観察が継続できなくなった場合⇒理由および転院先の情報を可能な限り調査する。
5. その他の理由による試験中止⇒理由を調査する。

7 観察, 検査, 評価

観察項目および臨床検査項目とそれらの観測期間、以下の項目に連結可能な個人情報を持定できないデータベースを作成し、集計する。各施設に Access で作成されたデータベースに以下の項目に基づき記載する。(今回の臨床研究を行う前に施行された後ろ向き研究の際に作成したデータベースを前向き用に改訂した。)

評価スケジュール

大項目	小項目	説明・定義
患者基礎データ	性別	
	身長(cm)	
	体重(kg)	
	ASA score	選択項目：ASA 1~6 1. A normal healthy patient. 2. A patient with mild systemic disease. 3. A patient with severe systemic disease. 4. A patient with severe systemic disease that is a constant threat to life. 5. A moribund patient who is not expected to survive without the operation. 6. A declared brain-dead patient whose organs are being removed for donor purposes.
	既往歴	開腹歴の有無
原疾患	疾患名	膵腫瘍の場合は、膵癌取り扱い規約【第5版】 ⁸ に従い、最終病理診断を記載する。
手術	術式	選択項目：①PD (Pancreaticoduodenectomy, 膵頭十二指腸切除, SSPPD 亜全胃温存膵頭十二指腸切除を含む) ②PPPD (Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy)
	合併切除臓器	①肝、②結腸、③門脈、④その他
	術者	術者の経験年数、Staff/resident
	手術時間(分)	
	出血量(ml)	
	輸血の有無	
	再建方法	①膵腸吻合、②膵胃吻合
	膵消化管吻合法	①膵管粘膜吻合、②嵌合法
術後経過	ドレーン留置期間	手術日から起算して全てのドレーンが抜去された日までの期間
	術後在院日数	手術日から起算して退院までの期間
	ドレーン排液のアミラーゼ値	術後 1,3,4,5,6,7 日目 同一日に複数の測定値がある場合は、その中で最高値を採用する。 Open ドレーン、もしくは抜去された場合は記載不要。
	ドレーン排液量	術後 1,3,4,5,6,7 日目 Open ドレーン、もしくは抜去された場合は記載不要。
	白血球数	術後 7,14 日目 上記の日に測定されていない場合、測定日は±1日は許容する。
	CRP	術後 7,14 日目 上記の日に測定されていない場合、測定日は±1日は許容する。
	ドレーン培養	術後 1,3,5,7 日目 術後 7 日目以後でも、ドレーン排液の性状より感染が疑われる場合は、ドレーン培養を行う
	検出菌	ドレーンからの培養で同定された菌

術後評価 CT	選択項目：①無②有③不明 術後、CT で腹腔内検索を行った場合
術後抗生剤使用	選択項目：①無②有③不明 術後、SSI、膵液瘻等対して抗生剤を使用した場合
追加ドレナージ処置	選択項目：①無②有③不明 ドレナージ不良や、腹腔内膿瘍を形成した場合に、新たに追加ドレナージ処置（IVR 処置など）を行ったことを指す。 単にドレーン径を段階的に減じるためのドレーンの交換処置はこれに含まないものとする。
DGE (12)	選択項目：①無②有③不明 【DGE の定義：ISGPS DGE grade B以上】 閉塞性腸閉塞ではなく下記の(1)～(3)の一つ以上の項目に合致する場合。 (1)術後 2 週間を経過して固形物の摂食不可 (2)術後 1 週間を経過して胃管を要する（再挿入含む）。 (3)術後 1 週間以後の嘔吐、胃の膨満などの症状
ドレーン出血	選択項目：①無②有③不明 【ドレーン出血の定義：ISGPS PPH grade B 以上】 ドレーンの出血があり何らかの処置を行った場合。 輸血、IVR 処置（動脈塞栓など）
その他合併症	肺塞栓、心合併症、呼吸器合併症など。
再開腹	選択項目：①無②有 術後合併症のための再開腹に限る。
再入院	選択項目：①無②有 術後合併症のための再入院に限る。
術後在院死亡	術後在院死亡。

術後 3 か月間は合併症発生の経過観察

術後膵液漏は ISGPF⁹、ISGPS の胃停滞¹⁰、Clavien Dindo らの合併症定義^{11,12}[14,15]に基づき記載する。

8 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。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。本研究では被験者とはプロトコールに参加した両群、器械群、非器械群（手縫い群）を含むものとする。JCOG プロトコールマニュアル version 2.1 (p45-46)を参考とする。”重篤な有害事象に関する報告書”¹³をもとに作成した巻末の報告書を用いる。なお、薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告(宛先:厚生労働省医薬食品局安全対策課 FAX:03-3508-4364 書式は <http://www.info.pmda.co.jp/info/houkoku.html>)、臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号 <http://www.mhlw.co.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>)に 基づく重篤な有害事象どの各施設の医療機関の長への報告、医療機関から企業への副作用に関する連絡については、それぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行うこと（以下参照）。

重篤な有害事象の発生

① 当該施設の施設研究責任者

→当該施設の報告手順に則り、施設内での報告

→研究事務局への報告

② 研究事務局

→各施設の施設研究責任者に情報提供

③ 各施設の施設責任者

→各施設の報告手順に則り、施設内での報告

8.1 報告義務のある有害事象

8.1.1 急性報告義務のある有害事象

以下のいずれに該当する有害事象は急送報告の対象とする。

プロトコール治療中またはプロトコール治療日から30日以内のすべての死亡プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から30日以内であれば急送報告の対象とする。「30日」とは、最終プロトコール治療日をday 0とし、その翌日から数えて30日を指す※登録後、プロトコール治療未施行で死亡した場合は、急送報告の対象とはしない。ただし、登録時の適格性の検討など必要な評価はモニタリングにて適切に行うこと。

予期されない Grade 4 の有害事象

「重篤な有害反応」として記載されていない Grade 4 の有害事象。プロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断されるものを急送報告の対象とする。

8.1.2 通常報告義務のある有害事象

[1]~[3]のうちプロトコール治療との因果関係あり (definite, probable, possible のいずれか) と判断されるものを通常報告の対象とする。[1]最終プロトコール治療日から31日以降の死亡治療関連死の疑いのある死亡が該当する。明らかな原病死は該当しない。[2]予期される Grade 4 の非血液毒性、予期される有害反応に重篤な有害反応」として記載されている Grade 4 の非血液毒性。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

8.1.1.の①②、8.1.2.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。

8.1.3 術後合併症の記載と程度

術後合併症の Grading (Clavien-Dindo 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 とするかどうかが決まる)

「8.2.術中・術後の検査と評価」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。

8.1.4 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

8.1.5 試験治療との因果関係の基準

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

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。

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。

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。

特定の検査：特定の検査により因果関係が証明される。

8.2 施設研究責任者の報告義務と報告手順

8.2.1 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。

8.2.2 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。

8.2.3 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。

8.2.4 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。

8.3 研究代表者/研究事務局の責務

8.3.1 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。

8.3.2 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。

8.3.3 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。

8.3.3 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。

8.3.3 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。

8.3.3 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ー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。

9 データ収集

9.1 症例報告書 (case report form, CRF)

9.1.1 データの提出

本試験では、FAX 登録を行う、それ以外の症例報告書データは郵送にて提出する。担当医師は本試験に登録されたすべての症例を対象として以下のデータの提出を行う。

9.1.2 症例報告書の種類と提出期限

本試験で用いる CRF の種類、送付・提出の手段および時期を以下に示す。

No.	種類	施設への送付手段、時期	提出手段、時期
1	症例登録通知書	電話登録後ただちに	郵送、FAX 登録時
2	症例報告書	郵送 無記名化、試験終了時	各調査時点より 3 ヶ月後 速やかに
3	重篤有害事象緊急報告書	院内書式の使用も可 参加施設へ予め郵送	FAX 送信 緊急報告対象有害事象の発現 を知ってから速やかに

9.2 データマネジメント

データセンターは、別に定めるデータマネジメント計画に従って、提出されないデータの督促、提出されたデータの精査と問い合わせ、問い合わせ結果に基づくデータ修正、データベース管理を行う。また、データセンターは、モニタリング用の資料および統計解析用データセットを作成する。中間解析は、原則行なう予定はない。

10 統計学的事項

10.1 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：登録手順に沿って登録・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、登録の基準を満たしていない（合致していないことが後から判明した）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. 全治療例：全登録例のうち、プロトコル治療の一部または全部が施行された全患者を「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。

本研究において割り付け以外の治療法が行われた場合の統計処理はITTの原則で処理を行う。以下の症例は不適例と定義しデータ処理の時に考慮する。

- (1) 両群に割り付けられた後に、胆管炎等で追加処置が必要なときに、原則割り付けられたと同じ方法で胆道ドレナージを行うが、安全性や効果の問題で他方の方法（例えばERBDからENBDへの変更）を行った場合は、原則割り付けられた群として統計処理を行う。追加治療で経皮的胆道ドレナージ（PTBD）を行った場合は割り付け群として統計処理する。
- (2) 追加切除が必要で脾全摘になった場合は割り付け群として統計処理をする。

10.2 エンドポイントの定義

10.2.1 Primary endpoint

臓器/体腔 SSI の発生

〔設定根拠〕 術中の腹腔内細菌汚染を最も反映する因子。

10.2.2 Secondary endpoints (副次評価項目)

1. 切開部 SSI (incisional SSI) (切開部浅層/深層 SSI をまとめて切開部 SSI とする)
2. 臍液瘻 (ISGPF 基準 Grade A, B, C)
3. ドレーン留置期間
4. 術後合併症 (Clavien-Dindo 分類、術後 3 ヶ月の経過観察)
5. 術後在院日数
6. 重篤な有害事象発現率

評価対象有害事象について、発現例数を分子、全治療例数を分母として割合を算出する。

〔設定根拠〕

Primary endpoint である臓器/体腔 SSI において両群が同等であった場合に、どちらを選択するか
の判断基準となり得る。切開部 SSI、臍液瘻、ドレーン留置期間、術後合併症、術後在院日数、有害
事象を secondary endpoints として設定した。

10.3 Primary endpoint の解析

本試験の主目的は、臍頭部領域腫瘍による閉塞性黄疸に対する胆道ドレナージ術として一般診療で主
に行われている胆道内瘻ドレナージ術を標準治療群とし、試験治療群である胆道外瘻ドレナージ群が、
primary endpoint である臓器/体腔 SSI 発生割合において有意に減少させることを検証すること
である (優越性の検証)。

本試験の判断基準は、試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療であるド
レナージ法がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療である胆
道内瘻ドレナージ法が引き続き有用な治療法であると結論する。

10.4 目標被験者数の設定根拠

ENBD と ERBD が臍頭十二指腸切除後の合併症に及ぼす影響を検討した報告は認めない。よって、
本試験における必要症例数の算出のためにこれまでの臍頭十二指腸切除術における SSI (切開部 SSI
+臓器/体腔 SSI) の発生率を調査した。その結果、静岡県立静岡がんセンターでの 2012 年 1 月か
ら 2014 年 3 月までの臍頭十二指腸切除を受けた患者のうち、閉塞性黄疸で ERBD および ENBD
で胆道ドレナージを受けた患者は 111 例であった (ERBD65 例、ENBD46 例)。全 SSI の発生
総数 (切開部 SSI または臓器/体腔 SSI) は ERBD 群 53 件、ENBD 群 23 件であった。よって、
全 SSI の発生割合は ERBD 群 61% (40/65)、ENBD 群 41% (19/46) であった。以上より、
retrospective なデータではあるが、ENBD 群の全 SSI 発生率が大きく下回ることが期待される。
本試験では臓器/体腔 SSI の発生率が ERBD 群 60%、ENBD 群 40%と見積り、両側検定で片側
5%、検出力 80%として両群 99 例が必要である。(下表) 若干の不適合例を見込み、両群合計 120
例を目標登録数とする。