

実施試験計画の変更について

[申請医療機関]

岩手医科大学附属病院

[高度医療の名称]

大臣告示番号 015

ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術

[適応症]

原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍

[医薬品・医療機器情報]

一般名：電気手術器

製品名：Cool-tip RF システム（コヴィディエンジャパン株式会社製）

[試験実施計画の変更を希望する理由]

申請時、様式第 3 号 7-2 予定試用期間及び症例数について、単施設の実施で 5 年間 100 例（既の実績のある症例数：50 例）としていたが、現在申請から 3 年経過して時点での症例数が 13 例と少なく、ラジオ波焼灼システムを前凝固使用することの薬事承認に必要なデータ集積に向け、多施設からの多くデータを収集したいため、試験実施計画の変更を希望する。

[主な変更内容]

- ・ 協力医療機関の追加
- ・ 中央モニタリングの実施
- ・ 予定症例数の変更
- ・ 副次的評価項目の変更

[協力医療機関として追加する医療機関]

- ・ 大阪市立大学医学部附属病院
- ・ 大阪大学医学部附属病院
- ・ 慶應義塾大学病院
- ・ 藤田保健衛生大学板文種報徳會病院
- ・ 熊本大学医学部附属病院
- ・ 信州大学医学部附属病院
- ・ 大阪医科大学医学部附属病院
- ・ 九州大学病院

高度医療技術名：ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下 肝切除術 原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍
 文 書 名：実施計画書「ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術」

新旧対比表（プロトコル）

変更箇所	変更前	変更後（第 1.1 版（2012 年 6 月 12 日））	変更理由
p. 2 ～ p. 5	なし	目次 (目次詳細は省略)	追記
p. 6	<p>区域切除または(拡大)葉切除を必要とする 肝癌または良性肝疾患</p> <p>↓</p> <p>腹腔鏡補助下肝切除</p> <p>↓</p> <p>手術成績の評価 (出血量, 手術時間, 開腹移行率, 合併症発生率, 術後在院日数)</p>	<p>区域切除または(拡大)葉切除を必要とする 肝癌または良性肝疾患</p> <p>↓</p> <p>腹腔鏡補助下肝切除</p> <p>↓</p> <p>手術成績の評価</p> <p>〔 主要評価項目: 術中出血量 副次評価項目: 手術時間、開腹移行率、術後在院日数、 術中偶発症、術後合併症の発生率、 有害事象の発生率 〕</p>	評価項目の記載内容を統一

p. 6	3) 耐術可能な肝予備能(Child-Pugh 分類、ICG 検査)を有している。	3) Child-Pugh 分類、ICG 検査の結果(登録前 30 日以内)より術可能な肝予備能を有していると、施設責任医師または分担医師がと判断した症例	術式によって判断規準が異なるとのことで追記
p. 6	4) 腫瘍径が 10cm 以下。	4) 腫瘍径(最大腫瘍の長径)が 10cm 以下。	規準を明確にするため追記
p. 6	6) 登録前 2 週間以内の主要臓器機能について以下の基準を満たしている症例。	6) 登録前 30 日以内の主要臓器機能について以下の基準を満たしている症例。	許容範囲を統一するため修正
p. 7	5) 同時性重複癌または無病期間が 5 年以内の異時性重複癌を有する症例。ただし、局所治療で治癒が見込める早期癌は除外しない。	5) 同時性重複癌または無病期間が 5 年以内の異時性重複癌を有する症例。ただし、治療で治癒が見込める早期癌を合併する症例は登録可能である。	規準を明確にするため文言の修正
p. 7	8) 重篤な合併症(腎不全、肝不全、高血圧など)を有する症例。	8) 重篤な合併症(腎不全、肝不全、薬剤でコントロール不能な高血圧など)を有する症例。	重篤であるものに限定するため追記
p. 7	その他、施設試験責任医師または分担医師が本試験の参加を不適当と認めた症例。	12) その他、施設試験責任医師または分担医師が本試験の参加を不適当と認めた症例。	追記
p. 8	0.5. 試験デザイン Primary endpoint: 術中出血量 Secondary endpoint: 手術時間、開腹移行率、合併症発生率、術後在院日数	0.5. 試験デザイン 主要評価項目: 術中出血量 副次評価項目: 手術時間、開腹移行率、術後在院日数、術中偶発症、術後合併症の発生率、有害事象の発生率	実施計画書内で文言及び項目名を統一するため。

p. 9	1. 目的 Primary endpoint : 術中出血量 Secondary endpoint : 手術時間、開腹移行率、合併症発生率、術後在院日数	1. 目的 主要評価項目 : 術中出血量 副次評価項目 : 手術時間、開腹移行率、術後在院日数、術中偶発症、術後合併症の発生率、有害事象の発生率	実施計画書内で文言及び項目名を統一するため。
p. 10	3. 試験デザイン 3.1. エンドポイントの設定根拠 腹腔鏡補助下肝切除にラジオ波焼灼システムを用いる理由は出血量軽減が目的であり、primary endpoint を出血量とした。また、術式そのものの安全性と有効性を評価するため、secondary endpoints を手術時間、開腹移行率、合併症発生率、術後在院日数とした。	3. 試験デザイン 3.1. 評価項目の設定根拠 腹腔鏡補助下肝切除にラジオ波焼灼システムを用いる理由は出血量軽減が目的であり、主要評価項目を術中出血量とした。また、術式そのものの安全性と有効性を評価するため、副次評価項目を手術時間、開腹移行率、術後在院日数、術中偶発症、術後合併症の発生率、有害事象の発生率とした。	実施計画書内で文言及び項目名を統一するため。
p. 13	3) 耐術可能な肝予備能 (Child-Pugh 分類、ICG 検査) を有している。	3) Child-Pugh 分類、ICG 検査の結果 (登録前 30 日以内) より術可能な肝予備能を有していると、施設責任医師または分担医師がと判断した症例	術式によって判断規準が異なるとのことで追記
p. 13	4) 腫瘍径が 10cm 以下。	4) 腫瘍径 (最大腫瘍の長径) が 10cm 以下。	規準を明確にするため追記
p. 13	6) 登録前 2 週間以内の主要臓器機能について以下の基準を満たしている症例。	6) 登録前 30 日以内の主要臓器機能について以下の基準を満たしている症例。	許容範囲を統一するため修正
p. 14	8) 重篤な合併症 (腎不全、肝不全、高血圧など) を有する症例。	8) 重篤な合併症 (腎不全、肝不全、薬剤でコントロール不能な高血圧など) を有する症例。	重篤であるものに限定するため追記

p. 14	7. 2. 症例登録 1) 施設試験責任医師または分担医師は、患者からインフォームド・コンセントを取得する。 2) 施設試験責任医師または分担医師は、「登録適格性確認票」に必要事項を記入の上、データセンターに FAX で送付する。 3) データセンターは、「登録適格性確認票」の記載内容に基づいて適格性を判定し、「登録適格性連絡票」を施設試験責任医師または分担医師に FAX で送付し、適格性判定を通知する。 4) 適格と判定された場合、施設試験責任医師または分担医師は本術式を行う。 5) 患者登録後、施設試験責任医師または分担医師は送付した「登録適格性確認票」および受領した「登録適格性連絡票」を保管する。	7. 2. 症例登録 1) 施設試験責任医師または分担医師は、患者からインフォームド・コンセントを取得する。 2) インフォームドコンセント取得後、施設試験責任医師または分担医師は、別に定める登録手順に従い Web より症例登録を行う。登録情報が適格性を満たしている場合には、適格症例と判定され症例登録番号が表示されるが、適格性を満たさなかった場合には、不適格症例と判定され症例登録番号は発行されない。 3) 症例登録完了後に、施設試験責任医師または分担医師は本術式を行う。	症例登録方法を Web 上で実施することに变更したため、手順を変更した。
p. 15	7. 3. 登録に際しての注意事項 1) 登録適格性確認票の記載が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。 2) 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へ連絡すること。	7. 3. 登録に際しての注意事項 登録に際し不明な点がある場合や、重複登録・誤登録が判明した場合にはデータセンターへ速やかに連絡すること。	症例登録を Web 上で実施するため、手順の変更に伴って付随した内容を修正した。
p. 15	8. 1. 手術計画 症例登録後 1 ヶ月以内に本術式を行う。(以下略)	8. 1. 手術計画 症例登録後 4 週間以内に本術式を行う。(以下略)	「1 ヶ月」であると月によって日数が変わってしまうため、週数に変更

			更した。
p. 16	(2) 完了規準 本手術後 <u>12ヶ月</u> を「完了日」とする。	(2) 完了規準 本手術後 <u>365±30日</u> の評価が終了した日を「完了日」とする。	完了日を明確にするため修正した。
p. 16	9. 可能性のある術中偶発症と術後合併症 … (前述略)。腹腔鏡下操作時に肝静脈や下大静脈を損傷した場合、速やかな修復が図れない時は開腹に移行する。	9. 可能性のある術中偶発症と術後合併症 … (前述略)。腹腔鏡下操作時に肝静脈や下大静脈を損傷した場合、速やかな修復が図れない時は「 <u>8. 3. 開腹移行への基準</u> 」に従い開腹に移行する。	開腹移行への基準が実施計画書内で規定されているため追記した。
p. 18	9. 2. 術後合併症 1) 出血 (中略) 7) イレウス	9. 2. 術後合併症 1) 術後出血 (略) 7) イレウス (<u>麻痺性イレウス、閉塞性イレウス</u>)	基準の項目に記載を統一するため追記。
p. 17	10. 1. 1. 患者背景 (登録時) (略) …、疾患名、… (略)	10. 1. 1. 患者背景 (登録時) … (略)、疾患名 (<u>初発、再発</u>)、肝硬変の有無… (略)	必要な情報と考えられたため追記した。
p. 17	10. 1. 2. 臨床検査 下記の項目について、登録 30 日以内に測定・評価を行う。	10. 1. 2. 臨床検査 下記の項目について、登録前 <u>30日</u> 以内に測定・評価を行う。	許容期間の表記統一のため追記
p. 18	10. 1. 4. その他 Child-Pugh 分類	10. 1. 4. その他 下記の項目について、登録前 <u>30日</u> 以内に測定・評価を行う。 Child-Pugh 分類 (<u>血清ビリルビン、血清アルブミン、プロトロンビン活性 (%)、腹水、脳症状</u>)	分類判定に必要な検査項目と臨床症状、及び許容期間を追記した。

p. 18	10. 2. 手術前の評価項目 … (略) 直接ビリルビン、ChE… (略)	10. 2. 手術前の評価項目 … (略) 直接ビリルビン、 <u>総蛋白</u> 、ChE… (略) …HbA1c(NGSP 値、又は JDS 値) … (略)	必要項目のため追加
p. 18	10. 3. 1. 手術情報 術式、手術時間、術中出血量、切開創の長さ、術中偶発症の有無、開腹移行の有無、Cool-tip に伴う偶発症の有無、輸血の有無、切除肝重量、切除率	10. 3. 1. 手術情報 術式、 <u>手術日</u> 、手術時間、術中出血量、切開創の長さ、術中偶発症の有無、開腹移行の有無、Cool-tip に伴う偶発症の有無、輸血の有無、切除肝重量、切除率	評価項目の確認として必要な情報と考えられたため追記した。
p. 18	なし	10. 3. 2. 術中所見 肉眼所見、占居部位、大きさ、個数、存在範囲、発育様式、被膜形成、被浸潤、隔壁形成、漿膜浸潤、リンパ節転移、血管侵襲 (p, v, a)、胆管侵襲、腹膜播種性転移、切除断端の浸潤、非癌部の所見、T 因子、N 因子、M 因子、stage、リンパ節郭清、癌の遺残、治癒度	必要項目のため追記
p. 18	10. 3. 3. 術後情報 術後合併症の有無、ドレーン抜去、歩行・水分・食事開始時期、患者退院日	10. 3. 4. 術後情報 術後合併症の有無、ドレーン抜去、歩行・水分・食事開始時期、 <u>排ガス・排便 (の開始時期)</u> 、患者退院日、術後在院日数	副次評価項目、または必要項目のため追記した。
p. 19	10. 3. 5. 臨床検査 … (略) 直接ビリルビン ChE… (略)	10. 3. 5. 臨床検査 … (略) 直接ビリルビン、 <u>総蛋白</u> 、ChE… (略)	必要項目のため追記
p. 19	10. 4. 術後健康評価 下記の項目について決められた時期に評価を行う。 創部関連愁訴の有無 (術後 <u>3ヶ月</u> 、 <u>6ヶ月</u> 、 <u>12ヶ月</u> 後) 整溶性の満足度 (術後 <u>3ヶ月</u> 、 <u>6ヶ月</u> 、 <u>12ヶ月</u> 後) 健康状態 SF-8 (術後 <u>6ヶ月</u> 、 <u>12ヶ月</u> 後)	10. 4. 術後健康評価 下記の項目について決められた時期に評価を行う。 創部関連愁訴の有無 (術後 <u>90日</u> 、 <u>180日</u> 、 <u>365日</u>) 整溶性の満足度 (術後 <u>90日</u> 、 <u>180日</u> 、 <u>365日</u>) 健康状態 SF-8 (術後 <u>180日</u> 、 <u>365日</u>)	観察ポイントを明確にするため修正。

<p>p. 20</p>	<p>評価項目、臨床検査、評価スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>登録時</th> <th>手術前</th> <th>術中</th> <th>術後7日目(±1日)</th> <th>退院時</th> <th>術後3ヶ月(±14日)</th> <th>術後6ヶ月(±14日)</th> <th>術後12ヶ月(±30日)</th> <th>中止時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>患者背景情報</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>身長・体重</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>術前診断</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td rowspan="3">臨床検査</td><td>血液一般</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>生化学検査</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>腫瘍マーカー</td><td>●</td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>肝予備能</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>手術成績^{※1}</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>原発性肝癌取扱い規約での評価</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>病理組織検査</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>術後情報</td><td></td><td></td><td></td><td>←→</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>術後健康評価^{※2}</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr> <tr><td>術中偶発症・術後合併症・有害事象の調査</td><td></td><td></td><td></td><td>←→</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>中止時情報・転帰</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr> </tbody> </table> <p>※1：手術成績・・・術式、手術時間、出血量、切開創の長さ、術中偶発症の有無、開腹以降の有無、Cool-tipに伴う偶発症の有無、輸血の有無、肝臓重量、切除術について調査する。</p> <p>※2：術後健康評価・・・術後3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後に創部関連症状の有無、整容性の満足度について、術後6ヶ月、12ヶ月後に健康状態 SF-8 の調査を実施</p>	評価項目	登録時	手術前	術中	術後7日目(±1日)	退院時	術後3ヶ月(±14日)	術後6ヶ月(±14日)	術後12ヶ月(±30日)	中止時	患者背景情報	●									身長・体重	●									術前診断	●									臨床検査	血液一般	●	●	●						生化学検査	●	●	●						腫瘍マーカー	●		●						肝予備能	●									手術成績 ^{※1}			●							原発性肝癌取扱い規約での評価			●							病理組織検査				●						術後情報				←→						術後健康評価 ^{※2}						●	●	●		術中偶発症・術後合併症・有害事象の調査				←→						中止時情報・転帰									●	<p>評価項目、臨床検査、評価スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>登録時</th> <th>手術前</th> <th>術中</th> <th>術後7日目(±1日)</th> <th>退院時</th> <th>術後3ヶ月(±14日)</th> <th>術後6ヶ月(±14日)</th> <th>術後12ヶ月(±30日)</th> <th>中止時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>患者背景情報</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>身長・体重</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td rowspan="3">臨床検査</td><td>血液一般</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>生化学検査</td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>腫瘍マーカー</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>肝予備能</td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>手術成績^{※1}</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>原発性肝癌取扱い規約での評価</td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>病理組織検査</td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>術後情報</td><td></td><td></td><td></td><td>←→</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>術後健康評価^{※2}</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td><td>●</td><td>●</td><td></td></tr> <tr><td>術中偶発症・術後合併症・有害事象の調査</td><td></td><td></td><td></td><td>←→</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr><td>中止時情報・転帰</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td>●</td></tr> </tbody> </table> <p>※1：手術情報・・・「10.3.1.手術情報」にもとづき調査を実施</p> <p>※2：術後健康評価・・・「10.4.術後健康評価」にもとづき調査を実施</p>	評価項目	登録時	手術前	術中	術後7日目(±1日)	退院時	術後3ヶ月(±14日)	術後6ヶ月(±14日)	術後12ヶ月(±30日)	中止時	患者背景情報	●									身長・体重	●									臨床検査	血液一般	●	●	●						生化学検査	●	●	●						腫瘍マーカー	●								肝予備能	●									手術成績 ^{※1}			●							原発性肝癌取扱い規約での評価			●							病理組織検査				●						術後情報				←→						術後健康評価 ^{※2}						●	●	●		術中偶発症・術後合併症・有害事象の調査				←→						中止時情報・転帰									●	<p>「術前診断」は実施計画書内の「患者背景」内の「疾患名」に該当するので、削除した。その他は、実施計画書本文に合わせて修正した。</p>
評価項目	登録時	手術前	術中	術後7日目(±1日)	退院時	術後3ヶ月(±14日)	術後6ヶ月(±14日)	術後12ヶ月(±30日)	中止時																																																																																																																																																																																																																																																																																								
患者背景情報	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																
身長・体重	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																
術前診断	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																
臨床検査	血液一般	●	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	生化学検査	●	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	腫瘍マーカー	●		●																																																																																																																																																																																																																																																																																													
肝予備能	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																
手術成績 ^{※1}			●																																																																																																																																																																																																																																																																																														
原発性肝癌取扱い規約での評価			●																																																																																																																																																																																																																																																																																														
病理組織検査				●																																																																																																																																																																																																																																																																																													
術後情報				←→																																																																																																																																																																																																																																																																																													
術後健康評価 ^{※2}						●	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																									
術中偶発症・術後合併症・有害事象の調査				←→																																																																																																																																																																																																																																																																																													
中止時情報・転帰									●																																																																																																																																																																																																																																																																																								
評価項目	登録時	手術前	術中	術後7日目(±1日)	退院時	術後3ヶ月(±14日)	術後6ヶ月(±14日)	術後12ヶ月(±30日)	中止時																																																																																																																																																																																																																																																																																								
患者背景情報	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																
身長・体重	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																
臨床検査	血液一般	●	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	生化学検査	●	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	腫瘍マーカー	●																																																																																																																																																																																																																																																																																															
肝予備能	●																																																																																																																																																																																																																																																																																																
手術成績 ^{※1}			●																																																																																																																																																																																																																																																																																														
原発性肝癌取扱い規約での評価			●																																																																																																																																																																																																																																																																																														
病理組織検査				●																																																																																																																																																																																																																																																																																													
術後情報				←→																																																																																																																																																																																																																																																																																													
術後健康評価 ^{※2}						●	●	●																																																																																																																																																																																																																																																																																									
術中偶発症・術後合併症・有害事象の調査				←→																																																																																																																																																																																																																																																																																													
中止時情報・転帰									●																																																																																																																																																																																																																																																																																								
<p>P. 20</p>	<p>検査・評価日許容範囲 (略)</p> <p>5. 術後 3ヶ月 (許容範囲：±14日)</p> <p>6. 術後 6ヶ月 (許容範囲：±14日)</p> <p>7. 術後 12ヵ月 (許容範囲：±30日)</p>	<p>検査・評価日許容範囲 (略)</p> <p>5. 術後 90日 (許容範囲：±14日)</p> <p>6. 術後 180日 (許容範囲：±14日)</p> <p>7. 術後 365日 (許容範囲：±30日)</p>	<p>観察ポイントを明確にするため修正。</p>																																																																																																																																																																																																																																																																																														

<p>p. 20</p>	<p>11.1. 記録用紙の種類と提出期限 本試験で用いる記録用紙の提出期限は以下の通りとする。 … (略) 術後3ヶ月後記録：術後4ヶ月以内 (または、3ヶ月+〇〇日以内など) … (略)</p>	<p>11.1. 記録用紙の種類と提出期限 本試験で用いる記録用紙の提出期限は以下の通りとする。 … (略) 術後3ヶ月後記録：術後4ヶ月以内 … (略)</p>	<p>不要な記載であると考えられたため削除した。</p>
<p>p. 20</p>	<p>11.1. 記録用紙の種類と提出期限 (略) 術後3ヶ月後記録：術後4ヶ月以内 術後6ヶ月後記録：術後7ヶ月以内 術後12ヶ月後記録：術後13ヶ月以内</p>	<p>11.1. 記録用紙の種類と提出期限 (略) 術後120日後記録：術後150日以内 術後180日後記録：術後210日以内 術後365日後記録：術後425日以内</p>	<p>観察ポイントを明確にするため修正。</p>
<p>p. 21</p>	<p>12.1. 有害事象・術中偶発症・術後合併症の定義 (前述略) また、有害事象のうち、術中偶発症とは p.15 の「9.1 術中偶発症」を指し、術後合併症とは p.15 の「9.2 術後合併症」のそれぞれの項目を指す。</p>	<p>12.1. 有害事象・術中偶発症・術後合併症の定義 (前述略) また、有害事象のうち、術中偶発症とは「9.1 術中偶発症」を指し、術後合併症とは「9.2 術後合併症」のそれぞれの項目を指す。</p>	<p>章番号のみの記載で十分と考えられたため削除した。</p>
<p>p. 22</p>	<p>13. 評価項目および評価基準 13.1. 評価項目 13.1.1. 有効性の主要評価項目 術中出血量 13.1.2. 有効性の副次評価項目 手術時間、開腹移行率、術後在院日数 13.1.3. 安全性の評価項目</p>	<p>13. 評価項目 13.1. 有効性の主要評価項目 術中出血量 13.2. 有効性の副次評価項目 手術時間、開腹移行率、術後在院日数 13.3. 安全性の評価項目 術中偶発症および術後合併症の発生率、その他の有害事象の発</p>	<p>次 (P23) 変更箇所に関連して修正</p>

	術中偶発症および術後合併症の発生率、その他の有害事象の発生率	生率	
p. 22	なし	12. 4. 有害事象の緊急報告と対応 (略) …また、「臨床研究に関する倫理指針」で規定されている「臨床研究に関連する重篤な有害事象」に該当する場合は、 <u>施設責任医師は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こと。その他、「臨床研究に関する倫理指針」及び…(略) …なお、研究代表者/研究事務局は重篤な有害事象の報告を受けた場合、データセンターにも報告することとする。</u>	必要事項と判断し追記。
p. 23	13. 2. 評価基準 1) 出血量 <u>全適格患者の術中出血量を、平均値±標準偏差(SD)で評価する。</u> 2) 手術時間 <u>全適格患者の手術時間を、平均値±標準偏差(SD)で評価する。</u> 3) 開腹移行率 <u>全適格患者を母集団とし、開腹手術に移行した割合を開腹移行率とする。</u> 4) 合併症発生率 <u>全適格患者を母集団とし、合併症が発生した割合を合併症発生率とする。</u> 5) 術後在院日数	削除	ここでの記載は不要と考え削除

	<u>全適格患者の術後在院日数を、平均値±標準偏差(SD)で評価する。</u>		
p. 26	15. 7. 効果・安全性評価委員会の設置 (略) 本試験と関連のないものを効果・安全性評価委員として <u>1</u> 人選定する。	15. 7. 効果・安全性評価委員会の設置 (略) 本試験と関連のないものを効果・安全性評価委員として <u>2</u> 人選定する。	適正な人数とするため修正
p. 28	17. 2. データの集積および解析 登録症例のデータは、本試験の記録用紙を用いてデータセンターに集積する。各施設試験責任医師はプロトコル終了および中止の時点で、記録用紙を速やかにデータセンターへ提出する。 <u>統計解析アドバイザーが検討した解析計画に基づき、データ入力、集計解析をデータセンターで行う。</u>	17. 2. データの集積および解析 登録症例のデータは、本試験の記録用紙を用いてデータセンターに集積する。各施設試験責任医師は定められた提出期限内に、記録用紙を速やかにデータセンターへ提出する。 <u>統計解析責任者が検討した解析計画に基づき、データ入力、集計解析をデータセンターで行う。</u>	記録用紙ごとに提出時期、及び提出期限が異なるため、及び文言統一のため修正した。
p. 28	なし	17. 3. 最終解析 データセンターで入力されたデータが固定された後、すべてのエンドポイントに対する解析を行なう。最終解析結果は統計解析責任者がまとめ、研究事務局、研究代表者、倫理審査委員会に提出する。	必要と判断し追記した。
p. 31	23. 4. <u>統計アドバイザー</u>	23. 4. <u>統計解析責任者</u>	文言統一のため修正した。

ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術
～多施設共同試験～

実施計画書

研究代表者：岩手医科大学 外科学講座 若林 剛
〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1

第1版 (2012年5月7日)

第1.1版 (2012年6月12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. 手術手技	7
0.5. 試験デザイン	8
0.6. 予定症例数と試験期間	8
0.7. 研究代表者	8
0.8. 研究事務局	8
0.9. データセンター	9
1. 目的	9
2. 背景と試験計画の根拠	9
3. 試験デザイン	10
3.1. 評価項目の設定根拠	10
3.2. 臨床的仮説と登録症例数の設定	10
3.3. 試験参加に伴って予想される利益と不利益	11
3.4. 本試験の意義	11
4. 機器情報	11
5. 本試験で用いる基準・定義	12
5.1. 病期分類の基準	12
5.2. 肝予備能評価の基準	12
5.3. 術中合併症の基準	12
5.4. 術後合併症の基準	12
5.5. 有害事象の評価	13
6. 患者選択規準	13
7. 登録	14
7.1. 施設登録	14
7.2. 症例登録	14
7.3. 登録に際しての注意事項	15
8. 治療計画と治療変更基準	15
8.1. 手術計画	15

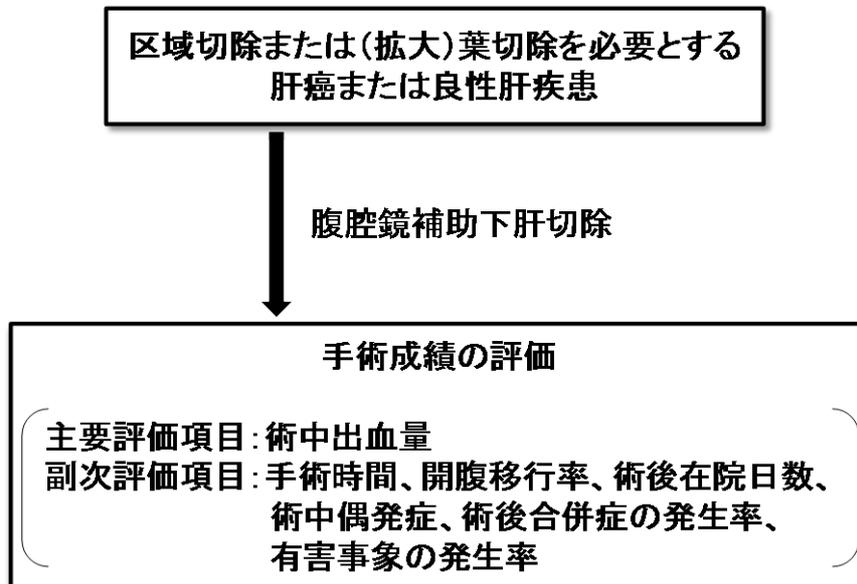
8.2. 手術手技.....	15
8.3. 開腹移行への基準	16
8.4. 中止・完了規準.....	16
9. 可能性のある術中偶発症と術後合併症	16
9.1. 術中偶発症.....	16
9.2. 術後合併症.....	17
10. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール	17
10.1. 登録・手術前までの評価項目	17
10.1.1. 患者背景(登録時).....	17
10.1.2. 臨床検査.....	18
10.1.3. 腫瘍マーカー	18
10.1.4. その他.....	18
10.2. 手術前の評価項目	18
10.3. 手術後の評価項目	18
10.3.1. 手術情報.....	18
10.3.2. 術中所見.....	19
10.3.3. 病理組織検査.....	19
10.3.4. 術後情報.....	19
10.3.5. 臨床検査.....	19
10.3.6. 有害事象.....	19
10.4. 術後健康評価	20
10.5. 中止時	20
11. データ収集.....	21
11.1. 記録用紙の種類と提出期限.....	21
11.2. 記録用紙の提出方法.....	21
11.3. 記入方法.....	22
12. 有害事象(術中偶発症・術後合併症)発生時の対応.....	22
12.1. 有害事象・術中偶発症・術後合併症の定義.....	22
12.2. 有害事象発生時の対応	22
12.3. 重篤な有害事象の定義.....	22
12.4. 有害事象の緊急報告と対応	23
13. 評価項目	23

13.1. 有効性の主要評価項目	23
13.2. 有効性の副次評価項目	23
13.3. 安全性の評価項目	23
14. 統計的事項.....	24
14.1. 解析対象集団	24
14.2. 有効性評価項目の解析	24
14.2.1. 主要評価項目の解析	24
14.2.2. 副次評価項目の解析	24
14.2.3. 安全性評価項目の解析.....	24
15. 倫理的事項.....	24
15.1. 患者の保護.....	24
15.2. インフォームド・コンセント	24
15.3. 新たな情報の報告	26
15.4. プライバシーの保護と患者識別	26
15.5. プロトコルの遵守.....	26
15.6. 施設の倫理審査委員会(治験審査委員会:IRB)の承認	26
15.7. 効果・安全性評価委員会の設置.....	26
15.8. 実施計画書の内容変更について.....	27
15.9. データの二次利用について.....	28
16. モニタリング	28
16.1. 中央モニタリング	28
16.2. 研究計画書からの違反・逸脱.....	28
17. 症例の取り扱いおよびデータの解析	28
17.1. 症例の取り扱い	28
17.2. データの集積および解析.....	29
17.3. 最終解析.....	29
18. データの取り扱いおよび記録等の保存.....	29
18.1. 記録の保存	29
18.2. 研究成績の使用.....	29
19. 試験全体の中止、終了	29
19.1. 試験全体の中止.....	29
19.2. 研究終了および研究終了時の手続き	30

20. 費用負担と補償	30
20.1. 資金源	30
20.2. 患者の費用負担	30
20.3. 患者の健康被害への対応と補償	30
21. 研究結果の帰属と発表	30
22. 知的財産権の帰属先	31
23. 研究組織	31
23.1. 研究協力施設と施設責任医師	31
23.2. 研究代表者	32
23.3. 効果・安全性評価委員	32
23.4. 統計解析責任者	32
23.5. 研究事務局	32
23.6. データセンター	33

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

肝癌および肝良性疾患に対する腹腔鏡補助下肝切術の安全性および有効性を多施設共同試験により評価する。

0.3. 対象

以下の適格規準をすべて満たし、かつ除外規準のいずれにも該当しないことを確認する。

適格規準

- 1) 術前診断が原発性肝癌、転移性肝癌、肝良性疾患に対して拡大葉切除、葉切除、区域切除を行う症例。
- 2) Performance Status が 0-1 の耐術可能な症例。
- 3) Child-Pugh 分類、ICG 検査の結果（登録前 30 日以内）より耐術可能な肝予備能を有していると、施設責任医師または分担医師が判断した症例
- 4) 腫瘍径（最大腫瘍の長径）が 10cm 以下。
- 5) 胆管切除やリンパ節郭清を伴わない。
- 6) 登録前 30 日以内の主要臓器機能について以下の基準を満たしている症例。

i) 骨髄機能

白血球： $\geq 3,000/\text{mm}^3$

好中球： $\geq 1,500/\text{mm}^3$

ii) 腎機能

血清クレアチニン： \leq 施設正常値上限 (ULN)の2倍

- 7) 同意取得時の年齢が満20歳以上であること。
- 8) 被手術者本人に説明文書を用いた説明を行い、本人からの文書による同意が得られていること。

除外規準

- 1) 横隔膜や下大静脈など周囲臓器や大血管への浸潤例。
- 2) 多発肺転移などコントロール不能な肝外病変を有する症例。
- 3) 症状を有する脳転移症例。
- 4) 登録時に症状を有する、あるいは何らかの治療を行っている心疾患を有する症例。または、登録前1年以内に心筋梗塞の既往がある症例。
- 5) 同時性重複癌または無病期間が5年以内の異時性重複癌を有する症例。ただし、治療で治癒が見込める早期癌を合併する症例は登録可能である。
- 6) 間質性肺炎、あるいは肺線維症を有する症例。
- 7) 重篤な感染症を有する症例。
- 8) 重篤な合併症 (腎不全、肝不全、薬剤でコントロール不能な高血圧など)を有する症例。
- 9) 「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」(略称：CTCAE v4.0 - JCOG)で Grade I以上の「末梢運動ニューロパチー」や「末梢性感覚ニューロパチー」を有する症例。
- 10) 避妊する意志のない患者。妊娠中または授乳中の女性。
- 11) 重篤な過敏症の既往を有する症例。
- 12) その他、施設試験責任医師または分担医師が本試験の参加を不相当と認めた症例。

0.4. 手術手技

胆嚢摘出と肝の授動を4本のトロカー(臍部、心窩部、右季肋部、側腹部)で腹腔鏡下に施行後、右肋弓下または心窩部正中に約8cm-12cmの小開腹をおき、この部位から腹腔鏡補助下に肝切離操作を行う。グリソン鞘の処理は一括また

は動脈・門脈の個別処理のいずれかで行う。肝離断操作に用いる器械は基本的に開腹手術と同様である。肝離断は前方からのアプローチとなるため、右葉切除、中央区域切除、後区域切除などは肝部下大静脈と肝の間にテープを通して **liver hanging maneuver** を用いる。左葉切除では外側区域背側の **Arantius** 管に沿わせた位置にテープを留置し牽引する。離断面からの出血は小開腹創からの止血操作が安全に可能である。また、出血量の軽減のため、肝離断前に肝実質表層 **2cm** をラジオ波前凝固する。肝静脈や主要グリソン鞘を穿刺しないよう、細心の注意を払う。止血を目的としたラジオ波の使用は適応外であるが、出血量軽減のために重要な手技である。肝静脈などの太い脈管の切離は主に自動縫合器を使用し、切除肝は小開腹創より回収する。ドレーンの挿入はトロカー孔を利用する。

0.5. 試験デザイン

主要評価項目：術中出血量

副次評価項目：手術時間、開腹移行率、術後在院日数、術中偶発症、術後合併症の発生率、有害事象の発生率

0.6. 予定症例数と試験期間

予定症例数：80 例

試験期間：3 年

登録期間：2 年

観察期間：登録期間終了後 1 年

0.7. 研究代表者

岩手医科大学 外科学講座 若林 剛

住所：〒020-8505 岩手県盛岡市内丸 1 9-1

TEL：019-651-5111 (内線 3627)

FAX：019-651-7166

e-mail：gowaka@iwate-med.ac.jp

0.8. 研究事務局

岩手医科大学 外科学講座 新田 浩幸

住所：〒020-8505 岩手県盛岡市内丸1-9-1

TEL：019-651-5111 (内線 3627)

FAX：019-651-7166

e-mail：hnitta@iwate-med.ac.jp

0.9. データセンター

東北大学病院臨床試験推進センター 統計・データ管理部門

住所：〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

TEL：022-717-7137

FAX：022-717-7580

e-mail：dc024@trc.med.tohoku.ac.jp

1. 目的

肝臓および肝臓疾患に対する腹腔鏡補助下肝切除術の安全性および有効性を多施設共同試験により評価する。

主要評価項目：術中出血量

副次評価項目：手術時間、開腹移行率、術後在院日数、

術中偶発症、術後合併症の発生率、有害事象の発生率

2. 背景と試験計画の根拠

腹腔鏡下肝切除術は1990年代始めに報告され¹⁾、徐々に葉切除などの大きな肝切除も行われるようになり²⁾、現在ではドナー肝切除にも応用されている³⁾。その低侵襲性(出血量軽減,在院日数短縮)も示されているが⁴⁾、完全腹腔鏡下での葉切除は手術の難度が高く、本邦では一般的な普及には至っていない。

ラジオ波による肝切離前熱凝固の出血量軽減効果は2002年に報告された⁵⁾。この手法に関連する合併症および死亡はなく、安全性も示されている。しかし、国内外で開腹肝切除術や腹腔鏡下肝切除術に臨床応用されているものの、多施設共同による大規模な試験報告はない。

我々は、肝の授動を腹腔鏡下で、ラジオ波で肝実質の表層を熱凝固したのちの肝切離操作を腹腔鏡補助下(小開腹下)で行う独自の手法により⁶⁾、2002年から葉切除などの大きな肝切除を119例行った。高度な内視鏡手術手技を必要とせず、肝臓外科医が行いやすい術式である。本術式(腹腔鏡補助下肝切除術)の小開腹創

は、一般的な開腹肝切除の創と比較して約1/5であるが、過去の開腹肝切除と比較して手術時間に差はなく、有意な出血量の軽減と術後在院日数の短縮を認めた。ドナーにおける術後1年までの愁訴をみると、傷の痛みや違和感などの創部関連愁訴、食欲不振などの消化器症状が、生体肝移植ドナーに関する調査(日本肝移植研究会ドナー調査委員会,2005)での結果と比較し明らかに軽微であった。本術式は安全に施行可能であり、患者の手術侵襲を軽減する有用な術式と考えられる。

腹腔鏡補助下肝切除術の安全性と有用性を検討した多施設共同による大規模な臨床試験はない。また、ラジオ波による肝切離前熱凝固の有用性を示すことは、安全な肝切除を目指すうえで重要である。

- 1) Gagner M, Rheault M, Dubuc J. Laparoscopic partial hepatectomy for liver tumor. Surg Endosc. 1992; 6: 97-98
- 2) O' Rourke N, Fielding G. Laparoscopic right hepatectomy: surgical technique. J Gastrointest Surg, 2004; 8: 213-216.
- 3) Koffron AJ, Kung R, Baker T, et al. Laparoscopic-assisted right lobe donor hepatectomy. Am J Transplant. 2006; 6: 2522-2525.
- 4) Koffron AJ, Auffenberg G, Kung R, et al. Evaluation of 300 minimally invasive liver resections at a single institution: less is more. Ann Surg. 2007; 246: 385-392.
- 5) Weber JC, Navarra G, Jiao LR, et al. New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. Ann Surg. 2002; 236:560-3.
- 6) Nitta H, Sasaki A, Fujita T, et al: Laparoscopy-assisted major liver resections employing a hanging technique: the original procedure. Ann Surg 2010; 251: 450-453.

3. 試験デザイン

3.1. 評価項目の設定根拠

腹腔鏡補助下肝切除にラジオ波焼灼システムを用いる理由は出血量軽減が目的であり、主要評価項目を術中出血量とした。また、術式そのものの安全性と有効性を評価するため、副次評価項目を手術時間、開腹移行率、術後在院日数、術中偶発症、術後合併症の発生率、有害事象の発生率とした。

3.2. 臨床的仮説と登録症例数の設定

先行研究等を勘案し、ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除（以下、プロトコール治療）における出血量の平均値が600ml（閾値出血量）より少なかった場合に、プロトコール治療が有用であると判断する。プロトコール治療を用いた場合に期待される出血量の平均値を400ml（期待出血量）、閾値出血量を600ml、出血量の標準偏差を700mlとした場合に、検定の有意水準片側5%、検出力80%にて必要な被験者数は76人となる。被験者の脱落等を考慮し、80人を登録症例数と設定する。

3.3. 試験参加に伴って予想される利益と不利益

本術式は自費によって施行し、その他の入院費用は通常の保険診療で行われるため、患者が本試験に参加することで得られる特別な診療上・経済上の利益はない。

本術式はこれまでの経験により定型化された安全な術式であり、試験参加に伴う不利益はないものと考えられる。本術式の施行にあたっては、十分な経験を積んだ医師が必ず参加することで、後述する有害事象を回避できるものと推察される。

起こりえる有害事象としては、肝離断面のラジオ波前凝固の穿刺に伴う出血、腹腔鏡下操作による肝の授動時における副腎、短肝静脈、肝静脈からの出血、自動縫合器を用いたグリソン鞘や肝静脈の切離における出血が挙げられる。内視鏡による拡大視効果により繊細で安全性の高い手術が可能となるが、大きな出血を伴った場合は止血操作を行う術野の確保が困難であるため、速やかに開腹手術に移行し対応する。

3.4. 本試験の意義

本試験により腹腔鏡補助下肝切除術の安全性および有効性を明らかにできる。この結果により、本術式は安全性を担保した手術として今後の普及が期待され、年間 15,000 から 20,000 例の肝切除術で約半数に行われると予想される。わが国では肝臓は悪性新生物死亡原因の第4位であり、同じく第3位の大腸癌は約3割に肝転移を有するが、本術式により根治的かつ低侵襲にこれらのがん治療を行うことで、がん患者の QOL の改善と予後の向上が期待される。また、本試験により安全性が最も担保されるべきドナー肝切除への本術式の応用が急速に進むと考えられる。これは、わが国で年間数百例行われている生体肝移植において、健常なドナーにかかる肉体的・精神的負担を大きく軽減出来ることを意味している。以上、本試験により腹腔鏡補助下肝切除術の有用性が証明されれば、術後在院日数の短縮から医療経済にも有利であり、患者およびドナーの早期社会復帰が可能になることから、国民の保健・医療・福祉の向上を通じ社会への貢献も非常に大きいものと考えられる。

4. 機器情報

本試験のラジオ波焼灼システムは下記の通りである (添付文書参照)。

Cool-tip RF システム (コヴィディエンジャパン株式会社)

本体 : Cool-tip RF ジェネレーター

ニードル : Cool-tip RF ニードル 20cmX2cm

5. 本試験で用いる基準・定義

5.1. 病期分類の基準

原発性肝癌の病期分類は原発性肝癌取扱い規約第5版(2009年)に従って行う。
転移性肝癌および腫瘤を伴う肝良性疾患は、腫瘍径と個数を記載する。

5.2. 肝予備能評価の基準

Child-Pugh 分類と ICG 検査(15 分値)を用いる。

Child-Pugh 分類

項目 \ ポイント	1	2	3
腹水	ない	少量	中等度
血清ビリルビン値 (mg/dl)	2.0未満	2.0-3.0	3.0超
血清アルブミン値 (g/dl)	3.5超	2.8-3.5	2.8未満
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
プロトロンビン活性値 (%)	70超	40-70	40未満

A 5-6点 B 7-9点 C 10-15点

5.3. 術中合併症の基準

術中合併症は、「5.5 有害事象の評価」と同様に「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」(略称 : CTCAE v4.0 - JCOG) を用いる。

5.4. 術後合併症の基準

術後合併症はその種類と Clavien-Dindo 分類によりその程度を記載する。

Clavien-Dindo分類

-
- I: 正常な術後経過からの逸脱で、薬物療法、または外科的治療、内視鏡的治療、IVR治療を要さないもの。ただし、制吐剤、解熱剤、鎮痛剤、利尿剤による治療、電解質補充、理学療法は必要とする治療に含めない(これらが必要と判断されたり行われたりしていてもGrade Iとする)。また、ベッドサイドでの創感染の開放はGrade Iとする。
 - II: 制吐剤、解熱剤、鎮痛剤、利尿剤以外の薬物療法を要する。
輸血および中心静脈栄養を要する場合を含む。
 - III: 外科的治療、内視鏡的治療、IVR治療を要する。
 - IIIa: 全身麻酔を要さない治療
 - IIIb: 全身麻酔下での治療
 - IV: IC/ICU管理を要する、生命を脅かす合併症 (中枢神経の合併症を含む)
 - IVa: 単一の臓器不全 (透析を含む)
 - IVb: 多臓器不全
 - V: 患者の死亡
-

5.5. 有害事象の評価

- (1)有害事象の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」(略称: CTCAE v4.0 - JCOG) を用い、有害事象の **Grade** に際してそれぞれ 0~4 の定義内容にもっとも近いものとする。
- (2)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報告書に記述し、急送報告を行う。(急送報告を含む事後の検討において **Grade5** とするかどうかが決定される)
- (3)有害事象が発現した場合にはその臨床所見を記録用紙に (有害事象名とその **Grade**、および **Grade** の発現日など) 記載する。
- (4)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。

6. 患者選択規準

以下の適格規準をすべて満たし、かつ除外規準のいずれにも該当しないことを確認する。

適格規準

- 1) 術前診断が原発性肝癌、転移性肝癌、肝良性疾患に対して拡大葉切除、葉切除、区域切除を行う症例。
- 2) **Performance Status** が 0-1 の耐術可能な症例。
- 3) **Child-Pugh** 分類、**ICG** 検査の結果 (登録前 30 日以内) より耐術可能な肝予備能を有していると、施設責任医師または分担医師が判断した症例。
- 4) 腫瘍径 (最大腫瘍の長径) が 10cm 以下。
- 5) 胆管切除やリンパ節郭清を伴わない。
- 6) 登録前 30 日以内の主要臓器機能について以下の基準を満たしている症例。
 - i) 骨髄機能
 - 白血球 : $\geq 3,000/\text{mm}^3$
 - 好中球 : $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ii) 腎機能
 - 血清クレアチニン : \leq 施設正常値上限 (ULN) の 2 倍
- 7) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上であること。
- 8) 被手術者本人に説明文書を用いた説明を行い、本人からの文書による同意が得られていること。

除外規準

- 1) 横隔膜や下大静脈など周囲臓器や大血管への浸潤例。
- 2) 多発肺転移などコントロール不能な肝外病変を有する症例。
- 3) 症状を有する脳転移症例。
- 4) 登録時に症状を有する、あるいは何らかの治療を行っている心疾患を有する症例。または、登録前1年以内に心筋梗塞の既往がある症例。
- 5) 同時性重複癌または無病期間が5年以内の異時性重複癌を有する症例。ただし、治療で治癒が見込める早期癌を合併する症例は登録可能である。
- 6) 間質性肺炎、あるいは肺線維症を有する症例。
- 7) 重篤な感染症を有する症例。
- 8) 重篤な合併症 (腎不全、肝不全、薬剤でコントロール不能な高血圧など)を有する症例。
- 9) 「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」(略称: CTCAE v4.0 - JCOG)で Grade I 以上の「末梢運動ニューロパチー」や「末梢性感覚ニューロパチー」を有する症例。
- 10) 避妊する意志のない患者。妊娠中または授乳中の女性。
- 11) 重篤な過敏症の既往を有する症例。
- 12) その他、施設試験責任医師または分担医師が本試験の参加を不相当と認めた症例。

7. 登録

7.1. 施設登録

- 1) 施設試験責任医師は、倫理審査委員会承認通知書の写し、「施設登録依頼書」および「臨床検査基準値一覧」に必要事項を記入の上、データセンターに FAX で送付する。
- 2) データセンターは施設登録を行い、「施設登録完了連絡書」および「臨床検査基準値一覧登録連絡書」を施設試験責任医師に FAX で送付する。

7.2. 症例登録

- 1) 施設試験責任医師または分担医師は、患者からインフォームド・コンセントを取得する。
- 2) インフォームドコンセント取得後、施設試験責任医師または分担医師は、別

に定める登録手順に従い **Web** より症例登録を行う。登録情報が適格性を満たしている場合には適格症例と判定され、症例登録番号が表示されるが、適格性を満たさなかった場合には、不適格症例と判定され症例登録番号は発行されない。

- 3) 症例登録完了後に、症例登録番号が発行された適格性を満たした症例に対し、施設試験責任医師または分担医師は本術式を行う。

7.3. 登録に際しての注意事項

登録に際し不明な点がある場合や、重複登録・誤登録が判明した場合にはデータセンターへ速やかに連絡すること。

8. 治療計画と治療変更基準

8.1. 手術計画

症例登録後 4 週間以内に本術式を行う。また、本術式を施行するにあたっては腹腔鏡補助下肝切除の十分な経験のある医師を 1 名以上必ずスタッフとして加える。

8.2. 手術手技

胆嚢摘出と肝の授動を 4 本のトロカー(臍部、心窩部、右季肋部、側腹部)で腹腔鏡下に施行後、右肋弓下または心窩部正中に約 **8cm-12cm** の小開腹をおき、この部位から腹腔鏡補助下に肝切離操作を行う。グリソン鞘の処理は一括または動脈・門脈の個別処理のいずれかで行う。肝離断操作に用いる器械は基本的に開腹手術と同様である。肝離断は前方からのアプローチとなるため、右葉切除、中央区域切除、後区域切除などは肝部下大静脈と肝の間にテープを通して **liver hanging maneuver** を用いる。左葉切除では外側区域背側の **Arantius** 管に沿わせた位置にテープを留置し牽引する。離断面からの出血は小開腹創からの止血操作が安全に可能である。また、出血量の軽減のため、肝離断前に肝実質表層 **2cm** をラジオ波前凝固する。肝静脈や主要グリソン鞘を穿刺しないよう、細心の注意をはらう。止血を目的としたラジオ波の使用は適応外であるが、出血量軽減のために重要な手技である。肝静脈などの太い脈管の切離は主に自動縫合器を使用し、切除肝は小開腹創より回収する。ドレーンの挿入はトロカー

孔を利用する。

8.3. 開腹移行への基準

腹腔鏡下または腹腔鏡補助下では制御不能な出血を生じた場合、前述の手術手技を完遂できない場合は開腹移行する。切開創が 12cm を超える場合を開腹移行とする。開腹移行となっても本試験は中止とせず、観察を継続する。

8.4. 中止・完了規準

(1) 中止規準

下記事項が認められた場合には、臨床試験を中止し、中止日および中止理由について症例報告書に記載する。また、有害事象・術中偶発症・術後合併症により中止した場合は、転帰について確認し、症例報告書に記載する。

- 1) 被験者が同意を撤回した場合
- 2) 登録後に不適格症例であることが判明した場合
- 3) 有害事象・術中偶発症・術後合併症等 により、試験の継続が困難であると医師が判断した場合
- 4) 被験者が死亡した場合
- 5) 医師が中止と判断した場合

(2) 完了規準

本手術後 365±30 日の評価が終了した日を「完了日」とする。

9. 可能性のある術中偶発症と術後合併症

可能性のある術中偶発症と術後合併症を下記に示す。開腹肝切除にはなく本術式に起こりうる術中偶発症と術後合併症は、ガス塞栓と高 CO₂ 血症である。しかし、気腹操作で行う手技は胆摘と肝の授動のみであり、生じる可能性は極めて低いと考えられる。腹腔鏡下操作時に肝静脈や下大静脈を損傷した場合、速やかな修復が図れない時は「8.3. 開腹移行への基準」に従い開腹に移行する。

9.1. 術中偶発症

- 1) 出血

- 2) 他臓器損傷
- 3) 肝破裂
- 4) ガス塞栓

9.2. 術後合併症

- 1) 術後出血
- 2) 胆汁漏
- 3) 胆管狭窄
- 4) 胸水
- 5) 腹水
- 6) 肺塞栓
- 7) 創感染
- 8) イレウス（麻痺性イレウス、閉塞性イレウス）
- 9) Biloma
- 10) 腹腔内感染
- 11) せん妄
- 12) 肝膿瘍
- 13) 消化管出血
- 14) 肺炎
- 15) 高 CO2 血症
- 16) 肝不全

10. 評価項目、臨床検査、評価スケジュール

下記の項目について調査・確認し、治療開始前記録および治療開始後記録に記載する(添付文書参照)。評価スケジュールを表に示す。

10.1. 登録・手術前までの評価項目

10.1.1. 患者背景（登録時）

下記の項目について、登録前（適格性の確認）までに調査・確認する
性別、生年月日、身長・体重（登録前 30 日以内）、PS（登録前 30 日以内）、
同意取得日、疾患名（初発・再発）、肝硬変の有無、臨床病期（画像診断所見：
占居部位、腫瘍個数、大きさ、辺縁、腫瘍内部、血管侵襲、遠隔臓器転移）、既

往歴（腹部手術既往、重篤な過敏症は過去全て、その他については登録前 1 年間のもの）、合併疾患の有無（登録前 30 日以内に確認されているもの）、感染症、アルコール多飲歴

10.1.2. 臨床検査

下記の項目について、登録前 30 日以内に測定・評価を行う。

血液一般:白血球、好中球

血液生化学:血清クレアチニン

ICG 検査

10.1.3. 腫瘍マーカー

下記の項目について、登録前 30 日以内に測定・評価を行う。

AFP、PIVKA-II、CEA、CA19-9 (必要な腫瘍マーカーを測定)

10.1.4. その他

下記の項目について、登録前 30 日以内に測定・評価を行う。

Child-Pugh 分類（血清ビリルビン（総ビリルビン）、血清アルブミン、プロトロンビン活性（%）、腹水、脳症）

10.2. 手術前の評価項目

臨床検査

下記の項目について、手術前 10 日以内に測定・評価を行う。

血液一般:白血球、赤血球、ヘモグロビン、血小板

血液生化学:血清アルブミン、AST、ALT、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、ChE、尿素窒素、血清クレアチニン、HbA1c (NGSP 値、又は JDS 値)

血液凝固検査 : PT(INR)

10.3. 手術後の評価項目

10.3.1. 手術情報

術式、手術日、手術時間、術中出血量、切開創の長さ、術中偶発症の有無、開腹移行の有無、Cool-tip に伴う偶発症の有無、輸血の有無、切除肝重量、切除率

10.3.2. 術中所見

肉眼分類、占居部位、大きさ、個数、存在範囲、発育様式、被膜形成、被膜浸潤、隔壁形成、漿膜浸潤、リンパ節転移、血管侵襲 (p,v,a)、胆管侵襲、腹膜播種性転移、切除断端の浸潤、非癌部の所見、T 因子、N 因子、M 因子、stage、リンパ節郭清、癌の遺残、治癒度

10.3.3. 病理組織検査

病理組織診断、組織学的分化度、組織構造、占居部位、大きさ、個数、存在範囲、肉眼分類、発育様式、被膜形成、被膜浸潤、隔壁形成、漿膜浸潤、リンパ節転移、血管侵襲 (p,v,a)、胆管侵襲、肝内転移、腹膜播種、切除断端、非癌部の所見、繊維化、活動性、T 因子、N 因子、M 因子、stage、治癒度

10.3.4. 術後情報

術後合併症の有無、ドレーン抜去、歩行・水分・食事開始時期、排ガス・排便 (の開始時期)、患者退院日、術後在院日数

10.3.5. 臨床検査

下記の項目について、手術後 7 日目に測定・評価を行う。

血液一般: 白血球、赤血球、ヘモグロビン、血小板

血液生化学: 血清アルブミン、AST、ALT、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、ChE、尿素窒素、血清クレアチニン

血液凝固検査: PT(INR)

10.3.6. 有害事象

手術時から退院時まで発生した有害事象について下記の項目を記録する。

有害事象名、発現日、重症度、因果関係の有無、重篤度

なお、重篤な有害事象については上の記録に併せ、「12.4. 有害事象の緊急報告と対応」に従うこととする。

10.4. 術後健康評価

下記の項目について決められた時期に評価を行う。
 創部関連愁訴の有無（術後 90 日、180 日、365 日）
 整溶性の満足度（術後 90 日、180 日、365 日）
 健康状態 SF-8（術後 180 日、365 日）

10.5. 中止時

下記の項目について、中止時に測定・評価を行う。
 治療中止情報：治療中止日、中止理由
 転帰：生存、不明:最終生存確認日（死亡の場合:死亡日、死亡理由）

評価項目、臨床検査、評価スケジュール

評価項目	登録時	手術前	術中	術後 7 日目 (±1 日)	退院時	術後 90 日目 (±14 日)	術後 180 日目 (±14 日)	術後 365 日目 (±30 日)	中止時
患者背景情報	●								
身長・体重	●								
術前診断	●								
臨床検査	血液一般	●	●	●					
	生化学検査	●	●	●					
	腫瘍マーカー	●							
肝予備能	●								
手術情報 ^{※1}			●						
原発性肝癌取扱い規約での評価			●						
病理組織検査			●						
術後情報			←→						
術後健康評価 ^{※2}						●	●	●	
術中偶発症・術後合併症・有害事象の調査			←→						

中止時情報・転帰										●
----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

※1 : 手術情報・・・「10.3.1. 手術情報」にもとづき調査を実施

※2 : 術後健康評価・・・「10.4. 術後健康評価」にもとづき調査を実施

検査・評価日許容範囲

1. 登録時
2. 手術前
3. 術中
4. 術後 7 日目（許容範囲：±1 日）
5. 術後 90 日（許容範囲：±14 日）
6. 術後 180 日（許容範囲：±14 日）
7. 術後 365 日（許容範囲：±30 日）

11. データ収集

11.1. 記録用紙の種類と提出期限

本試験で用いる記録用紙の提出期限は以下の通りとする。

治療開始前記録：登録 2 週間以内

治療開始後記録：退院後 30 日以内

術後 90 日後記録：術後 120 日以内

術後 180 日後記録：術後 210 日以内

術後 365 日後記録：術後 425 日以内

中止時記録：記入後速やかに

11.2. 記録用紙の提出方法

施設試験責任医師または分担医師は、記入が完了した記録用紙を提出期限内にデータセンターへ提出する。ただし、提出前にコピーを作成し、施設試験責任医師または分担医師が保管する。

記録用紙の送付先：

東北大学病院臨床試験推進センター 統計・データ管理部門

住所：〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

TEL：022-717-7137

FAX：022-717-7580

11.3. 記入方法

記入の際、以下の事項を遵守すること。

- 1) 黒または青色のボールペンまたはペンで記入する。
- 2) 記入および訂正は施設試験責任医師または分担医師が行う。ただし、医学的判断を伴わない箇所については、施設試験責任医師または分担医師の監督のもと、その他のものが記入・訂正してもよい。
- 3) 施設試験責任医師または分担医師は記入内容を点検・確認したうえで所定の欄に署名する。
- 4) 記入に関して質問がある場合は、データセンターに問い合わせをする。

12. 有害事象（術中偶発症・術後合併症）発生時の対応

12.1. 有害事象・術中偶発症・術後合併症の定義

有害事象とは、手術時から退院時までの間に発生した、対象患者に生じるあらゆる好ましくない兆候、症状または疾病のことを指し、治療や処置との因果関係は問わない。

また、有害事象のうち、術中偶発症とは「9.1 術中偶発症」を指し、術後合併症とは「9.2 術後合併症」のそれぞれの項目を指す。

12.2. 有害事象発生時の対応

実施責任医師または分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な診察と治療を行う。

12.3. 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、有害事象のうち以下のものをいう。

- 1) 死に至る又はおそれのあるもの
- 2) 次に掲げる症例であって、当該症例の発生又は発生件数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が従来の治療成績から予測できないもの。
 - ア) 入院又は入院期間の延長
 - イ) 日常生活に支障をきたす程度の機能不全を示す又はそのおそれのあるもの
 - ウ) ア)、イ)のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの

エ) 1)又はア)若しくはイ)にあげる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤なもの

12.4. 有害事象の緊急報告と対応

「12.3.重篤な有害事象の定義」で規定した有害事象が発生した場合は、下記の通りの手順で報告を行う。

(報告手順)

当該症例の施設責任医師又は分担医師は、緊急報告義務のある有害事象の発現を知り得てから72時間以内に、当該有害事象の種類・程度および登録番号等を研究代表者/研究事務局に第1報報告書を提出する。さらに、7日以内のできるだけ早い時期に報告書により研究代表者に報告する。追加報告があれば15日以内に可能な限り完全な報告書を研究代表者に報告する。研究代表者は、それぞれの報告を直ちに各施設試験責任医師に伝達する。また、「臨床研究に関する倫理指針」で規定されている「臨床研究に関連する重篤な有害事象」に該当する場合は、施設責任医師は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こと。その他、「臨床研究に関する倫理指針」及び高度医療評価制度で定められている有害事象等の報告手順にも従うこととする。

なお、研究代表者/研究事務局は重篤な有害事象の報告を受けた場合、データセンターにも報告することとする。

13. 評価項目

13.1. 有効性の主要評価項目

術中出血量

13.2. 有効性の副次評価項目

手術時間、開腹移行率、術後在院日数

13.3. 安全性の評価項目

術中偶発症および術後合併症の発生率、その他の有害事象の発生率

14. 統計的事項

14.1. 解析対象集団

選択規準を満たし、プロトコール治療を受け評価項目に関するデータが存在する患者を有効性に関する解析対象集団とする。また、プロトコール治療を受けた患者を安全性の解析対象集団とする。

14.2. 有効性評価項目の解析

14.2.1. 主要評価項目の解析

主要評価項目である出血量について、平均値が閾値出血量600mlと等しいという帰無仮説の検定を行う。有意水準は片側5%とする。平均値の点推定値と90%信頼区間を算出する。

14.2.2. 副次評価項目の解析

手術時間、術後在院日数の平均値及び、開腹移行率の点推定値と信頼区間を算出する。

14.2.3. 安全性評価項目の解析

術中偶発症および術後合併症の発生率の点推定値と信頼区間を算出する。有害事象発生率（割合）は各有害事象の頻度を集計すると共に、**Grade III** 以上の有害事象発生割合、**Grade IV** の有害事象発生割合の点推定値と信頼区間を算出する。

15. 倫理的事項

15.1. 患者の保護

本試験に関係するすべての医師はヘルシンキ宣言(2008年10月ソウル総会)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日改訂版)に従って本試験を実施する。

15.2. インフォームド・コンセント

施設試験責任医師または分担医師は、患者に対し十分な理解が得られるよう、必要事項を記載した説明文書を提供し、以下の内容を文書および口頭で詳しく説明を行う。また、患者が質問する機会と、試験に参加するか否かを判断する

のに必要な時間を与えた上で、参加について文書による同意を得る。患者本人が試験参加に同意した場合、付表の同意書を用い、説明をした施設試験責任医師または分担医師名、同意を得た日付を記載し、施設試験責任医師または分担医師、患者各々が署名する。同意書は2部コピーし、1部は患者本人に手渡し、1部は施設が保管する。原本はカルテに保管する。

- ① 当該試験への参加が任意である旨。
- ② 当該試験への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと。
- ③ 被験者はいつでも不利益を受けることなく撤回することができること。
- ④ 被験者として選定された理由。
- ⑤ 高度医療の意義、目的、方法及び期間。
- ⑥ 実施者の氏名及び職名。
- ⑦ 予測される当該試験の結果、当該試験に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険並びに必然的に伴う不快な状態、当該試験終了後の対応。
- ⑧ 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者への個人情報保護や当該試験の独創性の確保に支障がない範囲で、当該試験の計画及び当該試験の方法についての資料を入手又は閲覧することができること。
- ⑨ 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること。
- ⑩ 当該試験結果により特許等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合の帰属先。
- ⑪ 被験者を特定できないようにした上で、当該試験の成果が公表される可能性があること。
- ⑫ 当該試験に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり。
- ⑬ 当該試験に伴う補償の有無と、補償内容。
- ⑭ 問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報。
- ⑮ 当該試験の重要性及び被験者の当該試験への参加が当該試験を実施するに当たり必要不可欠な理由。
- ⑯ 他の治療方法に関する事項。

- ⑰ 診療記録の調査及びプライバシーの保護について。
- ⑱ 健康被害が発生する可能性及びその場合に必要な治療が行われること。
- ⑲ 倫理審査委員会の種類、各倫理審査委員会において調査審議を行う事項
その他当該高度医療に係る倫理審査委員会に関する事項。
- ⑳ 費用負担について

15.3. 新たな情報の報告

本術式の有効性、安全性に関する新たな情報を得た場合、研究代表者は必要に応じて、各施設の医師に文書にて報告する。各施設の医師は患者にすみやかにその旨を通知し、患者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

15.4. プライバシーの保護と患者識別

登録患者の氏名はデータセンターに知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。患者名など、第三者が直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。

15.5. プロトコールの遵守

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試験実施計画書を遵守する。

15.6. 施設の倫理審査委員会(治験審査委員会：IRB)の承認

本試験の実施に際しては、本試験実施計画書および患者への説明文書が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。承認が得られた場合、施設試験責任医師または分担医師は承認文書のコピーを研究事務局へ送付する。

15.7. 効果・安全性評価委員会の設置

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等について審議し、提言を行うために、効果・安全性評価委員会を設置する。本試験と関連のないものを効果・安全性評価委員として 2 人選定する。

15.8. 実施計画書の内容変更について

実施計画書の内容を変更する場合には、変更在先立ち、データセンター長および各施設の試験責任医師に内容の確認をした後、効果・安全性評価委員会での承認を得る。

変更内容が試験実施計画の重要な変更と考えられる否かによって、以下の改正か改訂に相当するかは効果・安全性評価委員会が決定し承認する。

改正 Amendment

試験の被験者のリスクを増大させる、試験の主要評価項目に関係するなどの試験計画の重要な変更と考えられる変更。各施設の倫理審査委員会又は IRB の審査承認を要する。

改訂 Revision

試験の被験者のリスクを増大させる可能性がない、試験の主要評価項目に関係しないなどの試験計画の軽微な変更。各施設の倫理審査委員会又は IRB の審査承認については各施設の取り決めに従う。

実施計画書の内容変更をする場合、効果・安全性評価委員会の承認を得る。

変更の重大性に関わらず、全ての改定内容とその理由を主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会に報告する。改定内容が重大と判断される場合、主任研究者の所属する研究機関の倫理審査委員会での再審査および承認を要する。

重大と判断される実施計画書の改正とは、以下のいずれかの項目が変更されることをいう。

- 1)試験デザイン
- 2)研究対象（適格基準）
- 3)エンドポイント
- 4)目標症例数
- 5)予期される有害事象

実施計画書に改定があった場合には、試験責任医師は、それに応じて被験者への説明文書を改定する。また、実施計画書の表紙に版番号と承認日を追記する。

15.9. データの二次利用について

本試験で得られたデータについては個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用（メタアナリシスなど）することがある。

16. モニタリング

16.1. 中央モニタリング

中央モニタリングとして、データセンターが患者登録票、症例報告書などの試験参加施設から送付された資料に記載された患者に関する内容を確認し、臨床研究が研究計画書に従って行われているかを監視・管理する。

16.2. 研究計画書からの違反・逸脱

本手術、臨床検査や安全性・有効性の評価等が研究計画書の規定に従って行われなかったものを研究計画書からの逸脱とする。中央モニタリングの実施に際して、あらかじめ、もしくは試験開始後に統計解析責任者、データセンター、及び研究代表医師、研究事務局間で取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性」として取り扱われる。

なお、逸脱は以下のいずれかに分類される。

(i) 違反

本臨床研究の評価項目の評価に影響を及ぼす、分担医師/施設に原因がある、故意または系統的、危険または逸脱の程度が著しい、臨床的に不適切であるなどの研究計画書の規定からの逸脱。

(ii) 逸脱

(i) の違反にも、(iii) の許容範囲にも該当しない逸脱。

(iii) 許容範囲

研究代表医師/研究事務局、統計解析責任者、データセンター間で、研究開始前または研究開始後に設けた許容範囲内の研究計画書からの逸脱。

17. 症例の取り扱いおよびデータの解析

17.1. 症例の取り扱い

症例の取り扱いについては施設外閲覧 (extramural review) を行い、登録症例の適格性、安全性および有効性を確定する。施設外閲覧は効果・安全性評価委員会において判定委員 2 名以上で検討し、判定を確定する。

17.2. データの集積および解析

登録症例のデータは、本試験の記録用紙を用いてデータセンターに集積する。各施設試験責任医師は定められた提出期限内に、記録用紙を速やかにデータセンターへ提出する。統計解析責任者が検討した解析計画に基づき、データ入力をデータセンターで行う。

17.3. 最終解析

データセンターで入力されたデータが固定された後、すべてのエンドポイントに対する解析を行なう。最終解析結果は統計解析責任者がまとめ、研究事務局、研究代表者、倫理審査委員会に提出する。

18. データの取り扱いおよび記録等の保存

18.1. 記録の保存

記録用紙または症例データ、あるいはその写しなどの記録の取り扱いに関しては、本研究の中止もしくは終了後 5 年間保管する。

18.2. 研究成績の使用

本試験に関するすべての情報は機密扱いとする。研究代表者から事前承認を得ない限り、当該試験以外の目的には使用しない。

19. 試験全体の中止、終了

19.1. 試験全体の中止

以下のいずれかに該当する場合は、本試験全体の中止を検討する。

- (i) 本手術に起因する重篤な有害事象が発生し、効果安全性評価委員会において中止と判断された場合
- (ii) 本手術に起因する副作用の発生頻度が著しく高い場合
- (iii) いずれかの治療方法が他方より明らかに有効であると判断された場合
- (iv) 症例登録の遅れ、研究計画書の逸脱の頻発などの理由により、本臨床研究の完遂が困難と判断された場合。
- (v) その他、本研究の継続が不要と判断すべき情報を得た場合

研究の中止の必要性があると判断した場合には効果安全性評価委員会の判断を仰ぎ、中止が決定された場合は理由と対応を各施設の実施責任医師または分担医師、統計解析責任者、データセンターに連絡を行う。連絡を受けた実施責任医師または分担医師は患者にその旨伝え、適切な対応をとる。また、医療機関の長、医療機関内の関連部門へ連絡をする。

19.2. 研究終了および研究終了時の手続き

本臨床研究はデータベース固定を持って終了とする。

また、本臨床研究を終了したときは、事務局から参加施設、効果安全性評価委員会、厚生労働省医政局長に対してその旨を文書にて報告を行う。

20. 費用負担と補償

20.1. 資金源

資金源は厚生労働科学研究費補助金(ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術の多施設共同試験)とする。

20.2. 患者の費用負担

本研究は手術費用を厚生労働省科研費(ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術の多施設共同試験)で行い、他の検査・入院費用などは通常の保険診療で行う。

20.3. 患者の健康被害への対応と補償

本臨床研究の実施に伴い、患者に健康被害が発生した場合は、実施責任医師、及び分担医師は適切な処置を講じる。また、研究代表医師は補償保険へ加入し、本研究に起因して患者に生じた健康被害の治療に要する費用、その他損失を補償する。

21. 研究結果の帰属と発表

本研究の成果は、研究グループに帰属するものとし、結果の如何に関わらず研究成果を公表するものとする。研究結果の学会、論文発表に際しては、発表時点での研究代表者のポリシーに従う。発表時点で明確なポリシーが定まっていない場合、以下の原則に従う。主たる公表論文は最終解析後に英文誌へ投稿する。

- (1) プロトコールで規定された最終解析、またはプロトコールに明記されている公表目的での中間解析以外は発表を行わない。
- (2) ただし、研究代表者または研究事務局は、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文(総説)発表は行うことができる。
- (3) 研究の主たる公表論文の著者は、原則として筆頭を研究事務局とし、以下、研究代表者、データセンターの統計解析責任者、研究事務局医師、施設試験責任医師または分担医師の順とする。研究代表者は、論文の投稿規定による制限に従って、登録数の多い順に選び共著者とする。
- (4) ただし、すべての共著者は投稿前に論文内容を **review** し、発表内容に合意したもののみとする。内容に関する議論において同意が得られない場合、研究代表者はその研究者を共著者に含めないことができる。
- (5) 学会発表は複数回に及ぶ可能性があるため、研究事務局医師、研究代表者、登録の多い施設試験責任医師または分担医師の中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者が決定する。
- (6) ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任を持ち、原則としてデータセンターとの連絡は研究事務局が行う。研究事務局以外の発表者が、研究事務局の了承なく直接データセンターから集計・解析結果を受け取ることはできない。

22. 知的財産権の帰属先

得られた結果から特許などの知的財産権が生み出された場合、その権利は研究者に帰属する。

23. 研究組織

23.1. 研究協力施設と施設責任医師

岩手医科大学附属病院	教授	若林 剛
大阪市立大学医学部附属病院	准教授	久保 正二
大阪大学医学部附属病院	准教授	永野 浩昭
慶應義塾大学病院	教授	北川 雄光
藤田保健衛生大学板文種報徳會病院	教授	守瀬 善一
熊本大学医学部附属病院	教授	馬場 秀夫
信州大学医学部附属病院	教授	宮川 眞一

大阪医科大学医学部附属病院

教授 内山 和久

九州大学病院

教授 前原 喜彦

23.2. 研究代表者

岩手医科大学 外科学講座 若林 剛

住所：〒020-8505 岩手県盛岡市内丸1-9-1

TEL：019-651-5111 (内線 3627)

FAX：019-651-7166

e-mail：gowaka@iwate-med.ac.jp

23.3. 効果・安全性評価委員

岩手医科大学 産婦人科学講座 杉山 徹

住所：〒020-8505 岩手県盛岡市内丸1-9-1

TEL：019-651-5111 (内線 3627)

FAX：019-651-7166

23.4. 統計解析責任者

東北大学病院臨床試験推進センター 統計・データ管理部門

山口 拓洋

住所：〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

TEL：022-717-7137

FAX：022-717-7580

e-mail：yamaguchi@trc.med.tohoku.ac.jp

23.5. 研究事務局

岩手医科大学 外科学講座 新田 浩幸

住所：〒020-8505 岩手県盛岡市内丸1-9-1

TEL：019-651-5111 (内線 3627)

FAX：019-651-7166

e-mail：hnitta@iwate-med.ac.jp

23.6. データセンター

東北大学病院臨床試験推進センター 統計・データ管理部門

高橋 睦、佐藤 美紀

住所：〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1

TEL：022-717-7137

FAX：022-717-7580

e-mail：dc024@trc.med.tohoku.ac.jp

高度医療技術名：ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術 原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍
 文 書 名：実施計画書「ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術」～多施設共同試験～

新旧対照表（申請書）

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
様式第 2 号	—	2. 調整を担当する医療機関 岩手医科大学附属病院	単施設から多施設共同試験への変更に伴い、岩手医科大学附属病院を調整医療機関とする
	—	3. その他の協力医療機関 大阪市立大学医学部附属病院 大阪大学医学部附属病院 慶應義塾大学病院 藤田保健衛生大学板文種報徳曾病院 熊本大学医学部附属病院 信州大学医学部附属病院 大阪医科大学医学部附属病院 九州大学病院	8 施設を協力医療機関として追加する

様式第 3 号	<p>5. 被験者の適格基準及び選定方法</p> <p>以下の条件をすべて満たし、かつ除外基準のいずれも該当しないことを確認したうえで、被手術者本人に本術式を十分に説明し、文書による同意が得られた場合に本手術を行う。</p> <p>適格基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 術前診断が原発性肝癌、転移性肝癌、肝良性疾患に対して拡大葉切除、葉切除、区域切除を行う症例。 腫瘍径が 10cm 以下。 胆管切除やリンパ節郭清を伴わない。 被手術者本人に説明文書を用いた説明を行い、本人からの文書による同意が得られていること。 <p>除外基準</p> <p>横隔膜や下大静脈など周囲臓器や大血管への浸潤例は除外する。</p>	<p>5. 被験者の適格基準及び選定方法</p> <p>以下の適格規準をすべて満たし、かつ除外規準のいずれにも該当しないことを確認する。</p> <p>適格規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 術前診断が原発性肝癌、転移性肝癌、肝良性疾患に対して拡大葉切除、葉切除、区域切除を行う症例。 Performance Status が 0-1 の耐術可能な症例。 Child-Pugh 分類、ICG 検査の結果（登録前 30 日以内）より耐術可能な肝予備能を有していると、施設責任医師または分担医師が判断した症例 腫瘍径（最大腫瘍の長径）が 10cm 以下。 胆管切除やリンパ節郭清を伴わない。 登録前 30 日以内の主要臓器機能について以下の基準を満たしている症例。 <ol style="list-style-type: none"> 骨髄機能 白血球：$\geq 3,000/\text{mm}^3$ 好中球：$\geq 1,500/\text{mm}^3$ 腎機能 血清クレアチニン：\leq施設正常値上限（ULN）の 2 倍 同意取得時の年齢が満 20 歳以上であること。 被手術者本人に説明文書を用いた説明を行い、本人からの文書による同意が得られていること。 <p>除外規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 横隔膜や下大静脈など周囲臓器や大血管への浸潤例。 多発肺転移などコントロール不能な肝外病変を有する症例。 症状を有する脳転移症例。 	新たに作成した実施計画書に基づき変更する
---------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------

様式 第3号		<p>4) 登録時に症状を有する、あるいは何らかの治療を行っている心疾患を有する症例。または、登録前1年以内に心筋梗塞の既往がある症例。</p> <p>5) 同時性重複癌または無病期間が5年以内の異時性重複癌を有する症例。ただし、治療で治癒が見込める早期癌を合併する症例は登録可能である。</p> <p>6) 間質性肺炎、あるいは肺線維症を有する症例。</p> <p>7) 重篤な感染症を有する症例。</p> <p>8) 重篤な合併症（腎不全、肝不全、薬剤でコントロール不能な高血圧など）を有する症例。</p> <p>9) 「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」（略称：CTCAE v4.0 - JCOG）で Grade I 以上の「末梢運動ニューロパチー」や「末梢性感覚ニューロパチー」を有する症例。</p> <p>10) 避妊する意志のない患者。妊娠中または授乳中の女性。</p> <p>11) 重篤な過敏症の既往を有する症例。</p> <p>12) その他、施設試験責任医師または分担医師が本試験の参加を不適当と認めた症例。</p>	
	<p>7. 有効性及び安全性の評価</p> <p>Primary endpoint：術中出血量</p> <p>Secondary endpoints：手術時間、開腹移行率、合併症発生率、術後在院日数（安全性評価）</p> <p>術中出血量と有害事象（術中偶発症および術後合併症）の発現の有無および頻度を調べる。</p> <p>（有効性評価）</p> <p>1) 切除標本の大きさおよび重量、腫瘍径、surgical margin の</p>	<p>7. 有効性及び安全性の評価</p> <p>有効性の主要評価項目</p> <p>術中出血量</p> <p>有効性の副次評価項目</p> <p>手術時間、開腹移行率、術後在院日数</p> <p>安全性の評価項目</p> <p>評価術中偶発症、術後合併症の発生率、有害事象の発生率</p>	新たに作成した実施計画書に基づき変更する

様式 第3号	<p>測定により、病変切除の的確性を評価する。</p> <p>2) 手術時間、術中出血量、開腹移行率、術後合併症発生率、術後在院日数から手術の完遂性、低侵襲性を評価する。</p> <p>3) 整容性・創部関連愁訴（創部痛、違和感、感染など）に関して、評価をスコア化したアンケート調査を行い、本術式の満足度を評価する。QOL スコア (SF-8) を同時に調査し、健康状態を客観的に評価する。</p>		
	<p>7-2. 予定の試験期間及び症例数</p> <p>予定試験期間：5年</p> <p>予定症例数：100例</p> <p>うち、既の実績のある症例数：50例</p> <p>試験期間及び症例数の設定根拠：悪性疾患に対しても行う手術であり、長期的な再発および再発形式の観察期間（既の実績のある症例を含め）を考慮し5年とした。本術式は年間10-15例と考えられ、上記予定症例数を施行できる。</p>	<p>7-2. 予定の試験期間及び症例数</p> <p>予定試験期間：3年</p> <p>予定症例数：80例</p> <p>うち、既の実績のある症例数：0例</p> <p>試験期間及び症例数の設定根拠：先行研究等を勘案し、ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除（以下、プロトコール治療）における出血量の平均値が600ml（閾値出血量）より少なかった場合に、プロトコール治療が有用であると判断する。プロトコール治療を用いた場合に期待される出血量の平均値を400ml（期待出血量）、閾値出血量を600ml、出血量の標準偏差を700mlとした場合に、検定の有意水準片側5%、検出力80%にて必要な被験者数は76人となる。被験者の脱落等を考慮し、80人を登録症例数と設定する。</p>	新たに作成した実施計画書に基づき変更する
	<p>8. モニタリング体制及び実施方法</p> <p>入院時（術後約7日間）、退院後2週・1ヶ月に外来で経過観察、検査を行なう。その後は3-6ヶ月毎の定期的な外来通院で経過観察する。症例のデータは、症例報告書をカルテにはさみ併記・確認することとする。原則として年1回の頻度で臨床データを集約・小括し、解析のうえ最終年度末に検討する。</p>	<p>8. モニタリング体制及び実施方法</p> <p>（中央モニタリング）</p> <p>岩手医科大学が委託する東北大学未来医学治療開発センターにてデータ管理し、中央モニタリングを実施する。中央モニタリングとして、データセンターが患者登録票、症例報告書などの試験参加施設から送付された資料に記載された患者に</p>	単施設から多施設共同試験への変更に伴い、中央モニタリング体制を整備する

<p>様式 第3号</p>		<p>関する内容を確認し、臨床研究が研究計画書に従って行われているかを監視・管理する。</p> <p>(研究計画書からの違反・逸脱)</p> <p>本手術、臨床検査や安全性・有効性の評価等が研究計画書の規定に従って行われなかったものを研究計画書からの逸脱とする。中央モニタリングの実施に際して、あらかじめ、もしくは試験開始後に統計解析責任者、データセンター、及び研究代表医師、研究事務局間で取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性」として取り扱われる。</p> <p>なお、逸脱は以下のいずれかに分類される。</p> <p>(i) 違反</p> <p>本臨床研究の評価項目の評価に影響を及ぼす、分担医師/施設に原因がある、故意または系統的、危険または逸脱の程度が著しい、臨床的に不適切であるなどの研究計画書の規定からの逸脱。</p> <p>(ii) 逸脱</p> <p>(i) の違反にも、(iii) の許容範囲にも該当しない逸脱。</p> <p>(iii) 許容範囲</p> <p>研究代表医師/研究事務局、統計解析責任者、データセンター間で、研究開始前または研究開始後に設けた許容範囲内の研究計画書からの逸脱。</p>	
-------------------	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

<p>様式 第3号</p>	<p>9. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容</p> <p>術中、出血などの事態が生じた場合は速やかに通常の直視下手術に移行することにより対処可能である。また術後も当施設では各科当直体制が確立し、24時間体制で必要な検査、治療が対応可能である。「重篤な有害事象」または「予期されない有害事象」が生じた場合、被験者ならびにその家族に可能な限り客観的かつ正確な情報を提供するとともに、医学的に最善と考えられる対処を行なう。以後の院内における報告ならびに対処は、報告については院内の倫理審査委員会に報告。高度医療が定める有害事象報告方法に従う。また、当施設の医療安全規定、有害事象報告規定（医療安全管理指針）に従う。他方、「重篤な有害事象」については48時間以内に、「予期されない有害事象」については14日以内に対処を検討する。併せて、薬事法第77条の4の2第2項に留意して適切に対処するとともに医療機器製造会社に報告する。</p> <p>補償の有無：(有 ・ 無) (治療費等を病院が負担する場合は補償有り記載。)</p> <p>具体的な内容：保険診療の範囲内で対処。補償はないが、「臨床研究に関する倫理指針」に準じて対応する。</p>	<p>9. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容</p> <p>補償金の有無：(有)・無) 医療費の有無：(有)・無)</p> <p>医療手当の有無：(有)・無)</p> <p>保健への加入の：(有)・無)</p> <p>その他の措置の内容：研究代表医師は補償保険へ加入し、本研究に起因して患者に生じた健康被害の治療に要する費用、その他損失を補償する。</p>	<p>新たに作成した実施計画書に基づき変更する</p>
-------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

様式 第3号	<p><u>10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法</u></p> <p>本試験に係る手術・診療記録、入院サマリー、病理組織診断報告書などについては入院診療録とともに診療録管理室に一括保存している。</p>	<p><u>10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法</u></p> <p>記録用紙または症例データ、あるいはその写しなどの記録の取扱いに関しては、本研究の中止もしくは終了後5年間保管する。また、本試験に関するすべての情報は機密扱いとする。研究代表者から事前承認を得ない限り、当該試験以外の目的には使用しない。</p>	<p>多施設でのデータを取り扱うことに伴い、院内管理から、データセンターでの管理へ変更する</p>
	<p><u>13. 個人情報保護の方法</u></p> <p>患者の同定や照会は初診時に発行される登録ID番号、患者イニシャル、生年月日を用いて行い、専用のコンピュータで管理する。最小限の識別情報としてID番号を用いるが、本試験に携わる全ての研究者は個人情報保護のために最大限の努力を払う。具体的にはカルテなど書類の院内限定使用の徹底をグループ診療の同グループ内医師をはじめ、コメディカルと頻繁に確認する。</p>	<p><u>13. 個人情報保護の方法</u></p> <p>登録患者の氏名はデータセンターに知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。患者名など、第三者が直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。</p>	<p>多施設でのデータを取り扱うことに伴い、院内管理から、データセンターでの管理へ変更する</p>

様式 第3号	<p><u>15. 文献情報</u></p> <p>1) 新田浩幸, 佐々木章, 藤田倫寛ほか:【最新 肝胆膵手術アトラス】腹腔鏡(補助)下肝切除. 手術 61: 721-727, 2007</p> <p>2) 新田浩幸, 佐々木章, 藤田倫寛ほか: 腹腔鏡(補助)下肝切除術. 手術 62: 313-317, 2008</p> <p>3) 新田浩幸, 佐々木章, 若林 剛:【鏡視下手術における controversy 積極的な立場 vs 慎重な立場】肝臓に対する肝切除術 積極的な立場. 外科 69: 663-666, 2007</p> <p>4) 新田浩幸, 佐々木章, 川村英伸ほか: 腹腔鏡補助下肝右葉切除術. 消化器外科 29: 1121-1128, 2006</p> <p>5) 新田浩幸, 佐々木章, 藤田倫寛ほか: 腹腔鏡下肝切除術の手術手技. 手術 59: 455-460, 2005</p> <p>6) 新田浩幸, 佐々木章, 川村英伸ほか: 肝臓に対する腹腔鏡下肝切除術. 外科治療 91: 621-624, 2004</p> <p>7) 新田浩幸, 佐々木章, 藤田倫寛ほか: Liver hanging maneuverを用いた腹腔鏡補助下肝右葉切除術. 日鏡外会誌 8: 531-536, 2003</p> <p>8) Belghiti J, Guevara OA, Noun R, et al: Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. J Am Coll Surg 193: 109-111, 2001</p> <p>9) 若林 剛, 田邊 稔, 上田政和ほか: 肝臓に対する内視鏡下肝切除術の適応と手技. 日鏡外会誌 7: 421-425, 2002</p>	<p><u>15. 文献情報</u></p> <p>1) Nitta H, et al: Laparoscopy-assisted major liver resections employing a hanging technique: the original procedure. Ann Surg 251: 450-453, 2010</p> <p>2) Sasaki A, et al: Ten-year experience of totally laparoscopic liver resection in a single institution. Br J Surg 96:274-279, 2009</p> <p>3) Wakabayashi G, et al: Standardization of basic skills for laparoscopic liver surgery towards laparoscopic donor hepatectomy. J Hepatobiliary Pancreat Surg 16:439-444, 2009</p> <p>4) Weber JC, et al: New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. Ann Surg 236: 560-563, 2002</p> <p>5) Belghiti J, et al: Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. J Am Coll Surg 193: 109-111, 2001</p>	<p>文献情報を最新のものへ変更する</p>
-----------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------

高度医療の実施診療科及び実施体制

(高度医療技術名：ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下

肝切除術 原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍)

1. 申請医療機関

医療機関名	岩手医科大学附属病院		
実施診療科名	外科		
常勤医師数	412人	病床数	1,166床
実施科の常勤医師数	59人	実施科の病床数	76床
当直体制	各診療科で対応		
医療安全対策	医療安全管理部長 佐藤 譲 毎月、医療安全推進委員会及び院内感染対策委員会を開催し、さらにそれらの委員会を統括する医療安全対策会議も毎月開催している。		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	外科	教授	若林 剛	27年	4年
実施者	外科	准教授	佐々木 章	22年	8年
	外科	講師	新田 浩幸	17年	8年

2. 調整医療機関

医療機関名	岩手医科大学附属病院		
実施診療科名	外科		
常勤医師数	412人	病床数	1,166床
実施科の常勤医師数	59人	実施科の病床数	76床
当直体制	各診療科で対応		
医療安全対策	医療安全管理部長 佐藤 譲 毎月、医療安全推進委員会及び院内感染対策委員会を開催し、さらにそれらの委員会を統括する医療安全対策会議も毎月開催している。		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	外科	教授	若林 剛	27年	4年
実施者	外科	准教授	佐々木 章	22年	8年
	外科	講師	新田 浩幸	17年	8年

高度医療申請様式第2号(つづき)

3. 協力医療機関

協力医療機関名	大阪市立大学医学部附属病院		
実施診療科名	肝胆膵外科		
常勤医師数	410人	病床数	1,005床
当直体制	有		
医療安全対策	医療安全対策室責任者 教授 荒川 哲男 医療安全対策協議会 有(毎月1回開催)		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	肝胆膵外科	准教授	久保 正二	28年	10年
実施者	肝胆膵外科	講師	竹村 茂一	19年	8年
	肝胆膵外科	病院講師	上西 崇弘	12年	2年
	肝胆膵外科	後期研究医	大場 一輝	13年	3年

協力医療機関名	大阪大学医学部附属病院		
実施診療科名	外科		
常勤医師数	321人	病床数	1,076床
当直体制	各科当直		
医療安全対策	感染制御部長 朝野 和典 中央クオリティマネジメント部長 中島 和江 医薬品安全管理責任者 黒川 信夫 医療機器安全管理責任者 林 貞夫 感染対策委員会、リスクマネジメント委員会、医療クオリティ 審議委員会、医薬品安全管理委員会、医療機器安全管理委員会 を開催し、さらにそれらの委員会を統括する統括医療安全管理 委員会を毎月開催している。		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	消化器外科	准教授	永野 浩昭	24年	13年
実施者	消化器外科	助教	江口 英利	18年	1年
	消化器外科	助教	丸橋 繁	16年	7年
	消化器外科	助教	小林 省吾	14年	3年

高度医療申請様式第2号(つづき)

協力医療機関名	慶應義塾大学病院				
実施診療科名	一般・消化器外科				
常勤医師数	695人	病床数	1,059床		
当直体制	全ての診療科による当直体制				
医療安全対策	院内安全対策委員会（毎月1回開催）委員長 高橋 孝雄 医療安全対策室が当院の安全対策を統括しており、各部門にセーフティ・マネージャーを設置している。定期的に委員会及び安全対策講習会も開催している。				

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	一般・消化器外科	教授	北川 雄光	25年	0年
実施者	一般・消化器外科	准教授	田邊 稔	26年	10年
	一般・消化器外科	助教	板野 理	19年	5年

協力医療機関名	藤田保健衛生大学板文種報徳曾病院				
実施診療科名	外科（一般消化器外科）				
常勤医師数	101人	病床数	453床		
当直体制	内科系、外科系、研修医当直				
医療安全対策	安全管理部部長 河西 稔 セーフティマネジメント委員会を開催し、さらにその上部組織として医療安全管理委員会も毎月開催している。				

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	外科	教授	守瀬 善一	23年	4年
実施者	外科	准教授	川辺 則彦	28年	1年
	外科	教授	梅本 俊治	36年	1年

高度医療申請様式第2号(つづき)

協力医療機関名	熊本大学医学部附属病院				
実施診療科名	消化器外科				
常勤医師数	334人	病床数	845床		
当直体制	各科当直				
医療安全対策	医療安全管理部部長 川筋 道雄 感染対策室長 川口 辰哉 毎月、医療安全管理委員会及び院内感染対策委員会を開催している。				

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	消化器外科	教授	馬場 秀夫	27年	5年
実施者	消化器外科	准教授	別府 透	28年	12年

協力医療機関名	信州大学医学部附属病院				
実施診療科名	消化器外科				
常勤医師数	517人	病床数	707床		
当直体制	各診療科・集中治療部・高度救命救急センターにて当直勤務有				
医療安全対策	医療安全管理部長 天野 直二 医療安全管理室長 本郷 一博 感染制御室長 本田 孝行 毎月、医療安全管理委員会及び部署医療安全管理者会議及び、感染制御室運営委員会を開催している。				

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	消化器外科	教授	宮川 眞一	28年	4年
実施者	消化器外科	助教	横山 隆秀	20年	10年

協力医療機関名	大阪医科大学医学部附属病院		
実施診療科名	消化器外科		
常勤医師数	403人	病床数	921床
当直体制	消化器外科2名、その他各科1~2名		
医療安全対策	医療安全責任者：大道正英 開催頻度：月1回（毎月第4火曜日）		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	一般・消化器外科	教授	内山和久	27年	5年
実施者	一般・消化器外科	講師	林道廣	26年	5年
	一般・消化器外科	助教	廣川文鋭	18年	5年

協力医療機関名	九州大学病院		
実施診療科名	消化器・総合外科		
常勤医師数	374人	病床数	1275床
当直体制	各科当直		
医療安全対策	医療安全管理部長 富永隆治 医療安全管理統括責任者 秋好美代子 医療に係る安全管理の為の委員会 安全管理委員会（毎月1回）		

	所属科	役職	氏名	経験年数	当該療養経験年数
実施責任者	消化器・総合外科	教授	前原喜彦	33年	5年
実施者	消化器・総合外科	診療准教授	調憲	24年	5年
	消化器・総合外科	併任講師	池田哲夫	26年	5年
	消化器・総合外科	講師	武富紹信	20年	5年
	外科集学的治療学	准教授	吉住朋晴	18年	5年
	消化器・総合外科	助教	池上徹	17年	5年
	外科分子学治療	助教	増田稔郎	11年	1年
	外科集学的治療学	助教	萱島寛人	9年	1年
	消化器・総合外科	医員	橋本直隆	7年	1年
	消化器・総合外科	特任助教	森田和豊	7年	1年

4. 倫理審査委員会の構成員及び承認年月日

倫理審査委員会の構成員については別紙の通り。
平成20年5月1日に開催された岩手医科大学倫理委員会にて承認。

高度医療の実施計画

<p><u>1. 高度医療技術の名称</u></p> <p>ラジオ波焼却システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術 原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍</p>
<p><u>2. 使用する医薬品又は医療機器について</u></p> <p>一般名：電気手術器</p> <p>製品名：Cool-tip RF システム</p> <p>製造販売業者名及び連絡先：コヴィディエンジャパン株式会社</p> <p>使用方法等：本来は適応外である使用方法であるが、出血量の軽減のため肝切離前に肝離断面をラジオ波前凝固する。</p>
<p><u>2-2. 承認に関する情報</u></p> <p>国内薬事承認の状況：(未承認 ・ 適応外)、 (適応外の場合) 薬事承認されている適応等：肝悪性腫瘍の凝固</p> <p>米国での薬事承認の状況</p> <p>1993年 3月承認</p> <p>欧州での薬事承認の状況</p> <p>1999年 10月取得</p>
<p><u>2-3. 使用する医薬品又は医療機器の入手方法及び管理方法</u></p> <p>他者からの提供の有無：(有 ・ 無)</p> <p>(有の場合) 提供者名及び連絡先：</p> <p>入手及び管理方法の詳細：コヴィディエンジャパン株式会社より購入。 院内の臨床工学技師により保守管理を実施。</p>
<p><u>3. 期待される適応症、効能及び効果</u></p> <p>適応症：原発性肝癌、転移性肝癌、肝良性疾患 (拡大葉切除、葉切除、区域切除の適応となるものに限る)</p> <p>効能・効果：侵襲の軽減から早期離床が可能となり術後在院日数が短縮される。</p>
<p><u>4. 予測される安全性情報</u></p> <p>起こりえる有害事象としては、肝切離面のラジオ波前凝固に伴う出血・肝破裂・腹膜炎・熱傷など、腹腔鏡下操作による超音波凝固切開装置を用いた肝の授動時における副腎、短肝静脈、肝静脈からの出血、自動縫合器を用いたグリソン鞘や肝静脈の切離における出血が挙げられる。内視鏡による拡大視効果により繊細で安全性の高い手術が可能となるが、大きな出血を伴った場合は止血操作を行う術野の確保が困難であるため、速やかに開腹手術に移行し対応する。</p>
<p><u>5. 被験者の適格基準及び選定方法</u></p> <p>以下の適格規準をすべて満たし、かつ除外規準のいずれにも該当しないことを確認する。</p> <p>適格規準</p> <p>1) 術前診断が原発性肝癌、転移性肝癌、肝良性疾患に対して拡大葉切除、葉切除、区域切除を行う症例。</p> <p>2) Performance Status が 0-1 の耐術可能な症例。</p> <p>3) Child-Pugh 分類、ICG 検査の結果 (登録前 30 日以内) より耐術可能な肝予備能を有して</p>

いると、施設責任医師または分担医師が判断した症例

- 4) 腫瘍径（最大腫瘍の長径）が 10cm 以下。
- 5) 胆管切除やリンパ節郭清を伴わない。
- 6) 登録前 30 日以内の主要臓器機能について以下の基準を満たしている症例。
 - i) 骨髄機能
白血球： $\geq 3,000/\text{mm}^3$
好中球： $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ii) 腎機能
血清クレアチニン： \leq 施設正常値上限 (ULN)の 2 倍
- 7) 同意取得時の年齢が満 20 歳以上であること。
- 8) 被手術者本人に説明文書を用いた説明を行い、本人からの文書による同意が得られていること。

除外規準

- 1) 横隔膜や下大静脈など周囲臓器や大血管への浸潤例。
- 2) 多発肺転移などコントロール不能な肝外病変を有する症例。
- 3) 症状を有する脳転移症例。
- 4) 登録時に症状を有する、あるいは何らかの治療を行っている心疾患を有する症例。または、登録前 1 年以内に心筋梗塞の既往がある症例。
- 5) 同時性重複癌または無病期間が 5 年以内の異時性重複癌を有する症例。ただし、治療で治癒が見込める早期癌を合併する症例は登録可能である。
- 6) 間質性肺炎、あるいは肺線維症を有する症例。
- 7) 重篤な感染症を有する症例。
- 8) 重篤な合併症（腎不全、肝不全、薬剤でコントロール不能な高血圧など）を有する症例。
- 9) 「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版」(略称:CTCAE v4.0 - JCOG)で Grade I 以上の「末梢運動ニューロパチー」や「末梢性感覚ニューロパチー」を有する症例。
- 10) 避妊する意志のない患者。妊娠中または授乳中の女性。
- 11) 重篤な過敏症の既往を有する症例。
- 12) その他、施設試験責任医師または分担医師が本試験の参加を不相当と認めた症例。

6. 治療計画

後述する手技にて手術を行い、安全性および有効性の評価をする。

【手術手技】胆嚢摘出と肝の授動を 4 本のトロカー（臍部、心窩部、右季肋部、側腹部）で腹腔鏡下に施行後、右肋弓下または心窩部正中に約 8cm-12cm の小開腹をおき、この部位から腹腔鏡補助下に肝分離操作を行う。グリソン鞘の処理は一括または動脈・門脈の個別処理のいずれかで行う。肝離断操作に用いる器械は基本的に開腹手術と同様である。肝離断は前方からのアプローチとなるため、右葉切除、中央区域切除、後区域切除などは肝部下大静脈と肝の間にテープを通して liver hanging maneuver を用いる。左葉切除では外側区域背側の Arantius 管に沿わせた位置にテープを留置し牽引する。離断面からの出血は小開腹創からの止血操作が安全に可能である。また、出血量の軽減のため、肝離断前に肝実質表層 2cm をラジオ波前凝固する。肝静脈や主要グリソン鞘を穿刺しないよう、細心の注意を要する。止血を目的としたラジオ波の使用は適応外であるが、出血量軽減のために重要な手技である。肝

静脈などの太い脈管の切離は主に自動縫合器を使用し、切除肝は小開腹創より回収する。ドレーンの挿入はトロカー孔を利用する。

7. 有効性及び安全性の評価

有効性の主要評価項目

術中出血量

有効性の副次評価項目

手術時間、開腹移行率、術後在院日数

安全性の評価項目

評価術中偶発症、術後合併症の発生率、有害事象の発生率

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：3年

予定症例数：80例

うち、既に実績のある症例数：0例

試験期間及び症例数の設定根拠： 先行研究等を勘案し、ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除（以下、プロトコール治療）における出血量の平均値が600ml（閾値出血量）より少なかった場合に、プロトコール治療が有用であると判断する。プロトコール治療を用いた場合に期待される出血量の平均値を400ml（期待出血量）、閾値出血量を600ml、出血量の標準偏差を700mlとした場合に、検定の有意水準片側5%、検出力80%にて必要な被験者数は76人となる。被験者の脱落等を考慮し、80人を登録症例数と設定する。

8. モニタリング体制及び実施方法

(中央モニタリング)

岩手医科大学が委託する東北大学未来医工学治療開発センターにてデータ管理し、中央モニタリングを実施する。中央モニタリングとして、データセンターが患者登録票、症例報告書などの試験参加施設から送付された資料に記載された患者に関する内容を確認し、臨床研究が研究計画書に従って行われているかを監視・管理する。

(研究計画書からの違反・逸脱)

本手術、臨床検査や安全性・有効性の評価等が研究計画書の規定に従って行われなかったものを研究計画書からの逸脱とする。中央モニタリングの実施に際して、あらかじめ、もしくは試験開始後に統計解析責任者、データセンター、及び研究代表医師、研究事務局間で取り決めた一定の許容範囲を超える逸脱が「逸脱の可能性」として取り扱われる。

なお、逸脱は以下のいずれかに分類される。

(i) 違反

本臨床研究の評価項目の評価に影響を及ぼす、分担医師/施設に原因がある、故意または系統的、危険または逸脱の程度が著しい、臨床的に不適切であるなどの研究計画書の規定からの逸脱。

(ii) 逸脱

(i) の違反にも、(iii) の許容範囲にも該当しない逸脱。

(iii) 許容範囲

研究代表医師/研究事務局、統計解析責任者、データセンター間で、研究開始前または研

<p>究開始後に設けた許容範囲内の研究計画書からの逸脱。</p>
<p><u>9. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容</u> 補償金の有無：<input checked="" type="radio"/>有・<input type="radio"/>無) 医療費の有無：<input checked="" type="radio"/>有・<input type="radio"/>無) 医療手当の有無：<input checked="" type="radio"/>有・<input type="radio"/>無) 保健への加入の：<input checked="" type="radio"/>有・<input type="radio"/>無) その他の措置の内容：研究代表医師は補償保険へ加入し、本研究に起因して患者に生じた健康被害の治療に要する費用、その他損失を補償する。</p>
<p><u>10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法</u> 記録用紙または症例データ、あるいはその写しなどの記録の取り扱いに関しては、本研究の中止もしくは終了後5年間保管する。また、本試験に関するすべての情報は機密扱いとする。研究代表者から事前承認を得ない限り、当該試験以外の目的には使用しない。</p>
<p><u>11. 患者負担について</u> 承認された本治療に関する諸費用(449,000円)は自己負担。その他の入院・外来診療経費については保険診療である。</p>
<p><u>12. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり</u> 本試験実施にあたり薬品・機器提供、資金出所などに関し、特定の研究者、組織との間の利害関係はない。</p>
<p><u>13. 個人情報保護の方法</u> 登録患者の氏名はデータセンターに知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。患者名など、第三者が直接患者を識別できる情報が、データセンターのデータベースに登録されることはない。</p>
<p><u>14. 試験計画の公表方法(下記のいずれかへの登録の有無)</u> ・大学病院医療情報ネットワーク(UMIN)「臨床試験登録システム」(<input checked="" type="radio"/>有・<input type="radio"/>無) ・(財)日本医薬情報センター(JAPIC)「臨床試験情報」(<input type="radio"/>有・<input checked="" type="radio"/>無) ・(社)日本医師会治験促進センター「臨床試験登録システム」(<input type="radio"/>有・<input checked="" type="radio"/>無) ・その他()</p>
<p><u>15. 文献情報</u> 1) Nitta H, et al: Laparoscopy-assisted major liver resections employing a hangingtechnique: the original procedure. Ann Surg 251: 450-453, 2010 2) Sasaki A, et al: Ten-year experience of totally laparoscopic liver resection in a single institution. Br J Surg 96:274-279, 2009 3) Wakabayashi G, et al: Standardization of basic skills for laparoscopic liversurgery towards laparoscopic donor hepatectomy. J Hepatobiliary Pancreat Surg16:439-444, 2009 4) Weber JC, et al: New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. Ann Surg 236: 560-563, 2002 5) Belghiti J, et al: Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomywithout liver mobilization. J Am Coll Surg 193: 109-111, 2001</p>

高度医療申請様式第9号

高度医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

高度医療名及び適応症：	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (外科)・不要
資格	<input checked="" type="radio"/> (消化器外科学会専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="radio"/> (10) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input checked="" type="radio"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者 [術者] として () 例以上・ <input checked="" type="radio"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・不要]
その他 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="radio"/> (外科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="radio"/> 不要 具体的内容：消化器外科学会専門医1名を含む3名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input checked="" type="radio"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	要 () ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
病床数	<input checked="" type="radio"/> (100床以上) ・不要
看護配置	要 (対1看護以上) ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
当直体制	<input checked="" type="radio"/> () ・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="radio"/> 不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input checked="" type="radio"/> 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input checked="" type="radio"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="radio"/> 不要
倫理委員会による審査体制	<input checked="" type="radio"/> 不要 審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="radio"/> 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (症例以上) ・ <input checked="" type="radio"/> 不要
その他 (上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等)	年間症例数が開腹肝切除30例以上かつ腹腔鏡下肝切除5例以上

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者 [術者] としての経験症例を求める場合には、「実施者 [術者] として () 例以上・不要」の欄を記載すること。

注2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

高度医療に係る変更届出書

※1 受理年月日		
実施している 高度医療技術の名称		ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術 原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍
管理者氏名		岩手医科大学附属病院 病院長 酒井 明夫
高度医療 の担当医師	所属部署 及び役職	岩手医科大学附属病院 外科 教授
	氏名	若林 剛
	電話番号 FAX番号 (Eメール)	019-651-5111 (内線：3627) (Eメール) gowaka@iwate-med.ac.jp
事務担当者	所属部署 及び役職	岩手医科大学附属病院 病院事務部医務課 課長
	氏名	佐藤 嘉英
	電話番号 FAX番号 (Eメール)	019-651-5111 (内線：3124) 019-651-6606 (Eメール) imu@j.iwate-med.ac.jp

上記のとおり、別紙書類を添えて、届出を行います。

平成24年 6月 日 医療機関の所在地 岩手県盛岡市内丸19番1号
医療機関の名称 岩手医科大学附属病院

開設者氏名 学校法人 岩手医科大学
理事長 小川 彰 印

厚生労働省医政局長 殿

注) ※1欄には、記入しないこと。

第3項先進医療に係る変更届出書

※1 受理年月日		
第3項先進医療技術 の名称	ラジオ波焼灼システムを用いた腹腔鏡補助下肝切除術 原発性若しくは転移性肝がん又は肝良性腫瘍	
管理者氏名	岩手医科大学附属病院 病院長 酒井 明夫	
高度医療 の担当医師	所属部署 及び役職	岩手医科大学附属病院 外科 教授
	氏名	若林 剛
	電話番号 FAX番号 (Eメール)	019-651-5111 (内線: 3627) (Eメール) gowaka@iwate-med.ac.jp
	所属部署 及び役職	岩手医科大学附属病院 病院事務部医務課 課長
事務担当者	氏名	佐藤 嘉英
	電話番号 FAX番号 (Eメール)	019-651-5111 (内線: 3124) 019-651-6606 (Eメール) imu@j.iwate-med.ac.jp
	所属部署 及び役職	岩手医科大学附属病院 病院事務部医務課 課長

上記のとおり、別紙書類を添えて、届出を行います。

平成24年 6月 日 医療機関の所在地 岩手県盛岡市内丸19番1号
医療機関の名称 岩手医科大学附属病院

開設者氏名 学校法人 岩手医科大学
理事長 小川 彰 印

厚生労働大臣 殿

注) ※1欄には、記入しないこと。