

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

独立行政法人 国立がん研究センター東病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 47

食道がんの根治的治療がなされた後の難治性の良性食道狭窄に対する生分解性ステント留置術

【適応症】

食道がんの根治的治療がなされた後の難治性の良性食道狭窄（内視鏡による検査の所見で悪性ではないと判断され、かつ、病理学的見地から悪性ではないことが確認されたものであって、従来の治療法ではその治療に係る効果が認められないものに限る。）

【試験の概要】

食道癌根治的治療後の難治性食道良性狭窄患者を対象として、BD-stent 留置術の有効性を評価する非盲検単群試験

【医薬品・医療機器情報】

品目名：biodegradable stent (BD-stent) (薬事未承認)

製造：ELLA-CS 社 (Czech Republic)

輸入：株式会社パイオラックスメディカルデバイス

【実施期間】

Step1：2012年5月～2012年10月

Step2：2013年5月～2014年7月

【予定症例数】

20例 (Step1：2例、Step2：18例)

【治療プロトコル】

入院の上、BD-stent 留置術を行う。

【現在の登録状況】

Step1：2例 (登録終了)

Step2：0例 (プロトコル変更のため登録中断中)

【申請時のプロトコル】

試験実施計画書 ver. 1.3/作成年月日 2013 年 1 月 25 日

【変更申請するプロトコル】

試験実施計画書 ver1.5/作成年月日 2013 年 4 月 30 日

先進医療技術審査部会および先進医療会議における指摘事項を踏まえ、本試験計画について研究班（研究代表者、研究事務局、実施医療機関の研究責任/分担医師、データセンター、生物統計家を含む）で協議した結果、以下のプロトコルを変更することが提案された。変更点とその理由を記す。

【変更点】（プロトコル中該当箇所）

<併用療法・支持療法>

1. 粘膜過形成、再狭窄予防にステロイド投与を新たに許容（2.2.2、6.4.2、6.4.3③）
2. 粘膜過形成にスネアリング（スネアによる切除）などの内視鏡処置を許容することを明記（6.4.3）
3. 粘膜過形成もしくは再狭窄予防を目的とした Endoscopic Balloon Dilatation（EBD）やブジーは許容されないことを明記（6.4.2）

<患者選択と検査スケジュール>

4. 粘膜過形成や食物残渣等の詰まりに対して内視鏡処置を行った場合に処置の 1 週後以降に再評価することを新たに追加（6.5、8.3.2）
5. 後治療の要否の判断は、粘膜過形成や食残等の詰まりに対して内視鏡処置を行った場合、処置の 1 週後以降に再評価して判断することを追加（6.5）
6. 除外基準として「過去に BD スtent 留置術を受けたことがある」を追加（4.2）
7. 登録前検査の許容範囲を登録前 42 日以内から登録前 56 日以内に延長（8.1）
8. 生分解性ステント留置術後の検査日の許容範囲を短縮（8.3.2）

<評価項目>

9. 内視鏡処置 1 週後以降の評価で dysphagia score が改善された場合、dysphagia score 改善例とすること、無症状生存期間（dysphagia free survival）のイベントとはしないことを明記（11.3.1、11.3.2、11.3.5）
10. 粘膜過形成に対する探索的解析は、粘膜過形成が多数例の場合に行うこととしていたが、必須とすることに修正（12.4.3）

<その他>

11. 参加施設の研究責任医師の変更、組織名の変更（16.3、本文中）
12. 誤記や曖昧な表現等を整備（5.1、6.4.3②、8.3、8.3.1、11.3、11.3.7）

【変更申請する理由】

1. 粘膜過形成、再狭窄予防にステロイド投与を新たに許容（2.2.2、6.4.2、6.4.3③）
粘膜過形成に対してアルゴンプラズマ凝固（APC）焼灼術のみ併用可能としていたが、粘

膜過形成はステント接触部分の炎症に起因することが予想されステロイドも効果が期待できることから併用可能と考えるため、試験実施計画の変更を希望する。この変更による BD stent の評価への影響およびエンドポイントの取扱いは以下の通りである。

1.1 BD stent の評価への影響

粘膜過形成は BD stent に少なからず発生すると推測され、そのマネージメントは本治療の一連のものとして考える。

本試験の対象である既存治療に難治性の患者にとっては、BD stent 留置術+ステロイドの効果が証明されれば QOL や経済性に十分な優位性があると考え、ステロイドの許容は妥当と判断した。

1.2 エンドポイントの取扱い

APC 焼灼術やステロイド投与など粘膜過形成に対する処置を行った場合、被験者の安全性を考慮して 1 週間後に再評価を行う。1 週間後の再評価にて Dysphagia Score が改善された場合は、エンドポイントは以下の通り取り扱う。

- ・ 3 か月/6 か月 Dysphagia Score 改善割合：Dysphagia Score 改善例とする。
- ・ 無症状生存期間：イベントとはしない。

2. 粘膜過形成にスネアリングなどの内視鏡処置を許容することを明記 (6.4.3)

スネアリングは APC と同様に粘膜過形成に有効と考えられるため。なお、スネアリングに狭窄予防効果はなくエンドポイントに直接影響を与えない。

スネアリングも APC やステロイドと同様に、処置 1 週後以降の再評価で dysphagia score が改善された場合は、エンドポイントである 3 か月/6 か月 dysphagia score 改善割合の dysphagia score 改善例として扱い、無症状生存期間のイベントとはしない。

3. 粘膜過形成もしくは再狭窄予防を目的とした EBD やブジーは許容されないことを明記 (6.4.2)

粘膜過形成に対するスネアリングなどの内視鏡処置を許容したことによる曖昧さを避けるため

4. 粘膜過形成や食残等の詰まりに対して内視鏡処置を行った場合に処置の 1 週後以降に再評価することを新たに追加 (6.5、8.3.2)

被験者の安全性を確保するため

5. 後治療の要否の判断は、粘膜過形成や食残等の詰まりに対して内視鏡処置を行った場合、処置の 1 週後以降に再評価して判断することを追加 (6.5)

処置 1 週後以降に再評価が新たに追加されたため

6. 除外基準として「過去に BD ステント留置術を受けたことがある」を追加 (4.2)

先進医療会議での指摘事項への対応として

7. 登録前検査の許容範囲を登録前 42 日以内から登録前 56 日以内に延長 (8.1)
登録前評価はエンドポイントに影響を与えないため、および生検、X線、CTなどの再検査による被験者の負担を減らすため
8. 生分解性ステント留置術後の検査日の許容範囲を短縮 (8.3.2)
より適切なデータ収集による信頼性向上のため
9. 内視鏡処置 1 週後以降の評価で dysphagia score が改善された場合、dysphagia score 改善例とすること、dysphagia free survival のイベントとはしないことを明記 (11.3.1、11.3.2、11.3.5)
エンドポイントの取扱いをより明確化するため。
10. 粘膜過形成に対する探索的解析は、粘膜過形成が多数例の場合に行うこととしていたが、必須とすることに修正 (12.4.3)
本試験における Step1 の経験から、粘膜過形成は BD stent 留置術における特徴的な事象であり、詳細な解析が重要であると判断したため
11. 参加施設の研究責任医師の変更 (16.3)
施設研究責任医師が当該施設の全例の Dysphagia score の評価を行うにあたり、実施可能な研究責任医師を選定したため
12. 誤記や曖昧な記載等の整備、組織名の変更 (5.1、6.4.3②、8.3、8.3.1、11.3、11.3.7、ほか)
プロトコルの解釈を統一するため

以上

試験実施計画に対する指摘事項

先進医療技術名：食道がんの根治的治療がなされた後の難治性の良性食道狭窄
に対する生分解性ステント留置術

日付 2013年7月17日

所属 国立がん研究センター東病院

氏名 矢野 友規

1. 試験実施計画変更の判断に至った根拠となる最近の情報や文献等を記載ください。

回答：

ご指摘ありがとうございます。

今回のプロトコル変更では、ステント留置後の粘膜過形成予防の処置として、ステロイド投与を許容しました。

粘膜過形成に対しては、外来で行える APC 焼灼療法などで対応は可能ですが、粘膜過形成も大きくなると、食事の通過に影響することがあります。

粘膜過形成によって食事の通過障害が悪化することで、本ステントの治療効果が過小評価されることが懸念されるため、製造元の ELLA 社や欧州の研究者に相談したところ、本病態はステント留置後の炎症反応と考えられ、実際に海外臨床報告としてステロイド投与による粘膜過形成への予防効果を示した症例経験があるとのことから、本試験参加研究者間で相談し、予防的な投与を許容しました。

なお、論文化された文献報告は現時点ではありません。

2. 併用治療又は支持療法の変更に伴い、症例数設計に用いたdysphagia scoreの改善割合の期待値(40%)も変わり得ますが、ご提示いただいた試験実施計画書では、この値(ひいては症例数)をそのまま採用されています。これらを変更するに至らなかった理由を明らかにしてください。

回答：有り難うございます。

ご指摘の通り、併用療法・支持療法が変更された場合や新たな知見が得られた場合、試験デザインの変更(閾値や期待値の変更)が検討されるべきと考えます。

しかしながら、試験実施計画書に記載した期待値は、粘膜過形成の発生頻度が非常に低い(文献では粘膜過形成は 4%程度)という想定の下で設定しました。したがって、粘膜過形成の発生頻度の上昇が primary endpoint に与える影響は最小限に留められると想定しております。以上より、今回、試験デザインの変更は不要と判断しました。

以上