

先進医療 B011 に対する第 7 回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：早期胃癌に対するセンチネルリンパ節を指標としたリンパ節転移診断と個別化手術の有用性に関する臨床試験

2013 年 9 月 13 日

慶應義塾大学外科学教室（一般・消化器）北川雄光、竹内裕也、神谷諭

1. 本試験を 2 群で実施する場合、

- ・ 従来手術群に割り付けられ、センチネルリンパ節生検の結果、リンパ節転移を認めた場合、拡大ではなく、通常リンパ節郭清が実施されるとなると、従来手術に割り付けられた患者さんは不利益を被るのではないかと解釈する可能性がある。これらのことについて患者さんに誤解をまねかないよう、詳しく患者説明文に記載すること。
- ・ 「先進医療届出書 様式第 3 号 6. 治療計画 2) 実施術式の決定方法 ②の末尾」に、従来手術群の術式として「通常の郭清範囲外に S N が検出された場合には S N 理論に則り、その流域切除も追加する。」とある。もし、このことが、通常リンパ節切除の範囲外のことを指すのであれば、先進医療届出書の記載に合致するように患者説明文にも記載すること。

【回答】

指摘事項 2 での御提案に従いまして単群試験のデザインを採用したいと思いません。

2. 以下の理由から単群試験での実施を考慮すること。あるいは、現行のデザインのまま実施する場合には、以下の論点を踏まえて、個別化手術群が臨床的意義を有すると判断するための条件・解析方法を明確にするよう、試験実施計画書の記載内容を改訂すること。

- ・ 本試験の対象となる集団での無再発割合は 98% と高い成績であるとされているため、ランダム化を行わなくとも有効性を示し得るとの見解もある。ただし、この場合、縮小手術に伴う術後機能温存性の改善などを外部対照との比較で評価し得るか否かを事前に検討しておく必要がある。
- ・ 現行のデザインでは試験内部に比較可能性が担保された対照を取り得るために個別化手術群での術後機能温存性の改善などの意義を（探索的とはいえ）示しやすい一方、個別化手術群 A~C のうちセンチネルリンパ節転移が陰性で縮小胃切除不可である個別化手術群 B は従来手術群の術

式と類似しており、B群の登録例が予想より多い場合などには、主要評価項目である5年後の無再発生存割合が従来手術群とくらべて劣らないことが証明されても、縮小手術が行われる個別化手術群Aでの無再発割合が十分高いと判断できるか否かが自明ではない。

【回答】

無作為化比較試験のデザインでは、個別化手術群Aと従来手術群では患者背景が異なるため、個別化手術のレジメン全体と従来手術群との比較（非劣性の仮説）を計画していました。ただし御指摘頂きましたように、個別化手術群Bの例数が多い場合に非劣性の意義が低下しますので、御提案頂きました単群試験のデザインを採用したいと思います。

単群試験における個別化手術の有効性評価は、当該術式の無再発割合 p が事前に定義した閾値 c （本試験では、以下に示しますように90%としています）を上回るといふ仮説を統計学的に検証することにより行う計画です。解析方法の概略を以下に示します。

試験実施計画書 統計解析計画の概略

「解析方法」

試験参加集団における無再発割合 p の両側95%信頼区間をClopper-Pearson法により計算し、その信頼下限が事前に設定した閾値 c よりも大きい場合、帰無仮説 $H_0: p = c$ を棄却し、 $p > c$ であると判定する。そして本試験での無再発割合の閾値は、想定される従来手術群の無再発割合98%の不確実性と通常使用される非劣性のマージン（5~10%）を考慮して90%と設定する。なおこの基準を用いる場合、以下に示す本試験の規模（解析対象例数：202例）では、実際の無再発割合の点推定値が94~95%とならないと95%信頼区間の下限が閾値を上回らない計算となる。

「必要症例数の計算」

個別化手術群の無再発割合を98%と仮定し、閾値を90%とすると、個別化手術群の無再発割合のexactな両側95%信頼区間（有意水準両側5%に相当する）の下限が閾値を上回る確率（検定での検出力に相当）を90%にするには、症例数は202例になる。ただし試験の脱落率を10%程度と見積もる必要があるため、本試験の目標症例数は225例と決定した。なお無再発割合の推定精度に関しては、症例数が202例で無再発率が98%の場合、両側95%信頼区間の下限と点推定値の差は3%であり、点推定 $\pm 3\%$ で比率が推定でき、十分に高い精度が得られる。今回単群試験となるよう先進医療実施届出書、実施計画書他各種提出書類を修正いたしました。

3. 慶應大学クリニカルリサーチセンターと外部 CRO の役割分担を明確にすること。

【回答】

本臨床試験の立案遂行にあたり、慶應義塾大学クリニカルリサーチセンターはとくにプロトコール作成時の統計学的仮説に基づいた症例数設定を担当し、外部業者は試験開始後のデータ管理と解析を担当します。外部業者にデータ管理と解析を委託することにより、本臨床試験の透明性を高め、科学的な質を担保できると考えております。

4. 試験実施に関する資金源、COI についての記載がないので、追記すること

【回答】

本研究に係る研究資金は、大鵬薬品工業臨床腫瘍学研究寄附講座Ⅲの臨床研究活動の一環として、本研究に関する損害賠償保険加入、EDC/DM 構築・管理運営費用を同講座研究費から支出いたします。また、本研究では大鵬薬品工業と関連のある薬剤、医療機器は未承認部分も含めて一切使用しておりません。

本研究で用いる未承認薬剤、医療機器に関する COI に関して

本研究で用いる未承認薬剤、医療機器に関して企業からの無償提供は受けておりません。研究代表者北川につきましては、奨学指定寄付、講演演者・司会等の業務に対する報酬を受けておりますが、本件研究に直接関連したのではなく慶應義塾大学医学部利益相反マネージメント委員会にて審議の上、承認されております。資金源、COI の詳細については先進医療実施届出書（P20 1 2. 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）に追記いたしました。

5. 旧高度医療で実施された先行研究と今回申請した試験との関係を以下の点に留意し、先進医療実施届出書、患者説明文に追記すること。

- ・ 従来の色素法でセンチネルリンパ節を検出する際には、感度、特異度等が低値であったことを考慮して、色素とトレーサーを用いたdual法を用いて試験を実施するに至ったことについて先進医療実施届出書に記載すること。
- ・ 患者説明文において、旧高度医療で実施された結果、どのようなことが明らかになり、さらに今回の試験を通じてどのようなことをあきらかにするかについて患者説明文に追記すること。

【回答】

説明不足であったかと存じますが、先行研究におきましても今回の申請試験と

同様に色素とアイソトープによる dual 法を用いております。この点がより明確に分かるよう届出書の記載を修正いたしました。今回ご指摘の点がより明確になるよう患者説明文を修正いたしました。

6. 乳がんに対するセンチネルリンパ節理論の有用性については海外のエビデンスと合わせて公知申請が可能であった。一方、胃がんに対するセンチネルリンパ節理論の有用性については海外で十分なエビデンスがないことを考慮すると、公知に該当するかどうか不明であるため、ロードマップを再考すること。

【回答】

ご指摘のように乳がん比べて胃がんに対するセンチネルリンパ節理論の有用性に関する海外のエビデンスは十分ではありませんが、現在韓国におきまして早期胃がんを対象に従来手術とセンチネルリンパ節理論に基づいた縮小治療を長期予後で比較する臨床試験（ランダム化比較試験）が遂行中であり、今回申請する臨床試験と韓国からのエビデンスを合わせて胃がんに対するセンチネルリンパ節理論の有用性と長期予後における安全性が明らかになれば公知申請も可能と考えております。他方、公知に至らなければ、薬事承認にむけた心試験のデザインを検討いたします。今回ロードマップを一部修正いたしました。