

先進医療審査の指摘事項（大門構成員1）に対する回答

先進医療技術名：咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術

日付：2014年8月3日

所属：京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名：楯谷 一郎

1. 実施計画書の「1. 目的」における以下の点について検討し、実施計画書で明記してください。先進医療実施届出書の該当箇所についても同様です。

- a) 本試験では、経口的ロボット支援腫瘍切除術の有効性及び安全性を、それぞれ断端陽性及び有害事象・不具合により評価することを主たる目的としています。また、主要エンドポイントは、有効性に関する「手術標本の病理診断における断端陽性」となっています。一方で、最終行の「本試験は、... 経口的な病変の切除が安全に実施できるという結果が得られれば... 承認申請を行う予定である」という記述は、幾分、安全性を主眼に記述されています。主たる目的と整合するように記述を改めてください。
- b) 試験治療が有望な治療と判断し、承認申請へと進行する基準（エンドポイントの達成基準）が、現時点での実施計画書の記述では、具体的ではないように見受けられます。試験終了後、諸種の結果が得られたもとで総合的な判断が行われなければならないことは理解できますが、試験計画時の段階でもその一応の判断基準は、（試験終了後の諸結果から見直すことになったとしても）定めておく必要があると考えます。その判断基準（例えば、主たる目的と関係する、断端陽性の例数、治療関連死亡を含む生命に関わる手術関連有害事象の発現例数が何例であれば、有望な治療と判断できるか）について、実施計画書内でさらに明記してください。

【回答】

- a) ご指摘ありがとうございます。実施計画書1章 目的 の6行目以降 および先進医療申請書10ページを
「本試験は先進医療制度に従い実施され、手術用ロボット手術ユニットを利用することにより、経口的な病変の切除が有効かつ安全に実施できるという結果が得られれば、試験機器提供者が承認申請を行う予定である。」
に改めます。
- b) ご指摘ありがとうございます。承認申請の是非につきましては試験終了後に

諸種の結果が得られたもとの総合的な判断となりますが、有効性の一応の判断基準としまして、実施計画書 2.4.1 項 試験デザインとその設定根拠に、「目標症例数を 20 例とし、主要エンドポイントである断端陽性の患者が 3 例以内の場合は、...ロボットを用いない経口手術の際の断端陽性割合...と比べ、臨床的に劣らないと判断できる。」

と記載しております。

なお、安全性評価項目については主要エンドポイントには設定しておりませんので現時点では判断基準を設けず、試験終了後に試験機器との因果関係が否定できない重篤な有害事象に関し、ヒストリカルデータと発生率に関する比較を行い、安全性を評価することといたします。

2. 主要エンドポイント「手術標本の病理診断における断端陽性」における以下の点について検討し、必要に応じて実施計画書で明記してください。先進医療実施届出書の該当箇所についても同様です。

- a) 2.4.2 項で「断端陽性の判断は先行研究で利用された判定基準により...評価する」と記述されています。その判定基準の具体的な内容は、11.1.1 項で記述された内容と同一と考えてよいでしょうか。同一でないならば、主要エンドポイントの評価に係る重要な基準であり、中央判定を行うにしても各施設の病理診断医も情報を共有すべきものと考えられますので、本試験で実際に用いる判定基準について 11.1.1 項で記述してください。
- b) 14.5 節で「第三者である専門家による中央判定を実施する」と記述されていますが、21 節の研究組織によると、中央判定の委員は、主任研究者の実施施設と同一の施設に所属する先生お二方となっています。それ故、以下の点について危惧され、そのそれを防止する方策が必要のようにも思われます。先行研究や da Vinci サージカルシステムの承認申請時の実施体制なども参考にしながら、必要のない場合にはその理由について回答してください。必要な場合には、実施計画書内の該当箇所の記述を改善してください。
 - (ア) 断端陽性の結果について有利な判定が行われるようなことはないでしょうか。
 - (イ) 中央判定は二人で行われるようですが、双方の判定結果が異なることはないでしょうか。仮に異なったとき、判定結果はどのようにとりまとめられるのでしょうか。
- c) 医薬品医療機器総合機構との医療機器戦略相談で、「断端陽性の局所制御率への外挿することの妥当性」について指摘されていますが、この点につ

いて実施計画書では言及されていないようです。実施計画書内の 2.4.2 項で明記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

a) 2.4.2 項の判定基準と 11.1.1 項の定義は同一のものです。

b) 下記のようにご回答いたします。

1. 中央判定委員は研究責任者と同じ医療機関の所属ではありますが、本研究の結果に利害関係を持ちません。

2. 現在 当医療機関で実施中の、臨床使用実績収集のための先行研究でも、同じ委員により公正に判定が進められており、研究に不利な判定例もございます。

3. 組織型や悪性度の判定でなく、頭頸部癌取り扱い規約第 2 版 68-70 ページおよび WHO 分類 Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors, 2005 の 140-143 ページを判断基準にした断端陽性/陰性の判定であるので、両委員で判断が割れることはまずないと思われませんが、もし異なる判定になった場合はマニュアルに沿って合議により評価することになっています。

上記 1~3 の理由につきご理解のほどお願いいたします。

c) ご指摘ありがとうございます。医療機器戦略相談で機構から「本臨床試験の目的は、…従来の外科的な標準治療と同等に病変の切除を安全に実施できることを確認することである…」と助言されたこと、また実施計画書 2.4.2 項にも一部記載いたしましたように、断端陽性割合は、許容可能な短期的がんコントロールの指標であり、本試験機器による経口的ロボット手術の有効性を実証するには十分である 旨 米国での承認時にも判断されたことから、有効性評価に対する確立したエンドポイントであると判断しております。

3. 医薬品医療機器総合機構との医療機器戦略相談で、「片側 95%で実現（症例集積）可能な観点から困難であるとする十分な根拠」について指摘されていますが、この点について実施計画書では言及されていないようです。実施計画書内の 10.1 節で明記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。医療機器戦略相談の折にも当局にご提案いたしました。通常用いられている片側 95%信頼区間上限も実施計画書 10.1 節に追記することにいたします。

10.1 節 6 行目以降を

「本試験の目標登録症例数を 20 例として、断端陽性割合を 5～30%とした場合の精度を片側 90%信頼区間(片側有意水準 10%に対応)および片側 95%信頼区間(片側有意水準 5%に対応)の上限を用いて評価すると、下表の通りとなる。…断端陽性の症例 3 例以内の場合は片側 90%信頼区間上限が約 30%、片側 95%信頼区間上限が約 34%となる。」

表. 症例数 20 例の場合に予想される断端陽性割合の信頼区間上限

断端陽性割合	点推定値	片側 90%信頼区間上限	片側 95%信頼区間上限
1 例／20 例	5 %	18.1 %	21.6%
2 例／20 例	10 %	24.4 %	28.3%
3 例／20 例	15 %	30.4 %	34.4%
4 例／20 例	20 %	36.0 %	40.1%
5 例／20 例	25 %	41.4 %	45.6%
6 例／20 例	30 %	46.3 %	50.8%

に改めます。

4. その他

実施計画書の以下の点について記載を整備してください。先進医療実施届出書の該当箇所についても同様です。

- p. 20, 「7.1 目的」:「登録後 28 日以内に腫瘍切除術…」→「登録後 28 日以内に経口的ロボット支援腫瘍切除術…」又は「登録後 28 日以内に試験治療…」, 「2) 術式の選択と腫瘍切除術」→「2) 術式の選択と経口的ロボット支援腫瘍切除術」又は「2) 術式の選択と試験治療」?
- p. 24, 25, 「8.5 有害事象の緊急報告と対応」:「試験機器提供者」という語が散在していますが, 本試験では試験機器は提供されないということだったと思います。別の用語に変更してください。
- p. 34, 「12.3 解析方法」:「胃管または胃瘻利用割合を頻度および割合または中央値など適切な要約統計量を用いて…」→「胃管または胃瘻利用割合を頻度および割合など適切な要約統計量を用いて…」?

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書 7.1 節

本試験では、登録後 28 日以内に腫瘍切除術を実施する。 → 本試験では、登録

後 28 日以内に試験治療を実施する。

実施計画書 7.1.1 項、先進医療実施届出書 12 ページ

2) 術式の選択と腫瘍切除術 → 2) 術式の選択と試験治療

実施計画書 12.3.4 項 5) 胃管または胃瘻利用割合を頻度および割合または中央値など適切な要約統計量を用いて → 胃管または胃瘻利用割合を頻度および割合など適切な要約統計量を用いて

に変更いたします。

なお、「試験機器提供者」とは、省令 GCP の「治験機器提供者」と同様に、研究責任者/医療機関に対して試験機器を(有償または無償で)提供する者 という意味で使用しておりますので、ご理解をいただきたく存じます。

先進医療審査の指摘事項（大門構成員2、竹中技術委員）に対する回答

先進医療技術名：咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術

日付：2014年8月3日

所属：京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名：楯谷 一郎

1. 先進医療実施届出書 P. 10 の「N 分類が N0、または登録の 10 日以上前に実施された頸部リンパ節郭清において、節外浸潤がない」との記載において、許容される頸部リンパ節郭清の実施日が選択基準判定日とどのような関係であればよいのかが不明確であり、より明快な表現に変更して下さい。（現在の表現では、たとえば「10 日以上前」なら、1ヶ月前でも1年前でも10年前でもよいのか？という議論になって、記載が不適切と思われます）

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

試験実施計画書 5.1 節 選択基準 3) と 先進医療実施届出書 10 ページを N 分類が N0、または登録の 10 日以上前に実施された頸部リンパ節郭清において、節外浸潤がない → N 分類が N0、または登録前 60 日以内に実施された頸部リンパ節郭清において、節外浸潤がない
に変更いたします。

先進医療審査の指摘事項（大門構成員3）に対する回答

先進医療技術名：咽喉頭癌に対する経口的ロボット支援手術

日付：2014年8月3日

所属：京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名：楯谷 一郎

1. PMDA「対面助言への対応」の第1項において示された、「本臨床試験実施施設で過去に行われた外科的治療の臨床成績（ヒストリカルデータ）を現在収集中であり、先進医療実施届出書P. 10の「N分類がN0、または登録の10日以上前に実施された頸部リンパ節郭清において、節外浸潤がない」との記載において、許容される頸部始に先立って臨床試験計画書第2章「背景と根拠」に記載いたします。」について、現時点では未だ反映されていないので、反映すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書2.1.1項 咽喉頭癌に対する治療法の現状並びに経口的ロボット支援手術開発の背景 の項末に

なお、本邦の臨床成績として、本先進医療の実施を予定する3医療機関の咽喉頭癌に対する最近の外科切除術（経口的ロボット支援手術を除く）の成績を表2に示す。

を追加いたします。