

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B041)

評価委員 主担当：大門 _____
副担当：上村 _____ 副担当：田代 _____ 技術委員：川村 _____

先進医療の名称	内視鏡手術支援用ロボット (da Vinci Surgical System) による肺手術
申請医療機関の名称	鳥取大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>臨床病期 I 期、即ち「術前診断で肺葉切除（肺区域）切除術＋リンパ節郭清（ND2a-1 以上）が必要と診断されている根治手術が可能な」原発性非小細胞肺癌を対象に、2009-2013 年の当先進医療参加予定 4 施設における胸腔鏡下根治的肺切除の短期成績をヒストリカル・コントロールとして、胸腔鏡下肺切除に対する da Vinci surgical system (DVSS) を用いたロボット支援下肺切除手術の安全性、有効性、経済性を多施設共同臨床試験で評価する。</p> <p>主要エンドポイントは Clavien-Dindo 分類の Grade 3 以上の呼吸器合併症の有無、副次エンドポイントは Clavien-Dindo 分類の Grade 2 以上の全合併症の有無、EQ-5D による術後 QOL、医療費、ロボット支援下手術完遂の有無、胸腔鏡下手術または開胸手術への移行率、術中有害事象発生割合、手術成績、術後早期経過、手術関連死亡の有無、全生存期間、無再発生存期間とする。</p> <p>予定組み込み症例は 189 例。</p>

【実施体制の評価】 評価者：上村 _____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>現時点で、開胸手術や、胸腔鏡下肺切除と比較した本術式の優位性は確立していないが、本邦においては、2014 年 3 月までに、約 120 例程度の肺癌に対するロボット支援下肺切除が行われており、実施責任医師らも、先行研究において既に肺癌 30 例のロボット支援下肺切除の経験を有している。</p> <p>医療機関の要件として病床数を 100 床以上としているが、提案されている実施体制を維持するにあたって現実的な規模の病床数であるか議論が必要である。本邦</p>	

における本術式の経験は少なく、術者としての経験をもつものは限定されている。

実施計画書 p19 2.9. 手術執刀医の要件として、「所属施設の基準に従って、10例以上のロボット支援下呼吸器外科手術を経験しており、その内5例以上が肺切除術であること」とあるが、その経験は、筆頭術者としての経験に限るのか、明らかにすべきである。

申請者らが参考文献等で述べているとおり、新しい術式には、ある程度のラーニングカーブが存在することは避けられない。したがって、研究体制においては、標準化したトレーニング体制を敷き、症例が蓄積していく中で例えば症例検討会などを通じて適時技術的問題点などを検討し、情報を共有しながら、慎重に進めていくべきである。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

- 1) 病床数の要件を合理的に説明すること
- 2) 継続的なトレーニングを実施し、技術の標準化をめざすこと

その他のコメント

<目的>

研究の目的の記載に一貫性を保つべきだと思います。

届出書 p10 には、「本研究は将来的に肺癌に対するロボット支援下肺切除の保険収載に向けて胸腔鏡手術に対する優越性もしくは非劣勢を評価するための包括的臨床データ収集」が目的とあります。実施計画書 p9. 2.1.2 にも同様の記載があります。その一方で、実施計画書 p8. 1. には、「本試験の目的は先進医療 B として「術前診断で肺葉切除術肺区域切除術」＋リンパ廓清（ND2a-1 以上）が必要とされている切除可能肺癌」を対象とし、胸腔鏡下肺切除に対する da Vinci surgical system (DVSS) を用いたロボット支援下肺切除手術の安全性、有効性、経済性を評価する」とあります。

本試験での主要エンドポイントは、Clavien-Dondo 分類の Grade 3 以上の呼吸器合併症であり、主たる臨床的仮説も「ロボット支援下肺切除手術群の主要エンドポイント発生率が胸腔鏡下肺切除手術の当該発生率に対して有意に低い」とあることから、本試験の主たる目的は、術式に関わる安全性の評価であり、「優越性もしくは非劣勢」を包括的に評価するための試験デザインと統計解析計画にはなっていないこと指摘したいと思います。

<組み入れ基準>

「主要臓器機能が保たれている」とありますが、なんらかの検査値などを用いた

定量的な評価が必要なのではないのでしょうか。

<プロトコール治療、中止、完了>

何をもって切除不能と判断し、また、何をもって腹腔鏡下手術または開胸手術へ移行すべきとするのか、なんらかのガイダンスが必要と思われます。

<有害事象の許容範囲>

手術による治療関連死および生命を脅かす合併症はほとんど発生しないと考えているとのことですので、これらの発生割合が2%を超える事は許容されないという考え方は理解できます。Grade 4/5以上の有害事象が4名となれば、試験を一時中止するとありますが、極端な例ですが、組み入れから続けて4例そのような事象が発生したとしても、4例目が組み込まれるまで、試験が続行する可能性があります。組み入れの初期の段階では、ある一定の症例数が累積するまで、より慎重な安全性モニタリングを行うことをお勧めします。

<解析対象集団>

「全登録患者のうち、登録後に不適格が判明した患者、または、切除不能と判断されプロトコール治療が中止された患者を除いた患者の集団」が解析対象ということですが、実施計画書 p2. 0.1 シェーマには、切除不能の場合とプロトコール中止、が解析から除外されるとあります。そして、P27. 6.2 のプロトコール治療中止の基準には、有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合、プロトコール治療中の死亡や、プロトコール違反や、同意撤回なども含まれています。解析から除外するのは、切除不能と判断されてプロトコール治療が中止となった患者のみなのか、それとも、それ以外の中止例も含まれるのか、あきらかにしてください。(後者であれば、問題であると考えます。)

メインの解析集団には、胸腔鏡下、または開胸手術に移行した患者がふくまれますが、ロボット支援下肺切除を受けた患者のみを対象としたサブグループ解析も追加されることお勧めします。

<統計的事項>

実施計画書の p35 12 には、「今回の研究の目的は保険収載に関するロボット支援下肺切除の安全性、有効性、経済性を検討するためである。このため、プライマリーエンドポイントに含まれる事項を中心に、各患者の退院までのすべてのデータを解析の対象とする」とありますが、肝腎のプライマリーエンドポイントをどう扱うかについての記載が希薄です。主要仮説をどう統計的に検証し、結論づけるのか明らかにしてください。「有効性に関する中間解析を1回実施する」とありますが、内容は、Clavien-Dindo 分類の Grade 3 以上の全合併症に関するベイズ流予測確率について述べられています。(まずは、記載の不一致があるようですので、プライマリーエンドポイントが、Clavien-Dindo 分類の Grade 3 以上の呼吸器合併

症なのか、全合併症なのかを明らかにしてください。)

いずれにしても、Clavien-Dindo 分類の Grade 3 以上の合併症の発生率に関する中間解析によって得られる結論は、“有効性”とは無関係なものであると考えられますので、記載の仕方を再考してください。「中間解析の予測確率が 0.8 を超える」とは、具体的にはどういう事でしょうか？ 何に対する確率なのか、理解しにくいと思われま

【実施体制の評価】 評価者：川村 _____

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

1. 実施責任医師等の体制：責任医師である鳥取大学の中村教授はダビンチを用いた肺癌の手術ではわが国の第一人者であり、同手術経験数も 30 例と最も多い。藤田保健衛生大学もそれを追随する手術経験数を報告されていた。また京都大学は伊達教授が自らのダビンチ手術のラーニングカーブを学会で報告されている。このように本研究はダビンチによる肺癌根治手術に一定の実績があり、実力のある指導者のそろった施設のみが参加されているように思われる。その意味において実施責任医師等の体制は適である。しかし本研究では 6.1. 参加施設基準の項で 20 例以上の経験を有する施設でありかつ術者は 10 例以上のダビンチ手術経験と、そのうち 5 例以上の肺葉切除経験を有する施設のみを参加施設としている。具体的に広島大学を含めた各施設のダビンチ手術の現状（経験症例数）を示していただくことは各施設が真に参加施設基準を満たしているか判定するために必要である。またそこを確認しないと本研究が計画通り 2 年間で目標症例数 189 例の手術を実施できるか評価できない。
2. 実施医療機関の体制：すでに 4 大学とも手術室にダビンチを設置し実際に手術を行っているのであるから、本研究を遂行する上でのチーム医療上での問題点は特にないものと判断する。その意味で本項は適とした。ただ 8. のモニタリング体制及び実施方法には、研究代表者がモニターを指名するとあるだけで具体的にどのような資格の人（学外か学内かも含めて）であるかが記載されていない。本研究においてモニターの役割は非常に重要と考えるが、どのような人物をモニターに選ぶか、凡その基準は記載した方が良いのではないか。
3. 医療技術の有用性等：私見であるが、ダビンチによる肺葉切除と胸腔鏡によるものでは創の大きさには変わりはなく、むしろダビンチ手術の方が創の数が 1, 2 個多くなる可能性がある。したがって単純に美容および疼痛という面からみれ

ばダビンチ手術にメリットはないと考える。一方技術的な面からみれば、胸腔鏡下の道具は鉗子類、電気メス等のエネルギーデバイス、自動縫合器に至るまでほとんどの道具が直線的な動きしかできない（途中に関節を持たない）ため、器械の方向に合わせて臓器（肺）の方を引っ張って鉗子にとっていい位置に移動させるというやや危険なことが行われている。例えば正面視した血管の裏側の組織を剥離しようと思えば、その組織を掴まんで右か左に引きずり出して切開することが必要であった。これは組織に強い牽引力を加える結果となり、ために本手術では時に大出血を招いてきた。ダビンチはアームが複数の関節を持つため鉗子の動きが曲線的となる。先の血管の裏を剥がしたければカメラを移動すれば鉗子はその視線に追従して作業を続けることができる。これは深部においてはダビンチには人間の手以上の操作性があることを意味する。その結果手術の安全性は格段に高まるはずである。まだカメラが3Dであるため通常の鏡視下手術に比べ遠近感が得られ、血管処理等の安全性は圧倒的に優れる。もちろん鏡視下手術でも最近3Dが販売され始めていることは申し添えるが、金額的に高額のため普及には至っていない。安全性が高まるということは見方を変えれば外科医の手術におけるストレスを相当軽減することになる。開胸手術のような自由度の得られない鉗子類を使って大血管を剥離しなければならない鏡視下手術は外科医にとって常に血管損傷→大出血というストレスとの戦いである。小さい傷と引き換えに大出血のリスクを患者が負うことは果たして妥当なのかという問いに対しては呼吸器外科医の間でも考え方が分かれるところである。この問題にダビンチが一つの解を出してくれることが期待される。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代_____

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適※ ・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適

コメント欄：

説明同意文書の内容や書き方については、大きな問題はないと判断します。ただし細かな点で、説明文書の修正や追加をお願いしたい箇所や、倫理面及び指針適合性の点から確認しておきたい点がありますので、以下に指摘いたします。

(1) 手術以外の検査に関する記載

説明文書においては、ロボット支援手術およびそれと標準治療の比較についてはある程度丁寧に記載されていると思いますが、手術に伴う各種の検査等についての記載がほとんどない点が気になりました。おそらく、標準治療と比べた場合に、今回の研究参加に伴う追加的な検査がほとんどないため、このような記載に

なっているのだと推察いたします。

ただ、現状ですと例えば5頁の「試験の流れ」という図にある「術後3年間」という記載が何を意味するのか（この期間に患者は何をすることが求められているのか）がわかりにくく感じます。通常の説明文書では、患者の来院スケジュールがわかるような形で検査項目の一覧表などが添付されることが多いと思いますので、本研究に参加する患者がどのタイミングで来院し、どのような検査を受ける必要があるのか理解できるように記載を工夫して頂ければと思います。

なお、少なくともQOL調査に関してはこの研究に参加することで追加される検査だと判断しましたので、実施回数やかかる時間などを説明文書に明記する必要がありますと考えます。

(2) 補償に関する記載

医療費については、「患者に自己負担分の支払いをお願いする」という点について説明文書に明記したほうが良いと考えます。「医療の提供」と題し、「治療に関しては保険診療の適応になります」という記載だけでは、「医療費の補償をしない」という意味が患者に伝わらないと判断します。

(3) COI マネージメントに関する確認

施設でCOI マネージメントをしているとは書かれているのですが、今回の研究に関し、ダヴィンチの製造元である企業から研究者が何について、どのような資金提供を受けているのか（医療機器自体が提供されるわけではないため）、また資金提供が研究実施に不当な影響を及ぼさないようにどのような工夫がされているのかが不明である点が気になりました。

資金提供の内容について詳細な情報提供を行うことが困難である場合には、研究者側で、本研究における企業からの影響を最小化するために具体的にどのような工夫をしているのか説明して頂ければと思います（あるいは施設のCOI委員会からの指摘を受けて研究計画を変更した点の説明でも構いません）。

(4) 未成年の研究参加に関する確認

本研究では18才、19才の未成年の研究参加を許容しており、医学的妥当性があればそのこと自体に特に問題はないと思いますが、「臨床研究に関する倫理指針」の第4の「2代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続き」の〈細則〉に従い、未成年の研究参加に関して必要な事項を実地計画書に追記して頂く必要があるかと思えます。特に「被験者の当該臨床研究への参加が当該臨床研究を実施するにあたり必要不可欠な理由」及び「代諾者等の選定方針」についての追記が必要だと判断します。具体的には、前者については今回の試験で対象年齢を18歳以上とすることの理由を追記して頂いたうえで、代諾者の定義と範囲について記載してください。

(5) ヒストリカルコントロールに関する確認

本研究では治療成績を参加施設の過去の症例と比較すると記されているのですが、このデータは実施計画書の 2.4.1 にあるように、すでに公刊されている論文データに限定されており、今回の研究実施に際して、改めて診療データの収集や解析は行わないという理解で良いでしょうか。この点、実施計画書の 2.4.2 の記載（「過去に胸腔鏡下肺葉切除を施行されたデータをヒストリカルコントロールとする」）では 2.4.1 よりも広い範囲のデータ利用を想定しているようにも思われたので、念のため確認しておきたいと思いました（もしそうだとすれば、指針に沿って診療情報の二次利用に関する手続きが必要となるため）。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

上記の指摘事項について明確になれば実施して良いと判断いたします。

【試験実施計画書等の評価】 評価者：大門_____

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

事前の指摘事項に対して適切に対応された部分もありますが、以下に示すとおり、依然として検討・改善すべき点（実施計画書の諸々の記述内容及び全体としての整合性、プロトコル治療の定義、統計的事項など）があります。とくに、統計的事項においては、記述として不明瞭な部分があり、生物統計の専門家と相談すべきです：

1. p.26「治療計画と治療変更基準」：「プロトコル逸脱」、「プロトコル中止」、「プロトコル違反」における「プロトコル」という語は、「実施計画書」又は広義には「実施計画書で定めた一連の手順」を指すと考えます。そうしますと、上記の三つの語は、それぞれ、実施計画書(で定めた一連の手順)からの逸脱、中止、違反を意味します。しかしながら、それらの語に関して実際に記載されている

内容は、「プロトコル治療」に関連するものに限定されており不十分です。「プロトコル逸脱」、「プロトコル中止」、「プロトコル違反」の用語を使用する以上、それらの標題と整合するように記載内容を改めてください（申請者は、本実施計画書の作成にあたっておそらく JCOG プロトコルマニュアルも参考にしていると思われるが、そこでの記載内容を今一度確認すると、この指摘の意図は理解していただけると考えます）。また、「プロトコル治療の中止基準」については記載されていますが、上記の点に留意すると、より広い意味の「(被験者ごとの) 試験の中止基準」や「試験全体の中止基準」の項目もないといえます。この点も改善してください。

2. p.27「6.1. プロトコル治療」:「ロボット支援下肺切除術完遂例を主たる解析の対象とする」ことは、少なくとも当初の実実施計画書（とくに、統計的事項）では明示されているとは言い難かったため、本件についても事前に指摘いたしました。それに対する回答を見るとこの指摘の意図が伝わっていない部分もあると思いますので、以下の点で再確認いたします。解析対象集団の設定や解析方法とも関係しますので、生物統計の専門家も含めて検討してください：

- a) プロトコル治療とは、一般に、試験治療として、実施計画書で規定されている内容を遵守して実施・評価されるものを指すと考えます。本試験の目的やとくに主要評価項目の解析を意識しますと、全例で実施することを計画している「ロボット支援下肺切除術」をプロトコル治療と定義することが自然のように思います。一方で、ロボット支援下肺切除術だけでなくそれを中止した時の対処療法の安全性、有効性、経済性、及び移行の影響も本試験で評価することを意図する（しかしながら、指摘事項 8 で指摘しているように、そのような解析に該当する記述は殆どありません）ならば、「ロボット支援下肺切除術から移行した胸腔鏡肺切除術又は開胸手術」をプロトコル治療に含める考え方もあることは理解できます。

申請者は、本件の指摘事項に対する回答において、後者を採用した理由として、「コンバート症例に関してはロボット手術完遂の有無、コンバート割合という項目を副次評価項目に入れていること」、「プロトコル治療を考えた場合、コンバート症例はプロトコル治療中止とはせず、切除や危険性によりプロトコル治療中止（逸脱例）となった症例を区別すること」を挙げていますが、これらは「ロボット支援下肺切除術」をプロトコル治療としても、実施計画書で適切に規定すればデータとして収集できる評価項目です。また、結局のところ、本試験の目的との整合性を保つべくヒストリカルコントロールとの比較を行うために胸腔鏡肺切除術及び開胸手術症例を除外する絞込みを行うことを計画しているだけに、胸腔鏡肺切除術又は開胸手術をプロトコル治療に含める理由が理解しにくいです。移行後の胸腔鏡肺切除術又は開胸手術は、ロボット支援下肺切除術の治療効果を維持するためのプロトコル治療に含むべき維持療法でもなく、むしろ一部の移行症例に対する、ロボット支援下肺切除術を中止したときの異種の salvage 治療又は後治療ではないでしょうか。

(「2.6 本試験の意義」などで申請者も示唆されているように、胸腔鏡肺切除術又は開胸手術のデータも包括的に収集し、探索的に解析することを否定しているわけではなく、むしろ積極的に行うべきであると考えておりますことは、念のため申し添えておきます)。

- b) a) の検討の結果、「ロボット支援下肺切除術から移行した胸腔鏡肺切除術又は開胸手術」をプロトコル治療に含めるということであれば、「6.1. プロトコル治療の定義」は、一連の流れを正確に反映するべくもう少し改善できると考えます。例えば、「本試験におけるプロトコル治療とは、肺癌治療ガイドライン (2014 年度版) に則ったリンパ節郭清を伴うロボット支援下肺切除術とする。ただし、ロボット支援下肺切除術開始後、その術中合併症のコントロールが困難と判断される場合、又はその最中に切除困難と判断された場合に胸腔鏡下肺切除術又は開胸肺切除術へ移行するものとする。」などとしてはどうでしょうか (プロトコル治療がきちんと定義できていれば、その中止云々は該当する項で述べれば十分です)。少なくとも当初の定義「ロボット支援下肺切除術あるいは胸腔鏡下での肺切除術」よりも厳密ですし、修正案よりも明確になります。
- c) a) の検討の結果、「ロボット支援下肺切除術から移行した胸腔鏡下肺切除術又は開胸手術」をプロトコル治療として本試験の評価の対象とするのであれば、a) で述べたプロトコル治療の一般的考え方からしても、胸腔鏡下肺切除術又は開胸手術の具体的な内容についても規定すべきです。とくに、胸腔鏡下肺切除術はいくつかの方法が考えられるはずで
3. p.28「3) ロボット支援下肺切除の定義」: 当該定義に関する先般の指摘の意図の一つは、ロボット支援下肺切除の範囲としての開始時点が不明瞭であるという点です。ロボット支援下肺切除の一環として、気胸作成から、皮膚切開から、又は胸腔内の検索からのいずれがその介入の開始時点とするのかを念のため明記してください。これは、有害事象の一般的定義がなされていないこと (指摘事項 5 を参照) と絡みますが、プロトコル治療の安全性に関するデータを収集する上での起点が明確になり、研究者間の共通認識にもつながる点で重要です。
4. p.29「6.2.3 プロトコルの違反」: 先般の指摘により対応されましたが、その定義内容は、「6.2.2. プロトコル治療の中止基準」の 5) の内容の一部 (例えば、登録後に不適格性が判明した場合) と重複しています。整理してください。また、指摘事項 1 についても留意して修正してください。さらには、「3) 重篤合併症の報告を怠った場合」においてもプロトコル症例 (この語は未定義です) から除外されるとありますが、これはプロトコル治療がその一部でも行われているとすれば解析対象集団に含まれるはずで
5. p.31「7. 予期される有害事象/有害反応」: 先般の指摘事項の意図の一つは、例えば、試験実施計画書に記載があつてしかるべき「有害事象とは、…」(「不具合とは、…」も同様)といった定義がなかったためです。これは、自明とはいえども与えていただく必要があると考えます。また、有害事象の重症度は、p.36

「6) 術中有害事象発生割合」で初めて定義が与えられています。すべての有害事象に係る項目であるのですから、7章内で定義を与えた方がよいです。

6. p.32「8.1. スタディカレンダー」: データ報告に関する事項とそのタイミングしか記載されていません。本試験として実施する評価・観察・検査の項目を具体的に列挙するとともに、「8.1. スタディカレンダー」の列に加え、その実施スケジュールを明らかにしてください。
7. p.34「10. 有害事象の報告」: 冒頭で「有害事象 (7.1 参照)と手術関連死亡... 研究代表者と調整事務局へ報告する」と記述されていますが、この文言どおり受けとると、すべての有害事象の報告を要することになってしまいます。文言を今一度再考した方がよいです (p.4「0.6. 問合わせ先」も同様)。また、10.2項においては、施設内/研究代表者への報告と先進医療で規定する安全報告とがわかるように、項を設け適切な標題を付けて整理してください。また、後者の方の主語も不明瞭ですので、明らかにしてください。
8. p.38「12. 統計的事項」について、事前の指摘事項への回答とともにその申請書類の修正版を再確認しましたが、依然として改善すべき点が多々あります。生物統計の専門家との詰めができていないのではないかと危惧されます。生物統計の専門家とともに、以下の点を検討し、必要があれば、実施計画書及びその他の申請資料を改訂してください。その必要がない場合には回答でその理由を示してください:
 - a) 「12.1. 主たる解析と判断」:「主要評価項目における統計学的有意の判断基準は Grade3 以上の呼吸器合併症の発症率を胸腔鏡下肺切除術の 9.1%に対して、ロボット支援下肺切除術群 (完遂症例) で 4%に減少されることである」と記述されています。これは、単なる臨床的仮説「ロボット支援下肺切除術は、胸腔鏡下肺切除術よりも Grade3 以上の呼吸器合併症を少なくできる (安全である)」を統計的仮説に置き換えたにすぎません。それ故、判断基準については、結局、何も言及されていないです。上記の記述は、事前の指摘により今回の修正版で加えられた p.40「主要評価項目に関する解析」で記載されている内容によって置き換えられるはずですが、また、その「主要評価項目に関する解析」の記載内容において以下の点も検討してください:
 - ① 帰無仮説における 91.5%という閾値ですが、上記の統計的仮説と整合性をとると厳密には $90.9(=100-9.1)\%$ ではないでしょうか。91.5%の数値の根拠が直接的に辿れませんでした。
 - ② 帰無仮説が棄却されるとき例数の最小値をここで付与するとなおよいと考えます。研究者にとっても判断基準がより明確になりますし、Bayes 流予測確率の説明にもつなげやすいです。
 - b) 「12.1. 主たる解析と判断基準」:「プロトコル治療中止も含めて全ての症例を解析の対象とし、...」という文言 (p.2「0.1 シェーマ」の文言も同様、そこで触れる必要もないので削除してもよいかもしれません) は、いささ

か misleading です。文字通り受けとれば、登録後不適格例も含まれることになり、主要評価項目に関してはロボット支援下肺切除術完遂例に絞ることと矛盾します。また、「術後早期経過の評価項目についてはプロトコル治療においてのみ解析する」という文言もその意味するところが不明です。後続の解析対象集団の定義、ヒストリカルコントロールとの比較のための解析対象集団に留意するとともに、後続の解析項目との重複や齟齬を解消しながら、整理して記述してください。

- c) 「12.1. 主たる解析と判断基準」：結局のところ、「ロボット支援下肺切除術完遂例」を対象とする旨の文言は、明示的には書かれていません（上述の統計的仮説において示唆されているのみです）。また、「ロボット支援下肺切除術から移行した胸腔鏡肺切除術又は開胸手術」をプロトコル治療に含めて評価の対象とするのであれば、なおさらそれらの症例に対する各評価項目の解析についてどのように行うのか明記すべきです。
- d) 「12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」：予定登録数と登録期間についての記載又は統計的観点からの検討がなく、標題と記載内容の整合がとれていません。記述してください。また、「今回の研究の目的は... 研究責任者の承認の下で最終解析として3年生存率を算出する」という文言は、その内容を今一度検討する（3年生存率だけを推定するわけではないはず）とともに「12.5. 最終解析」に係る内容ですので、そちらで記述してください。
- e) 「12.3. 中間解析の時期と方法」：回答内容をみると誤った方向に修正されているように見えます。以下を検討してください：
- ① 「4%と算出」するわけではありません。真の合併症なしの割合を「4%と仮定」又は「4%と設定」という言い方が正しいと考えます。
 - ② この文言は、当初の記述からすれば「2.4.4. 臨床的仮説と登録数設定根拠」に示すとおり、ロボット支援下切除術を完遂した集団における Clavien-Dindo 分類の Grade3 以上の呼吸器合併症ありの割合を4%（これは目標症例数 189 例中のうちおよそ 7 例が Clavien-Dindo 分類の Grade3 以上の呼吸器合併症を有したことに対応する）とおく、最終解析において Clavien-Dindo 分類の Grade3 以上の呼吸器合併症ありの割合が4%未満になる事後確率が $0.x$ となるときの Bayes 流予測確率を計算する」といった書き方になるかと思えます。事前の指摘事項ではこの $0.x$ を明らかにした方がよいという意図で指摘しました（おそらく 0.8 か 0.9 あたりの値が一般的だと思いますが、この値によって Bayes 流予測確率は実際に変化してくる可能性があります）。このように完全に Bayes 流に計算することも可能ですが、「12.5.2. 3) 主要評価項目に関する解析」で規定した帰無仮説を用いて計算することも可能だと考えます。後者であれば、それがわかるように記載してください。

また、Bayes 流予測確率が 0.8 となるときの、有効と判断するときの 120 例中の症例数も逆算して示せるはずですが、この観点からすると、「最

終解析は 126 例, 307 例となり, 有効と判断する当該合併症なしの数は 123 例, 292 例となる」という計算結果は, 120 例のときに中間解析を行うにもかかわらず, その 120 例を超えた例数になっており, 何の計算結果か(文言としても)理解できません.

- ③ 「120 例を対象にそれらの対象の症例報告書 (CRF) が固定された時点」と記述されていますが, 今回の症例報告書の様式では, 予後の調査も含まれています. それが固定されるまで待つはずはないと考えますので, どのデータが固定された時点かを明記すべきです.
- ④ 「その際の事前分布」: 主要評価項目に関する解析の内容から推察しますと, 単アームの試験ですので, ヒストリカルコントロール群には事前分布を仮定しないものと考えられます. それ故, 「ロボット支援下切除術を完遂した集団における Clavien-Dindo 分類の Grade3 以上の呼吸器合併症ありの割合の事前分布」と明確にした方がよいです.
- ⑤ 上述のとおり, 「12.3. 中間解析の時期と方法」では, 合併症ありに注目し, 「12.5.2. 3) 主要評価項目に関する解析」では合併症なしに注目しています. どちらかに統一してください. 「2.4.4. 臨床的仮説と登録数設定根拠」との整合性を考えれば, 前者が自然です.
- ⑥ ⑤とも関係しますが, 「有効性に関する中間解析」という語に関してですが, 生物統計の専門家と今一度再考してください. 「主要評価項目で用いる指標は, ロボット手術の利点を最大限に発揮することで, 患者さんに恩恵がもたらされ, 在院日数短縮, QOL 向上, 後遺症の軽減, 医療費削減に繋がる最も重要な有効性指標」及び「有効性という文言は外せない」と回答されました. 当該合併症を減らし, また間接的にその他の指標で患者さんに恩恵を与えることは理解できます. しかしながら, 当該合併症そのものは, 手術による恩恵ではなく, 手術による有害事象であり, 患者さん個人にとっては安全性の指標です. また, 申請者は, 無再発生存期間や全生存期間を有効性の評価項目と設定されており, これらが改善されたのであれば, 有効性は示されるものと考えます (しかしながら, 今回の試験では明らかにできない). これらの点からみても, 直接的には「ロボット下支援肺切除術は胸腔下肺切除術よりも安全である」といった仮説を明らかにしようとしているのではないのでしょうか. 生物統計の専門家とも相談し, 再考してください.

f) P.40 「12.5. 最終解析」: 「12.4. 副次評価項目の解析」での記載内容と齟齬をもった形で重複があります. また, 「主要評価項目に関する解析」が含まれていますが, これは主たる解析時に完結するのではないのでしょうか. 全体を通じて徹底的に整理して記述してください.

9. p.44 「試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法について」: 本試験は EDC でインターネットを介して登録やデータ収集を行うはずですが, 修正してくださ

い.

10. 実施計画書において以下の記載整備を行ってください。その他の申請資料において該当する部分も同様とします：

- a) p.1 「版番号」：Version1.2 の日付を入れてください。
- b) p.19 「2.5.2. 予想される危険と不利益」：「6.1.1.1) 手術担当責任医」参照 → 「6.1.1.1) 肺切除術 (肺葉切除, 肺区域切除)」参照 又は 「6.1.1.1) ① 手術執刀医」参照
- c) p.20 「2.8. 参加施設基準」, p.25 「登録の手順」：患者の識別の際に用いられる番号において、依然として整理が必要です：「試験登録番号」, 「EDC 上で発行された患者 ID」, 「施設番号と患者登録番号」。
- d) p.24 「適格基準」 (p.3 「0.3. 対象」も同様)：「肺原発巣からの生検 (細胞診もしくは組織診) もしくは術前の画像検査で原発性非小細胞肺癌と診断されている」という文言は、p.3 「0.3.1 対象疾患」と同様にタイトルをそのように設けて記述するとともに、選択基準の項目としても盛り込むべきです (症例報告書ではそれに近い形になっています)。その際、術前の画像検査も具体的に記述してください。また、この項目が組み込まれた場合、選択基準 3) 「臨床病期 I 期の原発性非小細胞肺癌を原則とする」と重複することになりますので、適切に整理してください。また、「以下の条件を満たしていること…」以降の文言は、別項目として設定してください (項目に含まれる条件は一つが原則と考えます)。
- e) p.24 「4.2. 除外基準」：先般の指摘により「3) 施設内で、社会的…と判断される」と対応されましたが、3) 又は 4) として「本試験への参加が不適切と判断される症例」などとしてはどうでしょうか。
- f) p.25 「5.1. 登録の手順」：「施設番号と患者登録番号は症例報告書 (CRF) QOL 調査票等の記載の際に必須となる」→「この施設番号と患者登録番号が、患者の識別及び同定に用いられ、QOL 調査票等の記載にも必須となる」としてはどうでしょうか。
- g) p.25 「5.1.1. 症例登録」：「…登録事務局 (18.5) から患者登録手順…」→「…登録事務局 (18.5) から施設・ユーザー登録及び患者登録の手順…」としてはどうでしょうか。
- h) p.27 「6.1.1. ロボット支援下肺切除」：「プロトコル中止」→「プロトコル治療中止」
- i) p.28 「6.2.1. プロトコル治療完了の定義」：例えば、「6.1. プロトコル治療」で規定した手術が終了した時点とし、手術の終了は閉創終了時とする」と記述してはどうでしょうか。また、「胸腔鏡下手術または…ロボット手術完遂例の解析には含まない」は、統計的事項で記載すれば済むはずですので、そこで記載してください。実際のところ、解析対象集団に係る事項であるにもかかわらず、肝心の 12 章の記載ではこの旨のことが明確に記述されているとはいえないと考えます。
- j) p.29 「6.3. 治療変更基準」：この内容は、6.1.1 項や 6.1.2 項と重複する部分

が多々あるように思います。6.1.2 項にて、重複を整理しながら記述するとよいと考えます。

- k) p.32 「7.2. 急送報告の対象となる有害事象」: 「最終プロトコル治療日」 → 「プロトコル治療中止日又はプロトコル治療完了日」?
- l) p.32 「7.2. 急送報告の対象となる有害事象」: 「プロトコル治療との因果関係あり (definite, probable, possible) のいずれか」と記述されていますが、p.38 の記載や症例報告書には有無としてデータが収集されるとあります。整合性をとってください。
- m) p.34 「10.1. 施設研究責任者の報告義務と報告手順」: 「施設実施者」という語について、その他の用語と統一してください。
- n) p.37 「11.3 合併症を含む有害事象について」, 「11.4. 有害事象の記載法について」の内容は、「7.1. 有害事象/有害反応の評価」に係るものばかりのようです。そちらに統合して、整理してはどうでしょうか。また、「10. 有害事象の報告」も「7. 予期される有害事象/有害反応の評価」に移動されてはどうでしょうか。有害事象に関する記述が散在して辿りにくいです。
- o) p.37 「11.3. 合併症を含む有害事象について」: 「ヒストリカルコントロールは術後 30 日以内の... (術中は含まない) で比較する。」は、統計的事項です。そこで記述してください。
- p) p.48 「13.3.4. 文章とデータ管理」: 5.1 項の記述によれば、「施設別患者登録番号」 → 「施設番号と患者登録番号」?
- q) p.44 「試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法について」: p.28 「開胸手術に移行した場合には、... ビデオ撮影は不要である」と矛盾しないでしょうか。
- r) 例えば、p.44 「研究実施者 (担当医)」という語や「研究実施者」, 「担当医」という語が散在しています。役割が同じであれば、統一してください。
- s) p.45 「13.5.1. 試験参加開始時の承認」: 「... 研究実施者は... IRB 承認文書のコピーをデータセンター (←登録事務局 (データセンター)) へ送付...」, 「... 研究実施者が保管...」, 「... 研究実施者は研究事務局に相談...」, 「... 施設の研究責任者/研究実施者を通じて...」と記述されていますが、これらの action は施設研究責任者が担当するものではないでしょうか。13.6.2 項についても同様。
- t) p.49 「18.4. 効果・安全性評価委員会」: 「諮問機関」という語ですが、調べたところ行政で用いられる用語のようですので、「諮問機関としての意見を伺う」 → 「参考意見を伺う」としてもよいかもしれません。
- u) p.51 「18.6. 参加施設」: 「施設責任者」 → 「施設研究責任者」?
- v) p.52 「19. 研究結果の発表」: 「研究責任者」, 「施設実施者」, 「研究参加施設責任者」, 「データセンター」といった語がまだ残っています。今一度、全頁にわたって点検し、用語を統一してください。

11. その他

- a) 症例報告書: 「患者登録番号」と「登録番号 (研究依頼者記入)」をどのよ

うな使い分けが意図されているのか不明です。また、実施計画書で規定されていない研究依頼者とは誰でしょうか。

- b) 説明文書:「本邦ではこれまで約 120 例のロボット支援下肺切除術が施行されていますが、幸い大きな合併症は報告されていません。」と単にするのではなく、120 例の成績に基づいて従来 of 術式と同様の情報も付与した方がよいです。

実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	189 例		予定試験期間	総試験期間：5 年間
実施条件：(修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。) 各評価者のコメント及び実施条件について検討し、適切な対応を行う必要があります。				
コメント欄 (不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。)				