

先進医療審査の指摘事項（大門構成員）に対する回答

先進医療技術名：内視鏡手術支援用ロボット (da Vinci Surgical System) による肺手術

日付 2014 年 11 月 27 日

所属 鳥取大学医学部 胸部外科学分野

氏名 中村廣繁

1. 実施計画書p. 26「6. 1. プロトコル治療」において、本試験のプロトコル治療は、「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あるいは胸腔鏡下での肺切除術（肺葉切除、肺区域切除）」と定義されています。

ロボット支援下肺切除術から胸腔鏡下での肺切除術へ移行する場面としては、実施計画書でも言及されているとおり、ロボット支援下肺切除術の少なくともその一部が実施され、(i) 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、(ii) その最中に切除困難と判断された場合が考えられます。これらの移行そのものは適切な流れであると考えます。ただし、本試験の目的は、「1. 目的」で示されているとおり、「胸腔鏡下肺切除術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) による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。すなわち、本試験で評価しようとしているプロトコル治療は「ロボット支援下肺切除術」であるので、そのように規定し、どこからどこまでをその範囲とするのかに明確な定義を与えるべきでないでしょうか。

プロトコル治療の定義を「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」としていることと関連して、実施計画書の記述が以下の点で不明瞭又はmisleadingとなっています。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) 上述の (i) による移行の場合、当該術中合併症は、ロボット支援下肺切除術の合併症（後続の指摘事項14も参照してください）として評価されるものと思います。その後、及び上述の (ii) による移行の結果、胸腔鏡下での肺切除が行われることとなります。このもとで主要評価項目及び副次評価項目で規定する合併症が起こったとき、これは、（ロボット支援下肺切除術の少なくとも一部が実施されたもとでのことなので）ロボット支援下肺切除術による

ものとして評価するのか、あるいは胸腔鏡下での肺切除によるものとして評価するのか、のとり扱いが現時点での実施計画書の記述では不明瞭です。明確にしてください。

- b) a) の点で危惧されることとして、上述の (i) による移行の場合、主要評価項目及び副次評価項目に関する成績は、ロボット支援下肺切除術と胸腔鏡下での肺切除術への成績が混在しているとも見做せます。また、(ii) による移行の場合、事実上胸腔鏡下での肺切除の成績とも見做せるのではないのでしょうか。これらの危惧があてはまる場合、移行症例が多くなるほど、本試験の成績は、結局のところ、ロボット支援下肺切除術の成績というよりは、従来の胸腔鏡下での肺切除術の成績を反映するものとならないのでしょうか。

そうだとしますと、胸腔鏡下肺切除術の短期成績からなるヒストリカルコントロールとの比較について、その意義が薄れてくると考えます。例えば、仮に主要評価項目において改善を示したとしても、ロボット支援下肺切除術によるものというには説得力が減じてしまいますし、胸腔鏡下肺切除術の短期成績をヒストリカルコントロールに採用しているだけに胸腔鏡下での肺切除術の学習効果によるものとも見做せるのではないのでしょうか。

- c) 目標症例数 (189例) は、主要評価項目において、ヒストリカルコントロールと比較して「ロボット支援下肺切除術」の5%の改善を示すことを期待して設計されています。上述したa), b) を考慮しますと、この5%の改善の臨床的意義に疑問が出てきます。

- d) (ii) による移行の場合において、「切除困難」の判断は術者の判断に依るものと思いますが、その基準は実施計画書で客観的に規定できないのでしょうか。「切除困難」と判断する場面を想定し、実施計画書で項目として複数設定しておく、事前の施設間での認識の共有や事後的な検討にも役立ち、ロボット支援下肺切除術の位置づけをより明確にすることに寄与すると考えます。この基準を書き下すことは不可能であるということであれば、少なくとも「切除困難」に至った理由を症例報告書に記載すると定めた方がよいです (症例報告書の様式には、この項目が含まれていません)。

- e) ロボット支援下肺切除術とは、「6.1.1. ロボット支援下肺切除」で規定されるすべてを指すのであれば、そのように定義を文言で与えた方がよいです。もしそうではなくその一部、例えば、切除術そのものを指すのであれば、そのように定義を文言で与えた方がよいです。そのような文言がないため、ロボット支援下肺切除術の定義 (どこからどこまでを指すのか) が、幾分不明瞭です。

回答：ご指摘のとおりです。

本試験はロボット支援下肺切除とヒストリカルコントロールとしての胸腔鏡手術の成績を比較するものです。ヒストリカルコントロールは共同研究4施設の胸腔鏡下肺切除の成績のみとしており、コンバート症例は除外しています。よって、ロボット支援下手術においてもコンバート症例を除外して比較することにしていきます。特に主要評価項目の術後合併症は厳正に行う必要があると考えています。実際のところ、危惧されるようなコンバート症例は少なく、本邦60例の経験では2例(3.3%)、鳥取大学では現在までの33例で0例(0%)です。しかしながら一方で、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きます。従って、プロトコール治療を考えた場合、コンバート症例はプロトコール治療中止とはせず、切除不能や危険性によりプロトコール治療中止(逸脱例)となった症例と区別するように考えていきます。繰り返しになりますが、胸腔鏡手術との比較はロボット支援下手術完遂例のみで行ないますので、a), b), c)のご懸念はないと思います。

誤解を招かないように、以下のように修正しました。

6.1. プロトコール治療

本試験におけるプロトコール治療とは、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(肺葉切除, 肺区域切除)を指す。胸腔鏡下および開胸へ移行した場合は肺切除術が完遂できれば、プロトコール治療中止とはしない。

また、d)でご指摘いただいたように、切除困難による移行の理由等、不明確なところがございますので、“プロトコール治療完了”、“プロトコール治療の中止基準”、“プロトコールの違反”、“治療変更(移行含む)基準”についての明確な定義を6.2., 6.3.に記載しました。

移行に至った理由も症例報告書に記載するように追加しました。

e)については6.1.1.の中で以下を追加しました。

3) ロボット支援下肺切除の定義

胸腔鏡もしくは開胸に移行することなく、ロボット支援下に肺葉切除もしくは肺区域切除とリンパ節郭清を完遂した症例。

2. 届出書に記載されていて、実施計画書に記載されていないものが多々あります。例えば、届出書p.21の「有害事象の報告」、p.22「7.1.5 解析対象集団」、「7.1.6 解析項目・方法」、p.25「10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法」です。これらは、実施計画書で明記すべき、重要な事項です。その他、届出書と実施計画書との整合性を再確認し、適切な修正を行ってください。

さい。

回答：ご指摘のとおりです。

- 1) 届出書で記載された「有害事象の報告」については実施計画書の 10.2 に追加記載しました。
- 2) 届出書で記載された「7.1.5 解析対象集団」, 「7.1.6 解析項目・方法」は実施計画書の 12.5. 最終解析に追加記載しました。
- 3) 届出書で記載された「10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法」は実施計画書の 13.3.4. 文章とデータ管理に追加記載しました。

3. 実施計画書p.2「0. 概要」の以下の点について検討し、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) p.2「0.1 シェーマ」：「プロトコル治療中止以外はすべて解析の対象とする」と規定されていますが、これは厳密には正しくないと考えます。ロボット支援下肺切除術を実施する前に切除不能と判断された場合については、それが未実施であり、解析対象とはならないことは理解できますが、p.28「6.2.2. プロトコル治療中止の基準」の2) から5) については、安全性を評価する点で解析対象となるはずで、記述を改めてください。これと関連して、「12. 統計的事項」において、解析対象集団が明記されておらず、規定すべきです。
- b) p.2「0.1 シェーマ」：「胸腔鏡手術または開胸手術に移行」とあります。目的やプロトコル治療の定義などにおいて「胸腔鏡手術」という語は含まれていますが、一方で「開胸手術」という語は抜けています。両者は侵襲度も異なり、別の術式であり、合併症の発生率も異なり得るものと思いますので、明確にこの語を加えてください。あるいは「開胸手術」を含めないのであれば、その旨を明記すべきですし、その他の箇所も適切に修正してください。
- c) p.3「0.3. 対象」（「4. 患者選択基準」も同様）：
 - ① 選択基準3) の「... 原則とする」は、臨床病期I期の原発性非小細胞肺癌以外の症例も暗に組み入れる可能性があると考えられます。このような幅をもたせる規定にしている理由を但し書きやp.9「2.1.2. 対象集団選択の根拠」などで明記してください。
 - ② 選択基準4) は、1) と一部重複しているように見えます。整理できないか検討してください。別個の項目と設定することが適切であるにしても、1) との兼ね合い、4) の「術前検査」が何を指すかを明確にしてください。
 - ③ 除外基準1), 2) 以外に該当する可能性もあるので、それをカバーする項目も

設定してはどうかと考えます。

d) p. 4 「0. 6. 問合わせ先」:

- ① 「適格基準など，臨床的判断を要するもの」: p. 25 「5. 1. 2 患者選択規準等の医学的判断」の記載と齟齬があります。
- ② 「登録手順，記録用紙（CRF）記入など」: 問合わせ先は，登録事務局（データセンター）ではないでしょうか。 p. 25 「5. 1. 3 割付方法と割付調整因子」の記載と齟齬があります。
- ③ 「有害事象報告」: p. 31 「有害事象の報告」の記載と比べると，「研究代表者」が抜けており，齟齬があります。

回答:

a) ご指摘のとおりです。

0. 1のシェーマの末尾は，「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する。」と修正しました。 12. 統計学的事項についても解析対象集団は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することを明記しました。

b) 今回の目的はロボット支援下肺切除と胸腔鏡下肺切除の比較ですので，目的には開胸を含めてはいません。開胸は重篤な有害事象報告やロボット支援手術完遂の有無，移行割合を解析する時に必要になります。

c) ①選択基準 3)において臨床病期Ⅰ期を原則とするとしたのはヒストリカルコントロールである胸腔鏡手術がその基準で行われているからです。ただし，治癒切除可能と診断されていることを附記しており，これにより施設間で大きな差が出ないようにしています。

②選択基準 4)は 1)と重複しますので，削除しました。術前検査も 1)に示してあります。

③除外基準の 3)に施設内で，社会的にあるいは倫理的に不適切と判断される。を入れました。クレイマー等もカバーできるようにと考えました。

d) ①，②，③はご指摘のとおり修正致しました。

4. p. 9 「2. 1. 2. 対象集団選択の根拠」について，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) 「本研究は... 優位もしくは非劣性を評価するための包括的臨床データ収集を目的としている」と記述されていますが，本試験のデータから，優越性 (superiority) や非劣性 (non-inferiority) を定性的に論じることはできても，比較試験を行っていないのでそれらの評価 (検証) は困難と考えられ

ます。そもそも実施計画書で規定した本試験の目的（の文言）とも異なるので修正してください（「2.4.1. 多施設共同試験」の冒頭の文言も同様です）。
b) 当該対象集団における米国での保険収載状況も記述してください（現在の実施計画書では「前立腺全摘術」に関してのみ記述されているように見受けられます）。

回答：ご指摘のとおりです。

- a) 本試験は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術の安全性，有効性，経済性を評価することを目的としている。と，修正しました。
- b) 2.1.2. 対象集団選択の根拠のところ，欧米の現在の保険収載の状況を示す図を入れて説明を追加しました。

5. P. 13「本試験の対象に対するロボット支援下肺切除」において、「本邦では約120例程度の肺癌に対するロボット支援切除が行われている」とあり，そのうちの60例の合併症及び死亡の頻度が報告されています。一方で，鳥取大学医学部附属病院のそれらの結果も示されています。前者の成績は，後者の成績を含まないと思いますが，その理解でよいでしょうか。現時点での文言では，把握しにくいのでそれがわかるように記載を改めてください。また，鳥取大学以外のデータも示してください。可能であれば，施設間差，執刀医差などについて論じてください。

回答：60例は2012年の日本内視鏡外科学会の調査報告です。肺癌は7施設でしたので修正しました。60例中に鳥取大学の18例を含んでいます。その後の鳥取大学では症例を重ね30例となっていますので，その成績を出しています。文言を改めました。鳥取大学以外のデータは藤田保健衛生大学の22例以外はいずれも少数例ですが，施設間差，執刀医差はありませんでした。その旨を追記しています。

6. p. 14「2.4.1. 多施設共同試験」において「これまでに論文報告された臨床データのシステマティックレビューやメタアナリシスの結果をヒストリカルコントロールとして…」と記述されています。一方で，その他の目的の節などでは「参加予定4施設の胸腔鏡下肺切除術の短期成績をヒストリカルコントロールとして」設定されています。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) 上記のとおり、ヒストリカルコントロールの設定において齟齬があります。両方のヒストリカルコントロールを対象とするならば、実施計画書のすべての該当箇所もそのように記述してください。
- b) 「参加予定4施設の胸腔鏡下肺切除術の短期成績」をヒストリカルコントロールとする場合、文字通り受け取れば開胸手術の短期成績は含めないこととなります。一方で、現時点でのプロトコル治療の定義では、開胸手術も含まれています。この齟齬は比較可能性に影響を及ぼす可能性があるのではないのでしょうか。
- c) 「参加予定4施設の胸腔鏡下肺切除術の短期成績」をヒストリカルコントロールとすることは、今回の試験で得られるロボット支援下肺切除術の短期成績との比較可能性をある程度担保するものであり、その点では望ましい側面もあると考えられます。しかしながら、「これまでに論文報告された臨床データのシステマティックレビューやメタアナリシスの結果をヒストリカルコントロールとして…」と申請者も関心を示しているように、この技術が世に普及したときのことを考えると、参加予定4施設の胸腔鏡下肺切除術の短期成績のみを比較対照とした場合の結論の一般化可能性にはlimitationがあり、系統的レビューやメタアナリシスのヒストリカルコントロールも参考の位置づけで検討に加えてよいのではないのでしょうか。この点についてどのように対処するか検討し、実施計画書で明記してください。
- d) 新たに参加施設が増える可能性があるのであれば、それに対応するヒストリカルコントロールをどのように用意するのかについても明記してください。

回答：ご指摘のとおりです。

- a) 今回のヒストリカルコントロールは参加予定4施設の胸腔鏡下肺切除術の成績です。システマティックレビューやメタアナリシスは誤りでしたので修正しました。
- b) ヒストリカルコントロールは開胸手術を含んでいません。従って、プロトコル治療においても胸腔鏡手術や開胸手術に移行しなかったロボット支援下手術完遂例のみで評価項目の比較をします。
- c) 今回の主要評価項目である合併症については定義が整理されたのは近年で、論文により評価法の差が大きく、同じ基準で比較できません。目安としてシステマティックレビューやメタアナリシスでの合併症率を欧米、本邦別に 2.4.2 に追記しました。またこれらはあくまでも参照とすることを 2.4.1 に明記しました。
- d) 新たに参加施設が増えた場合にヒストリカルコントロールを変えることはプロトコルの変更になりますので致しません。しかしながら、ヒストリカル

コントロールと大きく差異のある施設が参加することは、本試験の質を低下させることとなりますので、2.8. 参加施設基準のところ、5) 過去5年間の肺癌に対する胸腔鏡下肺切除の Grade 3 以上の呼吸器合併症の発生率が12%以下である。を加えました。

7. p.16「2.4.4. 臨床的仮説と登録数設定根拠」について、指摘事項1で言及したとおり、合併症の取り扱い方が未規定なので、臨床的仮説「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かどうか」を明らかにできないのではないかと危惧されます。

回答：1のご指摘と同様と考えます。

合併症の取り扱いをロボット支援下肺切除術群（完遂症例）としていますので、主要評価項目の比較は妥当であると思います。

8. p.19「2.8. 参加施設基準」において、参加予定の4施設はおそらくこの基準をすでに満たしているものと思われませんが、「5. 登録・割付」の章にて、施設参加登録の手順（基準判定に必要なデータの提示方法、判定方法なども含めて）も記述してはどうでしょうか（というのは、施設登録やユーザ登録という語が実施計画書で出現しているものの、それらの手順が明示されていません。本試験の円滑な実施のためにも、試験責任医師、試験分担医師が行う本試験に係る業務は実施計画書に明記した方がよいです）。とくに、参加施設を今後拡大していく可能性があればなおさらです。

回答：ご指摘のとおりと思います。

5. 登録・割付のところ、参加施設基準（2.8参照）を満たした施設のみ本試験に参加できる。参加希望施設は研究事務局（18.2）に申込み、基準を満たすことが確認された後に、登録事務局（18.5）から患者登録手順の説明を受ける。を追記しました。患者登録の手順も示しています。但し、今回の試験は参加基準のハードルを高くしていますので、参加施設の拡大は容易ではないと思います。

9. p.25「5.1.1 症例登録」：「プロトコル治療開始後の症例登録は一切許容しない」旨の文言も加えてください。

回答：ご指摘のとおりです。

5.1.1 症例登録の4)に加えました。

10. p.26「治療計画と治療変更基準」:「プロトコル逸脱」の定義を実施計画書で示してください。「6.2.2. プロトコル治療中止の基準」の「プロトコル違反」も同様です。

回答:「治療計画と治療変更基準」で「プロトコル逸脱」の定義を示しました。「プロトコル違反」も6.2.3に示しました。

11. p.26「6.1.1 ロボット支援下肺切除」:「⑤その他」について、ロボット支援下肺切除術、胸腔鏡下肺切除、あるいは開胸手術の合併切除の安全性は証明されていると考えてよいでしょうか。もしそうでないならば、術者に判断をまかせてよいか、ロボット支援下肺切除術は行わないなど、検討し、記載を改めた方がよいです。

回答:合併切除についての安全性は肺癌手術に習熟している施設であれば安全に行えると考えます。今回の参加施設基準は肺癌手術のハードルをあげていますので、術者に判断を任せて問題ないと考えます。特に臨床病期Ⅰ期で治癒切除ができる症例であれば、合併切除も軽微になります。

12. p.30「8.1. スタディカレンダー」:申請資料に添付された症例報告書によれば、予後調査票は1年、2年、3年の3時点で行われるようですが、「術後3年間に1回」と記述されています。齟齬を修正してください。

回答:ご指摘のとおりです。
修正致しました。

13. p.31「10. 有害事象の報告」:有害事象、不具合(それぞれは異なる)の定義をその評価期間などを含めて記述してください。また、医療機器の試験ですので、有害事象が機器の不具合によるものか否かも把握しておくとうよいと考えます。また、先進医療における安全報告の事項や手順についても記述してください。

回答:ご指摘のとおりです。
10. 有害事象の報告については実施届出書に記載された内容が反映されるように、追記しました。有害事象及び不具合発生時の手順書でも詳細を記述しています。

14. p. 32 「11.1. 主要エンドポイント」, 「11.2. 副次エンドポイント」: 合併症の有無に関する評価項目において, おそらく「術後」合併症を対象としていると思われますが, その評価期間, 評価者, 評価方法, 最終的な確定方法, 「術中」合併症はこれに含まれないなど, ヒストリカルコントロールとの比較可能性に留意しながら, 定義を詳細に記述してください. とくに, 術者が評価者の場合に, 合併症, 有無, グレードの分類にバイアスは生じ得ないかなども考慮に入れ, 適切な評価方法を定義してください. EQ-5D も評価者を明記してください.

回答: 合併症に関するその評価期間, 評価者, 評価方法, 最終的な確定方法は, 11.3 に記述しました. EQ-5D も評価者は患者自身であることを明記しました.

15. p. 35 「12. 統計的事項」について, 以下を検討し, 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) 指摘事項1及び2に留意して, 解析対象集団を明記してください.
- b) 「12.1. 主たる解析と判断基準」: 「術後早期経過のエンドポイント」を具体的に書き下してください (症例報告書を辿らないと読み取れません).
- c) 「12.1. 主たる解析と判断基準」: 指摘事項6に留意して, 4施設で収集されたもの以外のヒストリカルコントロールの取り扱いを明記してください.
- d) 「12.1. 主たる解析と判断基準」: 主要評価項目の解析結果に基づく「判断基準」を明記してください.
- e) 「12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」: 「登録終了後5年間とする」と記述されていますが, 別の場所では「追跡期間: 3年間」と記述されています. 齟齬を修正してください.
- f) 「12.2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」: 予後解析 (最終解析でしょうか, 用語を統一し, 定義を明確にしてください) の時期を「適切な時期に行う」としていますが, より明確に記述した方がよいです.
- g) 「12.3. 中間解析」: 「1) 中間解析の目的」において, 「有効性が優れていることが判明した場合... 有効性に関する中間解析...」と記述されていますが, 本試験の主要評価項目は, 「安全性」に関するものだと考えます. それ故, 「有効性」という語はいささか misleading だと考えられます. より適切な語で修正してください.
- h) 「12.3. 中間解析」: 「周術期 CRF」という語は未定義のようです. どの時点のCRFを指すか明確に記述してください.

- i) 「12.3. 中間解析」: 「主要エンドポイントである Clavien-Dindo 分類の Grade3 以上の全合併症なしの割合」と記述されていますが、「呼吸器合併症」ではないでしょうか。修正してください。また、「最終解析において(189例)において有効と判断する…」について、上述の g) の指摘に留意して適切に修正してください。
- j) 「12.3. 中間解析」: Bayes 流予測確率を計算する際の事後確率、すなわち、 $Pr(\text{当該合併症なしの割合} > 182/189)$ の閾値が必要になると思います。その閾値によって予測確率の値は変わり、判断も変わってきますので、検討しようとしている候補閾値も明記してください。
- k) 「12.5. 最終解析」: 「無再発生存期間以外」 → 「無再発生存期間、全生存期間以外」?.

回答:

- a) 解析対象集団は前述したとおりです。
- b) 術後早期経過の評価項目（ドレーン留置期間、術後入院期間、暫定術後入院期間）を記述しました。
- c) 指摘事項 6 で回答しました。
- d) 主要評価項目で統計学的有意とする判断基準を再度記述しました。
- e) 修正致しました。
- f) 12.2は予後解析については、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。としました。
- g) 本試験の主要評価項目である、G3以上の呼吸器合併症の軽減は確かに安全性の指標とも言えますが、一方で、この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と考えています。従って、高価なロボットに見合うだけのベネフィットを証明するために、この主要評価項目は重要な意味を持っています。有効性という言葉は外せないと考えています。
- h) 症例報告書（CRF）に統一致しました。
- i) ご指摘のとおりです。修正致しました。
有効については上述のとおり考えです。
- j) 主要評価項目であるClavien-Dindo分類のGrade 3以上の呼吸器合併症なしの割合を4%ではなく、3%あるいは5%と算出すると、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例となります。これを記述しました。
- k) ご指摘のとおりです。修正いたしました。

16. p. 42「13. 6. 3 CRF の修正」：「施設別患者登録番号は施設研究責任者が発行」と記述されていますが、登録番号は、EDC 上で発行されるのではないのでしょうか。「5. 登録・割付」で定義するなどして明らかにしてください。申請書類によっては、験者識別番号、患者 ID なども出現し、それぞれがどのように発行され、互いにどのような役割を果たすかが不明瞭であるためです。その他、QOL 調査票では、施設番号、患者識別番号、症例報告書では管理番号といった語が散在しています。どの番号で患者に関する問い合わせなどが行われるかが不明瞭です。この点について、記載整備し、実施計画書で明記してください。

回答：ご指摘のとおりです。

13. 6. 3 を修正し、5. 登録・割付に明記しました。

書類をすべて患者登録番号で統一し、5. 登録・割付で明記しました。

17. p. 42「14. モニタリングと監査」：「研究代表者がモニターを指名し」と記述されています。一方で、18 章の研究組織では、モニタリング業務に従事する開発業務受託機関がすでに選定されています。これは、研究代表者が、当該開発業務受託機関のうちの誰かを指名するということでしょうか。「18. 研究組織」を参照しながら、その関係がわかるように記載を改めてください。また、モニタリング標準業務手順書において、「治験」という語が含まれていますが、本試験は治験ではないので、修正してください。

回答：ご指摘のとおりです。

14. モニタリングと監査の項目を修正し、開発業務受託機関がモニタリング業務を行うことを明記しました。

モニタリング標準業務手順書の治験を臨床試験に修正しました。

18. p. 42「14. モニタリングと監査」：手術術式の検討時期ですが、「不定期」というよりは、「当該有害事象発生後すぐに」などとした方がよいのではないのでしょうか。また、方法についてですが、「研究代表者が検討する」となっていますが、それよりも上の文言では効果・安全性評価委員会も検討することが記述されています。齟齬がないように修正してください。

回答：ご指摘のとおりです。

「当該有害事象発生後すぐに」、「効果・安全性評価委員会が検討する」に、修正しました。

19. p.43「倫理的事項」：本試験に関連する文書やデータの保管の場所や期間に関して定めてください。

回答：13.3.4. 文章とデータ管理に試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法について明記し、実施届出書の内容と合わせました。

20. 20. p.44「18. 研究組織」について、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) 「18.5. 効果・安全性評価委員会」のメンバー3人のうち、2人は申請医療機関と同じ病院に所属する方々となっています。試験の継続の是非を第三者的に検討できると考えてよいでしょうか。また、記載されている所属を見ると、試験の本試験の分野に精通した専門家となっているかが気になりました。さらには、中間解析時の Bayes 流確率の解釈などのことも考えますと、それを理解できる統計家も含めた方がよいかと考えます。
- b) 「18.5. 効果・安全性評価委員会」：「不定期に開催される以下の一般社団法人…」と記述されていますが、即断を要求される場合に、「不定期開催の外部委員会」に「最終的な裁定を仰ぐ」時間的余裕があるのか疑問です。また、効果・安全性評価委員会の決定事項とこの最終的な裁定とに違いがあった場合に、誰がどのような最終決断を下すのかも不明瞭です。当該、試験外の外部委員会が諮問機関としての役割を果たすなどのものであれば、その旨、記述してください。
- c) 「18.5. 効果・安全性評価委員会」：「… 有害事象が発生した場合に、有害事象、試験の継続、変更…」において、「有害事象、」を削除してください。
- d) 研究組織に含まれています「18.4. 統計解析事務局」、「統計解析責任者」という語は、実施計画書内で出現していないようです。それ故、その役割がいささか不明瞭です。統計解析業務を行う開発業務受託期間との連携も含めて、その役割が明確になるように記載してください。

回答：ご指摘のとおりです。

- a) 効果・安全評価委員会に統計専門家を加えました。18.4は役割が明確でありませんので削除して、統計解析業務は開発業務受託機関で一本化しました。委員会のメンバーについては院内メンバーが多くなっていますが、諮問機関とし

て一般社団法人日本内視鏡外科学会ロボット支援手術検討委員会を入れており、ここで試験継続の是非は検討することになります。

- b) 不定期開催は削除しました。回答は上述の内容と重複します。
- c) 修正致しました。

2 1. 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. 3「0. 2. 目的」、p. 8「1. 目的」、p. 15「2. 4. 3. エンドポイントの設定根拠」：Primary endpoints, Secondary endpoints →主要評価項目, 副次評価項目。用語を統一してください。
- b) p. 3「0. 2. 目的」、p. 29「7. 1. 有害事象/有害反応の評価」：「全合併症」、「全身合併症」の用語を統一してください。私見としては、「呼吸器合併症」と対比すると「全身合併症」とした方が理解しやすかったです。
- c) p. 5「目次」：「研究間」→「研究期間」、その他、ページ数との対応なども再度点検してください。
- d) p. 8「1. 目的」：「切除術」、「切除手術」の用語を統一してください。
- e) p. 8「2. 1. 対象」：「49. 8. 9%」を正しい数値に修正してください。
- f) p. 14「2. 4. 1. 多施設共同試験」：「無作為臨床試験」→「無作為化臨床試験」。
- g) p. 16「2. 4. 4. 臨床的仮説と登録数設定根拠」、p. 32「エンドポイントの定義」：「主要エンドポイント」→「主要評価項目」、「副次エンドポイント」→「副次評価項目」などとして用語を統一してください。
- h) p. 18「予想される危険と不利益」：「本試験の参加施設は、胸腔鏡下手術に習熟し、... 年間 50 例以上の肺癌手術を施行している施設のみとし、」という文言と、「2. 8. 参加施設基準」で規定した文言とで違いがあるように見えます。統一してください。
- i) p. 19「手術執刀医」：「内視鏡手術支援ロボット手術導入に関する提言を満たした施設と医師に限る。」と記述していますが、この提言は施設に関するものではないように思います。記載を改めた方がよいのではないのでしょうか。また、後続で「DVSS の Certificate...」と記述していますが、これは提言の中に含まれており、重複した記載だと思われるので、整理した方がよさそうです。さらに、「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、そのうち 5 例以上が肺切除術...」という文言は、医師ではなく施設に関する要件だと思いますが、「2. 8. 参加施設基準」の 5) の文言と違いがあるように見えます。この点もわかりやすく整理し、実施計画書全体として整合性をもたせた記載に整理してください。
- j) p. 20「3. 2. 1. 臨床病期分類 (TNM 分類)」：「...1cm 以上を陽性とする」→「...

1cm以上を陽性とする.」.

- k) p. 24 「5. 1. 登録の手順」: 「手術同意」 → 「本試験への参加の同意」.
- l) p. 24 「5. 1. 1. 症例登録」: 「運営事務局 (データセンター)」が未定義です (18章の記載では, 「登録事務局 (データセンター)」となっています).
- m) p. 25 「5. 1. 2 患者選択規準等の医学的判断」: 「基準」, 「規準」という語をどちらかに統一してください.
- n) p. 25 「5. 1. 3 割付方法と割付調整因子」: 「施設とユーザー登録」 → 「施設・ユーザー登録」.
- o) p. 26 「6. 1. 1. ロボット支援下肺切除」: 「手術操作とは, 6. 1. 1. 3)」の参照先がないです. 「2) 手術規定」の①において, 「プロトコル中止」 → 「プロトコル治療中止」.
- p) p. 26 「6. 3. 治療変更基準」: 「11. 2. 4. 胸腔鏡下手術完遂割合」, 「11. 2. 5. 開胸移行割合」の参照先がありません. 修正してください.
- q) p. 30 「記入方法とデータの確認」: 「開発業務受託期間」 → 「開発業務受託機関」.
- r) p. 33 「11. 2. 副次エンドポイント」: 「コンバート率」 → 「移行割合」などとしてはどうでしょうか. また, 「術中合併用」 → 「術中合併症」.
- s) p. 35 「12. 1. 主たる解析と判断基準」, 「12. 2. 予定登録数・登録期間・追跡期間」: 「今回の研究の目的は... を検討するためである」 → 「今回の研究の目的は... を検討することである」.
- t) p. 36 「12. 3. 中間解析」: 「効果・安全性委員会」 → 「効果・安全性評価委員会」.
- u) 実施計画書, その他の申請資料全般: 「治療担当医」, 「手術責任担当医」, 「手術担当責任医」, 「研究責任者」, 「手術執刀医」, 「術者」, 「施設研究責任者」, 「施設の研究責任者」, 「担当医」, 「施設実施者」, 「治療担当医」, 「施設実施者 (担当医)」, 「担当者」, 「施設の研究者」, 「本試験に参加する研究者」, 「研究実施者 (担当医)」, 「研究参加施設責任者」といった語が散在し, 「研究代表者」, 「試験責任医師」, 「試験分担医師」との関係やそれらの語で包括される範囲が非常にわかりにくいです. 用語を統一するなどして, 「試験責任医師」, 「試験分担医師」の業務を明確にしながら整備してください. また, 「試験協力者」という語も, EDC入力業務に出現していますが, 「18. 研究組織」には定められていないものです. 明らかにしてください.
- v) 実施計画書全般: 「運営事務局 (データセンター)」, 「登録事務局 (データセンター)」, 「開発業務受託機関」, 「調整事務局」, 「事務局」, 「データセンター」, 「グループ代表者」, 「研究グループ代表者」, 「データセンター長」といった語が, 散在しています. 同じ役割を果たすものもあるようです. 用語を統一

するなどして整理してください。

回答：小生の不注意で不備が多くあり，申し訳ございませんでした。

注意深くみていただき，感謝申し上げます。

特に用語については統一するように心がけました。

b)の全身合併症ですが，これでは体全体に合併症が出た意味にとられ，誤解を招くこととなります。全合併症はすべての領域の合併症という意味ですので，こちらが適切と思います。

i)は重複を避けるように，また文言の整合性に注意して修正しました。

u)は研究代表者，施設の研究責任者，手術担当責任者（執刀医），研究実施者（担当医）という用語で統一しました。試験責任医師は施設の研究責任者，試験分担医師は担当医と一致します。

v)は研究事務局，登録事務局（データセンター），調整事務局，それぞれの代表者という用語で統一しました。

22. その他

a) 参加施設でSi かSのいずれを使用しているかもデータとして把握しておく必要はないでしょうか。

b) 説明文書の p. 3 の「この臨床試験の目的」4～5 行目：「腹腔鏡」→「胸腔鏡」？

c) 説明文書の p. 8 について：各術式の合併症の頻度を具体的に示した方がよいです。

d) 症例報告書の p. 2 の情報は，EDC 上での症例登録時に収集されるデータ（いわゆる「症例登録票」）であるはずですが，症例登録の手順後の「8.1 スタッフカレンダー」に基づくデータ収集の流れと整合していないように見えます（症例登録時に収集されているはずのデータを症例報告書で改めて記載をさせる理由を説明してください）。

e) データマネジメント標準業務手順書で規定されているデータの固定は，中間解析，主たる解析，最終解析の3回の統計解析を意識した記述になっていないように見えます。

回答：

a) Si と S について，これまで大きな差は証明されていません。今回の試験の主旨とはずれると思います。

b) 修正しました。

c) 全国データをいれました。

- d) EDC では症例登録時に収集されたものも打ち出されます。改めて記載させることはありません。
- e) 3回の統計解析になるように記述を修正しました。