

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】

慶應義塾大学病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 039

腹腔鏡下センチネルリンパ節生検

【適応症】

早期胃がん

【試験の概要】

本研究は、早期胃癌に対する安全な個別化手術術式の確立を目指して、センチネルリンパ節（以下 SN）をリンパ節転移の指標とした胃切除およびリンパ節郭清を行い、従来術式に対するその根治性・安全性の検証を目的とする。また、そのSN分布や転移状況から胃リンパ流と転移経路について分析し、あわせて個別化手術群における縮小手術の術後機能温存性についても検証する。

【医薬品・医療機器情報】

トレーサー

- ・一般名：5%Indocyanine green (ICG)

製品名：ジアグノグリーン注射用 25mg[®]

製造販売業者名及び連絡先：第一三共株式会社

承認番号：22000AMX01471

- ・一般名：indigo carmine

製品名：インジゴカルミン静注 20mg「第一三共」[®]

製造販売業者名及び連絡先：第一三共株式会社

承認番号 22100AMX01014

- ・一般名：放射性医薬品基準テクネチウムスズコロイド (99mTc)

製品名：スズコロイド Tc-99m 注調整用キット[®]

承認番号 15200AMZ00138000

- ・ 一般名：日本薬局過テクネチウム酸ナトリウム (99mTc) 注射液
製品名：テクネシンチ注-10M
製造販売業者名及び連絡先：日本メジフィクス(株)
承認番号 20200AMZ00849000

トレーサー検知用デバイス

- ・ 製品名：Navigator GPS System[®]
製造販売業者名及び連絡先：RMD Instruments LLC. Watertown MA,
承認番号 22100BZX00135000
- ・ 製品名：赤外線カメラシステム PDE[®]
製造販売業者名及び連絡先：浜松ホトニクス
承認番号 22B1X00008S00009

【実施期間】

予定登録期間：2014年5月～平成2016年5月
予定試験期間：2014年5月～平成2021年5月

【予定症例数】

225例

【現在の登録状況】

11例（2015年5月25日現在）

予定より症例の登録が遅れております。そのため、SNNS研究会にて症例登録期間の延長を協議する予定です。

各施設の登録症例数は以下の通りです。

施設名	登録数
慶應義塾大学病院 一般・消化器外科	11
鹿児島大学医学部・歯学部附属病院 消化器外科	0
国立大学法人三重大学医学部附属病院 消化管外科	0
岩手医科大学附属病院 外科	0
東京医科大学病院 消化器外科・小児外科	0
石川県立中央病院 消化器外科	0
千葉大学医学部附属病院 食道・胃腸外科	0
防衛医科大学校病院 上部消化管外科	0

公立大学法人福島県立医科大学附属病院 消化管外科	0
金沢大学附属病院 胃腸外科	0
東海大学医学部附属病院 消化器外科	0
埼玉メディカルセンター 外科	0
東京慈恵会医科大学附属病院 消化管外科	0
東京慈恵会医科大学附属柏病院 外科	0
戸田中央総合病院 外科*	0
市立函館病院 消化器外科*	0
国立国際医療センター*	0

【主な変更内容】

・試験の相の名称変更

変更前：第Ⅱ相多施設共同試験

変更後：検証的多施設共同試験

・試験中止基準の追加

変更前：詳細な記載なし

変更後：本試験は、術後5年無再発生存割合を主要評価項目とするシングルアーム試験である。目標症例数は225例であり、期待無再発率および閾値無再発率は、それぞれ98%と90%と設定した。無再発率の95%信頼区間(CI: confidence interval)の下限(Clopper-Pearson法)が閾値を上回る場合、個別化手術の従来手術に対する間接的な非劣性が証明されたと判定する。下表にN=225例の場合の、各再発例のシナリオに対する無再発率の点推定値とその95%CIを示す。再発例が14例以上となると個別化手術の従来手術に対する非劣性が検証されないこととなる。よって本試験では再発例が14例を超えた場合は試験の早期中止を検討する。

・予期される有害事象の追記

変更前：SNNS研究会「胃癌におけるSNを指標としたリンパ節転移診断に関する臨床試験」で報告された397例中、RIコロイド注入によるアレルギー反応0例(0%)、色素注入による皮膚色変化1例(0.3%)、血中酸素飽和度一過性低下3例(0.8%)を認めた。因果関係は否定できないものの重篤な事例の発生はなかった。また、本手技による術後合併症の明らかな増加はなかった。厳密な適応遵守とBasin切除により安全な縮小手術が可能と考えられるが、特に縮小手術群においては

切除 Basin 外に微小転移が残存し再発・転移につながる危険性は完全に否定できない。これらの有害事象または本試験による健康障害が確認された場合、試験担当者は速やかに研究事務局へ報告し、試験責任医師は各施設へ周知し適切な対策を行う。

変更後：12.1.1 予期される有害事象・手術合併症

1) 局所合併症

術中臓器損傷（肝，脾，小腸，結腸），出血（術中・術後），術中血管損傷（静脈・動脈），術中神経系損傷，術中肝胆道系損傷，再建やり直し，消化管縫合不全，膵液瘻，膵炎，腹腔内膿瘍，腹水，乳び腹水，漿液漏，膿胸，縦隔炎，消化管吻合部狭窄，胃排出遅延，逆流性食道炎，ダンピング症候群，イレウス（麻痺性，閉塞性），胆嚢炎，胆道感染，胆汁瘻，腸管瘻，腸管虚血・壊死，腹壁癒痕ヘルニア，創感染，創し開，皮膚硬結，脂肪壊死，皮下気腫，上肢知覚異常，消化管出血，吻合部潰瘍，消化管潰瘍，消化管穿孔，消化管狭窄，消化管閉塞，消化管運動障害

2) 全身合併症

アレルギー反応，ショック，敗血症，播種性血管内凝固，腹膜炎，肺炎，無気肺・喀痰排出障害，胸水，低酸素血症，呼吸機能障害，不整脈（上室性頻脈，心房細動，心房粗動，心室性不整脈），虚血血，一過性脳虚血発作），せん妄，嚥下障害，肝機能障害，腎機能障害，血栓・塞栓症，悪心，嘔吐，下痢，便秘，腹痛，高血糖，貧血，発熱，低体温，味覚異常，食欲不振，腸炎，感染性静脈炎，カテーテル関連感染，尿路感染，尿閉，吃逆，高ナトリウム血症，低ナトリウム血症，低アルブミン血症，体重減少，浮腫，骨粗鬆症，栄養障害。（以下省略）

・術後治療の追記

変更前：9.7 術後フォローアップおよび後治療

術後は通常通りの周術期管理を行う。入院中に縫合不全・術後出血・腸閉塞や消化管運動障害などの合併症が発生した際には，その有無について記録する。術後5年間は最低6ヶ月の間隔でフォローアップを行う。各種検査の日程に関しては前後30日間の範囲で許容するが，何らかの都合でそれを逸脱した場合にはその理由を詳細に記載することとする。外来フォロー時にQOLに関する問診を実施すると同時に，10.4. に示す項目の検査を行う。術後再発や転移を認めた場合には，その再発・転移様式を記載し，本試験における追跡は終

了とする。

変更後：9.7 術後治療

9.7.1 追加手術および郭清

A群もしくはB群の患者のうち、以下に該当する場合は術後追加手術・郭清をプロトコール上で規定する。患者が術後追加手術・郭清を希望しない場合またはその他の事情で術後追加手術・郭清を行わなかった場合はプロトコール逸脱として後治療は自由とする。いずれの場合も患者の追跡は継続する。また、9.7.2に従い、適応のある症例については追加手術および郭清に引き続いて、術後補助化学療法としてS-1内服をプロトコール治療として行う。

- ①永久病理診断で深達度が予測深達度よりも進んでいた場合（pT3以上で深であった場合）
- ②術中迅速病理診断でSN転移は陰性であったにもかかわらず術後永久病理診断でSN転移が陽性であった場合
- ③SN転移が陰性であったにもかかわらず、非SN転移が陽性であった場合
- ④根治度Cであった場合（断端陽性であった場合等）
- ⑤腫瘍径が4cm以上であった場合

9.7.2 術後補助化学療法

すべての群の患者について、本試験における術後補助化学療法について、術後病理所見に従い、胃癌診断・治療ガイドラインに従って以下のように規定する（胃癌取扱い規約第13版で表記）。A群・B群の患者で9.7.1に該当する患者では、追加手術・郭清を施行後に、適応の症例について下記に規定した術後補助化学療法を施行する。なお、プロトコール治療完了後の再発、及びプロトコール治療中止後の後治療については、特に規定しない。（以下省略）

・有害事象の発生時における実施体制についての追記

変更前：詳細な記載なし

変更後：15. 有害事象の報告

15.1. 重篤な有害事象および不具合の報告

当該施設研究責任者は本章の規定に従い、「重篤な有害事象および不具合」が発生した場合、施設研究責任者は研究事務局・研究代表者へ報告する。また、臨床研究に関する倫理指針に基づく重篤な有害事象などの各施設の医療機関の長への報告についてはそれぞれの医療機関の規定に従って各施設研究責任者の責任において適切に行

う.

15.1.1 重篤な有害事象

重篤な有害事象は『「臨床研究に関する倫理指針」(改訂)についてのQ&A』に基づき、以下のように定義される。(以下省略)

【変更申請する理由】

・試験の相の名称変更について

本試験は、SNNS 研究会多施設共同研究における探索的試験の結果(先進医療告示番号13, J Clin Oncol. 2013 Oct 10;31(29):3704-10.)を受け将来的に保険診療への導入を目的としており、先進医療Bの承認を受け、最終的な有効性及び安全性を検証する位置付けにあるため、試験の相の名称を「第Ⅱ相多施設共同試験」から「検証的多施設共同試験」とさせて頂きたく存じます。(変更した書類:実施計画書, 先進医療実施届出書, ロードマップ)

・試験中止基準の明記

ICH-GCP ガイドラインに従い、本試験の信頼性及び科学性を確保するため統計学にもとづく試験の無効基準をプロトコルに追記させて頂きたく存じます。再発症例が14例を超えた場合には、試験の中止を検証致します。

(変更した書類:実施計画書)

・術後治療の追記

従来の実施計画書では、術後治療において外科的治療については明記されておりませんでした。そのため、術後の追加手術及び郭清の適応基準を追記させて頂きたく存じます。

(変更した書類:実施計画書, 先進医療実施届出書)

・本試験における有害事象の明確化と実施体制の追記

予測される有害反応及び合併症等をより詳細に明記することにより、有害事象等の発生時における対応をより明確にでき、試験の品質をより向上することができると考えます。

(変更した書類:実施計画書, 症例報告書(CRF))

【試験実施計画の変更承認状況】

試験実施計画書の改訂は、2015年5月11日の慶應義塾大学医学部倫理委員会にて承認済みである。

以上