

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B060）

評価委員 主担当：伊藤
副担当：佐藤 副担当：柴田 技術委員：－

先進医療の名称	微小肺病変に対する切除支援気管支鏡下肺マーキング法
申請医療機関の名称	東京大学医学部附属病院
医療技術の概要	<p>本試験は、切除術中に同定困難が予想され、切除マージンの確保に注意を要する微小肺病変を対象とし、一定の基準を満たした患者に対して手術前々日～当日の間に、気管支鏡下に青色色素・インジゴカルミン、血管塞栓用マイクロコイル、またはその両方を肺の複数個所に施し手術に臨む。マーキング手技では、CTに基づきバーチャル気管支鏡を用いてマーキングに利用する気管支を事前に同定しマーキング計画を立てる。肺深部へのマーキングおよび高度炭粉沈着が予想される症例（喫煙歴等から推定）の肺表面マーキングにはマイクロコイルを利用し、それ以外はインジゴカルミンを用いる。手術前々日～当日の間に、局所麻酔、軽度鎮静下に気管支鏡を施行、所定の気管支の枝に気管支鏡を誘導しカテーテルを使って色素噴霧またはマイクロコイル留置を行う。続いて CT を撮影し実際のマーキングと病変の位置関係を確認し手術に備える。手術は原則、胸腔鏡下に行い、術式は縮小手術（部分切除または区域切除）とするが、登録後に手術方針が変わった場合や予想外の術中所見が見られた場合などは、患者に最も適切と考えられる手術・治療を施す。</p> <p>主要評価項目は、微小肺病変切除成功率（2cm 以上または腫瘍最大径以上の切除マージンを確保した切除）と定義する。副次評価項目としてマーキングの有効性、マーキング支援下で行う手術の有効性、および安全性を評価する。</p> <p>予定試験期間は1年間、予定症例数は約 180 例(予定切除病変数：220)である。</p>

【実施体制の評価】 評価者：伊藤

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 type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<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。）	
本試験を実施するにあたって、気管支鏡操作技術に習熟した医師が本技術の実施経験を経験施設あるいはハンズオントレーニングがされるべきと考えられ、様式第	

9号に記載された「実施責任医師の当該技術の経験年数」の要件を変更されたので適とした。

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：佐藤

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

説明文書と先進医療届出書および研究計画書の一部齟齬が見られたが、適切に解消された。未成年者（アセント文書（小学校高学年以上）が準備されている）、および成年だが判断能力がない被験者（ただし、マーキングの際に医師の指示に従うことができる必要があるため、慎重に判断すること）が対象となることもあり得るが、治療性のある研究であり、代諾および適切な場合のアセントにより実施は認められてよいものと判断した。賠償責任保険のほか、臨床研究保険にも加入している。患者相談への対応も適切と判断した。

（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）

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。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田

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。）

先行研究（UMIN 試験 ID UMIN000008031）に関して、症例集積 500 例を目標とし、5 月中に主たる解析結果が出る見込みである旨説明がなされている。一方、

UMIN-CTRに登録された内容（2015年11月30日時点）では本来の目標参加者数は300であるとされている。本申請の臨床試験は本来であれば先行研究の結果を踏まえた上で開始されるべきであり、更に、先行研究の目標症例数が試験途中で大幅に増加されていることの理由の如何によっては現時点で本申請の臨床試験の開始を認めるべきでは無いと考える。

ただし、先行研究に関しては340例集積時点での解析を踏まえて大きな問題が無いとの判断がなされていることから、①先行研究の目標症例数の増加理由が本申請の臨床試験実施にあたって問題無いと判断出来ること、②340例集積時点での安全性・有効性の情報に懸念材料が無いと判断出来ること、③本申請の臨床試験に対する症例登録開始は先行研究の主たる解析結果の確認後とすること、の条件が満たされるのであれば「適」とすることは可能と判断する。

なお、（本申請に限ったことではないが）本試験を先進医療Bとして実施することとなった場合に、事前に試験実施計画書に定めたタイミング以外にデータを小出しにして本医療技術の安全性・有効性の評価・解釈を行うことは不適切であり、そのような予定があるのであれば、試験実施計画書に具体的な方法や意思決定方法を定めるべきである。

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) 主要評価項目である微少肺病変切除成功率の定義によると、これを算出するためには病変単位の情報が必要である。また、試験実施計画書 p14 には「術中病変そのものや病変部位を示唆するマーキングが同定できない、あるいは十分なマージンが確保出来ない等の理由でアプローチまたは術式が変更となった場合は、切除結果の如何に関わらず切除成功としない」などとの規定がある。しかし、CRF 上には術式の記録等と病変との関係を把握するための入力項目が設けられていないように見受けられる。

事前照会の回答においては、追加切除が病変単位ではなく切除単位で行われるため、各種術式に関連する入力項目が病変単位ではなく切除単位になっている旨の回答がなされている。この記録方法自体に一定の合理性があることは十分理解出来るが、問題は、病変毎の評価を行う際にどの情報を用いるのかが曖昧である点である（例えば CRF 上の術中にマージンが不十分である場合に、切除単位毎に「切り足しあり」との記録がなされることになっているが、どの病変が当該切除範囲に含まれるのかが分からなければ、病変単位の切除成功か否かの判断ができないのではないか、ということ）。この点について修正が必要。

- (2) 登録に関する手順について問い合わせたところ修正する旨の回答がなされた。方針については問題無いと考えるが、改訂版の試験実施計画書には旧来の規定のままの記述による不整合が残っているため、修正が必要である。なお、症例登録の具体的方法について試験実施計画書上に記されるべきと考える旨の指摘を行っていたがこれには対応されていないため、対応していただくことが必

要である。

- (3) 試験実施計画書の p18 に効果安全性評価委員会への報告手順は付録として添付されている文書を参照する旨、追記する必要がある。
- (4) 試験実施計画書の p20 に副次解析として「マーキング種類別（色素によるマーキング、マイクロコイルによるマーキング）」によるサブグループ解析を行う旨が記されている。しかし、肺表面のインジゴカルミンのみによるマーキング、肺表面のマイクロコイルによるマーキング、肺表面の両者を用いたマーキング、肺深部のマイクロコイルを用いたマーキング等のそれぞれが必要となる患者はそもそも状態が異なる集団であると考えられること、それぞれにマーキングの意義や示すべき事柄が異なること（例えばマイクロコイルを用いることの意義は、インジゴカルミンによるマーキングで十分な患者の情報が多数集まっても評価出来ない）から、ひとまとめにして評価することの妥当性に疑問がある。そのため試験実施計画書上、①単なるマーキング種類別のサブグループ解析ではなく、事前の計画段階で判断しうる臨床的な状況（予めマイクロコイルが必要と考えられる集団とそうでない集団等）毎に主たる解析として基準を設けて評価することが必要ではないか、②特にマイクロコイルを用いることの意義について明示的に評価すべきではないか、③さらにその際、マイクロコイルの使用は先行研究においてはなされていないことから一定例数の集積がなされた段階で、一旦評価を行い登録継続するか否かの判断を行うよう定めるべきではないか、と考える。

【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	約 180 例 (予定切除病変数 : 220)		予定試験期間	1 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。)				
① 先行研究 (UMIN 試験 ID UMIN000008031) の進捗状況・先行研究の症例数変更理由を示すこと。				
② 本試験は先行研究の主たる解析結果を確認し、安全性・有効性の情報に懸念材料が無いと判断されてから症例登録を開始すること。				
③ 試験実施計画書・症例報告書の記載事項に対する指摘への対応を行うこと。				
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。)				