

## 先進医療審査の事前照会事項(佐藤構成員)に対する回答1

先進医療技術名：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

2016年3月31日

東京大学医学部附属病院

呼吸器外科 佐藤雅昭

1. 同意説明文書1ページ目から2ページ目にまたがる「本試験では」の段落について、この前後が方法の説明ですので、ここに成績を入れるのは流れが悪いように思います。この段落の位置をずらすことをご検討ください。  
(たとえば、インジゴカルミンの説明の前に入れると、予想されるメリットデメリット(適用外)がまとまるかと思います。)

## 【回答】

ご指摘ありがとうございます。「本試験では一」で始まる成績の説明に関する段落を、本技術の方法の説明の後、インジゴカルミンの説明の前に移動させました。

2. 同意説明文書2ページ目一番下の段落の「使用しない場合には、あなたが不利益を・・・」について、使用しない場合に限定されるように読めてしまうので、「使用しない場合であっても」ではいかがでしょうか。  
(→「使用しない場合であっても、あなたが不利益を被ることはなく、従来・・・」あるいは、「使用しない場合には、従来・・・ことになり、あなたが不利益を被ることはありません」にさせていただいてもよいかもしれません。)

## 【回答】

ご指摘ありがとうございます。「使用しない場合であっても、あなたが不利益を被ることはなく、従来当院で行われてきたCTガイド下マーキングを検討することになります。」に修正いたしました。

3. 同意説明文書3ページ目の選択基準について、未成年者が対象となりうるので代諾があることは試験実施計画書から理解いたしました。  
成年者で同意能力がない患者さんを対象にすることはありますでしょうか。  
また、未成年者の場合のアセントフォームも評価の対象としたいのでお送り

いただけますでしょうか。

【回答】

成年者で同意能力がない場合も本試験の対象となることはあり得ます。ただし軽度鎮静下に行うマーキング手技においては、ある程度指示に従う必要があるため、除外基準③「合併症のため気管支鏡、マーキングができない」、または除外基準④「その他、試験責任（分担）医師が本試験の対象として不適切と判断した症例」に該当しないかを慎重に判断します。

また、未成年者のアセントフォームを添付させていただきます。

4. 同意説明文書3ページ目の除外基準について、1行目の文末が「なりませ  
「n」 になっています。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。修正いたしました。

5. 同意説明文書7ページ目の補償について、臨床研究保険の対象は、健康被害（死亡または後遺障害第1級または第2級）が生じた場合、となっているのですが、試験実施計画書23ページ目には、これに併せてインジゴカルミンまたはマイクロコイルの適用外使用で生じた場合が規定されています。もし、後者も入るようであれば、同意説明文書を修正してください。  
また、同意説明文書では、計画上の問題に起因して賠償責任が生じる場合にも保険の対象になるようですが、これは試験実施計画書および先進医療実施届出書に見当たらないのですが、対象になるという理解でよろしいでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

臨床研究保険の補償ないよう内容については、死亡または後遺症を生じた場合に補償され、インジゴカルミン、コイルの適用外使用による合併症（後遺症を残さないもの）はカバーされないため、試験実施計画書の該当部分を削除いたしました。

同意説明文書にある「計画上の問題に起因して賠償責任が生じる場合」につい

ては保険（賠償）の対象になりますので、試験実施計画書および先進医療実施届出書に、下記の記載（下線部）を追加しました。

試験実施計画書 18. 健康被害の補償および保険への加入 (P22)

(2) 賠償保険への加入

賠償責任に備え、各施設の試験責任医師および試験分担医師は賠償責任保険に加入する。また臨床研究における医療行為以外の業務の過失、例えば本臨床試験の計画上の問題等に起因する健康被害を生じた場合、試験責任医師等が法律上の賠償責任を負担することによって被る損害に備え、主施設である当院が一括して臨床研究保険に加入する。

先進医療実施届出書 9. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容 (P23)

本試験への参加に起因する重い健康被害（障害1級・2級、死亡）が生じた場合には、臨床研究保険から補償の給付を受けることができる。また臨床研究における医療行為以外の業務の過失、例えば本臨床試験の計画上の問題等に起因する健康被害を生じ、試験責任医師等が法律上の賠償責任を負った場合には、臨床研究保険から賠償金の給付を受けることができる。ただし、本試験とは関係のない他の原因によるものである場合、被験者に故意又は過失、虚偽申告がある場合には補償されないか補償が制限されることがある。

6. タイトルに「非対照非盲検単群」とあるのですが、説明内容にこれに対応する説明がないので、どこかで説明していただくか、あるいはこの文言をタイトルから削除することをご検討ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。説明同意書内の「3-この試験の方法」に下記の説明を追加しました。

3-3 試験全体の方法

この試験の名前（タイトル）は「微小肺病変に対する切除支援気管支鏡下肺マッピング法の非対照非盲検単群試験」です。とくに、試験全体の実施の仕方を表す「非対照非盲検単群試験」について説明します。例えば薬の効果を調べる試験であれば、本物の薬と偽薬を投与するグループに分けて薬の効果を検証します。このような比較対象を設定する試験を「対照試験」とよびます。場合によっては、それが本物の薬か偽薬かをわからないようにして試験を行い、このような試験を盲検試験とよびます。本試験では、このような比較対象をおかず、

盲検試験でもありません。また試験を受ける患者さんはすべて一つのグループ（単群）としてデータを収集し結果を検証させていただきます。そこで本試験は「非対照非盲検単群試験」という名前がついています。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(伊藤構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：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

2016年4月1日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科

1. 先進医療実施届出書様式9号Ⅰ. 実施責任医師の要件「当該技術の経験症例数」欄と、Ⅱ. 医療機関の要件の「医療機関としての当該技術の実施症例数」欄につき、どちらも「不要」となっているのですが、添付されていた日本呼吸器内視鏡学会の手引書4ページ「3. 教育」にハンズオントレーニングの必要性についての記載があり、また、胸膜直下へのインジゴカルミン散布時にもコツがありそうな記載もあるため、本技術を未経験術者に拡大する点に不安はないのでしょうか。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験では当該技術の実施経験は参加の要件としていませんが、実際には現行の多施設共同研究参加施設、および、それらの施設で当該技術の経験を積んだ医師が赴任している施設の参加が見込まれます。

また上記のような経験を積んだ医師がいない施設から試験への参加希望があった場合、現行の多施設共同研究で行ってきた下記の手続きを踏む予定です。

1) インストラクションビデオ(約20分)による手技の供覧と、いわゆる「コツ」「ピットフォール」の解説。こちらのビデオは必要であれば参考資料として提出可能です。

2) 最初の症例の適応についての事前相談。

3) 最初の症例実施の際の施設訪問、手順確認、指導。

当該技術の手技自体は、気管支鏡の経験があれば比較的容易であり、これまでの多施設共同研究で16の施設に上記の方法で当該技術を導入しましたが、1例目および2例目以降も特に問題なく施行できています。従って、これまで蓄積したノウハウを用いることで、本技術を未経験術者に拡大することに不安はありません。

2. 実施計画書の「23. 研究資金および利益相反、知的財産権」(24ページ)に研究資金の記載がありますが、呼吸器外科の研究費により実施するとあります。これは東大の呼吸器外科が実施施設の経費をすべてみるということでしょうか？また、仮にAMEDの研究費など特定されているならその旨記載すべき

ではないでしょうか。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。本試験は東大呼吸器外科の研究費で実施施設の経費をすべてみる予定です。現段階では AMED などの研究費は特定されておられません。

以上

### 先進医療審査の事前照会事項(柴田構成員)に対する回答3

先進医療技術名：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

2016年4月4日

東京大学医学部附属病院・呼吸器外科 佐藤雅昭

1. 先進医療実施届出書様式第3号 p7 VAL-MAP 法の先行研究に関して「全国17施設の多施設共同研究として実施され、2015年12月時点で450例以上の症例集積がなされており、異なる施設間での良好な再現性、有効性、安全性が示されている」と記されている。この研究はUMIN試験ID UMIN000008031の試験か？ また、この試験の登録終了予定時期、主たる解析結果が判明する時期について明らかにすること。

#### 【回答】

先行研究はご指摘の通りUMIN試験ID UMIN000008031です。症例集積は500例を目標としており、2016年4月6日の時点で494例が登録されています。症例集積終了は2016年4月中、主たる解析結果は同5月中に出る見込みです。この点について実施計画書および実施届出書に加筆しました。

2. 先進医療実施届出書様式第3号 p7には先行研究に関して「具体的には、施されたマーキングの9割以上が施行施設を問わず手術中同定可能であり(略)最終的な病変切除率は(略)99%となっている。」と記されているが、この記載の根拠となるデータを具体的に提示していないのは主たる解析前であるためか？ もしそれが理由で具体的なデータが提示出来ない場合であっても、いつ、何例が登録された時点で、どのような条件で抽出された何例を対象とした解析結果であるのかを明らかにすることは可能なはずであり、その情報を明らかにすること。

#### 【回答】

「施されたマーキングの9割以上が施行施設を問わず手術中同定可能であり」の根拠は、第68回日本胸部外科学会総会(2015年10月19日・神戸)で発表した「Virtual Assisted Lung Mapping (VAL-MAP) 多施設共同研究中間報告」での340症例集積時点での解析結果に基づきます。データの根拠を届出書本文および実施計画書に加筆しました。

3. 2015年12月時点で450例以上の症例集積がなされている先行研究の成績を待たずして、本先進医療Bの臨床試験を開始する理由、及び、450例以上の症例集積がなされている先行研究ではVAL-MAP法の評価として不十分な点（先行研究では切除マージンについての直接評価がなされていないことがひとつの相違点であるようであるが、これが問題なのか否か、また、これ以外に本先進医療Bの臨床試験によるデータが必要な理由があるのか否か）について説明すること。

【回答】

上記のように先行研究はまもなく症例集積を終了します。また中間解析の結果から、結果に大きな変動は生じないと考えられ、先行研究の終了時期を見越して本先進医療の開始時期を設定しております。

ご指摘のように、本先進医療においては、先行研究で十分検討することができなかった、患者予後のサロゲートとなりうる切除マージンについて検討を加えることで、本法のメリットをより直接的に検証する予定です。

また先行研究で確認された、色素のみを用いる原法の欠点（中枢マージン確保、高度炭粉沈着例への対応）を補うべくマイクロコイルの選択肢を加えることで、本先行研究ではさらに精度の高いマーキングを実現できると考えます。これらの点を踏まえ、届出書様式3「1. 試験の背景」後半の記述を修正しました。また実施計画書にも同様の記載があり、あわせて修正しました。

4. 試験実施計画書 p20 本来、今回の試験と同様の基準で評価したヒストリカルコントロールのデータを踏まえ、閾値の設定の妥当性を説明するべきである。これができないために現状の記載になっていることは理解出来るが、そうであるならば、先行研究から同様の定義の値を算出できない理由（何らかの値が測定されていないこと、などの具体的項目を挙げての説明）、厳密に同一の定義で無くとも問題が無いと考える理由を添え、その上で閾値設定の妥当性を説明するべきである。

【回答】

本法のマーキングを施していない従来法の成功確率を算出するデータとして、根拠たり得るヒストリカルデータは十分に揃っていないものの、以下の通りと考えます。

まず、背景に示した通り、東大病院で2013年における同等の手術が実施された症例における成功確率は77%ですが、成功確率をあげるために、現場では様々

な試行がとられています。その中で、より成績が良いと考えられているのは CT ガイド下マーキングですが、2001 年以降東大病院で CT ガイド下マーキングを施された症例における手術成功は、記載不十分のものも含め多く見積もっても 69 病変中 59 病変 (85.0%) でした。ただし、85%という数値は前向きな研究により評価された値ではなく、例数としても少数であることから、本試験では 85%よりも厳しい 90%という閾値を設定することとしました。この根拠を、尚、CT ガイド下マーキング自体も、背景に述べた空気塞栓のリスクから避けられる傾向にあり、東大病院では 2013 年には 2 例しか実施されていませんでした。

5. 試験実施計画書 p11 仮登録後、匿名化した臨床情報を症例検討委員会に送付とあるが、以下の問題がある。

- ①症例検討委員会がどのような役割を担い、どこに設置され、具体的な連絡先等が明らかにされていない、
- ②p11 他のシェーマにも記されておらず、どのような情報がどのタイミングで送付されるか具体的に把握出来ない。また、症例検討委員会の判断がどのように記録され、元の医療機関に当該情報が伝達されるか不明である。
- ③症例検討委員会の結果不適合とされた場合には本登録されないのであろうが p11 のシェーマにそのような流れが記されていない。

#### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。P11 (5) 症例登録に、症例検討委員会の役割等について追記しました。また症例登録の際の情報伝達についても具体的に記載し、シェーマも改訂いたしました。下記のように変更しています。また届出書の該当部分にも同様の修正を行いました。

#### (5) 症例登録

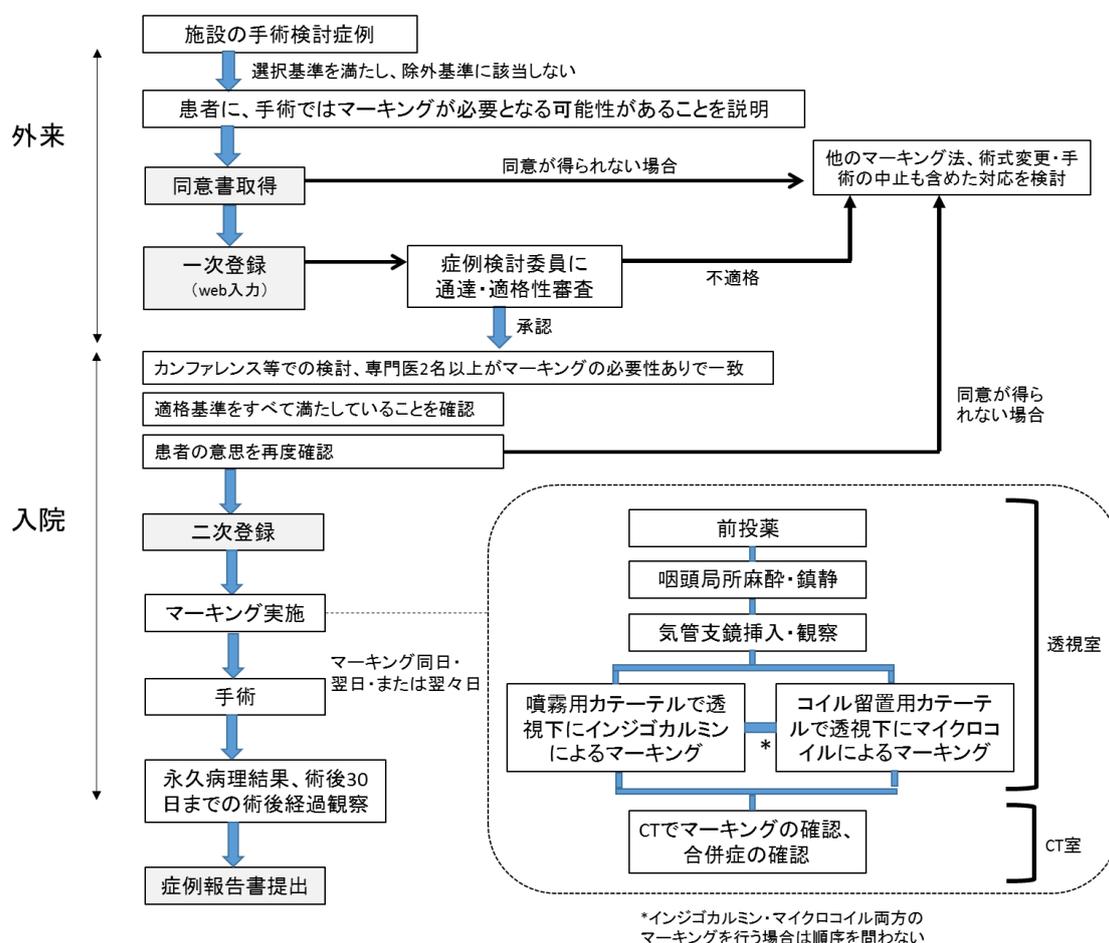
同意文書が取得された被験者の登録は全例行う。被験者識別コードを用いた中央登録方式とし、症例登録はすべて web ベースで行う。本試験では一次登録と二次登録を行うが、症例検討委員会を設置し、一次登録がなされた時点で本手技に精通した第 3 者が症例を審査することで施設間均一性を担保する。

一次登録：症例の手術適応を検討する際にマーキングの適応も検討し、選択基準に該当し除外項目に該当しない場合は、試験責任医師または試験分担医師が患者説明を行う。同意が得られた場合は同意書を取得し一次登録として web から匿名化した臨床情報 (CT 画像等を含む) を入力する。一次登録がなされた時点で、登録の事実は症例検討委員 (P24 「22. 研究組織」に記載) に通知され、症例検討委員は web から登録された臨床情報にアクセスできるようになる。症例検討委員会に属する第三者 (つまり登録した施設以外に属する委員) のうち 1

名が、選択項目の①②（①肺悪性腫瘍が疑われる、または診断のついた症例で、定型的な肺葉間以外の切離線の設定が必要な症例、②術中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症例）からの逸脱がないことを確認する。1名での判断が困難な場合は症例検討委員 2～3 名で協議を行い、症例選択の適切性を判断する。一次登録された内容について症例検討委員が承認入力を行ったことを条件に、二次登録が web 上で可能となる。症例検討委員会により不適格とされた場合は下記の二次登録には進まない。

二次登録：マーキングの必要性について施設内での検討を経て専門医 2 名以上の合意のもと、適格基準をすべて満たしていることを確認、患者の意思確認を再度確認したうえで本登録二次登録を行う。Web 上で行う二次登録は、エラーなく入力が完了できたことを確認し、実際のマーキング手技を行うこととする。

### シエーマ



6. 仮登録の手順、本登録の手順を具体的に試験実施計画書に記すこと。p11に詳細は別途手順書に定めるとあるが、臨床試験に参加する全医療機関の医師等が登録方法を把握している必要があり、そのような手順は試験実施計画書に記すべきである。あるいは別途手順書に定める場合であっても試験実施

計画書の付録とするべきである。

なお、仮登録・本登録は、「仮」と称されていても実際には医療機関外の専門家による本医療技術適用の適切性を判断していることから（すなわち、通常の医療行為に関するコンサルテーション等ではないことから）、一次登録・二次登録の方が妥当ではないか。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。P11（5）症例登録の具体的方法について記載し、シェーマも改訂いたしました。また呼称を仮登録、本登録から一次登録・二次登録に変更いたしました。変更された記載は上記質問5に対する回答の通りです。

7. 提示されている症例報告書（以下 CRF）について以下の問題点があるので適宜対応が必要である。

- ①CRF の p1 と p2 の使い分けが不明確である。
- ②CRF のうち、どこまでを仮登録時に記入し、どこからを本登録時に記入するのが不明確である。これを区別できるようにし、試験実施計画書でも登録時に提出する部分を明らかにすること。
- ③CRF の提出方法が明示されていない。試験実施計画書に明示すること。別途手順書を設けるのであれば、当該手順書は本臨床試験に係わる全医療機関にとって必要な情報であるので、本計画書の付録として添付すること。
- ④切除成功の定義に追加切除の条件が含まれているが、病変#1～#5 の一部に追加切除が行われた場合、CRF 上、その情報が把握出来ないようである。現状の CRF でそれが可能なのであれば、実際にはどのようにデータを記録し解析時に用いるのか、具体例を挙げて説明されたい。
- ⑤病変#1～#5 のどの病変に色素マーキング、マイクロコイルによるマーキングが行われたのか（各病変で両者が併用されているのか否かの情報も含め）CRF 上、把握出来ないようであるが、どのようにデータを得るのか。現状の CRF でそれが可能なのであれば、実際にはどのようにデータを記録し解析時に用いるのか、具体例を挙げて説明されたい。

**【回答】**

ご指摘ありがとうございます。

- ①②について、提出した PDF の元の書類はエクセルブックになっており、1 ページ目が「仮登録用」、2 ページ目が「本登録用」、3 ページ目が「結果報告用」となっていました。PDF でもこれらのタイトルが表示するよう修正い

たしました。

③CRF は実際には、提出した書類を基に web ベースのものを準備し、仮登録（一次登録）、本登録（二次登録）、結果登録の各段階で、各施設から入力してもらうこととなります。一次登録、二次登録は上記質問 5、6 の通りです。また具体的な結果登録の手続きについては、実施計画書の P15 に下記を追記いたしました。

観察・評価した内容は、術後 30 日以降速やかに web ベースで結果登録を行う。二次登録後、術後 30 日目以降 14 日以上経過しても結果登録がなされない場合は、研究事務局より適宜リマインダーを電子メールで送付する。

④実際の切除は、病変単位ではなく「切除単位」で行われます。つまり、一つの切除（部分切除や区域切除）検体に複数の病変が含まれるよう切除することがあり得るため、それぞれの切除に対応した術式（CRF では第一術式、第二術式...と記載）に対して追加切除がされたかどうかの入力することになっています。

⑤本技術の特色は、従来の病変—マーキングを—対—対応させる方法ではなく、肺に地理情報を与えるマッピングを施すことにあります。したがって、病変が複数個ある場合、どのマーキングがどの病変に対するマーキングということができないため、あえてご指摘のような項目は設定していません。同様の理由で、先行研究でも、マーキングと病変の対応を調べるデータは収集していません。

8. 試験実施計画書 p18 効果安全性評価委員会に報告する手順を明記すること。別途手順を定める場合であっても、全医療機関共通の手順（効果安全性評価委員会への報告のタイミングや報告先・連絡先等）として定められるべき部分については明示する必要があり、その内容を本計画書に記すこと（全医療機関共通の手順書であるのならば、当該手順書を本計画書の付録として添付すること。少なくとも本臨床試験に関与する医師等が本計画書を読んでも手順が把握できないような状況は回避できるようにすべきという主旨である）。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。効果安全性評価委員会に報告する手順は全医療機関共通のものであり、この安全性手順書を本計画書の付録として添付いたします。

9. 試験実施計画書 p9 除外基準に関して「喘息またはその既往は相対的禁忌とし、後者は気管支鏡下肺マーキングを行うことのリスク・ベネフィットを勘案する。」とされているが、ここでいう「後者」とは喘息の既往を指すのか？

前者についても同様にリスク・ベネフィットを勘案することが必要なのではないかと考えるが、とくに後者にだけ絞っている理由を説明されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「後者は」は誤記であり、削除いたしました。ご指摘の通り、喘息またはその既往がある患者はともにリスク・ベネフィットを勘案する必要があります。同様の記載が届出書にもあるため、こちらでも削除いたしました。

10. 試験実施計画書 p19 「臨床試験審査委員会」が p18 に記載があるよう東大病院の組織名であるのならば、他の医療機関において混乱を生じさせないよう p18 の記載に倣った書きぶり（「東大病院においては臨床試験審査委員会、他施設においては倫理委員会等」）にしておく必要がある。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘に従い記載を修正いたしました。

11. 試験実施計画書 p19 各医療機関の試験責任医師の判断により今回の試験全体の中止を決定することは無いはずであるので、「試験を中止する」とは、「当該試験責任医師が所属する医療機関での試験を中止する」という意味であると解釈するが、そうであるならば明記する方が良い。すなわち、「試験の中止または中断を決定した場合には」に2通り（一医療機関内での中止・中断と試験全体の中止・中断）あり、それを明確に書き分けておく方が良い。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘に従い記載を修正いたしました。

12. 「主任研究者」とは p23 の「研究代表者」のことを指すと思われるため、表記を統一すること。また、「各施設の代表者」とは p23 の各施設の「試験責任医師」か。同一であるのならば記載を統一し、異なるのであれば各施設の代表者を明示すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。P23 の「主任研究者」は「研究代表者」に修正いたしました。また「各施設の代表者」は「各施設の試験責任医師」に

修正いたしました。

1 3. 試験実施計画書全体にわたり、「当院」という表記がある。これは東京大学医学部附属病院を指すのだろうが、この文書は多施設臨床試験の実施計画書であり、各施設で同一内容の文書により研究倫理審査を受けるものであることから、「当院」という記載は不適切である。記載を改めること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。当院を東京大学医学部附属病院に変更いたしました。

1 4. 試験実施計画書 p4 VAL-MAP 研究会の本臨床試験における役割を明らかにすること。またその組織について p17 に記すこと。

【回答】

VAL-MAP 研究会はこれまで、VAL-MAP（気管支鏡下肺マーキング）の技術的な検討を施設間で行う場として機能してきたもので、本試験実施中も同様の予定です。組織についても追記しました（P17 は場所がそぐわないように思われたため P23 「22. 研究組織」に追記）。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(佐藤構成員)に対する回答4

先進医療技術名：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

2016年4月6日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 佐藤雅昭

- |   |
|---|
| <p>1. 成年者で判断能力がない被験者がエンロールすることは安全性の面から（も）多くはないと考えられるが、代諾者の選定方針は研究計画書において明示されたい。</p> |
|---|

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。以下の文言を研究実施計画書に追記いたしました。

代諾者の選定方針に際しては、被験者と代諾者等の生活の実質や精神的共同関係からみて、被験者の意思及び最善の利益を図りうると考えられる下記の中から選定する

- 1) 当該被験者の法定代理人であって被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者
- 2) 被験者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親

以上

## 先進医療審査の事前照会事項(伊藤構成員)に対する回答5

先進医療技術名：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

2016年4月7日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 佐藤雅昭

1. 先進医療実施届出書様式9号Ⅰ. 実施責任医師の要件「当該技術の経験症例数」欄と、Ⅱ. 医療機関の要件の「医療機関としての当該技術の実施症例数」欄にあつては、実施責任医師が「気管支鏡および呼吸器外科手術の経験年数5年以上」さえ満たせばどちらも「不要」となっている。しかし、本試験施術の症例毎の成否は当該技術への習熟度に左右されうる事が容易に予測される。

よって、少なくとも実施責任医師の要件については、当該技術のハンズオントレーニングの受講を義務化すること。

### 【回答】

下記のように修正します。

実施責任医師に当該技術の経験がない場合、当該技術のハンズオントレーニング受講を義務づける。ハンズオントレーニングは東京大学にて随時行うこととする。

以上