

先進医療審査の事前照会事項（柴田構成員）に対する回答6

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13日

東京大学医学部附属病院 呼吸器外科 佐藤雅昭

1. 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。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背景があることは承知している一方、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。

これを踏まえ、以下の事項に回答されたい。

①先行研究（UMIN 試験 ID UMIN000008031）の進捗状況及び、先行研究の症例数変更理由を示すこと。

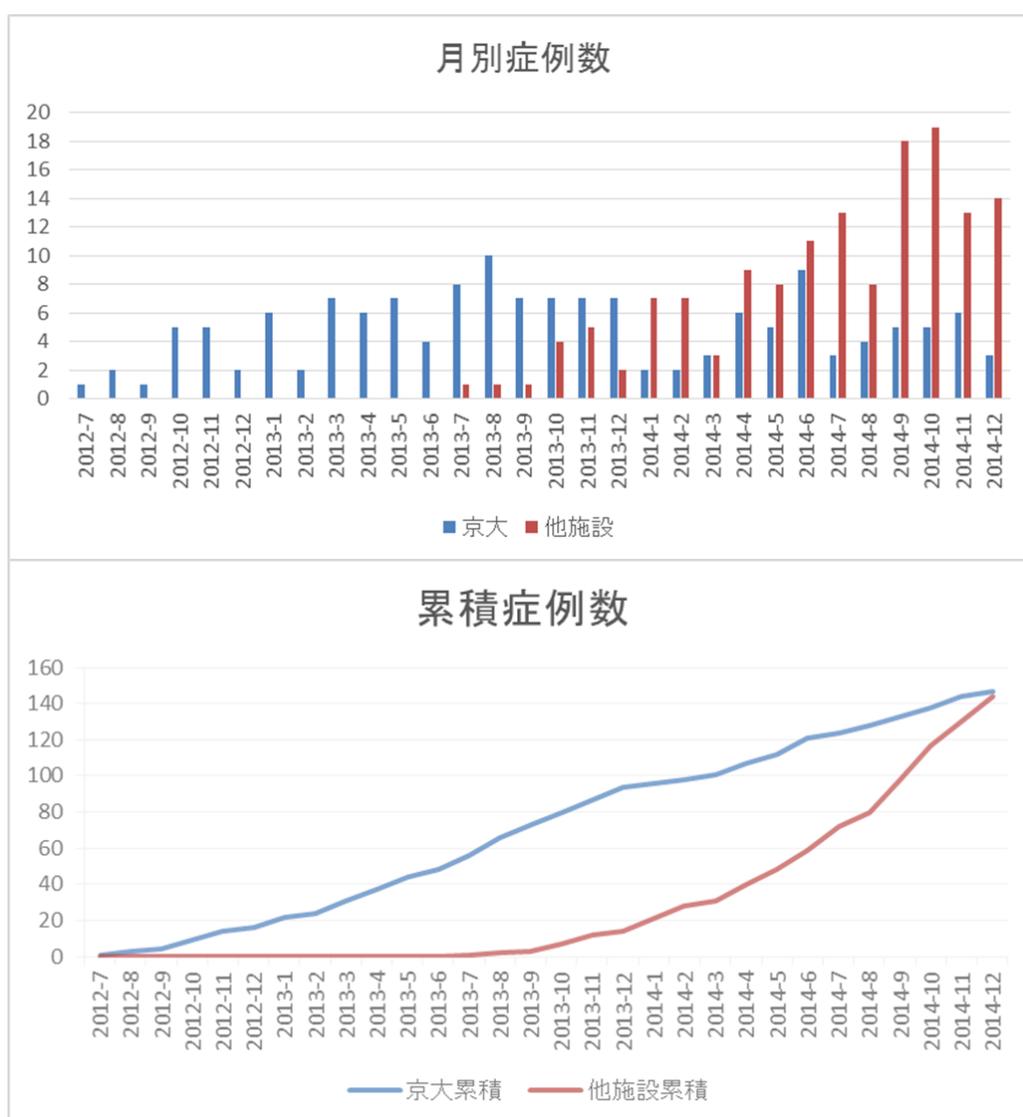
②340 例集積時点での安全性・有効性の情報に懸念材料が無いと判断出来ることを説明すること。

③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。

【回答】

①先行研究は 2016 年 4 月 12 日現在で 495 症例の集積を終えており、残り 5 例で 500 症例に到達します。先行研究の目的は、「気管支鏡下マーキングの有効性、安全性、再現性を検証すること」でした。研究の中で症例数を増やした理由は、300 症例の集積が見込まれた時点では確かに手技の有効性、安全性はかなり確からしいとの結果が得られそうでしたが、多施設共同研究のもう一つの目的であった「再現性」の検証には不十分と考えられました。下の図は、症例数を増やすことを決定する根拠となった、2014 年末時点での月別集積症例数を示しています。先行施設であった京都大学の症例が半数を占め、他の 16 施設の合計症例数がようやく京都大学の症例数に追いつきつつあった時期で、各施設別に見た場合、多い施設でも 20 症例程度の集積に留まっていました。集積症例数を増やすことで、手技の再現性、ならびに手技のラーニングカーブに関する評価（症例数による精度の向上

の評価)を行うために目標症例数を 500 症例に設定し直しました。実際、現在の集積症例は京都大学 180 症例、他施設 315 症例となっており、京都大学以外の施設では、30 症例以上の集積がなされた施設が 5 施設ある状況となっており、手技の再現性を検証するのに十分な症例蓄積がなされたと考えています。30 症例をひとつの目安とした根拠は、京都大学における研究最初期の経験で、手技が安定したと考えた 30 症例の時点で本手技に関する最初のレポート (Sato M, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2015;147(6): 1813-1819) を行ったことによります。



②先行研究では、研究の背景に示した通りカテーテル操作およびインジゴカルミンの噴霧による肺胞出血(先行多施設共同研究では頻度 0.9%)・気胸(同 4%)・縦隔気腫(同 0.7%) が起こり得ることが示されています(340 例集積時点での解析結果より)。また有効性については、本試験で計画している切除マージンの評価はなされていませんでしたが、標的病変そのものの切

除の成功率については99%となっています。これらの結果から、単群試験ではありますが、臨床的には安全性、有効性について十分満足のいく結果が得られたと考えています。

③上記②の通り、340例集積時点での結果は良好でしたが、一方①で説明した通り、手技の再現性の観点からは、先行する京都大学以外の施設の症例をさらに集積することが、データの質を高めると考えられました。したがって500症例の解析結果を待って、本試験を開始することとします。

2. 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無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）。この点につき、症例報告書等を適切に修正すること。

【回答】

病変と切除は必ずしも一対一の関係にはないため、CRF「結果報告用」頁において病変と切除の対応関係がわかるよう、各予定術式に、対応する病変を記載できるように書式を修正しました。

3. 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、修正すること。
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、併せて修正すること。

【回答】

ご指導に従い、表記の不整合性（とくに届出書における、仮登録、本登録→一次登録、二次登録）、並びに症例登録の具体的方法について、可能な加筆修正を行いました。

4. 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、追記すること。

【回答】

ご指摘有りがとうございます。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を試験実施計画書に追記いたしました。

5. 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。これらの点について検討し、試験実施計画書・症例報告書等を修正すること。

【回答】

先行研究によってインジゴカルミンによるマーキングの意義はかなり確かになったと考えますが、それでもなお不十分な症例が少数あることも先行

研究で明らかとなり、これを補うことにマイクロコイルを使用する意義があります。このようなマイクロコイルの意義を臨床症例に照らして考えた場合、マイクロコイル単独でマーキングを行うことは現実的に考えにくい
ため、まず本試験でのマイクロコイルはインジゴカルミンとの併用に限定
することといたします。

次に、ご指摘の通り、先行研究ではマイクロコイルの使用経験がありません
ので、試験の step 1 としてマイクロコイル使用症例（インジゴカルミン
との併用）3 例を登録、実施し、効果安全性評価委員会の評価により登録
継続（Step 2）を判断することといたします。下記のフローチャートをご参
照ください。

評価についても、マイクロコイルを使用した症例は確かに色素のみでマー
キングを行った症例とは異なると言えます。一方、マイクロコイル使用を
本試験の主評価項目とすることは、マーキング全体におけるマイクロコイ
ルの位置づけ、つまりインジゴカルミンの補助としての役割からすると不
釣り合いな部分があると言わざるを得ないことから、主評価ではマイクロ
コイル使用症例を除外してインジゴカルミンのみを使用した症例について
解析し、副次評価項目でマイクロコイル使用症例についての解析を行いま
す。またこの副次解析の中でマイクロコイルの使用意義についての観察項
目を追加します。具体的には、

1) 中枢側にマイクロコイルを使用した場合：術中、透視を使用する前に
肺表面のインジゴカルミンのみのマーキング情報を基に切離線を設定し、
次に透視を ON としてマイクロコイルの位置を確認して切離線の変更が必要
であったかどうかを記録する。腫瘍とマイクロコイルの距離、マイクロコ
イルと切離線の距離も記録する。

2) 末梢側にマイクロコイルを使用した場合：術中、透視を使用する前に
肺表面のインジゴカルミンのみのマーキング情報を基に切離線を設定する。
この際、インジゴカルミンがどの程度視認できたかは、従来の grading (0-5)
で評価し、いずれのマーキングも grade 0 であった場合には、切離線の設
定が不可能であったこととする。次に透視を ON としてマイクロコイルの位
置を確認して切離線の変更が必要であったかどうかを記録する。

3) マイクロコイル使用症例数はインジゴカルミンのみを使用する症例に
比べて少数であることが予想されるが、解析では、成功確率およびその 95%
信頼区間に加えて、無情報事前分布から成功確率の事後分布をベイズ流に
求め、成功確率が閾値と設定した 90%を超える事後確率を算出する。

以上