

先進医療審査の照会事項（大門構成員1）に対する回答

先進医療技術名：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

日付 2012年12月7日

所属、氏名 国立がん研究センター東病院 矢野 友規

1. 主要評価項目の dysphagia score の信頼性は事前の検討ですでに担保されているか、また、実際の試験の実施においてその信頼性が担保されるような評価手順が採用されるか（例えば、評価者は単独か複数か、プロトコル治療前後で各被験者に対して評価者は固定されているか否か、評価の際の食事介入の仕方など）について、実施計画書から読み取ることができませんでした。これらの点について記述すべきと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

dysphagia score は、嚥下困難や食事の通過障害を評価する指標であり、食道癌患者を対象とした多くの前向き試験の primary endpoint として広く使用されています¹⁾。BEST study においても primary endpoint として使用されており、本試験も同様の設定といたしました。

dysphagia score 評価の信頼性を担保するため、評価者間の一致度を解析する目的で、dysphagia score の中央判定を実施いたします（解析の詳細は統計解析計画書に記載します）。primary endpoint に用いる dysphagia score は患者の自己評価ではなく、担当医師・施設研究責任医師のそれぞれの評価結果（評価が食い違った場合は施設責任医師の評価を優先）に基づきます。なお、評価者間のずれを回避するため、本試験の CRF に来院時点直近の食事内容入力項目を追加いたします。

dysphagia score の中央判定は、本試験の主たる解析実施時点までに全例を対象に実施します。主たる解析結果とともに、補助的な解析結果として中央判定と担当医判定・施設責任医師判定の一致度および中央判定に基づく endpoint の解析結果を報告します。

参考文献

- 1) Barr H, Krasner N, Raouf A, et al. Prospective randomised trial of laser therapy only and laser therapy followed by endoscopic intubation for the

palliation of malignant dysphagia. Gut. 1990; 31(3): 252-8.

2. 症例数の設定根拠における帰無仮説におけるパラメータの値(閾値)は、申請者の自施設の(おそらく未公表の)データの retrospective 解析に基づいて設定されていますが、そのデータは 2005 年から 2007 年のものであり、抽出期間からすると最新の治療成績を反映していない可能性があるのではと危惧されます。本試験の予定登録症例数に影響を及ぼす材料であるので、このデータが最新の動向を反映していることを示していただくか、望ましくは最新のデータによって置き換えていただく必要があると考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

2005-2007 年時¹⁾と 2012 年を比較して、EBD での使用する機器および方法に変化はありませんので、最新の動向を反映していると考えています。

また、2011 年の新規食道良性狭窄患者 37 名についても同様の検討を行っておりますので、下表に 2005-2007 年のデータとあわせてご報告いたします。2011 年のデータも同程度の成績であると考えております。

表 難治性狭窄患者に対する追加の EBD1 回の狭窄改善割合

	2005-2007 年 ¹⁾		2011 年	
6 回目の EBD での改善割合	10.4%	7/67 名	11.1%	2/18 名
7 回目の EBD での改善割合	10.0%	6/60 名	12.5%	2/16 名
8 回目の EBD での改善割合	9.3%	5/54 名	14.3%	2/14 名

参考文献

- 1) Yoda Y, Yano T, Kaneko K, et al. Endoscopic balloon dilatation for benign fibrotic strictures after curative nonsurgical treatment for esophageal cancer. Surg Endosc. 2012; 26(10): 2877-83.

3. 「狭窄が強くデリバリーデバイスが通過しないと予測される場合、留置前にデリバリーデバイスが通過するための拡張処置として、EBD、ブジーもしくは RIC を行うこと」が許容されていますが、プロトコル治療実施のための前処置とはいえ、この拡張処置が主要評価項目へ影響を及ぼす可能性はないでしょうか(例えば、当該処置を行った被験者とそうでない被験者とで 3 か月 dysphagia score に違いが出るようなことはないでしょうか)。そのような可能性がないにしても、当該処置を必要とする被験者とそうでない被験者とで

は狭窄の程度が異なるはずで、そのような違いが主要評価項目へ影響を及ぼす可能性はないでしょうか。いずれかの可能性がありこれらが重要な検討項目となり得るのであれば、APC 焼灼術実施例が相当数確保された場合の探索的解析と同様の解析が実施計画書又は統計解析計画書内で規定される必要があると考えます。その他の患者背景因子として、実施計画書の p. 9, 2. 1. 4 1) で記述されているように、食道癌に対する根治的治療法の種類も評価項目へ影響を及ぼす可能性があると考えられます。この点についても探索的解析として実施計画書へ反映するか否かをご検討ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

拡張処置および根治的治療法の種類はサブグループ解析による探索的な検討ができるよう、統計解析計画書に規定させて頂きます（統計解析計画書はデータベースのスナップショットを作成する前に固定いたします）。

ご指摘の通り、拡張処置の有無が主要評価項目に影響を及ぼす可能性はありますが、欧州からの報告や自由診療で行った2例の経験では、殆どの症例で留置前に何らかの拡張処置を必要としています。本試験の対象となる食道癌根治的治療後難治性狭窄例の殆どが内腔5mm以下であり、生分解性ステントのデリバリーデバイスの外径が9.4mmであることを鑑みると物理的にも何らかの拡張処置を行わなければ通過しないと考えております。拡張処置を必要としない症例は殆どないと想定していますが、相当数確認される場合には、主要評価項目に影響を及ぼす可能性もあるため、サブグループ解析を統計解析計画書に規定いたします。

根治的治療法の種類については、指摘事項1-5においてもご質問頂きました。登録症例数の最低目標を設けさせて頂いたものの、主要評価項目に影響を与える可能性が示唆されますので、サブグループ解析を統計解析計画書に規定いたします。

4. 実施計画書の p. 39, 11. 3. 5 において「イベントが観察されていない死亡例」において、ここでのイベントは1)から3)を指す（「4）あらゆる原因による死亡（死亡日をもってイベントとする）」を含まないという理解でよいでしょうか。説明を加えていただく必要があると考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

「4）あらゆる原因による死亡（死亡日をもってイベントとする）」は競合リスクによる問題を避ける目的でイベントとさせて頂きます。本試験の追跡期間における評価は来院のタイミングに限られるため、臨床的に明らかに狭窄イベン

ト（イベント 1）～3）を経た後に死亡に至った症例が確認される可能性があります。これを避けるため、11.3.5 の最後の箇条書きを記載しておりましたが、当該記載に至った経緯が記載されておりましたので、イベント 4) の定義を「4) あらゆる原因による死亡」と変更（括弧書きを削除）した上で、実施計画書 11.3.5 を以下のように変更させていただきます。

（変更前）

- ・ イベントが観察されていない死亡例は一覧表にまとめ、来院頻度および死亡状況を総合的に判断した上で、イベント日について研究代表者とデータセンターが協議の上でデータ固定前に判断する。

（変更後）

- ・ 本試験の追跡期間における評価は来院のタイミングに限られるため、イベント 1)～3) を経た後に死亡に至ったことが臨床的に明らかである症例が確認される可能性がある。したがって、死亡例は一覧表にまとめ、来院頻度および死亡状況を総合的に判断した上で、イベント日について研究代表者とデータセンターが協議の上でデータ固定前に判断する。

5. 実施計画書の p14, 2.3.2: 「また、それ以降についても、追加の EBD1 回の狭窄改善割合はいずれも 10%以下であった」具体的な数値を表などで示されるとよいと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書 2.3.2 に、指摘事項 2 の回答中の表を追記させていただきます。

6. 実施計画書の p14, 2.3.2: 「本臨床試験の仮説は、「難治性狭窄に対する生分解性ステント留置術の有効性と安全性を確認すること」である」については、「本臨床試験の仮説は、「難治性狭窄に対して生分解性ステント留置術の有効である」である」又は「本臨床試験の仮説は、「難治性狭窄に対して生分解性ステント留置術の有効かつ安全である」である」に修正するとよいと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、実施計画書 2.3.2 の記載を「本試験の臨床的仮説は、「難治性狭窄に対して生分解性ステント留置術が有効かつ安全である」である」に修正させていただきます。

7. 提出資料1(先進医療実施届出書), p.10:「6ヶ月および無症状生存期間の設定根拠」については、「6ヶ月 dysphagia score 改善割合および無症状生存期間の設定根拠」に修正するとよいと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、「6ヶ月 dysphagia score 改善割合および無症状生存期間の設定根拠」に修正させていただきます。

8. 実施計画書の p23, 5.1:「独立行政法人国立がん研究センター東病院 臨床試験支援室」は「独立行政法人国立がん研究センター東病院臨床開発センター 臨床試験支援室」に修正すること。

また、申請者の施設の「重篤な有害事象に関する報告」様式:「対象群」は「対照群」に修正すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、「独立行政法人国立がん研究センター東病院臨床開発センター 臨床試験支援室」、「対照群」に修正させていただきます。

以上

先進医療審査の照会事項（大門構成員 2）に対する回答

先進医療技術名：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

日付 2012 年 12 月 10 日

所属、氏名 国立がん研究センター東病院 矢野 友規

1. 試験実施計画書 p. 14, l. 9, 10:

「BEST study においても primary endpoint として使用されており、本試験も同様の設定といたしました」を、例えば、「BEST study においても primary endpoint として使用されており、本試験も同様に設定した」と修正してはどうでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、「…、本試験も同様に設定した」と修正させていただきます。

2. p. 14, l. 11-18:

l. 11-15 の「dysphagia score 評価の信頼性を担保するため、… 評価を優先に基づく。」を、例えば、「dysphagia score は患者の自己評価ではなく、担当医師・施設研究責任医師のそれぞれの評価結果(評価が食い違った場合は施設責任医師の評価を優先)に基づく。また、dysphagia score の評価の食い違いによるバイアスを担保するため、dysphagia score の中央判定を実施する。dysphagia score の中央判定は、本試験の主たる解析実施時点までに全例を対象に実施する。」と修正して、l. 17-l. 18 の「dysphagia score の中央判定は、… 全例を対象に実施する。」を削除してはどうでしょうか。

また、このような修正を行ったもとの一連の文言は、この箇所(dysphagia score の設定根拠)で言及するのではなく、エンドポイントの定義の節へ移動してはいかがでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、以下のように修正させていただきます。

実施計画書「2. 3. 1. エンドポイントの設定根拠」

dysphagia score の設定根拠

dysphagia score は、嚥下困難や食事の通過障害を評価する指標であり、食道癌患者を対象とした多くの前向き試験の primary endpoint として広く

使用されている¹²⁾。BEST study においても primary endpoint として使用されており、本試験も同様の設定とした。

(以下、削除)

実施計画書「11.3.1. 3か月 dysphagia score 改善割合」

全治療患者を分母とし、3か月時点の観察で dysphagia score ≤ 1 が認められた患者数を分子とする割合を「dysphagia score 改善割合」とする。何らかの理由により、3ヶ月時点の観察が不可能だった場合は分子には含めない。

dysphagia score は患者の自己評価ではなく、担当医師・施設研究責任医師のそれぞれの評価結果(評価が食い違った場合は施設責任医師の評価を優先)に基づく。また、dysphagia score の評価の食い違いによるバイアスを担保するため、dysphagia score の中央判定を実施する。dysphagia score の中央判定は、本試験の主たる解析実施時点までに全例を対象に実施する。

3. 1.11 の「評価者間の一致度を解析する目的で、」、1.12 の「(解析の詳細は統計解析計画書に記載)」、1.18-20 の「主たる解析結果とともに、補助的な解析結果として...」といった文言はすべて統計解析に関する文言であり、統計解析の節で整理して言及すべきです。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、以下のように追記させていただきます。

実施計画書「12.4.3. 探索的解析」

また、中央判定による dysphagia score と担当医師・施設責任医師による dysphagia score の一致度を評価する。dysphagia score は 1 以下/2 以上の二値データに分類し κ 係数を算出する。また順序データとみなし重み付き κ 係数を算出する。評価者の違いが本試験の endpoint に与える影響を評価する目的で探索的評価指標として以下の 2 つの endpoint を算出する。

5) 中央判定による 3 ヶ月 dysphagia score 改善割合

6) 中央判定による 6 ヶ月 dysphagia score 改善割合

いずれの endpoint についても担当医師・施設責任医師による dysphagia score 改善割合と同様の解析を実施する。

以上に挙げた 6 つの探索的評価指標の解析は全登録例・全治療例に対して実施する。

4. 1.15-16 の「なお、評価者間のずれを回避するため、... CRF に来院時点直近の食事内容入力項目を追記する」という文言は、本試験の「実施」に関する

るものではなくデータ収集に関わる項目ですので、ここで言及するのではなく、例えば、表 8.3.1 内の「摂食状況」という文言に「来院時点直近の食事内容についてデータを収集する」といった注釈をつけるなどして言及してはどうでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、以下のように追記させていただきます。

実施計画書「8.3.1. 生分解性ステント留置術後の評価項目」

自他覚症状：dysphagia score、摂食状況の確認*

*来院時点直近の食事内容についてデータを収集する

5. 症例数の設計における 3 カ月 dysphagia score の期待値の根拠として、今回の指摘事項に対するご回答の中でご提示いただいた以下の欧州の最新の治療成績も活用できるのであれば、反映させる必要があると考えます。

10) Hirdes MM, Siersema PD, van Boeckel PG, et al. Single and sequential biodegradable stent placement for refractory benign esophageal strictures: a prospective follow-up study. Endoscopy 2012; 44(7): 649-54.

11) Griffiths EA, Gregory CJ, Pursnani KG, et al. The use of biodegradable (SX-ELLA) oesophageal stents to treat dysphagia due to benign and malignant oesophageal disease. Surg Endosc 2012; 26(8): 2367-75.

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、以下のように追記させていただきます。

実施計画書「2.3.2. 臨床的仮説と予定登録数設定根拠」

Hirdes らの前向き試験¹⁰⁾では、28 名における 6 ヶ月 dysphagia score 改善割合は 25%であったと報告している。無症状生存期間中央値は 90 日であったことから、3 ヶ月 dysphagia score 改善割合は約 50%と推測される。

以上

先進医療審査の照会事項（大門構成員3）に対する回答

先進医療技術名：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

日付 2012年12月10日

所属、氏名 国立がん研究センター東病院 矢野 友規

1. 試験実施計画書

「14. モニタリングと監査」という標題は、（監査実施に関する記述はないため）「14. モニタリング」と修正。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、「14. モニタリング」と修正させていただきます。

2. dysphagia score に関して中央判定を行うことが追記されましたが、これに伴い、誰が行うか（研究代表者なのか、試験実施に関与しない第3者なのか）など体制に関する記述を追記した方がよいです。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、以下のとおり実施計画書「15.1. dysphagia score の中央判定」に具体的に追記させていただきます。

実施計画書

15.1 dysphagia score の中央判定

時期：本試験の主たる解析実施時点まで

対象：全例

判定委員：研究代表者が試験実施に関与しない第三者（医師・看護師・栄養士など）を2名、判定委員として指名する。

方法：判定委員がCRFに記載された食事内容に基づいてdysphagia scoreを再評価する。判定委員の意見が異なった場合は協議し決定する。

3. 「術後狭窄・内視鏡治療後狭窄・CRT後狭窄の患者をそれぞれ4例以上登録する」に関して、Step1と2を通じて術後狭窄患者8例、内視鏡治療後狭窄患者8例がすでに登録されていたとして、術後狭窄患者や内視鏡治療後狭窄患者のエントリーが考えられる場合、「4例以上登録する」という縛りを設けると、それらの患者は登録することができずCRT後狭窄患者を待つことになると思

ます。いずれかの治療の狭窄患者のエントリーが少ない（例えば、極端な場合には0例となる）（このことは、各狭窄原因の治療成績を把握できない方向になり、結果の一般化可能性において本試験の limitation となる）ことも許容できるようであれば、症例集積の迅速性を重視して「それぞれ4例以上」を「可能なかぎりそれぞれ4例以上」と文言を変更することも視野に入るかもしれません。すなわち、症例集積の迅速性を優先させるか、各狭窄原因の治療成績を少しでも「把握」すること（この場合の把握は、いずれかの原因をもつ患者が4例しかエントリーできなかったとしたら、サブグループ解析といっても事実上集計程度に相当すると考えられます）を優先させるかになると考えられます。この点をご検討ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

症例集積の迅速性を優先させて、「可能なかぎりそれぞれ4例以上登録する」に修正させていただきます。

以上

先進医療審査の照会事項（山本構成員）に対する回答

先進医療技術名：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

日付 2012年12月7日

所属、氏名 国立がん研究センター東病院 矢野 友規

1. 治療者の技術上の要件を、申請書だけでなく、試験実施計画書にも明記すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、実施計画書 6.1.1 に「初めて本ステント留置術を行う医師は、本ステント留置術の経験のある医師の指導のもとに行うか動画による研修を受けることを必須とする。」を追記させていただきます。

以上

先進医療審査の照会事項（田島構成員）に対する回答

先進医療技術名：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

日付 2012年12月7日

所属、氏名 国立がん研究センター東病院 矢野 友規

【同意説明文書】

- 1.
3. この臨床試験の参加対象となる患者さんの病状と治療について
- 2) 良性狭窄の治療について
- E B Dを受けた者のうち狭窄改善しない患者さんの割合61%について、110人中67人という実数を記載せず、5人に3人としている理由は何ですか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

当初「5人に3人」という記載の方が患者さんに理解しやすいと考え当該記載としておりました。再度検討した結果、「110人中67人」に修正させていただきます。

- 2.
9. 予想される副作用と、それらへの対応
- 欧州で実施された臨床試験で認められた副作用の外に、悪心・嘔吐・発熱のみが記載されています。予想される有害事象の一部しか記載していない理由は何ですか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

実施計画書7.2 予想される有害事象（29頁）については、これまでに報告がなくても理論上予想される事象も含めて記載しております。説明同意文書には、既に報告がある事象について記載させていただきました。

なお、説明同意文書中、「その他、悪心・嘔吐・発熱が起こる可能性があります」を「その他、悪心・嘔吐・発熱が報告されています」に修正し、より正確な記載にさせていただきます。

3.

12. 費用について

無償提供を受けるステントそのものの費用の具体的金額を記載して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い、「ステントそのものの費用 (780 ユーロ (およそ8万円))」と修正し、金額を追記させていただきます。

4.

13. 補償について (別紙「臨床試験に係る補償の概要について」)

- ① 補償の対象とならない場合を、「この臨床試験と直接関係のないことが明かな健康被害」に限定して記載していますが、賠償責任保険の契約条項(第6条)には、他にも保険金が支払われない場合が列記されています。第6条各号に該当する場合も補償金を支払わないのであれば、「その他、あなたが医師の指示に故意に反して行った行為に起因する身体障害等、補償の対象とならない場合があります。」等の記述を付加して下さい。
- ② 補償の内容についての記述が分かりにくいので、「補償の内容は下表に記載された定額の補償金で、医療費(・・・)、医療手当(・・・)、交通費(・・・)、休業補償金(・・・)等の実費が支払われるものではありません。」といった表記(これは一例で、このとおりである必要はありません。)に改めて下さい。
- ③ 補償金の説明について、後遺障害3級以下は補償されないことが分かりにくいので、医薬品副作用被害救済制度に定める障害の程度に該当する健康被害(後遺障害1級及び2級相当)と括弧書きを加えて下さい。
- ④ 補償内容の留意点中、「補償金を受け取られる方は1名のみとなります。」の意味が分かりません。遺族補償金の受領者が1名に限定されるという意味であれば、そのことは直前に記載されているので、重ねて記載する必要はなく、重複記載すると却って意味が分からなくなります。
- ⑤ 「補償の申し出から補償手続まで」の記述中、「補償金に関する保険商品の支払い」を、「補償金に関する賠償責任保険の保険料の支払い」に訂正して下さい。

①-⑤ ご指摘に従い、すべて修正させていただきます。

以上

先進医療審査の照会事項（北川技術委員）に対する回答

先進医療技術名：食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対する生分解性ステント留置術

日付 2012年12月7日

所属、氏名 国立がん研究センター東病院 矢野 友規

1. 先行研究である BEST study において有害事象として重度の疼痛が比較的高頻度（14%）であることが報告されています。一般に食道ステント挿入に伴う疼痛、違和感は装填部位が頸部に近づくほど多いことが知られており、本試験の適格規準に記載された「食道入口部から狭窄までが 2cm 以上である」（届出書 p8）は、やや懸念を抱きます。すなわち食道入口部から十分な距離が確保された症例を対象とすることが望ましいと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘のとおり、頸部食道ではステント留置に安全性の懸念があるため「食道入口部から狭窄までが 2cm 以上であること」を適格規準にしていました。再検討した結果、より一層安全性を担保するため「食道入口部から狭窄までが 3cm 以上である」に修正させていただきます。

「3cm」とした根拠は、①外科手術による吻合は入口部から 3cm 程度であるため、②「3cm」より長く設定した場合に術後狭窄症例が登録されない懸念があるためです。

入口部からの距離が 3cm 以上あれば、技術的にも安全に施行できると考えています。

2. ヨーロッパの CE マークは届け出制で、ある程度の基準を満たしていれば比較的容易に取得できますので、市販後の臨床データが重要です。米国 FDA では phase III study を実施中の段階であり、真の意味での安全性・有効性が確認されていないものと判断します。先行研究の対象症例数も限られており、販売元企業側からもう少し詳細な臨床データを提出してもらいたいと思っております。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

製造元の ELLA-CS 社によれば、2012年12月現在で、約 3,700 本の生分解性ステントを世界へ配給しているとのことですが、生分解性ステント留置症例の実数

は不明です。

欧州からの最新の報告としては、2012年に、Hirdesら¹⁾は食道良性狭窄患者28名に対する治療成績を報告しています。1回もしくは複数回の生分解性ステント留置術を行い、安全性・有効性を前向きに評価しています。有効性は無症状期間中央値90日でした。ステント留置7日以内の合併症は、胸部痛+嘔吐2名(4%)、胸部痛1名(4%)、悪心1名(4%)、出血1名(4%)、誤嚥性肺炎1名(4%)でした。また、留置7日以降の合併症は、胸部痛1名(4%)、出血1名(4%)でした。穿孔・食道気管瘻孔に関して、頻度は低いものの報告がなされています。2012年にEwenら²⁾は、良性狭窄患者7名中1名において食道気管瘻を認めたと報告しています。また、論文報告はなされていないものの、ELLA-CS社によれば、2012年12月現在で、これまでの臨床使用において2名の食道穿孔の報告を得ているとのことでした(1名は放射線治療後狭窄患者、1名は低栄養状態であった消化性狭窄患者)。

参考文献

- 1) Hirdes MM, Siersema PD, van Boeckel PG, et al. Single and sequential biodegradable stent placement for refractory benign esophageal strictures: a prospective follow-up study. *Endoscopy* 2012; 44(7): 649-54.
- 2) Griffiths EA, Gregory CJ, Pursnani KG, et al. The use of biodegradable (SX-ELLA) oesophageal stents to treat dysphagia due to benign and malignant oesophageal disease. *Surg Endosc* 2012; 26(8): 2367-75.

3. 被験者に対して重大な事態が生じた場合の対処(届出書 p13)の記載として適切な医療を速やかに行うが、医療費の減免やその他の手当はなし、という解釈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。

ご指摘のとおり、被験者に対して重大な事態が生じた場合には適切な医療を速やかに行います。1級及び2級相当の後遺障害や死亡の場合の補償金は準備しておりますが、医療費や医療手当等のお支払いはございません。

4. 届出書 p23 の医療機関としての当該技術の実施症例数を消化管ステント留置術として5例は妥当でしょうか？少ない印象を受けます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

ご指摘に従い再検討した結果、医療機関としての当該技術の実施症例数を消化管ステント留置術として 20 例に修正させていただきます。

5. 食道良性狭窄は術後狭窄、内視鏡治療狭窄、化学放射線療法後狭窄など多岐にわたり、それぞれにおいて本法の安全性、有効性は異なる可能性があります。登録症例数を背景因子別に設定する必要はないでしょうか？

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

食道癌根治的治療後の良性狭窄は、術後狭窄・内視鏡治療後狭窄・化学放射線療法（CRT）後狭窄と狭窄原因が多岐にわたります。実施計画書 2.1.4 に記載したとおり、内視鏡的バルーン拡張術（EBD）に関しては、安全性は変わらないものの有効性において狭窄原因による違いが認められました。本ステントに関して、狭窄原因の違いによる有効性・安全性についてはまだ明らかにされていません。そのため、本試験では狭窄原因別のサブグループ解析も念頭に置き、術後狭窄・内視鏡治療後狭窄・CRT 後狭窄患者をそれぞれ 4 例以上登録するよういたします。

6. 試験実施計画書 p15 に多施設ランダム化比較試験の可能性について言及されていますが、実施可能性、予定するデザインについてももう少し記載が必要です。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。

本試験で生分解性ステントが食道癌根治的治療後の難治性良性狭窄に対して有効で安全な治療法であることが明らかになった場合には、現在の標準的な治療である EBD 単独を対照群とした数 100 例規模の検証的な多施設ランダム化比較試験を計画できればと考えております。primary endpoint は本試験の成績に応じて最も適切な指標に設定する予定です。

本試験の登録見込みが 4 施設で年間 20 例程度であることを鑑みますと、JCOG 消化器内視鏡グループ等の多施設臨床試験グループで実施できれば、2～3 年程度の登録期間で症例集積可能と見込んでおります。

以上