

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】 東京大学医学部附属病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 62 切除支援のための気管支鏡下肺マーキング法

【適応症】

微小肺病変（肺悪性腫瘍が疑われ、又は診断のついた定型的な肺葉間以外の切除線の設定が必要なものであり、かつ、術中に同定することが困難と予測され、切除マージンの確保に注意を要するものに限る。）

【試験の概要】

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除線の設定が必要な症例で、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に対し、術前気管支鏡下に色素注入によるマーキングを肺表面に行い、これをガイドとして肺切除を行う。主評価項目として、十分な切除マージン（腫瘍の最大径以上、または2 cm）を確保した病変切除を切除成功と定義し、これを評価する。

【医薬品・医療機器・再生医療等製品情報】

①使用する医療機器

- ・気管支鏡 BF-260 21400BZZ00392000、21400BZZ00268000 オリンパス株式会社
- ・気管支噴霧カテーテル PW-6C-1 13B1X00277000153 オリンパス株式会社

②使用する医療材料（ディスプレイ）及び医薬品

- ・インジゴカルミン注射液 20mg/5mL 22100AMX01014 第一三共株式会社
- ・キシロカインポンプスプレー 1g 21800AMX10215 アストラゼネカ株式会社

【実施期間】

先進医療承認から10か月間（平成28年8月1日から平成29年7月31日を予定。登録締切平成29年6月30日）

【予定症例数】

約160症例(210病変)

【現在の登録状況】

平成29年5月22日現在までに153症例（205病変）を登録し、重篤な有害事象の発現なく治療継続中である。

【主な変更内容】

「22. 研究組織」にイベント評価委員会を設置

【変更申請する理由】

切除成功可否の定義に臨床的な判断を伴うものが存在する。本試験と独立な委員を加えたイベント評価委員会を設置し判断のプロセスを記録することで、より客観的な評価が可能になると考える。

〔理由の詳細〕

本試験では、当初、研究医師が判断⇒その内容を EDC (Electronic Data Capture) に入力⇒アルゴリズムに従って各切除対象病変が機械的かつ客観的に切除成功・失敗に判定、という手順を設定していた。すなわち「腫瘍の最大径が 2cm 未満かつマージンが腫瘍の最大径未満の病変」及び「腫瘍の最大径が 2cm 以上かつマージンが 2cm 未満の病変」は切除失敗病変に相当する。またこれらの客観的なデータから導出可能な病変に加え、「腫瘍同定不十分の理由での、又はマージン確保目的でのアプローチ又は術式が変更された病変」、「マーキング後、手術に至ったが切除されなかった病変」も失敗病変に相当する。以上は、あらかじめ実施計画書に定められており、パターンを想定して、入力情報から自動的に切除成功・失敗を判定するアルゴリズムを用いていた。

しかし、本年 2 月頃、全体の症例登録が 40 例（うち、当院 20 例）前後の時点で、試験責任医師が、上記手順では切除成功の判定が困難な自施設事例に気が付いた。例えば、術式及びアプローチ変更に関しては、選択式で収集されたデータに加え、自由記載で入力された内容を踏まえた臨床的な判断が成功の判定に必要な例が確認された。同様に、病変が切除されなかった理由により切除失敗の可否が決まることもあった¹。また、時期を同じくして共同研究施設からの症例登録も増えはじめ、他施設においても同様事例が存在する可能性を懸念し検討をはじめることとなった。

結果、上記判定困難事例に対し、例え僅かな事例であったとしても、施設間での均一性を確保した客観的な評価を何等かの形で実施することが必要と考えたことから「データモニタリング委員会のガイドラインについて」（薬食審査発 0404 第 1 号 平成 25 年 4 月 4 日）「イベント評価委員会は（中略）イベントの定義が複雑である試験などにおいて、イベントの判定の妥当性を検討するために設置されることがある」（6 ページ）に基づき、同委員会設置を決定した。なお、委員会の設立の概要と運用詳細については手順書（別添 1）に、同委員会に関連する事例判断の流れに関してはフロー図（別添 2）に説明する。委員には手技を正確に熟知する研究者に加え、本試験と独立な委員において判断のプロセスを記録することによって、より客観的な評価を行うこととした。また、本委員会 は全症例の手術が終了し、病理の確認が完了した段階で開催するため、委員会

の開催が入力されるデータに影響を及ぼすことはない。以上より、同委員会の開催によりイベント判断の客観性を高め、判断の均質化を図ることが可能と考えている。

【試験実施計画の変更承認状況】

2017年5月22日 東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会 特定臨床研究倫理委員会にて承認。

以上

i 具体的な総合判定の例を挙げる

例 1: 区域切除を行ったがマーキングがみえず、S3 切除から S1+2+3 切除に切り替えた＝「失敗」

例 2: 区域切除でマージンは取れていたが、後日腫瘍の悪性度が高いとわかり、追加で肺葉切除＝「成功」

例 3: 区域切除を行うも病変を病理でも発見できず（とりなおした CT でも発見できず）＝「失敗」

例 4: CT で標的病変そのものが消失していた場合（病変が腫瘍ではなく一時的炎症であったことが想定され、切除の適応自体がなくなる）＝「失敗」とはみなさない

<イベント評価委員会 フローチャート>

