

先進医療総括報告書の指摘事項(大門構成員)に対する回答1

先進医療技術名：内視鏡下手術用ロボットを用いた内視鏡下咽喉頭切除術

2017年7月26日

所属 京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名 楯谷 一郎

1. 「表 11.4.1.1.1 主要評価項目の解析(手術完遂例)」,「表 11.4.1.1.2 主要評価項目の解析(FAS)」で記載されている胃管/胃瘻利用に対するClopper-Pearsonの信頼区間は,両側で表示されているようですが,症例数の設計方法との整合性を考えると,片側のものを示す必要はないのでしょうか.

【回答】

ご指摘の通り,症例数の設計方法との整合性を考慮して,片側信頼区間上限を示すこととしました.先進医療総括報告書を差し替えいたしました(表 11.4.1.1.1,表 11.4.1.1.2,表 13.3).ご確認ください,

2. 17例のうち胃管/胃瘻利用1例(片側90%信頼区間の上限約21%,片側95%信頼区間の上限約25%に対応)が見られ,これは事前に規定された20例の登録/評価可能例のうち胃管/胃瘻利用3例(片側90%信頼区間の上限約30%,片側95%信頼区間の上限約34%に対応)を超えていないことから,既存治療に劣らないと判断されています.

しかしながら,総括報告書p34に「以上より20例を登録すれば,早期有効性および安全性の結果をもとに今後開発を進めるべき有望な治療であるかどうかについて,治療法のスクリーニングの観点から判断可能であると考えた。」ということで,本試験の目標症例数は20例と設定されており,今回の判断は,規定の目標症例数に満たないもとで行われています.例えば,仮に,本試験において,18例目,19例目,20例目が登録・評価され,すべての症例で胃管/胃瘻利用が見られた(すなわち,20例の評価対象例のうち胃管/胃瘻利用4例)場合ですと,上記の閾値は超えてしまい,既存治療に劣らないとはいえないという可能性もあり得ます.この点について考察を総括報告書に加えてください.

【回答】

ご指摘の通り、本試験の目標症例数を 20 例と設定しており、最終的に登録症例数が 17 例となってしまった点に対して、仮に、18 例目、19 例目、20 例目が登録・評価された場合の統計学的考察を 13 章に加えました。ご確認ください。

3. 17 例のうち胃管/胃瘻利用 1 例は、最終登録症例(17 例目)で見られたものではないという理解でよいでしょうか。

【回答】

そのご理解で構いません。

添付表の「表 A3 術後処置の一覧 (SAS)」をご参照ください。

胃管/胃瘻利用 1 例の症例番号 017 は、最終症例ではございません。

本試験の 7 症例目の症例です。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項(伊藤構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：内視鏡下手術用ロボットを用いた内視鏡下咽喉頭切除術

2017年7月31日

所属 京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名 楯谷一郎

1. 重篤な有害事象2件(意識消失、窒息)について、いつ倫理審査がなされたものでしょうか。倫理審査委員会に提出された資料(個人情報削除したもの)をご提出ください。

【回答】

ご指摘いただきました重篤な有害事象(SAE)につきまして、それぞれ当院の倫理委員会への提出した重篤な有害事象の報告書を添付いたします。

「意識消失」に関しましては、2016年7月15日に提出し、2016年9月12日に承認されております。当院で発生した「窒息」は、第1報を2016年8月17日提出し、第2報を2016年9月28日に提出しております。承認日は、2016年12月12日です。

2. 症例の詳細の記載がある表A2の病理検査の結果一覧において、017と020について、断端陽性の有無が「U」となっていますが、これは何を意味しているのでしょうか。

【回答】

ご指摘いただきました点につきまして、用語の説明が不足しておりまして、申し訳ございません。「U」は、断端評価が「判定不能」となった症例です。下記、プロトコルの「手術標本の病理診断における断端陽性」の定義記載の抜粋です。

「断端陽性とは NCCN ガイドラインに準じ、切除標本の断端に浸潤癌あるいは上皮内癌が露出しているものと定義する。切除標本の断端と浸潤癌あるいは上皮内癌が近接している場合(5mm 以内) および 5mm 以上離れている場合には陰性と判断する。挫滅や広範な熱凝固反応等の影響で断端に癌組織を確認できない、あるいは分割切除で、ほぼ癌の広がり再構築が可能であるが、真の断端の判断が困難である等の場合、断端評価は判定不能とする。」

以上

先進医療総括報告書の指摘事項(大門構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：内視鏡下手術用ロボットを用いた内視鏡下咽喉頭切除術

2017年8月8日

所属 京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名 楯谷 一郎

1. 断端陽性例は、総括報告書において17例中0例と言及されています。しかしながら、断端陽性に関する判定不能例が17例中2例含まれています。この判定不能2例を保守的に断端陽性2例（すなわち、17例中の断端陽性2例）として扱っていただき、（先般に検討していただいた胃管/胃瘻利用の場合と同様）残りの評価されるはずであった18例目、19例目、20例目で2例以上の断端陽性が起こる（3例以下という閾値を超える）予測確率を計算し、その考察を回答として示してください（総括報告書にも記述してください）。

ただし、この考察の際に、（早期中止は予期しえぬものと理解していますが）試験計画時に、当該予測確率に基づいて有効であると判断する閾値（5%、10%等）は、設定されていなかったことも踏まえて、予測確率の解釈を行ってください。

【回答】

ご指摘頂いた通り、断端陽性についても、仮に、18例目、19例目、20例目が登録・評価された場合の統計学的考察として、保守的に断端陽性2/17例の場合の考察を13章に加えました。ご確認ください。

以上

先進医療総括報告書の指摘事項(大門構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：内視鏡下手術用ロボットを用いた内視鏡下咽喉頭切除術

2017年8月17日

所属 京都大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名 楯谷 一郎

1. 判定不能 2 例を保守的に断端陽性 2 例（すなわち、17 例中の断端陽性 2 例）として扱ったときの断端陽性割合の 90%片側信頼区間の上限及び 95%片側信頼区間の上限はそれぞれ 0.284 及び 0.326 と計算されると思いますが、既報の経口的手術の断端陽性割合の成績の上限を 28%を下回っておらずです（予測確率の議論は加えていただきましたが、信頼区間に基づく考察が総括報告書で明示されていないようです）。この保守的な検討を踏まえると、経口的手術の成績よりも劣っていないとはいえない可能性があると考えます。

さらには、総括報告書において「胃管・胃瘻利用割合は 5.9%（1/17 例）であった。胃管・胃瘻利用の患者が 1 例以内の場合、化学放射線療法の際の胃管・胃瘻利用割合である 7.5~18.8%と比べ、臨床的に劣らないと判断できる。」と記載されています。

点推定値ベースで一見したところではそのように見えますが、胃管・胃瘻利用割合の 90%片側信頼区間の上限及び 95%片側信頼区間の上限はそれぞれ 21.02 及び 25.02 となっており、これらは既報の化学放射線療法の際の胃管・胃瘻利用割合の成績の上限 18.8%を下回っておらずです（上記と同様、予測確率の議論は加えていただきましたが、信頼区間に基づく考察が総括報告書で明示されていないようです）。この結果を受け止めると、化学放射線療法の際の成績よりも劣っていないことは統計的には証明されなかったと考えるべきではないでしょうか。すなわち、早期中止により目標症例数 20 例に到達しない中での 17 例での評価であるものの、獲得されたデータに基づいて判断すると、本プロトコル治療が既存治療と比べて臨床的に劣らないとはいえない、とすべきではないでしょうか。

【回答】

貴重なご指摘をいただき誠にありがとうございます。

断端陽性に関するご指摘を受け、総括報告書第 13 章に、表 13.3(中央判定が

可能であった 15 例の解析) および表 13. 4(ご指摘に沿って判定不能の 2 例を保守的に陽性と扱った場合の解析)を追加して、既存治療に比べ臨床的に劣らないと事前に規定した 20 例中 3 例陽性の場合の信頼区間の上限と比較し、臨床的に考察をいたしました。

また、胃管・胃瘻利用割合の評価につきましては、2014 年 11 月の第 23 回先進医療技術審査部会および翌 2015 年 1 月の第 26 回先進医療会議でご審議いただきました研究計画書 第 2. 4. 1 項にありますように、断端陽性とは異なり信頼区間の議論をせずに、20 例中 3 例以内の場合臨床的に劣らないと規定しておりますので、このような考察をいたしました。

ご理解とご指導をいただきたく、どうかよろしく願いいたします。

以上