

研究実施計画書

超音波気管支鏡ガイド下針生検（EBUS-TBNA）における Expect Pulmonary 22G 及び 25G EBUS-TBNA 針の 有用性の前向き比較試験

研究代表者/責任者：

後藤 功一

国立がん研究センター東病院 呼吸器内科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1

TEL: 04-7133-1111

E-mail: kgoto@east.ncc.go.jp

研究事務局：

酒井 徹也

国立がん研究センター東病院 呼吸器内科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1

TEL: 04-7133-1111

E-mail: tetsakai@east.ncc.go.jp

宇田川 響

国立がん研究センター東病院 呼吸器内科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1

TEL: 04-7133-1111

E-mail: hudagawa@east.ncc.go.jp

桐田 圭輔

国立がん研究センター東病院 呼吸器内科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉6-5-1

TEL: 04-7133-1111

E-mail: kkirita@east.ncc.go.jp

超音波気管支鏡ガイド下針生検（EBUS-TBNA）における
Expect Pulmonary 22G 及び 25G EBUS-TBNA 針の有用性の前向き比較試験
研究実施計画書 第 2.3 版（2021 年 06 月 30 日作成）

研究実施計画書作成・修正歴

【2017 年 07 月 03 日 第 1.0 版作成】
【2017 年 12 月 28 日 第 1.3 版作成】
【2018 年 01 月 31 日 第 1.4 版作成】
【2018 年 02 月 27 日 第 1.5 版作成】
【2018 年 03 月 27 日 第 1.6 版作成】
【2018 年 05 月 18 日 第 1.7 版作成】
【2018 年 05 月 30 日 第 1.8 版作成】
【2018 年 06 月 01 日 第 1.9 版作成】
【2019 年 04 月 10 日 第 2.0 版作成】
【2019 年 09 月 12 日 第 2.1 版作成】
【2020 年 11 月 06 日 第 2.2 版作成】
【2021 年 06 月 30 日 第 2.3 版作成】

倫理審査委員会承認

【2018 年 6 月 1 日 第 1.9 版】

O. 概要

O.1. 目的

Expect Pulmonary 22G EBUS-TBNA 針と 25G EBUS-TBNA 針の有用性を比較し評価する。

Primary endpoint（主要評価項目）：

- 悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合（3 回目以降の穿刺結果は対象外）

Secondary endpoints（副次的評価項目）：

- 悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合（5 回目以降の穿刺結果は対象外）
- 病理標本を作成できた組織検体の採取割合
- 組織型確定割合（組織診）
- 組織型確定割合（細胞診[3 回目以降の穿刺結果は対象外]）
- 穿刺時間
- 有害事象発生割合

Exploratory endpoints（探索的評価項目）

- 検体中の血液混入割合
- 病理標本から作製された薄切スライドにおける組織検体のサイズ（長径、短径、面積、腫瘍細胞割合、腫瘍細胞数）
- 穿刺角度
- 術者の習熟度毎（熟練者*、訓練者**）の悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合
- 穿刺リンパ節の部位毎での悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合
- 穿刺リンパ節のサイズ毎での悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合
- 前治療歴のある症例での悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合

*熟練者：EBUS-TBNA を 200 件以上経験している

**訓練者：EBUS-TBNA を 30 件以上経験している

O.2. 対象

<適格基準>

以下の基準のすべてを満たす患者を対象とする。

- 1) 胸部 CT で原発性肺癌を疑われている、又は既に原発性肺癌と診断されている患者。
- 2) 胸部 CT で短径 10mm 以上、又は PET-CT で SUV-max 2.5 以上の FDG 集積を認める EBUS-TBNA 穿刺可能な縦隔・肺門リンパ節腫大を有する患者。
- 3) 明らかな肺癌リンパ節転移が疑われる縦隔・肺門リンパ節腫大を有する患者（リンパ節転移の有無の鑑別を要する患者は除外する）
- 4) EBUS-TBNA での組織生検が必要な患者。
- 5) 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者。
- 6) 本試験についての十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られた患者。

<除外基準>

以下の基準のいずれかに抵触する患者は本試験の対象から除外する。

- 1) 複数のリンパ節穿刺を必要とする患者。
- 2) リドカイン、ミダゾラム、フルマゼニル、塩酸ペチジンに対する過敏症を有する患者、又はその他の薬剤への重篤な過敏症を有する患者。
- 3) 临床上気管支鏡を行う上で問題となる臨床症状を有する患者。
- 4) 抗血小板薬又は抗凝固薬を使用中の患者。（適切な休薬期間をおいた場合は許容する）
- 5) その他、担当医が不適切と判断した患者。
- 6) 本試験に参加したことのある患者。

0.3. 方法

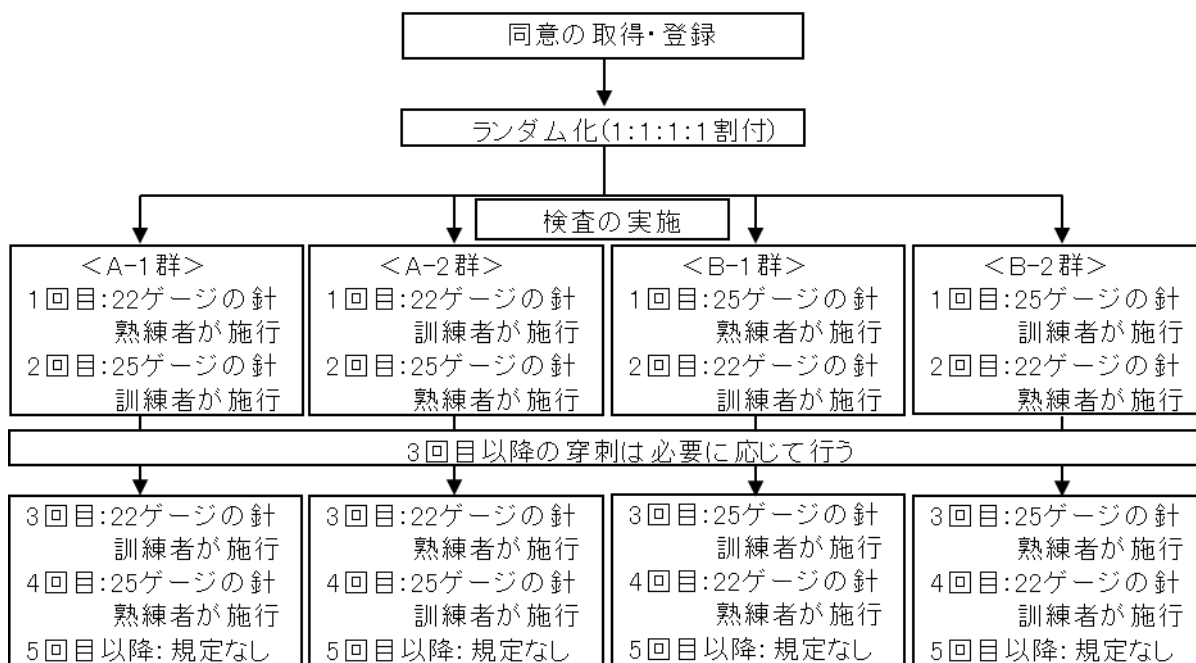
Expect Pulmonary 22G 穿刺針と 25G 穿刺針のどちらが primary endpoint である悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合において優れるか、クロスオーバー試験で検討する。

1 回目と 2 回目の穿刺で生じうる持ち越し効果を最小化するため、1 回目と 2 回目の術者を変更して行う。また、採取割合の評価のバイアスとなる術者の習熟度の偏りによる影響を最小化するため、本試験では、登録から 2 回の穿刺については、熟練者・訓練者の 2 名の術者で実施する。本試験の適格基準に合致し、除外基準に抵触しない患者を 1 回目の介入（22G 穿刺針又は 25G 穿刺針）ならびに術者の習熟度（熟練者又は訓練者）で構成される 4 群にランダムに割付ける。

1 回目及び 2 回目の穿刺で採取した検体を primary endpoint として評価する。3 回目以降は必要に応じて追加の穿刺を行い、4 回目までは 22G 穿刺針

と 25G 穿刺針で交互に穿刺し、それ以降の穿刺は術者の判断で穿刺針を選択する。

日常診療では 4-6 回穿刺を行うため、本試験により合計の穿刺回数は増えない。



* 熟練者: TBNAを200件以上経験している者、訓練者: TBNAを30件以上経験している者
* 訓練者が穿刺する場合も、必ず熟練者が介助を行う。

0.4. 研究組織

研究代表者

国立がん研究センター東病院 呼吸器内科長 後藤 功一

研究事務局

国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 酒井 徹也

国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 宇田川 響

国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 桐田 圭輔

0.5. 目標患者数と研究期間

目標患者数：100 名

研究期間：研究許可日から 48 か月

（症例登録・試験実施期間：24 か月、解析期間：24 か月）

目次

0. 概要.....	3
0.1. 目的.....	3
0.2. 対象.....	3
0.3. 方法.....	4
0.4. 研究組織.....	5
0.5. 目標患者数と研究期間.....	5
1. 目的.....	9
2. 背景と研究計画の根拠.....	9
2.1. 対象.....	9
2.2. 対象に対する EBUS-TBNA での標準検査.....	9
2.3. 研究計画設定の根拠.....	10
2.4. 試験デザイン.....	11
2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	14
2.6. 本試験の意義.....	14
3. 選択基準.....	15
4. 患者の登録・割付.....	16
4.1. 登録の手順.....	16
4.2. ランダム割付と割付調整因子.....	17
5. 検査計画と検査中止基準.....	18
5.1. プロトコール検査.....	18
5.2. プロトコール中止・完了基準.....	20
6. 観察期間と観察・検査・調査項目.....	21
6.1. 観察期間.....	21
6.2. 背景調査・身長・体重.....	21
6.3. 画像検査.....	21
6.4. 気管支鏡検査.....	22
6.5. 気管支検査後の有害事象.....	22
6.6. 生検検体.....	22
7. 予期される有害事象.....	22

超音波気管支鏡ガイド下針生検（EBUS-TBNA）における
Expect Pulmonary 22G 及び 25G EBUS-TBNA 針の有用性の前向き比較試験
研究実施計画書 第 2.3 版（2021 年 06 月 30 日作成）

7.1. 有害事象の報告.....	22
7.2. 有害事象の評価.....	22
7.3. 重篤な有害事象.....	23
7.4. 有害事象の追跡調査.....	23
8. データ収集.....	24
8.1. 症例報告書（Case Report Form：CRF）の取り扱い及び保管.....	24
<国立がん研究センター東病院データ管理室の Smart EDC>.....	24
9. Endpoint の定義.....	25
9.1. 悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合（3 回目以降の穿刺結果は対象外）.....	25
9.2. 悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合（5 回目以降の穿刺結果は対象外）.....	25
9.3. 病理標本を作成できた組織検体の採取割合.....	25
9.4. 組織型確定割合（組織診）.....	25
9.5. 組織型確定割合（細胞診 [3 回目以降の穿刺結果は対象外]）.....	25
9.6. 穿刺時間.....	26
9.7. 有害事象発生割合.....	26
9.8. 検体中の血液混入割合.....	26
9.9. 病理標本から作製された薄切スライドにおける組織検体のサイズ（長径、短径、面積、腫瘍細胞割合、腫瘍細胞数）.....	26
9.10. 穿刺角度.....	26
9.11. 術者の習熟度毎（熟練者、訓練者）の悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合.....	26
9.12. 穿刺リンパ節の部位毎での悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合.....	26
9.13. 穿刺リンパ節のサイズ毎での悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合.....	27
9.14. 前治療歴のある症例での悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合.....	27
10. 解析対象集団.....	27
10.1. 全登録例と ITT（Intention-to-treat）集団.....	27
10.2. FAS（Full analysis set）.....	27
10.3. SP（Safety population）.....	27
11. 統計的事項.....	27
11.1. 主たる解析と判断基準.....	27
11.2. 有効性の解析.....	28
11.3. 安全性の解析.....	31
11.4. その他の解析.....	31
11.5. 中間解析.....	31

超音波気管支鏡ガイド下針生検（EBUS-TBNA）における
Expect Pulmonary 22G 及び 25G EBUS-TBNA 針の有用性の前向き比較試験
研究実施計画書 第 2.3 版（2021 年 06 月 30 日作成）

11.6. 予定登録数・登録期間・追跡期間	31
12. 担当医が作成する報告書	31
13. データの取り扱いと記録の保存	32
13.1. データ管理.....	32
13.2. データ解析.....	32
13.3. 記録の保管.....	32
13.4. 機密保持及び個人情報保護	32
13.5. 他の研究への利用の可能性と予測される研究内容	32
14. 倫理原則の遵守.....	33
14.1. 倫理審査委員会の承認	33
14.2. 研究機関の長への報告	33
15. 患者の同意	33
15.1. 同意取得のための手続き.....	33
15.2. 説明同意事項	34
15.3. 説明同意文書・同意書の取扱い	34
15.4. 情報の伝達と同意・説明同意文書の改訂	34
15.5. 研究対象患者及びその関係者からの相談等への対応.....	35
16. 研究の費用負担と補償	35
16.1. 検査に関する費用	35
16.2. 健康被害に関する補償	35
17. 研究資金と利益相反	35
18. モニタリングと監査	35
19. 研究の情報公開、研究成果の公表及び帰属.....	36
20. 研究組織.....	36
20.1. 研究代表者/責任者.....	36
20.2. 研究事務局.....	36
20.3. 統計解析責任者	36
20.4. 支援チーム.....	36
20.5. 研究協力者.....	37
21. 参考文献.....	37

1. 目的

Expect Pulmonary 22G EBUS-TBNA 針と 25G EBUS-TBNA 針の有用性を比較し評価する。

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 対象

本邦において肺癌は男女ともがんによる死因の第一となっているが、その死亡者数は増加の一途を辿っている。肺癌は非小細胞肺癌と小細胞肺癌に大別される。さらに、非小細胞肺癌は、組織型により扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌等に分類される。非小細胞肺癌、小細胞肺癌ともに、切除不能な進行肺癌である場合は、化学療法が治療の中心となるが、適応となる抗がん剤は組織型によって異なっている。近年、がん化・増殖のプロセスに重要な” driver mutation” といわれる EGFR 遺伝子変異や ALK 遺伝子転座などが次々と発見され、それらをターゲットにした分子標的薬が開発されている。そのため各個人レベルで最適な治療方法を選択・実施するために、適切な病理学的診断と driver mutation の検索に必要な質の高い組織検体採取が求められている。

2.2. 対象に対する EBUS-TBNA での標準検査

超音波気管支鏡ガイド下針生検（endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration : EBUS-TBNA）は気管、気管支周囲の病変に対し、低侵襲にエコーガイド下でリアルタイムに針生検を可能とした手技であり、非小細胞肺癌症例での肺門・縦隔リンパ節転移において、縦隔鏡に遜色ない高精度な診断が可能であり、本邦では細胞診だけでなく、組織検体採取のためにも広く用いられている^[1]。

現在、穿刺針として 21G ‘ViziShot[®]’（NA-201SX-4021）、22G ‘ViziShot[®]’（NA-201SX-4022）、22G ‘SonoTip EBUS pro with stainless steel[®]’（GUS-45-18-022）が主に使用されている。理論上はゲージ数の大きい穿刺針の方が、適切な病理診断のための組織検体採取に有用だが^[2]、21G ‘ViziShot[®]’ と 22G ‘ViziShot[®]’ を比較した国内の後ろ向き研究では、穿刺ゲージ数の大きさと、検体採取割合（針生検の穿刺回数を分母とし、診断に寄与する適切な組織が得られた検体数を分子とする。）に差はなく（72%, 43/60 回 vs 78%, 47/60 回; P=0.40）^[3]、22G ‘ViziShot[®]’ で血液混入が少ないことが示されている^[4]。また、同じゲージ数である 22G ‘SonoTip EBUS pro with stainless steel[®]’ と 22G

‘ViziShot[®]’ を比較した国内の後ろ向き試験では、柔らかく、先端が鋭い 22G ‘SonoTip EBUS pro with stainless steel[®]’ は軟骨の誤穿刺を避け、気管支粘膜を容易に貫くことが可能で、検査時間の短縮に有利であり、検体採取割合は有意に優れていることが示された（74.3%, 159/214 回 vs 61.3%, 144/235 回; P=0.0035）^[5]。22G ‘SonoTip EBUS pro with stainless steel[®]’ は柔らかいため、気管支鏡の屈曲制限が少なくなることにより操作性が向上し、検査時間が短縮されることも示されている。しかし、これまでの穿刺針を比較した研究は、全て後ろ向き研究であり、気管支鏡ガイド下の針生検を実施する上で第 1 選択として採用すべき穿刺針は定まっていない。また、2016 年 10 月から穿刺針として 22G ‘Expect Pulmonary’（M00558220）、25G ‘Expect Pulmonary’（M00558250）が認証され、穿刺針の選択が広がっている。

既存の穿刺針では、穿刺針による気管支鏡の屈曲制限による操作性の低下により、#4L リンパ節などは解剖学的に穿刺が困難であり、屈曲制限の少なく、操作性の高い、新たな穿刺針が望まれている。さらに、肺癌の肺門・縦隔リンパ節転移に対する EBUS-TBNA においては、悪性腫瘍細胞の検出だけでなく、組織型の確定やバイオマーカー検索（遺伝子解析、PD-L1 発現解析など）も必要であり、十分量の組織採取能を有することも穿刺針に求められる。

2.3. 研究計画設定の根拠

2016 年 10 月から穿刺針として 22G ‘Expect Pulmonary’（M00558220）、25G ‘Expect Pulmonary’（M00558250）が認証された。針の材質にコバルトクロムが使用され、既存の穿刺針（ViziShot[®] や SonoTip EBUS pro with stainless steel[®]）と比較し、曲がり癖が付き難く、適切な硬度と柔軟性を備え、視認性の良さが特徴で、手技精度向上が期待されている。また、既存の穿刺針（ViziShot）は 21G と 22G のみであったが、Expect Pulmonary では 25G 穿刺針が新たに追加された。個々の安全性及び有効性については評価されているが、25G 穿刺針と 22G 穿刺針で安全性や有効性（組織採取割合や悪性腫瘍細胞を含む組織採取割合）を直接比較検討した研究はない。

22G 穿刺針と比較し、25G 穿刺針は細く柔らかいため、狭い軟骨間の穿刺が容易となる。また、気管支鏡の屈曲制限が少なくなることにより操作性が向上するため、#4L リンパ節などの解剖学的に穿刺の難しいリンパ節や、小さなリンパ節への穿刺が容易となる。さらに、25G 穿刺針は、組織検体への血液混入が減ることにより適切な組織検体採取に有用な可能性がある。一方、上述の 21G 穿刺針と 22G 穿刺針の後ろ向き比較研究では、ゲージ数の大きさ

で組織採取割合に差は認めなかったが^[3]、25G 穿刺針と 22G 穿刺針を比較した場合、太い 22G 穿刺針の方が、やはり適切な組織検体採取に有用な可能性がある^[2]。

当院で Expect Pulmonary 22G 穿刺針及び 25G 穿刺針を用いて EBUS-TBNA を行った患者 42 人を対象に、Expect Pulmonary 22G 穿刺針と 25G 穿刺針の有用性を後ろ向きに検討したところ、検体採取割合は、22G 穿刺針及び 25G 穿刺針ともに 84%（71/85 回及び 36/43 回）、悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合はそれぞれ 69%（59/85 回）及び 67%

（29/43 回）であった。しかし、25G 穿刺針群の穿刺リンパ節には、解剖学的に穿刺が難しい #4L リンパ節（22G：0% vs 25G：5%）や、小さいリンパ節（19mm 以下：22G：52% vs 25G：75%）が多く含まれており、穿刺リンパ節に偏りを認めていたため、後ろ向き比較研究では、22G 穿刺針又は 25G 穿刺針のどちらが優れているかの結論を得ることは出来なかった。

膵腫瘍患者 24 名を対象とした、超音波内視鏡下穿刺吸引法（Endoscopic UltraSound-guided Fine Needle Aspiration：EUS-FNA）における 25G 穿刺針、22G 穿刺針、19G 穿刺針の有用性を比較した非ランダム化前向き比較試験で、同一患者に対して、それぞれの穿刺針を用いた場合、解剖学的に穿刺の難しい膵鉤部腫瘍においては、25G 穿刺針の穿刺成功割合が有意に高く（25G vs 22G vs 19G; 100%, 6/6 回 vs 33.3%, 2/6 回 vs 0%, 0/6 回）^[6]細かい 25G 穿刺針は内視鏡の屈曲の制限が少なく、解剖学的に穿刺が難しい部位への穿刺を可能にしていることが示唆されている。

EBUS-TBNA においても、硬い 21G 穿刺針では気管支鏡の屈曲が制限され、穿刺が難しくなるため^[7]、細く柔らかい 25G 穿刺針を用いることにより、屈曲制限が少なくなり、気管支鏡の操作性が向上し、#4L リンパ節などの解剖学的に穿刺の難しいリンパ節や、小さなリンパ節への穿刺が容易になると考えられる。

現状、22G 穿刺針、25G 穿刺針とも標準的に広く用いられており、いずれか一方を標準検査と位置付け難い状況である。よって、22G 穿刺針と 25G 穿刺針の有用性を比較するため、本試験を立案した。

2.4. 試験デザイン

本試験は、原発性肺癌を対象とし、有効性・安全性ともに優劣をつけがたい 2 つの見なし標準検査である Expect Pulmonary 22G 穿刺針と 25G 穿刺針を primary endpoint である悪性腫瘍細胞を含む組織検体採取割合において比較するクロスオーバー試験である。適格基準を満たし、除外基準に抵触しない患者は 22G 穿刺針を先行する群と 25G 穿刺針を先行する群とにランダム

に割付けられ、1 回目の検体採取が行われる。2 回目の検体採取では、先行した穿刺針と異なる針を用いる。悪性腫瘍細胞を含む組織検体採取割合は術者の経験によって変わりうるため、1 回目と 2 回目で術者の経験（訓練者 or 熟練者）がランダムに割り振られるよう、本試験では「22G 穿刺針を訓練者が先行して実施する群」、「22G 穿刺針を熟練者が先行して実施する群」、「25G 穿刺針を訓練者が先行して実施する群」、「25G 穿刺針を熟練者が先行して実施する群」の 4 群に割付ける。

本試験の対象集団が日常診療で 2 回の検体採取を実施する患者であり、また、1 回目の採取検体が 2 回目の採取検体に与える影響が極めて少ないと予想されることからクロスオーバー試験を採用した。3 回目以降では検体採取が行われない可能性もあるが、回数を重ねた場合に悪性腫瘍細胞を含む組織検体採取割合に差を認めるかどうかを評価する目的で、3 回目から 4 回目についても 22G 穿刺針と 25G 穿刺針を交互に穿刺に用いる。

試験の性質上、両側検定を用いた試験デザインを採用する。本試験は国立がん研究センター東病院（単施設）で実施される。

2.4.1. Endpoint の設定根拠

原発性肺癌に対する EBUS-TBNA は悪性腫瘍細胞の採取が主目的であるため、primary endpoint は 1 回目から 2 回目までの悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合（針生検の穿刺回数を分母とし、悪性腫瘍細胞を含む組織検体が得られた個数を分子とする）と設定した。EBUS-TBNA の有効性・安全性を評価するため、secondary endpoints として 1 回目から 4 回目までの悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合（針生検の穿刺回数を分母とし、悪性腫瘍細胞を含む組織検体が得られた個数を分子とする）、病理標本を作製できた組織検体採取割合、組織型確定割合（組織診・細胞診の両者で算出する）、穿刺時間、有害事象発生割合を評価する。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験の主たる研究仮説は「22G 穿刺針又は 25G 穿刺針のいずれかが、悪性腫瘍細胞を含む組織検体採取割合（primary endpoint）においてもう一方を上回る」であり、この仮説が検証された場合に、いずれか優れた穿刺針をより有用と位置づける。この仮説が検証されない場合においては、secondary endpoints の結果も含めて総合的に判断し、どちらか一方を第 1 選択の穿刺針として位置づけられないか検討する。primary endpoint や secondary

endpoints で統計学的に有意差を認めない場合は、いずれも優劣つけ難く、第 1 選択のオプションであると結論する。

当院で実施した 42 名の患者を対象とした後ろ向き研究の結果、Expect Pulmonary 22G 穿刺針及び 25G 穿刺針の悪性腫瘍細胞を含む組織検体採取割合はそれぞれ 69% 及び 67% であったが、両穿刺針で患者背景（採取リンパ節等）に偏りを認めた。使用する穿刺針をランダム化で決定することにより、悪性腫瘍細胞を含む組織検体採取割合は優る穿刺針で 80%、劣る穿刺針で 60% と想定し、結果として下表のような 2×2 分割表が得られると仮定した。

		劣る針		Total
		悪性腫瘍細胞あり	悪性腫瘍細胞なし	
優る針	悪性腫瘍細胞あり	48%	32%	80%
	悪性腫瘍細胞なし	12%	8%	20%
Total		60%	40%	100%

正確な McNemar 検定（両側有意水準 5%）で、上記表で、優る針と劣る針で悪性細胞のあり・なしが不一致となる網掛け部分の差（優る針で悪性細胞なし・劣る針で悪性細胞あり：12% vs 優る針で悪性細胞あり・劣る針で悪性細胞なし：32%）を、検出力を 80% 以上確保し検定するためには全体で 91 例が必要となる。多少の不適合例や 2 回目の穿刺未実施例等の発生を考慮し、本試験の目標登録数は 100 例とした。なお、検出力 85%・90% を確保するための目標登録数（必要解析対象数）はそれぞれ 110 例（102 例）・130 例（118 例）であり、登録が予定より良好だった場合は目標登録数の上乗せについて検討する。以上の計算は持ち越し効果が存在しない仮定の下で算出した。

なお、上述の正確 McNemar 検定の検出力は、網掛け部分の不一致ペアの数に依存する。100 例を登録した場合、網掛け部分は 100 例×44%=44 例であることが予想される。この例数から大幅に乖離する状況ではサンプルサイズ不足が懸念されるため、目標登録数を見直す（以上の計算は割付群の開示が不要で、盲検下で実施される）。

2.4.3. 研究期間・患者登録見込み

研究期間は 2018 年 6 月 16 日から 2022 年 6 月 15 日の 48 か月（患者登録・試験実施期間：24 か月、解析期間：24 か月）とする。2015 年 10 月から 2016 年 9 月までの 12 か月間に EBUS-TBNA を施行された患者は

182 名であったことから、12 か月の登録期間で上記の目標登録数は達成可能と考える。

2.4.4. 試験参加期間

気管支鏡検査期間：1 日間

観察期間：気管支鏡検査開始から検査終了 1 時間後まで

2.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

1) 予想される利益

22G 穿刺針と比較し 25G 穿刺針は細く柔らかいため、気管支鏡の操作性が向上するため、解剖学的に穿刺の難しいリンパ節や、小さなリンパ節の穿刺が容易となる。また、25G 穿刺針は、組織検体への血液混入が減ることにより適切な組織検体採取に有用な可能性がある。そのため、検査時間の短縮、出血等の有害事象の減少、診断割合の上昇につながる可能性がある。

2) 予想される不利益

従来の気管支鏡で起こりうる「呼吸器内視鏡診療を安全に行うために（呼吸器内視鏡学会安全対策委員会編、Ver3.0）」^[1]に記載のある、出血、気胸、リドカイン中毒、発熱、肺炎・胸膜炎、気管支喘息、間質性肺炎の急性増悪、呼吸不全は同様に起こりうる。日常診療の範囲と同様の穿刺であり、合併症の増加の可能性は低いことが予想される。22G 穿刺針と比較し 25G 穿刺針は細いため、適切な組織検体採取が不十分な可能性がある。

3) 試験終了後の対応

試験終了後は、気管支鏡で得られた結果に合わせて、適切な診療を行う。

2.6. 本試験の意義

25G 穿刺針は細く柔らかいため気管支鏡の操作性が向上し、適切な組織検体採取に有用な可能性がある一方、太い 22G 穿刺針の方が適切な組織検体採取に有用な可能性がある^[2]。当院における 22G 穿刺針と 25G 穿刺針の後ろ向き比較研究では、穿刺リンパ節に偏りを認めていたため、22G 穿刺針と 25G 穿刺針のどちらが優れているかの結論を得ることは出来ず、前向きランダム化比較試験での検討が必要と考えた。

本試験で、25G 穿刺針の組織検体採取における有効性が示されれば、25G 穿刺針は高い操作性と組織採取能の両方を有する穿刺針であると言え、肺癌の

肺門・縦隔リンパ節転移に対する EBUS-TBNA の標準的な穿刺針となる。25G 穿刺針による検査時間の短縮も示されれば、患者の負担も軽減されるため、本試験の社会的意義は存在する。一方で 22G 穿刺針の組織検体採取における有用性が示されれば、組織検体採取には 22G 穿刺針が最も適切な穿刺針となり、肺癌の肺門・縦隔リンパ節転移に対する EBUS-TBNA の標準的な穿刺針となる。Primary endpoint においてどちらにも統計学的に有意差を認めない場合は、secondary endpoints の結果も含めて総合的に判断し、どちらか一方を第 1 選択の穿刺針として位置づけられないか検討する。Primary endpoint や secondary endpoints で統計学的に有意差を認めない場合は、いずれも優劣つけ難く、第 1 選択のオプションであると結論する。

22G 穿刺針及び 25G 穿刺針の有用性は、術者の習熟度や手技の難易度によって、異なる可能性がある。副次評価項目で、術者の習熟度、穿刺リンパ節の部位、穿刺リンパ節のサイズの違いによる、22G 穿刺針と 25G 穿刺針の有用性の差を検討し、適切な穿刺針の使い分け方を明らかにすることにより、事前に適切な穿刺針の選択が可能となれば、検査時間が短縮されることによる患者負担の軽減だけでなく、複数の穿刺針の使用による病院経営への負担も軽減することができるため、有意義である。

3. 選択基準

<適格基準>

以下の基準のすべてを満たす患者を対象とする。

- 1) 胸部 CT で原発性肺癌を疑われている、又は既に原発性肺癌と診断されている患者。
- 2) 胸部 CT で短径 10mm 以上又は、PET-CT で SUV-max 2.5 以上の FDG 集積を認め、明らかな肺癌リンパ節転移が疑われる EBUS-TBNA 穿刺可能な縦隔・肺門リンパ節腫大を有する患者。
- 3) 明らかな肺癌リンパ節転移が疑われる縦隔・肺門リンパ節腫大を有する患者（リンパ節転移の有無の鑑別を要する患者は除外する）。
- 4) EBUS-TBNA での組織生検が必要な患者。
- 5) 同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者。
- 6) 本試験についての十分な説明が行われた後、患者本人から文書による同意が得られた患者。

<除外基準>

以下の基準のいずれかに抵触する患者は本試験の対象から除外する。

- 1) 複数のリンパ節穿刺を必要とする患者。
- 2) リドカイン、ミダゾラム、フルマゼニル、塩酸ペチジンに対する過敏症を有する患者、又はその他の薬剤への重篤な過敏症を有する患者。
- 3) 臨床上気管支鏡を行う上で問題となる臨床症状を有する患者。
- 4) 抗血小板薬又は抗凝固薬を使用中の患者。（適切な休薬期間をおいた場合は許容する）
- 5) その他、担当医が不適切と判断した患者。
- 6) 本試験に参加したことのある患者。

4. 患者の登録・割付

4.1. 登録の手順

対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しないことを確認し、登録する。

＜国立がん研究センター東病院データ管理室の Web 登録システム＞

対象患者が適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、Web 登録システムにて登録を行う。患者登録は、国立がん研究センター東病院データ管理室が保有する患者登録システム（臨床試験支援システム）を使用する。

Web 登録の URL と受付時間

Web 登録 URL：＜別途通知＞

受付時間：24 時間受付可能（メンテナンス等でアクセス不能の場合、事前に通知する。）

■患者登録システム（臨床試験支援システム）に関する問い合わせ先
国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 データ管理室
TEL：04-7134-6956（直通）、FAX：04-7134-6860
受付時間：平日 10～17 時（祝祭日、土曜・日曜は受け付けない。）

■被験者選択基準に関する問い合わせ先
研究代表者：後藤 功一
国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 呼吸器内科
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL : 04-7133-1111（内線 91142）、E-mail :
kgoto@east.ncc.go.jp

研究事務局：酒井 徹也

国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 呼吸器内科

〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL : 04-7133-1111（内線 91946）、E-mail :
tetsakai@east.ncc.go.jp

登録に際しての注意事項

- 1) プロトコル検査開始後の登録は、例外なく許容されない。
- 2) 登録・適格性確認票の内容確認が不十分な時は、すべて満たされるまで登録は受け付けられない。
- 3) 適格性が確認された後に、登録番号が発行される。登録番号の発行をもって登録完了とする。
- 4) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された被験者は登録取り消し（データベースから抹消）はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 5) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかに連絡すること。

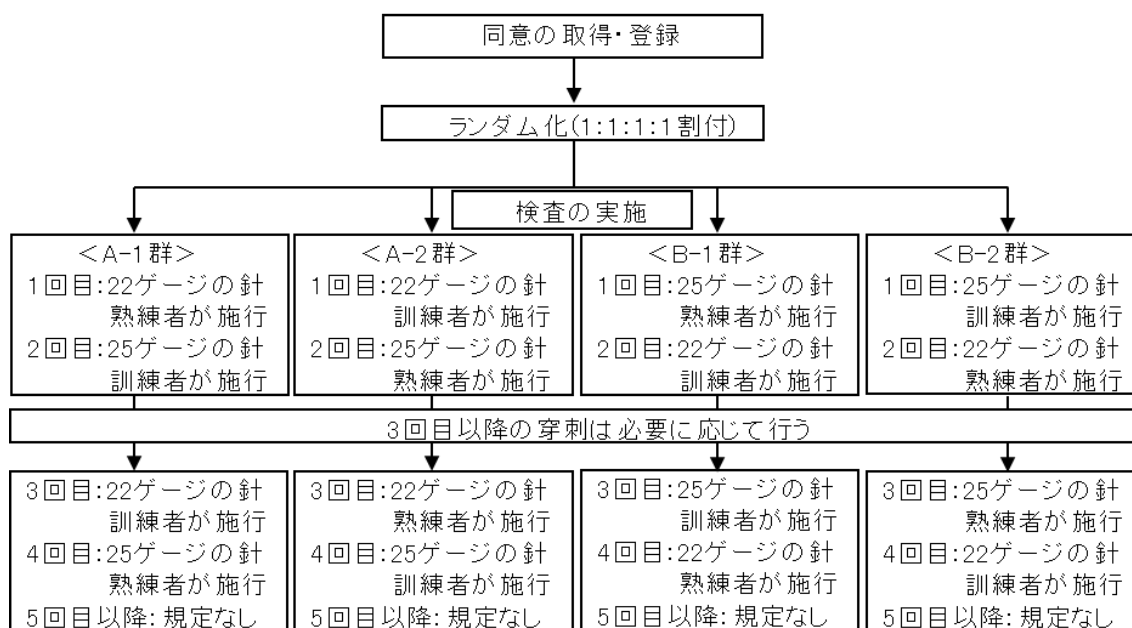
4.2. ランダム割付と割付調整因子

登録と同時に、先に使用する穿刺針（22G 穿刺針又は 25G 穿刺針）と術者の習熟度（熟練者又は訓練者）をランダム化し（1:1:1:1 割付）、決定する。

4.2.1. 割付調整因子

リンパ節の大きさ（10mm 以上、未満）、リンパ節の部位（#4L、#4L 以外）とする。リンパ節の大きさに関しては、穿刺するリンパ節の大きさが組織診断割合に影響することが報告されている。リンパ節の部位についても、#4L リンパ節は解剖学的に穿刺の難しいことが示されているため、層別化因子とした。

超音波気管支鏡ガイド下針生検（EBUS-TBNA）における
Expect Pulmonary 22G 及び 25G EBUS-TBNA 針の有用性の前向き比較試験
研究実施計画書 第 2.3 版（2021 年 06 月 30 日作成）



* 熟練者: TBNAを200件以上経験している者、訓練者: TBNAを30件以上経験している者
* 訓練者が穿刺する場合も、必ず熟練者が介助を行う。

4.2.2. 術者の習熟度

術者の習熟度は、primary endpoint に重大な影響を与える因子である。肺癌患者における EBUS-TBNA の許容可能な診断割合を達成するためには報告によって差はあるが、10-40 症例程度が必要とされる^{[7] [8] [9]}。また、その後最適な診断割合に到達するまでに 100 症例必要とする報告もある^[10]。既知の報告から、本試験においては、訓練者は 30 件以上の EBUS-TBNA の経験者と規定した。また、術者の習熟度毎での解析も行うため、熟練者と訓練者の EBUS-TBNA の経験数の差を明確にするため、熟練者は 200 件以上の EBUS-TBNA の経験者と規定した。

5. 検査計画と検査中止基準

被験者の安全がおびやかされない限りにおいて、検査及び検査中止は本章の記述に従って行う。

5.1. プロトコール検査

Expect Pulmonary 22G 穿刺針と 25G 穿刺針の両方を用いて EBUS-TBNA を行う。2 種類の穿刺針を用いて EBUS-TBNA を行うこと以外は、日常診療と同様の気管支鏡検査を行う。22G 穿刺針と 25G 穿刺針で同一のリンパ節に対して交互に 1 回穿刺を行う。1 回目と 2 回目の穿刺の独立性を担保

するため、1 回目と 2 回目の穿刺は異なる術者が行う。そのため、先に使用する穿刺針（22G 穿刺針又は 25G 穿刺針）と術者の習熟度（熟練者又は訓練者）で 4 群にランダムに割付ける。1 回目及び 2 回目の穿刺で採取した検体を主要評価項目として評価する。3 回目以降は必要に応じて追加の穿刺を行い、4 回目までは 22G 穿刺針と 25G 穿刺針で交互に穿刺し、それ以降の穿刺は術者の判断で穿刺針を選択する。1 回目から 4 回目の穿刺で採取した検体を副次評価項目として評価する。

日常診療では 4-6 回穿刺を行うため、本試験により合計の穿刺回数は増えない。

気管支鏡検査の質を担保するために、訓練者は 30 件以上の EBUS-TBNA の経験者と規定した。また、術者の習熟度毎での解析も行うため、熟練者と訓練者の EBUS-TBNA の経験数の差を明確にするため、熟練者は 200 件以上の EBUS-TBNA の経験者と規定した。

5.1.1. 気管支鏡

気管支鏡は、convex probe EBUS を用いる。

5.1.2. 前処置

2%リドカイン（5mL）を噴霧し、咽頭・喉頭の局所麻酔を行う。塩酸ペチジン（75 歳未満 35mg、75 歳以上 17.5mg）とミダゾラム（2-3mg）にて静脈麻酔を行う。検査中も必要に応じて施行医の判断で、2%リドカインの気管支鏡鉗子口からの注入（1-2mL ずつ）やミダゾラムの追加静注（1mg ずつ）を行う。

5.1.3. モニタリングと酸素吸入

検査中は、心電図、血圧計、SpO₂ モニターを装着し、心拍数、血圧、SpO₂ のモニタリングを行う。SpO₂ ≥90%に保つように、適宜酸素吸入を行う。

5.1.4. EBUS-TBNA

超音波プローブを気管支に当て、リンパ節を描出し、最大断面を確認する。ドップラーモードに切り替え、穿刺部の大血管、気管支動脈の有無、リンパ節内部の血流を確認する。また EBUS エラストグラフィにより、穿刺リンパ節の硬さを評価する。穿刺病変を確認後、気管支鏡鉗子口に TBNA 針を挿入し、エコーガイド下にリアルタイムで穿刺を行う。穿刺時のエコー画面を記録し、穿刺角度を計測する。バックロックシリンジで-20mL の陰圧をかけ 30-

40 往復程度、針を前後させ検体を採取する。次の穿刺は止血を確認してから行う。検査時間は気管支鏡の声帯通過から気管支鏡の抜去までとする。穿刺時間は、穿刺針の気管支鏡への挿入開始から穿刺針の抜去までとする。生検終了後、止血を確認し、気管支鏡検査を終了する。

5.1.5. 生検検体の処理、取り扱い

組織診検体に関しては、スタイレットを穿刺針に挿入し、プレパラート上に検体をゆっくりと押し出し、組織片が採取されている場合はピンセットで組織片をつまみ、ろ紙にのせてホルマリンで固定する。細胞診検体に関しては、プレパラートの液状残検体をプレパラート 2 枚で引き延ばし、95%アルコールで固定する。迅速細胞診については必要に応じて術者の判断で行う。穿刺針内に残った検体を生理食塩水で押し出し、穿刺洗浄液として細胞診や必要に応じて培養検査に提出する。

本試験で採取する組織検体は日常臨床として用いるので、通常の病理室での保管と同じ期間、つまり半永久的に保管する。処理はホルマリンで固定し、病理診断用のプレパラート作成及び免疫染色等を行う。パラフィン包埋切片にて保管し、廃棄は行わない。また、日常診療と同様に、必要に応じて凍結検体を保管する。凍結検体を保管する場合、3 回目あるいは 4 回目の生検検体で、検体を半分に分けて凍結検体として提出し、残った半分は院内病理に提出する。

5.2. プロトコール中止・完了基準

以下のような被験者は試験を中止する。中止した場合は、その理由を明らかにして症例報告書に記入する。

- 1) 被験者より同意の撤回があった場合。
- 2) 被験者より検査の変更・中止の申し出があった場合。
- 3) 有害事象の発現（原疾患の増悪、合併症の悪化、新たな疾患の併発等）により、担当医が試験の継続を不相当と判断した場合。
- 4) 対象から除外すべき事項が登録後に判明した場合。
- 5) その他、担当医が試験の継続を不相当と判断した場合。

5.2.1. 中止手順

有害事象の発現、原疾患・合併症の悪化等、安全性に問題が生じて試験を中止した場合、担当医は速やかに適切な処置を行うとともに可能な限り中止時に必要な検査を実施し、中止日・中止理由及び中止に至った経緯や実施した処置等について症例報告書に記入する。また、追跡不要と判断できるまで経過を観察する。

5.2.2. 研究全体の中止又は中断

研究代表者は、以下の理由等で本試験を中止又は中断することができる。

- 1) 予定された目標患者数に達する見込みがない場合。
- 2) 本試験の継続に重大な影響を及ぼすと考えられる有効性・安全性の情報、本試験による重篤な有害事象が明らかになり、研究代表者あるいは国立がん研究センターが研究の中止を決定した場合。
- 3) 研究代表者あるいは国立がん研究センターが「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に違反し、適正な研究の実施に支障を及ぼした場合。

5.2.3. 研究の終了

以下の条件に当てはまる場合は、臨床研究を終了する。

- 1) 患者登録数が目標登録数に到達した場合。
- 2) 臨床研究期間が終了した場合。

ただし臨床研究期間が終了しても研究代表者が研究の継続が必要と判断した場合は、文書にて研究倫理審査委員会に延長希望の申請を行う。研究倫理審査委員会が研究期間の延長が適切と判断し、研究機関の長が許可した場合に限り、研究期間の延長ができる。

6. 観察期間と観察・検査・調査項目

6.1. 観察期間

試験登録から、気管支鏡検査から検査終了後 1 時間まで

ただし、観察期間終了後もプロトコル検査に因果関係あると考えられる重篤な有害事象は期間を問わず収集する。

6.2. 背景調査・身長・体重

- 1) 調査項目：年齢、性別、smoking index、performance status、化学療法歴の有無、化学療法歴有の場合の治療内容（殺細胞性抗癌剤、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬）、穿刺リンパ節に対する放射線治療歴の有無
- 2) 調査時期：スクリーニング時

6.3. 画像検査

- 1) 調査項目：胸部 CT（穿刺リンパ節の短径[mm]、穿刺リンパ節の番号）、当院で撮影された PET-CT（穿刺リンパ節の SUV-max、穿刺リンパ節の番号）（PET-CT は実施されている場合に限り、必須とはしない）

2) 検査時期：気管支鏡検査当日までの 28 日間

6.4. 気管支鏡検査

1) 調査項目：術者、習熟度、穿刺針のゲージ数、穿刺角度、気管内出血、シリンジ内逆血、その他有害事象、穿刺時間、凍結検体の提出*、穿刺リンパ節の短径、エラストグラフィ所見、穿刺回数、検査時間

※3 回目あるいは 4 回目の生検検体で、必要に応じて採取された検体を半分にわけて凍結検体に提出する。

2) 調査時期：気管支鏡検査開始時から終了時まで

6.5. 気管支検査後の有害事象

血痰・喀血の有無、その他の有害事象

6.6. 生検検体

調査項目：組織診の病理診断結果、病理標本作成の可否、病理標本から作製された薄切スライドにおける検体のサイズ（長径、短径、面積、腫瘍細胞割合、細胞数、血液混入割合）、細胞診の病理診断結果（3 回目以降の穿刺結果は対象外）、PD-L1 発現の解析に提出された検体の検査結果（TPS）、EGFR/ALK の解析に提出された検体の検査結果

7. 予期される有害事象

7.1. 有害事象の報告

担当医は、すべての有害事象について、程度・発症日・検査・処置・転帰・消失日と気管支鏡検査との因果関係について、報告しなければならない。因果関係に関しては、Definite、Probable、Possible、Unlikely、Not related、Unknown に分類する。Definite、Probable、Possible を因果関係ありとし、Unlikely、Not related、Unknown を因果関係なしとする。

本試験における、予期される有害事象とは、「呼吸器内視鏡診療を安全に行うために（呼吸器内視鏡学会安全対策委員会編、Ver3.0）」^[11]に記載のある、出血、気胸、リドカイン中毒、発熱、肺炎・胸膜炎、気管支喘息、間質性肺炎の急性増悪、呼吸不全とする。

7.2. 有害事象の評価

有害事象の評価は下記のように定義する。

① 気管支鏡中の穿刺部位からの出血

軽度：処置を必要としない出血

中等度：吸引のみでコントロール可能な出血

重度：吸引以外の追加の処置（冷生食の散布、ボスミン含有生食の散布、アルゴンプラズマの使用、人工呼吸器の使用）を有する出血

② 気胸

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版に従い Grading を行う。

さらに、気胸の画像について、British Thoracic Society: guideline 2010^[12]に従い、肺門部の高さで胸壁-肺辺縁間の距離が 2cm 以内のものを“軽度”、2cm を超えるものを“高度”として、重症度を評価する。

③ 生検部位からの出血、気胸以外の有害事象

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版に従い Grading を行う。

7.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、本試験の観察期間中に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事のうち、以下のものを言う。

- 1) 死亡
- 2) 障害
- 3) 死亡又は障害につながるおそれのあるもの
- 4) 治療のために入院又は入院期間延長が必要となるもの（検査入院は除く）
- 5) 1) ~4) に準じて重篤であるもの
- 6) 後世代における先天性の疾患又は異常

研究責任者は、臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発現を知った時、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、「人を対象とした医学系研究に関する標準業務手順書」に従って、速やかに研究機関の長に報告する。なお、報告の具体的手順は、国立がん研究センターの「研究における安全性情報の報告に関する手順書」に従う。必要に応じ、規制当局への報告も行う。

7.4. 有害事象の追跡調査

有害事象が発現した場合は、可能な限り事象が消失又は試験開始前の状態に回復するまで追跡調査を行う。なお因果関係が否定される有害事象及び原疾患・合併症の悪化に伴う有害事象についてはこの限りではない。

8. データ収集

8.1. 症例報告書（Case Report Form：CRF）の取り扱い及び保管

＜国立がん研究センター東病院データ管理室の Smart EDC＞

臨床情報の収集は、国立がん研究センター東病院データ管理室が保有するデータ収集システム（Smart EDC）を使用する。データ管理担当者が国立がん研究センター東病院データマネジメント支援チームのサポートを受けてデータマネジメントを実施し、CRF データを管理する。

試験終了後、データマネジメント支援チームは、登録システムと Smart EDC からデータを出だし、DVD-R などのメディアに保存する。データ管理責任者は、当該メディアを保管する。

データ管理責任者：酒井 徹也（研究代表者又は研究事務局）
国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 呼吸器内科
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
TEL：04-7133-1111（内線 91946）、E-mail：
tetsakai@east.ncc.go.jp

データ管理担当者：酒井 徹也
国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 呼吸器内科
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
TEL：04-7133-1111（内線 91946）、E-mail：
tetsakai@east.ncc.go.jp

データマネジメント支援チーム代表：長谷川 裕美
国立研究開発法人国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 データ管理室
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
TEL：04-7133--6956（直通）、E-mail：hhasegaw@east.ncc.go.jp

■データ収集システム（Smart EDC）に関する問い合わせ先
国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 データ管理室
TEL：04-7134-6956（直通）、FAX：04-7134-6860
受付時間：平日 10～17 時（祝祭日、土曜・日曜は受け付けない。）

9. Endpoint の定義

9.1. 悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合（3 回目以降の穿刺結果は対象外）

針生検の穿刺回数を分母とし、悪性腫瘍細胞を含む組織検体が得られた個数を分子とする。分母には採取組織が良性であった場合や、診断に不十分であった個数も含む。ただし、3 回目以降の穿刺は対象外とする。悪性腫瘍細胞を含む組織検体は病理医が日常診療と同様に行う検鏡で、悪性腫瘍細胞を認めた検体とする。

9.2. 悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合（5 回目以降の穿刺結果は対象外）

針生検の穿刺回数を分母とし、悪性腫瘍細胞を含む組織検体が得られた個数を分子とする。分母には採取組織が良性であった場合や、診断に不十分であった個数も含む。任意で行われた 5 回目以降の穿刺は対象外とする。悪性腫瘍細胞を含む組織検体は病理医が日常診療と同様に行う検鏡で、悪性腫瘍細胞を認めた検体とする。

9.3. 病理標本を作成できた組織検体の採取割合

針生検の穿刺回数を分母とし、そのうち、病理標本を作製できた組織検体の個数を分子とする。診断の可否は問わない。任意で行われた 5 回目以降の穿刺は対象外とする。

9.4. 組織型確定割合（組織診）

針生検の穿刺回数を分母とし、そのうち、組織診において形態学的に組織型を確定することのできる組織検体が得られた個数を分子とする。任意で行われた 3 回目以降の穿刺は対象外とする。病理医が形態学的に腺癌、扁平上皮癌、小細胞肺癌と判定できる検体を組織型が確定することのできる組織検体と定義する。非小細胞肺癌で形態学的に組織型が判定できず、免疫染色が必要になったものは不確定とする。その他の組織型については、形態学的に判定できる場合は組織型が確定することのできる組織検体とする。

9.5. 組織型確定割合（細胞診 [3 回目以降の穿刺結果は対象外])

針生検の穿刺回数を分母とし、そのうち、細胞診において形態学的に組織型を確定することのできた細胞診検体が得られた個数を分子とする。

9.6. 穿刺時間

各穿刺針の気管支鏡への挿入開始から穿刺針の抜去までの時間。

9.7. 有害事象発生割合

各穿刺針の「9.6 穿刺時間」中に、気管支鏡中の生検部位からの出血を以下のように定義し、頻度を求める。

軽度：処置を必要としない出血

中等度：吸引のみでコントロール可能な出血

重度：吸引以外の追加の処置（冷生食の散布、ボスミン含有生食の散布、アルゴンプラズマの使用、人工呼吸器の使用）を有する出血

また、「6.1 観察期間」において、全検査例を分母とし、有害事象についてそれぞれ有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版に従い Grading と頻度を求める。

さらに、気胸の画像について、British Thoracic Society: guideline 2010^[12]に従い、肺門部の高さで胸壁-肺辺縁間の距離が 2cm 以内のものを“軽度”、2cm を超えるものを“高度”として、重症度を評価する。

9.8. 検体中の血液混入割合

病理標本から作製された薄切スライドにおける組織検体に混入した血液割合を評価する。

9.9. 病理標本から作製された薄切スライドにおける組織検体のサイズ（長径、短径、面積、腫瘍細胞割合、腫瘍細胞数）

病理標本から作製された薄切スライドにおける組織検体のサイズ（長径、短径、面積、腫瘍細胞割合、腫瘍細胞数）を評価する。

9.10. 穿刺角度

針生検の穿刺回数毎に穿刺時のエコー画面を記録し、穿刺角度を計測する。

9.11. 術者の習熟度毎（熟練者、訓練者）の悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合

200 件以上 TBNA 施行経験のあるものを熟練者、30 件以上 TBNA 施行経験のあるものを訓練者として、それぞれの針生検の穿刺回数を分母とし、そのうち、悪性腫瘍細胞を含む組織検体が得られた個数を分子とする。

9.12. 穿刺リンパ節の部位毎での悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合

穿刺リンパ節の部位毎の針生検の穿刺回数を分母とし、そのうち、悪性腫瘍細胞を含む組織検体が得られた個数を分子とする。

9.13. 穿刺リンパ節のサイズ毎での悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合

穿刺リンパ節のサイズ毎の針生検の穿刺回数を分母とし、そのうち、悪性腫瘍細胞を含む組織検体が得られた個数を分子とする。サイズは病変の短径（mm）とする。

9.14. 前治療歴のある症例での悪性腫瘍細胞を含む組織検体の採取割合

抗癌剤治療や放射線治療、免疫治療等、前治療歴のある症例で、針生検の穿刺回数を分母とし、そのうち、悪性腫瘍細胞を含む組織検体が得られた個数を分子とする。

10. 解析対象集団

以下の解析対象集団の採否はデータ固定前にデータ管理担当者・データマネジメント支援チーム・研究事務局・統計解析責任者が協議して決定する。

10.1. 全登録例と ITT (Intention-to-treat) 集団

「4.1.登録の手順」に従って登録された被験者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。全登録例のうち、2 回の検体採取が実施できた症例を「ITT 集団」とする。試験計画の段階で、全登録例のうち、ITT 集団から除外される症例は 1 例もないと見込んでいる。

10.2. FAS (Full analysis set)

ITT 集団のうち、不適格例を除いた集団とする。

10.3. SP (Safety population)

ITT 集団のうち、プロトコール検査の一部又は全部が行われた集団とする。

11. 統計的事項

11.1. 主たる解析と判断基準

11.1.1. 試験結果の主たる判断基準

本試験は主たる解析が最終解析となる。

登録終了後（追跡調査を要する有害事象発現を認めた場合は当該調査の実施後）を目処に行う。本試験の主たる目的は、22G 穿刺針群（A-1 群と A-2 群の 1 回目の穿刺+B-1 群と B-2 群の 2 回目の穿刺をあわせた群）と 25G 穿刺針群（A-1 群と A-2 群の 2 回目の穿刺+B-1 群と B-2 群の 1 回目の穿刺をあわせた群）を primary endpoint である悪性腫瘍細胞を含む組織検体採取割合において比較し、いずれか一方が他方を上回るか検証することにある。この主たる解析の結果、有意差を認めた場合、優れる群を今後の標準検査と位置づける。

11.2 以降に記載する各エンドポイントの解析方法の詳細は、検証的な解析を実施する前に統計解析計画書に記載する。

11.1.2. 試験全体の有意水準及び多重性の調整

本試験は見なし標準検査を比較し、2 つの検査群の優劣を結論づけることに着目し、両側検定を行う。試験全体の有意水準は両側 5%とする。

中間解析は予定していない。主たる解析以外の解析は探索的な目的で実施するため、両側有意水準 5%を用いる。

11.2. 有効性の解析

11.2.1. Primary endpoint の解析

1) 主たる解析の方法

悪性腫瘍細胞を含む組織検体採取割合が等しい、という帰無仮説に対する検定は、ITT 集団を対象に、術者の経験（訓練者・熟練者）を層としたカイ二乗検定（Mainland-Gart 検定）とする。なお、「ITT 集団を対象に」と規定しているが、Mainland-Gart 検定には不一致のペアだけが解析に用いられる点に留意する。検定の結果、両側 P 値が有意水準 5%を下回る場合に、悪性腫瘍細胞を含む組織検体採取割合が優れる穿刺針の優越性が示されたと判断する。

2) モデルを用いた解析の方法

- Mainland-Gart 検定に対応するオッズ比の推定を行うため、患者 ID・時期・検査を共変量とした条件付きロジスティック回帰モデルを当てはめ、オッズ比と 95%信頼区間を求める。患者 ID を層別因子とした条件付きロジスティック回帰モデル分析も同様に行う。
 - 参考までに術者の経験も共変量に加え、術者の違いが悪性腫瘍細胞を含む組織検体採取割合に与える影響を評価する。
 - 参考までに術者の経験ならびに術者の経験と検査の交互作用項をモデルに加え、術者の経験によって穿刺針の影響が異なるか、評価する。

- 被験者をランダム効果とした一般化線形混合モデルを当てはめ、検査効果・時期効果の主効果を推定する。
- 条件付きロジスティック回帰ならびに一般化線形混合モデルの両方で時期・検査の交互作用を評価し、持ち越し効果が存在するか検討する。

3) サブグループ解析の方法

検査効果と部分対象集団との交互作用を検討するため、探索的に、次に示す因子について 11.2.1 2) と同様の患者 ID・時期・検査を共変量とした条件付きロジスティック回帰モデルを当てはめ、検査効果のオッズ比とその 95%信頼区間を求める。参考までに、交互作用項をモデルに加え、因子によって検査効果が異なるか評価する。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

<サブグループ解析を予定している因子>

- 術者の経験（訓練者・熟練者）
- 穿刺リンパ節の番号
- 穿刺リンパ節の短径
- 穿刺リンパ節のエラストグラフィ所見

4) 感度解析の方法

主たる解析の頑健性を確認するため、以下の感度解析を実施する。

- FAS を対象に Mainland-Gart 検定を実施する。
- FAS を対象に条件付きロジスティック回帰モデルを当てはめ、検査効果のオッズ比とその 95%信頼区間を求める。
- ITT 集団を対象に、McNemar 検定・正確 McNemar 検定を行う（時期効果が存在しないと仮定した下での検定）
 - 主たる解析で用いる Mainland-Gart 検定は、穿刺針の実施時期（1 回目又は 2 回目）による効果（時期に関する主効果）の存在を許容した検定であるため、感度解析として上記 2 つの検定を実施し、時期効果による検定結果の影響について考察する。
- ITT 集団を対象に、Fisher の正確検定（Mainland-Gart 検定の正確版）を行う
 - 主たる解析で用いる Mainland-Gart 検定は、検定統計量が漸近的にカイ二乗分布にしたがうことを仮定するため、正確検定を実施することで検定の漸近的性質が保持されるか感度分析する。

5) 追跡状況の要約

該当しない

11.2.2. Secondary endpoint の解析

1) 主たる解析の方法

ITT 集団を対象とする。

3 回目・4 回目の悪性腫瘍細胞を含む組織検体採取割合、病理標本を作製できた組織検体の採取割合、組織型確定割合（組織診）、組織型確定割合（細胞診 [3 回目以降の穿刺結果は対象外]）が検査によって異なるかどうか、

11.2.1 と同様に Mainland-Gart 検定により検討する。ただし、primary endpoint の解析を進める上で無視できないほど大きな持ち越し効果の存在が示唆される場合、検定は行わない。また、エンドポイントが計算できない症例（例えば、3 回目以降に検体が採取されなかった症例）に関しては、ITT 集団から除外して解析を行う。

穿刺時間はまず両群を併合した際のヒストグラムを作成し、分布が左右に偏っているようであれば適当な変数変換を行い、以降の検討を行う。穿刺時間の差（1 回目-2 回目）に着目し、各群で差の平均値を計算した後、その差に関する t 検定を行い、検査群により穿刺時間が異なるか検討する。時期効果については、各群で計算した差の平均値の和に関する t 検定を行い、時期により穿刺時間が異なるか検討する。持ち越し効果に関しては、穿刺時間の和（1 回目+2 回目）に着目し、各群で和の平均値を計算した後、その差に関する t 検定を行い、持ち越し効果の存在について検討する。

2) モデルを用いた解析の方法

3 回目・4 回目の悪性腫瘍細胞を含む組織検体採取割合、病理標本を作製できた組織検体の採取割合、組織型確定割合（組織診）、組織型確定割合（細胞診 [3 回目以降の穿刺結果は対象外]）に関しては、必要に応じて条件付きロジスティック回帰ならびに一般化線形混合モデルを当てはめる。

穿刺時間に関しては、必要に応じて患者 ID・時期・検査を共変量とした線形混合効果モデルを当てはめる。また、持ち越し効果に関しても適当な共変量を追加することで必要に応じて評価する。

3) サブグループ解析の方法

3 回目・4 回目の悪性腫瘍細胞を含む組織検体採取割合、病理標本を作製できた組織検体の採取割合、組織型確定割合（組織診）、組織型確定割合（細胞診 [3 回目以降の穿刺結果は対象外]）に関しては、11.2.1 3) と同様の解析を必要に応じて行う。

穿刺時間に関しては必要に応じて因子毎に 11.2.2 2) と同様の解析を行う。

<サブグループ解析を予定している因子>

- 術者の経験（訓練者・熟練者）

- 穿刺リンパ節の番号
 - 穿刺リンパ節の短径
 - 穿刺リンパ節のエラストグラフィ所見
- 4) 感度解析の方法
- FAS を対象に 11.2.2 1) ~3) と同様の解析を行う。
- 5) 追跡状況の要約
- 該当しない

11.3. 安全性の解析

11.3.1. 有害事象発生割合

有害事象発生割合は、SP を対象とし、各有害事象の頻度を集計する。有害事象発生割合の検定を行う予定はないが、必要に応じて Mainland-Gart 検定により検査間で比較を行う。

11.4. その他の解析

その他、exploratory endpoints に関しては研究事務局が集計を行う。

11.5. 中間解析

実施しない。

11.6. 予定登録数・登録期間・追跡期間

2.4.2 に定めた。

12. 担当医が作成する報告書

担当医は、本試験終了後速やかに症例報告書を作成して研究代表者に提出し、その写しを保管する。症例報告書の中のデータのうち、原資料（診療録、看護記録、X線画像、検査データ、内視鏡画像等）に基づくものは、原資料と矛盾しないものでなければならない。何らかの矛盾がある場合には、その理由を説明する記録を作成し、研究代表者に提出し、その写しを保管する。

研究協力者は担当医の指示に基づき、医学的判断を伴わない機械的・単純な転記等、症例報告書作成補助業務を行えるものとする。担当医は、研究協力者が行った転記内容について点検する。

臨床情報の収集は、国立がん研究センター東病院データ管理室が保有するデータ収集システム（Smart EDC）を使用する。

症例報告書作成にあたっては、患者のプライバシー保護に十分配慮し、患者の特定は識別コードで行う。

13. データの取り扱いと記録の保存

13.1. データ管理

本試験で得られたデータは、データ管理責任者が統括して管理する。

13.2. データ解析

本試験で得られたデータは、研究終了後に生物統計チームが解析を行う。

13.3. 記録の保管

研究代表者は、下記の保管すべき文書を、少なくとも、当該研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から 10 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間保管する。

〔研究実施計画書・説明同意文書・同意書・症例登録票・症例報告書・その他本試験に関する記録等〕

13.4. 機密保持及び個人情報保護

症例登録票における患者の特定はカルテ番号、イニシャル、年齢、性別で行われ、研究事務局に提出された後、研究番号が発行され、匿名化される。症例報告書における患者の特定はこの研究番号で行われ、連結可能匿名化の対応表は、研究事務局が保管する。

試験の実施に関する原資料及び患者の同意書等の直接閲覧、並びに研究成果の公表においては、患者が特定されないよう個人情報の保護に十分配慮する。また、本試験で得られた各患者の個人情報は、第三者へ漏洩してはならない。

対応表保管者：酒井 徹也、桐田 圭輔

保管場所：国立がん研究センター東病院 NEXT 棟 1 階の呼吸器内科医師控室の施錠された保管庫において保管し、鍵の所有者を制限する。

13.5. 他の研究への利用の可能性と予測される研究内容

現時点で、他の研究への利用の予定はないが、今後の検討でこの臨床試験で得られた組織検体及びデータ（臨床情報、画像、病理等）を二次的に研究利用

する可能性がある。2 次的な研究利用については新たな研究実施計画書を作成し、国立がん研究センター研究倫理審査委員会の承認を受ける。

14. 倫理原則の遵守

本試験は、最新のヘルシンキ宣言、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省告示）」に従って実施する。

14.1. 倫理審査委員会の承認

本試験は、試験実施に先立ち、国立がん研究センター研究倫理審査委員会にて試験実施計画書、患者への説明同意文書の内容及び研究実施の適否に関して、倫理的・科学的・医学的妥当性の観点から審査を行い、承認を得た後に実施する。

14.2. 研究機関の長への報告

本試験の倫理的妥当性もしくは科学的合理性を損なう事実もしくは情報、又は損なうおそれのある情報であって本試験の継続に影響を与えられらるるものを得た場合には、遅延なく、研究機関の長（国立がん研究センター理事長）に対して報告し、必要に応じて、本試験を停止もしくは中止、又は研究計画書を変更する。

本試験の実施の適正性もしくは研究結果の信頼性を損なう事実もしくは情報、又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに、研究機関の長（国立がん研究センター理事長）に対して報告し、必要に応じて、本試験を停止もしくは中止、又は研究計画書を変更する。

本試験の実施状況について、年 1 回の頻度で研究機関の長（国立がん研究センター理事長）に報告する。

15. 患者の同意

15.1. 同意取得のための手続き

担当医は、患者が試験に参加する前に、国立がん研究センター研究倫理審査委員会で承認された説明・同意文書を用いて十分に説明し、患者が内容を十分理解したことを確認した後、参加の同意を文書により取得する。

15.2. 説明同意事項

- 1) 説明文書について
- 2) 臨床試験について
- 3) あなたの病気と診断について
- 4) 臨床試験の意義と目的
- 5) 臨床試験の方法
- 6) 臨床試験に参加していただく人数と登録予定期間
- 7) 予想される利益について
- 8) 予想される不利益および合併症について
- 9) 合併症が起こったときの治療について
- 10) 自由意思による臨床試験への参加といつでも同意の撤回ができること
- 11) 臨床試験に参加しない場合の検査方法
- 12) 臨床試験の参加後の中止について
- 13) 補償と治療について
- 14) 新しい重要な情報が得られた場合
- 15) 研究結果の公表および個人情報の保護について
- 16) 試料の取り扱いについて
- 17) 臨床試験参加中の医療費について
- 18) 臨床試験の資金と利益相反について
- 19) 臨床試験の倫理審査について
- 20) 研究組織・連絡先
- 21) 担当医の連絡先および病院の相談窓口

15.3. 説明同意文書・同意書の取扱い

説明を行った医師が同意書に説明日を記入し、記名・捺印あるいは署名する。患者が文書同意した後に同意日を記入し、医師が控えを説明文書とともに被験者に手渡し、原本は診療録に取り込む。取得した説明同意文書は、症例登録票とともに研究事務局に提出し、研究事務局がファイリングして保管する。

15.4. 情報の伝達と同意・説明同意文書の改訂

被験者の同意の継続に影響を与える新たな情報が得られ、当該情報に基づき説明同意文書を改訂し、国立がん研究センター研究倫理審査委員会の承認を得た場合、研究責任者又は分担者は既に参加し検査を控える被験者に対して改訂された説明同意文書を用いて改めて説明し、試験に継続して参加するか否かの意思を確認のうえ再同意を取得する。

15.5. 研究対象患者及びその関係者からの相談等への対応

本試験の対象患者及びその関係者からの相談については、担当医及び研究事務局で行う。必要に応じ、電話及び面談を行い対応する。

16. 研究の費用負担と補償

16.1. 検査に関する費用

本試験は通常の健康保険の範囲内で行われ、研究期間中の観察・検査、使用薬剤等は被験者の健康保険が適応される。

16.2. 健康被害に関する補償

本試験では、承認された医療機器を適応内で用い、日常診療の範囲を超えない（穿刺回数は増えない）ため、補償金の支払いは行わない。万一、本試験の実施に起因する健康被害が生じた場合は、担当医が対応し、適切な治療その他必要な措置を提供する。合併症に対する治療は、保険診療で行う。過失に基づく賠償は、その原因が医療行為である場合は当該医師の責任、医療機器である場合はその製造者の製造物責任となる。

17. 研究資金と利益相反

本試験は、国立がん研究センター東病院呼吸器内科研究費を資金源として実施される。研究費は穿刺針の購入に充てられる。一般臨床で用いる穿刺針は通常 1 本だが、本試験では 2 本の異なる穿刺針を用いるため、追加穿刺針分、つまり 2 本目の穿刺針を研究費で負担する。特定の団体からの資金提供や機器・薬剤等の無償提供等は受けておらず、研究組織全体に関して起こりうる利益相反はない。なお本試験の研究者における利益相反は、国立がん研究センター利益相反委員会が管理する。

18. モニタリングと監査

「国立がん研究センター東病院モニタリング支援チーム活動手順書」に従い、モニタリング支援チームにより on-site など適切な品質管理を行う。

また、監査については、国立がん研究センターが規定する内部監査について該当した場合には受け入れる。

19. 研究の情報公開、研究成果の公表及び帰属

本試験の概要について、大学病院医療情報ネットワーク研究センター（UMIN）に登録し、情報公開する。

本試験の成果に関しては、国内外の学会、論文で公表する。本試験の研究成果は、国立がん研究センターへ帰属するものとする。

20. 研究組織

20.1. 研究代表者/責任者

国立がん研究センター東病院 呼吸器内科長 後藤 功一

連絡先：〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL：04-7133-1111（代表）

20.2. 研究事務局

国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 酒井 徹也

国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 宇田川 響

国立がん研究センター東病院 呼吸器内科 桐田 圭輔

連絡先：〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL：04-7133-1111（代表）

20.3. 統計解析責任者

国立がん研究センター 研究支援センター 生物統計部

/ 東病院 臨床研究支援部門 研究企画推進部 生物統計室 野村 尚吾

連絡先：〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL：04-7133-1111（代表）

E-mail：shnomura@east.ncc.go.jp

20.4. 支援チーム

データマネジメント支援チーム

モニタリング支援チーム

モニタリング代表

国立がん研究センター東病院 臨床研究支援部門 研究推進室

福谷美紀

連絡先：〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1
TEL：04-7133-1111（代表）

20.5. 研究協力者

国立がん研究センター東病院	呼吸器内科	仁保 誠治
国立がん研究センター東病院	呼吸器内科	葉 清隆
国立がん研究センター東病院	呼吸器内科	松本 慎吾
国立がん研究センター東病院	呼吸器内科	善家 義貴
国立がん研究センター東病院	呼吸器内科	野崎 要
国立がん研究センター東病院	呼吸器内科	田宮 裕太郎

国立がん研究センター東病院 先端医療開発センター 臨床腫瘍病理分野
石井 源一郎

21. 参考文献

1. Yasufuku, K., et al., *A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **142**(6): p. 1393-400.e1.
2. Song, T.J., et al., *The prospective randomized, controlled trial of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration using 22G and 19G aspiration needles for solid pancreatic or peripancreatic masses.* Am J Gastroenterol, 2010. **105**(8): p. 1739-45.
3. Oki, M., et al., *Randomized Study of 21-gauge Versus 22-gauge Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration Needles for Sampling Histology Specimens.* J Bronchology Interv Pulmonol, 2011. **18**(4): p. 306-10.
4. Nakajima, T., et al., *Comparison of 21-gauge and 22-gauge aspiration needle during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration.* Respirology, 2011. **16**(1): p. 90-4.
5. Izumo, T., et al., *Comparison of two 22 G aspiration needles for histologic sampling during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA).* Jpn J Clin Oncol, 2014. **44**(9): p. 841-5.
6. Sakamoto, H., et al., *Prospective comparative study of the EUS guided 25-gauge FNA needle with the 19-gauge Trucut needle and 22-gauge FNA needle in patients with solid pancreatic masses.* J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24**(3): p. 384-90.

7. Groth, S.S., et al., *Endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes: a single institution's early learning curve*. *Ann Thorac Surg*, 2008. **86**(4): p. 1104-9; discussion 1109-10.
8. Hu, Y., et al., *Attaining proficiency with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013. **146**(6): p. 1387-1392.e1.
9. Usluer, O. and S.O. Kaya, *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal lymphadenopathy: effect of the learning curve*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014. **19**(4): p. 693-5.
10. Medford, A.R.L., *Learning curve for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration*. *Chest*, 2012. **141**(6): p. 1643.
11. 浅野, 文., et al., *手引き書 呼吸器内視鏡診療を安全に行うために*. *気管支学*, 2013. **35**(3): p. 1-48.
12. MacDuff, A., et al., *Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010*. *Thorax*, 2010. **65 Suppl 2**: p. ii18-31.

Article Information: <https://dx.doi.org/10.21037/tlcr-21-480>