

先進医療Bの新規届出技術に対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用 ※1※2 （「先進医療に係る費用」）	保険給付される費用 ※2 （「保険外併用療養費に係る保険者負担」）	保険外併用療養費分に 係る一部負担金※2	先進医療技術審査部会					先進医療会議		その他 （事務的 対応等）
								審査担当構成員（敬称略）				総評	事前評価	総評	
								主担当	副担当	副担当	技術委員				
140	結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法	結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫	・冷凍手術器 CryoHit ・1.5mm径ニードル （株式会社日立製作所）	九州大学病院 （国家戦略特区）	66万千円 （研究費で全額負担するため 患者負担は0円）	40万5千円	17万8千円	山本	飛田	佐藤	斉藤	適	竹内	適	別紙1

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。（四捨五入したもの）

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術（4に掲げるものを除く。）
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術（2に掲げるものを除く。）
- 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B105)

評価委員 主担当：山本
 副担当：佐藤 副担当：飛田 技術専門委員：斎藤

先進医療の名称	結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法
申請医療機関の名称	九州大学病院
医療技術の概要	<p>結節性硬化症 (Tuberous Sclerosis Complex: TSC) は、全身に過誤腫と呼ばれる良性腫瘍が形成される。また、60～80%が腎病変を有し、血管筋脂肪腫 (Angiomyolipoma: AML) が両側多発性に発生する。結節性硬化症に伴う血管筋脂肪腫 (TSC-AML) は 10 代で急激に頻度が増加し、増大による腎機能低下や破裂による出血等のため、年齢とともに腎疾患での死亡割合が増加する。現状での標準治療は動脈塞栓術、外科手術、薬物療法 (mTOR 阻害薬) があるが、再発・再増大しやすい、侵襲が高いなどの問題がある。また、mTOR 阻害薬の若年者の長期服用は成長や妊娠等において問題となるばかりでなく、医療経済的にも大きな影響を及ぼしている。</p> <p>凍結療法は低侵襲かつ繰り返し施行が可能で、さらに腎機能への影響が少ないと考えられる治療法であるが、現状では小径腎悪性腫瘍にのみ承認されている。増大傾向にある AML に対して早期の段階で凍結療法を行うことにより、AML 増大による腎機能低下や破裂のリスクの低下、末期腎不全に進行するまでの期間を延長させ、生存期間を延長できる可能性がある。また、mTOR 阻害薬の休薬や開始遅延による患者の負担軽減に加え、医療費の適正化が期待される。</p> <p>本先進医療では、1 cm 以上、4 cm 以下の AML に対して、CT ガイド下にて局所麻酔のもと経皮的に凍結療法を施行し安全性および有効性を検討する。</p> <p>○主要評価項目：凍結療法が施行された AML の 9 ヶ月後の病勢コントロール率 (Disease Control Rate: DCR)</p> <p>○副次評価項目：凍結療法が施行された AML の 9 ヶ月後の奏効率 (Overall Response Rate: ORR)、凍結療法後の安全性 (特に血腫・発熱・穿刺に伴う痛み・膿瘍)、凍結療法前後の腎機能 (血清クレアチニン・eGFR) の推移 (登録時・術後 1 日目・3・6・9 ヶ月後)、QOL (SF-36) の凍結療法施行前から施行 3・9 ヶ月後の変化量、凍結療法施行後の標的病変の増大による mTOR 阻害薬の再開・同側腎の他病変への塞栓術・手術療法の有無</p>

	<p>○予定試験期間：（登録期間）～2021年8月、（観察期間）～2022年5月、（解析及び総括報告書作成期間）～2022年11月</p> <p>○目標症例数：15例</p>
--	---

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>モニタリング手順書の提出がないなど体制面の不備について照会したところ、申請者は対応する準備が整っていることが確認されたので、全て適とした。</p>	

【実施体制の評価】 評価者：斎藤

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）	
<p>先進医療にかかる金銭は研究費で賄われ、被験者は保険適用部分の自己負担分を負担するが、一定の治療的効果が期待できるため、許容できるものとする。健康被害に対しては健康保険を用いての医療の給付（自己負担分は臨床研究保険でカバーされる）および医療手当（臨床研究保険でカバーされる）がなされることになっている。相談体制も適切と思われる。</p>	
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：飛田

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>本試験の選択基準では、mTOR 阻害剤の投与の有無は不問にされている一方で、有効性の評価は mTOR 阻害剤投与中止後には高率に PD になることに基づいた評価・解析の計画がされています。本医療技術の将来的な位置づけや、対象となり得る患者層等を中心に照会をし、本試験成績の結果に応じたガイドラインの改定を検討すること、mTOR 阻害剤投与中止後あるいは mTOR 阻害剤未投与の場合であっても AML が増大しない割合が 10～20%であることが想定され、解析方法についても妥当と考える旨の回答が提出されています。</p> <p>また、本試験では、登録症例が 3 例になった段階で、一時的に登録を中止した中間解析を実施し、治療後 3 ヶ月の時点での安全性と有効性の結果から、その後の登録の再開を判断する計画になっています。</p>		
<p>実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）</p> <p>副次評価項目の解析に関する記載及びモニタリング手順書等の変更については、直後の CRB で申請され、先進医療部会へも変更申請されるとのことですので、いずれも適と考えます。</p>		

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適 条件付き適 継続審議 不適		
予定症例数	15 例	予定試験期間	登録期間：～2021 年 8 月、観察期間：～2022 年 5 月、解析及び総括報告書作成期間：～2022 年 11 月
実施条件：			
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 申請された文書にいくつか不備や修正必要な箇所が見られたが、事前の照会の中で全て適切に対応されたため、適と判断する。</p>			

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1

先進医療技術名：結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法

2020年6月17日

所属・氏名：九州大学病院 泌尿器科・江藤 正俊

※照会に伴い変更が生じた場合は、説明文書以外の関係書類も併せて修正して下さい。

1. TSCは全身性疾患で様々な臓器に様々な障害を起こしますが、他の症状などを含めて、本先進医療はどの程度の重症度の患者をターゲットにしたいのかを具体的に説明してください。

また、将来的に TSC-AML に対する治療法として本凍結療法とエベロリムスとの使い分けをどう考えているのかを説明してください。

【回答】

ご指摘の通り TSC は様々な臓器に様々な障害が起こり、重症度にも個人差があります。本試験では、AML 自体の大きさは凍結療法が対応可能な 4 cm 以下を対象としており、それより大きな AML や緊急処置が必要な活動性の出血をきたしているような AML については本先進医療における治療の対象とは考えておりません。また既に重度の腎機能障害があり、本試験を行っても腎機能低下を防ぐことができないと予想される患者は対象としないことを想定しています。本試験において腎以外の臓器の重症度は問いませんが、ターゲットとしては試験の内容を理解したうえで凍結療法施行中の安静を保持でき、副作用や QOL 調査に主体的に返答できる方を念頭に置いております。

エベロリムスとの使い分けに関してですが、将来的にはそれぞれの組み合わせによる治療を考えております。AML は増大することにより出血や腎機能悪化などの症状を引き起こす可能性が高くなりますので、例えば、両腎に多発し増大傾向がある患者にはエベロリムスを先行投与して全体的に縮小化させ、その中で腫瘍径の大きなもの（ただし 4 cm 以下）に凍結療法を行い、将来的な出血や腎機能悪化のリスクを減らした状態でエベロリムスの休薬を行うことを考慮します。逆に単発（もしくは 2, 3 個など）の AML で増大傾向がある患者には、まずは腫瘍径の大きなもの（ただし 4 cm 以下）に凍結療法を行い、その後、新規 AML が多数出現した場合には エベロリムスの導入を考慮します。つまり、多数の AML にはエベロリムス、個々の AML（4 cm 以下）には凍結療法というようにそれぞれの利点を組み合わせて治療を行うことで、この疾患の最も多い死因である末期腎不全までの期間を遅らせることを考えております。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答 2

先進医療技術名：結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法

2020年6月19日

所属・氏名：九州大学病院 泌尿器科・江藤 正俊

※照会に伴い変更が生じた場合は、説明文書以外の関係書類も併せて修正して下さい。

1. 照会事項 1-1 の回答から、将来的なエベロリムスとの使い分けを想定し、本試験デザインを計画されたと思いますが、日本泌尿器科学会/結節性硬化症学会の「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫 診療ガイドライン (2016 年版)」では、EXIST-2 試験成績等から、長径 3cm 以上の無症状 AML には mTOR 阻害剤が第 1 選択薬として推奨されています (推奨グレード C1)。

本試験に mTOR 阻害剤未投与患者も含めて、評価することが適切であると考えた根拠について説明してください。

【回答】

ご指摘の通りガイドライン上は長径 3cm を超える場合やびまん性に AML が存在する場合には mTOR 阻害剤による治療が第 1 選択薬として推奨されております。しかし、癌治療にも用いられる mTOR 阻害剤には間質性肺炎を含む様々な副作用があり、また若い女性患者が多い TSC-AML においては、mTOR 阻害剤服用中は妊娠できないといった様々な問題もあります。従って実臨床においては mTOR 阻害剤による治療開始後の休薬のタイミングや、いつまで内服を続けるか等問題となることが多くあります。また、副作用を懸念して内服を望まない患者も多くみられ、侵襲が少なく繰り返し施行できる治療法の開発・臨床応用が喫緊の課題であります。

TSC-AML がある患者は大きく 4 グループに分けることができ、①mTOR 阻害剤投与中の患者 (一時休薬中の患者も含む)、②mTOR 阻害剤の適応があるものの内服を望まない患者、③現在は mTOR 阻害薬の適応を満たさないものの経時的な増大傾向から将来的には適応となることが予想される患者、④増大傾向を認めない患者、が想定されます。本試験においては①～③の群を対象患者として想定しており、凍結療法を行うことにより AML の縮小もしくは増大抑制を図ることができれば、mTOR 阻害剤投与歴の有無に関わらずメリットがあると考えられますし、mTOR 阻害剤の休薬・投与開始時期の延長も期待することができると考えております。以上のような観点から本試験に mTOR 阻害剤未投与患者も含めて、評価することが適切であると考えました。

凍結療法は 4cm 以下の腎細胞癌に対する治療として安全性・有効性は示されており、診療ガイドライン上は 3cm 以上で薬物療法の適応との記載はありますが、本疾患は両腎に多発

しやすいという特徴もあり、4cm 以下という比較的早い段階での治療介入が凍結療法の安全性・有効性の確保の点からも重要であると考えております。また本試験で凍結療法の安全性・有効性が示されれば、長径 3cm 以上の無症状 AML には mTOR 阻害剤が第 1 選択薬とする現行のガイドラインの改訂も行いたいと考えております。

2. mTOR 阻害剤未投与患者も含めても、mTOR 阻害剤投与中止 9~12 ヶ月後には高率に PD となることに基づいて設定されている 9M 後の DCR (主要評価項目) を帰無仮説が 50% である符合付き検定により解析することで、単群であっても DCR を証明する (12.2.1) ことが可能であるとした根拠について説明してください。

【回答】

帰無仮説の DCR=50% は臨床的な意義で設定したものではありません。臨床的には 80% あるいは 90% の設定が妥当と思われるのですが、例えば帰無仮説を DCR=80% と設定し、真の DCR を 90% と仮定すると 108 例が必要になります。本疾患は希少疾患であるため症例数の確保は非常に困難であり、108 例は現実的ではありません。そのため本研究期間内で実施可能な症例数として 15 例を設定し、15 例において統計的にみることができていることを検討しています。mTOR 阻害剤未投与患者を含めても、mTOR 阻害剤投与中止後に無処置のままとした場合、9 ヶ月後に増大しない割合は 10~20% 程度ではないかと考えています (personal communication)。DCR=80% の設定は症例数の面から困難ですが、無処置で増大しない割合が 10~20% であることを鑑みると、DCR=50% の設定 (目標症例数は 15 例となります) は許容範囲ではないかと考えています。

3. 14.5.1 主要評価項目及び 14.5.2 副次評価項目の統計解析方法の記載については、章を分けて記載しているのです、それぞれの項目ごとに詳細に記載することが望ましいと思われれます。

【回答】

次回プロトコールを改定する際に、以下のように変更します。

14.5.1. 主要評価項目 (凍結療法施行後 9 ヶ月の DCR)

標的病変の効果判定は、観察期ごとに頻度分布で要約する。また DCR を観察期ごとに求める。9 ヶ月の DCR は帰無仮説 DCR=0.5 を符号検定で評価する。

14.5.2. 副次的評価項目 (有効性)

(1) 標的病変の ORR

観察期ごとに要約する。凍結療法施行後 9 ヶ月の ORR は、帰無仮説 ORR=0.5 を符号検定で

評価する。なお、標的病変の効果判定を実施するための縮小率については、データに正規性を仮定して各観察期で 95%信頼区間を求める。正規分布から大きく外れる場合は Hodges Lehmann 法を用いる。

(2) 血清 Cr および eGFR

ベースラインからの変化量を観察期ごとに要約する。また変化量に正規性を仮定して各観察期の変化量の 95%信頼区間を求める。正規分布から大きく外れる場合は Hodges Lehmann 法を用いる。

(3) QOL

合計得点を求め、ベースラインからの変化量を観察期ごとに要約する。また変化量に正規性を仮定して各観察期の 95%信頼区間を求める。正規分布から大きく外れる場合は Hodges Lehmann 法を用いる。各機能（サブスケール）の合計得点についても同様に解析する。

(4) 追加治療の有無

追加治療実施率と 95%信頼区間を求める。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法

2020年6月22日

所属・氏名：九州大学病院 泌尿器科・江藤 正俊

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 試験機器の「禁忌・禁止」に、プロトロンビン時間<50%、血小板数<60000/mm³ (<50000ではなく)の患者に使用しないこととあります。

- 1) これらを除外基準に含める必要についてご検討ください。
- 2) 手技の安全性の観点から、術前の評価項目にプロトロンビン時間と血小板数を含める必要性についてご検討ください。

【回答】

1) ご指摘ありがとうございます。プロトコール上は除外基準として血小板 $5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満の患者としておりましたが、試験機器の「禁忌・禁止」に準じて次回プロトコールを改定する際に、以下のように変更します。ただし、プロトロンビン時間に関しては、各試薬の感受性差や機種間による施設間差が大きく、値も活性値(%)や凝固時間(秒)のどちらか一方でしか算出しないことがあるため、今回の除外基準には入れておりません。

0.3.2. 除外基準、5.2. 除外基準 (研究計画書 P4、P14 変更)

前：3) 血小板 $5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満の患者

後：3) 血小板 $6 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満の患者

2) mTOR 阻害剤内服の患者においては、血小板減少の副作用も報告されていることから入院時にプロトロンビン時間と血小板数を再度計測し、血小板数が基準値を上回っていることを確認するため、次回プロトコールを改定の際に入院日検査に追加いたします。ただしプロトロンビン時間に関しては、上記理由により除外基準には入れず参考値と致します。

8.2.1. 周術期の評価項目 2)、8.4. スタディカレンダー (研究計画書 P20、P22 追記)

入院時の臨床検査：血小板、プロトロンビン時間

2. 研究計画書の 7.5.4. 許容されない併用療法・支持療法のうち、mTOR 阻害薬使用の場合のみ研究中止となるような記載が見られますが、mTOR 阻害薬以外の療法が実施された場合の症例の取り扱いについて説明してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。許容されない併用療法・支持療法は、全項目中止基準の、次回、研究計画書を改定する際に、以下のように追記します。

7.4.2. 個々の患者の研究の中止の基準（研究計画書 P18 追記）

2) 以下のいずれかの理由で個々の患者の研究が継続できない場合

- ① . . .
- ② . . .
- ③ 許容されない併用療法・支持療法を行った場合

3. 研究計画書の 13. 中央判定に、標的病変の画像評価は最終的に中央判定とする、と記載があります。主要および副次評価項目のうち画像判定関連の項目で、施設判定と中央判定のどちらの結果を使用するかを明示してください。

【回答】

画像判定について、施設判定と中央判定に相違がある場合は、中央判定を優先いたします。

4. 監査手順書は提出されていますが、モニタリング手順書が提出されていません。研究計画書の記載で十分と判断されていると推測しますが、モニタリング担当者の要件の記載がないように思われますので、なんらかの方法でご対応ください（記載がある場合は、その箇所をご説明頂ければ結構です）。

【回答】

モニタリング手順書ですが、現在、研究開始後 3 例における安全性のモニタリング手順について検討しており、8 月の認定臨床研究審査委員会への申請を予定しております。モニターについては、以下の要件にて記載しております。

2.3. モニターの要件（添付資料：モニタリング手順書 P1）

モニターは以下の要件を満たすものとする。

- (1) 臨床研究の倫理的原則、臨床研究法等の関連法規を理解し活用できる者
- (2) モニタリングに必要な科学的及び臨床的知識を有する者
- (3) 当該研究計画書、同意説明文書及びその他の研究関連書類、該当する各種手順書等を理解し、本手順書に従ってモニタリングを実施できる者
- (4) 患者のプライバシーの機密を保持できる者
- (5) 本研究の実施に関与しない者

評価者 構成員： 竹内 勤 先生 技術委員： _____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	A. <input type="radio"/> 倫理的問題等はない。 B. <input type="radio"/> 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	A. <input type="radio"/> 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. <input type="radio"/> 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 C. <input type="radio"/> 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 A. <input type="radio"/> 大幅に効率的。 B. <input type="radio"/> やや効率的。 C. <input type="radio"/> 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	A. <input type="radio"/> 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-radius: 15px; padding: 5px; margin: 5px 0;"> 本技術の適応、複数ある治療法の中における位置付けなどについて検討する必要がある。 </div> B. <input type="radio"/> 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適 ・ <input type="radio"/> 条件付き適 ・ 否 コメント： 薬物治療と比較して効率性が期待される先進的技術であるが、適応、治療法の中での位置付けなどを検討する必要がある、条件付きで適と判断した。

先進医療会議事前評価担当員からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：結節性硬化症に伴う腎血管脂肪腫に対する凍結療法

令和2年7月1日

所属・氏名：九州大学病院・江藤 正俊

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 『急速に増大する AML に対して冷凍療法を実施し、その有効性と安全性を評価する』という先進医療技術ですが、この治療法を行って AML サイズが拡大しないこと (DCR: Stable Disease あるいは縮小、消失) を有効性の評価としています。
その DCR は 50% と設定することが妥当であるとの議論がありました。80% とすると症例設定の上で困難が伴うため 50% という回答であったかと思えます。また、personal communication として薬物治療なしでは増大しない割合は 10-20% という回答がありました。しかし、添付資料として挙げられていたメタ解析によりますと 4cm 以上の AML でもコントロール群の無治療経過観察で 3-20% が増大 (すなわち 80-97% が増大しない) であること、増大群は、AML サイズによって異なり、4cm 以上では 0.92cm/年であるところ、4cm 以下では 0.1cm/年と増大率が著しく低下すること、が示されております (European urology oncology 2019 の 3.4.4)。外科治療や塞栓術、冷凍療法以外のアブレーションは、したがって AML 4cm 以上を適応としている、との記載があります。このようなエビデンスがあるなか、この治療法をこの適応 (1cm 以上 4cm 以下) で行って、このメタ解析論文の経過観察群の成績と比べた場合、『果たして有効であると言えるかどうか』という疑問がありますが、この点について見解を説明してください。

【回答】

まず対象と致しましては 4cm 以下の TSC-AML を考えておりますが、『急速に増大する』といった規定は致しておりません。それからご指摘になられた European urology oncology 2019 のメタ解析ですが、この論文のタイトルにもございますように、散発性の腎 AML を集めた論文ですので、TSC による AML とは全く異なった患者群を対象としております。散発性の腎 AML は TSC による AML とは明らかに異なった経過を辿り、増大しないものもかなりあります。従ってご提示になられた増大速度等や、外科治療の適応等は、本研究で扱う TSC に伴う AML のものとは全く異なります。TSC に伴う AML では研究計画書の図 3 (P9 2.1.3.) にございますように、エベロリムスを休薬すると多くの AML が再増大します。図 3 では再増大の割合が明確に提示されておりましたので、我々の自験例と合わせて personal communication として、薬物治療なしでは増大しない割合は 10-20% と回答致しました。希少疾患である TSC による AML に対する治療成績に関するまとまった報告がないため、比較的症例の多い散発性の腎 AML に対

する塞栓術、凍結療法、ラジオ波療法の報告を掲載している European urology oncology 2019 を参考までに引用致した次第です。ご高配賜れば幸いです。

2. また、CDR が仮に 50%以上達成されたとしても、このサイズの AML を適応とした治療法として良いかどうか議論が起こるのではないかと考えました。薬物療法は 3cm 以上ですので、1-3cm がこの冷凍療法のための適応になります。

この経緯は 6 月 19 日の事前紹介事項の 2 にも質疑応答があります。回答者は、この適応で増大しない割合は 10-20% (増大する割合 80-90%) としており、明らかにメタ解析論文と逆転した数字になっておりますが、どのように考えますでしょうか。

【回答】

本試験では薬物療法の有無にかかわらず、1~4 cm の TSC に伴う AML を対象と考えております。エベロリムスの内服をしていない (望まないも含む) 患者においては 1~4 cm の TSC に伴う AML であればすべてエントリー可能と考えます。分子標的薬であるエベロリムスは標準治療ではありますが、副作用を懸念して内服を希望されない患者も本試験の対象と致します。一方、エベロリムスを内服中の患者の場合、エベロリムスの内服により 4 cm 以下に縮小すればエントリー可能となります。従って縮小率にもよりますが、エベロリムスの内服前のサイズが 6 cm 程度であっても、4 cm 以下になれば入ることができます。このように考えると本治療の適応になる患者は希少疾患ではありますが、かなりの患者が対象であると考えます。このサイズの AML を適応とした治療法として良いかどうか議論が起こるのではないかとのご指摘ですが、上述したようにエベロリムス内服の場合、若年女性に多い本疾患では副作用や妊娠できないといった多くの問題があります。外科治療についても複数回行うことは困難であります。塞栓術も再発が多いといった問題があります。その点凍結療法は局所麻酔で行える低侵襲治療であり、何度でも行えるので、遺伝的に次々に新たな AML が発症する本疾患においては有用な治療になると確信致しております。

後半部に関しては最初のご質問の際にお答え致しましたように、このメタ解析の対象患者が根本的に異なっておりますので、私たちがお答えした、TSC-AML の患者の増大しない割合は 10-20% (増大する割合 80-90%) が正しいと考えております。

以上

先進医療の内容 (概要)

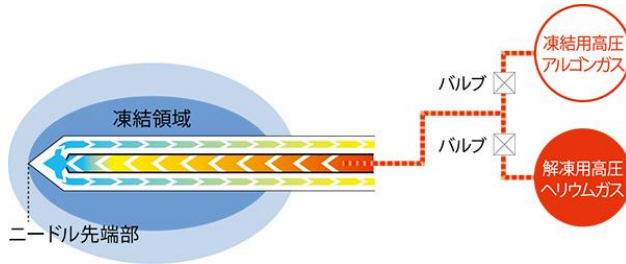
先進医療の名称：結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法
適応症：結節性硬化症に伴う 4cm 以下の腎血管筋脂肪腫
<p>内容：</p> <p>(先進性)</p> <p>結節性硬化症 (Tuberous Sclerosis Complex : TSC) は、全身に過誤腫と呼ばれる良性腫瘍が形成される。また、60～80%が腎病変を有し、血管筋脂肪腫 (Angiomyolipoma : AML) が両側多発性に発生する。TSC-AML は 10 代で急激に頻度が増加し、増大による腎機能低下や破裂による出血等のため、年齢とともに腎疾患での死亡割合が増加する。現状での標準治療は動脈塞栓術 (第一選択)、外科手術、薬物療法 (mTOR 阻害薬) であるが、再発・再増大しやすい、侵襲が高いなどの問題があり、「AML の増大の抑制、AML の破裂の予防、腎機能の保持」の 3 つを完全に満たす治療効果は得られていない。また、mTOR 阻害薬の若年者の長期服用は成長や妊娠等において問題となるばかりでなく、高価な治療薬は医療経済的にも大きな影響を及ぼしている。本疾患は AML が多発・増大するという特異性を有しているが、現状では繰り返し施行可能な局所療法はない。凍結療法は低侵襲かつ繰り返し施行が可能で、さらに腎機能への影響が少ないと考えられる治療法であり、現状では小径腎悪性腫瘍にのみ承認されている。小径腎悪性腫瘍に対する実臨床でその安全性が広く証明されており、同様に腎に多発する TSC-AML に対しての凍結療法の有用性を証明できれば、低侵襲で繰り返し施行可能な局所療法として治療の選択肢の拡大が期待される。</p> <p>(概要)</p> <p>1cm 以上、4cm 以下の AML に対して、CT ガイド下にて局所麻酔のもと経皮的に凍結療法を施行する。プロトコールは、凍結 15 分間、自然解凍 5 分間、凍結 15 分間とする。マージンは最低 5mm とする。各々 15 分間の凍結中もしくは直後に CT を撮像し、低吸収域として描出される Ice ball にて凍結範囲の確認を行う。mTOR 阻害薬内服中の患者は、薬剤による TSC-AML への影響を除外するため、凍結療法 7 日前から効果判定までの期間休薬する。なお、小径腎悪性腫瘍に対する凍結療法では出血予防などの目的で凍結療法前に血管塞栓術が行われる場合があるが、この処置による腫瘍縮小効果はないと考えられるため、術者の判断による施行については制限しない。凍結療法 3 ヶ月後、9 ヶ月後に画像検査を行い病勢コントロール率にて有効性を確認し、凍結療法 1 ヶ月後、3 ヶ月後、6 ヶ月後、9 ヶ月後に外来にて臨床検査等で安全性を確認する。</p> <p>(効果)</p> <p>増大傾向にある AML に対して早期の段階で凍結療法を行うことにより、AML 増大による腎機能低下や破裂のリスクの低下、末期腎不全に進行するまでの期間を延長させ、生存期間を延長できる可能性がある。また、TSC-AML の治療の選択肢のひとつとして凍結療法の有効性が示されれば、mTOR 阻害薬の休薬や開始遅延による患者の負担軽減に加え、医療費の適正化が期待される。</p> <p>(先進医療にかかる費用)</p> <p>先進医療にかかる費用 661,000 円は AMED からの研究費用 (負担軽減費) によって支払われるため、患者負担は保険外併用療養費分に係る一部負担金 177,885 円である。</p>

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法

技術の概要

凍結原理

高圧アルゴンガスを使用し、ジュール・トムソン効果によってニードル先端部に低温を発生させ、気密を保ったニードル内に高圧アルゴンガスを流すことで凍結領域を作り出す。



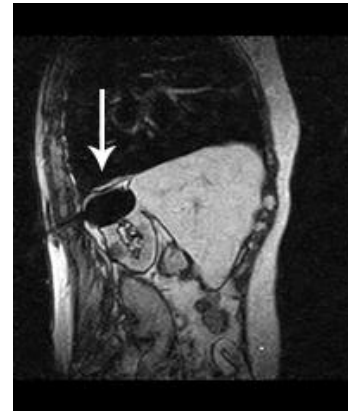
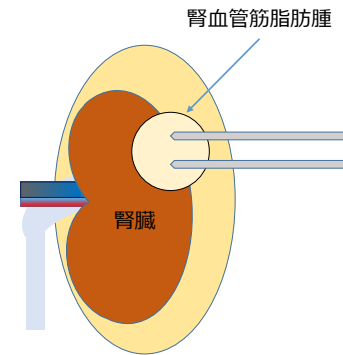
冷凍手術器CryoHit

小径腎悪性腫瘍に対し
薬事承認、保険収載



凍結治療

モニター用の画像診断装置で確認しながら腫瘍に直接ニードルを穿刺し、低温を発生して生体組織を凍結壊死させる。



試験の流れ

対象

- 結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫
- 16歳以上
- 標的AML 4 cm以下

同意

事前検査

登録

m-TOR 阻害剤内服中の方
内服中止

凍結前
7(±2)日

血管造影
動脈塞栓

※必要に応じて実施

凍結前
1~5日

凍結療法

局所麻酔のもと、
CTガイド下にて実施
凍結 15分
自然解凍 5分
凍結 15分
マージン 最低 5mm
(小径腎悪性腫瘍の手順に準じて実施)

評価
9ヶ月後

薬事承認申請までのロードマップ

試験技術：汎用冷凍手術ユニット（製品名：冷凍手術器（CryoHit））
先進医療での適応疾患：結節性硬化症(TSC)に伴う腎血管筋脂肪腫(AML)

先進医療

- ・試験名：結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法の安全性と有効性の検討
- ・試験デザイン：多施設非盲検単群試験
- ・期間：登録期間1年、総研究期間2.5年
- ・被験者数：15例
- ・主要評価項目：標的AMLのDisease Control Rate
- ・副次評価項目：安全性,腎機能,QOL,追加治療の有無

先行研究なし

ニーズ検討会

IVR学会
より要望

公知申請検討

(必要に応じて)
治験 (医師・企業)

当該先進医療における

適格基準：TSCに伴うAMLの長径が4cm以下

除外基準：mTOR阻害薬を休薬できない、凍結療法施行時に安静が保てない

予想される有害事象：出血、腎機能低下、疼痛

16

欧米での現状

薬事承認：米国(有) 欧州(有)

ガイドライン記載：(無)

進行中の臨床試験(無)

【別添 1】「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・九州大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・北海道大学病院
- ・京都府立医科大学附属病院
- ・岡山大学病院
- ・東京慈恵医科大学附属病院

【別添 2】「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

結節性硬化症 (TSC) に伴う腎血管筋脂肪腫 (AML)

効能・効果：

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫における腫瘍の増大抑制

【別添3】「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法」の被験者の
適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

<選択基準>

- 1) 同意取得時の年齢が 16 歳以上の患者
- 2) 登録時の TSC clinical consensus Guideline for Diagnosis 2012 にて結節性硬化症の確定診断が得られている患者
- 3) mTOR 阻害薬内服の有無に関わらず、治療対象として、腹部造影 CT の横断像にて独立した腫瘍病変の長径が 1cm 以上、4cm 以下の AML を有する患者
- 4) 以下のいずれかの対象より文書で同意が得られていること
 - ・患者本人のみ（患者が 20 歳以上で説明を十分に理解できる場合）
 - ・患者本人および代諾者(親権者、後見人など)（患者が 20 歳未満で説明を十分に理解できる場合）
 - ・代諾者のみ（患者が研究実施に関する判断能力を欠くと判断される場合）

<除外基準>

- 1) mTOR 阻害薬を休薬できない患者
- 2) 凍結療法施行時に安静が保てない患者
- 3) 血小板 $5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満の患者（登録前 28 日）
- 4) 造影剤や塞栓物質に対して重篤なアレルギーの既往がある患者
- 5) 全身的治療を要する感染症を有する患者
- 6) 悪性腫瘍を合併している患者
- 7) 妊娠中、妊娠の可能性があり、産後 28 日以内のいずれかに該当する女性
- 8) 日常生活に支障をきたす精神疾患または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される患者
- 9) コントロール不良の高血圧症を合併している患者
- 10) その他、研究担当医師が不相当と判断した患者

【別添 4】「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目：病勢コントロール率

凍結療法が施行された AML の 9 ヶ月後の病勢コントロール率(Disease Control Rate、DCR)

定義：DCR は CR、PR、SD のいずれかである被験者の割合により算出する。

副次評価項目：凍結療法が施行された AML の ORR (Overall Response Rate)

凍結療法が施行された AML の 9 ヶ月後の ORR。CR、PR のいずれかである患者の割合により算出する。

副次評価項目：安全性

凍結療法後の安全性（特に血腫、発熱、穿刺に伴う痛み、膿瘍）

副次評価項目：腎機能

凍結療法前後の腎機能（血清クレアチニン、eGFR）の推移（登録時、術後 1 日目、3 ヶ月後、6 ヶ月後、9 ヶ月後）

副次評価項目：QOL

QOL（SF-36）の凍結療法施行前から施行 3 ヶ月後、9 ヶ月後の変化量

副次評価項目：追加療法の有無

凍結療法施行後の標的病変の増大による mTOR 阻害薬の開始、同側腎の他病変への塞栓術・手術療法の有無

【別添5】「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

研究期間：2020年9月1日～2022年11月30日（解析までの期間を含む）

- ・ 登録期間：2020年9月1日※～2021年8月31日（1年間）
※ただし、実際の患者登録の開始は、jRCT公開後からとなる。
- ・ 観察期間：2021年9月1日～2022年5月31日（最終症例登録日より9ヶ月）
- ・ 解析及び総括報告書作成期間：～2022年11月30日（観察期間終了後6ヶ月）

予定症例数：目標症例数 15例

既に実績のある症例数：なし

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

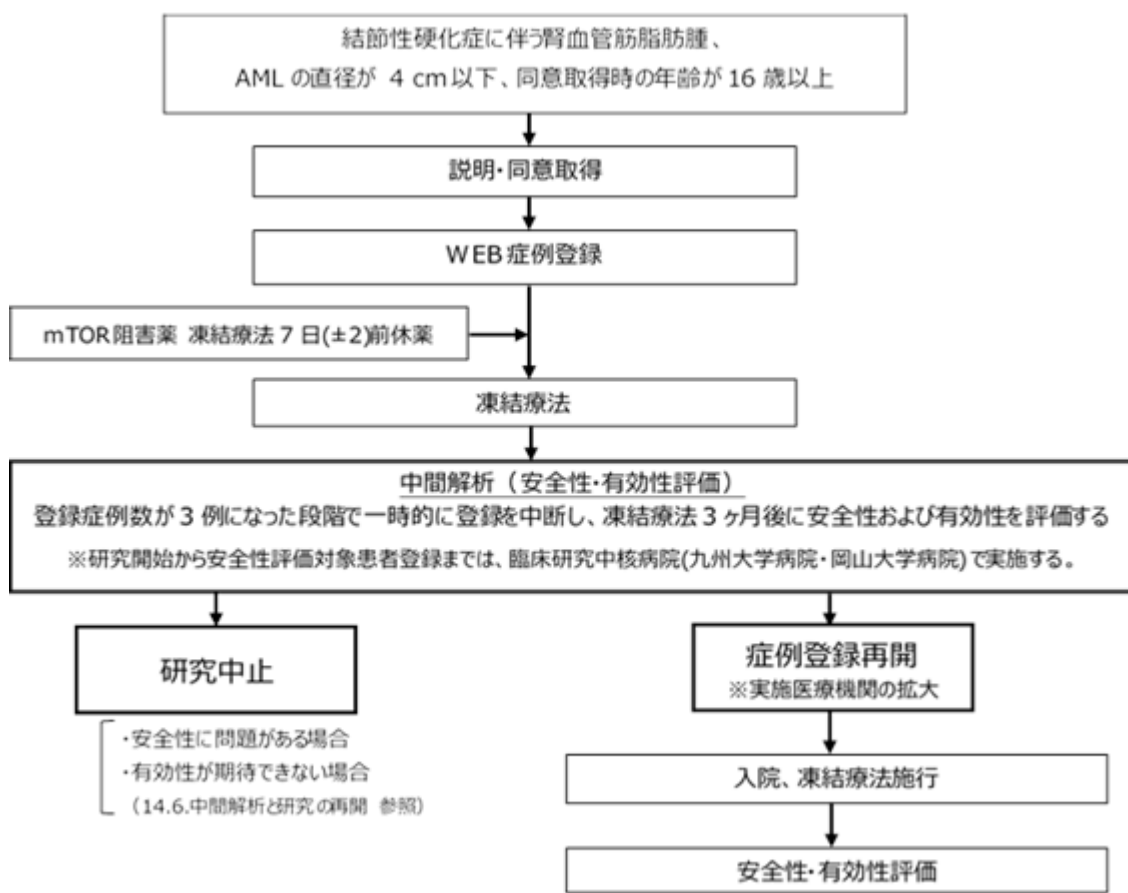
本疾患は希少疾患であるため症例数の確保は非常に困難である。本研究の協力施設は結節性硬化症に対する集学的治療を積極的に行う施設であり比較的多くの患者が来院されているが、事前調査にて各施設ともに年3例ほど凍結療法の適応患者が見込めるとのことから、5施設分の合計15例での検討方針とした。

主要評価項目であるDCRは、帰無仮説 $DCR=0.5$ を有意水準5%の符号検定で評価する。15例中12例以上が病勢をコントロールできた場合、統計的に有意となる。DCRの真値を80%、85%、90%とすると、15例中12例以上の症例でAMLがSD以上と判定される確率はそれぞれ64.8%、82.3%、94.4%となる。以上より真のDCRが85%以上あれば15例で検出力は80%以上となる。

【別添6】「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法」の治療計画
(申請書類より抜粋)

6. 治療計画

結節性硬化症の確定診断を受けた患者で、mTOR 阻害剤服用の有無を問わず治療対象として、腹部造影 CT にて独立した腫瘍病変の長径 1cm 以上、4cm 以下の AML を有する患者に対して、同意取得後に患者を登録し、凍結療法を施行する。なお、小径腎癌に対する凍結療法の前に、出血予防などの目的で行われる血管塞栓術については、術者が必要と判断した場合に実施する。また、凍結療法は小径腎癌に対する凍結療法と同様の手技（凍結 15 分間、自然解凍 5 分間、凍結 15 分間とし、マージンは最低 5mm とる）で行う。また、エベロリムスによる影響を除外するため、内服中の患者は治療前 7 日前から効果判定までの期間は休薬とする。



【別添7】「結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症：結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫に対する凍結療法 (適応症：結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫)	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要 (泌尿器科又は放射線科)・不要
資格	<input type="checkbox"/> 要 (日本泌尿器科学会又は日本専門医機構認定泌尿器科専門医、又は日本医学放射線学会認定放射線科専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input type="checkbox"/> 要 (10) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として () 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・不要]
その他 (上記以外の要件)	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input type="checkbox"/> 要 (泌尿器科又は放射線科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：小径腎悪性腫瘍に対する凍結療法の経験を3年以上有する常勤の泌尿器科専門医もしくは放射線科専門医1名
他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 不要
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input type="checkbox"/> 要 (診療放射線技師)・不要
病床数	<input type="checkbox"/> 要 (250 床以上)・不要
看護配置	<input type="checkbox"/> 要 (10 対1 看護以上)・不要
当直体制	<input type="checkbox"/> 要 (医師2名以上)・不要
緊急手術の実施体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
院内検査 (24時間実施体制)	<input type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input type="checkbox"/> 要・不要
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件：臨床研究法のため対象外 (再生医療等安全確保法及び臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要)
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (症例以上)・ <input type="checkbox"/> 不要
その他	小径腎悪性腫瘍に対する凍結療法の経験が5症例以上あること
III. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告)・ <input type="checkbox"/> 不要

その他（上記以外の要件）	
--------------	--

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数○年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

先進医療Bの新規届出技術に対する事前評価結果等について

整理番号	技術名	適応症等	医薬品・医療機器等情報	申請医療機関 ※1	保険給付されない費用 ※1※2 （「先進医療に係る費用」）	保険給付される費用 ※2 （「保険外併用療養費に係る保険者負担」）	保険外併用療養費分に 係る一部負担金※2	先進医療技術審査部会					先進医療会議		その他 （事務的 対応等）
								審査担当構成員（敬称略）				総評	事前評価	総評	
								主担当	副担当	副担当	技術委員				
141	腭神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法	腭神経内分泌腫瘍（WHO2017分類病理組織学的Grade 1, かつ腫瘍径≤15mm）	・経皮的エタノール注入療法用剤（扶桑薬品工業株式会社） ・ディスプレイザブル吸引生検針（オリンパスメディカルシステムズ株式会社）	岡山大学病院（認定臨床研究審査委員会）	10万9千円	20万9千円（治療回数1回） 23万7千円（治療回数2回）	9万2千円（治療回数1回） 10万4千円（治療回数2回）	真田	柴田	佐藤	高橋	適	横井	適	別紙1

※1 医療機関は患者に自己負担を求めることができる。

※2 典型的な1症例に要する費用として申請医療機関が記載した額。（四捨五入したもの）

【備考】

○ 先進医療A

- 1 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術（4に掲げるものを除く。）
- 2 以下のような医療技術であって、当該検査薬等の使用による人体への影響が極めて小さいもの
 - (1) 未承認等の体外診断薬の使用又は体外診断薬の適応外使用を伴う医療技術
 - (2) 未承認等の検査薬の使用又は検査薬の適応外使用を伴う医療技術

○ 先進医療B

- 3 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴う医療技術（2に掲げるものを除く。）
- 4 未承認等の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の使用又は医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品の適応外使用を伴わない医療技術であって、当該医療技術の安全性、有効性等に鑑み、その実施に係り、実施環境、技術の効果等について特に重点的な観察・評価を要するものと判断されるもの。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B106)

評価委員 主担当：真田
 副担当：佐藤 副担当：柴田 技術専門委員：高橋 (信)

先進医療の名称	膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法
申請医療機関の名称	岡山大学病院
医療技術の概要	<p>膵神経内分泌腫瘍 (pancreatic neuroendocrine neoplasm: PNEN) は WHO2017 分類により、核分裂像と Ki-67 index の細胞増殖能に応じて Grade (G) 1、G2、G3、NEC (neuroendocrine carcinoma) に分類され、それぞれ予後や治療内容が異なる。治療の基本は外科切除であり、悪性度の高いものや腫瘍サイズが大きい病変に対しては定型的膵切除術が標準治療法となる。一方で、腫瘍サイズが 2 cm 以内かつ悪性度が低い腫瘍 (G1) の治療法は議論が分かれており、手術治療に関しては術後の膵機能に配慮した適切な術式選択が必要とされている。</p> <p>近年、局所切除術の適応となる 2 cm 以内の PNEN に対して、超音波内視鏡 (EUS) ガイド下に腫瘍を穿刺し、エタノールを注入することで腫瘍を凝固壊死させる注入療法が施行されてきている。EUS ガイド下エタノール注入療法は、PNEN に対する低侵襲治療として患者の QOL に大きく貢献でき、さらに膵機能を温存することで晩期の糖尿病発生を回避できる可能性が期待されている。</p> <p>本先進医療では、腫瘍サイズが 15mm 以下かつ組織学的 G1 の PNEN に対する EUS ガイド下エタノール注入療法の安全性・有効性を多施設共同研究で検討する。</p> <p>○主要評価項目：腫瘍サイズ 15mm 以下における以下のすべての事項を達成する割合が外科的切除成績 (ヒストリカルデータ) と比較して優越であること</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有効性：1 か月後及び 6 か月後の腫瘍完全焼灼 ・安全性：1 か月以内の重篤な疾病の回避、1 か月後の介入治療を要する膵液漏の回避、6 か月後の糖尿病の発症および増悪の回避 <p>○副次評価項目：腫瘍サイズ 10mm 未満および 10-15mm の例において、それぞれ下記について評価</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性：(1) 疾病発生割合、(2) 試験機器に関する不具合発生割合、(3) 外科的治療への転換を要する割合、(4) 1 か月以内の重篤な疾病発症割合、(5) 1 か月後の介入治療

	<p>を要する膵液漏発症割合、(6) 6 か月後の糖尿病発症割合</p> <p>・有効性：(1) 1 か月後の腫瘍完全焼灼割合、(2) 6 か月後の腫瘍完全焼灼割合、(3) 6 か月生存の有無</p> <p>インスリノーマ確定診断例に限り、以下の 2 項目を評価</p> <p>(1) 低血糖症の改善率、(2) 試験手技前後の空腹時血糖、血中インスリン値、血中 C ペプチド値の変化</p> <p>○予定試験期間：(登録期間) ~2022 年 3 月、(観察期間) ~2022 年 9 月、(解析期間) ~2023 年 3 月</p> <p>○目標症例数：25 例</p>
--	--

【実施体制の評価】 評価者：真田

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>技術を施行するセッションの定義およびエタノールの注入量につき懸念があったため照会したが、試験計画の記載および説明文に妥当な回答および修正が加えられたため「適」と判断した。</p>		
<p>実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)</p>		

【実施体制の評価】 評価者：高橋(信)

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>患者への低侵襲性治療という恩恵は多大なものがある。実施可能な技術であり先進医療として採用可能と評価する。</p>		
<p>実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)</p> <p>対象は稀な疾患であり、また確立した技術でないことから、研究開始 5 症例までは定期的実績報告が必要である。</p>		

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/>	・ 不適
<p>コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)</p> <p>本件療法に必須の副作用があり、一方で可能性のあるベネフィットは定かでないところがあるが、そのことも含めて説明されており、説明内容、費用負担(本件療法について 1 回 11 万円)は適切であると判断した。補償内容については、本件療</p>		

法は医薬品・医療機器の適用外使用になるが、臨床研究保険の対象になることが確認できた。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【試験実施計画書等の評価】 評価者：柴田__

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ <input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

・本試験のエンドポイントは有効性の観点と安全性の観点を組み合わせたものであり、統計学的に有意な結果が得られたとしても、有効性は既存治療に劣り安全性で優るという結果である可能性もある。実際先行例では有効性の観点で不十分な成績と見なしうるケースもある。そのため、本試験結果を統計学的有意差のみで解釈することが無いよう注意が必要である。

・また、手術との比較であるため合併症のグレーディング基準の設定が難しいことは理解しうるが、本技術の意義を外科手術との比較において主張するものである以上、基準の比較可能性を考慮した上で結果が考察されるべきである。

・なお、本技術の特徴は安全性にあることは理解できるが、現時点では有効性の面で劣るかも知れない可能性があることについては十分に周知が必要である。既存治療よりも安全である可能性だけがアピールされないよう、あくまで有効性の観点の情報も組み合わせて説明がなされるべきと考える。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

・本試験の主要評価項目、主たる解析のタイミングについて、現在の規定は許容しうるが、長期的な予後の情報を先進医療技術審査部会に報告出来る形態での実施が必要である。申請医療機関より観察研究として経過観察を実施する旨説明されていることから、試験実施計画書に別研究として経過観察をすること、及び、その結果を先進医療技術審査部会に提出することの記載を求めたい。また、先進医療技術審査部会に年一回提示されている「観察研究報告書提出状況一覧」にその旨が記載されるよう事務局側に対応を求めたい。

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適 条件付き適 継続審議 不適		
予定症例数 25 例		予定試験期間	(登録期間)～2022年3月、(観察期間)～2022年9月、(解析期間)～2023年3月
実施条件：			
<p>コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。） （修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。） 高橋技術委員より提示された実施条件に付いては既に修正が加えられたため、残る柴田構成員より提示された長期観察研究の総括報告の先進医療技術審査部会への報告体制を整えられたい。</p>			

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名: 腓神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法

2020年7月13日

所属・氏名: 岡山大学病院 消化器内科 加藤 博也

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 「当該健康被害が試験薬及び試験機器の適正使用により生じ、試験薬及び試験機器との因果関係があると判断された場合、研究代表医師が加入する臨床研究保険によりその補償費用を負担する。」とあります。本先進医療は適用外の機器・医薬品を使いますが、適用外でも「適正使用」にあたり、臨床研究保険の対象となるか、ご教示ください。

【回答】

適正使用という用語が、いわゆる保険診療下の「最適の薬剤、剤形と適切な用法・用量」という意味を指す場合、ご指摘のように本研究では適応外使用であって、本用法・用量で試験薬及び試験機器を用いた場合の安全性、有効性を検証する試験デザインであることから、文脈上はやや誤解を招く記載であったと考えております。この記載の意図は「試験薬及び試験機器を、本研究で定められた手順、用法、用量で用いた場合、過去のエビデンスや少数例の前向きパイロット試験等の結果より、少なくとも被験者の方への安全性は一定程度確認されていることから、生じた健康被害は臨床研究保険での補償範囲にカバーされる」ということを指しております。

なお、今回加入しております臨床研究保険では、

- 1 臨床試験に参加したことにより、何らかの健康被害が発生した場合には、保険契約の支払い条件に従って補償を行う。
- 2 補償を受けることができるのは、健康被害の原因がこの臨床試験(臨床試験実施計画書に定めた方法・手順等)にあると考えられる場合に限られる

と定められており、そのため、適用外使用でも、本研究で定められた手順、用法、用量を順守して治療を行った場合、生じた健康被害は保険の対象となることを確認しております。

委員のご指摘を踏まえ、該当部位を以下の通り修正いたします。

(修正前) 当該健康被害が試験薬及び試験機器の適正使用により生じ、試験薬及び試験機器との因果関係があると判断された場合、研究代表医師が加入する臨床研究保険によりその補償費用を負担する。

(修正後) 当該健康被害が本研究中に生じ、試験薬及び試験機器との因果関係があると判断された場合、研究代表医師が加入する臨床研究保険によりその補償費用を負担する。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法

2020年7月21日

所属・氏名：岡山大学病院・加藤博也

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 試験実施計画書の「5.0 試験薬及び試験機器の説明 5.1 試験薬」に記載された内容は、肝細胞癌治療における無水エタノールの情報(投与量、合併症等)について添付文書から引用されたものと思われま。本先進医療は多施設で実施される予定ですので、協力医療機関の医師等が当該記載内容について「当該先進医療(膵神経内分泌腫瘍治療)における情報」と誤認しないよう(肝細胞癌治療における情報であることが分かるよう)、記載を追加・修正して下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘のとおり、試験実施計画書に記載しております内容は、試験薬(エタノール)を肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法として使用する場合の添付文書からの引用になります。協力医療機関が誤認しないよう、最初の項に「肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法として使用する場合」の記載を追記致します。なお、患者説明文書内には、医薬品(エタノール)に関する情報の箇所に「膵 NEN に対する適応はないため報告はありませんが、肝臓がんの超音波ガイド下治療に古くから使用されており、下記のような偶発症が報告されております」と記載をしております。

試験実施計画書

5.0 試験薬および試験機器の説明

【修正前】 5.1 試験薬

【修正後】 5.1 試験薬 * 肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法として使用する場合

10.4.2.2 試験薬に関する情報

【修正前】 (1)重篤な合併症

【修正後】 * 肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法として使用する場合

(1)重篤な合併症

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名：腓神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法

2020年7月27日

所属・氏名：岡山大学病院・加藤博也

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 試験実施計画書 p40

主要評価項目の定義に「1か月以内の重篤な疾病の回避」が条件に含まれており、8.1.1 の定義では「ASGE workshop 2010 に準じて評価し、moderate 以上を重篤と定義する」と記されている。一方 CRF (例えば、Visit4-1) では疾病等の内容として CTCAEv5.0 を参考にして判定するとされている。この CRF で収集される情報では主要評価項目の集計ができないのではないかと懸念されるが、具体的にどのような形で主要評価項目の解析を行うのか説明されたい(具体的には、CTCAEv5.0 を参考に grading すると入院または入院期間の延長が観察されていた場合「Grade3:重症」になる一方、ASGE workshop 2010 では「mild」と区分されるなど、齟齬が生じ得るのでは無いか?)

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験では、「8.1.1 定義②安全性」にお示しますように、内視鏡手技関連の疾病等に関しては ASGE workshop 2010 で評価を行い、他の疾病等(内視鏡手技関連以外で、当該試験との因果関係の有無に関わらず生じたもの)は、「10.2 疾病等・不具合の評価」にお示しますように、CTCAEv5.0 で評価を行うこととしております。なお、CTCAEv5.0 における重篤の判定の定義は、一般的な規定であります「Grade3 以上」であることを明記し、届出書および実施計画書の該当部に、「内視鏡手技関連の疾病等については、ASGE workshop 2010 に準じて評価する」ことおよび、両基準における「重篤な疾病等」について、その詳細を記載致しました。なお、それぞれの基準(Clavien-DindoVer.2.0、ASGE 2010、CTCAEv5.0)の重症度分類について対比表にまとめておりますので、別紙回答にて提示致します(回答3 別紙①)。

また、CRFにおいて、治療中(Visit 3-2)、治療後(Visit 3-3)に発生した疾病等の中でも、内視鏡手技関連の疾病等の評価については、「手技関連調査」の表を別途作成し記入することとしております。この「手術関連調査」の別表については、治療後 1 か月(Visit4-1)における調査時にも必要ですが、作成が漏れておりましたので、追加致しました。当該修正により、CRF で収集される情報により主要評価項目の集計が正確に行え、疾病等の評価における齟齬も解消されると考えておりますので、解析については「9.1.3 主要評価項目の解析」にお示しております方法で実施する予定とさせていただきます。さらに、試験実施計画書及び CRF の疾病等の欄の説明に「ただし、内視鏡手技関連の疾病等については、別表「手技関連調査」に記載を行い、ASGE workshop 2010 に準じて評価する」と追記致し、評価項目の集計に間違いが生じないようにも配慮させていただきました。

届出書

7-1. 有効性及び安全性の評価

①主要評価項目

【修正前】

安全性:1 か月以内の重篤な有害事象の回避

【修正後】

安全性:1 か月以内の重篤な**疾病等**の回避

【設定根拠】

【修正前】

安全性: 内視鏡手技関連の有害事象は ASGE workshop 2010(文献3)に順じ評価し、moderate 以上を重篤と定義する。1 ヶ月後の介入治療を要する膵液漏の回避とは、治療後 1 ヶ月の時点で、膵液漏に対する治療(経皮ドレナージチューブ留置、内視鏡的ドレナージチューブ留置および抗生剤を含む保存的加療など)が行われてないことである。

【修正後】

安全性:内視鏡手技関連の**疾病等**は ASGE workshop 2010(文献3)、**他の疾病等(内視鏡手技に関連しないもの)**は CTCAEv5.0 に準じて評価し、**ASGE では moderate 以上、CTCAE では Grade3 以上**を重篤と定義する。1 ヶ月後の介入治療を要する膵液漏の回避とは、治療後 1 ヶ月の時点で、膵液漏に対する治療(経皮ドレナージチューブ留置、内視鏡的ドレナージチューブ留置および抗生剤を含む保存的加療など)が行われてないことである。

試験実施計画書

8.1 主要評価項目

【修正前】

安全性:1 か月以内の重篤な**疾病**の回避

【修正後】

安全性:1 か月以内の重篤な**疾病等**の回避

8.1.1 定義

【修正前】

② 安全性:

内視鏡手技関連の**疾病**は ASGE workshop 2010¹⁷に順じて評価し、moderate 以上を重篤と定義する。1 か月後の介入治療を要する膵液漏の回避とは、治療後 1 か月の時点で、膵液漏に対する治療(経皮ドレナージチューブ留置、内視鏡的ドレナージチューブ留置および抗生剤を含む保存的加療など)が行われてないことである。

【修正後】

② 安全性:

内視鏡手技関連の**疾病等**は ASGE workshop 2010¹⁷、**他の疾病等(内視鏡手技に関連しな**

いもの)はCTCAEv5.0に準じて評価し、ASGEでは moderate 以上、CTCAEでは Grade3以上を重篤と定義する。1か月後の介入治療を要する瘻液漏の回避とは、治療後1か月の時点で、瘻液漏に対する治療(経皮ドレナージチューブ留置、内視鏡的ドレナージチューブ留置および抗生剤を含む保存的加療など)が行われてないことである。

10.2 疾病等・不具合の評価

10.2.1 評価

【修正前】

研究責任医師等は、研究対象者の観察・検査ごとの診察、理学検査、臨床検査の結果から、疾病等が発現した場合、すべての疾病等について、疾病等名、発現日、試験継続の有無、重篤度、程度、処置の有無(「有」の場合は内容)、転帰及び試験機器との因果関係(因果関係判定理由を含む)を下記により評価し、症例報告書に記載する。試験機器使用前に症状・所見が認められ、研究責任医師等が試験参加を可と判断した研究対象者について、当該症状・所見が被験手技後に悪化していない場合には疾病等としない。

(1) 疾病等並びに疾病等を起こしうる不具合の程度

疾病等の程度判定には、「疾病等共通用語規準 v5.0 日本語版 JCOG 版(略称:CTCAE)」を参考として判定する。なお、CTCAEに記載のない疾病等のグレードは以下の基準を参考に分類する。

【修正後】

研究責任医師等は、研究対象者の観察・検査ごとの診察、理学検査、臨床検査の結果から、疾病等が発現した場合、すべての疾病等について、疾病等名、発現日、試験継続の有無、重篤度、程度、処置の有無(「有」の場合は内容)、転帰及び試験機器との因果関係(因果関係判定理由を含む)を下記により評価し、症例報告書に記載する。試験機器使用前に症状・所見が認められ、研究責任医師等が試験参加を可と判断した研究対象者について、当該症状・所見が被験手技後に悪化していない場合には疾病等としない。

(1) 疾病等並びに疾病等を起こしうる不具合の程度

疾病等の程度判定には、「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語版 JCOG 版(略称:CTCAE)」を参考として判定する。なお、CTCAEに記載のない疾病等のグレードは以下の基準を参考に分類する。ただし、内視鏡手技関連の疾病等については、ASGE workshop 2010に準じて評価する。各基準での「重篤な疾病等」の判定は、ASGE workshop 2010で moderate 以上、CTCAEで Grade3 以上とする。

CRF

Visit3-2、Visit3-3

【修正前】

【疾病等】試験機器との因果関係の有無に関わらず、当該試験機器の使用時に被験者、使用医療者その他の者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候(臨床検査値の異常を含む。)

【修正後】

【疾病等】試験機器との因果関係の有無に関わらず、当該試験機器の使用時に被験者、使用医療者その他の者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候(臨床検査値の異

常を含む。)。内視鏡手技関連の疾病については、別表「手技関連調査」に記載を行い、ASGE work shop 2010 に準じて評価する。

Visit4-1

【修正前】

【疾病等】試験機器との因果関係の有無に関わらず、当該試験機器の使用時に被験者、使用医療者その他の者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候（臨床検査値の異常を含む。）。

【修正後】

【疾病等】試験機器との因果関係の有無に関わらず、当該試験機器の使用時に被験者、使用医療者その他の者に生じた全ての好ましくない又は意図しない疾病又は障害並びにその徴候（臨床検査値の異常を含む。）。内視鏡手技関連の疾病については、下記欄の「内視鏡手技関連偶発症」に記載を行い、ASGE work shop 2010 に準じて評価する。

（下記記載欄を追加）

内視鏡手技関連偶発症 【必須】	定義・程度はASGEガイドライン2010に準ずる ○あり ○なし
偶発症ありの場合 具体的な イベント①（例：肺炎な ど）	<input type="text"/>
イベント①の程度	○軽症 ○中等症 ○重症 ○致命的
具体的なイベント②	<input type="text"/>
イベント②の程度	○軽症 ○中等症 ○重症 ○致命的

2. 試験実施計画書 p44

サンプルサイズ設定根拠の中で、複合エンドポイント達成率が本治療で 75%(6/8)、外科治療で 48%(11/23)であったとされているが、達成できなかった患者(各々2名、12名)が複合エンドポイントのどの項目(①、②の合計4項目のどの項目)に該当したのか、及び、事象の詳細について提示すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本治療で複合エンドポイントが達成できなかった2例は、①有効性:1か月後及び6か月後の腫瘍完全焼灼、の未達成例になり、いずれも1ヵ月後の造影CTで腫瘍残存を認めております(届出書7-2.予定の試験期間および症例数 ②有効性が認められなかった事例、に詳細を記載しております)。安全性のエンドポイントにより未達成となった症例はありませんでした。

一方、外科治療で複合エンドポイントが達成できなかった12例は、②安全性:1か月以内の重篤な疾病の回避、の未達成が8例、②安全性:1か月後の介入治療を要する膵液漏の回避、の未達成が9例、②安全性:6か月後の糖尿病の発症および増悪の回避、の未達成が3例(重複あり)となっております。

それぞれの事象の詳細につきましては、以下のとおり表を作成し、先進届出書および、実施計画書内に追記致します。

届出書

7-2. 予定の試験期間および症例数

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠

試験実施計画書

9.0 統計解析

9.2 症例数及び設定根拠

(いずれにも下記の表を追加)

複合エンドポイント未達成例(本治療2例、外科治療12例)の詳細

	症例	有効性		安全性		
		腫瘍完全焼灼*		1か月以内の重篤な疾病の回避	1か月後の介入治療を要する膵液漏の回避	6か月後の糖尿病の発症・増悪の回避
		1ヶ月	6ヶ月			
本治療	1	×	-	○	○	○
	2	×	-	○	○	○
外科治療	1	○	○	×	×	○
	2	○	○	×	○	○
	3	○	○	○	×	○
	4	○	○	×	×	○
	5	○	○	×	×	○
	6	○	○	○	×	×
	7	○	○	×	○	○
	8	○	○	×	×	×
	9	○	○	○	×	×
	10	○	○	×	×	○
	11	○	○	×	○	○
12	○	○	○	×	○	

○：達成 ×：未達成

*本治療群では画像診断上での残存腫瘍がないこと、外科治療群では病理所見で断端陰性を確認したものを「腫瘍完全焼灼」と定義した。

届出書

7-1. 有効性及び安全性の評価

[ヒストリカルデータ]

試験実施計画書

8.0 評価項目及び測定方法

8.1.1 ヒストリカルデータ

(いずれにも下記表を追加)

外科治療例での術後合併症の詳細

症例	術式	CD 分類	ISCPF Grading	複合エンドポイント未達成の主な治療内容	HbA1c値 の変化
1	CP	Ⅲa	B	POD19 腹腔内膿瘍に対してEUSガイド下ドレナージ施行	なし
2	PD	Ⅲa	-	POD15 麻痺性イレウスに対してイレウス管チューブ留置	なし
3	PD	Ⅱ	B	膵液漏に対して1ヵ月以上ドレナージチューブ留置	なし
4	CP	Ⅲa	B	POD14 腹腔内膿瘍に対してCTガイド下ドレナージ施行	なし
5	PD	Ⅲa	B	POD15 仮性動脈瘤に対してIVR(コイル塞栓術)施行	なし
6	DP	Ⅱ	B	膵液漏に対して1ヵ月以上ドレナージチューブ留置	5.7→9.5
7	PD	Ⅲa	A	POD13 吻合部潰瘍に対して内視鏡処置施行	なし
8	PD	Ⅲa	B	POD22 仮性動脈瘤に対してIVR(コイル塞栓術)施行	6.6→8.1
9	DP	Ⅱ	B	膵液漏に対して1ヵ月以上ドレナージチューブ留置	6.5→6.9
10	CP	Ⅲa	B	POD24 膵液漏に対して内視鏡的膵管ステント留置術施行	なし
11	DP	Ⅳ	-	POD11 小腸穿孔に伴う腹膜炎で再手術	なし
12	DP	Ⅱ	B	膵液漏に対して1ヵ月以上ドレナージチューブ留置	なし

CD: Clavien-Dindo, ISCPF: international study group of postoperative pancreatic fistula
POD: post operative day, CP: central pancreatectomy, PD: pancreaticoduodenectomy
DP: distal pancreatectomy

3. 試験実施計画書 p43

ヒストリカルデータのまとめで、外科手術術後の疾病発生 65%、Ⅲ～Ⅳ35%(Clavien-Dindo 分類)とされているが、この数字と ASGE workshop 2010 にもとづく評価は比較可能であるのか？ 両定義を提示した上で、当該ヒストリカルデータの対象となった外科手術及び本技術で観察された各事象とグレーディングを列記し、外科手術のリスクが過大評価されている、あるいは、本技術のリスクが過小評価されている可能性がないか、説明されたい(例えば Clavien-Dindo 分類では正常な術後経過からの逸脱で、薬物療法等による治療を要さないものであっても Grade1 に含まれるが、ASGE workshop 2010 の grading の方針ではそのようなものは考慮されないものになっているのではないか?)

【回答】

本試験では、外科治療のヒストリカルデータと、超音波内視鏡下手技の先行研究の成績を比較する必要があるため、それぞれに対して用いられた疾病の評価指標が異なる点があります。外科治療の疾病は「2011年 JCOG 術後合併症基準 (Clavien-Dindo 分類、以下 CD 分類)」で判定し、超音波内視鏡下手技は、国際的にも、また主要な文献等でも一般的に広く用いられている「ASGE workshop 2010 の重症度分類 (以下 ASGE 分類)」で判定しています。

CD 分類と ASGE 分類の対比を下記表に示します。ご指摘のとおり、対比において齟齬が生じる点は以下の 2 点のみです。

(1) 入院期間の延長

CD 分類では通常の術後経過から逸脱、すなわち入院期間が延長しても、薬物治療や内視鏡治療などを要さない場合は Grade I に分類されますが、ASGE 分類では合併症治療のため入院期間が 4 日以上延長された場合は moderate となります (11 日以上は severe)。

(2) 輸血治療

輸血治療がなされた場合、CD 分類では Grade II となりますが、ASGE 分類では moderate となります。

なお、CD 分類で Grade III 以上の重症度につきましては、ASGE 分類の moderate 以上と概ね揃っており、そのため比較が可能かと考えます。従いまして、今回の重篤な疾病の評価において、外科治療が過大評価されていることや、本技術が過少評価されていることはないと考えます (むしろ、本技術が過大評価される可能性はあります)。

しかしながら、ご指摘のとおり、CD 分類 Grade II 以下では ASGE 分類により評価とは齟齬も生じますので、正確な情報となるよう、表「ヒストリカルデータのまとめ」においては、本試験での疾病評価の対象となっている「CD 分類 Grade III～IV の疾病発生頻度」を記載するよう修正をさせていただきます。また、以下の表「Clavien-Dindo 分類と ASGE workshop 2010 の重症度分類の対比」を新たに作成し、届出書および実施計画書に追加するとともに、表に関する説明文も追加させていただきました。

なお、外科治療での CD 分類 Grade III 以上の症例の詳細については、回答 2 の中で表にまとめて提示させていただいておりますのでご確認いただけましたら幸いです。

Clavien-Dindo 分類と ASGE workshop 2010 の重症度分類の対比

Clavien-Dindo	Grade I	Grade II	Grade III		Grade IV		Grade V
			IIIa	IIIb	IVa	IVb	
ASGE	Mild/Moderate*	Mild/Moderate**	Moderate		Severe		Fetal

*合併症治療のため入院期間が 4 日以上延長した場合、CD 分類では、入院期間が延長しても、薬物治療や内視鏡治療などを要さない場合は Grade I、ASGE では Moderate。

**輸血治療を行った場合、CD 分類では Grade II、ASGE では Moderate。

届出書

7-1. 有効性及び安全性の評価

[ヒストリカルデータ]

試験実施計画書

8.1.2. ヒストリカルデータ

(届出書および試験実施計画書のいずれも下記内容で修正)

【修正前】

なお、本治療の術後合併症は ASGE workshop 2010 で判定し、重篤とは moderate 以上と定義した。外科治療では術後合併症は 2011 年 JCOG 術後合併症基準 (Clavien-Dindo 分類) で判定し、重篤は Grade III 以上とした。

【修正後】

なお、本治療の術後合併症は ASGE workshop 2010 で判定し、重篤とは moderate 以上と定義した。外科治療では術後合併症は 2011 年 JCOG 術後合併症基準 (Clavien-Dindo 分類) で判定し、重篤は Grade III 以上とした。ASGE workshop 2010 と Clavien-Dindo 分類の重症度分類の対比について、下記表に示す。表のとおり本研究での重篤の定義 (ASGE moderate 以上、Clavien-Dindo Grade III 以上) は、両分類でほぼ同水準と考えられる。

(いずれにも下記表を追加)

Clavien-Dindo 分類と ASGE workshop 2010 の重症度分類の対比

Clavien-Dindo	Grade I	Grade II	Grade III		Grade IV		Grade V
			IIIa	IIIb	IVa	IVb	
ASGE	Mild/Moderate*	Mild/Moderate**	Moderate		Severe		Fetal

* 合併症治療のため入院期間が 4 日以上延長した場合、CD 分類では、入院期間が延長しても、薬物治療や内視鏡治療などを要さない場合は Grade I、ASGE 分類では Moderate。

** 輸血治療を行った場合、CD 分類では Grade II、ASGE 分類では Moderate。

(いずれでも下記表を修正:訂正部赤字)

・術後合併症 (Clavien 分類) の全体の頻度 15(65%) の記載削除。

ヒストリカルデータのまとめ

項 目	外科的治療 (N=23)
年齢 (IQR)	65 (54-67)
性別 M/F	11/12
腫瘍径 (IQR), mm	11 (8-13)
病変部位 頭部/体部/尾部	10/7/6
機能性/非機能性	8/15
機能性内訳 インスリノーマ/ガストリノーマ	6/2

項 目	外科的治療 (N=23)
術式 PD/DP/中央切除	10/10/3
組織学的 Grade 1/2	22/1
リンパ節転移 (N) 0/1	23/0
遺残腫瘍 (R) 0/1	23/0
術後入院期間 (IQR)	24 (18-35)
術後合併症 (Clavien 分類)	
Ⅲ-Ⅳ	8 (35%)
1 か月時点での治療介入 (合併症)	12 (52%)
膵液漏 (ISGPF)	12 (52%)
Grade B-C	9 (39%)
1 か月時点での膵液漏に対する治療介入	8 (35%)

4. 先進医療実施届出書 p8

対照の外科治療の合併症が Clavien-Dindo 分類に基づく Grade3 以上を重篤としているが、今回は ASGE workshop 2010 で定義し、moderate 以上と定義されている。結果の解釈時に問われることになるので、現時点での両者の定義の対比を行い Grade3 以上と moderate 以上が同程度の水準と考え得るか否かの説明を提示すること。今回の設定が妥当であるとする理由を先進医療実施届出書及び試験実施計画書に盛り込むこと。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。回答3とも重複致しますが、重症度分類の対比表とその説明文を届出書および実施計画書に追記致します。前述のとおり、ASGE 分類は、内視鏡治療の合併症評価に特化した指標であるため、外科治療の合併症の評価を行う指標である Clavien-Dindo (CD) 分類と比較した場合、CD 分類では軽度と判断される合併症でも、ASGE 分類では中等症以上と評価されてしまう等の齟齬が生じることとなります。具体的には①合併症治療のための入院期間の延長、②輸血の有無があり、その2点以外を除けば、CD 分類の GradeⅢ以上と ASGE の moderate は概ね一致していると考えます。

なお、内視鏡治療分野におきましては、ASGE 分類は国際的にも、また主要な文献等でも一般的に広く用いられています。合併症治療(例えば膵炎治療)に4日以上かかる場合に中等症とすることは、一般診療でも妥当と考えられています。また、輸血につきましても、通常、内視鏡治療時には行わない治療でありますので、中等症の合併症とされていることはやはり妥当と考えられており、広くコンセンサスが得られている評価基準となっております。

5. 今回は「腫瘍サイズ 15mm 以内かつ超音波内視鏡科穿刺吸引法(FNA)による組織学的 Grade 分類 1(WHO2017 分類)」が対象となっているが、外科手術と異なりリンパ節廓清を行わないことによって生じる予後への悪影響について、本試験の結果、どのようなデータによりその悪影響が無いことを主張しうるのか、申請者の見解を説明されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験の結果、外科手術と比較してリンパ節廓清の点で悪影響がないというデータに関しましては、「本治療後の 5 年、10 年の全死亡率(Overall survival; OS)」というのが本来の回答になろうかと思えます。こちらにつきましては、一般診療として本治療後の経過観察は行いますので、今後、観察研究として治療後予後を調査することで明らかにできればと考えております。しかしながら、本試験内でも、まずは術後 1 か月、6 か月時点で造影CTを施行し、残存病変や早期のリンパ節再発の有無等を検出することで、長期生命予後への悪影響がないかどうかについては慎重に評価を行うこととしております。

既報文献に基づくリンパ節陽性率について文献レビューを行っておりますが(試験実施計画書 P12 表 2.1.2.3)、Grade とサイズを一致させた検討はなく、転移率の頻度も様々であります。腫瘍サイズ別に検討できている海外からの文献(Annals of Surgery. 2014)によりますと、PNEN136 例の切除例の検討で、大部分の症例でリンパ節廓清がなされ(切除方法 DP:54%、PD:41%、膵全摘:2%、核出術:2%)、腫瘍サイズ別のリンパ節転移率は、腫瘍径 10mm 以下の 17 例で 12%、11-15mm の 21 例で 14.3%、16-20mm の 21 例で 40%であり、本試験の対象となる腫瘍サイズ 15mm 未満では 13%(5/38)という報告でありました。一方、日本からの報告では、腫瘍径 15 mm未満の 26 例でリンパ節転移率 8%(2/26)(Journal of Gastroenterology. 2012)、腫瘍径 10 mm未満の 9 例でリンパ節転移率 0%(World Journal of Gastroenterology. 2014)の報告があり、前者のリンパ節転移を認めた 2 例はいずれもガストリノーマとされており、従いまして、腫瘍径 15mm 以下で G1 例、かつ、機能性 NET ではインスリノーマのみを対象とする場合、リンパ節転移率はかなり低いものと考えられ、本治療(局所治療)の適応として適切であると判断いたしました。ただし、前述のとおり、本試験の対象の中にも、リンパ節転移陽性例が存在する可能性は否定できず、そのため、術前の造影 CT で短径 10mm 以上のリンパ節腫大もしくは、10mm 未満であっても早期濃染の造影効果が認められる場合には、当該リンパ節に対して EUS-FNA を行い、転移の有無を病理学的に評価した上で、可能な限りリンパ節転移例を除外する計画としております。もちろん、術前画像と EUS-FNA でリンパ節転移例をすべて除外することは困難とも認識しておりますが、治療後、定期的な画像診断を行い、再発時にサルベージ手術の機会も確保できるよう慎重に観察を行う事で、予後への本治療による、外科治療と比較した際の悪影響を限りなく低くできるよう努めさせていただきます。

一方で、外科治療に関しては、日本全国 1311 施設の調査において、PD を受けた 17564 例の死亡率は 1.31%、全体での合併症率は 41.56%、うち、重篤な合併症率(Clavien-Dindo GradeIV-V)は 4.45%とされており、依然として死亡例も存在し、リスクの高い手技と考えられます(J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2017)。また、良性膵疾患の膵切除後の糖尿病発生については、PD で 18%、DP で 14%(British Journal of Surgery.2008)との報告もありますので、合併症の軽減や膵機能の温存という意味では、本治療のベネフィットもあるものと考えております。さらに、本治療は全身疾患等のために全身麻酔が行えず、その

ため外科的切除の適応外となってしまうハイリスク PNEN 患者についても適応可能な低侵襲性を有しており、最終的に長期での経過観察を行った上での判断とはなりますが、一定数の患者様に対して新たな治療選択肢となる可能性を有していると考えております。

6. 局所制御の不成功例が観察された場合に試験継続を許容できる範囲(何例中何例までなら許容しうるのか、など)について申請者の見解を説明されたい。また、早期に患者登録を中止ないしは一時中止するための条件を設定しなくとも良いかについても申請者の見解を提示されたい。

(本技術を受け現在の外科手術を選択しないことによって患者が不利益を被る可能性がありうることについて、臨床試験の実施主体として試験進行中にどのような対応を取るのかを明らかにして頂きたい、との趣旨であり、6.8.3の「試験継続に関してリスク／ベネフィットがもはや許容できなくなった場合」は一つの対応策であるが、上述の問いは容易に想定されうる問題であり、かつ、本試験が必要な理由でもあるので、事前の設定をしておくべきではないか、との質問である。)

【回答】

ご指摘のとおり、本試験が無効であるにもかかわらず本試験に参加することで、被験者が外科的治療の機会を失い、その結果被験者が不利益を被ることは避けるべきと考えます。被験者への不利益をできるかぎり回避するため、本試験では効果安全性評価委員会による被験者保護の観点からの中間評価を行うこととします。

本試験においては、「本技術により外科手術と遜色のない達成割合が得られる可能性」が低くなければ、本試験を最後まで継続し、検討する意義はあると考えます。そこで、上記可能性の検討を中間評価として実施し、併せて、安全性の観点から懸念すべき重要な問題が生じていないか効果安全性評価委員会で点検することとしました。予想しない重篤な疾病等の発現については逐次同委員会で検討しますが、上記の中間評価の実施時期は統計学的に設計された計画被験者数が 22 例と多くないことから、計画の半分までの段階(10 例)で実施することが適切と考えました。本試験で参照している外科手術成績は 47.8%(11/23)であり、これよりも 1 例少ない場合の達成割合 43.5%(10/23)より良い成績であれば遜色のない成績であると考え、検討例数 22 例のもとでは 45.5%(10/22)以上がそれに該当します。そこで、中間評価時期の成績のもとで、そのまま最終まで試験を継続した場合に 22 例中 10 例以上の達成例が得られる確率が 30%を切らないのであれば試験継続可と判断することとしました。そのための判断基準としては「10 例中 3 例以下しか達成例が得られない場合は本試験の中止の妥当性を検討する」とします。

なお、パイロット研究における複合エンドポイント未達成例の内訳を参照すると本技術には安全性観 points の未達成例がみられず、主として 1 ヶ月後時点における腫瘍不完全焼灼例であると予想されますが、そういった症例では、(縮小していると期待される)腫瘍に対する外科手術等の処置が可能であることから、本技術で外科手術と遜色ない成績の見込みが期待されるのであれば、本研究を継続する意義はあるものと考えます。

上記について、実施計画書に「9.3 中間評価」を追加記載いたします。

試験実施計画書

【修正後】

9.3 中間評価

登録数が 10 例に達した時点で、本試験の中間評価を実施する。本試験の中間評価結果に基づく判断規準は以下のとおりである。

- 10 例中 4 例以上の主要評価項目達成が得られた場合は、試験継続を検討する。
- 10 例中 3 例以下しか主要評価項目達成例が得られない場合は、本試験の中止の妥当性を検討する。

研究代表医師は効果安全性評価委員会に中間評価結果を提出の上、試験継続の可否について諮問する。効果安全性評価委員会から試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表医師は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。

7. 試験実施計画書 p63

先進医療技術審査部会への報告のタイミングを明らかにして頂きたい。

【回答】

以下の項を追加し、報告のタイミングを明記させていただきます。項目追加に伴い、20.0 項～22.0 項はそれぞれ 21. 0 項～23.0 項へと繰り下げ附番いたします。

試験実施計画書

【修正後】

20.0 先進医療Bにかかる報告及びその時期

先進医療Bにかかる報告及びその時期については、平成 28 年 3 月 4 日付「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う手続等の取扱いについて」(以下、通知という。)に準じて行う。具体的には、当該通知第3章第1項に定められている定期・総括等報告として、先進医療会議において承認された試験期間若しくは症例登録が終了した場合又は試験期間若しくは症例登録が終了していない場合でも試験を終了する場合には、別紙7の様式第1号「先進医療に係る定期・総括報告書」を厚生労働省医政局長を経由して厚生労働大臣に報告する。

以上

回答3別紙①

Clavien-Dindo 分類 (Ver. 2.0)		ASGE workshop 2010		CTCAE 有害事象共通用語規準 v5.0	
➤ 外科手術（ヒストリカルコントロール）の有害事象評価として用いたもの		➤ 先行パイロット試験及び本試験における超音波内視鏡手技の有害事象（疾病等）のうち内視鏡手技に関連する有害事象（疾病等）を評価		➤ 本試験における超音波内視鏡手技の有害事象（疾病等）のうち内視鏡手技に関連しない有害事象（疾病等）を評価 ➤ 一般的には以下に相当するもの。	
Grade	説明	Severity Grade	説明	Grade	説明 (研究実施計画書 10.2.1)
I	■ 正常な術後経過からの逸脱で、薬物療法、または外科的治療、内視鏡的治療、IVRによる治療を要さないもの。ただし、制吐薬、解熱薬、鎮痛薬、利尿薬による治療、電解質補充、理学療法は必要とする治療には含めない（これらが必要と判断されたり行われたりしていても Grade I とする）。また、ベッドサイドでの創感染の開放は Grade I とする。	Mild	■ Procedure aborted (or not started) because of an adverse event ■ Postprocedure medical consultation ■ Unplanned hospital admission or prolongation of hospital stay for ≤3 nights	Grade 1	■ 軽症：症状がない、または軽度の症状がある。 ■ 臨床所見又は検査所見のみの異常。治療を要さない。
II	■ 制吐薬、解熱薬、鎮痛薬、利尿薬以外の薬物療法を要する。輸血および中心静脈栄養を要する場合を含む。	Moderate	■ Unplanned anesthesia/ventilation support, ie endotracheal intubation during conscious sedation (Temporary ventilation support by bagging or nasal airway during conscious sedation, and endotracheal intubation during a modified anesthesia care procedure are not adverse events) ■ Unplanned admission or prolongation for 4-10 nights ■ ICU admission for 1 night ■ Transfusion	Grade 2	■ 中等症：最小限/局所的/非侵襲的治療を要する。 ■ 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限。
IIIa	■ 外科的治療、内視鏡的治療、IVRによる治療を要する（全身麻酔を要さない治療）。	Moderate ~Severe	■ Repeat endoscopy for an adverse event ■ Interventional radiology for an adverse event ■ Interventional treatment for integument injuries ■ Surgery for an adverse event	Grade 3	■ 重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない。入院又は入院期間の延長を要する。 ■ 活動不能/動作不能。身の回りの日常生活の制限
IIIb	■ 外科的治療、内視鏡的治療、IVRによる治療を要する（全身麻酔下での治療）。				
IVa	■ 準集中治療室/ICU管理を要する、生命を脅かす合併症（中枢神経系の合併症を含む）、かつ、単一の臓器不全（透析を含む）。	Severe	■ Unplanned admission or prolongation for >10 nights ■ ICU admission >1 night ■ Permanent disability (specify)	Grade 4	■ 生命を脅かす；緊急処置を要する
IVb	■ 準集中治療室/ICU管理を要する、生命を脅かす合併症（中枢神経系の合併症を含む）、かつ、多臓器不全。				
V	■ 患者の死亡	Fatal	■ Death	Grade 5	■ 疾病等による死亡

先進医療審査の事前照会事項に対する回答4

先進医療技術名：膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法

2020年7月27日

所属・氏名：岡山大学病院・加藤博也

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 先進医療実施届出書「4. 予測される安全性情報」には、他の報告と自験例との安全性の相違に言及し、「我々の pilot 研究では、あらかじめ 2 回の治療を予定した研究スケジュールとしており、1セッションで注入するエタノール量の制限を設けることで、安全性が確保できたものとする。また、穿刺針は 25G を使用することで、針孔からのエタノール漏出を減少させることができた」と記載され、同様に研究計画書「2.1.2.2 本試験手技の実行可能性」にも、「先行して行われた pilot 研究（登録症例：5 例）およびブタを用いた非臨床試験（2 頭）の結果から、1 回の治療入院中に、あらかじめ 2 回のエタノール治療機会を設定しておき、1 セッション（内視鏡スコープ挿入して抜去するまでの治療手技 1 回）の治療で腫瘍へ注入するエタノール量の制限を設けた結果（1 セッションあたり 3 か所の穿刺注入まで、1 穿刺部あたり最大エタノール注入量 1ml まで）、偶発症は 0% であり、安全性が確認できた。」と、具体的な注入量制限により安全性を担保できた旨が記載されています。これらより、試験計画書「6.4 試験薬及び試験機器の使用法」には「安全性を考慮し、1 セッション中の試験薬最大注入量は最大 2.0ml までとする。また、先行する pilot 研究の結果 13 から、同一箇所への試験薬最大注入量は 1.0ml、注入回数は 3 回までとする。」と規定されていますが、研究計画書「2.1.2.2 本試験手技の実行可能性」の部分で、先行研究では「初回注入治療の 3 日後に造影 CT で病変の治療効果を確認したのち、必要な場合は 2 回目の治療を行い、造影 CT 所見と EUS 所見を合わせて腫瘍遺残部位を同定し、同部位へピンポイントにエタノールを注入することで完全消失率が上昇していた（8 例中 5 例で同一入院中の 2 回目治療を施行し、5 例中 3 例で腫瘍の遺残を治療できた）。」とあり、1 セッションあるいは最大 2 セッションで全ての症例が本技術による治療を完了しています。

まず用語の定義として、研究実施計画書 31 ページに記載の「ガイド下エタノール治療フローチャート」に示す「1 回の治療」とは、1 セッションの事を示すのか、複数セッションの集合を示すのか、定義を明確にしてください。因みに、前質問の「1 回の治療」の定義が仮に複数セッションを示す場合は、その時点で先行パイロット研究と総セッション数が異なってきますので、先行研究と同様の条件との前提が崩れ、安全性が担保できなくなりますので、その場合は新たな安全性の根拠をお示しいただく必要があります。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。用語の定義と致しまして、実施計画書内に記載しております「1 回の治療」とは「1 セッション」のことを説明しており、1 セッションは内視鏡スコープを挿入して抜去するまでの治療手技 1 回としております。「1 回の治療」と「1セッション」が混在しており、わかりにくい表現となっておりましたので、「EUS ガイド下エタノール治療フローチャート」も含め当該事項を修正致しました。また、1 セッションの穿刺回数とエタノール注入量を含めた治療の流れが、実施計画書内にお示しております EUS 画像のみでは十分にイメージできないため、「治療のイメージ図」を穿刺回数と注入量とともに計画書内に追記を致しました。

届出書

4. 予測される安全性情報

【修正前】

我々の pilot 研究では、あらかじめ 2 回の治療を予定した研究スケジュールとしており、1セッションで注入するエタノール量の制限を設けることで、安全性が確保できたものとする。

【修正後】

我々の pilot 研究では、あらかじめ **2 セッション(内視鏡スコープを挿入して抜去するまでの治療手技 1 回を 1 セッションとする)** の治療を予定した研究スケジュールとしており、1セッションで注入するエタノール量の制限を設けることで、安全性が確保できたものとする。

試験実施計画書

2.1 開発の背景

2.1.2.2. 本試験手技の実行可能性

【修正前】

先行して行われた pilot 研究(登録症例:5 例)およびブタを用いた非臨床試験(2 頭)の結果から、1 回の治療入院中に、あらかじめ 2 回のエタノール治療機会を設定しておき、1 セッション(内視鏡スコープ挿入して抜去するまでの治療手技 1 回)の治療で腫瘍へ注入するエタノール量の制限を設けた結果(1セッションあたり 3 か所の穿刺注入まで、1 穿刺部あたり最大エタノール注入量 1ml まで)、偶発症は 0%であり、安全性が確認できた。さらに、初回注入治療の 3 日後に造影 CT で病変の治療効果を確認したのち、必要な場合は 2 回目の治療を行い、造影 CT 所見と EUS 所見を合わせて腫瘍遺残部位を同定し、同部位へピンポイントにエタノールを注入することで完全消失率が上昇していた(8 例中 5 例で同一入院中の 2 回目治療を施行し、5 例中 3 例で腫瘍の遺残を治療できた)。また、穿刺した針穴からエタノールが膈内へ流出し膈炎が起きるリスクを軽減するリスクに対して、25G 針を使用することが適切と判断した

【修正後】

先行して行われた pilot 研究(登録症例:5 例)およびブタを用いた非臨床試験(2 頭)の結果から、1 回の

治療入院中に、あらかじめ2セッション(内視鏡スコープを挿入して抜去するまでの治療手技1回を1セッションとする)のエタノール治療機会を設定し、かつ1セッションの治療におけるエタノール量の制限(1セッションあたり3か所の穿刺注入まで、1穿刺部あたり最大エタノール注入量1mlまで)を設けた結果、偶発症は0%であり、安全性が確認できた。さらに、1セッション終了3日後に造影CTで病変の治療効果を確認したのち、腫瘍遺残が認められる場合は2セッション目の治療を行うこととし、2セッション目では、造影CT所見とEUS所見を合わせて腫瘍遺残部位を正確に同定することで、同部位への適切なエタノール量を注入することができ、完全消失率も上昇が認められた(8例中5例で同一入院中に2セッション目の治療を施行し、5例中3例で腫瘍の完全消失を確認した)。また、穿刺した針穴からエタノールが膵内へ流出し膵炎が起きるリスクを軽減するリスクに対して、25G針を使用することが適切と判断した

試験実施計画書

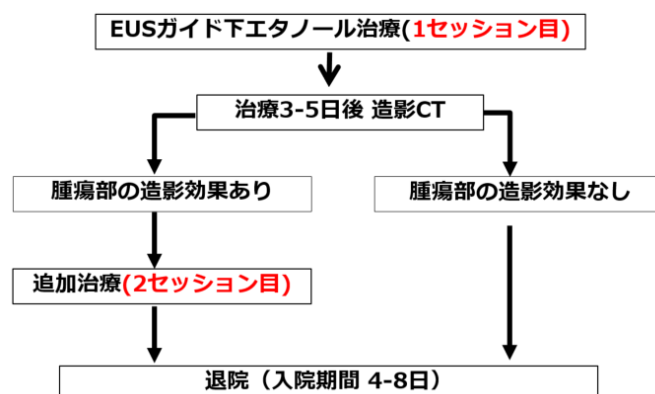
6.0 試験の方法

6.7.4 追加治療

EUSガイド下エタノール治療フローチャート

(表内および表下に説明を追記:赤字が追加部分)

EUSガイド下エタノール治療フローチャート



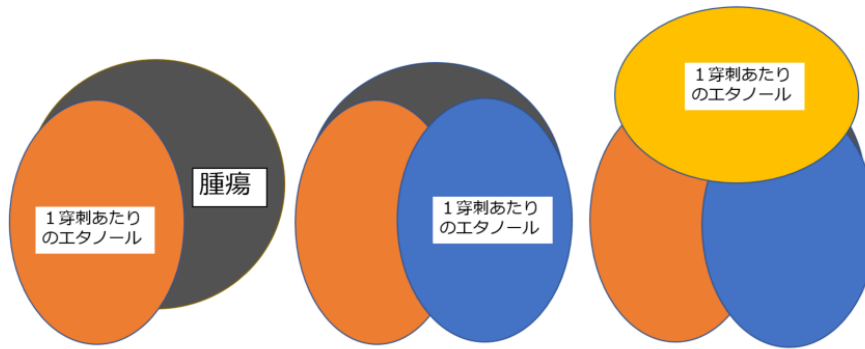
- ・1セッションのエタノール総注入量は2mlまで
- ・1穿刺あたりのエタノール注入量は1mlまで
- ・1セッションで3穿刺(腫瘍内3か所)まで可

6.0 試験の方法

6.4 試験薬及び試験機器の使用方法

(下記の治療のイメージ図を追加)

図 6.6 治療(1 セッション)のイメージ図



- ・橙: 1 回目穿刺 青: 2 回目穿刺 黄: 3 回目穿刺
- ・橙・青・黄: 各々、最大エタノール注入量 1ml まで
- ・橙+青+黄: 合計で最大エタノール注入量 2ml まで

2. 一方で、前質問の「1 回の治療」の定義が1セッションを意味する場合には、先行研究と同様の条件となり、安全性の担保は演繹できるものの、その場合、2回の治療を経て注入できる総エタノール量は本研究のルールから、最大2ml X 2セッション=4ml までとなります。一方、エタノールの総注入量については研究実施計画書の注意事項に「総注入量は、 $\frac{4}{3}\pi(r+0.5)^3\text{mL}$ (r+0.5: 腫瘍の最大径の半分+安全域 cm)の計算式を目安として求めること。」との記載があり、本研究で対象となる最大径15mmに相当する計算値は約8.2mlとなり、大幅に超過します。

実施届出書「7.2」に記載された各症例の記録からは、有効例は1例のみ最大径12mmの症例が含まれるものの他は全て最大径10mm以下で、一方そうでなかった2例はいずれも11mm、14mmと、選択基準内にはあるもののいずれも10mmを上回る腫瘍サイズを示し、単純にエタノールの注入量が絶対的に不足であった可能性も否めません。

(1)上記の懸念を明らかにするため、実施届出書に記載された有効例とそうでない症例(合計10例)につき、実際に実施した総セッション数と、各セッションでのエタノール注入量についてのデータを各々お示し下さい。

(2)10mmを超える腫瘍サイズについては、そもそも必要となるエタノール注入量を初めから担保できず、結果的に本技術だけでは治療が完結しない可能性が理論的には高いですが、そのような可能性について具体的に言及あるいは説明する必要はないのでしょうか？

(3)また、10mmを超える腫瘍サイズの腫瘍についても本研究の対象とすることの適切性、及び本研究においてその際の成功率を上昇させるための取組みについて、具体的にお示し下さい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。まず先にエタノール注入量に関する記載について説明致します。実施計画書内に記載してあります内容は、試験薬(エタノール)を「肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法として使用する場合」の添付文書からの引用になります。従いまして、本研究で使用する投与量や投与方法とは相違があり、同部分を添付文書上の記載として残しておりましたが、解釈の誤解を招いている元となっておりますので、実施計画書内の試験薬の用法・用量に関連する使用上の注意等の該当する部位を削除させていただきます。

次に、本試験でのエタノール注入量の設定根拠につきまして説明致します。肝細胞癌に対するエタノール注入療法においては、中分化程度の肝細胞癌では、病理学的に腫瘍周囲にマイクロサテライト病変の存在が確認されているため、治療後の局所再発率を低下させるため、腫瘍半径+0.5cm の焼灼マージンを設定した上で必要エタノール量を計算することが一般的となっています。一方、本試験の対象となるPNENは組織学的 Grade 1を対象とすることから、低悪性度で病理組織学的に周囲組織への浸潤傾向は基本的には認めないものと考えます。また、PNENにおいて腫瘍周囲のマイクロサテライト病変については知見がなく、一般的に言及されてもいないため、腫瘍径に即した投与量設定を行うこととしております。従いまして、例えば、本試験における最大腫瘍径 15mm の PNEN の治療を行う場合、腫瘍が球形であることを想定し、必要試験薬投与量を計算すると、 $4/3\pi \times 0.75^3 \approx 1.8 \text{ ml}$ となるため、安全性の面から1セッションの最大エタノール注入量を 2.0ml と規定しても病変の治療は十分行えるものと判断しております。

上記を踏まえ、以下、1-3の設問に対する回答になります。

(1)届出書に記載しております有効例 6 例と非有効例 2 例(合計 8 例)のデータにつきまして、下記表にまとめております。平均腫瘍径は有効例 9mm、非有効例 12.5mm であり、平均エタノール総注入量は有効例 1.0ml、非有効例 1.3ml でありました。腫瘍径が 10mm を超えるものは 4 例あり、それぞれ腫瘍サイズが 10、11、12、14mm で、総エタノール注入量は 0.9、0.8、1.0、1.8ml となっております。腫瘍が球形と想定しますと、治療に必要なエタノール量は 0.52、0.7、0.9、1.44ml でありますので、治療非有効例にも必要十分量は注入していると考えます。また、回答1の「治療のイメージ図」のように、1 腫瘍につき 1 か所のみでの穿刺・治療では腫瘍内に十分にエタノールが行き届かず、1セッションでの平均穿刺回数は 2.6 回となっております。これらの情報を明示するため、下記表を届出書に追記致します。

EUS ガイド下エタノール注入療法の治療内容(有効例 6 例、非有効例 2 例)

	整理番号	年齢/性	病変部位	サイズ, mm	総セッション数	1セッション目		2セッション目		エタノール総注入量, ml	疾病*
						エタノール注入量, ml	穿刺回数	エタノール注入量, ml	穿刺回数		
治療有効例	1	56/F	尾部	7	1	0.9	3	-	-	0.9	なし
	2	74/M	尾部	12	1	1.0	2	-	-	1.0	なし
	3	70/F	頭部	8	2	0.6	2	0.5	2	1.1	なし
	4	57/F	体部	10	2	0.6	2	0.3	2	0.9	なし
	5	51/M	頭部	9	2	0.9	3	0.3	2	1.2	なし
	6	76/M	頭部	8	1	0.9	3	-	-	0.9	肺炎(mild)
治療	7	55/M	頭部	14	2	0.9	3	0.9	3	1.8	なし
非有効例	8	68/M	体部	11	2	0.6	3	0.2	1	0.8	なし

* ASGE 2010 workshop 重症度分類

(2) 先述のとおり、10mm を超える腫瘍についても、腫瘍サイズが 15mm 以下であれば、1 セッションのエタノール最大注入量を 2.0ml と設定しているため、計算上は腫瘍範囲を十分カバーできると想定しています。また、もし仮に 1 セッション終了後造影 CT において腫瘍の残存が確認された場合であっても、当該残存病変は 1 セッション目の治療後の残存病変であるため、1 セッション目の腫瘍サイズよりも明らかに小さく、上記 8 例の治療成績にも示されるとおり 2 セッション目に用いられるエタノールの最大注入量が 2.0ml を超える可能性は極めて低いと判断しています。本試験のエタノール注入条件で計 2 セッション行えば、腫瘍サイズが 15mm 以下の標的病変に対して目的とする治療が完結するものと考えています。

(3) ご指摘のとおり、過去の治療内容からも、腫瘍サイズが 10mm を超えた症例では 50%(2/4) の治療効果となっており、治療成功率の向上は課題となっております。実際にエタノール治療後に外科切除をおこなった症例(整理番号7)では、病理組織で腫瘍の中心部は壊死し硝子化が起きておりましたが、辺縁部に腫瘍の残存を認めておりました(届出書 文献2)。十分な治療効果を得るためには、腫瘍辺縁部までにエタノールを十分届かせる事が重要と考えており、そのため、腫瘍の中心部のみにエタノールを注入するのではなく、「治療のイメージ図」のように腫瘍辺縁をカバーする形で穿刺部位を変えながら複数回エタノール注入を行うストラテジーが成功率の向上につながると考えております。その上で、①最初に腫瘍の遠位部(深部)から穿刺・エタノール注入を行い、残存腫瘍部分が近位部(浅部)となることで、確実に画像上視認できるようにする(エタノールが注入されると高エコーバブルが出現し、注入部位より深部にある残存腫瘍部分は、EUS 画像上視認しにくくなるため)、②1セッションで実際の体積と比較して少なくとも同量、あるいは超える程度の量を注入する(穿刺した針穴の脇からエタノールのリークが起こるため)ことが重要だと考えております。さらに、追加セッション時には残存腫瘍部分の確認にカラードップラーを併用し、血流状態をリアルタイムに確認することで、残存腫瘍部分を正確に把握しながら治療することも有効だと考えております。これらの治療時のポイントにつきましては、共同研究機関とのキックオフミーティング等で動画を供覧し情報共有を行っております。

試験実施計画書

5.0 試験薬及び試験機器の説明

5.1 試験薬 * 肝細胞癌に対する経皮的エタノール注入療法として使用する場合

【削除項目】

・5.1.6 投与量及び投与方法

5.1.6.1 投与量

腫瘍病変毎に対して、総注入量は腫瘍体積により決定する。患者当たり1日注入量は最大10mL以内を原則とする。総注入量が1日最大注入量を超える場合、数日に分けて治療を行うが、通常、週2回の注入手技を限度とする。

5.1.6.2 投与方法

画像誘導下に腫瘍を穿刺し、エタノールを注入する。

⇒(削除)

・5.1.8.2 原則禁忌

(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること)

- (1) 総ビリルビン値が3mg/dL以上の患者又は管理困難な腹水を有する等、重篤な肝障害を有する患者[肝不全を起こす可能性がある。]
- (2) 重篤な出血傾向を有する患者[重篤な出血を起こす可能性がある。]

⇒(削除)

・5.1.8.3.1 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 1日注入量が10mLを超える場合の安全性は確立されていないので、それ以上の注入量が必要な際は、慎重に注入すること。
- (2) 総注入量は、 $4/3\pi(r+0.5)^3$ mL($r+0.5$:腫瘍の最大径の半分+安全域cm)の計算式を目安として求めること。

⇒(削除)

・5.1.8.3.2 重要な基本的注意

- (1) 腫瘍の全体像が超音波で描出できない場合又は安全な穿刺ルートを確認できない場合には経皮的エタノール注入療法を施行しないこと。
- (2) 経皮的エタノール注入療法単独による治療は、最大腫瘍径3cm以内の病変を原則とし、3cmを超える病変に対して治療を行う場合には、他の治療法との併用を考慮するなど、慎重に実施すること。
- (3) 腫瘍細胞が一部残存するおそれがあるので、CT等で確認すること。
- (4) 経皮的エタノール注入療法に伴う以下の合併症が報告されているため、十分注意を払い実施すること。

重篤な合併症

・肝癌破裂

肝表面から突出している腫瘍に対するエタノールの注入により、肝癌破裂が起こる可能性があるため、注入方法、適応に関して十分に考慮し、異常が認められた場合には適切に処置すること。

・肝梗塞

肝梗塞を起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合は適切に処置すること。

・肝不全

肝不全を起こすことがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合は適切に処置すること。

⇒(削除)

【上記修正後の項目番号の整理】

5.1.6 試験薬の保管・管理

5.1.7 試験薬の使用上の注意

5.1.7.1 禁忌

5.1.7.2 注意

5.1.7.2.1 適用上の注意

5.1.7.2.2 その他の注意

届出書

7-2. 予定の試験期間及び症例数

(下記表を追加)

EUS ガイド下エタノール注入療法の治療内容(有効例 6 例、非有効例 2 例)

整理番号	年齢/性	病変部位	サイズ, mm	総セッション数	1 セッション目		2 セッション目		エタノール総注入量, ml	疾病*	
					エタノール注入量, ml	穿刺回数	エタノール注入量, ml	穿刺回数			
治療有効例	1	56/F	尾部	7	1	0.9	3	-	-	0.9	なし
	2	74/M	尾部	12	1	1.0	2	-	-	1.0	なし
	3	70/F	頭部	8	2	0.6	2	0.5	2	1.1	なし
	4	57/F	体部	10	2	0.6	2	0.3	2	0.9	なし
	5	51/M	頭部	9	2	0.9	3	0.3	2	1.2	なし
	6	76/M	頭部	8	1	0.9	3	-	-	0.9	膵炎(mild)
治療非有効例	7	55/M	頭部	14	2	0.9	3	0.9	3	1.8	なし
8	68/M	体部	11	2	0.6	3	0.2	1	0.8	なし	

* ASGE 2010 workshop 重症度分類

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答5

先進医療技術名: 膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法

2020年7月29日

所属・氏名: 岡山大学病院 加藤博也

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 対象は稀な疾患であり、また確立した技術でないことから、研究開始5症例までは定期的実績報告が必要と考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。先進医療実施届出書 様式第9号 III. その他の要件の「頻回の実績報告」について、「要」と修正し、研究開始5例までは、実施日および術後早期の疾病の有無等の実施状況について、適宜、厚生労働省医政局研究開発振興課に報告することと致します。

届出書 様式第9号

III. その他の要件

【修正前】

頻回の実績報告 要()・不要

【修正後】

頻回の実績報告 (研究開始5例までは、実施日および術後早期の疾病の有無等について厚生労働省医政局研究開発振興課に報告を行う)・不要

以上

評価者 構成員： 横井 香平 先生 技術委員： _____

先進技術としての適格性	
先進医療 の名称	膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 5px 0;"> <p>現ガイドライン上、試験対象患者が全て治療の対象となるとは定まってはいないことから、本治療方法の有効性・安全性がこれまでの外科治療に比し優越性が示されたとしても、保険導入に際ははその対象を慎重に決定する必要がある。</p> </div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 <ul style="list-style-type: none"> ● コメント: 現在の標準治療である手術療法に比し、侵襲性が低く膵機能温存も期待できる治療法と思われる。しかし、対象患者はガイドラインの「一定の条件を満たす非機能性腫瘍に対して経過観察(6~12か月ごと)を選択肢としてもよい」という腫瘍を有するため、その旨を被検者に十分に周知した上で同意を得る必要があり、説明文書等において対応をしていただいた。

先進医療会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：腓神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下
エタノール注入療法

令和2年7月21日

所属・氏名：岡山大学病院・加藤博也

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 1. 8.1 主要評価項目は「外科切除成績（ヒストリカルデータ）と比較して優越であること」とされていますが、基本となっている23例のデータは論文化されているのでしょうか。症例の性、年齢、腫瘍径の分布、病理所見、リンパ節郭清の有無と程度などが不明ですが、本試験結果と比較する上でこれらのデータは必要になりませんかでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。外科切除成績について、患者背景および病理所見などの情報を追記致しました。患者背景としましては、性別は男性11、女性12、年齢中央値65歳（IQR:54-67）、腫瘍径中央値は11mm（IQR:8-13）、病変部位は頭部10、体部7、尾部6となっており、切除病理所見では、組織学的Grade1が22例、Grade2が1例で、リンパ節転移（N）陽性および腫瘍遺残（R）例は認めませんでした。なお、リンパ節郭清は1群郭清を基本とし、全例で施行されております。

本試験では、選択および除外基準に従い適切に症例登録を行えば、過去の疫学調査から男女比1対1.4-1.6、発症年齢が50~70代（60代がピーク）、部位は頭部・体部・尾部比4対3対3程度と報告されている（伊藤鉄英. 日本における腓内分分泌腫瘍の疫学. 腓臓. 2008; 23: 654-59.）ことから、本ヒストリカルデータとほぼ同一の患者背景になるものと考えております。

ヒストリカルデータの集計に要した症例数は23例と決して多くはなく、また論文化もされていませんが、ご承知のとおりPNENは希少疾患であり、ヒストリカルデータとして利用できる手術例を確保すること自体が難しく、その症例集積には難渋致しましたことをご理解いただけましたら幸いです。

委員会のご指摘を踏まえ該当する部位を以下のように修正致します。

(1) 届出書

7-1. 有効性及び安全性の評価 [ヒストリカルデータ]

(2) 試験実施計画書

8.1.2. ヒストリカルデータ

(1) 届出書および(2) 試験実施計画書のいずれも下記内容で修正

【修正前】

岡山大学病院において2007年11月から2018年1月までに実施した15mm以下のPNENに対する外科治療成績では、6か月時点での局所制御率100% (23/23)、6か月及び12か月時点での糖尿病の発症はそれぞれ13% (3/23)、17% (4/23)、重篤な有害事象 (Clavien-Dindo分類III~IV) は35% (8/23)、1か月時点で膵液漏の発生は、35% (8/23) であり、これらを勘案した複合エンドポイントの達成率は外科治療群で48% (11/23) であった。

【修正後】

岡山大学病院において2007年11月から2018年1月までに実施した15mm以下のPNENに対する外科治療成績を下記表に示す。患者背景は、年齢中央値65歳、腫瘍径中央値11mm、病変部位は膵頭部10例、体部7例、尾部6例であり、機能性が8例 (インスリノーマ6、ガストリノーマ2)、非機能性が15例であった。術式は膵頭十二指腸切除術 (PD) 10例、膵体尾部切除術 (DP) 10例、膵中央切除術が3例に行われ、全例にリンパ節郭清 (基本的に1群リンパ節郭清) が行われていた。病理所見では、組織学的GradeはG1が22例、G2が1例で、リンパ節転移 (N) 陽性および遺残腫瘍 (R) 例は認めなかった。6か月時点での局所制御率は100% (23/23)、6か月及び12か月時点での糖尿病の発症はそれぞれ13% (3/23)、17% (4/23)、重篤な有害事象 (Clavien-Dindo分類III~IV) は35% (8/23)、1か月時点で膵液漏の発生は、35% (8/23) であり、これらを勘案した複合エンドポイントの達成率は外科治療群で48% (11/23) であった。

表 (訂正部は赤字)

ヒストリカルデータのまとめ

項目	外科的治療 (N=23)
年齢 (IQR)	65 (54-67)
性別 M/F	11/12
腫瘍径 (IQR), mm	11 (8-13)
病変部位 頭部/体部/尾部	10/7/6

項 目	外科的治療 (N=23)
機能性/非機能性	8/15
機能性内訳 インスリノーマ/ガストリノーマ	6/2
術式 PD/DP/中央切除	10/10/3
組織学的 Grade 1/2	22/1
リンパ節転移 (N) 0/1	23/0
遺残腫瘍 (R) 0/1	23/0
術後入院期間 (IQR)	24 (18-35)
術後合併症 (Clavien 分類)	15 (65%)
III-IV	8 (35%)
1 か月時点での治療介入 (合併症)	12 (52%)
膵液漏 (ISGPF)	12 (52%)
GradeB-C	9 (39%)
1 か月時点での膵液漏に対する治療介入	8 (35%)

2. 届出書の社会的妥当性の項目には

- ・ PNEN は治療の基本は外科切除
- ・ しかしながら、腫瘍サイズが 2cm 以内かつ悪性度が低い (G1) の治療法は controversial であり、と記載があり、説明文書には
- ・ 1cm 以内の膵 NEN に対しては、局所治療が選択肢の一つに挙がる
- ・ 近年の他国のガイドライン (NCCN ガイドライン、USA) では、1cm 未満の膵 NEN に対しては増大傾向がなければ経過観察も一つのオプションとしてよいとされており、と記載いただいています。

また、「膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン 2019 年 (第 2 版)」の外科治療 CQ1 「非機能性膵 NEN の手術適応と推奨される術式は何か？」において、推奨はプロトコールにもありますように「診断がついた全例に切除を行うことを推奨」となっています。

しかし、解説では以下の説明がなされています。

- ・ 無症状で偶然発見される悪性度の極めて低いと思われる非機能性膵 NET が診断される機会が非常に増えてきている。
- ・ 腫瘍進行のリスクと手術に伴う合併症のリスクを十分に説明したうえで、1cm 未満、無症状で偶然発見された腫瘍、かつ画像上、転移・浸潤所見を認めないという一定の条件を満たす非機能性腫瘍にたいしては即座の手術ではなく経

過観察（6～12 か月ごと）を選択肢とし、腫瘍の増大、症状の出現などの変化が見られた場合に手術を行うことを考慮してもよい。

- ・ 患者の耐術能や術式に関連する合併症リスクも考慮した最新の米国 NCCN ガイドラインでは腫瘍径 1cm 未満、欧州 ENETS ガイドラインでは腫瘍径 2cm 未満であれば、条件付きで経過観察も選択肢を提示している。

説明文書には手術治療の中で「腹腔鏡手術」や「術中エタノール注入（保険適応外）」などの選択肢については記載がありません。また、届出書、試験実施計画書、説明文書において、本治療の対象患者に対する経過観察も含めた治療の選択肢の提示・説明が不足していると考えますが、その点についてどのようにお考えでしょうか。

【回答】

ご指摘のとおり、10mm 未満、無症状、かつ画像上、転移・浸潤所見を認めないという一定の条件を満たすものに対しては、経過観察も選択肢の一つになりますので、その旨を届出書、説明文書に明記します。

外科治療については、ガイドライン上は切除方法（開腹、腹腔鏡など）に関する詳細な規定はなく、施設間により切除方法のばらつきがあるものと考えますが、「腹腔鏡下手術」につきましては、ハイボリュームセンターで行われることが望ましいとされ、周術期成績、長期予後が開腹と同等以上の成績が示されておりますので、説明文書内にその旨を追記します。

なお、「術中エタノール注入（保険適応外）」に関しましては、文献的にはいくつか報告があるかとは思いますが、本邦においては未だエビデンス不十分であり、外科治療法の選択肢としては記載しないこととします。

委員会のご指摘を踏まえ届出書、説明文書における該当箇所を、それぞれ以下のように修正します。

(1) 届出書

16. 社会的妥当性（社会的倫理的問題等）

【修正前】

PNEN は治療の基本は外科切除であり、切除による生命予後の延長を認め（文献 5, 6）、悪性度の高いものや、腫瘍サイズが大きい病変に対しては定型的膵切除術が標準治療となる。しかしながら、腫瘍サイズが 2cm 以内かつ悪性度が低い腫瘍（G1）の治療法は controversial であり（文献 6, 7）、手術治療に関しては術後の膵機能に配慮した適切な術式選択が必要とされている。すなわち、機能性 NEN ではインスリノーマは約 90%が良性腫瘍であることから核出術が推奨され、非機能性 NEN においては腫瘍径が 1cm 以下である場合は核出術を含む膵切除術、1-2cm である場合は核出

術を含む膵切除術+リンパ節郭清が推奨されており、切除が選択されたとしても核出術などの膵局所切除術が選択される場合もある（2019年膵神経内分泌腫瘍診療ガイドライン）。

【修正後】

PNENは治療の基本は外科切除であり、切除による生命予後の延長を認め（文献5,6）、悪性度の高いものや、腫瘍サイズが大きい病変に対しては定型的膵切除術が標準治療となる。しかしながら、腫瘍サイズが2cm以内かつ悪性度が低い腫瘍（G1）の治療法はcontroversialであり（文献6,7）、手術治療に関しては術後の膵機能に配慮した適切な術式選択が必要とされている。本邦の2019年膵神経内分泌腫瘍診療ガイドラインでは、PNENの診断がついた全例に切除が推奨され、術式に関しては、機能性NENではインスリノーマは約90%が良性腫瘍であることから核出術が推奨され、非機能性NENにおいては腫瘍径が1cm以下である場合は核出術を含む膵切除術、1-2cmである場合は核出術を含む膵切除術+リンパ節郭清が推奨されており、切除が選択されたとしても核出術などの膵局所切除術が選択される場合もある。一方で、腫瘍サイズ1cm未満、無症状、かつ画像上、転移・浸潤所見を認めないという一定の条件を満たすものに対しては、即座の手術ではなく経過観察（6-12ヶ月ごと）を行い、腫瘍の増大、症状の出現などの変化が見られた場合に手術を行うことを考慮してもよいとされており、上記条件を満たす腫瘍については経過観察も一つの選択肢とされている。しかしながら、現時点では、組織学的Grade以外の因子と腫瘍増大等との関連性については不明であり、また、経過観察例の長期（5年以上）の自然経過は明らかとなっていない（文献7）。

(2) 同意説明文書

はじめに

あなたの病気および治療法について

【修正前】

膵NENは、悪性度の低い順に、G（grade: グレード）1, G2, G3, NECに分類され、治療法はわが国の膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン2019によりますと、転移巣（肝転移・リンパ節転移）も含め切除可能なものに対しては手術治療が選択され、切除不能な転移巣を有するものには薬物治療が選択されます。根治治療としては手術治療が基本となりますが、特に、手術治療に関しては術後の膵機能に配慮した適切な術式選択が必要とされており、腫瘍径が1cm以下である場合は核出術（腫瘍だけをくりぬく手術）+リンパ節サンプリング（リンパ節を数個とって、転移がないかどうか確認をする）、1-2cmである場合は、膵切除術（核出術を含む）+リンパ節郭清が推奨されています。つまり少なくとも1cm以内の膵NENに対しては、局所

治療（腫瘍の部分のみ治療すること）が選択肢の一つに挙げると考えられます。さらに、近年の他国のガイドライン（NCCN ガイドライン、アメリカ）では、1cm 未満の膵 NEN に対しては増大傾向がなければ経過観察も一つのオプションとしてもよいとされており、膵切除術の侵襲（体にかかる負担）が非常に高いこともあり、外科切除にも慎重な選択が求められております。

【修正後】

膵 NEN は、悪性度の低い順に、G (grade: グレード) 1, G2, G3, NEC に分類され、治療法はわが国の膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン 2019 によりますと、転移巣（肝転移・リンパ節転移）も含め切除可能なものに対しては手術治療が選択され、切除不能な転移巣を有するものには薬物治療が選択されます。根治治療としては手術治療が基本となりますが、特に、手術治療に関しては術後の膵機能に配慮した適切な術式選択が必要とされており、腫瘍径が 1cm 以下である場合は核出術（腫瘍だけをくりぬく手術）+リンパ節サンプリング（リンパ節を数個とって、転移がないかどうか確認をする）、1-2cm である場合は、膵切除術（核出術を含む）+リンパ節郭清が推奨されています。つまり少なくとも 1 cm 以内の膵 NEN に対しては、局所治療（腫瘍の部分のみ治療すること）が選択肢の一つに挙げると考えられます。手術方法につきましては、最近では腹腔鏡下手術がハイボリュームセンター（対象とする疾患の手術件数が多い施設のこと）を中心に行われており、より低侵襲（体に対する負担が少ない）に治療が受けられるようになってきております。

近年の他国のガイドライン（NCCN ガイドライン、アメリカ）では、1cm 未満の膵 NEN に対しては増大傾向がなければ経過観察も一つのオプションとしてもよいとされており、膵切除術の侵襲（体にかかる負担）が非常に高いこともあり、外科切除にも慎重な選択が求められております。なお、本邦のガイドラインにおいても、原則は診断がついた全例で切除を行うことを推奨するとされておりますが、腫瘍サイズ 1cm 未満、無症状で偶然発見されたもの、かつ CT などの画像検査で転移や浸潤（腫瘍が周囲に増殖して広がっていくこと）の所見がなければ、即座の手術ではなく、6-12ヶ月ごとの経過観察を行い、腫瘍の増大や症状の出現などの変化が見られた場合に手術を行うことを考慮してもよいと記載があります。すなわち、腫瘍サイズ 1cm 未満で一定の条件を満たす場合には、経過観察も一つの選択肢となり得ます。

3. 対象となる「腫瘍サイズ 15mm 以内かつ超音波内視鏡下穿刺吸引法（FNA）による組織学的 grade 分類 1（WHO2017 分類）」の患者さんの真の治療適応が明確になっていないのが現状であるように思われます。そのため、本治療方法の有効性・安全性がこれまでの外科治療に比し優越性が示されたとしても、これら症例の全例に本治療が必要か否かが判断できません。一部の患者さんに過剰治療が行われる危惧が残りますが、お考えをお示しください。

【回答】

本研究の対象となる腫瘍サイズ 10-15mm の症例に関しては、過去の文献やガイドラインにおける外科的治療の適応として、一般的に 10mm 以上のものが対象となっていることから、本治療の適応として差し支えないと考えます。

一方、NCCN ガイドラインおよび本邦 2019 年ガイドラインには、10mm 未満で一定条件を満たした場合においては、経過観察も選択肢となる旨が追記されました。その根拠論文（文献 7）によりますと、腫瘍サイズをマッチングした切除 77 例と経過観察 104 例（腫瘍サイズ中央値：切除 14mm、経過観察 12mm）で生存期間の比較検討を行ったところ、5 年生存率は切除例で 91%、経過観察例で 99%であり、両群間で有意差はなかったとされております（ $P=0.3$ ）。また、経過観察例において、最終確認時の腫瘍径中央値が 12mm であり、初診時と比較して変化はなく（ $P=0.7$ ）、これら結果が NCCN および本邦ガイドラインでの記載根拠となったものと考えられます。しかしながら、経過観察例において 26 例（25%）で経過中に切除を施行しており、切除理由は患者希望 10、腫瘍増大 8、医師側の勧め 7、主静脈拡張の出現 1 と、腫瘍変化を理由とする切除が 35%（9/26）に認められました。また外科的切除例の中には腫瘍サイズが 10mm 未満のものも含まれておりました。加えて、経過観察例の観察期間中央値は 44 ヶ月であり、その後の経過については現時点では明らかとなっていません。

したがって、10mm 未満の症例に対して治療を行う妥当性として、①10mm 未満においても腫瘍が増大する症例は存在し、現段階ではどのような症例が増大するのか不明であること、②経過観察例の長期（5 年以上）での自然経過は明らかとなっていないこと、が挙げられ、そのため、10mm 未満の症例の中でも、本治療が有益となる症例が存在するものと考えております。

しかしながら、やはり 10mm 未満の症例がすべて本治療の対象となるかについては、ご指摘の通り現時点では判断が困難と考えられますので、本治療が過剰医療とならないよう、前述の報告（文献 7）の結果を踏まえ、選択基準と除外基準を検討しました。例えば選択基準において年齢の上限（75 歳以下）を設定し、被験者のベネフィット（生命予後の延長）と本治療のリスクとのバランスが取れない場合には本治療の対象から外すべきと考えております。また、他疾病等により、予後が 5 年以上見込めないと判断される場合には、やはり本治療が予後延長に寄与するかが不明であるため、除外するよう設定を行っております。さらに、腫瘍サイズ 10mm 未満の症例では経過観察も選択肢となり得る旨を説明書により分かりやすく明記し、また、患者様にも十分説明したうえで適格性を慎重に判断し、本治療を行いたいと考えております。

なお、本研究では、主解析として Intent-to-treat（ITT）を対象とした解析を行いますが、副解析として、10mm 未満群と 10-15mm 群に分けて主解析と同様に解析を行う計画としています。これにより 10mm 未満群における成績が、ITT 群及び、10-15mm 群

のそれぞれの成績と同様の傾向を示すか否か、また、10-15mm 群と比較して、安全性の新たなシグナルがないかといった点を確認いたします。

以上

医療技術概要

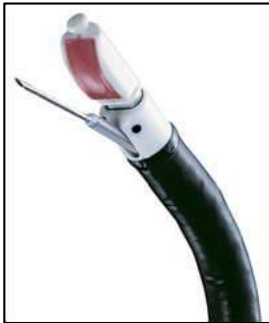
適応疾患: 膵神経内分泌腫瘍(15mm以下G1)

- ✓ 膵癌とは異なる低悪性度の腫瘍
- ✓ Ki-67 indexの小さいものからG1、G2、G3に分類される
- ✓ 既存療法は外科手術

➔ 外科的治療に代わる低侵襲治療の開発を目指す

本治療で用いる医療機器及び医薬品

超音波内視鏡



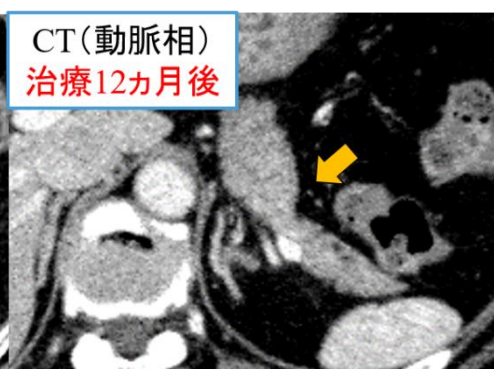
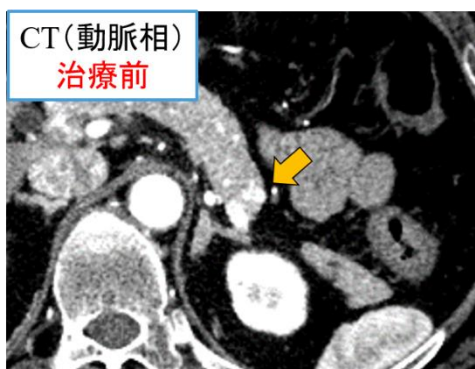
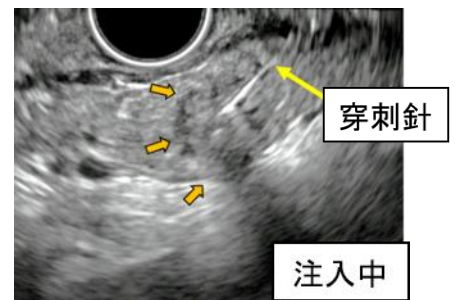
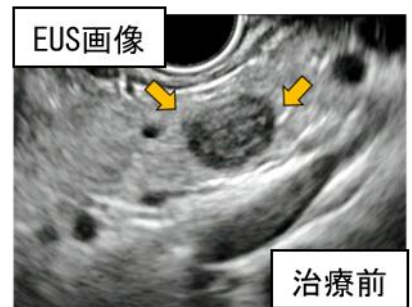
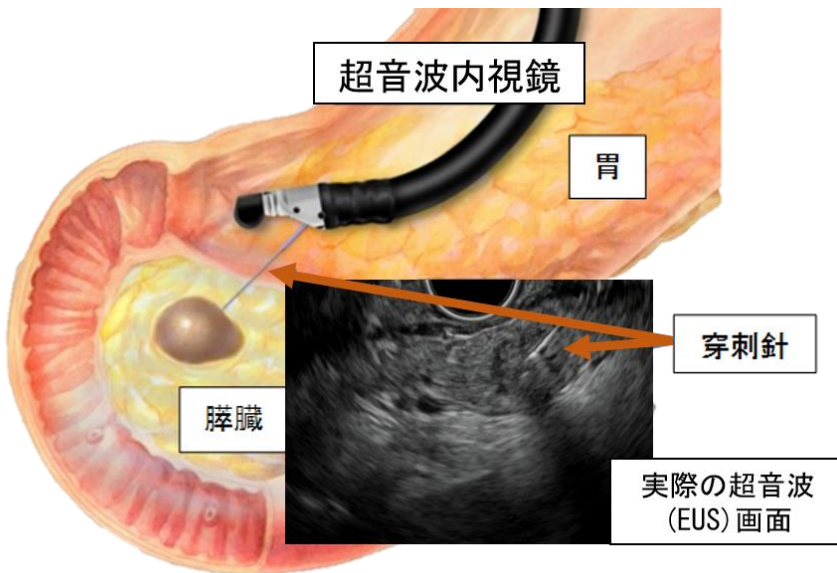
超音波内視鏡下穿刺針
(オリンパス NA-U200H)



経皮的エタノール注入療法用剤
(無水エタノール注「フソー」)



超音波内視鏡 (EUS) ガイド下エタノール注入術



薬事承認申請までのロードマップ(先進B⇒治験)

試験薬・試験機器: 超音波内視鏡下穿刺針(オリンパス NA-U200H-OUH)
 経皮的エタノール注入療法用剤(製品名:無水エタノール注「フソー」)

先進医療での適応疾患: 膵神経内分泌腫瘍

臨床研究

- ・ **試験名:**膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール焼灼療法の安全性・有効性の検討
- ・ **試験デザイン:**単施設単群パイロット試験
- ・ **期間:**2015年10月31日～2019年3月28日
- ・ **被験者数:**5例
- ・ **結果の概要:**5例中4例(80%)で腫瘍完全焼灼。手技関連偶発症なし、観察期間1年間で腫瘍再発なし、糖尿病発生なし。

先進医療B

- ・ **試験名:**膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法:多施設共同前向き介入研究
- ・ **試験デザイン:**多施設単群ヒストリカル対照試験
- ・ **期間:**JRCT公表日～2023年3月31日
- ・ **被験者数:**25例
- ・ **主要評価項目:**複合エンドポイント(以下のすべての事象の達成)
 - ◆ 1,6か月後の腫瘍完全焼灼
 - ◆ 1か月以内の重篤な疾病の回避
 - ◆ 1か月後の介入治療を要する膵液漏の回避
 - ◆ 6か月後の糖尿病の発症および増悪の回避

穿刺針

エタノール

治験

- ・ **試験名:**膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法:多施設共同研究
- ・ **試験デザイン:**多施設単群介入試験

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

日本消化器内視鏡学会より要望

薬事承認申請

公知申請検討

当該先進医療における

選択基準:腫瘍サイズ15mm以内かつ超音波内視鏡下穿刺吸引法(FNA)による組織学的grade分類1(WHO2017分類)

除外基準:造影剤(ヨード)アレルギー、主膵管近傍に存在する症例、治療時に5年以上の予後が見込めない

予想される有害事象:膵炎(早期)、糖尿病、膵管狭窄(晩期)

国内の現状:

薬事未承認

欧米での現状

薬事承認:米国(有) 欧州(有)

ガイドライン記載(無)、進行中の臨床試験(無)

【別添1】「膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・岡山大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・和歌山県立医科大学病院
- ・北海道大学病院
- ・愛知県がんセンター
- ・近畿大学病院

【別添 2】「膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：膵神経内分泌腫瘍(pancreatic neuroendocrine neoplasm: PNEN)

(WHO2017 分類 病理組織学的 Grade 1, かつ腫瘍径 \leq 15mm)

効能・効果：

PNEN における超音波内視鏡(EUS)ガイド下エタノール注入療法

EUS ガイド下に吸引生検針を PNEN に穿刺し、腫瘍内にエタノールを注入することで凝固壊死を引き起こし、腫瘍制御を行う。

【別添3】「膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

被験者の選択基準および除外基準は下記の通りである。

①選択基準

- (1) 同意取得時において年齢が20歳以上、75歳以下の人
- (2) 本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意が得られた人
- (3) 超音波内視鏡下穿刺吸引針生検(EUS-FNA)による施設病理判定でPNENと診断されGrade1(WHO2017分類)であるもの
- (4) 造影CT検査で腫瘍径が15mm以内かつ動脈相で濃染するもの
- (5) 非機能性NENもしくは、機能性NENの場合はインスリノーマであるもの^{a)}
 - a) インスリノーマの定義はFNAにより病理学的診断に加え、72時間絶食試験、混合食試験、C-ペプチド抑制試験などを行い診断確定する。

[選択基準の設定根拠]

- (1) (2) 本試験では自ら試験への参加に同意できる者のみを被験者とするため。
- (3) 試験前に病理診断で疾患を確定しておく必要があるため。
- (4) 試験後の治療効果判定のためにDynamic CTを撮像して評価する必要があるため。
G1で15mm以下の大きさであればリンパ節転移の可能性が極めて低いと報告されているため。
- (5) 外科的核出術の適応とされているため。なお、機能性NENでインスリノーマ以外の場合には悪性疾患の可能性があり局所治療の適応としては不適切と考えられるため。

②除外基準

同意取得後、スクリーニング期に以下の除外基準の1つ以上に抵触しないことを確認する。

- (1) 造影剤（ヨード）アレルギー及びエタノールに対する過敏症の既往
- (2) 画像検査で主膵管との距離が2mm以内
- (3) 造影CTでリンパ節転移および遠隔転移が疑われる（下記[リンパ節転移の診断フローチャート]を参照）
- (4) 凝固系因子PT (prothrombin time) 50%以下あるいはINR (international normalized ratio) 1.5以上
- (5) 血小板数 $50 \times 10^9/L$ 以下
- (6) クレアチニン・クリアランス(eGFR) 30 mL/min以下
- (7) 抗血栓薬2剤以上の内服している。
- (8) ECOG Performance status (PS) が2~4
- (9) 妊娠、または妊娠している可能性があるかた
- (10) 治療時に5年以上の予後が見込めない
- (11) その他の理由から、研究責任医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断する

[除外基準の設定根拠]

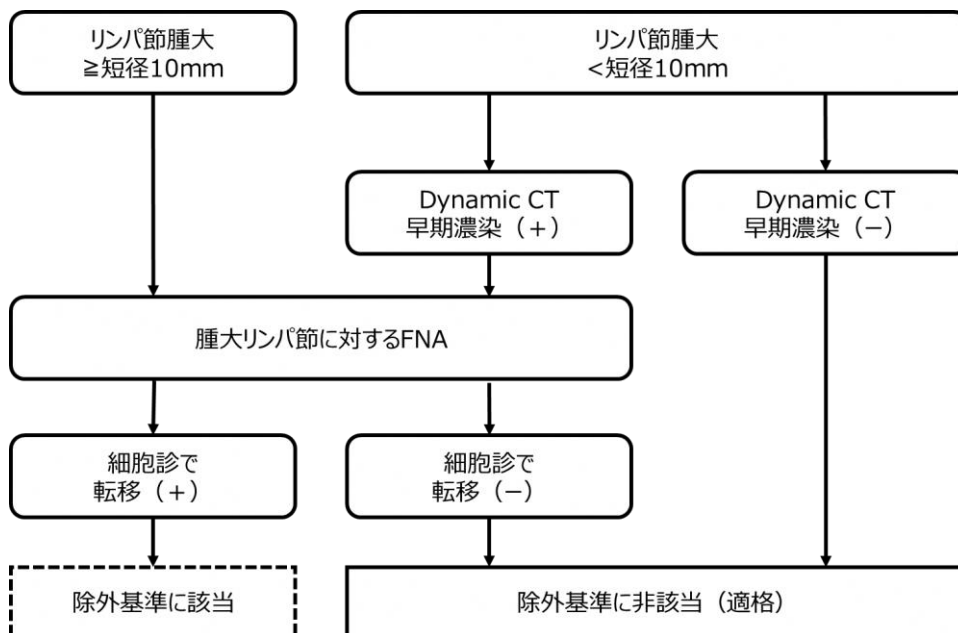
- (1) (2) (4) (5) (6) (7) (8) (9) 被験者の安全性の観点から設定した。

(3) (10) リンパ節転移陽性例、遠隔転移陽性例、長期予後の見込めない症例は本試験治療の対象とならないため設定した。

(11) 社会的要因、利益相反の観点など倫理的・科学的評価に少なからず影響がある場合を想定し設定した。

[リンパ節転移の診断フローチャート]

リンパ節転移については、所属リンパ節の短径 10 mm以上の腫大もしくは、10mm 未満でも主病巣と同等に動脈相で濃染されるリンパ節を認める場合は、以下のフローチャートにより FNA によるサンプリングを行う。



【別添4】「膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

①主要評価項目

被験者全体における以下のすべての事項を達成する割合が外科的切除成績（ヒストリカルデータ）と比較して優越であること。

有効性：1か月後及び6か月後の腫瘍完全焼灼

安全性：1か月以内の重篤な疾病等の回避

1か月後の介入治療を要する膵液漏の回避

6か月後の糖尿病の発症および増悪の回避

定義

有効性：腫瘍完全焼灼とは「造影CTの動脈相で腫瘍部の造影効果が完全に消失しているもの」と定義する。造影CTの判定は動脈相の1-2mmスライスで行い、2名の胆膵領域疾患に精通した診断医（治療手技担当医は除く）の協議により判定する。造影CTで判定が困難な場合はEUSを施行し、腫瘍部の造影効果があるかどうか判定を追加するものとする。

【設定根拠】

本治療による腫瘍の完全焼灼により腫瘍根治が期待できること。6か月後であれば局所再発（局所残存）は造影CTで評価可能であると考えられる。患者の不利益を避けるため、1か月時点でも有効性を評価し、残存腫瘍があればその時点で外科的切除を含めた追加治療を患者の希望に応じて検討する。その場合は、6か月時点でも治療不成功例とする。

安全性：内視鏡手技関連の疾病等はASGE workshop 2010（文献3）、他の疾病等（内視鏡手技に関連しないもの）はCTCAEv5.0に準じて評価し、ASGEではmoderate以上、CTCAEではgrade3以上を重篤と定義する。1か月後の介入治療を要する膵液漏の回避とは、治療後1か月の時点で、膵液漏に対する治療（経皮ドレナージチューブ留置、内視鏡的ドレナージチューブ留置および抗生剤を含む保存的加療など）が行われていないことである。

糖尿病の定義は「空腹時血糖126mg/dlまたは随時血糖200mg/dl かつ HbA1c（糖化ヘモグロビン） $\geq 6.5\%$ （NGSP値）」とする。糖尿病の発症とは登録時に糖尿病を認めない患者が糖尿病を新規で発症したものと、増悪とは登録時に糖尿病を認めた患者が血糖コントロール不良などにより糖尿病薬を開始もしくは追加した場合、または、HbA1cが $0.2\% \geq$ 増悪したものとす。

【設定根拠】

手技に関連する重篤な有害事象は術後1か月で評価することが一般的であること。術後膵液漏および糖尿病発症はQOL低下を引き起こすため安全性の評価項目とした。ただしHbA1c（糖化ヘモグロビン $\geq 6.5\%$ ）は2~3か月の糖化ヘモグロビンを反映する指標であり、術後早期の糖尿病診断としては適切ではないため、糖尿病発症回避率については6か月後の評価とした。

[ヒストリカルデータ]

岡山大学病院において2007年11月から2018年1月までに実施した15mm以下のPNENに対する外科治療成績を下記表に示す。患者背景は、年齢中央値65歳、腫瘍径中央値11mm、病変部位は膵頭部10例、体部7例、尾部6例であり、機能性が8例（インスリノーマ6、ガストリノーマ2）、非機能性が15例であった。術式は膵頭十二指腸切除術（PD）10例、膵体尾部切除術（DP）10例、膵中央切除術が3例に行われ、全例にリンパ節郭清（基本的に1群リンパ節郭清）が行われていた。病理所見では、組織学的GradeはG1が22例、G2が1例で、リンパ節転移（N）陽性および遺残腫瘍（R）例は認めなかった。6か月時点での局所制御率は100%（23/23）、6か月及び12か月時点での糖尿病の発症はそれぞれ13%（3/23）、17%（4/23）、重篤な有害事象（Clavien-Dindo分類III～IV）は35%（8/23）、1か月時点で膵液漏の発生は、35%（8/23）であり、これらを勘案した複合エンドポイントの達成率は外科治療群で48%（11/23）であった。

なお、本治療の術後合併症はASGE workshop 2010で判定し、重篤とはmoderate以上と定義した。外科治療では術後合併症は2011年JCOG術後合併症基準（Clavien-Dindo分類）で判定し、重篤はgradeⅢ以上とした。ASGE workshop 2010とClavien-Dindo分類の重症度分類の対比について、下記表に示す。表のとおり本研究での重篤の定義（ASGE moderate以上、Clavien-Dindo GradeⅢ以上）は両分類でほぼ同水準と考えられる。

Clavien-Dindo分類とASGE workshop 2010の重症度分類の対比

Clavien-Dindo	Grade I	Grade II	Grade III		Grade IV		Grade V
			IIIa	IIIb	IVa	IVb	
ASGE	Mild/Moderate*	Mild/Moderate**	Moderate		Severe		Fetal

*合併症治療のため入院期間が4日以上延長した場合、CD分類では、入院期間が延長しても、薬物投与や内視鏡治療などを要さない場合はGrade I、ASGE分類ではModerate。

**輸血治療を行った場合、CD分類ではGrade II、ASGE分類ではModerate。

ヒストリカルデータのまとめ

項 目	外科的治療 (N=23)
年齢 (IQR)	65 (54-67)
性別 M/F	11/12
腫瘍径 (IQR) , mm	11 (8-13)
病変部位 頭部/体部/尾部	10/7/6
機能性/非機能性	8/15
機能性内訳 インスリノーマ/ガストリノーマ	6/2
術式 PD/DP/中央切除	10/10/3
組織学的 Grade 1/2	22/1
リンパ節転移 (N) 0/1	23/0
遺残腫瘍 (R) 0/1	23/0
術後入院期間 (IQR)	24 (18-35)

術後合併症(Clavien 分類)	
Ⅲ-Ⅳ	8 (35%)
1 か月時点での治療介入 (合併症)	12 (52%)
膵液漏 (ISGPF)	12 (52%)
GradeB-C	9 (39%)
1 か月時点での膵液漏に対する治療介入	8 (35%)

外科治療例での術後合併症の詳細

症 例	術 式	CD 分類	ISCPF Grading	複合エンドポイント未達成の主な治療内容	HbA1c 値の変化
1	CP	Ⅲa	B	POD19 腹腔内膿瘍に対してEUSガイド下ドレナージ施行	なし
2	PD	Ⅲa	-	POD15 麻痺性イレウスに対してイレウス管チューブ留置	なし
3	PD	Ⅱ	B	膵液漏に対して1ヵ月以上ドレナージチューブ留置	なし
4	CP	Ⅲa	B	POD14 腹腔内膿瘍に対してCTガイド下ドレナージ施行	なし
5	PD	Ⅲa	B	POD15 仮性動脈瘤に対してIVR(コイル塞栓術)施行	なし
6	DP	Ⅱ	B	膵液漏に対して1ヵ月以上ドレナージチューブ留置	5.7→9.5
7	PD	Ⅲa	A	POD13 吻合部潰瘍に対して内視鏡処置施行	なし
8	PD	Ⅲa	B	POD22 仮性動脈瘤に対してIVR(コイル塞栓術)施行	6.6→8.1
9	DP	Ⅱ	B	膵液漏に対して1ヵ月以上ドレナージチューブ留置	6.5→6.9
10	CP	Ⅲa	B	POD24 膵液漏に対して内視鏡的膵管ステント留置術施行	なし
11	DP	Ⅳ	-	POD11 小腸穿孔に伴う腹膜炎で再手術	なし
12	DP	Ⅱ	B	膵液漏に対して1ヵ月以上ドレナージチューブ留置	なし

CD: Clavien-Dindo, ISCPF: international study group of postoperative pancreatic fistula

POD: post operative day, CP: central pancreatectomy, PD: pancreaticoduodenectomy

DP: distal pancreatectomy

②副次評価項目

安全性

- (1) 疾病発生割合
- (2) 試験機器に関する不具合発生割合
- (3) 外科的治療への転換を要する割合
- (4) 1 か月以内の重篤な疾病発症割合
- (5) 1 か月後の介入治療を要する膵液漏発症割合
- (6) 6 か月後の糖尿病発症割合

有効性

- (1) 1 か月後の腫瘍完全焼灼割合
- (2) 6 か月後の腫瘍完全焼灼割合
- (3) 6 か月生存の有無

インスリノーマ確定診断例に限り、以下の2項目を評価する。

- (1) 低血糖症の改善率
- (2) 試験手技前後の血中インスリン値、血中Cペプチド値、血糖値の変化（いずれも空腹時）

[臨床的評価]

試験手技に関連する以下の項目も検討する。

- (1) 腫瘍径（小数点以下第一位を四捨五入し、整数で記載する。単位：mm）
- (2) 腫瘍発生部位：（膵頭部／膵体部／膵尾部）
- (3) 検査時間（腫瘍への穿刺開始～スコープ抜去、単位：分）
- (4) 1腫瘍あたりの穿刺回数（単位：回）
- (5) 各穿刺毎の試験薬注入量（小数点以下第一位まで、単位：mL）
- (6) 1試験手技あたりの試験薬注入量（小数点以下第一位まで、単位：mL）
- (7) 1患者あたりの総セッション数（1日に1セッションまで。単位：セッション）
- (8) 入院期間（入院日～退院日までの日数。入退院日はそれぞれ1日とする。単位：日）

【別添5】「膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法」の予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：特定臨床研究として jRCT 公開後～2023年3月31日

（登録期間～2022年3月31日、観察期間～2022年9月30日、解析期間～2023年3月31日）

予定症例数：25例

既の実績のある症例数：8例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

Pilot 研究も含め過去に我々が行った試験手技および外科治療成績では、複合エンドポイントの達成率は本治療で75%(6/8)、外科治療で48%(11/23)であった。外科治療成績を閾値割合、本試験手技の達成を期待割合に設定し、 α エラーを5%（片側）、 β エラー20%（検出力80%）とした場合、正確な二項検定に基づく症例数は、23例となる。検出力を確実に確保するため25例とした。

複合エンドポイント未達成例（本治療2例、外科治療12例）の詳細

	症例	有効性		1か月以内 の重篤な 疾病の回避	安全性	
		腫瘍完全焼灼* 1ヶ月	6ヶ月		1か月後の 介入治療を 要する膵液 漏の回避	6か月後の糖尿 病の発症・ 増悪の回避
本治療	1	×	-	○	○	○
	2	×	-	○	○	○
外科 治療	1	○	○	×	×	○
	2	○	○	×	○	○
	3	○	○	○	×	○
	4	○	○	×	×	○
	5	○	○	×	×	○
	6	○	○	○	×	×
	7	○	○	×	○	○
	8	○	○	×	×	×
	9	○	○	○	×	×
	10	○	○	×	×	○
11	○	○	×	○	○	
12	○	○	○	×	○	

○：達成 ×：未達成

*本治療群では画像診断上での残存腫瘍がないこと、外科治療群では病理所見で断端陰性を確認したものを「腫瘍完全焼灼」と定義した。

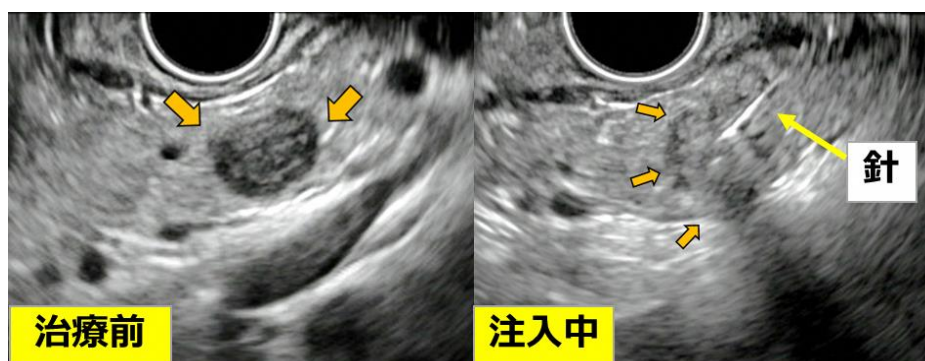
【別添6】「膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

【試験薬及び試験機器の使用方法】

- ① 超音波ガストロビデオスコープを挿入し、膵臓の腫瘍を描出する。
- ② カラードップラーモードで穿刺ライン上に主要な血管がないことを確認する。
- ③ 試験機器を用い腫瘍を穿刺し、試験薬を注入する。
 - ▶ 試験薬注入による高エコー域が腫瘍の辺縁近くまで達する、もしくは腫瘍のラインを越えて腫瘍外への高エコー域が確認された場合に注入終了とする。穿刺針は針穴からの試験薬のリークを防ぐ目的に、約2分間同一箇所を維持してから抜去する。一旦穿刺針を抜去したあと、腫瘍部を観察し低エコー部が残存しておれば、同部位を同様に穿刺し、試験薬を注入する（多中心的穿刺）（図1、2参照）。
 - ▶ 過去文献（文献情報1）において1セッション（内視鏡スコープを挿入して抜去するまでの治療手技1回）の試験薬注入量が2.0mLを超えた症例で偶発症が多いことから、安全性を考慮し、1セッション中の試験薬最大注入量は最大2.0mLまでとする。また、先行するpilot研究の結果（文献情報2）から、同一箇所への試験薬最大注入量は1.0mL、注入回数は3回までとする（図3参照）。
- ④ カラードップラーモードおよび、内視鏡画像で出血がないことを確認する。

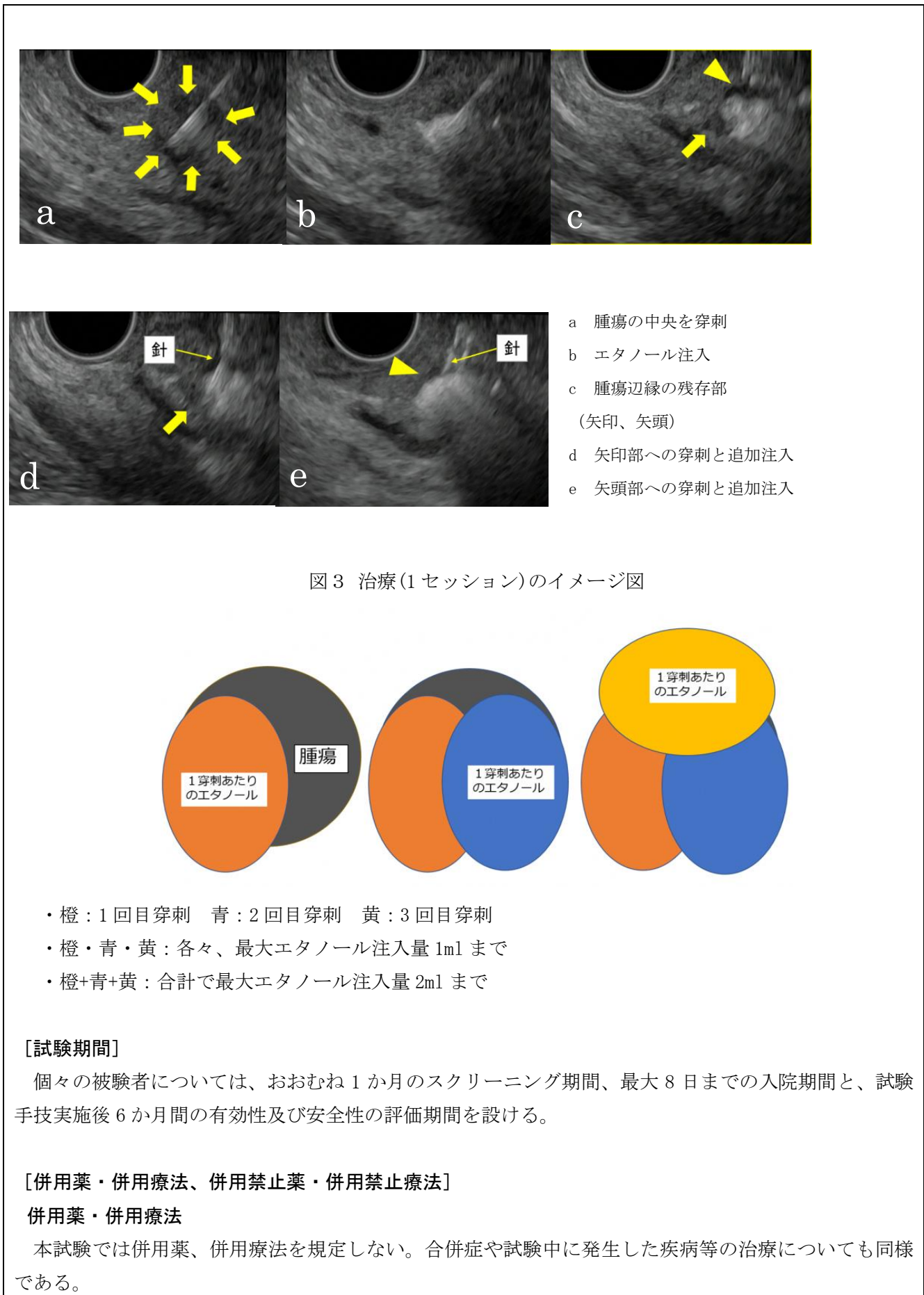
図10 治療時（EUS画像 注入終了の目途）



左：治療前 右：穿刺針で穿刺し試験薬注入中の写真。

試験薬注入による高エコー域が腫瘍の辺縁近くまで達する、もしくは腫瘍のラインを越えて腫瘍外への高エコー域が確認された場合に注入終了とする。

図2 治療時（EUS画像 多中心的穿刺の実際）



併用禁止薬・併用禁止療法

本試験では試験手技実施後から 1 か月目の経過観察完了時までの期間においては、原疾患に対する外科的治療を行わない。それ以外の期間は併用禁止薬、併用禁止療法（外科的治療を含む）を規定しない。

[被験者の管理]

試験手技実施前

試験手技実施の前日 22 時以降は絶食、手技開始予定 6 時間前から少量の水分以外の飲食は禁止し、試験手技開始時まで絶食とする。

試験手技実施中

試験手技実施中は局所麻酔薬のほか、適宜鎮痛薬、鎮静薬等の投薬を行う。また術中の被験者の安全を保つために必要な呼吸・循環動態モニタリング並びに処置を行う。

試験手技実施後

手技終了 2 時間後および翌日朝に血液検査を行い、偶発症の有無を確認する。治療 3-5 日後に造影 CT を撮影し、腫瘍の遺残が疑われない場合は治療終了、同日退院とする。

遺残が疑われる場合は「0 [追加治療]」を行う。追加治療を行った場合は、翌日の臨床所見および血液検査が問題なければ、翌日退院とする。

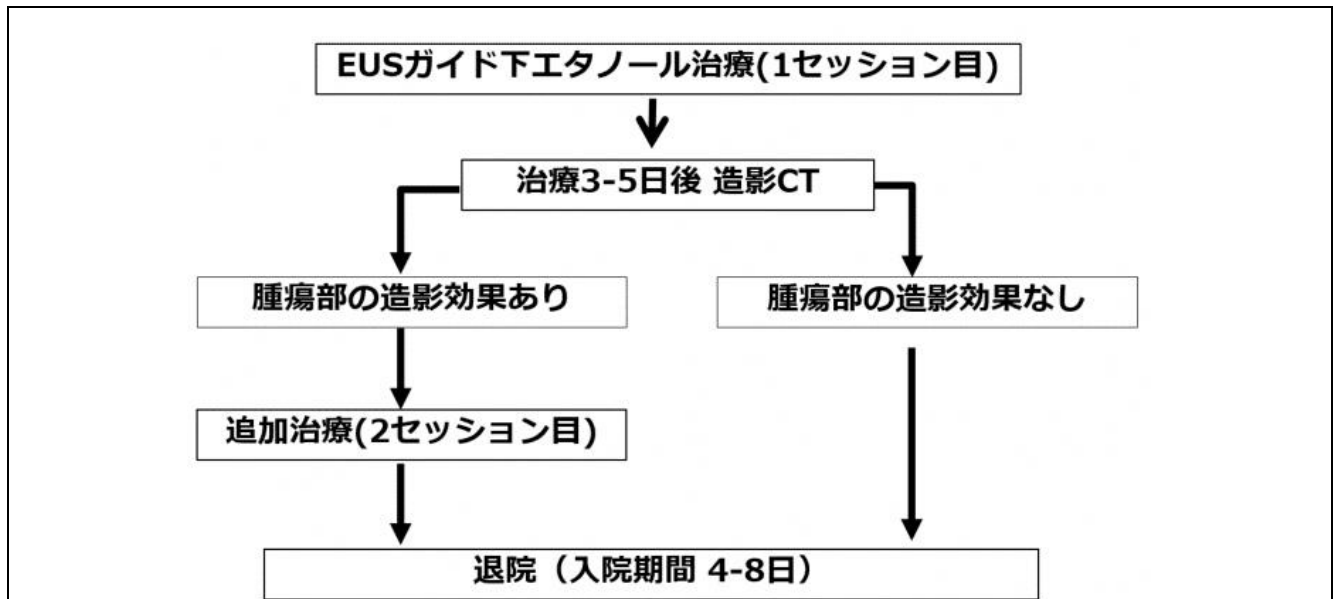
入院期間については、再治療の必要がない場合は概ね 4 日程度、再治療を行った場合は概ね 5~8 日程度を予定する。

[追加治療]

治療後 5 日以内に評価のための造影 CT を行う。初回治療後に標的病変の造影効果が残存していた場合は初回治療から 1 週間後を期限として追加治療を行う（下記フローチャート参照）。

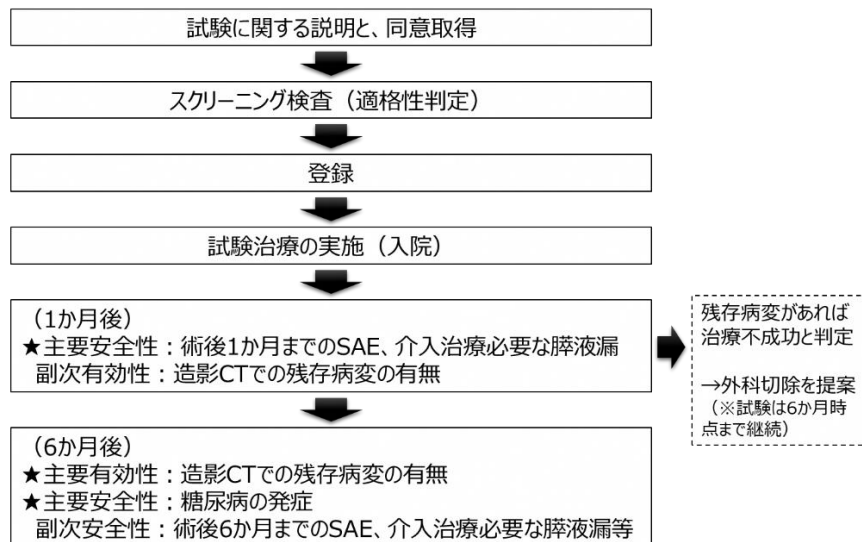
追加治療は入院日から 1 週間以内に初回試験手技と同様の方法で施行する。先行実施した pilot 研究と同様、同一入院中に追加治療のオプションをあらかじめ準備しておくことで、初回のエタノール注入が過量となることを避け、被験者に対してより安全な試験手技を実施することが可能である。

EUS ガイド下エタノール治療フローチャート



- 1セッションのエタノール総注入量は 2ml まで
- 1 穿刺あたりのエタノール注入量は 1ml まで
- 1セッションで 3 穿刺（腫瘍内 3 か所）まで可

試験全体のフローチャート



SAE: 重篤な合併症 (定義は 7-1. 有効性及び安全性の評価参照)

【別添7】「膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療名及び適応症：膵神経内分泌腫瘍に対する超音波内視鏡ガイド下エタノール注入療法 膵神経内分泌腫瘍（WHO2017 分類病理組織学的 Grade 1, かつ腫瘍径 ≤ 15mm）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （消化器内科相当）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （日本消化器内視鏡学会消化器内視鏡専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （10）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ <input checked="" type="checkbox"/>
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/> [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input checked="" type="checkbox"/>
その他（上記以外の要件）	EUS-FNA を 200 例以上経験していること
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （消化器内科相当）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：消化器内科医 2 名以上
他診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：消化器外科医 2 名以上
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	要（ ）・ <input checked="" type="checkbox"/>
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> （400 床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> （10 対 1 看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> （外科系又は内科系の医師 1 名以上）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24 時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件： （臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要）
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ ）症例以上・ <input checked="" type="checkbox"/>
その他（上記以外の要件、例； 遺伝カウンセリングの実施体制 が必要 等）	
III. その他の要件	

頻回の実績報告	<input type="checkbox"/> 要 (研究開始5例までは、実施日および術後早期の疾病の有無等について、適宜、厚生労働省医政局研究開発振興課に報告を行う)・不要
その他 (上記以外の要件)	

- 注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上・不要」の欄に記載すること。
- 注 2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数○年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。