

**先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B136)**

評価委員 主担当：坂井  
副担当：掛江 副担当：平川 技術専門委員：遠藤

先進医療の名称	上部消化管粘膜内癌に対するアルゴンプラズマ併用高周波凝固焼灼療法
申請医療機関	北海道大学病院
医療技術の概要	<p>遠隔転移やリンパ節転移リスクの低い肉眼的食道粘膜内癌もしくは肉眼的胃粘膜内癌に対しては内視鏡的切除（EMR／ESD）が標準治療であるが、透析患者や肝硬変等による出血傾向を有する患者、抗血栓療法の休薬困難などの場合には、術後合併症を引き起こすリスクが高いことから内視鏡的切除が敬遠されることがある。このような患者に対する外科的切除はさらに術後合併症のリスクが上昇し、術後後遺症によって QOL の低下が起こる可能性が高い。食道癌診療ガイドラインにおいても内視鏡的切除が困難な場合におけるアルゴンプラズマ併用高周波凝固焼灼療法（以下「APC 療法」）が選択肢として示され、一定の安全性や有効性が報告されている。</p> <p>しかしながら、APC 療法に係る手技は、診療報酬として評価されていないのが現状である。これまで日本消化器内視鏡学会が中心となり診療報酬要望を行ってきたが、十分なエビデンスがないとの理由から認められてこなかった経緯がある。高齢化が進む我が国においては、併存疾患等により EMR／ESD が困難な症例が増加すると予想され、EMR／ESD と同程度の治療成績を有する救済的治療である APC 療法の保険収載が望まれる。標準治療である内視鏡的切除のリスクが高い食道表在癌および早期胃癌患者を対象に、APC 療法の局所有効性と安全性を検証する多施設共同非盲検単群臨床試験を実施する。</p> <p>○主要評価項目：術後 12 週の局所完全奏効割合 ○副次評価項目： 1) 局所無再発生存期間 2) 無再発生存期間 3) 全生存割合 4) 手段的日常生活動作 5) 安全性：有害事象の発生割合 ○予定試験期間：4 年 6 か月 ○目標症例数：54 例</p>

【実施体制の評価】 評価者： 坂井

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 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>食道表在癌及び早期胃癌に対しては、内視鏡的粘膜切除術（EMR）又は内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）が標準治療である。内視鏡的切除が実施できない場合、化学放射線療法や放射線療法単独、外科的切除等が実施されるが、術後後遺症による生活の質（QOL）の低下が問題となる。そのため、胃癌治療ガイドライン（第6版）及び食道癌診療ガイドライン（2017年）では、アルゴンプラズマ併用高周波凝固焼灼療法（APC療法）を治療選択肢の一つとして掲載している。</p> <p>APC療法は、アルゴンガスを標的表層組織に噴霧し電気手術機による組織凝固を行うものであり、内視鏡的止血療法として日常診療で行われている。全国調査報告からは、胃癌及び食道癌に対し年間約1000件の施術（熱凝固法等）が行われているとされるが、十分なエビデンスがないことを理由に、保険診療となっていない。</p> <p>このため申請者は、併存疾患等により内視鏡的切除が不可能な患者に対し、癌進行抑制を目的としたAPC療法を保険診療として実施するためのエビデンスを構築することを目的に、本研究を立案した。</p> <p>APC療法はEMR/EDCに比べ技術的難易度は高くないが、本研究では、日本消化器内視鏡学会専門医でアルゴンプラズマ凝固を用いた消化管処置の経験を有する者を術者と規定しており、実施責任医師等の体制は適とした。</p> <p>実施医療機関の体制についても特段の問題はなく、研究体制に関しても、申請者を含む5施設が実施医療機関となっており、適と判断した。</p> <p>医療技術の有用性については不適と判断した。初回審査時には、対象疾患の妥当性と選択基準の適切性について議論がなされた。選択基準に関しては、初回審査時の計画から、生活自立度や併存疾患などの複合評価指数である「チャールソン併存疾患指数（CCI）3以上の者」（選択基準5）（ア）が追加された。</p> <p>一方対象疾患に関して、症例数設計の根拠としているレザフィリン光線力学的療法の臨床試験では、食道癌再発例を対象としていること、食道癌ではAPC療法の有効性を示すことが可能な患者が一定数存在する可能性が示唆されたことから食道癌を対象とすることに異論はないが、胃癌を対象とすることの妥当性について十分に説明されたと判断できなかったことから、今回の研究では対象疾患を食道癌に限定することが望ましいと考えた。</p> <p>その他の指摘事項には対応いただいた。</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： 遠藤

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 checked="" 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。）

# 1 食道癌と胃癌を同時に検討した研究がないこと（提示された資料では）。

# 2 提出された文献（2-46）によれば、胃癌に対する ESD では CCI $\geq$ 2 が Overall survival の規定因子になっているが、CCI $\geq$ 2 であっても 5 年生存率が 60% 期待できること。これを ESD ではなく、APC で治療したときに 60% の 5 年生存率が得られるのか疑問なこと。

# 3 提出された文献（2-49）によれば、85 歳以上という限定ですが、ESD 施行した群の 5 年生存率は 80% に対して Conservative treatment 群は 20% 程度であり、かなり悪いこと。そして他病死が多いこと。他病死する方々に APC を付加する意義がどれくらいあるのか疑問なこと。Fig3c をみるとなおさらその気持は強くなります。

# 4 提出された文献（2-48）では胃癌手術では CCI $\geq$ 6 が採用されていること。その CCI $\geq$ 6 における死亡率は 0.7%（4/598）であり、APC を行わなければならないほど手術死亡率は高くないこと。

# 5 提出された文献（2-47）では食道がん手術では CCI $\geq$ 2 が採用されており、その手術死亡率は 25.4% と高いこと。なので食道がんには APC は意義があるかもしれないこと。

以上を踏まえると、やはり試験対象は胃癌と食道癌を分けるべきであり、今回の試験は仮に行うのであれば食道癌のみに限定すべきと思います。

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。）

対象を食道癌のみに限定する。

【倫理的観点からの評価】 評価者： 掛江

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

当該研究計画が科学的・医学的に妥当であり、被験者保護の観点からも被験者が被るであろうリスクが IC によるリスクの引受けにより許容される範囲のものであるという前提があるのであれば、当該同意説明文書は、前回の先進医療合同会議及びその後の指摘事項についてほぼ適切に対応して頂いていることを確認した。ただし、下記の点について更にご検討を頂きたいため、現段階では不適とした。

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。）

以下の 2 点について、適切に対応頂くことを実施条件としたい。

- 1) 説明文書に今回追記された箇所、説明文書 3 頁の APC 療法の図の上の 3 行「APC 療法では、焼灼するエネルギーを増やしたり、焼灼する時間を長くすることで、粘膜層だけでなく粘膜下層の一部まで焼灼凝固することができます。」という説明があるが、当該研究計画における APC 療法では粘膜下層にがんが浸潤していても焼灼できるという誤解を招く記載と考える。被験者に過度な期待を持たせる可能性もあるので、削除もしくは適切な修正が必要と考える。

2) 説明文書 11 頁 (2) 予想される不利益の箇所の末尾に、再発した場合に改めて APC 療法で治療ができる旨加筆されているが、再発を早期に発見するための手立てについてご説明がないため被験者の不安への応えになっていないと考える。再発した場合に治療ができることに加え、再発の早期発見のためにどのような手立てが用意されているのか、被験者は自身で何ができるのか等を具体的に加筆する必要があると考える。

なお、実施条件とはしないが、説明文書をより理解しやすくするために以下の点について対応いただければと考えます。

- ① 説明文書 7 頁 (ウ) の 3 行目から「F1 以下の食道静脈瘤を合併している方…」は「食道静脈瘤が F1 以下である方、もしくは F2 または F3 の食道静脈瘤に対して内視鏡治療を施行して F1 以下になった方」とされた方が日本語として読みやすいと考えます。
- ② 説明文書 8 頁 (エ) 「血液疾患の方のうち、血小板が 3 万  $\mu\text{L}$  以上の方」は、研究計画書の記載と同様に「血液疾患の方のうち、血小板が減少しているが、血小板が 3 万  $\mu\text{L}$  以上の方」と記載いただいた方が理解しやすいと考えます。
- ③ 説明文書 9 頁 (2) 研究のスケジュールの箇所の 2 段落目、「術後 1 年 6 ヶ月 (72 週) まで経過観察が行われます。」のあとに「経過観察期間中は、12 週、24 週、48 週、72 週に来院いただき、上部消化管内視鏡検査を受けていただきます。」と加筆いただくと被験者の方に自分が APC 治療以外に何をされるのかが理解しやすくなると考えます。
- ④ 同意書・同意撤回書の署名欄の下線が消えているので修正ください。
- ⑤ 説明文書ではないが、【同意説明文書】新旧対照表の 2 頁 ○胃がんについての修正箇所ですが、(中略)以降は次の枠に重複して記載されていますので削除ください。

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 平川

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	適 ・ 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>試験デザイン、主要評価項目、統計的事項に変更はないことから、初回審査時と同様に、試験デザイン・統計解析計画そのものには特段の問題は認められないことから、統計学的観点から「適」と判断した。</p> <p>なお、単群デザインで生存割合又は全生存期間を評価する場合、超えるべき閾値生存割合又は閾値全生存期間を設定する必要があるが、本試験集団でもそれらの閾値が再現されることが十分な確度で保証できなければ、試験結果から生存割合の向上や生存期間の延長について結論を与えることはできない。ただし、この問題は局所奏効割合においても言えることであり、前回評価時に指摘したとおり、局所完全奏効割合の95%CIの下限が0.7を超えることが、APC療法の保険収載に資するエビデンスと見なされるのか論点となる。この仮説に臨床的意義が認められないのであれば、生存割合を主要評価項目とすることを実施の要件とし、（保険収載を判断する際の目安となる）超えるべき閾値を臨床的観点から設定するしかないと思われる。なお、3年生存率や5年生存率を追跡調査で評価することが予定されているが、追跡不能症例等が生じることが想定され、十分な精度での評価が困難になるかもしれない。追跡不能症例等が多い場合は、少なくとも保険収載の主たる根拠データにはならないと考える。</p> <p>なお、被験者の適格基準及び選定方法、治療計画の内容については、専門外の項目であり判断が困難であることから、主担当に委ねることとした。</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。）	

【1～16の総評】

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	54例		予定試験期間	4年6か月
<p>実施条件：下記コメントを参照のこと。</p> <p>対象疾患及び選択基準について再考すること。また、その他の指摘について対応すること。</p> <p>総合評価につきましては、部会で審議した上で最終決定したいと考えております。</p> <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。）</p> <p>（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）</p>				