

先進医療合同会議からの指摘事項1

先進医療技術名：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

令和5年12月7日

所属・氏名：

北海道大学病院 光学医療診療部

小野尚子

北里大学病院

田邊聡、石戸謙次

北海道大学病院

医療・ヘルスサイエンス研究開発機構

伊藤陽一、渡邊祐介

照会に伴い変更が生じた場合には、関係書類も併せて修正してください。

1. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答3」の1問目の回答において、「本臨床研究の対象は、基礎疾患等により外科的治療（手術）あるいはEMR、ESDが不耐と考えられる集団であり、5年生存割合は原病死よりも他病死が大きく影響することが予想され、」と記載されていますが、それならば、そもそも介入が不要な病変に対する技術にも捉えられます。生命予後の観点から、本医療技術の位置づけについて説明してください。

【回答】

生命予後について

本臨床研究の対象は、基礎疾患等により外科的治療（手術）あるいはESD/EMRが不耐と考えられる集団がありますが、背景疾患は多様であることを想定しています。研究計画書2.6に記載していますが、本臨床研究で対象とする肝硬変（例：非代償性肝硬変患者の3年目/5年目累積生存率は57.1%/32.2%、代償性肝硬変では83.0%/61.1%）や慢性透析患者であっても、一定程度の生命予後が残されています。外科的治療（手術）あるいはESD/EMRが不耐な事由として、基礎疾患等を含む多様な病状を想定しています。本臨床研究が想定する癌病変の未治療経過については、研究計画書2.5や10.1に記載の通り、数年後に進行癌に進行することで（胃癌自然史：ステージⅠの5年生存率は46.2%、病期Ⅱ以上は0%）、出血、嚥下障害、栄養障害、気道狭窄、誤嚥、瘻孔形成、胸痛発現等の症状を発症し、著しくQOLを低下させる病態を引き起こす可能性があります。出血を含む諸症状は、本臨床研究の対象患者が有する基礎疾患の病状悪化や、基礎疾患に対する治療継続の障壁となるなど、生命予後の悪化やQOL低下を助長する恐れがあります。なお、食道癌、胃癌の未治療自然史については後述

いたします。

抗凝固薬服用患者（国内推定 150 万人以上）や抗血小板薬服用者（国内推定 600 万人以上）では、癌進行による消化管出血により休薬しなければならない病態となり、休薬に係る血栓塞栓性合併症といった不利益が生じることも考えられます。当該医療技術が生命予後へ与える直接的影響は一様に説明することは困難ですが、局所癌病変制御により出血性合併症等の低減が期待でき、生命予後及び QOL の改善に寄与すると考えます。生命予後に関しては、本臨床研究実施期間終了後も追跡調査の継続を計画し、全生存割合（3 年生存率、5 年生存率）等について評価することとします。

ご指摘を受け、背景並びに本臨床研究実施期間終了後の追跡調査計画について記載整備を行います。

食道癌、胃癌の未治療自然史について

食道癌、胃癌に対する未治療自然史に関するエビデンスは疫学的な検討が中心であり、切除標本の病理診断が不能であることから、データの解釈には限界があります。引用した論文の報告時期に比べて、癌の早期診断や集学的治療、周術期管理が進歩していることから、内視鏡的切除や外科的切除の適応が拡大し、また、治療成績が向上している可能性があり、これらエビデンスの解釈には注意が必要となります。その上で、研究計画書で引用した参考文献等では、以下のデータが示されています。

- 国内 71 例の早期胃癌患者を対象とした Tsukuma らの後方視的検討においては、56 例中進行癌となる中央値は 44 ヶ月、5 年累積リスク 63%と報告されています（観察期間 6-137 ヶ月、平均 39 ヶ月）。非切除症例 38 例のうち、35 例が観察期間に死亡が確認され、23 例（66%）が原病死、9 例（26%）が他病死、3 例が不明であり、5 年疾患特異的生存率は 62.8%という結果が報告されています（観察期間 13-207 ヶ月、平均 72 ヶ月）。しかしながら、本報告では患者の年齢や併存疾患等の背景情報の詳細については報告されていません。

- 韓国 Oh らの 101 例（年齢中央値 68 歳[範囲 29-86 歳]）の胃癌自然史に関する後方視的検討では、TNM 病期に応じた未治療の胃がん患者の平均生存期間(95%CI)は、I 期で 63(47-78)ヵ月、II 期で 25(16-35)ヵ月、III 期で 13(9-17)ヵ月、IV 期で 10(5-15)ヵ月(p<0.001)でありました。また、胃癌の未治療患者の生存期間中央値[範囲]は、I 期で 58.0[5.9-144.8]ヵ月、II 期で 20.2[4.5-70.5]ヵ月、III 期で 12.6[2.7-33.2]ヵ月、および IV 期で 6.8[2.1-35.4]ヵ月であり、未治療患者の 5 年生存率は、I 期で 46.2%、II 期、III 期、IV 期でそれぞれ 0%という結果が報告されています。

- 米国癌データベースを用いた Keshava らの検討（未治療食道癌 598 例（扁平上皮癌約 4 割）、未治療胃癌 690 例）では、食道癌臨床病期 I 期の 5 年生存率は切除可能症例 10%（生存期間中央値 11.5 ヶ月）、切除困難症例 4.7%；胃癌臨床病期 I 期の 5 年生存率は切除可能症例 9.2%（生存期間中央値 8.6 ヶ月）、切除困難症例 0.5%という結果が報告されています。

- 中国 Guanrei らからの手術治療、放射線治療、化学療法いずれも拒否した早期

食道扁平上皮癌 90 例と早期胃噴門部腺癌 27 例の自然史（観察期間 19-78 ヶ月）では、早期食道扁平上皮癌患者の推定生存期間中央値は 75 ヶ月、5 年生存率は約 62.5%、早期胃噴門部腺癌の推定生存期間中央値は 73 ヶ月、5 年生存率は約 61.5%という結果が報告されています。しかしながら、本論文では、臨床病期の診断方法についての詳細は報告されていません。

このように早期胃癌、食道表在癌いずれも自然史に関する報告は少なく、診断技術や医療体制の異なる国外のエビデンスも含まれ、我が国の悉皆性の高いデータは乏しいです。しかしながら、早期胃癌、食道表在癌とも未治療の場合には 5 年で半数程度が進行癌になると推測され、原発巣からの出血、狭窄等により QOL の低下を引き起こし、併存疾患の病状増悪の原因となる可能性があります。患者の予後は全身状態や併存疾患、生活習慣などの影響を受けることから、本研究では生活自立度や併存疾患などの評価指標（Charlson Comorbidity Index: CCI）を用いてデータを収集し、当該技術の有効性評価の検討を行うこととしています。なお、本臨床試験の対象者として想定する高齢者に関しては、一般的には非高齢者と比較すると余命が短いものの、一定の余命があることが知られています（参考資料）。

（参考文献等）

・Guanrei Y, Songliang Q, He H, Guizen F. Natural history of early esophageal squamous carcinoma and early adenocarcinoma of the gastric cardia in the People's Republic of China. Endoscopy. 1988 May;20(3):95-8.

他の参考文献については研究計画書等を参照ください。

参考資料：厚生労働省「高齢者がん医療 Q&A 総論」

表 1 . 高齢者の平均余命

年齢(歳)	男	女
65	19.57	24.43
70	15.73	20.03
75	12.18	15.79
80	8.95	11.84
85	6.26	8.39
90	4.25	5.61

(厚生労働省 平成 29 年簡易生命表より)

2. 本技術の有用性を判断するためには、主要評価項目を局所の完全奏効割合ではなく生命予後の評価とするべきであると考えます。主要評価項目を生存率ではなく術後 12 週の完全奏効割合としたことについて合理的に説明してください。

また、主要評価項目を術後 12 週の完全奏効割合とした場合に、根治性の評価として組織学的な評価が必須ではないか検討してください。

【回答】

主要評価項目および根治性の評価について

本臨床試験の評価項目については、研究計画書 10.1 に挙げた事由の他、研究対象者は異なりますが、類似医療技術の薬事評価（保険収載）を行なったレザフィリン PDT の国内 相対試験（研究計画書 17.2）及び「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知、以下「ガイドライン」と略記）」を参考としました。本臨床試験はガイドラインにおける第 II 相試験に相当するものであり、臨床的意義のある治療効果として、通常、腫瘍縮小効果が用いられることを踏まえ、主要評価項目を局所完全奏効割合としました。

当該ガイドラインにおいて、全生存期間等、時間に依存する指標を主要評価項目として有効性を評価する場合、対照を置くランダム化比較試験の実施が推奨されています。しかしながら、研究計画書 6.1 に示すように本臨床研究の対象となる患者数が限定的であり、APC 療法と無治療経過観察をランダム化比較する臨床研究の実施は非常に困難であると考えます。

本臨床試験の対象は多様な疾病背景を持つ患者集団であり、適切なヒストリカルコントロールデータは存在しないものの、本臨床試験実施期間終了後も追跡調査の継続を計画し、全生存割合（3 年生存率、5 年生存率）等について評価することとします。

当該医療技術の組織学的評価については、抗血栓薬の投与を必要とする基礎疾患を有し休薬ができない者、透析や肝硬変患者、血小板が減少しているが 3 万/ μL 以上を有する者といった生検後出血の相対的リスクが高い集団が含まれることから、研究対象患者の安全性の担保及び内視鏡観察による正診率を考慮し APC 療法後の生検について決めました。しかしながら、抗血栓薬と生検後の出血に関する大規模な無作為化試験等のエビデンスが十分でないこと、有害事象の発症リスクと組織診断の重要性を考量し、主要評価項目である局所遺残再発に関する存在診断の蓋然性担保のため、原則、APC 療法後の生検を実施いたします。

保険収載を目的とする当該臨床試験の評価項目について

本医療技術の保険収載が検討される場合には、本臨床試験の評価項目として定める局所奏効割合、全生存割合、安全性等を含め、その有効性については総合的に評価されるものと考えています。当該臨床試験の主要評価項目である局所奏効割合については臨床的意義のある治療効果のサロゲート指標として、一定の意義が認められています。当該技術の有効性として、局所奏効割合が検証された上で、全生存割合等のデー

夕と併せて保険収載に係る総合的な議論が行えるものと考えます。ご指摘のとおり、有効性の検討において全生存割合は重要な指標であることから、本臨床試験終了後も当該データの収集の継続を計画しております。

当該医療技術は、年齢やパフォーマンスステータス、併存疾患等を含めた患者の病状、ESD/EMR で合併症が生じた際のリスク等を鑑み、ESD/EMR の実施が困難と判断される患者を想定した救済的な治療であります。適応患者群は、併存疾患を有しない患者に比べて生命予後が短い可能性があります。研究計画書の背景に記述しており、一定程度の生命予後が残された方も含まれ、無治療での経過観察は癌病変からの出血等によって余命がさらに短縮する可能性があります。現状、様々な患者背景を想定していることから、生命予後に関する十分なデータが存在せず、本臨床試験の全生存割合、無再発生存期間の結果が重要になると考えています。

本臨床試験は、当該医療技術の優越性の検証を目的にすることが困難であり、保険収載に係る評価に資するデータの収集を目的としています。このことから、局所奏効割合、全生存割合、安全性等を評価項目と定め、データ収集及び解析を行うことを計画しています。当該医療技術の適応は、年齢や併存疾患等により vulnerable な者で、対象者が限定的であることから、主要評価項目を全生存割合とした場合、臨床試験においては以下の不都合が生じます。

- ・全生存割合：推定ベースとして設定する場合

推定ベースで全生存割合を定め、その妥当性を担保できるようにサンプルサイズを算出することは可能であります。しかしながら、比較するデータが存在しないことにより、当該試験によって算出される全生存割合の解釈が非常に難しくなります。仮に、5年生存割合70%（95%信頼区間：55-80%）となった場合、算出データの精度は担保されますが、臨床的意義についての評価及び解釈に課題が生じます。

- ・全生存割合：検定ベースとして設定する場合

目標とする期待全生存割合、許容できる閾値全生存割合を定めることでサンプルサイズを算出することが可能であります。しかしながら、期待値や閾値を設定するために参照すべきデータが乏しく、本臨床試験の科学的妥当性に問題が生じると考えられます。

全生存期間等を主要評価項目として設定する場合には、前述の理由を含め、対照を置いたランダム化比較試験が必要となります。対象者が少なく、倫理的にもランダム化比較試験の実施が困難な状況下において、癌治療の有効性を評価する当該単群臨床試験では、臨床的意義のある治療効果指標として、統計学的な観点からも局所奏効割合は主要評価項目として許容されるものと考えます。

（参考文献等）

- ・ Hatogai K, Yano T, Kojima T, Onozawa M, Daiko H, Nomura S, Yoda Y, Doi T, Kaneko K, Ohtsu A. Salvage photodynamic therapy for local failure after

chemoradiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2016 Jun;83(6):1130-1139.e3.

- Yano T, Kasai H, Horimatsu T, Yoshimura K, Teramukai S, Morita S, Tada H, Yamamoto Y, Kataoka H, Kakushima N, Ishihara R, Isomoto H, Muto M. A multicenter phase II study of salvage photodynamic therapy using talaporfin sodium (ME2906) and a diode laser (PNL6405EPG) for local failure after chemoradiotherapy or radiotherapy for esophageal cancer. *Oncotarget.* 2017 Mar 28;8(13):22135-22144. doi: 10.18632/oncotarget.14029.
- 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知(令和3年3月31日・薬生薬審発0331第1号)「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc5801&dataType=1&pageNo=1

3. 本医療技術では、組織を焼灼するために、治療時に断端の組織学的評価ができないというデメリットがあると考えられます。胃癌治療ガイドライン第6版では、内視鏡的根治度C 1の場合には転移の危険性が低いことから焼灼術が治療選択の一つとして挙げられていますが、内視鏡的切除術による組織診断が実施されていることが前提となっています。また、食道癌診療ガイドライン2017年版では、「治療前壁深達度診断には限界があり、(略)切除標本による組織診断は、追加治療の要否決定に重要である」旨の記載があり、組織凝固により組織診断が不可能となるAPC療法を実施した場合、患者に追加治療の要否決定機会を喪失するという不利益が生じる可能性が否定できません。

APC療法を行うことで治療時の組織学的評価が不能になるデメリットを研究実施計画書で詳細に論述し、その旨を予想される不利益として説明文書にも記載してください。

【回答】

内視鏡検査における粘膜内癌の深達度診断及びAPC療法における組織凝固焼灼効果範囲(深達度)に係る情報を追加し、研究計画書並びに同意説明文書の記載整備を行います。本研究への参加時点における対象は、基礎疾患等により外科的治療(手術)あるいはEMR/ESDが不耐と考えられ、標準的な治療が困難な患者であります。本研究の説明を行う時点では、追加治療の決定機会の喪失になること不利益の可能性は低いですが、病状の変化等により治療選択肢が増える可能性も考慮し、同意説明文書の記載整備を行います。

- 内視鏡検査における粘膜内癌の深達度診断について

cT1a(M)の早期胃癌、壁深達度cT1a-EP/LPMの食道表在癌の内視鏡観察による深達度診断正診率が、より深い壁深達度を有する癌病変と比較し最も高いことが一貫して報告されている。内視鏡観察による正診率と後述するアルゴンプラズマ凝固焼灼療法の組織凝固焼灼効果、これまでのEMR/ESD治療の実績を総合的に考慮し、当該治療の適応を決定した。

- ・ 食道表在癌（扁平上皮癌）

（適格基準）壁深達度 cT1a-EP/LPM の食道表在癌（扁平上皮癌）については、腫瘍の長径 3cm 以下、周在性 1/3 周以下、cT1a-EP/LPM 相当の病変としました。しかしながら、後述の深達度診断正診率低下の要因として腫瘍径増大があること、腫瘍径増大による APC 療法自体の手技時間延長や局所制御能低下が懸念されること、また過去の APC 療法の実績報告を踏まえ、腫瘍の長径については 2cm 以下に変更することを検討する。

通常内視鏡観察による深達度診断の正診率は T1a-EP/LPM 94% , T1a-MM/SM1 66-74% , SM2/SM3 61-74% , 食道表在癌全体で 85-89%程度と報告。一般的に普及している特殊光併用拡大内視鏡観察による深達度診断の正診率は、T1a-EP , LPM で 95.0% (AVA 出現率は T1a-EP/LPM で 17.0%) , T1a-MM , SM1 で 80.0% , SM2 , SM3 で 100% , 全体の正診率は 92.3%とされている。腫瘍径が大きくなることにより正診率が低下する傾向が報告されている。

- ・ 早期胃癌 [腺癌(乳頭腺癌、高分化型管状腺癌、中分化型管状腺癌の一般型)]

（適格基準）壁深達度 cT1a(M)の早期胃癌（腺癌）については、診療及び研究として実績の豊富な EMR/ESD 絶対適応病変である腫瘍の最大径 2cm 以下、分化型、cT1a(M)、潰瘍がない病変。なお、本研究では EMR/ESD 絶対適応病変である病変を対象としているが、胃癌取り扱い規約第 15 版では、食道表在癌に相当する呼称が存在しないことから本研究計画では早期胃癌と記載統一した。早期胃癌自体は SM 癌も含まれることから、胃癌治療ガイドライン第 6 版並びに胃癌に対する ESD/EMR ガイドラインの表現に準じて肉眼的粘膜内癌に相当する。通常内視鏡観察による深達度診断の正診率は、M 癌全体で 85%程度であり、未分化癌、潰瘍あり、腫瘍の最大径 2cm より大きい病変では正診率が低下する傾向が指摘されている。

（参考文献等）

- ・ 食道表在癌の深達度診断 千野 修, 幕内 博康, 島田 英雄, 小澤 壯治, 中村 直哉, 今井 裕 2015 年 57 巻 5 号 p. 1243-1253
- ・ 門馬久美子, 吉田 操, 藤原純子ほか. 食道表在癌の深達度診断 通常観察と色素内視鏡. 胃と腸 2011; 46:650-63.
- ・ 藤原純子, 門馬久美子, 藤原 崇ほか. 食道表在癌の深達度診断 通常観察の立場から. 胃と腸 2010; 45:1483-95.
- ・ Matsueda K, Ishihara R. Preoperative Diagnosis and Indications for Endoscopic Resection of Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma. J Clin Med. 2020 Dec 23;10(1):13.
- ・ Choi J, Kim SG, Im JP, Kim JS, Jung HC, Song IS. Endoscopic prediction of tumor invasion depth in early gastric cancer. Gastrointest Endosc. 2011 May;73(5):917-27.
- ・ Abe S, Oda I, Shimazu T, Kinjo T, Tada K, Sakamoto T, Kusano C, Gotoda T. Depth-predicting score for differentiated early gastric cancer. Gastric

Cancer. 2011 Mar;14(1):35-40.

- APC 療法による組織効果範囲（深達度）について

本研究で行うアルゴンプラズマ併用高周波凝固焼灼療法は、消化管粘膜表層組織を凝固し、細胞死を引き起し、癌組織を焼灼するものである。当該医療技術は癌粘膜組織の細胞死を目的とするが、ヒトの摘出胃を用いた ex vivo 研究や生体豚の胃に対する APC 療法において、出力設定、作用時間により組織効果深達度が深化すること、概ね粘膜下層までの凝固変性が起こることが報告されている。本臨床研究の対象となる粘膜内癌の凝固焼灼に加え、粘膜下層の細胞死を起こすことができ、既報においても早期胃癌 T1b (SM) や食道表在癌 T1a-MM/SM 病変に対する APC 療法とその有効性が報告されている（本臨床研究の適格基準に比べ深達度の深い T1b(SM) 病変への有効性データが複数の既報に含まれている）。本臨床研究では、内視鏡深達度診断の限界を踏まえ、APC 療法の有効性が優れている早期胃癌 cT1a(M)、食道癌 T1a-EP/LPM に対象を限定した。

（参考文献等）

- Sagawa T, Takayama T, Oku T, et al. Argon plasma coagulation for successful treatment of early gastric cancer with intramucosal invasion. Gut 2003;52:334-339.
- Gong EJ, Ahn JY, Jung HY, Park YS, Na HK, Jung KW, Kim DH, Lee JH, Choi KD, Song HJ, Lee GH, Kim JH. Effects of argon plasma coagulation on human stomach tissue: An ex vivo study. J Gastroenterol Hepatol. 2017 May;32(5):1040-1045. doi: 10.1111/jgh.13636. Erratum in: J Gastroenterol Hepatol. 2017 Nov;32(11):1902.
- Norton ID, Wang L, Levine SA, Burgart LJ, Hofmeister EK, Yacavone RF, Gostout CJ, Petersen BT. In vivo characterization of colonic thermal injury caused by argon plasma coagulation. Gastrointest Endosc. 2002 May;55(6):631-6.
Lee KM, Kim YB, Sin SJ, Jung JY, Hwang JC, Lim SG, Yoo BM, Kim JH, Cho SW. Argon plasma coagulation with submucosal saline injection for gastric adenoma on outpatient basis. Dig Dis Sci. 2009 Dec;54(12):2623-8.

4 . 食道癌診療ガイドライン 2017 年版では、内視鏡的切除不能例に対する治療として APC 療法等を考慮することが提示されていますが、本研究で計画されている適格基準 4) に示された基礎疾患を一つでも有している患者が内視鏡的切除不能例として一般的であるかという点に疑問があります。

選択基準 4) において、基礎疾患等が複数存在する患者を研究対象者とすることに変更するか、それぞれの基礎疾患等が単独で存在することにより EMR 及び ESD が施行でき

ない理由を説明してください。

【回答】

併存疾患等を有するハイリスク患者に限定した合併症発生率の報告はありませんが、高齢者胃 ESD の合併症については、後出血 2.6-15.2%、穿孔 1.7-4.5%、誤嚥性肺炎 0.9-4.5%と報告されています¹⁾。さらに、抗血栓療法施行中の高齢者 ESD の合併症については、後出血 9.7-38%、ヘパリン置換後の後出血 33-57%、血栓塞栓症 0.5-4.2%と報告されており、抗血栓療法中の高齢者では後出血の頻度が高く、少数ではありますが血栓塞栓症を認めています。また、慢性腎臓病患者（CKD）については、技術的に ESD が可能である一方で、透析患者や抗血栓薬（抗血小板薬・抗凝固薬等）の内服を要し併存疾患を有する CKD、肝硬変を有する CKD の出血合併症に注意する必要があると報告されています（表 1）。また、肝硬変患者に対する胃 ESD の安全性は許容範囲と報告されていますが、後述の日本消化器内視鏡学会主導の消化器内視鏡関連の偶発症全国調査に比べて後述の報告では合併症の発生率が高い傾向にあります（表 2）。加えて、肝硬変が進行するほど手技関連合併症の発生リスクが高くなると報告されています。

表 1 慢性腎臓病患者に対する ESD（参考文献より抜粋、一部改変）

	CKD, n/ 病変, n	透析, n	HR, n	完全一括切 除(R0), %	消化管穿 孔, n(%)	出血, n(%)	死亡, n(%)
Goto et al	7/9	7	ND	100/100	0 (0)	1 (14)	0 (0)
Kwon et al	17 ¹⁾ /19	8	ND	94.7/94.7	0 (0)	3 (17.6)	ND
Numata et al	63 /79	12	2	89.9/89.9	3 (4.8)	11 (17.5) ²⁾	2 (3.2)
Yoshioka et al	144/ 144	19	7	95.8/86.1	6 (4.2)	8 (5.6) ³⁾	0 (0)

HR: ヘパリン置換; ND: Not described

1 腹膜透析患者 2 名を含む 2 血液透析患者で 33.3% (5/15)、非透析患者で 9.4% (6/64) (P < 0.05)

3 晩期出血を CKD stage3 で 1.1% (1/92)、stage4 で 13.0% (3/23)、stage5 で 13.8% (4/29) に認め、うち 5 名に輸血療法を施行

表 2 肝硬変患者に対する ESD（参考文献より抜粋、一部改変）

	Patients, n/ 病変, n	Child-pugh (A/B/C), n	完全一括切 除(R0), %	消化管穿孔	出血	死亡, n
Ogura et al	15/18	9/6/0	88.9/77.8	0 (0)	3 (20)	0 (0)
Kwon et al	18/22	13/3/2	90.9/86.4	1 (5.6)	ND, approx.9 (50)	ND
Choi et al	23/ 23	20/3/0	86.2/82.6	0 (4.2)	1 (4.3)	ND

Repici et al	5/5	4/1/0	100/100	0 (0)	2 (40)	0 (0)
Kato et al	69/69	53/15/1	99/90	1 (1.5)	4 (5.8)	0 (0)

ND: Not described

日本消化器内視鏡学会が主導した消化器内視鏡関連の偶発症に関する全国調査（2008年～2012年の5年間）²⁾では、胃ESDの偶発症発生率は2.819%、死亡例が13例であり、食道ESDの偶発症発生率は2.847%、死亡例は1例でありました。APC療法を含む熱凝固法等については、胃の偶発症発生率が0.995%、食道が0.216%、死亡例は胃1例、食道0例でありました。御指摘のように標準治療であるESDを忌避することは、ESD技術の進歩及び安全性の向上により少なくなっていると考えますが、全国調査結果においては内視鏡治療の適応拡大等に応じて偶発症の発生件数も増加傾向にあるとされています。

透析中の抗血栓薬服用者、心筋梗塞の治療歴のある高齢者では、ESDによる後出血のリスクは高く、頻回の出血が起これば生命にかかわる可能性も危惧されます。これからの患者高齢化を考慮すると当該医療技術の対象患者は限定的ではありますが、一定程度存在することを踏まえ、保険診療上の治療選択肢の一つとして意義はあると考えます。当該医療技術の選択基準の厳格化により、APC療法に起因する原病死のリスクを最小化できるものと考えます。また、ご指摘を受け、透析や肝硬変等の疾病単独の選択基準から、チャールソン併存疾患指標（Charlson comorbidity index：CCIと略記）を用いることとします。

改訂前	改訂後
<p>4) 外科的治療（手術）あるいはEMR、ESDに不耐な者で、以下の(ア)～(ケ)のいずれかを有する</p> <p>(ア) 血液透析、腹膜透析を問わず透析を行っている者</p> <p>(イ) 抗血栓薬の投与を必要とする基礎疾患を有し、休薬ができない者</p> <p>(ウ) Child-Pugh分類A及びBの肝硬変を合併している者</p> <p>(エ) F1以下の食道静脈瘤を合併している者またはF2もしくはF3に対して内視鏡治療を施行しF1以下になった者</p> <p>(オ) 血液疾患のうち、血小板が減少しているが3万/μL以上を有する者</p> <p>(カ) NYHA分類 までの慢性心不全を合併している</p>	<p>4) 外科的治療（手術）あるいはEMR、ESDの実施が困難と判断される者</p> <p>5) 以下の(ア)～(カ)のいずれかを有する者</p> <p>(ア) チャールソン併存疾患指数（Charlson Comorbidity Index）が3以上の者</p> <p>(イ) 抗血栓薬の投薬を必要とする併存疾患を要し、休薬により血栓塞栓症の高発症群*に該当する者</p> <p>*「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン Vol.54(7), Jul.2012」参照</p> <p>(ウ) F1以下の食道静脈瘤を合併している者、またはF2もしくはF3に対して内視鏡治療を施行しF1以下になった者</p>

<p>(キ) 慢性呼吸不全により酸素投与をしている者</p> <p>(ク) 軽度～中等度の認知症</p> <p>(ケ) (ア)～(ク)に該当しないが、ECOG Performance Status (PS) 1～3の者(PS Scoreが4の患者は除く)</p> <p>(以下略)</p>	<p>(エ) 血液疾患のうち、血小板が減少しているが3万/μL以上を有する者</p> <p>(オ) 慢性呼吸不全により酸素投与をしている者</p> <p>(カ) 過去に内視鏡治療歴があり、その癒痕部に試験対象病変がある者</p> <p>6) ECOG Performance Status (PS) 1～3の者(PS Scoreが4の患者は除く)</p> <p>(以下略)</p>
--	---

侵襲的治療前の患者の併存疾患と死亡率について広く用いられる評価指標として、1987年にCharlsonらによって提唱されたCCIは、2011年に我が国2,361,957名(65歳以上56.9%)の診療情報を含む6カ国のデータベースを用いてスコアリングシステムが更新されました。再検討されたCCIスコアリングにおいて、我が国の在院死亡率(18歳以上)はCCIスコア3で10%程度に達し、CCIスコア増加に伴って死亡率が上昇することが報告されています³⁾(表)。75歳以上の食道ESDに関する我が国の後方視的検討においても、CCI2が術後死亡に関連する唯一のリスク因子として報告されています(hazard ratio 7.92, 95%CI:3.42–18.3, $p < 0.001$)⁴⁾。85歳以上の超高齢胃癌患者に対する無治療とESDを比較した後方視的多施設共同研究では、CCI3が生命予後を短縮する因子であることが報告されています(hazard ratio 3.25, 95%CI:1.59–6.63, $p < 0.01$)⁵⁾。他方、CCIスコアが低い超高齢患者に対するESDは、癌関連症状による癌死リスクの低減に寄与する可能性があると考えられます。内視鏡的治療ではCCIと生命予後に関する報告が散見されますが、術後合併症や治療関連死亡に関する報告は限定的となっています。食道癌手術に関しては、スウェーデンや米国のレジストリ研究からCCI2以上で術後合併症が上昇することが報告され、特に肺疾患、心疾患、糖尿病、脳血管疾患、認知症、片麻痺を有する患者の術後合併症リスクの上昇が報告されています⁶⁾。胃切除については、我が国から年齢調整CCI6が術後合併症リスク因子として報告されています⁷⁾。この報告では、胃癌患者のベースライン得点が2点であり、40歳以上で10歳毎に1点加点され、60歳胃癌患者ではCCIスコア2が術後合併症の発症リスク因子に相当することになります(70歳ではCCIスコア1に相当する)。本臨床研究で使用する「JCOG高年齢者研究ポリシー推奨高年齢者機能評価ツール:CCI(Charlson Comorbidity Index)アップデート・バージョン」(PRT 8.1.1 研究対象者背景情報を参照)は、我が国の約223万人の診療データを含めてアップデートおよび妥当性を再検証されたCCIスコアリングとなります。1987年にCCIが提唱されてから広く使用されていますが、併存疾患の治療及び周術期管理の向上などを受け、当時のスコアリングシステムの妥当性が再検討され、2011年にアップデートされたものになります。以上のことより、本試験で上記CCI指標を使用することは妥当であると考えました。

表 . CCI スコアと在院死亡率 (%)

	CCI スコア						
	0	1	2	3	4	5	6
日本 (2008)	2.6	4.6	6.9	9.9	13.4	17.8	20.0

参考文献より一部改変

CCI に含まれる併存疾患 (8.1.1 研究対象者背景情報を参照) : 心筋梗塞、うっ血性心不全(労作時呼吸困難、夜間呼吸苦、薬物療法に反応した例)、末梢血管疾患(間欠性跛行、バイパス術後、壊疽、未治療の胸腹部大動脈瘤(6 cm 以上)を含む、脳血管障害(後遺症のほぼない脳血管障害既往、一過性脳虚血発作)、認知症、慢性肺疾患(軽労作で呼吸困難を生じるもの)、膠原病(全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、混合性結合組織病、リウマチ性多発筋痛症、中等度以上の関節リウマチ)、消化性潰瘍、軽度肝疾患(門脈圧亢進を伴わない軽度の肝硬変、慢性肝炎)、糖尿病(3大合併症なし、食事療法のみは除く)、片麻痺(対麻痺も含む。脳血管障害に起因していなくても可)、中等度-高度腎機能障害(Cre 3mg/d、透析中、腎移植後、尿毒症)、糖尿病(3大合併症のいずれかあり、糖尿病性ケトアシドーシスや糖尿病性昏睡での入院歴)、固形癌(過去5年間に明らかに転移なし)、白血病(急性白血病、慢性白血病、真性赤血球増加症)、リンパ腫(リンパ肉腫、マクログロブリン血症、骨髄腫含む)、中等度-高度肝機能障害(門脈圧亢進を伴う肝硬変)、転移性固形腫瘍、後天性免疫不全症候群(AIDS)/ヒト免疫不全ウイルス(HIV)

(参考文献等)

- 1) Nishida T, Kato M, Yoshio T, et al. Endoscopic submucosal dissection in early gastric cancer in elderly patients and comorbid conditions. *World J Gastroenterol* 2015;7(5): 524-531
- 2) 古田 隆久, 加藤 元嗣, 伊藤 透, 他 . 日本消化器内視鏡学会医療安全委員会 . 日本消化器内視鏡学会医療安全委員会消化器内視鏡関連の偶発症に関する第6回全国調査報告 2008年~2012年までの5年間 . *Gastroenterological Endoscopy* : 58巻9号:1466-1491(2016)
- 3) Quan H, Li B, Couris CM, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 2011 Mar 15;173(6):676-82.
- 4) Nakajo K, Abe S, Oda I, et al. Impact of the Charlson Comorbidity Index on the treatment strategy and survival in elderly patients after non-curative endoscopic submucosal dissection for esophageal squamous cell carcinoma: a multicenter retrospective study. *J Gastroenterol*. 2019 Oct;54(10):871-880
- 5) Yamada S, Dohi O, Harusato A, Iwai N, Horie R, Yasuda T, Yamada N, Horii Y, Majima A, Zen K, Kimura H, Yagi N, Naito Y, Itoh Y. Endoscopic Submucosal

Dissection for Early Gastric Cancer in Patients Aged 85 Years Old or Older Is Associated with a Good Prognosis Compared to Conservative Treatment without Any Invasive Procedure. *Digestion*. 2022;103(5):386-396.

- 6) Cheng Z, Johar A, Gottlieb-Vedi E, et al. Impact of co-morbidity on reoperation or death within 90 days of surgery for oesophageal cancer. *BJS Open*. 2021 Jan 8;5(1):zraa035.
- 7) Maezawa Y, Aoyama T, Kano K, et al. Impact of the Age-adjusted Charlson comorbidity index on the short- and long-term outcomes of patients undergoing curative gastrectomy for gastric cancer. *J Cancer*. 2019 Aug 29;10(22):5527-5535.

熱凝固法等には APC 療法、PDT 等が含まれます。研究計画書に記載の厚生労働省第 5 回 NDB オープンデータベース及び専門医の意見から、熱凝固法等については、APC 療法が大半を占めるものと推測されます。

チャールソン併存疾患指数(CCI)とは、1987 年に Charlson らによって提唱された併存疾患の評価指標であり、点数化された併存疾患の合計点数をもって患者の短期的な死亡リスクの評価を行うものとして広く用いられている指標です。

5 . APC 焼灼治療の適応を広くすると、リンパ節転移陽性の症例を含んでしまうことが危惧されます。そのため、適応病変は可及的に狭くするべきであると考えます。川田らの報告によれば、APC で制御されうる病変は大きさ 2 cm 以下、深達度 T1a-EP/LPM の病変とされています。

適応となる食道病変を長径 2 cm 以下に変更するか、3 cm 以下とする妥当性を説明してください。

【回答】

● 食道病変について

本臨床研究の適格基準として、壁深達度 cT1a-EP/LPM の食道表在癌（扁平上皮癌）については、腫瘍の長径 3cm 以下、周在性 1/3 周以下、cT1a-EP/LPM 相当の病変としました。しかしながら、前述の深達度診断正診率低下の要因として腫瘍径増大が指摘され、腫瘍径増大により APC 療法自体の手技時間延長や局所制御能低下が懸念されること、また過去の APC 療法の実績報告を踏まえ、食道表在癌の長径については 2cm 以下に変更します。

● ESD/EMR 施行対象患者について

異時性多発症例につきましては食道癌のみならず胃癌も 10%程度で発生することが報告されています。繰り返す内視鏡治療による癒痕化によって安全な ESD/EMR が困難な症例は、食道表在癌のみならず早期胃癌でも見受けられます。

食道表在癌、早期胃癌とも ESD が標準治療である我が国においては、実臨床において可能な限り ESD が施行されます。しかしながら、ESD による合併症（出血、穿孔等）により緊急手術が必要になった場合の耐術能等を考慮すると、APC 療法による救済的な治療で恩恵を受ける患者が少数ではありますが存在します。日本消化器内視鏡学会が主導した消化器内視鏡関連の偶発症に関する全国調査（2008 年～2012 年の 5 年間）においても、腫瘍治療全体（全消化管）の熱凝固法等が 5 年間で 6038 件実施され、うち食道は 2800 件弱、胃についても 2200 件強実施されているため、実施理由の詳細についてはわかりませんが、食道、胃の両臓器の腫瘍治療として一定の需要があると考えます。

（参考文献等）

- 古田 隆久, 加藤 元嗣, 伊藤 透, 他 . 日本消化器内視鏡学会医療安全委員会 . 日本消化器内視鏡学会医療安全委員会消化器内視鏡関連の偶発症に関する第 6 回全国調査報告 2008 年～2012 年までの 5 年間 . Gastroenterological Endoscopy : 58 巻 9 号 :1466-1491 (2016)

6 . 説明文書の 9 ページ目に、APC 療法後に 10%弱再発するが、改めて APC 療法を行うことで多くの場合に治療できると記載されているのみであり、曖昧な表現と捉えられます。過去の論文ではどれ程の割合で再発治療可能であったかを記載してください。

【回答】

既報については観察研究が主であり、本臨床研究と比べて深達度の深い病変が一定数含まれていますが、局所遺残再発病変に対する再 APC 療法については、概ね良好な局所制御成績が報告されています。局所遺残再発に対する治療について示されていない 9 例を除き、局所遺残再発 42 例のうち 25 例（60%）に再 APC 療法が実施され、それぞれ観察期間内で遺残再発所見を認めていません（複数回の再 APC 療法実施を含む。再 APC 療法後の成績がないものは遺残再発なしとカウントした場合）。この点について、研究計画書及び説明同意文書の記載整備を行います。

対象疾患	報告者, 雑誌名	報告年	症例数 (病変数)	局所奏効割合	局所遺残再発について
1 食道癌	Nomura T, J Nippon Med Sch ¹	2007	10 (10)	0.8 (8/10)	局所遺残再発 2 例に対して、再度 APC 療法を施行（経過詳細不詳）。1 例は初回広範囲腫瘍（詳細不詳）。
2 食道癌	Tahara.K, W J Gastro* ²	2012	17 (21)	0.905 (19/21)	局所遺残再発 2 病変に対して再度 APC 療法を施行し、36 ヶ月再発なし

3	食道癌	川田ら, 日気食会報* ³	2014	70 (87)	0.929 (65/70)	局所遺残再発 5 例 (詳細不明)
4	食道癌	Kubota.Y, Turk J Gastro* ⁴	2020	45 (81)	0.975 (79/81)	局所遺残再発 2 病変に対して再度 APC 療法を施行し、36 ヶ月再発なし
5	胃癌	Sagawa.T, Gut ⁵	2003	27	0.96 (26/27)	6 ヶ月後に局所再発病変に対して APC 療法を再度実施し局所制御。39 ヶ月再発所見なし
6	胃癌	Kitamura.T, GIE* ⁶	2006	40	0.90 (36/40)	局所遺残再発の 4 例はいずれも cT1b(SM)
7	胃癌	Ahn JY, Surg Endosc ⁷	2013	71	0.789 (56/71)	局所遺残再発 15 例中 7 例に APC 療法を施行。(詳細不明)
8	胃癌	Jun SJ, Surg Endosc ⁸	2013	116	0.962 (102/106)	4 例に対して APC 療法を実施(1 例は計 4 回)し、全例で局所遺残再発なし(観察期間中央値 36.8 ヶ月)
9	胃癌	Lee DH, Korean J Gastroenterol ⁹	2017	97 (108)	0.845 (82/97)	局所遺残再発 15 例中 6 例に APC 療法を施行し、全例で再発なし。(観察期間 3-27 ヶ月)
10	胃癌	Kim.B, Medicine ¹⁰	2018	59	0.983 (58/59)	初回 APC 療法 3 ヶ月後の局所遺残再発 1 例に対して、再度 APC 療法を施行し再発なし

以上

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 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。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、手術と比べ低侵襲であり、EMR/ESD と同程度の治療成績を有する 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胃粘膜内癌患者を対象に、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</p> <p>○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</p> <p>○予定試験期間：4 年 6 か月</p> <p>○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 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	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>アルゴンプラズマ併用高周波凝固焼灼療法（以下「APC 療法」）は、アルゴンガスを標的表層組織に噴霧し、電気手術器により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実施されている手技である。</p> <p>胃癌治療ガイドライン第6版では内視鏡的根治度 C-1 の場合には転移の危険性が低いことから焼灼法が治療選択の一つとして挙げられているが、内視鏡的切除術による組織診断が実施されていることが前提である。また食道癌診療ガイドライン2017年版では、内視鏡的切除不能例に対する治療として APC 療法等を考慮することが提示されているが、本研究で計画されている適格基準4) に示された基礎疾患を一つでも有している患者が内視鏡的切除不能例として一般的であるかという点に疑問がある。</p> <p>食道癌診療ガイドラインでは、「治療前壁深達度診断には限界があり、（略）切除標本による組織診断は、追加治療の要否決定に重要である」旨の記載があり、組織凝固により組織診断が不可能となる APC 療法を実施した場合、患者に追加治療の要否決定機会を喪失するという不利益が生じる可能性が否定できないため、症例選択は慎重に行う必要があると考えられる。</p> <p>また主要評価項目については、術後 12 週の局所完全奏功割合が設定されているが、癌治療の有効性として根治性の評価が必要と考えられ、組織学的な評価を主要評価とする必要がないか検討する必要があると考える。</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>	

【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 ・ 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ 不適
3. 医療技術の有用性等	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> <ul style="list-style-type: none"> ・ APC 焼灼治療の適応を広くすると、リンパ節転移陽性の症例を含んでしまうことが危惧される。そのため、適応病変は可及的に狭くすべきである。川田論文によれば APC で制御されうる病変は大きさ 2cm 以下、深達度 T1a-EP/LPM の病変とされている。 ・ また焼灼によって組織学的検索ができないデメリットを患者に十分説明することが大前提と思われる。 ・ 再発後の治療についても患者にわかりやすく記載する必要がある。 	
<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。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 食道病変は大きさ 2cm 以下とする。 	

- ・同意書に組織学的検索ができないデメリットについて記載する。
- ・APC 療法後に約 10%再発すると記載されているが、再発後の治療については『多くの場合に治療できる』と記載されている。やや曖昧なので、過去の論文で何%くらいが再発治療可能だったのか記載すべきである。

【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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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内のものであると仮定するならば、当該同意説明文書は照会事項、指摘事項等について適切に修正されたことを確認したため適とする。 なお、補償内容については問題ないことを確認した。		
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。） 被験者保護の観点から、当該研究計画において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内のものであると判断された場合については、同意説明文書にその内容の追記が不可欠である。また、当該医療技術の有用性等について、現行の同意説明文書に記載されている内容が被験者に過大な期待を持たせるものであると判断された場合は、その記載内容の修正も必要となる。部会当日の議論によっては、改めて同意説明文書の評価が必要となることを申し添える。		

【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	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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	・ 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	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<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。） 【期待される適応症、効能及び効果】		

本試験がEMR/ESDの実施が困難である患者を対象としていることを踏まえると、効能効果として「食道表在癌、早期胃癌」という表現が認められる可能性は低いと考えるが、期待される適応症として、これらのがん種を設定しておくことは差し支えないと考え「適」と判断した。

【有効性及び安全性の評価方法：主要評価項目、仮説の妥当性について】

事前照会事項に対する回答においては、本試験におけるAPC療法対象者に対する比較対照となる標準治療は存在しないことから、対象疾患、主要評価項目、内視鏡治療技術として類似性を総合的に考慮して、レザフィリンPDT試験の成績（術後6か月の局所完全奏効割合：0.885 [95%CI：0.689, 0.976]）を参考に、本試験の主要評価項目である12週の局所完全奏効割合の閾値奏効率を0.7に設定した旨が説明されている。

しかしながら、レザフィリンPDT試験と本試験では主要評価項目の評価時点が異なるにも関わらず当該試験の成績を参照できると考えた根拠、また95%CIの下限値を本試験の閾値に設定できると考えた根拠については、明確な回答が得られていない。したがって、本試験で対象とする患者集団において、12週の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判断が困難である。

他方で、照会回答にあるように、本試験の対象集団に対する標準治療は存在せず、また本試験と同様の対象集団・主要評価項目を用いた質の高い臨床試験が実施されていないのであれば、本試験成績がAPC療法のエビデンスを評価する重要なデータになると考える。当該回答の主張の臨床的妥当性については臨床の評価委員に委ねることとし、ここでは当該回答の主張に臨床的妥当性があるという前提で、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。

その他の項目については、特段の問題は認められないことから、「適」と判断した。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。

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
実施条件：下記コメントを参照のこと。				

選択基準及び、主要評価項目について、再考することが望ましいと考える。
ただし、総合評価については会議での議論を踏まえ、最終決定したい。

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。）

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： 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

2023年8月14日

所属・氏名：

北海道大学病院 光学医療診療部

小野尚子

北里大学病院

田邊聡、石戸 謙次

北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構

伊藤陽一、渡邊祐介

1. 研究計画書「2.6 本研究の意義」においては、EMR/ESD と同等の成績が得られれば APC 療法の意義があると説明されているのに対して、目標症例数設計の設定根拠においては、レザフィリン PDT と同等以上の有効性を示すことができれば APC 療法に臨床的に意義があると説明されています。APC 療法の臨床的意義を評価する上での比較対照となる治療法について再度説明し、本試験で示すべき APC 療法の臨床的意義について説明してください。

【回答】

本臨床試験の対象は、併存疾患等の事由から外科的治療(手術)あるいは EMR/ESD が困難であり、他に有効な治療法のない者である。保険診療においても、本臨床試験における APC 療法の対象患者群に対して比較対照となる標準治療はない。APC 療法の保険適用については、これまで診療報酬改訂時に診療成績(観察研究など)を用いて日本消化器病学会等から要望を行ってきたが、エビデンス不十分といった事由から保険収載に至っていない。このような背景を端緒に、食道表在癌及び早期胃癌(粘膜内病変)を対象とした APC 療法について、保険収載に資する信頼性の高いエビデンスの収集を目的に本多施設共同臨床試験を立案した。

食道表在癌、早期胃癌(粘膜内病変)に対する治療技術として APC 療法と EMR/ESD を比較した場合、APC 療法は EMR/ESD に比べて手技所要時間が短く、術後出血や消化管穿孔といった治療関連合併症が少なく、癌に対する一定の有効性が期待できる医療技術として位置付けられている。しかしながら、局所遺残再発において EMR/ESD と比べると APC 療法は一定の課題を有する。リンパ節転移のリスクが少ない食道表在癌、早期胃癌(粘膜内病変)に対しては、EMR/ESD による内視鏡的切除や外科的治療(手術)が標準治療である。しかしながら、本臨床試験は、併存疾患等の事由から EMR/ESD あるいは外科的治療(手術)が困難であり、他に有効な治療法のない者を対象としているため、比較できる治療法や参考とする臨床試験に乏しく、有効性の評価基準について課題があった。APC 療法と同様の対象疾患に対する内視鏡治療として、食道癌、胃癌に対する内視鏡的光線力学療法が保険収載されている

が、診療実績が非常に少なく、参考となる治療成績は限定的であった(K526-3 内視鏡的表在性食道悪性腫瘍光線力学療法、K653-4 内視鏡的表在性胃悪性腫瘍光線力学療法)。

厚生労働省 第5回 NDB オープンデータベース*

胃癌		食道癌	
	件数(%)		件数(%)
EMR/ESD	55175(55.4)	EMR/ESD	12412(68.2)
内視鏡的光線力学療法	0(0)	内視鏡的光線力学療法	134(0.7)
開腹手術	23105(23.2)	開胸手術	1734(9.5)
腹腔鏡手術	21431(21.5)	胸腔鏡手術	3835(21.1)
		縦隔鏡手術	90(0.5)
総数	99711	総数	18205

*平成30年度のレセプト情報及び平成29年度の特定健診情報

保険収載に資する治療成績を考慮するにあたり、本臨床試験と同様の対象、主要評価項目による質の高い臨床試験が存在しないことから、対象疾患、主要評価項目、内視鏡的局所治療技術としての類似性を総合的に考慮し、レザフィリン PDT 国内第II相試験(以下、レザフィリン PDT 試験)の治療成績を参考とすることとした。本試験の対象は、既収載医療技術であるレザフィリン PDT(K526-4 内視鏡的食道悪性腫瘍光線力学療法)に係る臨床試験に比べて保守的(粘膜内病変のみ)ではあるものの、優れた治療成績を有するレザフィリン PDT と同程度の有効性を期待することで、保険適用に資する APC 療法の臨床的意義が推定されるものと考えている。概念的な観点から「EMR/ESD と同等の成績が得られれば」との記載としたことから、ご指摘を踏まえて先進医療実施に係る関連書類に加え、臨床試験実施に係る関連諸書類を記載整備いたします。

2. レザフィリン PDT 国内第II相試験の対象患者は本試験の対象患者と異なるにもかかわらず、当該試験の局所完全奏効割合の95%信頼区間の下限をAPC療法の閾値奏効割合に設定できると判断した理由を具体的に説明してください。

【回答】

本臨床試験は、併存疾患等から外科的治療(手術)あるいはEMR/ESDが困難であり、他に有効な治療法のない者を対象とするため、有効性評価における確立した基準は存在しない。本臨床試験と同様の対象、主要評価項目による質の高い臨床試験が存在しないことから、対象疾患、主要評価項目、内視鏡治療技術としての類似性を総合的に考慮し、レザフィリン PDT 国内第II相試験(以下、レザフィリン PDT 試験)の治療成績を参考とすることとした。レザフィリン PDT 試験は、化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌を対象に、選択基準として外科手術または内視鏡的治療切除が困難、癌病変の壁深達度が固有筋層(T2)までの長径3cm以下、周在性が1/2周以下を含み、局所完全奏効割合を主要評価項目とした臨床試験であった。レザフィリン PDT 試験は、本臨床研究の対象と比較し壁深達度が深い癌病変を含むにも関わらず、当該治療の優れた局所完全奏効割合[95%信頼区間]は0.885[0.698, 0.976](23/26例)を示すものであった。本臨床試験では、癌の生物学的悪性度の観点からレザフィリン PDT 試験の対象に比べて保守的(粘膜内病変のみ)な選択基準であるものの、診療報酬におけるAPC療法の技術評価を目指す臨床試験であるため、優れた治療成績の基準としてレザフィリ

ン PDT を参考に閾値奏効割合を設定した。ご指摘を踏まえて先進医療実施に係る関連書類に加え、臨床試験実施に係る関連諸書類を記載整備いたします。

3. 期待奏効割合の設定根拠として示されている食道癌と胃癌の完全奏効割合の数値(平均、中央値、最小、最大)について、引用元の文献等を示してください。

【回答】

ご指摘の文献について、以下にまとめます。ご指摘を踏まえて先進医療実施に係る関連書類に加え、臨床試験実施に係る関連諸書類を記載整備いたします。

対象疾患	報告者, 雑誌名	報告年	症例数(病変数)	局所奏効割合
1 食道癌	Nomura T, J Nippon Med Sch ¹	2007	10 (10)	0.8 (8/10)
2 食道癌	Tahara.K, W J Gastro* ²	2012	17 (21)	0.905 (19/21)
3 食道癌	川田ら, 日気食会報* ³	2014	70 (87)	0.929 (65/70)
4 食道癌	Kubota.Y, Turk J Gastro* ⁴	2020	45 (81)	0.975 (79/81)
5 胃癌	Sagawa.T, Gut ⁵	2003	27	0.96 (26/27)
6 胃癌	Kitamura.T, GIE* ⁶	2006	40	0.90 (36/40)
7 胃癌	Ahn JY, Surg Endosc ⁷	2013	71	0.789 (56/71)
8 胃癌	Jun SJ, Surg Endosc ⁸	2013	116	0.962 (102/106)
9 胃癌	Lee DH, Korean J Gastroenterol ⁹	2017	97 (108)	0.845(82/97)
10 胃癌	Kim.B, Medicine ¹⁰	2018	59	0.983 (58/59)

* 本臨床試験グループからの報告

- 1) Nomura T, Miyashita M, Makino H, Maruyama H, Katsuta M, Kashiwabara M, Takahashi K, Sasajima K, Yamashita K, Tajiri T. Argon plasma coagulation for the treatment of superficial esophageal carcinoma. J Nippon Med Sch. 2007 Apr;74(2):163-7.
- 2) Tahara K, Tanabe S, Ishido K, et al. Argon plasma coagulation for superficial esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients. World J Gastroenterol 2012; 18:5412-5417.
- 3) 川田研郎、河野辰幸、中島康晃、他. 食道早期癌に対するアルゴンプラズマ焼灼法の長期成績. 日気食会誌 2014;65:314-321.
- 4) Kubota Y, Tanabe S, Ishido K, et al. Usefulness of argon plasma coagulation for superficial esophageal squamous-cell neoplasia in patients at high risk or with limited endoscopic resectability. Turk J Gastroenterol 2020;31:529-537.
- 5) Sagawa T, Takayama T, Oku T, et al. Argon plasma coagulation for successful treatment of early gastric cancer with intramucosal invasion. Gut 2003;52:334-339.
- 6) Kitamura T, Tanabe S, Koizumi W, et al. Argon plasma coagulation for early gastric cancer: technique and outcome. Gastrointest Endosc 2006;63:48-54.
- 7) Ahn JY, Choi KD, Na HK, Choi JY, Kim MY, Choi KS, Lee JH, Kim DH, Song HJ, Lee GH, Jung HY, Kim JH, Han S. Clinical outcomes of argon plasma coagulation for the treatment of gastric neoplasm. Surg Endosc. 2013 Sep;27(9):3146-52.

- 8) Jun SJ, Cho SJ, Choi IJ, et al. Argon plasma coagulation is safe and effective for treating smaller gastric lesions with low-grade dysplasia: a comparison with endoscopic submucosal dissection. Surg Endosc 2013;27:1211-1218.
- 9) Lee DH, Bae WK, Kim JW, et al. The Usefulness of Argon Plasma Coagulation Compared with Endoscopic Submucosal Dissection to Treat Gastric Adenoma. Korean J Gastroenterol, 2017;69:283-290.
- 10) Kim B, Kim BJ, Seo IK, Kim JG. Cost-effectiveness and short-term clinical outcomes of argon plasma coagulation compared with endoscopic submucosal dissection in the treatment of gastric low-grade dysplasia. Medicine (Baltimore). 2018 Apr;97(15):e0330.

4. 試験計画書の 17.3.2 主要評価項目に対する解析について、Clopper-Pearson 法に基づく 95%信頼区間を算出することを追記してください。副次的評価項目についても、用いる統計手法については記載しておくことを推奨します。また、欠測値の取扱い、サブグループ解析の項等について、統計解析計画書との記載内容が異なるように見受けられます。必要に応じて、試験計画書と統計解析計画書の整合性を取るようになしてください。

【回答】

ご指摘を踏まえて、主要評価項目、副次的評価項目、欠測値の取扱い、食道癌と胃癌のサブグループ解析について整合性を確認し、追記事項を整理した上で、先進医療実施に係る関連書類、臨床試験実施に係る関連諸書類の記載整備を行います。

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： 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

2023年8月22日

所属・氏名： 北海道大学病院 光学医療診療部 小野尚子

北里大学病院 消化器内科 田邊聡、石戸 謙次

北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 伊藤陽一 渡邊祐介

1. 観察期間を12週で十分とする根拠として、通常2カ月で治癒過程の瘢痕化が確認できるため、3カ月(12週)の評価で可能とされていますが、文献2-6では再発確認の平均日数が98.3日(41-141日)、文献2-7では、3カ月と7カ月で局所再発を認めた例が報告されています。また、例数設計に用いたKUTR-015-2試験では評価項目が異なるものの術後6カ月の評価期間を設定しています。本研究では術後72週までの観察期間を設けていますが、3カ月以降の局所再発を主要評価項目に含めなくても良いと考える理由についてご説明ください。

【回答】

ご指摘の文献情報は、日常診療として実施した当該技術について後方視的に検討した観察研究が主体となっており、アルゴンプラズマ高周波凝固焼灼(以下、APC)療法後の遺残再発病変の確認は画一的な時期に実施されておらず、局所遺残再発病変の評価時期を反映しているものではないと考えます。これら後方視的な検討において内視鏡治療後3ヶ月以内に局所遺残再発病変のおよそ9割が診断に至っている点、一般的に内視鏡的切除を行なった場合における消化管粘膜の修復は2ヶ月程度であることを踏まえ、本臨床試験では組織修復に係る個体差を考慮し、APC療法の局所完全奏効に係る評価時期を検討しました。

食道癌診療ガイドラインにおいて、内視鏡的切除不能な食道癌に対する治療の選択肢として光線力学療法(photodynamic therapy、以下PDT)とAPC療法が挙げられています。しかしながら、本臨床試験と同様の対象、主要評価項目による質の高い臨床試験が存在しないことから、対象疾患、主要評価項目、内視鏡治療技術としての類似性を総合的に考慮し、レザフィリンPDT国内第II相試験(KUTR-015-2試験。以下、レザフィリンPDT試験)を参考にしました。レザフィリンPDT試験は、化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌を対象に、選択基準として外科手術または内視鏡的治癒切除が困難、癌病変の壁深達度が固有筋層(T2)までの長径3cm以下、周在性が1/2周以下を含み、術後6ヶ月の局所完全奏効果割合を主要評価項目とした臨床試験であります。レザフィリンPDT試験は、本臨床研究の対象と比較し壁深達度が深い癌病変を含むにも関わらず、当該治療の優れた局所完全奏効割合[95%信頼区間]は0.885[0.698, 0.976](23/26例)を示すものであります。本臨床試験では、診療報酬におけるAPC療法の技術評価を目指す臨床試験であるため、優れた治療成績の基準としてレザフィリンPDTを参考にAPC療法の閾値奏効割合を設定し、有効性を示すことができれば臨床的に意義があると考えました。本臨床試験におけるAPC療法後、早期に局所遺残再発病変が確認された場合、こ

れまでの診療実績等から再度 APC 療法を行うことにより高い確率で病変を制御できることが報告されています。治療選択肢の非常に限られた患者に対する治療機会の確保並びに当該医療技術の有効性評価の蓋然性を考量し、主要評価項目は3ヶ月における局所完全奏効割合としました。APC 療法3ヶ月後以降についても局所遺残再発のリスクを有していることから、追跡調査を含め継続的に評価を行うこととし、副次評価項目として局所無再発生存期間(local relapse free survival: L-RFS)を設定しています。

2. 研究対象者に対する標準治療は確立したものがなく、内視鏡的光線力学療法との比較で症例数を設計されていますが、患者背景に違いはないのでしょうか。

【回答】

癌病変の壁深達度の点から、本臨床試験の対象は早期胃癌、食道表在癌いずれも粘膜内病変(T1a)に対して、レザフィリン PDT 試験は固有筋層(T2)までを対象としていた。また、APC 療法は肝硬変や透析を行う者など様々な併存疾患を有している者を対象とするのに対し、レザフィリン PDT 試験では重篤な併存疾患を有している者は除外基準に対象といたしません(表の下線部を参照)。本臨床試験においては日常診療で直面する患者を想定し、併存疾患等から外科的治療(手術)あるいはEMR/ESDが困難であり、他に有効な治療法のない者を対象としました。癌病変の壁深達度、併存疾患等については両臨床試験で異なりますが、本臨床試験と同様の対象及び主要評価項目による質の高い臨床試験が存在しないことから、対象疾患、主要評価項目、内視鏡治療技術としての類似性を総合的に考慮し、レザフィリン PDT 国内第 II 相試験(以下、レザフィリン PDT 試験)の治療成績を参考とすることとしました。

表 臨床試験の適格基準(抜粋)

当該臨床試験	レザフィリン PDT 試験
<p>1)内視鏡検査にて、壁深達度 <u>cT1a(M)の早期胃癌、または壁深達度 cT1a-EP/LPM の食道表在癌である。同時多発病変、異時多発病変も可。あらゆる外科的胃切除、および食道癌に対する胃管再建の既往は問わない。他の癌腫に対する治療も含めて、頸部、胸部、腹部への放射線治療や化学療法、内分泌療法の既往の有無は問わない。</u></p> <p>2)内視鏡検査にて、以下の(ア)(イ)条件を満たすことが診断されている。なお組織型については、前医からの借用標本または病理診断レポートにて確認できれば研究対象者登録施設での生検を必須とはしない。</p> <p>(ア)内視鏡下生検にて、胃から腺癌(乳頭腺癌、高分化型管状腺癌、中分化型管状腺癌の一般型)、食道から扁平上皮癌と診断されている。</p> <p>(イ)胃の生検に関しては、未分化型、胃底腺型胃癌や腺窩上皮型(ラズベリー)、分化型優位未分化混在を除く。</p> <p>早期胃癌の適応としては、腫瘍の最大径 2cm 以下、分化型、cT1a(M)、潰瘍がない病変とする。但し、潰瘍があっても癒痕化している場合には組み入れ可とする。食道表在癌の適応としては、長径 3cm 以下、周在性 1/3 周以下、cT1a-EP/LPM 相当の病変とする。</p> <p>3)CT 検査(造影を推奨)にて、リンパ節転移、</p>	<p>1)食道癌に対して、CRT または RT(いずれも放射線照射量 50Gy 以上)が過去に行われている。</p> <p>2)食道癌に対する前治療の最終日から 1 週間以上が経過している。タラポルフィンナトリウムまたはポルフィマーナトリウムを用いた PDT を除き、前治療の種類は問わない。</p> <p>3)組織学的に「癌」が証明された遺残再発病変を認め、サルベージ治療としての外科手術を希望しないか外科手術が不可能である。</p> <p>4)遺残再発病変は、サルベージ内視鏡的粘膜切除術(EMR)/内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)で治癒切除できないと判断されている。</p> <p>5)遺残再発病変が頸部食道(Ce)に及んでいない。</p> <p>6)遺残再発病変の壁深達度が固有筋層まで(T2)と判断されている。</p> <p>7)遺残再発病変の長径が 3 cm 以下および周在性が 1/2 周以下である。</p> <p>8)遺残再発病変が 2 ヶ所以内である。</p> <p>10)Performance status(ECOG)が 0 から 2 のいずれかである。</p>

<p>遠隔転移のいずれも認めない(N0、M0)</p> <p>4) 下記の基礎疾患等により外科的治療(手術)あるいはEMR、ESDが困難と判断される患者</p> <p><u>基礎疾患等は以下の(ア)~(ク)のいずれか</u></p> <p><u>(ア)血液透析、腹膜透析を問わず透析を行っている者</u></p> <p><u>(イ)抗血栓薬の投与を必要とする基礎疾患を有し、休薬ができない者</u></p> <p><u>(ウ)Child-Pugh 分類 A 及び B の肝硬変を合併している者</u></p> <p><u>(エ)F1 以下の食道静脈瘤を合併している者または F2 もしくは F3 に対して内視鏡治療を施行し F1 以下になった者</u></p> <p><u>(オ)血液疾患のうち、血小板が減少しているが 3 万/μL 以上を有する者</u></p> <p><u>(カ)NYHA 分類 II までの慢性心不全を合併している者</u></p> <p><u>(キ)慢性呼吸不全により酸素投与をしている者</u></p> <p><u>(ク)軽度~中等度の認知症*</u></p> <p><u>(ケ) (ア)~(ク)に該当しないが、ECOG Performance Status (PS) 1~3 の者(PS Score が 4 の患者は除く)</u></p>	
<p>除外基準</p> <p>1) 食道癌又は胃癌と診断され、外科的治療(手術)が適応となる者</p> <p>2) 活動性の重複癌を有する(同時性重複癌および無病期間が 5 年以内の異時性重複癌)者。ただし、無病期間が 5 年未満であっても、臨床病期 I 期の前立腺癌、放射線治療で完全奏効となった臨床病期 0 期、I 期の喉頭癌、完全切除された以下の病期のように、5 年相対生存率 95%以上相当の以下の病期分類の癌の既往も活動性重複癌に含めない。</p> <p>3) 全身的治療を要する感染症を有する者</p> <p>4) 登録時に 38℃以上の発熱を有する者</p> <p>5) 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研究への参加が困難と判断される者</p> <p>6) 血液疾患のうち、血液悪性疾患(白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫)の活動期である者</p> <p>7) NYHA 分類 III、IV 度の慢性心不全の者及びコントロール不良の者</p> <p>8) 慢性呼吸不全と診断され、非侵襲的陽圧換気(NPPV)を行っている者。但し、在宅酸素療法の患者は除く。</p>	<p>除外基準</p> <p>1) 全身化学療法が適応となる遠隔転移・リンパ節転移を有する。</p> <p>2) 活動性の重複癌を有する。ただし、以下の異時性または同時性重複癌は、癌種、病期、治療歴によらず適格とする。</p> <p>6 ヶ月以上、全身治療(化学療法、免疫療法、内分泌療法等)を必要としない。内視鏡治療などの局所療法で根治が期待できる。</p> <p>3) 以下の重篤な合併症を有する。 <u>コントロール不良な高血圧</u> <u>コントロール不良な糖尿病</u> <u>重篤な肝障害</u> <u>重篤な心疾患(心筋梗塞、狭心症、鬱血性心不全等)</u> <u>重篤な腎障害</u></p> <p>4) 重篤な感染症を有する。</p> <p>5) 治験責任医師/分担医師が遮光などの生活制限ができないと判断している。</p> <p>6) CRT または RT 前の CT で原発巣の大動脈浸潤あり(Aorta T4)と判定されている。</p>

3. 選択基準の妥当性について、研究対象者に対する治療としては、内視鏡的光線力学療法又はアルゴンプラズマ併用高周波凝固焼灼療法のいずれかが選択されるのか、その他にも治療法があるのかご説明ください。

【回答】

本臨床試験は、併存疾患等から外科的治療(手術)あるいは EMR/ESD が困難であり、他に有効な治療法のない者を対象とするため、PDT を含め根治を期待できるその他の治療法について選択することはできない者を対象としている。表在型食道癌に対する光線力学療法(photodynamic therapy、以下 PDT)については、遮光期間が短く日光過敏症が少なくなった第2世代腫瘍親和性光感受性物質(photosensitizer、以下 PS)であるレザフィリンを用いた PDT が放射線治療後遺残再発食道癌に対して保険収載されている。この第2世代 PDT については遮光期間が短く日光過敏症が少なくなったことから、少しずつ普及が進んでいるとされるが、再発食道癌のみの承認であり対象症例は限定的である。なお、レザフィリン PDT 試験(治験)において重篤な併存疾患は除外基準となっており、当該薬剤は肝障害を有する者や高齢者は慎重投与となっており、本臨床試験の適格基準と比べ併存疾患に対する考え方が大きく異なる。なお、表在性食道及び早期胃癌に対する第1世代 PS(ポルフィマート)を用いた PDT は、4-6週間の遮光期間や併用注意薬剤が多いことに加え、ESD に代表される内視鏡的切除の普及により、近年の診療実績は非常に限定的であり、参考とする臨床試験が存在しない。本臨床試験の適格基準を満たす者のうち、通常診療において PDT が選択肢となる患者は実質的に存在しないと考える。

厚生労働省 第5回 NDB オープンデータベース*

胃癌		食道癌	
	件数(%)		件数(%)
EMR/ESD	55175(55.4)	EMR/ESD	12412(68.2)
内視鏡的光線力学療法	0(0)	内視鏡的光線力学療法	134(0.7)
開腹手術	23105(23.2)	開胸手術	1734(9.5)
腹腔鏡手術	21431(21.5)	胸腔鏡手術	3835(21.1)
		縦隔鏡手術	90(0.5)
総数	99711	総数	18205

*平成 30 年度のレセプト情報及び平成 29 年度の特健診情報

4. APC 療法当日の調査票には切除割合の記載欄がありません。APC 療法終了後の「その他備考」欄に計画的に二期的治療を行う旨の記載がなく、観察期間内に再度の APC 療法が実施された場合には、「再発」と評価されるのでしょうか。

【回答】

本臨床試験は、癌病変周囲に行うマーキング範囲に対して APC により病変粘膜の焼灼を行い、APC 療法の終了をもってプロトコル治療完了としています。粘膜内癌病変に対して、高周波交流電流を用いて組織の凝固及び焼灼を行い、癌病変を死滅させ医療技術であることから EMR/ESD とは異なり、切除割合については該当しない。本臨床試験は、併存疾患等から外科的治療(手術)あるいは EMR/ESD が困難であるハイリスク患者を対象とする医療技術であるため、一回当たりの所要時間の短縮等の事由による二期的治療が考えられる。症例報告書は Electronic Data Capture (以下、EDC) System を用

いる。二期的治療を行った場合は、APC 療法当日の調査票の APC 終了後の「その他備考」欄に記載することとしている。この点については明示的でないことから、ご指摘を踏まえて Electronic Data Capture (EDC) System の記載を整備いたします。

本臨床試験において観察期間内に再度 APC 療法を行う場合は、局所遺残再発病変を対象としている。本臨床試験のスクリーニング時に併存疾患等から外科的治療(手術)あるいは EMR/ESD が困難である者が、併存疾患等の改善により内視鏡切除又は外科的切除、化学療法及び放射線療法が適応となる場合もあると考えている。

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： 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

2023年8月24日

所属・氏名： 北海道大学病院 光学診療部 小野尚子

北里大学病院 消化器内科 田邊聡、石戸 謙次

北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 伊藤陽一 渡邊祐介

(同意説明文書について)

1. P.8「研究の実施予定期間」に、72週までは経過観察を行うとありますが、再発評価について72週で十分なのでしょうか。また「追跡調査の期間に応じで最大で4年6ヵ月までとなることがあります」と記載されていますが、追跡調査の期間は患者毎に設定されるのでしょうか。追跡調査というのは、どのくらいの間隔で、どのような調査が実施されるのでしょうか。(p10 表3.検査スケジュールでは、Obとして「…研究実施期間終了まで年1回以上及び必要に応じて病状の変化や再発の有無等の調査を行います。」と記載がありますが、本文において追跡調査のご説明はされる必要があると考えます。)

【回答】

本臨床試験では、リンパ節転移の可能性が非常に低い早期癌に対する局所治療であるAPC療法に関する短期的な有効性を評価するため、3年生存率としました。本臨床研究の対象は、基礎疾患等により外科的治療(手術)あるいはEMR、ESDが不耐と考えられる集団であり、5年生存割合は原病死よりも他病死が大きく影響することが予想され、補正生存率(cause-specific survival)は統計学的に競合リスクの問題が生じること、基礎疾患の改善等により診療として行われる可能性がある外科的治療(手術)やEMR、ESDによって生じる合併症の死因に対する影響など、当該医療技術を正確に評価できる保証がないと考えています。本臨床試験における追跡調査は研究期間内の実施であります。追跡調査は組み入れ時期の影響を受けるため、臨床試験早期に組み入れられた研究対象者については最大で4年6ヶ月となります。患者さんへの説明文書の6.研究の方法(2)研究スケジュールの項に追跡調査について記載しておりますが、ご指摘の点を踏まえ、説明同意書の記載整備を行います。

2. P.8「予想される利益」の2行目「EMRやESDの実施が困難な患者さんにも治療を受けていただくことが可能になります。」と書かれていますが、本研究へ参加される患者さんに予想される利益としては「EMRやESDの実施が困難な患者さんにも本研究において治療を受けていただけること。」となるのではないのでしょうか。現行の表現では、本研究の成果が得られた場合に、後の同様の状態の患者さんに当該治療を受けていただくことが可能になるという意味に読めます。将来の患者への利益(社会の利益)と被験者個人の利益を混同しないようご説明ください。

【回答】

現状、保険診療として行える標準的な治療法がないことを踏まえ、先進医療制度について説明を再掲するとともに、本臨床研究への参加により先進医療制度を利用してAPC療法を受けていただくことが可能となることを記載しました。ご指摘の内容は、研究対象者自身の利益と社会の利益について誤解を招く内容であったことから、ご指摘を踏まえ説明同意書の記載整備を行います。

3. P.8「予想される利益」の中段に「また、本研究に参加することにより、通常の診療時よりも詳しい観察を行います。」と記載がありますが、これは具体的にどのような観察行為を指していますでしょうか。また、P.9「予想される不利益」では「本研究で行う検査や来院の回数などについては通常の診療と同等となります」と書かれており、矛盾があるのではないのでしょうか。

【回答】

APC療法については保険診療としての診療実績ではないことから、治療前の基礎疾患等の評価、通常診療において医学的に問題とされない症状や検査所見等を含む有害事象(研究との因果関係の有無を問わず、APC療法当日からAPC療法3ヶ月後の評価日まで、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病もしくはその徴候(臨床検査値の異常を含む))に関する情報収集となります。また、患者報告アウトカムである手段的日常生活動作(IADL)アンケートを行うことにより、基礎疾患の病状悪化等の発見につながる可能性があります。来院回数や採血や上部消化管内視鏡検査、画像検査等に関しては、通常診療で行うEMRやESDといった消化管内視鏡治療後と同等となります。

4. P.9「APC療法の主な有害事象」の説明で、消化管穿孔については「…内視鏡による処置で直らない場合は手術が必要となる場合もあります」と記載されています。当該研究には抗血栓薬を継続しようとしている患者等がエントリーされることを予定しており、手術となった場合は通常の手術よりもリスクが高いことを推察しますが、そのような説明がないように思います。医学的には必要ないのご判断でしょうか。さらに、次の段落に「…食道や胃の壁に穴があいたり、意図しない熱傷や裂傷がおこることがあります」と記載されていますが、これらについてはどのように対処されるのでしょうか。特に食道や胃壁が穿孔した場合の対応をご説明ください。

【回答】

ハイリスク患者の有害事象に対する手術は、有害事象の状況により一様ではないものの、一般的な手術と比較し手術のリスクが高いとされています。手術が必要となった場合、消化管穿孔部の閉鎖及びドレナージ、穿孔部消化管の部分切除が考えられます。有害事象の状態により手術方法や手術リスクは異なり、一般的にリスクが高いことは変わりないが、病状により治療法や治療後の経過も大きく異なることが想定されます。ご指摘を踏まえ、説明同意書の記載整備を行います。

5. P.11「他の治療法について」に②外科的治療(手術療法)が記載されていますが、本研究の対象となる患者さんは外科的治療の対象なのでしょう。EMRとESDのみ適用がないということなのでしょう。

【回答】

外科的治療(手術)が標準治療となる方は本臨床試験の対象ではなく、説明同意文書「2.この研究に参加いただける方」の項において示しています。しかしながら、日常診療において、患者が外科的治療のリスク等を十分に理解し、その上で強く希望される場合には手術が実施されることがあります。ご指摘を踏まえ、誤解を招かないよう説明同意書の記載整備を行います。

6. P. 12「研究参加期間中に守っていただきたいこと」に4項目記載がございますが、代諾によって参加する患者さんの場合、代諾者もしくはその他のどなたかが患者本人に代わり4項目の遵守をしてくださらないといけないのではないかと考えますが、いかがでしょうか？特に①②③は患者(被験者)の安全確保のために、行動を管理して頂く必要があるように思います。

【回答】

ご指摘の点について、内容が十分となるよう記載を追加いたします。

7. 同意文書ならびに同意撤回文書ですが、患者の氏名の記載欄がなく、患者の本人署名欄のみとなっているため、代諾の場合は患者氏名を記載できない構造になっているかと考えます。記載欄の再考をお願いします。

【回答】

ご指摘の点について記載整備いたします。

8. 日本語としてわかりにくい表現について修正案を記載しましたので、ご検討願います。

P.12「…同意文書に署名をする事が難しかったりする場合、代理の方(代諾者)に適切な手順をとって同意していただいた上で参加いただくことができます。このような場合、ご自身での同意書への署名が難しいため、上記のような手順を設けました。」

→「…同意文書に署名をすることが難しかったり場合があります。このような場合、代理の方(代諾者)に適切な手順に基づき代わりに同意していただいた上で参加いただくことができます。」

P.15「…しかしこれらの医療技術のうち、厚生労働省へあらかじめ申請して一定の条件のもとに行われるものについては「先進医療」として認められ、適応外の医療技術(APC 療法)のみ患者さんの自己負担となり、その他の医療費については保険診療との併用(評価療養)が可能になります。」

→「…しかしこれらの医療技術のうち、厚生労働省へあらかじめ申請して「先進医療」として認められたものについては、適応外の医療技術(APC 療法)のみが患者さんの自己負担となり、その他の医療費については保険診療との併用(評価療養)が可能になります。」

P.15「この研究は、先進医療制度による…異なります。ACP 療法にかかるおおまかな費用は、自己負担額は病院によって異なりますが、約 30~40 万円になります。」

→「自己負担となる APC 療法にかかるおおまかな費用は、病院によって異なりますが、約 30~40 万円になります。」

【回答】

ご指摘の点について記載整備いたします。

以上

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： 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

2023年9月4日

所属・氏名： 所属・氏名： 北海道大学病院 光学医療診療部 小野尚子
北里大学病院 消化器内科 田邊聡、石戸 謙次
北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 伊藤陽一 渡邊祐介

(同意説明文書について)

1. 8. 予想される利益と不利益の項目の今回の修正箇所の後半

「本研究に対してリスクの高い患者さんに対して、保険診療として受けることが出来る治療の選択肢(APC 療法)を広げる可能性があります。」については、当該被験者にとっての利益ではなく、研究成果が出た場合に将来の患者さんが受ける利益であることから、上記の文章を改行した上で、「さらに」「将来」といった言葉を用いて、当該患者の利益ではないことを明示していただくべきかと考えます。

【回答】

ご指摘の点について、誤解を招かないよう説明同意書の記載整備を行います。

2. 研究参加期間中に守っていただきたいことの項目の今回の加筆箇所について、

「代諾者の方で同意して参加いただいた場合にはこれらのことについて」という記載ですが、非常に読みにくい文章ですので、「代諾によって参加いただいた場合には、これらのことについて、」とされてはいかがでしょうか。

【回答】

ご指摘の点について、説明同意書の記載整備を行います。

3. 同意書ならびに同意撤回文書の加筆箇所について

「患者さん指名」は「患者さん氏名」の誤植かと思っておりますので、修正をお願いします。(「患者氏名」でも十分かと思っております。)なお、「氏名(本人署名)」は「患者署名」に、「氏名(代諾者署名)」は「代諾者署名」とされた方が、簡潔に感じます。説明医師名、補助説明者名についても同様に、説明医師署名、補助説明者署名で十分のように感じます。

【回答】

ご指摘の点について、説明同意書の修正及び記載整備を行います。

4. 説明文書 5 頁の上段

「…しかし、十分な有効性・安全性のデータが不足しているため、…」という記載ですが、「十分なデータがない」もしくは「データが不足している」のどちらかにされた方が日本語として正しいように思います。

【回答】

ご指摘の点について、説明同意書の記載整備を行います。

以上

評価者 構成員：近藤 正英 先生

先進技術としての適格性	
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
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="checkbox"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="checkbox"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="checkbox"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input checked="" type="checkbox"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="checkbox"/> B. やや効率的。 <input type="checkbox"/> 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="checkbox"/> 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>APC 治療は保険収載済みの普及度の高い治療であり、本先進医療の適応については日本のガイドラインにおいても示されている、本研究によって安全性・有効性が示されれば、将来的に保険収載されることは妥当と考える。</p> </div> <input type="checkbox"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： 適 ・ <input checked="" type="checkbox"/> 条件付き適 ・ 否 コメント：当該療法は、上部消化管粘膜内癌に対する低侵襲な標準治療である内視鏡切除が、基礎疾患等によって、困難あるいは不可能な患者に対して、新たに低侵襲な内視鏡治療の選択肢を与えることが期待される。ただし、臨床的な評価方法、患者選択基準等に係る点については、会議での議論も踏まえ最終決定としたい。

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1

先進医療技術名： 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

令和5年8月24日

所属・氏名： 北海道大学病院 光学診療部 小野尚子

北里大学病院 消化器内科 田邊聡、石戸 謙次

北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 伊藤陽一 渡邊祐介

※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の30頁「先進医療の内容(概要)」の内容(先進性)の下11行目の“EMR/ESDと同程度”という記載ですが、部会からの照会に対する回答・修正と整合性をとるために、届出書16頁「本臨床研究の意義」に記載いただいた内容で、修正いただくのが望ましいと思われましたがいかがでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の点について記載修正いたします。

2. 患者さんへの説明文書の9頁の【APC療法の主な有害事象】以下の説明で、「消化管穿孔」の説明がございしますが、これとは別に「食道や胃の壁に穴があいたり」とする説明が、また書き以降において補足されておまして、別の有害事象のように扱われております。こちらについて患者さんからは理解しにくいのではと考えますが、こちらの記載の意図についてご説明ください。

【回答】

一般の方の意見を参考に消化管穿孔に対する平易な説明として「食道や胃の壁に穴があく」といった表現を用いることとした経緯があります。異なる有害事象といった誤解を招かないよう、他の箇所も含めて記載整備いたします。

3. 問2と同じ箇所において、「消化管気腫症」の記載がございします。患者さんは、「出血」については、内容を理解ができるかもしれませんが、「気腫症」については主な有害事象に挙げられているにも関わらず、具体的な説明がないため、内容を理解することが困難であると考えられました。こちらについて、記載の追記等もご検討いただくのはいかがでしょうか。

【回答】

消化管気腫症についての説明が十分でないことから説明を追加いたします。

4. 患者さんへの説明文書の13頁の「12. 副作用・健康被害が発生したときの処置、対応」の7～8行目の「本研究の計画の問題等(例えば、研究の計画自体に問題があり発生した場合... 場合な

ど)」という記載において、何が発生したのかが明記されていないので患者さんは理解しにくいと思われます。

例えばですが、「本研究の計画の問題等(例えば、研究の計画自体に問題があり有害事象(健康被害)が発生した場合...)」のように、有害事象(健康被害)が発生したときの内容であることを明記することもご検討ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の点について記載修正いたします。

以上

先進医療の内容 (概要)

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

適応症：食道表在癌もしくは早期胃癌

内容：

(先進性)

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 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。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 適応の上部消化管粘膜内癌 (食道表在癌及び早期胃癌) であっても、高齢や併存疾患等により EMR/ESD が不耐の症例が増加することが考えられ、APC 療法の適応となる可能性がある。本多施設共同臨床研究によって一定の成績が得られれば、外科的切除や EMR/ESD による合併症の低減と患者の QOL 維持に貢献し得る治療のオプションが 1 つ増えることにつながる可能性がある。手術と比べ低侵襲であり、EMR/ESD と同程度の治療成績を有する APC 療法の保険収載が望まれる。高齢化が進む我が国においては意義深い研究であり、また、高い高齢化率を有する我が国の低侵襲内視鏡技術による治療成績を ESD が技術的に困難な海外に対して公表できる。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胃粘膜癌患者を対象に、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。

(概要)

本研究は、20 歳以上の男女で、食道表在癌もしくは早期胃癌を有し、EMR や ESD が不耐と考えられる患者を対象に APC 療法を行い、術後 12 週の局所完全奏効割合及び局所無再発生存期間、無再発生存期間、全生存割合、手段的日常生活動作、安全性等を検討する多施設共同臨床試験として実施する。

試験方法は以下の通りである。

- ① 食道表在癌及び早期胃癌と診断された患者に対して文書による同意を得た後、適格性の確認を行う。
- ② 適格性の確認後、本研究に登録する。
- ③ APC 療法を行う。
- ④ APC 療法後の観察は、術後 2 時間、術翌日、術後 7 日、術後 28 日、術後 12 週、術後 24 週、術後 48 週、術後 72 週で行う。

主要評価項目は、術後 12 週の局所完全奏効割合である。

(効果)

アルゴンプラズマ併用高周波凝固焼灼療法が標準治療を実施できない症例の選択肢となることを期待し、当試験を実施計画する。

(先進医療にかかる費用)

本先進医療技術での総額は 697,753 円である。保険者負担は、306,396 円であり、被保険者負担は、256,323 円 + 135,034 円 = 391,357 円である。

被保険者負担の内訳は、先進医療に係る費用が 256,323 円、保険外併用療養費一部負担金が 135,034 円 (3割負担) である。ただし、APC 療法にかかる費用は、各医療機関によって異なり、約 30~40 万円となる。また、他費用 (入院食事療法費、外来診察費等) が加算され、入院日数や外来受診日数等により自己負担費用が変わる。

概要：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

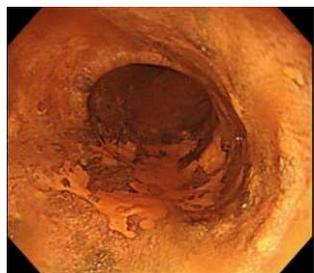
背景：リンパ節転移リスクの低い食道表在癌・早期胃癌に対し、基礎疾患等（透析、出血傾向、抗血栓療法休薬困難など）や瘢痕などの理由により標準治療である内視鏡的切除（EMR：内視鏡的粘膜切除術あるいはESD：内視鏡的粘膜下層剥離術）が困難と判断される患者が存在する。また、治療自体不可能と判断される場合も少なくない。一般的に消化管出血の止血術に使用されるAPC装置による腫瘍粘膜表層部のアルゴンプラズマ併用高周波凝固焼灼療法（APC療法）は、EMR/ESDが困難な患者においても内視鏡的切除と同等の治療成績が得られる技術である。APC療法は、EMR/ESDと比べて短時間で実施でき、出血や消化管穿孔のリスクが低く、外科的治療（手術）やEMR/ESDが困難な患者に対し、有望な治療の選択肢となり得る。

目的：基礎疾患等によりEMR/ESDなどの標準治療が困難である食道表在癌・早期胃癌患者に対して、APC療法が保険診療として有望な治療の選択肢となるよう、APC療法の有効性及び安全性を検討し、保険収載を目指す。

○ 技術の概要

上部消化管粘膜内癌（食道表在癌・早期胃癌など）に対して内視鏡下にアルゴンプラズマガスを噴霧しながら組織を高周波凝固し、腫瘍を焼灼する

○ APC療法の概要図



認知症のためESDが困難な食道癌症例（外来治療）



APC焼灼療法（約15分で治療完了）



治療2ヵ月後、食道癌は消失

○ 対象患者

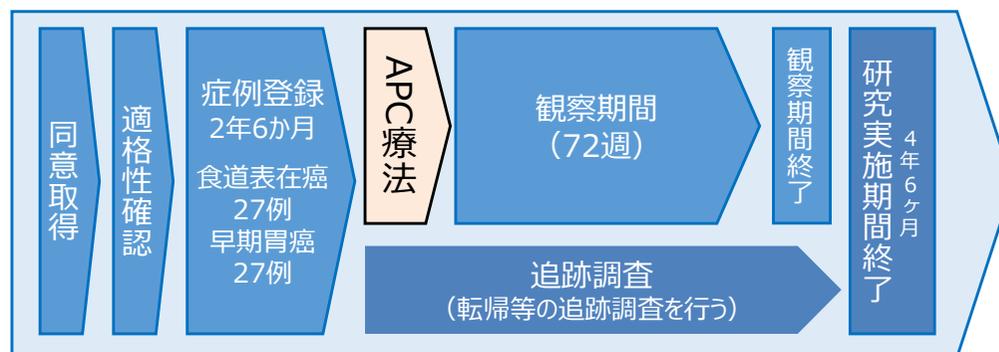
上部消化管粘膜内癌（食道表在癌・早期胃癌など）
対象疾患に対して年間6万件の内視鏡的切除が施行されているが、そのうち3000人程度が基礎疾患等によるハイリスクや高齢などの背景により、内視鏡的切除が困難と判断される。高齢化が進むなか、このような患者は増加すると予想される。

基礎疾患等とは、透析、抗血栓療法休薬困難、肝硬変、血液疾患による出血傾向、長時間の鎮静困難、その他、担当医が内視鏡的切除が困難と判断した症例

○ **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** 局所無再発生存期間
無再発生存期間
全生存割合
手段的日常生活動作
安全性：有害事象の発生割合

○ 臨床試験の流れ



○ 日本での現状

医療機器薬事承認：有
ガイドライン記載：有

食道癌診療ガイドライン：内視鏡的切除（ER）の辺縁遺残病変に対する追加治療、放射線治療や化学放射線療法後の追加ERに際しての粘膜挙上困難例、出血傾向のある症例など内視鏡的切除不能症例に対する治療の選択肢としてAPCなどを考慮。
胃癌治療ガイドライン：ER後の病理学的非治癒切除例に対して、施設の方針により焼灼法（APCなど）を選択。

進行中の臨床試験：無

保険収載までのロードマップ

先進医療技術名：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

先進医療での適応症：食道表在癌、早期胃癌

臨床研究

- ・試験名：抗血栓・抗凝固療法を必要とする患者や透析患者等の表在型食道癌・早期胃癌に対するアルゴンプラズマ凝固焼灼術（APC）に関する観察研究
- ・試験デザイン：単施設後ろ向き研究
- ・期間：1999年3月～2016年10月
- ・被験者数：表在型食道癌：81病変
早期胃癌：95病変
- ・結果の概要：年齢47～96歳。局所完全奏功（≒根治切除同等病変）は表在型食道癌2病変（2.5%）、早期胃癌4病変（5.3%）に認め、いずれもAPCにより根治切除同等の結果が得られた。治療関連合併症として胃穿孔1例（1.1%）。

先進医療

- ・試験名：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の有効性及び安全性を検討する臨床試験
- ・試験デザイン：多施設共同非盲検単群介入試験
- ・期間：先進医療告示日～4年6ヵ月
- ・被験者数：54例（食道表在癌：27例、胃癌：27例）
- ・主要評価項目：術後12週の局所完全奏功割合
- ・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）

先進医療のデータでの保険収載が難しければ、追加のエビデンスを集積し、将来的に、日本消化器内視鏡学会等から学会要望を行う。

保険収載

当該先進医療における

対象：食道表在癌及び早期胃癌と診断された患者

選択基準：

- ① 内視鏡検査にて、壁深達度cT1a(M)の早期胃癌、または壁深達度cT1a-EP/LPMの食道表在癌(同時多発病変、異時多発病変も可とする)
- ② CT検査(造影を推奨)にて、リンパ節転移、遠隔転移のいずれも認めない者(N0、M0)
- ③ 基礎疾患等により外科的治療(手術)や内視鏡的切除(EMR：内視鏡的粘膜切除術あるいはESD：内視鏡的粘膜下層剥離術)が困難と判断される患者 など

除外基準：

- ① 食道癌又は胃癌と診断され、外科的治療(手術)が適応となる者
- ② 活動性の重複癌を有する者
- ③ 血液疾患のうち、血液悪性疾患(白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫)の活動期である者
- ④ 研究責任・研究分担医師が研究への組み入れを不適切と判断した者 など

予想される有害事象：

当該先進医療施行中に予想される有害事象：術中出血、十二指腸穿孔、消化管損傷 など

当該先進医療終了後に予想される有害事象：術後出血、消化管穿孔、消化管狭窄、施行部位の疼痛など

海外での現状

保険適用：米国（無）、英国（無）、フランス（無）、ドイツ（無）、カナダ（無）、オーストラリア（無）、その他（無）
ガイドライン記載：（無）
進行中の臨床試験（無）

本邦での現状

ガイドライン記載：（有）進行中の臨床試験：（無）
食道癌診療ガイドライン
内視鏡的切除（ER）の辺縁遺残病変に対する追加治療、放射線治療や化学放射線療法後の追加ERに際しての粘膜挙上困難例、出血傾向のある症例など内視鏡的切除不能症例に対する治療の選択肢としてAPCなどを考慮。
胃癌治療ガイドライン
ER後の病理学的非治癒切除例に対して、施設の方針により焼灼法（APCなど）を選択。

関連する技術等の本邦での保険適用の状況

K654 内視鏡的消化管止血術

【別添 1】「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」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・北海道大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・北里大学病院
- ・公益財団法人がん研究会 有明病院
- ・東京医科歯科大学病院
- ・独立行政法人労働者健康安全機構 横浜労災病院

【別添 2】「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」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：食道表在癌、早期胃癌

効能・効果：

- ・上部消化管粘膜内癌に対する標準治療

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胃粘膜内癌に対しては内視鏡的切除が標準治療である。内視鏡的切除では食道・胃が温存されることから、内視鏡治療は外科治療より QOL が良好であることが推察され、内視鏡治療で根治が得られる可能性が高い病巣に対しては内視鏡治療を行う。内視鏡的切除の適応外病変、もしくは何らかの要因により内視鏡的切除が困難な場合には外科治療を行う。透析、出血傾向、抗血栓療法の休薬困難などによる術後出血のリスクが高い場合や癒痕のため EMR/ESD に難渋する場合には、術後合併症を引き起こすリスクが増加するため内視鏡的切除が困難であることも少なくない。このような場合、アルゴンプラズマ凝固焼灼 (APC : Argon Plasma Coagulation Ablation) 療法が選択肢として挙げられる。内視鏡的切除が困難な食道癌では、放射線療法および化学放射線療法の選択もあるが、骨髄抑制を含めた副作用等による身体的・精神的負担があり、適応は限定される。また、タラポルフィンナトリウム (レザフィリン) を用いた光線力学的療法 (PDT : Photodynamic therapy) は光線過敏症等の副作用や、入院加療を要することから、その適応は「化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌」に限られる。胃癌については、内視鏡的切除および外科手術が不可能または困難かつリンパ節転移がなくかつ潰瘍を伴わない長径 1~3cm 程度の粘膜下層までの胃癌、または潰瘍を伴う長径 2cm 程度以下の粘膜下層までの胃癌に対しては、ポルフィマーナトリウムによる PDT の保険承認がされている。しかしながら、表 1 にあるとおり光線力学的療法の実施件数は非常に限られている。

表 1 厚生労働省第 5 回 NDB オープンデータベース*

胃癌		食道癌	
	件数 (%)		件数 (%)
EMR/ESD	55175 (55.4)	EMR/ESD	12412 (68.2)
内視鏡的光線力学療法	0 (0)	内視鏡的光線力学療法	134 (0.7)
開腹手術	23105 (23.2)	開胸手術	1734 (9.5)
腹腔鏡手術	21431 (21.5)	胸腔鏡手術	3835 (21.1)
		縦隔鏡手術	90 (0.5)
総数	99711	総数	18205

*平成 30 年度のレセプト情報及び平成 29 年度の特定健診情報

- ・内視鏡的切除の治療成績

早期胃癌の絶対適応病変に対する内視鏡的切除に関する治療成績は、1999 年から 2006 年の 1,956 名 2,210 病変の検討によると、5 年生存率 (5-year rates of overall survival) は 92.6%、5 年疾患特異的生存率 (5-year rates of disease-specific survival) は 99.9%

である 14)。一方、病変が粘膜内に限局する早期食道癌の内視鏡切除の治療成績については、2005年から2010年の330名396病変の検討によると、5年生存率は95.1%、5年疾患特異的生存率は99.1%である 15)。

・内視鏡的切除の合併症

内視鏡的切除の合併症としては術後出血、消化管穿孔がある。300病変以上の胃癌を対象に行った報告によると、術後出血は0~15.6%、消化管穿孔は1.2~5.2%である。EMR/ESD中の出血、特にESD中の軽微なものを含めると出血はほぼ必発であるが、その対応が不適切な場合には、循環動態などに影響を及ぼし、輸血、緊急 Interventional radiology (IVR)、手術を要する可能性がある。American Society of Anesthesiologists Physical Status (ASA-PS) 分類別患者の内視鏡的切除のリスクに関して、ASA-PS2、3の患者はASA-PS1の患者と比べて抗血栓療法施行例が優位に多く ($p < 0.0001$)、ESDに関連した術後出血、穿孔等の合併症はASA-PS2、3はASA-PS1と比較して有意に多いと報告されている。さらに、抗血栓療法が施行されている高齢者の胃ESDの検討では、術後出血9.7-38%、ヘパリン置換症例に限定すると33-57%と非常に高率に術後出血が起こることがわかる。血栓塞栓症の発生も0.5-4.2%に見られ、出血のみならず血栓塞栓症のリスクも高いことが報告されている。

・アルゴンプラズマ併用高周波凝固焼灼療法

アルゴンプラズマ併用高周波凝固焼灼療法 (APC療法) は、アルゴンガスを標的表層組織に噴霧し、電気手術器により組織凝固を行うものであり、主に内視鏡的止血療法として日常診療で実施されている。粘膜表層組織を凝固し、細胞死を引き起こすことから、EMR/ESDが困難な上部消化管粘膜癌に対する治療としても行われることがある。胃癌治療ガイドライン6版において、患者の併存疾患等の条件により内視鏡的切除が施行できない場合の選択肢として、APC療法の有効性が示されている。EMR/ESDに比べて併存疾患など患者条件が悪くともかかわらず、術後出血や消化管穿孔の発生リスクが低いことが報告されている。

表2 胃癌に対するEMR/ESDとAPC療法の偶発症に関する比較

	EMR/ESD	APC療法
術後出血	0~15.6%	0~2%
消化管穿孔	1.2~5.2%	0~2.5%

ESDは鎮静を要し、手技所要時間が60~120分(準備等を含めた治療時間70-130分)であるのに対して、APC手技所要時間は10~20分(準備等を含めた治療時間20-40分)と比較的短時間で実施可能な治療である。APC療法は治療に要する時間が短いことから、鎮静時間および鎮静の程度も軽減でき、鎮静が困難な場合には無鎮静での実施も可能である。また、ESDは入院治療を要するが、通常、APC療法は外来で実施できる治療である。治療後サーベイランスの実施時期については、診療として医師の裁量により必要な時期に実施され、明確な基準がないのが現状である。既報の後方視的検討においては、ESDの局所再発率は1%以下であるのに対し、APC療法では食道表在癌、胃癌いずれも局所再発が10%程度

と報告されている。胃癌に関して Kitamura らの報告では、2cm を超える病変、粘膜下層浸潤が疑われる病変で局所再発が見られたとしている(表 3)。局所再発を低減するためには、病変径は 2cm 前後、粘膜下層浸潤が強く疑われる病変は除外することが必要と考える。一方では局所再発に対しては、再度 APC 療法を実施することで局所制御が可能となるため、慎重に経過観察を行い、局所再発が疑われる場合には、適宜追加の APC 療法を行うことが重要である(表 4)。

Lee の報告では 20)、APC 療法の半数程度は外来で実施、ESD より入院期間が短く、医療費も ESD に比べ安価となる。これまでの国内 APC 療法は外来でも実施されてきており、内視鏡治療や手術治療に比べ、治療成績の課題は残るが一定の費用対効果が期待できる治療である。

表 3 APC 療法の治療成績

対象疾患	報告者, 雑誌名	報告年	症例数 (病変数)	観察期間, 月 中央値 (範囲) or 平均値 ± 標準偏差	局所奏効割合	後出血, % (n)	消費 %
1 食道癌	Nomura T, J Nippon Med Sch ³⁶	2007	10 (10)	28±5.1	0.8 (8/10)	0 (0)	0
2 食道癌	Tahara.K, W J Gastro ^{*22}	2012	17 (21)	36 (6-120)	0.905 (19/21)	0 (0)	0
3 食道癌	川田ら, 日気食会報 ^{*23}	2014	70 (87)	102 (42-144)	0.929 (65/70)	1.5 (1)	1.5
4 食道癌	Kubota.Y, Turk J Gastro ^{*24}	2020	45 (81)	40 (1-158)	0.975 (79/81)	0 (0)	0
5 胃癌	Sagawa.T, Gut ²⁵	2003	27	30 (18-49)	0.96 (26/27)	0 (0)	0
6 胃癌	Kitamura.T, GIE ^{*18}	2006	40	52 (3-72)	0.90 (36/40)	2.5 (1)	2.5
7 胃癌	Ahn JY, Surg Endosc ³⁷	2013	71	20 (13-29)	0.789 (56/71)	1.4% (1)	0
8 胃癌	Jun SJ, Surg Endosc ¹⁹	2013	116	22.5 (2.2-64.4)	0.962 (102/106)	1.7 (2)	0
9 胃癌	Lee DH, Korean J Gastroenterol ²⁰	2017	97 (108)	6 (3-36)	0.845 (82/97)	0 (0)	0
10 胃癌	Kim.B, Medicine ²¹	2018	59	21±1.5	0.983 (58/59)	1.7 (1)	0

* 本臨床試験研究グループからの報告

表 4 ESD と APC 療法の特徴

	ESD	APC 療法
治療時間	70-130 分	20-40 分
難易度	難	易
局所再発	1%以下	約 10%
偶発症	術後出血 5-8% 消化管穿孔 4-5%	術後出血 0-2% 消化管穿孔 0-2.5%
入院 or 外来	入院 (5-7 日)	外来も可能

・未治療の場合の経過

食道癌胃癌に対する未治療後の自然史に関するエビデンスは限定的である。国内 71 例の早期胃癌患者を対象として Tsukuma らの後方視的検討では、56 例中進行癌となる中央値

は 44 ヶ月、5 年累積リスク 63%と報告されている（観察期間 6-137 ヶ月、平均 39 ヶ月）。非切除症例 38 例のうち、35 例が観察期間に死亡が確認され、23 例（66%）が原病死、9 例が他病死、3 例が不明であり、5 年生存率は 62.8%であった（観察期間 3-207 ヶ月、平均 72 ヶ月）。この研究では早期発見、早期治療が重要であると結論づけているが、患者の年齢や基礎疾患については明らかでない。韓国 Oh らの 101 例（年齢中央値 68 歳[範囲 29-86 歳]）の胃癌自然史に関する後方視的検討では、TNM 分類病期 I の生存期間中央値は 58 ヶ月[範囲：5.9-144.8 ヶ月]であった。ステージ I の 5 年生存率は 46.2%、病期 II 以上は 0%であった。無治療食道癌患者の自然史についてのエビデンスは、さらに限定的である。米国癌データベースを用いた Keshav らの検討（未治療食道癌 598 例[扁平上皮癌約 4 割]、未治療胃癌 690 例）では、食道癌臨床病期 I の 5 年生存率は切除可能症例 10%（生存期間中央値 11.5 ヶ月）、切除困難症例 4.7%；胃癌臨床病期 I の 5 年生存率は切除可能症例 9.2%（生存期間中央値 8.6 ヶ月）、切除困難症例 4.7%であった。これらの報告は全て後方視的検討であり、未治療の早期癌が進行することは疑う余地はないが、未治療の理由等を含めバイアスが大きいデータである。ASA-PS 分類別の胃癌内視鏡的切除 488 例の予後を後方視的に検討した報告では、癌死（原病死）は認めないものの、ASA-PS 3 患者が ASA-PS 1、2 患者に比べ 5 年生存率が低いと報告されている(79.1% vs.87.7%、観察期間中央値 67.8 ヶ月(四分位範囲 51.3-93.1 ヶ月)と 76.8 ヶ月(四分位範囲 51.1-92.5 ヶ月))。多変量解析においても ASA-PS レベルが 5 年生存率に影響を与える要因であることから(ハザード比 2.56、95%信頼区間 1.18-5.52; p=0.02)、併存疾患等を含めた他病死が多いことが示唆される。

内視鏡治療を行うことで生命予後や QOL の改善に寄与すること、または、内視鏡治療と外科手術を比較し、両者における生命予後や QOL の違いについて明確に示した参考論文は認められなかったが、食道表在癌、早期胃癌はいずれも未治療で経過観察された場合には、数年後に進行癌に発育し、嚥下障害、栄養障害、気道狭窄、誤嚥、瘻孔形成、出血、胸痛発現等の症状を引き起こし、QOL が低下する可能性がある。癌に起因する諸症状に着眼し、食道表在癌や早期胃癌の自然史を検討した報告は認められなかったが、高齢化が進む我が国においては、併存疾患等を有することで EMR/ESD が困難である食道表在癌、早期胃癌患者が存在することにも配慮しなければならない。このような患者の場合、食道表在癌、早期胃癌と診断されても全例が早期に癌死（原病死）に至るとは考えられないが、患者の病状や条件を加味し、リスク・ベネフィットを総合的に考量して何らかの治療を提供する必要がある。

・対象集団選択の根拠

本研究の対象は併存疾患等で内視鏡切除及び外科的切除が困難な患者であり、診療ガイドラインに基づく治療が困難な集団であり、切除可能な患者群よりも明らかに生命予後が悪いと推定されるコホートである。本研究で想定する肝硬患者を対象とした疫学研究は限定的であり、生命予後に関する参考文献は極めて少ない。厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）分担研究「肝硬変患者の生命予後の検討」において単施設 267 名の肝硬変患者が調査され、Child 分類 A、B の 3 年累積生存率は 93.5%、71.0%であること

が示された。現在、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）肝炎等克服実用化研究事業「肝硬変患者の QOL の向上及び予後改善に資する研究」として、多施設データが調査されているとこだが、詳細な結果は明らかでない。当該 AMED 研究事業の先行研究では、累積生存率に関して、非代償性肝硬変患者の 3 年目/5 年目累積生存率は 57.1%/32.2%、代償性肝硬変では 83.0%/61.1%であることが示されたが、研究期間が 2 年と限られていた点が指摘されている 30)。日本透析医学会統計調査に基づく「わが国の慢性透析療法の現況 (2021 年 12 月 31 日現在)」において、慢性透析患者の死亡原因は心不全、感染症が多く、続いて悪性新生物がおおよそ 9%を占めている。感染症が漸増、脳血管障害が漸減するなか、悪性新生物は一定に推移している。慢性透析患者の平均余命を踏まえ、本研究で対象とする肝硬変や慢性透析患者であっても、一定程度の生命予後が残されていることがわかる。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 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。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、手術と比べ低侵襲であり、EMR/ESD と同程度の治療成績を有する 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胃粘膜癌患者を対象に、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。

・本臨床研究の意義

EMR/ESD 適応の上部消化管粘膜内癌（食道表在癌及び早期胃癌）であっても、高齢や併存疾患等により EMR/ESD が不耐の症例が増加することが考えられ、APC 療法の適応となる可能性がある。本多施設共同臨床研究によって一定の成績が得られれば、外科的切除や EMR/ESD による合併症の低減と患者の QOL 維持に貢献し得る治療のオプションが 1 つ増えることにつながる可能性がある。高齢化が進む我が国においては意義深い研究であり、また、高い高齢化率を有する我が国の低侵襲内視鏡技術による治療成績を ESD が技術的に困難な海外に対して公表できる。

【別添3】「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」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

本研究は、20歳以上の男女で、食道表在癌もしくは早期胃癌を有し、EMRやESDが不耐と考えられる患者を対象にAPC療法を行い、術後12週の局所完全奏効割合及び局所無再発生存期間、無再発生存期間、全生存割合、手段的日常生活動作、安全性等を検討する多施設共同臨床試験として実施する。

5.1 対象者

本研究に参加する実施医療機関に通院又は入院中の食道表在癌及び早期胃癌と診断された患者を対象とする。

5.2 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- 1) 内視鏡検査にて、壁深達度 cT1a(M)の早期胃癌、または壁深達度 cT1a-EP/LPM の食道表在癌である。同時多発病変、異時多発病変も可とする。あらゆる外科的胃切除、および食道癌に対する胃管再建の既往は問わない。他の癌腫に対する治療も含めて、頸部、胸部、腹部への放射線治療や化学療法、内分泌療法の既往の有無は問わない。

- 2) 内視鏡検査にて、以下の(ア)(イ)条件を満たすことが診断されている。なお組織型については、前医からの借用標本または病理診断レポートにて確認できれば患者登録施設での生検を必須とはしない。

(ア)内視鏡下生検にて、胃から腺癌(乳頭腺癌、高分化型管状腺癌、中分化型管状腺癌の一般型)、食道から扁平上皮癌と診断されている。

(イ)胃の生検に関しては、未分化型、胃底腺型胃癌や腺窩上皮型(ラズベリー)、分化型優位未分化混在を除く。

早期胃癌の適応としては、腫瘍の最大径2cm以下、分化型、cT1a(M)、潰瘍がない病変とする。但し、潰瘍があっても癒痕化している場合には組み入れ可とする。

食道表在癌の適応としては、長径3cm以下、周在性1/3周以下、cT1a-EP/LPM相当の病変とする。

- 3) CT検査(造影を推奨)にて、リンパ節転移、遠隔転移のいずれも認めない(N0、M0)
- 4) 下記の基礎疾患により外科的治療(手術)あるいはEMR、ESDが困難と考えられる患者
基礎疾患は以下の(ア)~(ク)のいずれか
(ア)血液透析、腹膜透析を問わず透析を行っている者
(イ)抗血栓薬の投与を必要とする基礎疾患を有し、休薬ができない者
(ウ)Child-Pugh分類A及びBの肝硬変を合併している者
(エ)F1以下の食道静脈瘤を合併している者またはF2もしくはF3に対して内視鏡治療を施行しF1以下になった者
(オ)血液疾患のうち、血小板が減少しているが3万/ μ L以上を有する者
(カ)NYHA分類IIまでの慢性心不全を合併している者
(キ)慢性呼吸不全により酸素投与をしている者
(ク)軽度~中等度の認知症*
*認知症の評価は、Mini-Mental state Examination(MMSE)の評価スケールを用いて、21-25点を軽度の認知症、11-20点を中等度、0-10点を重度と定義した。
(ケ)(ア)~(ク)に該当しないが、ECOG Performance Status (PS) 1~3の者(PS Scoreが4の患者は除く)

- 5) 同意取得時の年齢が20歳以上の男女

6) 研究参加に関して患者本人、若しくは代諾者からの文書による同意が得られた者

5.3 除外基準

1) 食道癌又は胃癌と診断され、外科的治療(手術)が適応となる者

2) 活動性の重複癌を有する(同時性重複癌および無病期間が5年以内の異時性重複癌)者。ただし、無病期間が5年未満であっても、臨床病期I期の前立腺癌、放射線治療で完全奏効となった臨床病期0期、I期の喉頭癌、完全切除された以下の病期のように、5年相対生存率95%以上相当の以下の病期分類の癌の既往も活動性重複癌に含めない。

- ・食道癌(扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、類基底細胞癌):0期
- ・胃癌(腺癌):0-I期
- ・結腸癌(腺癌):0-I期
- ・直腸癌(腺癌):0-I期
- ・乳癌(非浸潤性乳管癌、非浸潤性小葉癌):0期
- ・乳癌(浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、Paget病):0-IIA期
- ・子宮体癌(類内膜腺癌、粘液性腺癌):I期
- ・子宮頸癌(扁平上皮癌):0期
- ・前立腺癌(腺癌):I-II期
- ・甲状腺癌(乳頭癌、濾胞癌):I-III期
- ・腎癌(淡明細胞癌、嫌色素性細胞癌):I期

その他の粘膜内癌相当の病変

*病期分類は、原則としてUICC-TNM第8版またはそれに準ずる癌取り扱い規約に従う。

3) 全身的治療を要する感染症を有する者

4) 登録時に38℃以上の発熱を有する者

5) 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研究への参加が困難と判断される者

6) 血液疾患のうち、血液悪性疾患(白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫)の活動期である者

7) NYHA分類III、IV度の慢性心不全の者及びコントロール不良の者

8) 慢性呼吸不全と診断され、非侵襲的陽圧換気(NPPV)を行っている者。但し、在宅酸素療法の患者は除く。

9) 妊娠中または授乳中の者

10) 研究責任医師又は研究分担医師が研究への組み入れを不適切と判断した者

【別添 4】「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」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

有効性評価は、主要評価項目として術後 12 週の局所完全奏効割合（L-CR）を、また、副次評価項目として局所無再発生存期間（L-RFS）及び無再発生存期間（RFS）全生存割合（OS）、手段的日常生活動作（IADL）を用いる。

安全性評価は、以下の有害事象について評価する。

- APC 療法当日～APC 療法後 7 日、28 日に認められた術後出血
- APC 療法当日～APC 療法後 12 週に認められた有害事象
- APC 療法当日～APC 療法後 72 週に認められた APC 療法に伴う「嚥下障害（嚥下困難）」「狭窄(吻合を含む)、GI」

すべてのデータは、北海道大学病院 医療・ヘルスサイエンス研究開発機構 データサイエンスセンターにデータセンターを置き、独立したデータ管理と統計解析を行う。

【別添5】「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」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：研究期間：先進医療告示日～4年6ヵ月

登録期間：先進医療告示日～2年6ヵ月

観察期間：先進医療告示日～4年

予定症例数：合計54例（食道表在癌：27例、早期胃癌：27例）

既に実績のある症例数：なし

①有効性が認められた事例：

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

本研究における研究対象者に対する標準治療は確立したものがなく、食道癌に対するESD/EMRガイドライン、胃癌に対するESD/EMRガイドラインにおいても明示された治療はない。日常診療においては治療の侵襲度や成績に加え、患者のPS、年齢、主要臓器機能、併存疾患、患者や家族の希望を考慮し、治療方法が総合的に判断されており、自然史を含

むヒストリカルデータは存在しない。また、本研究で対象とする上部消化管粘膜内癌に対する APC 療法の治療成績はいずれも後方視的観察であり、前向きの臨床試験が存在しない。そこで期待完全奏効割合について、食道癌及び胃癌に対する過去の治療成績に基づき設定した。APC 療法により食道表在癌、早期胃癌病変を制御し、消失させることにより、癌の進行に伴う症状の緩和及び予防、QOL の向上を図ることから、閾値完全奏効割合について、以下の理由からレザフィリン PDT の国内 II 相試験「食道癌化学放射線療法後の局所遺残再発例に対する ME2906 および PNL6405EPG を用いた光線力学的療法の多施設共同臨床第 II 相試験」(KUTR-015-2 試験)を参考に設定した。

- 内視鏡的切除不能な食道癌に対する治療の選択肢として内視鏡的光線力学療法である PDT と APC 療法が挙げられており(食道癌診療ガイドライン 2017 年版)、レザフィリン PDT と同等以上の有効性を示すことができれば臨床的に意義があると考えられたこと。胃癌について、同様にポルフィマートをを用いた PDT が承認されているが、実臨床において実績がほとんどなく参考とする臨床試験が存在しない。ただし、本研究が対象とする食道表在癌と胃粘膜癌に対する EMR/ESD の治療成績が臨床的に同等であることから、食道癌と同様にレザフィリン PDT の治療成績を参考に設定することとした。
- 国内において治療歴のない食道癌及び胃癌患者を対象としたレザフィリン PDT の有効性を評価した前向き試験の成績は存在しないことから、KUTR-015-2 試験と比較し、化学放射線治療歴の有無による対象患者の差異があるものの、局所奏効割合の臨床的意義は大きく変わらず、閾値設定への影響は無視できる程度と考えられた。

なお、KUTR-015-2 試験では、評価期間を術後 6 カ月までの最良効果としている点で本試験と異なるが、3 ヶ月時点で評価を行う本研究の設定の方が早期に遺残再発病変を適切に見積もることになる。追加治療の機会を担保する意味においても、妥当と考えている。

以下の理由から、期待完全奏効割合を 0.9、閾値完全奏効割合を 0.7 とし、第一種の過誤確率(α)を 2.5%片側、第二種の過誤確率(β)を 10%(検出力 90%)としたときに、APC 療法が PDT と同程度の完全奏効割合を検証するための必要症例数は、二項分布に基づく 49 例となる。同意撤回等の除外例を想定し、目標症例数を 54 例(食道癌 27 例、胃癌 27 例)とした。

期待完全奏効割合を 0.9、閾値完全奏効割合を 0.7 とした理由

食道癌及び胃癌に対する過去の治療成績より、食道癌における完全奏効割合の平均、中央値、(最小、最大)は 0.902, 0.917, (0.800, 0.975)、胃がんにおけるそれらは 0.907, 0.930, (0.789, 0.983)であり、また上述したレザフィリン PDT 国内 II 相試験の完全奏効割合 [95%信頼区間] は 0.885 [0.698, 0.976] (23/26 例)であった。これらを参考に評価例数、調査対象とした文献における脱落、無効、あるいは評価不能等による有効性への偏りの影響を勘案し、期待完全奏効割合を 0.9 と設定した。

閾値完全奏効割合の設定に関しては、上述したレザフィリン PDT 国内 II 相試験の完全奏効割合の 95%信頼区間の下限を目安とし、閾値完全奏効割合を 0.7 と設定した。

全体の有効性の検証と食道癌及び胃癌における有効性の扱い

全体の有効性（完全奏効割合）を検証する統計的仮説は

帰無仮説 H0: 有効率(完全奏効割合) ≤ 0.7

対立仮説 H1: 有効率(完全奏効割合) > 0.7

となる。全体の有効性が検証された場合において(H0 が棄却された場合において)、設定した 54 例で食道癌及び胃癌の症例割合が約 5 : 5 の場合、各群の完全奏効割合の点推定値が全体で設定した閾値完全奏効割合をともに超える条件付き確率は 90%以上と見積もられる。このことから全体の有効性が検証された場合において、各群の完全奏効割合の点推定値が閾値完全奏効割合をともに超えた場合、両群の有効性に差異はないと考える。

食道癌及び胃癌を同数例とし、同一の閾値完全奏効割合を設定した理由

食道癌及び胃癌に対する過去の治療成績より、各群における完全奏効割合の平均、中央値、(最小、最大)は上述のとおりであり、両群の有効性に大きな差異は認められないと考えた。

なお、食道癌及び胃癌の症例割合については、近年の疫学情報及び当該医療技術の実績を考慮すると、食道癌研究対象者割合の増加が予想される。食道癌及び胃癌の症例割合については、研究計画書別添 4 に定める各癌腫コホートの閾値完全奏効割合が満たす条件で 8:2 (食道癌 43 例、胃癌 11 例) ~2:8 (食道癌 11 例、胃癌 43 例) まで許容することとした。

研究実施機関の調査において、本研究の対象となる登録候補患者が 2 年間で 5~10 名程度見込まれる。アンケート調査の限界や登録開始までに要する時間に各機関でばらつきが生じることを考慮に加え、目標症例数の集積に必要な期間は先進医療告示適用日からから 2 年 6 ヶ月とした。本研究での APC 療法後 72 週の経過観察を継続することから、研究実施期間は先進医療告示適用日から 4 年 6 ヶ月とした。

【別添6】「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」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

本研究は、食道表在癌もしくは早期胃癌を有し、EMR や ESD が不耐と考えられる患者を対象に、APC 療法を行い、術後 12 週の局所完全奏効割合及び局所無再発生存期間、無再発生存期間、全生存割合、手段的日常生活動作、安全性等を検討する多施設共同介入研究として実施する。

APC 療法は入院、外来いずれも許容する。APC 療法当日を Day0 とする。研究対象者もしくは代諾者からの同意取得後、スクリーニングに基づき適格性を評価し、登録後 28 日以内に APC 療法を行う。何らかの理由でプロトコル治療 (APC 療法) の開始が登録後 29 日以降となる場合は、プロトコル逸脱とはせず、その理由を記載する。

APC 療法後の観察は、術当日 (APC 療法終了時)、術当日 2 時間後、術翌日、術後 7 日、術後 28 日、術後 12 週、術後 24 週、術後 48 週、術後 72 週で実施する。

1. 計画と治療変更基準等

研究対象者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は研究計画に従って行う。

研究計画に従うと医学的に危険と判断される場合は、担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合、「プロトコル逸脱」となるが、「臨床的に妥当な逸脱」と判断される。

2. プロトコル治療

登録後 28 日以内にプロトコル治療 (APC 療法) を開始する。なんらかの理由でプロトコル治療の開始が登録後 29 日目以降になった場合は、その理由を診療録に記載すること。治療を開始できないと判断した場合は「プロトコル治療中止」として詳細を記載する。

登録後、治療開始までに臨床検査値などが悪化するなど適格基準を満たさなくなった場合にプロトコル治療を開始するか中止するかは担当医の判断による。

本研究におけるプロトコル治療は、初回 APC 療法 (プロトコル治療休止後の APC 療法を含む) のみを指す。

3. 症例登録

研究責任 (分担) 医師は、研究対象者若しくは代諾者より文書による同意を取得し、「5.2 選択基準」を満たし、「5.3 除外基準」に該当しないことを確認する。研究責任 (分担) 医師は、スクリーニング検査の結果から研究対象者の適格性を確認し、EDC システムにて症例登録を行う。

4. APC 療法

本研究では、実施医療機関に設置されている VI0300D/APC2 または VI03/APC3 を用い、FiAPC プローブを使用する。VI0300D/APC2 または VI03/APC3、FiAPC プローブを使用する際には、添付文書に記載されている注意事項、手順を遵守し使用する。

5. 観察及び検査項目

本研究における調査、観察及び評価項目並びにスケジュールは研究計画書「表 8 スケジュール」の通りとする。

【参考】研究計画書 8.2 スケジュール 「表 8 スケジュール」

表8 スケジュール

評価時期	同意取得	スクリーニング	症例登録	観察期間(72週)										追跡期間
				APC療法当日			術翌日	術後7日	術後28日	術後12週	術後24週	術後48週	術後72週	
				APC療法時(開始前)	APC療法時(終了後)	術後2時間								
許容範囲		登録前(28日以内)	—	—	±30分	+3日	+3日	±7日	±14日	±28日	±28日	±28日		
同意取得	○													
症例登録		○												
患者背景に関する調査		○												
血圧・脈拍・SpO2測定			○	○	○									
理学所見 (PS など)		○	○					○	○	○	○	○		
12誘導心電図		○												
CT検査*		○**								○	○	○		
上部消化管内視鏡検査		○**							○*	○*	○*	○*		
血液学・生化学検査		○						○		○	○	○		
凝固検査		○												
腫瘍マーカー		○								○	○	○		
術中・術後出血の有無				○	○	○	○							
自覚症状**					○	○	○							
IADL		○						○	○	○	○	○		
有害事象				○	○	○	○	○	○	●	●	●		
適格性の確認		○												
追跡調査 (転帰など)													○**	

本研究の手順を実施する前に、全ての研究対象者から文書による同意を取得する。
 *早期胃癌：胸部・腹部・骨盤CT検査、食道癌在籍；頸部・胸部・腹部CT検査。 **研究対象者が自身の症状を病状チェックシートに記入する。ただし、研究対象者が記入できない場合は、担当医が症状を確認して記入する。○**同意取得前であっても、登録前56日以内のデータがある場合、当該データの利用を許容する。●：術後24週以降は「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語 JCOG版」に定める消化器系「嚥下障害（嚥下困難）」「狭窄（吻合を含む）」の情報のみ収集する。○*：APC療法後の発熱が認め可能な場合は、再発に関わらず生検を施行する。○**：登録症例について、研究実施期間終了まで年1回以上及び必要に応じて転帰等の追跡調査を行う。その他、APC療法所要時間(分)、入院してAPC療法を実施した場合の入院期間(日)についても調査する。経口摂取については：APC療法前日は午後21時より固形物摂取不可、軟水可。APC療法当日は朝より固形物摂取不可、軟水可。APC療法2時間前まで軟水可。APC療法後2時間後より軟水開始可。APC療法後3時間後よりスープ開始可。術翌日：うどんあるいは粥食可。術後2日以降は普段の食事を開始可。

6. 併用療法・支持療法の規定及び日常生活上の注意事項について

本研究の治療対象となる上部消化管粘膜癌以外の疾病に対する併用禁止薬及び併用禁止療法は、特に規定しない。

APC療法後の抗潰瘍薬（PPI など）の投与については規定しない。APC療法前からこれら薬剤の内服開始、または内服継続しても構わない。

APC療法後14日間は嗜好品（アルコール、コーヒー、喫煙等）を摂取しないことに協力いただく。

7. APC療法前および施行中の止血剤の予防投与、APC施行時の前投薬

以下が推奨されるが、行わなくてもプロトコル逸脱としない。

1) APC療法前および施行中の止血剤の予防投与

カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物(アドナ)、トラネキサム酸(トランサミン)、トロンビン (トロンビン)

2) APC施行時の前投薬

鎮痙剤：ブチルスコポラミン臭化物(ブスコパン)、グルカゴン(グルカゴン G ノボ)、1-メントール(ミンクリア)

鎮静剤、鎮痛剤：ジアゼパム(セルシン、ホリゾン)、ミダゾラム(ドルミカム)、フルニトラゼパム(サイレース)、デクスメドトミジン塩酸塩(プレセデックス)、プロポフォール(ディプリバン)、ペンタゾシン(ソセゴン)、ペチジン塩酸塩注射液 (オピスタン注射液)

8. 抗血栓薬の休薬について

血栓薬の休薬については、原則として「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン」33)ならびに「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン 直接経口抗凝固薬 (DOAC) を含めた抗凝固薬に関する追補 2017」34)に従う。ただし、担当医の医学的判断に従って休薬しなくても構わないものとする。

【別添7】「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」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：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 食道表在癌もしくは早期胃癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 消化器内科または消化器外科 ）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 日本消化器内視鏡学会専門医 ）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 5 ）年以上・不要 ※「アルゴンプラズマ併用高周波凝固焼灼を用いた消化管治療内視鏡（内視鏡的消化管止血術を含む）」を指す。
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として（ 10 ）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ <input type="checkbox"/> 不要〕 ※ここでの「当該技術」はアルゴンプラズマ併用高周波凝固焼灼を用いた消化管治療内視鏡（内視鏡的消化管止血術を含む）を指す。
その他（上記以外の要件）	日本消化器内視鏡学会専門医であって、「アルゴンプラズマ併用高周波凝固焼灼を用いた消化管治療内視鏡（内視鏡的消化管止血術を含む）」の経験を有する者。
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 消化器内科または消化器外科 ）・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：日本消化器内視鏡学会専門医であって、「アルゴンプラズマ併用高周波凝固焼灼を用いた消化管治療内視鏡（内視鏡的消化管止血術を含む。）」の経験症例数10例以上を有する医師2名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 臨床工学技士 ）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 400 床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 7 対 1 看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 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"/> 要・不要
院内検査（24時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制	要・ <input type="checkbox"/> 不要

(患者容態急変時等)	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
倫理委員会による審査体制	審査開催の条件： <i>(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)</i>
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	<input checked="" type="checkbox"/> (10 症例以上)・不要 ※ここでの「当該技術」は「アルゴンプラズマ併用高周波凝固焼灼を用いた消化管治療内視鏡（内視鏡的消化管止血術を含む）を指す。」
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）	日本消化器内視鏡学会の認定基準を満たす指導施設
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 checked="" type="checkbox"/>
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、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。