

## 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：マイクロ波凝固による経皮的な前立腺癌病巣標的化焼灼術

2024年1月29日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 泌尿器科・浮村理

1. 重篤な有害事象の定義となっている「直腸損傷では、人工肛門の造設を伴う場合が重篤な有害事象の事象として想定」とされていますが、これは「一時的な」人工肛門の造設も含みますでしょうか。  
また直腸損傷時には人工肛門の増設まで至らずとも何らかの追加的外科治療を必要とする場合は想定されず、あとは内科的治療となるのでしょうか。  
仮に回復のための外科的治療が追加される場合には同様に「重篤な有害事象」と定義することもご検討頂きたいですが、ご教示ください。

【回答】

直腸損傷での人工肛門の増設は、3か月程度の一次的な人工肛門を想定しています。直腸損傷部が治癒するまでの期間を3か月以内と想定しています。

人工肛門の増設に至らない場合の追加処置は保存的(薬物等)治療を必要とする可能性はあります。追加的外科治療を必要とした場合に、その事象が試験実施計画書に規定している「10.3 重篤な有害事象の定義」及び「別紙 1 先進医療実施届出書」の「7-1.3 安全性を評価するために収集する有害事象」の「3) 重篤な有害事象の定義」に該当する場合は、重篤な有害事象として報告いたします。

2. PSA 値3か月値または6か月値が当初値の50%以上の減少を達成すればよいとなっていますが、3か月値で50%以上の低下を達成しても6か月値がそこから相応の増加を示している場合にも「成功」としてよい根拠について、今一度ご説明下さい。

【回答】

PSA 値が上昇する病態として、前立腺癌、炎症、前立腺肥大があり、PSA 値はこれらの総和を反映します。マイクロ波凝固治療により PSA 値が一旦 50%以下に低下した場合、癌は制御されたと診断可能です。理由は、前立腺癌の残存があったとしても3か月では急激に上昇しないため、急激な PSA の上昇は前立腺の炎症を反映していると考えられ、癌に特異的ではないと考えます。50%以上の低下は3か月又は6か月いずれでも良く、「成功」としてよいと考えます。

3. 選択基準は病巣が MRI で確認できるものですが、術中のナビゲーションは超音波で行われます。前者で判別可能で後者で判別不能となるような病巣は単に存在しないのか、または存在しても本研究の対象とならないのか、ご教示ください。

【回答】

選択基準は、登録時にMRIで可視化され、かつ、登録時の前立腺針生検で単発のグリソンスコア7または8の病変と組織学的に確定診断される病巣です。

そのため、登録時には必ず前立腺針生検をMRI超音波画像融合針生検技術で行われており、針生検の軌跡が記録されており、手術中は、超音波画像で全て確認し得るものです。したがって、選択基準に合致する症例の全てで超音波にて判別が可能です。

4. 「(現在まだ未承認である)凍結治療を用いた前立腺癌標的化凍結治療については、実施責任医師が治験調整医師となって、現在、医師主導治験(jRCT2052210088)をAMEDの医療機器開発推進研究事業からの公的研究資金を得て実施中であり、本技術に直結する技術的成熟度は国際的にも有数である。」とありますが、ほぼ同様の対象疾患や選択基準と考えられる2つの技術に関する試験を同時に同施設の先生が研究責任医師となられて実施される場合、この2つの治療法に係る症例選択をどのように分けて決定されるのか、また症例集積の見込みは各々充分なのか、また結果としてこの2つの治療法の成績に対してどのような見込みをお持ちかについて、見解をご教示ください。

【回答】

前立腺癌標的化凍結治療では、尿道括約筋に近い病巣は除外され、本試験では、直腸に近い病巣は除外されます。

医師主導治験(jRCT2052210088)は、症例登録を終了し、全症例の観察期間を2023年11月に全て終了していますので、本試験の症例集積に影響を及ぼしません。また、凍結治療が通常診療で治療できるようになるまでは、本試験のマイクロ波凝固の対象患者として集積される見込みであり、予定している症例登録期間で目標症例数は集積される見込みです。

また、結果としてこの2つの治療法の成績は同等と見込んでいます。

5. 先進医療実施届出書「様式第9号 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」で、20床以上の入院病床を持つ病院で実施可能で、緊急時等の他の医療機関との連携は不要となっていますが、本技術に起因してそのような緊急事態の発生は想定されないという理解でそのような設定をされているのか、ご教示ください。

【回答】

直腸損傷の対応は、緊急時でも泌尿器医(泌尿器外科医)が対応できる範囲です。しかしながら、直腸損傷が起こった場合は入院下での治療と観察が必要となるため、20床以上の病床を有する医療機関としました。要すれば、人工肛門造設については消化器外科医と当該医療機関における合同手術として担当泌尿器科医が責任をもって対応します。ご指摘にともない、様式第9号の要件を修正しました。

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：マイクロ波凝固による経皮的前立腺癌病巣標的化焼灼術

2024年2月8日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院泌尿器科・浮村理

1. 京都府立医科大学附属病院の医師のキャリアは「1-1. 先進医療実施届出書」に書かれていますが、その他の病院で本研究に参加する医師に関する同様の情報を確認させてください。また、同じ1-1の届出書の3頁には「今後追加予定の医療機関」とありますが、研究開始時点でそれらの病院の参加が未定であるならば、本研究の成立に疑義が生じますので、参加予定の医療機関が早急に追加される見込みがあることを確認させてください。なお、現時点で説明同意文書23番に全ての病院と研究責任医師の名前があることにも疑問が生じます。

### 【回答】

本手術手技は、前立腺針生検の際の経会陰的超音波穿刺術の技術と等しいため、経会陰的超音波穿刺術（経会陰的前立腺針生検や小線源治療など）の十分な経験がある泌尿器科専門医であれば、実施可能です。その他の病院で本研究に参加する医師は、前立腺針生検の経験豊富な医師であり、本手術手技が実施可能です。

医師のキャリア、すなわち、術者認定および施設認定に関わる事項に関しては、「日本内視鏡学会」がロボット支援内視鏡手術を安全に導入・普及させるための指針（全領域共通、令和4年9月5日）に準拠して定めております。具体的には、本研究に参加する術者認定基準は、本手術が経会陰的超音波穿刺術の技術を基礎的技術とする泌尿器科専門医である必要性から、術者が、(1)経会陰的超音波穿刺術（経会陰的前立腺針生検や小線源治療など）の十分な経験がある泌尿器科専門医であること、(2)術者認定に必要な(A)本手術の見学・手術助手を務める症例3例を経験することに加え、(B)プロクター（指導医）の監視下に本手術を自ら安全に有効に完投できること、という条件をクリアしていること、と定めています。安全に有効に完投できるまで、指導を行い、実際に完投できた場合のみ術者認定書を付与し、単独で手術実施を許可します。加えて、(3)実施施設要件として、本研究に参加する医療機関の全てで、術者またはプロクター1名以上を条件としています。従いまして、本研究に参加する医師（経会陰的超音波穿刺術の十分な経験がある泌尿器科専門医）は、当該医療機関あるいは京都府立医科大学附属病院で、指導医（プロクター）の実施する手術3例を術者助手あるいは見学者として指導を受け、それに加えて、1例を指導医の監視下に当該医療機関で安全に有効に完投できた医師のみが、本研究に参加する医師（術者）となる、ということが、ご依頼の情報となります。

術者が、「(1)経会陰的超音波穿刺術（経会陰的前立腺針生検や小線源治療など）の十分な経験がある泌尿器科専門医であること」の部分について、本試験で作成した「施設基準・手術者トレーニングに関する手順書」に記載しており、手順書を参照することを試験実施計画書に記載していましたが、試験実施計画書に「25. 別紙2 本試験における手術者に必要とされる能力と手術者の基準」として記載しました。また、先進医療実施届出書に、「15-3 本試験における手術者に必要とされる能力と手術者の基準」として、以下の内容を記載しました。

### 15-3 本試験における手術者に必要とされる能力と手術者の基準

#### 1. マイクロ波焼灼術を手術者として執刀するにあたり、習得すべき技術・能力

##### 1.1 経会陰的超音波穿刺術

経直腸的リアルタイム超音波画像誘導技術を用いた経会陰的アプローチによる経会陰的前立腺針生検の実施 30 例の実績を有する。

##### 1.2 超音波画像誘導技術

深部凝固用電極の安全かつ的確な配置および術中モニタリングのための経直腸的リアルタイム超音波画像誘導技術能力を有する。

##### 1.3 形態学的治療計画能力

癌制御と機能温存の両立を目的とした複数回の深部凝固用電極によるマイクロ波凝固にあたり有効性と安全性を担保した治療計画の策定能力を有する。

形態学的治療計画能力には、Multi-parametric MRI 画像、標的生検およびランダム生検を共に実施した前立腺針生検組織の病理結果報告書、および、バイプレーンリアルタイム経直腸的超音波断層画像に基づくマイクロ波凝固の治療標的の設定・深部凝固用電極の複数回の配置と複合的治療範囲・マイクロ波出力と時間(原則 30W(ワット) -60 秒)の調整に関する実施能力を含む。

#### 2. 本試験における手術者(術者・プロクター)基準

本試験において手術者とは、本試験マイクロ波焼灼術を執刀できる医師と定義する。本試験の手術者には、術者とプロクターがある。術者とは本試験において前立腺癌マイクロ波焼灼術を 1 人で執刀する能力を持つ医師であり、プロクターとは本試験において前立腺癌マイクロ波焼灼術の研修者を教育し、術者認定を行う能力をもつ医師のことをいう。

##### 2.1 本試験における術者基準

- 1) 日本泌尿器科学会専門医であること
- 2) 前立腺針生検の実施: 30 例以上(うち経会陰的前立腺針生検の経験 5 例以上)
- 3) プロクターが執刀する前立腺癌マイクロ波焼灼術のオブザーバーあるいは助手としての研修: 3 例以上
- 4) プロクター指導下での前立腺癌マイクロ波焼灼術の執刀: 1 例以上

##### 2.2 本試験におけるプロクター基準

- 1) 日本泌尿器科学会指導医であること
- 2) 前立腺癌マイクロ波焼灼術を術者として実施: 10 例以上

術者及びプロクターの認定手順は「施設基準・手術者トレーニングに関する手順書」を参照すること。

今後追加予定の医療機関については、京都府立医科大学臨床研究審査委員会へ特定臨床研究として申請している段階で確認しており、すでに連携をとって協力実施医療機関として参加する手続きを進めています。本院の先進医療の承認の目途が付いた段階で、速やかに手続きを行う予定としています。

協力医療機関として追加予定の7施設の本研究の実施については、試験実施計画書に記載した上で、全ての実施医療機関の研究責任医師の履歴書、及び研究責任医師と研究分担医師の利益相反管理書類を、京都府立医科大学 CRB へ提出して承認を受け、承認書が発行されています。

研究代表医師は CRB の承認書を各実施医療機関へ送付し、各実施医療機関にて実施医療機関の長へ研究実施の許可申請手続きを行い、実施許可書が発行され、研究代表医師へ提出されます。実施医療機関の長の実施許可書の発行には時間がかかりますので、現在は発行の手続きを依頼している段階です。本技術の先進医療が告示される際には、臨床研究法上において全ての実施医療機関の長の承認書が揃っている予定です。

先進医療における協力医療機関追加の手続きについては、告示後速やかに協力医療機関の先進医療実施届出書を提出する予定です。

説明同意文書に記載している実施医療機関と研究責任医師名は、臨床研究法施行規則第 46 条第 2 号に則り記載いたしました。

2. 提出書類のうち「1 - 1. 先進医療実施届出書」の 1 頁にある病院長の名前と「4 - 1. 実施計画」の 2 頁にある実施医療機関の管理者の名前は一致していなくても良いのですか？

【回答】

ご指摘ありがとうございました。4-1 実施計画の誤記であり、修正いたしました。

3. 説明同意文書 21 番を読むと、本研究では、研究に要する費用全額が患者負担であり、研究機関側の負担はないようです。しかし、本研究の目的・内容(医療機器の適応外使用で、安全性・有効性を検証すること)でそのような経済的負担を患者に負わせることが倫理的に妥当でしょうか？本研究では企業から研究資金を得ているので、それを患者の負担軽減に使用すべきと考えます。(特に、説明同意文書 19 番によれば、企業から機器を借りて行う医療機関があり、そうするとその医療機関では習熟した手術法ではないことになり、そのような医療機関が実施する研究に患者が自費で参加する意義は一層見出しにくいと考えます。)

【回答】

先進医療とは、現時点では保険診療として認められていない先進的な医療技術等について、安全性・有効性等を確保するための施設基準等を設定し、保険診療と保険外診療との併用を認め、将来的な保険導入に向けた評価を行う制度と理解しております。先進医療として認められる保険外診療における自己負担費用および保険診療における自己負担費用以外の、研究を実施するための費用を患者に負担させることはありません。

企業からの資金は、研究を実施するための費用(研究計画書作成、EDC構築、データマネジメント、モニタリング、監査、統計解析、総括報告書作成、補償保険、プロジェクトマネジメント、CRC費用等)をぎりぎりまかなえるのみであり、決して、研究機関側の利益を得ようとするものではなく、研究機関側の人的負担時間的負担はあると考えております。企業から研究資金を患者の負担軽減に使用いたしますと、研究そのものが立ちゆかなくなってしまう。プロジェクトマネジメント(コストマネジメント、タイムマネジメント、リソースマネジメントを含む)を行ったうえで、質を担保した臨床試験を実施し、その結果を社会に還元することが、臨床研究を行う目的であると考えており、また、将来的な保険導入に向けた評価のためにも、本技術にかかる医療費がどのくらいであるかの算定も含め、機器の購入あるいは貸与にかかる費用を算定いたしました。

機器の有償貸与を受けて行う医療機関の医師は習熟した手術法ではないとのご指摘は誤解があったかと存じまして、前述のごとく、本手術手技は、前立腺針生検の際の経会陰的超音波穿刺術の技術と等しいため、経会陰的超音波穿刺術(経会陰的前立腺針生検や小線源治療など)の十分な経験がある泌尿器科専門医であれば、実施可能です。機器の有償貸与を受けて行う医療機関の医師も、前立腺針生検の経験豊富な医師であり、本手術手技が実施可能です。

限局性前立腺がんの患者さんを取り巻く現在のアンメットメディカルニーズを解決するため、本臨床試験を品質の担保された試験として実施し、その結果を患者さんと社会に還元したいと考えております。

4. 私自身は読み慣れている立場ですが、それでも説明同意文書がとても長いと感じ、読み進めること、研究の意義や協力してくれる患者にとってのメリット・デメリットなど大事な点を理解することにも苦労しました。少しでも簡潔に分かりやすい(途中で迷うことのない)文書にしてください。全体的に、前の方に書かれている説明の補足的な情報が後の方に出てくるといった傾向があるので、相互関係を示していただけると理解しやすいと思います。以下の丸数字 ~ は特に指摘事項として申し上げますが、その他にも全体的に見直してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。説明文書は、前立腺に対する全く新しいアプローチである本試験の方法と目的と安全性に関して、はじめて知ることになる医療従事者でない方にも理解可能な簡易な言葉で説明しようとした意図があり、長文になってしまっております。申し訳ありません。長文であっても、可能な限り、患者さんとその家族の理解が容易に進むように、相互関係を示しつつ、 ~ に対応・修正いたしました。

5. 説明同意文書 3 頁の図 1 のタイトル「前立腺の位置とその周辺(体を横に切って見た図)」が分断されてしまっていて読みにくいので修正してください。

【回答】

説明同意文書第 1.1 版(2023 年 11 月 22 日作成)の 3 ページ「2.前立腺がんについて」に挿入した図 1 のタイトルについてのご指摘をありがとうございました。修正いたしました。当該箇所は、説明同意文書

第 2.0 版(2024 年 2 月 5 日作成)では、「2.前立腺がんとその診断について」に挿入し、4 ページに該当いたします。

6. 説明同意文書 5 頁の説明を文章だけで読んでも分かりにくいのですが、6 頁の図 3 とあわせて読むと整理して理解できました。5 頁の説明のどこかに「図 3 参照」という指示を加筆してください。また、図 3 の中に「すぐに治療しなくてもよいがん」と「すぐに治療した方がよいがん」というフレーズを追加してください。

【回答】

ご指摘をありがとうございました。説明同意文書第 1.1 版(2023 年 11 月 22 日作成)「2. 前立腺がんについて」を、説明同意文書第 2.0 版(2024 年 2 月 5 日作成)では「2. 前立腺がんとその診断について」と章のタイトルを変更し、ご指摘の箇所は、「3.前立腺がんの治療」へ移動しました。また、図 3 の中に「すぐに治療しなくてもよいがん」と「すぐに治療した方がよいがん」というフレーズを追加し、図のスタイルを変更いたしました。

7. 説明同意文書 7 頁に「開腹手術」と「ロボット支援手術」を対比した説明があります。開腹手術はお腹を切り開く手術であることはイメージしやすいのですが、それに対してロボット支援手術についてはロボットが支援するという手法自体のイメージを持ってないので、説明を補足してください。

【回答】

説明同意文書第 2.0 版(2024 年 2 月 5 日作成)において、「3. 前立腺がんの治療 2)「すぐに治療したほうがよいがん」の治療 手術治療(前立腺全摘出術)について」の箇所につきまして、以下のように追記修正を行いました。

……前立腺全摘出術は、昔は開腹して手術が行われていましたが、今は、お腹に約 1cm 程度の 5-6 か所の小さな穴をあけて、そこから腹腔鏡という内視鏡の手術器具を入れて行う腹腔鏡下前立腺全摘出術が行われてきました。以前は、腹腔鏡用手術器具を使った細かい操作が難しく、開腹手術に比べて腹腔鏡下手術は技術的に困難でした。最近では腹腔鏡下手術をより容易に安全に実施できるようにする目的でロボット支援機器が開発され、お腹にあけた穴からロボット支援内視鏡用手術器具を挿入して前立腺をまるごと摘出する「ロボット支援(腹腔鏡下)前立腺全摘出術」(以下、「ロボット支援手術」と言います。)が標準的手術方法となっています。ロボット支援手術は、術野を約 10 倍に拡大し、3 次元的に立体で見ることができると、手術を行う医師にとって細かく正確な操作が可能で、開腹して行う手術に比べて出血量が少ないことや、手術の傷が小さいことで痛みが軽いことなどが長所ですが、開腹手術もロボット支援手術も、前立腺をすべてとってしまうという根本的な目的や方法は同じであるため、膀胱と尿道を縫い合わせたり、リンパ節もとる手術操作を要することになり、手術にかかる時間は開腹手術の場合でもロボット支援手術でもほぼ同じです。どちらの手術も全身麻酔が必要で、手術の時間は平均 4 時間くらいかかります。

8. 説明同意文書 7 頁に「性機能障害も 10～57%の患者さんにおこる」とあるのですが、発生確率の幅が広すぎて参考になるように思えませんでした。より正確な数字を示すことは難しいのでしょうか？

【回答】

説明同意文書第2.0版(2024年2月5日作成)「3. 前立腺がんの治療 2)「すぐに治療したほうがよいがん」の治療 手術治療(前立腺全摘出術)」において、以下のように修正いたしました。(参考文献:前立腺癌診療ガイドライン2023年版(2023年10月20日第1版第1刷発行)p183「術後勃起機能回復に寄与する因子」)

また、前立腺に接するように勃起神経(勃起を調節する神経)が走行しているため、前立腺全部を取る際に、勃起神経が前立腺に接しており、これを切断せざるを得ないことが多いため、癌を取り除くことを優先して勃起神経を切断した場合は、100%性機能障害が起きます。癌の位置が勃起神経から離れていて、かつ、患者さんの希望もあって勃起機能の温存を図り、前立腺全摘出術の際に勃起神経温存術を行った場合でも、性機能障害が26～40%(74～60%が温存)の患者さんにおこると報告されています。

9. 説明同意文書 8 頁の上から 2 行目と下から 4 行目に「ホルモン治療」という言葉が出てくるのですが、その補足説明「注射剤や内服薬などで化学的に去勢する薬物治療」は初出箇所が付してください。

【回答】

説明同意文書第 2.0 版(2024 年 2 月 5 日作成)において、ホルモン治療の説明として、「抗男性ホルモン作用を有する注射剤や内服薬などで化学的に去勢する薬物治療」として、初出箇所および少し間を置いてから出てくる箇所に説明を追記いたしました。

10. 説明同意文書 8 頁の 2 行目付近では、放射線治療とホルモン療法は併用することが原則となっているのに対して、同じ頁の下から 3 行目ではホルモン治療の利点として放射線治療を受ける必要がないと書かれているのですが、矛盾はありませんか？

【回答】

説明同意文書第 1.1 版(2023 年 11 月 22 日作成)「3. 前立腺がんの治療 2)「すぐに治療したほうがよいがん それ以外の治療方法」8 ページの記載におけるご指摘の前者は、「根治を目指したホルモン併用放射線治療」の説明で、後者は、「根治治療でないホルモン単独治療」の説明でありましたため、矛盾はありませんでしたが、わかりにくい説明となっております。申し訳ありません。説明同意文書第 2.0 版(2024 年 2 月 5 日作成)「3. 前立腺がんの治療 2)「すぐに治療したほうがよいがん それ以外の治療方法」において、追記修正いたしました。

11. 説明同意文書 8 頁の一番下に「薬の副作用」とありますが、具体的な説明をしてください。

【回答】

前述のご指摘事項 10.も踏まえ、説明同意文書第 2.0 版(2024 年 2 月 5 日作成)「3. 前立腺がんの治療 2)「すぐに治療したほうがよいがん それ以外の治療方法」の箇所につきまして、下記のように追記修正いたしました。

#### それ以外の治療方法

全身療法としては、ホルモン治療(抗男性ホルモン作用を有する注射剤や内服薬などで化学的に去勢する薬物治療)単独の薬物治療や、抗がん剤治療があります。これらの利点は、一般的には数週から数か月に一度の通院での治療が可能な点です。欠点としては、完全にがんを治す根治治療ではないことです。従って、一生、薬物治療を継続することが必要で、医療費の負担も大きくなります。また、ホルモン治療でも、抗がん剤治療でも薬の副作用があります。ホルモン治療による副作用としてはほてりや長期治療によるメタボリックシンドローム、骨そしょう症などがあります。抗がん剤治療による薬の副作用としては、おう気・おう吐、脱毛や、血液の異常に伴う症状などがあります。…

12. 説明同意文書 3 番「前立腺がんの治療」の説明内容は長く、難しく、ようやく読み終えても、本研究の対象ではない治療法であることを知ると、一般の患者さんは「何故、理解しないといけないのか、何のための長文の説明だったのか」という疑問を持つかもしれません。研究対象の治療以外にもこういう治療があって、患者さん自身がそれらの治療と比較して本研究の治療を受けるか決めてほしいということを明示してください。

【回答】

説明同意文書第 2.0 版(2024 年 2 月 5 日作成)「1. この臨床試験について」に、臨床試験の説明と前立腺癌の治療法にも様々な治療法があることを追記し、前立腺がんの治療法を理解の上で試験に参加するかどうかを決めてほしいことを記載しました。追記した文章は下記の通りです。

…この説明文書では、臨床試験の説明に加え、前立腺がんの診断方法や治療についても詳しく書いています。前立腺がんの治療法をご理解のうえ、この試験に参加するかどうかをあなたの自由な意思でお決めください。わからないことは、遠慮なく試験担当医師にご相談ください。

13. 説明同意文書 11 頁のマイクロ波凝固治療(マイクロ波焼灼術)についての説明ですが、マイクロ波手術器を使うことしか分からず、それがどんな機器でどのように用いるのかがイメージできなかったため、「6. 試験の方法」を参照するような指示を付してください。また、途中で「前立腺の手術に対しても使用されています」とありますが、それがどのくらいの規模・一般性をもって行われているのかを説明しないと、その前後の説明と整合的に理解することができないと思います。

【回答】

説明同意文書第 1.1 版(2023 年 11 月 22 日作成)「4. この試験の目的及び意義」の箇所に記載しておりましたが、“マイクロ波焼灼術には、マイクロ波手術器「マイクロターゼ®AFM-712」を用いて行います。”につきまして、説明同意文書第 2.0 版(2024 年 2 月 5 日作成)「4. この試験の目的及び意義」下記のように、参照箇所を追記いたしました。

…マイクロ波焼灼術は、マイクロ波手術器「マイクロターゼ®AFM-712」を用いて行います。マイクロ波手術器について、詳しくは「7. 試験の方法」でご説明します。…

14. 説明同意文書 5 番の第 1 段落:先進医療制度の一般論と第 2 段落:本試験での適用の関係が分かりにくいです。特に第 2 段落の「医療機器の保険診療が認められていない使用を伴う医療技術となるため、先進医療として保険診療と併用して行います」を読みやすい日本語で分かりやすく書いてください。

【回答】

説明同意文書第 1.1 版(2023 年 11 月 22 日作成)「5.先進医療について」の箇所は、先進医療における費用のことを説明したい箇所でしたため、説明同意文書第 2.0 版(2024 年 2 月 5 日作成)では、「11. 先進医療に関わる費用、経済的負担と謝礼について」とし、以下のように説明を変更いたしました。

#### 11. 先進医療に関わる費用、経済的負担と謝礼について

この臨床試験は、厚生労働大臣が定める先進医療の制度で行なう臨床試験です。先進医療とは、未だ保険診療として認められていない先進的な医療技術などについて、その治療が患者さんにとって効果があるのか、また安全に行うことができるかを一定の基準を設定して、保険外診療と保険診療との併用を認めるものです。

先進医療では、保険外診療として「先進医療にかかる自己負担」と通常の公的な健康保険診療である「保険診療での自己負担」があります。この試験では、マイクロ波凝固治療(マイクロ波焼灼術)の手術代約 70 万円が「先進医療にかかる自己負担」に相当します。ただし、「先進医療にかかる自己負担」については、いわゆる「先進医療特約」を含む民間の医療保険にご加入されている場合には、その特約の使用が可能です。

手術前、および手術後に施行される外来で行われる検査などの医療費に関しては、一般の公的な健康保険が適応され、「保険診療での自己負担」として、その自己負担費用はあなたにお支払いいただきます。

なお、この試験に参加されることに対するあなたへの謝礼の支払いはありませんのでご了承ください。

15. 説明同意文書 8 番の試験参加基準の説明は、もっと前に持ってくるべきではないでしょうか。そこまで読む途中で何度も、「研究対象者はどのように設定されているのか」と気になっていました。たとえば、3 頁の 1 行目「この試験では…対象に行います。」の説明を詳しくする形で示す方が良くはないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。説明同意文書第 1.1 版(2023 年 11 月 22 日作成)では「8.この試験に参加する基準について」として第 8 章に記載しておりましたが、説明同意文書第 2.0 版(2024 年 2 月 5 日作成)では「5. この試験に参加する基準」として前に(第 5 章に)持ってきました。

16. 説明同意文書 13 頁 8 行目に「質問票にお答えいただきます」と簡単に書いていますが、それが試験実施計画書 76～95 頁のことであれば、かなりの長文の調査票になりますので、回答に要する時間など負担感を示す説明を付してください。

【回答】

説明同意文書第 2.0 版(2024 年 2 月 5 日作成)「7. 試験の方法<予定されている検査について> 質問票」の個所に、回答に要する時間の説明を追記しました。

…質問票は、EQ5D、EPIC、SF-12、IIEF-15 という 4 つを使用します。すべての質問票の回答には 30 分程度かかることがあります。…

17. 説明同意文書 18 頁の「有害事象、不具合」の記述内容は、9 番のリスクに関する説明と並べて書いた方が良いのではないのでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。説明同意文書第 2.0 版(2024 年 2 月 5 日作成)「7. 試験の方法<予定されている検査について> 有害事象、不具合」の箇所に、“予想される有害事象と不具合の詳細は「8 あなたに生じる負担と予測されるリスク及び利益」をご参照ください。”を追記いたしました。また、説明同意文書第 2.0 版(2024 年 2 月 5 日作成)「8. あなたに生じる負担と予測されるリスク及び利益 3) 予測されるリスク」の箇所に、有害事象と不具合の説明を記載いたしました。

18. 説明同意文書 23 頁の「2. あなたに生じる負担」に記述されている内容は、「(研究参加に伴って生じる)負担」ではなく、この研究の治療法の限界とリスクですので、正しい「負担の内容」を書いてください。

【回答】

ご指摘の箇所は、説明同意文書第 1.1 版(2023 年 11 月 22 日作成)「8. あなたに生じる負担と予測されるリスク及び利益 3) 予測されるリスク(5)前立腺がんの残存や再発と、新たながんの発生」と重複いたしますため、これを削除し、説明同意文書第 2.0 版(2024 年 2 月 5 日作成)「8. あなたに生じる負担と予測されるリスク及び利益 2) あなたに生じる負担」につきましては、以下の内容を箇条書きに記載しました。

- ・臨床試験に参加することで、来院が増える可能性があります。
- ・来院時に質問票に回答いただくため、1回の来院にかかる時間が増えることがあります。
- ・治療後になんが残っていないかどうかを調べるために、手術後6か月にMRI検査と前立腺針生検を受けていただきます。

19. 説明同意文書23頁の「3. 予測されるリスク」の各リスクの発生頻度(確率)を説明してください。

【回答】

説明同意文書第2.0版(2024年2月5日作成)「8. あなたに生じる負担と予測されるリスク及び利益  
3) 予測されるリスク」の箇所に、各リスクの発生頻度(確率)を追記いたしました。

20. 説明同意文書12番のタイトルは「健康被害に対する治療対応と補償について」が正確なのではないでしょうか。

【回答】

説明同意文書第1.1版(2023年11月22日作成)「12. 健康被害に対する補償について」は、説明同意文書第2.0版(2024年2月5日作成)「13. 健康被害が生じた場合の治療対応と補償について」という章タイトルへ変更いたしました

21. 説明同意文書11頁の「マイクロ波手術器は、すでに様々な手術で止血・凝固・部分切除などの目的で通常の保険診療で使用されている医療機器であり、前立腺の手術に対しても使用されています」という文章が、本研究と同様の治療法を実施する医療機関が他にあることを意味するならば、上記3の指摘との関係でも、それがどこなのかを示すべきではないでしょうか。

【回答】

ご指摘の、説明同意文書第1.1版(2023年11月22日作成)「4. この試験の目的及び意義」で述べた前立腺の手術とは、前立腺肥大症の経尿道的内視鏡下手術のことであり前立腺がんが治療対象ではありません。前立腺肥大症の経尿道的内視鏡下手術においては、多くの医療機関でマイクロ波という医療技術を応用した(本研究の医療機器とは異なる)医療機器での凝固・蒸散(肥大症を蒸散させ、肥大症による尿道の機械的閉塞を解除すること)は実施されており、具体的な医療機関を説明文書に記載することは避けておりました。マイクロ波の技術に関する説明としての意図でしたが、説明が不足しており誤解を生じてしまい、申し訳ありませんでした。説明同意文書第2.0版(2024年2月5日作成)「4. この試験の目的及び意義」の当該箇所を修正いたしました。

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：マイクロ波凝固による経皮的前立腺癌病巣標的化焼灼術

2024年2月6日

所属・氏名：京都府立医科大学附属病院 泌尿器科・浮村理

1. 前立腺の形状は左右差を含めて一定でなく、がんの局在も人それぞれです。特に前立腺癌は単発のことがむしろ少なく、前立腺内に多発するものが多いです。そういった前立腺に対して、マイクロ波の焼灼治療をどのように行うのでしょうか。資料には病巣にガイディングニードルを穿刺すると述べているが、この穿刺は多発の場合は、何度も行うのでしょうか。

【回答】

ご質問ありがとうございます。

マイクロ波凝固による焼灼術(本技術)では、診断時に、即時治療すべき癌病巣が単発で、MRIで可視化された状況にある患者が治療対象です。本試験では、「即時治療が必要な癌」が多発している場合は、除外基準に該当しますので、本試験の対象とはなりません。したがって、ご質問の多発の場合は、対象外となりますので、何度も行うことはありません。

前立腺癌は、一般的に時間的・空間的に多発しますが、早期発見された限局性癌では「即時治療が必要な癌」が多発することはむしろ少なく、多くの「即時治療が必要でない癌」が併存しています。

「即時治療すべき癌」病巣は、一定の大きさがあり、その大多数がMRIで可視化されます。他方、可視化できない小さい癌病巣の大多数が「即時治療は必要でない癌」であり、Active surveillance(監視療法)で生命予後に不利益なく経過観察可能です。

2. 通常前立腺癌は日本人の場合は腹側尖部に多いものの辺縁領域も数多く認められます。辺縁領域は直腸から距離が近いことより熱傷の可能性がより高くなるが、対策を打って行うのでしょうか。またはそのような症例は適応外とするのでしょうか。

【回答】

除外基準5)に明記している通り、前立腺癌病巣と直腸との距離が10mm以下の症例は除外いたします。

3. 肝臓では現在ラジオ波のほうが主流です。マイクロ波は本試験にも述べているように気泡が発生するが、肝臓内で液体成分の多いところでは水蒸気爆発が起こるようです。前立腺も前立腺液を生成しているため、液状部分が水蒸気爆発を起こす可能性はないのでしょうか。

【回答】

水蒸気爆発は、臓器内の水分が高温になり、かつ、逃げ場がない閉ざされた空間で発生するという2つの条件が重なったときに起きるとされています。幸い、前立腺が、精液を尿道へ分泌する外分泌臓器であり、精液の通り道、すなわち、水分の逃げ道になる管が、無数に尿道に通じています。したがって、

臓器内の水分が高温になっても、その逃げ場が常に存在するため、爆発に至らない構造を有しています。

4. 移行領域の癌の場合尿道が熱傷を起こして術後の狭窄症状が出る場合があるのでしょうか。

【回答】

移行領域は、前立腺肥大症の主たる存在部位です。すでに、前立腺肥大症を高温で治療する方法として保険収載されているものに、「K841-3:経尿道的前立腺高温治療」があります。経尿道的前立腺高温治療は、前立腺肥大組織を 45 以上で加熱するものをいいます。使用する医療機器はマイクロターゼとは異なるものです。ただし高温で治療する方法として、マイクロ波の原理を使っている点で相似しています。

したがって、前立腺部尿道に対するマイクロ波焼灼により、移行域の熱傷は、前立腺肥大症の治療に関連するので、むしろ、肥大症による機械的尿道閉塞を解除し、その後、近位(膀胱)および遠位(尿道)の尿路上皮から尿道粘膜が再生することが知られており、狭窄になることは考えにくいと思われます。

5. 本試験のゴールは、手術におけるマージン陰性ではなく、術後の PSA および MRI 変化である。マイクロ波による前立腺組織の再生修復に関するエビデンスがないため、経過観察を1、3、6か月としています。前立腺がんの経過観察としては短いように感じます。

【回答】

「本試験のゴールは、手術におけるマージン陰性ではなく、術後の PSA および MRI 変化である」とのご指摘は、明らかな誤解と存じます。本試験のゴールは、「可視化された治療すべき癌病巣に関して、その Safety margin を含めた癌制御であり、結果、術後の治療部位からの前立腺針生検で癌陰性、MRI の可視化病変の消失、PSA の有意な減少」です。

加えて、「前立腺組織の再生修復」をめざすものではなく、本技術により、治療部位の組織は焼灼されて、凝固壊死し、数か月かけて、線維化することが知られており、再生修復を目指すものではありません。マイクロ波では、治療直後に治療部位は凝固壊死という科学的現象として、癌制御が成立し、その組織の線維化という変化は、数か月以内に成立しますので、半年の経過観察期間は十分な経過観察期間であると考えます。

以上