

患者申出療養 実施計画等評価表

評価者 主担当: 直江 知樹
 副担当: 田島 優子、上村 尚人
 技術専門員: 川村 雅文

申出に係る療養の名称	胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法の有効性・安全性に関する研究
臨床研究中核病院の名称	慶應義塾大学病院
実施医療機関の名称	慶應義塾大学病院
医療技術の概要	(概要) 局所麻酔下、CT ガイド下に、肺悪性腫瘍(転移性・原発性)、縦隔悪性腫瘍・胸膜悪性腫瘍・胸壁悪性腫瘍に凍結針を穿刺し、凍結機器 Visual-ICE を用い凍結・融解を 3 サイクル施行する。 (効果) 上記腫瘍に対し、原発巣又は転移巣の縮小効果が期待される。 (患者申出療養に係る費用) 本医療技術に係る総費用は 1,301,620 円である。患者申出療養にかかる費用は 1,276,520 円で、患者負担額は 1,276,520 円である。

【実施体制等の評価】 評価者： 直江 知樹

1. 医療技術の評価	
I 適応症	☐ A. 妥当である。 ☐ B. その他 (具体的に：)
II 有効性	☐ A. 従来の技術より有効であることが期待される。 ☒ B. その他 (具体的に： 手術に匹敵すると期待されるが十分なデータが不足している)
III 安全性	☐ A. 問題なし。 ☒ B. その他 (具体的に： 一定の合併症が生じるが許容可能な範囲と考えられる)
IV 技術的成熟度	☐ A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 ☒ B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 ☐ C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
V 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。 (具体的に：)
VI 現時点での普及性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
VII 将来の保険収載の必要性	☒ 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。 適応や手技に関してガイドライン等によって標準療法を定めることや、施設基準を設ける必要があるのではないか。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。

2. 「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方」の評価	
I 実施責任医師についての考え方	☒ 適 ・ ☐ 不適
II 実施医療機関についての考え方	☒ 適 ・ ☐ 不適

Ⅲ その他の考え方	☒ 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。）	
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。）	

【実施体制等の評価】 評価者： 川村 雅文

1. 医療技術の評価	
I 適応症	☒ A. 妥当である。 ☐ B. その他 （具体的に： ）
II 有効性	☐ A. 従来の技術より有効であることが期待される。 ☒ B. その他 （具体的に：従来の技術を適応できない患者に対してほぼ同等の効果をより低侵襲で得ることができる）
III 安全性	☐ A. 問題なし。 ☒ B. その他 （具体的に：これまでの経験では適応疾患に対する代替医療として許容範囲と考えられる）
IV 技術的成熟度	☐ A. 当該分野を専門とし経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 ☒ B. 当該分野を専門とし数多く経験を積んだ医師又は医師の指導下であれば行える。 ☐ C. 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした診療体制をとっていないと行えない。
V 社会的妥当性 （社会的倫理的問題等）	☒ A. 倫理的問題等はない。 ☐ B. 倫理的問題等がある。 （具体的に： ）
VI 現時点での普及性	☐ A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 ☐ B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 ☒ C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
VII 将来の保険収載の 必要性	☒ 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。 ガイドラインの作成 施設基準の作成 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。

【倫理的観点からの評価】 評価者： 田島 優子

4. 同意に係る手続き、同意文書	☒ 適 ・ ☐ 不適
5. 補償内容	☒ 適 ・ ☐ 不適
コメント欄： ○説明文書及び同意撤回書の内容に疑義があったが、総て指摘に従い適切に修正が為されたので、適とした。 ○補償については臨床研究保険に加入し、補償金・医療費・医療手当が措置されているので適とした。	
実施条件欄：	

【試験実施計画書等の評価】 評価者： 上村 尚人

6. 期待される適応症、効能及び効果	☒ 適 ・ ☐ 不適
7. 予測される安全性情報	☒ 適 ・ ☐ 不適
8. 患者の適格基準及び登録方法	☒ 適 ・ ☐ 不適
9. 治療計画の内容	☒ 適 ・ ☐ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	☒ 適 ・ ☐ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	☒ 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	☒ 適 ・ ☐ 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	☒ 適 ・ ☐ 不適
14. 患者負担の内容	☒ 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	☒ 適 ・ ☐ 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。） 想定している適応症として肺悪性腫瘍（転移性・原発性）（3.5cm 以下）、縦隔悪性腫瘍、胸膜悪性腫瘍、胸壁悪性腫瘍（10cm 以下）である。いずれも、標準治療の適応がない症例、であることが前提となる。肺悪性腫瘍（転移性・原発性）については、先行研究で比較的良好な有効性が報告されているが、縦隔悪性腫瘍、胸膜悪性腫瘍、胸壁悪性腫瘍についての報告はより限定的であり、この研究に組み入れることが適切かどうかの議論は必要。類似した研究を進めてきた申請者らの施設（慶應大学病院）では、一定の臨床経験もあり、10cm 以下の縦隔悪性腫瘍、胸膜悪性腫瘍、胸壁悪性腫瘍を組み入れることは可能と思われるが、施設要件を他の施設まで一般化できるのか議論が必要。 提案されている治療計画では、組み入れ患者数は、20 例まで、観察期間も 1	

年までである。そもそも、本来であれば企業治験あるいは医師主導治験を考慮すべきテーマであろうが、申請者からの情報では、製造元は、申請者らとは別に承認をめざしているとのことである。申請者は、今回提案されている患者申出療養を、本技術の薬事承認が得られるまでの間のつなぎとして位置付けている。その前提においては、少数の患者を対象とした1年までの短期間のデータ収集にとどめることは妥当かと思われる。一方で、先行研究では、5年間までの局所腫瘍制御率、全生存率等が報告されている。患者申出療養として1年までの安全性と有効性をまとめることで良いと思うが、長期的な経過（特に全生存率、局所腫瘍制御率）については、別途観察研究を組むなどしてフォローアップすることが望ましい。

局所（腫瘍）制御（local tumor control）については、先行研究論文などによると、直径に20%を超える増大がない、結節状の進展（nodular enhancement）がない、などと定義されているようである。本研究における局所腫瘍制御の客観的評価方法について、計画書に追加するか、別途手順を定めることことが望ましい。

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。）

患者申出療養として1年までの安全性と有効性をまとめることで良いと思うが、長期的な経過については、別途観察研究を組むなどしてフォローアップすることが望ましい。

局所（腫瘍）制御割合（local tumor control）については、先行研究論文などによると、直径に20%を超える増大がない、結節状の進展がない、など定義されているようである。局所制御割合の定義については、計画書（7.3.凍結融解壊死療法施行後治療効果の評価）に明記するか、別途手順を定めること。

総合評価	☒ 適	条件付き適	継続審議	不適
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
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。）				

患者申出療養評価会議事務局からの確認事項に対する回答

患者申出療養技術名: 胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法の有効性・安全性
に関する研究

令和 5 年 3 月 3 日

所属・慶應義塾大学病院 呼吸器外科

氏名: 朝倉 啓介

1. 治験・拡大治験や先進医療といった他の制度で本技術が実施できない理由について説明してください。

【回答】

凍結融解壊死療法で使用する機器 (Visual-ICE) については、同一技術の類似製品 (CryoHit) が「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」にて早期導入品目として選定されており、両機器の製造販売業者であるボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社 (以下ボストン社) が、日本インターベンショナルラジオロジー学会と連携し、海外における Visual-ICE の治験成績、当院における他社製品 (CryoCare) による治療成績等をもとに作成した臨床評価報告書を使った適応拡大の薬事申請を準備中とのことです。今後 PMDA と対面助言を実施し、2023 年中に薬事承認申請を目指していると考えております。当院では、過去に CryoCare を用いた凍結融解壊死療法を受けた患者が複数存在し、現在本申出療養を希望している患者もそのうちの一人となっています。また、対象疾患の病態進行速度も比較的遅く今後も本療法の施行を希望する患者が複数出てくる可能性が高いことから、Visual-ICE の適応拡大承認までの間、標準治療の適応ができない患者さんを救済する意味で患者申出療養での実施といたしました。なお、今後、ボストン社が実施予定の PMDA の臨床試験要否相談にて臨床試験が必要と判断された場合は、治験等の計画が立案され実施可能となった段階で、本患者申出療養を取り下げます。

2. 本研究で用いる Visual-ICE (Boston Scientific 社) の安全性を説明ください。

【回答】

Visual-ICE (Boston Scientific 社) による肺腫瘍に対する凍結融解壊死療法の安全性データとしては、欧米での多施設共同前向き研究 ECLIPSE 試験 (文献 1) と SOLSTICE 試験 (文献 2) の結果が参考となります。ECLIPSE 試験 (治療数 48 件) では、Grade3 の有害事象を 6% に認めましたが、Grade4 以上の有害事象は認めませんでした。また、胸腔ドレーン留置を要する気胸を 18.8% に認めましたが、胸腔ドレーンは全例で 2 日以内に抜去されました。SOLSTICE 試験 (治療数 169 件) では、Grade 3 の有害事象を 4.7% (気胸 8 件、血胸 1 件、低酸素血症 1 件) に認め、Grade4 の有害事象を 0.6% (空気塞栓 1 件) に認めました。胸腔ドレナージを要する気胸は 23% に認めました。これらの安全性データは、手術や放射線治療など他の局所治療と比較して、遜色のないものと考えています。

当院では、凍結装置 CryoCare (Endocare 社) を用いて、2002～2016 年に 366 件の肺腫瘍に対する凍結融解壊死療法を行ってきました。また、その安全性を 2022 年に報告しました(文献 3)。CryoCare による凍結融解壊死療法 366 件においては、Grade 3 の有害事象を 1.4% に認め、Grade 4 以上の有害事象は認めませんでした。60 日死亡を 0.5% に認め、死亡例の死因はいずれも間質性肺炎の急性増悪でした。最も頻度の高い有害事象は気胸で、胸腔ドレナージを要する気胸を 17.5% に認めました。今回の患者申出療養には、この 366 件の治療全てを施行した IVR 医が術者として参加します。使用機器は異なりますが、「肺腫瘍に凍結ニードルを穿刺して、3 回の凍結融解を繰り返して腫瘍を壊死させる」という凍結融解壊死療法の手技は Visual-ICE と共通したものであり、CryoCare を用いた凍結融解壊死療法の豊富な施行実績は、Visual-ICE を用いた凍結融解壊死療法の手技上の安全性に寄与すると考えています。また、気胸等の有害事象の病態は共通であり、それらの予防あるいは発生後の治療についての経験・知見も役立つものであると考えています。

当院では 2021 年 3 月に Visual-ICE を導入し、2022 年 12 月までに 12 件の腎癌に対する治療実績を有します。医療機器としての Visual-ICE の取り扱いについては、IVR 医および臨床工学技士等を含めた医療チームとして十分に習熟しています。

- 1) de Baere T, Tselikas L, Woodrum D, Abtin F, Littrup P, Deschamps F, Suh R, Aoun HD, Callstrom M. Evaluating Cryoablation of Metastatic Lung Tumors in Patients—Safety and Efficacy: The ECLIPSE Trial—Interim Analysis at 1 Year. J Thorac Oncol. 2015 Oct;10(10):1468–74.
- 2) Callstrom MR, Woodrum DA, Nichols FC, Palussiere J, Buy X, Suh RD, Abtin FG, Pua BB, Madoff DC, Bagla SL, Papadouris DC, Fernando HC, Dupuy DE, Healey TT, Moore WH, Bilfinger TV, Solomon SB, Yarmohammadi H, Krebs HJ, Fulp CJ, Hakime A, Tselikas L, de Baere T. Multicenter Study of Metastatic Lung Tumors Targeted by Interventional Cryoablation Evaluation (SOLSTICE). J Thorac Oncol. 2020 Jul;15(7):1200–1209.
- 3) Kaseda K, Asakura K, Nishida R, Okubo Y, Masai K, Hishida T, Inoue M, Yashiro H, Nakatsuka S, Jinzaki M, Asamura H. Feasibility and safety of percutaneous cryoablation under local anesthesia for the treatment of malignant lung tumors: a retrospective cohort study. J Thorac Dis. 2022;14(11):4297–4308.

3. 凍結装置 CryoCare (Endocare 社)ではなく、Visual-ICE (Boston Scientific 社)を用いた理由について説明ください。

【回答】

以前当院で用いていた CryoCare (Endocare 社) は、薬機法上未承認の機器であり、機器製造販売業者によるメンテナンス対応も現在不可となっています。現在、本邦で承認を受けている冷凍手術器としては、Visual-ICE (Boston Scientific 社) と同機器の旧型機である Cryohit (Boston Scientific 社) がありますが、後者は製造が終了しておりメンテナンス対応も近い将来困難になります。以上の理由から、本患者申出療養に当たっては Visual-ICE を使用することといたしました。

4. 凍結装置 CryoCare と Visual-ICE の医療機器としての性能の差異(冷却温度の違い、冷却する機序の違い、先端部分の形状等)について説明ください。

【回答】

CryoCare を用いて当院が行っていた方法と、今回 Visual-ICE を用いて行う方法の特徴をまとめると下表のようになります。Visual-ICE は CryoCare よりもニードルが細いですが、同等の凍結範囲を得ることができます。また、CryoCare はニードルが太くて腫瘍に刺さりにくかったため、最初に 0.7mm のガイドニードルを腫瘍に穿刺してから、ガイドニードルに沿わせて外筒を穿刺し、その外套の中に凍結ニードルを留置するという多段階の穿刺方法を用いていました。また、太い外套ニードルの抜去後に重篤な気胸や血胸が起きないようにするために、外套の中にフィブリン糊を充填してから抜去していました。このように従来 CryoCare で用いていた穿刺手技に比べて、Visual-ICE で用いる穿刺手技はよりシンプルなものになります。我々の研究(文献 4)では、 -20°C の範囲では組織は病理組織学的に完全に壊死しており、同範囲は CT 上で濃厚な陰影を呈する部分と一致していました。

	Visual-ICE	CryoCare
冷却温度(ニードル先端温度)	-117°C	-140°C
冷却・融解機序(ガス)	アルゴン/ヘリウム	アルゴン/ヘリウム
ニードル径	1.5mm	2.0mm/3.0mm
ニードル 1 本を用いたときの -20°C の範囲(横径)	25mm	18mm(2.0mm ニードル) 資料 1
ガイドニードルの使用	なし	あり(外径 0.7mm)
外筒の使用	なし	あり(外径 3.0mm/4.0mm)
フィブリン糊の使用	なし	あり
複数ニードルの同時使用	可	可

- 4) Hashimoto K, Izumi Y, Yamauchi Y, Yashiro H, Inoue M, Nakatsuka S, Nomori H. Prediction of the critical thermal zone during pulmonary cryoablation on computed tomography from correlated experimental and clinical findings. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Mar;145(3):832-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.029. Epub 2012 Apr 13. PMID: 22503202.

5. 今回の申出療養の対象に、縦隔・胸膜・胸壁悪性腫瘍を含めた理由について説明ください。

【回答】

Visual-ICE は米国 FDA から、肺悪性腫瘍に限らず、胸部外科領域の悪性腫瘍全般に対して適応を認められています(添付 510(k) summary)。縦隔腫瘍に関しては、胸腺腫に対する CryoCare を用いた凍結融解壊死療法の有効性が、当院を含む複数の施設から報告されています(文献 5-7)。これらの症例の一部は胸腺腫の胸膜播種であり、転移性の胸膜悪性腫瘍と言えます。また、原発性胸膜悪性腫瘍である悪性胸膜中皮腫や(文献 8)、胸壁悪性腫瘍(文献 9,10)に対する凍結融解壊死療法の有効性も報告されています。

同一技術の類似製品(CryoHit)と同時期に、類似製品と同様に「対象疾患及び使用目的等」を「悪性又は良性の腫瘍並びに過形成及び脈管奇形(心・脳を除き、骨、軟部組織を含む)」に対する治療(症状

緩和を含む)を目的とした凝固及び焼灼。ただし、標準的治療に不適・不応のものの治療に限る。」として「医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会」にて早期導入品目として選定された「ラジオ波焼灼療法用 Cool-tip RFA システム」については、2022 年に本邦で承認されておりますが、適応拡大範囲には、胸部悪性腫瘍として縦隔・胸膜・胸壁悪性腫瘍が含まれていません。しかし、凍結融解壊死療法はラジオ波焼灼療法と異なって、大血管を近傍でも施行可能であり(血流により大血管が凍結しないため)、大血管に近接することが多い縦隔悪性腫瘍にも安全に施行可能であるという、ラジオ波焼灼療法にはない長所があります(2022 年の第 75 回日本胸部外科学会定期学術集会で当院から 8 例を報告)。また、凍結自体に除痛・鎮痛効果があるため、凍結融解壊死療法は、痛覚神経が多い胸膜・胸壁にも局所麻酔下に施行可能であるという、同じくラジオ波焼灼療法にはない長所があります(文献 11)。特に、現在有効な薬物療法がほとんどない放射線照射後の切除不能胸腺腫(縦隔腫瘍)およびその胸膜播種(胸膜腫瘍)を有する患者にとって、凍結融解壊死療法は新たな局所療法の選択肢となりえます。

Cool-tip RFA システムの適応拡大範囲には「四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍」を含んでいますが、もし Visual-ICE の適応拡大範囲に同じように「胸腔内に生じた軟部腫瘍」が含まれる場合、少なくとも、胸膜悪性腫瘍はこれに含まれるものと考えています。また、今回本患者申出療養を希望している患者は転移性肺腫瘍症例ですが、その腫瘍は胸膜に広く接しており、胸膜転移と厳密に鑑別することは困難です。このように肺、縦隔、胸膜の境界領域に発生する胸部悪性腫瘍は少なくありません。以上の理由から、本患者申出療養において縦隔・胸膜・胸壁腫瘍を対象に含めることといたしました。

- 5) Zhang Z, Wu B, Niu L, et al. Combination percutaneous cryotherapy and iodine-125 seed implantation for unresectable malignant thymoma: experience in 19 patients. *Cryobiology*. 2013;67(2):170-4.
- 6) Abtin F, Suh RD, Nasehi L, et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of recurrent thymoma: preliminary safety and efficacy. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(5):709-14.
- 7) Yamauchi Y, Izumi Y, Hashimoto K, et al. Palliative percutaneous cryoablation in a patient with locally advanced invasive thymoma. *Eur Respir J*. 2012;39(2):505-7.
- 8) Abtin F, Quirk MT, Suh RD, Hsu W, Han SX, Kim GJ, Genshaft S, Sandberg JK, Olevsky O, Cameron RB. Percutaneous Cryoablation for the Treatment of Recurrent Malignant Pleural Mesothelioma: Safety, Early-Term Efficacy, and Predictors of Local Recurrence. *J Vasc Interv Radiol*. 2017 Feb;28(2):213-221. doi: 10.1016/j.jvir.2016.09.027. Epub 2016 Dec 12. PMID: 27979596.
- 9) Fintelmann FJ, Braun P, Mirzan SH, Huang AJ, Best TD, Keyes CM, Choy E, Leppelmann KS, Muniappan A, Soto DE, Som A, Uppot RN. Percutaneous Cryoablation: Safety and Efficacy for Pain Palliation of Metastases to Pleura and Chest Wall. *J Vasc Interv Radiol*. 2020 Feb;31(2):294-300. doi: 10.1016/j.jvir.2019.09.013. Epub 2019 Dec 30. Erratum in: *J Vasc Interv Radiol*. 2020 Sep;31(9):1516. PMID: 31899108.
- 10) Cam I, Gencturk M, Young S. Cryoablation of a Large Metastatic Chest Wall Mass. *J Vasc Interv Radiol*. 2020 Nov;31(11):1888-1889. doi: 10.1016/j.jvir.2020.06.023. PMID: 33129435.
- 11) Moorjani N, Zhao F, Tian Y, et al. Effects of cryoanalgesia on post-thoracotomy pain and on the structure of intercostal nerves: a human prospective randomized trial and a histological study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 Sep;20(3):502-7.

以上

患者申出療養評価会議事前評価構成員からの指摘事項に対する回答

患者申出療養技術名：胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法の有効性・安全性
に関する研究

令和 5 年 3 月 16 日

所属・氏名：慶應義塾大学病院 呼吸器外科・朝倉啓介

1. 様式第 9 号「患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考えかた」にある「実施責任医師の考え方」にあります「当該医療技術の経験」ですが、“不要”で良いのかどうかという点です。
- 確認事項への回答には「当院では 2021 年 3 月に Visual-ICE を導入し、2022 年 12 月までに 12 件の腎癌に対する治療実績を有します。医療機器としての Visual-ICE の取り扱いについては、IVR 医および臨床工学技士等を含めた医療チームとして十分に習熟しています。」とも書いてあります。今回は呼吸器外科と放射線診断科の合同で実施を行うものであり、該当医療機器の取り扱いに習熟していることは、条件となるようにも思うのですが、いかがでしょうか？
- IVR 専門医が「医療機関の考え方」に記載されているという考えかたで良ければ、この疑問は解決されます。

【回答】

ご指摘のとおり、本申出療養は呼吸器外科と放射線診断科と合同での実施が必須となります。

実施責任医師（呼吸器外科医）は該当医療機器（Visual-ICE）の使用経験はありませんが、放射線診断科の医師は、既に適応を取得している小径腎悪性腫瘍に対する Visual-ICE の使用経験を有する IVR 専門医 2 名以上となります。以上を踏まえ、様式第 9 号の「実施診療科の医師数」を“要”とし、具体的内容として「呼吸器外科 2 名以上、IVR 専門医資格を有する放射線診断科医 2 名以上」と記載いたしました。また、様式第 8-2 号の「実施体制（医療機関の体制）」の「放射線科」にも「IVR 専門医資格を有する放射線診断科医 2 名以上」との記載を追加いたしました。

2. ○説明文書の個人情報の保護に関する項目の内容について

- ①個人と符号を結び付ける対応表は呼吸器外科において保管することとされていますが、呼吸器外科に所属する者全員が対応表を見ることが出来るのでしょうか？ 保管者の特定が必要です。
- ②実施計画書では、個人情報とリンクしない形でデータを二次利用することがあり、それについて説明同意文書に記載の上同意を得ることとされていますが、説明文書に記載がありません。加筆して下さい。
- ③実施計画書では、研究データを個人が特定できないかたちでボストン・サイエンティフィック株式会社に提供する可能性があることを、説明同意文書に記載の上同意を得ることとされていますが、説明文書に記載がありません。加筆して下さい。

【回答】

- ① 個人と符号を結び付ける対応表は、研究事務局の加勢田 馨の下で、適切に保管いたします。その旨、説明文書に加筆いたしました。
- ② 個人情報とリンクしない形でデータを二次利用することを、説明文書に加筆致しました。
- ③ 研究データを個人が特定できないかたちでボストン・サイエンティフィック株式会社に提供する可能性があることを、説明文書に加筆致しました。

3. 説明文書添付の「わかり難い単語や病名の説明」について、本文「4. 対象者にもたらされる利益および不利益」の項目末尾にでも、アンダーラインを付した病名等の説明書きが添付されていることを付記した方が、患者さんが参照しやすくなると思います。

【回答】

本文「4. 対象者にもたらされる利益および不利益」の項目末尾に、アンダーラインを付した病名等の説明書きが添付されていることを付記致しました。

4. 説明文書の補償の説明内容について、対象となるのが医療費及び医療手当に限定されていますが、実施届出書には補償金も「有」と記載されています。補償内容として補償金も必要な事案であり、そのための臨床研究保険加入と考えられますので、確認の上訂正して下さい。

【回答】

説明文書の補償の説明内容について、対象として医療費及び医療手当に補償金を加筆致しました。

5. 説明文書の「2. 参加の任意性と撤回の自由」において、試験参加同意の撤回が自由であること、撤回する場合は得られた情報を本試験に利用してよいか否かも選択出来ることが記載されていますが、同意撤回書にその選択欄がありません。書き加えて下さい。また、本文中の選択に関する説明箇所、同意撤回書に「署名をお願いします。」と記載されていますが、「記入をお願いします。」が正しいのではないのでしょうか。記載を整理して下さい。

【回答】

同意撤回書に、試験参加同意の撤回が自由であること、撤回する場合は得られた情報を本試験に利用してよいか否かも選択出来る旨、加筆致しました。本文中の選択に関する説明箇所において、同意撤回書に「記入をお願いします。」という記載へ修正致しました。

6. 説明文書の「12. 問い合わせ先」で「御意見」も担当医師に「おたずねください。」としているのは不適切な表現です。記載整理をお願いします。

【回答】

説明文書の「12. 問い合わせ先」において、「御意見」を担当医師に「お聞かせください。」という記載へ修正致しました。

7. 指摘事項 3. にご対応顶きましたが、修正案で添付されている説明書きのページが「p15」となっているところ、「p13」が正しいのではないかと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。該当箇所を修正いたしました。

8. 指摘事項 5. にご対応顶きましたが、修正後の同意撤回書本文では、試験参加の同意に加えてそれと同時に得られた情報の利用の同意も撤回すると記載され、選択肢が無いように読めます。そのため、それとその後に記載されている二つの選択肢の選択が不整合になり、患者さんが戸惑われることが懸念されます。

本文の、得られた情報に関する記述部分は削除した方が混乱が生じないのではないかと考えますが、如何でしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本文中の、得られた情報に関する記述部分は削除いたしました。

9. 提案されている治療計画では、組み入れ患者数は、20 例まで、観察期間も 1 年までである。そもそも、本来であれば企業治験あるいは医師主導治験を考慮すべきテーマであろうが、申請者からの情報では、製造元は、申請者らとは別に承認をめざしているとのことである。申請者は、今回提案されている患者申出療養を、本技術の薬事承認が得られるまでの間のつなぎとして位置付けている。その前提においては、少数の患者を対象とした 1 年までの短期間のデータ収集にとどめることは妥当かと思われる。一方で、先行研究では、5 年間までの局所腫瘍制御率、全生存率等が報告されている。患者申出療養として 1 年までの安全性と有効性をまとめることで良いと思うが、長期的な経過（特に全生存率、局所腫瘍制御率）については、別途観察研究を組むなどしてフォローアップすることが望ましい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。長期的な経過について別途観察研究を実施しフォローアップいたします。

10. 局所(腫瘍)制御(local tumor control)については、先行研究論文などによると、直径 20%を超える増大がない、結節状の進展(nodular enhancement)がない、などと定義されているようである。本研究における局所腫瘍制御の客観的評価方法について、計画書に追加するか、別途手順を定めることが望ましい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「局所(腫瘍)制御」については、実施計画書「7.3.凍結融解壊死療法施行後治療効果の評価」で規定した治療病変の判定基準に基づき、効果判定が CR: 完全奏効、PR: 部分奏効、SD: 安定の場合と定義いたします。評価方法の詳細については別途手順書を作成いたします。

以上

様式第 5 号

患者申出療養の内容（概要）

申出に係る療養の名称:胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法の有効性・安全性に関する研究
適応症:肺悪性腫瘍(転移性・原発性)、縦隔悪性腫瘍・胸膜悪性腫瘍・胸壁悪性腫瘍
内容: (概要) 局所麻酔下、CT ガイド下に、肺悪性腫瘍（転移性・原発性）、縦隔悪性腫瘍・胸膜悪性腫瘍・胸壁悪性腫瘍に凍結針を穿刺し、凍結機器 Visual-ICE を用い凍結・融解を 3 サイクル施行する。 (効果) 上記腫瘍に対し、原発巣又は転移巣の縮小効果が期待される。 (患者申出療養に係る費用) 本医療技術に係る総費用は 1,301,620 円である。患者申出療養にかかる費用は 1,276,520 円で、患者負担額は 1,276,520 円である。

様式第 3 号

患者申出療養の実施計画

1. 申出に係る療養の名称					
胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法の有効性・安全性に関する研究					
2-1. 使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品について					
①使用する医療機器（未承認又は適応外のものから記載すること。）					
医療機器名	製造販売 業者名及 び連絡先	型式	医薬品医療機器法 承認又は認証番号 （16桁）	医薬品医療機器 法承認又は認証 上の適応 （注1）	医薬品医療 機器法上の 適応外使用 の該当 （注2）
冷凍手術器 Visual-ICE	ボスト ン・サイ エンティ フィック 株式会社		30200BZX00289000	小径腎悪性腫瘍 （複数病変の場 合は、片腎ごと、 3cm 径 3 個程度ま で）	適応外
②使用する医療材料（ディスポーザブル）及び医薬品 （未承認又は適応外のものから記載すること。）					
品目名	製造販売 業者名及 び連絡先	規格	医薬品医療機器法 承認又は認証番号 （16桁）	医薬品医療機器 法承認又は認証 上の適応 （注1）	医薬品医療 機器法上の 適応外使用 の該当 （注2）
IceSphere™ 1.5 90°	ボスト ン・サイ エンティ フィック 株式会社	17.5cm 17G	30200BZX00289000		
IceRod™ 1.5 PLUS 90°	ボスト ン・サイ エンティ フィック 株式会社	17.5cm 17G	30200BZX00289000		

③使用する再生医療等製品（未承認又は適応外のものから記載すること。）

品目名	製造販売 業者名及 び連絡先	規格	医薬品医療機器 法承認又は認証 番号 (16桁)	医薬品医療機器 法承認又は認証 上の適応 (注1)	医薬品医療 機器法上の 適応外使用 の該当 (注2)

④医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の適応外使用に該当する場合の医薬品医療機器法承認一部変更申請状況

医療機器名又は品目名	医薬品医療機器法承認一部変更申請状況
冷凍手術器 Visual-ICE	ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社は、日本インターベンショナルラジオロジー学会と連携し、臨床評価報告書を使った適応拡大の薬事申請を準備中。今後 PMDA と対面助言を実施し、2023 年中に薬事承認申請（肝悪性腫瘍さらに、標準治療に不適・不応の以下の腫瘍（※）に対する治療を目的）を目指している。 （※）肺悪性腫瘍（縦隔・胸膜・胸壁悪性腫瘍を含む）・骨軟部腫瘍（四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍を含む）・骨盤内悪性腫瘍

⑤医療機器、医療材料、医薬品又は再生医療等製品が医薬品医療機器法上の未承認又は適応外使用に該当する場合の使用法等

局所麻酔下、CT ガイド下に、腫瘍に凍結針を穿刺し、凍結機器 Visual-ICE を用い凍結・融解を 3 サイクル施行する。

⑥未承認又は適応外の場合は、□にレと記載する。

☒	当該医薬品・医療機器・再生医療等製品について、薬事承認の申請時及び取得時において、申請企業から情報提供がなされることとなっている。
-------------------------------------	---

注１）医薬品医療機器法承認又は認証上の使用目的、効能及び効果を記入すること。

注２）医薬品医療機器法において適応外使用に該当する場合は「適応外」、医薬品医療機器法で承認された適応の範囲内の使用の場合は「適応内」と記載すること。

２－２．海外での承認に関する情報

米国での薬事承認の状況

FDA 承認済み

適応症：

- ・泌尿器科(前立腺癌および良性前立腺肥大症「BPH」に対する前立腺組織のアブレーション)
- ・腫瘍科(癌性または悪性組織および良性腫瘍のアブレーション、および、緩和的手技)
- ・皮膚科(皮膚癌やその他の皮膚疾患のアブレーション、または、凍結。疣贅、病変、血管腫、皮脂腺過形成、まぶたまたは眼窩領域の基底細胞腫瘍、潰瘍性基底細胞腫瘍、皮膚線維腫小血管腫、粘膜瘤嚢胞、多発性疣贅、足底疣贅、光線性および脂漏性角化症、海綿状血管腫、肛門周囲顆粒腫の破壊、および、皮膚の腫瘍の緩和。
- ・婦人科(悪性腫瘍または女性生殖器の良性異形成のアブレーション)
- ・一般外科(直腸腫瘍、痔核、裂肛、毛様嚢胞、再発した癌性病変の緩和、および、乳房線維腺腫のアブレーション)
- ・耳鼻咽喉科(口腔腫瘍の緩和、および、口内白板症のアブレーション)
- ・胸部外科(不整脈性心組織、癌性病変のアブレーション)
- ・肛門科(肛門または直腸の良性または悪性の増殖物、および、痔核のアブレーション)

欧州での薬事承認の状況

承認されていないが、CE マークは取得済み

２－３．使用する医薬品、医療機器又は再生医療等製品の入手方法及び管理方法

他者からの提供の有無：（ 有 ・ ☐ 無 ）

（有の場合）提供者名及び連絡先：

入手及び管理方法の詳細：

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

1) 肺悪性腫瘍（転移性・原発性） 2) 縦隔悪性腫瘍・胸膜悪性腫瘍・胸壁悪性腫瘍

効能・効果：

上記疾患に対し、原発巣又は転移巣の縮小効果が期待される。

4. 予測される安全性情報

本試験において、「予測される有害事象」とは、医療機器添付文書および過去の臨床研究並びに海外の使用成績等に記載された事象と定義する。

医療機器の添付文書にて下記の有害事象が報告されている。

・腎腫瘍治療（海外/国内）Ice ball cracking（凍結部の被膜亀裂）、腎不全、心不全、出血、腎周囲血腫、呼吸困難感、イレウス、脳梗塞、急性血栓性尿路閉塞、周辺臓器・器官への損傷（脾臓凍結損傷、肝臓被膜損傷、脾臓被膜損傷、腸管損傷、気胸）

・肺腫瘍治療（海外/国内）気胸、胸水、血胸、血痰、喀血、ガス塞栓

・その他、海外の臨床研究の実施計画書上に、以下の事象があげられている。アレルギー反応・過敏症、狭心症、無気肺、心房細動、心房粗動、気管支痙攣、気管支感染症、気管支胸膜痙攣、気管支肺出血、心停止、心筋トロポニンT上昇、胸壁の痛み、咳、死亡、呼吸困難、斑状出血/あざ、心電図QT延長、血腫、喀血、低体温症、注射部位反応、術中動脈損傷、術中出血、術中呼吸障害、術中の静脈損傷、肺感染症、縦隔出血、縦隔感染症、粘膜感染症、心筋梗塞、吐き気、神経障害、心臓以外の胸の痛み、穿刺部位の痛み、穿刺部以外の痛み、発作性心房頻拍、心タンポナーデ、末梢運動神経障害、胸水、胸膜出血、胸膜感染症、胸膜痛、肺炎、気胸、術後出血、術後の胸部処置の合併症、プローブ部位感覚異常、肺水腫、肺不全/ARDS、不全/低酸素症、肺痙攣、肺高血圧症、呼吸不全、漿液腫、洞性徐脈、洞性頻脈、皮膚の火傷/凍傷、皮膚感染症、軟部組織感染症、脳卒中、突然死、上室性頻脈、血栓塞栓イベント、血栓症/塞栓症（血管アクセス）、気管痙攣、一過性脳虚血発作、腫瘍の痛み、上気道感染症、迷走神経反応、心室性不整脈、心室細動、心室頻拍、嘔吐、創傷合併症（ヘルニアなど）、創離開、創傷感染（膿瘍など）

5. 患者の適格基準及び選定方法

【選択基準】

以下のすべてを満たす症例を本研究の対象とする。

- 1) 胸部悪性腫瘍（原発巣あるいは転移巣の組織学的診断を得られている症例）
 - ① 転移性肺腫瘍は、TNM分類のIV期に相当する症例
 - ② 原発性肺悪性腫瘍、縦隔・胸膜・胸壁悪性腫瘍は、初回治療以降の再発病変
- 2) 標準治療の適応がない症例
 - ① 手術への耐術能がない症例
 - ② 病変の局在や放射線照射歴などから放射線療法の適応がない症例

③ 組織型から放射線療法や化学療法の効果が期待できない症例 3) 治療標的病変数：3 個以内 4) 治療標的病変の最大径 ① 肺悪性腫瘍：3.5cm 以下 ② その他の胸部悪性腫瘍：10cm 以下 5) 治療標的病変以外に活動性病変がない症例 6) 同意取得時の年齢が 18 歳以上、79 歳以下 7) ECOG performance status：0-2 8) 試験治療を担当する放射線診断医、試験治療および標準治療である手術を担当する呼吸器外科医、標準治療である放射線療法を担当する放射線治療医、標準治療である化学療法を担当する呼吸器内科医、が参加する合同カンファレンスにて適応があると判断した症例 9) 試験治療を担当する放射線診断医が技術的に施行可能と判断した症例 10) 患者本人から文書にて同意を得られている症例 【除外基準】 以下のいずれかに該当する症例は、本研究の対象から除外する。 1) 血液凝固異常（登録前 28 日以内の採血で PT-INR： 1.5 以上、血小板数： 50,000/mm³ 未満）を伴う症例 2) 化学療法施行例は、登録前 28 日以内の採血で絶対好中球数が 1000/mm³ 未満の症例 3) コントロール不能の凝固異常、出血性疾患を伴う症例 4) 全身的治療を要する活動性の全身性・呼吸器・心膜感染症を伴う症例 5) 手技中に臥位を一定時間保持できない症例 6) 安静時も呼吸苦がある症例 7) 妊娠している症例 8) 活動性のある間質性肺炎を伴う症例 9) その他医師が不適と判断した症例
<u>6. 治療計画</u> ・同意取得後、適格性確認を含む事前検査を実施する。 ・治療前に症例登録を行い、凍結融解壊死療法施行日の治療前、治療後に臨床所見等を確認する。 ・局所麻酔下、CT ガイド下に、腫瘍に凍結針を穿刺。 ・凍結機器 Visual-ICE を用い凍結・融解を 3 サイクル施行する。凍結にはアルゴンガス、融解にはヘリウムガスを用いる。 ・治療翌日に胸部単純 CT を撮像し、経過良好なら治療後 3 日目（3POD）に退院する。

・治験治療施行日の翌日、1 週間後および 1 ヶ月後に気胸等の有害事象の発現有無を確認する。 ・試験治療終了 3・6・9・12 ヶ月後の時点で、各治療病変に対して胸部単純 CT を撮像し、治療効果判定を行う。
<u>7－1. 有効性及び安全性の評価。</u> 本試験では、本試験治療の安全性を確認することを主たる目的とする。 【安全性評価項目】Grade3 以上の早期有害事象発生割合（CTCAEver. 5.0） 【有効性評価項目】1 年局所制御割合、全生存期間（RECIST ガイドライン改訂版 version 1.1）
<u>7－2. 予定の試験期間及び症例数</u> 予定試験期間：jRCT 初回公表日～2026 年 9 月（患者登録期間：～保険収載まで） なお、PMDA 臨床試験要否相談の結果、臨床試験要となった場合は、新たに治験等の計画立案・実施可能となった段階で、本申出療養は取り下げ 予定症例数：20 例 既に実績のある症例数：0 例 予定試験期間及び予定症例数の設定根拠： 2003～2011 年は月平均 2 例、（別機器による）経皮的凍結融解壊死療法の施行実績があり、その半数の月平均 1～2 例ペースで、2024 年 9 月 30 日までに見込まれる症例数として算出を行った。 なお、過去のデータから Grade 3 以上の早期有害事象発生割合は 1.4%程度と見込まれている。精度ベースのサンプルサイズ設計を行った結果から、目標症例数を 20 例とすると、95%信頼区間幅が±10.2%程度の精度を達成する見込みである。本試験の主要評価項目の評価では仮設検定を行わないが、標準治療の放射線療法の Grade 3 以上の早期有害事象発生割合である 12.1%よりも低いことを確認する。
<u>8. モニタリング体制及び実施方法</u> 【モニタリング体制】 実施責任者：桃井 章裕（慶應義塾大学病院臨床研究推進センター・臨床研究支援部門モニタリングユニット） 【モニタリング実施方法】 モニタリング担当者は、規定されたモニタリング手法に従い、研究開始前、研究実施中及び研究終了後に研究責任医師、研究分担医師等の臨床研究を実施する者に対して、適切な頻度でモニタリングを実施する。モニタリング実施後、速やかにモニタリング報告書を作成し、研究責任医師に提出する。 <u>研究開始前</u> 1) 本研究の開始前に必要な手続きが実施されていること。 2) 研究責任医師、実施医療機関の管理者、並びに認定臨床研究審査委員会が必要な文書を作

成し、適切に保管していること。

研究実施中

- 1) 同意の取得が適切に行われていること。
- 2) 選択基準をすべて満たし、除外基準に抵触していない研究対象者が登録されていること。
- 3) 研究計画書に従い、本研究の評価項目が適切に評価されていること。
- 4) 有害事象のうち、重篤な有害事象に該当する場合、ならびに関連法規に定められている疾病等が発生した場合は、本研究の研究計画書等で規定した必要な手続きが適切に行われていること。
- 5) 適格性や評価項目について、eCRF が原資料に照らして正確かつ矛盾無く記載されていること。
- 6) 研究実施期間を通じて実施医療機関の管理者、認定臨床研究審査委員会に報告すべき事項が発生した際には適切に報告し、認定臨床研究審査委員会の承認、実施医療機関の管理者の承認を得る手続きを文書で行っていること。
- 7) 研究責任医師、実施医療機関の管理者、並びに認定臨床研究審査委員会が必要な文書を作成し、適切に保管していること。

研究終了後（中止・終了）

- 1) 研究終了（中止・中断）に伴う報告、通知及び提出を適切に行っていること。
- 2) 研究責任医師、実施医療機関の管理者、並びに認定臨床研究審査委員会が必要な文書を作成し、適切に保管されていること。

9. 患者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法及び補償内容

補償金の有無：(☒) ・ 無 医療費の有無：(☒) ・ 無 医療手当の有無：(☒) ・ 無

保険への加入の有無：(☒) ・ 無)

その他の措置の内容：

保険診療の技術の範囲内で最善の医療を提供する

10. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法

登録後のデータやり取りは Web システムを介して行われる。

- (1) 本試験では、原資料に基づく症例報告は EDC システムにてデータ入力し報告する。
- (2) 研究責任医師等は、同意を取得したすべての研究対象者について、速やかにデータを入力することにより、電子症例報告書を作成する。電子署名した電子症例報告書を原本とする。
- (3) EDC の利用に際し、研究責任医師等の利用者を対象に EDC 利用のためのトレーニングを実施する。
- (4) 報告書の作成にあたっては、研究対象者のプライバシー保護に十分配慮し、研究対象者の特定は登録番号で行う
- (5) 交付されたユーザー ID 及びパスワードは、研究責任医師等の各々が管理し、共有しない。
- (6) データ入力は、入力権限を付与された研究責任医師等が行う。
- (7) 研究責任医師等は、「EDC 入力マニュアル」に従って、症例データを入力する。

(8)研究責任医師は、電子症例報告書が正確かつ完全に作成されていること、監査証跡や電子署名情報が参照できることを確認し、EDC システム上で電子症例報告書に電子署名を行う。 (9)研究責任医師は、電子症例報告書に入力された全データに関する正確性と信頼性について全責任を負う。
<u>1 1. 患者負担について</u> 本医療技術に係る総費用は 1,301,620 円である。患者申出療養にかかる費用は 1,276,520 円で、患者負担額は 1,276,520 円である。
<u>1 2. 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</u> 本試験で用いる凍結針はボストン・サイエンティフィック株式会社より値引きでの提供を受ける。本試験は患者からの申出ののち、計画から倫理審査申請まで、すべての決定は研究責任医師ほか本試験実施グループによってなされている。また、ボストン・サイエンティフィック株式会社は、データマネジメント、統計解析及び監査の実施には直接関与しない。その内容について慶應義塾大学病院臨床研究利益相反マネジメント委員会へ申告し、利益相反は適正に管理されている。
<u>1 3. 個人情報保護の方法</u> プライバシーの保護は匿名化によって行われる。登録患者の同定や照会は、登録番号および生年月日を用いて行われる。患者登録や CRF 報告などデータマネジメントで行われる情報のやり取りには患者氏名を用いることはない。これらのやり取りは web を介して行われるが、すべて暗号化通信で行う。したがって、患者氏名のように第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接特定個人を識別できる情報は、データベースに登録されることはなく、さらにこのデータベースは、データマネジメントにより厳重に管理される。また、データベースから抽出されたデータに関する、研究事務局間での情報伝達は、紙、電子媒体のいかににかかわらず、郵送または直接手渡しを原則とする。すべての研究者は、常に個人情報漏えいのリスクを念頭に置き、個人情報保護のため最大限の努力を払うものとする。ただし、本試験は研究実施計画書及び適用される規制に基づいて科学的・倫理的に行われているかどうかを調査、評価する目的で行われるモニタリング及び監査の対象であることから、モニタリング担当者及び監査担当者が患者データを直接閲覧することがある。本試験から得られた結果は、医学関係の学会や医学雑誌などで公表されるが、発表に際し個人を特定できる情報を使用することはない。本試験では正しい結果を得るために、治療中だけでなく追跡期間中は患者個人を特定して調査を行い、取得した情報は適切に管理し、患者の個人情報を利用する。本試験に関する試料および情報を廃棄する場合は、匿名化したのち廃棄する。
<u>1 4. 試験計画の公表方法（下記のいずれかへの登録の有無）</u> ・厚生労働省が整備するデータベース（jRCT）（有・無・<u>予定</u>） 「登録 ID 番号： _____」 ・大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）「臨床試験登録システム」 （有・無の場合は登録予定日（ ）） 「登録 ID 番号： _____」

・(財) 日本医薬情報センター (JAPIC)「臨床試験情報」 (有・☐・予定) 「登録 ID 番号 : 」 ・(社) 日本医師会治験促進センター「臨床試験登録システム」 (有・☐・予定) 「登録 ID 番号 : 」 ・その他 () (複数のデータベースに重複して登録しないよう注意すること)
<u>1 5. 技術的成熟度</u> 近年、胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法の安全性と長期治療成績について、科学的根拠が得られつつあるが、胸部悪性腫瘍の治療を対象とする医療機器として、一般名称「汎用冷凍手術ユニット」区分では、Visual-ICE と CryoHit の 2 種類しかなく、本邦では、いずれも小径腎悪性腫瘍のみが経皮的凍結融解壊死療法の治療対象として保険収載されている。Visual-ICE は CryoHit に比較し、凍結針の先端が鋭利なため、穿刺が容易であること、凍結針シャフト内部に断熱構造が設けられているため、凍傷を生じにくいことなどが利点として挙げられ、本試験治療では Visual-ICE を用いる。当施設では、肺悪性腫瘍 227 症例に対し、別機器である Cryocare cryosurgical unit を用い、CT ガイド下凍結融解壊死療法を 366 件施行し、CTCAE で Grade3 の有害事象は 5 件 (1.4%) 認めたのみであり、治療後 30 日死亡は認めなかった。別機器による治療成績ではあるが、全症例で治療に携わった放射線科医師が今回も主たる試験治療施行医を務めることから、技術的成熟度は有するものとする。
<u>1 6. 社会的妥当性 (社会的倫理的問題等)</u> 試験治療の対象症例は、手術・放射線療法・化学療法など標準治療の適応外もしくはそれらの治療後に再発を来した症例であり、治療機会を得られることの意義は大きい。試験治療は標準治療である手術に比較し、局所麻酔下で施行可能であり、切除を伴わないことから、低侵襲性に優れる。また、放射線療法では肺門部領域への定位放射線照射の施行や、既治療箇所への再治療が困難であるが、試験治療では可能である。
<u>1 7. 現時点での普及性</u> 現時点で、本邦の 23 施設で、小径腎悪性腫瘍に対する Visual-ICE を用いた経皮的凍結融解壊死療法が施行可能である。胸部悪性腫瘍に対する Visual-ICE を用いた経皮的凍結融解壊死療法の安全性と治療成績が示されることで、これらの施設で同治療法が普及する可能性がある。
<u>1 8. 将来の保険収載の必要性</u> 試験治療の対象症例は、手術・放射線療法・化学療法など標準治療の適応外もしくはそれらの治療後に再発を来した症例であり、治療機会を得られない場合は、best supportive care を選択せざるを得ない。試験治療は、低侵襲かつ同箇所へ繰り返し施行可能であり、上記症例の予後延長や症状緩和に寄与し得ることから、将来の保険収載の必要性があると考えられる。
<u>1 9. 文献情報</u> ・患者申出療養の内容を論述した論文 (実施結果の分析について言及しているものであること)

Callstrom MR, Woodrum DA, Nichols FC, et al. Multicenter Study of Metastatic Lung Tumors Targeted by Interventional Cryoablation Evaluation (SOLSTICE). J Thorac Oncol. 2020; 5(7):1200-9.

de Baère T, Woodrum D, Tselikas L, et al. The ECLIPSE Study: Efficacy of Cryoablation on Metastatic Lung Tumors With a 5-Year Follow-Up. J Thorac Oncol. 2021;16(11):1840-9.

Johnston EW, Alves A, Messiou C, et al. Percutaneous cryoablation for desmoid fibromatosis: initial experience at a UK centre. Clin Radiol. 2022;77(10):784-93.

- ・患者申出療養の有効性及び安全性を評価した原著論文
(著者自らの研究結果に基づく論文をいう)

- ・当該保険医療機関における実績に基づく論文又は報告書
(実施結果の評価について言及しているものであること)

Kaseda K, Asakura K, Nishida R, et al. Feasibility and safety of percutaneous cryoablation under local anesthesia for the treatment of malignant lung tumors: a retrospective cohort study. J Thorac Dis. 2022;14(11):4297-308.

Yamauchi Y, Izumi Y, Hashimoto K, et al. Palliative percutaneous cryoablation in a patient with locally advanced invasive thymoma. Eur Respir J. 2012;39(2):505-7.

- ・その他参考となる論文

Zhang Z, Wu B, Niu L, et al. Combination percutaneous cryotherapy and iodine-125 seed implantation for unresectable malignant thymoma: experience in 19 patients. Cryobiology. 2013;67(2):170-4.

Abtin F, Suh RD, Nasehi L, et al. Percutaneous cryoablation for the treatment of recurrent thymoma: preliminary safety and efficacy. J Vasc Interv Radiol. 2015;26(5):709-14.

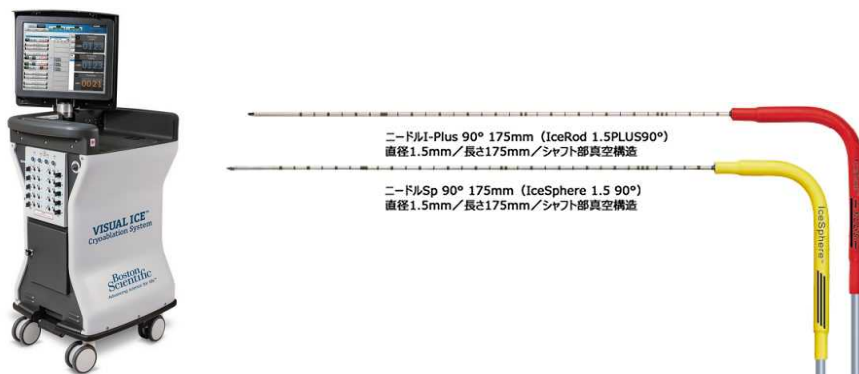
医療技術の概要図

胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法の有効性・安全性に関する研究

特徴

局所麻酔下、CTガイド下に、腫瘍に凍結針を穿刺。凍結機器 Visual-ICE (Boston Scientific社) を用い凍結・融解を3サイクル施行する。

冷凍手術器 Visual-ICE (Boston Scientific社)



小径腎悪性腫瘍に対して薬事承認・保険収載されている

※ K 773-4腎腫瘍凝固・焼灼術（冷凍凝固によるもの） 52,800点

<目的>

標準治療の適応がない胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法を行い、その有効性および安全性を検証する

<登録予定症例数> 20例

<登録期間> jRCT 初回公表日～保険収載まで

<追跡期間> 凍結融解壊死療法施行後 12 ヶ月

<主要評価項目> 早期有害事象発生割合 (Grade 3 以上)

<副次評価項目> 1 年局所制御割合、全生存期間

<対象>

- ・ 肺悪性腫瘍（転移性・原発性）、縦隔悪性腫瘍、胸膜悪性腫瘍、胸壁悪性腫瘍
- ・ 原発巣あるいは転移巣の組織学的診断を得られている症例
- ・ 標準治療の適応がない症例
- ・ 治療標的病変数：3個以内
- ・ 治療標的病変の最大径：
 - 1) 肺悪性腫瘍：3.5cm以下
 - 2) その他の胸部悪性腫瘍：10cm以下
- ・ 治療標的病変以外に活動性病変がない症例
- ・ 年齢が 18-79 歳
- ・ ECOG performance status : 0-2
- ・ 患者本人から文書にて同意が得られている

局所麻酔下、CTガイド下に、経皮的凍結融解壊死療法を実施

- ・ 凍結融解壊死療法施行日の翌日、1 週間後および 1 ヶ月後に、血液検査、胸部 X 線にて気胸等の有害事象の発現、その後、問診と 3 ヶ月又は 6 ヶ月後に呼吸機能検査にて、12 ヶ月まで有害事象の発現の有無を確認
- ・ 凍結融解壊死療法後 3、6、9、12 ヶ月の時点で、各治療病変に対して胸部単純 CT を施行し評価

保険収載までのロードマップ

試験機器: Visual-ICE (ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社)

患者申出療養での適応疾患: 胸部悪性腫瘍

患者申出療養

- ・ 試験名: 胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法の有効性・安全性に関する研究
- ・ 試験デザイン: 単群前向き試験
- ・ 総研究期間: jRCT初回公表日～2026年9月
(解析期間を含む、試験機器が保険収載された時点で被験者登録は終了、新たに治験等が必要となった場合、実施可能となった段階で本申出療養はとり下げ予定)
- ・ 被験者数: 20例
- ・ 主要評価項目: 早期有害事象発生割合 (Grade 3以上)
- ・ 副次評価項目: 1年局所制御割合、全生存期間

ボストン・サイエンティフィックジャパン株式会社は、日本インターベンショナルラジオロジー学会と連携し、臨床評価報告書を使った適応拡大の薬事申請を準備中。今後PMDAと対面助言を実施し、2023年中に薬事承認申請(肝悪性腫瘍さらに、標準治療に不適・不応の以下の腫瘍(※)に対する治療を目的)を目指している。
(※)肺悪性腫瘍(縦隔・胸膜・胸壁悪性腫瘍を含む)・骨軟部腫瘍(四肢、胸腔内及び腹腔内に生じた軟部腫瘍を含む)・骨盤内悪性腫瘍

参考情報:

同一技術の類似製品が医療ニーズの高い医療機器等の早期導入に関する検討会にて早期導入品目として選定されている。

選択基準:

- ・ 胸部悪性腫瘍、・標準治療の適応がない、・治療標的病変数3個以内、
- ・ 治療標的病変の最大径 ① 肺悪性腫瘍: 3.5 cm以下、② その他の胸部悪性腫瘍: 10 cm以下
- ・ 治療標的病変以外に活動性病変がない、・年齢18歳以上、79歳以下、・PS: 0-2
- ・ 放射線治療医、放射線診断医、呼吸器内科医、呼吸器外科医を含むカンファレンスで適応があると判断した症例等

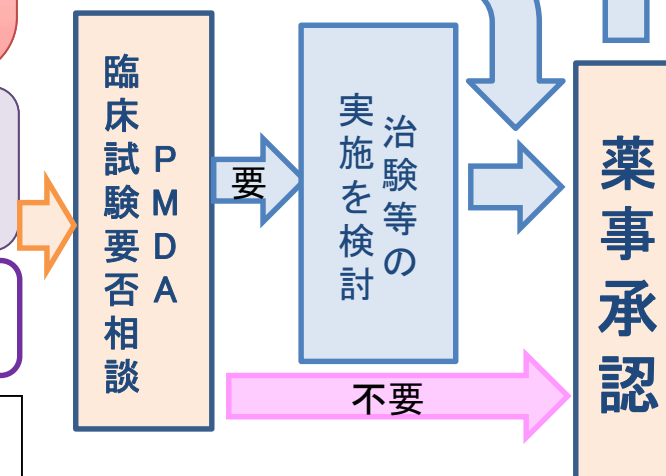
除外基準:

- ・ コントロール不能の凝固異常、出血性疾患を伴う症例、・全身的治療を要する活動性の全身性・呼吸器・心膜感染症症例、・手技中に臥位を一定時間保持できない症例等

予想される有害事象: 気胸、低酸素血症、肺炎、凍傷、創感染、血腫、膿胸、神経障害、血栓症等

施設基準、術者要件検討時の参考データとして、必要時に活用予定

参考データ



欧米での現状

薬事承認・認証

: 米国 (有・無) 欧州 (有・無)

ガイドライン記載: (有・無)

進行中の臨床試験 (有・無)

【別添 1】「胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法の有効性・安全性に関する研究」の実施医療機関等（意見書より抜粋）

1. 臨床研究中核病院

- ・ 慶應義塾大学病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ なし

【別添２】「胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法の有効性・安全性に関する研究」の期待される適応症、効能及び効果（意見書より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：

1) 肺悪性腫瘍（転移性・原発性） 2) 縦隔悪性腫瘍・胸膜悪性腫瘍・胸壁悪性腫瘍

効能・効果：

上記疾患に対し、原発巣又は転移巣の縮小効果が期待される。

【別添 3】「胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法の有効性・安全性に関する研究」の被験者の適格基準及び選定方法（意見書より抜粋）

5. 患者の適格基準及び選定方法

【選択基準】

以下のすべてを満たす症例を本研究の対象とする。

- 1) 胸部悪性腫瘍（原発巣あるいは転移巣の組織学的診断を得られている症例）
 - ① 転移性肺腫瘍は、TNM 分類の IV 期に相当する症例
 - ② 原発性肺悪性腫瘍、縦隔・胸膜・胸壁悪性腫瘍は、初回治療以降の再発病変
- 2) 標準治療の適応がない症例
 - ① 手術への耐術能がない症例
 - ② 病変の局在や放射線照射歴などから放射線療法の適応がない症例
 - ③ 組織型から放射線療法や化学療法の効果が期待できない症例
- 3) 治療標的病変数：3 個以内
- 4) 治療標的病変の最大径
 - ① 肺悪性腫瘍：3.5cm 以下
 - ② その他の胸部悪性腫瘍：10cm 以下
- 5) 治療標的病変以外に活動性病変がない症例
- 6) 同意取得時の年齢が 18 歳以上、79 歳以下
- 7) ECOG performance status：0-2
- 8) 試験治療を担当する放射線診断医、試験治療および標準治療である手術を担当する呼吸器外科医、標準治療である放射線療法を担当する放射線治療医、標準治療である化学療法を担当する呼吸器内科医、が参加する合同カンファレンスにて適応があると判断した症例
- 9) 試験治療を担当する放射線診断医が技術的に施行可能と判断した症例
- 10) 患者本人から文書にて同意を得られている症例

【除外基準】

以下のいずれかに該当する症例は、本研究の対象から除外する。

- 1) 血液凝固異常（登録前 28 日以内の採血で PT-INR：1.5 以上、血小板数：50,000/mm³ 未満）を伴う症例
- 2) 化学療法施行例は、登録前 28 日以内の採血で絶対好中球数が 1000/mm³ 未満の症例
- 3) コントロール不能の凝固異常、出血性疾患を伴う症例
- 4) 全身的治療を要する活動性の全身性・呼吸器・心膜感染症を伴う症例
- 5) 手技中に臥位を一定時間保持できない症例
- 6) 安静時も呼吸苦がある症例
- 7) 妊娠している症例
- 8) 活動性のある間質性肺炎を伴う症例
- 9) その他医師が不適と判断した症例

【別添 4】「胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法の有効性・安全性に関する研究」の有効性及び安全性の評価（意見書より抜粋）

7－1. 有効性及び安全性の評価。

本試験では、本試験治療の安全性を確認することを主たる目的とする。

【安全性評価項目】Grade3 以上の早期有害事象発生割合（CTCAEver. 5. 0）

【有効性評価項目】1 年局所制御割合、全生存期間（RECIST ガイドライン改訂版 version 1.1）

【別添 5】「胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法の有効性・安全性に関する研究」の予定の試験期間及び症例数（意見書より抜粋）

7－2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：jRCT 初回公表日～2026 年 9 月（患者登録期間：～保険収載まで）

なお、PMDA 臨床試験要否相談の結果、臨床試験要となった場合は、新たに治験等の計画立案・実施可能となった段階で、本申出療養は取り下げ

予定症例数：20 例

既に実績のある症例数：0 例

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

2003～2011 年は月平均 2 例、（別機器による）経皮的凍結融解壊死療法の施行実績があり、その半数の月平均 1～2 例ペースで、2024 年 9 月 30 日までに見込まれる症例数として算出を行った。

なお、過去のデータから Grade 3 以上の早期有害事象発生割合は 1.4%程度と見込まれている。精度ベースのサンプルサイズ設計を行った結果から、目標症例数を 20 例とすると、95%信頼区間幅が±10.2%程度の精度を達成する見込みである。本試験の主要評価項目の評価では仮設検定を行わないが、標準治療の放射線療法の Grade 3 以上の早期有害事象発生割合である 12.1%よりも低いことを確認する。

【別添 6】「胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法の有効性・安全性に関する研究」の治療計画（意見書より抜粋）

6. 治療計画

- ・同意取得後、適格性確認を含む事前検査を実施する。
- ・治療前に症例登録を行い、凍結融解壊死療法施行日の治療前、治療後に臨床所見等を確認する。
- ・局所麻酔下、CT ガイド下に、腫瘍に凍結針を穿刺。
- ・凍結機器 Visual-ICE を用い凍結・融解を 3 サイクル施行する。凍結にはアルゴンガス、融解にはヘリウムガスを用いる。
- ・治療翌日に胸部単純 CT を撮像し、経過良好なら治療後 3 日目（3POD）に退院する。
- ・治験治療施行日の翌日、1 週間後および 1 ヶ月後に気胸等の有害事象の発現有無を確認する。
- ・試験治療終了 3・6・9・12 ヶ月後の時点で、各治療病変に対して胸部単純 CT を撮像し、治療効果判定を行う。

【別添 7】「胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法の有効性・安全性に関する研究」の患者申出療養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（意見書より抜粋）

患者申出療養を実施可能とする保険医療機関の考え方

申出に係る療養の名称及び適応症 名称： 胸部悪性腫瘍に対する経皮的凍結融解壊死療法の有効性・安全性に関する研究 適応症： 肺悪性腫瘍（転移性・原発性）、縦隔悪性腫瘍・胸膜悪性腫瘍・胸壁悪性腫瘍	
I. 実施責任医師の考え方	
診療科	☒ （呼吸器外科）・不要
資格	☒ （呼吸器外科専門医）・不要
当該診療科の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該医療技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該医療技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ ☒ 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ ☒ 不要]
その他	
II. 医療機関の考え方	
診療科	☒ （呼吸器外科、放射線診断科、放射線治療科、呼吸器内科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：呼吸器外科 2 名以上、IVR 専門医資格を有する放射線診断科医 2 名以上
他診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：放射線治療科 2 名以上、呼吸器内科 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）	☒ （放射線技師、臨床工学技士）・不要
規模	☒ （病床数 500 床以上、7 対 1 看護以上）・不要
その他（例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要、倫理審査委員会の開催頻度 等）	（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）
III. その他の考え方	
頻回の実績報告	要（ ）月間又は（ ）症例までは、毎月報告）・ ☒ 不要
その他	

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。