

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員： 山口 俊晴 先生 技術委員：

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療
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。
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。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 ☐ A. 大幅に効率的。 ☒ B. やや効率的。 ☐ C. 効率性は同程度又は劣る。
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。 保険収載の可否の判定に際しては、TACEに対する優位性を示す比較試験が必要である。 ☐ B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： ☒ 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 今後、TACEに対する本技術の優位性が比較試験によって示される必要がある。

「切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療（整理番号 B081）」の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 山口 俊晴

東京医科大学病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

先進医療の名称：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療
適応症：肝細胞癌（3個以下，3 cm以内，または腫瘍径5cm以内単発の腫瘍条件とChild-Pugh score 9点以下(class AとB)の肝機能条件を満たし，肝切除とラジオ波焼灼療法（radio frequency ablation, RFA)の適応とならないものとする）
内容： （先進性） 不可逆電気穿孔法（IRE）治療とは、電気パルスに細胞をさらすことで細胞膜の透過性を亢進させるエレクトロポレーション（電気穿孔法）という現象を利用することで、癌を細胞死に導く治療である。本治療法は熱がほとんど発生しないため、ラジオ波焼灼療法（RFA）に代表される熱アブレーション治療とは異なり、近傍の正常組織構築を温存しながら細胞を死滅させることが可能である。そのため、熱に脆弱な組織（神経、血管、胆管）への影響はアブレーション治療と比べて小さく、それらの組織の近傍に位置する腫瘍に対しても、より局所制御が可能な治療が実施できる可能性がある。 （概要） 肝細胞癌の治療として肝切除術や RFA は有効な治療法であり、本邦において広く行われている。しかし肝機能が悪い症例や高齢者では肝切除の適応にならないことが多い。また RFA も胆嚢、胆管、消化管等の熱に脆弱な組織が腫瘍の近傍にある場合には適応とならない。それらの症例には肝動脈塞栓療法（TACE）が広く行われているが、その治療効果は肝切除や RFA と比べ低いのが現状である。そのため TACE は繰り返し行う必要がある。IRE は RFA と異なり、治療により熱がほとんど発生しないため、それらの熱に脆弱な組織の近傍にある肝細胞癌に対しても実施が可能である。本研究では、肝切除および RFA が困難で、標準治療としては TACE が適応となる難治性肝細胞癌を対象とし、IRE の有効性を過去の TACE の治療成績と比較することで評価する。

(効果) 肝切除や RFA の適応とならない、TACE が適応となる難治性肝細胞癌に対して、より局所制御可能な治療法を提供できることが期待される。	
申請医療機関	東京医科大学病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第 1 回目審議】

(1)開催日時：平成 29 年 8 月 24 日（木） 16:00～18:05

（第 61 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

東京医科大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

（本会議での評価結果）

（別紙 1）第 61 回先進医療技術審査部会資料 1－2、1－3 参照

（本会議での指摘事項及び回答）

（別紙 2）第 61 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答 参照

【第 2 回目審議】

(1)開催日時：平成 29 年 12 月 14 日（木） 16:00～17:20

（第 66 回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

東京医科大学病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「条件付き適」として了承し、本会議において指摘された条件が適切に反映されたことが確認されれば、了承とし、先進医療会議に報告することとした。

（本会議での評価結果）

(別紙 3) 第 66 回先進医療技術審査部会資料 1－2、1－3 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙 4) 第 66 回先進医療技術審査部会における条件付き適にかかる照会事項に対する回答 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

東京医科大学病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B081)

評価委員 主担当：山本

副担当：田代 副担当：手良向 技術専門委員：高橋

先進医療の名称	切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療
申請医療機関の名称	東京医科大学病院
医療技術の概要	不可逆電気穿孔法 (IRE) 治療は、従来のラジオ波焼灼療法 (RFA) に代表される熱アブレーション治療とは全く異なり、既存の組織構築を温存しながら細胞を死滅させることが可能である。IRE は RFA と異なり、治療により熱がほとんど発生せず、それらの熱に脆弱の組織の近傍にある肝細胞癌に対し安全に治療が可能である。本臨床研究では、肝切除および RFA が困難な難治性肝細胞癌を対象とした IRE の有効性に関し、過去の TACE の治療成績をコントロールとし評価する。 ・ 主要評価項目：治療後 12 か月における肝細胞癌の完全奏効 (CR) 率 ・ 副次評価項目：全生存期間、無再発生存期間、治療 1 年、2 年、3 年後肝機能、再発形式、再発時の肝機能、重篤な有害事象発現率 ・ 予定試験期間：6 年 (登録期間：3 年、追跡期間 3 年) ・ 予定症例数：45 例

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適 ・ ☐ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適 ・ ☒ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。)	
研究事務局体制が申請者 1 名のみであり、臨床試験として実施可能か疑問がある。	
実施条件欄：(修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。)	

【実施体制の評価】 評価者：高橋

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適 ・ ☐ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適 ・ ☒ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。） 本研究で最も重要なのが患者の選択と効果判定である。判定基準は示され、試験担当施設の消化器内科医、放射線科医、消化器外科医との協議とされているが、誰が、どのように決定するかをより詳細に示されたい。再発判定についても同様である。さらに治療効果判定(modified RECIST)についても、各担当医のほか中央判定を行う、とされているがその詳細が不明である。 また、申請者一人で研究事務局までを担う研究であり、45 例もの症例を対象とした研究を最後まで遂行できるための、具体的な方策を示して頂きたい。 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。） 上記コメントに対する適切な回答が示されれば、本研究は「適」としたい。	

【倫理的観点からの評価】評価者：田代

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：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 事前照会事項に対して概ね回答が得られ、説明文書等の修正が行われたため適と判断しました。 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。） 事前照会事項に対する回答のうち、研究の意義や資金源、研究組織等の詳細につき、再度確認したい点があるので、以下に記載しておきます。 1. 今後の NanoKnife システムの企業治験や薬事承認に向けた企業との話し合いの進捗状況につき、可能な範囲でご説明ください。 2. 研究費について再度質問です。なぜ福島県の地域医療に関する寄付講座から研究費が支給されるのか、病院本体からデータセンター費用が捻出可能なのかが良く理解できなかったの、簡単に経緯をご説明ください。また補償保険以外にも本研究に関する研究費は本寄付講座の研究費から支払われるという理解で良いのでしょうか。 3. 研究組織について再度質問です。回答では、杉本先生が「試験責任医師」、「研究代表者」、「研究事務局」を兼ねると書かれています。もしそうだとすれば、なぜそもそもこれらを分けてその役割を定義されているのでしょうか。再度この3つの役割の関係についてその違いをご説明いただき、可能な範囲で体制を再検討頂くか、現在の体制が合理的であるという説明を追加して頂ければと思います。 4. 指針修正の際に、なぜ「ガイダンス」を引用されているのでしょうか。指針本体が妥当だと考えます。	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：手良向

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. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 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。） 事前照会事項に対して適切な回答が得られましたので、すべて適としました。		
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	45 例		予定試験期間	6 年（登録期間：3 年、追跡期間 3 年）
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。） 患者選択と効果判定、および治療効果判定の具体的な実施体制および手順を示して頂きたい。また、研究実施体制を適切に整備して頂きたい。				
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。）				

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療

平成29年7月25日

所属・氏名：東京医大 消化器内科、 杉本勝俊

1. 主要評価項目の解析は結節単位で行うことになっています。被験者の適格基準と治療を行う病変（結節）の適格基準を分けて記載する必要はないでしょうか。すなわち、被験者は適格でも結節単位で適格と不適格を区別する必要はないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本研究でヒストリカルデータに用いている Golfieri らの報告(試験実施計画書文献 10: British Journal of Cancer 2014;111:255-264)においても肝切除やラジオ波の適応とならない症例を対象としておりますが、全ての結節がそれらの適応とならない分けではありません。

さらに、当科で現在までに IRE を肝細胞癌患者 21 症例 26 結節に対し施行しています(医師主導型臨床試験として)。すると一人あたりの結節数は 1.24 個程度となります。先進医療になったとたんに治療結節数が急増する可能性は低く、この傾向は続くと考えられます。つまりこの結節数(平均 1.24 個程度)から考えると、結節単位で適格と不適格を分ける意義は低いと考えられます。

以上の理由より、本研究において結節単位で適格と不適格を区別する必要はないと考えております。

2. 目標被験者数は目標結節数から見積もるべきと思いますが、目標被験者数＝目標結節数となっています。また、被験者内の平均結節数が分かりませんが、それらは独立と考えて解析しても問題はないでしょうか。

【回答】

ご指摘のように目標被験者数は目標結節数から見積もるべきと考えます。

しかし、上記のとおり、当科で現在までに IRE を肝細胞癌患者 21 症例 26 結節に対し施行しています（医師主導型臨床試験として）。すると一人あたりの結節数は 1.24 個程度となり、被験者数 $\div$ 結節数となっています。先進医療になったとたんに治療結節数が急増する可能性は低く、この傾向は続くと考えられます。従って本研究では、目標被験者数を被験者数より見積もりました。

3. 目標被験者数の設定根拠では、37 例以上で検出力 80%以上になるという計算ですが、二項検定に基づく 42 例以上になると思います。ご確認願います。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございます。当方の誤りでした。従いまして以下のように記載を修正いたしました。本研究の症例数を 45 例と従来よりも 5 例増やしましたが、症例の収集は現状通りの 3 年間でなんとか可能と考えられましたので、こちらは修正しませんでした（しかし、もし集積できない場合には、患者登録期間を適宜延長いたします）：

「以上の根拠に基づき、本試験の結果、主要評価項目である IRE 治療 12 か月後の CR 率が閾値として設定した 50%を有意に上回った場合、IRE 治療が有効であると判断する。片側 α 5%，検出力 80%とし、二項分布に基づいて必要症例を求めると 42 例以上と概算される。若干の解析除外例も考慮して、本研究の症例数は 45 例に設定した。」

4. 副次評価項目に全生存期間を含める必要はないでしょうか。また、無再発での他病死をイベントとした無再発生存期間は評価項目に含める必要はないでしょうか。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございます。本研究を意義のあるものにするため、全生存期間はぜひ含めるべき評価項目と考えられます。従いまして、試験実施計画書、先進医療実施届出書、およびロードマップの該当箇所（副次評価項目）に追記いたしました。なお、無再発生存期間はすでに副次評価項目に含まれております。

5. 「8.1 評価対象有害事象」および「10.1.2 副次評価項目」を重篤かつ関連が否定されない有害事象に限定した理由をお教え願います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。穿刺局所療法の用語の使い方とレポートの仕方について Goldberg らが中心になってまとめたガイドラインによると（試験実施計画書文献 8:Radiology. 2005;235:728-39）、重篤な合併症とは、治療せずに放置すると生死にかかわるもの、永続的な後遺症を残すもの、入院間の延長を要するものと定義され、それらを中心に報告することを推奨しています。その背景には、穿刺局所療法などの侵襲的治療は程度の差こそあれ軽度の肝障害や疼痛は必発であり、それらを全て合併症に含めるときりがないといったことがあると考えられます。我々はその基準に従い、重篤かつ関連が否定されない有害事象に限定しました。

6. 「奏功」という記載がありますが、「奏効」と思います。修正してください。

【回答】

基本的なご指摘ありがとうございます。該当箇所を「奏効」に修正しました。

7. 「6.1.2. 試験実施予定期間」の「ただし、必要に応じて期間を短縮または延長する」というのは、期間を自由に変更してよいととれます。記載するのであれば、どの部分に係っているのかを明確にした方がよいと思います。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。たしかにこの記載では期間を自由に変更してもよいようにとれてしまう可能性があります。従って以下のように修正しました：「ただし、症例の集積状況に応じて患者登録期間を短縮または延長する」

8. 実施計画書の8章に「予期される有害事象」を記載する必要があると思います。追記してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。8.1に予想される有害事象の項を設け、以下の文章を追記いたしました：

「腹痛，肝機能障害，肝膿瘍，胆管損傷（胆管狭窄・拡張），Biloma，腹腔内出血，胸腔内出血，肝内播種，腹壁播種，門脈（静脈）血栓，不整脈，血圧異常（低・高血圧），肝不全，低カリウム血症，低アルブミン血症，血球減少（白血球，血小板），気胸，腎不全。これらの報告は全て30症例程度のコホートを対象としたものであり，厳密な頻度は不明である。参考文献を以下に示す：

Sugimoto K et al. Jpn J Radiol. 2015, Dollinger M et al. Diagn Interv Radiol. 2015, Silk MT et al. JVIR. 2014, Kingham TP et al. J Am Coll Surg. 2012, Frühling P et al. Eur J Surg Oncol. 2017, Tian G et al. Oncotarget. 2017, Zeng J et al. Technol Cancer Res Treat. 2017」

以上

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 2

先進医療技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療

2017 年 7 月 28 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1 の 2 について、もし被験者当たりの平均結節数が 1.24 であれば、被験者数が 42 のとき期待結節数は 52 となり、統計的検出力が大きくなるだけなので問題ないという理解でよろしいでしょうか。また、「同一被験者内の結節は独立と考えて解析しても問題ないでしょうか」に対する回答がありません。

【回答】

最初の質問に関しては、ご指摘通りの理解で問題ございません。次の質問に関してですが（前回、回答がなく申し訳ございません）、一般に肝癌の治療効果判定を行う際には、肝内に複数の病巣が存在する場合、病巣ごとに標的結節治療効果度を判定します（肝癌治療効果判定基準(2015 年改訂版): 肝臓:56:116-121; ご参考までに添付してお送りします）。従いまして、現在の肝癌臨床において同一被験者の結節は独立して考えて解析することに問題はないと考えます。

2. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 1 の 4 について、他病死を打ち切りとみなした場合は一般に「全生存期間」とは呼ばませんので、別の評価項目として新たに定義する必要があると思います。また、他病死を打ち切りした無再発生存期間は含まれていますが、他病死をイベントとした無再発生存期間は副次評価項目に含まれていないと思います。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございます。「全生存期間」に関してですが、確かにこのままだと別の評価項目として新たに定義する必要がありますので、「ただし、補助的な解析として、他病死を打ち切りとみなした解析を行う。」の部分を削除いたしました。

無再発生存期間に関しても同様に下記のように修正しました。

修正前：

「無再発生存期間は、登録日から再発確認までの期間とする。再発、原病死のいずれかのもっとも早く発現したものをイベントとする。それ以外の症例は無再発生存が確認された最終確認日を打ち切りとする。無再発での他病死は打ち切りとする。」

修正後：

「無再発生存期間は、登録日から再発確認までの期間とする。再発、原病死および他病死のいずれかのもっとも早く発現したものをイベントとする。それ以外の症例は無再発生存が確認された最終確認日を打ち切りとする。」

3. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1の5について、臨床試験ですので、すべての有害事象を評価する必要があると考えます。再度ご検討願います。

【回答】

ご指摘のように、重篤な有害事象だけでなく全ての有害事象を評価できるように修正いたしました。具体的には、重篤な有害事象の評価は従来そのままとし、新たに「非重篤な有害事象」の項目を追加いたしました。その評価は(CTCAE 4.0-JCOG) (付表7 参照)を値いて grading します。ご考慮いただけると幸いです。

以上

先進医療審査の事前照会事項(山本構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療

2017 年 8 月 12 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. データ収集方法が、症例報告書（CRF）については郵送となっていますが、原本またはコピーのどちらを郵送するかの記載がありません。データ品質管理の観点からは、原本は研究実施施設で保管され、データマネジメントの過程で修正される場合はその修正履歴が原本に残るべきと考えます。研究計画書または手順書等に適切に記載ください。

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。ご指摘に従い、報告書の原本は各研究実施施設で保管し、そのコピーを郵送する旨を試験実施計画書に追加いたしました。

2. CRF に、記載者および記載日の欄がありません。データ品質管理の観点からは、これらの記載があることが望ましいと思われますので、適宜修正をお願いします。

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。ご指摘に従い、CRF に記載者および記載日の欄を設けました。

3. 独立データモニタリング委員会は責任者名のみの記載があります。独立性が担保されていることを確認するため、委員会メンバー全員を記載してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。独立データモニタリング委員会の委員長の武蔵野赤十字病院の泉並木先生より委員の先生方の推薦がありましたので、独立データモニタリング委員会の組織を以下に記載いたします：

独立データモニタリング委員会

委員長：泉 並木 （武蔵野赤十字病院 消化器科 院長）

委員：土谷 薫 （武蔵野赤十字病院 消化器科 副部長）

委員：安井 豊 （武蔵野赤十字病院 消化器科 医員）

委員：高田 ひとみ（武蔵野赤十字病院 消化器科 医員）

4. 試験計画のアウトラインの図に、試験治療は登録日から 60 日以内と示されていますが、地の文章にはこの記載が見当たりません。また、スタディカレンダーに、試験治療日の欄が見当たりません。そのため、観察期間の起算日が登録日にみえます（表の脚注には試験治療開始以後、という説明がありますが）。スタディカレンダーに試験治療日の欄を設けて頂き、登録日と治療日が 60 日以内でなければならないことを書き込むなど、分かりやすい表現に修正してください。

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。ご指摘に従い、試験実施計画書 7.1 スタディカレンダーに試験治療日の欄を設けました。

5. モニタリングに関する手順書に、モニタリングの時期と頻度の記載がありませんので、適宜記載してください。

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。ご指摘に従い、試験実施計画書 13. 1. 2 中央モニタリングの項およびモニタリングに関する手順書に以下の 1 文を追加いたしました。

「原則として 6 か月に 1 回定期モニタリングを実施する。」

以上

先進医療審査の事前照会事項(山本構成員)に対する回答 4

先進医療技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療

平成 29 年 8 月 8 日

所属・氏名：東京医大消化器内科 杉本勝俊

1. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 3 の 4. について、修正して頂きましたが、観察期間の起算日が登録時のままになっています。医療機器を用いた治療手技の臨床試験ですので、観察期間は試験治療日を起算日とする方が自然です。今の記載では、登録日から試験治療までが最長 60 日あるため、2 ヶ月後の観察のタイミングが治療日と重なってしまう可能性があります。

また、統計解析対象集団でも、有効性の対象が「選択基準に合致、除外基準に抵触せず治療が開始された症例」で安全性解析対象が「IRE 治療を行った全ての症例」になっています。つまり、登録したが治療を受けなかった症例は解析対象とされていません。登録したが種々の理由により（同意撤回、不慮の病気や事故など）試験治療が出来なかった被験者については、「試験治療前中止」として、中止までの情報を収集して調査を終了し、有効性、安全性の解析集団からは除外するといった取扱いが妥当ではないかと思えます。

【回答】

大変貴重なご指摘大変ありがとうございます。ご指摘のように全生存期間と無再発生存期間の算定日を登録日ではなく試験治療日に修正しました。

また、解析対象集団の定義をご指摘のように以下のように修正いたしました：IRE 治療を開始するまでに、登録したが種々の理由により（同意撤回、不慮の病気や事故など）試験治療が出来なかった被験者については、「試験治療前中止」として、中止までの情報を収集して調査を終了し、有効性および安全性の解析の分母には含めない。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答 5

先進医療技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療

平成 29 年 8 月 18 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 説明文書 1 頁目の「あなたの病気と治療」において、現在の標準治療である肝動脈化学塞栓療法の概要につき、もう少し説明を加える必要があると思います。また併せて、なぜ今回の試験治療が「1 回の治療でより根治的に癌を治療できる可能性がある」と言えるのかを追加で説明ください。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございます。ご指摘のように、説明文章「あなたの病気と治療」の項に肝動脈化学塞栓療法の概要を追記いたしました。それと、今回の試験治療が「1 回の治療でより根治的に癌を治療できる可能性がある」と言える根拠も追記いたしました。

2. NanoKnife 治療が保険収載されていないことは説明されているのですが、そもそも今回の治療法で使用する装置が日本では未承認の医療機器であることが明記されていないように思われます。説明文書への追記を検討ください。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございます。ご指摘のように、説明文章「この臨床試験の目的」の項に本装置が日本では未承認の医療機器であることを追記いたしました。

3. 海外における本試験治療の状況ですが、説明文書では「急速に進んでいます」と記されていますが、ロードマップではガイドライン上の記載は無いと書かれています。これは広がりつつあるが、海外でも有効性や安全性については評価が定まっていない状況だと理解して良いのでしょうか。もしそうであればそれに合わせて説明文書の記載を再検討ください。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございます。ご指摘のように本試験治療はガイドライン上に記載はありません。従って文章：「現在、欧米では消化器における NanoKnife の普及は急速に進んでいます」を「現在、欧米では消化器における NanoKnife の普及は急速に進みつつありますが」という表現に修正いたしました。

4. 現在、NanoKnife システムの国内での薬事承認に向けた動きがどのようになっているのかを追加でお示してください。添付頂いた『脾臓』掲載の総説では、既に 2015 年時点で PMDA とメーカーとの間で事前相談が行われていると記載されています。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございます。確かに、2015 年の時点で PMDA と AngioDynamics 社との間で事前相談が行われたようです。AngioDynamics 社としては海外における NanoKnife の脾臓に対する臨床データをもとに薬事承認を求めたとのことですが、日本で臨床試験を行うつもりはなく、結局 PMDA と意見が合わずそのままなかったことになったようです。その後、我々以外に NanoKnife システムの国内での薬事承認に向けた動きはございません。

5. 患者の費用負担が 100 万円を超えており、非常に高額な負担を求めているように感じます。今後ロードマップで企業治験が予定されていることから、あたかも開発費用の一部を患者が肩代わりしているような印象も受けますが、この点について研究者側のお考えを聞かせてください。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございます。この値段に関しては我々も懸念するところです。しかし、NanoKnife の電極針代に現在の消費税および為替の変動を併せて考慮すると、我々にほとんど儲けはない状況です。決して、開発費用の一部を患者が肩代わりしているわけではございません。また、この値段がネックになって、患者のリクルートに支障をきたす可能性もありますので、先進医療承認後に可能なら AMED に研究費を申請し、承認されるようであれば治療代の一部に充てたいと考えております。

6. 健康被害の補償について、加入している補償保険の概要をお示してください。なお、説明文書には「最善の治療を行う」とのみ記されており、これは「健康被害に対する補償」には該当しません（治療中の患者に何らかの健康被害が生じた場合に治療するのは通常の医療行為であり、臨床試験とは無関係に行われることです）。届出書には「補償金」は「有」で「医療費」「医療手当」が「無」と記載されていますので、おそらく死亡や障害1級、2級といった場合に限定して購入されている補償保険から補償金が支払われるものの、その他の健康被害に関しては患者の健康保険を用いて医療が提供され、医療費の自己負担部分の補償はなされないものと理解しています。いずれにしても実際の補償の方針を実施計画書で明確化したうえで説明文書の記載を再検討ください。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございます。臨床試験開始までに損保ジャパン日本興亜株式会社の臨床試験賠償責任保険へ加入する予定です。ご指摘のように、死亡・後遺障害1～2級に該当する健康被害が発生した場合に支払い対象になります。従ってその旨を試験実施計画書：「18.2 健康被害の対応」および同意説明文書：18.「参加者の健康に被害が生じた場合について」に追記いたしました。

7. 研究資金がやや不明確なように思います。東京医科大学消化器内科の「研究費」の中身が不明確ですので、もう少し具体的に記載ください。また、そもそも本試験の実施に際してどの程度の費用がかかると予想されており、補償保険の購入やデータセンターへの外注などに関してどの程度の支払いが想定されているのでしょうか。特にデータセンターの費用に関しては実施計画書には「病院負担」と書かれており、これは消化器内科の研究費とは別の予算が組まれているのでしょうか。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございます。東京医科大学消化器内科の「研究費」の中身は「東京医科大学白河地域医学寄付講座」ですので試験実施計画書の該当箇所に追記いたしました。

本試験の実施に際してかかる費用ですが、大きいものとご指摘のように「補償保険の購入費」と「データセンターへの外注費」です。補償保険の購入費の見積もりは 495,000 円であり、「東京医科大学白河地域医学寄

付講座」より賄う予定です。「データセンターへの外注費」の見積もりは 5,000,000 円程度であり、これは消化器内科の研究費とは別の予算（病院負担）で賄う予定です。この病院負担に関しては病院長の下承を得ています。

8. データセンターである「有限会社メディカル・リサーチ・サポート」と京都府立医科大学の関係を追加で説明ください。石川先生が大学とは関係なく、会社の仕事として受託しているのであれば、大学の肩書を記載されるのは違和感があります。それとも会社自体が大学のなかにあるのでしょうか。

【回答】

石川先生より「有限会社メディカル・リサーチ・サポート」と京都府立医科大学の関係に関し回答がありましたので、以下に記載いたします：

「有限会社メディカル・リサーチ・サポート」は京都府立医科大学分子標的癌予防医学内に設置されたデータセンターを担当する会社です。京都府立医科大学分子標的癌予防医学特任教授の石川秀樹は、京都府立医科大学の疫学研究者の立場で本試験に参画し、データセンターを管理しています。

9. 研究組織にやや不安を覚えました。実施計画書に記載されている「試験責任医師」は「研究代表者」でありかつ「研究事務局」である杉本先生だと理解してよいのでしょうか。そうすると事実上本試験では全ての役割を1名の医師が担うことになっているように思われます。こうした体制での試験実施の合理性について追加でご説明頂ければと思います。なお、実施計画書の「9 データ収集」の項目では CRC が記入あるいは入力する可能性が示されていますが、本試験では東京医科大学の CRC の支援が得られると考えてよいのでしょうか。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございます。当初、研究代表者には当科の科長である糸井隆夫教授としていましたが、糸井教授は本研究の治療をするわけではないため、私が「試験責任医師」、「研究代表者」、および「研究事務局」を兼ねることになっています。

私が率いる現在の東京医大消化器内科の肝臓チームは、前任の教授の退官に伴い一気に世代交代し若返りましたが、現在も年間 100 例以上の肝臓ラジオ波治療をこなしており、チームとしての練度は高いと思われます。し

かし、何分若手が多いので、私が事務系の仕事を一手に引き受けている次第です。もちろん必要があればすぐにサポートが受けられる状況です。

CRC に関してですが、本試験では東京医大の CRC の支援は得られません（依頼していません）。試験実施計画書の記述がこのようになっているのは、研究協力施設の状況を加味したためです。

10. 実施計画書および先進医療実施届出書において遵守する倫理指針の名称が過去のものになっていますので、適宜修正ください。

【回答】

貴重なご指摘どうもありがとうございます。遵守する倫理指針の名称を以下のように改めました（実施計画書および先進医療届出書）：「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」（文部科学省・厚生労働省；平成 29 年 5 月 29 日一部改訂）。

以上

先進医療審査の事前照会事項(高橋構成員)に対する回答 6

先進医療技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療

H29 年 8 月 18 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 本研究で最も重要なのが患者の選択と効果判定である。判定基準は示され、試験担当施設の消化器内科医、放射線科医、消化器外科医との協議とされているが、誰が、どのように決定するかをより詳細に示されたい。再発判定についても同様である。さらに治療効果判定(modified RECIST)についても、各担当医のほか中央判定を行う、とされているがその詳細が不明であるので、詳細に示されたい。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございます。切除不能と RFA 不能の判断基準の要件として以下の一文を追記いたしました「なお、意見が分かれた場合は合議により決定する。ただし、判断に携わる医師は以下の要件を満たすものに限る（消化器内科医は肝臓専門医，放射線科医は放射線診断専門医，消化器外科医は外科専門医の資格を有する）。」

さらに、治療効果判定(modified RECIST)に関しても以下のように決めました「modified RECIST の判定は、2 名以上の医師（放射線科医 1 名と担当医師 1 名など）が読影し、意見が分かれた場合は合議により決定する。さらに、各担当医によるもののほかに中央判定を行う。」

中央判定に関しては以下のように決めました「中央判定は効果判定委員会にて合議の上決定する。効果判定委員会の組織は“20.1.5 治療効果判定委員会”を参照。」なお、治療効果判定委員会のメンバーは以下のとおりです：

効果判定委員会

齋藤 和博 （東京医科大学放射線科 准教授）

佐口 徹 （東京医科大学放射線科 講師）

2. 申請者一人で研究事務局までを担う研究であり、45 例もの症例を対象とした研究を最後まで遂行できるための、具体的な方策を示して頂きたい。

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。本研究は申請者が研究代表者と研究事務局をかねて記載されており、もし仮に、申請者である杉本が東京医大からいなくなれば研究遂行は不可能とお思いになられるのも無理はないと思います。従ってこのリスクを少なくするために、研究事務局を分担研究者である竹内啓人先生に変更したいと思います。

竹内先生は本研究内容を熟知しているだけでなく、誠実かつ几帳面な性格であり、事務局には適任と思われます。さらに肝臓専門医の資格も有しており、肝臓の治療にも精通しています。もし仮に杉本が不在になっても研究遂行は可能と思われます（そうなる可能性は低いと思いますが）。

以上、ご考慮いただけると幸いです。

先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)に対する回答 7

先進医療技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療

H29 年 8 月 18 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 今後の NanoKnife システムの企業治験や薬事承認に向けた企業との話し合いの進捗状況につき、可能な範囲でご説明ください。

【回答】

ご意見ありがとうございます。現在、日本の代理店候補の医療機器メーカーには本研究の進捗状況を報告しています。企業治験も前向きにご考慮いただいておりますが、最終的には本研究の結果次第とのことです。

2. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 5 の問 7. 研究費について再度質問です。なぜ福島県の地域医療に関する寄付講座から研究費が支給されるのか、病院本体からデータセンター費用が捻出可能なのかが良く理解できなかったもので、簡単に経緯をご説明ください。また補償保険以外にも本研究に関する研究費は本寄付講座の研究費から支払われるという理解で良いでしょうか。

【回答】

ご意見ありがとうございます。「東京医科大学白河地域医学寄付講座」は東京医大において研究活動を奨励する目的で設けられたものです。そのため、本研究でその資金の一部を使用させていただく予定です。

データセンターの費用に関してですが、ご存じの通りデータセンターの費用は高額であり、東京医大消化器内科のみの研究費では賄いきれません。そこで病院長に相談したところ、病院で費用負担してよいとの返事をいただきました。その背景には、東京医大病院として先進医療承認を推奨しているといったことがあります。

3. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答 5 の問 9. 研究組織について再度質問です。回答では、杉本先生が「試験責任医師」、「研究代表者」、「研

究事務局」を兼ねると書かれています。もしそうだとすれば、なぜそもそもこれらを分けてその役割を定義されているのでしょうか。再度この３つの役割の関係についてその違いをご説明いただき、可能な範囲で体制を再検討頂くか、現在の体制が合理的であるという説明を追加して頂ければと思います。

【回答】

貴重なご意見ありがとうございます。“先進医療審査の事前照会事項に対する回答６”の質問２でも記載しましたが、現在の体制を再検討し分担研究者の竹内啓人先生に研究事務局になっていただくことになりました。なお、「試験責任医師」と「研究代表者」の定義は同じですので、「試験責任医師」に統一いたしました。

4. 先進医療審査の事前照会事項に対する回答５の問１０.について、指針修正の際に、なぜ「ガイダンス」を引用されているのでしょうか。指針本体が妥当だと考えます。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。「ガイダンス」を削除いたしました。

以上

(別紙 2)

第 61 回先進医療技術審査部会における 継続審議にかかる照会事項に対する回答 1

技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する
不可逆電気穿孔法治療

2017 年 10 月 28 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 医療機関の要件について

当該肝細胞癌症例が切除不能であることの判断には、消化器内科医と放射線科医だけではなく、消化器外科医も必要であると考えられます。医療機関の要件に消化器外科医を追加してください。

【回答】

大変貴重なご指摘誠にありがとうございます。ご指摘のように医療機関の要件に消化器外科医も追加いたしました。また、同様に放射線科医も必要と考えられましたので、追加いたしました。具体的には下記のように追記いたしました。

Ⅱ. 医療機関の要件

具体的内容：麻酔科常勤医師 1 名以上。消化器外科常勤医師 3 名以上、その内の最低でも 1 名は日本肝胆膵外科学会高度技能指導医の資格を有する。放射線科常勤医師 1 名以上、その内の最低でも 1 名は放射線診断専門医の資格を有する。

2. 実施体制について

現状の要件では、実施責任者には当該技術の施行経験が課されていますが、プロトコール上、その他の実施者は施行経験を求められていません。しかし実施者には技術的により成熟した体制で行っていただくのが望ましいと考えられますので、実施体制を再検討し、プロトコールにも記載してください。

【回答】

大変貴重なご指摘誠にありがとうございます。ご指摘のように、その他の実施者の要件を以下のように追記いたしました。

その他の実施者は、広く肝癌を対象とした IRE の治療経験を助手として 1 例以上を有すること。

3. 症例の組み入れ基準について

対象患者を組み入れるにあたり、肝切除術およびラジオ波焼灼療法が困難であることを、どのように客観的に判断するのかについての記載が不十分です。上述の消化器外科医が参加することも含め、具体的に評価体制を定めてください。

また、血管等の近傍のためにラジオ波治療は困難であるが、本技術では治療対象になる病変について、血管等からの距離などの定義がありません。どのような病変が組み入れ対象となるのか、より客観的な選択基準を示してください。

【回答】

大変貴重なご指摘誠にありがとうございます。肝切除およびラジオ波焼灼療法が困難である判断基準を以下のように修正いたしました。なお、切除が困難である判断基準に幕内基準を用いますので、本研究では ICG15 分停滞率の測定は必須としました。また、付表に幕内基準（日本語版）を添付いたしました。

肝切除が困難である判断基準

肝切除の可否の判断には、本邦で広く使用されている幕内基準^[1]を用いる。この基準は腹水、血清総ビリルビン、ICG15 分停滞率から肝切除の適応・非適応、さらには切除許容範囲を明示している。この結果をもとに、試験担当施設の消化器内科医、放射線科医、消化器外科医が協議し、切除不能と判断された場合。なお、意見が分かれた場合は合議により決定する。ただし、判断に携わる医師は以下の要件を満たすものに限る（消化器内科医は肝臓専門医、放射線科医は放射線診断専門医、消化器外科医は日本肝胆膵外科学会高度技能指導医の資格を有する）。

ラジオ波焼灼療法が困難である判断基準

肝門部のグリソンあるいは門脈 2 次分枝に接する、胆嚢に接する、消化管と癒着した病変等の理由で RFA 不能と判断される結節を最低でも一力所有する場合。ここで“接する”とは結節と上記の構造物との距離が 5 mm 以内と定義する。その根拠は、肝癌を適切に治療するには最低でも 5 mm の safety margin が必要との報告による^[2]。これ以外の場合でも、試験担当医師らが協議し RFA 困難と判断した場合。この判断は試験担当施設の消化器内科医、

放射線科医，消化器外科医とで協議し決定する。なお，意見が分かれた場合は合議により決定する。ただし，判断に携わる医師は以下の要件を満たすものに限る（消化器内科医は肝臓専門医，放射線科医は放射線診断専門医，消化器外科医は日本肝胆膵外科学会高度技能指導医の資格を有する）。

4. 治療効果判定の体制、手順等について

効果判定の方法について事前に質問しましたが、それに対する回答は不十分です。具体的には、担当医と放射線科医の合議によってどのように治療効果判定が行われるのか不明瞭です。また中央判定についても、2名の合議ということで同様に不明瞭です。治療効果の客観的な判定基準を示すとともに、それらの実施体制を整備してください。

【回答】

貴重なご指摘誠にありがとうございます。治療効果判定の体制・手順について以下のように修正いたしました。

治療効果判定

IRE の治療効果を判定するには modified RECIST ^[7] を用いる。modified RECIST は RECIST を肝細胞癌の効果判定のため改変されたものである。効果判定にあたっては撮像条件をベースラインの評価と同じ検査条件で評価する。治療効果判定は原則造影 CT にて行い，4 カ月毎に施行する。検査スケジュールの詳細は“7.3.6 病変の評価”を参照。

modified RECIST の判定および他部位再発の判定は，研究代表者または研究分担者，および独立効果判定委員会（研究代表者・研究分担者から独立して判定を行う）がそれぞれ実施する。本試験の主要判定結果は独立効果判定委員会の結果とし，研究代表者または研究分担者による判定結果は副次判定結果として用いる。治療評価基準の詳細は“3.5.1 治療評価の定義”および“3.6 他部位（治療部位以外の）再発の判定”を参照。

独立効果判定委員会を構成する 2 名の放射線科医が治療評価基準に従い（“3.5.1 治療評価の定義”および“3.6 他部位（治療部位以外の）再発の判定”を参照），まずはそれぞれ独立に読影し決定する。その後判定結果を照合し，意見が分かれた場合は合議により決定する。各研究分担者は，適格患者のベースラインから最終評価の画像を試験終了後，または試験継続中の場合には研究事務局から依頼があった時に研究事務局に送付する。独立効果判定委員会の組織は“20.1.5 独立効果判定委員会”を参照。

5. これまでの研究経過および同意説明文書について

論文化されている先行研究を見ると、症例数が5症例6結節と、あまり多くなく、まだ充分には成熟していない技術として慎重に検討する必要があると思います。本技術は、他の臓器を含めても、あまり人体で使用された経験も多くありません。そのような状況で、狭い適用での試験を検討するよりも、まずは、本技術に肝細胞癌の根治性があるのか、血管や神経のどの程度の近傍まで安全なのかといった、基本的な部分をしっかりと確認する必要があると思います。そこで研究責任者がこれまでに施行した20症例全例の治療成績（経過や予後等）について、より詳細にご説明ください。また文献情報もお示しください。

また同意説明文書には、2014年2月現在で、米国で約2,500例、欧州で約1,000例の経験があると書かれています。しかし施行例数だけで、その具体的な内容や、治療成績等の情報が書かれておりません。どのような対象集団に施行されたものであるのか等も含め詳述してください。

【回答】

大変貴重なご指摘誠にありがとうございます。ご指摘のように当科でIREを施行した20症例のまとめを行いました。添付のワードファイル“20症例の治療成績”をご参照いただけると幸いです。この中で、IREの根治性や血管・胆管に対する安全性につき、文献を引用し考察しています。

また、IREの治療統計をAngioDynamics社に確認し、最新の地域別の治療件数とどのような対象に行ったかを中心に患者説明書に記載いたしました。なお、治療成績に関しても、2017年10月23日までに当院でHCCに対しIREを施行した19症例22結節の治療成績に関し患者説明書に記載いたしました。

8. この研究の科学的・倫理的妥当性について

この治療法は2017年9月18日までに、米国で5,298例、欧州で3,164例、アジアオセアニアでは、台湾、香港、オーストラリアで1,964例の経験があります。臓器別の治療件数の割合は脾臓が48%と最も多く、続いて肝臓：25%、前立腺：17%、肺：<1%、その他：8%の順となっています。このように、この治療法は肝臓のみならず、様々な臓器のがんの治療法として使用されています。本邦では、東京医大病院において2014年2月に肝細胞癌患者に対して行われた症例が最初の症例です。この症例は、医師主導型臨床研究「肝細胞癌に対するIREの有効性と安全性の評価」としてIRE治療が行われたものです。この試験では、肝細胞癌患者5症例6結節に対しIRE治療を行いました。重篤な有害事象は1例も認めず、6結節中

1 例に局所再発を認めただけであり治療効果および治療の忍容性は良好でした。この結果は学術雑誌（Jpn J Radiol. 2015;33:424-32.）に報告しています。2017 年 10 月 23 日までに東京医大病院にて肝細胞癌に対し IRE 治療を行った 19 症例 22 結節（この内の 10 症例 10 結節は大血管近傍の病変の症例であり、RFA 治療は困難な症例）の結果では、治療 6 か月および 12 か月後の局所無再発生存率はそれぞれ 90%および 80%であり、海外の報告と比べても遜色ない結果でした。なお、大血管近傍の病変とそれ以外の病変とで、局所再発率に有意な差は認めておりません。また、Grade3 以上の重篤な有害事象は 19 例中 2 例（10.5%：1 例；穿刺部からの出血、1 例；門脈血栓症）に認めましたが、適切な治療によりいずれも軽快しています。

以上

第 61 回先進医療技術審査部会における
継続審議にかかる照会事項に対する回答 2

技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する
不可逆電気穿孔法治療

2017 年 11 月 2 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 「第 61 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答 1」の 5. について、AngioDynamics 社に確認した IRE の治療統計とは、論文として投稿された資料でしょうか。また、症例数と臓器別の内訳だけが記載されていますが、その安全性や有効性についてはどのように評価されているのでしょうか。

【回答】

貴重なご指摘誠にありがとうございます。前回お送りした IRE の治療統計は論文として投稿されたデータではなく、AngioDynamics 社が把握している、IRE の電極針の使用本数から割り出した治療件数と思われます。従いまして、AngioDynamics 社も IRE の安全性と有効性は、現在まで出版された論文をもとに評価しているものと考えられ、我々の認識とほぼ同等と思われます。つまり、肝臓癌に対し概ね有効かつ、忍容性のある治療法ということです。

ただ安全性に関してですが、最近のドイツからの施設の報告に（20 症例の治療成績の文献 18 参照）治療後に高率に穿刺経路への癌の播種をきたしたのと報告があり、その事象につき AngioDynamics 社として検討し、その結果を報告しています。以下に報告された検討結果を以下に記載します。その結論は、今回の播種の原因は術者のつたない手技が原因であるということです。

Needle-Tract Seeding

As you may know, an abstract was recently presented at the Radiological Society of North America's annual meeting on 27th November 2016. Entitled "Increased Risk of Needle Tract Seeding after Irreversible Electroporation (IRE) of Malignant Liver Tumors," the authors presented findings which demonstrated a needle tract seeding rate of 27% (11 of 43 treated lesions) in patients who underwent IRE.

As these were the first documented cases of needle tract seeding associated with IRE despite significant clinical experience in other centers, an AngioDynamics medical science liaison (MSL) was asked to follow-up with the authors. Based on their responses, we determined there were three factors which could have led to these aberrant results.

1. The group used variable pulse protocols between the cases.

The authors reported that in one patient, an initial round of 20 test pulses were given, followed by 70 treatment pulses. A second patient was administered 10 test pulses and then 60 treatment pulses and a third received two rounds of 10 test pulses followed by 50 treatment pulses. A fourth patient was given a regimen of 10 test pulses and then three rounds of 30 treatment pulses. The remaining patients were administered only 70 test pulses with no antecedent test pulses.

These various protocols are not in keeping with those recommended by AngioDynamics for ablation using the NanoKnife. It is recommended that 20 test pulses are delivered followed by 70-90 treatment pulses. Depending on the feedback from the generator, a second round of treatment pulses may be administered in order to reach a designated amperage.

2. In 11 cases, NanoKnife probes were repositioned.

NanoKnife probes are intended to be single-use only and should not be repositioned once inserted. While it cannot be proven definitively at this time, it is plausible that the movement of the probes in 11 cases contributed to the 11 observed cases of seeding.

3. The authors could not identify who had trained them in operating the NanoKnife.

Considering the cited learning-curve associated with effective IRE implementationⁱ as well as the high-level technique and operator awareness required, the large number of needle tract seeding events reported in this abstract appear to be outliers and the result of poor operator technique.

-
0. ⁱ Martin, R.C.G. Irreversible Electroporation: a Novel Option for Treatment of Hepatic Metastases. *Curr Colorectal Cancer Rep* (2013) 9: 191. doi:10.1007/s11888-013-0166-5.

第 61 回先進医療技術審査部会における
継続審議にかかる照会事項に対する回答 3

技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する
不可逆電気穿孔法治療

2017 年 11 月 6 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 本邦で行われた 5 例の経験 (Jpn J Radiol (2015) 33:424–432) では、短期間のフォローアップ期間内 (The median follow-up period in these patients was 244 ± 55 (range 170–310) days.) に 5 例中 1 例で局所再発が認められています。この試験ではそもそも有効性の判定はどの時点で解析される計画になっていたのでしょうか。また、その後の経過 (有効性) について教えてください。

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。まずは本邦で行われた 5 例の経験ですが、この試験の主な目的は IRE 治療の安全性の評価であり、有効性の評価に関しては実のところ明確な基準は設けておりませんでした。今から思うと稚拙な試験計画であったと反省しております。

以下に初期の 5 症例の治療後の経過につき治療日時の早い順に記載します。

患者 1：60 歳代、女性。HCV 陽性。

肝 S4 の 20 mm 大の HCC に対し 2014 年 2 月 13 日に IRE 施行。2016 年 1 月 20 日に HCC の局所再発と肝内再発をきたし、ラジオ波焼灼療法 (RFA) および肝動脈化学塞栓療法 (TACE) を行っている。最終生存確認日は 2017 年 10 月 8 日 (生存)。

患者 2：70 歳代、女性。HCV 陽性。

肝 S8 の 23 mm 大の HCC に対し 2014 年 3 月 13 日に IRE 施行。2014 年 9 月 29 日に肝内再発をきたし、RFA を施行。明らかな局所再発は認めない。最終生存確認日は 2017 年 9 月 22 日 (生存)。

患者 3：60 歳代、男性。HBV 陽性。

肝 S6 の 12 mm 大の HCC に対し 2014 年 4 月 17 日に IRE 施行。その後局所再発および肝内再発は認めない。最終生存確認日は 2017 年 9 月 29 日(生存)。

患者 4：60 歳代、男性。HBV 陽性。

肝 S7 の 10 mm 大の HCC に対し 2014 年 5 月 22 日に IRE 施行。その後局所再発および肝内再発は認めない。最終生存確認日は 2017 年 9 月 20 日(生存)。

患者 5：60 歳代、男性。HCV 陽性。

肝 S6 の 10 mm 大の HCC（右肝静脈に接する）と肝 S1 の 17mm 大の HCC に対し 2014 年 7 月 3 日に IRE 施行。治療 7 日後の EOB-MRI で S1 の腫瘍残存を示唆。その後、S1 の残存に対しては定位放射線治療施行。その後肝内に再発をきたし、再発に対し RFA および TACE を施行。その後門脈への脈管浸潤をきたし、2016 年 9 月 11 日死亡確認（HCC による死亡）。なお、肝 S1 の HCC は治療後早期に後治療として放射線治療を行っており、先日お送りした「20 症例の治療成績」の解析対象に本結節は含めておりません。ご了承くださいけると幸いです。

以上より、IRE 治療は概ね有効と考えられます。

以上

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B081)

評価委員 主担当：山本
副担当：田代 副担当：手良向 技術専門委員：高橋（信）

先進医療の名称	切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療
申請医療機関の名称	東京医科大学病院
医療技術の概要	肝障害度 A あるいは B の状態における、肝細胞癌（3 個以下、3cm 以内、または 5cm 以内単発）の標準治療は肝切除およびラジオ波焼灼療法（RFA）である。それらが施行困難な場合は肝動脈化学塞栓療法（TACE）が広く行われている。しかしながら、TACE の局所制御能は肝切除や RFA と比べて低く、癌の根治は困難な状況である。 不可逆電気穿孔法（IRE）治療は、胆管、血管、神経等の熱に対し脆弱な組織への影響が小さいため、通常 RFA の適応とならない肝内の主要な脈管や胆嚢に近接する肝細胞癌に対しても根治的な治療ができる可能性が考えられる。 そこで本臨床研究では、肝切除および RFA の適応とならない難治性肝細胞癌を対象とした IRE の有効性および安全性に関し、過去の TACE の治療成績をコントロールとして評価する。（多施設非盲検単群試験。） 本試験の IRE 治療は、パルス電流により筋収縮を生じるため、全身麻酔下で行われる。超音波ガイド下に、経皮的に腫瘍を包み込むように 2～6 本の IRE 電極を穿刺し、通電する。 ・ 主要評価項目：治療後 12 か月における肝細胞癌の完全奏効（CR）率 ・ 副次評価項目：全生存期間、無再発生存期間、治療 1 年、2 年、3 年後肝機能、再発形式、再発時の肝機能、重篤な有害事象発現率 ・ 予定試験期間：6 年（登録期間：3 年、追跡期間 3 年） ・ 予定症例数：45 例

【実施体制の評価】 評価者：山本

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。）

申請者より先行事例が5例示され、安全性について大きな問題を認めていない。有用性については現時点では判断できないが、そのこと自体が臨床試験を実施するための前提条件として必要であり（有用性が示されている医療技術であれば臨床試験の実施が不要となり、これから臨床試験を実施することについて論理的に矛盾が生じる）、適切な研究計画に基づいて実施されれば問題ない考える。

実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）

【実施体制の評価】 評価者：高橋（信）

1. 実施責任医師等の体制	☒ 適	・	☐ 不適
2. 実施医療機関の体制	☒ 適	・	☐ 不適
3. 医療技術の有用性等	☒ 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。） 実施責任医師、実施医療機関の体制については、加筆修正の結果「適」と判断される。 医療技術の有効性については、「照会事項に対する回答 3」より、本邦にて行われた5症例の臨床経過から、IRE 治療の安全性については問題を認めないが、有用とする判断はできない。			
実施条件欄：（修正すれば適としてよいものは、その内容を記載ください。）			

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代

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：（「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。）			

【試験実施計画書等の評価】 評価者：手良向

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. 被験者の適格基準及び選定方法	☒ 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。）		
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	45 例		予定試験期間	6 年（登録期間：3 年、追跡期間 3 年）
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。） 先進医療 B の実施前に当該医療技術の有用性がどの程度示されていれば適切と考えるかという点について評価者間でも意見が分かれた。この点について部会で審議した上で、現状の 5 例程度で適切と判断されれば「適」として良いと考える。				
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。）				

第 61 回先進医療技術審査部会における
継続審議にかかる照会事項に対する回答 1

技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する
不可逆電気穿孔法治療

2017 年 10 月 28 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 医療機関の要件について

当該肝細胞癌症例が切除不能であることの判断には、消化器内科医と放射線科医だけではなく、消化器外科医も必要であると考えられます。医療機関の要件に消化器外科医を追加してください。

【回答】

大変貴重なご指摘誠にありがとうございます。ご指摘のように医療機関の要件に消化器外科医も追加いたしました。また、同様に放射線科医も必要と考えられましたので、追加いたしました。具体的には下記のように追記いたしました。

Ⅱ. 医療機関の要件

具体的内容：麻酔科常勤医師 1 名以上。消化器外科常勤医師 3 名以上、その内の最低でも 1 名は日本肝胆膵外科学会高度技能指導医の資格を有する。放射線科常勤医師 1 名以上、その内の最低でも 1 名は放射線診断専門医の資格を有する。

2. 実施体制について

現状の要件では、実施責任者には当該技術の施行経験が課されていますが、プロトコール上、その他の実施者は施行経験を求められていません。しかし実施者には技術的により成熟した体制で行っていただくのが望ましいと考えられますので、実施体制を再検討し、プロトコールにも記載してください。

【回答】

大変貴重なご指摘誠にありがとうございます。ご指摘のように、その他の実施者の要件を以下のように追記いたしました。

その他の実施者は、広く肝癌を対象とした IRE の治療経験を助手として 1 例以上を有すること。

3. 症例の組み入れ基準について

対象患者を組み入れるにあたり、肝切除術およびラジオ波焼灼療法が困難であることを、どのように客観的に判断するのかについての記載が不十分です。上述の消化器外科医が参加することも含め、具体的に評価体制を定めてください。

また、血管等の近傍のためにラジオ波治療は困難であるが、本技術では治療対象になる病変について、血管等からの距離などの定義がありません。どのような病変が組み入れ対象となるのか、より客観的な選択基準を示してください。

【回答】

大変貴重なご指摘誠にありがとうございます。肝切除およびラジオ波焼灼療法が困難である判断基準を以下のように修正いたしました。なお、切除が困難である判断基準に幕内基準を用いますので、本研究では ICG15 分停滞率の測定は必須としました。また、付表に幕内基準（日本語版）を添付いたしました。

肝切除が困難である判断基準

肝切除の可否の判断には、本邦で広く使用されている幕内基準^[1]を用いる。この基準は腹水、血清総ビリルビン、ICG15 分停滞率から肝切除の適応・非適応、さらには切除許容範囲を明示している。この結果をもとに、試験担当施設の消化器内科医、放射線科医、消化器外科医が協議し、切除不能と判断された場合。なお、意見が分かれた場合は合議により決定する。ただし、判断に携わる医師は以下の要件を満たすものに限る（消化器内科医は肝臓専門医、放射線科医は放射線診断専門医、消化器外科医は日本肝胆膵外科学会高度技能指導医の資格を有する）。

ラジオ波焼灼療法が困難である判断基準

肝門部のグリソンあるいは門脈 2 次分枝に接する、胆嚢に接する、消化管と癒着した病変等の理由で RFA 不能と判断される結節を最低でも一力所有する場合。ここで“接する”とは結節と上記の構造物との距離が 5 mm 以内と定義する。その根拠は、肝癌を適切に治療するには最低でも 5 mm の safety margin が必要との報告による^[2]。これ以外の場合でも、試験担当医師らが協議し RFA 困難と判断した場合。この判断は試験担当施設の消化器内科医、

放射線科医，消化器外科医とで協議し決定する。なお，意見が分かれた場合は合議により決定する。ただし，判断に携わる医師は以下の要件を満たすものに限る（消化器内科医は肝臓専門医，放射線科医は放射線診断専門医，消化器外科医は日本肝胆膵外科学会高度技能指導医の資格を有する）。

4. 治療効果判定の体制、手順等について

効果判定の方法について事前に質問しましたが、それに対する回答は不十分です。具体的には、担当医と放射線科医の合議によってどのように治療効果判定が行われるのか不明瞭です。また中央判定についても、2名の合議ということで同様に不明瞭です。治療効果の客観的な判定基準を示すとともに、それらの実施体制を整備してください。

【回答】

貴重なご指摘誠にありがとうございます。治療効果判定の体制・手順について以下のように修正いたしました。

治療効果判定

IRE の治療効果を判定するには modified RECIST ^[7] を用いる。modified RECIST は RECIST を肝細胞癌の効果判定のため改変されたものである。効果判定にあたっては撮像条件をベースラインの評価と同じ検査条件で評価する。治療効果判定は原則造影 CT にて行い，4 カ月毎に施行する。検査スケジュールの詳細は“7.3.6 病変の評価”を参照。

modified RECIST の判定および他部位再発の判定は，研究代表者または研究分担者，および独立効果判定委員会（研究代表者・研究分担者から独立して判定を行う）がそれぞれ実施する。本試験の主要判定結果は独立効果判定委員会の結果とし，研究代表者または研究分担者による判定結果は副次判定結果として用いる。治療評価基準の詳細は“3.5.1 治療評価の定義”および“3.6 他部位（治療部位以外の）再発の判定”を参照。

独立効果判定委員会を構成する 2 名の放射線科医が治療評価基準に従い（“3.5.1 治療評価の定義”および“3.6 他部位（治療部位以外の）再発の判定”を参照），まずはそれぞれ独立に読影し決定する。その後判定結果を照合し，意見が分かれた場合は合議により決定する。各研究分担者は，適格患者のベースラインから最終評価の画像を試験終了後，または試験継続中の場合には研究事務局から依頼があった時に研究事務局に送付する。独立効果判定委員会の組織は“20.1.5 独立効果判定委員会”を参照。

5. これまでの研究経過および同意説明文書について

論文化されている先行研究を見ると、症例数が5症例6結節と、あまり多くなく、まだ充分には成熟していない技術として慎重に検討する必要があると思います。本技術は、他の臓器を含めても、あまり人体で使用された経験も多くありません。そのような状況で、狭い適用での試験を検討するよりも、まずは、本技術に肝細胞癌の根治性があるのか、血管や神経のどの程度の近傍まで安全なのかといった、基本的な部分をしっかりと確認する必要があると思います。そこで研究責任者がこれまでに施行した20症例全例の治療成績（経過や予後等）について、より詳細にご説明ください。また文献情報もお示しください。

また同意説明文書には、2014年2月現在で、米国で約2,500例、欧州で約1,000例の経験があると書かれています。しかし施行例数だけで、その具体的な内容や、治療成績等の情報が書かれておりません。どのような対象集団に施行されたものであるのか等も含め詳述してください。

【回答】

大変貴重なご指摘誠にありがとうございます。ご指摘のように当科でIREを施行した20症例のまとめを行いました。添付のワードファイル“20症例の治療成績”をご参照いただけると幸いです。この中で、IREの根治性や血管・胆管に対する安全性につき、文献を引用し考察しています。

また、IREの治療統計をAngioDynamics社に確認し、最新の地域別の治療件数とどのような対象に行ったかを中心に患者説明書に記載いたしました。なお、治療成績に関しても、2017年10月23日までに当院でHCCに対しIREを施行した19症例22結節の治療成績に関し患者説明書に記載いたしました。

8. この研究の科学的・倫理的妥当性について

この治療法は2017年9月18日までに、米国で5,298例、欧州で3,164例、アジアオセアニアでは、台湾、香港、オーストラリアで1,964例の経験があります。臓器別の治療件数の割合は脾臓が48%と最も多く、続いて肝臓：25%、前立腺：17%、肺：<1%、その他：8%の順となっています。このように、この治療法は肝臓のみならず、様々な臓器のがんの治療法として使用されています。本邦では、東京医大病院において2014年2月に肝細胞癌患者に対して行われた症例が最初の症例です。この症例は、医師主導型臨床研究「肝細胞癌に対するIREの有効性と安全性の評価」としてIRE治療が行われたものです。この試験では、肝細胞癌患者5症例6結節に対しIRE治療を行いました。重篤な有害事象は1例も認めず、6結節中

1 例に局所再発を認めただけであり治療効果および治療の忍容性は良好でした。この結果は学術雑誌（Jpn J Radiol. 2015;33:424-32.）に報告しています。2017 年 10 月 23 日までに東京医大病院にて肝細胞癌に対し IRE 治療を行った 19 症例 22 結節（この内の 10 症例 10 結節は大血管近傍の病変の症例であり、RFA 治療は困難な症例）の結果では、治療 6 か月および 12 か月後の局所無再発生存率はそれぞれ 90%および 80%であり、海外の報告と比べても遜色ない結果でした。なお、大血管近傍の病変とそれ以外の病変とで、局所再発率に有意な差は認めておりません。また、Grade3 以上の重篤な有害事象は 19 例中 2 例（10.5%：1 例；穿刺部からの出血、1 例；門脈血栓症）に認めましたが、適切な治療によりいずれも軽快しています。

以上

【目的】

東京医大消化器内科にて IRE を行った肝細胞癌 (HCC) 患者を後方視的に見直し、IRE 治療の有効性と安全性につき解析する。

【方法】

対象は 2014 年 2 月から 2017 年 8 月までに IRE を施行した 20 症例 23 結節の内、翌日の CT 上、腫瘍の明らかな残存を認めた 1 症例 1 結節を除いた(腫瘍径 90 mm)、19 症例 22 結節を対象とした。なお、また、本検討では対象全体の解析以外に、対象を以下の 2 群に分けて解析した：Group1:肝内の大血管に接する 10 症例 10 結節；Group2:肝内の大血管に接しない 9 症例 12 結節。症例の患者背景を以下に示す (Table 1)。IRE は全例超音波ガイド下に経皮的に行い、治療翌日に Dynamic CT を撮像し、その後は 3 カ月毎に Dynamic CT ないし EOB-MRI を撮像し、再発の有無を確認した。なお、局所再発の定義はアブレーション領域の 1cm 以内の再発と定義した。

検討項目：

- 治療 6 か月および 12 ヶ月後における局所無再発生存率
- 全生存期間
- Grade3 以上の有害事象の頻度
- 再発形式 (肝内多発再発・それ以外)

局所無再発生存率、全生存期間は Kaplan-Meier 法を用いて推定し、Group1 および 2 の比較はログランク検定を用いて行った。再発形式の解析はカイ二乗検定を用いた。有害事象の評価は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 を使用した。

【結果】

局所無再発生存率：Local tumor progression free survival (LPFS) (Fig. 1, 2)

- 観察期間中に局所再発は 6/22 (27%) の結節に認めた。
- 観察期間の中央値は 21 カ月 (range: 1-41 カ月) であった。
- 治療 6 か月後における局所無再発生存率は：0.90
- 治療 12 か月後における局所無再発生存率は：0.80
- Group1 と Group2 における局所再発率には統計学的有意差なし (P=0.4015)。

全生存期間：Overall survival (OS) (Fig. 3)

- 観察期間中に死亡を 3/19 (15.8%) に認めた。いずれも肝臓癌による死亡。

- 観察期間の中央値は 28 カ月 (range: 1-43 カ月) であった。
- Group1 は Group2 と比べ生存期間が有意に短かった ($P=0.0083$)。

有害事象

- 4/19 (21%) に有害事象を認めた。
- Grade3 以上の有害事象は 2/19 (10.5%) に認めた。

CTCAE	Number of Patients	Total
Grade1	0	0
Grade2	痛み (n=1), 嘔気 (n=1)	2
Grade3	出血 ¹⁾ (n=1), 門脈血栓 ²⁾ (n=1)	2
Grade4	0	0
Grade5	0	0

1) 穿刺部からの出血に対し、出血点をラジオ波で焼灼し止血

2) 門脈血栓症に対しては抗凝固療法を行った。

再発形式

- 肝内多発再発を 4/19 (21%) に認めた。
- 肝内多発再発は Group1 に有意に多く認められた ($P=0.0268$)。

【考察】

今回我々は、現在まで当科で施行した 20 症例 23 結節の HCC に対する IRE 治療のレビューを行った。その内、治療翌日の CT 上明らかな腫瘍の残存を認めた、症例を解析から除外した。その症例は肝右葉に存在する径 90mm 大の HCC 症例であり、本症例は先進医療 B での研究対象からも逸脱しているのがその理由である。

今回のレビューの結果、治療 12 ヶ月後の結節毎の完全奏功率は 80% であり、先進医療 B の研究計画書に記載した奏効率予想の 70% を上回る結果であった。今回の検討では、対象を以下の 2 群に分けて解析した：Group1: 肝内の大血管に接する 10 症例 10 結節；Group2: 肝内の大血管に接しない 9 症例 12 結節。この Group1 は、先進医療 B で対象とする結節に相当すると考えられる。結果、Group1 と Group2 における局所再発率には統計学的有意差は認めないが、Group1 の方が Group2 と比べ、有意に生存期間が短く、経過観察中に肝内多発再発を有意に多く呈することが示唆された。このことは、今後先進医療 B を進める上で極めて

重要である。つまり、大血管近傍の病変は末梢の病変と比べ、肝内転移をきたす可能性が高く、可能な限り根治的に治療を行うことが患者の長期生存にとって有用である。大血管近傍の病変はラジオ波焼灼術に代表される熱アブレーション治療は困難であり、このような病変に対する IRE の臨床的意義は高いと考えられる。

文献を参照すると、HCC に対し IRE を行った報告は散見されるものの、それらの対象患者数は 4 から 30 症例と比較的少数のコホートを対象としたものがほとんどである。その中で治療 6 か月後の局所再発率の記載があった論文は、以前に我々が報告したものを含め 3 報あり、13.6% (3/22) [1]、17% (1/6) [2]、および 25% (4/11) [3] と幅のある結果であった。しかし最近のフランスの施設からの報告に、58 症例 75 結節と比較的多くの HCC を対象とした研究があった[4]。この研究の対象は肝切除と RFA に代表される熱アブレーション治療の適応とならない HCC としており、今回我々が先進医療 B での対象とほぼ合致していると考えられた。また、HCC の最大径の中央値は 2.4cm (range 0.6-9.0cm)、IRE は全例経皮的に施行している。その結果、治療後 6 か月、12 か月の局所無再発生存率はそれぞれ 87%、70% との結果であり、今回の我々の結果よりも若干悪い結果であった。しかし、我々の研究よりも若干大型の腫瘍を対象としているのがその原因として考えられる。この報告は今後の先進医療 B の成績を予想する上で極めて重要な報告と考えられる。

一方、HCC に対し RFA を施行した報告参照し、治療 1 年後の局所再発率の記載があった論文は 8 報あり [5-12]、21% から 3.1% との結果であり、IRE の結果と比べ良好な結果であった。もちろん、IRE では RFA の適応とならない結節を治療していることが多く、その解釈には注意が必要である。また、IRE とマイクロウェーブ凝固療法 (MWA) の治療成績を比較した論文が 1 報あり [13]、6 か月後の局所無再発生存は IRE : 97%、MWA : 100% との結果であり、両者とも良好な結果であった。なお、この報告は RCT ではなく、IRE 治療群には血管近傍の腫瘍が有意に多く含まれていた。以上より、現時点において IRE の治療成績は RFA よりも若干劣ると考えられるものの、その両者を RCT で比較した報告はなく、優劣の判定には今後の更なる検討が必要である。しかし、IRE は RFA で治療困難な結節を治療することがほとんどであり、その両者の比較は困難である。

それではなぜ IRE の方が RFA よりも局所再発が多い傾向なのであろうか？ IRE の肝臓における殺細胞効果と胆管や血管に対する影響について考えてみたい。2007 年に Rubinsky らにより初めて肝臓に対する IRE の報告がなされている [14]。

胆管や血管等の組織の膠原線維を温存し、隣接する血管に影響を与えることなく均一な肝細胞死が得られている。肝門部においても門脈、胆管、動脈に損傷は発生せず、大きな中心静脈のすぐ近くでも熱冷却効果 (heat sink effect) なく血管に隣接する肝細胞まで均一な細胞死が得られている [15]。ブタの肝静脈への影響を継時的に観察すると、IRE 後早期には肝静脈狭窄が 39% の頻度でみられたが、狭窄の程度は 50% 以下であった。組織学的には狭窄の原因は小葉間隔壁の浮腫や炎症細胞浸潤による肥厚および拡張した類洞のうっ血による変化であり、晩期には狭窄は改善してくる。肝静脈の全周が治療範囲に含まれた場合は肝静脈狭窄が生じる可能性が高くなるが、経時的には改善してくるものと考えられる [16]。IRE 後の組織修復は非常に速やかであり、2 週間後には正常肝に近づく程に回復している。ヒトによる報告は Cheng らが報告している [17]。対象は肝移植が予定されている HCC を有する患者である。計 6 結節の HCC [最大径の中央値 : 22mm (range, 6–26mm)] に対し IRE を行った。結果、摘出肝の病理組織上 6 結節中 5 結節は完全に壊死が得られており、1 結節の 5% 以下の領域に一部 viable な癌組織を認めている。一方治療域の胆管は保たれていた。以上より、IRE で適切に治療を行えば、肝細胞は死滅すると考えられる。しかも血流による冷却効果を受けないため、RFA では治療困難な、血管の際まで適切に治療を行うことが可能である。IRE が RFA よりも局所再発が多い原因として、もちろん殺細胞効果が IRE の方が弱い可能性は否定できないが、もう一つの要因として IRE の治療難易度の高さが挙げられる。通常 RFA は 1 本の電極針を腫瘍内部に穿刺し治療する。小さな腫瘍の場合腫瘍の中心に穿刺するが、比較的大きな腫瘍の場合腫瘍内に複数箇所入れ分けて治療する。一方、IRE の場合腫瘍の大きさに応じて 2~6 本の電極針を腫瘍内部ないし辺縁に刺入する必要がある、適切な治療効果を得るためには、電極針どうしを可能な限り平行に配置する必要がある。この煩雑さが再発に起因する可能性がある。現在、単針の IRE 針が開発中とのことであり、それが使用可能となれば再発を低減させうる可能性がある。

IRE の安全に関しては、当科の検討では Grade3 以上の重篤な有害事象を 2/19 (10.5%) に認めた。1 例は穿刺部位からの出血である。通常 IRE の穿刺部からの出血は数分の経過観察にて自然止血するが、この場合止血せず RFA による出血点の熱凝固を要した。IRE は RFA と異なり針を抜去する際に熱凝固しないため、RFA よりもこのような出血が多い可能性がある。このことから当科では、IRE 治療の際には RFA 装置も常備するようにしている。また穿刺に関連した偶発症として、Distelmaier らは IRE 後に高率に穿刺経路に肝内播種を呈したと報告している [18]。当科の HCC 症例では IRE 後の明らかな播種症例の経験はないが、今後注意が必要な合併症と考える。播種をきたした結節のほとんどは転移性肝

癌であり、HCC より悪性度が高いことがその原因として考えられる。しかし、今後我々も IRE を行う上で、腫瘍内に挿入した針を位置変更するために安易に抜き刺ししない等の工夫が必要と考えられた。もう 1 例は門脈血栓症である。この症例は門脈後区域枝に接する HCC にたいし IRE を行い、翌日の CT 上門脈枝の浮腫を呈したため、血栓の形成が示唆されたため、抗凝固療法を行っているが結局門脈血栓は改善しなかった。しかし、門脈に伴奏する胆管は画像上全く変化を認めなかった。IRE の過去の報告でも門脈血栓は最も頻度の高い有害事象の内の一つである。一方、胆管関連の有害事象は少なく[19]、胆管に対する IRE の影響は少ないと考えられた。ただ、門脈血栓がどのような条件下で生じるかを明らかにした報告はなく、今後も IRE 治療翌日には CT ないし US にて血栓の有無を確認し、形成された場合には早期に抗凝固療法を行う必要がある。

【結論】

当科にて現在まで HCC に対し IRE を施行した症例の解析を行った。6 か月および 12 ヶ月後の局所無再発線存はそれぞれ 90%および 80%であり、過去の報告と比べても遜色ない結果であった。ただ、大血管近傍の病変治療群の方が、局所再発率で差はないものの、その後の経過観察で有意に多くの肝内多発再発をきたす症例があり、今後の更なる検討が必要と考えられた。具体的には、血管近傍の病変はより根治的に治療を行うことが患者の予後延長にとって重要である。また、IRE は安全性が高く忍容性の高い治療であるが、血管近傍の腫瘍を治療する際には出血や門脈血栓に注意する必要がある。

【文献】

1. Niessen C, Igl J, Pregler B, Beyer L, Noeva E, Dollinger M, Schreyer AG, Jung EM, Stroszczyński C, Wiggermann P. Factors associated with short-term local recurrence of liver cancer after percutaneous ablation using irreversible electroporation: a prospective single-center study. *J Vasc Interv Radiol*. 2015 May;26(5):694-702.
2. Sugimoto K, Moriyasu F, Kobayashi Y, Saito K, Takeuchi H, Ogawa S, Ando M, Sano T, Mori T, Furuichi Y, Nakamura I. Irreversible electroporation for nonthermal tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma: initial clinical experience in Japan. *Jpn J Radiol*. 2015 Jul;33(7):424-32.
3. Eller A, Schmid A, Schmidt J, May M, Brand M, Saake M, Uder M, Lell M. Local control of perivascular malignant liver lesions using percutaneous irreversible electroporation: initial experiences. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2015 Feb;38(1):152-9.

4. Sutter O, Calvo J, N'Kontchou G, Nault JC, Ourabia R, Nahon P, Ganne-Carrié N, Bourcier V, Zentar N, Bouhafs F, Sellier N, Diallo A, Seror O. Safety and Efficacy of Irreversible Electroporation for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma Not Amenable to Thermal Ablation Techniques: A Retrospective Single-Center Case Series. *Radiology*. 2017 Sep;284(3):877-886.
5. Vogl TJ, Farshid P, Naguib NN, Zangos S, Bodelle B, Paul J, Mbalisike EC, Beeres M, Nour-Eldin NE. Ablation therapy of hepatocellular carcinoma: a comparative study between radiofrequency and microwave ablation. *Abdom Imaging*. 2015 Aug;40(6):1829-37.
6. Ohmoto K, Yoshioka N, Tomiyama Y, Shibata N, Kawase T, Yoshida K, Kuboki M, Yamamoto S. Comparison of therapeutic effects between radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy for small hepatocellular carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009 Feb;24(2):223-7.
7. Shibata T, Shibata T, Maetani Y, Isoda H, Hiraoka M. Radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma: prospective comparison of internally cooled electrode and expandable electrode. *Radiology*. 2006 Jan;238(1):346-53.
8. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma ≤ 4 cm. *Gastroenterology*. 2004 Dec;127(6):1714-23.
9. Azab M, Zaki S, El-Shetey AG, Abdel-Moty MF, Alnoomani NM, Gomaa AA, Abdel-Fatah S, Mohiy S, Atia F. Radiofrequency ablation combined with percutaneous ethanol injection in patients with hepatocellular carcinoma. *Arab J Gastroenterol*. 2011 Sep;12(3):113-8.
10. Wong SN, Lin CJ, Lin CC, Chen WT, Cua IH, Lin SM. Combined percutaneous radiofrequency ablation and ethanol injection for hepatocellular carcinoma in high-risk locations. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Mar;190(3):W187-95.
11. Wang C, Wang H, Yang W, Hu K, Xie H, Hu KQ, Bai W, Dong Z, Lu Y, Zeng Z, Lou M, Wang H, Gao X, Chang X, An L, Qu J, Li J, Yang Y. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015 May;61(5):1579-90.
12. Orlacchio A, Bolacchi F, Chegai F, Bergamini A, Costanzo E, Del Giudice C, Angelico M, Simonetti G. Comparative evaluation of percutaneous laser and radiofrequency ablation in patients with HCC smaller than 4 cm. *Radiol Med*. 2014 May;119(5):298-308.
13. Bhutiani N, Philips P, Scoggins CR, McMasters KM, Potts MH, Martin RC. Evaluation of tolerability and efficacy of irreversible electroporation (IRE) in

treatment of Child-Pugh B (7/8) hepatocellular carcinoma (HCC). HPB (Oxford). 2016 Jul;18(7):593-9.

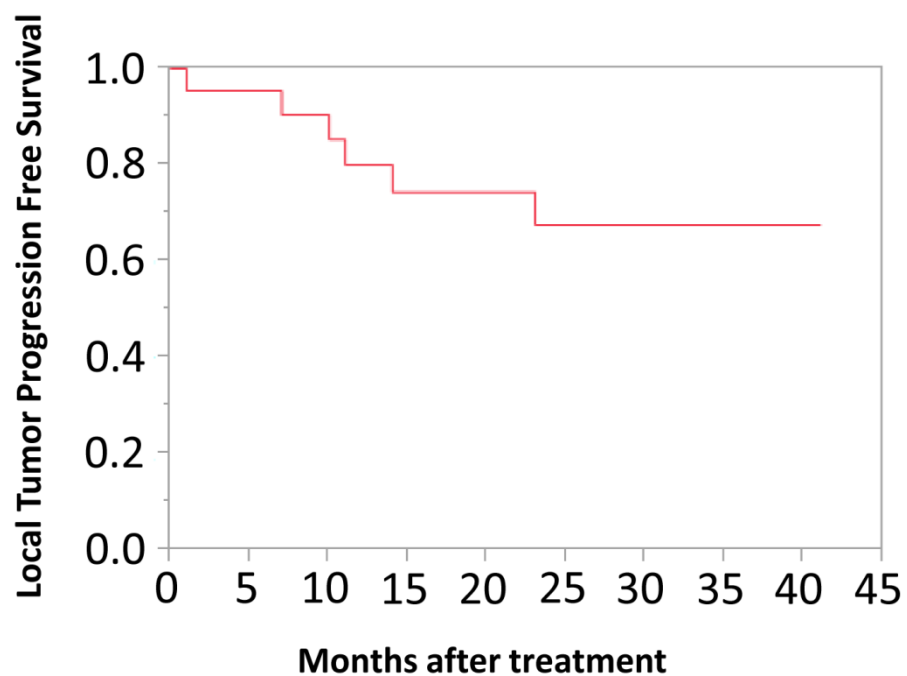
14. Rubinsky B, Onik G, Mikus P. Irreversible electroporation: a new ablation modality--clinical implications. *Technol Cancer Res Treat*. 2007 Feb;6(1):37-48.
15. Charpentier KP, Wolf F, Noble L, Winn B, Resnick M, Dupuy DE. Irreversible electroporation of the liver and liver hilum in swine. *HPB (Oxford)*. 2011 Mar;13(3):168-73.
16. Lee YJ, Lu DS, Osuagwu F, Lassman C. Irreversible electroporation in porcine liver: short- and long-term effect on the hepatic veins and adjacent tissue by CT with pathological correlation. *Invest Radiol*. 2012 Nov;47(11):671-5.
17. Cheng RG, Bhattacharya R, Yeh MM, Padia SA. Irreversible Electroporation Can Effectively Ablate Hepatocellular Carcinoma to Complete Pathologic Necrosis. *J Vasc Interv Radiol*. 2015 Aug;26(8):1184-8.
18. Distelmaier M, Barabasch A, Heil P, Kraemer NA, Isfort P, Keil S, Kuhl CK, Bruners P. Midterm Safety and Efficacy of Irreversible Electroporation of Malignant Liver Tumors Located Close to Major Portal or Hepatic Veins. *Radiology*. 2017 Aug 11:161561.
19. Choi JW, Lu DS, Osuagwu F, Raman S, Lassman C. Assessment of chronological effects of irreversible electroporation on hilar bile ducts in a porcine model. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2014 Feb;37(1):224-30.

Table 1

Baseline Characteristics of 19 Patients with 22 HCCs Treated with IRE

Parameter	Total	Group 1	Group 2	P value
Patients				
No. of patients	19	10	9	n.s
Age	71 (61-81)	73.5 (63-81)	66.0 (61-78)	n.s
Gender (Male/Female)	7/12	3/7	4/5	n.s
HCC Etiology				n.s
Hepatitis C virus	11	6	5	
Hepatitis B virus	4	1	3	
Alcohol	2	1	1	
NASH	2	2	0	
Platelet count, $\times 10^4/\mu\text{L}$	9.4 (5.7-18.5)	8.7 (5.7-18.5)	9.5 (7.1-18.2)	n.s
Albumin, g/dL	4.1 (3-4.8)	4.05 (3.2-4.5)	4.2 (3-4.8)	n.s
Total bilirubin, mg/dL	0.69 (0.34-1.28)	0.9 (0.34-1.28)	0.61 (0.37-0.79)	n.s
Prothrombin activity (INR)	1.01 (0.95-1.13)	1.055 (0.98-1.13)	1.01 (0.95-1.12))	n.s
AFP, ng/dL	11.9 (1.9-13078)	11.65 (1.9-109)	19.8 (3.6-13078))	n.s
AFP-L3	0.9 (0.5-66.4)	2.25 (0.5-66.4)	0.5 (0.5-59.6)	n.s
PIVKA2	26 (14-579)	27.5 (15-314)	20 (14-579)	n.s
Child-Pugh class (A/B)	19/0	10/0	9/0	n.s
No. of Nodules (range)	22 (1-2)	10	12	n.s
Tumor size (mm)	17.5 (7-27)	18.5 (7-27)	16.5 (10-26)	n.s
Tumor multiplicity, multiple/solitary	3/16	n/a	n/a	n/a

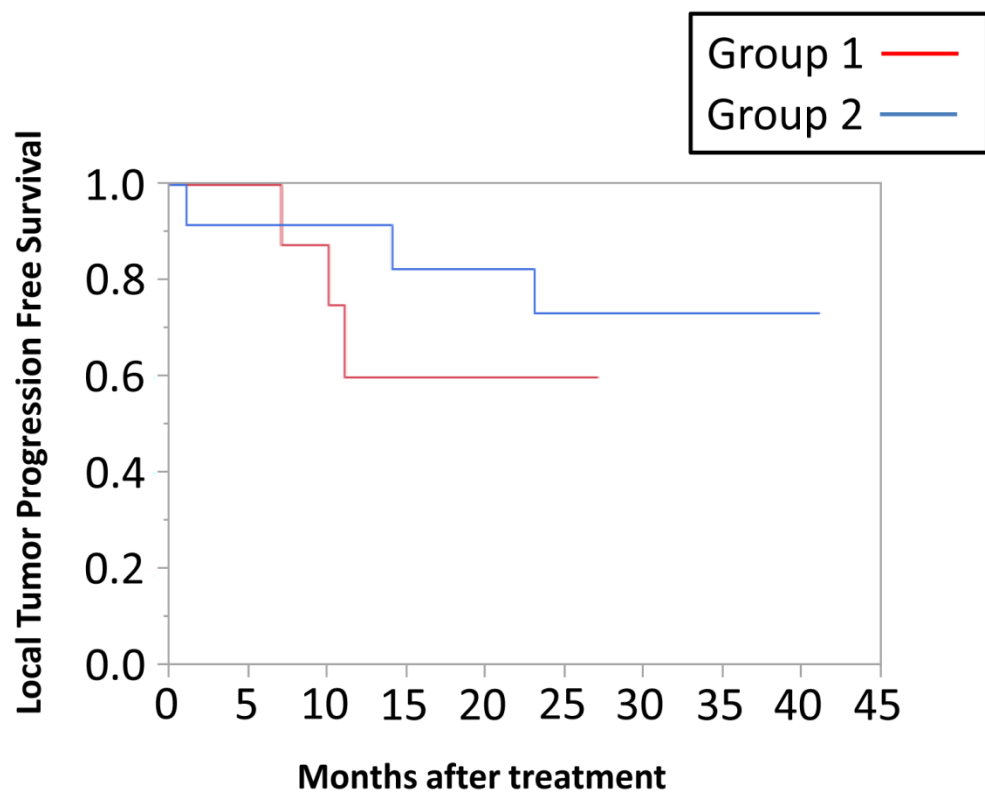
Figure 1



全結節における局所無再発生存率

- 治療 6 か月後における局所無再発生存率は : 0.90
- 治療 12 か月後における局所無再発生存率は : 0.80

Figure 2



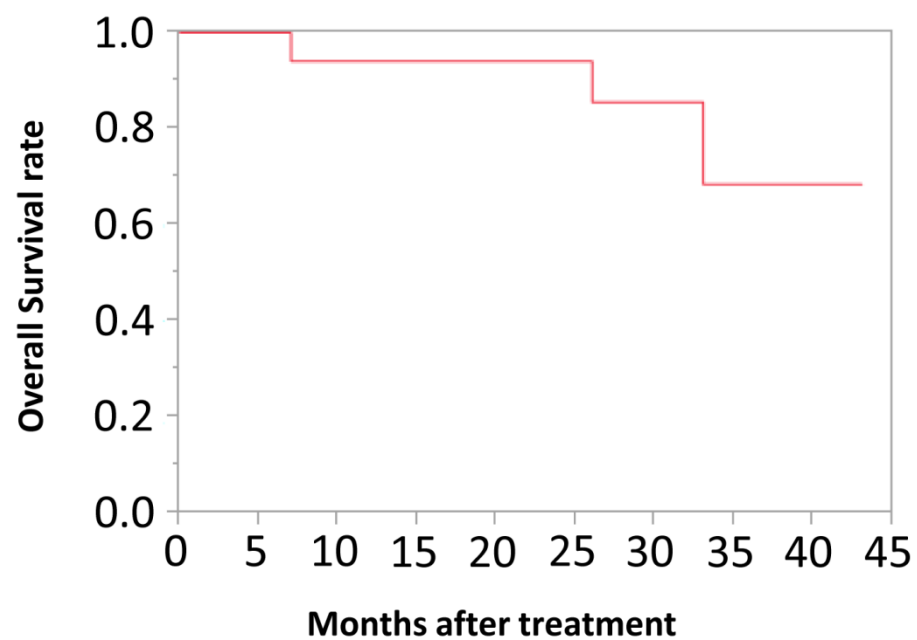
Group 別の局所無再発生存率

Group1 と Group2 における局所無再発生存率には統計学的有意差なし(P=0.4015)。

Group1:肝内の大血管に接する 10 症例 10 結節

Group2:肝内の大血管に接しない 9 症例 12 結節

Figure 3



全生存期間

- 観察期間中に死亡を 3/19 (15.8%) に認めた。いずれも肝臓癌による死亡。

第 61 回先進医療技術審査部会における
継続審議にかかる照会事項に対する回答 2

技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する
不可逆電気穿孔法治療

2017 年 11 月 2 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 「第 61 回先進医療技術審査部会における継続審議にかかる照会事項に対する回答 1」の 5. について、AngioDynamics 社に確認した IRE の治療統計とは、論文として投稿された資料でしょうか。また、症例数と臓器別の内訳だけが記載されていますが、その安全性や有効性についてはどのように評価されているのでしょうか。

【回答】

貴重なご指摘誠にありがとうございます。前回お送りした IRE の治療統計は論文として投稿されたデータではなく、AngioDynamics 社が把握している、IRE の電極針の使用本数から割り出した治療件数と思われます。従いまして、AngioDynamics 社も IRE の安全性と有効性は、現在まで出版された論文をもとに評価しているものと考えられ、我々の認識とほぼ同等と思われます。つまり、肝臓癌に対し概ね有効かつ、忍容性のある治療法ということです。

ただ安全性に関してですが、最近のドイツからの施設の報告に（20 症例の治療成績の文献 18 参照）治療後に高率に穿刺経路への癌の播種をきたしたのと報告があり、その事象につき AngioDynamics 社として検討し、その結果を報告しています。以下に報告された検討結果を以下に記載します。その結論は、今回の播種の原因は術者のつたない手技が原因であるということです。

Needle-Tract Seeding

As you may know, an abstract was recently presented at the Radiological Society of North America's annual meeting on 27th November 2016. Entitled "Increased Risk of Needle Tract Seeding after Irreversible Electroporation (IRE) of Malignant Liver Tumors," the authors presented findings which demonstrated a needle tract seeding rate of 27% (11 of 43 treated lesions) in patients who underwent IRE.

As these were the first documented cases of needle tract seeding associated with IRE despite significant clinical experience in other centers, an AngioDynamics medical science liaison (MSL) was asked to follow-up with the authors. Based on their responses, we determined there were three factors which could have led to these aberrant results.

1. The group used variable pulse protocols between the cases.

The authors reported that in one patient, an initial round of 20 test pulses were given, followed by 70 treatment pulses. A second patient was administered 10 test pulses and then 60 treatment pulses and a third received two rounds of 10 test pulses followed by 50 treatment pulses. A fourth patient was given a regimen of 10 test pulses and then three rounds of 30 treatment pulses. The remaining patients were administered only 70 test pulses with no antecedent test pulses.

These various protocols are not in keeping with those recommended by AngioDynamics for ablation using the NanoKnife. It is recommended that 20 test pulses are delivered followed by 70-90 treatment pulses. Depending on the feedback from the generator, a second round of treatment pulses may be administered in order to reach a designated amperage.

2. In 11 cases, NanoKnife probes were repositioned.

NanoKnife probes are intended to be single-use only and should not be repositioned once inserted. While it cannot be proven definitively at this time, it is plausible that the movement of the probes in 11 cases contributed to the 11 observed cases of seeding.

3. The authors could not identify who had trained them in operating the NanoKnife.

Considering the cited learning-curve associated with effective IRE implementationⁱ as well as the high-level technique and operator awareness required, the large number of needle tract seeding events reported in this abstract appear to be outliers and the result of poor operator technique.

以上

-
0. ⁱ Martin, R.C.G. Irreversible Electroporation: a Novel Option for Treatment of Hepatic Metastases. *Curr Colorectal Cancer Rep* (2013) 9: 191. doi:10.1007/s11888-013-0166-5.

第 61 回先進医療技術審査部会における
継続審議にかかる照会事項に対する回答 3

技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する
不可逆電気穿孔法治療

2017 年 11 月 6 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 本邦で行われた 5 例の経験 (Jpn J Radiol (2015) 33:424–432) では、短期間のフォローアップ期間内 (The median follow-up period in these patients was 244 ± 55 (range 170–310) days.) に 5 例中 1 例で局所再発が認められています。この試験ではそもそも有効性の判定はどの時点で解析される計画になっていたのでしょうか。また、その後の経過 (有効性) について教えてください。

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。まずは本邦で行われた 5 例の経験ですが、この試験の主な目的は IRE 治療の安全性の評価であり、有効性の評価に関しては実のところ明確な基準は設けておりませんでした。今から思うと稚拙な試験計画であったと反省しております。

以下に初期の 5 症例の治療後の経過につき治療日時の早い順に記載します。

患者 1：60 歳代、女性。HCV 陽性。

肝 S4 の 20 mm 大の HCC に対し 2014 年 2 月 13 日に IRE 施行。2016 年 1 月 20 日に HCC の局所再発と肝内再発をきたし、ラジオ波焼灼療法 (RFA) および肝動脈化学塞栓療法 (TACE) を行っている。最終生存確認日は 2017 年 10 月 8 日 (生存)。

患者 2：70 歳代、女性。HCV 陽性。

肝 S8 の 23 mm 大の HCC に対し 2014 年 3 月 13 日に IRE 施行。2014 年 9 月 29 日に肝内再発をきたし、RFA を施行。明らかな局所再発は認めない。最終生存確認日は 2017 年 9 月 22 日 (生存)。

患者 3：60 歳代、男性。HBV 陽性。

肝 S6 の 12 mm 大の HCC に対し 2014 年 4 月 17 日に IRE 施行。その後局所再

発および肝内再発は認めない。最終生存確認日は 2017 年 9 月 29 日(生存)。

患者 4：60 歳代、男性。HBV 陽性。

肝 S7 の 10 mm 大の HCC に対し 2014 年 5 月 22 日に IRE 施行。その後局所再発および肝内再発は認めない。最終生存確認日は 2017 年 9 月 20 日(生存)。

患者 5：60 歳代、男性。HCV 陽性。

肝 S6 の 10 mm 大の HCC（右肝静脈に接する）と肝 S1 の 17mm 大の HCC に対し 2014 年 7 月 3 日に IRE 施行。治療 7 日後の EOB-MRI で S1 の腫瘍残存を示唆。その後、S1 の残存に対しては定位放射線治療施行。その後肝内に再発をきたし、再発に対し RFA および TACE を施行。その後門脈への脈管浸潤をきたし、2016 年 9 月 11 日死亡確認（HCC による死亡）。なお、肝 S1 の HCC は治療後早期に後治療として放射線治療を行っており、先日お送りした「20 症例の治療成績」の解析対象に本結節は含めておりません。ご了承くださいけると幸いです。

以上より、IRE 治療は概ね有効と考えられます。

以上

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 1

技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する
不可逆電気穿孔法治療

2017 年 11 月 24 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 試験実施計画書の「11 章. 統計学的考察」に副次評価項目に関する解析方法の記載が必要ですので修正してください。また、中間解析およびサブグループ解析を行う予定がある場合は事前明記が必要です。

【回答】

貴重なご指摘ありがとうございます。試験実施計画書の「11 章. 統計学的考察」に副次評価項目に関する解析方法および中間解析に関し追記いたしました。下記をご参照ください。

0.1. Secondary endpoint の解析

全生存期間 (Overall survival)

Kaplan-Meier 法を用いて描き、その 95%信頼区間を算出する。

無再発生存期間 (Recurrence-free survival)

Kaplan-Meier 法を用いて描き、その 95%信頼区間を算出する。

治療 1 年, 2 年, 3 年後肝機能

各時点の肝機能について、数値データは中央値と範囲で表記し、カテゴリカルデータは実数と割合で表記する。

再発形式

再発形式について、実数と割合で表記する。

再発時の肝機能

再発時の肝機能について、数値データは中央値と範囲で表記し、カテゴリカルデータは実数と割合で表記する。

重篤な有害事象発現率

評価対象有害事象 (8.1.1) について、発現例数を分子、全治療例数を分母として割合を算出する。

0.2. 中間解析

本試験では、有効性に関する中間解析は実施しない。

以上

先進医療審査の事前照会事項(手良向構成員)に対する回答 2

技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する
不可逆電気穿孔法治療

2017 年 11 月 27 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 全生存期間と無再発生存期間の解析方法について、何を Kaplan-Meier 法を用いて描き、何の 95%信頼区間を算出するのかを記載願います。

【回答】

説明が不十分で申し訳ありません。下記のように修正いたしました。なお、主要評価項目である「治療後 12 か月における肝細胞癌の完全奏効率（CR）率」に関しても 95%信頼区間を算出するように記載を追加いたしました。

0.1. Primary endpoint の解析

全適格例に対し modified RECIST^[10] に基づいて、結節毎に治療 12 ヶ月後の治療効果解析を行う。ダイナミック CT の動脈相で造影される部位を viable tumor として評価する。IRE 治療を行った病変に関し、結節ごとに modified RECIST について CR 率（全治療結節を分母とした CR の割合）を求める。さらに CR 率の 95%信頼区間も算出する。

0.2. Secondary endpoint の解析

全生存期間（Overall survival）

Kaplan-Meier 法を用いて描き、全生存期間中央値（月）および生存率（％）（治療後 1 年、2 年、3 年時における）をそれぞれ算出する。さらに、全生存期間中央値（月）および生存率（％）（治療後 1 年、2 年、3 年時における）の 95%信頼区間もそれぞれ算出する。

無再発生存期間（Recurrence-free survival）

Kaplan-Meier 法を用いて描き、無再発生存期間中央値（月）および無再発生存率（％）（治療後 1 年、2 年、3 年時における）をそれぞれ算出する。さらに、無再発生存期間中央値（月）および無再発生存率（％）（治療後 1 年、2 年、3 年時における）の 95%信頼区間もそれぞれ算出する。

以上

(別紙 4)

第 66 回先進医療技術審査部会における 条件付き適にかかる照会事項に対する回答 1

技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する
不可逆電気穿孔法治療

平成 30 年 1 月 19 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

1. 本技術の有効性の根拠について

本技術の、治療 12 か月後の局所制御率の期待値を 70%とした根拠として、Bhutiani らの報告、Sugimoto らの報告を引用しています。しかしそこで引用されている完全奏効率 (97%) は 6 か月後のもので、12 か月後ではありません。文献 11 (Cannon ら) によると、48 回の IRE の結果、3 か月、6 か月、9 か月における、結節毎の無再発生存率 (Local recurrence free survival) はそれぞれ 97.4%、94.6%、59.5%とあり、9 か月で急激に悪くなっています。

これら全ての文献情報に即して考えたときに、治療 12 か月後の期待値 70%は妥当でしょうか、再検討いただくとともに、その根拠についてご説明ください。期待値が何%であれば臨床的意義があると考えるかについてもご説明ください。

【回答】

大変貴重なご意見ありがとうございます。ご指摘にありますように、Bhutiani らおよび Sugimoto らの報告で引用されている完全奏効率 (97%) は 6 か月後のもので、12 か月後ではありません。したがって、これらの論文を本技術の有効性評価の根拠とするのはやはり無理があると考えられます。

その代わり、以下の条件に従って文献を再検索しました：IRE、肝細胞癌、30 結節以上、治療 12 か月後の完全奏効率の記載がある。以上の条件に従って PubMed で文献を再検索したところ、2 件の文献がこの条件に適合しました。1 件は Niessen らの報告 (JVIR 2016;27:480-486)、もう 1 件は Sutter らの報告 (Radiology 2017;284:877-886) でした。

Niessen らの報告では、肝細胞癌 33 結節を含む 66 結節 (最大腫瘍径の中央値：2.4 cm : range 0.2 - 7.1 cm) に対し IRE を行い、3, 6, 12 か月後の完全奏効率がそれぞれ 87.4%, 79.8%, 74.8%であった (肝細胞癌のみの完全

奏効率の記載はなし)。また、Sutter らの報告では、肝細胞癌 75 結節（最大腫瘍径の中央値：2.4 cm：range 0.6 – 9.0 cm）に対し IRE を行い、6, 12 か月後の完全奏効率がそれぞれ 87%, 70%であった。

本研究でも引用している Cannon らの報告は (J Surg Oncol 2013; 107:544-549) は肝細胞癌 14 結節を含む径 4.4 結節の悪性肝腫瘍（肝細胞癌の最大腫瘍径の中央値：2.1 cm：range 1.3-4.5 cm）に対し IRE を行っており、3, 6, 12 か月後の完全奏効率がそれぞれ 97.4%, 94.6%, 59.5%であった（肝細胞癌のみではそれぞれ 90.0%, 90.0%, 50.0%）。確かに、12 か月後に急激に成績が悪くなっています。この考察として、以下のことがその理由として考えられます：この研究は、米国ルイビル大学の外科のチームが行っています。IRE の方法として開腹下および経皮下の 2 種類の方法で治療がされています。この治療法別に 3, 6, 12 か月後の完全奏効率を検討していますが、開腹下では 100%, 100%, 80%であるのに対し、経皮下では 96.4%, 92.7%, 50.7%と統計的有意差はないものの、明らかに経皮下で成績が低下する現象がみて取れます。私もこの施設に IRE の手技を見学に行った経験がありますが、彼らの IRE はほとんどが術中開腹下で施行しているようでした。そのため、経皮的な IRE に習熟していないのがこの原因と考えられます。従いまして、この論文を本技術の有効性評価の根拠とするのは妥当でないと考えられます。

また未発表データですが我々の肝細胞癌 23 結節の結果では（“20 症例の治療成績“参照）（肝細胞癌の最大腫瘍径の中央値：1.8 cm：range 0.7-2.7 cm）、6, 12 か月後の完全奏効率がそれぞれ 90%, 80%でした。

従って、以上より考察すると、肝細胞癌に対する IRE の 12 か月後の完全奏効率は 70%から 80%と考えられます。以上より本研究で用いている治療 12 か月後の期待値 70%は妥当であると考えられます。

期待値が何%であれば臨床的意義があるかに関してですが、やはり肝動脈塞栓術と比べて明らかな優位性が必要と思います。従いまして最低でも 70%の期待値が必要と考えています。

2. 試験の中止基準について

本技術に関しては、基本的な安全性や有効性が不明確なまま、標準治療（TACE）の道が残されている可能性があるにもかかわらず、45 症例、最後まで試験を完遂してから判断するということが良いのか、判断が難しいところだと思われます。

そこで、安全性に係る中止基準または期待値に対する無効中止の基準の設定など、試験途中で中止を検討する試験デザインに改めることを検討してください。このようなデザインの改訂が不可能であれば、その理由についてご説明ください。

【回答】

大変貴重なご意見ありがとうございます。以下のように安全性に係る中止基準または期待値に対する無効中止の基準を定めました：

最初の 10 症例の治療が終了し 12 か月の経過観察終了後中間解析を行い、10 症例における治療後 12 か月における肝細胞癌の結節毎の完全奏効（CR）率を算出する。その結果 CR 率が 50% 以下の場合、その後の試験を中止する。

この根拠は、TACE の治療 12 か月後の CR 率は文献上約 50% であり、これを下回る場合には IRE の有効性が TACE と比べ乏しいと考えられるためです。さらに、最初の 10 症例において、試験実施計画書（8.2.3）で定義される重篤な有害事象の発現率が 30% を超える場合にはその後の試験を中止する。この根拠は、本試験の対象および規模が比較的近い Niessen らおよび Sutter らの試験の重篤な合併症率がそれぞれ 17.6% および 5.2% であることによる。

上記の変更に伴い、最初の 10 症例の治療終了後より本試験の新規登録は中断することとしました。このため、試験登録期間が 1 年延長されるため、それに伴い登録期間を 3 年から 4 年に延長しました。さらに、上記をより厳格に評価する目的で、最初の 10 症例は東京医大のみでのみ治療を行うことに変更しました。

3. 独立モニタリング委員会について

独立モニタリング委員会の構成委員が、委員長を含めて全て 1 医療機関の消化器科の医師のみからなっています。この体制では客観性や安全性を担保できないのではないかと懸念されます。構成を再検討してください。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございます。

独立モニタリング委員会に、新百合ヶ丘総合病院肝疾患低侵襲治療センター長である國分茂博先生を加えさせていただきました。

4. 同意説明文書について

同意説明文書には、「この試験では肝細胞癌患者5症例6結節に対しIRE治療を行いました。重篤な有害事象は1例も認めず、6結節中1例に局所再発を認めただけであり治療効果および治療の忍容性は良好でした。」との記述があります。しかし、継続審議に係る指摘事項への回答で示された5症例の治療成績は、患者1は局所再発および肝内再発、患者2は肝内再発、患者5は治療7日後に腫瘍残存が確認され放射線治療が施行されており、事実を正確に反映した記述とは言えないと思われます。

また、世界では数千例の実施経験があると書かれているものの、その治療成績を示す文献は存在しないなど、この同意説明文書からは全体的に、本技術のポジティブな面のみを切り取って述べられている印象を受けます。指摘事項に対する回答にございました、治療後に高率に穿刺経路への癌の播種をきたしたという報告もあることなど、本技術のネガティブな面も全て説明した上で、同意を得るべきと考えます。適切な内容にご修正ください。

【回答】

大変貴重なご指摘ありがとうございます。上記に指摘されていますように、本技術のネガティブな面も説明書に含めるように修正いたしました。

以上

第 66 回先進医療技術審査部会における
条件付き適にかかる照会事項に対する回答 2

技術名：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する
不可逆電気穿孔法治療

2018 年 1 月 26 日

所属・氏名：東京医大消化器内科・杉本勝俊

5. 「2. 試験の中止基準」は、点推定値のみに基づいており、統計的な基準としては不適切です。このような設定では、信頼区間／信用区間の上限／下限またはある値を超えるベイズ流事後確率などを用いて中止規則を設定するのが一般的です。5/10 以下（効果）および 3/10 以上（安全性）という中止規則の根拠は、統計的に（標本誤差などを考慮して）どのように正当化されるのかについてお教え願います。

【回答】

大変貴重なご指摘どうもありがとうございます。

以下にご返答いたします。

まずは、有効性に関する中止基準ですが、当初は 5/10 以下と定めておりましたが、当方で再度議論したところ、有効性の中止基準は、もう少し緩くした方がよいとの結論となり、4/10（効果）との中止基準に変更としました。

以下、その統計学的根拠に関し記述します：

1. 有効性に関する試験中止について

奏効率 p_r に対して Beta(0.5, 0.5)と無情報事前分布を設定するとき、10 例中 4 例の奏効が観察されたときの事後分布を図 1 に示す。

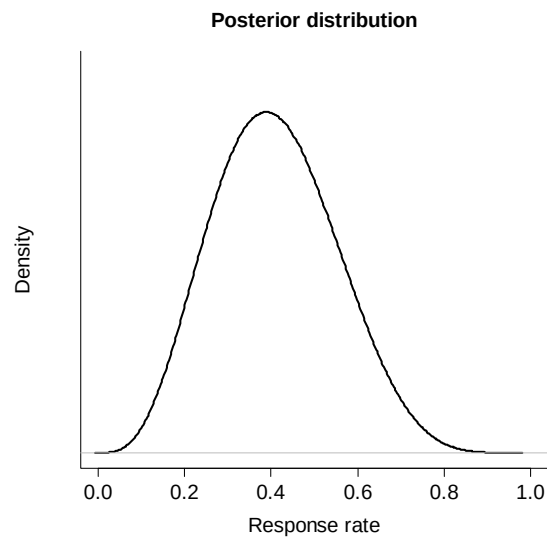


図1 奏効率 p_r の事後分布

このとき、 $p_r > 0.5$ である（奏効率が0.5を超える）確率は26.5%、 $p_r > 0.7$ である（奏効率が0.7を超える）確率は2.3%である。つまり、10例中4例以下の奏効が観察された時点で、試験治療が有効であるとは考えにくい。

また、上記のデータが観察された条件付きで試験を継続したとすると、45例が観察された時点で $p_r > 0.5$ である確率が95%以上である確率は11.2%である。そのため、仮に試験を継続するとしても、試験治療が有効であると判断される可能性は低い。

以上の2点より、「4/10 以下（効果）」と設定することは妥当であると考える。

2. 安全性に関する試験中止について

有害事象の発生率 p_a に対して Beta(0.5, 0.5)と無情報事前分布を設定するとき、10例中3例で有害事象が観察されたときの事後分布を図2に示す。

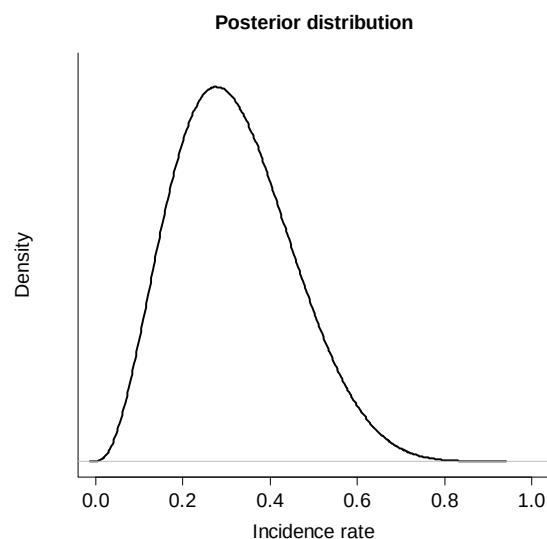


図2 有害事象の発生率 p_a の事後分布

このとき、 $p_a > 0.15$ である（発生率が0.15を超える）確率は90.1%、 $p_a > 0.05$ である（発生率が0.05を超える）確率は99.6%である。0.15、0.05は既存研究での発生率を参考に設定した閾値である。このことから、10例中3例以上の有害事象が観察された時点で、試験治療が安全であるとは考えにくいといえる。

また、上記のデータが観察された条件付きで試験を継続したとすると、45例が観察された時点で $p_a > 0.15$ である確率が95%以上である確率は72.3%、 $p_a > 0.05$ である確率が95%以上である確率は98.6%である。そのため、仮に試験を継続するとしても、試験治療が安全であると判断される可能性は低い。

以上の2点より、「3/10以上（安全性）」と設定することは妥当であると考え

その他、今回の指摘事項にはありませんでしたが、統計学的記述に関しマイナーな修正があります。新旧対応表をご参照いただけると幸いです。

それと、本研究の統計解析責任者に金沢大学生物統計の吉村健一先生だけでなく東京大学大学院医学研究科生物統計情報学特任講師の坂巻顕太郎先生にも加わっていただけることになりましたので、追記しています。

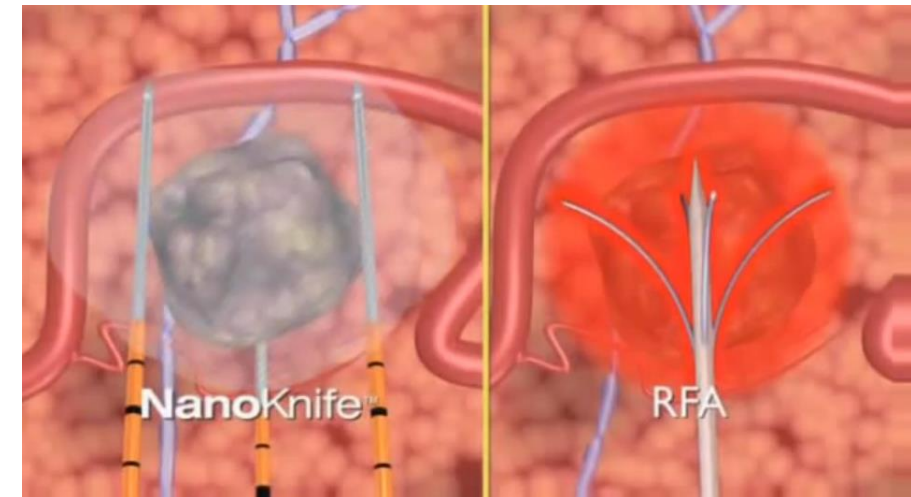
以上

医療技術の概要

肝切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌を対象とした 不可逆電気穿孔法治療の有効性の評価

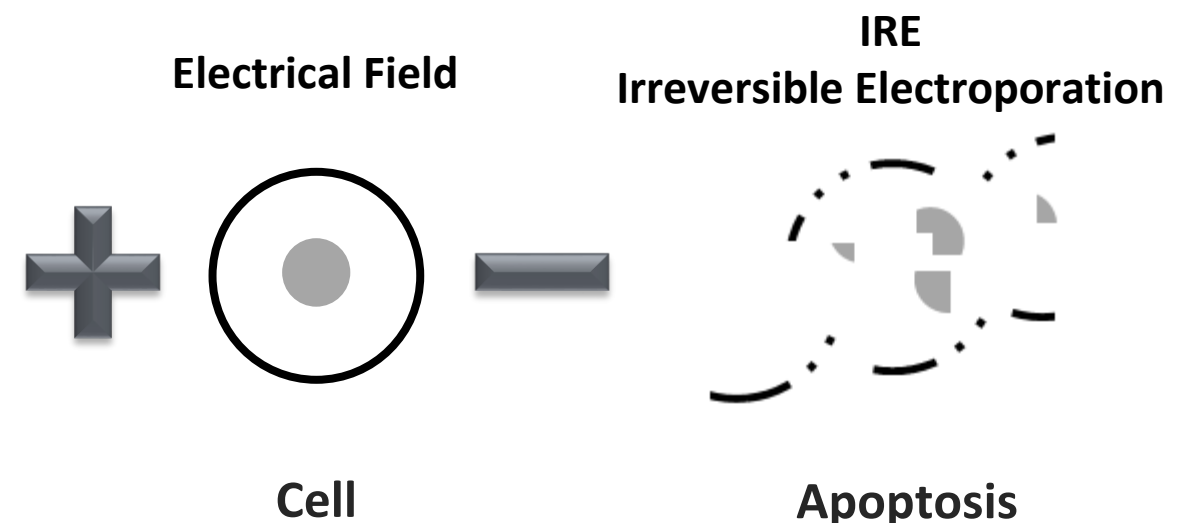
(先進性) 不可逆電気穿孔法(IRE)治療は、従来のラジオ波焼灼療法(RFA)に代表される熱アブレーション治療とは全く異なり、既存の組織構築を温存しながら細胞を死滅させることが可能である。そのため、神経、血管、胆管への影響は従来のアブレーション治療と比べて極めて小さく、治療適応が広く様々な疾患に対して応用されていく可能性を秘めている。

IREは既存の組織構築を破壊しない



(概要) 肝細胞癌の治療として肝切除術やRFAは有効な治療法であり、本邦において広く行われている。しかし肝機能が悪い症例や高齢者では肝切除の適応にならないことが多い。またRFAも胆嚢、胆管、消化管等の熱に脆弱な組織が腫瘍の近傍にある場合には適応とならない。それらの症例には肝動脈塞栓療法(TACE)が広く行われているが、その治療効果は肝切除やRFAと比べ低いのが現状である。そのためTACEは繰り返し行う必要がある。IREはRFAと異なり、治療により熱がほとんど発生せず、それらの熱に脆弱の組織の近傍にある肝細胞癌に対し安全に治療が可能である。本臨床研究では、肝切除およびRFAが困難な難治性肝細胞癌を対象としたIREの有効性に関し、過去のTACEの治療成績をコントロールとし評価する。

(原理・効果) 電気パルスに細胞をさらすことで脂肪膜の透過性を亢進させるelectroporationという現象を利用することで、癌をアポトーシスに導く治療である。そのためほとんど熱が発生せず、組織構築が破壊されないため、肝切除やRFAの適応とならない肝細胞癌患者に対しても比較的安全かつ有効な治療を提供し得る。



薬事承認申請までのロードマップ

試験機器名：NanoKnife System

適応疾患：肝細胞癌

申請医療機関における先行研究

- 試験名：肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法(IRE)治療の有効性と安全性の評価
- 試験デザイン：単施設単群臨床試験
- 期間：2014年2月～2015年2月
- 被験者数：5例
- 結果の概要：肝細胞癌を有する患者5例6結節に対しIRE治療を行った(平均腫瘍径：17.5±6.3 mm)。結果、6結節中1例に局所再発を認めたが、他の5結節は局所制御されていた(観察期間の中央値：244±55日)。さらに、重篤な有害事象を認めなかった。本試験よりIRE治療の有効性と忍容性が示唆された(Sugimoto K et al. Jpn J Radiol. 2015)。

先進医療

- 肝切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌を対象とした不可逆電気穿孔法治療の有効性の評価
- 試験デザイン：多施設単群試験
- 登録期間：最初の患者登録から4年間。
- 試験実施期間：最終の患者登録から3年間。
- 被験者数：不可逆電気穿孔法群(IRE群)：45例(ただし、最初の10症例は東京医大病院でのみ実施する)
- 主要評価項目：治療後12か月における肝細胞癌の完全奏効(CR)率
- 副次評価項目：全生存期間、無再発生存期間、治療1年、2年、3年後肝機能、有害事象の頻度とその程度
- 中間解析：10症例目の治療が終了後、治療後12か月におけるCR率を算出する。なお、10症例目の経過観察期間には症例の登録は中止する。

学会
要望

ニーズ検討会での評価

企業へ開発要請

企業治験

薬事承認

欧米での現状

薬事承認：米国(有)FDA510K2006年取得。96台設置 欧州(有)CEマーク2010年取得。60台設置(2016年8月実績)
ガイドライン記載(無)

当該先進医療における

選択基準：ミラノ基準(腫瘍径3cm以下かつ腫瘍個数3個以内、または腫瘍径5cm以下単発)を満たす肝細胞癌。肝切除およびラジオ波治療が不適切な患者。

除外基準：活動性の重複癌を有する患者、心不全、心筋梗塞、治療を要する不整脈がある患者、経皮的に安全な穿刺経路が確保できない患者、ペースメーカーが挿入されている患者、ヨードアレルギーまたは腎機能低下のため、造影CTを施行できない患者、妊娠中、もしくは妊娠している可能性がある患者、精神病または精神症状を合併しており、本試験の実施が困難と判断される患者、主治医が本試験の対象として不適切と判断した患者。

予想される有害事象：術中偶発症として不整脈、高血圧、出血、その他、術後合併症として腹痛、肝機能障害・肝不全、DIC、感染症、その他がある。

申請に至らなければ

新しい試験デザインの先進医療
の追加を検討

【別添 1】「切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気
穿孔法治療」の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・東京医科大学病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 予定協力医療機関

- ・なし

【別添 2】「切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療」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：肝細胞癌（但し、3 個以下、3 cm 以内、または腫瘍径 5 cm 以内単発の腫瘍条件と Child-Pugh score 9 点以下（class A と B）の肝機能条件を満たし、肝切除とラジオ波焼灼療法（radio frequency ablation, RFA）の適応とならないものとする）

効能・効果：上記適応症における局所制御能の向上

不可逆電気穿孔法（Irreversible Electroporation: IRE）は、癌細胞にナノサイズの小孔を開けることによりアポトーシスを誘導し癌を治療することが可能であり、次世代を担う局所治療法として注目されている。2014 年 2 月現在、米国で約 2,500 例、欧州で約 1,000 例、アジアオセアニアでは、台湾、香港、オーストラリアで約 100 例の経験がある。本邦では、東京医大病院において 2014 年 2 月に肝細胞癌患者に対して行われた症例が最初の症例である。この症例は、医師主導型臨床研究「肝癌に対する IRE の有効性と安全性の評価」として IRE 治療が行われたものである。この試験では、肝細胞癌患者 5 症例 6 結節に対し IRE を行ったが重篤な有害事象は 1 例も認めず、6 結節中 1 例に局所再発を認めたのみであり治療効果および治療の忍容性は良好であった。

IRE の最大の特徴は、既存の組織構造を温存しながら細胞を死滅させることが可能であることであり、このため神経、血管、胆管等の熱に対し脆弱な組織への影響は従来の熱 ablation 治療と比べ極めて小さく、血流による冷却効果（heat sink effect）の影響を受けないため、ラジオ波焼灼療法（RFA）の弱点も克服されている。従って、IRE は通常 RFA の適応とならない肝内の主要な脈管や胆嚢に近接する肝細胞癌に対しても効果的かつ安全と考えられている。

このような RFA の適応とならない肝細胞癌の治療法として、①肝切除術、②肝動脈化学塞栓療法（TACE）、③放射線治療が挙げられるが、肝硬変に伴う肝機能の低下、高齢（平均年齢男性：67.7 歳；女性：70.9 歳）、ADL の低下、合併症により、実際の切除可能症例は 20～30%程度とされており、肝切除の恩恵にあずかれる患者は極少数である。現在、肝切除が適応とならないそのような症例には TACE が広く行われているが、一般的に TACE の局所制御能は肝切除や RFA と比べて低く、癌の根治は困難な状況である。放射線治療も部分的に行われているものの、エビデンスレベルの高い報告はなく、十分な長期成績は明らかになっていない。

このような状況を鑑み、切除不能 RFA 不能な難治性肝細胞癌に対する IRE 治療の有効性と安全性が評価されれば、このような患者に対しても治療機会をもたらす得る可能性があり、社会的な要求にも十分応えうると考えられる。そこで我々は、切除不能 RFA 不能な難治性肝癌に対する IRE の保険収載を検討するための包括的な臨床データ集積を目的とした医師主導型臨床試験を計画した。

**【別添 3】「切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気
穿孔法治療」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

以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格基準とする。指定がない限り、検査および所見は登録前 30 日以内の結果を用いる。

5-1. 選択基準：以下の基準すべてを満たすものを適格とする

- 1) 20 歳以上の男女
 - 2) 組織学的または臨床的に肝細胞癌と確認されている患者
 - 3) ミラノ基準（腫瘍径 3 cm 以下かつ腫瘍個数 3 個以内、または腫瘍径 5 cm 以下単発）を満たす肝細胞癌患者
 - 4) 肝切除^{*1)}および RFA^{*2)}が不適切な患者
 - 5) 前治療の有無は問わないが、前治療がある場合は前治療から本治療まで 4 週間以上の期間を経ている患者
 - 6) 肝機能が Child-Pugh score 9 点以下に分類される患者
 - 7) 全身状態（ECOG performance status）が 0～2 である患者
 - 8) 以下に示す主要臓器（骨髄、肝、腎）機能が十分保持されている患者
- | | |
|-----------|--|
| 白血球数 | : 2,000 /mm ³ 以上, かつ 10,000 /mm ³ 以下 |
| 血小板数 | : 50,000 /mm ³ 以上 |
| ヘモグロビン | : 8.0 g/dL 以上 |
| 血清総ビリルビン値 | : 2.0 mg/dL 以下 |
| eGFR 値 | : 45 ml/min/1.73m ² 以上 |
- 9) 登録日の年齢が 20 歳以上の患者
 - 10) 本試験参加について患者本人から同意書による同意が得られている患者

*1) 肝切除の可否の判断には、本邦で広く使用されている幕内基準を用いる（付表 10 参照）。この基準は腹水、血清総ビリルビン、ICG15 分停滞率から肝切除の適応・非適応、さらには切除許容範囲を明示している。この結果をもとに、試験担当施設の消化器内科医、放射線科医、消化器外科医が協議し、切除不能と判断された場合。なお、意見が分かれた場合は合議により決定する。ただし、判断に携わる医師は以下の要件を満たすものに限る（消化器内科医は肝臓専門医、放射線科医は放射線診断専門医、消化器外科医は日本肝胆膵外科学会高度技能指導医の資格を有する）。

*2) 肝門部のグリソンあるいは門脈 2 次分枝に接する、胆嚢に接する、消化管と癒着した病変等の理由で RFA 不能と判断される結節を最低でも一力所有する場合。ここで“接する”とは結節と上記の構造物との距離が 5 mm 以内と定義する。その根拠は、肝癌を適切に治療するには最低でも 5 mm の safety margin が必要との報告による。これ以外の場合でも、試験担当医師らが協議し RFA 困難と判断した場合。この判断は試験担当施設の消化器内科医、放射線科医、消化器外科医とで協議し決定する。なお、意見が分かれた場合は合議により決定する。ただし、判断に携わる医師は以下の要件を満たすものに限る（消化器内科医は肝臓専門医、放射線科医は

放射線診断専門医，消化器外科医は日本肝胆膵外科学会高度技能指導医の資格を有する）。

5－2. 除外基準：以下のいずれかに該当するものは除外する

- 1) 活動性の重複癌（同時性重複癌）または無病期間が5年以内の異時性重複癌を有する患者
ただし，局所治療により治癒と判断される carcinoma in situ（上皮内）または粘膜内癌相当の病変は活動性の重複癌に含めない。
- 2) 登録前6ヶ月以内に，心筋梗塞，不安定狭心症，心不全，治療を要する不整脈と診断された患者
- 3) 経皮的に安全な穿刺経路が確保できない患者
- 4) ペースメーカーが挿入されている患者
- 5) ヨードアレルギーまたは腎機能低下（eGFR 45ml/min/1.73m²以下血），他の何らかの理由のため，造影CTを施行できない患者
- 6) 精神病または精神症状を合併しており，本臨床試験の実施が困難と判断される患者
- 7) 妊娠中または妊娠の可能性のある患者
- 8) その他，担当医師が登録には不适当と判断した患者

**【別添 4】「切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気
穿孔法治療」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

7-1-1. 有効性の評価

7-1-1-1. 主要評価項目

治療後 12 か月における肝細胞癌の完全奏効(CR)率

治療評価は modified RECIST^[9] を用いる。ダイナミック CT の動脈相で造影される部位を viable tumor として評価する。IRE 治療を行った病変に関して、結節ごとに modified RECIST に基づいて CR を評価する。

7-1-1-2. 副次評価項目

（1）全生存期間（Overall survival）

生存期間は試験治療日から死亡までの期間とする。原病死および他病死をイベントとする。生存例・生存不明例は、生存が確認された時点をもって打ち切りとする。

（2）無再発生存期間（Recurrence-free survival）

無再発生存期間は、試験治療日から再発確認までの期間とする。再発、原病死および他病死のいずれかもっとも早く発現したものをイベントとする。それ以外の症例は無再発生存が確認された最終確認日を打ち切りとする。

（3）治療 1 年、2 年、3 年後肝機能

血清アルブミン値、総ビリルビン値、ALT 値、プロトロンビン時間、Child-Pugh 分類により、肝機能を評価する。ただし、それ以前に再発した症例については、評価しない。

（4）再発形式

初回再発病変の部位や種類を記録する。肝外、多発、脈管侵襲、腹膜播種、局所再発について判断する。

（5）再発時の肝機能

再発と診断した CT 撮像直後の血清アルブミン値、総ビリルビン値、ALT 値、プロトロンビン時間、Child-Pugh 分類により、再発時の肝機能を評価する。ただし、無再発生存または無再発のまま死亡した症例については評価しない。

（6）重篤な有害事象発現率

8.2.3 節で定義した重篤な有害事象の発生をイベントとする。

7-1-2. 安全性の評価

7-1-2-1. 評価対象有害事象

本試験における評価対象有害事象は以下のとおりである。ただし、原疾患の悪化は除く。

①重篤な有害事象：試験治療開始以降～試験治療後 30 日以内に発現した重篤な有害事象(8.2.3 参照)のうち、試験治療との関連が否定されないもの。

②非重篤な有害事象：試験治療開始以降～試験治療後 30 日以内に発現した①に該当しない全ての有害事象のうち、試験治療との関連が否定されないもの。

7-1-2-2. 調査項目

担当医師は評価対象有害事象の発現の有無を調査する。以下の項目を調査し、カルテおよび症例報告書に記入する。

①重篤な有害事象：

事象名（原則として診断名）、発現日、重篤度（重篤、非重篤）、処置の有無、程度（軽度、中等度、重度）、経過（消失、軽減、不変、悪化を観察した日）、試験治療との因果関係（関連あり、たぶん関連あり、おそらく関連なし、関連なし）およびその判定理由

②非重篤な有害事象：

事象名（原則として診断名）、発現日、CTCAE grade、経過（消失、軽減、不変、悪化を観察した日）、試験治療との因果関係（関連あり、たぶん関連あり、おそらく関連なし、関連なし）およびその判定理由

7-1-2-3. 重篤な有害事象

以下のいずれかに該当する場合は重篤な有害事象とする。

- （１）死亡または死亡につながるおそれ
- （２）治療のために医療機関への入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- （３）障害または障害につながるおそれ
- （４）１～３に準じて重篤
- （５）後世代における先天性の疾病または異常

7-1-2-4. 程度

- （１）軽度：無処置で試験継続可能な程度あるいは日常生活に支障とならないもの
- （２）中等度：処置は必要であるが試験継続可能な程度あるいは日常生活に支障を与えるもの
- （３）重度：試験継続不可能な程度（被験者の申し出による中止は除く）あるいは日常生活を不可能にするもの

7-1-2-5. 非重篤な有害事象

重篤な有害事象（8.2.3）に該当しない全ての有害事象とする。非重篤な有害事象の評価には「有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0）の日本語約」（CTCAE v4.0-JCOG）（付表 7 参照）を用いてそれぞれ定義内容に最も近いものに grading する。

7-1-2-6. 経過

症例報告書には判定日を記入し、可能な限り「消失」まで経過を追跡する。

- （１）消失：症状が消失した場合
- （２）軽減：症状が軽減した場合
- （３）不変：症状が不変の場合
- （４）悪化：症状が悪化した場合
- （５）不明

7-1-2-7. 試験治療との因果関係の基準

以下の要因をもとに、試験治療により有害事象が引き起こされたと考えられる合理的可能性の有無について５段階（関連あり、たぶん関連あり、おそらく関連なし、関連なし）で判定する。

合理的可能性の要因

- （１）時間経過：当該試験治療と有害事象の発現に合理的時間関係がある。
- （２）既知治療特性：当該試験治療の既知情報と一致、または、当該試験治療の特性から予測し得る。
- （３）他の原因の存在：他の理由に加え、他の治療、原疾患、基礎疾患、宿主要因、環境因子などで合理的説明が出来る。
- （４）特定の検査：特定の検査により因果関係が証明される

7-1-3. 有害事象の報告

重篤な有害事象が発現した場合、情報を知り得た研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。研究責任医師は、重篤な有害事象について及び対応状況について速やかに把握し、必要な対応を検討する。因果関係の有無に関わらず、重篤な有害事象に関して、重篤有害事象緊急報告書（付表5）にてデータセンターに報告を行う。重篤有害事象緊急報告書に重篤な有害事象の情報が記録され、データセンターに報告された場合、研究事務局にデータセンターより通知メールが自動送信され、研究代表医師から事務局を通じて他の医療機関の研究責任医師に情報共有される。因果関係が否定できない場合、本項の手順に加えて、疾病等の報告に基づいて報告を行う。さらに、実施医療機関の規定・手順書に従って、実施医療機関の管理者等に報告するなど、必要な対応を行う。

研究代表医師は、重篤な有害事象の発生毎に因果関係の判断に問題がないかなどの審査を、効果安全性評価委員会に依頼する。この場合の審査は、電子メールまたは重篤有害事象緊急報告書（付表5）を活用した書類審査とする。因果関係の有無が変更となった場合は、研究代表医師及び分担医師は、変更に係る追加の対応を行う。

【別添 5】「切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療」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：先進医療として告示後から 7 年（登録期間：4 年，追跡期間：3 年）

予定症例数：45 例

既に実績のある症例数：21 例（肝細胞癌症例）

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 年齢 67 歳 性別 男・ ☒ 女	肝細胞癌	(自) 2014 年 2 月 10 日 (至) 2014 年 2 月 17 日	経過 良好	肝細胞癌に対し IRE 施行。経過良好にて術後 4 日目に退院。
整理番号 2 年齢 76 歳 性別 男・ ☒ 女		(自) 2014 年 3 月 12 日 (至) 2014 年 3 月 21 日		
整理番号 3 年齢 63 歳 性別 ☒ 男・女		(自) 2015 年 6 月 15 日 (至) 2015 年 6 月 20 日		

他 17 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 年齢 80 歳 性別 男・ ☒ 女	肝細胞癌	(自) 2014 年 8 月 26 日 (至) 2014 年 9 月 7 日	軽快 退院	肝細胞癌に対し IRE 施行。治療後に穿刺経路より持続的な出血あり。出血部位を RFA による熱凝固で止血。術後 10 日目に退院。
整理番号 2 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		
整理番号 3 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		

他 0 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：

本試験では切除不能，RFA 不能な難治性肝細胞癌を対象としているため，現在そのような対象には標準的な治療は存在しない。そのため現在の医療水準では根治は望めず，肝動脈塞栓化学療法（TACE）

等の姑息的な治療が行われている。今回我々は、そのような難治性肝細胞癌に対する IRE 治療 12 か月後の局所制御率として 70%を期待し 50%を閾値として設定した。

期待値を 70%とした根拠は以下のとおりである：本試験の対象と規模が比較的近い 2 編の論文を参考とした：Niessen らの報告では、肝細胞癌 33 結節を含む 66 結節（最大腫瘍径の中央値：2.4 cm：range 0.2 - 7.1 cm）に対し IRE を行い、3, 6, 12 か月後の完全奏効率がそれぞれ 87.4%, 79.8%, 74.8%であった（肝細胞癌のみの完全奏効率の記載はなし）。また、Sutter らの報告では、肝細胞癌 75 結節（最大腫瘍径の中央値：2.4 cm：range 0.6 - 9.0 cm）に対し IRE を行い、6, 12 か月後の完全奏効率がそれぞれ 87%, 70%であった。以上より、IRE の期待値を 70%に設定した。

閾値を 50%とした根拠は以下のとおりである：Golfieri らの報告（わが国の臨床に近い小さな肝癌 177 症例（平均腫瘍径は 2.6cm, 単発は約半数で 3 個以上は 12%）を対象に行い、TACE はマイクロカテーテルを用いて区域あるいは亜区域レベルから施行し、TACE は残存腫瘍が明らかな場合にはオンデマンドで再試行された）によると、12 か月後の結節ベースの完全奏効（CR）率は cTACE: 44.8%, DEB-TACE: 48.9%であり、この結果にもとづき閾値を 50%とした。

以上の根拠に基づき、本試験の結果、主要評価項目である IRE 治療 12 か月後の CR 率が閾値として設定した 50%を有意に上回った場合、IRE 治療が有効であると判断する。片側有意水準 5%, 検出力 80%とし、二項分布に基づいて必要症例を求めると 42 例以上と概算される。若干の解析除外例も考慮して、本研究の症例数は 45 例に設定した。

なお、本試験期間は先進医療として告示から 7 年（登録期間：4 年、観察期間：3 年）としているが、これらの根拠は以下のとおりである：今までの当科での IRE 症例数は年間 10 例程度であり、3 年で約 30 症例程度と考えられる。また、試験協力施設から約 10 例程度の症例が期待できる。なお、10 例の登録後 1 年間の観察期間を設けるため、本試験の登録期間は 4 年間とした。また、本試験の主要評価項目は治療 12 か月における肝細胞癌の完全奏効率(CR)率であるが、副次評価項目にある、無再発生存期間、治療 1 年、2 年、3 年後肝機能、再発形式、再発時の肝機能等を評価するためには治療後 3 年程度の経過観察が必要である。

【別添 6】「切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療」の治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

6-1. 試験デザイン

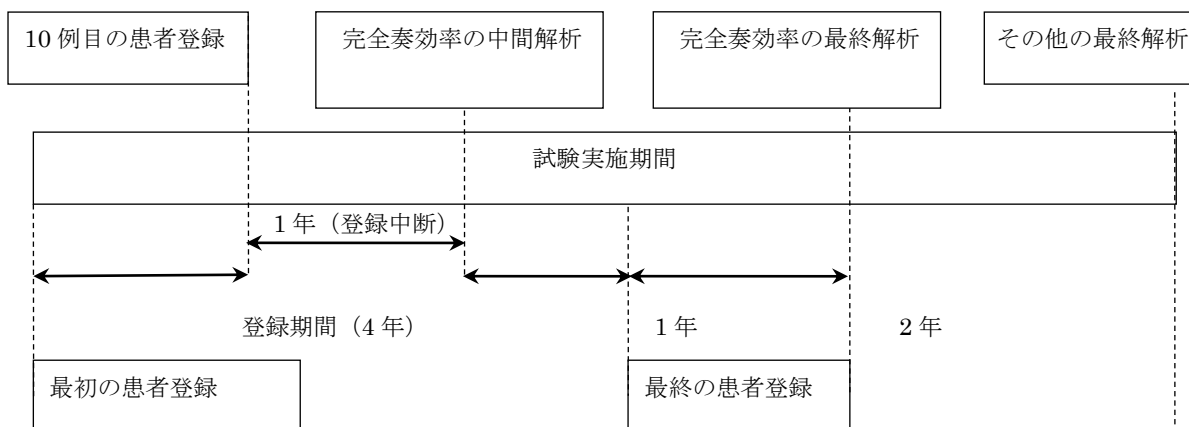
多施設共同単群試験

対照の種類：ヒストリカル・コントロール

ランダム化：なし

盲検化のレベル：非盲検

6-1-1. 試験全体のアウトライン



6-1-2. 目標被験者数と試験実施予定期間

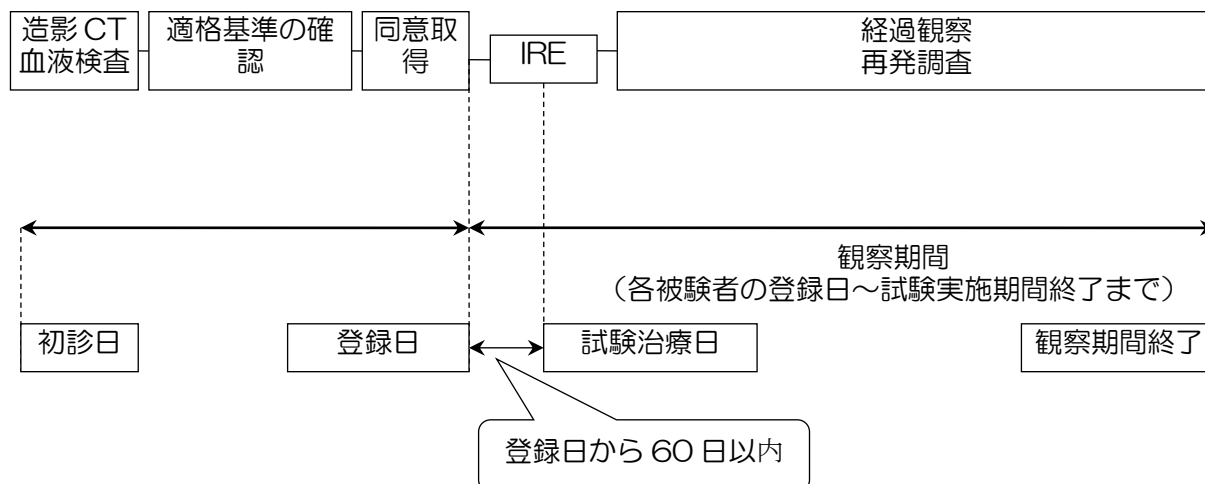
目標被験者数：45 名（ただし、最初の 10 症例の治療は東京医大病院でのみ実施する）

試験期間：先進医療として告示後から 7 年（登録期間：4 年，観察期間：3 年）。

中間解析：10 症例目の治療が終了し 12 か月間の経過観察終了後，治療後 12 か月における肝細胞癌の結節毎の完全奏効率(CR)率および重篤な有害事象発現率（割合）を算出する。なお，10 症例目の経過観察期間に症例の登録は中止する。

ただし，症例の集積状況に応じて患者登録期間を短縮または延長する。

6-2. 個々の患者に対する試験のアウトライン



6-3. 試験完了の定義

試験治療後、死亡または観察期間終了まで経過観察を完遂した場合を「試験完了」と定義する。
死亡または観察期間終了の前に経過観察を中止した場合を「試験中止」とする。

6-4. 試験治療

患者の安全が脅かされない限りにおいて、試験治療は本章の記述に従って行う。

本試験実施計画書に従えば医学的に危険と判断される場合は担当医師の判断に従って試験治療の変更を行い、変更内容をすべて症例報告書に報告する。

不可逆電気穿孔法（IRE）：

各施設の判断に従い、術前検査および処置を行い、IRE を行う。

IRE では腫瘍壊死効果 CR をめざす。すなわち、治療前に認められた腫瘍濃染が消失したものを、局所根治として完全奏効率および無再発生存の解析対象とする。この評価は治療直後にソナゾイド造影超音波で評価する。ソナゾイド造影超音波で腫瘍内に濃染像が確認された場合、腫瘍濃染が消失するまで治療を継続する。

6-5. 試験治療前の中止

研究責任/研究分担医師は患者の登録後、登録時に不適格であったことが判明した場合、患者から試験治療中止の申し出があった場合、研究責任/研究分担医師が試験治療の実施を不適当と判断した場合などは、試験治療を中止する。試験治療の開始前に試験治療を中止した場合は、中止の理由および詳細についてカルテおよび症例報告書に記録する。登録後の同意の撤回があった場合は、研究責任/研究分担医師はその理由をできるだけ詳細に明らかにし、症例報告書に記録すること。

6-6. 併用療法

6-6-1. 併用可能療法

初回治療後に手術・RFA・TAE・放射線治療を行った場合は再発とみなす。

肝炎ウィルスのコントロールを目的としたインターフェロン療法や抗ウィルス薬の投与は許容される。
肝逸脱酵素の上昇（ALT 100 IU/L 以上）時には、ウルソや強力ミノファージェン C による肝庇護療法を行う。その他、合併症や有害事象の治療のための併用療法は許容される。

6-6-2. 併用禁止療法

有効性評価への影響を除外するため、肝細胞癌の治療、再発抑制を目的とした抗癌剤投与は原則として行わないものとするが、禁止とはしない。

ただし、研究責任/研究分担医師は観察期間中にソラフェニブを含む経口抗がん剤、または動注抗がん剤を使用した場合は、薬剤名および開始日を症例報告書に報告する。

〔設定根拠〕有効性評価への影響を最小限にするため。試験実施期間中に有力な治療法が開発された場合にすべての後治療法を禁じていると、倫理的に問題があると考えられるため。

6-7. 観察期間中の経過観察

試験治療後、研究責任/研究分担医師は試験実施期間終了まで定期的に診療を行い、再発、およびその他のエンドポイントについて経過観察する。転院した場合も、研究責任/研究分担医師は可能な限り経過観察を継続する。

経過観察を終えた場合は、被験者の最終観察日と理由（以下の分類）を症例報告書に報告する。

- 1) 試験完了：試験実施期間終了まで経過観察を完遂した場合
- 2) 死亡による試験完了⇒死亡原因を調査する。

3) 患者の希望による試験中止（同意撤回を含む）⇒理由を調査する。
追跡不能による試験中止：転院等により経過観察が継続できなくなった場合
⇒理由および転院先の情報を可能な限り調査する。

【別添 7】「切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療」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：切除およびラジオ波治療困難な難治性肝細胞癌に対する不可逆電気穿孔法治療	
適応症：肝細胞癌（3 個以下，3 cm 以内，または腫瘍径 5 cm 以内単発の腫瘍条件と Child-Pugh score 9 点以下(class A と B)の肝機能条件を満たし，肝切除とラジオ波焼灼療法(radio frequency ablation, RFA)の適応とならないものとする）	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	☒ （ 消化器内科又は放射線科 ）・不要
資格	☒ （ 日本消化器病学会専門医又は日本 IVR 学会専門医 ）・不要
当該診療科の経験年数	☒ （ 5 ）年以上・不要
当該技術の経験年数	要（ ）年以上・ ☒ 不要
当該技術の経験症例数 注 1)	実施者〔術者〕として（ ）例以上・ ☒ 不要 [それに加え、助手又は術者として（ ）例以上・ ☒ 不要]
その他（上記以外の要件）	広く肝癌を対象とした IRE の治療経験を実施者〔術者〕として 5 例以上を有すること。 その他の実施者は，広く肝癌を対象とした IRE の治療経験を助手として 1 例以上を有すること。
II. 医療機関の要件	
診療科	☒ （ 消化器内科又は放射線科 ）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：日本消化器病学会専門医の常勤医師 1 名以上ないし IVR 学会専門医の常勤医師 1 名以上。
他診療科の医師数 注 2)	☒ ・不要 具体的内容：麻酔科常勤医師 1 名以上。消化器外科常勤医師 3 名以上，その内の最低でも 1 名は日本肝胆膵外科学会高度技能指導医の資格を有する。放射線科常勤医師 1 名以上，その内の最低でも 1 名は放射線診断専門医の資格を有する。
その他医療従事者の配置（薬剤師、臨床工学技士等）	☒ （ 常勤臨床工学技士 1 名以上 ）・不要
病床数	要（ ）床以上・ ☒ 不要
看護配置	☒ （ 10 対 1 看護以上 ）・不要
当直体制	☒ （ 常勤当直医 1 名以上：科は問わない ）・不要
緊急手術の実施体制	☒ ・不要
院内検査（24 時間実施体制）	☒ ・不要

他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ ☐ 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	☐ 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件： (臨床研究法に基づく研究においては、本項の記載は不要)
医療安全管理委員会の設置	☐ 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上）・ ☐ 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝加 ³ リ ³ グ ³ の実施体制が必要 等）	
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）・ ☐ 不要
その他（上記以外の要件）	

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

- 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。