

先進医療B013に対する第8回先進医療技術審査部会における
指摘事項に対する回答

先進医療技術名：標準的治療に抵抗性または標準的治療が確立されていない腹部・骨盤部腫瘍に対する経皮的凍結治療

日付 2013年10月17日

所属 国立がん研究センター中央病院放射線診断科

氏名 荒井保明

1. 本試験の対象疾患は標準的治療に抵抗性または標準的治療が確立されていない腹部・骨盤部腫瘍とされているが、具体的にはどのような疾患が想定されているのかがわかりづらい。以下の理由から対象疾患の明確化と絞り込みを行うこと。
 - 1) 前立腺がんの標準的な治療として本治療の有用性がアメリカの泌尿器科学会のガイドラインに記載されている。
 - 2) Medical Imaging Technology 2004;22:131 において子宮筋腫に対する使用経験がある
これらを対象疾患とするかどうかについて文献情報を申請書類に記載のうえ、検討すること
 - 3) 1cm程度の腫瘍性病変に対する画像診断上の正診率は必ずしも高くない、凍結療法の有効性が示されないような良性疾患も本試験の対象に含まれるため、組織学的に診断された悪性腫瘍性病変を対象にすること。また、組織学的に診断された悪性腫瘍性病変であれば、予後予測も可能となり、本治療の有効性の判断が容易となる。
 - 4) 外科的治療等で治癒が見込まれる1cm程度の悪性腫瘍性病変も本治療の対象と読み取れるため、除外基準とすること。

回答1) — 3)

ご指摘いただき、ありがとうございます。対象疾患については、以下のような経緯で設定させていただきましたので、ご報告いたします。

「腹部・骨盤部腫瘍に対する経皮的凍結治療」の先進医療B申請にあたっての相談経緯

2012年7月24日

厚生労働省研究開発振興課を訪問し、国立がん研究センター中央病院倫理審査委員会の承認を得たプロトコールを持参して先進医療B申請への承認について

事前相談（1回目）。

対象症例の設定について、「初めはあまり限定しないで試験を行い、その後に対象を絞り承認申請に持ち込むという戦略については PMDA にも相談して欲しい」との助言を頂く。

2012年8月28日

PMDA 面談

国がん：荒井、菅原、曾根 PMDA：[REDACTED]

以下の助言を頂いた。

- 1) 今回は対面助言を実施しないので、プロトコールの内容についての妥当性の判断は実施しない。対象臓器、疾患を極端に絞り込まずに先進 B として pilot study を実施することは問題ないが、そのままでは承認申請はできない。
- 2) この試験の結果に基づき、ある程度対象を絞り込んで企業治験を行い、この両者の試験結果を用いて承認申請に進む必要がある。

2012年10月11日

先進医療 B 届出。

2013年4月11日

厚生労働省研究開発振興課へ事前相談（2回目）先進医療実施に際し、実施計画の確認と数例の実績の効率化について助言を頂いた。

2013年5月31日

研究開発振興課より、最初に提出したロードマップが不完全であった点を指摘され、上記の方針を示したロードマップを提出。

2013年7月19日

先進医療実施届出書受理

上記の経緯をふまえて、対象疾患を先進医療実施届出書ならびにプロトコールのように設定いたしました次第です。

回答 1) - 4)

本試験は多施設で実施するため、施設間で適格条件が異なるように、先進医療実施届出書および試験実施計画書を以下のように変更しました。
なお、ご指摘の子宮筋腫については良性疾患であり、対象疾患を悪性腫瘍としているため、施設間で適格条件は異ならないと判断し、加筆しませんでした。
前立腺がんについても、他の臓器と同様に標準的治療の対象となるものであれば除外であることを、すでにプロトコール 3.2. 除外条件 1. に「標的病変に対し治癒的効果を期待できる標準的治療を施行できる」と明記しておりますので、加筆しませんでした。

修正：適格基準

（修正前）組織学的あるいは、臨床経過と画像所見より、腹部・骨盤部に悪性腫瘍と診断される1つ以上の標的病変を有する。原発巣か転移巣かは問わない。ただし、腎腫瘍は薬事承認済みのため除外とする。

（修正後）**組織学的に**腹部・骨盤部に悪性腫瘍と診断される1つ以上の標的病変を有する。原発巣か転移巣かは問わない。**なお、臨床経過と画像所見より再発性悪性腫瘍と診断しうる場合は組織学的評価を実施しない。**また、腎腫瘍は薬事承認済みのため除外とする。

2. 同意説明文書について以下の不明確な記載を修正すること

- 1) 説明文書 9. の副作用発現頻度に関する説明について、
 - ①弧書きで ①人数を記載したもの、② 稀と記載したものと及び③「稀だが報告のある副作用」の項目下に列記したものの3種類があるが、この区別が不明確なので、明確にすること。
- 2) 説明文書 12. の記述について、標準的治療が無いことを明確にしておかないと、最もよいと考えられる方法での治療の中に標準的治療が含まれていると誤解される可能性があるため、この点を明記すること。
- 3) 説明文書 17. の約65万円（先進医療届出書には59万円と記載が不一致）の自己負担費用について、患者さんによっては本治療を追加して行う場合があるため、1回当たりの費用であることを明記すること。

同意文書についてご指摘をいただき、ありがとうございます。

回答 1)

過去の報告で頻度の記載があるものについては、わかりやすいよう人数で記載しております。「稀だが報告のある副作用」という記載は、頻度のデータがなくごく少数の報告にとどまっているものの、重篤なものを挙げていますが、ご指摘のように紛らわしいため、「ごく稀だが報告のある副作用」に変更しました。

回答 2)

ご指摘の点について、下記赤字部分を加えました。

この試験への参加を希望されない場合は、あなたに最もよいと考えられる方法で治療を行います。**ほかに腫瘍を縮小するための標準的治療はなく、**病状によっては、症状を和らげることを目的とした治療を行うこともあります。

回答 3)

ご指摘のように実施申請書との相違がありましたので、約60万円に変更して一致させるとともに、下記のように記載を変更しました。

経皮的凍結治療に必要な費用として、**1回の治療について約60万円**が患者さんの自己負担となります。それ以外の治療に必要な入院費や検査費用については保険診療となります。

3. 治療計画、有効性および安全性の評価方法について以下を考慮し、適宜修正すること

1) 先進医療届出書 P9 6. 治療計画

「1回」は①凍結—解凍を1サイクルとし、2サイクルを実施するうちの1サイクル目をさすのか、②2サイクルを1回とするのかがわかりづらいため、修正すること。また、①を指す場合、治療効果の偏りを回避するため、中止基準は、中央判断でとしてはどうか

2) 先進医療届出書 P11 下から4行目、試験実施計画書 P27 11.2に記載されている「帰無仮説」は「対立仮説」ではないか。確認のうえ、修正すること

3) 先進医療届出書 P12 5行目、試験実施計画書 P27に記載されている「対立仮説 $H1: P=0.75$ 、帰無仮説 $H0: P=0.45$ 」は通常、「**%のリスク減少を見込んで・・・」と記載することが通例である。修正すること

先進医療届出書につき、ご指摘をいただきありがとうございます。

回答1)

ご指摘いただいた点につきまして、下記のように修正しました。

1回の手技(2サイクルの凍結・解凍完了)で標的病変全体の治療が完了できない場合は、プロトコール治療開始から4週以内に、日時を変えて穿刺・凍結—解凍を行い、凍結治療を完了させる。

回答2)

手技による有害事象の発現割合は5%程度を期待しており、有害事象発現割合が34%程度の多さになるのは臨床的に許容されないとの考えから、以下のように算出しました。

帰無仮説：0.34

対立仮説：0.05

有意水準（両側） $\alpha=0.05$ のもと、80%以上の検出力で $N=15$

ご指摘の「帰無仮説」の記載には問題ないと考えますが、次項の有効性についての記載にあわせ、下記のように、実施届出書および試験実施計画書に「対立仮説 $H1: P=0.05$ 」を追加しました。

他に標準的な治癒的治療法のない腫瘍を対象にしているとしても、臨床的に許容される重篤または予期されない有害事象の発現割合は5~10%以下であることを期待すべきとし、対立仮説 $H1 : P=0.05$ 、帰無仮説 $H0 : P=0.34$ 、有意水準（両側） $\alpha=0.05$ のもと、80%以上の検出力が確保される必要な症例数を $n=15$ 例と算出した。

回答3)

本試験では、リスク減少ではなく、治療効果の上昇を見込んでいることから、ご指摘のような記載は行っておらず、先進医療届出書 P12 5行目より上の部分で「同様の治療法であるラジオ波凝固療法の局所治癒割合を勘案すると75%程度と推定され、また、少なくとも45%程度の局所治癒割合が得られなければ、本試験の対象疾患に対する治療法としては不十分であると考えられる。」と記載し、許容できる局所治癒割合を示しております。