

## 高度医療 評価表 (番号 029)

評価委員 主担当：竹内  
副担当：山口 副担当：佐藤 技術委員：出口

高度医療の名称	根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断
申請医療機関の名称	高知大学医学部附属病院
医療技術の概要	光感受性物質である 5-アミノレブリン酸(5-ALA) 溶解液を経口投与し、根治的前立腺全摘除術(開放手術または腹腔鏡手術)の際に蛍光腹腔鏡など光力学診断システムを用いて外科的切除縁における残存癌を赤色に蛍光発光させることでの確に検出する。

【実施体制の評価】 評価者：山口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： いずれ他施設の参加を得て、研究が進められるように記載されているが、それぞれの施設における前立腺手術および本診断法の精度や質は何を目安に、どのように担保されるのか。また、本施設のパイロットスタディでは 8 ヶ月間に 12 例の登録しかないが、予定期間内に症例数が確保できるという根拠はなにかあるのか。	
実施条件欄：	

【実施体制の評価】 評価者：出口

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 申請様式第 3 号 11 頁 7-2.2 予定症例数 の項目で各プロトコールに 165 例とし、かつ用量設定試験 15 症例が含まれている。 用量設定試験を施行した後 7-2.4 で述べている必要症例数に 10%不適格症例を加えた目標数で検討することが望ましいと思われます。	
実施条件欄：	

【倫理的観点からの評価】 評価者：佐藤 \_\_\_\_\_

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： 問い合わせ、苦情に関する窓口の記載もきちんとされている 説明・同意文書に分かりにくい点などがあったが、適切に対応された。			
実施条件欄：			

【プロトコルの評価】 評価者：竹内 \_\_\_\_\_

6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
12. 被験者等に対して重大な事態が生じた場合の対処方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
15. 起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄： （1）プロトコルの主要評価項目について再考する必要があると判断します。本プロトコルでは、安全性が主要評価項目、有効性が副次的評価項目と設定されております。安全性の評価項目において、2%の発現率の検出を目的に症例数が計算されており、その結果必然的に症例数が多くなっております。本試験は、高度医療の枠組みで実施されますので、次に想定されている治験とのバランスを考慮して評価項目・症例数は設定すべきであると考えます。 （2）中間解析についての主要評価項目に関する統計解析について詳細な記載が必要であると判断します。また、中間解析結果は、効果安全性評価委員会で検討されますが、構成委員の利益相反からの観点から判断しますと構成委員の再検討が必要であると判断します。 （3）モニタリング体制・実施方法については問題ないと判断しますが、多施設からのデータ収集が必須となり、中間解析におけるモニタリング、データ品質管理の実施体制の構築が必要であると判断します。			
実施条件欄：			

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	180例×2		予定試験期間	承認日～2年3カ月間
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。） ロードマップにおける高度医療と治験とのすみ分けを明確にすることにより、高度医療での枠組みにおいてどのエビデンスを構築するかを考慮に入れ、プロトコルを再検討することが望まれる。				

※試験期間及び症例数の設定根拠

登録期間は承認日から2年間で、各被験者の観察期間は手術施行日より3カ月間であり、追跡調査期間は登録期間を含む2年3カ月間を予定する。

登録後、「6 治療計画」にしめす研究手技を開始された症例は全例が観察・追跡対象となる。実施責任者、実施者は、被験者が追跡調査を拒否した場合をのぞき、観察期間以後も全例にたいして追跡調査を可能な限り行う。予定追跡期間終了時点で、さらに追跡の延長が必要と判断された症例については、延長理由と期限を明記し、効果安全性委員会に諮問する。予定症例数の登録が達成されなかった場合には、研究班において期間延長につき検討する。

この技術が汎用されるための重要な基礎的データとして、2%以上の重篤な副作用の有無を95%の確率で確認するために、治療以外の要因を考慮せず二項分布に従って計算すると、必要症例は149症例となる。従ってこの臨床研究で集積した149症例で重篤な副作用を認めなければ、本手技が汎用された場合の重篤な副作用の発生率が2%未満であると推定できる。10%程度の不適格症例を見込んで165例とした。

その本試験に先立って、用量設定試験として、各プロトコル毎に、5-ALA 20 mg/kg × 5 症例（計 10 症例）、5-ALA 10 mg/kg × 5 症例（計 10 症例）、5-ALA 5 mg/kg × 5 症例（計 10 症例）。

平成22年9月24日

「根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断」に関するコメントへの回答書

佐藤構成員のコメント回答について

1. 「2. 本試験の内容(意義・目的・方法及び期間) 意義・目的」の項の文章中における臨床試験について、たとえばですが、「現在は医学的に効果ははっきりしていない手技について、患者さんのデータを集めることによって、その効果をはっきりさせることをいいます」などではどうでしょうか。

**【回答】**

ご指摘の通り、「2. 本試験の内容(意義・目的・方法及び期間) 意義・目的」の項の文章中に臨床試験の説明を加筆させていただきます。

2. 「2. 本試験の内容(意義・目的・方法及び期間) 意義・目的」の項の文章「また、手術や治療は担当の医師の説明通りに行われますので、新しい治療法や新しい薬物の開発を行うための研究ではありません。」に関して、説明通りに行われることと、研究でないこととは、理由と結果の関係にならないと思います。

また、臨床試験であれば、「新しい治療法や薬物の開発」ではないのか(その保険適用を目指す、と上にあるわけですし)という疑問も残ります。

**【回答】**

ご指摘の通り、「2. 本試験の内容(意義・目的・方法及び期間) 意義・目的」の項の文章中の「新しい治療法や新しい薬物の開発を行うための研究ではありません」を削除させていただきます。

3. 「2. 本試験の内容(意義・目的・方法及び期間) 方法・期間」の項の文章中において、「この試験では」という文言は、直前の12名を対象としたものと区別がつきにくい。

「今回の」ではどうでしょうか。

**【回答】**

ご指摘の通り、「2. 本試験の内容(意義・目的・方法及び期間) 方法・期間」の項の文章中の「この試験では、....」を「今回の試験では、....」と変更させていただきます。

4. 「9. 本試験結果の本人へのお知らせ」の項の文章「個々の結果だけでは不十分だと考えます。」に関して、いわんとするところは分かるのですが、もう少し説明が必要なように思います。

「現時点での本試験の診断結果の精度については明確でないところもあります」などではどうでしょうか。

**【回答】**

ご指摘の通り、「9. 本試験結果の本人へのお知らせ」の項の文章を変更させていただきました。

5. 「12. 費用について」の項の文章「そのうち提供される薬剤費用を除いた52,000円」に関して詳細に記載すべき。誰から?無償で。

**【回答】**

ご指摘の通り、「12. 費用について」の項の文章中に薬剤提供元を加筆させていただきました。

高知大学医学部泌尿器科  
井上 啓史

平成22年9月28日

「根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断(029)」に関するコメントへの回答書

山口構成員のコメント回答

1. いずれ他施設の参加を得て、研究が進められるように記載されているが、それぞれの施設における前立腺手術および本診断法の精度や質は何を目安に、どのように担保されるのか。

**【回答】**

高度医療申請様式第9号「高度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」に示したように、「I. 実施責任医師の要件」、特に当該技術に関して、その経験年数は不要、経験症例数は5例以上としました。

ご存知の通り、根治的前立腺全摘除術は、開放手術はもちろんのこと、腹腔鏡下手術も、前立腺癌に対する標準的手術で、保険診療でもあり、確立された術式と言えます。本試験はこの前立腺全摘除術の術中に、切除断端を青色光で励起してその励起部位の赤色蛍光の有無を観察し、さらにその観察部位を生検・切除するというものであり、特別な技術は要さずかつ手術自体の流れを妨げるものでもありません。

使用する蛍光腹腔鏡は、赤色蛍光の励起および観察のためのフィルターが体外の装置に装備されていることを除けば、従来の硬性腹腔鏡と基本構造は全く同一です。また、従来の白色光および蛍光励起のための青色光が、手許のスイッチにて即時切り替え可能で操作も極めて単純です。これまで本施設でのパイロットスタディにおいても、術者による差異なく問題なく実施できており、再現性の高い診断方法です。

ゆえに、上記のごとく当該技術に係る要件を決定しました。しかし、ご指摘の通り、本試験の質をより安定して担保するために、下記のごとく当該技術に係る研修・指導を要件として加えることとし、これに伴い当該技術の経験症例数を減じることとしました。

高度医療申請様式第9号「高度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」の「I. 実施責任医師の要件」に関して、

旧) 当該技術の経験症例数:  [それに加え、助手又は術者として ( ) 例以上・

その他(上記以外の要件): 特になし

新) 当該技術の経験症例数:  [それに加え、助手又は術者として ( ) 例以上・

その他(上記以外の要件): 高度医療実施施設での当該技術に係る研修または高度医療実施施設から派遣医師による当該技術に係る指導を受けること。

2. また、本施設のパイロットスタディでは8ヶ月間に12例の登録しかないが、予定期間内に症例数が確保できるという根拠はなにかあるのか。

**【回答】**

高度医療申請様式第3号「7-2. 予定の試験期間及び症例数」に示したように、予定試験期間として登録期間は承認日から2年間、予定症例数は開放手術および腹腔鏡手術に関する各プロトコール毎に、参加施設全体で、165症例（計330症例）としました。

本施設のパイロットスタディでは8ヶ月間に12例施行であり、年間約20例の登録が推定され、ご指摘の通り本施設単独での試験完遂は困難と予想されます。しかし現在、高度医療(第3項先進医療)技術「5-アミノレブリン酸(5-ALA)による蛍光膀胱鏡を用いた膀胱癌の光力学的診断」に協力医療機関として参加申請準備中である3施設(山口大学、奈良県立医科大学、埼玉医科大学)、既に光力学診断(対膀胱癌)を実施中だが技術経験症例数または技術経験年数が不足の3施設(独立行政法人国立病院機構高知病院、医療法人近森会近森病院、秋田大学)、光力学診断機器購入準備中の4施設(広島大学、大分大学、関西医科大学、東京慈恵医科大学)、これら既に本試験への積極的な参加意思を示して頂いている10施設にご協力頂くことにより、開放手術・腹腔鏡手術ともに本試験における予定症例数の確保は十分可能であると考えます。

#### 参考資料

##### 1) 開放手術により前立腺全摘除術を実施している施設

高知大学	20 症例 / 年
独立行政法人国立病院機構高知病院	10 症例 / 年
医療法人近森会近森病院	10 症例 / 年
埼玉医科大学	70 症例 / 年
広島大学	20 症例 / 年
大分大学	40 症例 / 年
東京慈恵医科大学	50 症例 / 年
山口大学	30 症例 / 年
奈良県立医科大学	30 症例 / 年
秋田大学	10 症例 / 年
合計	290 症例 / 年 以上

##### 2) 腹腔鏡手術により前立腺全摘除術を実施している施設

高知大学	10 症例 / 年
広島大学	30 症例 / 年
東京慈恵医科大学	150 症例 / 年
関西医科大学	100 症例 / 年
秋田大学	30 症例 / 年
合計	320 症例 / 年 以上

高知大学医学部泌尿器科  
井上 啓史

平成22年9月28日

「根治的前立腺全摘除術の外科的切除縁における残存癌検出を目指した5-アミノレブリン酸（5-ALA）による蛍光腹腔鏡を用いた術中光力学診断（029）」に関するコメント（平成22年9月27日）への回答書

出口構成員のコメント回答

1. 申請様式第3号 11頁 7-2.2 予定症例数 の項目で各プロトコールに165例とし、かつ用量設定試験15症例が含まれている。用量設定試験を施行した後7-2.4で述べている必要症例数に10%不適格症例を加えた目標数で検討することが望ましいと思われます。

**【回答】**

ご指摘の通りであると思えます。これに従って、予定症例数に関して、本試験は各プロトコールに165例とし、かつこれに先立って用量設定試験15症例と変更させていただきます。この点を踏まえて、「高度医療申請様式第3号」「説明文書」「開放前立腺全摘術PDDプロトコール実施計画書」「腹腔鏡下前立腺全摘術PDDプロトコール実施計画書」「ロードマップ」「スケジュール図」を下記のごとく変更させていただきます。

●高度医療申請様式第3号における「7-2. 予定の試験期間及び症例数」の「7-2.2 予定症例数」に関して、

旧) 開放手術および腹腔鏡手術に関する各プロトコール毎に、参加施設全体で、165症例（計330症例）。その内、用量設定試験として、…。

新) 開放手術および腹腔鏡手術に関する各プロトコール毎に、参加施設全体で、165症例（計330症例）。その本試験に先立って、用量設定試験として、…。

●高度医療申請様式第3号における「7-2. 予定の試験期間及び症例数」の「7-2.4 試験期間及び症例数の設定根拠」に関して、

旧) この技術が汎用されるため… 10%程度の不適格症例を見込んで165例とした。上記予定症例数については…。

新) この技術が汎用されるため… 10%程度の不適格症例を見込んで本試験の予定症例数を165例とした。上記予定症例数については…。

●説明文書における「2. 本試験の内容（意義・目的・方法及び期間）」の「方法・期間」に関して、

旧) 今回の試験では、まず… 最適な5-ALAの投与量を調べた後、300名の患者さんにおいてその最適投与量によって安全性を主とする臨床的有用性を評価します。

**新)** 今回の試験では、まず... 最適な 5-ALA の投与量を調べた後、330 名の患者さん においてその最適投与量によって安全性を主とする臨床的有用性を評価します。

●開放前立腺全摘術 PDD プロトコール 実施計画書における「8 予定症例数、試験実施期間と登録・追跡」の「8.1 予定症例数」に関して、

**旧)** 参加施設全体で、165 例

その内、用量設定試験として、ALA 20 mg/kg x 5 症例、ALA 10 mg/kg x 5 症例、ALA 5 mg/kg x 5 症例。

[症例数設定の根拠] この技術が汎用される... 10%程度の不適格症例を見込んで 165 例とした。

**新)** 参加施設全体で、本試験 165 例

その本試験に先立って、用量設定試験として、ALA 20 mg/kg x 5 症例、ALA 10 mg/kg x 5 症例、ALA 5 mg/kg x 5 症例。

[症例数設定の根拠] この技術が汎用される... 10%程度の不適格症例を見込んで本試験予定症例数を 165 例とした。

●腹腔鏡下前立腺全摘術 PDD プロトコール 実施計画書における「8 予定症例数、試験実施期間と登録・追跡」の「8.1 予定症例数」に関して、

**旧)** 参加施設全体で、165 例

その内、用量設定試験として、ALA 20 mg/kg x 5 症例、ALA 10 mg/kg x 5 症例、ALA 5 mg/kg x 5 症例。

[症例数設定の根拠] この技術が汎用される... 10%程度の不適格症例を見込んで 165 例とした。

**新)** 参加施設全体で、本試験 165 例

その本試験に先立って、用量設定試験として、ALA 20 mg/kg x 5 症例、ALA 10 mg/kg x 5 症例、ALA 5 mg/kg x 5 症例。

[症例数設定の根拠] この技術が汎用される... 10%程度の不適格症例を見込んで本試験の予定症例数を 165 例とした。

●ロードマップにおいて

**旧)** 高度医療

・1 群非対照試験 (少数症例に対し、漸減による用量設定試験実施)

・被験者数 : 165 名

**新)** 高度医療

・1 群非対照試験 (少数症例に対し、漸減による用量設定試験実施) : 15 名 (開放手術), 15 名 (腹腔鏡下手術)

・本試験被験者数：165名(開放手術)，165名(腹腔鏡下手術)

●スケジュール図における

旧) 本試験

5-ALA 最適用量 ×150 症例

新) 本試験

5-ALA 最適用量 ×165 症例

\*開放手術および腹腔鏡下手術において、各々本スケジュールに従って用量設定試験および本試験を行う

高知大学医学部泌尿器科

井上 啓史