

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員：五十嵐 隆 技術委員：_____

先進技術としての適格性

先進医療 の名称	腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法
社会的妥当性 (社会的倫理的 問題等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普及性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> 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、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> 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。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; height: 40px; margin: 10px 0;"></div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定： <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント： 欧米では確立した治療法であり、わが国での導入、保険適用が 望まれます。

「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法（整理番号 B031）」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 猿田 享男

国立国際医療研究センター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安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下のとお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：腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法
適応症：腹膜偽粘液腫
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>腹膜偽粘液腫は年間100万人に2人が発症する非常に稀な疾患であり、腹腔内に多量の粘液が貯留する病態である。腫瘍は遠隔転移を来さないものの、ゼリー状の粘液は時間とともに増加し、腹腔内に充満する。症状緩和のため姑息的な手術を繰り返す治療が行われることもあるが、腫瘍を完全に除去することができず再発を繰り返し、5年生存率34～67%、10年生存率21～32%とその長期予後は不良である。しかし、Sugarbakerが開発した腹腔内の2.5mm以上の全ての腫瘍を切除する完全減量切除（CRS）と2.5mm以下の残存腫瘍を抗がん剤によって死滅させる周術期腹腔内化学療法（PIC）を組み合わせることにより、根治を目指すことが可能となり、良好な長期予後が海外の多くの施設から報告されている。欧米諸国では数か所の専門のセンターがあり、標準的治療としてCRSとPIC {術中温熱化学療法（HIPEC）と術後早期腹腔内化学療法（EPIC）} が行われている。当院は2009年よりCRSとPICの組み合わせ治療を海外から導入し、体系的な治療を専門的に行っている国内で唯一の施設である。</p> <p>（概要）</p> <p>腹膜偽粘液腫の患者を対象に、CRS（右壁側腹膜切除、右半結腸切除、左壁側腹膜切除、骨盤腹膜切除、低位前方切除、子宮・付属器切除、右横隔膜下腹膜切除、肝被膜切除、胆摘、左横隔膜下腹膜切除、大網切除、脾摘、小網切除、胃切除等の組み合わせ）を行う。残存病変の大きさが2.5mm以下となった場合を完全減量切除とする。完全減量切除が達成できた症例に、MMC 10 mg/m²を2000～3000 mLの41℃～42℃の温生食に溶解し、高温を維持したまま1時間腹腔内に還流させる（HIPEC）。HIPEC終了後閉腹する。術翌日より、腹腔内に5-FU 15mg/kg / NS 1000 mLを腹腔内に投与し、24時間毎に薬剤の入れ替えを行う。</p>

これを4日間連続で繰り返す。

本治療法終了後は、5年間経過観察を行い、5年生存割合を主要エンドポイントとする、その他、無再発生存期間、無病生存期間、全生存期間を推定する。安全性は プロトコール治療終了後30日後まで、有害事象の収集を行い、CTCAE v3.0 に従って Grade 判定を行う。

(効果)

CRS と PIC の併用での 5 年全生存割合は 52-96% と報告されている。

(先進医療に係る費用)

先進医療で行う周術期腹腔内化学療法については292,830円生じる。その主な内訳は、周術期腹腔内化学療法に使用する抗がん剤（MMCおよび5-FU）、術中温熱化学療法で使用する再利用可能な医療機器の減価償却代、使い捨ての医療材料費、および人件費である。

申請医療機関	国立国際医療研究センター病院
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

(1)開催日時：平成26年6月12日（木） 16:00～17:05

（第18回 先進医療技術審査部会）

(2)議事概要

国立国際医療研究センター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、安全性・有効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、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1）第18回先進医療技術審査部会 資料2-2、2-3 参照

(本会議等での指摘事項及び回答)

（別紙2）先進医療B031に対する第18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 参照

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

国立国際医療研究センター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。

第 18 回先進医療技術審査部会

資料2-2

平成 26 年 6 月 12 日

先進医療 B 実施計画等評価表 (番号 B031)

評価委員 主担当：伊藤 _____
副担当：山中 副担当：田島 技術委員：—

先進医療の名称	腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法
申請医療機関の名称	国立国際医療研究センター病院
医療技術の概要	腹膜偽粘液腫の患者を対象に、CRS（右壁側腹膜切除、右半結腸切除、左壁側腹膜切除、骨盤腹膜切除、低位前方切除、子宮・付属器切除、右横隔膜下腹膜切除、肝被膜切除、胆摘、左横隔膜下腹膜切除、大網切除、脾摘、小網切除、胃切除等の組み合わせ）を行う。完全減量切除が達成できた症例に、マイトマイシンを 2000～3000 mL の 41℃～42℃ の温生食に溶解し、高温を維持したまま 1 時間腹腔内に還流させ閉腹。術翌日より、腹腔内にフルオロウラシルを腹腔内に投与し、24 時間毎に薬剤の入れ替えを 4 日間連続で繰り返す。5 年間経過観察を行い、5 年生存割合を主要エンドポイントとする単施設単群試験。（予定組み込み症例数：75 例）

【実施体制の評価】 評価者：伊藤 _____

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：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

100 万人に 1-2 名という稀な疾患に対して腹膜偽粘液腫の減量切除術に周術期の MMC と 5-FU を併用した温熱腹腔内化学療法の報告は Sugarbaker らの報告（1999）以降、全世界で実施されており、5 年生存率も 53-78%と報告されている。しかしながら、PMP は組織学的に悪性度の高いものと低いものでは全くその予後が異なる。引用文献のうち Sugarbaker らの治療対象は悪性度の低いものであり、Coit らの解析はその両方を含んでいる。Coit らの論文では悪性度の低いものと高いものを分けて比較すると、悪性度の低いものの予後は Sugarbaker の報告と全く同じである。従来の手術療法単独との比較試験は全く行われておらず、本法の侵襲は極めて高い。国際医療研究センターでは既に 27 例の実施経験があるが、術後、退院後の合併症をどの程度の期間までフォローしたのか、など今まで申請者が経験してきた症例に関して、合併症の評価方法と結果について詳細な記載が求められる。

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。）

【倫理的観点からの評価】 評価者：田島_____

4. 同意に係る手続き、同意文書	適 ・ 不適
5. 補償内容	適 ・ 不適
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <p>説明文書について、2度に亘る指摘を経てほぼ問題点は解消されたが、なお修正を要する点がある。</p> <p>患者相談等の対応にもなお問題がある。</p> <p>（患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）</p>	
<p>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。）</p> <p>○説明文書に記載すべき倫理審査委員会に関する記述が欠落しているので、（1）の項目に追記すること。</p> <p>○（6）①の術前図に、右半結腸の文字を入れること。</p> <p>○（10）①の「小腸に病変がある場合には肉眼的に確認できる腫瘍を全て取り除くことはできないため手術中に姑息的減量切除に変更となることもあります。」の記述は、姑息的減量手術の説明というよりは、本試験で行う治療方法の説明の一部と考えられ、この部分に記載すると分かりにくいので、必要であれば（6）①のアンダーライン部分に記載する方が良い。</p> <p>○（11）の試験スケジュール表の血液検査欄の、後観察3ヶ月毎欄と6ヶ月毎欄に記入すべき×印が欠落しているので、補充すること。</p> <p>○（23）患者相談窓口について、治験管理室のみならず院内の患者相談を専門的に受付ける窓口も記載し、双方の内線番号を付記すること。</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中_____

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
<p>コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）</p> <ul style="list-style-type: none"> - ロードマップには、本試験終了後に薬事申請を目指す、と記載されていますが、実施計画書 p. 14 には「十分予後延長効果が期待されると判断される場合、(…)引き続き先進医療として継続する予定である」と述べられています。一方で、PMDA との薬戦略相談（事前面談）の記録を見ますと、「先進医療の結果をもって、治験デザインを考慮する」という記載も見られます。どのような開発ロードマップを想定しているか不明ですので、整理をお願いします。 - 実施計画書 p. 12 に「欧米諸国では各国に数か所の専門のセンターが設置され、標準治療として CRS と PIC が行われている」とあります。ロードマップには、Lancet Oncology などの総説が文献として挙げられていますが（実施計画書中の研究背景にもこれら文献のことを記載して下さい）、ガイドラインへの記載は一切みられないのでしょうか？ - ロードマップでは、マイトマイシン C と 5-Fu だけが適応外のように記載されていますが、実施計画書の表 3-4 にまとめられているように、今回の医療技術では、多くの医療機器に関して適応外使用が生じます。これら機器のメーカーとの協議は進められているのでしょうか？ - 本試験の資金源を試験実施計画書の中にご記載ください。 - 実施計画書の表 2 をみますと、CRS と PIC の併用療法における 5 年全生存割合は、53-96%と大きな幅があります。CRS と PIC の併用療法における 5 年全生存割合として 70%前後を期待する理由を記載してください。 - Histology によって予後が異なると思いますので、悪性度の高いものが全体に占める割合により、閾値の設定が変わってくると思います。この点を考慮した閾値の設定が必要だと思います。悪性度別に閾値を設定し、実際の試験で観測される割合に応じて、閾値を可變的にすることも考えられると思います。 - 登録期間として 5 年間で予定されています。現在の予想では、約 7 年後に無効中止を検討するための中間解析が行われることになっています。何を目的としているか、ご記載ください。観察を打ち切り、結果の早期リリースされるのでしょうか？ - 完全減量切除の定義である「残存腫瘍径が 2.5 mm 未満になったこと」については、主たる解析対象集団の定義にも関わってくるので、術者自身による肉眼的な判断のほか、第三者が客観的に確認できるようにしておくことが望ましいと考えます。 - 試験実施者側にいる研究者（18.6 プロトコール作成委員）の直接の上司にあたる方が、IDMC 委員であり、また、IDMC 委員 3 名中 2 名が国際医療センターの所属です。独立性という観点から、IDMC メンバーを再検討ください。 	

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。）

上記のコメントについて照会し、適切に回答いただきました。回答内容をプロトコールに記載していただければ、試験実施計画書については了解します。

【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	75例		予定試験期間	総試験期間：10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。）				
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。）				
腹膜偽粘液腫の減量切除術に周術期の温熱腹腔内化学療法については、1990年代までの手術成績（5年生存率53-75%）に比べて高く見えるが、組織型ごとの予後の違い、複数の化学療法レジメンが報告されていることなど、本治療法で化学療法を追加する有効性が示されるか不明の部分があるが、減量手術に加えての化学療法が国際的に多く報告されているので、同意説明文書、試験実施計画書が適正に修正されることを条件とする。				

先進医療審査の指摘事項（山中構成員）に対する回答

先進医療技術名：腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法

日付：平成26年5月28日

所属：国立国際医療研究センター病院

下部消化管外科医長

氏名：矢野秀朗

1. ロードマップには、本試験終了後に薬事申請を目指す、と記載されていますが、実施計画書p.14には「十分予後延長効果が期待されると判断される場合、（・・・）引き続き先進医療として継続する予定である」と述べられています。一方で、PMDAとの薬戦略相談（事前面談）の記録を見ますと、「先進医療の結果をもって、治験デザインを考慮する」という記載も見られます。どのような開発ロードマップを想定しているか不明ですので、整理をお願いします。

【回答】

試験実施計画書を作成した後に、PMDAとの事前面談を行なったため、内容に齟齬が生じました。先進医療の結果をもちまして、治験のデザインを考慮する旨へ試験実施計画書を改訂いたします。

2. 実施計画書p.12に「欧米諸国では各国に数か所の専門のセンターが設置され、標準治療としてCRSとPICが行われている」とあります。ロードマップには、Lancet Oncologyなどの総説が文献として挙げられていますが（実施計画書中の研究背景にもこれら文献のことを記載して下さい）、ガイドラインへの記載は一切みられないのでしょうか？

【回答】

試験実施計画書では、Lancet oncologyの総説に引用されている個々の臨床試験成績を記載しているために、本総説については記載しませんでした。ご指摘を踏まえて追記します。

ガイドラインについては英国国立医療技術評価機構(National Institute for Health and Care Excellence:NICE)のInterventional Procedure Guidance 56 Complete cytoreduction for pseudomyxoma peritonei (Sugarbaker technique)が2004年に公表されています。

(<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11060/30806/30806.pdf>)。本ガイドランスでは、本手技の効果を検証できる臨床成績は未だ得られていないとした上で、腹膜偽粘液腫の治療として術中温熱化学療法併用下での完全減量切除及びその後の腹腔内化学療法の実施を推奨していると記載されています。この旨も試験実施計画書に追記します。

3. ロードマップでは、マイトマイシンCと5-Fuだけが適応外のように記載されていますが、実施計画書の表3-4にまとめられているように、今回の医療技術では、多くの医療機器に関して適応外使用が生じます。これら機器のメーカーとの協議は進められているのでしょうか？

【回答】

本治療では、抗がん剤を溶かした生理食塩水を一定温度に保ち循環させるために、開心術の際に体外循環としてポンプ等を適応外使用いたします。本治療では精密な圧力のモニタや気泡検出等の必要がなく、当該医療機器は本治療に用いる医療機器の仕様としては過剰な性能を有しています。しかし代替となる他の簡易な製品がないことから、これらの医療機器を使用せざるを得ないというのが実態であります。

本試験計画の立案にあたり、各医療機器メーカーとも今後の薬事承認について協議を行いました。試験結果が判明するのが10年以上後になることや、薬剤の承認がなければ医療機器の承認もあり得ないこともあり、現時点においてはメーカー側からの薬事申請に対する確約は得られておりません。このような状況ですが、本試験においては機器の不具合状況も収集し、今後も薬事承認に関して交渉していきたいと考えております。

4. 本試験の資金源を試験実施計画書の中にご記載ください。

【回答】

ご指摘の旨を試験実施計画書の14.8章 臨床研究費用に追記いたします。

5. 実施計画書の表2をみますと、CRSとPICの併用療法における5年全生存割合は、53-96%と大きな幅があります。CRSとPICの併用療法における5年全生存割合として70%前後を期待する理由を記載してください。

【回答】

最も症例数が多く、CRS と PIC の方法が同じである英国の Moran らの施設の報告を参考にしました (Dis Colon Rectum. 2011; 54(3): 293-9)。彼らの成績では5年生存割合が87%、10年生存割合が74%であります。生存割合は患者背景にも左右される可能性があることから、保守的に見積もり5年生存割合を70%前後と期待しました。なお、彼らの論文中には組織型の分布に関するデータの記載はありませんが、申請者の矢野は、英国の Moran の施設に3年間留学して CRS と PIC を当院に導入しており、腹膜偽粘液腫の組織型の分布について当院と大きく変わりがないことを確認しております。

6. Histologyによって予後が異なると思いますので、悪性度の高いものが全体に占める割合により、閾値の設定が変わってくると思います。この点を考慮した閾値の設定が必要だと思います。悪性度別に閾値を設定し、実際の試験で観測される割合に応じて、閾値を可變的にすることも考えられると思います。

【回答】

腹膜偽粘液腫の histology については Ronnet らにより提唱されました。彼らの報告では、Disseminated peritoneal adenomucinosis (DPAM)、Peritoneal mucinous carcinomatosis with intermediate feature (PMCA-I)、Peritoneal mucinous carcinomatosis (PMCA) のそれぞれの割合は 59.6%、12.8%、及び 27.5%であり、5年生存割合は 84%、37.6%、及び 6.7%でした (Am J Surg Pathol. 1995; 19: 1390-408)。一方、当センターでこれまで実施した腹膜偽粘液腫にて完全減量切除が施行された 21 例の組織学的検討では、上記の各組織型の割合はそれぞれ 66.7%、9.5%、23.8%であり、Ronnet らの報告と大きく変わりません。このように、組織型の分布については国内外であまり違いがなく、本試験に組み入れられる患者の術後に判定される組織型についても今後大きく変化することは考えにくいことから、閾値有効率を 50%と保守的に設定したことに大きな問題はないと考えております。

7. 登録期間として5年間で予定されています。現在の予想では、約7年後に無効中止を検討するための中間解析が行われることになっています。何を目的としているか、ご記載ください。観察を打ち切り、結果の早期リリースされるのでしょうか？

【回答】

本試験の評価対象となる手術は国内での実施例がきわめて少なく、実施可能な施設も限られています。また、当該治療法の有効性及び安全性について

は世界的にみても未確立であることを勘案すると、本臨床試験において当該治療が無効となれば速やかに治療法を切り替える必要があります。そこで、中間解析を行い、無効の場合は試験中止の決定を行い、観察を打ち切り、結果の早期リリースを行います。

8. 完全減量切除の定義である「残存腫瘍径が2.5 mm未満になったこと」については、主たる解析対象集団の定義にも関わってくるので、術者自身による肉眼的な判断のほか、第三者が客観的に確認できるようにしておくことが望ましいと考えます。

【回答】

本疾患は患者により病変の広がり様々であり腫瘍の状態は開腹状態でないと正確に判断できません。更に、手術は非常に複雑であることから、術者以外の第三者が写真判定などで評価することは非常に困難です。また減量切除終了直後に術中温熱化学療法(HIPEC)を開始する事から、治療開始までに、第三者による確認を行なうことは時間的にも不可能と考えます。従って、第三者による評価を行いません。

9. 試験実施者側にいる研究者(18.6 プロトコール作成委員)の直接の上司にあたる方が、IDMC委員であり、また、IDMC委員3名中2名が国際医療センターの所属です。独立性という観点から、IDMCメンバーを再検討ください。

【回答】

ご指摘を踏まえまして、プロトコール作成委員の上司にあたるIDMCメンバーを、院外の者に変更いたします。なお、もう1名のIDMC委員については診療科が異なっており、対象となる腹膜偽粘液腫患者を診療することがないことから独立性は担保されおり変更はいたしません。

なお、試験実施体制については、今回の試験実施計画書の改訂にて、「試験実施計画書 別冊」といたします。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員1）に対する回答

先進医療技術名：腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法

日付 平成26年5月7日

所属 国立国際医療研究センター病院

氏名 矢野秀朗

1. 説明文書が専門用語を多用した簡略なもので、患者さんに理解しやすいものになっていません（術前・術後の図にも一切説明が無いので無意味なものになっています。）。

専門知識の無い一般人でも理解出来るような平易な用語を用いた分かりやすいものに全面改訂して下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、なるべく平易な用語を用い、図の説明も加えるなどして、全面改良いたしました(ver. 1.2.0. 平成26年5月7日)。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員2）に対する回答

先進医療技術名：腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法

日付：平成26年5月28日

所属：国立国際医療研究センター病院

下部消化管外科医長

氏名：矢野秀朗

1. 説明文書について、当初案に比べれば説明が詳しいものになったが、依然として説明の仕方が不適切かつ難解な用語が説明無く使われていて理解しにくい点が多いので、更に改善が必要であり、下記の点を修正すること。
また、患者相談窓口についても追加を要する。

記

- 腹膜偽粘液腫の説明に、虫垂等から腹腔内に漏出した腫瘍が腹膜に転移することを記載し、腹膜についても大網、小網、骨盤腹膜、左右横隔膜下腹膜、被膜、壁側腹膜等の種別が理解出来るように説明すること。
- 本試験の目的として、「5年生存割合を計算すること」と説明するのは不適切なので、有効な治療法かどうかを調べる趣旨の記載に変えること。
- 完全減量切除術と姑息的減量手術の違いの説明で、前者は腹膜の腫瘍を切除し、後者はそれを行わないと記載する部分と、後者においても大網を切除すると記載する部分があり、このままでは矛盾していて混乱するので、整理すること。
- 完全減量切除術が右半結腸切除術から壁側腹膜切除までの15の手術のうち、いくつかの手術術式を組み合わせで行われることについて、組合せを決める基準を説明すること。また、その術式中、人工肛門造設術を施すのがどのような場合か説明すること。
- 完全減量切除術の術前・術後の図について、壁側腹膜と骨盤腹膜・左右横隔膜の区別が不明確であり、大網、小網、胆嚢の識別が出来ず、どのような場合の術後の状況かも不明であるなど、説明不足の点が多いので、総てが明確になるように更に説明を加えること。
- マイトマイシンCと5-フルオロウラシルについて簡単に説明し、術中・術後の使分けの理由の説明を加えること。本試験に使用する医療機器についても簡単に説明すること。

- ドレーンの除去の時期について説明すること。
- 本治療法のメリットとして示される「5年生存率52～87%」と「治癒」の異同について明らかにすること。
- 過去に実施された25例の減量切除術後に発生した合併症や周術期化学療法副作用のみならず、本治療法の成績も説明すること。
- 本治療法のデメリットとして挙げている合併症のうち、④腹腔内出血、⑥無気肺、⑦肺水腫及び②間質性肺炎について説明を加えること。
- 本治療法以外の方法について、先ず姑息的減量手術を説明し、その後で完全減量切除術が単独では行われないうこととその理由を詳しく説明すること。
- 試験のスケジュール表にある検査項目について説明を加えること。
- 試験期間についての説明に関し、開始予定日と5年の経過観察期間から10年間という試験期間が導き出される理由が不明なので、分かるように記載すること。また参加予定者数も記載すること。
- 試験の資金源について、国立国際医療研究センター病院の研究費で実施されることを端的に説明する方が分かり易い。
- 試験成果の帰属先を説明する際には、特許等の権利が発生する場合について述べていることが明らかになるようにすること。
- 試験に関する問合せ先のみならず、患者相談窓口についても記載すること。
- 「緩和治療」、「周術期腹腔内化学療法」についても説明すること。
- 用語の説明は初出時に行うこと。
- 行ずれ・字ずれや余字・脱字を修正すること。

【回答】

個々の指摘事項については次ページ以降に回答します。

同意説明文については、回答に合わせて全面改訂し、ver2.0.0: 2014.05.28としました。

腹膜偽粘液腫の説明に、虫垂等から腹腔内に漏出した腫瘍が腹膜に転移することを記載し、腹膜についても大網、小網、骨盤腹膜、左右横隔膜下腹膜、被膜、壁側腹膜等の種別が理解出来るように説明すること。

【回答】

腹膜偽粘液腫の説明に「播種性転移」の文言を追記しました。

また、腹膜についての記載をより正確に分かりやすくするため以下の文を追記することなど、修正しました。

「なお、腹膜は、大きくは臓器の表面を覆う臓側腹膜と、腹腔の表面を覆う壁側腹膜に分類されます。それ以外にも、胎児期の発生の途中で作られる膜状の大網や小網、臓器と腹壁をつなぐ腸間膜などがあります。臓器側腹膜には、胃や大腸などの表面を覆います。壁側腹膜は場所により、骨盤内腹膜、横隔膜下腹膜などと呼ばれます（8 ページの図を参照してください）。」

本試験の目的として、「5年生存割合を計算すること」と説明するのは不適切なので、有効な治療法かどうかを調べる趣旨の記載に変えること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、「完全減量切除と周術期腹腔内化学療法の有効性と安全性を調べることを目的とする」との記載に変更しました。

完全減量切除術と姑息的減量手術の違いの説明で、前者は腹膜の腫瘍を切除し、後者はそれを行わないと記載する部分と、後者においても大網を切除すると記載する部分があり、このままでは矛盾していて混乱するので、整理すること。

【回答】

前述したように腹膜には、さまざまな種類があることから、混乱を来さないように、腹膜の説明を追記しました。大網および小網の説明は膜状の腹膜であることを明示し、完全減量切除では通常は切除することのない「壁側腹膜」を切除する旨の記載に変更しました。

完全減量切除術が右半結腸切除術から壁側腹膜切除までの15の手術のうち、いくつかの手術術式を組み合わせで行われることについて、組合せを決める基準を説明すること。また、その術式中、人工肛門造設術を施すのがどのような場合か説明すること。

【回答】

手術術式の組み合わせについては、「腫瘍の播種のある臓器と腹膜の範囲に合わせて」との記載を追記しました。実際には、開腹し肉眼で確認しないとその範囲は分からないのが現状です。人工肛門造設は「直腸を切除した場合に必要となる」ことを追記しました。

完全減量切除術の術前・術後の図について、壁側腹膜と骨盤腹膜・左右横隔膜の区別が不明確であり、大網、小網、胆嚢の識別が出来ず、どのような場合の術後の状況かも不明であるなど、説明不足の点が多いので、総てが明確になるように更に説明を加えること。

【回答】

実際の腹腔内の構造は非常に複雑で、平面図にて全ての臓器を説明できるように記載することが困難です。ご指摘の、「壁側腹膜と骨盤腹膜・左右横隔膜の区別が不明確であり、大網、小網、胆嚢の識別」につきまして、若干の修正を加えました。実際に、患者に説明する際には、立体モデルなどを使用しながら、口頭でわかりやすく説明いたしたいと思います。

また、どのような場合の術後の状態が分かるように、「虫垂原発の腹膜偽粘液腫に対して、以下の手術を組み合わせた場合の術前と術後の模式図を次のページに示します。(以下省略)」との記載を追記し説明することにしました。

マイトマイシンCと5-フルオロウラシルについて簡単に説明し、術中・術後の使分けの理由の説明を加えること。本試験に使用する医療機器についても簡単に説明すること。

【回答】

マイトマイシンC及び、5-フルオロウラシルについて、HIPECには42°Cの高温での使用に適しているマイトマイシンCを使用し、EPICには消化器癌に最も使用実績のある5-フルオロウラシルを使用する旨を追記しました。また、それぞれ、アメリカやイギリス等の海外の主要な施設においてもHIPECおよびEPICに標準的に用いられていることを記載いたしました。更に、それぞれ国内での薬事承認（適応疾患）について記載しました。

本疾患について使用する適応外の医療機器についても、どのようなものを使用するか説明を追記し模式図も追加しました。

ドレーンの除去の時期について説明すること。

【回答】

ドレーンの抜去時期について「ドレーンはEPIC終了後、腹腔内から出てくる液が100ml以下になるのを目安にして抜きます（EPIC終了後3日前後です）」と追記しました。

本治療法のメリットとして示される「5年生存率52～87%」と「治癒」の異同について明らかにすること。

【回答】

同意説明文書で「治癒」と記載したことは、他の既存の治療が対症療法であるのと比較して、本治療がコンセプトとして「治癒」を目指す治療であることを表現するために用いました。したがって、これを補足するために「治癒（腫瘍細胞を全て取り除き再発をさせない）を目指す治療法」と詳細な記載に変更しました。

また、腫瘍等の治癒を定義することは困難ですが、一般に5年生存率が治癒の目安の一つとして評価されるため、具体的な数値として5年生存率の記載をしておりました。これにつきましても、誤解のないように説明を追記しました。

過去に実施された25例の減量切除術後に発生した合併症や周術期化学療法の副作用のみならず、本治療法の成績も説明すること。

【回答】

当院で過去に実施された26例において、最大3.7年間の経過観察での治療成績を追記しました。

本治療法のデメリットとして挙げている合併症のうち、④腹腔内出血、⑥無気肺、⑦肺水腫及び②間質性肺炎について説明を加えること。

【回答】

それぞれの合併症について、説明を追記しました。

本治療法以外の方法について、先ず姑息的減量手術を説明し、その後で完全減量切除術が単独では行われなことをその理由を詳しく説明すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、先ず姑息的減量手術を説明し、その後で完全減量切除が単独では行なわれな旨を詳細に記載しました。

試験のスケジュール表にある検査項目について説明を加えること。

【回答】

ご指摘の踏まえ、スケジュール表にある検査項目について、具体的な内容を表の下に追記しました。

試験期間についての説明に関し、開始予定日と5年の経過観察期間から10年間という試験期間が導き出される理由が不明なので、分かるように記載すること。また参加予定者数も記載すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、目標症例数は75例を目指しており、当院では年間約15例の患者さんを手術していることから、全ての患者が登録されるまで5年間、最後の患者の追跡が終わるまで10年である旨を追記しました。

試験の資金源について、国立国際医療研究センター病院の研究費で実施されることを端的に説明する方が分かり易い。

【回答】

ご指摘を踏まえ、研究費は、国立国際医療研究センター病院の研究費で実施する旨に変更しました。

試験成果の帰属先を説明する際には、特許等の権利が発生する場合について述べていることが明らかになるようにすること。

【回答】

本試験における成果には、特許権に関わるものではありませんが、試験で得られたデータおよび情報の帰属が、国立国際医療研究センターに帰属します。したがって、より分かりやすいように、「試験の成果」を「試験のデータおよび情報」との記載に変更します。

試験に関する問合せ先のみならず、患者相談窓口についても記載すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ「(21) 患者相談窓口」の項を追記しました。

「緩和治療」、「周術期腹腔内化学療法」についても説明すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、「緩和医療」につきましては「(10) 本治療以外の方法」の項の、「①姑息的減量手術」の後に、項立てを行い説明しました。

「周術期腹腔内化学療法」については「(6) 本試験で行なう治療の方法」の「②周術期腹腔内化学療法」にて、説明しております。

用語の説明は初出時に行うこと。

【回答】

ご指摘を踏まえ、初出時に用語の説明を行ないました。

行ずれ・字ずれや余字・脱字を修正すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、記載整備いたしました。

先進医療B031に対する第18回先進医療技術審査部会における指摘事項

先進医療技術名：腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法

日付 平成26年7月16日

所属 国立国際医療研究センター病院、氏名 矢野秀朗

1. 国際医療研究センターでは既に27例の実施経験があるが、術後、退院後の合併症をどの程度の期間までフォローしたのか、など今まで申請者が経験してきた症例に関して、合併症の評価方法と結果について先進医療実施届出書、試験実施計画書、同意説明文書等に詳細な記載が求められる。

【回答】

当院での実施経験のある27例のうち、完全減量手術を行えた21例についての術後および退院後の合併症についての詳細を以下の通り追記しました。

- ① 先進医療実施届出書の4. 予測される安全性情報 (p10-11)
- ② 試験実施計画書の8.1 減量切除 (CRS) により予測される有害事象、8.2 周術期腹腔内化学療法 (PIC) より予測される有害事象、8.3 減量切除 (CRS) と周術期腹腔内化学療法 (PIC) の併用療法における海外での治療関連の有害事象など (p24-26)
- ③ 同意説明文書の(8) 本治療のデメリット・(9) 当院での治療実績 (p. 11-12)

2. 同意説明文書の内容が依然としてわかりづらい。以下、対応すること。

2-1. 同意説明文書に記載すべき倫理審査委員会に関する記述が欠落しているので、(1)の項目に追記すること。

2-2. (6) ①の術前図に、右半結腸の文字を入れること。

2-3. (10) ①の「小腸に病変がある場合には肉眼的に確認できる腫瘍を全て取り除くことはできないため手術中に姑息的減量切除に変更となることもあります。」の記述は、姑息的減量手術の説明というよりは、本試験で行う治療方法の説明の一部と考えられ、この部分に記載すると分かりにくいので、必要であれば(6) ①のアンダーライン部分に記載する方が良い。

2-4. (11)の試験スケジュール表の血液検査欄の、後観察3ヶ月毎欄と6ヶ月毎欄に記入すべき×印が欠落しているので、補充すること。

2-5. (23) 患者相談窓口について、治験管理室のみならず院内の患者相談を専門的に受付ける窓口も記載し、双方の内線番号を付記すること。

【回答】

<2-1 について>

同意説明文書の(1)はじめにの項目に、当院の倫理委員会で承認されている旨を追記いたします。

<2-2 について>

(6) ①の術前図に、右半結腸の文字を記入します。

<2-3 について>

ご指摘を踏まえまして、記載場所の変更を行い、合わせて記載整備をいたします。

<2-4 について>

腫瘍マーカーとして CEA および CA19-9 を 3 ヶ月および 6 ヶ月に測定することになっており、その他の血液検査については 3 ヶ月および 6 ヶ月毎に測定することにはなっておりません。したがって、同意書の(11)の試験スケジュール表について、「腫瘍マーカー」を「血液腫瘍マーカー」と変更することで対応いたします。

<2-5 について>

患者相談窓口については、患者相談窓口という名称ではありませんが、治験および先進医療 B については治験管理室が患者相談窓口としての実質的な業務を行っております。本試験についても担当 CRC が決まっております相談窓口業務を行いません。したがって、患者相談窓口については、このまま治験管理室とし、内線番号を付記することといたします。

3. 腹膜偽粘液腫には通常のがん性腹膜炎様の病態を呈し予後不良なものから、軽症で比較的予後の良いものまで幅広いものが含まれています。腹膜切除の効果が期待しがたい予後不良な症例まで含めて本試験を実施することの妥当性について検討し、登録基準、除外基準を再考すること。

【回答】

腹膜偽粘液腫の病理診断について術前に確定することは非常に困難です。術前に病理診断を行なうために試験的な腹水穿刺を行うことが考えられますが、

腹腔内に蓄積したゼリー様物質を吸引することは容易ではなく十分量の検体が採取できないことがほとんどです。また、採取されたゼリー様物質の中に腫瘍細胞が含まれていないことも多いです。更に、細胞診では正確な組織診断を行なうことは出来ず、予後因子としての病理組織診断は、切除標本でしか行なうことが出来ません。

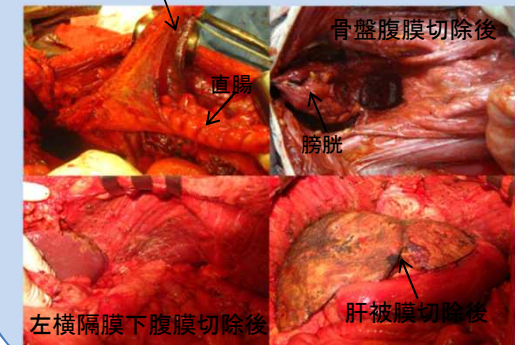
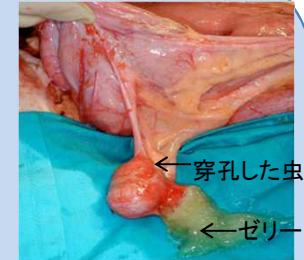
また、本試験の有効性の解析対象集団は、完全減量切除を施行し得た全適格例のみとなります。完全減量切除が達成できない患者においては腹膜切除の意義がありません。開腹して浸潤傾向のある癌性腹膜炎様の病態を呈する患者については試験途中でも腹膜切除を行わず姑息的減量切除で手術は終了します。

なお、選択基準にあるように、リンパ節転移および肝転移のない症例を組み入れる限りにおいて、当院では27例中21例(77.8%)の患者で完全減量切除を達成することが出来ております。開腹前にCT等にて癌性腹膜炎様の病態であるか否かを明確な基準をもって診断することが困難であることから、特に、登録基準および除外基準について変更はいたしません。

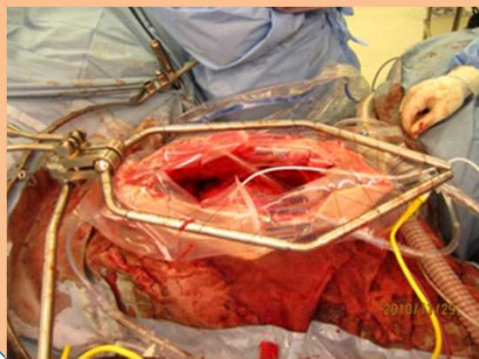
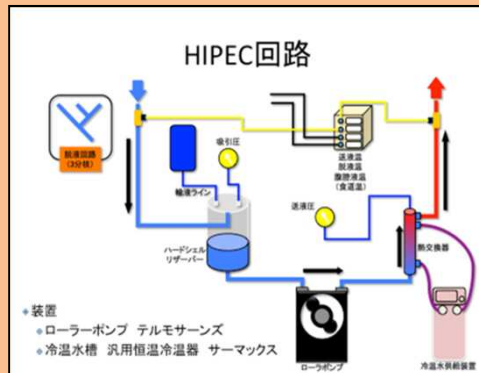
腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法



減量切除術



HIPEC



減量切除(CRS) day0

肉眼的に残存腫瘍が2.5mm以下になるように減量手術を行う

術中腹腔内温熱化学療法(HIPEC) day 0

マイトマイシンC 10mg/m² / 生理食塩水 2000~3000 mL に混ぜて、42-42°C 1時間攪拌

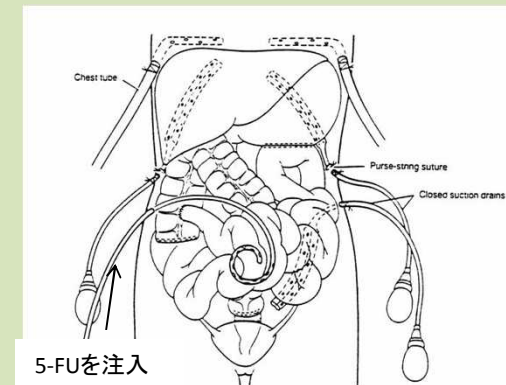
術後早期腹腔内化学療法(EPIC) POD 1~4

5-FU 15mg/kg / 生理食塩水 1000 mL を腹腔内に投与し、24時間毎に薬剤の入れ替えを行う。これを術翌日より4日間連続で繰り返す

効果判定時期及び/または追跡期間

主要評価項目: 5年全生存割合
 副次評価項目: 無病生存、無再発生存、全生存期間の推定
 ・追跡期間は術後5年
 ・ただし、追跡期間中に死亡が確認されない場合は本試験終了時に生存の確認を行う

EPIC



薬事承認申請までのロードマップ

- ・ 先行研究: 腹膜偽粘液腫の診断治療体系の確立に関する国際共同研究
- ・ 試験デザイン: 単施設観察研究
- ・ 期間: 2010年3月～2014年6月
- ・ 全症例数: 27例
- ・ 完全減量切除+HIPEC: 21例, 手術時間: 12時間, 術後入院日数: 22日, 合併症: 33%(Gr3以上), 術死: なし、再発1例
- ・ 姑息的減量切除 : 6例, 手術時間: 8.5時間, 術後入院日数: 27日, 合併症: 17%(Gr3以上), 術死: なし

先進医療

試験薬: マイトマイシンC、5-フルオロウラシル

先進医療での適応疾患: 腹膜偽粘液腫

- ・ 試験名:
腹膜偽粘液腫に対する減量切除と周術期腹腔内化学療法に関する前向き試験
- ・ 試験デザイン:
単施設前向き単アーム介入試験
- ・ 期間: 2014年8月～2024年7月(登録期間5年、追跡期間5年)
- ・ 被験者数: 75名
- ・ 主要評価項目: 5年生存割合
- ・ 副次評価項目: 無病生存期間、無再発生存期間、全生存期間

欧米での現状

薬事承認: 米国(無) 欧州(無)

総説記載: (有)

・ New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? Lancet Oncol. 2006 15;98:277-82.

・ Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). J Surg Oncol. 2008 15;98:277-82.

選択基準:

- 1) 臨床的に腹膜偽粘液腫である症例
- 2) 術前評価にて遠隔転移のない症例
- 3) Performance Status (ECOGの基準): 0～1の症例
- 4) 年齢20歳以上80歳以下

申請に至らなければ

新しいデザインの
治験等を検討

薬事承認申請検討

【別添 1】「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」の
申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・独立行政法人 国立国際医療研究センター病院

2. 協力医療機関

- ・なし

3. 参加予定医療機関

- ・なし

【別添2】「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」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：

(1)フルオロウラシル、マイトマイシンC

腹膜偽粘液腫

(2) メラカルディオプレギアポンプ、メラデジタル温度計、ルアーロック式温度センサー、メラエクセライン回路N、メラリザーバー、メラ熱交換器、プールサクションチューブ、ソラシックLCU-UKカテーテル、LHコネクター

術中温熱化学療法における抗がん剤の還流

効能・効果：

腹膜偽粘液腫に対する抗腫瘍効果

腹膜偽粘液腫（pseudomyxoma peritonei、以下PMP）は、1884年に卵巣原発のPMPに対してWerthが初めて命名したものであり、その後1901年にFraenkelが虫垂原発のPMPを初めて報告した。PMPは非常に稀な疾患であり、イギリスやオランダでは年間100万人あたり2人程度と報告されている。我が国もしくはアジアにおいては十分な疫学調査が行われておらず、PMPの正確な頻度は不明であるが100万人あたり1~2人程度と考えられている。PMPの原発部位は、ほとんどの場合虫垂で、卵巣や結腸、稀に胃、胆嚢、膵、尿管などの場合もある。

PMPの多くは虫垂の粘液産生腫瘍（低異型度癌）が破裂して腹腔内に多量の粘液を貯留した病態である。このゼリー状の粘液は時間とともに増加し、腹腔内に充満する。多くのPMPが血行性転移やリンパ行性転移を来さないことから、従来、良性疾患と考えられていたが、本疾患は時間とともに腹腔内に充満するゼリーにより様々な症状を有するようになり、やがて、腸閉塞、無気肺、肺炎等を繰り返し致死的となる。したがって、「せいぜい境界病変（at best, borderline malignancy）」と表されるべき病態と考えられている。

初発症状としては、腹部膨満、腹部腫瘍、骨盤腫瘍などが多いが、急性虫垂炎や鼠径ヘルニアとして発症して診断に至る場合もある。腹部腫瘍の原因は腫大した大網（Omental Cake）であったり、卵巣腫瘍であったりすることが多い。

PMPに対して、海外の一部の施設において姑息的な減量手術を繰り返す治療が行われていたが、5年生存率34~67%、10年生存率21~32%とその長期予後は不良であった。しかし、1980年代になると、腹膜切除（peritonectomy）を加えた減量切除（cytoreductive surgery、以下CRS）と周術期腹腔内化学療法（perioperative intraperitoneal chemotherapy、以下PIC）というアプローチがSugarbakerにより提唱され、現在では長期予後の改善が得られるようになった。PICは術中温熱化学療法（hyperthermic intraperitoneal chemotherapy、以下HIPEC）と術後4~5日間行われる術後早期腹腔内化学療法（early postoperative intraperitoneal chemotherapy、以下EPIC）の組み合わせで行われる。HIPECには多くの施設でマイトマイシンC（以下、MMC）が使用されており、施設によってはシスプラチン（以下、CDDP）なども併用されている。EPICはフルオロウラシル（以下、5-FU）やパ

クリタキセル（以下、TXL）等を術後4～6日投与するのが一般的である。CRSとPICの併用により、最近ではPMPの術後の5年生存率は52～96%、10年生存率は74～76%とヒストリカル・コントロールと比較して長期の生存が期待でき治癒が望めるようになった。欧米諸国では各国に数か所の専門のセンターが設置され、標準的治療としてCRSとPICが行われている。下表に海外で行われたCRS+PICの長期成績を示す。

代表者	地域	報告年	症例数	PIC	全生存率(%)		
					3年	5年	10年
Sugarbaker	Washington,DC	1999	358	HIPEC(MMC)+EPIC(5-FU)	-	86	76
McGregor	Vancouver	2002	11	EPIC(MMC + 5-FU)	60	-	
Deraco	Milano	2004	33	HIPEC(MMC + CDDP)	96	96	
Piso	Regensburg	2005	28	HIPEC(MMC or CDDP)	-	-	-
Glehen	Lyon	2005	27	HIPEC(MMC + CDDP)	78	52	
Zoetmulder	Amsterdam	2006	103	HIPEC(MMC)	71	60	
Loggie	Wiston-Salem	2006	110	HIPEC(MMC)	59	53	-
Morris	Sydney	2006	50	HIPEC(MMC)+EPIC(5-FU)	69	69	
Moran	Basingstoke, UK	2011	289	HIPEC(MMC)+EPIC(5-FU)	-	87	74

Sugarbakerによって提案されたCRSとPICは、腹腔内の可視可能な全ての腫瘍を切除し（径2.5mm以上）、さらに残存腫瘍（径2.5mm未満）を抗がん剤によって死滅させる治療である。PICとして実施されるHIPECでは多くの施設でMMCが使用されており、Sugarbakerらの方法に則って行われている。一部の施設ではCDDPの併用等を行っている。本試験では最も報告症例数の多い、Moranの方法にしたがって、MMC 10 mg/m²を2000～3000 mLの41℃～42℃の温生食に溶解し、CRS終了直後に1時間腹腔内に還流させることとした。

PICの臨床応用が始まった初期にはEPICは施行されていなかったが、最近ではSugarbakerやMoranをはじめ、多くの施設でPICに加えEPICの併用も行いうようになってきている。本試験では、最も症例数の多いMoranらの方法に準じて、5-FU 15 mg/kgを1000～2000 mLの温生食に溶解したものを腹腔内に投与し24時間毎に、薬剤の入れ替えを行う。これを術翌日より4日間連続で施行する。

【別添3】「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」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

選択基準

- 1) 臨床診断上、腹膜偽粘液腫と診断されている患者
- 2) 登録前3ヶ月以内の腹部CTにて肝転移及びリンパ節転移のない患者
- 3) PMPに対して放射線療法を未施行の患者
- 4) PMPに対して術前の1ヶ月以内に化学療法未施行の患者
- 5) 年齢が20歳以上80歳以下の患者
- 6) Performance Status (ECOGの基準) が0~1の患者
- 7) 登録前14日以内の最新の検査値が、以下の全てを満たす患者
 - ①白血球数 $\geq 3000/\mu\text{L}$
 - ②好中球 $\geq 1500/\mu\text{L}$
 - ③ヘモグロビン $\geq 8.0 \text{ g/dL}$
 - ④血小板 $\geq 100000/\mu\text{L}$
 - ⑤総ビリルビン $\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
 - ⑥AST $\leq 150 \text{ IU/L}$
 - ⑦ALT $\leq 150 \text{ IU/L}$
 - ⑧クレアチニン・クリアランス推定値 $\geq 50 \text{ mL/min}$

CcrはCockcroft-Gaultの式を用いる。

男性 $\text{Ccr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$

女性 $\text{Ccr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}\}$
- 8) 妊娠可能な女性の場合、挙児希望がなく登録から7日以内の妊娠検査の結果が陰性であること。
- 9) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られていること。

除外基準

- 1) 活動性の重複がん（同時性重複がん及び無病期間が5年以内の異時性重複がん。ただし局所治療により治癒と判断される上皮内癌（Carcinoma in situ）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がんに含まない）
- 2) 不安定狭心症（最近3週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、または6ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する患者。
- 3) コントロール不良なうっ血性心不全、不整脈などの重大な心疾患を有する患者。
- 4) 肺線維症、間質性肺炎のいずれか、もしくは両肺疾患の合併、及び、既往歴を有する患者。それらを疑う画像所見を有する患者。
- 5) 妊娠中、授乳中の女性。または適切な方法で避妊を実施しない女性
- 6) 精神的または法律的な観点から自由意思による適切な同意が疑われる患者
- 7) その他、担当医が安全性の観点から不適切と認めた者

【別添4】「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」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

有効性

- ・主要エンドポイント：5年全生存割合
 - ・副次エンドポイント：DFS、RFS、OSの推定
- 追跡期間：術後5年（追跡期間中に死亡が確認されない場合は本試験終了時に生存の確認を行う）

安全性

プロトコール治療開始から、プロトコール治療の完了日より30日までの有害事象は、因果関係によらずCTCAE v4.0（Common Terminology Criteria of Adverse Event）に従い、全て収集する。プロトコール治療の最終日から31日以降の有害事象は、プロトコール治療との因果関係がありと判断されるもののみを収集する。

下記の項目については減量手術施行日から1週間毎、プロトコール治療完了日より30日まで評価を行う。

- ① 疾患（縫合不全、腹腔内出血、腸閉塞、創感染、肺炎、敗血症、腹腔内膿瘍、尿路感染症、カテーテル感染、偽膜性腸炎、呼吸不全、無気肺、肺水腫、肺塞栓、深部静脈血栓、肝不全、腎不全、間質性肺炎）
- ② 臨床検査（白血球減少症、血小板減少症、貧血、好中球減少症、肝機能障害、腎機能障害）
- ③ 自覚症状（嘔吐、下痢、倦怠感、皮疹）

【別添5】「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」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：

登録開始日：2013年8月（予定）

登録期間：5年（2013年8月1日～2018年7月31日）

追跡期間：CRS実施日を起点として5年

全試験期間：10年（2013年8月1日～2023年7月31日）

予定症例数：予定登録患者数：75名

既に実績のある症例数：27例。そのうち、21例は今回と同様の治療レジメン

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	虫垂原発 腹膜偽粘 液腫	(自) 2011年12月7日	生存	2011.12/12 完全減量切除＋ HIPEC、EPIC 施行。術後合併 症なし。現在無再発生存。
年齢 48歳 性別 男・女		(至) 2011年12月27日		
整理番号2	虫垂原発 腹膜偽粘 液腫	(自) 2012年3月5日	生存	2012.3/7 完全減量切除＋ HIPEC、EPIC 施行。術後合併 症なし。現在無再発生存。
年齢 32歳 性別 男・女		(至) 2012年3月29日		
整理番号3	卵巣原発 腹膜偽粘 液腫	(自) 2012年10月15日	生存	2012.10/18 完全減量切除＋ HIPEC、EPIC 施行。術後合併 症なし。現在無再発生存。
年齢 38歳 性別 男・女		(至) 2012年11月1日		

他 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		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号2		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		
整理番号3		(自) 年 月 日		
年齢 歳 性別 男・女		(至) 年 月 日		

他 例（病名ごとに記載すること）

予定症例数の設定根拠：

閾値5年生存率を50%、期待5年全生存割合を65～75%と設定する。片側有意水準（ α エラー）を0.05、検出力（ β エラー）0.8、登録5年、追跡5年としSWOG statistical tool

(<http://www.swogstat.org/statoolsout.html>)の one arm survival を用いて必要症例数を算出すると以下ようになる。

閾値 5 年全生存割合	期待 5 年全生存割合	必要症例数
50%	65%	52 例
50%	70%	29 例
50%	75%	18 例

上記の計算に基づき、脱落例 10%を考慮すると 5 年生存割合 65%を検出するためには適格例 60 例が必要となる。患者登録見込みに基づき年間登録数を 10~15 例程度と判断し、そのうち完全減量切除となる患者は約 80%と仮定すると、年間 8 例から 12 例が適格症例となる。そこで、登録期間は 5 年とする(症例数の集積が不十分な場合は 2 年まで延長する)。生存期間に差を見出すには 5 年は必要であることから、追跡期間は 5 年とした。

【別添6】「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」の治療計画（申請書類より抜粋（一部修正））

6. 治療計画

手術適応と手術法の選択

外科、腫瘍内科、消化器科、放射線科、病理等にまたがる合同カンファレンスを開催し、術前診断や全身状態、手術リスク、術後管理等の周術期管理を含めた検討を行う。

手術適応については上記カンファレンスにて協議するが、必要に応じイギリスの協力医学専門家に画像・臨床情報を送付し意見を求める。基本的には、臨床経過及び症状、画像診断（特に、小腸の巻き込まれ具合）、腫瘍マーカー等によって判断する。一般的に CRS と PIC の適応となるのは、腹膜偽粘液腫の低悪性度のもので、術前に把握できる因子としては、病歴から緩徐な発育を示すもの、腫瘍マーカーが正常に近いもの、CT にて小腸及び小腸間膜が腫瘍に巻き込まれていないものなどが挙げられるが、最終的には手術時の開腹所見で判断することとなる。また、腸閉塞、著名な腹満、呼吸苦、腹部コンパートメント症候群等の症状を有する場合は、症状緩和を目的に姑息的手術の適応となる場合がある。

登録

① 登録の手順

担当医は、対象患者が適格規準を全て満たし除外規準のいずれも該当しないことを確認し、参加登録適格性確認票に必要事項をすべて記入の上、データセンターに送付し、症例の登録を申請する。

② 登録に際しての注意事項

- 1) 試験治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) データセンターは、登録適格性確認票の内容を確認し、不備があった場合は、その内容を担当医師に確認の上、全ての基準が満たされた後、登録を受け付ける。登録確認通知の送付をもって、登録完了とする。
- 3) 登録完了後データセンターから担当医に送付される「登録確認通知」は保管する。
- 4) データ研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された患者は登録取り消し（データベースから抹消）はされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録番号を採用する。
- 5) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかにデータセンターに連絡すること。

治療計画

(1) 減量切除（CRS）： day 0

腫瘍を肉眼的に全て切除もしくは可及的に（残存病変の大きさが 2.5 mm 以下となるよう）切除した後、下記の HIPEC を行い、その後消化管吻合を行い、ドレーンを留置し閉腹する。必要があれば一時的人工肛門を造設する。術後は ICU 病棟に入室とする。

手術は下記の術式の組み合わせとなる。

- 1) 右壁側腹膜切除

- 2) 右半結腸切除、
- 3) 左壁側腹膜切除
- 4) 骨盤腹膜切除
- 5) 低位前方切除
- 6) 子宮・付属器切除
- 7) 右横隔膜下腹膜切除
- 8) 肝被膜切除
- 9) 胆摘
- 10) 左横隔膜下腹膜切除
- 11) 大網切除
- 12) 脾摘
- 13) 小網切除
- 14) 胃切除
- 15) 人工肛門造設
- 16) 全結腸切除
- 17) その他

(2) 術中腹腔内温熱化学療法 (HIPEC) : day 0

外科的切除によって肉眼的に病巣を可及的に完全に切除した後、消化管吻合を行う前に HIPEC を施行する。ただし、完全減量切除（残存腫瘍が 2.5mm 以下）でない場合には HIPEC は施行せず、当該症例は主解析には含めない。

腹壁を拳上したうえで(colosseum technique)、MMC 10 mg/m²（最高 20 mg/body まで、70 歳以上の高齢者では 2/3 に減量）を生理食塩水 2~3 L に混ぜ、41~42℃にて 1 時間攪拌する。

(3) 術後早期腹腔内化学療法 (EPIC) : POD 1~4

5-FU 15 mg/kg（最高 1200 mg/body まで、70 歳以上の高齢者では 2/3 に減量）を 1000~2000 mL の温生食に溶解したものを腹腔内に投与し、24 時間毎に薬剤の入れ替えを行う。これを術翌日より 4 日間連続（POD 1~POD 4）で施行する。なお完全減量切除ではない場合は EPIC を施行せず、主解析に含めない。

併用療養・支持療法

(1) 推奨される支持療法

以下の併用・支持療法が推奨される。ただし、行わなくてもプロトコール逸脱とはしない。

- 1) HIPEC において尿量の確保のために、ドパミンの少量持続投与を行う。
- 2) HIPEC において尿量の確保のためフロセミドの投与を行う。
- 3) POD 5 まで感染予防目的にセフメタゾン承認用量内での投与を行う。
- 4) 抜管まで鎮静目的にてプロポフォール承認用量内での投与を行う。
- 5) 硬膜外麻酔は承認薬剤を使用する。

(2) 許容される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法は必要に応じて行ってもよい。

1) G-CSF

G-CSFは下記に示す承認・用法用量に従って投与する。予防的投与は行わない。

<開始時期>

好中球 750/ μ L未満で発熱（原則として38°C以上）がみられた場合

好中球 500/ μ Lが観察された時点

<中止時期>

好中球が最低値を示す時期を経過後、5000/ μ L以上に達した場合は投与を中止する。

好中球が2000/ μ L以上に回復し、感染症が疑われるような症状がなく、G-CSFに対する反応性から、患者の安全が確保できると判断した場合には、G-CSFの中止、減量を検討する。

2) アルブミンの投与

術中及び術後、必要に応じてアルブミンの投与を行う。

(3) 許容されない併用療法・支持療法

プロトコル治療中は以下のいずれの治療も行わない。以下の治療を行った場合はプロトコル逸脱とする。

1) 放射線療法

2) 本レジメン以外の抗がん剤（ただし、再発の確認後は他の抗がん剤の使用可能）

(4) 後治療

プロトコル治療後は、再発が確認されるまで、抗がん剤の投与及び放射線照射は行わない。

再発後の抗がん剤の使用及び放射線照射、再手術について特別な規定は定めない。

【別添 7】「腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法」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：腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法。	
適応症：腹膜偽粘液腫	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （一般外科又は消化器外科）・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> （日本外科学会専門医）・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （10）年以上・不要
当該技術の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> （5）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（5）例以上・不要 〔それに加え、助手又は術者として（10）例以上・不要〕 術者：完全減量切除と術中温熱化学療法を一連の術式として開腹から閉腹まで実施できる。助手：完全減量切除と術中温熱化学療法を理解し、開腹から閉腹まで術者のアシストができる。
その他（上記以外の要件）	
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> （外科・内科・麻酔科・放射線科）・不要
実施診療科の医師数 注 2)	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 具体的内容：日本外科学会専門医 3 人以上
他診療科の医師数 注 2)	要・ <input checked="" type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 （薬剤師、臨床工学技士等）	<input checked="" type="checkbox"/> （臨床工学技士）・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> （400 床以上）・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> （7 対 1 看護以上）・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> （ ）・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
院内検査（24 時間実施体制）	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要
他の医療機関との連携体制 （患者容態急変時等）	<input checked="" type="checkbox"/> ・不要 連携の具体的内容：術後の経過観察が長期となるため、患者の居住地が遠方の場合に、急変時や何らかの症状があるときなど、治療経過などの提供といった近隣医療機関との連携が必要。ただし、自施設で対応可能であれば不要

様式第9号

医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：試験開始時及び重大な有害事象発生時
医療安全管理委員会の設置	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	<input checked="" type="checkbox"/> 要（ 5 症例以上）・不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カサセ リングの実施体制が必要 等）	腹膜偽粘液腫に対する完全減量切除を行うことができる 施設
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）・ <input checked="" type="checkbox"/> 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。