

先進医療 B 総括報告書に関する評価表（告示旧6）

評価委員 主担当： 平田

副担当： 山本

技術専門委員： 上野

先進医療 の名称	腹膜偽粘液腫に対する完全減量切除術における術中のマイトマイシンC腹腔内投与及び術後のフルオロウラシル腹腔内投与の併用療法
申請医療 機関	国立国際医療研究センター病院
医療技術 の概要	<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、腫瘍を完全に取り除く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、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。</p> <p>本研究では、腹膜偽粘液腫症例に対して減量切除と周術期腹腔内化学療法（術中腹腔内温熱化学療法及び術後早期腹腔内化学療法）を行い、有効性と安全性の評価を行った。</p> <p>主要評価項目： 5年全生存割合</p> <p>副次評価項目： 安全性評価基準：完全減量切除による術後合併症及び周術期腹腔内化学療法による薬物有害反応 有効性評価基準：(1)全生存期間の推定、(2)無病生存期間の推定、(3)無再発生存期間の推定</p> <p>予定症例数：75例（登録症例数：75例） 試験期間：2014年11月～2022年6月</p>

<p>医療技術 の試験結 果</p>	<p>有効性の評価結果</p> <p>PPS解析対象例60例の5年全生存割合は、76.7%（95%信頼区間：63.8%～85.5%）であった。FAS解析対象例75例の5年全生存割合は66.7%（95%信頼区間：54.8%～76.1%）、プロトコール治療完遂例50例の5年全生存割合は80.0%（95%信頼区間：66.0%～88.7%）、FAS2解析対象例60例の5年全生存割合は、76.7%（95%信頼区間：63.8%～85.5%）であった。</p> <p>安全性の評価結果</p> <p>FAS解析対象例の完全減量切除術施行例における「術後合併症/薬物有害反応」発現率は、75.8%（47/62例、95%信頼区間：63.3%～85.8%）、姑息的減量切除術における「術後合併症/薬物有害反応」発現率は、27.3%（3/11例、95%信頼区間：6.0%～61.0%）であった。完全減量切除術後の化学療法（周術期腹腔内化学療法）実施例における「術後合併症/薬物有害反応」発現率は、術中腹腔内温熱化学療法＋術後早期腹腔内化学療法完遂例では75.0%（39/52例、95%信頼区間：61.1%～86.0%）、術中腹腔内温熱化学療法＋術後早期腹腔内化学療法途中中止例では100.0%（3/3例、95%信頼区間：29.2%～100.0%）、術中腹腔内温熱化学療法のみ（術後早期腹腔内化学療法未実施）例では71.4%（5/7例、95%信頼区間：29.0%～96.3%）であった。</p> <p>結論</p> <p>主要評価項目の主解析であるPPS解析対象例60例の5年全生存割合の95%信頼区間下限値63.8%は閾値として設定した50%以上であり、点推定値の76.7%は期待値として設定した65～75%を上回る成績であったことから、腹膜偽粘液腫に対する完全減量切除術における術中のマイトマイシンC腹腔内投与及び術後のフルオロウラシル腹腔内投与の併用療法の有効性が確認された。ただし、「術後合併症/薬物有害反応」含め有害事象が高率に発現するため安全性に十分注意する必要がある。</p>
<p>臨床研究 登録ID</p>	<p>JRCTs031180254</p>

主担当： 平田構成員

有効性	A . 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。 <input checked="" type="checkbox"/> B . 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。 C . 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。 D . 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。 E . その他
-----	---

コメント欄：

本試験の主要評価項目である PPS 解析対象例における 5 年全生存割合は 76.7% であり、閾値として設定した 50% を 95% 信頼区間下限値が上回っていることから、計画時に設定した基準は満たしている。しかしながら本試験における閾値等の設定根拠となるエビデンスの頑健性が担保できているといえないことやシングルアーム試験であることから結果の解釈には限界があるものの、主要評価項目の結果だけでなく副次評価項目である無病生存期間や無再発生存期間等の結果や各組織型別の 5 年全生存割合の結果は海外で実施された完全減量切除 + 周術期腹腔内化学療法の先行研究データと比較しても遜色ない結果を踏まえると、本試験の併用療法は一定の有効性はあると判断する。ただ、限られた症例でシングルアーム試験であることを考慮すると、従来の医療技術を用いるよりも大幅に有効であるとまでは判断できず、B の従来の医療技術を用いるよりもやや有効であると判断する。

安全性	A . 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B . あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) <input checked="" type="checkbox"/> C . 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D . その他
-----	---

コメント欄：

本試験で認められた有害事象は、基本的に既知の事象・予期される事象であるが、Grade3 以上の有害事象は高頻度に認めていることから、C と判断する。その多くは肝胆道系酵素の上昇や血球減少であり、手術関連死亡や再手術は認めず保存的治療で回復が得られているものの、当該治療を熟知した医師を中心としたチームでの管理及び適切な症例選択が必要と考える。

技術的成熟度	<p>A．当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B．当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p><input type="checkbox"/> C．当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p>D．その他</p>
--------	--

コメント欄：

本試験で実施された医療技術は、高度な侵襲を伴い高頻度で重篤な有害事象が発生することが予想されることや日本国内で一般的に実施されていない医療技術が含まれていることを踏まえると、実施可能な施設は限定され、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制でなければ適切に行うことは困難と考え、Cと判断する。

総合的なコメント欄	<p>本試験の結果から、腹膜偽粘液腫に対する完全減量切除術における術中のマイトマイシンC腹腔内投与及び術後のフルオロウラシル腹腔内投与の併用療法は一定の有効性はあると判断するが、安全性に関しては重篤な有害事象の発現は高頻度に認められ、本技術の標準化や均てん化が今後の課題と考える。</p>
-----------	--

薬事未承認の医薬品等を伴う医療技術の場合、薬事承認申請の効率化に資するかどうか等についての助言欄	<p>本試験の対象が希少疾患であることを踏まえると、本試験で得られたデータは意義があると考え。本試験での症例数は少ないことから、適切な承認条件を付すことにより、市販後の安全性を確認できる場合には添付資料の一つになりうると考える。</p>
--	--

副担当： 山本構成員 _____

有効性	<p>A．従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B．従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C．従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D．従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p><input type="checkbox"/> E．その他</p>
-----	---

コメント欄： 主の解析対象集団における結果として、60 例の 5 年全生存割合は 76.7% (95%信頼区間：63.8%～85.5%)であった。症例数設計時に想定していた閾値 50%を当該信頼区間下限値が上回っていることから併用療法の有効性を述べられている。点推定値でも高い生存割合を示しているが、先行研究でも全生存割合のばらつきは大きく、本試験が単群試験であることに鑑みると、従来の医療技術との比較としての言及は難しいため、評価としては「その他」とした。

安全性	<p>A . 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし)</p> <p>B . あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> C . 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり)</p> <p>D . その他</p>
-----	--

コメント欄：重要な有害事象と考えられる「術後合併症/薬物有害反応」の発現割合が高い点やグレード 3 以上の有害事象も高発現しているなど、重大な懸念があるとまでは言えないが、注意を要する点があることから、「問題あり」とした。

技術的成熟度	<p>A . 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>B . 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。</p> <p>C . 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> D . その他</p>
--------	---

コメント欄：本試験における技術については判断できないため主担当の評価に委ねる。

技術専門委員： 上野委員

有効性	<p><input checked="" type="checkbox"/> A . 従来の医療技術を用いるよりも、大幅に有効である。</p> <p>B . 従来の医療技術を用いるよりも、やや有効である。</p> <p>C . 従来の医療技術を用いるのと、同程度である。</p> <p>D . 従来の医療技術を用いるよりも、劣る。</p> <p>E . その他</p>
-----	--

コメント欄：

(1)非盲検単群前向き試験であり、設定根拠となるエビデンスの頑強性が十分に担保できておらず (稀少疾患であるために対照となる従来治療の情報が不足している) 結果の解釈には限界がある点、と (2) 完全減量切除術、術中マイトマイシン C 腹腔内投与、術後フルオロウラシル腹腔内投与のいずれの治療が結果に寄与したかの分析ができない点の 2 点には十分配慮する必要があるが、PPS 解析対象 60 例の 5 年全生存率割合 76.7% (95%信頼区域 : 63.8 ~ 85.5%) をはじめとする生存解析結果は、試験治療が従来の医療技術を用いるよりも大幅に有効であることを示すデータであると考えられる。

安全性	A . 問題なし。(ほとんど副作用、合併症なし) B . あまり問題なし。(軽い副作用、合併症あり) <input checked="" type="checkbox"/> C . 問題あり。(重い副作用、合併症が発生することあり) D . その他
-----	---

コメント欄：

NCD の Annual Report において 2011 年から 2020 年の本邦での消化器手術成績を俯瞰すると、G3 以上の術後合併症の発生率は食道手術 18 ~ 23%、胃・十二指腸手術 8 ~ 10%、直腸手術 9 ~ 10%、肝臓 9 ~ 11%、膵臓 15 ~ 23% である。本研究における FAS 解析対象例におけるプロトコール治療終了後 30 日以内の G3 以上の有害事象発現率 (90.7%) や、同 G4 以上の重篤な有害事象発現率 (38.7%) のデータには化学療法に起因する検査値異常が含まれているものの、一般的に認識されている消化器外科手術の術後合併症発生率と比較して遥かに高率である。本試験治療は高い頻度で重篤の副作用・合併症が生じること、適切な症例選択と厳格な周術期管理が必須である。

技術的成熟度	A . 当該分野を専門とし、経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 B . 当該分野を専門とし、数多くの経験を積んだ医師又は医師の指導の下であれば実施できる。 <input checked="" type="checkbox"/> C . 当該分野を専門とし、かなりの経験を積んだ医師を中心とした体制をとっていないと実施できない。 D . その他
--------	--

コメント欄：

上述の通り、本研究が対象とする試験治療は高い確率で重篤な有害事象を発生させ得る治療である。一方、プロトコール治療と因果関係が否定できないG4以上の重篤な有害事象や手術関連死亡・再手術症例は認めず、保存的治療で回復が得られている。当該分野を専門とした周術期管理と化学療法双方の経験豊かな医師を中心とした医療体制をとることで成立する高侵襲治療であると考えられる。