先進医療会議からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：A4「抗悪性腫瘍剤治療における薬剤耐性遺伝子検査」

令和5年11月14日

所属・氏名：香川大学医学部 脳神経外科
三宅 啓介

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 当該技術の臨床成績について

当該技術については、令和4年7月1日～令和5年6月30日までの実績報告では、貴施設からは1例の実績しか報告がなされませんでした。現在、先進医療A、告示番号4番、「抗悪性腫瘍剤治療における薬剤耐性遺伝子検査」については、臨床研究等を行っているのでしょうか。また、行っている場合は、多施設共同研究なのでしょうか。ご説明をお願いします。

2. 当該技術の臨床成績について

令和4年7月1日～令和5年6月30日までの実績報告における1例については、実際にどのような症例で、どのような遺伝子解析を行って、どのように治療に貢献したのでしょうか。治療経過を含め、当該1例の詳細について、ご説明をお願いします。

【回答】

それぞれの質問に対して、お答え致します。

1. 臨床研究あるいは多施設共同研究について

先進医療A「抗悪性腫瘍剤治療における薬剤耐性遺伝子検査」において、薬剤耐性遺伝子検査が主体となりますので、現時点で臨床研究を行っておりません。そのため、多施設共同研究を行っている状況ではありません。

2. 症例の詳細について

症例は57歳 男性

一過性の左片麻痺を認め、頭部MRI検査を施行したところ、右前頭葉に腫瘍性病変が認められ、当科に紹介となりました。

頭部MRI検査およびPET検査を行い、開頭腫瘍摘出術を施行しました。

免疫染色では、GFAP陽性、Oligo2一部陽性、IDH1 132R陽性、ATRX陽性、p53陰性、Ki-67標識率5%、

1p19q共欠失を認めたため、oligodendroglioma, IDH-mutation, 1p19q co-deletion WHO grade 2と診断されました。

私達が行っている先進医療A「抗悪性腫瘍剤治療における薬剤耐性遺伝子検査」は、multidrug resistant-1(MDR-1)、multidrug resistant associated protein-1,-2,-3,-

4, -5, -6, -7 (MRP-1, -2, -3, -4, -5, -6, -7)、topoisomerase-I、topoisomerase-II、ATP-binding cassette group-2 の PCR 検査ですが、どの遺伝子発現も認められませんでした。

oligodendroglioma, IDH-mutation, 1p19q co-deletion WHO grade 2 に対して保険治療の中で行うことができるテモゾロミド(120mg)内服および放射線治療(拡大局所療法) 1回線量 1.8Gy 30回照射による Total 54Gy を施行し、その後、維持療法としてテモゾロミド(240mg)内服を継続して行っております。

治療開始1年が経過しておりますが、腫瘍摘出腔周囲に浮腫が認められ、今後、腫瘍の再発の有無を検討する予定です。

この先進医療A「抗悪性腫瘍剤治療における薬剤耐性遺伝子検査」は検査の結果から抗がん剤を選択し、テーラーメイド治療を行い、その予後を検討することが目的ではありません。あくまでも保険治療で認められた治療を行います。摘出した脳腫瘍の組織標本から薬剤耐性遺伝子の発現がどうであったかを検討する検査です。治療効果と遺伝子発現を比較する検査ではないという点をご理解いただければ幸いです。悪性脳腫瘍は希少癌であり、保険収載を認められていない抗がん剤の治療効果を検討するにはあまりにも症例数が少ないです。薬剤耐性遺伝子の検査の結果から抗がん剤を選択肢、治療を行い、その治療効果および予後を検討するための検査としてこの先進医療が認められればよかったのですが、悪性脳腫瘍の症例数が少ないため、先進医療を申請した際、認められませんでした。検査であればよいということとなり、現在に至っています。したがって、どの薬剤を選択肢、治療効果がどのような結果であったのか、質問していただいた方と同様に知りたい点ではございますが、それを目的とした先進医療Aではありません。

よろしく願いいたします。

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名： A18「内視鏡的胃局所切除術」

令和5年11月3日

所属・氏名： 大阪国際がんセンター消化管内科 上堂文也

1. 当該技術の臨床成績について

当該技術については、病理学的な断端の評価も大切であると考えております。当該技術において、病理学的なマージンの評価(GISTにおけるR0、R1、Rx率)について、客観的な科学的根拠はございますでしょうか？ご説明願います。

【回答】

大変重要な点のご指摘をいただき、ありがとうございます。われわれも本点は非常に大切と考えています。今回、先進医療として国内7施設で行った本技術の臨床研究ではGIST(n=35)について内視鏡的完全切除率は100%でしたが、組織学的切除断端はR0(n=25, 71%)、R1(n=3, 8.6%)、RX(n=7, 20%)でした(Shichijo S, et al. Dig Endosc. 2023 doi: 10.1111/den.14717)。このような内視鏡と組織の完全切除率の乖離の原因には、①内視鏡切除面が核出術のように腫瘍に近接しているため、電気メスの焼灼効果が被膜に及びR1やRXと判定される、②標本回収時に被膜が損傷する(iatrogenic laceration)、③現在、内視鏡切除された間葉系腫瘍の組織学的切除断端の判定について標準的規準がない、ことなどが原因と考えています。

- ① について腫瘍から0.5-1.0 mm離れた筋層を切除するNo touch内視鏡切除により、GIST(n=92)の組織学的R0率が100%であったという報告があり(Chen T, et al. Endoscopy 2023;55:557-562)、最近では同法による切除を行っています。
- ② について大きな内視鏡切除標本回収のための軟性内視鏡用のフィルム製回収バッグが市販されており、それを用いた標本損傷の無い回収を行っています(Fraile-López M, et al. Endoscopy. 2023;55:E704-E705)。
- ③ については、鏡視下に明らかに腫瘍に触れず切除したにも係わらず、上皮性腫瘍と同様に「最側方切片に腫瘍があるため病理学的には断端不明」や、「病理学的断端判定は困難なため内視鏡的に判断ください」などと診断される場合があります。多施設研究の病理標本については腫瘍専門病理医による見直しを予定しております。早期胃癌の内視鏡切除の断端判定規準が技術の普及と症例の蓄積により改善したのと同様に、GISTの内視鏡切除についても臨床転帰を良く反映した病理学的評価規準が作成されることは、今後必要な重要課題と考えています。

以上

先進医療会議からの指摘事項に対する回答

先進医療技術名：A19「子宮内膜刺激術」

令和5年11月21日

所属・氏名：英ウィメンズクリニック 山本健児

以下の点について検討し、必要に応じて関連書類についても修正してください。

1. 当該技術の臨床成績について

ご提出いただいた、「先進医療に係る定期・総括報告書(別紙7 様式第1号)」については、4ページ目の「結果の要約」において、「結論:対象期間において本技術を適用した症例では62.8%が臨床的妊娠に至った。また周期あたりの臨床的妊娠率50.2%は、対照群である日本産科婦人科学会より報告されている全国で実施された単一凍結胚盤胞移植による妊娠率(2017年の日産婦データ 単一凍結胚盤胞移植の妊娠率39.3%(50223/127858))と比べ有意に高い($P<0.05$)結果となった。」と記載されております。

一方当初、先進医療会議で提出された先進医療実施届出書においては、8ページ目、「3.期待される適応症、効能及び効果」において、「胚盤胞移植は継続培養により移植胚の選択が容易になることや、胚発生と子宮内膜が同調することなどにより、高い着床率を得ることができるとされる移植方法である。しかしながら、その妊娠率は50%前後にとどまっている。」という記載がございまして、対照とするデータに齟齬があるように見受けられます。

こちらの観点について、ご説明をお願いいたします。

【回答】

ご指摘の事項につきまして、先進医療実施届出書8ページ目、「3.期待される適応症、効能及び効果」における、「胚盤胞移植は継続培養により移植胚の選択が容易になることや、胚発生と子宮内膜が同調することなどにより、高い着床率を得ることができるとされる移植方法である。しかしながら、その妊娠率は50%前後にとどまっている。」との記載は届出書添付の文献4)より引用いたしました。当文献には40%と記載されておりますが、先進医療実施届出書への引用の際に50%と誤って記載しておりました。正しくは「その妊娠率は40%前後にとどまっている。」となります。したがって、対照とした日本産科婦人科学会のデータ39.3%と大きく異なることはないと考えます。ご参考までに文献4)および文献4)で引用された元文献も添付いたします。

・文献4) Goto S, et al.: Stimulation of endometrium embryo transfer (SEET): injection of embryo culture supernatant into the uterine cavity before blastocyst transfer can improve implantation and pregnancy rates. Fertil Steril. 2007; 88: 1339-43. PMID: 17559843 (1)

・元文献 Blake D, Proctor M, Johnson N, Olive D. Cleavage stage versus

blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. Cochrane Database
Syst Rev 2005;19(4):CD002118.

以上