

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 |
| <p>コメント欄：</p> <p>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。</p> | |

| | |
|--|---|
| 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 |
| <p>コメント欄：</p> <p>本試験で認めた有害事象は、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。</p> | |

| | |
|--------|--|
| 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。

先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名：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

2023年8月31日

所属・氏名：

国立研究開発法人国立国際医療研究センター

合田良政

照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 本試験の結果を踏まえて、薬事承認申請等を含む今後の開発戦略に関して、現時点での規制当局や企業等との検討状況についてご説明ください。

【回答】

本試験の進捗状況については、マイトマイシン C(MMC)及びフルオロウラシル(5-FU)の製造販売業者である協和発酵キリン株式会社と情報共有を行いつつ、今後の薬事承認申請等に向けて、関連学会(日本腹膜播種研究会・日本大腸肛門病学会・日本消化器外科学会)と協議予定です。本先進医療の審査後、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保険収載にむけて、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議に対し、要望書を提出する予定です。

2. 様式第1号:先進医療に係る定期・総括報告書について

p84、85 において完全減量切除術(N=62)となっておりますが、こちらは選択除外基準逸脱例2例を含んだ数字であるとの認識で間違いありませんか。

その場合、62例の内訳及び解析方法がわかるよう、以下の点を報告書に追記することをご検討ください。

・選択除外基準逸脱例2例についての詳細な説明(この2例は完全減量切除術が施行されているという理解ですが、その点がわかるよう記載ください。)

・安全性の解析にあたって、選択除外基準逸脱例も含んで解析をしていること及びその理由

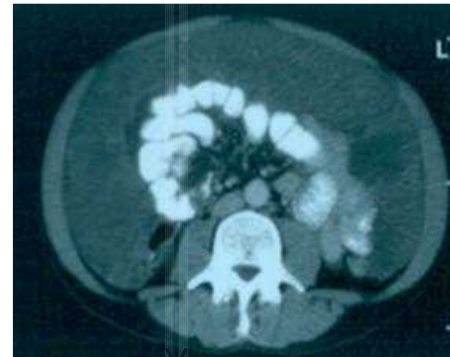
【回答】

ご指摘ありがとうございます。完全減量切除に対する安全性の解析対象は、ご認識いただいております通り、選択除外基準逸脱例を含めて完全減量切除を施行した症例(N=62)となります。選択除外基準に抵触した症例2名も本切除術が施行されており、適切に安全性評価をすることを目的として、本症例も

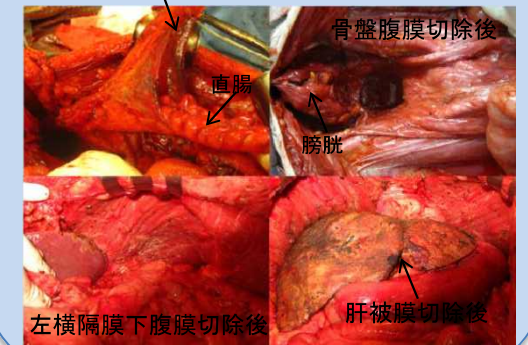
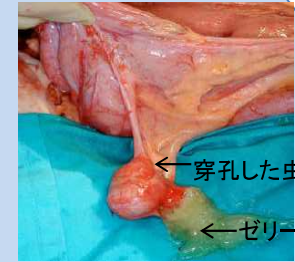
解析に含めております。ご指摘の点については、表 12.1-1 の注釈に「選択除外基準抵触による PPS 除外例含む」と記載してありましたが、記載が不十分でしたので、文中に以下の通り追記いたします。

「FAS 解析対象例の CRS による術後合併症及び PIC による薬物有害反応の集計結果を表 12.1-1 に、CRS による術後合併症及び PIC による最悪グレードを用いた薬物有害反応の集計の結果を表 12.1-2 に示す。なお、本解析の対象は、FAS 症例のうち、安全性評価を目的として減量切除術を施行したすべての症例とする。具体的には、完全減量切除術 62 名(選択除外基準抵触した 2 名を含む)、姑息的減量切除術 11 名を解析対象とした。」と下線部を追記いたしました。

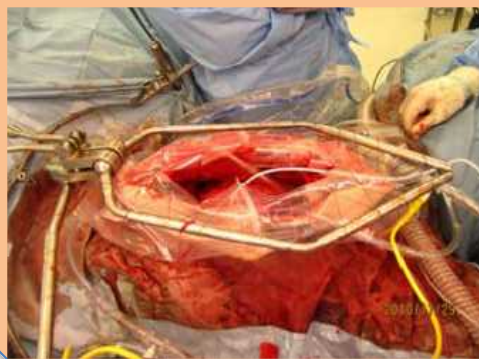
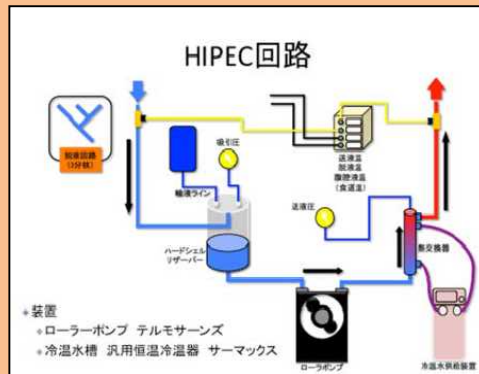
腹膜偽粘液腫の減量切除術に対する周術期腹腔内化学療法



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/を生理食塩水 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

