

先進医療B010に対する第6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：進行胃癌に対する術中腹腔内温熱化学療法

日付 2013年9月10日

所属、氏名 滋賀医科大学医学部附属病院 消化器外科 村田 聡

1. 本研究における治療法の安全性と有効性を示す根拠としては、学会抄録が提示されているが、抄録だけからではその細部の評価が困難である。本申請では細部の評価が必要であることから、原著論文が現時点で無いようであれば、研究が行われた施設に提出された研究計画書および研究結果報告書など、研究の安全性と有用性を科学的に確認できる資料を提出すること。

【回答】

先進医療申請のために滋賀医科大学附属病院において実施された臨床研究に関する「研究結果報告書」を添付いたします。なお、研究計画書については、すでに提出しております「試験実施計画書」をご覧ください。

2. 近年はタキサン系統の薬剤の腹腔内投与により、有望な成績が示されているが、このような新しい方法との比較について言及すること。

【回答】

ご指摘を受けて、先進医療実施届出書の「3. 期待される適応症、効能及び効果」(P13)に治療成績の比較についての記載を以下のように追加しました。

---先進医療実施届出書 (P13)

腹膜播種性転移を伴う胃癌治療として、S-1製剤の内服とタキサン系抗癌剤のパクリタキセル静注に加え、パクリタキセルを腹腔内へ毎週反復投与する第II相臨床試験結果が報告され、治療効果に期待が寄せられている(Ishigami H, et al. Phase II study of weekly intravenous and intraperitoneal paclitaxel combined with S-1 for advanced gastric cancer with peritoneal metastasis. *Ann Oncol.* 2010; 21(1): 67-70.)。この臨床試験の対象には初発胃癌患者の他、再発胃癌患者も含まれているが、この試験のPrimary Endpointである1年全生存率は78%であったと報告されている。奏効率は腫瘍縮小が56%、腹水減少が62%であり、2年全生存率は46%であった。また別の報告では、初発胃癌でCY1またはP1症例に対して、S-1製剤の内服に加え、タキサン系抗癌剤のドセタキセルを腹腔内へ2週間ごとに反復投与する第II相臨床試験では、1年全生存率が70.4%、2年全生存率が33.4%と報告されている(Fushida S, et. al. Society for Study of Peritoneal

Carcinomatosis in Gastric Cancer. Phase I/II study of intraperitoneal docetaxel plus S-1 for the gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. Cancer Chemother Pharmacol. 2013; 71(5): 1265-72.)。

今回の HIPEC 施行症例数は少ないが、1 年全生存率 100%、2 年全生存率 50% であり、統計学的な比較は困難であるものの、CY1 または P1 の腹腔内がん陽性胃癌に対する HIPEC の治療効果は高いことが期待される。CY1 または P1 症例 4 例中 2 例 (CY1、P1 それぞれ 1 例ずつ) は無再発 (無再燃) で経過している (それぞれ術後 30 月と 25 月経過中)。生存期間延長のみならず、無再発 2 例には腹膜播種性再発・再燃にともなう腸閉塞症状、腹水貯留、水腎症などの、極めて不快で QOL を著しく低下させる症状が起こっていないことは注目に値すると考えられる。胃癌手術時、CY1 または P1 であっても、肝転移や遠隔転移が無く (H0, M0)、腫瘍が腹腔内に限局していれば、手術で原発巣と領域リンパ節を郭清した後に HIPEC を施行することは、良い適応になるのではないかと考えられる。まずは、術中に 1 回のみ施行する HIPEC による腹腔内治療の有効性と安全性を検証し、その上でさらなる治療成績向上が必要な場合には、HIPEC の複数回施行や、タキサン系抗癌剤の腹腔内投与の併用など、集学的治療を組み合わせていく方法が考えられる。

3. 指摘事項への回答書(5/17 付)で登録方法に関する改訂が提示され、術前に「仮登録」を行い、術後の最終診断が確認された後に「研究事務局は適格例について登録を行う」と変更された。まず、このような変更をするのであれば「11. 1. 症例の取り扱い」の「治療開始後に不適格と判断された症例 (登録時すでに存在していたと考えられる遠隔転移症例など) については判明時点で本試験を打ち切り、除外して解析する。」との規定を修正する必要が生じる。しかし、そもそも、術前の登録を「仮登録」としてしまうと、本登録に至らなかった症例に仮に安全性上の問題が生じた場合等にその扱いが不明確になる。そのため、このような規定は行うべきではなく、現在「仮登録」とされているタイミングで「本登録」とし、そのような症例に起きた事象については記録・報告すべきである (そのように定めたとしても、症例取り扱いの方針・解析対象集団の定義を丁寧に記述すれば有効性及び安全性の評価上は何の問題も生じない)。また、最終的に本臨床試験を報告する際、術前に登録された症例のうち解析対象集団から除外される症例が生じた場合には、そのような症例全例に対して逐一理由を提示するべきである。「8. 被験者の適格基準及び選定方法」は、上述の点に配慮して再改訂すべきである。

【回答】

ご指摘を受けて、術前の登録を「仮登録」から「本登録」へと改めました。こ

れに伴い、試験実施計画書の記載を次のとおり変更しました。

---試験実施計画書

5. 登録 (P10)

試験担当医師は、対象症例であることを確認後、登録票を記入し、胃癌手術までに、研究事務局及び臨床研究開発センターにFAXにて登録を行う。術後の最終診断が確認されたら、登録票を完成し研究事務局及び臨床研究開発センターにFAXする。研究事務局は適格例、不適格例について必要な症例報告書の提出を試験担当医師に通知する。

6. 試験方法 (P11)

本臨床試験は滋賀医科大学倫理委員会の承認のもと実施されるものとする。またデータの品質管理、書類の保管、管理を臨床研究開発センターが行う。適格基準を全て満たし除外基準のいずれにも該当しない場合、登録適格例とされる。

試験担当医師より試験の説明同意を行い、同意が得られた場合に登録票を研究事務局と臨床研究開発センターへFAXし、事務局にて登録を行う。術後の最終診断が確認されたら、試験担当医師は登録票を完成し研究事務局及び臨床研究開発センターへFAXし、研究事務局は適格例、不適格例について必要な症例報告書の提出を試験担当医師に通知する。

11.1. 症例の取り扱い (P25)

有効性、安全性の評価及び投与状況の解析対象集団は、適格症例のうち薬剤が投与された症例とする。治療開始後に不適格と判断された症例（登録時すでに存在していたと考えられる遠隔転移症例など）については判明時点で本試験を打ち切り、除外して解析する。除外される症例が生じた場合はその理由を記録する。

また、登録票の表現を一部改めました。

---登録票 (P1)

<仮登録>を <術前登録>に変更。

<術後>を <術後登録>に変更。

4. 本技術 (HIPEC) の実施時間を30分とした根拠を考察すること。

【回答】

ご指摘を受けて、先進医療実施届出書の「6. 治療計画」(P20) に、実施時間

の根拠について以下のように追加しました。

---先進医療実施届出書 (P21)

HIPEC の施行方法は様々で、最適とされる HIPEC 施行時間は、いまだ確立されてはいない。他施設の報告では、30-120 分の施行時間がある。我々の方法は腹腔内に満たされた生理食塩水が 42℃になってから抗癌剤を腹腔内へ注入し、いったん温度が下がった後、再び 42℃に到達した時点から 30 分間を HIPEC 施行時間としている。

申請者らが胃癌細胞を用いて MMC, CDDP, 5FU の 42℃での抗腫瘍効果を CD-DST 法で検討したところ、5FU と MMC において、胃癌細胞と抗癌剤の接触時間が 30 分間と 60 分間では、抗腫瘍効果に有意な差はなかった。CDDP においては、60 分間が 30 分間に比べ抗腫瘍効果が有意に高かったが、その上乗せ効果は僅かであった。(別添付資料参照)

研究結果報告書に示した先行症例の治療効果と有害事象の発症から考えると、30 分間でも臨床上十分な治療効果がみられ、比較的短い施行時間が低い有害事象発症頻度に貢献していると考えられる。

5. 副作用の詳細について明確化すること。

【回答】

ご指摘を受けて、先進医療実施届出書の「4. 予測される安全性情報」(P13) の 1 段落目を以下のように変更しました。

---先進医療実施届出書 (P14)

研究結果報告書の表 3 (P8) にあるように、胃癌手術と HIPEC 施行 16 例中、術後合併症の発症は、縫合不全 (Grade2) 1 例 (6. 2%)、腓液漏 (Grade2) 2 例 (12. 5%)、腎機能障害 (Grade1) 2 例 (12. 5%) であった。それまでに滋賀医科大学附属病院消化器外科で施行した同程度の進行度をもつ胃癌に対する胃癌手術後の合併症の発症と比較して、HIPEC を併施することにより、軽度の腎機能障害がやや増加していた。2 例ともに、血中の CRE が一過性に 1. 8mg/dl まで上昇していたが、輸液を十分に行うことにより CRE 値は正常範囲内まで改善した。この腎機能障害の原因として、HIPEC で使用する CDDP による腎毒性が考えられる。もともと侵襲が大きい胃癌手術に加え、HIPEC による熱暴露のために、腹腔内の組織は浮腫を来しやすくなっている。そのため、通常より循環血液量が減少傾向となり、腎血流低下から腎機能低下を助長しやすいと考えられる。周術期には、注意深い輸液管理にて腎保護を心がける必要があると思われる。

なお、HIPEC の先行症例 16 例中に、癒着性腸閉塞や熱傷、骨髄抑制などは

認められなかった。

6. 本技術が腸閉塞（イレウス）に及ぼす影響について考察すること。

【回答】

ご指摘を受けて、先進医療実施届出書の「4. 予測される安全性情報」(P13)に、腸閉塞（イレウス）に及ぼす影響についての記述を次のとおり追加しました。

---先進医療実施届出書（P15）

なお、HIPEC の先行症例 16 例中に、癒着性腸閉塞や熱傷、骨髄抑制などは認められなかった。他施設での HIPEC 後の副作用に関する報告でも、術後腸閉塞が多いとする報告はなかった。(Tuttle T ,et al. Ann Surg Oncol 2006;13(12):1627-32. Elias D, et al. Ann Oncol 2004; 15:781-5. Stephens AD, et al. Ann Surg Oncol. 1999 Dec;6(8):790-6.)

7. 同意書の「費用について」、1 回当たり幾らと書いてあるが、この治療はそもそも 1 回しか行わない治療である。1 回当たり幾らと記載すると、試験治療を複数回実施することをイメージさせるため修正すること。

【回答】

ご指摘を受けて、「1 回当たり」を削除し、次のような記載にしました。

---同意説明文書（P5）

この臨床試験は、厚生労働省において「先進医療」として審査され、承認を受けて実施することとなっています。先進医療に該当する部分には保険が適用されず、その費用は 97,400 円となり、患者さんの自己負担となります。

8. 同意書の「重大な健康被害が生じた場合」の箇所で、その場合の記載があるが、あえて「重大な被害」というのを特掲している。しかし、副作用の所では、重大な被害に関する記載がない。重大な副作用が起こることは稀であるというのであれば、「重大な」とは書かず、「健康被害が生じた場合」としたほうがよいと考えられるので再考すること。

【回答】

ご指摘を受けて、同意説明文書 P5 の「12. 重大な健康被害が生じた場合」の「重大な」を削除し、「12. 健康被害が生じた場合」と変更しました。

9. 最初の臨床試験の説明で、「治療の改善の試みを臨床試験と言い」と定義されているが、その定義を見直すこと。

【回答】

ご指摘を受けて、同意説明文書の記載を次のとおり変更しました。

---同意説明文書 (P1)

私たちの病院では患者さんに対し最善の治療を提供するために、より優れた治療法を見出す努力を行っております。

病気の予防、診断、治療方法の改善、患者さんの生活の質の向上などを目的として、患者さんのご協力を得て行われる研究のことを一般に「臨床研究」といい、そのうち、患者さんに対してまだ認可されていない薬を投与したり、手術を受けていただくことなど（介入）によってその効果や安全性を確認することを「臨床試験」といいます。

そのひとつとして当科では、あなたのような胃がんの患者さんに対して、新しい治療法の開発のための「臨床試験」を行っています。