

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
<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>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。</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。）

【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
コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。） 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。 患者相談等の対応にもなお問題がある。 （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。）	
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。） ○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。 ○（6）①の術前図に、右半結腸の文字を入れること。 ○（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。 ○（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。 ○（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。	

【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。				