

先進医療審査の指摘事項（山中構成員）に対する回答

先進医療技術名：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

日付：平成26年5月28日

所属：国立国際医療研究センター病院

下部消化管外科医長

氏名：矢野秀朗

1. 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。

【回答】

試験実施計画書を作成した後に、PMDAとの事前面談を行なったため、内容に齟齬が生じました。先進医療の結果をもちまして、治験のデザインを考慮する旨へ試験実施計画書を改訂いたします。

2. 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？

【回答】

試験実施計画書では、Lancet oncologyの総説に引用されている個々の臨床試験成績を記載しているために、本総説については記載しませんでした。ご指摘を踏まえて追記します。

ガイドラインについては英国国立医療技術評価機構(National Institute for Health and Care Excellence:NICE)のInterventional Procedure Guidance 56 Complete cytoreduction for pseudomyxoma peritonei (Sugarbaker technique)が2004年に公表されています。

(<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11060/30806/30806.pdf>)。本ガイドランスでは、本手技の効果を検証できる臨床成績は未だ得られていないとした上で、腹膜偽粘液腫の治療として術中温熱化学療法併用下での完全減量切除及びその後の腹腔内化学療法の実施を推奨していると記載されています。この旨も試験実施計画書に追記します。

3. 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？

【回答】

本治療では、抗がん剤を溶かした生理食塩水を一定温度に保ち循環させるために、開心術の際に体外循環としてポンプ等を適応外使用いたします。本治療では精密な圧力のモニタや気泡検出等の必要がなく、当該医療機器は本治療に用いる医療機器の仕様としては過剰な性能を有しています。しかし代替となる他の簡易な製品がないことから、これらの医療機器を使用せざるを得ないというのが実態であります。

本試験計画の立案にあたり、各医療機器メーカーとも今後の薬事承認について協議を行いました。試験結果が判明するのが10年以上後になることや、薬剤の承認がなければ医療機器の承認もあり得ないこともあり、現時点においてはメーカー側からの薬事申請に対する確約は得られておりません。このような状況ですが、本試験においては機器の不具合状況も収集し、今後も薬事承認に関して交渉していきたいと考えております。

4. 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。

【回答】

ご指摘の旨を試験実施計画書の14.8章 臨床研究費用に追記いたします。

5. 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。

【回答】

最も症例数が多く、CRS と PIC の方法が同じである英国の Moran らの施設の報告を参考にしました (Dis Colon Rectum. 2011; 54(3): 293-9)。彼らの成績では5年生存割合が87%、10年生存割合が74%であります。生存割合は患者背景にも左右される可能性があることから、保守的に見積もり5年生存割合を70%前後と期待しました。なお、彼らの論文中には組織型の分布に関するデータの記載はありませんが、申請者の矢野は、英国の Moran の施設に3年間留学して CRS と PIC を当院に導入しており、腹膜偽粘液腫の組織型の分布について当院と大きく変わりがないことを確認しております。

6. 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だと思います。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。

【回答】

腹膜偽粘液腫の histology については Ronnet らにより提唱されました。彼らの報告では、Disseminated peritoneal adenomucinosis (DPAM)、Peritoneal mucinous carcinomatosis with intermediate feature (PMCA-I)、Peritoneal mucinous carcinomatosis (PMCA) のそれぞれの割合は 59.6%、12.8%、及び 27.5%であり、5年生存割合は 84%、37.6%、及び 6.7%でした (Am J Surg Pathol. 1995; 19: 1390-408)。一方、当センターでこれまで実施した腹膜偽粘液腫にて完全減量切除が施行された 21 例の組織学的検討では、上記の各組織型の割合はそれぞれ 66.7%、9.5%、23.8%であり、Ronnet らの報告と大きく変わりません。このように、組織型の分布については国内外であまり違いがなく、本試験に組み入れられる患者の術後に判定される組織型についても今後大きく変化することは考えにくいことから、閾値有効率を 50%と保守的に設定したことに大きな問題はないと考えております。

7. 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？

【回答】

本試験の評価対象となる手術は国内での実施例がきわめて少なく、実施可能な施設も限られています。また、当該治療法の有効性及び安全性について

は世界的にみても未確立であることを勘案すると、本臨床試験において当該治療が無効となれば速やかに治療法を切り替える必要があります。そこで、中間解析を行い、無効の場合は試験中止の決定を行い、観察を打ち切り、結果の早期リリースを行います。

8. 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。

【回答】

本疾患は患者により病変の広がり様々であり腫瘍の状態は開腹状態でないと正確に判断できません。更に、手術は非常に複雑であることから、術者以外の第三者が写真判定などで評価することは非常に困難です。また減量切除終了直後に術中温熱化学療法(HIPEC)を開始する事から、治療開始までに、第三者による確認を行なうことは時間的にも不可能と考えます。従って、第三者による評価を行いません。

9. 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。

【回答】

ご指摘を踏まえまして、プロトコール作成委員の上司にあたるIDMCメンバーを、院外の者に変更いたします。なお、もう1名のIDMC委員については診療科が異なっており、対象となる腹膜偽粘液腫患者を診療することがないことから独立性は担保されおり変更はいたしません。

なお、試験実施体制については、今回の試験実施計画書の改訂にて、「試験実施計画書 別冊」といたします。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員1）に対する回答

先進医療技術名：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

日付 平成26年5月7日

所属 国立国際医療研究センター病院

氏名 矢野秀朗

1. 説明文書が専門用語を多用した簡略なもので、患者さんに理解しやすいものになっていません（術前・術後の図にも一切説明が無いので無意味なものになっています。）。

専門知識の無い一般人でも理解出来るような平易な用語を用いた分かりやすいものに全面改訂して下さい。

【回答】

ご指摘に従いまして、なるべく平易な用語を用い、図の説明も加えるなどして、全面改良いたしました(ver. 1.2.0. 平成26年5月7日)。

先進医療審査の指摘事項（田島構成員2）に対する回答

先進医療技術名：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

日付：平成26年5月28日

所属：国立国際医療研究センター病院

下部消化管外科医長

氏名：矢野秀朗

1. 説明文書について、当初案に比べれば説明が詳しいものになったが、依然として説明の仕方が不適切かつ難解な用語が説明無く使われていて理解しにくい点が多いので、更に改善が必要であり、下記の点を修正すること。
また、患者相談窓口についても追加を要する。

記

- 腹膜偽粘液腫の説明に、虫垂等から腹腔内に漏出した腫瘍が腹膜に転移することを記載し、腹膜についても大網、小網、骨盤腹膜、左右横隔膜下腹膜、被膜、壁側腹膜等の種別が理解出来るように説明すること。
- 本試験の目的として、「5年生存割合を計算すること」と説明するのは不適切なので、有効な治療法かどうかを調べる趣旨の記載に変えること。
- 完全減量切除術と姑息的減量手術の違いの説明で、前者は腹膜の腫瘍を切除し、後者はそれを行わないと記載する部分と、後者においても大網を切除すると記載する部分があり、このままでは矛盾していて混乱するので、整理すること。
- 完全減量切除術が右半結腸切除術から壁側腹膜切除までの15の手術のうち、いくつかの手術術式を組み合わせで行われることについて、組合せを決める基準を説明すること。また、その術式中、人工肛門造設術を施すのがどのような場合か説明すること。
- 完全減量切除術の術前・術後の図について、壁側腹膜と骨盤腹膜・左右横隔膜の区別が不明確であり、大網、小網、胆嚢の識別が出来ず、どのような場合の術後の状況かも不明であるなど、説明不足の点が多いので、総てが明確になるように更に説明を加えること。
- マイトマイシンCと5-フルオロウラシルについて簡単に説明し、術中・術後の使分けの理由の説明を加えること。本試験に使用する医療機器についても簡単に説明すること。

- ドレーンの除去の時期について説明すること。
- 本治療法のメリットとして示される「5年生存率52～87%」と「治癒」の異同について明らかにすること。
- 過去に実施された25例の減量切除術後に発生した合併症や周術期化学療法副作用のみならず、本治療法の成績も説明すること。
- 本治療法のデメリットとして挙げている合併症のうち、④腹腔内出血、⑥無気肺、⑦肺水腫及び②間質性肺炎について説明を加えること。
- 本治療法以外の方法について、先ず姑息的減量手術を説明し、その後で完全減量切除術が単独では行われないうこととその理由を詳しく説明すること。
- 試験のスケジュール表にある検査項目について説明を加えること。
- 試験期間についての説明に関し、開始予定日と5年の経過観察期間から10年間という試験期間が導き出される理由が不明なので、分かるように記載すること。また参加予定者数も記載すること。
- 試験の資金源について、国立国際医療研究センター病院の研究費で実施されることを端的に説明する方が分かり易い。
- 試験成果の帰属先を説明する際には、特許等の権利が発生する場合について述べていることが明らかになるようにすること。
- 試験に関する問合せ先のみならず、患者相談窓口についても記載すること。
- 「緩和治療」、「周術期腹腔内化学療法」についても説明すること。
- 用語の説明は初出時に行うこと。
- 行ずれ・字ずれや余字・脱字を修正すること。

【回答】

個々の指摘事項については次ページ以降に回答します。

同意説明文については、回答に合わせて全面改訂し、ver2.0.0: 2014.05.28としました。

腹膜偽粘液腫の説明に、虫垂等から腹腔内に漏出した腫瘍が腹膜に転移することを記載し、腹膜についても大網、小網、骨盤腹膜、左右横隔膜下腹膜、被膜、壁側腹膜等の種別が理解出来るように説明すること。

【回答】

腹膜偽粘液腫の説明に「播種性転移」の文言を追記しました。

また、腹膜についての記載をより正確に分かりやすくするため以下の文を追記することなど、修正しました。

「なお、腹膜は、大きくは臓器の表面を覆う臓側腹膜と、腹腔の表面を覆う壁側腹膜に分類されます。それ以外にも、胎児期の発生の途中で作られる膜状の大網や小網、臓器と腹壁をつなぐ腸間膜などがあります。臓器側腹膜には、胃や大腸などの表面を覆います。壁側腹膜は場所により、骨盤内腹膜、横隔膜下腹膜などと呼ばれます（8 ページの図を参照してください）。」

本試験の目的として、「5年生存割合を計算すること」と説明するのは不適切なので、有効な治療法かどうかを調べる趣旨の記載に変えること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、「完全減量切除と周術期腹腔内化学療法の有効性と安全性を調べることを目的とする」との記載に変更しました。

完全減量切除術と姑息的減量手術の違いの説明で、前者は腹膜の腫瘍を切除し、後者はそれを行わないと記載する部分と、後者においても大網を切除すると記載する部分があり、このままでは矛盾していて混乱するので、整理すること。

【回答】

前述したように腹膜には、さまざまな種類があることから、混乱を来さないように、腹膜の説明を追記しました。大網および小網の説明は膜状の腹膜であることを明示し、完全減量切除では通常は切除することのない「壁側腹膜」を切除する旨の記載に変更しました。

完全減量切除術が右半結腸切除術から壁側腹膜切除までの15の手術のうち、いくつかの手術術式を組み合わせで行われることについて、組合せを決める基準を説明すること。また、その術式中、人工肛門造設術を施すのがどのような場合か説明すること。

【回答】

手術術式の組み合わせについては、「腫瘍の播種のある臓器と腹膜の範囲に合わせて」との記載を追記しました。実際には、開腹し肉眼で確認しないとその範囲は分からないのが現状です。人工肛門造設は「直腸を切除した場合に必要となる」ことを追記しました。

完全減量切除術の術前・術後の図について、壁側腹膜と骨盤腹膜・左右横隔膜の区別が不明確であり、大網、小網、胆嚢の識別が出来ず、どのような場合の術後の状況かも不明であるなど、説明不足の点が多いので、総てが明確になるように更に説明を加えること。

【回答】

実際の腹腔内の構造は非常に複雑で、平面図にて全ての臓器を説明できるように記載することが困難です。ご指摘の、「壁側腹膜と骨盤腹膜・左右横隔膜の区別が不明確であり、大網、小網、胆嚢の識別」につきまして、若干の修正を加えました。実際に、患者に説明する際には、立体モデルなどを使用しながら、口頭でわかりやすく説明いたしたいと思います。

また、どのような場合の術後の状態か分かるように、「虫垂原発の腹膜偽粘液腫に対して、以下の手術を組み合わせた場合の術前と術後の模式図を次のページに示します。(以下省略)」との記載を追記し説明することにしました。

マイトマイシンCと5-フルオロウラシルについて簡単に説明し、術中・術後の使分けの理由の説明を加えること。本試験に使用する医療機器についても簡単に説明すること。

【回答】

マイトマイシンC及び、5-フルオロウラシルについて、HIPECには42°Cの高温での使用に適しているマイトマイシンCを使用し、EPICには消化器癌に最も使用実績のある5-フルオロウラシルを使用する旨を追記しました。また、それぞれ、アメリカやイギリス等の海外の主要な施設においてもHIPECおよびEPICに標準的に用いられていることを記載いたしました。更に、それぞれ国内での薬事承認（適応疾患）について記載しました。

本疾患について使用する適応外の医療機器についても、どのようなものを使用するかの説明を追記し模式図も追加しました。

ドレーンの除去の時期について説明すること。

【回答】

ドレーンの抜去時期について「ドレーンはEPIC終了後、腹腔内から出てくる液が100ml以下になるのを目安にして抜きます（EPIC終了後3日前後です）」と追記しました。

本治療法のメリットとして示される「5年生存率52～87%」と「治癒」の異同について明らかにすること。

【回答】

同意説明文書で「治癒」と記載したことは、他の既存の治療が対症療法であるのと比較して、本治療がコンセプトとして「治癒」を目指す治療であることを表現するために用いました。したがって、これを補足するために「治癒(腫瘍細胞を全て取り除き再発をさせない)を目指す治療法」と詳細な記載に変更しました。

また、腫瘍等の治癒を定義することは困難ではありますが、一般に5年生存率が治癒の目安の一つとして評価されるため、具体的な数値として5年生存率の記載をしておりました。これにつきましても、誤解のないように説明を追記しました。

過去に実施された25例の減量切除術後に発生した合併症や周術期化学療法の副作用のみならず、本治療法の成績も説明すること。

【回答】

当院で過去に実施された26例において、最大3.7年間の経過観察での治療成績を追記しました。

本治療法のデメリットとして挙げている合併症のうち、④腹腔内出血、⑥無気肺、⑦肺水腫及び②間質性肺炎について説明を加えること。

【回答】

それぞれの合併症について、説明を追記しました。

本治療法以外の方法について、先ず姑息的減量手術を説明し、その後で完全減量切除術が単独では行われなことをその理由を詳しく説明すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、先ず姑息的減量手術を説明し、その後で完全減量切除が単独では行なわれな旨を詳細に記載しました。

試験のスケジュール表にある検査項目について説明を加えること。

【回答】

ご指摘の踏まえ、スケジュール表にある検査項目について、具体的な内容を表の下に追記しました。

試験期間についての説明に関し、開始予定日と5年の経過観察期間から10年間という試験期間が導き出される理由が不明なので、分かるように記載すること。また参加予定者数も記載すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、目標症例数は75例を目指しており、当院では年間約15例の患者さんを手術していることから、全ての患者が登録されるまで5年間、最後の患者の追跡が終わるまで10年である旨を追記しました。

試験の資金源について、国立国際医療研究センター病院の研究費で実施されることを端的に説明する方が分かり易い。

【回答】

ご指摘を踏まえ、研究費は、国立国際医療研究センター病院の研究費で実施する旨に変更しました。

試験成果の帰属先を説明する際には、特許等の権利が発生する場合について述べていることが明らかになるようにすること。

【回答】

本試験における成果には、特許権に関わるものではありませんが、試験で得られたデータおよび情報の帰属が、国立国際医療研究センターに帰属します。したがって、より分かりやすいように、「試験の成果」を「試験のデータおよび情報」との記載に変更します。

試験に関する問合せ先のみならず、患者相談窓口についても記載すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ「(21) 患者相談窓口」の項を追記しました。

「緩和治療」、「周術期腹腔内化学療法」についても説明すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、「緩和医療」につきましては「(10) 本治療以外の方法」の項の、「①姑息的減量手術」の後に、項立てを行い説明しました。

「周術期腹腔内化学療法」については「(6) 本試験で行なう治療の方法」の「②周術期腹腔内化学療法」にて、説明しております。

用語の説明は初出時に行うこと。

【回答】

ご指摘を踏まえ、初出時に用語の説明を行ないました。

行ずれ・字ずれや余字・脱字を修正すること。

【回答】

ご指摘を踏まえ、記載整備いたしました。