

先進医療Bの試験実施計画の変更について

【申請医療機関】

国立国際医療研究センター病院

【先進医療告示番号と名称】

大臣告示番号 52

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

【適応症】

腹膜偽粘液腫（画像検査により肝転移及びリンパ節転移が認められないものであって、放射線治療を行っていないものに限る。）

【試験の概要】

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・付属品切除、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。残存病変の大きさが2.5mm以下となった場合を完全減量切除とする。完全減量切除が達成できた症例に、MMC10mg/m²を2000~3000mL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る（HIPEC）。HIPEC終了後閉腹する。術翌日より、腹腔内に5-FU15mg/kg/NS1000mL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4日間連続で繰り返す。本治療法終了後は、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、その他、無再発生存期間、無病生存期間、全生存期間を推定する。安全性はプロトコール治療終了後30日後まで、有害事象の収集を行い、CTCAE v 4.0に従ってGrade判定を行う。

【医薬品・医療機器情報】

品目名	製造販売業者	型式	薬事法承認又は 認証上の適応	薬事法上の 適応
メラカルディオブ レギアポンプ	泉工医科工業(株)	HCP-200	本装置は開心術時の機械的循環補助である心筋の保護を行う心筋保護液等、血液の供給を目的とした装置である	適応外
メラデジタル温度 計	泉工医科工業(株)	HDT-7	開心術のための体外循環時において、患者の心筋温、心筋保護液温、送血温、脱血温、食道温及び直腸温等を連続的に測定するために使用される	適応外
ルアーロック式温	泉工医科工業(株)	HRS-MT-DH	開心術のための体外循環時において、患者の心筋温、心筋保護液温、送血温、	適応外

度センサー			脱血温、食道温及び直腸温等を連続的に測定するために使用される	
デジタルウォーターバス	(株)アズワン	TM-1	なし	未承認
メラエクセライン回路 N	泉工医科工業(株)	IMCJ-HT 回路	開心術の際に人工心肺と患者間を連絡する体外循環用血液回路として用いる	適応外
メラリザーバー	泉工医科工業(株)	HCR-2F	主として開心術における胸腔内や心腔内等の血液の消泡、濾過、一時的な貯血に使用する	適応外
メラ熱交換器	泉工医科工業(株)	MHE-3-LP	血液体外循環時における血液の温度変換	適応外
プールサクシオンチューブ	日本コグイン(株)	5080	身体 の自然開口部、外科的切開口、又は創傷を介して、体液等の排出に用いる吸引嘴管。	適応外
ソラシック LCU-UK カテーテル	日本コグイン(株)	5705-20UE	体内留置排液用。本品は、術後における胸部等の血液・体液の排液を行う目的のために体内に留置するカテーテルであり、吸引器等に接続して持続吸引を行う。なお、カテーテル表面にはウロキナーゼを固定化してあるため、抗血栓性を有する。本品は滅菌済みであり、1 回限りの使用で使い捨て、再使用しない。	適応外
LH コネクターN	(株)ジエイ・エム・エス	JK-S66	人工心肺装置を用いて体外循環を行う際に血液回路を接続するために使用する。	適応外
フルオロウラシル	協和発酵キリン(株)	5-FU 注 1000mg	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 胃癌、肝癌、結腸・直腸癌、乳癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌 ただし、下記の疾患については、他の抗悪性腫瘍剤又は放射線と併用することが必要である。 食道癌、肺癌、頭頸部腫瘍 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 頭頸部癌 レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌	適応外
マイトマイシン C	協和発酵キリン(株)	マイトマイシン 注用 10mg	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、胃癌、結腸・直腸癌、肺癌、膵癌、肝癌、子宮頸癌、子宮体癌、乳癌、頭頸部腫瘍、膀胱腫瘍	適応外

【実施期間】

2014 年 8 月 1 日～2024 年 7 月 31 日

(症例登録期間：2014 年 8 月 1 日～2019 年 7 月 31 日)

【予定症例数】

75 例

【現在の登録状況】

21 例（2015 年 8 月 5 日現在）

【主な変更内容】

① 予測される有害事象に関する規定の変更

変更箇所	変更前（第 4.2.0 版）	変更後（第 5.1.0 版）	変更理由
p. 13 2.4.2 及び予測される危険と不利益	PIC については抗悪性腫瘍剤投与に伴う有害事象として骨髄抑制や腹腔内感染などが生じる可能性がある。	本試験では、CRS 実施時に行う種々の臓器や腹膜の切除に伴い、縫合不全、敗血症、腸閉塞、腹腔内出血、肝不全、無気肺、肺水腫、肝逸脱酵素の上昇等が発現する可能性がある（8.1 減量切除（CRS）により予測される有害事象参照）。 PIC については抗悪性腫瘍剤投与に伴う有害事象として骨髄抑制や腹腔内感染などが生じる可能性がある（8.2 周術期腹腔内化学療法（PIC）により予測される有害事象参照）。	CRS 実施時に予測される危険性について追記

② HIPEC（術中温熱化学療法）に用いる MMC 投与量および EPIC（術後早期腹腔内化学療法）に用いる 5-FU 投与量の調整の許容

変更箇所	変更前（第 4.2.0 版）	変更後（第 5.1.0 版）	変更理由
p. 20 7.2 術中温熱化学療法（HIPEC）	外科的切除によって肉眼的に病巣を可及的に完全に切除した後、消化管吻合を行う前に HIPEC を施行する（図 2 参照）。ただし、完全減量切除（cc-0 または cc-1）でない場合には HIPEC は施行しない。 1) HIPEC で用いられる抗悪性腫瘍薬 MMC : 10 mg/vial	外科的切除によって肉眼的に残存腫瘍径が 2.5 mm 未満となるよう切除した後、同日（Day 0）に HIPEC を施行する（図 2 参照）。 <u>HIPEC では、下記の通り、抗悪性腫瘍薬として MMC を使用する。姑息的減量手術となった患者に対しては HIPEC を施行しない。</u> 1) HIPEC で用いられる抗悪性腫瘍薬	記載整備、及び追加記載（MMC の減量の可否、HIPEC 終了が Day 1 に遅延した場合の取り扱いについて）

	<p>2) 投与量及び投与方法</p> <p>腹壁を拳上したうえで colosseum technique)、MMC 10 mg/m² (最高 20 mg/body まで、<u>70 歳以上の高齢者では 2/3 に減量</u>) を生理食塩水 2~3L に混ぜ、41~42°C にて 1 時間攪拌する。</p>	<p>MMC : 2 mg/vial</p> <p>2) 投与量及び投与方法</p> <p>腹壁を拳上したうえで (colosseum technique)、MMC 10 mg/m² (最高 20 mg/body まで) を生理食塩水 2000~3000 mL に溶解した液を腹腔内に入れ、41~42°C にて 1 時間攪拌する。<u>高度肥満 (BMI が 30.0 以上) または 70 歳以上の患者に投与する場合は減量を考慮してもよい。</u></p> <p><u>HIPEC 実施後、消化管吻合を行い、ドレーンを留置し閉腹する。</u></p> <p><u>なお、CRS 開始から終了までに長時間を要する場合、その後に行う HIPEC の終了が Day 1 になることも想定されるが、その場合はプロトコールからの逸脱とはみなさない。</u></p>	
<p>p. 22</p> <p>7.3 術後早期腹腔内化学療法 (EPIC)</p>	<p>7.3 術後早期腹腔内化学療法 (EPIC)</p> <p><u>完全減量切除とならなかった場合には EPIC は施行しない。術後翌日を Postoperative day 1 (POD 1) と規定する。</u></p> <p><u>EPIC の開始規準 : POD1 時点の好中球数 1500/μL 以上</u></p> <p>1) EPIC で用いられる抗悪性腫瘍薬</p> <p>……、250 mg/アンプル (適応外)</p> <p>2) 投与量及び投与方法</p> <p>5-FU 15 mg/kg (最高 1200 mg/body まで、<u>70 歳以上の高齢者では 2/3 に減量</u>) を 1000~2000 mL の温生</p>	<p>7.3 術後早期腹腔内化学療法 (EPIC)</p> <p><u>CRS 及び HIPEC 施行日の翌日 (Day 1) に血算検査を行い、好中球数が 1500/μL 以上であることが確認できた患者に対し、Day 1 から Day 4 までの 4 日間、フルオロウラシル (5-FU) を用いて EPIC を行う。姑息的減量手術となった患者に対しては EPIC を施行しない。</u></p> <p>1) EPIC の開始規準</p> <p>Day 1 時点の好中球数 1500/μL 以上</p> <p>2) EPIC で用いられる抗悪性腫瘍薬</p>	<p>記載整備、及び 5-FU の減量の可否について追加記載</p>

	<p>食に溶解したものを腹腔内に投与し、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 (POD 1~POD 4) で施行する。</p>	<p>……、250 mg/アンプル (適応外使用)</p> <p>3) 投与量及び投与方法</p> <p>5-FU 15 mg/kg (最高 1200 mg/body まで) を 1000~2000 mL の温生食に溶解したものを腹腔内に投与し、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 (Day 1~Day 4) で施行する。</p> <p><u>なお、高度肥満 (BMI が 30.0 以上) または 70 歳以上の患者に投与する場合は減量を考慮してもよい。</u></p>	
--	--	--	--

③ 有効性に関する観察項目、安全性に関する観察項目、スタディーカレンダーの変更

変更箇所	変更前 (第 4.2.0 版)	変更後 (第 5.1.0 版)	変更理由
<p>p. 28</p> <p>9.7 有効性に関する観察項目</p>	<p><u>9.6 有効性評価項目</u></p> <p>(記載省略)</p>	<p><u>9.7 有効性に関する観察項目</u></p> <p><u>別紙 1</u>の通り変更した。</p>	<p>記載整備</p>
<p>p. 28</p> <p>9.8 安全性に関する観察項目</p>	<p><u>8.4 有害事象の評価</u></p> <p><u>8.5 収集すべき有害事象</u></p> <p>(記載省略)</p>	<p><u>9.8 安全性に関する観察項目</u></p> <p>本項を新設し、前版での記載を<u>別紙 2</u>の通り集約した。</p>	<p>記載整備</p>
<p>p. 30</p> <p>9.9 スタディーカレンダー</p>	<p><u>9.7 スタディーカレンダー</u></p> <p>(記載省略)</p>	<p><u>9.9 スタディーカレンダー</u></p> <p><u>別紙 3</u>の通り変更した。</p>	<p>記載整備</p>

- ④ その他の記載整備
- ⑤ 試験実施計画書の改訂に対応した同意説明文章の変更
- ⑥ その他 (先進医療実施者の追加)

【変更申請する理由】

- ① これまでの試験実施計画書では、腹腔内化学療法を施行する上で予測される有害事象を重点的に記載していたが、試験期間中には減量切除が原因となる肝逸脱酵素の上昇など様々な有害事象が起こりうる。そこで、効果安全性評価委員会と

も相談の上、減量切除実施時に予測される危険性について、試験実施計画書及び同意説明文書に明記することとした。

- ② 腹膜偽粘液腫の患者の多くは大量の粘液が腹腔内に貯留していることから、減量切除直後の実体重はスクリーニング時の体重より大幅に減少する。特に大量の粘液を貯留する患者は栄養不良にもかかわらず計測上は高度肥満 (BMI > 30.0) となる可能性がある。手術台の上での体重計測は困難なことから、抗悪性腫瘍剤の用量の設定にはスクリーニング時の体重を用いざるをえない。そこで被験者の安全を考慮し、過剰な投与とならないよう必要な場合にスクリーニング時の体重から計算した投与量より減量可能とする規定を設定した。
- ③ 本試験では、完全減量切除を施行した被験者に対する腹腔内化学療法の有効性の検討を主要な目的とし、全登録症例から姑息的減量切除を除いた症例を全適格例として有効性の解析対象としている。また、姑息的減量切除では腫瘍が残存するため、再発を評価する対象にはならない。そこで、本試験の登録例のうち姑息的減量切除になった場合には、再発を評価するために設定した腫瘍マーカーの追跡および CT 検査は不要とした。更に、安全性の評価項目において、一部の血液生化学検査等の測定項目は評価する必要性が乏しく、被験者への過剰な負担に繋がっていると判断したため、削除した。これらの有効性および安全性の観察項目の変更等に伴いスタディーカレンダーも変更したが、本試験開始時から予定していた主要な解析や目標症例数の設定に、影響を与えることはない。
- ④ 本技術を実施する中で、試験実施計画書の記載にあいまいな箇所や繰り返し記載されることで主旨がわかりづらい箇所があると考えられたため。
- ⑤ 試験実施計画書の改訂内容に合わせ、同意説明文書の該当箇所を改訂した。

【倫理審査委員会等での承認状況】

今回の変更は、平成 27 年 7 月 13 日開催の国立研究開発法人国立国際医療研究センター倫理委員会にて審議され、平成 27 年 7 月 21 日付で承認された事項である。

以上

別紙 1

9.7 有効性に関する観察項目

1) 生存及び死亡に関する情報

CRS 施行日 (Day 0) から 6 ヶ月毎 (±14 日) に 5 年間、生存の確認を担当医が行う。生存確認は姑息的減量切除となった患者についても行う。

CRS の施行から 5 年経過した時点で生存を確認した患者については、本試験全体の終了時 (最終患者登録から 5 年後) にも生存の確認を担当医が行う。死亡が確認された場合は随時以下の情報を収集する。

収集する情報：死亡年月日、死因 (原疾患、術後合併症/副作用、不明、その他)、生存期間

転院あるいは規定の追跡期間 (6 ヶ月毎) に生存情報の確認がない場合には、担当医が電話により確認を行う。患者及び家族にも電話で連絡がとれない場合は最終確認日をもって観察を打ち切る。

2) 二期的手術に関する情報

CRS 施行日 (Day 0) から 1 年以内に二期的手術を行った場合には、以下の情報を収集し、CRF に記録する。

収集する情報：二期的手術の施行年月日、術式

3) 胸部 CT 所見、腹部骨盤 CT 所見

再発の有無の確認のため、CRS 施行日 (Day 0) から 6 ヶ月毎 (±14 日) に、明らかな再発が確認されるまで最長 5 年間調査を行い、結果を CRF に記録する。ただし、姑息的減量切除となった患者については、本検査は実施不要である。

なお、再発が疑われる場合は随時 CT 検査を行なってもよい。

4) 血液腫瘍マーカー (CEA、CA19-9、CA125)

CRS 施行日 (Day 0) から 3 年後まで、3 ヶ月毎 (±14 日) に明らかな再発が確認されるまで調査を行う。さらに、CRS 施行日 (Day 0) の 3 年後から 5 年後までは 6 ヶ月毎 (±14 日) に明らかな再発が確認されるまで調査を行う。再発の有無を確認するための追跡期間は最長 5 年間とする。ただし、姑息的減量切除となった患者については、本検査は実施不要である。

なお、他院からの紹介状による確認も可とする。

下線部：変更または追記箇所

別紙 2

9.8 安全性に関する観察項目

安全性評価として、下記の基準に該当する有害事象の発現頻度を調査する。また、有害事象の評価には CTCAE v4.0 日本語訳を用いる。有害事象のグレードの判定に際しては、CTCAE v4.0 に規定されたグレード 1～5 の定義内容に最も近いものを選択する。プロトコール治療との因果関係は 5 段階 (definite、probable、possible、unlikely、not related) で評価する。

1) 収集すべき有害事象

前章で述べた予期される有害事象及び CRS やがん化学療法に付随して一般的に起こり得る事象の中から、特に下に示すものを「収集すべき有害事象」と規定する。

- ① 疾患：縫合不全、腹腔内出血、腸閉塞、創感染、肺炎、敗血症、腹腔内膿瘍、尿路感染症、カテーテル感染、偽膜性腸炎、呼吸不全、無気肺、肺水腫、肺塞栓、深部静脈血栓、肝不全、腎不全、間質性肺炎
- ② 臨床検査：白血球減少症、血小板減少症、貧血、好中球減少症、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、クレアチニン増加
- ③ 自覚症状：嘔吐、下痢、倦怠感、皮疹

プロトコール治療開始日 (Day 0) からプロトコール治療終了日の 30 日後までは、プロトコール治療との因果関係の有無に関わらず、この期間内でみられた事象についてその初回発現日、最悪グレード、因果関係等を CRF に記録する。プロトコール治療終了日から 31 日後以降に発現した事象については、プロトコール治療との因果関係が否定できない場合のみ情報を収集する。

2) その他の有害事象

「収集すべき有害事象」以外の有害事象については、グレード 3 以上の事象のみ調査対象とする。

プロトコール治療開始日 (Day 0) からプロトコール治療終了日の 30 日後までは、プロトコール治療との因果関係の有無に関わらず発現した事象について、CRF の自由記入欄に事象名、発現日、グレードを記載する。記録用紙に記入したグレードはカルテにも必ず記録を残す。プロトコール治療終了日から 31 日後以降に発現した事象については、プロトコール治療との因果関係が否定できない場合のみ情報を収集する。

下線部：変更または追記箇所

- 1) 患者背景：PMP の臨床的診断年月日、PMP に関する手術及び化学療法の施行年月日及び術式、腹水所見、併存疾患、内服薬
- 2) 全身状態：PS (ECOG 及び ASA の基準)、身長、体重、BMI、BSA
- 3) バイタルサイン：血圧、脈拍、体温自他覚症状：CTCAE v4.0 日本語訳に基づき記載
- 4) 自他覚症状：CTCAE v4.0 日本語訳に基づき記載
- 5) 末梢血算：白血球、好中球 (ANC：桿状核球+分節核球)、ヘモグロビン、血小板
- 6) 血液生化学：アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、LDH、ALP、 γ GTP、BUN、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、CRP
- 7) 血液腫瘍マーカー：CEA (消化器がん)、CA19-9 (消化器がん、特に膵臓がん)、CA125 (卵巣がん、子宮がん)。腫瘍再発の有無を確認するための検査。初回検査は Day 90、それ以降は3ヶ月 (±14日) に試験開始日から3年後まで行う。さらに CRS 施行日の3年後から5年後までは6ヵ月毎に行う。姑息的減量切除となった患者では本検査は不要。
- 8) 尿検査 (随時尿)：タンパク定性 潜血定性
- 9) 心電図：安静時 12 誘導心電図
呼吸機能：%VC、FVC、FEV_{1.0}、FEV_{1.0%}
- 10) 血液ガス：PaO₂、PaCO₂、BE、FiO₂、PF ratio
- 11) 胸腹部 CT：虫垂、卵巣、scalloping sign (肝臓、脾臓)、小腸、omental cake、右横隔膜下、左横隔膜下、小網、肝門部、門脈背側、右傍結腸溝、左傍結腸溝、ダグラス窩。姑息的減量切除となった患者では本検査は不要。
- 12) プロトコール治療開始日 (Day 0) からプロトコール治療終了日の 30 日後までに発現した有害事象については、プロトコール治療との因果関係の有無に関わらず情報を収集する (←→)。プロトコール治療終了日から 31 日後以降に発現した有害事象についてはプロトコール治療と因果関係のあるもののみ情報を収集する (←--→)。
- 13) CRS 施行から 5 年経過して生存を確認した患者については、試験全体の終了時 (最終患者の登録から 5 年後) にも再度確認する。姑息的減量切除となった患者についても同様とする。
- 14) EPIC 開始前に検査を行い、EPIC の開始規準 (好中球数 1500/ μ L 以上) に合致しているかどうかを確認する。姑息的減量切除となった患者では本検査は不要。

下線部：変更または追記箇所