

先進医療 B 実施計画等評価表（番号 B059）

評価委員 主担当：直江
副担当：田代 副担当：山中 技術専門委員： ー

先進医療の名称	治療抵抗性の子宮頸癌に対する閉鎖循環下骨盤内非均衡灌流療法
申請医療機関の名称	日本医科大学付属病院
医療技術の概要	<p>本技術は、治療抵抗性の子宮頸癌症例を対象に、薬剤流入路である動脈と、薬剤流出路である静脈を制御することで標的領域を閉鎖循環下に管理し、体外循環を組み合わせることで標的領域に今まで実現不可能であった抗がん剤の高濃度の実現と抗がん剤の全身漏出の阻止を可能とし、その有効性と安全性を検証する探索的試験である。</p> <p>本療法は初回の灌流療法の施行前に血管造影検査及び前処置を実施し、上腎動脈が腫瘍を栄養する血管でないこと、両側内外腸骨動脈より腫瘍が栄養されていること、標的となる腫瘍が骨盤動脈系から栄養されていることを血管造影検査またはアンギオCTで確認する。治療前に充分 hydration し、直前に被験者へ利尿薬を投与の後、全身麻酔下で静脈に中心静脈カテーテルを挿入し、補液、輸血ルートを確認、同時に中心静脈圧（CVP）をモニタリングする。</p> <p>タニケットを両側大腿部にあらかじめ巻いた後、左右の大腿動静脈カニューラシース計4本挿入してタニケットで両側大腿部を加圧、下肢への血流を遮断して大動静脈を大動脈、下大静脈の順に閉塞用バルーンカテーテルを膨張させ閉塞遮断して骨盤内閉鎖循環路を完成させ、閉鎖循環下に骨盤動脈造影して骨盤外動脈系の描出（造影剤の流出）がないことが確認されたら NIPP 注入速度を確定（吸引速度—注入速度の差は 25 ml/min が基本）し、4本のカニューラシースと心肺循環装置（ポンプ）を薬剤投与循環システム回路で繋ぎ骨盤内閉鎖循環回路を構築、タニケットで再度両側大腿部を加圧して下肢血流を遮断し、ポンプを作動させ骨盤内の灌流を開始、ポンプを用いて骨盤内に抗癌剤を注入、吸引する（30分間）。薬剤投与循環終了後、直ちに骨盤内閉鎖循環下に骨盤内の抗癌剤を15分間除去したあとバルーンカテーテル、タニケットの順に解除して、全身循環下に薬剤除去を30分間行った後、カニューラシースを抜去、止血した後、麻酔からの覚醒とベッド上安静（通常6時間）で止血する。</p>

	<p>主要評価項目は用量探索相ではDLT(用量制限毒性、Dose limiting toxicity)の発現、用量固定相では推奨用量における初回NIPP療法終了後6ヶ月の奏効率、副次評価項目は初回NIPP療法終了後6ヶ月の奏効率、無増悪生存期間、全生存期間、治療成功期間(TTF)、最大耐用量(MTD)の推定、安全性評価項目として有害事象の発現頻度と程度、探索的評価項目として神経障害の発現、薬剤の除去効率、骨盤内ボリュームとシスプラチン投与量・血中濃度の相関を用いる。</p> <p>予定試験期間は3年6ヶ月間、予定症例数はDLT評価のため130mg/m²、150mg/m²、170mg/m²、190mg/m²の各投与量で3例、MTDにおいては6例、RDにおいては9例を組み入れるため、最大27例である。</p>
--	---

【実施体制の評価】 評価者：直江

1. 実施責任医師等の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・	<input type="checkbox"/> 不適
2. 実施医療機関の体制	<input checked="" type="checkbox"/>	・	<input type="checkbox"/> 不適
3. 医療技術の有用性等	<input checked="" type="checkbox"/>	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)			
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。)			
候補適格例の選択や治療方針の決定のため、婦人科・腫瘍内科を含むカンサーボードとその役割を明記することが望ましい。			

【倫理的観点からの評価】 評価者：田代

4. 同意に係る手続き、同意文書	<input checked="" type="checkbox"/>	・	<input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<input checked="" type="checkbox"/>	・	<input type="checkbox"/> 不適
コメント欄：(「不適」とした場合には必ず記載ください。)			
<p>研究目的及び方法、利益・不利益、他の治療法に関する説明文書での記載の不備(特に研究計画書との不整合)、補償方針に関する記載の不整合、代諾での研究参加の必要性の明確化、患者相談窓口の追記等につき、事前照会事項に基づき一定の修正が行われたと判断します。</p> <p>しかし、説明文書の記載や代諾に関する考え方等につき、まだ十分な対応がなされていない箇所が残されているため「不適」とします。</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。)			
以下の4点につき適切な修正又は追加での説明があれば、「適」とします。			

1. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答2」において、「2. 現在の NIPP の不十分な点の同意説明文書への明記」への対応が十分になされているように思えません。どのような臨床試験であれ、研究の意義や目的を説明するためには、「〇〇という試験治療は期待できるものの、××という点で課題があり（不十分であり／未確立であり）、それゆえ今回の試験で△△を明らかにすることで将来の標準治療に向けた一歩とする」といった論理が必要になるはずですが（もし現時点で何も課題が無いのであれば、研究として実施する必要は無く、純粋な治療として実施すればよい）。しかし、同意説明文書の「2. あなたの病気とこの臨床研究について」の箇所は前回の同意説明文書と同様、本試験治療の優れた点のみが延々と書かれており、現在何がわかっていないから今回の研究が必要になっているのかが不明です（また、開発の経緯は簡潔に書いてください）。この点で、同意説明文書の「6.」や「7.」に記載されているような、「確実に効果があるかは明らかではない」や限られた人数でしか実施していないので「知りえない危険性」がある等の記載とも整合性があるように、この箇所の記載を再度検討ください。
2. こちらも繰り返しになりますが、「先進医療審査の事前照会事項に対する回答2」の「1. 研究目的及び方法の同意説明文書への明記」の際に指摘した「方法」に関する記載がまだ不十分だと思います。この試験に参加する患者が知っておくべきことは、現在このシステム下での最適な投与量が決まっていないため、低い用量から投与量を変えていく方法で試験が実施されることになっており、一部の患者は（相対的には）十分な治療効果が見込めないかもしれない、という点だと考えます（そのためにレスキュー的な事後的投与が用意されており、このこと自体は倫理的に妥当だと思います）。しかし、現在の投与量の説明の箇所ではこのことが明確ではなく、自分が最適ではない用量に割り振られる可能性があることがはっきりとわかりません。また、方法の説明をしている箇所で急に「最低用量であっても……約 50%の患者さんで腫瘍の縮小が認められました」といった利益・不利益にかかわる説明が出てくるのも違和感があります。この箇所ではまずは客観的に研究方法を記載し、投与量の違いによる利益・不利益の違いは「6.」「7.」に記載すべきではないでしょうか。
3. 「先進医療審査の事前照会事項に対する回答2」の「6. 代諾による研究参加の必要性」につき、代諾での研究参加はしないということですが、回答のなかに「視覚不自由な参加者」を想定して代諾を考えたと書かれており、再度研究者の理解を確認したいと思います。視覚障害者は同意能力には問題ありませんので、代諾ではなく本人同意によって研究参加が可能です。こうした場合には GCP や「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」にあるように、情報保障を十分に行う、「公正な立会人」を立てるといった配慮を行うことは当然考えられますが、代諾者を立てる必要はありません（同意能力のある患者に対して代諾者を求めるのはそもそも失礼です）。視覚障害者が本研究に参加することを想定されているのであれば、むしろこうした配慮を明文化し、参加できるようにすべきだと考えます。

4. 修文に伴い、同意説明文書の行間が項目ごとにバラバラに設定されており読みにくくなっているので揃えてください。

【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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
13. 試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・	<input type="checkbox"/> 不適

コメント欄：（「不適」とした場合には必ず記載ください。）

- 「除外規準」に「脳転移、肺転移のある患者」が含まれている。しかし、これは「選択規準」としてむしろ前面に出すべきである。この条件から、本医療技術は「CCRT 不応、プラチナ不応」かつ基本的には所属リンパ節転移までの症例が対象の治療法であり、「CCRT 不応、プラチナ不応」として通常イメージするような遠隔転移全体を対象とした治療法ではない。対象疾患名（p13）はわかりにくいので変更すること。また、mode of action から脳転移、肺転移のある患者は除くが、肝転移や骨転移は除かない、という説明ではわからないので、追記すること
- 「本医療技術」の臨床開発の段階を示す「第Ⅰ相試験」を明示すること
- 26. 研究の資金源等の情報についての記載の充実が求められます

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。）い照会内容に対してすでに適切に回答を頂いている事項もありますが、上記のコメント欄への対応をお願いします

【1～16の総評】

総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	<input type="checkbox"/> 条件付き適	<input checked="" type="checkbox"/> 継続審議	<input type="checkbox"/> 不適
予定症例数	最大 27 例	予定試験期間	3 年 6 ヶ月間	

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。）

上記への対応に加え、実施計画書および同意説明文書の記載について、齟齬や疑問が残っている。たとえば、同意説明文書では、「放射線科の研究費により行います。医薬品、医療機器についてはメーカーから提供・・・」とありますが、今回の計画書43 ページ「本研究の資金」の記載では、メーカーから機器や薬剤は有償で提供となっている。計画書 p7 と p8 「目標症例数及び設定根拠」で、P7：「DLT が 3 例中 2 例に発現した場合は MTD を超えたと判断」としながら P8：「3 例中 2 例あるいは 6 例中 2 例以上に DLT が発現した投与レベルにおける投与量を MTD とし」。