

第40回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答

先進医療技術名：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

2016年6月1日

所属・氏名：日本医科大学付属病院放射線科准教授 村田智

1. 先進医療実施届出書の様式第9号の記載につき、
 - ①医療機関の要件の「実施診療科の医師数」に記載の「産婦人科医」についても、ある程度の専門性が担保されている領域専門医資格等を条件とするべきではないか。
 - ②医療機関の要件の「その他」に記載の「入院施設があること」については、病床数の要件と重複していることから削除しても良いのではないか。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。

- ①産婦人科医に関しましては、医療機関の要件に「日本婦人科腫瘍学会認定医又は専門医」を資格として追加させて頂くように致します。
- ②削除致します。

2. 当初低用量に組み入れられた症例に（倫理的観点からとはいえ）改めて異なる（より高い）用量を投与することは、その再投与される用量が適切な用量であるのか否かが判明していないという観点から妥当性に疑問がある。少なくとも現在提示されている情報からは、本臨床試験の結果がでていない時点で再投与を正当化する根拠は十分とは言えず、本臨床試験の枠組みの中の再投与については控えることを明記するのがよいのではないか？

【回答】

ご指摘ありがとうございました。おっしゃる通りと思いますので、再投与については控え、記載を削除致します。

3. 同意説明文書について、技術審査部会までに複数回にわたり大きな修正が加えられたため、文書の全体的な整合性につき再度検討され、必要ならば適宜整備あるいは修文を加えられたい（改行の際の一字下げなどの体裁や「臨床研究」「臨床試験」などの用語の統一を含む）。なお、今回の指摘事項により記載の変更が必要になった場合には、その点についても併せて修正されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。「臨床試験」に記載を統一し、記載を整備させて頂きます。

4. 先行臨床症例 72 例のうち、論文発表されているのは 26 例のデータであり、出されたデータは一定の有効性・安全性を示唆するものであるが、その他 46 例のデータは示されていない。まず、この既に発表されている 26 例と、その他の 46 例とは、単一臨床試験に登録され申請医療技術が施行された症例であるのかあるいは別途の臨床試験として行われたものであるのかを明らかにすること。仮に単一の試験であった場合、申請時点で 72 例に施行して 26 例分しかデータを解析・公表できなかった理由を明らかにするとともに、72 例から 26 例を抽出した条件を明示すること。その上で、単一の臨床試験・別途の臨床試験いずれの場合であっても、その他の 46 例についての有効性や有害事象の発生状況について情報を提示すること。基本的には、これまで施行した研究の一部ではなく研究の全体（複数研究が存在する場合には全ての研究）の有効性や有害事象の発生状況を踏まえた情報開示の上で試験参加の同意を取るべきであり、その他の 46 例の情報も提示する必要がある。現時点においても 46 例の情報が提示出来ないのであれば、その理由を明らかにすること。

【回答】

本臨床研究は、骨盤内癌を対象とした NIPP 療法として臨床試験登録に関する ICMJE の勧告がなされる前から開始されています。同臨床研究で実施された子宮頸癌患者 72 症例のうち、再発または治療抵抗性であって腎機能が正常範囲である症例を対象として後ろ向きに集計・解析を行った結果をまとめたのが、上記 26 症例に対する論文になります。残り 46 例は初発症例も含まれており、かつ、自費診療であるために NIPP 療法のフォローアップに来院がされなかった症例も含まれます。

よって、46 例の NIPP 療法実施により発現した有害事象に関しては全例の評価結果がありますが、有効性（奏功と生存期間）に関する結果については、追跡データのないものもあります。

別紙に一覧と致しました。実施計画書及び同意説明文書の安全性に関する情報には、全症例における結果を反映しておりますので、修正は不要と考えております。

5. 先進医療実施計画書・別紙の1ページに定められた独立データモニター委員会に、放射線科医師以外に婦人科あるいは腫瘍専門科の医師を含めるべきではないか？

【回答】

ご指摘ありがとうございました。腫瘍専門医として、放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院消化管腫瘍科の岡田直美先生に独立データモニタリング委員会委員をお願い致しました。その他の委員についても、更新致しました。

6. 試験実施計画書・別紙の2ページに定められた実施体制・モニタリング体制・監査体制等について、「未定」となっているが、決定したのであれば詳しく記載し、また少なくともその要・不要については現時点で示すべきではないか。

【回答】

試験実施計画書内に記載したように、本試験ではモニタリング、監査ともに実施予定です。また、CROの選定がなされたので、実施計画書別紙1を更新致しました。監査については本学で実施します。

7. 試験実施計画書の5ページに、本技術は現在日本医大が特許を保持している旨の記載があるが、普及に伴い本技術の第三者性はどのように担保されるのか？

【回答】

本技術の特許権は全て前教授の隈崎達夫氏にあり、現在日本医大は特許を保持しておりません。試験実施計画書の5ページの記載を修正致しました。また特許権者は本試験の計画、データの解釈には関わっておりませんので、第三者性の担保の点で問題になるとは考えておりません。

8. 薬物動態のパラメータにつき、有効用量と毒性用量を推測する上で、本技術における閉鎖領域内と閉鎖領域外で各々AUCやCmax等についても検討されたデータを示されたい。

【回答】

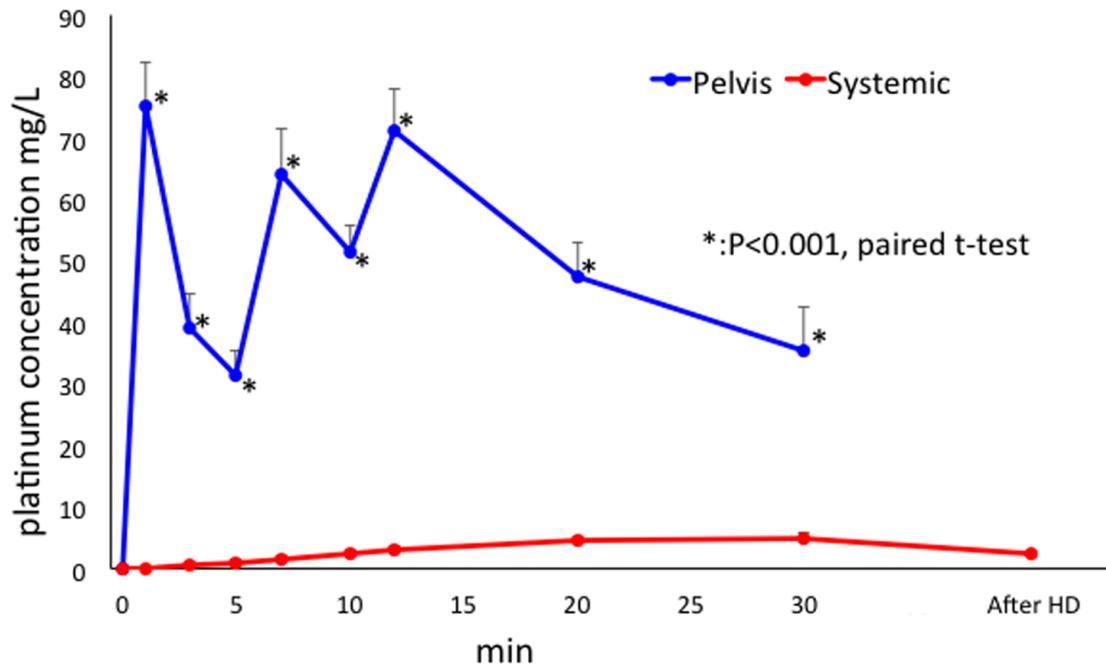
シスプラチンの薬効薬理を検討する上で、シスプラチン静注用（ランダ注）のインタビューフォーム内に、「シスプラチンの殺細胞作用は濃度依存性であり、かつ、作用時間の延長によっても増大する」という記載があります（p. 19-20）。シスプラチンの薬効薬理は上記のように、濃度依存性即効性かつ遅効性作用群

と位置づけられております。本療法は30分の投与相とその後の除去相に分類して考えることが可能であり、薬剤曝露時間が限られる局所投与であることと、除去透析時に93.1%のシスプラチンの減弱が起こっていることから、有効用量と毒性用量は、AUCよりもCmaxに依存すると考えることが出来ます。

シスプラチン静注用の毒性に関しては、腎障害、悪心・嘔吐はCmaxに依存、末梢神経毒性はある程度の投与濃度の持続時間または回数に影響されるため、慢性期ではAUC、急性期ではCmaxに依存、血液毒性はAUCに依存すると考えられます。本療法の特性と以前の臨床研究から、急性腎障害、末梢神経毒性、消化器毒性について問題がないかモニターする必要があると考えられ、以上についてCmaxを重視して検討する必要があると考えています。また、以前の臨床研究において、シスプラチン静注用における本療法実施前後の血中濃度及びCmaxに関するデータの取得があり、毒性の予見は既に致しました。今回もCmaxを重視して回路内及び全身におけるシスプラチン血中濃度をモニターする予定です。

本療法におけるシスプラチンのマスバランスとしては、除去透析時に大量の水分と共にシスプラチンが排出されるため、技術的に回収量を測定することはできませんが、現在までに得られたシスプラチン血中濃度により、ある程度の推定をすることが可能です。本療法における投与相におけるCmaxは骨盤内で79.1mg/L閉鎖領域外である末梢血では5.15mg/Lです。また、本療法投与相でのAUCは1500.4と95.0mg・min/Lです(S. Murata et al. Ann Surg Oncol. 2015)。投与相では、骨盤内循環量を1L、投与量を280mg(190mg/m²)と想定した場合に、25%である70mgが骨盤外に漏出されますので、骨盤内には残り210mgが灌流されます。ただし、血液からの除去は除去透析相において約90%可能であり、それまでに骨盤内臓器に配分されたシスプラチンも合わせ、循環総量の約20%である40mg程度が本療法後も骨盤臓器内に残ると想定することが可能です。本予測は、既報の血中濃度カーブから投与相でシスプラチン約92mgが分布により消失されることが確認されており、回路に残存するシスプラチン量として投与総量の20%である56mgを引いて、最大約36mgが骨盤内臓器に分布される可能性があることから、確認可能です。シスプラチンは血液内のアルブミンと出会って結合するとその薬効を失うことが知られており、アルブミンと結合していないフリー型の半減期は30分であることと、組織内から徐々にシスプラチンの放出があったとしても、薬効及び毒性発現に至るにはある程度の濃度が必要です。遅延性にシスプラチンの血中濃度が上がるかどうかですが、除去透析移行後、及び翌日のシスプラチン濃度が検出限界以下であることから、毒性に影響を与える程の濃度上昇はないと考えており、本療法後に急激な消化器毒性、末梢神経毒性、腎機能障害を認めていないことから、管理可能な程度であると考えております。

(以下参考) シスプラチン投与相の血中濃度(190mg/m²)



(以下は既報での Cmax, AUC データ (Murata S, Onozawa S, Kim C, Tajima H, Kimata R, Uchida E, Kumita SI. Negative-balance isolated pelvic perfusion in patients with incurable symptomatic rectal cancer: results and drug dose correlation to adverse events. Acta Radiol 55(7):793-801, 2014.))

Table 4. Platinum pharmacokinetics following NIPP therapy.

	C-max (mg/L)			AUC (min mg/L)		
	Pelvic	Systemic	P/S ratio	Pelvic	Systemic	P/S ratio
All (n=23)	57.2 (50.2-64.2)	3.8 (3.2-4.4)	18.4 (13.2-23.6)	1049.2 (943.5-1154.9)	68.7 (56.5-81.0)	19.0 (13.8-24.2)
200 mg/m ² (n=5)	76.4 (51.3-101.5)	3.9 (1.2-6.5)	27.6 (5.2-50.1)	1310.4 (934.7-1686.2)	62.7 (20.9-104.4)	28.6 (5.5-51.6)

AUC, area under the blood concentration-time curve; C-max, maximum platinum concentration.

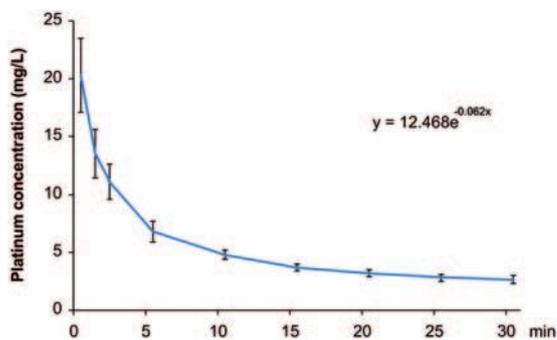


Fig. 5. Pharmacokinetics after initiation of isolated pelvic dialysis. The platinum concentration decreased by >60% at 5 min after initiation of isolated dialysis of the pelvic circulation following NIPP. The half-life of the platinum concentration calculated by approximation curve was 11.2 min.

以上

NIPP (論文criteria外)

n = 49

Grade: NCI-CTCAEv4.0に従う。期間の最悪値を記載
creatinine基準値: 0.8mg/dL

	No. of patients	Hydronephrosis		Response (Pelvic region)					Adeverse events (Grade II or III)					
		Unilateral	Bilateral	CR	PR	SD	PD	NA	neuropathy		creatinine		pancytopenia	
									II	III	II	III	II	III
1. NIPP as the first therapy	n = 13	2	0	6	7	0	0	0	3	1	0	0	1	0
FIGO stage														
Ia/Ib/IIa/IIb/IIIa/IIIb/IVa/IVb	0/0/2/1/3/2/2/3													
Histologies														
SCC/Adenoca/small cell	6/5/2													
(Before April, 2013)	(n = 7)	1	0	4	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0
(After May, 2013)	(n = 6)	1	0	2	4	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Operation after NIPP	n = 9	1	0	3	6	0	0	0	2	1	0	0	0	0
Ia/Ib/IIa/IIb/IIIa/IIIb/IVa/IVb	0/0/1/0/3/2/2/1													
NIPP only (IVb)	n = 2	1	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
CCRT after NIPP	n = 2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. NIPP after therapies (1)														
(Before April, 2013)	n = 9	1	5											
Renal dysfunction*	n = 5	0	5	0	0	3	2	0	0	0	2	0	0	0
No follow up	n = 3	0	0	-	-	-	-	3	0	0	0	0	0	0
Criteria	n = 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(Operation after NIPP)	(n = 1)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
3. NIPP after therapies (2)														
(After May, 2013)	n = 27	4	3											
Renal dysfunction	n = 3	0	3	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0
No follow up	n = 4	0	0	-	-	-	-	4	1	0	0	0	0	0
Criteria	n = 19	3	0	2	8	7	2**	0	5	2	1	0	1	0
(Operation after NIPP)	(n = 1)	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		7/49	8/49	8/49	18/49	11/49	5/49	7/49	11/49	3/49	5/49	0	2/49	0

*, 腎機能障害のある患者ではCDDP投与量は130-150 mg/m²

** , 2人とも腹膜播腫、腸管浸潤例。

先進医療審査の事前照会事項(直江構成員)に対する回答 1

先進医療技術名：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

平成 28 年 6 月 30 日

所属・氏名：日本医科大学付属病院放射線科准教授 村田智

1. 「第 40 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答」の 2. について、先進医療実施届出書 13 ページには” 三回目の投与を許容” とあり修正されていませんので、適切に修正してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。修正致しました。

2. 「第 40 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答」4. の別紙について、49 例の未報告例で、2013 年以前では既治療例 9 例中の CR+PR がわずか 1 例に対し、2013 年以降では 27 例中 12 例とかなり良くなっています。この理由は何でしょうか？

一方、論文 (Ann Surg Oncol 2015) では 2004 年以降 2013 年までの既治療例 26 例が治療され 8 例が奏効しています。これはどのように説明できるのでしょうか？

【回答】

まず、49 例の未報告例のうち、2013 年 5 月までは論文に掲載した症例を除いております。即ち実施した 9 例全例が論文の criteria 外の症例です。さらに 3 例はフォローが出来ていません。したがって 6 例での成績となります。加えて、criteria 外ですので腎機能障害例を 5 例含んでいます。腎機能障害例ではシスプラチンの量を少なく投与していることもあり、十分な抗がん剤濃度に達していないことも治療効果に影響していると考えられます。一方、2013 年 6 月以降の症例は、論文の集計範囲外です。実施した 27 症例のうち、論文の criteria 内に当てはまる症例を 19 例含んでいます。これらの症例では通常の NIPP における抗がん剤濃度で治療を行なっているため、従前の治療効果が得られており、この違いが治療成績に反映しているものと考えられます。従って、2013 年前後の治療成績の違いは論文の criteria を満たしているものを加えているかいないかの違いです。

※参考) 論文の criteria (詳細は対象論文の Method 内に記載) :

1) 20 歳以上の女性で、2) 再発または治療抵抗性の子宮頸がんであり、腫瘍サイズが計測可能で、3) 切除不可能であり、4) ECOG で 0-2 のパフォーマンスステータスであり、5) クレアチニンが 1.2 mg/dL 以下で、白血球数が 2500 個/mm³ 以上あり、かつ、血小板数が 50000 個/mm³ 以上ある患者

一方、論文 (Ann Surg Oncol2015) での奏効の 8 例は recurrent に対する成績で recurrent と persistent を含む全既治療 26 例での奏効は 15 例です。(recurrent は 18 例、persistent は 8 例の計 26 例であり、recurrent は CR=3, PR=5, SD=8, PD=2、persistent は CR=2, PR=5, SD=0, PD=1)

2013 年 6 月以降の論文 criteria 内の成績は 19 例中 10 例で奏効しています。従って、2013 年前後で有意に治療成績が変わってはおりません。むしろ、2013 年以降腺癌の占める割合が増えていますので諸条件を含めると決して治療成績が劣っているとは言えないと考えられます。

参考までに、論文を含めた場合と含めない場合での本療法の結果について別表にまとめましたので、添付致します。

3. 「第 40 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答」 6. について、重要な事項を試験実施計画書の別紙とするのではなく、計画書の中に記載し、計画書のバージョン管理の中で修正くださるようお願いしたいと思います。

【回答】

ご指摘の通りに修文致しました。

以上

NIPP (論文を含まない)

n = 49

	No. of patients	Hydronephrosis		Response (Pelvic region)					Adeverse events (Grade II or III)					
		Unilateral	Bilateral	CR	PR	SD	PD	NA	neuropathy		creatinine		pancytopenia	
									II	III	II	III	II	III
1. NIPP as the first therapy	n = 13	2	0	6	7	0	0	0	3	1	0	0	1	0
FIGO stage														
Ia/Ib/IIa/IIb/IIIa/IIIb/IVa/IVb	0/0/2/1/3/2/2/3													
Histologies														
SCC/Adenoca/small cell	6/5/2													
(Before May, 2013)	(n = 7)	1	0	4	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0
(After Jun, 2013)	(n = 6)	1	0	2	4	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Operation after NIPP	n = 9	1	0	3	6	0	0	0	2	1	0	0	0	0
Ia/Ib/IIa/IIb/IIIa/IIIb/IVa/IVb	0/0/1/0/3/2/2/1													
NIPP only (IVb)	n = 2	1	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
CCRT after NIPP	n = 2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. NIPP after therapies (1)														
(Before May, 2013)	n = 9	1	5	0	1	3	2	3	0	0	3	0	0	0
Renal dysfunction*	n = 5	0	5	0	0	3	2	0	0	0	2	0	0	0
No follow up	n = 3	0	0	-	-	-	-	3	0	0	0	0	0	0
Criteria	n = 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(Operation after NIPP)	(n = 1)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
3. NIPP after therapies (2)														
(After Jun, 2013)	n = 27	4	3	2	10	8	3	4	8	2	2	0	1	0
Renal dysfunction	n = 3	0	3	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0
No follow up	n = 4	0	0	-	-	-	-	4	1	0	0	0	0	0
Criteria	n = 19	3	0	2	8	7	2**	0	5	2	1	0	1	0
(Operation after NIPP)	(n = 1)	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Total		7/49	8/49	8/49(42)***	18/49(42)	11/49(42)	5/49(42)	7/49	11/49	3/49	5/49	0/49	2/49	0/49

*, 腎機能障害のある患者ではCDDP投与量は130-150 mg/m²

**、2人とも腹膜播腫、腸管浸潤例。

***、followができていない患者数を差し引いた数。

NIPP (論文を含む)

n = 75

	No. of patients	Hydronephrosis		Response (Pelvic region)					Adeverse events (Grade II or III)					
		Unilateral	Bilateral	CR	PR	SD	PD	NA	neuropathy		creatinine		pancytopenia	
									II	III	II	III	II	III or more
1. NIPP as the first therapy	n = 13	2	0	6	7	0	0	0	3	1	0	0	1	0
FIGO stage														
Ia/Ib/IIa/IIb/IIIa/IIIb/IVa/IVb	0/0/2/1/3/2/2/3													
Histologies														
SCC/Adenoca/small cell	6/5/2													
(Before May, 2013)	(n = 7)	1	0	4	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0
(After Jun, 2013)	(n = 6)	1	0	2	4	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Operation after NIPP	n = 9	1	0	3	6	0	0	0	2	1	0	0	0	0
Ia/Ib/IIa/IIb/IIIa/IIIb/IVa/IVb	0/0/1/0/3/2/2/1													
NIPP only (IVb)	n = 2	1	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
CCRT after NIPP	n = 2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. NIPP after therapies (1)														
(Before May, 2013)	n = 35	12	11	5	11	11	5	3	3	2	3	0	1	2
Article (Ann Surg Oncol)	n = 26	11	6	5	10	8	3	0	3	2	0	0	1	2
Renal dysfunction*	n = 5	0	5	0	0	3	2	0	0	0	2	0	0	0
No follow up	n = 3	0	0	-	-	-	-	3	0	0	0	0	0	0
Criteria	n = 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(Operation after NIPP)	(n = 1)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
3. NIPP after therapies (2)														
(After Jun, 2013)	n = 27	4	3	2	10	8	3	4	8	2	2	0	1	0
Renal dysfunction	n = 3	0	3	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0
No follow up	n = 4	0	0	-	-	-	-	4	1	0	0	0	0	0
Criteria	n = 19	3	0	2	8	7	2**	0	5	2	1	0	1	0
(Operation after NIPP)	(n = 1)	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Total		18/75	14/75	13/75(68)	28/75(68)	19/75(68)	8/75(68)	7/75	14/75	5/75	5/75	0/75	3/75	2/75

*, 腎機能障害のある患者ではCDDP投与量は130-150 mg/m²

** , 2人とも腹膜播腫、腸管浸潤例。

*** , followができていない患者数を差し引いた数。

先進医療審査の事前照会事(田代構成員)に対する回答2

先進医療技術名：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

平成28年7月7日

所属・氏名：日本医科大学付属病院放射線科准教授 村田智

1. 当初の説明文書の記載やこれまでの照会事項への対応の経緯から、研究者側での試験治療への強い思い入れが感じられ、第I相試験としての真にバランスの取れた情報提供に基づく研究参加の意思決定が実現するかどうかには不安も残る。実施機関の体制によるところが大きいと思われるが、もし可能であれば臨床研究コーディネーター等、担当医と研究対象者候補となる患者以外のスタッフが意思決定プロセスに関与することを期待する。インフォームド・コンセントのプロセスを慎重に進めること。

なお、現時点で、臨床研究コーディネーター等の関与を予定しているのか、可能なかどうか教えていただきたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘に従い、臨床研究総合センターに所属する臨床研究コーディネーターに、インフォームド・コンセントの際に立ち会って頂くように、調整致しました。

2. 研究対象者候補が本試験について十分な情報が得られるよう、説明文書の名称は現状のままでよいとしても、試験実施計画書に記載の本試験の正式名称を、説明文書のどこかに記載すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の通り、本試験の正式名称について、同意説明文書内に記載致しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(山中構成員)に対する回答 3

先進医療技術名：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

平成 28 年 7 月 7 日

所属・氏名：日本医科大学付属病院放射線科准教授 村田智

1. データが存在している 26 症例に関してレトロスペクティブ解析の論文が発表されています。残りの 46 例については、初発（今回の試験では適格外）、フォローアップが十分でない症例等の存在により、有効性にかかる結果がない旨を回答されています。過去の安全性のデータについては本研究の適格性の有無に関わらず、提示ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。6 月 28 日に下記のように照会頂いております。「第 40 回先進医療技術審査部会の指摘事項に対する回答」4. の別紙について、49 例の未報告例で、2013 年以前では既治療例 9 例中の CR+PR がわずか 1 例に対し、2013 年以降では 27 例中 12 例とかなり良くなっています。この理由は何でしょうか？一方、論文（Ann Surg Oncol 2015）では 2004 年以降 2013 年までの既治療例 26 例が治療され 8 例が奏効しています。これはどのように説明できるのでしょうか？」

上記回答との整合性の確保のために、ご指摘の 46 例ではなく、49 例のデータにおいて、安全性について回答を申し上げます。

6 月 30 日に提出致しましたように過去の安全性データについて、ご指摘頂きましたとおり、実施した 75 例全例の有効性及び安全性の一覧を再掲致します。表の右側に安全性データについてテーブルをまとめてございますので、ご確認を賜りますと幸いです。なお、論文に発表した 26 例の安全性のテーブルは下記の通りです。

TABLE 3 Toxicities^a associated with NIPP (n = 26 patients)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	No. of patients (%)
Non-hematologic^b					
Fatigue	14	2			16 (62)
Anorexia	13	2			15 (58)
Nausea	14	5			19 (73)
Vomiting	8	3			11 (42)
Neuropathy (sensory)	5	3	2		10 (38)
Hematoma	5				5 (19)
Hematologic/biochemical					
Neutropenia	2		1	1	4 (15)
Leukopenia	2	1	1	1	5 (19)
Elevated amylase levels	2	2			4 (15)

^a Toxicities were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0

^b Non-hematologic toxicity only includes toxicities occurring at >10 % frequency

NIPP negative-balance isolated pelvic perfusion

以上

NIPP (論文を含む)

n = 75

	No. of patients	Hydronephrosis		Response (Pelvic region)					Adeverse events (Grade II or III)					
		Unilateral	Bilateral	CR	PR	SD	PD	NA	neuropathy		creatinine		pancytopenia	
									II	III	II	III	II	III or more
1. NIPP as the first therapy	n = 13	2	0	6	7	0	0	0	3	1	0	0	1	0
FIGO stage														
Ia/Ib/IIa/IIb/IIIa/IIIb/IVa/IVb	0/0/2/1/3/2/2/3													
Histologies														
SCC/Adenoca/small cell	6/5/2													
(Before May, 2013)	(n = 7)	1	0	4	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0
(After Jun, 2013)	(n = 6)	1	0	2	4	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Operation after NIPP	n = 9	1	0	3	6	0	0	0	2	1	0	0	0	0
Ia/Ib/IIa/IIb/IIIa/IIIb/IVa/IVb	0/0/1/0/3/2/2/1													
NIPP only (IVb)	n = 2	1	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
CCRT after NIPP	n = 2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. NIPP after therapies (1)														
(Before May, 2013)	n = 35	12	11	5	11	11	5	3	3	2	3	0	1	2
Article (Ann Surg Oncol)	n = 26	11	6	5	10	8	3	0	3	2	0	0	1	2
Renal dysfunction*	n = 5	0	5	0	0	3	2	0	0	0	2	0	0	0
No follow up	n = 3	0	0	-	-	-	-	3	0	0	0	0	0	0
Criteria	n = 0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(Operation after NIPP)	(n = 1)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
3. NIPP after therapies (2)														
(After Jun, 2013)	n = 27	4	3	2	10	8	3	4	8	2	2	0	1	0
Renal dysfunction	n = 3	0	3	0	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0
No follow up	n = 4	0	0	-	-	-	-	4	1	0	0	0	0	0
Criteria	n = 19	3	0	2	8	7	2**	0	5	2	1	0	1	0
(Operation after NIPP)	(n = 1)	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Total		18/75	14/75	13/75(68)	28/75(68)	19/75(68)	8/75(68)	7/75	14/75	5/75	5/75	0/75	3/75	2/75

*, 腎機能障害のある患者ではCDDP投与量は130-150 mg/m²

** , 2人とも腹膜播腫、腸管浸潤例。

*** , followができていない患者数を差し引いた数。