

先進医療B評価用紙(第2号)

評価者 構成員: 山本 晴子 技術委員: _____

先進技術としての適格性

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
社会的妥当性 (社会的倫理 的 問 題 等)	<input checked="" type="radio"/> A. 倫理的問題等はない。 <input type="radio"/> B. 倫理的問題等がある。
現時点での 普 及 性	<input type="radio"/> A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 <input type="radio"/> B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 <input checked="" type="radio"/> C. 罹患率、有病率から勘案して、普及していない。
効 率 性	既に保険導入されている医療技術に比較して、 <input type="radio"/> A. 大幅に効率的。 <input checked="" type="radio"/> B. やや効率的。 <input type="radio"/> C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収 載の必要性	<input checked="" type="radio"/> A. 将来的に保険収載を行うことが妥当。なお、保険導入等の評価に際しては、 以下の事項について検討する必要がある。 <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; height: 40px; margin: 5px 0;"></div> <input type="radio"/> B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総 評	総合判定: <input checked="" type="radio"/> 適 ・ 条件付き適 ・ 否 コメント: 本試験は第 I 相で用量設定段階にあり、現時点で保険収載の可能性 については不明である。本試験において規制当局の評価に耐えるデー タの収集が行われ、今後の開発につながることで、薬事承認・保険収載の 可否の評価に必須と考える。

「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（整理番号 B059）の有効性・安全性にかかる評価について

先進医療技術審査部会

座長 猿田 享男

日本医科大学付属病院から申請のあった新規技術について、先進医療技術審査部会で有効性・安全性について検討を行い、その結果を以下のとおりとりまとめたので報告いたします。

1. 先進医療の概要

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
適応症：治療抵抗性の子宮頸癌
<p>内容：</p> <p>（先進性）</p> <p>現行の化学療法は有害事象の点から投与可能な抗がん剤量はおのずと制限され、抗腫瘍効果も限界に来ている。本治療法では骨盤内悪性腫瘍の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することで全身への抗がん剤漏出を防ぐことが可能である。このため、標的領域に対して高濃度の抗がん剤曝露が可能となる。</p> <p>（概要）</p> <p>一般的に化学療法は薬物最大血中濃度と薬物血中濃度－時間曲線下面積の増減が治療効果に影響を及ぼすとされている。また、抗腫瘍効果の指標として IC50（50%の割合で腫瘍が縮小するのに必要な抗がん剤濃度）が用いられている。過去に抗がん剤治療を受けた患者ではこの IC50 が治療前と比較し 5～10 倍へ上昇するため治療抵抗性となる。既存の投与方法では投与可能な抗がん剤濃度に限界があり、高い抗腫瘍効果を得るための新たな抗がん剤治療システムを考案する必要性があった。本治療法は動注化学療法に体外循環を組み合わせた体外循環動注化学療法であり、骨盤内悪性腫瘍の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することで全身への抗がん剤漏出を防ぐことが可能である。このため、標的領域に対して高濃度の抗がん剤曝露が可能となり、非常に高い治療効果を得ている。また薬剤を回路上から除去するシステムが本治療技術には含まれ、抗がん剤に関連する副作用の低減を図ることが出来る。本療法は手術不能な進行がん患者においても有効性が期待できる。</p> <p>（効果）</p> <p>文献において子宮頸癌の術後再発症例に対する既存の治療法（放射線治療および全身化学療法）後の再々発を認めた場合の、生存期間中央値は 6.7 カ月である。しかし、本</p>

治療法を用いた過去の臨床試験では生存期間中央値は 25.1 ヶ月と圧倒的な予後の改善を得ており、標準治療を上回る有効性が期待できる治療法である。

(先進医療にかかる費用)

本技術にかかる総費用は3,050,750円である。そのうち先進医療にかかる費用は2,017,270円であり、全額が患者負担である。

申請医療機関	日本医科大学付属病院
協力医療機関	なし

2. 先進医療技術審査部会における審議概要

【第1回目審議】

(1)開催日時：平成28年3月17日(木) 16:00～17:58
(第40回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

日本医科大学付属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「継続審議」とし、構成員からの指摘について修正を行い、再度、本会議にて審議することとした。

(本会議での評価結果)

(別紙1) 第40回先進医療技術審査部会資料1-6、1-7、机上配布資料 参照

(本会議での指摘事項及び回答)

(別紙2) 先進医療B059に対する第40回先進医療技術審査部会における指摘事項
参照

【第2回目審議】

(1)開催日時：平成28年7月14日(木) 16:00～17:55
(第44回 先進医療技術審査部会)

(2)議事概要

日本医科大学付属病院から申請のあった新規医療技術について、申請書を基に、有効性・安全性等に関する評価が行われた。

その結果、当該技術を「適」として了承し、先進医療会議に報告することとした。

(本会議での評価結果)

3. 先進医療技術審査部会での検討結果

日本医科大学付属病院からの新規医療技術に関して、先進医療技術審査部会は、主として有効性・安全性等にかかる観点から論点整理を進め、それらの結果を申請書に適切に反映させ、その内容については全構成員が確認を行った結果、当該新規技術の申請内容が先進医療として妥当であると判断した。

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・腫瘍内科を含むキャ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を揃えてください。

【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 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」。

先進医療審査の事前照会事項(山中構成員)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

2016年3月3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. 子宮頸癌は骨盤内の局所再発が起こりやすく、おもに膀胱、直腸、骨盤内リンパ節などに転移が生じやすい。骨盤内の腫瘍制御のために NIPP を実施する合理性は理解できる。一方で、子宮頸癌は、肺、肝臓、大動脈リンパ節、脳などにも遠隔転移を起こすが、現在の試験実施計画書には、これら骨盤外の臓器に対する化学療法の効果、考え方の記載がない。特に今回は一次化学療法に不応となった症例が対象であり、骨盤外に対する腫瘍制御も考慮する必要がある。動注化学療法の発展形として NIPP を行う一方で、いかに systemic therapy としての化学療法を行おうとしているのか？ この点は、本試験のような systemic therapy として化学療法が行われるべき患者に対して、NIPP のコンセプトを“支持”する上で重要なので、「研究の背景及び意義」に考え方を記載すること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。治療コンセプトについて、以下の2点を追記致します。子宮頸癌に対する NIPP 療法では、既報の26症例のうち、実施症例の85%の患者が遠隔転移（うちリンパ節転移77%、骨転移12%、肝転移8%、肺転移4%、脾臓転移4%、腹膜播種23%等）を持っていましたが、本治療を行った結果、全生存期間が25.1ヶ月の中央値となりました。このことは、例え遠隔転移があったとしても、原発巣に対する NIPP 療法によって、予後の延長がみられたという、本治療を実施する上での基本的なコンセプトとなります。

また、NIPP 療法は局所大量療法の特性を持っておりますが、僅かに全身循環もしております（全身化学療法時のピーク血中濃度3-4mg/L vs. NIPP でのピーク血中濃度3.9mg/L）。よって、全身化学療法を2サイクル実施するのと同様の全身に対する薬剤曝露がなされていると考えています。また、現在までに行なった薬物動態試験の結果より、所属リンパ節へのシスプラチン集積が認められ、骨盤外病変に対する効果が期待されます。

一方で、既に肺転移、脳転移のある症例に対しては、本療法の mode of action から有効性が期待できない可能性が高く、既に除外基準に追記致しました。

また、ご指摘頂きました肝転移に関しましては、特に除外基準に設定することは考えておりません。なお、腫瘍量が多くて生命を脅かす場合には、前治療の段階で動注化学療法の実施を妨げるものではありません。

2. 最大耐用量 (MTD) を決定するための規準を「用量制限毒性 (DLT) 発現率が 50%を超えない最大の用量」と設定している。通常の抗癌剤の第 1 相試験では DLT 発現率として 20~30%を目安 (限度) とするのが一般的である。2 人に 1 人が Gr 3 以上の非血液毒性が起こる治療法では患者に対する不利益が大きすぎ、許容されないのではないかと懸念する。再考されたい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。MTD に関しましては、PMDA 相談以前の記載が残っておりましてので修正致します。MTD の設定としては、今回 PMDA とも協議致しまして、DLT 発現頻度について 33%をしきい値と致しました。日本臨床腫瘍学会の早期臨床試験プロトコルマニュアルにも、33%ないし 50%を一つの目安にすることは記載されており、今回 PMDA とも合意した 33%をしきい値として実施することに関しては妥当ではないかと考えております。許容範囲が 33%であるため、記載は次のように修正致します。

「最大耐用量 (MTD) : 用量制限毒性 (DLT) 発現率が 34%を超えない最大の用量」

3. Phase I 部分で複数用量の中から推奨用量を決定したのち、当該用量に対して数例を追加するという Expand Cohort が追加されており、一般にこれは Phase I デザインである (Phase I/II とは呼べない)。実際、Phase II 部分で検討する臨床仮説は、ヒストリカルデータから導かれる閾値奏効率 10%に対して、レトロデータの成績を基に本治療法の奏効率 57%を期待するものであり、必要症例数はわずか 7 例と計算されている。症例数不足とそれに伴う検出力不足により、Phase II 部分の結果が negative になる可能性が高いが、そうなった場合は治療開発を継続するのか？諦めるのか？ こういった点を考慮すると無理に Phase II とすべきではない。

【回答】

ご指摘のように、今回は Expand cohort による有効性の早期探索を目標としています。本先進医療の後、別途治験により有効性評価を行う予定です。また、本試験においても、次期治験においても新医療機器の性能評価も合

わせて行いますので、単なる医薬品の Phase I 試験と位置づけるのは難しいと考えます。よって、Phase の記載を削除するように致します。

修正後試験タイトル：骨盤内がん(子宮頸癌)に対する閉鎖循環下骨盤内非均衡灌流療法(NIPP)の安全性及び有効性の評価にかかる臨床試験

4. 進行再発子宮頸癌に対する治療は婦人科か腫瘍内科で治療されていると思われるが、これらの診療科と試験実施主体である放射線科の連携が鍵である。連携先の診療科から候補適格例が紹介されず、登録進捗に難渋する例は少なくない。今回、婦人科または腫瘍内科から、候補適格例は基本的に全例が放射線科に紹介されるのか？ あるいは婦人科または腫瘍内科の判断に委ねているのか？

【回答】

本試験を計画するにあたり、適格性や治療選択肢に関する検討については、当院産婦人科に全例が受診して確認することにしております。また、本試験の前に臨床研究を行って参りましたが、従前の例に従うと、院内からの紹介の他、他院から直接に紹介されるケースが多くありました。よって、院内症例のみに限った検討はしておりません。

5. 本研究は日本医科大学付属病院放射線科の研究費として行われ、先進医療として認められた後に AMED 申請することが記載されている。統計解析やデータマネジメントについて CRO に委託する旨が記載されているが、CRO 委託費は一診療科の研究費から捻出するには小さくない額である。実施体制に統計解析責任者やデータ管理責任者の氏名を記載すべきであるが、「CRO 委託予定」と記載があるのみである。先進医療 B の開始にあたり、どのように試験実施費用を調達するのか、実施体制について疑問が残る。

【回答】

現在までに数件の AMED 科研費への申請を行って参りましたが、残念ながら臨床試験実施費用としての調達が難しい状況でした。先進医療が認められた場合には、以前の医療技術実用化研究の枠組みと同様に、再度 AMED へ科研費の申請を行う予定にしております。

科研費が承認されるまでの間、医療機器引受企業との共同研究として、CRO 費用を調達する予定です。

申請時点では費用の検討と契約の枠組みの調整を行って参りましたが、現

在既に委託先 CRO の選定は終了致しまして、これから CRO との契約を行う予定です。契約が完了しましたら、実施計画書別紙 1 を改定し、IRB に提出致します。

(CRO 選定後、実施責任者は部門責任者となる予定)

6. 試験実施計画書 p. 34 「全血サンプルから AUC を求め、比較を行う」とあるが、何の比較を行うのか？ 高濃度のシスプラチンの投与になる治療法であることから、シスプラチンの除去効率の分析は重要な位置づけと考える。明確にすること。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。以下のように修正致します。

1) 薬剤の除去効率

「抗癌薬の除去効率について、全血サンプルから AUC を求め、比較を行う。」

→

1) 薬剤の除去率

「抗癌薬の除去率を確認するために、回路内及び末梢血について、測定時間ごとに取得した全血サンプルから、その時点のプラチナ濃度を測定し、どの程度除去されたかを除去開始から経過時間ごとに除去率としてデータ化する。」

7. 本試験のヒストリカルデータとなるプラチナ不応性例における既存治療の有効性のデータをレビューし、試験実施計画書内に詳しく記載すること（有効性については、「15. 解析対象」の箇所に、セツキシマブに関する 1 報が記載されているのみである）。

【回答】

既存のヒストリカルデータに関しては、PMDA との協議中にいくつか提示し、今回の Expand cohort の設定に用いたものがセツキシマブに関する 1 報となっております。

以下が PMDA へ提示したその他の既存治療の有効性データです。

対象 Stage	生存期間 (OS)	根拠論文
3rd-line Salvage chemo 施行患者	3rd-line 開始後の PFS:3.2Mo、OS:7.4Mo [本論文の intro の部分に 2nd-line 開始後の Survival は、5Mo と記載]	Gynecologic Oncology 2011 123:2 (442-443) Outcomes of third line chemotherapy for recurrent and persistent cervical cancer Manders D.B., Purinton S.C., Lea J.S. et al
3rd-line Chemo 施行例 12 例	OS : 11Mo、PFS : 6Mo	International Journal of Gynecological Cancer 2012 22 SUPPL. 3 (E572) Nimotuzumab in Maintenance Treatment (MT) and Beyond Disease Progression (BDP), in patients with recurring or persistent Cervical Cancer (CC) Cetina L., Crombet T., et al
再発・転移子宮頸癌、2nd、3rd-line、Topotecan	PFS: 3.5Mo、OS:7Mo	Medical Oncology 2009 26:2 (210-214) Weekly topotecan as second- or third-line treatment in patients with recurrent or metastatic cervical cancer Coronel J., Cetina L., Candelaria M., et al
局所進行、転移例、2nd、3rd-line、イレッサ	SD: 20% (殆ど効いていない)、PFS: 37days (1.2Mo)、OS:107days (3.5Mo)	Gynecologic Oncology 2008 108:1 (42-46) A phase II trial to evaluate gefitinib as second- or third-line treatment in patients with recurring locoregionally advanced or metastatic cervical cancer Goncalves A., Fabbro M., Lhommé C., et al

以上につきまして、実施計画書へ他の参考例としての記載を追加致します。

8. 主たる選択規準である「同時化学放射線療法不応、プラチナ不応、切除不能または再発の子宮癌患者」は、たとえば、「初発子宮頸癌 IVb 期もしくは再発子宮頸癌のうち、手術や放射線治療での根治が期待できない患者で、かつプラチナ不応例」のように、病期 Stage を明示した方がよい。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験の対象患者に Stage の目安が必要、というご指摘かと思いますが、本試験では「既治療例」に対して実施するつもりでございました。また、PMDA に提出した時点の Protokol では初発の IIIb 期の症例も対象に致しましたが、当局から初発ではなく既治療例に対して実施するように、というご指導がありました。このため本試験では病期 Stage は明示せずに、「既治療」の条件として、日本婦人科腫瘍学会編子宮頸癌の治療ガイドラインに基づき、CCRT 不応、プラチナ不応と記載させて頂きました。よって、修正はしないこととしたいと考えています。修正が必要というご判断の場合には、その旨ご指摘頂ければ幸いです。

9. 試験実施計画書「20. 研究対象者の費用負担」の箇所に、患者負担費用の額を明記すること。

【回答】

現時点では先進医療の申請書の金額となりますが、記載を追加致します。

10. 試験実施計画書「26. 研究の資金源等の情報について」の箇所に、本研究における日本化薬株式会社や川澄化学工業株式会社の役割を記載すること（薬剤や機器の提供に留まる場合はその旨）。

【回答】

以下の記載を追加致します。

本研究における企業の役割

- ・川澄化学工業株式会社：未承認医療機器を有償で提供する。安全性デー

タを開示する。共同研究契約として、本研究実施費用の一部について負担する。

- ・ 日本化薬株式会社：試験薬剤を有償で提供する。

以上

先進医療審査の事前照会事項（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

2016年03月10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. 研究目的及び方法の同意説明文書への明記

試験実施計画書に記載されている研究目的や研究方法が同意説明文書に正確に記載されていないように思います。今回の研究目的は、試験実施計画書の「2.4 従来法からの改良点」に記載されているように、動注用シスプラチンに変更した場合の最適な投与量を決定し、それを試行することと、新たに開発された「投与・除去循環回路システム」の性能評価にあると理解しています。しかし同意説明文書にはこうした記載が一切なく、何のために今回の臨床試験が実施されるかが不明です。

とりわけ、推奨用量が定まるまで段階的に用量を変化させることが全く説明されていないため、「16.」で説明されているレスキュー的な追加投与の意味が被験者には全く理解できません。また、今回使用される「投与・除去循環回路システム」が未承認医療機器であり、初めて臨床応用される（という理解でよろしいでしょうか？）ことがどこにも記載されていません。以上の点を含め、特に説明項目の「2.」「3.」「5.」の箇所の記載の大幅な修正を検討ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の内容を鑑み、下記の点につきまして、同意説明文書へ追記致しました。

- ・臨床試験の目的について
- ・投与用量について
- ・投与・除去循環回路システムが未承認医療機器であること

2. 現在のNIPPの不十分な点の同意説明文書への明記

上記の指摘事項と関わりますが、通常、研究の目的や意義を説明するためには、現状では本技術が有効性や安全性を確立したとは言えず、さらなる研究が必要である理由を明記する必要があると思います。しかし、この点に関して、「2.」の箇所は基本的には本技術の良い点のみが強調されているように読めますので、不十分な点についても明確になるよう記載を検討ください（そもそも、試験実施計画書ではこの点が「従来法からの改良点」として説明されています

が、本試験の目的はこれが真に「改良」にあたるのかどうかを探索的に評価することにあり、現時点では「改良」かどうかは不明なのではないでしょうか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。従来法からの改良を従来法からの変更点と記載を変更し、同意説明文書の「2.」に記載追記致しました。

3. 治療上の利益に関する同意説明文書の確定的な記載の修正

これも上記の指摘事項と関わりますが、本「治療」は未確立の技術であり、先進医療 B はあくまでも「臨床研究」として実施されるものですが、本同意説明文書では本治療法があたかも確立した医療であるかのような表現が目立ちます（例えば 2 頁 12 行目「あなたへの有効な治療法」、16 行目「現在存在する治療法のなかで最も有効な治療法」）。おそらく他に有効な治療法がなく、対照群も置かないためだと思いますが、本試験は（1）でも確認したようにあくまでも探索的なものであり、新たな医療機器等を用いて本治療法が安全に実施できるかを確認することを目的とするものだと思います。

特に「6.」に記載されている過去のデータは誤解を招きやすく、また注釈で加えられている「無作為試験ではありませんので参考程度と考えてください」という説明も不親切であり、被験者がこの文章の意味を理解できるとは思えません。こうした過去の成果についてはむしろ「2.」「3.」の箇所に開発の経緯の一部として概括的に書かれるべきものであり、このままでは試験治療の利益を過度に強調し、臨床試験の参加に誘導していると批判されても否定できないと思います。

以上の点を踏まえて、「2.」及び「6.」の記載を全体的に見直してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。6. の記載については、開発の経緯の一部として 2. へ記載をうつし、内容を修正致しました。なお、6. に関して参加誘導とならないために、研究段階である旨の記載を追記致しました。

4. 研究参加に伴う不利益の記載の整備

同意説明文書「7.」の記載ですが、カッコで%を明示している項目とそうではない項目があり、統一されていないように思います。また、そもそもこのように自施設でのデータ（でしょうか？）を引き合いに出して、「0%」と書かれている項目を記載し続けることは、一体何のためなのか被験者にとっては理解

できないように思われます（審査する側もこの数字の正確性をどのように評価すればよいのかわからず、戸惑います）。むしろおおよその頻度順に一覧表に整理し、比較的起こりやすいものからおおよその割合で簡潔に記載して頂くほうがわかりやすいのではないのでしょうか（そもそも稀なものは稀であることが伝わればよく、頻度を数字で書く必要もないと思います）。

なお、基本的にはこの箇所には、通常の動脈内抗がん剤注入療法で生じるのに比べて、本試験治療固有のリスクが何なのかが最も明確にわかるように記載されるべきだと思います。

以上の点を踏まえて「7.」の記載を全体的に修正ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。現在、動脈内抗がん剤注入療法としては肝臓の局所に対してのみが承認されているものであり、本治療のリスクとしては、血管内治療及び抗がん剤注入で生じる2種があると考えております。ご指摘の内容を鑑み、発生頻度、重篤度を優先した記載に変更し、7.の内容を修正致しました。

5. 試験に参加しない場合の治療法について

同意説明文書「8.」の欄の一つの目的は、本試験に参加しない場合の選択肢を明記することで研究参加の任意性を確保することにあると思いますが、その趣旨が十分に理解されていないように思われます。そもそも手術を選択できない状態の患者さんしか組み入れないのであれば、手術という選択肢をここで示すことは不要だと思いますがいかがでしょうか。また、状態の悪い患者さんが対象であり、そもそも標準治療がない場合には、症状緩和中心の治療（緩和ケア）や経過観察、他の臨床試験や治験への参加も選択肢の一つになるのではないのでしょうか。患者さんにとっての実質的な選択肢という観点から再度「8.」の記載をご検討ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。外科治療については記載を削除致しました。ご指摘に従い、8.の記載を修正致しました。

6. 代諾による研究参加の必要性

本研究では代諾の研究参加を許容していますので、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第13の1のア③に従い、本試験を同意能力のある患者のみを対象として実施することは困難であり、同意能力が無い患者を「研究対

象者とすることが必要な理由」を試験実施計画書に明記ください。

また併せて、過去の研究において同意能力の無い患者を組み入れた経験の有無、およびその際に組み入れがどうしても必要となった理由についても追加でご説明ください（この点については試験実施計画書に明記する必要はありません）。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本試験の対象患者で同意能力のない患者が過去に参加したことはありません。また、視覚不自由な参加者がいることも想定致しました。社会的弱者ではありますが、臨床研究として参加が必須というわけではありませんので、試験実施計画書及び同意説明文書から記載を削除致します。

7. 健康被害に対する補償

補償に関する方針の記載が、先進医療実施届出書、試験実施計画書、説明同意文書で全て異なっています（先進医療実施届出書は医療手当のみ「有」、試験実施計画書は医療費のみ「有」、同意説明文書は全て「無」）。統一してください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。医療費のみ「有」が正しいです。「健康被害が生じた場合には、責任をもって必要かつ適切な医療を提供し、金銭的な補償はないけれども、その直接的費用は医療機関が負担する」という内容で統一いたしました。

8. 相談窓口

研究者以外に被験者が利用可能な問い合わせ先が病院全体の電話番号しか書かれていません。研究者以外に被験者が相談可能な窓口が設置されている部署とその連絡先を明記してください。

【回答】

問い合わせ先としては、研究者以外に被験者が相談可能な窓口としては、本院の「がん相談支援センター」がありますので、追記致しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(田代構成員)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

2016年3月15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(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。

【回答】

ご指摘頂き、ありがとうございました。具体的にご説明頂き、大変助かりました。本研究の持つ課題及び不明点につきまして、説明同意文書への追記、修正を行いました。具体的には、静注用のシスプラチンから動注用シスプラチンへと変更した場合の、至適用量の探索について、詳述致しました。

2. こちらも繰り返しのなりますが、「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。

【回答】

ご指摘ありがとうございました。利益、不利益の記載を6.以降に記載変更し、研究方法の記載に客観性を持たせるようにいたしました。

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。

【回答】

ご指摘を頂き、ありがとうございました。おっしゃる通りと存じます。現時点で具体的な症例を想定してはおりませんが、視覚障害者等、代筆が必要となる場合の対応について、追記させて頂きました。

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。

【回答】

読み辛さがありましたこと、お詫び申し上げます。行間を統一、修正を致しました。

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 4

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3月15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. 「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。試験実施計画書 P13 の対象疾患にかかる記載はわかりにくいので、適切に変更すること。
- 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、という説明では何を意図しているのかわからないので、除くものと除かないものが生じる理由につき、より広範な対象者に理解出来るように詳しく追記すること。

【回答】

ご指導ありがとうございます。承知致しました。脳転移、肺転移へは全身化学療法と同等の治療効果しか得られておらず、本治療の特徴としては骨盤内病変に対する効果があると考えられます。次のように修正致しました。

・ NIPP 療法の特徴に関する追記 (2.3 項)

(以下 p. 13 [8. 研究対象者])

- ・ 対象疾患へ遠隔転移例のうち脳転移、肺転移を除外する旨の明記
- ・ 選択規準への脳転移・肺転移例を除外する旨の追記
- ・ 肝転移症例への本臨床研究前の治療に関する選択肢の追記

2. 試験実施計画書に、「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。

【回答】

承知致しました。ご指導に従い、修正を致しました。

3. 試験実施計画書「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。

【回答】

承知致しました。26. に、企業の役割に関して詳述致しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(直江構成員)に対する回答 5

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3月15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. 試験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ので確認の上、統一すること。

たとえば、同意説明文書 P35 では、「放射線科の研究費により行います。」とあり、医薬品、医療機器についてはメーカーから提供を受ける旨の記載がありますが、試験実施計画書 P43「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。

試験実施計画書 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」となっている。

【回答】

ご指摘頂きまして、ありがとうございました。他の照会事項の指摘と合わせ、修正、確認致しました。

・研究費の記述：委託経費について、川澄化学工業株式会社が共同研究契約に基づき業務委託費を負担する旨、記載統一しました。(医薬品、機器は有償提供のままです)

・DLT 及び MTD に関する記述：MTD の判断基準を、「初回 NIPP 療法における DLT 出現割合が 34%を超えない用量」で統一しました。

・試験の相について：第Ⅰ相臨床試験として統一しました。

・補償について：補償保険の設定はなく、医療を提供することで統一しました。また、実施医療機関で治療費は負担する旨明記しました。

以上

先進医療審査の事前照会事項(直江構成員)に対する回答6

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3月15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. 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と考えますが、どの様に考えますか。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。本研究では婦人科との連携は必須と考えており、既に適格性の検討段階においては、対象者に婦人科での受診を行うこととしております。

ご指摘の点をふまえ、実施計画書 8.2 研究対象者の記述を次のように変更致しました。

「登録前の前治療評価及び治療選択肢の判定に際しては、女性診療科・産科（産婦人科）の医師による診察により判断する。また、臨床試験期間中及びNIPP療法終了後において、対象患者に対する診療及び治療上の疑義が生じた場合、女性診療科・産科（産婦人科）による受診フォロー及び合同の症例検討を実施する。」

以上

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】

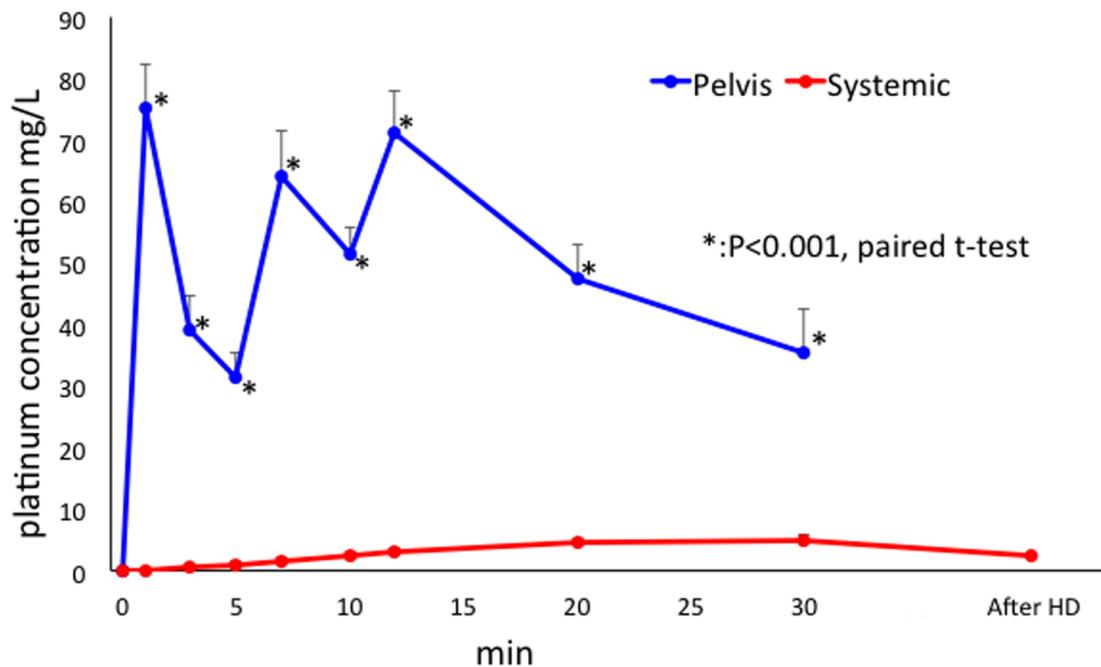
シスプラチンの薬効薬理を検討する上で、シスプラチン静注用（ランダ注）のインタビューフォーム内に、「シスプラチンの殺細胞作用は濃度依存性であり、かつ、作用時間の延長によっても増大する」という記載があります（p. 19-20）。シスプラチンの薬効薬理は上記のように、濃度依存性即効性かつ遅効性作用群

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.

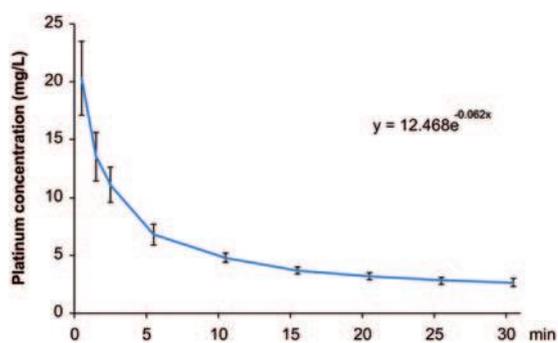


Fig. 5. Pharmacokinetics after initiation of isolated pelvic dialysis. The platinum concentration decreased by >60% at 5 min after initiation of isolated dialysis of the pelvic circulation following NIPP. The half-life of the platinum concentration calculated by approximation curve was 11.2 min.

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)					Adverse 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。

先進医療 B 実施計画等再評価表 (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： 一

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"/> 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>婦人科腫瘍の専門家も含めて本医療技術の適応を診断するという体制が組まれたこと、申請施設は本技術に関し一定の施行実績があること、これまでの報告内容は十分とは言えないものの、有用性は期待しうる可能性があることから判断した。</p>	
<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。)</p>	

【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"/> 適 ・ <input type="checkbox"/> 不適
5. 補償内容	<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>前回の照会事項(研究目的と方法の記載の明確化等)への対応が行われ、全体的な記載の整備もなされたため、適とする。</p>	
<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。)</p>	

【試験実施計画書等の評価】 評価者：山中

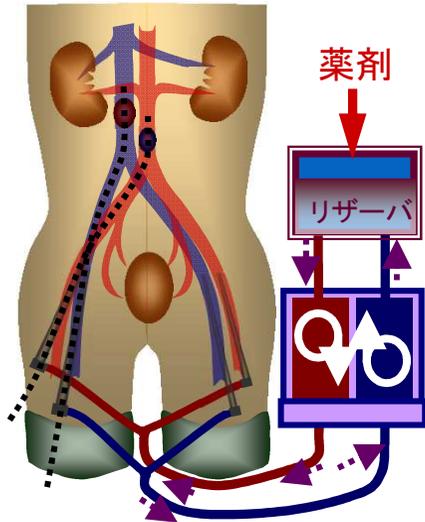
6. 期待される適応症、効能及び効果	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
7. 予測される安全性情報	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
8. 被験者の適格基準及び選定方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
9. 治療計画の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
10. 有効性及び安全性の評価方法	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
11. モニタリング体制及び実施方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 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	・ 不適
14. 患者負担の内容	<input checked="" type="checkbox"/> 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	<input checked="" type="checkbox"/> 適	・ 不適
16. 個人情報保護の方法	<input checked="" type="checkbox"/> 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。）		
<p>評価途上にある未確立の医療技術を施行しながら、十分なデータ採取を計画しないことで、あるいは行わないことで、結果的に臨床開発の遅れにつながっている事例は多く存在します。本医療技術が、いまだ評価の途上にある技術であることを認識頂いて、今回の先進医療において、臨床試験の質の確保と、評価に耐える研究データの収集がおこなわれることを要望します。引き続き、注視したいと思います。</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。）		

【1～16の総評】

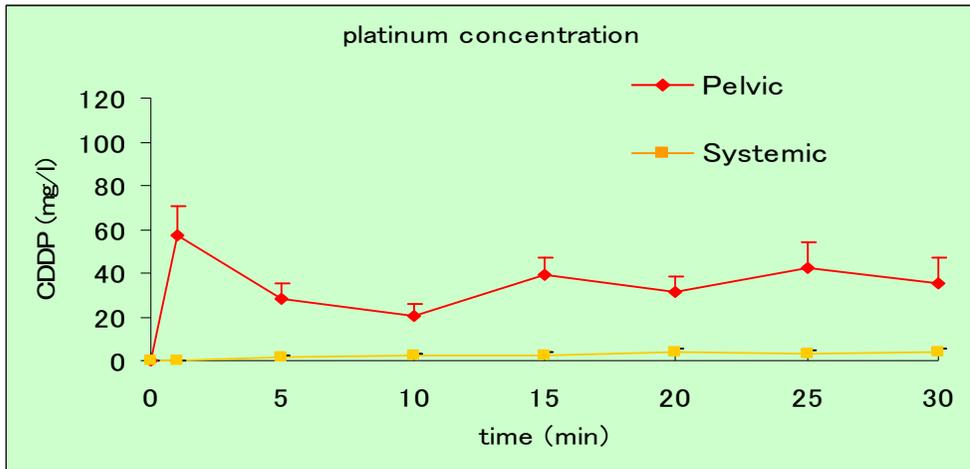
総合評価	<input checked="" type="checkbox"/> 適	条件付き適	継続審議	不適
予定症例数	最大 27 例	予定試験期間	3 年 6 ヶ月間	
実施条件：（修正すれば適となる場合は、修正内容を記載ください。）				
コメント欄（不適とした場合は、その理由を必ず記載ください。）				

骨盤内閉鎖循環下抗がん剤灌流療法

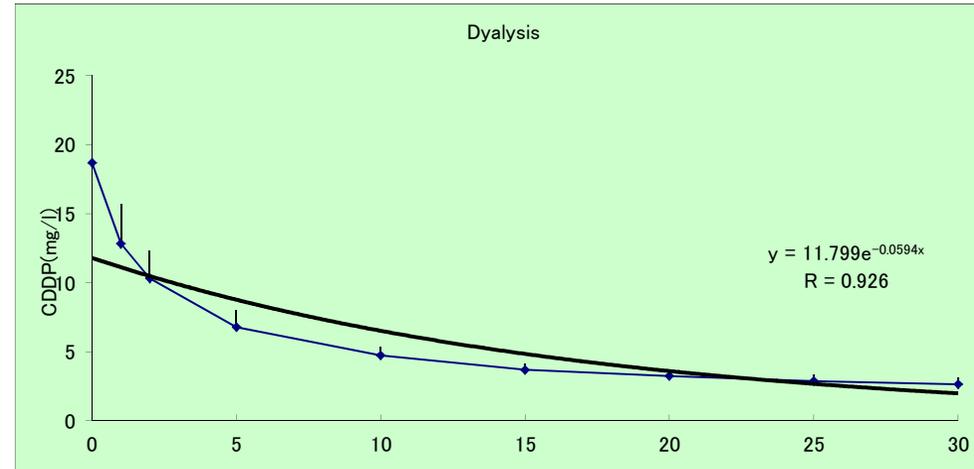
模式図



薬剤投与・漏出量を血液循環量により制御



骨盤内抗がん剤濃度維持、漏出量の減少



血液透析により抗がん剤を除去

先進医療のポイント

- 骨盤内循環を確立、動静脈を制御し薬剤曝露・漏出量をコントロールする
- 血液透析により抗がん剤を除去

薬事承認申請までのロードマップ

試験薬または試験機器：シスプラチン（製品名：動注用アイエーコール）、薬剤投与/除去循環システム（未承認医療機器）

先進医療での適応疾患：骨盤内がんのうちCCRT不応、前治療でプラチナベースの化学療法を行い、治療抵抗性の子宮頸がん

先行試験

- ・ 試験名：骨盤内がんに対する閉鎖循環下骨盤内非均衡灌流療法臨床試験
- ・ 試験デザイン：探索的臨床試験
- ・ 期間：2004年6月～
- ・ 対象：子宮頸がん72例
- ・ 結果の概要：うち26症例について論文公表済。再発・手術不能子宮頸がんにおいて有効性・安全性が認められた

先進医療

- ・ 試験名：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
- ・ 被験者数およびデザイン：最大27例、探索臨床試験
- ・ 主要評価項目：用量制限毒性の発現
- ・ 副次評価項目：無増悪生存期間、全生存期間、治療成功期間、奏効率

治験

* 先進医療データを基礎結果と扱う

- ・ 医師主導治験、企業主導治験の実施を計画中
- ・ 治験目的：新投与経路・効能追加に関する評価（医薬品）、医療機器性能評価
- ・ 試験デザイン：奏効率評価による探索治験（予定）

薬事承認申請

当該先進医療における

選択基準：骨盤内がんのうち、CCRT不応、前治療でプラチナベースの化学療法を行い、治療抵抗性の子宮頸がん

除外基準：活動性の重複がん、重度の併存疾患を有する患者

予想される有害事象：末梢神経障害、治療による貧血等

欧米での現状

薬事承認：米国（有・無） 欧州（有・無）

ガイドライン記載：（有・無）

→有りならば概要：

進行中の臨床試験（有・無）

→有りならば概要：

【別添 1】「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」
の申請医療機関等（申請書類より抜粋）

1. 申請医療機関

- ・ 日本医科大学付属病院

2. 協力医療機関

- ・ なし

3. 予定協力医療機関

- ・ なし

【別添2】「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」の期待される適応症、効能及び効果（申請書類より抜粋）

3. 期待される適応症、効能及び効果

適応症：治療抵抗性の子宮頸癌

本技術の対象となる「治療抵抗性の子宮頸癌」は、日本婦人科腫瘍学会編「子宮頸癌治療ガイドライン」が推奨する同時化学放射線療法（CCRT）で不応であり、前治療でプラチナベースの化学療法を行い、治療抵抗性の子宮頸癌と定義する。治療選択肢の判定に際しては、女性診療科・産科（産婦人科）の医師による診察により判断する。

効能・効果：閉鎖循環下骨盤内非均衡灌流療法（Negative-balance Isolated Pelvic Perfusion, NIPP）による抗がん治療（骨盤内臓器の悪性腫瘍を有する被験者に対して、体外循環下骨盤内に高濃度の化学療法薬を投与、循環、除去する治療法）により、腫瘍を縮小させ生命予後を改善する。

【別添3】「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」
の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

5. 被験者の適格基準及び選定方法

・ 選択基準

- 1) CCRT 不応、前治療でプラチナベースの化学療法を行い、治療抵抗性の手術不能・術後再発の子宮頸がん患者
- 2) 年齢 同意取得時年齢が 20 歳以上。
- 3) PS : performance status (ECOG performance status score) が 0~2 の患者
- 4) 主要臓器の機能が温存されているもの。好中球は 500/mm³ 以上、ヘモグロビンは 7.0g/dL 以上、血小板は 50000/mm³、血清クレアチニンが 1.2 未満以上を維持していること。
- 5) 脳転移、肺転移を有さない患者
- 6) 本人から文書同意を得た患者

・ 除外基準

- 1) 治療選択肢があるにも関わらず初回治療を実施していない患者
- 2) RECISTver. 1.1 による測定可能病変を有しない患者
- 3) ヨード造影剤に対する重篤なアレルギーの既往のある患者
- 4) 解剖学的特性により、カテーテル治療が不可能な患者
- 5) 全身麻酔による管理が不可能な患者
- 6) ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の患者
- 7) 活動性の重複がんを有する患者
- 8) 以下の重篤な併存疾患がある患者
 - (ア) 間質性肺炎、肺線維症、または高度の肺気腫
 - (イ) コントロール不良の糖尿病
 - (ウ) コントロール不良の高血圧症
 - (エ) 著しい心電図異常または臨床上問題となる心疾患（心不全、心筋梗塞、狭心症など）
 - (オ) CTCAE ver. 4.0 で Grade3 以上の有害事象が継続している
- 9) 治療薬の投与禁忌に該当する患者
- 10) その他の理由により、試験責任医師又は試験分担医師が本試験への参加を不相当と判断された患者

【別添4】「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」の有効性及び安全性の評価（申請書類より抜粋）

7-1. 有効性及び安全性の評価

主要評価項目：

用量探索相：DLT（用量制限毒性、Dose limiting toxicity）の発現

用量固定相：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：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（Time to treatment failure：TTF）、MTD（最大耐用量、Maximum tolerated dose）の推定

探索的評価項目：

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

安全性評価項目：

有害事象の発現頻度と程度

【別添5】「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」の
 予定の試験期間及び症例数（申請書類より抜粋）

7-2. 予定の試験期間及び症例数

予定試験期間：

症例登録期間： 先進医療告示後3年間

症例追跡期間： 最終登録症例の初回NIPP療法終了後6ヶ月まで

予定症例数：最大27例（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）

既に実績のある症例数：

下記の症例について、シスプラチン静注用、既存の人工心肺回路及び透析カラム（中空糸フィルター）による抗がん剤除去を実施した。（先進医療Bにおいては、前述の未承認医療機器及び動注用シスプラチンでの実施を予定）

①有効性が認められた事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 57歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	子宮頸がん	(自) 2014年10月9日 (至) 2014年10月15日	寛解	NIPP実施日：2014/10/10。結果：子宮頸癌は完全寛解だが、遠隔転移は残存。
整理番号2 年齢 46歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	子宮頸がん	(自) 2014年5月22日 (至) 2014年5月26日	寛解	NIPP実施日：2014/5/23と2014/6/27の2回施行。結果：子宮頸癌は完全寛解だが、遠隔転移は残存。
整理番号3 年齢 36歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	子宮頸がん	(自) 2014年3月13日 (至) 2014年3月17日	寛解	NIPP実施日：2014/3/14と2014/4/11の2回施行。結果：子宮頸癌は画像上完全寛解。

他 上記を含め72例、うち26例については論文出版済。

②有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例

区分	病名	入院期間	転帰	治療経過
整理番号1 年齢 48歳 性別 男・ <input checked="" type="checkbox"/> 女	子宮頸がん	(自) 2014年6月19日 (至) 2014年6月23日	寛解	NIPP実施日：2014/6/20と2014/7/18。結果：子宮頸がんは著明に縮小し、PETでは完全寛解。 有害事象：下肢の末梢神経障害。時間とともに改善。
整理番号2 年齢 歳 性別 男・女		(自) 年 月 日 (至) 年 月 日		

整理番号 3	(自)	年 月 日		
年齢 歳	(至)	年 月 日		
性別 男・女				

他 上記を含め 72 例、うち 26 例については論文出版済。

予定試験期間及び予定症例数の設定根拠：

目標症例数：

<静注用シスプラチンからの変更の根拠>

既報で用いたシスプラチンでは、骨盤内の灌流血液量（一般的な成人で約 600ml）に比べ、その 1/3 にもなる水分量（約 300ml）が必要であり、血液がかなり薄まるという難点があった。一方、肝動脈注射専用に開発された動注用シスプラチン（動注用アイエーコール®）は、静注用製剤に比して灌流時により少量の水分量（約 1/3～1/2）での投与が可能となる。そこで今回、抗がん剤の投与、除去のために、本治療法に特化した投与・除去循環回路システムを考案し、以前の臨床試験で行った透析カラムでの除去に比べ、より安全かつ確実に薬剤の投与・除去を行うシステムを開発した。このため、今回計画した臨床試験では、動注用シスプラチンを用いた安全性の確認及び最適な投与量について考察し、奏効率（RECISTver.1.1 による初回 NIPP 治療後 6 ヶ月までの最良総合効果）、無増悪生存期間等の有効性の確認を行うと共に、同時に新規の薬剤投与・循環回路システムの性能評価を行うこととした。

<症例の組み入れ方法>

動注用シスプラチンの投与量 130mg/m²、150mg/m²、170mg/m²、190mg/m² DLT 評価のため各 3 例、MTD においては 6 例、RD においては 9 例を組み入れる。（最大 27 例）

登録は 3 例毎に行い、その都度、用量毎での毒性を判断する。

用量制限毒性（DLT）が 3 例中 1 例に発現した場合には、その用量において 3 例を追加する。

追加した 3 例に DLT が（2 例以上）発現しなければ、次の用量に進む。

DLT が 3 例中 2 例以上に発現した場合には、最大耐用量（MTD）を超えたと判断し、1 段階下げた用量で 3 例を追加し、計 6 例で MTD の評価を行う。既に 1 段階下げた用量で 6 例実施している場合は、その用量を推奨用量（RD）と判断する。RD に対してはさらに 3 例を追加し、9 症例での有効性、安全性評価を実施する。

190mg/m² で 6 例実施しても DLT が発現しない場合、さらに 3 例を追加して終了する。

なお、動注用シスプラチンの投与量 130mg/m²、150mg/m²、170mg/m²、190mg/m² は既報（静注用シスプラチン）の投与量としては、計算上 170mg/m²、190mg/m²、210mg/m²、230mg/m² となることを予想している。既報における RD は 190mg/m²、DLT が 200mg/m² である。また初回投与量となる 130mg/m² であった場合、既報の静注用シスプラチン 170mg/m² を 2 回実施した症例でも 3 例中 2 例の治療効果は認められ、同等の効果はあると推測した。

<DLT および RD の定義>

本試験において DLT の発現は初回 NIPP 療法でのシスプラチン投与によって判断する。DLT が発現した場合の 2 回目の NIPP 療法は、1 段階下げた投与量において実施または CTCAE ver. 4.0 で Grade3 以上の有害事象が継続している場合には、次回治療開始予定日から 4 週間を限度に治療を延期し、さらに継続している場合には治療を中止する。なお、2 回目投与量に関する DLT

についても副次的に収集する。

- 1) DLT の評価期間は、初回治療 24 時間以降から 2 回目の NIPP 療法実施直前までとする。
- 2) DLT は以下のように定義する。
 - ① Grade 4 の血液毒性が 7 日を超えて継続した場合。
 - ② Grade 3 以上の非血液毒性が認められた場合。(但し、全身麻酔を含む手術関連に伴う合併症によるもの、PD によるものは除く。)
 - ③ 毒性のために 2 回目投与が投与予定日から 4 週間以上延期した場合。
 - ④ 毒性のために患者がプロトコル治療の継続を拒否した場合
- 3) RD : 本試験においては、初回 NIPP 療法において 3 例中 2 例あるいは 6 例中 2 例以上に DLT が発現した投与量について MTD を超えたのみならず、1 段階下の投与量を MTD とする。さらにこの MTD と全治療を通して評価された毒性より総合的に決定される推奨投与量とする。

< 目標症例数の設定根拠 >

症例登録率は登録期間中一定、全症例追跡可能、生存期間の分布は指数分布に従うと仮定する。本剤及び循環システムは未承認であり、探索的な試験として位置づけている。(H27 年 8 月 11 日薬事戦略相談対面助言 (機戦 P71)、10 月 20 日フォローアップ面談にて PMDA 合意済) 用量探索相における試験デザインは、古典的な Fibonacci の変法である 3 例コホートデザインである。

また用量固定相である RD においては、閾値奏効率 0.10、期待奏効率 0.57、両側有意水準 0.05、検出力 0.8 とした場合に 7 例が必要であると計算されることから、RD で 9 症例を評価すれば次期試験に向けた有効性に関する基礎データが得られるものと考えている。

【別添6】「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」の 治療計画（申請書類より抜粋）

6. 治療計画

本療法は症例登録後、Week1、Week5 の 2 回実施する。

1. 血管造影検査及び前処置（初回のみ）

初回の灌流療法の施行 2～7 日前に以下の血管造影検査及び前処置を実施する。なお、被験者が自己血輸血を希望する場合には、自己血の貯血を行う。

- 1) 上臀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を血管造影で確認する。
- 2) 正常組織への抗がん剤曝露を減ずるために、上臀動脈をプラチナコイルで塞栓し、骨盤内の血流改変を行う。なお、腫瘍浸潤が著しく上臀動脈も関与している場合には上臀動脈の塞栓は行わない。
- 3) 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可能であればアンギオ CT を撮影して確認する。腫瘍浸潤が広範囲に及ぶ場合、骨盤外からの腫瘍への栄養血管の同定および塞栓術も可能な限り考慮する。

2. 治療前日

- 1) 少なくとも 1000ml 以上の補液を行い、翌日の NIPP 治療に向けて hydration を十分に行う。
- 2) 血液・生化学検査を行い、術前の患者の状況を把握すると同時に貧血が高度であれば輸血等で対処する。また、腫瘍マーカー*も検査する。

注) *：治療日 1 週間以内ならいつでもよい。

3. 骨盤内がんに対する閉鎖循環下骨盤内非均衡灌流療法（NIPP）

・治療当日の前処置

- 1) 血管造影室入室前に血管確保を行い、補液を行う。また、被験者へ利尿薬（ラシックス®、ただし電解質異常等があればこの限りではない）を投与する。
- 2) 本治療に際し、被験者は全身麻酔下で管理される。腎保護目的と骨盤外静脈圧を高めておく目的で十分な補液がなされるとともに尿道バルーンを挿入して適切な尿量が確保されるよう注意深くモニタリングを行う。

・NIPP 治療準備（手術室）

- 1) 全てのシース・カテーテル挿入のための手技は低侵襲に経皮的に行う。静脈に中心静脈カテーテルを挿入し、補液、輸血ルートを確認し、同時に中心静脈圧（CVP）をモニタリングする。
- 2) タニケットを両側大腿部にあらかじめ巻いておく。（看護師・医師）
- 3) 左右の大腿動静脈より 9-French カニューラシースを 2 本と 6-French（または 5-French）カニューラシースを 2 本、セルジンガー法にて計 4 本挿入する。（6-French と 9-French シースを 1 本ずつ動脈・静脈に挿入）（放射線科医師）
- 4) ヘパリンを ACT（Activated Clotting Time, 活性凝固時間）250 秒以上になるように必要量（目安は 120U/kg）を静脈投与する。（麻酔科医師）

- 5) バルーンカテーテルを大腿動静脈から1本ずつ挿入し、動脈側は腹部大動脈分岐部直上、静脈側は下大静脈の両側腸骨静脈合流部の直上に留置する。(放射線科医師)
- 6) ACTが250秒以上になったことを確認してからタニケットで両側大腿部を加圧し、下肢への血流を遮断する。このとき、タニケットは収縮期血圧+100 mmHgを基本とする。(通常250 mmHg)
(放射線科医師)
- 7) 下肢への血流を遮断後、大動静脈を大動脈、下大静脈の順番で、閉塞用バルーンカテーテルを膨張させ、閉塞遮断する。以上の手技で骨盤内閉鎖循環路が完成する。(放射線科医師)
- 8) 両側大腿動脈に挿入したカニューラシースのサイドアームから注入速度 5.5 ml/sec、注入量 40 ml で閉鎖循環下に骨盤動脈造影(isolated pelvic angiography)を行う。この時、同時に両側大腿静脈に挿入したカニューラシースのサイドアームから両側合わせて吸引速度 6 ml/sec で吸引する。(放射線科医師)
- 9) 閉鎖循環下骨盤動脈造影で腸腰動脈が骨盤外まで描出されないことと骨盤外の動脈系、特に腰動脈の描出(造影剤の流出)の有無をチェックし、描出がないことが確認されたらNIPPでの基本となる注入速度とみなすことができる。骨盤外への造影剤の流出が無ければ基本の灌流速度を注入速度:330 ml/min程度、吸引速度:355 ml/min程度とする(吸引速度—注入速度の差は25 ml/minを基本とする)。また、骨盤外への造影剤の流出が側復路(arterial collaterals or arterial anastomoses)を介して見られた場合は流入速度を下げ(下限は5.0 ml/sec)必要に応じて再度骨盤内閉鎖循環下骨盤動脈造影を行い、上記検討を行って注入速度を決定する。注入速度は注入圧の関係も考慮して最大6 ml/secまで可能であり、注入速度を早くしたい場合は希望の注入速度で再度閉鎖循環下骨盤動脈造影を行い、骨盤外動脈系との吻合の有無をチェックする。(放射線科医師)
- 10) 閉鎖循環下骨盤動脈造影で下大静脈のバルーンカテーテルが十分に膨張していることと骨盤内から骨盤外に流れる静脈側副血行路がないことを確認する。(放射線科医師)

・NIPP治療(手術室)

- 1) NIPPにおける注入速度が確定したらバルーンカテーテルとタニケットを全て解除し、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となる延長チューブで繋ぎ灌流システム(骨盤内閉鎖循環回路)を構築する。(臨床工学技士・医師)
- 2) 尿の色を確認し、透明になっていない場合は透明になるまで待機し、必要に応じて補液を増やす。(麻酔科医師・看護師)
(注)尿が透明になるまで待つのは腎尿細管の抗がん剤再吸収を防ぐため。
- 3) 尿の色が透明になったことが確認されたら、タニケットで再度両側大腿部を加圧して(通常250 mmHg)下肢への血流を遮断し、ポンプを作動させ骨盤内の灌流を開始する。(臨床工学技士)
- 4) 次に大動脈を再度バルーンカテーテルで遮断し、大動脈が遮断されたら、ポンプの注入速度より吸引速度を25 ml/min程度早く設定し、安定したら下大静脈をバルーンで閉塞して骨盤内を閉鎖循環下とする。このとき、骨盤外への造影剤の流出が無ければ基本の灌流速度を注入速度:330 ml/min程度、吸引速度:355 ml/min程度とする(吸引速度—注入速度の差は25 ml/minを基本とする)。(臨床工学技士・放射線科医師)

- 5) 薬剤投与循環システム内のリザーバタンクに抗がん剤を注入し、ポンプを用いて骨盤内に抗癌剤を注入、吸引する（30 分間）。最初の抗癌剤投与後すぐにインジコカルミンをリザーバタンクに投与して尿中に排出されるインジコカルミンの色をモニタリングすることで抗癌剤の骨盤外漏出を間接的に把握する。投与する間隔は NIPP 灌流後 0、5、10 分に総シスプラチン投与量を 3 等分した量をそれぞれ投与し、30 分間灌流を行う。（放射線科医師・看護師）
- 6) NIPP 治療中は尿量のチェックを行い、随時麻酔科医に報告し、10 ml/min 以下なら補液を増やし、必要に応じて利尿薬を投与する。（麻酔科医・看護師）
- 7) 薬剤投与循環終了後、直ちに薬剤除去循環システムへ切り替える。骨盤内閉鎖循環下に薬剤除去(300 ml/min 程度の速度で)を行い、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 分間行う。（臨床工学技士・放射線科医師）
- 8) 薬剤除去循環終了後、ヘパリン拮抗薬（プロタミン）を適当量投与して（麻酔科医師）ACT を術前に戻してから 4 本のカニューラシースを抜去、止血する（放射線科医師）。
- 9) 止血が確認された後、麻酔からの覚醒を行う。（麻酔科医師）
- 10) 患者を病棟に戻らせてから、ベッド上安静の時間は通常 6 時間とする。

【別添7】「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」の先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの（申請書類より抜粋）

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症：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 治療抵抗性の子宮頸癌	
I. 実施責任医師の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (放射線科)・不要
資格	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (日本インターベンショナルラジオロジー学会認定インターベンショナルラジオロジー (IVR) 専門医)・不要
当該診療科の経験年数	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (6) 年以上・不要
当該技術の経験年数	要 () 年以上・ <input type="checkbox"/> 不要
当該技術の経験症例数 注1)	<input checked="" type="checkbox"/> 実施者 [術者] として (3) 例以上・不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上・ <input type="checkbox"/> 不要]
その他 (上記以外の要件)	1) NIPP 治療の講習会を受けること。 2) 日本医大の指導のもと、実施責任医師が NIPP 治療を 3 例以上行うこと。
II. 医療機関の要件	
診療科	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (放射線科及び麻酔科及び産婦人科)・不要
実施診療科の医師数 注2)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要 具体的内容：日本インターベンショナルラジオロジー学会認定インターベンショナルラジオロジー (IVR) 専門医が 1 名以上、IVR 医として 2 名以上、経験年数得 6 年以上の麻酔科医 1 名、日本婦人科腫瘍学会認定医又は専門医 1 名以上
他診療科の医師数 注2)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 具体的内容：
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (臨床工学士・診療放射線技師)・不要
病床数	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (50 床以上)・不要
看護配置	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (10 対 1 看護以上)・不要
当直体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要 (放射線科あるいは救急部門)・不要
緊急手術の実施体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
院内検査 (24 時間実施体制)	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要・ <input type="checkbox"/> 不要 連携の具体的内容：
医療機器の保守管理体制	<input checked="" type="checkbox"/> 要・不要

倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：月に1回以上開催
医療安全管理委員会の設置	<input type="checkbox"/> 要・不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 症例以上）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件、例；遺伝カウンセリングの実施体制が必要 等）	1) IVR 専門医が実施する血管内治療が年間 100 例以上あること 2) 血管造影のための DSA 装置（Digital Subtraction Angiography）があること
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要（ 月間又は 症例までは、毎月報告）・ <input type="checkbox"/> 不要
その他（上記以外の要件）	

注 1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として（ ）例以上・不要」の欄に記載すること。

注 2) 医師の資格（学会専門医等）、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。