別紙3

（別添様式第３－１号）

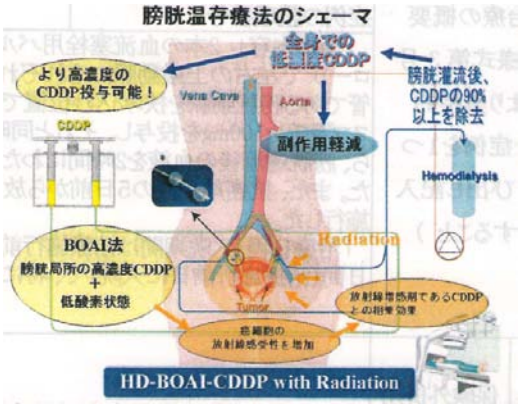
高度医療の名称	局所浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与法(BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療

適応症

年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた化学療法などの治療が不可能であると診断された、尿路上皮癌を組織型とする局所浸潤性膀胱癌(T2～T3/NO/MO)症例

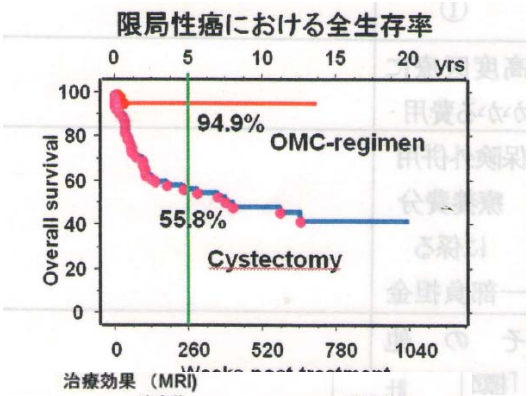
内容

（先進性）

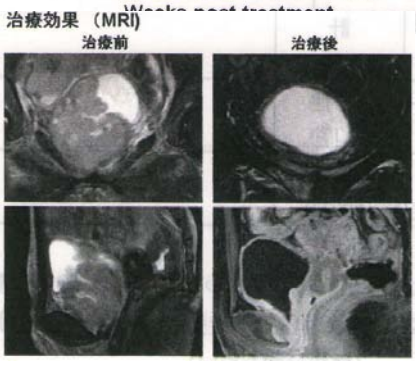


本治療法の特徴は、1)血流塞栓用バルーンが付属したカテーテルを用いて、血流遮断+抗癌剤の動脈内注入を行うことによって、腫瘍細胞は低酸素状態となるうえに、通常の静脈内投与に比較して、極めて高濃度の抗癌剤(シスプラチン)を腫瘍部位に局所的に送達するため、放射線照射との相乗効果にあいまって非常に高い殺細胞効果が発現すること、2)また、同時に内腸骨静脈内に設置した透析用カテーテルを通して膀胱潅流後の血液を透析膜を通して濾過することによって、人体にとって有害な非蛋白結合型シスプラチン(分子量約 300 で、クレアチニンと同程度であるため血液透析で除去できる)の95%以上が除去され、全身の副作用を殆どきたさず有効な治療効果を得ること、の2点を特徴とする膀胱温存治療である。本治療法は、高齢者や全身状態その他の理由で通常であれば根治が望めない患者に対しても根治の可能性をもたらす極めて画期的な先進治療であると思われる。

（概要）



2本の血流塞栓用バルーン付のカテーテルを両側の大腿動脈からのアプローチで左右の上殿動脈にそれぞれ挿入し、遠立側および近立側のバルーンが標的血管である膀胱動脈を挟み込む位置でバルーンを拡張・固定して、膀胱動脈に選択的に非常に高濃度のシスプラチンを投与する。またそれと同時に、内腸骨静脈に留置した透析用のカテーテルから膀胱還流後の血液を透析にかけることによって、シスプラチンの 95%を除去する。さらに、放射線照射治療を骨盤域に 50Gy(2Gy×25days)、膀胱各所に 10Gy 加えることによって、極めて高い殺細胞効果がもたらされる。



（効果）

これまで75歳以上、あるいは、sCr が 1.5 以上の腎機能低下を認める限局性浸潤性膀胱癌症例 28 例に本治療を施行し、奏効率は 93%を認めている。特に①腫瘍が T3 以下の限局性尿路上皮癌では 85.7%が CR に到達し、全例が最長 12 年の観察期間を経て腫瘍の再発、転移を認めなかったこと、また、②抗癌剤投与後全身の副作用を殆ど認めず、最高齢 98 歳の症例でも施行可能であったことは、本治療法が全身状態その他の理由で通常であれば根治が望めない患者や、対症療法しか選択肢がないと思われる患者に対しても根治の可能性をもたらす画期的な治療法であることを示唆する所見である。さらには、年齢や腎機能などの制限のない一般症例 62 例における治療成績においても、約 9 割の症例に CR が得られ、標準治療である膀胱全摘術に比較して、全生存率において勝っていることは、これらの所見を裏付けるものである。

（高度医療に係る費用）

18 万円

申請（調整）医療機関	大阪医科大学附属病院
協力医療機関	

【別添】「局所浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与法（BOAI）、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療」の被験者の適格基準及び選定方法（申請書類より抜粋）

【対象】

年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた全身化学療法などの治療が不可能であると診断され、尿路上皮癌を組織型とする局所浸潤性膀胱癌（T2～T3/N0/M0）症例

【選択基準】

以下の条件をすべて満たす症例。

(1) 病理組織学的に尿路上皮癌を組織型とする膀胱癌と確認された症例。

(2) 年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた化学療法などの治療が不可能であると診断された症例

(3) cTNM 分類：T2-T3, N0, M0 の症例。

(4) 来院時の全身状態が ECOG の基準で PS 0-2 の症例。

(5) 下記の基準を満たす症例。

1. 肝；AST 施設基準値上限 2.5 倍以下 総ビリルビン値：施設基準値上限 2 倍以下範囲内
2. 心；治療に不応性の心不全を有しない症例
3. 骨髄；白血球数：3,000/μL 以上
   好中球数：1,500/μL 以上
   ヘモグロビン値：10g/dL 以上
   血小板数：100,000/μL 以上の症例

(6) 本試験の実施について患者本人に文書により同意が得られている症例。

【除外基準】

(1) 膀胱癌に対する何らかの全身治療（放射線療法、化学療法など）を行った症例。

(2) 試験実施に重大な支障をきたすと試験担当医師が判断した合併症を有する（コントロール不良の糖尿病を含む）症例。

(3) 活動性の重複癌のある症例。

(4) 妊婦、授乳婦、妊娠の意思がある女性患者

(5) その他、試験担当医師が本試験に不適当と判断した症例。

先進医療評価用紙（第 1-2 号）

先進技術としての適格性

先進医療の名称	局所浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与法（BOAI）、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療
社会的妥当性（社会的倫理的問題等）	(A.) 倫理的問題等はない。 B. 倫理的問題等がある。
現時点での普及性	A. 罹患率、有病率から勘案して、かなり普及している。 B. 罹患率、有病率から勘案して、ある程度普及している。 (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、 (A.) 大幅に効率的。 B. やや効率的。 C. 効率性は同程度又は劣る。
将来の保険収載の必要性	(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。 （　　） B. 将来的に保険収載を行うべきでない。
総評	総合判定：　(適)　・　否 コメント：

備考　この用紙は，日本工業規格 A 列 4 番とすること。医療機関名は記入しないこと。

平成２３年２月１４日

「局所浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与法（BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療（高度医療整理番号019)」の有効性・安全性にかかる評価について

高度医療評価会議
座長　猿田　享男

大阪医科大学附属病院から申請のあった新規技術について、本会議で安全性・有効性について検討を行い、その結果を以下の通りとりまとめたので報告いたします。

１．高度医療の概要

高度医療の名称：局所浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与法（BOAI）、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療
適応症：年齢、腎機能低下などの基礎疾患、あるいは、その他の理由で、膀胱全摘術、および、抗癌剤を用いた化学療法などの治療が不可能であると診断された､尿路上皮癌を組織型とする局所浸潤性膀胱癌（T2～T3/N0/M0）症例
（先進性）本治療法の特徴は、１）血流塞栓用バルーンが付属したカテーテルを用いて、血流遮断＋抗癌剤の動脈内注入を行うことによって、腫瘍細胞は低酸素状態となるうえに、通常の静脈内投与に比較して、極めて高濃度の抗癌剤（シスプラチン）を腫瘍部位に局所的に送達するため、放射線照射との相乗効果にあいまって非常に高い殺細胞効果が発現すること、２）また、同時に内腸骨静脈内に設置した透析用カテーテルを通して、膀胱潅流後の血液を透析膜を通して濾過することによって、人体にとって有害な非蛋白結合型シスプラチン(分子量約300で､クレアチニンと同程度であるため血液透析で除去できる)の95%以上が除去され、全身の副作用を殆どきたさず有効な治療効果を得ること、の２点を特徴とする膀胱温存治療である。本治療法は、高齢者や全身状態その他の理由で通常であれば根治が望めない患者に対しても根治の可能性をもたらす極めて画期的な先進治療であると思われる。 （概要）2本の血流塞栓用バルーン付のカテーテルを両側の大腿動脈からのアプローチで左右の上殿動脈にそれぞれ挿入し､遠位側および近位側のバルーンが標的血管である膀胱動脈を挟み込む位置でバルーンを拡張・固定して、膀胱動脈に選択的に非常に高濃度のシスプラチンを投与する。また、それと同時に､内腸骨静脈に留置した透析用のカテーテルから､膀胱還流後の血液を透析にかけることによって、シスプラチンの95%を除去する。さらに、放射線照射治療を骨盤域に50Ｇｙ(2Gy x 25days)、膀胱局所に10Gy加えることによって、極めて高い殺細胞効果がもたらされる。 （効果）これまで、75歳以上、あるいは、sCrが1.5以上の腎機能低下を認める限局性浸潤性膀胱癌症例28例に本治療を施行し、奏効率は93%を認めている。特に①腫瘍がT3以下の限局性尿路上皮癌では85.7%がCRに到達し、全例が最長12年の観察期間を経て腫瘍の再発、転移を認めなかったこと、また、②抗癌剤投与後全身の副作用を殆ど認めず、最高齢98歳の症例でも施行可能であったことは、本治療法が全身状態その他の理由で通常であれば根治が望めない患者や､対症療法しか選択肢がないと思われる患者に対しても根治の可能性をもたらす画期的な治療法であることを示唆する所見である。さらには、年齢や腎機能などの制限のない一般症例62 例における治療成績においても、約9割の症例にCR が得られ、標準治療である膀胱全摘術に比較して、全生存率において勝っていることは、これらの所見を裏付けるものである。 （高度医療に係る費用）18万円

申請医療機関	大阪医科大学附属病院
協力医療機関	なし

２．高度医療評価会議における審議概要

① 開催日時：平成 22 年 1 月 29 日(火)　10：30～12：30
（第 13 回　高度医療評価会議）

② 議事概要
大阪医科大学附属病院から申請のあった新規高度医療技術について、申請書を基に、安全性・有効性等に関する評価が行われた。
その結果、当該技術を「条件付き適」とし、本会議にて指摘された条件が適切に反映されたことが確認できれば了承とし、先進医療専門家会議に報告することとした。

（本会議におけるコメント）
別紙第 13 回高度医療評価会議資料 2-4 参照

（会議終了後におけるコメント）
別紙申請医療機関からの回答書参照

３．高度医療評価会議での検討結果
大阪医科大学附属病院からの新規技術（局所浸潤性膀胱癌症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与法（BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療）に関して、高度医療評価会議は、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高度医療として妥当であると判断した。

高度医療　評価表（番号 019　）

評価委員　主担当：山本
副担当：山口　副担当：佐藤　技術委員：出口

高度医療の名称	高齢者、および、腎機能低下症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与法（BOAI)、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療
申請医療機関の名称	大阪医科大学附属病院
医療技術の概要	血流塞栓用バルーンが付属したカテーテルを用いて、血流遮断＋抗癌剤の動脈内注入を行うことによって、腫瘍細胞は低酸素状態となるうえに、通常の静脈内投与に比較して、極めて高濃度の抗癌剤（シスプラチン）を腫瘍部位に局所的に送達するため、放射線照射との相乗効果にあいまって非常に高い殺細胞効果が発現すること。また、同時に内腸骨静脈内に設置した透析用カテーテルを通して、膀胱潅流後の血液を透析膜を通して濾過することによって、人体にとって有害な非蛋白結合型シスプラチンの 95%以上が除去され、全身の副作用を殆どきたさず有効な治療効果を得ること、の２点を特徴とする膀胱温存治療である。

【実施体制の評価】　評価者：山口

１．実施責任医師等の体制	適　・　不適
２．実施医療機関の体制	適　・　不適
３．医療技術の有用性等	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。)

対象を 75 歳以上、あるいはクレアチニン 1.5mg 以上としているが、むしろ正常腎機能の患者を対象に、本法の有効性を検証すべきではないか。有効性が検証された後に、腎機能低下、高齢者などにおける安全性を検証する試験を行うのがよいのではないか。

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。)

【実施体制の評価】　評価者：出口

１．実施責任医師等の体制	適　・　不適
２．実施医療機関の体制	適　・　不適
３．医療技術の有用性等	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。） 有用な技術である。 安全性についても重篤な有害事象は認められない。	
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。）	

【倫理的観点からの評価】評価者：佐藤

４．同意に係る手続き、同意文書	適　・　不適
５．補償内容	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。） 説明文書・同意書は、必要な事項は網羅されている。 問い合わせ先についても、泌尿器科教室のほか、病院医療相談部が上げられており、患者相談等の体制も適切と思われる。 （患者相談等の対応が整備されているか、についても記載下さい。）	
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。）	

【プロトコールの評価】　評価者：山本

６．期待される適応症、効能及び効果	適　・　不適
７．予測される安全性情報	適　・　不適
８．被験者の適格基準及び選定方法	適　・　不適
９．治療計画の内容	適　・　不適
１０．有効性及び安全性の評価方法	適　・　不適
１１．モニタリング体制及び実施方法	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	適　・　不適
１３．試験に係る記録の取扱い及び管理・保存方法	適　・　不適
１４．患者負担の内容	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	[適] ・ 不適
１６．個人情報保護の方法	[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。)

・治療法の選択方法を患者の自由意志で決定する一方で、目標症例数が、試験群とコントロール群が 1 対 1 とされている。2 つの治療法のモダリティが異質であるため、無作為化割付は困難が予想され、患者の意思に任せることについては受容するが、その場合 1 対 1 の比率には到底ならないことが予想される。そのため、症例数が試験群に大きく偏ることをあらかじめ仮定して、症例数設定等を行う必要がある。もしくは、単一群のオープン試験として、コントロールを他の研究やデータベースから引用するなどの工夫が必要と思われる（生物統計家の意見も必要)。

・盲検化ができないため、有効性・安全性の評価の信頼性を担保するためには、評価担当者の独立性が重要である。現在の効果・安全性評価委員は、研究会組織や試験実施責任者・担当者が含まれており、独立性が保てない構造である。国際的に高い信頼を得るためにも評価メンバーの再考を求める。

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。)

・上記の指摘内容について修正すること。

・(整備事項)

「試験実施要綱」の付録 1 から 12（各種報告書類）に、患者イニシャル、カルテ番号、生年月日、身長、年齢等の個人情報記載欄がある。個人情報保護の観点から、これらの情報はマスキングされるべきであり、症例登録後は個々の症例に関する情報は登録番号のみで管理されることが望ましい。

【総評】（主担当の先生が御記載ください。）

総合評価	適	[条件付き適]	継続審議	不適
予定症例数	110 例	予定試験期間	4 年	

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。)

・上記の指摘および委員会の議論で生じた指摘について修正すること。

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。）

・有用な技術と思われるため、体制を適切に整備して実施していただきたい。

第 13 回高度医療評価会議・書面コメント

神戸学院大学法学部　佐藤　雄一郎

本日の会議を欠席させていただきますため、以下の審査（倫理的観点から）の結果を書面で提出させていただきます。

１．名称および申請者：高齢者、および、腎機能低下症例に対する血液透析併用バルーン塞栓動脈内抗癌剤投与法（BOAI）、および、放射線療法による集学的膀胱癌治療（大阪医科大学附属病院）

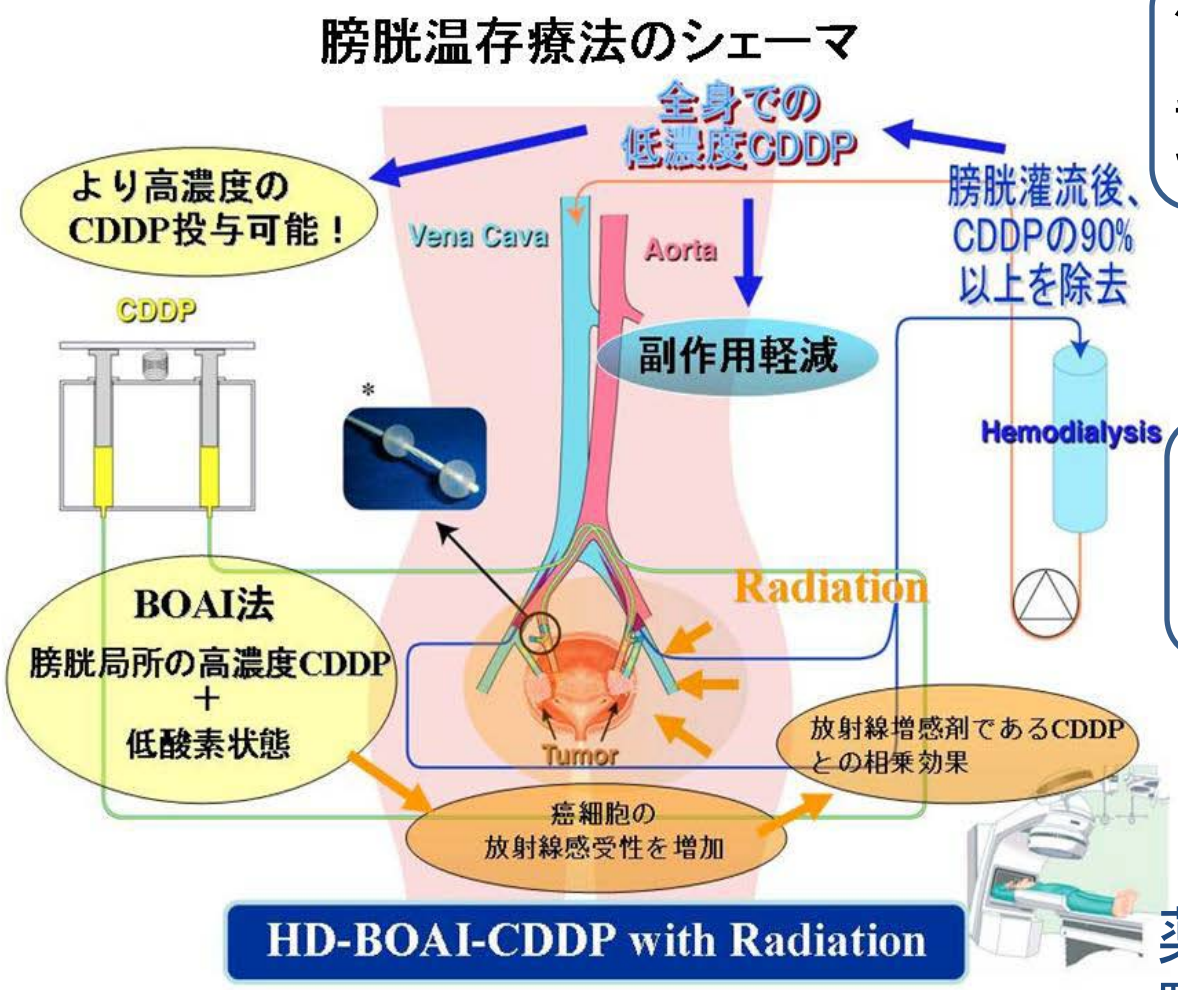
２．評価結果およびコメント
同意に係る手続き、同意文書　適
同意文書は、比較的わかりやすくできていると考えた。説明すべき事項（丸数字など*）も網羅されている。
* ただし、最終的な説明文書では、丸数字は削除されるものと理解した。

補償内容　適
抗がん剤を用いる臨床研究であり、また、患者にメリットがあることも考えると、健康被害に対して金銭補償を行わないことはやむを得ないと考える。なお、健康被害に対しては速やかに適切な治療がなされるものと理解した。

また、問い合わせ先についても、泌尿器科教室のほか、病院医療相談部が上げられており、患者相談等の体制も適切と思われる。

以上です。ご審議のほど、よろしくお願い申し上げます。

進行膀胱癌の集学的治療（膀胱温存）
（抗癌剤シスプラチン動脈注射＋透析による回収）



シスプラチン
動脈注射（適応外）

➡後発品のため
治験されない

透析膜の
適応外使用

➡透析による
腎不全予防

薬と機器を組み合わせた
臨床試験：企業治験困難

シスプラチン：腎不全のリスクあり